

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表.....	4
2.5 臨床に関する概括評価.....	6
1 製品開発の根拠.....	6
1.1 薬理学的分類.....	6
1.2 予定される効能効果.....	6
1.3 剤形、投与経路及び用法・用量.....	6
1.4 科学的背景及び根拠.....	6
1.4.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症.....	6
1.4.2 現在利用可能な治療法.....	7
1.4.3 アンメット・メディカル・ニーズ.....	7
1.4.4 ラブリズマブ.....	8
1.5 ラブリズマブ臨床開発プログラム.....	9
1.6 規制当局との協議の経緯.....	10
2 生物薬剤学に関する概括評価.....	13
2.1 剤形.....	13
2.2 組成.....	13
2.3 絶対的バイオアベイラビリティ及びバイオアベイラビリティに影響を及ぼす製剤 因子.....	13
2.4 生体試料分析法.....	13
3 臨床薬理に関する概括評価.....	15
3.1 ラブリズマブの薬理学及び PK-PD 関係の特性を明らかにするための評価項目.....	15
3.2 ラブリズマブの薬物動態.....	15
3.3 薬力学.....	18
3.3.1 ラブリズマブの遊離 C5 に対する結果.....	18
3.3.2 第 III 相試験におけるラブリズマブの体重に基づく用法・用量を裏付ける薬物動 態・薬力学の結果.....	20
3.3.3 曝露量－反応関係に基づく安全性.....	20
3.4 免疫原性.....	21
4 有効性の概括評価.....	22
4.1 試験デザイン、被験者集団及び評価項目の選択.....	22
4.1.1 試験デザイン.....	22
4.1.2 被験者集団.....	23
4.1.3 評価項目.....	23
4.2 第 III 相試験の有効性の結果.....	24
4.2.1 補体阻害剤治療未経験患者での結果.....	27
4.2.2 エクリズマブ治療経験のある患者での結果.....	27
4.2.3 効果の持続性.....	28
4.2.4 日本人被験者での有効性.....	28
4.3 有効性の結論.....	29

5	安全性の概括評価.....	30
5.1	有害事象.....	30
5.2	副作用.....	31
5.3	髄膜炎菌感染症のリスク.....	31
5.4	免疫原性.....	32
5.5	特別な患者集団での安全性.....	32
5.6	長期安全性.....	33
5.7	日本人被験者での安全性.....	33
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	34
6.1	ベネフィット.....	34
6.2	リスク.....	34
6.3	推奨用量の妥当性.....	35
6.4	ベネフィットとリスクに関する結論.....	35
7	参考文献.....	36

LIST OF TABLES

Table 1:	体重に基づくラブリズマブの用法・用量.....	6
Table 2:	ラブリズマブ静注用 10 mg/mL 製剤の組成.....	13
Table 3:	健康成人被験者及び PNH 患者を対象とした臨床試験での PK、PD 及び有効性の評価項目.....	15
Table 4:	ラブリズマブ投与を受けた PNH 患者での副作用（器官別大分類別及び基本語別）.....	31

LIST OF FIGURES

Figure 1:	ラブリズマブの 8 週に 1 回の投与対エクリズマブの 2 週に 1 回の投与.....	8
Figure 2:	ラブリズマブの PNH 臨床開発プログラム.....	10
Figure 3:	ラブリズマブ濃度－時間プロファイル（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）.....	16
Figure 4:	血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイル（ALXN1210-PNH-301 試験）.....	19
Figure 5:	血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイル（ALXN1210-PNH-302 試験）.....	19
Figure 6:	PNH 患者を対象とした臨床試験で用いた相互に関連する一連の評価項目.....	23
Figure 7:	主要評価期間中の Co-primary 評価項目及び主な副次評価項目のフォレストプロット－最大の解析対象集団（ALXN1210-PNH-301 試験）.....	25
Figure 8:	主要評価期間中の主要評価項目及び主な副次評価項目のフォレストプロット－最大の解析対象集団（ALXN1210-PNH-302 試験）.....	26

2.5 臨床に関する概括評価
ラブリズマブ(ALXN1210) - PNH

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	—
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
BLA	biologics license application	—
BTH	breakthrough hemolysis	—
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	—
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
cRBC	chicken red blood cell	ニワトリ赤血球
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C5	complement component 5	補体第 5 成分
C _{trough}	minimum observed serum concentration	最低血清中濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOI	end of infusion	—
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer	—
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	—
FcRn	Fc receptor	ヒト新生児型 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IV	intravenous(ly)	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDH-N	normalization of lactate dehydrogenase levels	乳酸脱水素酵素の正常化
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NAb	neutralizing antidrug antibody	抗薬物中和抗体
NIM	noninferiority margin	非劣性マージン
PD	pharmacodynamics	薬力学
PIG-A	phosphatidylinositol glycan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価
ラブリズムブ(ALXN1210) - PNH

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
TA	transfusion avoidance	—
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療薬投与下に発現した有害事象
$t_{\max}$	time to maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_c	central volume of distribution (compartmental model)	中心コンパートメントの分布容積（コンパートメントモデル）
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 薬理学的分類

ラブリズマブ (ALXN1210) は、補体経路の変換酵素により活性化される補体第 5 成分 (C5) に結合してその活性化を阻害するヒト化モノクローナル抗体である。

1.2 予定される効能効果

予定されるラブリズマブの効能効果は、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) である。

1.3 剤形、投与経路及び用法・用量

PNH の成人患者 (18 歳以上) に対するラブリズマブの推奨される用法・用量は、初回投与に引き続き 2 回目以降の投与量を静脈内投与することで構成される。1 回あたりの投与量は [Table 1](#) を参考にする。2 回目以降の投与量の投与は、初回投与量の投与 2 週間後から、8 週に 1 回の間隔で行う。投与スケジュールは、予定投与日の前後 7 日の範囲での時折の変更は許容されるが (ラブリズマブの最初の 2 回目以降の投与量投与を除く)、以降の投与は従来のスケジュールに従って行うべきである。エクリズマブからラブリズマブに切り替える場合は、エクリズマブの最後の投与から 2 週間後にラブリズマブの初回投与量を投与し、その 2 週間後に 2 回目以降の投与量の投与を開始、その後は 8 週に 1 回の間隔で 2 回目以降の投与量を投与する。

Table 1: 1 回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2 回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

1.4 科学的背景及び根拠

ラブリズマブは、PNH の治療薬としてアレクシオン社が開発したヒト化モノクローナル抗体である。PNH は極めて稀な、進行性の生命を脅かす深刻な後天性の溶血性疾患である。ラブリズマブは長い投与の合間を通して、終末補体活性を急速、完全かつ持続的に阻害することで、血管内溶血のリスクを最小化するように設計されたものである。ラブリズマブの活性は補体第二経路の誘導又は抑制には関与しない。ラブリズマブは、エクリズマブと類似した安全性プロファイルを維持しながら、薬物動態 (PK) のトラフ回数がエクリズマブより少なくなるよう PK/薬力学 (PD) プロファイルが改良されており、PNH 患者における治療効果の向上、並びに治療負荷の軽減が期待される。

1.4.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症

PNH (ICD-10 分類 : D59.5) は極めて稀な、進行性の生命を脅かす深刻な疾患であり、制御不能な補体活性化により血管内溶血及び血栓形成傾向が惹起され、これを主因とした全身性の合併症が生じる ([Brodsky 2014](#); [Brodsky 2015](#))。診断時の年齢の中央値は 30 歳代前半である ([Schrezenmeier 2014](#); [Socie 1996](#))。PNH の有病率は全世界で 100 万人当たり 15.9 症例と推定されており、欧米諸国よりもアジアで高いとされている ([Hill 2017](#); [Hill 2006](#))。日本での PNH の有病

率は 100 万人当たり約 3.6 症例と推定されている (大野 2000)。

PNH の病態の主体は補体介在性溶血である。PNH は、本来、細胞表面上に存在する主要な終末補体制御因子である CD55 及び CD59 がホスファチジルイノシトールグリカンクラス A (PIG-A) 遺伝子の体細胞 (後天的) 突然変異により欠損することに起因する (Hill 2013)。細胞表面上にこれらの終末補体制御因子が存在しないことにより、補体第二経路が持続的に活性化され、慢性的な血管内溶血が起こる。さらに、血管内溶血により遊離ヘモグロビンが放出され、その結果、一酸化窒素の消費と平滑筋細胞の持続的な収縮が生じ、重度の血栓塞栓症のリスクが増大する。慢性的な重症貧血も頻繁に発現する。また、感染、外傷又は身体運動に伴い補体活性化が亢進することにより、病態が増悪する可能性が常にある (Brodsky 2017; Risitano 2012; Sharma 2015)。補体介在性の血管内溶血を評価する上で最も優れた直接的指標は乳酸脱水素酵素 (LDH) である (Canalejo 2014; Dale 1972; Hill 2010; Parker 2005)。

PNH 患者の罹病及び死亡のリスクは著しく高く、エクリズマブが利用可能になる前では、PNH 患者の診断後 5 年経過時点の死亡率は、複数のコホートで約 35% であり、診断後の生存期間の中央値は 10 年であった (Peffault de Latour 2008; Hillmen 1995; Socie 1996)。PNH 患者の主な死因は血栓塞栓事象であり、血栓塞栓事象に続発して、肺高血圧症、及び重要な臓器 (肝臓、腎臓、脳、腸管など) の末期臓器不全が生じる (Hill 2013)。PNH 患者ではこうした望ましくない病態の経過をたどるため、生活の質が低下する。すなわち、消耗性の疲労、慢性疼痛、身体機能の低下、息切れ (呼吸困難)、腹痛、勃起不全といった症状のほか、抗凝固療法又は輸血や透析を受けるため頻繁に治療介入や入院を繰り返すことで、自活が困難になったり社会的に孤立したりする場合がある (Hill 2007; Hill 2010)。

1.4.2 現在利用可能な治療法

PNH 治療薬として唯一承認を取得しているエクリズマブ (ソリリス[®]) は 2007 年に欧州連合及び米国で承認され、続いて日本 (2010 年承認) を含む世界の多くの国々で承認されている。エクリズマブは、終末補体カスケードの C5 を特異的に標的とする選択的なヒト化モノクローナル抗体であり (Rother 2007)、補体活性化反応における C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害する (Matis 1995)。

成人 PNH 患者に対するエクリズマブの用法・用量として、導入用量 600 mg を週 1 回の間隔で 4 週間静脈内投与し、第 5 週及びそれ以降は 2 週に 1 回の間隔で 2 回目以降の投与量 900 mg を静脈内投与することが推奨されている。

1.4.3 アンメット・メディカル・ニーズ

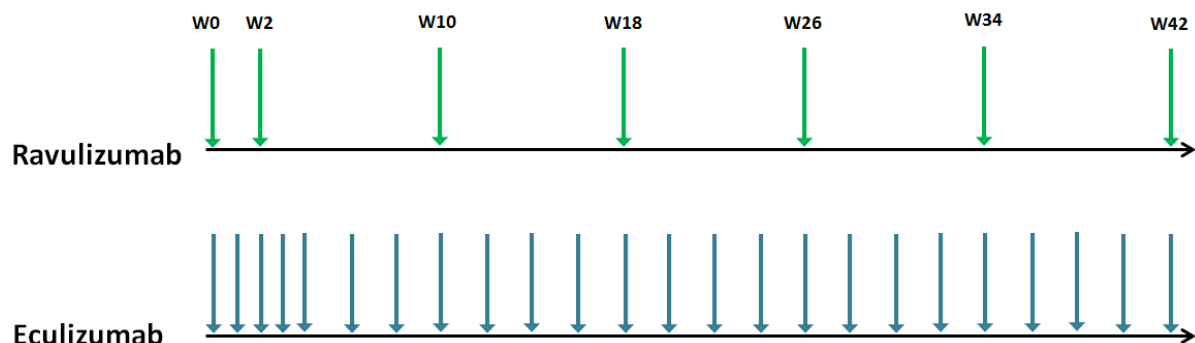
PNH を効果的に治療するには、終末補体活性を急速、完全かつ持続的に阻害して、溶血を抑制し血栓症を予防する必要がある。エクリズマブは、PNH 患者の治療パラダイムに変革をもたらし、PNH 患者の余命を延ばした。しかし、エクリズマブの治療を受けた一部の患者では、C5 が十分に阻害されず、ブレイクスルー溶血 (Brodsky 2017) のリスクや、血栓塞栓事象の発現リスクが再び高まることで、生命を脅かす PNH 関連症状のリスクが残る (Hill 2013)。そのため、全ての PNH 患者で投与の合間を通して溶血を完全に抑制するような治療法が求められている。

エクリズマブの治療では頻回の (2 週に 1 回) 静脈内投与が必要となるが、PNH は慢性疾患であるため、エクリズマブの用法・用量は患者に大きな負担をかける可能性があり、治療のために仕事や学校を休むことを余儀なくされ、旅行などのライフイベントも治療に合わせて慎重に計画

する必要がある。

ラブリズマブは、包括的なモデリング及びシミュレーション解析に基づいて、より長い投与の合間を通して有効濃度を維持することができるよう設計された。8 週に 1 回投与する用法・用量は、患者負担を軽減する。また、エクリズマブ治療では補体阻害が不完全となるリスクがあるが、ラブリズマブは PK のトラフ回数がより少なく、本リスクを最小限に抑えることができる。エクリズマブ治療では 1 年間に 26 回の投与が必要となるのに対し、ラブリズマブ治療では 1 年間に 6 回と投与回数が減る (Figure 1)。これにより、仕事や学校を休む回数が減り、生活の質が改善され、治療アドヒアランスの向上、及び治療アクセシビリティの改善につながる。

Figure 1: ラブリズマブの 8 週に 1 回の投与対エクリズマブの 2 週に 1 回の投与



ラブリズマブは投与頻度を減らし、ブレイクスルー溶血のリスクを低減させるというニーズを満たす。ラブリズマブは、効果的な補体阻害作用を直ちに発揮し、初回投与の終了時点で終末補体を完全に阻害する。ラブリズマブは血清中半減期が長く、エクリズマブと比較して薬理活性がより持続するため、2 回目以降の投与量の投与頻度を減らすことが可能となる。さらに、ラブリズマブの用法・用量は、体重に基づく投与法を採用することにより、成人の体重のばらつきによる曝露量の変動を減らすことができるように最適化されており、4 倍長い投与間隔でも投与の合間を通して急速、完全かつ持続的な C5 阻害を実現する。このように PNH 患者に最適化された用法・用量でラブリズマブを投与することにより、完全な C5 阻害が常に得られると考えられる。ラブリズマブのこの 8 週に 1 回の投与によって薬力学的効果の改善と少ないトラフ回数が実現するとともに、ブレイクスルー溶血とそれに伴う深刻な転帰の潜在リスクを低減することが期待され、それにより患者の全般的な健康状態及び生活の質が向上することが期待される。

1.4.4 ラブリズマブ

ラブリズマブは、448 個のアミノ酸からなる 2 本の同一の H 鎖と 214 個のアミノ酸からなる 2 本の同一の L 鎖で構成されるヒト化モノクローナル抗体で、分子量は約 148 kDa である (M 2.4)。ラブリズマブの定常領域には、ヒト L 鎖定常領域 (κ 鎖) 及びタンパク質改変「IgG2/4」H 鎖定常領域が含まれる。

H 鎖の CH1 ドメイン、ヒンジ領域、及び CH2 ドメインの最初の 5 つのアミノ酸は、ヒト IgG2 のアミノ酸配列と一致する。CH2 ドメインの 6 番目から 36 番目まで (ヒト IgG2 及びヒト IgG4 の両方のアミノ酸配列と共通)、CH2 ドメインの残りの領域及び CH3 ドメインは、ヒト IgG4 のアミノ酸配列と一致する。ヒト C5 結合部位を形成する H 鎖及び L 鎖の可変領域は、マウス由来相補性決定領域が接合されたヒトフレームワーク領域で構成される。

ラブリズマブは、補体タンパク C5 に高い親和性を有し、特異的に結合する終末補体阻害剤であり、C5a（炎症誘発性アナフィラトキシン）及び C5b [終末補体複合体（C5b-9）の開始サブユニット] への開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を阻害する。ラブリズマブは、C5 に特異的に結合することで、微生物のオプソニン化及び免疫複合体の除去に不可欠な補体経路活性化の初期段階を保持しつつ、終末補体を介した炎症、細胞活性化及び細胞溶解を抑制する。

本作用機序は、制御不能な補体活性化が関与する PNH の治療にラブリズマブを使用することの根拠となっている。PNH 患者では、ラブリズマブ治療により補体介在性血管内溶血が抑制される。

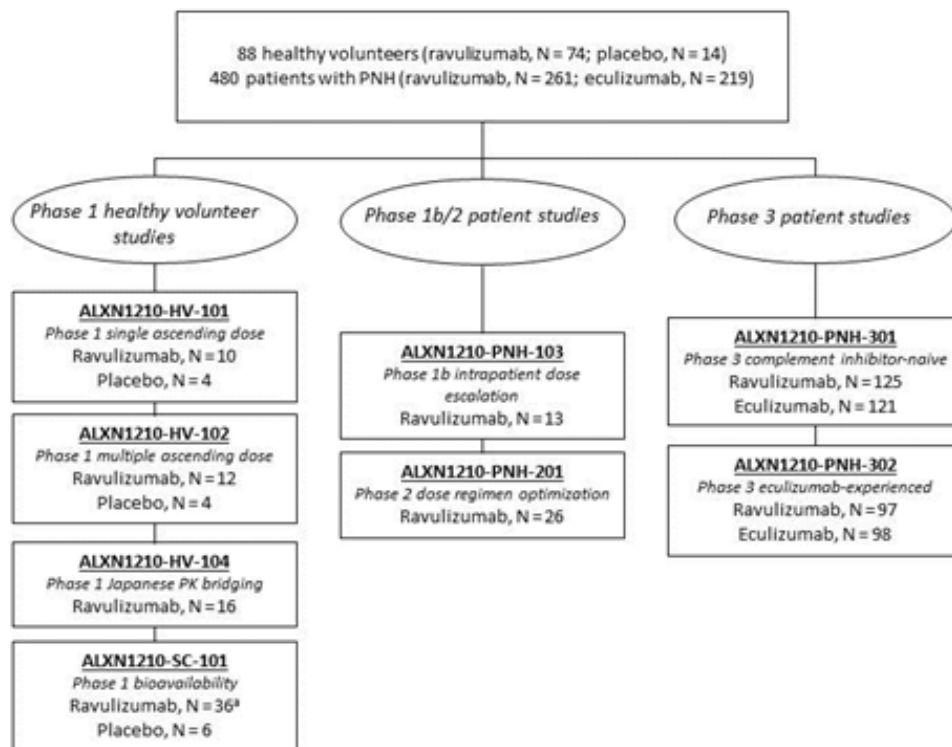
ラブリズマブは、pH 6.0 で C5 と解離しヒト新生児型 Fc 受容体（FcRn）と結合するように特別に設計された（通常 pH 7.4 である血管内腔では、C5 との結合にほとんど影響しない）。その結果、ピノサイトーシス後の初期エンドソームの酸性環境下で、抗体と C5 の複合体の解離が促進する。これにより、遊離抗体は FcRn の働きにより初期エンドソームから血管コンパートメントへと戻されてリサイクルされ、その結果、ラブリズマブの終末相半減期が長くなる。

ラブリズマブの投与法は、初回投与後に治療濃度域で定常状態に到達するように最適化されており、その結果、ラブリズマブは効果的な補体阻害作用を直ちに発揮し、初回投与の終了時点で終末補体を完全に阻害する。血清中半減期が長くなり、薬理活性が持続することで、8 週に 1 回の投与が可能となる。

1.5 ラブリズマブ臨床開発プログラム

ラブリズマブの臨床開発プログラムは、投与頻度がより少ない用法・用量で（エクリズマブの 2 週に 1 回の投与に対して、ラブリズマブでは 8 週に 1 回の投与）ラブリズマブを投与したときに、エクリズマブの有効性及び安全性を保持し、かつ不完全な C5 阻害に伴うブレイクスルー溶血のリスク低減を評価できるよう設計された。PNH での臨床開発プログラムは、実施中又は完了した臨床試験 8 試験から構成される。8 試験の内訳は、健康被験者 88 例を対象とした 4 試験、及び PNH 患者 480 例を対象とした 4 試験である（Figure 2; 詳細は M 5.2 を参照）。

Figure 2: ラブリズマブの PNH 臨床開発プログラム



Note: In Study ALXN1210-SC-101 ravulizumab/placebo were administered by either IV or SC route.

a Ravulizumab SC, N = 24; ravulizumab IV, N = 12.

Abbreviations: IV = intravenous; SC = subcutaneous

本申請時点で、PNH 患者を対象としたラブリズマブの臨床試験 4 試験の全てにおいて主要評価期間が完了している。長期安全性及び有効性データを得るための継続期間を実施中である。全 4 試験の主要評価期間で得られた有効性の結果は、臨床的有効性の概要 (M 2.7.3)、及び M 5 の個々の治験総括報告書 (CSR) に記載している。第 III 相試験の主要評価期間で得られた安全性の結果は M 5 の個々の CSR に、第 Ib 相及び II 相試験の 20 年 月までに得られた追加の長期安全性データは臨床的安全性の概要 (M 2.7.4) に記載している。

全ての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準を遵守するアレクシオン社の標準業務手順書に従って実施した。全ての試験は、倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。試験は、全ての被験者から同意を得て、試験実施時に適用されていた版のヘルシンキ宣言を遵守して実施した。規制上の承認は、関連する規制当局から取得した。

1.6 規制当局との協議の経緯

規制当局との協議の議事録は、M 1.13 に添付した。

米国

以下の一連の米国食品医薬品局 (FDA) との協議を経て、ラブリズマブの臨床開発プログラムに関して合意が得られた。

- 20 年 月 日に申込みを行った臨床パートに関する Type C Meeting (書面回答) では、PNH 患者を対象とする が確認された。

2.5 臨床に関する概括評価 ラブリズマブ(ALXN1210) - PNH

- 20 年 月 日に Type B End of Phase 2 Meeting を実施し、ラブリズマブの第 III 相開発プログラムについて協議した。この Meeting で、 の治療に対しては PNH 患者を対象とした について合意が得られた。
- 2 回目の Type C Meeting の書面回答を 20 年 月 日に受領し、輸血回避に対する治療効果を評価するために輸血歴に関する感度分析を実施する提案を含め、Type B End of Phase 2 Meeting で FDA と協議した第 III 相試験デザインの構成要素について確認した。FDA の書面回答では、 することでベネフィット・リスクを評価できると考えらえる旨の助言を得た。 も FDA から提案された。ALXN1210-PNH-301 試験には FDA からの助言を幅広く取り入れ、また FDA から提案されたとおり、エクリズマブ治療を受けている患者を対象とした別の第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-302 試験) を 2017 年に開始した。

20 年 月 日に、医薬品の原薬・製剤の化学・製造及びその品質管理 (CMC) の議題に特化した Type B pre-Biologics Licensing Application (BLA) Meeting を実施した。20 年 月 日に Type B (pre-BLA) Meeting を実施し、BLA 案の臨床パートについて協議した。

欧州連合

同様に、PNH 及び aHUS について欧州医薬品庁 (EMA) により 4 件の試験計画作成支援 (protocol assistance) が実施された。このうち、PNH を予定効能効果とするラブリズマブの開発に関連するものは以下のとおりである。

- PNH を予定効能効果とする全体的な開発計画について 20 年 月 日付け最終助言書簡
- 品質パート開発及び有意なベネフィットの実証について 20 年 月 日付け最終助言書簡

これらの協議の結果、PNH でのラブリズマブの

から合意が得られた。

からの助言を取り入れた。

Rapporteur (スペイン) 及び Co-Rapporteur (ハンガリー) との Pre-Submission Meeting を 20 年 月 日及び 月 日にそれぞれ実施した。両当局からの助言を申請資料の作成時に取り入れた。

日本

国内における PNH 患者及び aHUS 患者を対象としたラブリズマブの臨床開発計画に関して、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と対面助言を実施し、ラブリズマブの開発に向けた全体的なアプローチについて PMDA より合意を得た。

ALXN1210-PNH-301 試験の開始に先立ち、試験開始の根拠、試験デザイン、提出予定の臨床データパッケージの適切性を確認するため、PMDA との 相談を 20 年 月 日

2.5 臨床に関する概括評価

ラブリズマブ(ALXN1210) - PNH

に実施した。[REDACTED]
[REDACTED]について PMDA より合意を得た [REDACTED]の適切性
に関しては、[REDACTED] [REDACTED]するよう
PMDA から提案された。

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日には、ALXN1210-PNH-302 試験の開始に先立ち、事前相談を実施し、計画した試験の安全性について PMDA から合意を得た。[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]よう PMDA から要請を受けた。

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日の申請前相談では、製造販売承認申請データパッケージについて協議し、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]を用いることで受入れ可能であることを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 剤形

ラブリズマブの製剤は、10 mg/mL のラブリズマブを含有する溶液であり、単回使用バイアルで供給される。投与時は、市販の静脈内投与用生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液、各国薬局方）で希釈して用いる。

2.2 組成

静脈内投与用のラブリズマブ（ラブリズマブ静注用 10 mg/mL）は、ラブリズマブ抗体及び製剤用添加剤を含む防腐剤無添加の無菌水性液剤として製造される。ラブリズマブ静注用製剤は新規添加剤、動物又はヒト起源の添加剤を含んでいない。製剤はリン酸緩衝液で pH 7.0 に調整されている。ラブリズマブ静注用 10 mg/mL 製剤の組成を Table 2 に示す。

Table 2: ラブリズマブ静注用 10 mg/mL 製剤の組成

Name of Ingredient	Formulation Concentration	Function	Reference to Standards
Ravulizumab antibody	10 mg/mL	Active ingredient	
Sodium phosphate monobasic	mM ^a		
Sodium phosphate dibasic	mM ^a		
Sodium chloride	mM		
Polysorbate 80	% w/v		
Water for Injection			

a The total sodium phosphate concentration is approximately 10 mM, which is comprised of sodium phosphate monobasic and sodium phosphate dibasic.

Abbreviations:

2.3 絶対的バイオアベイラビリティ及びバイオアベイラビリティに影響を及ぼす製剤因子

ラブリズマブは、静脈内投与する溶液である。投与経路は静脈内投与であり剤形は溶液であることから、投与した製剤の 100%が体内で利用されると考えられる。

2.4 生体試料分析法

ラブリズマブの臨床開発プログラムに用いるため、ヒト血清中の総ラブリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度、血清中総 C5 濃度及びヒト血清中ニワトリ赤血球（cRBC）溶血率を測定する PK 及び PD の分析法を開発した。ラブリズマブに対する抗薬物抗体（ADA）の発現及び抗体価及び抗薬物中和抗体（NAb）を評価した。

PK 及び PD の分析法を、2001 年の FDA Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation 及び 2012 年の EMA Guideline on bioanalytical method validation が示す原則に準じてバリデートした。ADA 及び NAb の分析法を、2016 年 4 月の FDA (draft) Guidance for Industry Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products 及び 2012 年 12 月の EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies (mAbs) intended for in vivo clinical use が示す原則に準じてバリデートした。

第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験) では、ラブリズマブを投与した被験者及びエクリズマブを投与した被験者の PK 及び PD を検討した。

ラブリズマブ開発プログラムの実施中に、分析法に 2 点の重要な変更を加えた。

- 第 II 相試験の終了後第 III 相試験を開始するまでに、総ラブリズマブ濃度測定に用いる PK 測定法を、電気化学発光 (ECL) 免疫測定法から液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法に変更した。本変更により、ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験で採取した試料中に共存するラブリズマブとエクリズマブの両方を測定することが可能となった。M 2.7.1.1.1.4 で記載するように適切なクロスバリデーションを実施した。
- ラブリズマブを投与した被験者の血清中遊離 C5 濃度の分析法を、ECL 免疫測定法から Gyros 社の蛍光測定法に変更した。Gyros 法を採用することで、血清中遊離 C5 濃度分析法の全体的な真度、精度、頑健性、処理能力が向上した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 ラブリズマブの薬理学及び PK-PD 関係の特性を明らかにするための評価項目

PNH 患者に対するラブリズマブの開発プログラムで評価した薬力学的評価項目は、1) 薬物の標的との結合の指標である血清中遊離 C5 濃度、2) *in vitro* での機能的活性の指標である cRBC 溶血、及び 3) 臨床的有効性の指標である血清中 LDH 濃度とした (M 2.7.2.1.2.2)

PNH の病態の主体は、補体が制御不能になることによる血管内溶血と、その結果として生じる血清中 LDH の上昇である。ラブリズマブを介した血清中遊離 C5 濃度の減少は、血管内溶血の抑制及び血清中 LDH の減少 (PNH 患者の有効性評価項目) と直接的に相関する。相互依存関係にある評価項目 (血清中遊離 C5 濃度及び血清中 LDH) を、更に下流へと広げ、ヘモグロビンの安定化、ブレイクスルー溶血、及び輸血の必要性を有効性評価項目として設定した (Table 3)。

Table 3: 健康成人被験者及び PNH 患者を対象とした臨床試験での PK、PD 及び有効性の評価項目

Population	PK and PD Endpoints	Efficacy Endpoints
Healthy adult subjects	PK, free C5, total C5, cRBC	NA
Patients with PNH	PK, free C5, total C5, cRBC	LDH, hemoglobin stabilization, BTH, transfusion

Abbreviations: BTH = breakthrough hemolysis; C5 = complement component 5; cRBC = chicken red blood cell; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

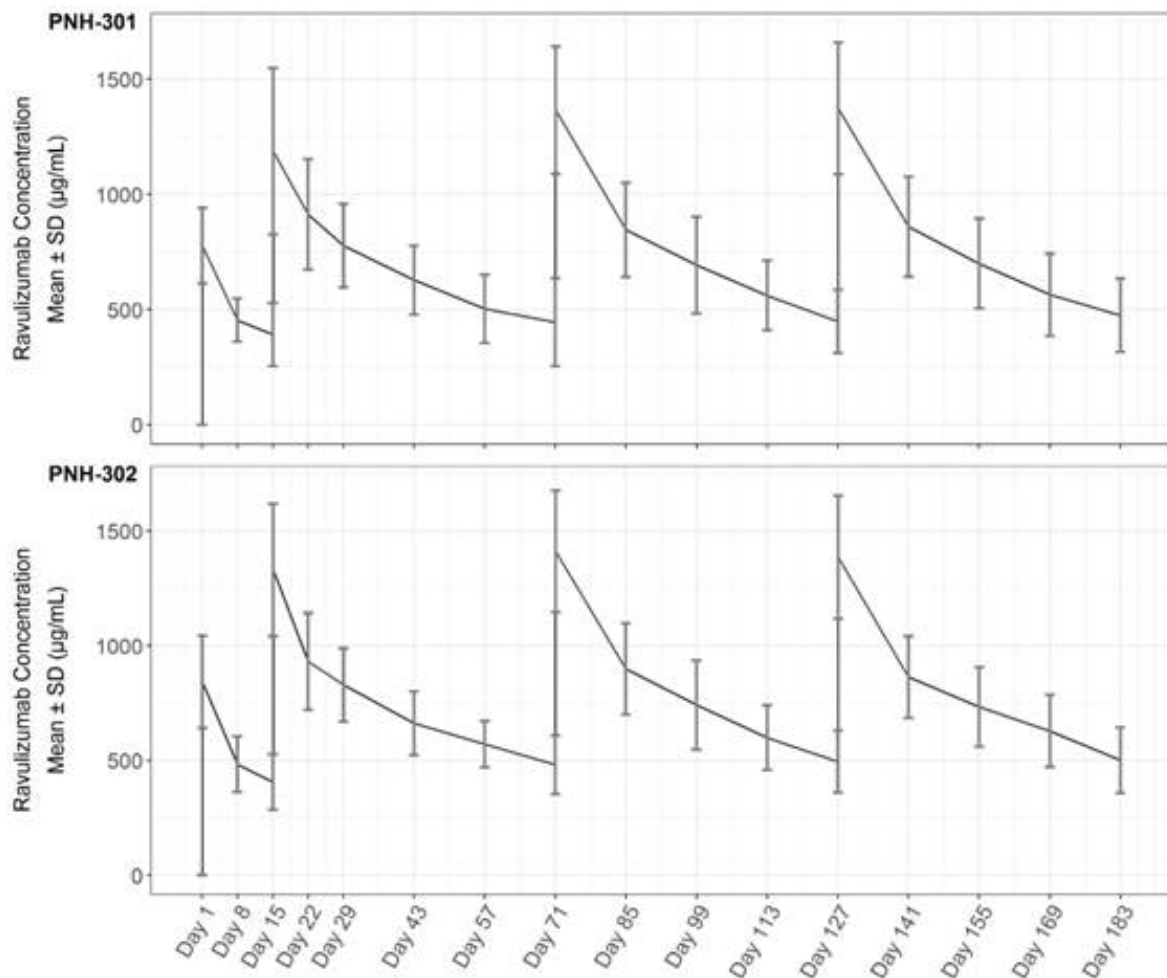
Source: Module 2.7.2 Table 2

各試験でのノンコンパートメント PK 解析に加え、臨床開発プログラム全体で得られた PK 及び PD の併合データを用いてポピュレーション PK 及び PK-PD モデリングを実施し、ラブリズマブの臨床薬理学的特性を評価した。

3.2 ラブリズマブの薬物動態

第 III 相試験である ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験におけるラブリズマブの濃度-時間プロファイルを Figure 3 に示す。

Figure 3: ラブリズマブ濃度－時間プロファイル（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）



Note: Values below the limit of quantitation (BLQ) were set to zero for pre-dose samples on Day 1, and half the limit of quantitation (LOQ = 1.0 µg/mL) for all other time points. As a result, a mean (SD) of 0 µg/mL (0) is presented at pre-dose on Day 1.

Abbreviations: BLQ = below limit of quantification; LOQ = limit of quantification; SD = standard deviation

Source: [Final Pop PK PD Report Section 12.3.3](#)

吸収

ラブリズマブは、静脈内投与用の溶液製剤である。投与経路は静脈内投与であり、剤形は溶液であることから、投与した製剤の 100%が体内で利用されると考えられる。最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) は静脈内投与終了時点であると想定されるが、ラブリズマブの終末相消失半減期が長いこと、及びそのばらつきが大きいことから、臨床試験で得られた実際の t_{max} は静脈内投与終了時点又は静脈内投与終了直後であった。ポピュレーション PK モデリングの結果、検討した投与量 (200～5400 mg) 及び投与間隔 (最大で 12 週に 1 回投与) の範囲全体で、ラブリズマブの PK は用量比例性及び時間線形性 (time-linear) を示した (M 2.7.2.3.2.2.3.3)。

分布

ポピュレーション PK の最終モデルにより得られた、健康成人被験者 (ALXN1210-HV-102 試験、

12 例) での中心コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) の推定値の平均値 [標準偏差 (SD)] は、それぞれ 3.25 L (0.36) 及び 2.18 L (0.25) であった。ポピュレーション PK の最終モデルにより得られた、第 III 相試験に参加した PNH 患者 (222 例) での V_c 及び V_p の推定値の平均値 (SD) は、それぞれ 3.45 L (0.65) 及び 1.91 L (0.32) であった。健康成人被験者と PNH 患者で意味のある差は認められなかった。

代謝及び排泄

ラブリズマブは免疫グロブリン G (IgG) モノクローナル抗体であることから、内在性の IgG と同様に代謝され (異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸に分解され)、同様に排泄されると考えられる。ラブリズマブはアミノ酸置換により作成したものであり、相補性決定領域の C5 との結合及び H 鎖定常領域の FcRn との結合に pH 感受性を付与している。本置換は、抗原を介したラブリズマブのクリアランスを低下させ、初期エンドソームから血管コンパートメントに戻されてリサイクルされる抗体を増加させることで、エクリズマブよりも長い半減期を可能とした。長い終末相消失半減期により、薬理活性がエクリズマブよりも長く持続し、これにより投与間隔を長くすることが可能となる。

第 III 相試験に参加した PNH 患者 222 例におけるラブリズマブの終末相消失半減期の平均値 (SD) は 49.7 (8.9) 日であった。

薬物相互作用の可能性

ラブリズマブはエクリズマブと同様にモノクローナル抗体であるため、一般に、低分子薬剤又はその他の生物学的製剤との臨床的に意味のある薬物間 PK 相互作用は生じないと考えられる。低分子は一般にチトクローム P450 による酸化及び/又は抱合により代謝されるが、タンパク質製剤のクリアランス経路はこれとは異なる。また、ラブリズマブはサイトカインと結合しないこと、利用可能な安全性データ (177 例・年) においては薬剤誘発性のサイトカインの変動は認められていないことから、薬剤誘発性のサイトカインの変動による薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、本考察はエクリズマブにおける臨床試験及び製造販売後の使用経験から得られた知見と一貫している。

ポピュレーション PK の基本モデルを用いて、併用薬のラブリズマブ PK への影響を評価した。各種薬剤クラスからなる併用薬 (全身投与用の同化薬、抗血栓薬、抗貧血薬、降圧薬、全身投与用の副腎皮質ステロイド、全身投与用の抗菌薬、全身投与用の抗真菌薬、及び免疫抑制薬) が、各被験者におけるラブリズマブの変動パラメーターに及ぼす影響を評価した。評価の結果、検討した併用薬はラブリズマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

食事との相互作用の可能性

ラブリズマブは静脈内投与されるため、食事との相互作用はないと考えられる。

肝障害又は腎障害の影響

健康成人被験者及び PNH 患者の肝機能 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (範囲: 8~152 U/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (範囲: 12~285 U/L)] 及び腎機能 [推算糸球体濾過量 (範囲: 32~231 mL/min/1.73 m²)] によるラブリズマブの PK への影響は認められなかった。したがって、肝障害又は腎障害の患者に対する用量調整は不要と考えられる。

剤形変更

申請予定のラブリズマブの製剤は、静脈内投与用の 10 mg/mL の剤形であり、本申請に用いた全ての臨床試験で本剤形を使用した。本製剤は、投与前に注射用 0.9%塩化ナトリウム溶液で 5 mg/mL に希釈して用いる。

主な PK 特性

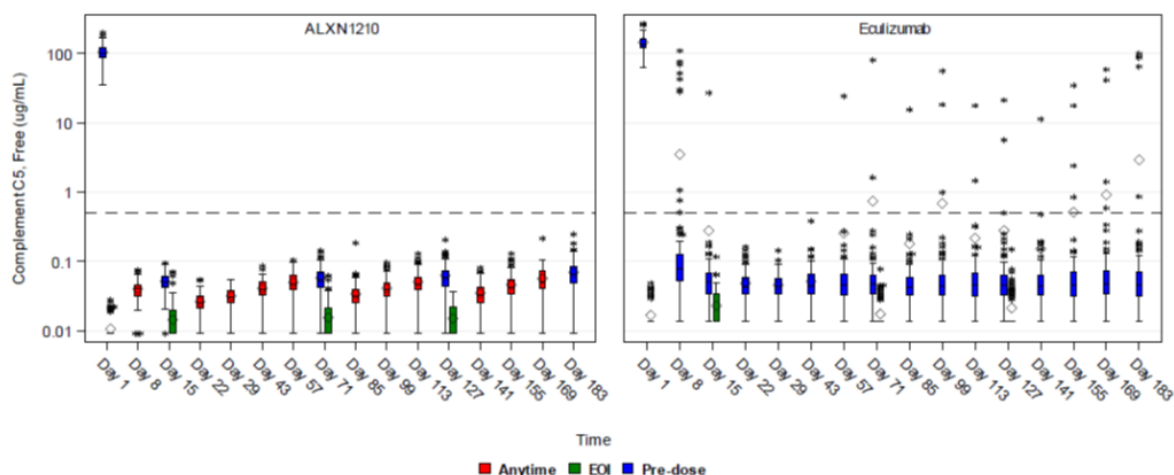
- ラブリズマブの初回投与後、血清中濃度は直ちに治療濃度域で定常状態に到達し、8 週に 1 回の 2 回目以降の投与量の投与により 26 週間の治療期間を通して定常状態が維持された。ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験では、反復投与の投与直前の濃度 (C_{trough}) は、全被験者の全ての評価時点で、治療濃度域での PK の目標閾値を上回る濃度に維持された (M 2.7.2.3.2.2.3.4)。
- ラブリズマブの静脈内投与後の PK を適切に記述するため、アロメトリックスケーリングを組み入れた線形 2-コンパートメントポピュレーション PK モデルを構築した。利用可能なデータをモデルに当てはめたところ、主要な PK パラメーター [クリアランス (CL)、コンパートメント間クリアランス (Q)、 V_c 、及び V_p] の推定値が適切に得られた。ポピュレーション PK の最終モデルの結果、検討した投与量 (200~5400 mg) 及び投与間隔 (最大で 12 週に 1 回投与) の範囲全体で、ラブリズマブの用量比例性及び時間不変性 (time-invariance) が裏付けられた。第 III 相試験に参加した 222 例の PNH 患者におけるラブリズマブの終末相消失半減期の平均値 (SD) は 49.7 (8.9) 日であった。
- モデルパラメーターである CL、 V_c 及び V_p は、主に体重の影響を受けることが示された。第 III 相試験に参加した全ての PNH 患者におけるラブリズマブ反復投与後の CL、 V_c 及び V_p の平均値 (SD) は、体重 40 kg 以上 60 kg 未満の被験者でそれぞれ 0.00266 (0.00054) L/h、2.87 (0.401) L、及び 1.55 (0.121) L、体重 60 kg 以上 100 kg 未満の被験者でそれぞれ 0.00354 (0.00090) L/h、3.65 (0.529) L 及び 2.02 (0.216) L、体重 100 kg 以上の被験者でそれぞれ 0.00441 (0.00096) L/h、4.28 (0.709) L 及び 2.48 (0.221) L と推定された。
- 共変量の包括的評価の結果、検討した内因性及び外因性要因は、体重を除き、いずれもラブリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を与えず、用量調整は不要であることが示された。第 III 相試験で用いた体重に基づく用法・用量では、PK の目標閾値を上回る薬物濃度に最適に維持されることが示された。したがって、予定している体重に基づく用法・用量は、PNH 患者の治療薬としてのラブリズマブの用法・用量として妥当であると考えられる。
- ADA によるラブリズマブの PK への明らかな影響は認められなかった。免疫原性に関する結果については M 2.5.3.4 に記載した。

3.3 薬力学

3.3.1 ラブリズマブの遊離 C5 に対する結果

第 III 相の ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験におけるラブリズマブ投与後の遊離 C5 濃度-時間プロファイルをそれぞれ Figure 4 及び Figure 5 に示す。

Figure 4: 血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイル (ALXN1210-PNH-301 試験)

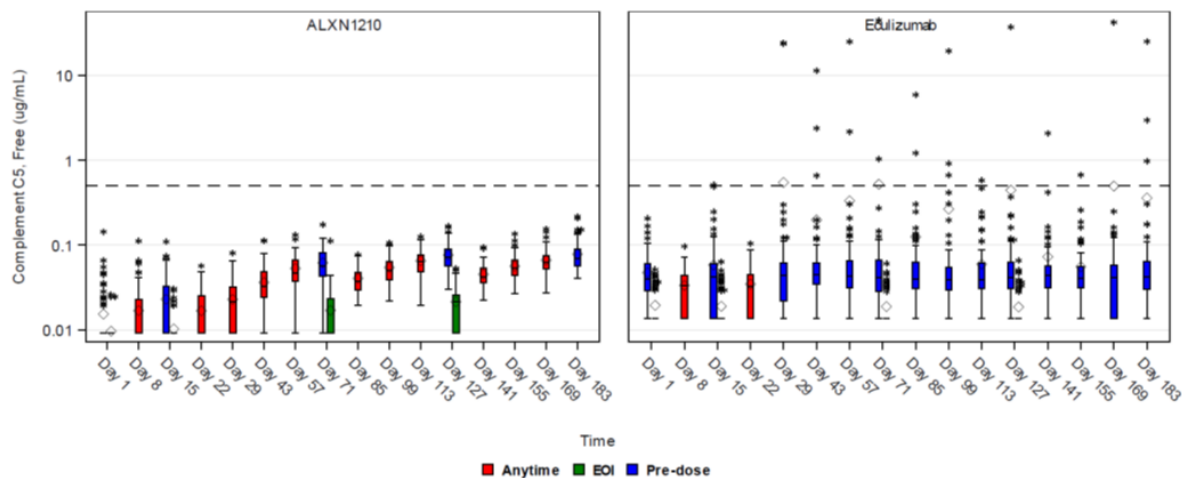


Note: The horizontal line in the middle of each box indicates the median, a diamond indicates the mean and the top and the bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers represent the 1.5 interquartile range of the lower quartile and upper quartile. Outliers are represented by asterisk beyond the whiskers. Dashed horizontal lines indicate serum free C5 concentration of 0.5 $\mu\text{g/mL}$.

Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; C5 = complement component 5; EOI = end of infusion

Source: [Module 2.7.2 Figure 15](#)

Figure 5: 血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイル (ALXN1210-PNH-302 試験)



Note: The horizontal line in the middle of each box indicates the median, a diamond indicates the mean and the top and the bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers represent the 1.5 interquartile range of the lower quartile and upper quartile. Outliers are represented by asterisk beyond the whiskers. Dashed horizontal lines indicate serum free C5 concentration of 0.5 $\mu\text{g/mL}$.

Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; C5 = complement component 5; EOI = end of infusion

Source: [Module 2.7.2 Figure 17](#)

第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験) において、ラブリズマブ投与を受けた 222 例の全例で、ラブリズマブの初回投与終了時までに血清中 C5 (終末補体) の急速かつ完全な阻害が認められ、26 週間の治療期間を通して維持された。完全な C5 阻害は、血清中遊離 C5 濃度が 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 未満であることと定義した。本濃度は、エクリズマブによる PNH 治療で終末補体活性が完全に阻害される閾値である [ソリリスの製品概要 (SmPC) 及び米国添付文書 (USPI)]。第 III 相試験の両試験で、ラブリズマブ投与を受けた全被験者においてベース

ライン以降の血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満であったのに対して、エクリズマブ投与を受けた被験者のうち、ALXN1210-PNH-301 試験では 15 例で、及び ALXN1210-PNH-302 試験では 7 例で、ベースライン以降に血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 以上の値となることが少なくとも 1 回認められた (M 2.7.2.3.2.2.4.3)。

このように、完全な終末補体阻害により、補体阻害剤治療未経験の被験者 (ALXN1210-PNH-301 試験) ではほぼ最大限に LDH が抑制され、エクリズマブ治療経験のある被験者 (ALXN1210-PNH-302 試験) では LDH-N を維持することができた。

3.3.2 第 III 相試験におけるラブリズマブの体重に基づく用法・用量を裏付ける薬物動態・薬力学の結果

有効性評価項目である遊離 C5 及び LDH は、標的との結合からその下流にある臨床的有效性まで、生物学的に相互依存関係のある階層的な一連の評価項目である。したがって、血清中薬物濃度と遊離 C5 及び LDH との関係から特定される血清中ラブリズマブ濃度の閾値は、臨床的に重要であると考えられる。第 III 相試験で用いた用法・用量は、血清中薬物濃度が常に PK の閾値を上回ることができるように設計したものである。この PK の閾値は、ラブリズマブが最大限の LDH 抑制効果を発揮して、急速、完全かつ持続的な終末補体阻害を達成することを示す指標であり、これによりラブリズマブが臨床的な続発症を軽減する効果を有することが支持される。この手法は規制当局と合意したものであり、PNH 患者で最大のベネフィットが得られる最低用量を確実に選択することを可能とした。

用法・用量の適切性を裏付ける PK、PD、LDH の要約

- 血清中ラブリズマブ濃度と遊離 C5 濃度の相関から、PK の目標閾値を上回る濃度での完全な終末補体阻害 (遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満) が示された (M 2.7.2.3.2.1.3)。この PK の閾値は、全ての被験者で急速、完全かつ持続的に終末補体阻害が得られる体重に基づく用法・用量を検討する目的で使用した。
- 第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験のデータを用いた最終 PK-LDH 解析を実施した結果、治療濃度域での PK の目標閾値濃度では、LDH 低下効果は最大薬力学的效果 (I_{max}) の 96% となることが予想された。第 III 相試験で体重に基づくラブリズマブの用法・用量を検討して得られたデータによると、全ての被験者のほぼ全ての評価時点において C_{trough} は治療濃度域での PK の目標閾値を上回る濃度に最適に維持された。したがって、最大の LDH 低下効果が得られる最低用量を決定するという目的は、PNH 患者を対象とする第 III 相試験で検討した用法・用量で達成された。
- 共変量の包括的評価により、内因性か外因性かを問わず、検討した要因はいずれもラブリズマブの PK-LDH 関係に臨床的に意味のある影響を与えなかった。

3.3.3 曝露量－反応関係に基づく安全性

治験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE) に対してポピュレーション曝露量－反応関係の評価した。また、ラブリズマブが QT 延長を引き起こす可能性を確認する目的でラブリズマブ曝露量－QT 間隔関係の評価した。

ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験でラブリズマブ投与を受けた被験者に

5%を超える頻度で報告された TEAE に対して、曝露量－反応関係は認められなかった。ラブリズマブ濃度と QTc の関係を評価した結果、ラブリズマブは心臓の再分極に影響しないことが確認された (M 2.7.2.3.2.1.4)。

3.4 免疫原性

第 III 相試験に参加した PNH 患者（補体阻害剤治療未経験患者及びエクリズマブによる治療経験のある患者の両方）において、ラブリズマブは免疫原性の発現率が低かった（0.5%未満）。第 III 相試験で治験薬投与下に発現した ADA は 1 件のみ認められたが、抗体価は低く、中和反応は確認されなかった。また、PK、PD、有効性及び安全性に対する免疫原性の明らかな影響は認められなかった。開発プログラム全体での免疫原性に関する結果は M 2.7.2.4.1.2 に記載した。

4 有効性の概括評価

4.1 試験デザイン、被験者集団及び評価項目の選択

ラブリズマブの第 III 相開発プログラムは、実際の臨床現場でラブリズマブ治療を受ける可能性の高い患者を幅広く反映する集団で有効性を評価することができるように設計した。したがって、第 III 相試験 2 試験は、次に示すように、互いに異なる相補的な集団を対象に実施した。1 つは、ラブリズマブの有効性の程度を確認するための、活動性溶血を有する補体阻害剤治療未経験の患者集団である。もう 1 つは、ラブリズマブの効果の持続性を評価するための、エクリズマブ治療により疾患が安定している患者集団である。

4.1.1 試験デザイン

エクリズマブは PNH 治療薬として唯一承認されている終末補体活性阻害剤であるため、これを第 III 相試験の実対照薬として選択した (M 2.7.3.1.3.4)。PNH は生命を脅かす疾患であり、エクリズマブが標準治療として確立されていることから、プラセボ対照試験デザインは適切ではないと考えられた。群間で静脈内投与スケジュールが大きく異なるため、以下の理由により二重盲検下での臨床試験の実施は困難であった。

- PNH 治療には不要と考えられるシャム（疑似薬）を PNH 患者に定期的に静脈内投与しなければならないこと。
- 特に生活の質の評価について、臨床試験から得られる知見の有益性が大幅に低下すると考えられること。

ラブリズマブの初回投与終了時まで C5 阻害が最大に達し、投与開始の 3 週～4 週間までに LDH 低下が最大に達することから、ランダム化比較のための治療期間を 26 週間とすることでラブリズマブとエクリズマブの有効性を十分に評価することができると考えられた。ALXN1210-PNH-301 試験の NIM は、TRIUMPH (C04-001 試験) で得られた有効性データに基づいた。そのため、constancy assumption（非劣性試験デザインで不可欠とされる分析感度の主要な構成要素）を確実に満たすには、ALXN1210-PNH-301 試験の治療期間を 26 週間とすることが重要と考えられた。また、被験者を 26 週間追跡することにより、エクリズマブ治療を受けている被験者集団での輸血の必要性を十分に長い期間にわたり評価することが可能であった。さらに、26 週間の治療期間で確認されたベネフィット・リスクは、エクリズマブの承認を裏付けるものであった。

本試験の非劣性デザインは、Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin (CHMP 2005) 及び Guidance for Industry on Non-inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness [Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2016] に準拠した。FDA の書面によるフィードバック (20 年 月 日付け) では、ALXN1210-PNH-301 試験について、との見解が示された。FDA はさらに、を推奨した。ALXN1210-PNH-301 試験には、とする見解が得られた。エクリズマブ治療経験のある患者を対象としたもう 1 つの第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-302 試験) は 2017 年に開始された。

4.1.2 被験者集団

試験への組入れ基準は、実際の臨床現場でラブリズマブ治療を受ける可能性が高い集団と一致する成人患者集団を反映するよう慎重に設定した。

補体阻害剤治療未経験の患者を対象とした試験（ALXN1210-PNH-301 試験）では、活動性溶血を有する患者を組み入れた。活動性溶血の定義は、臨床検査パラメーターである LDH が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上であること、かつ活動性疾患の臨床徴候や症状〔疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビンが 10 g/L 未満）、主要血管事象（血栓症を含む）、嚥下障害、又は勃起不全〕が 1 つ以上認められることとした。大部分の被験者（80%超）がベースライン時に輸血依存性であった。

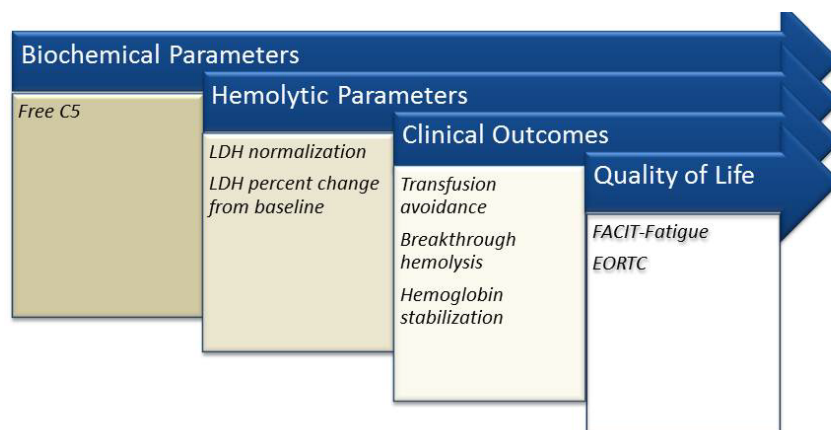
切替え試験（ALXN1210-PNH-302 試験）では、疾患が安定している患者を組み入れた。疾患安定の定義は、添付文書に記載された PNH の推奨用法・用量でエクリズマブの投与を少なくとも 6 ヶ月間受けた後、LDH が ULN の 1.5 倍以下であることとした。疾患がエクリズマブにより制御されていたことから、ベースライン時に輸血依存性であった被験者は少数であった（12%）。

世界 25 ヶ国で組み入れられた 2 つの互いに異なる集団を併合することにより、活動性溶血を有する集団での治療の有効性の程度の評価、及び疾患が安定している集団でのエクリズマブ（PNH の治療薬として唯一承認されている C5 阻害剤）からラブリズマブへの切替え後の治療効果の維持の評価が可能となり、これにより臨床的ベネフィットを幅広く確認することが可能であった。

4.1.3 評価項目

ラブリズマブの有効性は、相互に関連する一連の評価項目により評価した。当該評価項目は PNH の病態生理を反映し、PNH 患者の身体機能上の健康に関連する複数の臨床的に重要な疾患パラメーターを集合的に評価するものであった。ラブリズマブは C5 に特異的に結合することで作用する。C5 阻害により、PNH のあらゆる病態生理の根本である溶血（LDH により評価）が抑制される。溶血の抑制により、臨床アウトカムが改善し、最終的に PNH に関連する生活の質が改善する（Figure 6）。

Figure 6: PNH 患者を対象とした臨床試験で用いた相互に関連する一連の評価項目



Abbreviations: C5 = complement component 5; EORTC = The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH = lactate dehydrogenase

いずれの評価項目も、臨床的な関連性を踏まえて選択し、2 つの患者集団のそれぞれでラブリ

ズマブの有効性を厳密かつ客観的に評価できるように特別に設定したものである。ALXN1210-PNH-301 試験では、輸血回避及び LDH-N を Co-primary 評価項目とすることにより、補体阻害剤治療未経験の活動性 PNH 患者で効果の程度を最適に評価することができるようにした。一方、ALXN1210-PNH-302 試験では、LDH の変化率を主要評価項目とすることにより、最低 6 ヶ月のエクリズマブ投与によりベースライン時に疾患が既に安定している患者での高い疾患制御の維持を最適に評価することができるようにした。Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) -Fatigue スケールは、PNH 患者での生活の質の指標としての妥当性が確認されている。これらの評価項目はいずれもエクリズマブの承認申請で使用されたものである (TRIUMPH 試験及び SHEPHERD 試験)。

新規の評価項目であるブレイクスルー溶血は、補体阻害剤治療を受ける PNH 患者で補体介在性溶血が再度発現する症例を評価することができるように、ラブリズマブの臨床開発プログラムで特別に設定したものである。文献によればブレイクスルー溶血はエクリズマブ治療を受ける患者で疾患が制御されなくなる現象とされており、血管内容血の徴候及び症状のみならず、血管内容血を示す臨床検査結果 (LDH 上昇) を特徴とする (Peffault de Latour 2015; Hillmen 2013; Nakayama 2016)。エクリズマブ治療を受ける患者の約 10%~20%でブレイクスルー溶血が認められている (Hill 2012)。ブレイクスルー溶血の発現の原因として、PK/PD が十分でないこと、及び／又は補体が増幅した状態であること (感染、手術、妊娠など) が考えられる (Brodsky 2017; Risitano 2012; Sharma 2015)。アレクシオン社は PNH 患者を対象とし、エクリズマブを対照薬とした臨床試験で有効性を評価するための新規の臨床的評価項目であるブレイクスルー溶血について、包括的な文献調査に基づいて専門家との協議で意見を一致させた上で、以下のとおり定義した。すなわち、LDH が ULN の 2 倍以上に上昇し (補体阻害剤治療未経験の患者では、LDH が治療により ULN の 1.5 倍未満に低下した後、ULN の 2 倍以上に上昇し)、血管内容血の症状又は徴候 [疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ (呼吸困難)、貧血 (ヘモグロビンが 10 g/dL 未満)、血栓症を含む主要血管事象、嚥下障害、又は勃起不全] が 1 つ以上新たに発現又は増悪したことが確認された場合とした。

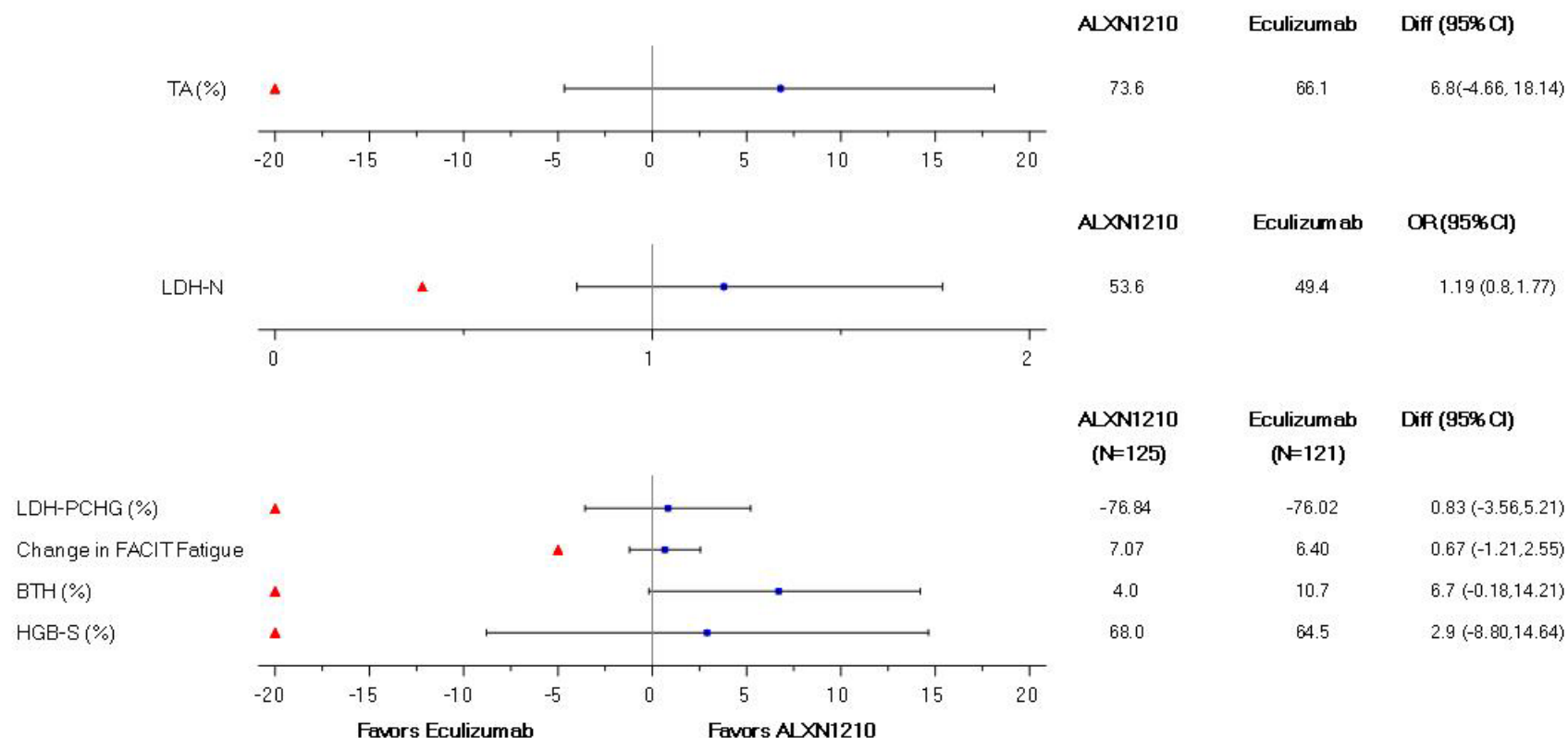
4.2 第 III 相試験の有効性の結果

2 試験とも、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の全てで、95%信頼区間 (CI) 下限値が事前に規定した NIM 及び点推定値を上回り、ラブリズマブのエクリズマブに対する統計学的に有意な非劣性が示された (Figure 7 及び Figure 8)。

2.5 臨床に関する概括評価

ラブリズマブ(ALXN1210) - PNH

Figure 7: 主要評価期間中の Co-primary 評価項目及び主な副次評価項目のフォレストプロット—最大の解析対象集団（ALXN1210-PNH-301 試験）



Note: The red triangle indicates the noninferiority margin. For TA, Diff (95% CI) was based on estimated differences in percent with 95% CI. For endpoints LDH-PCHG, BTH, and HGB-S, Diff (95% CI) were based on estimated differences in percent with 95% CI. For LDH-N, adjusted prevalence within each treatment was displayed. To calculate the LDH-N odds ratio of ravulizumab relative to eculizumab from the displayed adjusted prevalence rates, divide the odds of LDH-N on ravulizumab (0.536/[1-0.536]) by the odds of LDH-N on eculizumab (0.494/[1-0.494]). For FACIT-Fatigue, Diff (95% CI) were based on estimated differences in change from baseline with 95% CI. Treatment difference was estimated for ravulizumab – eculizumab except for LDH-PCHG and BTH where treatment difference is displayed as eculizumab – ravulizumab for consistency.

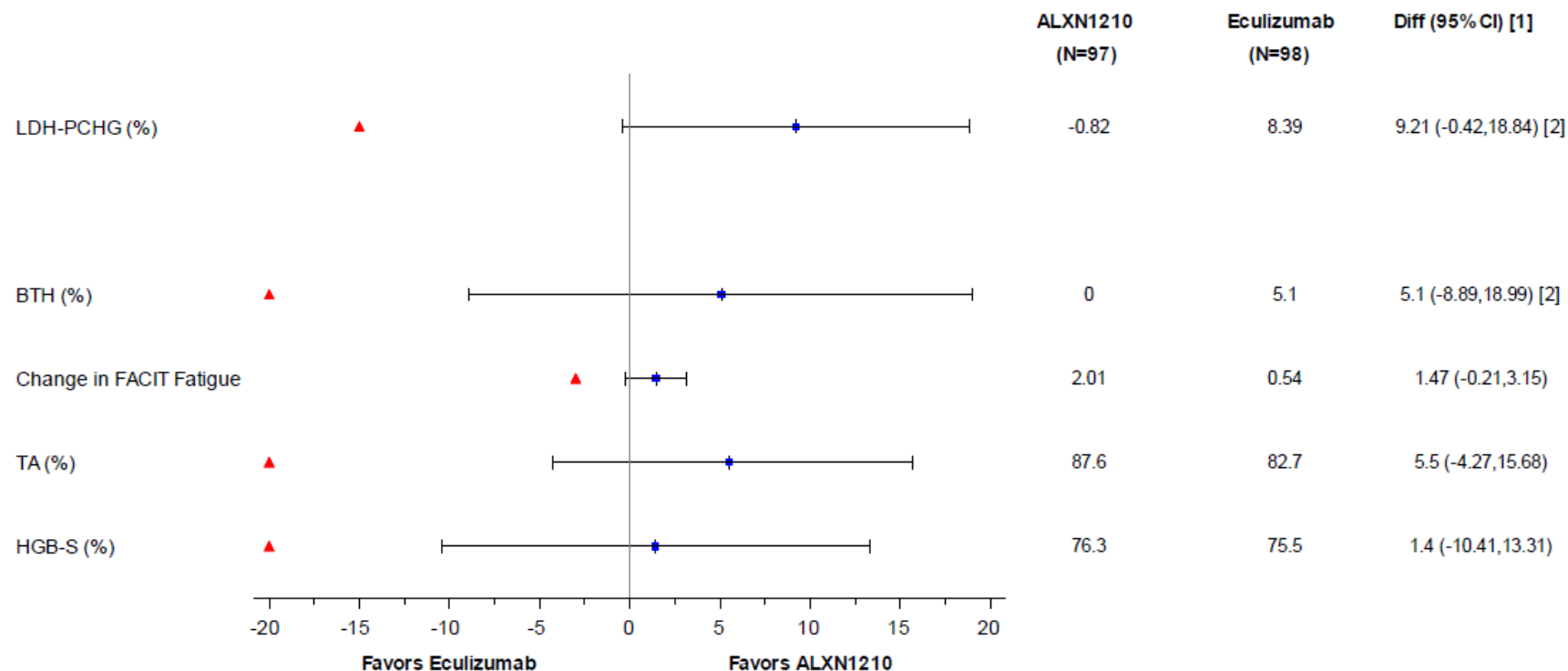
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; BTH = breakthrough hemolysis; CI = confidence interval; Diff = difference; LDH-N = lactate dehydrogenase normalization; OR = odds ratio; TA = transfusion avoidance

Source: ALXN1210-PNH-301 CSR Figure 14.2.1.1.1 and Figure 14.2.2.1.1

2.5 臨床に関する概括評価

ラブリズマブ(ALXN1210) - PNH

Figure 8: 主要評価期間中の主要評価項目及び主な副次評価項目のフォレストプロット—最大の解析対象集団（ALXN1210-PNH-302 試験）



Note: The red triangle indicates the noninferiority margin.

[1] For endpoints TA, BTH, and HGB-S, Diff (95% CI) were based on estimated differences in percent with 95% CI. For FACIT-Fatigue, Diff (95% CI) was based on estimated difference in change from baseline with 95% CI.

[2] Treatment difference was estimated for ravulizumab – eculizumab except for LDH-PCHG and BTH where treatment difference was based on eculizumab – ravulizumab.

Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; BTH = breakthrough hemolysis; CI = confidence interval; Diff = difference; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HGB-S = hemoglobin stabilization; LDH = lactate dehydrogenase; LDH-PCHG = percent change in LDH; TA = transfusion avoidance

Source: [ALXN1210-PNH-302 CSR Table 14.2.1.6.1](#)

4.2.1 補体阻害剤治療未経験患者での結果

Co-primary 評価項目及び 4 つの主な副次評価項目の全てで、統計学的に有意な非劣性が示された。Co-primary 評価項目及び 4 つの主な副次評価項目の全てで、点推定値はラブリズマブの方がエクリズマブと比較して良好であった。事前に規定した階層順に従い優越性を検定した。最初に検定する評価項目はブレイクスルー溶血であった。ブレイクスルー溶血の群間差（ラブリズマブで良好、 $p = 0.0558$ ）は事前に規定した優越性の閾値（ $p < 0.05$ ）を達成しなかった。したがって、その他の評価項目での更なる優越性検定は実施しなかった（M 2.7.3.2.1.2）。

- Day 183 までの輸血回避達成率は、ラブリズマブ群で 73.6%、エクリズマブ群で 66.1%であった。平均値の群間差は 6.8%（95% CI：-4.66%、18.14%）であった。また、輸血ユニット総数は、ラブリズマブ群（155 ユニット）ではエクリズマブ群（222 ユニット）と比較して少なかった。
- 調整 LDH-N（Day 29 から Day 183 までを通して LDH が ULN の 1 倍以下）達成率は、ラブリズマブ群で 0.536、エクリズマブ群で 0.494 であった。ラブリズマブ群のエクリズマブ群に対する調整オッズ比は 1.187（95% CI：0.796、1.769）であった。最初に LDH-N を達成するまでの期間の中央値は、ラブリズマブ群で 24 日、エクリズマブ群で 29 日であった。
- ベースラインから Day 183 までの LDH の変化率の平均値は、ラブリズマブ群で -76.84%、エクリズマブ群で -76.02% であった。最小二乗平均値の群間差は、-0.83%（95% CI：-5.21%、3.56%）であった。
- ベースラインから Day 183 までの FACIT-Fatigue 総スコアの変化量の平均値は、ラブリズマブ群で 7.07、エクリズマブ群で 6.40 であり、臨床的に意味のある差と考えられるベースラインから 3 ポイント以上の改善であった。平均値の群間差は 0.67（95% CI：-1.21、2.55）であった。両群ともに FACIT-Fatigue スコアで評価した疲労に経時的な改善が認められ、全ての評価時点でラブリズマブ群ではエクリズマブ群と比較して改善が認められた。
- ブレイクスルー溶血が発現した被験者の割合はラブリズマブ群で 4.0%、エクリズマブ群で 10.7% であった。群間差は -6.7%（95% CI：-14.21%、0.18%）であった。ブレイクスルー溶血の件数は、エクリズマブ群（13 例 15 件）ではラブリズマブ群（5 例 5 件）よりも 2 倍を超えて高かった。エクリズマブ群で認められたブレイクスルー溶血 15 件のうち、7 件は $0.5 \mu\text{g/mL}$ を超える遊離 C5 濃度の上昇を伴っていた。ラブリズマブ群では、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ を超える遊離 C5 濃度の上昇が認められた被験者はいなかった（Figure 4）。
- Day 183 までを通してヘモグロビン安定化が認められた被験者の割合は、ラブリズマブ群で 68.0%、エクリズマブ群で 64.5% であった。群間差は 2.9%（95% CI：-8.80%、14.64%）であった。

4.2.2 エクリズマブ治療経験のある患者での結果

主要評価項目及び 4 つの主な副次評価項目の全てで、統計学的に有意な非劣性が示された。主要評価項目及び 4 つの主な副次評価項目の全てで、点推定値はラブリズマブの方がエクリズマブと比較して良好であった。事前に規定した階層順に従い優越性を検定した。最初に検定する評価項目は LDH のベースラインからの変化率であった。群間差の優越性評価の結果は、ラブリズマブで良好（ $p = 0.0583$ ）であった。ただし、LDH のベースラインからの変化率の群間差は事前に規定した優越性の閾値（ $p < 0.05$ ）を達成しなかった。したがって、更なる優越性検定は実施しな

かった (M 2.7.3.2.2.1)。

- ベースラインから Day 183 までの LDH の変化率の平均値は、ラブリズマブ群で 1%未満の減少 (-0.82%)、エクリズマブ群で 8%を超える増加 (+8.39%) となり、群間差 (ラブリズマブからエクリズマブを差し引いた値) は -9.21% (95% CI : -18.84%, 0.42%) であった。
- ブレイクスルー溶血が発現した被験者数は、ラブリズマブ群にはおらず、エクリズマブ群では 5 名 (5.1%) であった。群間差は -5.1% (95% CI : -18.99%, 8.89%) であった。ブレイクスルー溶血の件数は、エクリズマブ群 (7 件) ではラブリズマブ群 (0 件) と比較して多かった。エクリズマブ群で認められたブレイクスルー溶血の 7 件のうち、4 件は 0.5 µg/mL を超える遊離 C5 濃度の上昇を伴っていた。ラブリズマブ群では、ブレイクスルー溶血は認められず、0.5 µg/mL を超える遊離 C5 濃度の上昇が認められた被験者はいなかった (Figure 5)。
- ベースラインから Day 183 までの FACIT-Fatigue 総スコアの変化量の平均値は、ラブリズマブ群で 2.01、エクリズマブ群で 0.54 であった。最小二乗平均値の群間差は 1.47 (95% CI : -0.21, 3.15) であった。両群ともに FACIT-Fatigue スコアで評価した疲労に経時的な改善が認められ、Day 8 以降の全ての評価時点でラブリズマブ群ではエクリズマブ群と比較して改善が認められた。Day 183 で、FACIT-Fatigue 総スコアの変化量の平均値は、ラブリズマブ群で 2.01、エクリズマブ群で 0.54 であった。
- Day 183 までの輸血回避達成率は、ラブリズマブ群で 87.6%、エクリズマブ群で 82.7% であった。群間差は 5.5% (95% CI : -4.27%, 15.68%) であった。
- Day 183 までを通してヘモグロビン安定化が認められた被験者の割合は、ラブリズマブ群で 76.3%、エクリズマブ群で 75.5% であった。群間差は 1.4% (95% CI : -10.41%, 13.31%) であった。

補体阻害剤治療未経験の PNH 患者及びエクリズマブ治療経験のある PNH 患者の両方において、関連する様々な臨床アウトカムを用いて評価した結果、エクリズマブが期待どおり高い有効性を発揮するよう設定した比較試験であったにもかかわらず、一貫してラブリズマブの結果がエクリズマブの結果より良好であった。ラブリズマブによる急速、完全かつ持続的な C5 阻害作用は、LDH 低下により評価した血管内溶血を抑制し、その結果、輸血回避、ヘモグロビン安定化、ブレイクスルー溶血発現件数の減少、及び生活の質の改善をもたらす。

4.2.3 効果の持続性

第 Ib 相試験及び第 II 相試験の継続期間で得られた長期データにより、実施中の最長 100 週間のラブリズマブによる治療で持続的な溶血の抑制が示されている (M 2.7.3.5)。

4.2.4 日本人被験者での有効性

第 III 相試験での日本人部分集団 (45 例) の有効性の結果は、両群とも全体集団とおおむね同様であった。これらの結果から、補体阻害剤治療未経験の PNH 患者又はエクリズマブ治療経験のある PNH 患者のいずれにおいても、ラブリズマブをエクリズマブと比較したときの有効性に差は認められなかった (M 2.7.3.3.2.2)。

PNH 患者で、エクリズマブの抗原への結合に影響するためエクリズマブに対する不応性を来す C5 遺伝子多型 (R885) が報告されている (Nishimura 2014)。本遺伝子多型は、ラブリズマブに対する不応性も引き起こすと予測される。ALXN1210-PNH-301 試験の継続期間中に、本遺伝子多

型を有する韓国人被験者 1 例が特定された。当該被験者は主要評価期間を完了した。ラブリズマブの臨床開発プログラムでは、当該遺伝子多型を有する日本人被験者は特定されなかった。

4.3 有効性の結論

第 III 相試験 2 試験で、ラブリズマブのエクリズマブに対する統計学的に有意な非劣性が示され、主要目的が達成された。補体阻害剤治療未経験の患者及びエクリズマブ治療経験のある患者の両集団において、ラブリズマブ投与により急速、完全かつ持続的な C5 阻害が得られ、その結果、PNH の病態生理を反映する相互に関連する一連の評価項目で臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。両集団とも、ラブリズマブ投与によりエクリズマブと比較してブレイクスルー溶血の発現率を低下させ、PNH 患者集団で特定されたメディカル・ニーズを満たすことが示された。

5 安全性の概括評価

ラブリズマブの臨床開発プログラムは、この極めて稀な疾患を対象としたものとしてはこれまでで最大の規模であり、実際の臨床現場でラブリズマブ治療を受ける可能性の高い患者を幅広く反映する PNH 患者 480 例を対象としている。被験者は PNH 患者に典型的に見られる併存疾患を有しており（被験者の 3 分の 1 が再生不良性貧血を有している）、最高齢は 86 歳であり、併用禁止薬は設定しなかった（M 2.7.4.1.3）。

第 III 相試験では、PNH 患者 222 例が最長 26 週間（投与実績は 110 例・年）、申請予定である体重に基づく用法・用量でラブリズマブ投与を受けた。第 Ib 相及び第 II 相試験では、PNH 患者 39 例が本申請のデータカットオフ時点で、最長 104 週間（67 例・年）、ラブリズマブ投与を受けており、投与期間の中央値は 634 日（範囲：478 日～727 日）であった（M 2.7.4.1.2.2.3）。全体として、申請時の曝露（177 例・年）は PNH 患者におけるラブリズマブの安全性を評価する上で十分なデータベースと考えられる。

5.1 有害事象

ラブリズマブの有害事象プロファイルは、エクリズマブの有害事象プロファイルと類似しており、未知の安全性上の知見は認められず、ラブリズマブの標的に対する作用機序が非常に特異的であることを反映している。第 III 相試験では、ラブリズマブ又はエクリズマブを補体阻害剤治療未経験患者に 26 週間投与したところ両群間で有害事象の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、エクリズマブ治療経験のある患者でも同様の結果であった。第 III 相試験では、有害事象の大部分は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。治験責任医師により、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち、最も高頻度に報告されたのは頭痛（ラブリズマブ群で 16.7%、エクリズマブ群で 14.6%）であった（M 2.7.4.2.1.2.1.1）。ラブリズマブの有害事象プロファイルは、年齢、性別、人種、及び地理的地域による部分集団で一貫していた（M 2.7.4.5.1.1）。

PNH 患者集団を対象としたラブリズマブの第 Ib 相用量設定試験（ALXN1210-PNH-103 試験）及び第 II 相投与間隔設定試験（ALXN1210-PNH-201 試験）の併合集団では、有害事象の用量依存性は認められなかった。第 Ib 相及び第 II 相試験では、最長 2 年間の長期にわたりラブリズマブに曝露したが、有害事象の発現頻度は増加せず、重症度も上昇しなかった。さらに、第 III 相試験で体重に基づく用法・用量でラブリズマブ投与を受けた被験者で報告された有害事象の種類及び頻度は、第 Ib 相及び第 II 相試験で異なる用量でラブリズマブの投与を受けた被験者と同様であった（M 2.7.4.2.1.2.3）。

本申請時のデータカットオフ時点で、ラブリズマブの PNH 臨床開発プログラムで死亡は認められなかった（M 2.7.4.2.1.3）。ALXN1210-PNH-301 試験でエクリズマブ群の 1 例に有害事象（肺腺癌）が発現し（主要評価期間中に症状が発現）、継続期間中に死亡した。治験責任医師により当該有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

第 III 相試験 2 試験では、重篤な有害事象（SAE）の発現率はラブリズマブ群とエクリズマブ群との間で類似していた（ラブリズマブ群で 6.8%、エクリズマブ群で 7.8%、M 2.7.4.2.1.4.1）。ラブリズマブの全体的な SAE プロファイルはエクリズマブと類似していた。

データカットオフまでに、PNH 患者を対象とした 4 試験のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

ラブリズマブの臨床試験で得られたエクリズマブの安全性プロファイルは、ソリリスの製造販

売後の使用成績から得られた安全性プロファイルと類似していた。新規の安全性シグナルは特定されなかった。

5.2 副作用

副作用（ADR）の判定では、報告の頻度、薬物曝露時間と有害事象発現時期との関係、有害事象がラブリズマブの薬理と一致する範囲であるか、関連する医薬品により引き起こされることが知られている有害事象であるか、及び PNH 特有の臨床症状として確認されている有害事象であるか、などの要因を考慮して決定した。

ラブリズマブにおいて確認された ADR は、エクリズマブにおいて確認された ADR と一貫している。ラブリズマブ投与を受けた併合集団（261 例）で極めて高頻度（10 分の 1 以上）、高頻度（100 分の 1 以上、10 分の 1 未満）、又は低頻度（1000 分の 1 以上、100 分の 1 未満）で報告された副作用の要約を Table 4 に示す。頻度別の各区分では、ADR を重篤性の高い順に示している。

Table 4: ラブリズマブ投与を受けた PNH 患者での副作用（器官別大分類別及び基本語別）

MedDRA System Organ Class	Very Common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
感染症および寄生虫症	上気道感染、上咽頭炎		髄膜炎菌感染、髄膜炎菌性敗血症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
胃腸障害		嘔吐、悪心、下痢、腹痛、消化不良	
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害		背部痛、関節痛、筋肉痛、筋痙攣	
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱、インフルエンザ様疾患、疲労、悪寒、無力症	

5.3 髄膜炎菌感染症のリスク

C5 の阻害又は欠乏により、髄膜炎菌への易感染性が上昇する（Lewis 2014）。髄膜炎菌性疾患は稀とされるが、エクリズマブ投与により髄膜炎菌感染症の発現率が 1000 倍を超えて上昇するとされており（McNamara 2017）、これは先天性又は持続性の補体欠損症を有する患者でリスクが増大することと類似している（Figueroa 1991）。エクリズマブ投与に関連する本リスクは、特性が十分に明らかにされており、包括的なリスクマネジメント活動により管理することができる。エクリズマブの作用機序から、髄膜炎菌感染及び髄膜炎菌性敗血症は既知のリスクであり、当該リスクはエクリズマブ製品が承認されている全ての国々でエクリズマブの重篤な ADR として添付文書に記載されている。

ラブリズマブはエクリズマブと同一の C5 上のエпитープに結合し、作用機序もエクリズマブ

と同一の完全な終末補体阻害であることから、エクリズマブと同様に髄膜炎菌性疾患のリスクを有している。ラブリズマブの臨床開発プログラムでは髄膜炎菌感染症が3例報告された。このうちの2例は第II相試験で報告され（Day 57の髄膜炎菌感染、Day 222の髄膜炎菌性敗血症）、残りの1例は第Ib相試験で報告された（Day 615の髄膜炎菌感染）。当該3例はいずれもラブリズマブの投与を中断せずに継続して完全に回復したことから、髄膜炎菌感染症を発症している間もラブリズマブの投与を安全に継続することが可能であることが示唆された。PNHの第III相試験では髄膜炎菌感染症は報告されなかった（M 2.7.4.2.1.4.3）。

ラブリズマブ投与による髄膜炎菌感染症のリスクを低減するため、ラブリズマブ開発プログラムではエクリズマブに対して実施されているのと同じ効果的なリスク低減プロセスが採用されている（M 1.11）。添付文書案では「禁忌」、「警告および使用上の注意」、「副作用」の項で当該リスクについて具体的に言及している。

5.4 免疫原性

PNH患者（261例）を対象とした試験では、治験薬投与下に発現したADAが1件（0.38%）のみ報告された。本ADAは一過性で抗体価は低く、中和反応は確認されず、臨床的効果又は有害事象との相関は認められなかった（M 2.7.4.4.1.3）。当該データは、ラブリズマブの免疫原性が低いとする事前予測と一貫している。

5.5 特別な患者集団での安全性

妊婦／授乳婦

ラブリズマブの妊婦又は授乳婦の患者を対象とした試験は実施していない。本申請のデータカットオフ時点で、ラブリズマブ投与を受けている患者で妊娠は報告されていない（M 2.7.4.5.4）。ALXN1210-PNH-301試験の主要評価期間中に、ラブリズマブ投与群の被験者のパートナー2名で妊娠が報告された。1症例目は、被験者がラブリズマブに曝露される前に被験者のパートナーが妊娠していた可能性が高く、合併症なく健康な乳児を出産した。2症例目は、本申請時点で転帰不明である（ALXN1210-PNH-301試験CSR 12.5.5）。

生殖発生毒性試験については、M 2.4.4.2で考察した。

小児患者

予定効能効果は成人のPNHの治療である。0歳から18歳未満のPNHを有する小児及び青年ではラブリズマブの安全性は確立されていない。実施中の試験（ALXN1210-PNH-304試験）では、小児PNH患者12例の登録を目標としている。

高齢患者

第III相臨床開発プログラムでは、ラブリズマブ投与を受けた被験者のうち26例が65歳を超えていた（M 2.7.4.5.1.1.1）。高齢患者への投与に対して注意事項を設定する必要性を示す結果は得られていない。

再生不良性貧血患者

第III相試験に組み入れられた被験者の約3分の1に、再生不良性貧血又は骨髓異形成症候群の既往歴があった（M 2.7.3.2.1.2.4及びM 2.7.3.2.2.1.4）。ラブリズマブをPNH患者に投与する際

には、再生不良性貧血の治療薬（免疫抑制療法を含む）と併用される可能性がある。再生不良性貧血を有する患者への投与に対して注意事項を設定する必要性を示す結果は得られていない。

腎／肝機能障害

健康被験者及びPNHを有する被験者で肝機能及び腎機能を評価した範囲では、肝機能又は腎機能がラブリズマブのPKに影響を及ぼすことは確認されていない。腎機能障害及び肝機能障害を有する患者で用量を調整する必要性を示す結果は得られていない（M 2.7.2.3.2.2.3.3）。

過量投与

ラブリズマブの臨床開発プログラムでは本申請時点で過量投与の報告はない（M 2.7.4.5.5）。

5.6 長期安全性

第Ib相、第II相及び第III相試験の全4試験で、継続期間が設定されており、本申請時点で実施中である。その目的は、PNH患者でのラブリズマブの長期安全性プロファイルをより詳細に明らかにすることである。第Ib相及び第II相試験の継続期間中に最長2年間ラブリズマブの継続投与を受けた被験者の安全性データから、ラブリズマブの長期投与では、報告された有害事象の頻度及び種類に変化は認められなかった。第III相プログラムで示されたように、最も高頻度に報告された有害事象は頭痛であった（M 2.7.4.2.1.2）。

5.7 日本人被験者での安全性

第III相試験の日本人PNH患者集団におけるラブリズマブの安全性プロファイルは、第III相試験のPNH患者集団と類似しており、エクリズマブ投与を受けたPNH患者とも類似していた。ラブリズマブ投与を受けた日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（M 2.7.4.5.1.3.1）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

ラブリズマブによる治療は、M 2.5.1.4.3 に示す PNH でのアンメット・メディカル・ニーズを満たすと考えられる。その根拠として、エクリズマブの 2 週に 1 回の投与に対してラブリズマブは 8 週に 1 回の投与が可能であること、及びラブリズマブではエクリズマブと比較してブレイクスルー溶血の発現率が低いことが挙げられる。PNH 患者集団を対象とする互いに異なる相補的な第 III 相試験 2 試験を実施した結果、ラブリズマブは全ての評価項目で、治療歴を問わず、一貫して良好であった。一貫した結果が得られたことから、ラブリズマブの有効性プロファイルは標準治療と比較して臨床的に差別化されることが示唆される。

ラブリズマブを投与すると急速、完全かつ持続的に C5 が阻害されることから、補体阻害剤治療未経験で活動性疾患を有する患者においてはラブリズマブ投与を有効かつ安全に開始することができ、エクリズマブ治療経験があり疾患が安定している患者においてはエクリズマブからラブリズマブに有効かつ安全に切り替えることができる。エクリズマブの 2 週に 1 回の用法・用量では 1 年間に 26 回の静脈内投与が必要となるのに対して、ラブリズマブの 8 週に 1 回の用法・用量では静脈内投与の回数が 1 年に 6 回に減るため、患者の治療負担を軽減することが可能となる。

PNH の様々な側面を幅広く捉える広範な生化学的及び臨床的指標、並びに生活の質に関する指標を用いて評価したところ、ラブリズマブの結果はエクリズマブよりも一貫して良好であったことから、ラブリズマブによる疾患制御はエクリズマブよりも改善されていると考えられる。第 III 相試験ではエクリズマブも頑健な有効性を示した。しかし、ラブリズマブの結果は、ALXN1210-PNH-301 試験の 6 つの Co-primary 評価項目及び主な副次評価項目の全てにおいて、かつ ALXN1210-PNH-302 試験の 5 つの主要評価項目及び主な副次評価項目の全てにおいて、しかもそれがエクリズマブで高い有効性が示された評価項目であっても、ラブリズマブの方が一貫して良好であった。

補体阻害剤治療未経験の患者及びエクリズマブによる治療経験のある患者で、ラブリズマブは 8 週に 1 回の長い投与間隔でも投与の合間を通して血管内溶血を予防する。ラブリズマブは血管内溶血を抑制することで、輸血（及び輸血に伴う負荷やリスク）、貧血、ブレイクスルー溶血などの PNH に伴う続発症を改善し、最終的に生活の質を改善する。

6.2 リスク

177 例・年の曝露で得られたラブリズマブの安全性プロファイルは、当該第 III 相プログラムで得られたエクリズマブの安全性プロファイルと類似している。

ラブリズマブの臨床開発プログラムでは 3 例で髄膜炎菌感染症が報告された。ラブリズマブの作用機序から、エクリズマブと同様に、髄膜炎菌感染症への易感染性が上昇する。エクリズマブの使用経験から、髄膜炎菌感染症は投与用量や曝露期間に関係なく、投与開始後いつでも起こり得ることが示されている。この重要かつ重篤なリスクに対応するため、アレクシオン社は積極的なリスク評価及びリスク低減策（REMS）／リスク管理計画（RMP）を策定している。FDA 及び EMA は定期的再評価（すなわち、安全性定期報告）を実施しており、その結果から髄膜炎菌感染症のリスクを低減するためのリスク最小化対策が効果的であると認識している。

ラブリズマブ投与による髄膜炎菌感染症のリスクを低減する目的で、以下のとおり、エクリズマブに対して実施されているのと同じ効果的なリスク最小化策を提案する。

- 全ての患者にはラブリズマブ投与開始前又は開始時に、髄膜炎菌感染症に対するワクチン接

種を受けることを義務付ける。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満にラブリズマブによる治療を開始する患者は、ワクチン接種後から 2 週間が経過するまで、必ず適切な抗菌薬の予防投与を施行すること。一般的な血清型の病原性髄膜炎菌感染の予防として、血清型 A、C、Y、W135 及び B（入手可能な場合）に対するワクチンを接種することが推奨される。国内のワクチン接種に関する現行の医療ガイドラインに準じて接種又は再接種を行うこと。

- 髄膜炎菌のリスクを低減する目的で、ソリリスに対して実施されているのと同じリスクマネジメント手順をラブリズマブに対して実施する。髄膜炎菌感染及び髄膜炎菌性敗血症の早期徴候がないか、全ての患者をモニタリングし、感染が疑われる場合は直ちに検査を行い、適切な抗菌薬を用いて治療する。こうした徴候及び症状について患者に説明し、直ちに診察を受けるための手順を指導すること。医師は患者向け説明ガイド及び患者安全性カードを患者に提供し、疾患のリスクに関する情報を介助者に提供すること。

6.3 推奨用量の妥当性

第 III 相試験で用いた体重に基づく用法・用量は、LDH に対する最大限の効果、及び急速、完全かつ持続的な終末補体阻害を得るために必要な閾値を上回る血清中薬物濃度を 8 週に 1 回の投与の合間を通して維持することができるように設計された。これにより、制御不能な溶血を改善し、PNH に伴う深刻な臨床的続発症を改善するラブリズマブの効果を最大限に高めることができる。

第 III 相試験の安全性及び有効性データに基づき、及び全ての被験者で投与の合間及び治療期間を通して急速、完全かつ持続的な終末補体阻害が認められ、ほぼ最大の LDH-N 効果が得られたことに基づき、第 III 相試験で検討したラブリズマブの用法・用量の適切性が確認された。

本手法は規制当局と合意したものであり、PNH 患者で最大のベネフィットが得られる最低用量を確実に選択することを可能とした。

6.4 ベネフィットとリスクに関する結論

補体阻害剤治療未経験の患者及びエクリズマブ治療経験のある患者の両集団において、ラブリズマブの 8 週に 1 回の投与により急速、完全かつ持続的な C5 阻害が得られ、PNH 患者における血管内溶血及び関連する臨床症状を改善する。重要な点として、ラブリズマブは PNH 患者が深刻な続発症であるブレイクスルー溶血を起こすことを防ぎ、より負担の少ない投与レジメンにより生活の質を改善する。ラブリズマブの主な安全性上の懸念である髄膜炎菌感染症は、全ての C5 阻害剤に共通するものであり、エクリズマブに対して策定したリスク低減策により効果的に管理することが可能と考えられる。本申請時点までに得られた臨床データを総合的に判断すると、ラブリズマブ投与ではエクリズマブと比較して臨床アウトカムが改善することが示され、成人 PNH 患者の治療薬としてのラブリズマブのベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが裏付けられる。日本人集団での PK/PD、有効性及び安全性のデータが類似していたことから、全体集団での良好なベネフィット・リスクバランスを日本人集団にも外挿できることが裏付けられる。

7 参考文献

- Brodsky RA. Eculizumab: another breakthrough. *Blood*. 2017;129(8):922-3.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-11.
- Canalejo K, Riera Cervantes N, Felippo M, Sarandria C, Aixala M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Experience over a 10 years period. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(2):213-21.
- Dale J, Myhre E, Rasmussen K. Elimination of hemoglobin and lactate dehydrogenase from plasma in normals and patients with intravascular hemolysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1972;29(4):389-95.
- Peffault de Latour R, Mary J, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-106.
- Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.
- Figuroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(3):359-95.
- Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
- Hill A, Kelly R, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96.
- Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of all 153 patients treated in the UK. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):3472.
- Hill A, Platts P, Smith A, Richards S, Cullen M. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108(11):985.
- Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-92.
- Hill A, Rother RP, Wang X, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010;149(3):414-25.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-8.
- Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
- Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*. 2014;5(1):98-126.
- Matis LA, Rollins SA. Complement-specific antibodies: designing novel anti-inflammatories. *Nat Med*. 1995;1(8):839-42.

McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(27):734-7.

Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Oritani T. Eculizumab dosing intervals longer than 17 days may be associated with greater risk of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(2):285-8.

Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014;370(7):632-9.

大野良之:特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班平成11年度研究業績集—最終報告書—平成12年3月発行(2000年)

Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-709.

Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology.* 2012;217(11):1080-7.

Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol.* 2007;25(11):1256-64.

Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-9.

Sharma R, Keyzner A, Liu J, Bradley T, Allen SL. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep.* 2015;4(1):36-8.

Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet.* 1996;348(9027):573-7.