

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エムパベリ皮下注1080mg
[一 般 名] ペグセタコبران
[申 請 者 名] Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社
[申請年月日] 令和4年4月28日

[審 議 結 果]

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

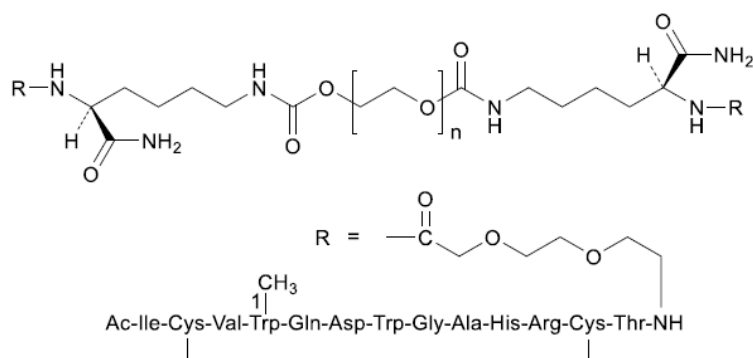
令和 5 年 2 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エムパベリ皮下注 1080 mg
[一 般 名] ペグセタコプラシム
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にペグセタコプラシム 1080 mg を含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



nは約800~1100である。

分子式： $C_{1970}H_{3848}N_{50}O_{947}S_4$

分子量： 約 43,500

化学名：

(日 本 名) *O,O'*-ビス[(*S*²,*S*¹²-シクロ{*N*-アセチル-*L*-イソロイシル-*L*-システイニル-*L*-バリル-1-メチル-*L*-トリプトフィル-*L*-グルタミニル-*L*-α-アスパルチル-*L*-トリプトフィルグリシル-*L*-アラニル-*L*-ヒスチジル-*L*-アルギニル-*L*-システイニル-*L*-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-*L*-リシンアミド})]-*N*^{6,15}-カルボニル]ポリエチレングリコール

(英 名) *O,O'*-Bis[(*S*²,*S*¹²-cyclo{*N*-acetyl-*L*-isoleucyl-*L*-cysteiny-*L*-valyl-1-methyl-*L*-tryptophyl-*L*-glutaminyl-*L*-α-aspartyl-*L*-tryptophylglycyl-*L*-alanyl-*L*-histidyl-*L*-arginyl-*L*-cysteiny-*L*-threonyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-*L*-lysineamide})]-*N*^{6,15}-carbonyl]polyethylene glycol

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

[用法及び用量]

通常、成人には、ペグセタコプランとして1回 1080 mg を週2回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1回 1080 mg を3日に1回の間隔で皮下投与することができる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和 5 年 1 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] エムパペリ皮下注 1080 mg
[一 般 名] ペグセタコプラン
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にペグセタコプラン 1080 mg を含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症
[申請時の用法・用量] 通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な臨床効果が得られない患者には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	16
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	43
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	44

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、*phosphatidylinositol glycan class A*（*PIGA*）遺伝子の後天的な突然変異により赤血球表面上の終末補体制御因子 CD55 及び CD59 が欠損し、これらの赤血球が補体活性化の下で膜侵襲複合体による障害に対して特に感受性を示すことにより生じる慢性の血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である（*Blood* 2014; 124: 2804-11、*Medicine* 2004; 83: 193-207）。本邦では、PNH は指定難病（平成 27 年 1 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 62）に指定されている。現在、PNH に対する治療薬として、C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブ（遺伝子組換え）及びラブリズマブ（遺伝子組換え）が使用されているが、C5 阻害薬が投与された一部の患者では C3 を介した血管外溶血が認められており（*Front Immunol* 2019; 10: 1157）、PNH の治療上の課題となっている。

本薬は、40 kDa の PEG 及びその各末端に共有結合した 2 つのペンタデカペプチドから成る対称分子であり、ペプチド部分が C3 及び C3b に結合し、補体カスケードの上流を阻害することにより、PNH の血管内容血及び血管外溶血の両方を制御することが期待される。

今般、申請者は、PNH 患者を対象とした国際共同試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、2021年5月に米国で、2021年12月に欧州でPNHに対する治療薬として承認され、2022年12月現在、6の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の塊であり、性状、溶解性、熱重量分析、pH、モル吸光係数、吸湿性、融点、結晶性、比旋光度及び等電点について検討されている。

原薬の化学構造は、アミノ酸分析、ペプチドマッピング、分子量 (MALDI-TOF-MS)、分子量分布 (SEC)、¹H-NMR、FT-IR、UV/VIS、円偏光二色性、元素分析及び一次構造 (ジスルフィド結合) の検討により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[redacted] 1) [redacted]

[redacted]、[redacted]、[redacted]、
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
 [redacted]、[redacted]、
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、
 [redacted]、[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]並びに[REDACTED]

工程が設定されている。また、重

1) _____

要中間体として、APi1603²⁾ 及び [REDACTED] が管理されている。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、原薬の管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
生物活性	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（MALDI-TOF-MS 及び RP-LC）、分子量（MALDI-TOF-MS）、純度試験（類縁物質〈RP-LC、SEC 及び SCX-HPLC〉）、水分、残留溶媒（GC）、[REDACTED]（HPLC）、生物活性（酵素免疫測定法）、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（RP-LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、類縁物質の経時的な増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 ^{a)} 3 ロット	-20±5℃	低密度ポリエチレン袋＋ アルミニウムラミネート 袋（気密）	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	5±3℃		6 カ月

a) [REDACTED] はパイロットスケールにて製造

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウムラミネート袋で遮光し-20℃で保存するとき、24 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル（20 mL）中に原薬 1080 mg を含有する水性注射剤である。製剤には D-ソルビトール、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

²⁾ 13 残基のペプチドにリンカーである AEEA 及び L-リシン残基が C 末端に結合した化合物

2.2.2 製造方法

製剤は、緩衝液の調製、原薬の溶解、 、 ろ過、充てん、打栓 並びに外観検査・試験及び包装・表示・保管からなる工程により製造される。重要工程として、原薬の溶解、 、 ろ過、充てん、打栓 工程がそれぞれ設定されている。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、製剤の管理戦略が構築されている（表 3）。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	規格及び試験方法
不溶性微粒子	規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
生物活性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（RP-LC 及び SEC）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質〈RP-LC、SEC 及び SCX-HPLC〉）、不純物A*（RP-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（酵素免疫測定法）及び定量法（RP-LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、類縁物質の経時的な増加が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	5±3℃	—	塩化ブチルゴム栓 で打栓されたガラ スパイアル+紙箱	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として塩化ブチルゴム栓で打栓されたガラスバイアルに包装し、これを紙箱に入れて遮光し、2～8℃で保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である D-ソルビトールが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、D-ソルビトールは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性は問題ないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、製剤中の使用濃度で D-ソルビトールを皮下投与した際に安全性上の問題が生じる懸念は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の C3 及び C3b に対する結合親和性、補体経路活性化の阻害作用等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 ヒト C3 及び C3b に対する結合親和性及び化学量論比 (CTD 4.2.1.1-1)

本薬のヒト C3 及び C3b に対する結合親和性及び化学量論比が等温滴定熱量測定により検討された。本薬をヒト C3 又は C3b に滴下したとき、ヒト C3 及び C3b に対する平衡解離定数 (K_D) はそれぞれ 15.6 nmol/L 及び 21.3 nmol/L であった。さらに、本薬に対して C3 及び C3b は、いずれも化学量論比 1 : 2 であった。

3.1.1.2 補体経路活性化の阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2)

本薬又は APL-1³⁾をヒト血清に添加し、第二経路活性化の阻害作用を検討した。本薬及び APL-1 (0.0039 ~ 2 µmol/L) は検討された濃度範囲において、第二経路の活性化を濃度依存的に阻害した。本薬及び APL-1 の EC_{50} はそれぞれ 0.057 及び 0.16 µmol/L であったことから、PEG 化の有無は第二経路活性化の阻害活性にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。

3.1.1.3 種特異性 (CTD 4.2.1.1-2)

本薬を 4 種 (カニクイザル、ヒト、ウサギ及びラット) の血清に添加し、古典及び第二経路活性化の阻害作用の種特異性を検討した。本薬 (0.0095 nmol/L ~ 10 µmol/L) はカニクイザル及びヒト由来の血清における古典及び第二経路の活性化を濃度依存的に阻害した (表 5)。一方、ウサギ及びラット由来の血清においては、検討された本薬濃度範囲ではいずれの経路も活性化の阻害は認められなかった。

表 5 本薬の古典及び第二経路活性化の阻害作用に対する EC_{50} 値 (µmol/L)

	カニクイザル	ヒト
古典経路	0.208	0.136
第二経路	0.092	0.064

³⁾ 本薬の C3 に対する結合特性を担っている非 PEG 化ペプチド配列

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 カニクイザルを用いた静脈内持続投与による補体活性化の阻害作用（CTD 4.2.2.7-1）

試験期間（15 日間）の第 1 日及び第 2 日に、カニクイザル（雌 6 匹⁴⁾）に本薬 84 mg/kg を 60 分間静脈内持続投与し、血清補体価（CH50⁵⁾ 及び AH50⁶⁾）、C3 値及び C3 開裂産物である C3a 値を経時的に測定した。血清補体価は本薬投与により低下したが、本薬投与終了後には経時的に本薬投与前と同じ又はそれ以上に増加した。また、本薬投与により C3 値が上昇し、C3a 値が減少した。以上より、本薬は古典経路及び第二経路の補体溶血活性を阻害することが示された。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 6 に示す。本薬の中樞神経系に及ぼす影響は、カニクイザルの反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価された。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 5～6 標本) ^{a)}	hERG 電流	1、3、10、30、 100、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系 呼吸系	カニクイザル (各群雄 4 例)	臨床所見、体重、体温、心電図、 心拍数、血圧、呼吸数、一回換気量、 分時換気量	28、140 mg/kg ^{b)}	単回皮下	影響なし	4.2.1.3-2
中枢 神経系	カニクイザル (各群雄 3～5 例) ^{c)}	一般状態	7、28、140 mg/kg ^{b)}	単回皮下	影響なし	4.2.3.2-6

a) タンパク結合の影響を評価するために、4%ヒト血清アルブミン添加条件（5 標本）及び無添加条件（6 標本）で試験実施された。

b) 溶媒は 5%デキストロース

c) 7 mg/kg 群 3 例、28 mg/kg 群 3 例、140 mg/kg 群 5 例

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

PNH は慢性的な補体介在性溶血を特徴とし、主に *PIGA* 遺伝子の体細胞変異によって誘発される。この遺伝子変異はグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) の生合成を阻害して成熟血球細胞表面の GPI アンカー型補体調節タンパク (CD55 及び CD59) を欠損させるため、CD55 及び CD59 が欠損している赤血球細胞は活性化してしまった補体を不活化できない (Ann Hematol 2020; 99: 1505-14)。補体活性化は、C5 依存的な MAC を介する血管内容血及び赤血球表面への C3 フラグメントの蓄積を介する血管外溶血を誘導することから、PNH 患者において慢性的な溶血が認められる (Blood 2009; 113: 4094-100、Front Immunol 2019; 10: 1157)。

本薬は、ヒト C3 及び C3b に結合する PEG 化されたペプチドである。効力を裏付ける試験において、本薬の古典経路及び第二経路の補体活性化の阻害作用が認められたことから、血管内容血及び血管外溶血の両方を制御することにより、PNH 患者の溶血に対する治療に効果を示すことが期待される。

⁴⁾ 溶媒が異なる 2 群（各群 3 匹）に分かれて試験が行われたが、いずれも静脈内投与であるため、両群を併合したデータが提示された。

⁵⁾ CH50 は主に古典経路、レクチン経路及び補体経路終末の機能を評価する指標。補体による赤血球の溶血反応を利用し測定する。補体経路阻害が生じると溶血活性が低下することから、CH50 が低下する。

⁶⁾ AH50 は主に第二経路及び補体経路終末の機能を評価する指標。補体による赤血球の溶血反応を利用し測定する。補体経路阻害が生じると溶血活性が低下することから、AH50 が低下する。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の説明を踏まえると、PNH に対する本薬の効率は期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ウサギ及びサルに本薬の非標識体又は $[^3\text{H}]$ 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血清中及び乳汁中濃度は LC-MS/MS 法が用いられた。本薬の血清中濃度の測定時の定量下限値はウサギで $0.5 \mu\text{g/mL}$ 及びサルで $1.0 \mu\text{g/mL}$ であり、本薬の乳汁中濃度の測定時の定量下限値は 5 ng/mL であった。また、本薬の $[^3\text{H}]$ 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター及び定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 サル単回投与試験 (CTD 4.2.2.7-3)

雌性サルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 サルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの血清中薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (d)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{d/mL}$)	$t_{1/2}$ (d)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
皮下	7	105 ± 5	3.67 ± 1.15	$1,460 \pm 75$	7.53 ± 0.42	88.6
静脈内	7	212 ± 21	0.11 ± 0.19	$1,647 \pm 346$	7.81 ± 0.66	—

3 例の平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 皮下投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ / 静脈内投与時の $\text{AUC}_{0-\infty} \times 100$

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ウサギ反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-4)

雌雄ウサギに 182 日間反復皮下投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。投与 1 日目の 7 mg/kg 及び 28 mg/kg を除き、雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。また、投与 1 日目と比較して投与 28、91 又は 182 日目で、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} が高い傾向であった。申請者は、投与 28 日目以降の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね一定であったことから、本薬濃度は投与 28 日目までに定常状態に到達したと考えると説明している。

表 8 ウサギに本薬を 182 日間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	雄			雌		
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)
1	1 日目	6.4±0.8	24	103±18	7.3±0.8	24	104±15
	28 日目	30±2.1	4	690±48	34±5.2	8	780±115
	91 日目	33±5.1	12	737±108	44±6.3	8	1,010±142
	182 日目	37±5.4	0	806±150	53±9.5	0	1,180±205
7	1 日目	46±8.9	24	705±122	186±18	24	2,300±357
	28 日目	204±21	4	4,640±488	257±22	8	5,970±515
	91 日目	212±41	0	4,680±826	334±31	0	7,320±660
	182 日目	234±33	0	5,220±748	386±57	0	8,740±1,040
28	1 日目	156±29	24	2,100±390	43±5.7	24	636±72
	28 日目	816±64	0	18,500±1,650	889±47	0	18,600±937
	91 日目	745±95	4	16,700±1,860	906±144	0	20,300±2,940
	182 日目	787±138	0	17,900±3,120	1,080±158	16	25,100±3,540

各時点 6 例の平均値±標準偏差

a) 中央値

4.1.2.2 サル反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-10)

雌性サルに 273 日間反復皮下投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の曝露量は、投与量 1~7 mg/kg/日では概ね用量に比例して増加した。7~28 mg/kg/日では概ね用量比を下回って増加したことについて、申請者は、本薬を高用量で皮下投与した際に本薬の溶解性及び吸収が制限された可能性が考えられると説明している。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。また、投与 1 日目と比較して投与 28、91、180 又は 273 日目で、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} が高い傾向であった。申請者は、投与 28 日目以降の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね一定であったことから、本薬濃度は投与 28 日目までに定常状態に到達したと考えると説明している。

表 9 サルに本薬を 273 日間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	雄				雌			
		例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)
1	1 日目	9	9.9±1.6	24 (8, 24)	158±30	9	9.1±1.7	24 (24, 24)	151±29
	28 日目	9	234±20	8 (0, 24)	5,240±345	9	184±22	8 (0, 24)	4,180±462
	91 日目	9	201±17	0 (0, 8)	4,500±325	9	163±19	0 (0, 0)	3,600±327
	180 日目	6	182±14	8 (0, 24)	4,160±346	6	154±16	0 (0, 8)	3,540±338
	273 日目	6	194±23	4 (0, 8)	4,460±583	6	164±23	0 (0, 8)	3,610±534
7	1 日目	9	68±11	24 (24, 24)	1,080±181	9	64±20	24 (24, 24)	992±362
	28 日目	9	1,090±113	8 (0, 24)	24,900±2,190	9	974±65	8 (0, 8)	22,300±1,580
	91 日目	9	1,000±138	8 (0, 8)	22,500±2,830	9	942±113	0 (0, 8)	20,900±2,080
	180 日目	6	1,140±116	8 (0, 24)	25,800±2,530	6	905±72	8 (0, 8)	20,900±1,710
	273 日目	6	1,030±96	0 (0, 8)	23,400±1,830	6	909±72	0 (0, 8)	20,500±1,160
28	1 日目	9	283±53	24 (24, 24)	4,110±1,050	9	258±47	24 (24, 24)	3,960±864
	28 日目	9	1,960±187	0 (0, 8)	45,500±4,360	9	1,830±161	8 (0, 24)	42,000±3,700
	91 日目	9	2,050±186	8 (0, 8)	46,400±4,770	9	1,880±191	0 (0, 24)	41,400±4,260
	180 日目	6	2,030±131	0 (0, 8)	46,200±3,030	6	1,830±166	4 (0, 8)	42,200±4,350
	273 日目	6	2,150±283	8 (0, 24)	47,700±6,100	6	1,850±198	8 (0, 24)	42,600±4,570

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

4.2 分布

4.2.1 サルにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性サルに本薬の [³H] 標識体 7 mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 8、72、168、336 及び 504 時間後における各組織中⁷⁾ 放射能濃度が測定された。投与後、放射能は全身に分布し、大部分の組織で投

⁷⁾ 血液、副腎、骨、骨髓、脳、盲腸、小脳、大脳、横隔膜、眼球、褐色脂肪、白色脂肪、腎臓、涙腺、大腸、肝臓、肺、リンパ節、延髄、筋肉、心筋、視神経、脾臓、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、尿、皮下投与部位

与 8 又は 72 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。皮下投与部位を除き、血液と比較して放射能濃度が高かった組織は、いずれの時点においても認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

申請者は、本薬 1 分子に対して C3 又は C3b の 2 分子が結合可能であること（3.1.1.1 参照）に加え、本薬の化学構造（直鎖状の PEG の両端に結合した 2 個の環状ペプチド）を考慮すると、本薬が血漿タンパクと結合し、血球中へ移行する可能性は低いと考えると説明している。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性（CTD 4.2.3.5.2-3）

妊娠サルに、妊娠 20～50 日目に本薬 28 mg/kg を妊娠中期（妊娠 140 日目）まで 1 日 1 回反復皮下投与したときの、母体及び胎児の血清中本薬濃度が測定された。最終投与 24 時間後の母体及び胎児の血清中本薬濃度は、それぞれ $1,640 \pm 113$ 及び 2.5 ± 1.7 µg/mL（それぞれ 5 及び 4 例の平均値±標準偏差）であった。申請者は、胎児の血清中濃度は母体の 0.15%程度であり、サルにおいて本薬は低濃度で胎盤を通過すると考えると説明している。

4.3 代謝

本薬は皮下投与した後ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられたことから、代謝に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.4 排泄

4.4.1 サルにおける尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-1）

雄性サルに本薬の [³H] 標識体 7 mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 504 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 44.6%及び 3.8%であった。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.3.5.3-1）

妊娠 20～22 日から分娩まで本薬 28 mg/kg を連日皮下投与された雌性サルの、分娩後 7 及び 14 日目時点の乳汁中排泄が検討された。本薬の最終投与から 7 及び 14 日後の乳汁中放射能濃度の平均値は、それぞれ 434 ng/mL（乳汁／血清中濃度比の推定値⁸⁾は 0.05%）及び 232 ng/mL（乳汁／血清中濃度比は 0.05%）であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されていると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性を評価するために、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。一部の試験では、対照物質として PEG40 を用いて試験が実施されている。なお、*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒として 5%ブドウ糖が用いられた。

⁸⁾ 分娩後 7 日目時点の血清中本薬濃度は得られなかったことから、分娩後 0 及び 14 日目時点の血清中本薬濃度（それぞれ 1,870 及び 513 µg/mL）から推定された血清中本薬濃度（935 µg/mL）に基づき、算出された。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、ウサギ及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（28日間）、並びにマウス小核試験より本薬の急性毒性が評価された（表 10）。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、皮下投与による本薬の概略の致死量は、ウサギで 140 mg/kg 超、サルで 140 mg/kg 超及びマウスで 2000 mg/kg 超と判断された。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	皮下	0、7、28、140	なし	>140	4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	皮下	0、7、28、140	なし	>140	4.2.3.2-6
雌カニクイザル	静脈	84	なし	>84	4.2.2.7-1
マウス (ICR)	静脈	0、500、1000、2000	なし	>2,000	4.2.3.3.2-1

5.2 反復投与毒性試験

ウサギを用いた反復皮下投与毒性試験（28日間及び6カ月間）、並びにカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（28日間及び9カ月間）が実施された（表 11）。いずれの試験においても、全身の器官・組織のマクロファージの空胞化並びに脳脈絡叢、腎臓及び滑膜の上皮細胞の空胞化が認められた。当該変化は PEG40 に起因した変化であり、腎臓を除き、関連する機能障害及び病理組織学的所見は認められていないことから、これらの臓器で認められた空胞化については毒性学的に意義のない所見であると判断された。腎臓で認められた所見は、他の組織とは異なり、関連する病理学的所見（尿細管変性）が認められたことから有害所見と判断された。

ウサギに6カ月間、カニクイザルに9カ月間反復投与したときの無毒性量（ウサギ：1 mg/kg 未満、カニクイザル：7 mg/kg）における C_{max} （ウサギ：45 $\mu\text{g/mL}$ 未満、カニクイザル：970 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC（ウサギ：993 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、カニクイザル：21,950 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床最大用量（1080 mg を3日毎）投与時の推定曝露量と比較して、 C_{max} 及び AUC とともにウサギで 0.06 倍未満、カニクイザルで 1.27 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	皮下	28日間 (1回/1日) ＋ 休薬28日間	0、7、28、140 PEG40 (112 mg/kg/日)	≥7：多数の組織（大腿骨の滑膜・骨髄（胸骨及び大腿骨）・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎リンパ節・卵巣・脾臓・皮膚・胃・胸腺・子宮）におけるマクロファージの浸潤・常在マクロファージの空胞、脈絡叢・腎臓の尿細管・滑膜の上皮細胞の空胞化 ≥28：赤血球パラメータ・網状赤血球数の高値、血小板数・白血球数・血清グルコース・カリウム濃度の低値、赤脾臓における空胞化マクロファージ数の高値 140：脾臓重量の高値、投与部位の炎症性細胞の浸潤の重症度・線維化・出血の発現頻度／程度の上昇（雄）、尿細管変性（雌） PEG40：赤脾臓における空胞化マクロファージ数の高値、多数の組織（大腿骨の滑膜・骨髄（胸骨及び大腿骨）・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎リンパ節・卵巣・脾臓・皮膚・胃・胸腺・子宮）におけるマクロファージの浸潤・常在マクロファージの空胞、脈絡叢・腎臓の尿細管・滑膜の上皮細胞の空胞化 回復性：網状赤血球数のみ回復性あり	28 ^{a)}	4.2.3.2-2

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	皮下	6 カ月 (1 回/1 日)	0、1、7、28 PEG40 (26 mg/kg/日)	≥1: 多数の組織 (滑膜・骨髄・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎・腸間膜リンパ節・卵巣・脾臓・脾臓・胃・胸腺・子宮・膈・投与部位) におけるマクロファージの浸潤・常在マクロファージの空胞、脈絡叢・腎臓の尿細管・滑膜の上皮細胞の空胞化、尿細管変性 28: 赤血球数・ヘマトクリット・血色素量の低値 (雌) PEG40: 多数の組織 (滑膜・骨髄・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎・腸間膜リンパ節・卵巣・脾臓・脾臓・胃・胸腺・子宮・膈・投与部位) におけるマクロファージの浸潤・常在マクロファージの空胞、脈絡叢・腎臓の尿細管・滑膜の上皮細胞の空胞化、尿細管変性、赤血球数・ヘマトクリット・血色素量の低値 (雌)	<1	4.2.3.2-4
雌雄 カニクイ ザル	皮下	28 日間 (1 回/1 日) + 休薬 28 日間	0、7、28、140 PEG40 (112 mg/kg/日)	≥7: 血清補体値 (CN50) の低値、多数の組織 (滑膜・骨髄・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎・腸間膜リンパ節・卵巣・脾臓・脾臓・胃・胸腺・子宮・膈及び投与部位) におけるマクロファージの浸潤・常在マクロファージの空胞、脈絡叢の上皮細胞の空胞化 ≥28: 尿細管変性 140: フィブリノーゲンの低値、投与部位の炎症性細胞の浸潤 PEG40: 投与部位の炎症性細胞の浸潤、多数の組織 (滑膜・骨髄・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎・腸間膜リンパ節・卵巣・脾臓・脾臓・胃・胸腺・子宮・膈及び投与部位) におけるマクロファージの浸潤・常在マクロファージの空胞、脈絡叢の上皮細胞の空胞化 回復性: フィブリノーゲンの低値のみ回復性あり	7	4.2.3.2-6
雌雄 カニクイ ザル	皮下	9 カ月 (1 回/1 日)	0、1、7、28 PEG40 (26 mg/kg/日)	≥1: 投与部位のマクロファージ浸潤、投与部位の空胞化マクロファージの浸潤 ≥7: 赤血球数の低値、多数の組織 (滑膜・骨髄・脈絡叢・子宮頸部・毛様体・副腎・下垂体・唾液腺・腎臓・肝類洞・下顎・腸間膜リンパ節・卵巣・脾臓・脾臓・胃・胸腺・子宮・膈) における空胞化マクロファージの浸潤、脈絡叢・滑膜の上皮細胞の空胞化 28: 尿細管変性 PEG40: 多数の組織における空胞化マクロファージの浸潤、脈絡叢・滑膜の上皮細胞の空胞化	7 ^{b)}	4.2.3.2-10

a) 28 mg/kg/日群で認められた変化は、ウサギを用いた 6 カ月間投与試験及びザルの反復投与試験では認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

b) 7 mg/kg 以上の群で認められた赤血球数の低値は、いずれも溶媒対照群の値と比べて 10%未満の減少であり、軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてマウス小核試験が実施された (表 12)。いずれの試験でも陰性結果が得られたことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/mL) 用量 (mg/kg/日) (被験物質)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、33、100、333、1000、 3333、5000 (PEG40、本薬)	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA				
	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、100、333、1000、3333、 5000 (本薬)	陰性	4.2.3.3.1-2
		大腸菌：WP2uvrA				
	ペグセタコプラシド酢酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、33.3、100、333、1000、 3333、5000 (ペグセタコプラシド酢酸塩)	陰性	4.2.3.3.1-3
		大腸菌：WP2uvrA				
	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、270、540、648、1080、 3000、5000 (PEG40、本薬)	陰性	4.2.3.3.1-4
		大腸菌：WP2uvrA				
	APi1603 の細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、33.3、100、333、1000、 3333、5000 (APi1603)	陰性	4.2.3.3.1-5
		大腸菌：WP2uvrA				
	哺乳類培養細胞を用いる小核試験	TK6 細胞 (ヒトリンパ芽球細胞)	S9- (4 及び 27 時間)	0、240、350、500 (本薬)	陰性	4.2.3.3.1-6
			S9+ (4 時間)		陰性	
			S9+ (4 時間)		陰性	
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雄マウス (ICR) 骨髄		0、500、1000、2000 (静脈、2 日連続、PEG40、本薬)	陰性	4.2.3.3.2-1

5.4 がん原性試験

本薬は、マウス及びラットにおいて薬理活性を示さないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえ、本薬の投与に関連したがん原性リスクは低いと考えたと説明している。

- 本薬の遺伝毒性試験の結果が陰性であり、本薬は変異原性や染色体異常誘発能を有さないことが示されていること
- 本薬の毒性試験では、本薬が内分泌攪乱物質、細胞周期の変調物質又は炎症誘発性物質ではないことが示されていること
- 従来は補体カスケードの障害は免疫監視機構の低下を介して腫瘍を増殖する可能性があると考えられてきたが、補体の活性化が腫瘍増殖を促進し、腫瘍転移を増加させることを示唆する報告があり (J Clin Invest 2017 ;127: 780-9)、補体活性の抑制が腫瘍形成のリスクを低下させると考えられること

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いた ePPND 試験が実施された (表 13)。28 mg/kg/日群で、流産及び死産 (それぞれ 31.6%及び 21.1%) が、溶媒対照群 (それぞれ 5.0%及び 0%) と比較して増加したことから、無毒性量は 7 mg/kg と判断された。

カニクイザルの無毒性量 (7 mg/kg) における C_{max} (970 µg/mL) 及び AUC (21,950 µg・h/mL) は、臨床最大用量 (1,080 mg を 3 日毎) 投与時の推定曝露量と比較して、 C_{max} 及び AUC とともに 1.27 倍であった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
ePPND 試験	雌 カニク イザル	皮下	母動物： 妊娠（20 日 ～22 日）～ 分娩（1 回/1 日）	0、7、28	母動物： 死亡：7（1/19）28（1/19） ^{a)} 28：死産、流産、総胎児死亡率 の増加 F1 出生児： 死亡：7（5/17）28（1/9） ^{b)}	親動物（一般毒 性）：7 胚・胎児発生：7	4 2 3 5 3-1

a) 7 mg/kg/日群で認められた母動物の死亡は、本薬投与とは関連のない分娩時の合併症に起因するものと判断された。

b) 7 mg/kg/日群及び 28 mg/kg/日群で認められた出生児の死亡は、本薬投与に起因するものではないと判断された。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験等の一部として評価され、本薬投与に起因する特段の影響は認められなかったことから、本薬の皮下投与において、本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施されていない。いずれの毒性試験においても、感染症に関する所見並びに免疫系に関する臨床病理学的パラメータの変化及び病理組織学的所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身組織での空胞化マクロファージの浸潤及び上皮細胞の空胞化所見について

申請者は、ウサギ及びカニクイザルの反復投与毒性試験において認められた全身の器官・組織のマクロファージの空胞化、脳脈絡叢及び滑膜上皮の空胞化、腎臓の尿細管変性（5.2 参照）について、以下のように説明している。

全身の器官・組織のマクロファージの空胞化は、本薬と同量の PEG40 のみを投与した対照群でも同様の程度及び頻度で発現したこと、病理所見像及び分布が他の長鎖 PEG や PEG 化タンパク質で報告されている影響（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83、Toxicol Pathol 2013; 41: 970-83）と一致することから、本薬に含まれる PEG40 に起因すると考えられる。空胞化は、長鎖 PEG に対する組織の適応反応と考えられており、細胞の変化、壊死、変性、炎症又は機能障害を伴わない場合は非有害所見と見なされる（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83）。ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた PEG40 に関連する全身の器官・組織のマクロファージの空胞化所見は、腎臓を除き、回復性があり機能障害は認められなかったことから、有害所見とは判断しなかった。脈絡叢上皮（上衣）及び滑膜上皮で認められた空胞化については、神経行動学的機能障害を示唆する臨床症状が認められなかったことから、有害所見とは判断しなかった。また、本薬の臨床試験及び他の PEG 化製剤の長期の臨床使用において PEG に起因する神経系の有害事象は認められていないことから、毒性試験で認められた脳脈絡叢及び滑膜上皮の空胞化は、PEG を高用量使用したことに起因する可能性が高く、臨床上的リスクは低いと考える。一方で、ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験での腎臓の尿細管で認められた所見は、他の組織とは異なり、関連する病理学的所見（尿細管変性）が認められたことから、有害所見と判断した。尿細管変性は、長期投与試験の PEG40 単独投与群でも空胞化所見と共に認められていることから、PEG40 が関与していることが示唆された。なお、ウサギ及びカニクイザルの尿細管変性に対する無毒性量（ウサギ：1 mg/kg 未満、カニクイザル：7 mg/kg）における C_{max} （ウサギ：45 µg/mL 未満、カニクイザル：

970 µg/mL) 及び AUC (ウサギ: 993 µg·h/mL、カニクイザル: 21950 µg·h/mL) は、臨床最大用量 (1080 mg を 3 日毎) 投与時の推定曝露量と比較して、C_{max} 及び AUC とともにウサギで 0.06 倍未満、カニクイザルで 1.27 倍であった。ウサギ及びサルを用いた反復投与毒性試験において腎機能障害マーカーの異常は認められていないこと、また、本薬の臨床試験で腎機能に関連する重篤な副作用や投与中止に至った有害事象は認められていないことから、尿細管変性の臨床学的意義及び機能的影響は不明である。なお、ウサギ及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、各臓器で空胞化所見及び腎臓で尿細管変性が認められたことについては、添付文書で情報提供を行う。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

5.R.2 がん原性のリスクについて

機構は、本薬を用いたがん原性試験が実施されていないことを踏まえ、本薬の C3 活性阻害作用に基づくがん原性の懸念について、5.4 項における説明に加え、①腫瘍が形成されていない状態の免疫監視による予防機能への影響及び②腫瘍形成時の腫瘍組織の微小環境への影響の観点から説明するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

① 腫瘍が形成されていない状態の免疫監視による予防機能への影響について

がん細胞は補体因子が結合する標的であることが示されており (Human Pathol 1996; 27: 1329-35)、補体活性化による MAC 形成ががん細胞を破壊することが報告されている (Nature Rev Immunol 2010; 10: 317-27)。一方で、がん患者における全ゲノム関連解析から、小児白血病患者の DNA で補体活性化遺伝子 (CFH、CD55、CFHR1、CFHR5 及び CD46) の SNP が検出されているが、これらの遺伝子の SNP 変異と白血病の発症に関連性が認められていないこと (Hum Immunol 2010; 71: 727-30)、C3 の活性化に関連する *C1RL* 遺伝子の一塩基置換がびまん性大細胞リンパ腫のリスク低下と関連している (Env Mol Mutagen 2012; 53: 145-51)。これらの報告から、C3 の活性化に関連する遺伝子や一部の補体活性化遺伝子の抑制とがんの発生に関連性が認められないことが示唆される。

② 腫瘍形成時の腫瘍組織の微小環境への影響について

多くのヒト腫瘍で補体が活性化していることが知られており、補体活性化による炎症が腫瘍形成のリスクを増大させる可能性があることが報告されている (Nature 2002; 420: 860-7)。腫瘍細胞をマウスに移植した際、C3 欠損マウスでは野生型マウスと比較し腫瘍体積が減少することが報告されている (Nature Immunol 2008; 9: 1225-35)。また、上皮細胞における補体活性化によるケモカイン応答の誘導とそれに続く酸化ストレス誘発を伴った骨髄細胞の浸潤が、DNA 損傷と関連すること (Nat Comms 2016; 7: 11037) が報告されている。さらに、腫瘍の増殖及び進行段階では C3a ががん細胞の増殖を促進すること (J. Cell Mol Med 2019; 23: 3097-107)、補体活性化が様々な組織 (肺、扁平上皮細胞等) における腫瘍進行と強く関連することも報告されている (Cancer Res 2018; 78: 143-56、Cancer Cell 2018; 34: 561-78、J Immunol 2016; 196: 4783-92 等)。

本薬による C3 の慢性的阻害が免疫系による正常組織の監視機構と腫瘍形成の予防に影響を及ぼす可能性は否定できないが、上記①より、C3 の活性化に関連する遺伝子の抑制 (並びに一部の補体活性化遺伝子の抑制) がヒト腫瘍の発生及び増殖に特異的に関連しないこと、上記②より、C3 を抑制することにより腫瘍形成を抑制していることを踏まえると、本薬の投与による腫瘍形成のリスクは明確に示されていないと考える。

機構は、本薬の薬理作用により正常組織の免疫監視機構及び腫瘍形成に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、C3を含む補体の遺伝子変異による活性化の抑制は、ヒト腫瘍の発生及び増殖に関連しないことが示唆されること、C3の活性化はがん細胞の増殖と関連しており、C3の抑制により腫瘍形成が抑制されることが報告されていることから、本薬の投与による腫瘍発生のリスクは現時点では明確に示されてはいないとする申請者の説明は概ね受入れ可能と考える。

5.R.3 妊娠可能な女性への投与及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊娠可能な女性への投与及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた ePPND 試験の高用量群において、流産又は死産の増加が認められた。当該所見は本薬の過剰な薬理作用に起因している可能性があり、これは C3 欠損マウスで胎盤発達の低下に伴い胎児吸収率が高くなるとの報告 (Mol Immunol 2015; 67: 56-70) と一致している。一方で、ePPND 試験では補体系が正常な健康動物が用いられており、C3 レベルが過度に低くなっていた可能性があるが、補体は正常な妊娠では胎盤の発達、胎児の正常な発育に重要であり、一定程度の全身性又は子宮内の炎症が正常な着床及び妊娠に必要であることが報告されている (Mol Immunol 2015; 67: 56-70)。また、炎症が過剰になると吸収胚、流産等の妊娠合併症を引き起こす可能性があり (Mol Immunol 2011; 48: 1621-30)、PNH 患者では補体が過剰に活性化していることから、妊娠患者のほぼ半数が自然流産又は早期中絶となり、妊娠中期を過ぎた妊娠女性のうち 50%以上が早産となることが報告されている (Mol Immunol 2015; 67: 56-70)。したがって、PNH 患者における補体の過剰な活性化を抑制することは妊娠維持に有益と考えられ、本薬は C3 及び C3b を阻害することにより、PNH 患者における補体の過剰な活性化を阻害し、妊娠維持に関するリスクを低減する可能性がある。

以上より、添付文書において、妊娠可能な女性には、本薬投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

カニクイザルを用いた ePPND 試験で認められた所見と本薬投与との関連性は否定できず、本薬の薬理作用に起因したものと考えられること、当該所見に関する無毒性量 (7 mg/kg) における C_{max} (970 µg/mL) 及び AUC (21,950 µg·h/mL) は、臨床最大用量 (1080 mg を 3 日毎) 投与時の推定曝露量と比較して、 C_{max} 及び AUC ともに 1.27 倍であり、十分な安全域が確保できていないことから、妊娠可能な女性に対しては本薬投与中及び本薬投与後の一定期間は適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起することは適切である。また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬を投与した場合においても、本薬投与に起因して胚・胎児に影響を及ぼす可能性があるものの、PNH 患者における補体の過剰な活性化は妊娠維持に対するリスク因子であり、本薬投与により妊娠維持のリスクを低減できる可能性を考慮すると、医療従事者及び患者に ePPND 試験で認められた所見について適切に情報提供することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起を行うことは受入れ可能である。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請の主な臨床試験（評価資料）では、表 14 に示す製剤が用いられた。

表 14 主な臨床試験（評価資料）で使用された製剤

臨床試験	製剤
第 I 相試験（APL2-102 試験、APL2-CP-HV-205 試験）	製剤 A： 本薬を凍結乾燥した製剤
第 I 相試験（APL-CP0713-1 試験、APL-CP1014 試験、APL2-CP-PNH-204 試験）	製剤 B： 本薬をデキストロース溶液に溶解したバイアル製剤
第 I 相試験（APL2-CP-PNH-204 試験）	製剤 C： 本薬を酢酸緩衝液（マンニトール含有）に溶解したバイアル製剤
第 I 相試験（APL2-101 試験）、第 III 相試験（APL2-302 試験）	申請製剤： 本薬を酢酸緩衝液（ソルビトール含有）に溶解したバイアル製剤

本薬の血清中濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限値は 0.1、5 又は 10 µg/mL⁹⁾ であった。血清中 C3 濃度の測定は、免疫比濁法により測定された。抗薬物抗体は ECL 法又は ELISA 法により測定され、中和抗体は ECL 法により測定された。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 4.2.2.4-1）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁰⁾（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対する本薬（0.01～6 mg/mL）の阻害作用が検討され、本薬はいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

6.1.1.2 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用（CTD 4.2.2.4-2）

ヒト初代培養肝細胞を用いて、CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する本薬（0.6～6 mg/mL）の mRNA 誘導作用が検討され、本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても mRNA の誘導作用を示さなかった。

6.1.1.3 トランスポーター基質性及び阻害作用に関する検討（CTD 4.2.2.4-3）

P-gp 又は BCRP を発現させた Caco-2 細胞を用いて、本薬（60 及び 600 µg/mL）の P-gp 及び BCRP による輸送が検討され、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（60 及び 600 µg/mL）の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 による輸送が検討され、本薬はいずれにおいても基質ではないことが示された。

Caco-2 細胞を用いて、本薬（20～20,000 µg/mL）が P-gp の標準物質¹¹⁾の輸送に与える影響が検討され、本薬は P-gp に対する阻害作用は示さなかった。

Caco-2 細胞を用いて、本薬（60 及び 600 µg/mL）が BCRP の標準物質¹²⁾の輸送に与える影響が検討され、本薬は BCRP に対する阻害作用は示さなかった。

⁹⁾ APL2-102 試験及び APL2-302 試験においてはそれぞれ 5 及び 10 µg/mL とされた。当該試験以外の臨床試験においては 0.1 µg/mL とされた。

¹⁰⁾ 以下が基質とされた。

CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C8：アモジアキン、CYP2C9：トルブタミド、CYP2C19：(S)-メフェニトイン、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP3A4/5：ミダゾラム及びテストステロン

¹¹⁾ [³H]ジゴキシンが標準物質とされた。

¹²⁾ [³H]エストロン-3-硫酸が標準物質とされた。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害作用について、各種トランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (60 及び 600 µg/mL) が標準物質¹³⁾ の輸送に与える影響が検討され、本薬はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験

6.2.1.1 単回皮下投与試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 試験番号 APL2-102 <20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人 (目標症例数 20 例 : 各コホート〈本薬 180、360、720 又は 1440 mg〉プラセボ群 1 例及び本薬群 4 例) を対象に、本薬を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 180、360、720 又は 1440 mg を単回皮下投与するとされた。

治験薬が投与された 20 例 (各群 4 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬群の 16 例 (各群 4 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加することが確認された。

表 15 日本人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)
180	4	40 (12)	144 (120, 168)	18,380 (8.9)	—	9.8 (9.5)
360	4	63 (27)	192 (120, 241)	31,980 (12)	—	11 (13)
720	4	146 (6.4)	132 (120, 168)	67,150 (11)	—	11 (11)
1440	4	242 (26)	156 (72, 168)	113,700 (21)	—	13 (23)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、— : 算出せず

a) 中央値 (最小値, 最大値)

抗薬物抗体の発現状況について、抗薬物抗体は検出されなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 1/4 例、本薬 180 mg 群 1/4 例、720 mg 群 3/4 例及び 1440 mg 群 2/4 例に認められ、副作用は本薬 720 mg 群 2/4 例及び 1440 mg 群 1/4 例に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.1.2 海外単回皮下投与試験 (CTD 5.3.3.1-3 : 試験番号 APL-CP0713-1 <20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 31 例 : コホート 1〈本薬 45 mg〉プラセボ群 2 例及び本薬群 4 例、コホート 2～6 の各コホート〈本薬 90、180、360、720 又は 1440 mg〉プラセボ群 1 例及び本薬群 4 例) を対象に、本薬を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 45、90、180、360、720 又は 1440 mg を単回皮下投与するとされた。

治験薬が投与された 31 例 (プラセボ群 7 例、本薬群各 4 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬群の 24 例 (各群 4 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。本薬の曝露量は、投与量 180～1440 mg では概ね用量に比例して増加することが確認された。

¹³⁾ 以下が標準物質とされた。

OATP1B1 : [³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド、OATP1B3 : [³H]コレシストキニンオクタペプチド、OAT1 : [¹⁴C]p-アミノ馬尿酸、OAT3 : [³H]エストロン-3-硫酸、OCT2 : [¹⁴C]メトホルミン

表 16 外国人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)
45	4	5.8 (34)	144 (72, 168)	2,611 (29)	194 (18)	17 (29)
90	4	24 (36)	108 (96, 168)	8,096 (18)	223 (18)	11 (18)
180	4	31 (9.3)	144 (96, 408)	13,520 (7.4)	211 (20)	13 (7.4)
360	4	72 (26)	108 (96, 144)	28,930 (18)	203 (10)	12 (18)
720	4	139 (12)	132 (96, 144)	59,040 (12)	235 (6.3)	12 (12)
1440	4	249 (20)	108 (72, 144)	97,320 (13)	209 (4.4)	15 (13)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 中央値（最小値，最大値）

安全性について、有害事象はプラセボ群 2/7 例、本薬 45 mg 群 3/4、90 mg 群 4/4 例、180 mg 群 2/4 例、360 mg 群 2/4 例、720 mg 群 3/4 例及び 1440 mg 群 2/4 例に認められ、副作用はプラセボ群 2/7 例、本薬 45 mg 群 3/4 例、90 mg 群 4/4 例、180 mg 群 1/4 例、360 mg 群 2/4 例及び 720 mg 群 3/4 例に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.1.3 反復皮下投与試験（CTD 5.3.3.1-1：試験番号 APL-CP1014 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（目標症例数 20 例：各コホート〈本薬 30、90、180 又は 270 mg〉プラセボ群 1 例及び本薬群 4 例）を対象に、本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 30、90、180 又は 270 mg を 1 日 1 回 28 日間反復皮下投与するとされた。

治験薬が投与された 20 例（各群 4 例）全例が安全性解析対象集団とされ、本薬群の 16 例（各群 4 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。投与 1 日目と比較して投与 28 日目で、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高い傾向であった。申請者は、単回皮下投与試験（APL-CP0713-1 試験）及び反復皮下投与試験（APL-CP1014 試験）における CL/F はそれぞれ表 16 及び表 17 のとおりであり、概ね同程度であったことから、血清中本薬濃度は投与期間中に概ね定常状態に到達したと考えると説明している。

表 17 健康成人に本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

測定時点	本薬投与量 (mg/日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)
1 日目	30	4	1.7(104)	24(24, 24)	18(119)	—	—
	90	4	3.5(69)	24(24, 24)	36(73)	—	—
	180	4	6.9(25)	24(24, 24)	73(24)	—	—
	270	4	17(37)	24(24, 24)	189(57)	—	—
28 日目	30	4	77(7.1)	3(1, 8)	1,654(8.5)	198(13)	18(8.5)
	90	4	256(19)	24(2, 24)	5,741(18)	237(10) ^{b)}	16(18)
	180	4	470(13)	14(2, 24)	10,170(9.4)	211(16) ^{b)}	18(9.4)
	270	4	646(31)	8(1, 24)	13,020(13.4)	204(12)	21(13)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 3 例

安全性について、プラセボ群 3/4 例、本薬 30 mg 群 2/4 例、90 mg 群 2/4 例、180 mg 群 3/4 例及び 270 mg 群 4/4 例に認められ、副作用はプラセボ群 1/4 例、本薬 30 mg 群 1/4、180 mg 群 2/4 例及び 270 mg 群 4/4 例に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.1.4 反復皮下投与試験（CTD 5.3.3.1-4：試験番号 APL2-101 <2017 年 9 月～2019 年 1 月>）

外国人健康成人（目標症例数 40 例：コホート 1 及び 2 はプラセボ群 1 例及び本薬群 4 例、コホート 3 はプラセボ群 2 例及び本薬群 4 例、コホート 4 は本薬群 16 例並びにコホート 5 は本薬群 8 例）を対象に、本薬を様々な投与レジメン（1 日 1 回、週 2 回及び週 1 回）で反復皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、コホート 1 では本薬 360 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間、コホート 2 では本薬 1300 mg 又はプラセボを週 2 回 4 週間、コホート 3 では本薬 2600 mg 又はプラセボを週 1 回 4 週間、コホート 4¹⁴⁾ では本薬 1080 mg を週 2 回 4 週間シリンジ持続注入用ポンプを使用して反復皮下投与するとされ、コホート 5¹⁵⁾ では本薬 1080 mg を週 2 回 4 週間携帯型持続注入器を使用して反復皮下投与するとされた。

治験薬が投与された 40 例（プラセボ群 4 例、本薬群 36 例）全例が安全性解析対象集団とされ、本薬群の 36 例（コホート 1～3 で各群 4 例、コホート 4 で 16 例及びコホート 5 で 8 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 健康成人に本薬を様々な投与レジメンで反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ

測定時点	本薬の 投与レジメン	例数	C _{max, week} (µg/mL)	C _{min, week} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
22～29 日目	360 mg 1 日 1 回	4	627 (9.1)	530 (9.9)	648 (600, 672)	206 (14)
	1300 mg 週 2 回	4	747 (9.3)	602 (12)	636 (600, 648)	222 (3.6)
	2600 mg 週 1 回	3	847 (17)	653 (14)	576 (552, 648)	222 (12)
	1080 mg 週 2 回 ^{b)}	16 ^{d)}	677 (16)	506 (13)	624 (552, 672)	226 (11)
	1080 mg 週 2 回 ^{c)}	6 ^{e)}	725 (6.2)	584 (10)	636 (576, 672)	244 (15)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 中央値（最小値，最大値）

b) シリンジ持続注入ポンプが使用された。

c) 携帯型持続注入器が使用された。

d) 針の種類及び投与速度を検討するための 4 つのサブグループを統合した。

e) 針の種類を検討するための 2 つのサブグループを統合した。

抗薬物抗体の発現状況について、7.5%（3/40 例）に抗薬物抗体が検出され、このうち 2 例で中和抗体陽性であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 3/4 例、本薬 360 mg 1 日 1 回投与群 4/4 例、1300 mg 週 2 回投与群 4/4 例、2600 mg 週 1 回投与群 4/4 例、1080 mg 週 2 回投与群（コホート 4）16/16 例及び 1080 mg 週 2 回投与群（コホート 5）8/8 例に認められ、副作用はプラセボ群 3/4 例、本薬 360 mg 1 日 1 回投与群 4/4 例、1300 mg 週 2 回投与群 4/4 例、2600 mg 週 1 回投与群 4/4 例、1080 mg 週 2 回投与群（コホート 4）16/16 例及び 1080 mg 週 2 回投与群（コホート 5）8/8 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例（ALT 増加）、本薬 2600 mg 週 1 回投与群の 1 例（上気道感染及び下痢）及び 1080 mg 週 2 回投与群（コホート 5）の 1 例（トランスアミナーゼ上昇）であり、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇は副作用とされたが、重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。

¹⁴⁾ 針の種類（単針又は二針セット）及び投与速度（1 又は 2 時間）を検討するための 4 つのサブグループが設定されたが、サブグループ間で薬物動態パラメータの結果に差は認められなかった。

¹⁵⁾ 針の種類（小径針又は大径針セット）を検討するための 2 つのサブグループが設定されたが、サブグループ間で薬物動態パラメータの結果に差は認められなかった。

6.2.2 PNH 患者を対象とした臨床試験

6.2.2.1 PNH 患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 APL2-CP-PNH-204 <2015 年 12 月～2019 年 8 月>)

エクリズマブ未治療の外国人 PNH 患者 (目標症例数最大 23 例 : コホート 1 は 3 例、コホート 2 は最大 20 例) を対象に、本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 9 施設で実施された。用法・用量は、コホート 1 では本薬 180 mg を 1 日 1 回 28 日間、コホート 2 では本薬 270 mg を 1 日 1 回 28 日間以上 (最長 1 年間) 反復皮下投与 (ボーラス又は持続注入) するとされた。

本薬が投与された 22 例 (コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 20 例、1 例重複) のうち、本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 22 例 (コホート 1 : 2 例、コホート 2 : 20 例) が薬物動態解析対象集団、本薬の薬力学評価が可能な血液検体が得られた 21 例 (コホート 1 : 1 例、コホート 2 : 20 例) が薬力学解析対象集団とされた。本薬の薬物動態及び薬力学についてコホート 2 を対象に解析が実施された。

コホート 2 の薬物動態について、Day 365 までの血清中本薬トラフ濃度推移は表 19 のとおりであり、申請者は、本薬濃度は Day 29～43 に定常状態に到達したと考えると説明している。

表 19 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

Day 2	Day 8	Day 22	Day 29	Day 43	Day 85	Day 113	Day 169	Day 365
12±6 (19 例)	230±88 (19 例)	489±95 (19 例)	519±163 (20 例)	612±148 (18 例)	619±143 (17 例)	570±174 (20 例)	599±162 (18 例)	526±152 (17 例)

平均値±標準偏差 (例数)

コホート 2 の薬力学について、Day 365 までの血清中 C3 濃度推移は表 20 のとおりであり、申請者は、本薬の反復投与後の血清中 C3 濃度は、Day 29 までにベースラインから約 250%増加し、Day 365 まで同程度を維持したと説明している。

表 20 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中 C3 濃度 (g/L)

ベースライン	Day 15	Day 29	Day 43	Day 85	Day 113	Day 169	Day 365
0.91±0.20 (20 例)	2.34±0.52 (19 例)	3.22±0.50 (20 例)	3.50±0.73 (18 例)	3.86±0.67 (17 例)	3.70±0.58 (18 例)	3.62±0.61 (18 例)	3.42±0.70 (17 例)

平均値±標準偏差 (例数)

抗薬物抗体の発現状況について、11.8% (2/17 例) に抗薬物抗体が検出され、いずれも中和抗体陰性であった。

6.2.2.2 PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 APL2-302 <2018 年 6 月～2020 年 8 月>)

エクリズマブの効果が不十分な PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。

本試験は、4 週間の導入期 (本薬及びエクリズマブを併用投与¹⁶⁾)、16 週間の無作為化期 (本薬又はエクリズマブを投与)、32 週間の継続期 (本薬投与¹⁷⁾) の 3 つのパートで構成された。本薬の用法・用量は本薬 1080 mg を週 2 回 (単独投与時の LDH が ULN の 2 倍超の場合は 3 日毎への増量も可能) 反復皮下投与 (持続注入) するとされ、エクリズマブの用法・用量は本試験組入れ前の用法・用量を継続す

¹⁶⁾ エクリズマブ中止による溶血リスクを考慮し、本薬の血中濃度が定常状態に到達するのに要する 4 週間を導入期とし、本薬及びエクリズマブが併用投与された。

¹⁷⁾ 無作為化期でエクリズマブ群であった症例は、エクリズマブ中止による溶血リスクを考慮し、継続期開始後 4 週間は本薬及びエクリズマブが併用投与された。

るとされた。

治験薬が投与された 80 例（本薬群 41 例、エクリズマブ群 39 例）全例から、本薬の薬物動態評価及び薬力学的評価が可能な血液検体を得られ、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、試験期間中における血清中本薬トラフ濃度推移は表 21 のとおりであり、申請者は、本薬濃度は約 4～6 週間で定常状態に到達したと考えると説明している。

表 21 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

		本薬群	エクリズマブ群
導入期	－3 週 (Day －21)	272±65 (39 例) ^{b)}	267±72 (38 例) ^{b)}
	－2 週 (Day －14)	436±86 (41 例) ^{b)}	430±96 (39 例) ^{b)}
無作為化期	1 日 (Day 1) ^{a)}	594±106 (41 例) ^{b)}	588±111 ^{b)} (37 例) ^{b)}
	2 週 (Day 14)	666±118 (41 例)	－ ^{c)}
	4 週 (Day 28)	676±115 (40 例)	－ ^{c)}
	6 週 (Day 42)	677±132 (39 例)	－ ^{c)}
	8 週 (Day 56)	692±106 (37 例)	－ ^{c)}
	12 週 (Day 84)	708±124 (38 例)	－ ^{c)}
	16 週 (Day 112)	714±109 (36 例)	－ ^{c)}
継続期	24 週 (Day 168)	667±173 (37 例)	668±141 (38 例) ^{d)}
	48 週 (Day 336)	660±193 (22 例)	627±178 (18 例) ^{d)}

平均値±標準偏差 (例数)、－：該当せず

a) 無作為化期の治験薬投与前

b) 本薬及びエクリズマブを併用投与

c) エクリズマブを投与

d) 本薬を投与

薬力学について、試験期間中における血清中 C3 濃度推移は表 22 のとおりであり、申請者は、エクリズマブ群の血清中 C3 濃度は 16 週時点でベースラインを下回った一方で、本薬群の血清中 C3 濃度は、16 週時点でベースラインから約 300%増加したと説明している。

表 22 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中 C3 濃度 (g/L)

		本薬群	エクリズマブ群
ベースライン		0.94±0.27 (32 例)	0.90±0.21 (31 例)
無作為化期	1 日 (Day 1) ^{a)}	3.11±0.64 (30 例)	3.01±0.52 (29 例)
	2 週 (Day 14)	3.53±0.74 (29 例)	2.43±0.49 (30 例)
	4 週 (Day 28)	3.59±0.75 (31 例)	1.28±0.27 (31 例)
	6 週 (Day 42)	3.70±0.72 (29 例)	1.01±0.22 (31 例)
	8 週 (Day 56)	3.73±0.85 (25 例)	0.90±0.22 (32 例)
	12 週 (Day 84)	3.78±0.81 (29 例)	0.89±0.20 (31 例)
	16 週 (Day 112)	3.80±0.71 (25 例)	0.88±0.21 (31 例)
継続期	24 週 (Day 168)	3.69±0.72 (26 例)	3.43±0.67 (31 例) ^{b)}
	48 週 (Day 336)	3.51±0.77 (14 例)	3.30±0.71 (16 例) ^{b)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 無作為化期の治験薬投与前

b) 本薬を投与

抗薬物抗体の発現状況について、2.5% (2/80 例) に抗薬物抗体が検出され、いずれも中和抗体陽性であった。

6.2.3 第 I 相試験 (腎機能の影響) (CTD 5.3.3.3-1 : 試験番号 APL2-CP-PV-205 <20 年 月～20 年 月>)

外国人の対照被験者¹⁸⁾ 及び重度 (CL_{Cr} : 30 mL/min 未満) の腎機能障害を有する被験者を対象に、腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 270 mg を単回皮下投与するとされた。

¹⁸⁾ 主な選択基準 : 治験担当医師判断により医学的に健康であること、CL_{Cr} が 60 mL/min 以上、臥位血圧が 160/95 mmHg 以下

治験薬が投与された 16 例（各群 8 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の血清中薬物動態パラメータについて、対照被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比 [90%CI] (%) は、それぞれ 100 [76, 133] 及び 92 [75, 112] であった。

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人を対象とした臨床試験 (APL2-102 試験、APL-CP0713-1 試験、APL-CP1014 試験、APL2-101 試験及び APL2-CP-HV-401 試験)、腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験 (APL2-CP-PV-205 試験)、PNH 患者を対象とした海外臨床試験 (APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験) 及び PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (APL2-302 試験¹⁹⁾) で得られた血清中本薬濃度 (239 例、3,734 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。なお、本薬の薬物動態は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の予備的な PK/PD モデル解析の結果、①CL 及び V2 並びに②CL に対する共変量としてそれぞれ①C3 濃度及び②被験者の状態が選択された。また、本薬の共変量²⁰⁾ 探索の結果、①バイオアベイラビリティ並びに②CL 及び V2 に対する共変量として、それぞれ①製剤及び②体重が選択された。

母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した、健康成人及び PNH 患者において本薬を反復皮下投与 (持続注入) したときの血清中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。申請者は、PNH 患者では分布容積に意味のある差がなく、全身 CL が大きいため、健康成人と比較して本薬の曝露量が低下すると予測され、PNH 患者に本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量は、本薬 270 mg 及び 360 mg をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与したときに予想される曝露量の間になることが確認されたと説明している。

表 23 健康成人及び PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータ (推定値)

本薬の投与 レジメン	対象	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{week,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^{a)}$ (h)	CL (L/day)	V2 (L)
270 mg 1 日 1 回	健康成人	766 (23)	128,589 (23)	10 (18)	0.270 (21)	3.9 (24)
	PNH 患者	566 (26)	95,009 (26)	7.5 (20)	0.366 (24)	3.9 (30)
360 mg 1 日 1 回	健康成人	1,021 (23)	171,452 (23)	10 (18)	0.270 (21)	3.9 (24)
	PNH 患者	755 (26)	126,679 (26)	7.5 (20)	0.366 (24)	3.9 (30)
1080 mg 週 2 回	健康成人	904 (24)	147,549 (24)	10 (19)	0.269 (22)	3.9 (26)
	PNH 患者	671 (28)	108,541 (28)	7.4 (21)	0.366 (25)	3.9 (31)
1080 mg 3 日に 1 回	健康成人	1,026 (23)	164,681 (24)	10 (18)	0.272 (21)	3.9 (26)
	PNH 患者	765 (27)	120,808 (27)	7.4 (21)	0.366 (24)	3.9 (31)

1,000 例の幾何平均値 (幾何変動係数%)

a) $\ln(2)$ / (投与 16 週時点の CL/V2)

6.2.5 曝露-反応解析 (CTD 5.3.5.3-2)

PNH 患者を対象とした海外臨床試験 (APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験) 及び PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (APL2-302 試験¹⁹⁾) から得られた有効性及び血清中

¹⁹⁾ 16 週時点までのデータ

²⁰⁾ 本薬の K_a 及びバイオアベイラビリティに対して、被験者の状態 (健康被験者/腎機能障害を有する被験者/PNH 患者)、性、体格指数及び製剤 (凍結乾燥製剤及び溶液製剤 (ソルビトール、マンニトール又はデキストロースを含む製剤)) が共変量として検討された。CL に対して、被験者の状態 (健康被験者/腎機能障害を有する被験者/PNH 患者)、年齢、性、体重、人種、 CL_{cr} 、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT 及びベースライン時のエクリズマブ投与が共変量として検討された。V2 に対して、被験者の状態 (健康被験者/腎機能障害を有する被験者/PNH 患者)、年齢、性、体重、人種、アルブミン及びベースライン時のエクリズマブ投与が共変量として検討された。

本薬濃度データを用いて、曝露－反応関係が検討された。PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの投与 16 週の $C_{avg,ss}$ と臨床効果（Hb 値及び LDH 値）との関係は、それぞれ表 24 及び表 25 のとおりであった。申請者は、本薬 270 mg を 1 日 1 回及び本薬 1080 mg を週 2 回反復投与したときの本薬の曝露量は、いずれも PNH 患者での Hb 値の改善及び LDH 値のコントロールに有効であることが示されたと説明している。

表 24 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの投与 16 週時の Hb 値の反応（推定値）

本薬の投与 レジメン	$C_{avg,ss}$ の 中央値 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	有効濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		有効濃度に対する $C_{avg,ss}$ の比
270 mg 1 日 1 回	570	1,000	EC ₅₀	272	2.1
			EC ₈₀	345	1.7
			EC ₉₀	396	1.4
			EC ₉₅	450	1.3
			EC ₉₉	597	0.96
1080 mg 週 2 回	650	1,000	EC ₅₀	272	2.4
			EC ₈₀	345	1.9
			EC ₉₀	396	1.6
			EC ₉₅	450	1.4
			EC ₉₉	597	1.1

表 25 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの投与 16 週時の LDH 値の反応（推定値）

本薬の投与 レジメン	C _{avg, ss} の 中央値 (μg/mL)	ベースライン時の エクリズマブの投 与の有無	例数	有効濃度 (μg/mL)		有効濃度に対す る C _{avg, ss} の比
270 mg 1 日 1 回	570	無	1,000	EC ₅₀	173	3.3
				EC ₈₀	247	2.3
				EC ₉₀	306	1.9
				EC ₉₅	371	1.5
				EC ₉₉	570	1.0
		有		EC ₅₀	250	2.3
				EC ₈₀	358	1.6
				EC ₉₀	442	1.3
				EC ₉₅	537	1.1
				EC ₉₉	826	0.69
1080 mg 週 2 回	650	無	1,000	EC ₅₀	173	3.8
				EC ₈₀	247	2.6
				EC ₉₀	306	2.1
				EC ₉₅	371	1.7
				EC ₉₉	570	1.1
		有		EC ₅₀	250	2.6
				EC ₈₀	358	1.8
				EC ₉₀	442	1.5
				EC ₉₅	537	1.2
				EC ₉₉	826	0.78

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連（CTD 5.3.5.3-1）

海外第 I 相試験（APL2-101 試験）及び国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）のデータを併合して、QTcF と血清中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、APL2-302 試験¹⁹⁾ 及び APL2-101 試験において本薬 1080 mg を週 2 回反復皮下投与したときの $C_{\max}$ （幾何平均値）における ΔQTcF [90%CI] (ms) は、それぞれ 1.42 [0.05, 2.95] 及び -1.30 [-5.25, 2.30] であり、10 ms を下回ると予測された。

以上より申請者は、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考えると説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学作用の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学作用の差異について、以下のように説明している。

薬物動態について、国内第 I 相試験（APL2-102 試験）及び海外第 I 相試験（APL-CP0713-1 試験）の本薬の血清中薬物動態パラメータを比較したところ、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本薬 180 mg 群を除いて、日本人健康成人と海外健康成人との間で類似していた（表 15 及び表 16）。また、国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）において PNH 患者に対して本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの本薬の薬物動態を外国人及び日本人で比較した結果は、表 26 のとおりであり、日本人と外国人の間で意味のある差は認められなかった。したがって、本薬 180 mg を超える用量を単回皮下投与したとき及び本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの本薬の薬物動態に日本人と外国人において意味のある差は認められていないと考える。

表 26 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

		16 週 (Day 112)	48 週 (Day 336)
本薬群	外国人	714±114 (31 例)	674±202 (19 例)
	日本人	717±83 (5 例)	568±103 (3 例)
エクリズマブ群	外国人	—	610±186 (15 例)
	日本人	—	710±120 (3 例)

平均値±標準偏差（例数）、—：該当せず

薬力学作用について、国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）における外国人及び日本人の血清中 C3 濃度推移は、表 27 のとおりであり、本薬の反復投与後の血清中 C3 濃度は外国人と日本人で類似していた。

表 27 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中 C3 濃度のベースラインからの変化量 (g/L)

		16 週 (Day 112)	48 週 (Day 336)
本薬群	外国人	2.97±0.56 (20 例)	2.60±0.65 (11 例)
	日本人	2.23±0.40 (5 例)	2.18±0.39 (3 例)
エクリズマブ群	外国人	−0.01±0.15 (26 例)	2.31±0.77 (13 例)
	日本人	0.02±0.14 (5 例)	2.29±0.46 (3 例)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 PNH 患者において用量調節（増量）を行った際の本薬の薬物動態について

国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）において、本薬単独投与時の LDH 値が ULN の 2 倍を超える場合には、本薬の用量を 1080 mg を週 2 回投与から 1080 mg を 3 日毎に投与に増量可能とされた。

申請者は、PNH 患者において用量調節（増量）を行った際の本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

PNH 患者を対象とした本薬の海外第 II 相試験（APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）の結果から、PNH 患者の血液学的パラメータに臨床的に意味のある改善が認められる最小有効量は本薬 270 mg を 1 日 1 回投与と考えられる。一方で、長期間本薬の臨床反応を維持するために、30 例中 6 例 (20%) で 360 mg を 1 日 1 回投与以上への増量が必要であった。第 III 相試験の実施にあたり、連日皮下投与による負担軽減のため、より少ない投与頻度について母集団薬物動態解析の結果から検討

した。その結果、本薬 1080 mg を週 2 回投与したときの本薬の曝露量は本薬 270 mg 及び 360 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の中間であり、本薬 1080 mg を 3 日毎に投与したときの本薬の曝露量は、本薬 360 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と同程度であると予測された（表 23）。そこで、APL2-302 試験における本薬の用法・用量は、本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与とし、臨床的に必要な場合（LDH が ULN の 2 倍超）に本薬 1080 mg の 3 日毎の投与へ増量可能と設定した。

APL-302 試験において、無作為化期に 2 例、継続期に 13 例が本薬の用量を増量し、増量後の用量で本薬を投与した期間の中央値（最小値，最大値）は約 67（7, 337）日であった。増量期間が 1 カ月以上であった 12 例において、増量前の本薬濃度の幾何平均値は 484 µg/mL（範囲：316～751 µg/mL）、増量 4 週間後の本薬濃度の幾何平均値は 514 µg/mL（範囲：289～736 µg/mL）であり、増加の程度は 10%以下と低いものの曝露量は増加した。

機構は、以下のように考える。

海外第 II 相試験の結果から、本薬 270 mg から 360 mg への増量が必要と判断したことは理解できる。一方で、増量による本薬の曝露量の増加の程度は、本薬 270 mg から 360 mg への増量時で約 33%と推測される（表 23）のに対し、本薬 1080 mg を週 2 回投与から 3 日毎の投与への増量時では 10%未満とわずかである。したがって、本薬の薬物動態の観点からは、本薬 1080 mg を週 2 回投与から 3 日毎の投与へ増量することの妥当性について結論付けることは困難である。PNH 患者において用量調節（増量）を行うことの適切性については、7.R.5 における検討も踏まえて判断する。

6.R.3 抗薬物抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、検体中の本薬が抗薬物抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗薬物抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 500 µg/mL であり、本薬投与後に抗薬物抗体が測定された時点における血清中本薬濃度が当該濃度を超えた検体の割合（各測定時点を通じた最小値～最大値/試験の全例数）は、APL2-102 試験では 0%、APL2-101 試験では 0%～92.6%（25/28 例）、APL2-CP-PNH-204 試験では 0%～88.2%（15/23 例）、APL2-302 試験では 0%～85.1%（63/80 例）であったことから、APL2-102 試験以外の試験では検体中の本薬が ADA の測定に影響を及ぼした可能性があると考ええる。

そのため、より高感度に抗薬物抗体及び中和抗体を評価可能なアッセイの再開発及び再バリデーションを実施中である（これらのアッセイの完成及び報告予定時期は 2023 年 5 月）。これらのアッセイが完成した後、APL2-302 試験及び APL2-308 試験の検体を再分析し、抗薬物抗体が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響を確認する予定である（再分析の完了及び報告予定時期は 2026 年 8 月）。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で用いられた抗薬物抗体の測定法では、検体中に共存する本薬自身が抗薬物抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性があることを踏まえると、抗薬物抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の薬物動態に対する抗薬物抗体及び中和抗体の影響については、現在再開発中のアッセイを用いた再分析結果において新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。なお、本薬の有効性及び安全性に対する抗薬物抗体及び中和抗体の影響については、7.R.2.5 にて議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、海外第 I 相試験 2 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された（表 28）。

表 28 主な有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	群、例数、用量、投与期間	目的
海外第 I 相	APL-CP0514	C5 阻害薬 効果不十分の PNH 患者	非盲検 非対照	・コホート 1：2 例 本薬 25 mg 単回投与、28 日間以上休薬後、 本薬 5 mg を 28 日間投与 ・コホート 2：2 例 本薬 50 mg を単回投与、28 日間以上休薬後、 本薬 30 mg を 28 日間投与 ・コホート 3：2 例 本薬 180 mg を 28 日間投与 ・コホート 4：6 例 本薬 270 mg を最長 729 日間投与 Day28 以降効果不十分時最大 360 mg まで増量	安全性、忍容性 薬物動態
海外第 I 相	APL2-CP-PNH-204	C5 阻害薬未治療の PNH 患者	非盲検 非対照	・コホート 1：3 例 本薬 180 mg を 28 日間投与 ・コホート 2：20 例 本薬 270 mg/day（最大 360 mg/day まで増量可） 最長 364 日	安全性、忍容性 有効性の探索 薬物動態
海外第 II 相	APL2-202	C5 阻害薬未治療の PNH 患者	非盲検 非対照	4 例 本薬 270 mg を最長 1 年間投与	安全性、忍容性 有効性 薬物動態
国際共同第 III 相	APL2-302	C5 阻害薬 効果不十分の PNH 患者	非盲検 無作為化 実薬対照	・導入期：80 例（日本人 10 例） 本薬 1080 mg 週 2 回及びエクリズマブ（組入れ前の用量）を 4 週間併用投与 ・無作為化期： 本薬群 41 例（日本人 5 例） 本薬 1080 mg を週 2 回 16 週間投与 （LDH が ULN の 2 倍超の場合 3 日毎投与に増量可） エクリズマブ群 39 例（日本人 5 例） エクリズマブ（組入れ前の用量）を 16 週間投与 ・継続期：80 例（日本人 10 例） 本薬 1080 mg を週 2 回 32 週間投与 （LDH が ULN の 2 倍超の場合 3 日毎投与に増量可）	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2.1：試験番号 APL-CP0514 <2015 年 2 月～2018 年 10 月>）

エクリズマブの効果が不十分な PNH 患者（表 29）（目標症例数：コホート 1～3 各 2 例、コホート 4 最大 9 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国の 7 施設で実施された。

表 29 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・体重 55 kg 超 ・PNH と診断されエクリズマブを 3 カ月以上投与 ・Hb 値 10.5 g/dL 未満又は 12 カ月以内に輸血歴あり <主な除外基準> ・2 年以内の肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種歴なし
--

本試験は 4 つのコホートで構成され、各コホートの本薬の用法・用量は表 30 のとおりとされた。なお、組入れ時に投与されていたエクリズマブは継続投与された²¹⁾。

²¹⁾ コホート 4 のうち 4 例は、溶血がコントロールされていると判断され、エクリズマブ投与が中止された。

表 30 各コホートの用法・用量

コホート 1 : Day 1 に本薬 25 mg を単回皮下投与。28 日間以上の休薬後、本薬 5 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下投与。 コホート 2 : Day 1 に本薬 50 mg を単回皮下投与。28 日間以上の休薬後、本薬 30 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下投与。 コホート 3 : 本薬 180 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下投与。 コホート 4 : 本薬 270 mg を 1 日 1 回最長 729 日まで皮下投与（2017 年 1 月の治験実施計画書改訂後、ポンプを用いた自己投与に切り替え、本薬 280 mg を 1 日 1 回皮下投与）。 Day 28 以降、十分な効果が得られない場合は 1 日 1 回 360 mg まで増量可能。 *すべてのコホートで治験薬投与開始時から最終投与 14 日後まで、感染リスク低減目的で抗生物質（ペニシリン又はエリスロマイシン）を投与
--

治験薬が投与された 9 例（コホート 1 : 2 例、コホート 2 : 2 例、コホート 3 : 2 例〈1 例はコホート 2 にも参加〉、コホート 4 : 6 例〈1 例はコホート 2 及び 3 に、1 例はコホート 3 にも参加〉）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は、コホート 1 の 2 例（死亡及び同意撤回各 1 例）、コホート 4 の 2 例（妊娠及び併発疾患各 1 例）であった。

安全性について、有害事象はコホート 1 で 1/2 例、コホート 2 で 2/2 例、コホート 3 で 1/2 例及びコホート 4 で 6/6 例に認められた。副作用はコホート 1 では認められず、コホート 2 で 1/2 例、コホート 3 で 1/2 例及びコホート 4 で 4/6 例に認められた。コホート 4 で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 5 例、注射部位内出血及び注射部位疼痛各 4 例、腹痛、注射部位紅斑、発熱、ALT 増加、背部痛、四肢痛及び口腔咽頭痛各 3 例で、3 例以上に認められた副作用はなかった。死亡例は、コホート 1 で 1 例（頭蓋内出血²²⁾）認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。重篤な有害事象は、コホート 4 で 2 例（下部消化管出血・敗血症・門脈血栓症、AST 増加・ALT 増加・貧血・肺炎）に認められ、AST 増加及び ALT 増加は副作用とされたが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、コホート 1 で 1 例（不安・うつ病）に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

7.1.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.5.2.2 : 試験番号 APL-CP-PNH-204 <2015 年 12 月～2019 年 8 月>）

エクリズマブ未治療の PNH 患者（表 31）（目標症例数：コホート 1 は 3 例、コホート 2 は最大 20 例）を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 5 カ国の 9 施設で実施された。

表 31 主な選択基準

- ・ 18 歳以上
- ・ 体重 40 kg 超、BMI 38.0 kg/m² 以下
- ・ PNH と診断（白血球クローン 10% 超）
- ・ LDH が ULN の 2 倍以上
- ・ 12 カ月以内に輸血歴あり
- ・ 2 年以内に、肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種歴がある、又は本薬投与開始 2 週以内にワクチン接種を受けることに同意している

用法・用量は、コホート 1 では本薬 180 mg を 1 日 1 回 28 日間、コホート 2 では本薬 270 mg を 1 日 1 回（必要な場合は最大 1 回 360 mg まで増量可）最長 1 年間皮下投与するとされた。また、感染リスク低減目的で、Day 1～14 はシプロキササン 500 mg を 1 日 2 回、Day 15 から治験薬最終投与 2 週間後までペニシリン V 500 mg を 1 日 2 回投与する（又は適切な代替法）とされた。

治験薬が投与された 22 例（コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 20 例、1 例重複）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例はコホート 1 の 1 例（有害事象）、コホート 2 の 5 例（同意撤回及び有害事象各 2 例、医師判断 1 例）であった。

²²⁾ 22 歳女性。本薬 25mg 単回投与 34 日後（反復投与期間移行前）に頭蓋内出血で死亡。

安全性について、有害事象はコホート 1 で 2/3 例、コホート 2 で 90.0% (18/20 例) に、副作用はコホート 1 で 2/3 例、コホート 2 で 45.0% (9/20 例) に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (20 例)	コホート 1 (3 例)	コホート 2 (20 例)
有害事象	66.7 (2)	90.0 (18)	66.7 (2)	45.0 (9)
上気道感染	0	25.0 (5)	0	5.0 (1)
注射部位紅斑	33.3 (1)	20.0 (4)	33.3 (1)	20.0 (4)
低カリウム血症	0	20.0 (4)	0	10.0 (2)
鼻出血	0	15.0 (3)	0	0
心電図 QT 延長	0	15.0 (3)	0	0
好中球減少症	0	15.0 (3)	0	0
咽頭炎	0	10.0 (2)	0	0
発熱	0	10.0 (2)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	10.0 (2)	0	10.0 (2)
溶血	0	10.0 (2)	0	0
血小板減少症	0	10.0 (2)	0	5.0 (1)
急性腎障害	0	10.0 (2)	0	0
着色尿	0	10.0 (2)	0	0
血尿	0	10.0 (2)	0	5.0 (1)
挫傷	0	10.0 (2)	0	0
浮動性めまい	0	10.0 (2)	0	0

MedDRA/J ver.21.0

発現割合 (例数)

死亡例はコホート 2 で 1 例 (再生不良性貧血²³⁾) 認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。重篤な有害事象は、コホート 1 で 1 例 (過敏症)、コホート 2 で 30.0% (6/20 例: 肺炎・溶血・発作性夜間血色素尿症、急性胆嚢炎・溶血・腹痛、腹部新生物、血管内溶血、関節脱臼) に認められ、過敏症は副作用とされたが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、コホート 1 で 1 例 (過敏症)、コホート 2 で 5.0% (1/20 例: 腹部新生物) に認められた (いずれも重篤な有害事象と同一症例)。

有効性 (探索的評価) について、コホート 2 の Hb 値 (平均値±標準偏差) はベースライン (20 例) で 8.38 ± 1.83 g/dL、Day 365 (17 例) で 12.14 ± 2.00 g/dL であり、LDH (平均値±標準偏差) はベースライン (20 例) で 2388.8 ± 1014.1 U/L、Day 365 (17 例) で 306.5 ± 324.7 U/L であった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1: 試験番号 APL2-202 <2018 年 8 月~2019 年 10 月>)

エクリズマブ未治療の PNH 患者 (表 33) (目標症例数: 最大 20 例) を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 2 カ国の 3 施設で実施された。

²³⁾ 23 歳男性。Day 366 に血小板減少が確認され、入院。Day 372 の骨髓穿刺で再生不良性貧血と診断。輸血や感染症に対する治療が実施されたが、全身状態が不良で骨髓移植は実施困難と判断された。Day 427 に退院し緩和ケアを継続したが、Day 463 に死亡。

表 33 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・PNH と診断（白血球クローン 10% 超） ・LDH が ULN の 2 倍以上 ・12 カ月以内に輸血歴あり ・血小板数 30,000/mm³ 超 ・好中球数 500/mm³ 超 ・2 年以内に、肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種歴がある、又は本薬の投与開始 14 日以内にワクチン接種を受けることに同意している <主な除外基準> ・C5 阻害薬投与歴がある ・活動性の細菌感染症を有する ・髄膜炎菌感染症の既往歴がある
--

用法・用量は、本薬 270 mg（臨床症状により 360 mg まで増量可）を 1 日 1 回最長 1 年間皮下投与するとされた。また、感染リスク低減目的で、Day 1～14 はシプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回、Day 15 から治験薬最終投与 2 週間後までペニシリン V 500 mg 1 日 2 回投与する（又は適切な代替法）とされた。

本試験は組入れ率が低く、また、同時期に実施されていた他試験（7.1.2 参照）で一定のデータが得られたため、4 例が組み入れられた時点で組入れが終了された。4 例に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされ、中止例はなかった。

安全性について、有害事象は 3/4 例に、副作用は 2/4 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい及び紅斑各 2 例で、2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 1 例（肋骨骨折）に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

有効性について、Hb 値（平均値±標準偏差）はベースラインで 7.73±0.86 g/dL、Day 365 で 13.00±2.24 g/dL、LDH（平均値±標準偏差）はベースラインで 2548.8±631.1 U/L、Day 365 で 226.0±27.0 U/L であった（いずれも 4 例）。

7.3 第 III 相試験

7.3.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 APL2-302 <2018 年 6 月～2020 年 8 月>）N Engl J Med 2021; 384: 1028-37

エクリズマブの効果が不十分な PNH 患者（表 34）（目標症例数 70 例²⁴⁾、各群 35 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本を含む 11 カ国の 44 施設（国内 7 施設）で実施された。

表 34 主な選択基準

・18 歳以上 ・BMI 35.0 kg/m² 未満 ・高感度フローサイトメトリーにより PNH と確定診断 ・エクリズマブ投与中で用量が 3 カ月以上一定 ・Hb 値 10.5 g/dL 未満 ・網状赤血球数 1.0×ULN 超 ・血小板数 50,000/mm³ 超 ・好中球数 500/mm³ 超 ・2 年以内に、肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン及び Hib ワクチン接種歴がある、又は本薬の投与開始 14 日以内にワクチン接種を受けることに同意している

²⁴⁾ 主要評価項目である無作為化期 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量について、本薬群とエクリズマブ群の差を 1 g/dL、標準偏差を 1.2 g/dL と仮定し、両側有意水準 5% で t 検定を適用したとき、検出力 90% を確保できる総症例数は 64 例（各群 32 例）と算出され、脱落を考慮して目標症例数は 70 例（各群 35 例）とされた。70 例を達成するために、導入期には 70 例を超える症例数を組み入れる必要があることが予想された。

本試験は、4 週間の導入期（本薬及びエクリズマブを併用投与²⁵⁾）、16 週間の無作為化期（本薬又はエクリズマブを投与）、32 週間の継続期（本薬投与）の 3 つのパートで構成された。

用法・用量は、導入期は全例に本試験組入れ前の用法・用量のエクリズマブ投与に加え、本薬 1080 mg を週 2 回 4 週間皮下投与するとされた。無作為化期は、本薬群は本薬 1080 mg を週 2 回（LDH が ULN の 2 倍超の場合は 3 日毎への増量も可能）皮下投与、エクリズマブ群は導入期の用法・用量で、16 週間投与するとされた。継続期は、全例に本薬 1080 mg を週 2 回（LDH が ULN の 2 倍超の場合は 3 日毎への増量も可能）32 週間皮下投与²⁶⁾するとされた。

導入期に 80 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。導入期の 80 例全例が無作為化（本薬群 41 例〈日本人 5 例〉及びエクリズマブ群 39 例〈日本人 5 例〉）され、無作為化期の ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。無作為化期の ITT 集団が主な有効性解析対象集団であった。中止例は導入期では認められず、無作為化期の治験薬投与中止例は本薬群 3 例（いずれも「有害事象」のため）で、日本人の中止例はいなかった。継続期には 77 例（本薬群より 38 例、エクリズマブ群より 39 例）が移行し、中止例は 10 例（いずれも「有害事象」のため）であった。

有効性について、主要評価項目である無作為化期 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本薬群 2.37 ± 0.36 g/dL 及びエクリズマブ群 -1.47 ± 0.67 g/dL で、群間差 [95%CI] は $3.84 [2.33, 5.34]$ g/dL であり、本薬群のエクリズマブ群に対する優越性が示された ($p < 0.0001$ 、MMRM、両側有意水準 5%)。

表 35 主要評価項目の結果（無作為化期：ITT 集団）

	本薬群 (41 例)	エクリズマブ群 (39 例)
ベースライン ^{a)} の Hb 値 (平均値±標準偏差)	8.69±1.08	8.68±0.89
16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 ^{b)} (最小二乗平均値±標準誤差)	2.37±0.36	-1.47±0.67
群間差 (本薬群－エクリズマブ群) [95%CI] ^{b)}	3.84 [2.33, 5.34]	
p 値 ^{b) c)}	<0.0001	

Hb 値 (g/dL)

a) 導入期開始時点

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数（治療開始前 1 年間の濃厚赤血球輸血回数 < 4 回未満、4 回以上 > とベースラインの血小板数 < 100,000/mm³ 未満、100,000/mm³ 以上 >）を固定効果、ベースラインの Hb 値を共変量、被験者を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りあり

c) 両側有意水準 5%

安全性について、有害事象の概要は表 36 のとおりであった。有害事象は、導入期で 86.3% (69/80 例)、無作為化期の本薬群で 87.8% (36/41 例)、エクリズマブ群で 94.9% (37/39 例)、継続期で 92.2% (71/77 例) に認められた。副作用は、導入期で 53.8% (43/80 例)、無作為化期の本薬群で 34.1% (14/41 例)、継続期で 46.8% (36/77 例) に認められた。

²⁵⁾ エクリズマブ中止による溶血リスクを考慮し、本薬の血中濃度が定常状態に到達するのに要する 4 週間を導入期とし、本薬及びエクリズマブが併用投与された。

²⁶⁾ 無作為化期でエクリズマブ群であった症例は、エクリズマブ中止による溶血リスクを考慮し、本薬の血中濃度が定常状態に到達するまでの継続期開始後 4 週間は本薬及びエクリズマブが併用投与された。

表 36 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	導入期（4 週間）	無作為化期（16 週間）		継続期（32 週間）
	本薬＋エクリズマブ （80 例）	本薬群 （41 例）	エクリズマブ群 （39 例）	本薬 ^{a)} （77 例）
有害事象	86.3 (69)	87.8 (36)	94.9 (37)	92.2 (71)
副作用	53.8 (43)	34.1 (14)	17.9 (7)	46.8 (36)
死亡	0	0	0	1.3 (1)
重篤な有害事象	1.3 (1)	17.1 (7)	17.9 (7)	23.4 (18)
重篤な副作用	1.3 (1)	2.4 (1)	0	5.2 (4)
中止に至った有害事象	0	7.3 (3)	0	11.7 (9)
いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象				
下痢	7.5 (6)	22.0 (9)	7.7 (3)	16.9 (13)
注射部位紅斑	37.5 (30)	17.1 (7)	0	14.3 (11)
溶血	0	12.2 (5)	28.2 (11)	19.5 (15)
腹痛	1.3 (1)	9.8 (4)	10.3 (4)	6.5 (5)
注射部位腫脹	11.3 (9)	9.8 (4)	0	1.3 (1)
無力症	1.3 (1)	7.3 (3)	12.8 (5)	5.2 (4)
背部痛	2.5 (2)	7.3 (3)	12.8 (5)	2.6 (2)
上咽頭炎	3.8 (3)	7.3 (3)	10.3 (4)	16.9 (13)
疲労	2.5 (2)	4.9 (2)	20.5 (8)	10.4 (8)
頭痛	11.3 (9)	4.9 (2)	25.6 (10)	13.0 (10)
発熱	3.8 (3)	4.9 (2)	10.3 (4)	7.8 (6)
咳嗽	2.5 (1)	2.4 (1)	2.6 (1)	11.7 (9)
浮動性めまい	1.3 (1)	2.4 (1)	17.9 (7)	3.9 (3)
注射部位そう痒感	15.0 (12)	2.4 (1)	0	7.8 (6)
上気道感染	0	2.4 (1)	2.6 (1)	10.4 (8)
貧血	1.3 (1)	0	15.4 (6)	2.6 (2)
着色尿	1.3 (1)	0	10.3 (4)	2.6 (2)
嘔吐	0	0	10.3 (4)	5.2 (4)
いずれかの群で 10%以上に認められた副作用				
注射部位紅斑	27.5 (22)	14.6 (6)	0	13.0 (10)
注射部位腫脹	11.3 (9)	9.8 (4)	0	1.3 (1)
注射部位そう痒感	11.3 (9)	2.4 (1)	0	6.5 (5)

MedDRA/J ver.24.1

発現割合%（例数）

a) 無作為化期のエクリズマブ群からの移行例は、継続期開始後 4 週間はエクリズマブが併用投与された。

死亡例は、導入期と無作為化期では認められず、継続期に 1 例（COVID-19²⁷⁾）認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

重篤な有害事象は、導入期で 1.3%（1/80 例：敗血症）、無作為化期の本薬群で 17.1%（7/41 例：溶血 2 例、心房細動、細菌感染、呼吸困難、顔面麻痺、胃腸炎及び発熱、各 1 例、重複あり）、エクリズマブ群で 17.9%（7/39 例、溶血及び貧血各 2 例、腹痛、溶血性貧血、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、高体温症、黄疸及び上咽頭炎、各 1 例、重複あり）、継続期で 23.4%（18/77 例：溶血 5 例、胃腸炎及び敗血症、各 2 例、腹痛、急性腎障害、急性骨髄性白血病、免疫グロブリン療法アレルギー、胆道性敗血症、胆石症、血球減少症、深部静脈血栓症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、憩室炎、鼻出血、筋肉内血腫、溶血性貧血、過敏性肺臓炎、腸管虚血、浮腫性膵炎、卵巣嚢胞、処置後敗血症、小腸閉塞、血小板減少症及び上気道感染、各 1 例、重複あり）に認められた。これらのうち重篤な副作用は、導入期の敗血症（本薬に関連あり、投与継続）、無作為化期の本薬群の顔面麻痺（本薬再開）、継続期の胆道性敗血症（投与継続）、溶血性貧血（投与中止）、過敏性肺臓炎（投与中止）及び腸管虚血（投与中止）であり、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象（死亡を除く）は、導入期では認められず、無作為化期の本薬群で 7.3%（3/41 例：溶血 3 例）、継続期で 10.4%（8/77 例：溶血 2 例、溶血性貧血、骨髄機能不全、急性骨髄性白血病、

²⁷⁾ 27 歳女性。治験開始後 296 日目に発熱、咳、呼吸困難等が発現し、救急入院。COVID-19 による両側肺炎と診断され、溶血発作を合併、腎障害及び急性呼吸窮迫症候群が進行し、集中治療室で血液透析及び人工呼吸器管理下で治療されたが、305 日目に死亡。

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腸管虚血及び過敏性肺臓炎、各 1 例) に認められた。これらのうち、中止に至った副作用は、無作為化期の本薬群の溶血 2 例、継続期の溶血、溶血性貧血、腸管虚血、過敏性肺臓炎で、転帰はいずれも回復であった。

日本人の安全性について、導入期 (10 例) において有害事象は 9 例、副作用は 8 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑 (8 例)、注射部位腫脹及び注射部位硬結 (各 4 例)、注射部位そう痒感 (3 例)、注射部位疼痛及び補体成分 C3 増加 (2 例) であり、いずれも本薬の副作用とされた。無作為化期 (本薬 5 例、エクリズマブ群 5 例) において、有害事象は本薬群 4 例及びエクリズマブ群 4 例に、副作用は本薬群 4 例及びエクリズマブ群 1 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、本薬群では注射部位紅斑及び注射部位腫脹 (各 4 例)、注射部位硬結 (3 例) 及び背部痛 (2 例) であり、いずれも副作用とされ、エクリズマブ群では 2 例以上に認められた有害事象はなかった。継続期 (10 例) では、有害事象は全例に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、注射部位硬結 (5 例)、注射部位紅斑 (4 例)、上咽頭炎 (3 例)、齲歯、注射部位疼痛、関節痛、注射部位内出血、注射部位出血及び注射部位そう痒感 (各 2 例) であった。2 例以上に認められた副作用は、注射部位硬結 (5 例)、注射部位紅斑 (4 例)、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感 (各 2 例) であった。

日本人において死亡例は認められず、重篤な有害事象は、導入期では認められず、無作為化期の本薬群で 1 例 (細菌感染)、エクリズマブ群で 3 例 (貧血、溶血及び上咽頭炎、各 1 例)、継続期で 1 例 (胃腸炎) に認められ、いずれも治験薬との関連はなしとされ、転帰は回復であった。日本人において、中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R1.1～7.R.1.4 の検討より、C5 阻害薬で十分な効果が得られない PNH 患者に対する本薬の有効性は示され、日本人患者においても有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 国際共同第III相試験 (APL2-302試験) の計画及び主な結果について

申請者は、検証的試験である APL2-302試験の計画の妥当性及び主な結果について、以下のように説明している。

APL2-302試験の目的は、PNHに対する標準的治療薬である C5阻害薬で効果不十分な患者に対する本薬の有効性及び安全性を確認することであった。したがって、対象は試験計画時に承認されていた C5阻害薬であるエクリズマブを投与しても貧血状態 (Hb値が 10.5 g/dL未満) である患者と設定した。また、主要評価項目は Hb値のベースラインからの変化量と設定し、評価時期は貧血が改善し安定して推移していることを確認できる期間として 16週と設定した。比較対照は PNHに対する標準的治療薬であるエクリズマブとし、本薬の優越性を検証する計画とした (7.3.1参照)。

主要評価項目である 16週時点の Hb値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、表 37のとおりであり、本薬群のエクリズマブ群に対する優越性が示された ($p<0.0001$ 、MMRM、両側有意水準 5%)。また、日本人集団について、症例数が限られるため記述統計量の検討に留まるが、本薬群の 16週時点の Hb値のベースラインからの変化量は全体集団と同程度であった。

表 37 主要評価項目の結果（無作為化期：ITT 集団）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (41 例)	エクリズマブ群 (39 例)	本薬群 (5 例)	エクリズマブ群 (5 例)
ベースライン ^{a)} の Hb 値 (平均値±標準偏差)	8.69±1.08	8.68±0.89	7.81±0.64	7.70±0.79
16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量	2.37±0.36 ^{b) d)}	-1.47±0.67 ^{b) d)}	2.39±1.05 ^{d)} (5 例)	-0.60 ^{d)} (1 例)

Hb 値 (g/dL)、輸血による打ち切りあり

a) 導入期開始時点

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数（治療開始前 1 年間の濃厚赤血球輸血回数<4 回未満、4 回以上>とベースラインの血小板数<100,000/mm³未満、100,000/mm³以上>）を固定効果、ベースラインの Hb 値を共変量、被験者を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定

d) 平均値±標準偏差（評価例数）、評価例数が少ないため、全体集団と同じ解析は実施せず、記述統計量を算出。

主な副次評価項目の結果は、次のとおりであった。

Hb 値のベースラインからの変化量の推移は図1のとおりであり、本薬群ではエクリズマブ群と比較して Hb 値が改善し、16 週まで維持されていた。

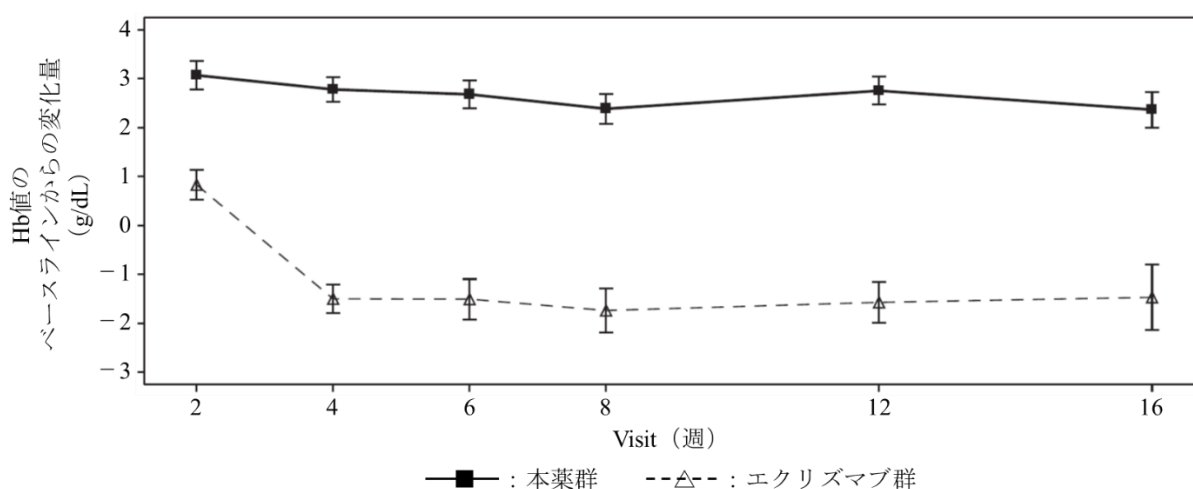


図1 Hb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（無作為化期、ITT 集団）
（MMRM、輸血による打ち切りあり）

輸血をしなかった被験者の割合、網状赤血球数の変化量及びLDHの変化量は表38のとおりであり、全体集団において、輸血をしなかった被験者の割合及び網状赤血球数の変化量ではエクリズマブ群に比べて本薬群で改善が認められたが、LDHの変化量は本薬群とエクリズマブ群は同程度であった。日本人集団については、エクリズマブ群の評価対象例数が限られており²⁸⁾、網状赤血球数及びLDHの変化量については評価が困難であった。

表 38 主な副次評価項目の結果（無作為化期：ITT 集団）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (41 例)	エクリズマブ群 (39 例)	本薬群 (5 例)	エクリズマブ群 (5 例)
輸血をしなかった被験者の割合	85.4% (35 例)	15.4% (6 例)	100% (5 例)	20.0% (1 例)
16 週時点の網状赤血球数のベースライン ^{a)} からの変化量 (×10 ⁹ /L)	-135.8±6.5 ^{b)}	27.8±11.9 ^{b)}	-89.0±22.2 ^{c)} (5 例)	-55.0 ^{c)} (1 例)
16 週時点の LDH のベースライン ^{a)} からの変化量 (U/L)	-14.8±42.7 ^{b)}	-10.1±71.0 ^{b)}	-61.1±14.4 ^{c)} (5 例)	-6.0 ^{c)} (1 例)

輸血による打ち切りあり

a) 導入期開始時点

b) 最小二乗平均値±標準誤差、MMRM

c) 平均値±標準偏差（評価例数）、評価例数が少ないため、全体集団と同じ解析は実施せず、記述統計量を算出。

²⁸⁾ 被験者が輸血を受けた場合、輸血後に収集された有効性評価のデータは欠測として取り扱われた。

機構は、APL2-302試験の計画及び主な結果について、以下のように考える。

本薬の治療目的はC5阻害薬で効果不十分なPNH患者の貧血の改善であることから、APL2-302試験の対象患者、比較対照、主要評価項目等の設定は妥当である。当該試験において、主要評価項目である16週時点のHb値のベースラインからの変化量について、本薬群のエクリズマブ群に対する優越性が検証されたことから、C5阻害薬で効果不十分なPNH患者における本薬の有効性は示された。また、日本人集団の本薬群の結果は全体集団の本薬群の結果と同様であり、日本人患者においても本薬の有効性が期待できる。

副次評価項目の輸血をしなかった被験者の割合は本薬群の方がエクリズマブ群より高く、有効性を支持する結果であった。また、赤血球の産生を反映する網状赤血球数について、本薬群はエクリズマブ群より低下しており、Hb値の改善に伴って赤血球の産生亢進状態が改善したことが示唆された。血管内溶血を反映するLDHについては、本薬群とエクリズマブ群で大きな違いはなく、エクリズマブ群と比べて本薬群でHb値が改善したのは、血管外溶血の改善によるものであることが示唆された。

日本人集団について、輸血は本薬群の全例で回避されており、全体集団の結果と同様であった。網状赤血球数及びLDHの変化量は、エクリズマブ群で16週時点のデータが得られたのは1例に留まることから、評価が困難であった。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

APL2-302 試験の主要評価項目である 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量について、濃厚赤血球輸血回数別及びベースラインの血小板数別の結果は表 39 のとおりであった。

表 39 輸血回数及び血小板数別の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（無作為化期：ITT 集団）

		本薬群 (41 例)	エクリズマブ群 (39 例)
濃厚赤血球輸血回数 (治験開始前 1 年間)	4 回未満	2.97±0.36 (20 例)	-0.01±0.49 (16 例)
	4 回以上	2.11±0.60 (21 例)	-4.02±2.40 (23 例)
ベースラインの血小板数	100,000/mm ³ 未満 ^{a)}	3.23±0.67 (12 例)	-1.84±1.09 (9 例)
	100,000/mm ³ 以上	2.18±0.40 (29 例)	-0.92±0.74 (30 例)

ベースライン：導入期開始時点、Hb 値：(g/dL) 平均値±標準誤差、MMRM・輸血による打ち切りあり

a) 16 週時点でエクリズマブ群の全例が輸血による打ち切り例であったため、12 週時点の値を提示

また、ベースラインの Hb 値 (8 g/dL 未満、8 g/dL 以上) 及び体重 (60 kg 未満、60 kg 以上) の影響も検討した (表 40)。ベースラインの Hb 値が 8 g/dL 未満及び体重が 60 kg 未満の集団の例数が少なく、また、エクリズマブ群では輸血による打ち切り²⁸⁾が多かったため十分な検討はできなかったものの、いずれの部分集団においても本薬群では Hb 値が増加していた。

表 40 ベースラインの Hb 値及び体重別の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（無作為化期：ITT 集団）

		本薬群 (41 例)	エクリズマブ群 (39 例)
ベースラインの Hb 値	8 g/dL 未満	3.6±2.1 (8/11 例)	— (0/8 例)
	8 g/dL 以上	2.5±2.0 (28/30 例)	0.0±0.4 (6/31 例)
ベースラインの体重	60 kg 未満	1.7±1.3 (6/7 例)	-0.2±0.4 (3/10 例)
	60 kg 以上	3.0±2.1 (30/34 例)	0.3±0.4 (3/29 例)

ベースライン：導入期開始時点、Hb 値：(g/dL) 最小二乗±標準偏差 (評価例数/部分集団例数)、輸血による打ち切りあり、—：算出不能

機構は、一部の部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、患者背景の違いによらず、

本薬群はエクリズマブ群に比べて Hb 値が増加する傾向があることを確認した。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

APL2-302 試験における 48 週までの Hb 値の推移は図 2 のとおりであり、本薬群では、Hb 値は 4 週間の導入期で上昇した後、無作為化期及び継続期は 12 g/dL 付近で推移していた。エクリズマブ群では、Hb 値は本薬とエクリズマブを併用投与した導入期で上昇した後、エクリズマブ単独投与となった無作為化期ではベースライン付近まで低下したが、継続期（17 週以降）に本薬の投与が開始されてからは再び上昇し、20 週以降は本薬群と同程度で推移した。

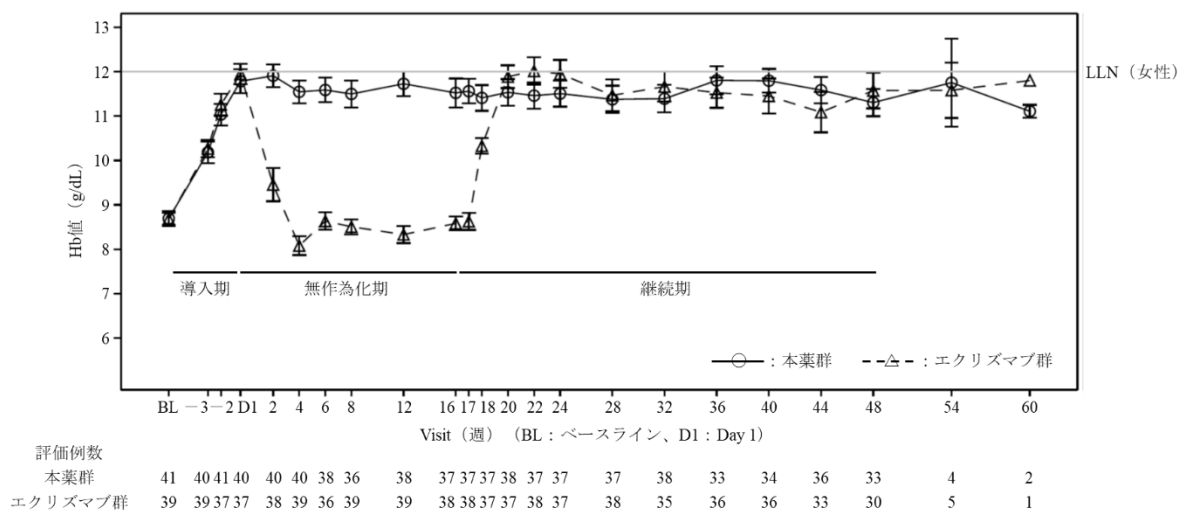


図2 Hb値の推移（平均値±標準誤差）（APL2-302試験、ITT集団）

本薬群：導入期はエクリズマブを併用

エクリズマブ群：導入期は本薬を併用、継続期は本薬を投与（20週まではエクリズマブを併用）

機構は、APL2-302 試験の 48 週までの結果から、本薬の長期投与により Hb 値が維持される傾向であることを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、対照群として設定された PNH の標準的な治療薬である C5 阻害薬であるエクリズマブと比べて大きな問題は認められていないことを確認した。したがって、本薬は C5 阻害薬と同様に、PNH の診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関により、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断、治療に精通した医師とも連携して使用されるのであれば、本薬の安全性は許容可能と考える。また、臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、日本人 PNH 患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等で情報収集し、確認する必要があると考える。

7.R.2.1 エクリズマブと比較した本薬の安全性について

申請者は、エクリズマブと比較した本薬の安全性について、APL2-302 試験の無作為化期の結果から、以下のように説明している。

APL2-302 試験の無作為化期における有害事象の発現状況は表 36 のとおりであり、有害事象の発現割合は本薬群とエクリズマブ群で同程度であったが、副作用の発現割合は本薬群の方がエクリズマブ群よりも高かった。エクリズマブ群では認められず本薬群に多く認められた事象は本薬の投与経路（皮下投与）に由来する注射部位に関連する事象（注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位反応等）であった。日本人集団においても、有害事象及び副作用は全体集団と同様に注射部位に関連する事象が多く認められた（7.3.1 参照）。注射部位に関連する事象の他に、本薬群でエクリズマブ群に比べて多く認められた事象は下痢（無作為化期における発現割合：本薬群 22.0%（9/41 例）、エクリズマブ群 7.7%（3/39 例））であった。本薬群で因果関係が否定されなかった下痢は 1 例のみで、本薬群の 4 例はスクリーニング時又は導入期に胃腸障害に関する有害事象（下痢、腹痛、便秘、胃腸炎、消化不良等）が認められていたことが影響した可能性がある。本試験で認められた下痢はいずれも軽度であり、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、APL2-302 試験において、本薬群はエクリズマブ群と比較し、注射部位に関連する有害事象及び下痢が多く認められたが、治験薬の投与中止に至るものではなく、その他に臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。また、日本人集団の有害事象の発現状況は、全体集団と比べて問題となるような傾向はないことを確認した。なお、注射部位に関連する有害事象については、別途検討する（7.R.2.3.2 参照）。

7.R.2.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

APL2-302 試験の時期別の有害事象の発現状況（本薬群及び本薬が投与された集団）は表 41 のとおりであった。継続期の時期別の有害事象の発現状況は無作為化期に比べて問題となる傾向は認められず、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 41 APL2-302 試験における本薬投与の時期別の有害事象の概要（本薬が投与された集団）

	導入期 ^{a)}	無作為化期 (本薬群)		継続期 ^{b)}			
	－4～－1 週 (80 例)	0～8 週 (41 例)	9～16 週 (38 例)	17～24 週 (77 例)	25～32 週 (77 例)	33～40 週 (74 例)	41～48 週 (74 例)
有害事象	86.3 (69)	75.6 (31)	65.8 (25)	72.7 (56)	64.9 (50)	62.2 (46)	50.0 (37)
副作用	52.5 (42)	24.4 (10)	26.3 (10)	31.2 (24)	24.7 (19)	17.6 (13)	14.9 (11)
重篤な有害事象	1.3 (1)	7.3 (3)	10.5 (4)	5.2 (4)	11.7 (9)	5.4 (4)	8.1 (6)
重篤な副作用	1.3 (1)	0	2.6 (1)	1.3 (1)	2.6 (2)	0	1.4 (1)
中止に至った有害事象	0	7.3 (3)	0	1.3 (1)	2.6 (2)	2.7 (2)	5.4 (4)
注射部位関連有害事象	57.5 (46)	31.7 (13)	23.7 (9)	19.5 (15)	6.5 (5)	10.8 (8)	9.5 (7)

MedDRA/J ver.24.1

発現割合%（例数）

a) 本薬及びエクリズマブを併用

b) 無作為化期エクリズマブ群からの移行例は、継続期開始後 4 週間はエクリズマブを併用

また、PNH 患者を対象とした継続投与試験（APL2-307 試験）を実施中であるが、20 年 月 日時点の安全性データにおいて、新たな対策が必要となるような安全性の問題は生じていない。

機構は、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

7.R.2.3 注目すべき有害事象

申請者は、本薬の作用機序、投与経路及びPNHの病態を考慮し、注目すべき有害事象として、感染症、注射部位反応、過敏症、溶血性障害及び血栓症について、以下のように説明している。

7.R.2.3.1 感染症

申請者は、感染症について、以下のように説明している。

補体系成分の障害は莢膜形成細菌に対する自然免疫能を低下させる可能性があり、特に、C3及びその調節因子の欠乏は肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌等による感染症と関連すると考えられている（Virulence 2014; 5: 98-126）。肺炎球菌及びインフルエンザ菌はC3bを介したオプソニン化に続く好中球による貪食により排除される（Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 108-23）。また、髄膜炎菌を含むナイセリア属細菌の排除に寄与するMACの形成にはC5bが必須である（Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 108-23）。C3障害作用を有する本薬は、肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染のリスクに加え、補体カスケードの下流のC5作用も抑制されるため、髄膜炎菌感染のリスクがある。そのため、APL2-302試験では、2年以内に肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン及びHibワクチンの接種歴がない場合には、本薬の投与開始14日以内にそれらのワクチン接種を実施した。その結果、APL2-302試験では、本薬投与による莢膜形成細菌による重篤な感染症は認められなかった。また、2022年11月時点で、開発中の他疾患の患者を対象とした臨床試験を含む本薬の臨床試験（総曝露期間：596.1人年）においても、本薬投与による莢膜形成細菌による重篤な感染症は認められていない。なお、APL2-302試験では、ワクチン接種に加えて、治験実施地域のガイドライン等に従い、治験担当医師の判断で抗菌薬の予防的投与も実施可能であり、本薬単独投与時に抗菌薬の予防投与²⁹⁾が、全体集団の51.3%（41/80例）、日本人集団の20.0%（2/10例）で実施され、主にペニシリン系抗菌薬が使用された。

その他の感染症について、APL2-302試験における感染症（MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象）の発現状況は表42のとおりであった。無作為化期において、感染症は本薬群29.3%（12/41例）及びエクリズマブ群35.9%（14/39例）と同程度で認められた。重篤な感染症は本薬群4.9%（2/41例：胃腸炎及び細菌感染各1例）及びエクリズマブ群2.6%（1/39例：上咽頭炎）に認められたが、いずれも治験薬の投与は継続され、転帰は回復であった。

表42 感染症の発現状況（APL2-302試験：安全性解析対象集団）

	導入期（4週間）	無作為化期（16週間）		継続期（32週間）
	本薬+エクリズマブ （80例）	本薬群 （41例）	エクリズマブ群 （39例）	本薬 ^{a)} （77例）
全感染症	12.5（10）	29.3（12）	35.9（14）	58.4（45）
死亡	0	0	0	1.3（1）
重篤な感染症	1.3（1）	4.9（2）	2.6（1）	10.4（8）
中止に至った感染症	0	0	0	1.3（1）
いずれかの群で5%以上に認められた感染症				
上咽頭炎	3.8（3）	7.3（3）	10.3（4）	16.9（13）
口腔ヘルペス	1.3（1）	4.9（2）	0	7.8（6）
副鼻腔炎	1.3（1）	2.4（1）	5.1（2）	3.9（3）
上気道感染	0	2.4（1）	2.6（1）	10.4（8）
尿路感染	1.3（1）	0	5.1（2）	9.1（7）

MedDRA/J ver.24.1

発現割合%（例数）

a) 無作為化期エクリズマブ群からの移行例は、継続期開始後4週間はエクリズマブを併用

²⁹⁾ 治験担当医師が抗菌薬の予防投与と判断し、導入投与期間の初回投与時点で継続している又は初回投与後に開始された場合。本薬投与に伴い抗菌薬の予防投与を開始した被験者の他、治験組入れ前にC5阻害薬と併用して抗菌薬の予防投与を受けていた被験者や特定の感染リスク（再発性の尿路感染等）を有するため抗菌薬の予防投与を受けた被験者を含む。

日本人集団においては、感染症は導入期では認められず、無作為化期に本薬群 2 例（細菌感染及び歯周炎各 1 例）、エクリズマブ群 1 例（上咽頭炎）、継続期に 3 例（上咽頭炎 3 例及び胃腸炎 1 例、重複あり）で認められた。これらのうち、重篤な感染症は無作為化期の本薬群の細菌感染及びエクリズマブ群の上咽頭炎並びに継続期の胃腸炎であったが、いずれも本薬との関連はなしとされ、転帰は回復であった。

なお、APL2-302 試験以外の PNH 患者を対象とした本薬の臨床試験（APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）において、治験薬と関連ありとされた重篤な感染症は認められなかった。

以上より、本薬の感染症リスクはエクリズマブに比べて臨床的に問題となる傾向はなく、適切な対策を講じることで管理可能と考える。本薬の C3 阻害作用を踏まえると、臨床試験に準じ、本薬投与開始 14 日前までに髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンを接種すべきである。また、本薬投与中は莢膜形成細菌感染症をはじめとする感染症に留意する必要がある、添付文書の他、医療従事者向け及び患者向け資材等も用いて注意喚起する。

機構は、APL2-302 試験の無作為化期において、本薬群とエクリズマブ群の感染症の発現状況に臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。また、本薬の臨床試験では、肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種等の対策が実施されており、本薬の投与に際しては、臨床試験に準じた莢膜形成細菌感染症に対する適切な対策を講じ、感染症に十分留意することが非常に重要であることから、添付文書や医療従事者向け及び患者向け資材等において注意喚起を徹底する必要がある。

7.R.2.3.2 注射部位反応

申請者は、注射部位反応について、以下のように説明している。

APL2-302 試験において、本薬群では投与経路（皮下投与）に由来する注射部位に関連する有害事象の発現割合が高かったこと（7.R.2.1 参照）から、注射部位反応（臨床的に意味があると治験担当医師が判断した注射部位の有害事象及び皮下投与の注入ポンプ使用に関連した有害事象）について検討した。APL2-302 試験で本薬が投与された集団における注射部位反応の発現割合は、表 43 のとおりであった。比較的多く認められた事象は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹等であった。日本人集団では、全集団に比べ注射部位反応の発現割合が高く、注射部位紅斑は 90.0% (9/10 例) で認められた。APL2-302 試験で発現した注射部位反応は、全て軽度又は中等度であり、重度の注射部位反応は認められず、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 43 注射部位反応の発現状況 (APL2-302 試験で本薬が投与された集団)

	導入期 (4 週間) ^{a)}		無作為化期 (16 週間)		継続期 (32 週間) ^{b)}	
	全体集団 (80 例)	日本人集団 (10 例)	全体集団 (41 例)	日本人集団 (5 例)	全体集団 (77 例)	日本人集団 (10 例)
全注射部位反応	57.5 (46)	90.0 (9)	36.6 (15)	80.0 (4)	27.3 (21)	60.0 (6)
全体集団で 5%以上に認められた注射部位反応						
注射部位紅斑	37.5 (30)	90.0 (9)	17.1 (7)	80.0 (4)	14.3 (11)	40.0 (4)
注射部位そう痒感	15.0 (12)	30.0 (3)	2.4 (1)	0	7.8 (6)	20.0 (2)
注射部位腫脹	11.3 (9)	40.0 (4)	9.8 (4)	80.0 (4)	1.3 (1)	10.0 (1)
注射部位反応	8.8 (7)	0	9.8 (4)	0	2.6 (2)	0
注射部位疼痛	7.5 (6)	20.0 (2)	2.4 (1)	20.0 (1)	5.2 (4)	20.0 (2)
注射部位硬結	5.0 (4)	40.0 (4)	7.3 (3)	60.0 (3)	6.5 (5)	50.0 (5)

MedDRA/J ver.24.1

発現割合% (例数)

a) エクリズマブを併用

b) 無作為化期エクリズマブ群からの移行例は、継続期開始後 4 週間はエクリズマブを併用

なお、APL2-302 試験以外の PNH 患者を対象とした本薬の臨床試験 (APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験) においても、重度の注射部位反応は認められず、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

機構は、注射部位反応の発現頻度は比較的高いものの、重症度が重度の事象や治験薬の投与中止に至った事象は認められていないことから、本薬の皮下投与に関する安全性は許容可能と考える。

7.R.2.3.3 過敏症

申請者は、過敏症について、以下のように説明している。

APL2-302 試験における過敏症 (MedDRA SMQ「過敏症」に含まれる有害事象) の発現割合は、導入期で 17.5% (14/80 例)、無作為化期の本薬群で 12.2% (5/41 例)、エクリズマブ群で 7.7% (3/39 例)、継続期で 19.5% (15/77 例) であった。導入期及び無作為化期では重篤な過敏症は認められなかったが、継続期では重篤な過敏症が 2 例 (過敏性肺臓炎及び免疫グロブリン療法アレルギー各 1 例) 認められ、過敏性肺臓炎については治験薬の投与が中止された。

日本人集団においては、過敏症は導入期に 3 例 (補体成分 C3 増加 2 例及び蕁麻疹 1 例)、継続期に 3 例 (補体成分 C3 増加、湿疹及び機械製蕁麻疹各 1 例) 認められたが、無作為化期には認められなかった。発現した過敏症はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。

なお、APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 1 で本薬と関連ありとされた重篤な過敏症が 1 例認められ、治験が中止され、転帰は回復であった。また、その他の PNH 患者を対象とした本薬の臨床試験 (APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験) においては、重篤な過敏症は認められず、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

以上より、本薬による過敏症については、添付文書の重大な副作用の項に記載し、注意喚起する。

機構は、臨床試験において本薬と関連ありとされた過敏性肺臓炎及び過敏症が認められており、過敏症について添付文書の重大な副作用の項に記載し注意喚起することは妥当と考える。また、製造販売後調査等において、重篤な過敏症について情報収集する必要がある。

7.R.2.3.4 溶血性障害

申請者は、溶血性障害について、以下のように説明している。

APL2-302 試験において、溶血性障害（MedDRA SMQ「溶血性障害」に含まれる事象）は、導入期では認められず、無作為化期では本薬群 12.2%（5/41 例）及びエクリズマブ群 38.5%（15/39 例）、継続期では 23.4%（18/77 例）に認められた。無作為化期の本薬群で認められた 5 例の事象はいずれも溶血で、2 例は重篤であったが本薬との関連はなしとされた。また、継続期で認められた 18 例のうち、6 例（溶血 5 例、溶血性貧血 1 例）が重篤であった。

日本人集団においては、溶血性障害は導入期と継続期では認められず、無作為化期の本薬群で 1 例に重篤な溶血が認められた。

APL2-302 試験で認められた溶血性障害はいずれも原疾患の悪化によるものと考えられ、無作為化期において本薬群の発現割合はエクリズマブ群と比べて低かった。

なお、APL2-CP-PNH-204 試験では、5 例に溶血性障害（溶血性貧血、血管内溶血、溶血、発作性夜間血色素尿症及びヘモグロビン尿、各 1 例）が認められたが、本薬との関連はなしとされ、転帰は回復であった。その他の PNH 患者を対象とした本薬の臨床試験（APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験）では溶血性障害は認められなかった。

以上より、本薬投与中に溶血リスクが増大する懸念はないと考えるが、本薬を投与中止した場合は重篤な溶血が生じるリスクがあることから、投与中止後の溶血に留意するよう添付文書で注意喚起する。

機構は、APL2-302 試験の無作為化期において、本薬群の溶血性障害の発現割合はエクリズマブ群と比べて低く、本薬の溶血リスクはエクリズマブを上回る傾向は認められていないことを確認した。また、本薬の投与中止後は、C5 阻害薬と同様に重篤な溶血が生じる可能性があることから、添付文書において投与中止後の溶血について留意するよう注意喚起することは妥当である。

7.R.2.3.5 血栓症

申請者は、血栓症について、以下のように説明している。

APL2-302 試験において、血栓症（MedDRA HLT「塞栓症および血栓症」に含まれる有害事象）は、導入期及び無作為化期では認められず、継続期では 2.6%（2/77 例：深部静脈血栓症及び頸静脈血栓症各 1 例）に認められたが、本薬との関連はなしとされ、転帰は回復であった。また、日本人集団では血栓症は認められなかった。

なお、APL-CP0514 試験では、コホート 4 の 1 例に重篤な血栓症（門脈血栓症）が認められたが、本薬との関連はなしとされ、転帰は回復であった。また、その他の PNH 患者を対象とした本薬の臨床試験（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）においては、血栓症は認められなかった。

機構は、PNH 患者を対象とした臨床試験において、本薬との関連が疑われる血栓症は認められていないことを確認した。

7.R.2.4 海外の市販後情報

申請者は、海外における本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は、2021 年 5 月に米国で、2021 年 12 月に欧州で PNH に対して承認され、2022 年 5 月 13 日までに 190 例に投与され、上市後の累積曝露期間は約 100.1 人年と推定される。海外市販後の自発報告では、18 例 59 件の非重篤な有害事象及び 7 例 19 件の重篤な有害事象が報告されているが、本薬に対する新たな安全性の問題は認められていない。

機構は、現時点までの海外における市販後の安全性情報から、新たな対応が必要な問題は認められていないことを確認した。

7.R.2.5 抗薬物抗体及び中和抗体について

申請者は、本薬を投与したときの抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明している。

APL2-302 試験の 80 例で測定した血清 486 検体のうち、無作為化期のエクリズマブ群（導入期で本薬及びエクリズマブを併用）2 例で、16 週時に抗薬物抗体陽性が認められ、抗体価はいずれも 1:10 であった。当該 2 例は中和抗体も陽性であったが、本薬の血中濃度の減少や有効性が低下する傾向は認められなかった。その後の継続期では、2 例とも抗薬物抗体は陰性であり、16 週時点で認められた抗薬物抗体は、当該 2 例の有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

なお、APL2-302 試験の日本人集団において、抗薬物抗体陽性となった被験者はいなかった。

本薬投与例における抗薬物抗体の発現割合は低く、一時的な反応であり、本薬の有効性及び安全性プロファイルに顕著な影響を及ぼさなかった。

機構は、現時点で得られているデータからは、APL2-302 試験における抗薬物抗体の発現割合は低く、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に影響する傾向は認められていないと考える（検体中に共存する本薬自身が抗薬物抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性については 6.R.3 参照）。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

PNH は制御されていない補体活性化により溶血が生じる疾患であり、C5 阻害薬であるエクリズマブ及びバブリズマブが現在の標準的治療である。C5 阻害薬は血管内溶血を改善するが、C3b のオプソニン化を介すると考えられている血管外溶血には効果が期待できない。したがって、C5 阻害薬で効果が不十分な PNH 患者では、血管内溶血に加えて血管外溶血に作用する治療薬のニーズがある。本薬は、補体カスケードの C5 より上流を阻害することにより血管内溶血と血管外溶血の両方を制御する C3 阻害薬である。エクリズマブで効果が不十分な PNH 患者を対象とした APL2-302 試験において、本薬群のエクリズマブ群に対する優越性が検証され（7.R.1 参照）、安全性に大きな問題はなかったこと（7.R.2 参照）から、本薬は C5 阻害薬で効果が不十分な PNH 患者に対する治療薬と位置付けられる。

機構は、APL2-302 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、申請者の説明は妥当であり、本薬は C5 阻害薬で効果が不十分な PNH 患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

エクリズマブで効果が不十分な PNH 患者を対象とした APL2-302 試験において、本薬群のエクリズマブ群に対する優越性が検証され（7.R.1 参照）、安全性に大きな問題はないこと（7.R.2 参照）、日本人集団の結果は全体の結果と矛盾する傾向はなかったことが示された。したがって、本薬の効能・効果は

「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とし、C5 阻害薬で十分な効果が得られない患者に投与するよう、添付文書の効能又は効果に関連する注意に記載する。

機構は、以下のように考える。

APL2-302 試験において、本薬群のエクリズマブ群に対する優越性が検証され（7.R.1 参照）、本薬群でエクリズマブ群と比べて大きな安全性上の問題は認められておらず、エクリズマブと同様に PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与されるのであれば本薬の安全性は許容可能である（7.R.2 参照）。また、APL2-302 試験の対象患者が C5 阻害薬であるエクリズマブで効果が不十分であった PNH 患者であることを踏まえると、本薬の投与を推奨できるのは C5 阻害薬で効果が不十分な PNH 患者である。

以上より、本薬の効能・効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とし、適切な投与対象について効能又は効果に関連する注意に明記するとの申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本薬の用法・用量の設定について

申請者は、本薬の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

APL2-302 試験では、海外第 II 相試験及び母集団薬物動態解析の結果に基づき、本薬の用法・用量を 1080 mg 週 2 回皮下投与とし、LDH が ULN の 2 倍超の場合は 1080 mg を 3 日毎に投与することを可能とした（6.R.2 参照）。

APL2-302 試験の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性はエクリズマブと比較して臨床で大きな問題は見られなかった（7.R.2 参照）。また、日本人集団の有効性と安全性についても、全体集団と比べて臨床的に問題となるような差異は認められなかった。したがって、本薬の通常の用法・用量は、APL2-302 試験に準じて本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与とすることが適切と考える。

3 日毎の投与への増量（投与間隔短縮）については、APL2-302 試験では 18.8%（15/80 例）が 3 日毎の投与に増量された。そのうち、8 例では LDH が低下して溶血が改善し、増量によるベネフィットが認められた一方で、3 例は 3 日毎投与の期間が短く（それぞれ 6、15 及び 28 日）³⁰⁾ 評価が不能であり、4 例では増量によるベネフィットは認められなかった。また、安全性については、3 日毎の投与が行われた被験者で有害事象が増加する傾向は認められなかった。以上より、3 日毎の投与での有効性及び安全性の評価が可能であった 12 例のうち 8 例で溶血が改善し、安全性に問題はなかったこと、本薬は C5 阻害薬で効果不十分な PNH 患者に対する治療薬に位置付けられ（7.R.3 参照）、当該患者では他に治療選択肢がないことから、本薬 1080 mg の週 2 回投与で溶血が認められる場合に 3 日毎の投与に増量することは妥当である。

機構は、以下のように考える。

本薬の通常の用法・用量については、APL2-302 試験の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬のリスクに応じた適切な対応がなされるのであれば、本薬の安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）から、本薬 1080 mg を週 2 回皮下投与すると設定すること

³⁰⁾ 1例は3日毎投与を6日間受けた後、有害事象（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）により中止。1例は3日毎投与を15日間受けた後、継続投与試験（APL2-307）に移行しDay148に溶血が発現し中止。1例は、3日毎投与を28日間受けた後、治験担当医の判断でC5阻害薬を併用し試験を中止。

は適切と考える。また、本薬 1080 mg の週 2 回投与で溶血が認められる場合の 3 日毎の投与への増量については、増量時の曝露量の増加は 10%未満であるものの (6.R.2 参照)、評価可能であった 12 例中 8 例でベネフィットが認められており、本薬が C5 阻害薬で効果不十分の患者に対する治療選択肢と位置付けられることを考慮すると、3 日毎の投与へ増量可能と設定することは許容可能である。

7.R.5.2 自己投与について

申請者は、自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

APL2-302 試験では、適切な指導を受けた上で、日本人被験者を含む全ての被験者において自己投与にて本薬の投与を行うこととされた。日本人被験者 10 例では二股チューブを用いて 2 カ所から同時に皮下投与し、投与時間の平均値 (最小値、最大値) は 18.5 分 (12 分、56 分) であった。APL2-302 試験で認められた注射部位反応は、いずれも軽度又は中等度であり、注射部位反応による本薬の投与中止は認められなかった (7.R.2.3.2 参照)。また、日本人被験者は 10 例全例が APL2-302 試験を完了し、9 例は継続投与試験である APL2-307 試験に移行しており、自己投与は問題なく継続されている。

なお、自己投与については、医療従事者向け及び患者向けの自己投与に関する資材により、適切に情報提供する。

機構は、自己投与について、医師が患者に適切な指導を行い、自己投与可能と判断した場合には、本薬を自己投与することは許容可能と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 44 のとおり全症例を対象にした特定使用成績調査を計画している。

表 44 特定使用成績調査計画 (案)

目的	使用実態下における PNH 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての PNH 患者
目標症例数	安全性解析対象として 100 例 (登録予定期間: 5 年間)
観察期間	最長 2 年間 (調査予定期間: 7 年間)
主な調査項目	- 患者背景: 年齢、性、PNH 診断日、既往歴 (髄膜炎菌感染症を含む)、ワクチン接種状況 (髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib 菌)、PNH に対する前治療、合併症等 - 本薬投与状況: 投与期間、1 日投与量、投与頻度、継続・中止状況 (中止理由を含む) - 併用薬、併用療法 (輸血の有無) - 経過: LDH、Hb、間接ビリルビン等、クレアチニン、QOL 等 - 有害事象: 発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の処置等

機構は、APL2-302 試験において本薬が投与された日本人 PNH 患者は極めて限られていることから、申請者が提示しているように、全症例を対象にした製造販売後調査の実施が必要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 対照薬の管理及び実施医療機関への交付に係る不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は C5 阻害薬で効果不十分の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 14 日

申請品目

[販 売 名] エムパベリ皮下注 1080 mg
[一 般 名] ペグセタコブラン
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持された。その他に、専門委員より、国際共同第 III 相試験 (APL2-302 試験) の主要評価項目の結果について、有効性を判断する上では輸血後のデータを「欠測」として扱うことの影響に関する情報も重要である。このため、主解析の結果だけでなく、感度解析の結果等も必要に応じて審査報告に明記しておくことを勧めるとの意見が出された。

申請者は、APL2-302 試験の感度解析について、以下のように説明している。

事前に計画した 2 種類の感度解析 (輸血前までのデータを用いた対照群のデータに基づくパターン補完³¹⁾ 及び Tipping Point 法に基づく補完³²⁾) の結果は表 45 のとおりであった。1 つ目の感度解析では、本薬群の有効性に対する結論は変わらないことが確認された。また、2 つ目の感度解析では、真の Tipping Point は 1.57 g/dL と 1.46 g/dL の間にあると考えられ、16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量の群間差 [95%CI] は 3.84 [2.33, 5.34] g/dL (審査報告 (1) の表 35 参照) であり、Tipping Point を上回っていた。以上より、感度解析の結果から主解析の結果が裏付けられたと考える。

³¹⁾ MNAR (Missing not at random) のもとで pattern mixture model を用いて、輸血後のデータをエクリズマブ群のデータのみに基づいて多重代入法で補完した。

³²⁾ MAR (Missing at random) のもとで輸血後のデータを多重代入法で補完したのち、補完した全てのデータに対して特定の値を加えた上で解析を実施することを繰り返し、統計学的に有意ではなくなる値 (Tipping Point) を探した。加える値は 0 から始めて 0.2 ずつ減じていくこととした。

表 45 16 週時点の Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (無作為化期: ITT 集団)

	群間差 (本薬群－エクリズマブ群) [95%CI]	p 値 ^{a)}
輸血前までのデータを用いた対照群のデータに基づく パターン補完	2.60 [1.59, 3.61]	< 0.0001
Tipping Point 法に基づく補完	1.57 [0.10, 3.05]	0.0368
	1.46 [－0.10, 3.01]	0.0658

a) 両側有意水準 5%

機構は、パターン補完又は Tipping Point 法に基づく補完を用いたいずれの感度解析の結果も主解析の結果と矛盾しておらず、主解析の結果が頑健であることを確認した。さらに、輸血後のデータを「欠測」として取り扱わずに、得られた全てのデータを用いて主要評価項目に対する解析を行う補助解析が計画、実施されており、最小二乗平均の群間差 [95%CI] は 2.69 [1.99, 3.38] g/dL であったことを確認した。以上、輸血後のデータを「欠測」として取り扱わない場合で有効性が確認されたことから、本薬の有効性は示されたと考える。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。その上で、本薬の髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌の感染リスクの管理について、APL2-302 試験実施時と同様に、日常診療でも本薬の使用にあたっては髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種を強く推奨するとともに感染症に対する十分な安全性監視体制を構築すべきであるとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のとおり本薬の添付文書の警告欄で注意喚起することが適切と判断した。

[警告]

- 1 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。
 - 1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 1.2 髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。
 - 1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
 - 1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

- 2 発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.3 効能・効果、用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果を承認申請時のとおり以下のように設定するとともに、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の投与に際しては、髄膜炎菌等の莢膜形成細菌の感染症に十分に留意した上で適切な対象患者に使用するように注意喚起することが適切と判断した。また、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように記載整備するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症

〔効能・効果に関連する注意〕

- 1 補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。
- 2 本剤は、補体 C3 及び C3b に結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までにそれらのワクチンを接種すること。

【用法・用量】

通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

〔用法・用量に関連する注意〕

- 1 補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える際は、補体（C5）阻害剤中止による溶血を抑えるため、本剤投与開始後 4 週間は補体（C5）阻害剤を併用すること。
- 2 投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに本剤を投与し、その後はあらかじめ定めた投与日に投与すること。

1.4 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 48 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・過敏症	・ 髄膜炎菌感染症 ・ 感染症（髄膜炎菌を除く） ・ 本剤投与中止による重篤な溶血	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成、提供 ・ 患者向け資材の作成、提供

表 48 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下における PNH 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての PNH 患者
目標症例数	安全性解析対象として 100 例（登録予定期間：5 年間）
観察期間	1 年間（調査予定期間：6 年間）
主な調査項目	・ 患者背景：年齢、性、PNH 診断日、既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib）、PNH に対する前治療、合併症等 ・ 本薬投与状況：投与期間、1 日投与量、投与頻度、継続・中止状況（中止理由を含む） ・ 併用薬、併用療法（輸血の有無） ・ 経過：LDH、Hb、間接ビリルビン等、クレアチニン、QOL 等 ・ 有害事象：発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の処置等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
2	21	原薬は白色～微黄色の塊であり、	原薬は白色～微黄色の粉末又は塊であり、
4	12	A* (RP-HPLC)	A* (RP-LC)
10	5	皮下投与による本薬の概略の致死量は、ウサギで 140 mg/kg 超、サルで 140 mg/kg 超及びマウスで 2000 mg/kg 超と判断された。	本薬の概略の致死量は、ウサギの皮下投与で 140 mg/kg 超、サルの皮下投与で 140 mg/kg 超及びマウスの静脈内投与で 2000 mg/kg 超と判断された。
17	30	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験	プラセボ対照無作為化二重盲検試験
18	6	本薬 45 mg 群 3/4、	本薬 45 mg 群 3/4 例、
34	表 39	平均値±標準誤差	最小二乗平均値±標準誤差
34	表 40	最小二乗±標準偏差	平均値±標準偏差
39	表 43	導入期 日本人集団（10 例） 注射部位紅斑 <u>90.0</u> (9)	導入期 日本人集団（10 例） 注射部位紅斑 <u>80.0</u> (8)
39	22	機械製毒麻疹	機械性毒麻疹
42	脚注 30	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
43	表 44	ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib 菌）	ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

[用法・用量]

通常、成人には、ペグセタコプランとして1回1080 mgを週2回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1回1080 mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{week, ss}	Area under the concentration-time curve over a week at steady state	定常状態の1週にわたる濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
C3	Complement component 3	補体第3成分
C3b	An active metabolite of C3	C3の活性生成物
C5	Complement component 5	補体第5成分
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{avg,ss}	Average serum concentration at steady state	定常状態の平均血清中濃度
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{max, week}	Maximum serum concentration over Days 22 through 29	Day 22～29の最高血清中濃度
C _{max,ss}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態の最高血清中濃度
C _{min, week}	Minimum serum concentration over Days 22 through 29	Day 22～29の最低血清中濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
EC ₈₀	Half maximal effective concentration	80%有効濃度
EC ₉₀	Half maximal effective concentration	90%有効濃度
EC ₉₅	Half maximal effective concentration	95%有効濃度
EC ₉₉	Half maximal effective concentration	99%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
ePPND 試験	Enhanced pre- and postnatal developmental study	拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
Hib	Haemophilus influenzae type B	インフルエンザ菌 b 型
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Ka	Rate constant of absorption	吸収速度定数

LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MAC	Membrane attack complex	膜侵襲複合体
MALDI-TOF-MS	Matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型-質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RP-LC	Reverse phase liquid chromatography	逆相液体クロマトグラフィー
SCX-HPLC	Strong cation exchange high performance liquid chromatography	強酸性陽イオン交換液体クロマトグラフィー
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V2	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
エクリズマブ	Eculizumab (Genetical Recombination)	エクリズマブ (遺伝子組換え)
ラブリズマブ	Ravulizumab (Genetical Recombination)	ラブリズマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エムパベリ皮下注 1080 mg
本薬	—	ペグセタコブラン