

審議結果報告書

令和 5 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ボイデヤ錠50mg
[一 般 名] ダニコパン
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 19 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 12 月 8 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 10 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

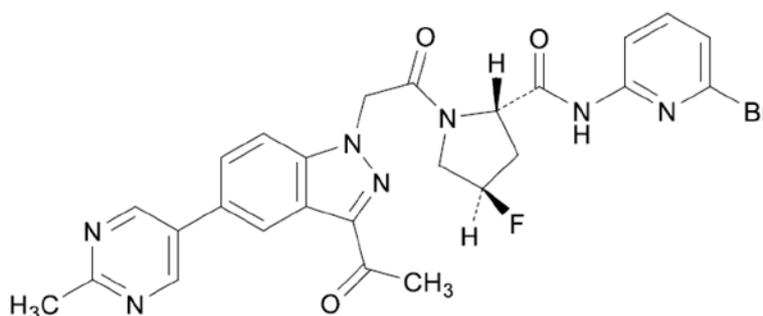
令和 5 年 11 月 28 日

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] ボイデヤ錠 50 mg
[一般名] ダニコパン
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 19 日
[剤形・含量] 1 錠中にダニコパン 50 mg を含有するフィルムコーティング錠
[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]



分子式： $C_{26}H_{23}BrFN_7O_3$

分子量： 580.41

化学名：

(日本名) (2*S*,4*R*)-1-[[3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル]アセチル]-*N*-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキシアミド

(英名) (2*S*,4*R*)-1-[[3-acetyl-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indazol-1-yl]acetyl]-*N*-(6-bromopyridin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R5 薬) 第 556 号、令和 5 年 2 月 22 日付け薬生薬審発 0222 第 1 号)

[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へ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、補体（C5）阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回 150 mg を1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回 200 mg まで増量することができる。

[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11月2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] ボイデヤ錠 50 mg
[一般名] ダニコパン
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和5年5月19日
[剤形・含量] 1錠中にダニコパン 50 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時の効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における血管外溶血の抑制
[申請時の用法・用量] 通常、成人には、ラブリズマブ又はエクリズマブとの併用において、ダニコパンとして1回 150 mg を1日3回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、患者の状態に応じて1回 200 mg を1日3回まで増量することができる。

[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	4
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
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..	18
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	33
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	48
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	48

[略語等一覧]

別記のとおり。

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
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	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
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	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

重要工程として、最終の合成工程及び原薬の精製工程が設定されている。

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（¹H-NMR 及び HPLC）、純度試験 [██████████、類縁物質（HPLC）、██████████（HPLC）、██████████（HPLC）]、残留溶媒（GC）、水分、強熱残分、██████████（██████████）及び定量法（HPLC）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 のとおりである。光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

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	25±2°C	60±5%RH	██████████ポリエチレン袋（二重） + ██████████乾燥剤入り硬質容器	12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40±2°C	75±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の██████████ポリエチレン袋に入れ、これを██████████乾燥剤とともに硬質容器で██████████～██████████°Cで保存するとき、██████████カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████████カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 50 mg を含有するフィルムコーティング錠である。原薬は水溶性が低い化合物であることから、製剤は、原薬を██████████とともに██████████中に溶解し、この溶解液を██████████させた██████████が選択された。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ██████████ホワイト██████████が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、原薬の██████████の製造、██████████混合、██████████、██████████、最終混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、原薬の██████████

の製造、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・保管工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR の特定

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（外観）	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
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、原薬のの製造及び打錠工程が設定されている。

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（外観）、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、水分、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、及び定量法（HPLC）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、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

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	25±2°C	60±5%RH	PTP 包装	12 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40±2°C	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔）に包装し、紙函に入れ室温で保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

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、本薬の補体 D 因子に対する結合親和性、補体第二経路活性化の阻害作用及び種特異性が検討された。副次的薬理試験として、本薬のオフターゲット作用、本薬代謝物の作用及び本薬の殺菌作用に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸

系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、他の補体阻害剤との併用効果が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 補体 D 因子に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2~4、参考資料 4.2.1.1-1)

本薬のヒト補体 D 因子に対する結合親和性が表面プラズモン共鳴により検討された。本薬はヒト補体 D 因子に可逆的に結合し、本薬のヒト補体 D 因子に対する K_D 値は 0.54 nmol/L であった。

天然基質 C3bB¹⁾ 及び非特異的最小チオエステル基質を用いた酵素アッセイにおいて、本薬のヒト補体 D 因子のセリンプロテアーゼ活性に対する IC_{50} 値は、それぞれ 18 及び 35 nmol/L であり、本薬はヒト補体 D 因子に直接結合し、セリンプロテアーゼ活性を阻害することが示唆された。

3.1.1.2 補体第二経路活性化の阻害作用 (CTD 4.2.1.1-10~12)

本薬をヒト血清に添加し、補体第二経路、補体古典経路及び補体レクチン経路の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬の補体第二経路の活性化に対する IC_{50} 値は 27 nmol/L であった。一方、補体古典経路及び補体レクチン経路の活性化に対する本薬の直接的な阻害作用は認められなかった。

本薬をヒト PNH 様赤血球及び生理的条件下²⁾ のヒト PNH 赤血球に添加し、溶血に対する本薬の阻害作用が検討された。ヒト PNH 様赤血球及び生理的条件下のヒト PNH 赤血球における、本薬の溶血に対する IC_{50} 値は、それぞれ 21 及び 37 nmol/L であった。また、ウサギ赤血球及びヒト PNH 様赤血球における、本薬の補体第二経路介在性 C3 フラグメント沈着に対する IC_{50} 値は、それぞれ 96 及び 27 nmol/L であった。以上のように、本薬の溶血に対する阻害作用が認められた。

3.1.1.3 種特異性 (CTD 4.2.1.1-7~9)

本薬をカニクイザル、イヌ、ウサギ、ラット及びマウスの血清に添加し、溶血に対する本薬の阻害作用の種特異性が検討された。カニクイザル、イヌ及びウサギの血清における本薬の溶血に対する IC_{50} 値は、それぞれ 9.1、25 及び 130 nmol/L であった。一方、ラット及びマウスの血清においては、検討された本薬最大濃度 (10 μ mol/L) まで溶血に対する阻害作用は認められなかった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 補体第二経路活性化の阻害作用 (CTD 4.2.1.1-13~19)

カニクイザルを用いた薬物動態/薬力学試験において、血漿中本薬濃度が 150 ng/mL 以上で、補体第二経路の活性化及び溶血に対して、それぞれ 90% 及び 80% 以上の阻害作用が認められた。

イヌを用いた薬物動態/薬力学試験及び毒性試験 (5.2 参照) において、血漿中本薬濃度が 500 ng/mL 以上で、補体第二経路の活性化に対して 80% 以上の阻害作用が認められた。また、溶血に対する血漿中本薬濃度の EC_{50} 値は 198 ng/mL であった。

ウサギを用いた毒性試験 (5.5 参照) において、溶血に対する血漿中本薬濃度の EC_{50} 値は 1,285 ng/mL であった。

¹⁾ 補体 B 因子と C3b との複合体で、C3 の活性化産物

²⁾ 72% 血清条件下

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用 (CTD 4.2.1.2-1、2 及び 10、参考資料 4.2.1.2-3～9 及び 11～18)

ヒト細胞 (Hep2 細胞³⁾、HepG2 細胞⁴⁾、Huh7 細胞⁴⁾、MT4 細胞⁵⁾、末梢血単核細胞及び初代肝細胞) を用いて、本薬の細胞毒性が検討された。Hep2 細胞、HepG2 細胞、Huh7 細胞、MT4 細胞、末梢血単核細胞及び初代肝細胞に対する本薬の CC₅₀ 値は、それぞれ 42.4 µmol/L、40.2 µmol/L、38.9 µmol/L、50 µmol/L 超、50 µmol/L 超及び 50 µmol/L 超であった。Hep2 細胞、HepG2 細胞及び Huh7 細胞に対する本薬の CC₅₀ 値は、PNH 患者に本薬の最大臨床用量を投与したとき (本薬 200 mg を 1 日 3 回経口投与) の C_{max} (1.21 µmol/L) のそれぞれ 35 倍、33 倍及び 32 倍に相当する。

MT4 細胞及び HepG2 細胞を用いて、本薬のミトコンドリア毒性が検討された⁶⁾。グルコース含有培地及びガラクトース含有培地で培養した MT4 細胞における本薬の CC₅₀ 値は、それぞれ 66.6 及び 58.3 µmol/L であった。グルコース含有培地及びガラクトース含有培地で培養した HepG2 細胞における本薬の CC₅₀ 値はいずれも 100 µmol/L 超であった。各培地での MT4 細胞及び HepG2 細胞における本薬の CC₅₀ 値は同程度であり、本薬のミトコンドリア毒性は低いことが示された。

ヒト赤血球、骨髓細胞及び巨核球前駆細胞を用いて、本薬の細胞増殖に対する影響が検討された。本薬 50 µmol/L はヒト赤血球及び骨髓細胞のコロニー数及びサイズに対して影響を及ぼさなかった。一方、本薬の巨核球前駆細胞の増殖に対する IC₅₀ 値は 49.5 µmol/L であった。巨核球前駆細胞の増殖に対する本薬の IC₅₀ 値は、PNH 患者に本薬の最大臨床用量を投与したときの C_{max} (1.21 µmol/L) の 41 倍に相当する。

55 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の結合親和性が検討された。本薬 10 µmol/L はヒトアデノシン A₁ 受容体、アデノシン A₃ 受容体及び MT₁ に対して結合親和性を示し、それぞれの受容体のリガンド結合に対する本薬の阻害率は 89%、77.2% 及び 99.2% であった。ヒトアデノシン A₁ 受容体、アデノシン A₃ 受容体及び MT₁ のリガンド結合に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 2.7、2.7 及び 0.0082 µmol/L であり、PNH 患者に本薬の最大臨床用量を投与したときの C_{max} (1.21 µmol/L) のそれぞれ 2.2 倍、2.2 倍及び 0.007 倍に相当する。なお、安全性薬理試験 (3.3 参照) やイヌ及びラットを用いた毒性試験 (5.2 参照) において、中枢神経系に関する所見は認められなかった。

12 種類の心機能に関連するイオンチャネルに対する本薬の結合親和性が検討された。本薬 5 µmol/L はヒト L 型カルシウムチャネル (hCav1.2) に対して結合親和性を示し、リガンド結合に対する本薬の阻害率は 59.2% であった。本薬 5 µmol/L は、PNH 患者に本薬の最大臨床用量を投与したときの C_{max} (1.21 µmol/L) の 4.1 倍に相当する。なお、安全性薬理試験 (3.3 参照) において、心血管系に関する所見は認められなかった。

44 種類の薬物乱用に関連する受容体に対する本薬の結合親和性が検討された。本薬 10 µmol/L は薬物乱用に関連する受容体に対して結合親和性を示さなかった。

肝胆道系に対する本薬の影響が検討された。本薬はヒト、イヌ及びラットの肝細胞において、胆汁酸塩排出ポンプを阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 33.8、18.9 及び 3.4 µmol/L であった。また、本薬はヒト MDR3 及び MRP4 トランスポーター、UGT1A1、UGT2B7 並びに FXR に対する阻害作用を示し、ヒト MDR3 及

³⁾ ヒト咽頭癌由来細胞株

⁴⁾ ヒト肝癌由来細胞株

⁵⁾ ヒト T 細胞由来細胞株

⁶⁾ グルコース含有培地を用いた場合には解糖系を介した細胞内 ATP が産生されるため、被験薬のミトコンドリア毒性に抵抗性を示すのに対し、ガラクトース含有培地を用いた場合には解糖系を介した細胞内 ATP 産生が制限されることにより、被験薬のミトコンドリア毒性に感受性を示すことを利用し、各培地で培養したときの細胞毒性を比較することでミトコンドリア毒性が評価された。

び MRP4 トランスポーター、UGT1A1 並びに UGT2B7 に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 10.9、3.46、0.81 及び 0.82 µmol/L であり、ヒト FXR に対して本薬 33.3 µmol/L は 54%の阻害作用を示した。ヒト胆汁酸塩排出ポンプ、ヒト MDR3 及び MRP4 トランスポーター、UGT1A1 並びに UGT2B7 に対する本薬の IC₅₀ 値は、PNH 患者に本薬の最大臨床用量を投与したときの C_{max} (1.21 µmol/L) のそれぞれ 28 倍、9.0 倍、2.9 倍、0.67 倍及び 0.68 倍に相当し、ヒト FXR に対して検討した本薬 33.3 µmol/L は、PNH 患者に本薬の最大臨床用量を投与したときの C_{max} の 27 倍に相当する。臨床使用時の血漿中本薬濃度が本薬の UGT1A1 及び UGT2B7 に対する IC₅₀ 値よりも高くなる可能性はあるものの、本薬のヒト血漿における非結合型分率は 5.7~8.7% であり、本薬の UGT1A1 及び UGT2B7 に対する安全域は 0.67 倍及び 0.68 倍より大きいと考えられる。なお、健康成人を対象とした本薬の臨床薬理試験 (6.2.9 参照) において、UGT 活性に対する影響は認められなかった。

以上より申請者は、本薬の臨床使用時にオフターゲット作用が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

3.2.2 本薬代謝物の作用 (CTD 4.2.1.2-19~20)

本薬の主要な代謝物 (M173⁷⁾、M426⁷⁾、M582⁸⁾ 及び M428⁹⁾) の作用が検討された。M426、M582、及び M428 の補体第二経路の活性化に対する IC₅₀ 値は、いずれも 1 µmol/L 超であり、本薬の IC₅₀ 値 (27 nmol/L) と比較し高値であった。Huh7 細胞に対する M582 及び M428 の CC₅₀ 値は 88 µmol/L 及び 200 µmol/L 超であり、MT4 細胞に対する CC₅₀ 値はいずれも 100 µmol/L 超であった。また、グルコース含有培地又はガラクトース含有培地で培養した HepG2 細胞に対する M173、M426、M582 及び M428 の CC₅₀ 値はいずれも 100 µmol/L 超であり、M173、M426、M582 及び M428 は細胞毒性及びミトコンドリア毒性を示す可能性が低いことが示唆された。

3.2.3 殺菌作用に対する影響 (CTD 4.2.1.2-21~23)

大腸菌をヒト血清に添加した際の殺菌活性並びに大腸菌をヒト単球及び顆粒球に添加した際のオプソニン化貪食作用に対する本薬の影響が検討された。本薬は検討された最大濃度 (31.6 又は 10 µmol/L) まで、ヒト血清の殺菌活性並びにヒト単球及び顆粒球のオプソニン化貪食作用に対して阻害を示さなかった。

莢膜を有する髄膜炎菌の菌株を、髄膜炎菌ワクチン接種後のヒト血清¹⁰⁾ に添加した際の殺菌活性に対する本薬、コンプスタチン¹¹⁾ 及びエクリズマブの影響が検討された。本薬は検討された最大濃度 (1 µmol/L) まで、髄膜炎菌ワクチン接種後のヒト血清の殺菌活性に対して阻害を示さなかった。一方、コンプスタチン 10 mmol/L¹²⁾ 及びエクリズマブ 50 µg/mL¹³⁾ は、髄膜炎菌ワクチン接種後のヒト血清の殺菌活性に対して阻害作用を示した。

⁷⁾ アミド加水分解物

⁸⁾ カルボニル還元生成物、S 体

⁹⁾ アミド加水分解及びカルボニル還元生成物

¹⁰⁾ 髄膜炎菌血清型 A、C、Y 及び W に対するワクチン並びに髄膜炎菌血清型 B に対するワクチンを計 3 回接種 (1 回目接種の 1 及び 2 カ月後に追加接種) し、3 回目の接種時に血清を採取した。

¹¹⁾ 補体 C3 阻害剤

¹²⁾ 溶血に対して 90%の阻害が認められたコンプスタチン濃度 250 µmol/L の 40 倍

¹³⁾ エクリズマブ (遺伝子組換え) の必要トラフ濃度 (Haematologica 2019; 104: 340-4)

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表5に示す。

表5 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 ^{a)} (各群3標本)	hERG電流	1、3、5、10 μmol/L	<i>in vitro</i>	10 μmol/L : 29.9%抑制	4.2.1.3-1
	イヌ (雄各群4例)	心電図、収縮期及び拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数	50、250、500 mg/kg	単回経口	影響なし	4.2.1.3-4
中枢神経系	イヌ (雌雄各群4例)	行動変化、姿勢反応、脊髄及び脳神経の機能	100、500、1,000 mg/kg	反復経口	影響なし	4.2.1.3-5
呼吸系	イヌ (雌雄各群4例)	1回換気量、呼吸数、分時換気量	100、500、1,000 mg/kg	反復経口	影響なし	4.2.1.3-5

a) ヒト胎児由来腎臓細胞

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 他の補体阻害剤との併用効果 (CTD 4.2.1.4-1~2)

ウサギ赤血球に本薬と他の補体阻害剤 (FUT-175¹⁴⁾、コンプスタチン及び抗C5抗体)を添加し、補体第二経路の活性化及び溶血に対する本薬と他の補体阻害剤との併用効果が検討された¹⁵⁾。本薬と検討されたいずれの補体阻害剤との併用時においても、補体第二経路の活性化及び溶血に対する阻害作用の増強が認められた。

ヒトPNH赤血球に本薬とコンプスタチン又はエクリズマブを添加し、溶血に対する本薬とコンプスタチン又はエクリズマブとの併用効果が検討された¹⁵⁾。本薬とコンプスタチン又はエクリズマブとの併用時において、補体第二経路の活性化及び溶血に対する阻害作用の増強が認められた。

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赤血球では、補体制御因子であるCD55やCD59を欠損しているため、感染等により補体が活性化されると、慢性的かつ制御不能な補体C5の開裂によって補体C5a及びC5b-9が放出され、PNH赤血球が破壊されることで血管内容血が起こる。また、補体C5阻害剤は補体C5の開裂を阻害し、C5b-9の生成を抑制することで、PNHにおける溶血を抑制するが、一部のPNH赤血球では補体C3が膜上に蓄積し、補体C3フラグメントのオプソニン化が生じて血管外溶血が起こることがある (Front Immunol 2019; 10: 1157、J Blood Med 2022; 13: 425-37)。

本薬は、補体第二経路の律速段階である補体B因子の開裂を触媒する補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、補体第二経路の活性化及びC3フラグメントの沈着を抑制することで、PNHにおける血管内容血及び血管外溶血を抑制すると考える。

¹⁴⁾ タンパク分解酵素阻害剤

¹⁵⁾ 2種類の手法により検討された。①Prichard及びShipmanが示した3次元表面グラフ法 (Antiviral Res 1990; 14: 181-205)により体積が算出され、体積の数値によって強力な拮抗作用、中等度の拮抗作用、わずかな拮抗作用、相加作用、わずかな相乗作用、中等度の相乗作用、強力な相乗作用に分類された。②Chou及びTalalayが示した中央値効果プロット法 (Trends Pharmacol Sci 1983; 4: 450-4)によりCI (combination index) 値の加重平均が算出され、加重平均の数値によって強力な拮抗作用、拮抗作用、中等度の拮抗作用、わずかな拮抗作用、相加作用、わずかな相乗作用、中等度の相乗作用、相乗作用、強力な相乗作用に分類された。

本薬は、効力を裏付ける試験において、補体 D 因子のセリンプロテアーゼ活性に対する阻害作用及び補体第二経路活性化に対する阻害作用を示したことから、PNH に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえれば、申請者の説明は妥当と判断できることから、PNH に対する本薬の効果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は、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと判断できる。

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

ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限は 1、2.44、9.77 又は 10 ng/mL であった。本薬の [¹⁴C] 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法及び定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラットにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-4)

雄性ラットに、本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 ラットに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
静脈内	2	—	—	1,480±144	0.8±0.2	—
経口	5	405±334	4.0 (0.5, 4.0)	1,430±370	1.6±0.2	38.7±10.0

3 例の平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) (本薬の経口投与時の本薬の AUC_{0-inf}/経口投与量) / (本薬の静脈内投与時の本薬の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) ×100

4.1.1.2 イヌにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性イヌに、本薬を 10 分間持続静脈内投与又は単回経口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 イヌに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
静脈内	10	9,190±646	0.2 (0.2, 0.2)	9,670±1,620	1.5±0.2	—
経口	20	642±320	1.0 (1.0, 4.0)	3,050±3,010	2.0±0.1	15.8±15.6

3 例の平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) (本薬の経口投与時の本薬の AUC_{0-inf}/経口投与量) / (本薬の静脈内投与時の本薬の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) ×100

4.1.1.3 サルにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-3)

雄性サルに、本薬を 10 分間持続静脈内投与又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 サルに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
静脈内	10	11,700±2,710	0.2 (0.1, 0.3)	5,470±1,250	1.2±0.7	—
経口	50	1,740±291	2.0 (1.0, 2.0)	7,280±1,810	3.4±0.2	26.6±6.6

3 例の平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値（最小値、最大値）

b) (本薬の経口投与時の本薬の AUC_{0-inf}/経口投与量) / (本薬の静脈内投与時の本薬の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) ×100

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄ラットに本薬を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄と比較して雌で高い傾向が認められ、検討した用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を下回って増加した。その理由について、申請者は、用量の増加に伴い、消化管における本薬の吸収過程が飽和することに起因すると考える旨説明している。また、投与 1 日目に比較して 28 日目で、C_{max} 及び AUC_{0-24h} が低い傾向であった。その理由について、申請者は、本試験では、本薬の反復投与後に CYP の誘導が認められており、ラットにおいては、CYP 酵素の誘導により反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が低下した可能性があるものの、ヒトにおいては、ラットとは異なり本薬の消失への CYP の寄与は小さいことから (6.1.1.3 参照)、ラットで認められた反復投与による曝露量の低下はヒトに外挿されないと考える説明している。

表 9 ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
200	雄	1	7,910	116,000
		28	10,300	97,200
	雌	1	14,600	224,000
		28	19,500	160,000
500	雄	1	17,900	268,000
		28	16,200	144,000
	雌	1	20,500	266,000
		28	21,900	188,000
1,000	雄	1	20,200	312,000
		28	16,900	183,000
	雌	1	26,200	428,000
		28	22,400	273,000

各測定時点の平均値から算出 (3 例/時点)

4.1.2.2 イヌにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-9)

雌雄イヌに本薬を 1 日 2 回 90 日間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な性差は認められなかった。また、検討した用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量依存的に増加した。

表 10 イヌに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
150	雄	1	4	9,700±2,580	58,800±5,330
		90	3	12,600±4,710	70,900±16,800
	雌	1	4	11,800±1,400	73,200±8,260
		90	4	12,700±3,550	81,200±8,200
250	雄	1	4	11,000±1,820	98,400±19,300
		90	4	14,300±3,050	102,000±25,200
	雌	1	4	14,600±3,350	97,500±19,500
		90	3	13,700±3,130	100,000±20,400

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-3)

雄性アルビノラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 20 mg/kg 単回経口投与し、投与 1、24 及び 168 時間後における各組織中¹⁶⁾ の放射能濃度が検討された。放射能濃度はすべての組織において投与 1 時間後までに最高値を示し、その後、経時的に減少した。また、ほぼすべての組織において血液中よりも高い放射能曝露が認められ、胆汁、肝臓及び副腎皮質で特に高い放射能濃度を示した。

雄性有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 20 mg/kg 単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24、72、168、336、504 及び 672 時間後における各組織中¹⁶⁾ の放射能濃度が検討された。投与 1 時間後のぶどう膜における放射能濃度は血液中の 4.6 倍であり、アルビノラット（投与 1 時間後のぶどう膜における放射能濃度は血液中の 0.6 倍）と比較して高い放射能が認められ、ぶどう膜及び有色皮膚の放射能濃度は投与 672 時間後まで認められたことから、メラニンへの結合が示唆された。しかしながら、以下の点を考慮すると、本薬のメラニン含有組織への結合が安全性に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと申請者は説明している。

- 有色ラットに本薬を 1 日 2 回 3 日間反復投与したときの光毒性試験において、眼及び皮膚に本薬の光毒性を示唆する変化は認められていないこと (5.6.1 参照)。
- 国際共同第 III 相試験 (ALXN2040-PNH-301 試験) の本薬投与例 84 例について、本薬の投与期間の中央値 (最小値, 最大値) は 427.5 (44.0, 769.0) 日であり、2 例以上に発現した眼及び皮膚に関する有害事象¹⁷⁾ は、湿疹 3/84 例 (3.6%)、紅斑、ざ瘡及びそう痒症 2/84 例 (2.4%) であったが、これら有害事象の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であったこと。また、眼及び皮膚に関する副作用 (霰粒腫、紅斑、ざ瘡、そう痒症及び脱毛症) の発現例数は、いずれも 1/84 例のみであったこと。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル の血漿を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.1~40 µmol/L) のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 92.6~93.6%、87.0~88.5%、88.4~91.4%、78.9~89.4% 及び 94.3~96.5% であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

ラット、イヌ及びサル の血液を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.05~10 µmol/L) の血球移行性が検討され、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.79~0.84、0.68~0.94 及び 0.67~0.78 であった。

4.2.4 ウサギにおける胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠ウサギに本薬 50 又は 250 mg/kg を妊娠 12~19 日目に 1 日 1 回反復経口投与したときの、母体及び胎児の血漿中本薬濃度が測定された。妊娠 19 日目の胎児血漿中濃度/母動物血漿中濃度比は、本薬 50 及び 250 mg/kg 投与時でそれぞれ 0.025 及び 0.023 であった。胎児の血漿中で本薬が検出されたことから、ウサギにおいて本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

¹⁶⁾ 脂肪 (褐色及び白色)、副腎 (皮質及び髄質)、胆汁、血液、骨、骨髓、脳 (大脳、小脳及び髄質)、盲腸、精巣上体、食道、眼 (ぶどう膜及び水晶体)、ハーダー氏腺、心臓、腎臓 (皮質及び髄質)、大腸、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、睪臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、筋肉、無色素皮膚、有色素皮膚 (有色ラットのみ)、小腸、胃、脾臓、脊髄、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱

¹⁷⁾ MedDRA SOC で「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-2 及び 8)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル肝細胞に本薬 (20 µmol/L) を添加したときの代謝物が検討された。その結果、代謝全体に占める各代謝物の割合は表 11 のとおりであり、主要な代謝経路は、マウスでは一酸化、ラット、ウサギ及びイヌではアミドの加水分解、サルではアミドの加水分解及びカルボニル基の還元の見合わせであることが示唆された。

表 11 代謝全体に占める各代謝物の割合 (%)

代謝物	代謝経路	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル
M426	アミドの加水分解	7.64	58.6	86.2	84.8	14.2
M428	アミドの加水分解及びカルボニル基の還元	—	—	—	—	71.6
M442	アミドの加水分解及び一酸化	22.3	—	1.68	—	—
M582	カルボニル基の還元	—	—	—	—	12.5
M596 ^{a)}	一酸化	70.1	41.4	9.55	15.2	1.61
M612	二酸化	—	—	2.59	—	—

— : 該当せず

a) いずれかの官能基における一酸化体の合算値

4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.4-4 及び 5)

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 20 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、胆汁中¹⁸⁾、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 0.25~8 時間後の各時点の血漿中総放射能濃度に対する本薬未変化体の割合は、70.6~96.4% (雄) 及び 75.7~84.2% (雌) であった。主要な血漿中代謝物として M426 が認められ、血漿中総放射能濃度に対する M426 の割合は、1.2~17.8% (雄) 及び 9.2~13.4% (雌) であった。投与 168 時間後までの尿中には、総投与放射能の 12.0% (雄) 及び 17.5% (雌) が検出され、雄では主に M426 (尿中総放射能濃度の 78.4%)、M596c¹⁹⁾ (尿中総放射能濃度の 12.8%) 及び未変化体 (尿中総放射能濃度の 3.4%) が認められ、雌では主に M426 (尿中総放射能濃度の 81.8%) 及び未変化体 (尿中総放射能濃度の 4.1%) が認められた。投与 168 時間後までの糞中には、総投与放射能の 59.4% (雄) 及び 60.4% (雌) が検出され、雄では主に M596c (糞中総放射能濃度の 34.4%)、未変化体 (糞中総放射能濃度の 20.1%) 及び M426 (糞中総放射能濃度の 17.8%) が認められ、雌では主に M426 (糞中総放射能濃度の 40.8%) 及び未変化体 (糞中総放射能濃度の 32.0%) が認められた。投与 48 時間後までの胆汁中には、総投与放射能の 58.6% が検出され、主に M772 (一酸化体のグルクロン酸抱合) (総投与放射能の 15.9%) 及び M426 (総投与放射能の 13.6%) が認められ、未変化体は総投与放射能の 0.4% であった。糞中の M596c の存在比が雌と比較して雄で高いことから、M596c への酸化的代謝に性差が生じる可能性が示された。当該理由について、申請者は、ラットにおいては、複数の CYP 分子種 (CYP2C11、2C13、3A2 等) の発現量に性差があることから (International Journal of Toxicology 2001; 20: 161-3)、発現量に性差がある CYP 分子種が M596c の酸化的代謝経路に関与することで、M596c の薬物動態に性差が生じた可能性が考えられるものの、ヒトにおける本薬の主要な代謝経路はアミドの加水分解であることから (6.1.1.3 参照)、ラットで認められた本薬の代謝における性差が、ヒトにおいて生じる可能性は低いと考えられると説明している。

¹⁸⁾ 雄でのみ評価された。

¹⁹⁾ アセチルピラゾール基における一酸化体

雄性イヌに本薬の本薬の [¹⁴C] 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。血漿中総放射能濃度に対する本薬の未変化体の割合は、投与 0.25～4 時間後の各時点で 31.8～63.8%であった。主要な血漿中代謝物として M426 が認められ、血漿中総放射能濃度に対する M426 の割合は、27.2～35.5%であった。投与 168 時間後までの尿中には、総投与放射能の 12.3%が検出され、主に M426（尿中総放射能濃度の 58.0%）及び M442（一酸化及びアミドの加水分解により生成した代謝物）（尿中総放射能濃度の 41.8%）が認められた。投与 168 時間後までの糞中には総投与放射能の 81.9%が検出され、主に M426（糞中総放射能濃度の 62.3%）が認められ、未変化体は糞中総放射能濃度の 2.5%であった。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける胆汁中、尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.5-1）

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 12.0%及び 68.0%であった。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの尿、糞及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 17.4%、20.2%及び 58.6%であった。

4.4.2 イヌにおける尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.5-2）

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 12.3%及び 81.9%であった。

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 15.3%及び 73.2%であった。

4.4.3 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.3-5）

雌性ウサギに本薬 50 又は 250 mg/kg を分娩後 4～10 日目に 1 日 1 回反復経口投与したときの、乳汁中本薬濃度が測定された。分娩後 10 日目の乳汁中濃度／分娩後 9 日目の母動物血漿中濃度比は、本薬 50 及び 250 mg/kg 投与時でそれぞれ 5.47 及び 3.52 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、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明により、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

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、本薬を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の試験（本薬を用いた光毒性試験、不純物を用いた遺伝毒性試験）が実施された。主な試験成績は以下のとおりである。

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、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験並びに RasH2 マウスを用いたがん原性試験の初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 12）。死亡及び

急性毒性の兆候は認められず、経口投与による本薬の概略の致死量はいずれの動物種においても1,000 mg/kg 超と判断された。

表 12 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 ^{a)} 、250、500、1,000	なし	>1,000	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{b)} 、200、500、1,000	なし	>1,000	4.2.3.2.5
雌雄 rasH2 マウス	経口	0 ^{c)} 、100、500、1,000	なし	>1,000	4.2.3.4.2.1

a) PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10)

b) PEG400:Kolliphor RH40:プロピレングリコール (84:10.5:5.5)

c) 0.5%HPMC、0.1% Tween80

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験（1、3及び6カ月間）並びにイヌを用いた反復経口投与毒性試験（14日間、3及び9カ月間）が実施された（表 13）。主な標的臓器は、肝臓及び甲状腺であった。

ラットに6カ月間、イヌに9カ月間反復投与したときの無毒性量（ラット：1,000 mg/kg/日、イヌ：75 mg/kg/日）における本薬の血中曝露量は、臨床最大用量（600 mg/日）投与時の推定曝露量と比較して、それぞれ約26倍及び約5倍であった。

表 13 反復投与毒性試験成績の概略

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
ラット (Wistar)	経口	1 カ月 (2 回/日) + 休薬 14 日間	0 ^{a)} 、200、500、1,000	<p>≥200: TBIL の低値 ≥500: 体重・体重増加量・摂餌量の低値、肝重量の高値、小葉中心性肝細胞肥大・好酸性化 1,000: 甲状腺重量の高値、甲状腺濾胞細胞肥大</p> <p>回復性: あり</p>	1,000	4.2.3.2.3-1
ラット (Wistar)	経口	3 カ月 (2 回/日) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、200、500、1,000	<p>≥200: 肝重量の高値、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大 (雌)、好塩基性変異肝細胞巣 ≥500: 流涎、チロキシン (T4) の低値 (雄) 1,000: T4 の低値 (雌)、THS の高値 (雄)、甲状腺濾胞細胞腺腫 (雌)</p>	1,000	4.2.3.2.4
ラット (Wistar)	経口	6 カ月 (2 回/日)	0 ^{a)} 、200、500、1,000	<p>≥200: 流涎、体重・体重増加量の高値、肝重量の高値 (雌)、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞及びクッパー細胞の細胞質内顆粒 (雌)、好塩基性変異肝細胞巣 (雌)、甲状腺濾胞細胞肥大 ≥500: 肝臓の暗色化 (雌)、甲状腺濾胞細胞腺腫 500: 肝単細胞壊死 (雌) 1,000: 肝重量の高値 (雄)、甲状腺重量の高値</p>	1,000	4.2.3.2.5
イヌ (ビーグル)	経口	14 日間 (2 回/日) + 休薬 14 日	0 ^{b)} 、100、500、1,000	<p>≥500: 嘔吐、体重の低値、TBIL・血清クレアチニンの高値 1,000: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、AST・ALT・ALP・GGT・尿中ビリルビンの高値、胆汁うっ滞 (雌)</p> <p>死亡: 1,000 (雄 1/6 例、雌 1/6 例)^{c)}</p>	1,000	4.2.3.2.7
イヌ (ビーグル)	経口	3 カ月 (2 回/日) + 休薬 1 カ月	0 ^{b)} 、100、250、500、1,000	<p>≥100: 胆管の肥大・過形成 ≥250: 体重・摂餌量の低値、黄疸、ALT・AST・ALP・GGT・TBIL の高値、血清クレアチニン・グロブリンの高値、毛細胆管・肝細胞胆における胆汁色素沈着 ≥500: 脱水、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値 1,000: 網状赤血球の高値 (雌)</p> <p>回復性: あり</p>	100	4.2.3.2.8
イヌ (ビーグル)	経口	3 カ月 (2 回/日)	0 ^{b)} 、150、250	<p>死亡: 250 (雌 1/4 例)、150 (雄 1/4 例)^{d)}</p> <p>150: 嘔吐、体重増加量・摂餌量の低値、AST・ALT・ALP・GGT の高値、胆管肥大・過形成、クッパー細胞の胆汁色素沈着 (雌) 250: クッパー細胞の胆汁色素沈着 (雄)、骨髓の造血細胞密度の高値</p> <p>死亡: 150 (雄 3/4 例、雌 1/4 例)、75 (雄 1/4 例)^{e)}</p>	150	4.2.3.2.9
イヌ (ビーグル)	経口	9 カ月 (2 回/日) + 休薬 3 カ月	0 ^{b)} 、35、75、150	<p>≥75: リンパ球の低値、総白血球数の低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、血清クレアチニンの高値 150: 体重増加量の低値 (雌)、AST・ALT・ALP・GGT の高値、胆管の肥大・過形成、クッパー細胞・肝細胞に胆汁色素沈着 (雌)</p> <p>回復性: あり</p>	75	4.2.3.2.10

a) PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10)

b) PEG400:Kolliphor RH40:プロピレングリコール (84:10.5:5.5)

c) 1,000 mg/kg/日の雌 1 例及び雄 1 例は忍容性が認められなかったため投与 3 週間で安楽殺した。

d) 250 mg/kg/日の雌 1 例は、忍容性が認められなかったため投与 61 日で安楽殺した。150 mg/kg/日の雄 1 例の死亡は、本薬の誤投与が原因と判断された。

e) 150 mg/kg/日の雄 3 例及び雌 1 例は忍容性が認められなかったため安楽殺した。75 mg/kg/日の雄 1 例の死亡は、死因は特定されていないが、病理組織学的検査及び臨床検査において本薬に関連する変化はみられなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。

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、*in vivo* 試験としてラット小核試験が実施された（表 14）。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 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	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 大腸菌：WP2uvrA	S9-	0 ^{a)} 、1.58、5.0、15.8、50、158、 500、1,581、5,000	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+			
	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	TK6 細胞 (ヒトリンパ芽球細胞)	S9- (4 時間) S9+ (4 時間) S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、17.4、30.5、53.3、93.3、163、 285、417、500	陰性	4.2.3.3.1.2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄ラット (Wistar) 骨髄		0 ^{b)} 、200、500、1,000 (経口、28 日、1 日 2 回)	陰性	4.2.3.3.2.1-1 4.2.3.3.2.1-2

a) DMSO

b) PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10)

5.4 がん原性試験

ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験及び Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 15）。

表 15 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	5	50	500		
雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週間 (2 回/日)	腫瘍性病変	性	なし					500	4.2.3.4.1.1
			非腫瘍性病変	匹	各 50	各 50	各 50	各 50	各 50		
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週間 (1 回/日)	腫瘍性病変及び 非腫瘍性病変	性	なし					1,500	4.2.3.4.2.1
			腫瘍性病変及び 非腫瘍性病変	匹	各 25	各 25	各 25	各 25	各 25		

a) PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10)

b) 生理食塩水

c) 0.5%HPMC、0.1%Tween80

5.5 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた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が実施された（表 16）。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での無毒性量（ラット：500 mg/kg/日、ウサギ：500 mg/kg/日）における本薬の血中曝露量は、臨床最大用量（600 mg/日）投与時の推定曝露量と比較して、それぞれ約 25 倍及び約 18 倍であった。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

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
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ウサギ (NZW)	経口	雄：交配 28 日前～剖検前日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、125、250、500	≥250：体重・体重増加量・摂餌量・排便量の低値	親動物（一般毒性）：125 親動物（生殖能）：250	4.2.3.5.1.1
			雌：交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日)		500：体重・体重増加量・摂餌量・排便量の低値		
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17 日 (2 回/日)	0 ^{b)} 、200、500、1,000	母動物： 特記所見なし 胎児： 1,000：体重の低値	親動物（一般毒性）：1,000 胚・胎児発生：500	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、200、500、1,000	母動物： 死亡：1000 (1/22 例)、500 (2/22 例) ^{c)} 1000：体重・体重増加量・摂餌量・排便量の低値、流産 ^{d)} 胎児： 1,000：体重の低値 (雌)	親動物（一般毒性）：500 胚・胎児発生：500	4.2.3.5.2.3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ウサギ (NZW)	経口	母動物： 妊娠 7 日～授乳 41 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、50、125、250	母動物： 死亡：125 (1/30 例) ^{e)} F1 出生児： 特記所見なし F2 胚： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：250 F1 出生児の発生：250 F2 胚：250	4.2.3.5.3.1

a) 0.5%HPMC、0.1%Tween

b) PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10)

c) 500 mg/kg/日の雌 2 例は、外傷やケージに血液が認められたことから安楽殺した。

d) 1,000 mg/kg/日群で認められた流産は、胎児の奇形を伴わなかった。

e) 125 mg/kg/日群で認められた死亡と本薬投与と関連性は認められなかった。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

マウス 3T3 線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験が実施され、陽性結果が得られた (表 17)。しかしながら、本薬を Long Evans ラットに単回経口投与後に光照射下では皮膚反応は誘発されなかったことから、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 17 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬 0 ^{a)} 、0.316、0.562、1、1.78、3.17、5.62、10、17.8 µg/mL を添加し、UV-A (5 J/cm ²) 及び UV-B (21.7～23 mJ/cm ²) を間照射	陽性	4.2.3.7.7.1-1
	有色ラット (Long Evans)	0 ^{b)} 、200、500、1,000 mg/kg/日を投与し、UV-A (10.29 J/cm ²)、UV-B (145 mJ/cm ²) を照射	陰性	4.2.3.7.7.1-2

a) DMSO

b) PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10)

5.6.2 不純物に関する試験

本薬の原薬中に含まれる可能性のある *不純物A について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、結果は陰性であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明により、本薬の臨床使用時の安全性について、毒性学

的観点から特段の懸念はないと判断した。

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

本申請に際し、主な評価資料として国際共同第 III 相試験 (ALXN2040-PNH-301 試験) の成績が提出された。国際共同第 III 相試験では本薬 50 mg を含有する錠剤 (市販予定製剤) 及び 100 mg を含有する錠剤が用いられた。両製剤間の同等性は溶出試験により確認されている。

本薬の血漿中及び尿中濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定され、定量下限はそれぞれ 0.1 又は 2.0 ng/mL 及び 0.1 ng/mL であった。APH の測定には、溶血法が用いられた。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン溶液及び α_1 -酸性糖タンパク溶液に本薬の [^{14}C] 標識体 (0.1~5 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときのタンパク結合率は、それぞれ 91.3~94.3%、89.1~90.2% 及び 62.9~76.7% であり、本薬はヒト血漿において主にアルブミンに結合していることが示唆された。

6.1.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

ヒトの血液を用いて本薬の [^{14}C] 標識体 (0.05~10 $\mu\text{mol/L}$) の血球移行性が検討され、血液/血漿濃度比は 0.67~0.79 であった。

6.1.1.3 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-2)

ヒトの肝細胞に本薬 (20 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの代謝物が検討された。代謝物全体に対する各代謝物の割合は、M426 (アミドの加水分解体) が 83.7%、M428 (アミドの加水分解及びカルボニル基の還元により生成した代謝物) が 11.0%、M582 (カルボニル基の還元体) が 4.55%、M596 (一酸化体) が 0.83% であり、アミドの加水分解が主要な代謝経路であることが示唆された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった (4.3.1 参照)。代謝全体に対する酸化代謝の割合はわずかであったことから、申請者は、本薬の代謝における CYP の寄与は小さく、本薬が CYP の基質として薬物相互作用を受ける可能性は低いと説明している。

6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種²⁰⁾ (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する本薬 (0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。本薬は CYP1A2 (IC₅₀ 値: 30 $\mu\text{mol/L}$ 超)、2B6 (IC₅₀ 値: 13 $\mu\text{mol/L}$)、2C8 (IC₅₀ 値: 25 $\mu\text{mol/L}$)、2C9 (IC₅₀ 値: 20 $\mu\text{mol/L}$)、2C19 (IC₅₀ 値: 11 $\mu\text{mol/L}$)、2D6 (IC₅₀ 値: 22 $\mu\text{mol/L}$) 及び 3A (IC₅₀ 値: 14 及び 16 $\mu\text{mol/L}$) に対し阻害作用を示した。また、いずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用は認められなかった。

²⁰⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種²¹⁾ (UGT1A1 及び 2B7) に対する本薬 (0.03~30 µmol/L) の阻害作用が検討された。本薬は UGT1A1 及び 2B7 を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.81 及び 0.82 µmol/L であった。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬の CYP2B6、2C19、3A、UGT1A1 及び 2B7 阻害作用による薬物相互作用の可能性が示されたと説明している。

6.1.1.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-11)

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4) に対する本薬 (0.1~30 µmol/L) の誘導作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2 及び 2B6 に対する明確な誘導作用を示さなかったが、CYP2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量は概ね濃度依存的に増加し、最大誘導倍率 (本薬 30 µmol/L の誘導倍率) は、それぞれ 2.1 倍 (陽性対照の 29~60%)、1.5~1.7 倍 (陽性対照の 26~42%) 及び 3.9~16 倍 (陽性対照の 12~22%) であった。申請者は、薬物相互作用ガイドライン等を踏まえた検討の結果、本薬の CYP2C8、2C9 及び 3A4 誘導作用による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。

6.1.1.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.2-11 及び 4.2.2.6-3)

Caco-2 細胞²²⁾ 単層膜を用いて、本薬 (5 µmol/L) の BCRP を介した輸送が検討され、本薬は BCRP の基質ではないことが示された。

P-gp を発現させた MDCK 細胞²³⁾ を用いて、本薬 (5 µmol/L) の P-gp を介した輸送が検討され、本薬は P-gp の基質であることが示された。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (1 及び 10 µmol/L) の輸送が検討され、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

6.1.1.7 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-2、4、6、7 及び 8)

P-gp を発現させた MDCK 細胞及び BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (OAT1 : 30 µmol/L、その他 : 0.1~30 µmol/L) が標準物質²⁴⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬は P-gp、BCRP、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.96、5.72、30 超、27.4、10.8、30 超、19.9 及び 11.6 µmol/L であった。OAT1 に対しては、明確な阻害作用は認められなかった。申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬の P-gp 及び BCRP 阻害による薬物相互作用の可能性が示されたと説明している。

BSEP 又は MRP2 を発現させたベシクルを用いて、本薬 (0.1~30 µmol/L) が標準物質²⁵⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬は BSEP 及び MRP2 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 23.9 及び 30 µmol/L 超であった。

²¹⁾ 以下が基質として評価された。UGT1A1 : β-エストラジオール、UGT2B7 : ジドブジン

²²⁾ ヒト結腸癌由来細胞株

²³⁾ イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞

²⁴⁾ 以下が基質として評価された。P-gp : [³H]キニジン、BCRP : [³H]プラゾシン、OAT1 及び OAT3 : [³H]パラアミノ馬尿酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : [¹⁴C]メトホルミン、OATP1B1 : [³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド、OATP1B3 : [³H]コレリストキニンオクタペプチド

²⁵⁾ 以下が基質として評価された。BSEP : [³H]タウロコール酸、MRP2 : [³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド

BSEP を発現させたベシクルを用いて、本薬の代謝物 M426、M582 及び M428 (M426 及び M428 : 100 µmol/L、M582 : 0.3~100 µmol/L) が標準物質²⁶⁾ の輸送に与える影響が検討された。M582 は BSEP に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 50.4 µmol/L であった。その他の代謝物は明確な阻害作用を示さなかった。

MRP3 又は MRP4 を発現させたベシクル及び NTCP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (NTCP : 30 µmol/L、MRP3 及び MRP4 : 0.3~100 µmol/L) が標準物質²⁷⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬は MRP3 及び MRP4 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 66.6 及び 3.46 µmol/L であった。NTCP に対しては、明確な阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (0.1~100 µmol/L) が MDR3 活性²⁸⁾ に与える影響が検討された。本薬は MDR3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 10.9 µmol/L であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I 相単回投与試験 (食事の影響及び年齢の影響) (CTD 5.3.3.1-6 : 試験番号 ACH471-016 < 2020 年 月~2021 年 月 >)

外国人若年健康成人被験者²⁹⁾ (パート 1 : 目標被験者数 20 例) 又は外国人高齢健康被験者³⁰⁾ (パート 2 : 目標被験者数 12 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態に及ぼす食事 (パート 1) 及び年齢 (パート 2) の影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー (パート 1) 及び単群 (パート 2) 試験が海外 1 施設で実施された。

<パート 1 : 食事の影響>

用法・用量は、本薬 200 mg を空腹時又は高脂肪食³¹⁾ の摂取開始 30 分後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 7 日間と設定された。

本薬が投与された 18 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団³²⁾ とされた。

外国人若年健康成人被験者に本薬を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。食後投与期の空腹時投与期に対する幾何平均値比 [90% 信頼区間] は、C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 1.93 [1.63, 2.29] 及び 1.25 [1.17, 1.35] であり、食事は本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。

表 18 外国人若年健康成人被験者に本薬を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	17	480±275	2.5 (1.0, 6.0)	2,812±809	8.8±3.4
食後	17	878±323	3.0 (1.5, 8.0)	3,620±935	7.2±2.4

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は、空腹時投与期 11.8% (2/17 例)、食後投与期 11.8% (2/17 例) に認められ、副作用は食後投与期 5.9% (1/17 例) に認められた。死亡、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。

²⁶⁾ [³H]タウロコール酸が BSEP の基質として評価された。

²⁷⁾ 以下が基質として評価された。MRP3 及び MRP4 : [³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド、NTCP : [³H]タウロコール酸

²⁸⁾ MDR3cyte 法を用いて評価された。

²⁹⁾ 18 歳以上 55 歳以下

³⁰⁾ 65 歳以上

³¹⁾ 総カロリー約 900 kcal のうち脂質約 55%

³²⁾ 2 例が治験薬の投与を完了せず (空腹時投与及び食後投与で各 1 例)、試験を中止した。

<パート 2：年齢の影響>

用法・用量は、本薬 200 mg を中脂肪食³³⁾ の摂取開始 30 分後に単回経口投与することとされた。本薬が投与された 7 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

外国人高齢健康被験者に本薬を食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 のとおりであった。高齢健康被験者に本薬を単回経口投与したときの AUC_{0-inf} は、若年成人（表 18）と比較してわずかに低値を示したが、母集団薬物動態解析において、高脂肪食摂取時の本薬の曝露量は標準食摂取時と比較して高値を示すことが推定され、年齢は本薬の薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼす共変量ではないと考えられたことから（6.2.13 参照）、この差は食事内容の差異による影響と考えられる旨を申請者は説明している。

表 19 外国人健康高齢被験者に本薬を食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
7	635±170	4.0 (2.5, 6.0)	3,245±571	8.8±3.9

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

安全性について、有害事象は 14.3%（1/7 例）に認められた。副作用、死亡、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。

6.2.2 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（CTD 5.3.3.3-3：試験番号 ALXN2040-HV-101 <2020 年 8 月～9 月>）

日本人若年健康成人（目標被験者数：9 例）を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を空腹時若しくは高脂肪食³⁴⁾ の摂取開始 30 分後、又は本薬 400 mg を高脂肪食の摂取開始 30 分後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 7 日間と設定された。

治験薬が投与された 9 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 日本人健康成人に本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
200 mg	空腹時	9	651±412	2.5 (1.0, 6.0)	3,059±1,042	9.0±5.6
	食後	9	883±348	3.0 (2.0, 8.4)	4,201±849	6.9±2.5
400 mg	食後	9	1,694±759	4.0 (2.0, 8.1)	8,280±2,215	7.5±2.8

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

安全性について、有害事象は本薬 200 mg 空腹時投与期 11.1%（1/9 例）、200 mg 食後投与期 11.1%（1/9 例）、400 mg 食後投与期 11.1%（1/9 例）に認められ、副作用は本薬 400 mg 食後投与期 11.1%（1/9 例）に認められた。死亡、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。

6.2.3 第 I 相反復投与試験（CTD 5.3.3.1-2：試験番号 ACH471-002 <2016 年 5 月～2017 年 1 月>）

³³⁾ 総カロリー約 600 kcal のうち脂質約 30%

³⁴⁾ 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質 50%以上

外国人健康成人（目標被験者数：46例〈プラセボ群14例及び本薬群32例〉）を対象に、本薬を反復経口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、本薬200、500若しくは800mgを空腹時に1日2回14日間、又は本薬75mgを空腹時に1日3回7日間反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された45例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬が投与された31例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表21のとおりであり、反復投与14日目のC_{max}及びAUC_{tau}は、検討された用量の範囲（200～800mg）において概ね用量依存的に増加した。また、本薬500mgまでの用量の範囲で、本薬のC_{max}及びAUC_{tau}は投与1日目と反復投与後で同程度であり、反復投与による明確な蓄積性は認められなかった。

表21 外国人健康成人に本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
200 mg 1日2回	1日目	8	944±471	2,340±613	—
	14日目	8	901±248	2,470±871	7.4±1.3
500 mg 1日2回	1日目	7	1,550±558	4,300±1,370	—
	14日目	7	1,870±547	5,220±1,290	6.3±0.6
800 mg 1日2回	1日目	8	1,980±523	6,830±1,010	—
	14日目	8	3,730±1,710	10,500±2,160	7.8±5.2
75 mg 1日3回	1日目	8	615±234	1,140±270	—
	7日目	8	569±233	1,170±378	9.9±2.8

平均値±標準偏差、—：算出せず

安全性について、有害事象はプラセボ群78.6%（11/14例）、本薬200mg群75.0%（6/8例）、500mg群100.0%（7/7例）、800mg群87.5%（7/8例）、75mg群75.0%（6/8例）に認められ、副作用はプラセボ群57.1%（8/14例）、本薬200mg群25.0%（2/8例）、500mg群42.9%（3/7例）、800mg群87.5%（7/8例）に認められた。重篤な有害事象は本薬200mg群12.5%（1/8例：転位骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4 第I相試験（マスバランス試験）（CTD 5.3.3.1-3：試験番号 ACH471-005 <2017年9月～10月>）

外国人健康成人男性（目標被験者数8例）を対象に、本薬の[¹⁴C]標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、本薬の[¹⁴C]標識体150mgを空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された8例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表22のとおりであった。経口投与4時間後までの血漿中総放射能に対する未変化体、M426及びM428³⁵⁾のAUC_{0.5-4h}の割合は、それぞれ22.9%、52.5%及び11.0%であり、血漿中では主に代謝物が認められた。

³⁵⁾ 異性体混合物を含む

表 22 外国人健康成人に本薬の [¹⁴C] 標識体を
空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
150 mg	8	652 (44.8)	1.1 (0.8, 2.0)	1,730 (24.0)	5.8 (19.4)

幾何平均 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 216 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 24.8%及び 69.2%であった。投与 24 時間後までの尿中には、主に M426 (投与放射能の 14.4%) が認められ、M428³⁵⁾ 及び未変化体は、それぞれ投与放射能の 6.96%及び 0.48%であった。投与 168 時間後まで³⁶⁾ の糞中には、主に M426 (投与放射能の 32.8%) が認められ、M428³⁵⁾ 及び未変化体はそれぞれ投与放射能の 10.8%及び 3.57%であった。

6.2.5 第 I 相試験 (腎機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-1 : 試験番号 ACH471-009 <2018 年 1 月~5 月>)

外国人腎機能正常被験者及び重度 (非透析) (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満又は CL_{cr} 30 mL/min 未満) の腎機能障害を有する被験者 (目標被験者数 16 例 : 各群 8 例) 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、非盲検試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を食後に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、C_{max} : 0.94 [0.74, 1.19] 及び AUC_{0-inf} : 1.52 [1.19, 1.94] であり、重度腎機能障害を有する被験者では AUC_{0-inf} が上昇した。

安全性について、有害事象は腎機能正常被験者 37.5% (3/8 例) に認められ、副作用は腎機能正常被験者 25.0% (2/8 例) に認められた。死亡、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。

6.2.6 第 I 相試験 (肝機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-2 : 試験番号 ACH471-012 <2018 年 5 月~9 月>)

外国人肝機能正常被験者及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する被験者 (目標被験者数 48 例 : パート 1 <正常肝機能群 8 例、中等度肝機能障害群 8 例> 16 例、パート 2 <正常肝機能群 16 例、軽度肝機能障害群 8 例、重度肝機能障害群 8 例> 32 例³⁷⁾) を対象に、肝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、非盲検試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を食後に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、C_{max} : 0.73 [0.55, 0.95] 及び AUC_{0-inf} : 0.92 [0.79, 1.09] であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

³⁶⁾ 0~168 時間のうちサンプリング期間が異なる被験者の平均値

³⁷⁾ パート 1 の結果から、中等度肝機能障害が本薬の薬物動態に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと判断されたことから、パート 2 は実施されなかった。

6.2.7 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 ACH471-101 <2018 年 5 月~2023 年 1 月>)

エクリズマブの効果が不十分な PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された(試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1.1 参照)。

用法・用量は、本薬 100 又は 150 mg の 1 日 3 回経口投与を開始用量とし、本薬 200 mg を 1 日 3 回まで増量が可能と設定された。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの投与開始 12 週時の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 外国人 PNH 患者に本薬を 1 日 3 回反復経口投与したときの投与開始 12 週時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)
100 mg	6	402±165	2.8 (1.6, 3.1)	1,610±385
150 mg ^{b)}	4	410±122	1.6 (1.0, 2.0)	1,890±788
200 mg ^{c)}	1	699 ^{d)}	2.5 ^{d)}	3,070 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 投与開始 12 週時点で 150 mg に増量した 1 例を含む

c) 投与開始 12 週時点で 200 mg に増量した

d) 1 例の個別値

6.2.8 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 ALXN2040-PNH-301 <20 年 月~20 年 月 日カットオフ (20 年 月時点で継続中)>)

ラブリズマブ又はエクリズマブの効果が不十分な PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された(試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2.1 参照)。

12 週間の二重盲検期 (プラセボ又は本薬を投与)、12 週間の本薬継続投与期 (本薬を投与)、最長 2 年間の延長投与期 (本薬を投与) の 3 つのパートで構成された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 100 mg 又は 150 mg を 1 日 3 回反復経口投与することとされ、投与 4、12、18 又は 24 週時に本薬 200 mg を 1 日 3 回へ増量可能と設定された (開始用量や増量方法の詳細は 7.2.1 参照)。

薬物動態について、試験期間中における血漿中本薬濃度推移は、表 24 のとおりであり、C_{trough} は、全体集団及び外国人集団と比較して、日本人集団で高い傾向が認められた。

表 24 PNH 患者における本薬の C_{trough} (ng/mL)

	投与群	投与量	二重盲検期		本薬継続投与期	
			4 週目	12 週目	16 週目	24 週目
全体集団	本薬群	100 mg	—	—	167 ^{a)}	—
		150 mg	240±227 (50)	219±180 (36)	279±271 (17)	319±310 (11)
		200 mg	—	316±348 (9)	291±284 (26)	245±273 (27)
	プラセボ群	150 mg	—	—	214±208 (22)	140±96 (8)
		200 mg	—	—	—	240±211 (12)
日本人集団	本薬群	150 mg	350±259 (7)	353±290 (6)	729 ^{b)}	—
		200 mg	—	203 ^{a)}	273±326 (4)	560±466 (5)
	プラセボ群	150 mg	—	—	561±372 (3)	204 ^{a)}
		200 mg	—	—	—	669 ^{a)}
外国人集団	本薬群	100 mg	—	—	167 ^{a)}	—
		150 mg	222±219 (43)	193±142 (30)	219±225 (15)	319±310 (11)
		200 mg	—	330±369 (8)	294±284 (22)	174±147 (22)
	プラセボ群	150 mg	—	—	159±108 (19)	130±99 (7)
		200 mg	—	—	—	201±171 (11)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 該当せず

a) 1 例の個別値

b) 2 例の平均値

薬力学について、APH 値の推移は表 25 のとおりであり、日本人集団、外国人集団及び全体集団のいずれにおいても、ほとんどの時点で本薬投与後の平均 APH 値は 10% 未満であった。

表 25 PNH 患者における平均 APH 値 (%)

	投与群	測定タイミング	二重盲検期			本薬継続投与期	
			1 日目	4 週目	12 週目	16 週目	24 週目
全体集団	本薬群	治験薬投与前	31.6±28.2 (57)	7.9±12.7 (52)	5.8±5.6 (46)	9.5±16.6 (46)	12.6±20.6 (38)
		治験薬投与後 ^{a)}	9.9±13.5 (43)	6.1±8.0 (47)	5.6±4.9 (46)	5.4±5.1 (43)	5.0±3.6 (36)
	プラセボ群	治験薬投与前	36.4±25.1 (28)	42.1±30.0 (26)	40.3±20.2 (24)	9.5±11.0 (21)	8.0±7.0 (18)
		治験薬投与後 ^{a)}	37.4±23.5 (21)	34.7±28.4 (21)	13.2±16.1 (19) ^{b)}	6.8±7.0 (21)	5.1±4.5 (18)
日本人集団	本薬群	治験薬投与前	17.1±12.6 (8)	4.0±1.7 (7)	3.7±2.6 (7)	7.0±6.9 (6)	2.7±2.3 (5)
		治験薬投与後 ^{a)}	3.9±2.5 (7)	5.6±2.3 (7)	3.3±1.3 (7)	4.8±3.9 (6)	3.8±3.5 (5)
	プラセボ群	治験薬投与前	41.2±33.1 (4)	59.4±34.8 (4)	48.1±32.2 (4)	7.7±7.1 (3)	4.4 ^{c)} (2)
		治験薬投与後 ^{a)}	40.8±36.7 (4)	42.9±26.1 (4)	10.1±14.3 (4) ^{b)}	4.6±2.8 (3)	2.1 ^{c)} (2)
外国人集団	本薬群	治験薬投与前	33.9±29.4 (49)	8.5±13.6 (45)	6.2±6.0 (39)	9.9±17.6 (40)	14.1±21.7 (33)
		治験薬投与後 ^{a)}	11.1±14.5 (36)	6.2±8.6 (40)	6.0±5.1 (39)	5.5±5.3 (37)	5.2±3.7 (31)
	プラセボ群	治験薬投与前	35.6±24.4 (24)	38.9±28.8 (22)	38.8±17.8 (20)	9.8±11.7 (18)	8.5±7.3 (16)
		治験薬投与後 ^{a)}	36.6±20.9 (17)	32.8±29.3 (17)	14.0±16.9 (15) ^{b)}	7.1±7.5 (18)	5.5±4.6 (16)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本薬投与 2±0.5 時間後の APH 値

b) 本薬継続投与期の治験薬 (本薬) 投与後の値

c) 2 例の平均値

6.2.9 第 I 相試験 (ミダゾラム、フェキソフェナジン及びミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1: 試験番号 ACH471-010 <2017 年 4 月~6 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 36 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A の基質)、フェキソフェナジン (P-gp 及び OATP1B1 の基質³⁸⁾) 及びミコフェノール酸モフェチル (ミコフェノール酸: UGT の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

ミダゾラム、フェキソフェナジン並びにミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 26 のとおりであった。

³⁸⁾ P-gp 及び OATP1B1 の他に、本薬は *in vitro* 試験において、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し、フェキソフェナジンはこれらのトランスポーターの基質となる。

表 26 本薬併用時のミダゾラム、フェキソフェナジン並びにミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 (経口投与)	併用薬	測定対象	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
150 mg 1 日 3 回	ミダゾラム ^{a)}	ミダゾラム	11	1.22 [1.07, 1.39]	1.23 [1.16, 1.31]
	フェキソフェナジン ^{b)}	フェキソフェナジン	12	1.42 [1.28, 1.59]	1.62 [1.47, 1.79] ^{d)}
	ミコフェノール酸 モフェチル ^{c)}	ミコフェノール酸	11	0.99 [0.72, 1.36]	1.05 [0.95, 1.15] ^{e)}
		ミコフェノール酸 グルクロニド	11	0.88 [0.72, 1.07]	0.93 [0.90, 0.96]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) Period 1 では 1 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~4 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、4 日目にミダゾラム 2 mg と本薬を併用投与した。Period 1 と Period 2 の休薬期間は 3 日間以上とされた。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) Period 1 では 1 日目にフェキソフェナジン 180 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~6 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、4 日目にフェキソフェナジン 180 mg と本薬を併用投与した。Period 1 と Period 2 の休薬期間は 3 日間以上とされた。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- c) Period 1 では 1 日目にミコフェノール酸モフェチル 1 g を単回経口投与し、Period 2 では 1~6 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、4 日目にミコフェノール酸モフェチル 1 g と本薬を併用投与した。Period 1 と Period 2 の休薬期間は 3 日間以上とされた。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- d) 11 例
- e) 10 例

6.2.10 第 I 相試験 (シクロスポリン、タクロリムス、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、simethicone 及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-2: 試験番号 ACH471-014 <2018 年 7 月~10 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 72 例) を対象に、本薬がシクロスポリン (CYP3A の基質)、タクロリムス (CYP3A 及び P-gp の基質) 及びオメプラゾール (CYP2C19 の基質) の薬物動態に及ぼす影響、並びにシクロスポリン (P-gp の阻害剤)、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、simethicone (制酸剤) 及びオメプラゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

シクロスポリン、タクロリムス並びにオメプラゾール及び 5-水酸化オメプラゾールの C_{max} 及び AUC について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 27 のとおりであった。

表 27 本薬併用時のシクロスポリン、タクロリムス並びにオメプラゾール及び 5-水酸化オメプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 (経口投与)	併用薬	測定対象	例数	C _{max}	AUC
200 mg 1 日 3 回	シクロスポリン ^{a)}	シクロスポリン	14	1.03 [0.95, 1.11]	1.20 [1.14, 1.25]
	タクロリムス ^{b)}	タクロリムス	27	1.13 [1.02, 1.25]	1.49 [1.40, 1.59]
	オメプラゾール ^{c)}	オメプラゾール	27	1.24 [0.98, 1.57]	1.17 [0.99, 1.38]
		5-水酸化オメプラゾール	27	1.11 [0.93, 1.32]	1.06 [0.95, 1.17]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) Period 1 では 1 日目にシクロスポリン 300 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~7 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、5 日目にシクロスポリン 300 mg と本薬を併用投与した。Period 1 と Period 2 の休薬期間は 3 日間以上とされた。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) Period 1 では 1 日目にタクロリムス 2 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~10 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、5 日目にタクロリムス 2 mg と本薬を併用投与した。Period 1 と Period 2 の休薬期間は 7 日間以上とされた。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- c) 1~4 日目にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与し、5~8 日目に本薬を 1 日 3 回及びオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与した (5~8 日目にオメプラゾール 40 mg と本薬を併用投与)。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-24h}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-24h}

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-8h} について、シクロスポリン、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、simethicone 又はオメプラゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 28 のとおりであった。

表 28 シクロスポリン、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、シメチコン又はオメプラゾール併用時の本薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 (経口投与)	併用薬	例数	C _{max}	AUC _{0-sh}
200 mg 1 日 3 回	シクロスポリン ^{a)}	14	1.14 [0.98, 1.34]	1.21 [1.11, 1.33]
	炭酸カルシウム ^{b)}	14	1.31 [1.09, 1.59]	1.25 [1.07, 1.46]
	水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム及び simethicone ^{b), c)}	15	1.31 [1.09, 1.58]	1.22 [1.05, 1.42]
	オメプラゾール ^{b)}	28	1.22 [1.05, 1.40]	1.07 [0.95, 1.20]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) 1~4 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、5 日目にシクロスポリン 300 mg と本薬を併用投与した。幾何平均値比は、シクロスポリン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-sh}/非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-sh}
- b) 投与方法 1、2 及び 3 より構成され、投与方法 1 では 1~4 日目に本薬を食後に 1 日 3 回経口投与し、5 日目に本薬と炭酸カルシウム 1 g を併用投与、投与方法 2 では 1~4 日目に本薬を食後に 1 日 3 回経口投与し、5 日目に本薬と水酸化アルミニウム 200 mg、水酸化マグネシウム 200 mg 及びシメチコン 25 mg を併用投与、投与方法 3 では 1~4 日目にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与し、5~8 日目に本薬を 1 日 3 回及びオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与した。各投与方法間の休薬期間は 2 日間以上とされた。幾何平均値比は、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、シメチコン又はオメプラゾール併用時の C_{max} 又は AUC_{0-sh}/非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-sh}
- c) 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム及び simethicone は制酸剤としてまとめて評価された。

6.2.11 第 I 相試験 (ワルファリン、ブプロピオン、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-3 : 試験番号 ACH471-017 <2019 年 7 月~ 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 52 例) を対象に、本薬がワルファリン (S 体 : CYP2C9 の基質)、ブプロピオン (CYP2B6 の基質) 並びにエチニルエストラジオール及びノルエチステロン (経口避妊薬) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

ワルファリン、ブプロピオン並びにエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 29 のとおりであった。

表 29 本薬併用時のワルファリン、ブプロピオン並びにエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 (経口投与)	併用薬	測定対象	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
200 mg 1 日 3 回	ワルファリン ^{a)}	R-ワルファリン	12	1.06 [1.02, 1.10]	1.03 [1.00, 1.06]
		S-ワルファリン	12	1.05 [0.99, 1.10]	1.14 [1.11, 1.17]
	ブプロピオン ^{a)}	ブプロピオン	16	1.05 [0.93, 1.19]	1.12 [1.06, 1.17]
		水酸化ブプロピオン	16	0.93 [0.87, 0.98]	0.97 [0.92, 1.03]
	エチニルエストラジオール及びノルエチステロン ^{a)}	エチニルエストラジオール	22	1.07 [1.00, 1.14]	1.24 [1.02, 1.50] ^{b)}
		ノルエチステロン	22	1.13 [0.98, 1.31]	1.14 [1.02, 1.27]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) パート 1、2 及び 3 より構成された。パート 1 の Period 1 では 1 日目にワルファリン 25 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~11 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、5 日目にワルファリン 25 mg と本薬を併用投与した。パート 1 の Period 1 と Period 2 の休薬期間は 14 日間以上とされた。パート 2 の Period 1 では 1 日目にブプロピオン 100 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~8 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、5 日目にブプロピオン 100 mg と本薬を併用投与した。パート 2 の Period 1 と Period 2 の休薬期間は 7 日間以上とされた。パート 3 の Period 1 では 1 日目にエチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルエチステロン 1 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~8 日目に本薬を食後に 1 日 3 回反復経口投与し、5 日目にエチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルエチステロン 1 mg と本薬を併用投与した。パート 3 の Period 1 と Period 2 の休薬期間は 7 日間以上とされた。幾何平均値比は、本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/本薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) 21 例

6.2.12 第 I 相試験 (ロスバスタチンとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-4 : 試験番号 ALXN2040-HV-102 <2023 年 2 月~4 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 20 例) を対象に、本薬がロスバスタチン (BCRP 及び OATP1B1 の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 30 のとおりであった。

表 30 本薬併用時のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 (経口投与)	併用薬	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
200 mg 1 日 3 回	ロスバスタチン ^{a)}	18	3.29[2.76, 3.92]	2.25[2.05, 2.46]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) Period 1 では 1 日目にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与し、Period 2 では 1~7 日目に本薬 200 mg を 1 日 3 回反復経口投与し、4 日目にロスバスタチン 20 mg と本薬を併用投与した。Period 1 と Period 2 の休薬期間は 5 日間以上とされた。幾何平均値比は、ロスバスタチン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}

6.2.13 第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.3.1-5 : 試験番号 ACH471-013 <2018 年 7 月~10 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 33 例 : 本薬群 9 例、対照群 24 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

治験薬が投与された 33 例全例が QTc 解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

用法・用量は、プラセボ、本薬 (400、800 及び 1,200 mg の漸増投与) 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬 400、800 及び 1,200 mg 投与時の ΔΔQTcF (90%片側信頼区間の上限値) の最大値は、それぞれ 2.9 (7.1)、5.2 (8.5) 及び 1.7 (6.2) ms であった。なお、モキシフロキサシン群の ΔΔQTcF の最大値 [90%信頼区間] は 13.9 [11.3, 16.5] ms であり、90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬 400、800 又は 1,200 mg を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 31 のとおりであり、臨床最大用量 (200 mg 1 日 3 回) 投与時の推定値 (表 32) を上回る曝露量が確認された。

以上より、申請者は、本薬の QT 延長リスクは臨床使用上問題ないと考えると説明している。

表 31 本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
400 mg	9	535±60	3.0 (1.0, 4.1)	3,320±54
800 mg	9	870±57	2.0 (1.0, 4.0)	5,856±40
1,200 mg	9	1,027±47	2.5 (1.0, 8.0)	8,094±48

平均値±標準偏差

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投与期 25.0% (6/24 例)、モキシフロキサシン投与期 16.7% (4/24 例)、本薬 1,200 mg 投与期 22.2% (2/9 例) に認められた。重篤な有害事象はプラセボ投与期 1 例 (肺炎 1 例) に認められ、投与中止に至った有害事象はプラセボ投与期 2 例 (血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び肺炎各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用及び死亡は認められなかった。

6.2.14 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

健康成人を対象とした第 I 試験 (ACH471-001 試験³⁹⁾、ACH471-002 試験、ACH471-006 試験⁴⁰⁾、ACH471-009 試験、ACH471-010 試験、ACH471-012 試験、ACH471-013 試験、ACH471-014 試験、ACH471-

³⁹⁾ 外国人健康成人を対象に、本薬を単回漸増経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検試験

⁴⁰⁾ 外国人健康成人を対象に、本薬の液体充填カプセルに対する錠剤及びソフトゲルカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した無作為化非盲検クロスオーバー試験

016 試験、ACH471-017 試験、ALXN2040-HV-101 試験)並びにPNH患者を対象とした第II相試験(ACH471-100 試験⁴¹⁾、ACH471-101 試験)及び第III相試験(ALXN2040-PNH-301 試験)で得られた本薬の薬物動態データ(本薬:407例、7,195測定時点)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 7.5.0)。

基本モデルとして、0次速度放出、一次吸収及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルに、①ka、②0次速度放出時間、③バイオアベイラビリティ、④CL/F、⑤Q/F、⑥Vc/F及びVp/Fに対する共変量として、それぞれ①剤形及び食事、②剤形及び食事、③剤形、用量及び食事、④体重、性及び腎機能障害、⑤体重、⑥体重を組み込んだモデルが構築された。

共変量の検討⁴²⁾の結果、本薬の①ka、②0次速度放出時間、③バイオアベイラビリティ、④CL/F、⑤Q/F、⑥Vc/F及びVp/Fに対して、それぞれ①剤形及び食事、②剤形及び食事、③剤形、用量及び食事、④体重、性及び腎機能障害、⑤体重、⑥体重が最終モデルに組み込まれた。各体重区分のPNH患者に本薬150又は200mgを1日3回反復経口投与したときの定常状態における本薬のC_{max}、AUC及びC_{trough}の推定値は、表32のとおりであった。

表32 体重区分別のPNH患者に本薬を反復経口投与した時の薬物動態パラメータ(推定値)

本薬の用法・用量	体重区分	例数	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h, ss} (ng・h/mL)	C _{trough, ss} (ng/mL)
150 mg 1日3回	全体集団	69	588±172	8,350±2,420	169±68
	40 kg 超 60 kg 以下	21	674±143	10,100±2,070	203±70
	60 kg 超 100 kg 以下	44	509±159	7,640±2,150	156±64
	100 kg 超 150 kg 以下	4	481±174	6,940±2,340	133±49
200 mg 1日3回	全体集団	69	694±214	10,400±3,010	211±85
	40 kg 超 60 kg 以下	21	839±178	12,600±2,580	253±87
	60 kg 超 100 kg 以下	44	634±198	9,510±2,680	195±79
	100 kg 超 150 kg 以下	4	599±216	8,650±2,920	166±61

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び6.R.1～6.R.5の検討結果を踏まえると、P-gp及びBCRPの基質となる薬剤を併用注意とすることは妥当と判断する。また、認められた食事の影響を踏まえ、用法・用量において食後投与を規定することが適切と判断する。

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

健康成人を対象としたALXN2040-HV-101試験及びACH471-016試験において、本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬のC_{max}及びAUC_{0-inf}の平均値は、外国人と比較して、日本人においてそれぞれ36%及び9%高値を示した。母集団薬物動態解析では、体重の減少に伴いC_{max}が増加すること、女性被験者のC_{max}は男性被験者よりも31%高値となることが推定されており(6.2.14参照)、ALXN2040-HV-101試験及びACH471-016試験における日本人及び外国人集団の平均体重(日本人集団:63.6kg、外国

⁴¹⁾ 未治療PNH患者に対して本薬を単独で投与した海外第II相試験

⁴²⁾ 本薬のCL/Fに対して、年齢、体重、性、人種、国又は地域(日本人vs外国人、東アジアvs東アジア以外)、肝機能障害の有無、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン濃度、クレアチニンクリアランス又は腎機能障害区分、対象集団(健康成人、PNH患者)、ベースラインの補体D因子濃度及び併用薬(エクリズマブ、ラプリズマブ、併用無)、Vc/Fに対して、年齢、体重、性、人種、国又は地域(日本人vs外国人、東アジアvs東アジア以外)、対象集団(健康成人、PNH患者)及びベースラインの補体D因子濃度、バイオアベイラビリティに対して、本薬の投与量、食事(空腹時、標準食、高脂肪食)及び剤形(錠剤、カプセル剤)、kaに対して、食事(空腹時、標準食、高脂肪食)及び剤形(錠剤、カプセル剤)、T_{lag}に対して、食事(空腹時、通常食、高脂肪食)及び剤形(錠剤、カプセル剤)が共変量として検討された。

人集団：76.7 kg) や、女性被験者の割合（日本人集団：56%、外国人集団：22%）の差が、日本人集団と外国人集団の曝露量に差異が生じた要因の一つと考える。また、本薬を食後に単回経口投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に日本人と外国人で明確な差は認められなかった（6.2.1 及び 6.2.2 参照）。

国際共同第 III 相試験（301 試験）において、PNH 患者に本薬を投与した際の投与開始後 16 及び 24 週時の本薬の平均 C_{trough} 値は、いずれの投与群においても、外国人集団と比較して、日本人集団で高い傾向が認められた（6.2.7 参照）。301 試験における日本人及び外国人集団の平均体重（日本人集団：61.0 kg、外国人集団：71.9 kg）の差が、日本人集団と外国人集団の曝露量に差異が生じた要因の一つと考えた。しかしながら、日本人集団における本薬の血漿中濃度の個別推移は、外国人集団の個別推移の分布の範囲内であったことから、日本人と外国人との間に明確な差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人及び外国人における本薬の薬物動態について、曝露量の平均値を比較した場合、いずれの試験においても外国人と比較して、日本人で高値となる傾向が認められた。日本人患者における本薬の用法・用量の適切性については、国際共同第 III 相試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7 項において議論する。

6.R.2 投与タイミングについて

申請者は、本薬の投与タイミングについて、以下のように説明している。

本薬が薬理作用を発揮するためには本薬の持続的な曝露が必要であるため、本薬の有効性は、 C_{max} と比較して AUC との関連性の方が高いと考える。母集団薬物動態解析（6.2.14 参照）より、空腹時に本薬 150 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ は、食後投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ と比較して約 13% 低いことが示唆された。一方、301 試験において本薬を食後に反復経口投与したときの有効性と $AUC_{0-24h,ss}$ の関係を検討した結果、投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量と本薬の $AUC_{0-24h,ss}$ に明確な相関は認められなかった。また、母集団薬物動態解析より、空腹時投与での C_{max} は標準食摂取後と比較して約 8% 低いと推定され、301 試験において本薬を食後に反復経口投与したときの有効性と C_{max} の関係を検討した結果、投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量と本薬の C_{max} は比較的平坦な関係性にあり、8% 程度の C_{max} の低下は本薬の有効性に大きな影響を与えないと考えた。

以上より、本薬の空腹投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-24h,ss}$ は、標準食摂取後と比較してそれぞれ約 8% 及び約 13% 低いと推定されるものの、この差は本薬の有効性に大きな影響を及ぼすものではなく、空腹時投与でも食後投与と同様の有効性が期待できると考え、用法に食事条件に関する投与タイミングの規定は設けないこととした。

機構は、以下のように考える。

ACH471-016 試験において食事の影響が認められ、高脂肪食摂取後と比較して空腹時投与時では C_{max} が約 1/2 である。また、申請者は本薬の C_{max} と有効性は関連しない旨を説明しているものの、本薬の曝露量の変動が本薬の有効性にどの程度の影響を及ぼすのかは明確ではなく、本薬の国際共同第 III 相試験では、食後投与と規定された上で有効性及び安全性の評価がなされており、当該試験成績に基づき本薬を空腹時に投与し曝露量が低下した場合の有効性について判断することには限界があることから、用法・用量において、食後投与を規定することが適切である。

6.R.3 腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

ACH471-009 試験で重度腎機能障害を有する被験者における本薬の薬物動態を評価した結果、重度腎機能障害を有する被験者では腎機能正常被験者と比較して、本薬の AUC_{0-inf} の幾何平均値は 1.52 倍であった。一方、PNH 患者を対象とした 301 試験で 5% 以上に認められた有害事象について、 $AUC_{0-24h,ss}$ が高値の部分集団で発現割合が明らかに上昇する事象は認められなかった。また、301 試験で本薬の用量を 200 mg に増量した患者の割合は、腎機能正常患者、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者でそれぞれ 71.9% (41/57 例)、76.9% (10/13 例) 及び 61.5% (8/13 例) であり、腎機能障害の有無及び程度によらず同程度であった。さらに、腎機能の程度別の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、重篤な有害事象は中等度腎機能障害を有する患者で多い傾向がみられたものの、副作用や治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、腎機能障害の有無及び程度によらず同程度であった。

表 33 PNH 患者に本薬を経口投与したときの腎機能別の有害事象発現状況

	腎機能正常 ^{a)} (57 例)	軽度腎機能障害 ^{b)} (13 例)	中等度腎機能障害 ^{c)} (13 例)
全有害事象	96.5 (55)	92.3 (12)	92.3 (12)
全副作用	24.6 (14)	30.8 (4)	23.1 (3)
重篤な有害事象	14.0 (8)	23.1 (3)	38.5 (5)
重篤な副作用	3.5 (2)	0	0
投与中止に至った有害事象	5.3 (3)	0	15.4 (2)
投与中止に至った副作用	3.5 (2)	0	15.4 (2)

発現割合% (例数)

a) eGFR 90 mL/min/1.73 m² 超

b) eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上、90 mL/min/1.73 m² 未満

c) eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上、60 mL/min/1.73 m² 未満

加えて、母集団薬物動態解析より、301 試験における腎機能正常患者 (42 例)、軽度 (14 例) 及び中等度 (13 例) の腎機能障害を有する患者の本薬の $AUC_{0-24h,ss}$ (平均値±標準偏差) は、150 mg 投与時でそれぞれ 8,280±2,290、8,640±3,050 及び 8,640±2,410 ng・h/mL、200 mg 投与時でそれぞれ 10,300±2,850、10,700±3,790 及び 10,800±2,990 ng・h/mL と推定され、いずれの用量でも、腎機能障害の有無及び程度によらず、本薬の曝露量は同程度であると考えた。

以上より、重度の腎機能障害患者では、腎機能が正常な患者と比較して曝露量が高くなる傾向があるものの、腎機能障害の有無及び程度は本薬の用量推移や安全性に影響を与えるものではないと考えられたことから、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する本薬の投与に関して、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した第 I 相試験 (ACH471-009 試験) において、腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害を有する被験者で本薬の AUC_{0-inf} の高値が認められた。重度の腎機能障害を有する PNH 患者については、本薬曝露量が上昇する可能性があること、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (301 試験) には組み入れられておらず安全性が確認されていないことから、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で情報提供することが適切である。一方、軽度又は中等度腎機能障害を有する PNH 患者については、第 III 相試験 (301 試験) で検討された被験者数は極めて少ないことから評価に限界があるものの、本薬を臨床用量で投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ の推定値に腎機能正常患者との明確な差異は認められてお

らず、安全性について、臨床的に問題となる傾向も認められていない。したがって、軽度又は中等度腎機能障害を有する PNH 患者について、添付文書で注意喚起しないとの申請者の対応は妥当と考える。

6.R.4 P-gp を介した相互作用について

申請者は、P-gp を介した相互作用について、以下のように説明している。

ACH471-010 試験において、本薬 150 mg を併用がフェキソフェナジンの薬物動態に与える影響を検討した結果、フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は本薬の併用によりそれぞれ 1.42 倍及び 1.62 倍となった (6.2.9 参照)。また、本薬は *in vitro* 試験において、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し、フェキソフェナジンはこれらのトランスポーターの基質となるものの、薬物相互作用ガイドラインに基づいた検討の結果、本薬が OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物相互作用を示す可能性は低いと考えた。したがって、ACH471-010 試験におけるフェキソフェナジンの曝露量の上昇には、主に本薬の P-gp 阻害作用が寄与している可能性が高いと考えた。また、ACH471-014 試験において本薬 200 mg の併用によるタクロリムスの薬物動態への影響を検討した結果、タクロリムスの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 1.13 倍及び 1.49 倍となった (6.2.10 参照)。タクロリムスは CYP3A 及び P-gp の基質であるが、本薬を CYP3A 基質であるミダゾラムと併用した場合のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の上昇は 25%未満であったことを踏まえて、タクロリムスの曝露量の上昇は主に本薬の P-gp 阻害作用によるものと考えた。

以上より、本薬を併用した際に、P-gp の基質となる薬剤の曝露量が増加する可能性があると考えた。したがって、添付文書において、P-gp の基質となる薬剤を併用注意とすることが妥当と考える。

機構は、申請者が実施した検討内容とその結果の解釈は適切であり、添付文書において、P-gp の基質となる薬剤を併用注意とするとの申請者の説明は妥当と考える。

6.R.5 BCRP を介した相互作用について

申請者は、BCRP を介した相互作用について、以下のように説明している。

ALXN2040-HV-102 試験において、本薬 200 mg を併用がロスバスタチンの薬物動態に与える影響を検討した結果、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は本薬との併用投与によりそれぞれ 3.29 倍及び 2.25 倍となった (6.2.12 参照)。本薬は *in vitro* 試験において、P-gp 及び OATP1B1 に対する阻害作用を示し、ロスバスタチンはこれらのトランスポーターの基質となるが、P-gp については、臨床においてロスバスタチンの薬物動態に P-gp が明らかな影響を及ぼしているとの報告はないこと、OATP1B1 については、薬物相互作用ガイドラインに基づいた検討の結果、本薬の OATP1B1 阻害による薬物相互作用の可能性は低いと考えられたことから、ロスバスタチンの曝露量の上昇は主に本薬の BCRP 阻害作用によるものと考えた。

したがって、添付文書において、BCRP の基質となる薬剤を併用注意とすることが妥当と考える。

機構は、申請者が実施した検討内容とその結果の解釈は適切であり、添付文書において、BCRP の基質となる薬剤を併用注意とするとの申請者の説明は妥当と考える。

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 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された（表 34）。

表 34 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	有効性の主要評価項目
海外第 II 相	ACH 471-101	エクリズマブで効果不十分な PNH 患者	非盲検 非対照	<ul style="list-style-type: none"> ・主要評価期（24 週間）：12 例 本薬 100～150 mg を TID 経口投与 最大 200 mg TID まで増量可 ・延長投与期：11 例 （全例 3 年以上、最長 233 週） 主要評価期終了時点と同用量を継続投与 	24 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量
国際共同第 III 相	ALXN2040 -PNH-301	ラプリズマブ又はエクリズマブで効果不十分な PNH 患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	<ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検期（12 週間） プラセボ群 29 例（日本人 4 例） 本薬群 57 例（日本人 8 例） プラセボ又は本薬 150mg を TID 経口投与 （最大 200 mg TID まで増量可） ・継続投与期（12 週間）：71 例 プラセボ群は本薬に切替え 本薬群は本薬を継続投与 ・延長投与期（最長 2 年間）：60 例 投与 24 週時点と同用量で本薬を継続投与 	12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 ACH471-101<2018 年 5 月～2023 年 1 月>）

エクリズマブで効果不十分な PNH 患者（表 35）（目標症例数：14 例⁴³⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 3 カ国 5 施設で実施された。

表 35 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳以下 ・ PNH と診断されている ・ 網状赤血球絶対数が $100 \times 10^9/L$ 以上、かつ Hb 値が 10 g/dL 未満 ・ スクリーニング前 12 週間以内に 1 回以上赤血球の輸血を受けた ・ エクリズマブの投与を 24 週間以上受け、過去 8 週間以上用量又はスケジュールの変更がない ・ 血小板数が $40,000/\mu L$ 以上で、血小板輸血の必要がない ・ 髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎球菌に対するワクチン接種歴がある、又は治験実施計画書に定められたワクチン接種を受ける意思がある <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 補体 C5 変異がある ・ 補体欠損症を有する、又はその疑いがある ・ 髄膜炎菌感染症の既往がある、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある第一度近親者若しくは家族と接触がある

本試験は 4 つの投与グループ（グループ 1～4）で構成され、エクリズマブの静脈内投与⁴⁴⁾との併用で本薬を 24 週間経口投与する主要評価期、及び主要評価期で本薬の臨床的有効性が認められた被験者に主要評価期の終了時点と同用量で本薬を継続投与することが可能とされた延長投与期⁴⁵⁾が設定され

⁴³⁾ エクリズマブによる効果が不十分な PNH 患者は限られており、エクリズマブとの併用における本薬の至適用量を探索的に検討するため実施可能性を踏まえて 14 例とされた。

⁴⁴⁾ エクリズマブは、各患者における通常用量及び投与スケジュールで投与された。

⁴⁵⁾ 延長投与期は以下の①～⑤のいずれかの状況が確認されるまで本薬投与を継続できた。①被験者の居住国で本薬が市販される。②PNH に対する潜在的な治療法としての本薬の開発が終了する。③治療法の忍容性及び効果が認められなくなる。④治験依頼者が実施する他の臨床試験に参加する。⑤他の治療が可能であると治験責任医師が判断する。

た。本薬の開始用量は表 36 のとおりであり⁴⁶⁾、グループ 1 から逐次的に登録され、治験担当医師と治験依頼者との協議により 200 mg TID までの増量が可能とされた。

表 36 各グループの開始用量

	開始用量
グループ 1	100 mg TID
グループ 2	150 mg TID
グループ 3	100 mg TID
グループ 4	100 mg TID

グループ 1 に 3 例、グループ 2 に 2 例、グループ 3 に 3 例、グループ 4 に 4 例、合計で 12 例が登録された。登録された 12 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、本薬が 4 週間以上投与された 11 例が mITT とされ、有効性解析対象集団とされた。主要評価期中止例は 1 例（有害事象）であり、11 例が主要評価期を完了し、延長投与期に移行した。

開始用量は 10 例で 100 mg TID、2 例で 150 mg TID であり、投与開始後の用量の変更は表 37 のとおりであった。

表 37 各患者における投与量増減

開始用量	増減推移	例数
100 mg TID (10 例)	200 mg TID に増量	6 例
	150 mg TID に増量	2 例
	150 mg TID に増量→ 100 mg TID に減量→200mg TID に増量	1 例
	有害事象で中止	1 例
150 mg TID (2 例)	150 mg で継続	1 例
	200 mg TID に増量	1 例

有効性について、主要評価項目である 24 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 2.39 ± 1.33 g/dL であった（表 38）。

表 38 24 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL) (mITT)

	本薬群 (11 例)
ベースライン ^{a)} の Hb 値	7.94±1.43
24 週時点の Hb 値	10.33±1.66
24 週時点の Hb 値のベースライン ^{a)} からの変化量 ^{b)}	2.39±1.33

平均値±標準偏差

a) 主要評価期開始時点

b) グループごとに割り付けられたすべての患者の Hb 値のベースラインからの変化量の要約統計量

安全性について、主要評価期では有害事象は 100%（12/12 例）に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、上気道感染 5 例、頭痛 3 例、関節痛、筋骨格痛、四肢痛、腹部不快感、腹痛、悪心、疲労、非心臓性胸痛、ワクチン接種部位疼痛、好中球減少症、ALT 増加、不安及び挫傷各 2 例であった。副作用は 16.7%（2/12 例）に認められ、ALT 増加及び洞性頻脈各 1 例であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 16.7%（2/12 例：肺炎及び肺水腫各 1 例）に認められたものの、重篤な副作用は認められなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、肺水腫の 1 例であった。

延長投与期では、有害事象は 100%（11/11 例）に認められ、2 例以上に発現した有害事象は COVID-19 6 例、上気道感染、頭痛及び発熱各 5 例、疲労及びインフルエンザ様疾患各 3 例、結膜炎、上咽頭炎、

⁴⁶⁾ グループ 2 及び 3 の開始用量は、その前に投与したグループ（それぞれ開始用量は 100 mg TID 及び 150 mg TID）で得られた安全性データに基づき、試験計画時（それぞれ開始用量は 150 mg TID 及び 200 mg TID）よりも低い用量とすることが可能とされていた。また、グループ 4 の開始用量はグループ 1～3 の安全性データに基づき至適用量を決定することとされていた。最終的に、治験責任医師の判断でグループ 3 及び 4 の開始用量は 100 mg TID とされた。

副鼻腔炎、疼痛、関節痛、四肢不快感、筋肉痛、四肢痛、無嗅覚、血小板減少症、咳嗽、口腔咽頭痛、不眠症及びヘモグロビン尿各 2 例であった。副作用は 18.2% (2/11 例) に認められ、ALT 増加、発熱及び免疫反応各 1 例 (重複あり) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 63.6% (7/11 例: 発熱、医療機器関連感染、発熱性好中球減少症、インフルエンザ様疾患、腎盂腎炎、シュワン細胞腫、ヘモグロビン尿、溶血、膵炎及びウイルス性気管支炎各 1 例 (重複あり)) に認められた。これらのうち、発熱は副作用とされたが、転帰は回復であった。なお、全期間において、髄膜炎菌感染は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: 試験番号 ALXN2040-PNH-301<20 年 月～中間解析データカットオフ日 2022 年 6 月 28 日、追加解析①データカットオフ日 20 年 月 日、追加解析②データカットオフ日 2023 年 3 月 31 日、20 年 月時点で継続中>)

ラブリズマブ又はエクリズマブ (補体 C5 阻害剤) で効果不十分な PNH 患者 (表 39) (目標症例数: 84 例⁴⁷⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 18 カ国 80 施設で実施された。

表 39 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ PNH と診断されている ・ 網状赤血球絶対数が $120 \times 10^9 / L$ 以上、かつ Hb 値が 9.5 g/dL 以下 ・ 6 カ月以上前から、補体 C5 阻害剤 (ラブリズマブ又はエクリズマブ) が承認用量以上で投与され、用量や投与間隔を変更していない ・ 血小板数が 30,000 /μL 以上で、血小板輸血を必要としない ・ 好中球絶対数が 500 /μL 以上 ・ 過去 3 年以内又は治験薬投与開始時点で髄膜炎菌ワクチンを接種している <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 補体欠損症を有する、又はその疑いがある ・ ALT が ULN の 2 倍超 (血清フェリチン値 500 ng/mL 以上の場合は ULN の 3 倍超) ・ 直接ビリルビン値が UNL の 2 倍超 ・ 推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m² 未満、又は透析中である
--

本試験は、12 週間の二重盲検期 (プラセボ群又は本薬群に 1 : 2 の比で無作為割付け)、12 週間の継続投与期 (プラセボ群は本薬に切り替え、本薬群は本薬を継続投与) 及び最長 2 年間の延長投与期 (すべての被験者は延長投与期に移行し、投与 24 週時点と同用量で本薬を投与) の 3 つのパートで構成された。いずれの期間においてもラブリズマブ又はエクリズマブは継続して投与された。用量はプラセボ又は本薬 150 mg を TID で経口投与し、表 40 に示した増量基準により 200 mg TID まで増量が可能とされた⁴⁸⁾。

⁴⁷⁾ 主要評価項目である投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの平均変化量について、プラセボ群と本薬群の臨床的に意義がある群間差を 2 g/dL、ACH471-101 試験の結果に基づき標準偏差を 1.6 g/dL とし、本薬群とプラセボ群の割付比率を 2 : 1、脱落率を約 10% と仮定した場合、有意水準両側 5% のもとで t 検定を適用したときの検出力は症例数 84 例で 99% とされた。

⁴⁸⁾ 治験実施計画書第 3 版までは「ALT 又は直接ビリルビンのスクリーニング値が ULN の 1.5 倍超の患者では、100 mg TID で投与を開始する」とされていたが、PNH 患者又は補体 C3 腎症及び免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした本薬の海外第 II 相試験 (ACH471-101 試験、ACH471-103 試験、ACH471-204 試験及び ACH471-205 試験) での安全性、PK、PD、有効性のデータを再検討した結果、開始用量 150 mg TID が適切と判断され、治験実施計画書第 4 版以降は 100 mg TID の開始用量に関する記載は削除され、全例で 150 mg TID で投与開始することとされた。治験実施計画書第 4 版の改訂時点で本薬を 100 mg TID で投与されていた被験者 (3 例) は 150 mg TID に増量された。

表 40 増量基準

増量のタイミング	増量条件
投与 6 週時点	投与 4 週時点の Hb 値がベースラインから 2 g/dL 以上増加していない場合、又は過去 4 週間に輸血を受けていた場合
投与 12 週時点	投与 10 週時点の Hb 値が、ベースラインから性別の基準範囲の中間値まで回復していない場合、又は過去 4 週間に輸血を受けていた場合
投与 18 週時点	投与 16 週時点の Hb 値が、ベースラインから性別の基準範囲の中間値まで回復していない場合、又は過去 4 週間に輸血を受けていた場合
投与 24 週時点	200 mg TID が投与されておらず、同じ用量が 4 週間以上投与されていた場合

本試験では以下のような中間解析及び追加解析が実施された。

- ・中間解析（2022 年 6 月 28 日データカットオフ）

治験実施計画書で事前に規定された中間解析であり、目標症例数（84 例）の 75%（63 例）⁴⁹⁾ が二重盲検期の 12 週を終了した時点で実施された。12 週目の主要評価項目及び主要な副次評価項目は非盲検下で DMC により評価され、有効性に関して良好な結果が得られたため、事前に規定された計画に従って DMC の勧告により 20 年 月 日に治験依頼者に対する盲検が解除された。なお、追加解析①時点まで、治験責任医師及び患者での盲検性は維持されていた。

- ・追加解析①（20 年 月 日データカットオフ）

FDA の指示に従い、中間解析で有効性解析を行った 63 例が継続投与期までの 24 週を終了した時点で、当該 63 例を対象に事前に規定されていない有効性解析が実施された。また、データカットオフ時点で登録されていた全 86 例を対象に安全性解析が実施された。

- ・追加解析②（2023 年 3 月 31 日データカットオフ）

長期安全性データの解析のためデータカットオフされ、データカットオフ時点で治験薬が投与された 86 例のうち本薬が投与された 84 例を対象に事前に規定されていない安全性解析が実施された。

ラブリズマブ又はエクリズマブの効果が不十分である PNH 患者 86 例が本試験に組み入れられた。登録された被験者 86 例はプラセボ群：本薬群＝1：2 で無作為化され、プラセボ群 29 例（日本人 4 例）及び本薬群 57 例（日本人 8 例）に割り付けられた。全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団（Interim Safety Analysis Set）とされた。無作為化例のうち、中間解析時のプラセボ群 21 例（日本人 2 例）及び本薬群 42 例（日本人 5 例）が有効性の主解析対象集団（Interim Efficacy Analysis Set）とされた。FDA の指示に従い、中間解析で有効性解析を行った 63 例が継続投与期までの 24 週を終了した時点で、63 例に対して有効性解析が再度実施された（追加解析①）。

追加解析②時点で、二重盲検期中の中止例はプラセボ群の 2 例（有害事象及び被験者の同意撤回各 1 例）及び本薬群 2 例（有害事象 2 例）で、継続投与期にはプラセボ群から 27 例（プラセボ／本薬群）及び本薬群 55 例（本薬継続群）が移行した。継続投与期中の中止例は、プラセボ／本薬群 1 例（有害事象）及び本薬継続群 1 例（有害事象）で、延長投与期にはプラセボ／本薬群 26 例及び本薬継続群 54 例が移行した。2023 年 3 月 31 日データカットオフ時点での中止例は、プラセボ／本薬群 1 例（有害事象）及び本薬継続群 6 例（被験者の同意撤回 3 例、治験担当医の判断 2 例及び治験薬服用不遵守 1 例）であった。

以下、301 試験の有効性については追加解析①の結果を、安全性については追加解析②の解析結果をそれぞれ記載する。なお、追加解析①と中間解析時の二重盲検期の有効性結果に違いは認めなかった。

⁴⁹⁾ 目標登録患者数 84 名の約 75%（63 例）が二重盲検期（12 週）を終了（完了又は中止）した時点で中間解析を行い、有効性による治験の早期中止を評価することとされた。主要評価項目で用いる両側有意水準については、Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数 ($\gamma = -4$) に従い、中間解析で 0.018、最終解析で 0.046 と算出された。重要な副次評価項目で用いる両側有意水準については、Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数 ($\gamma = 1$) に従い、中間解析で 0.042、最終解析で 0.024 と算出された。また、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して固定順序法を用いることで、試験の第一種の過誤確率が 5%に制御された。

有効性について、主要評価項目である「投与 12 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）（Interim Efficacy Analysis Set）は本薬群 2.94±0.21 g/dL、プラセボ群 0.50±0.31 g/dL で、群間差は 2.44±0.38 g/dL であり、本薬のプラセボに対する優越性が示された（p<0.0001、MMRM、有意水準両側 0.018）⁵⁰⁾。

表 41 投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL)
(二重盲検期：Interim Efficacy Analysis Set)

	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (42 例)
ベースラインの Hb 値 (平均値±標準偏差)	7.74±1.04	7.66±0.94
12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	0.65±0.91 (20 例)	3.15±1.27 (36 例)
12 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) ^{a)}	0.50±0.31	2.94±0.21
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}	2.44 [1.69, 3.20]	
p 値 ^{a)b)}	<0.0001	

a) 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースラインの Hb 値及び輸血量を説明変数とし、共分散構造として無構造を仮定した MMRM により算出

b) 有意水準両側 0.018

安全性について、有害事象の概要は表 42 のとおりであった。有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群 62.1% (18/29 例)、本薬群 75.4% (43/57 例)、継続投与期ではプラセボ/本薬群⁵¹⁾ 66.7% (18/27 例)、本薬継続群 72.7% (40/55 例)、延長投与期ではプラセボ/本薬群 84.6% (22/26 例)、本薬継続群 75.9% (41/54 例) に認められた。副作用は、二重盲検期ではプラセボ群 27.6% (8/29 例)、本薬群 21.1% (12/57 例)、継続投与期ではプラセボ/本薬群 25.9% (7/27 例)、本薬継続群 5.5% (3/55 例)、延長投与期ではプラセボ/本薬群 15.4% (4/26 例)、本薬継続群 3.7% (2/54 例) に認められた。

表 42 パート別の有害事象の概要 (Safety Analysis Set、追加解析②)

	二重盲検期 (12 週間)		継続投与期 (12 週間)		延長投与期 (最長 2 年間)	
	プラセボ群 (29 例)	本薬群 (57 例)	プラセボ /本薬群 (27 例)	本薬継続群 (55 例)	プラセボ /本薬群 (26 例)	本薬継続群 (54 例)
全有害事象	62.1 (18)	75.4 (43)	66.7 (18)	72.7 (40)	84.6 (22)	75.9 (41)
全副作用	27.6 (8)	21.1 (12)	25.9 (7)	5.5 (3)	15.4 (4)	3.7 (2)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	6.9 (2)	5.3 (3)	18.5 (5)	5.5 (3)	23.1 (6)	9.3 (5)
重篤な副作用	0	1.8 (1)	3.7 (1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3.4 (1)	5.3 (3)	3.7 (1)	0	3.8 (1)	0
いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象						
頭痛	10.3 (3)	10.5 (6)	7.4 (2)	10.9 (6)	0	3.7 (2)
悪心	10.3 (3)	8.8 (5)	11.1 (3)	1.8 (1)	3.8 (1)	1.9 (1)
下痢	10.3 (3)	7.0 (4)	7.4 (2)	10.9 (6)	7.7 (2)	1.9 (1)
発熱	0	5.3 (3)	0	10.9 (6)	11.5 (3)	16.7 (9)
COVID-19	0	3.5 (2)	3.7 (1)	1.8 (1)	34.6 (9)	20.4 (11)
挫傷	10.3 (3)	3.5 (2)	3.7 (1)	1.8 (1)	0	3.7 (2)
AST 増加	10.3 (3)	3.5 (2)	3.7 (1)	1.8 (1)	0	0
便秘	3.4 (1)	3.5 (2)	3.7 (1)	1.8 (1)	11.5 (3)	0
貧血	13.8 (4)	1.8 (1)	0	5.5 (3)	3.8 (1)	1.9 (1)
不眠症	10.3 (3)	1.8 (1)	0	1.8 (1)	7.7 (2)	1.9 (1)
無力症	13.8 (4)	0	7.4 (2)	3.6 (2)	11.5 (3)	3.7 (2)

MedDRA/J ver 25.1、発現割合% (例数)

いずれのパートも、ラブリズマブ又はエクリズマブが併用投与されていた。

⁵⁰⁾ 有効性の主要評価項目である「投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値は、MMRM を用いて解析された。このモデルでは投与群、来院時期、投与群と来院時期の交互作用、ベースライン時点の Hb 値及びランダム化層別因子である輸血量が説明変数とされた。輸血後 4 週間に測定された Hb 値はモデルには含めないこととされた。

⁵¹⁾ 二重盲検期でプラセボが投与され、継続投与期以降は本薬に切り替えて投与された群

死亡は、二重盲検期、継続投与期及び延長投与期を通してデータカットオフ日までには認められなかった。

重篤な有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群 6.9% (2/29 例：頭痛、貧血及び腹痛各 1 例〈重複あり〉)、本薬群 5.3% (3/57 例：胆石症、胆嚢炎、血中ビリルビン増加、膵炎及び COVID-19 各 1 例〈重複あり〉)、継続投与期ではプラセボ/本薬群 18.5% (5/27 例：溶血 2 例、回転性めまい、大腿骨骨折及び頭痛各 1 例)、本薬継続群 5.5% (3/55 例：発熱、デュラフォア血管奇形、COVID-19 肺炎及びブドウ球菌性敗血症各 1 例〈重複あり〉)、延長投与期ではプラセボ/本薬群 23.1% (6/26 例：COVID-19 2 例、下痢、体温上昇、関節痛、上腹部痛、出血性素因、好中球減少性敗血症、疾患進行、心嚢液貯留、肺炎及び膀胱炎各 1 例〈重複あり〉)、本薬継続群 9.3% (5/54 例：浸潤性乳管癌、肺出血、肺塞栓症、Hb 減少、発熱、COVID-19 及びステントグラフトエンドリーク各 1 例〈重複あり〉) に認められた。これらのうち、重篤な副作用は血中ビリルビン増加、膵炎及び頭痛各 1 例で、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群 3.4% (1/29 例：AST 増加)、本薬群 5.3% (3/57 例：肝酵素上昇、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加及び膵炎各 1 例〈重複あり〉)、継続投与期ではプラセボ/本薬群 3.7% (1/27 例：胆嚢炎)、延長投与期ではプラセボ/本薬群 3.8% (1/26 例：肝機能異常) に認められた。これらのうち、中止に至った副作用は、AST 増加 2 例、肝酵素上昇、ALT 増加、肝機能異常、膵炎及び血中ビリルビン増加各 1 例であり、肝酵素上昇が未回復、AST 増加及び肝機能異常各 1 例が軽快であったことを除き、転帰はいずれも回復であった。

髄膜炎菌感染症は、二重盲検期、継続投与期及び延長投与期を通して認められなかった。

日本人の安全性については、二重盲検期 (プラセボ群 4 例、本薬群 8 例) において、有害事象はプラセボ群 25.0% (1/4 例)、本薬群 50.0% (4/8 例) に認められた。副作用はプラセボ群 0%、本薬群 25.0% (2/8 例：高血圧、肝機能異常各 1 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は各群ともなかった。継続投与期 (プラセボ/本薬群 4 例、本薬継続群 8 例) において、有害事象はプラセボ/本薬群 75.0% (3/4 例)、本薬継続群 62.5% (5/8 例) に認められた。副作用はプラセボ/本薬群 25.0% (1/4 例：肝機能異常)、本薬継続群 0% に認められた。2 例以上に認められた有害事象はプラセボ/本薬群にはなく、本薬継続群で発熱 (2 例) であった。延長投与期において、有害事象はプラセボ/本薬群 75.0% (3/4 例)、本薬継続群 75.0% (6/8 例) に認められた。副作用はプラセボ/本薬群 25.0% (1/4 例：肝機能異常)、本薬継続群 0% に認められた。2 例以上に認められた有害事象はプラセボ/本薬群にはなく、本薬継続群でブレイクスルー溶血、発熱 (各 2 例) であった。

日本人において、重篤な有害事象は、二重盲検期では両群でともに認められず、継続投与期のプラセボ/本薬群で大腿骨骨折 1 例に認められ、本薬継続群には認められなかった。延長投与期では、プラセボ/本薬群で疾患進行、肺炎及び膀胱炎各 1 例に認められ、本薬継続群には認められなかった。いずれも転帰は回復であった。重篤な副作用は認められなかった。中止に至った有害事象は延長投与期のプラセボ/本薬群で肝機能異常 1 例に認められ、本薬継続群には認められなかった。認められた肝機能異常は副作用であったが、転帰は軽快であった。

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.R.1.1~7.R.1.3 の検討より、補体 C5 阻害剤で効果不十分な 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臨床的意義がある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 (301 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 301 試験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。

301 試験の目的は、PNH に対する標準治療薬に位置付けられている補体 C5 阻害剤投与下でも貧血を示す PNH 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を評価することであった。したがって、対象患者は、試験計画時に承認されていた補体 C5 阻害剤であるラブリズマブ又はエクリズマブが既に投与されており、網状赤血球絶対数が $120 \times 10^9 / L$ 以上かつ Hb 値が 9.5 g/dL 以下の貧血状態にある患者と設定した。主要評価項目は、慢性腎臓病に伴う貧血患者において Hb 値と QOL に正の相関があるとの報告 (Curr Med Res Opin 2006; 22: 1929-37) を踏まえ、投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量と設定した。また、試験計画時点で補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH 患者に対して有効性が確認されている治療薬がなかったことから、比較対照はプラセボとし、本薬の優越性を検証する計画とした。

主要評価項目の結果は表 41 のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が示された ($p < 0.0001$ 、MMRM、有意水準両側 0.018)。群間差 (最小二乗平均値) は 2.44 g/dL であり、臨床的に意義があると考えられる 2 g/dL 以上の差が認められた。

日本人集団における「投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量」の平均値±標準偏差は、プラセボ群 (2 例) で -0.30 ± 0.28 g/dL、本薬群 (5 例) で 2.58 ± 1.64 g/dL であり、全体集団と同様の結果であった (表 43)。

表 43 投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL)
(二重盲検期: Interim Efficacy Analysis Set)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースラインの Hb 値	7.74±1.04 (21)	7.66±0.94 (42)	7.70±0.42 (2)	6.96±1.13 (5)
12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量	0.65±0.91 (20)	3.15±1.27 (36)	-0.30±0.28 (2)	2.58±1.64 (5)

平均値±標準偏差 (評価例数)

二重盲検期における Hb 値のベースラインからの変化量の推移について、本薬群では投与開始 2 週後時点から Hb 値の増加が認められ、投与開始 12 週後時点まで維持された (図 1)。

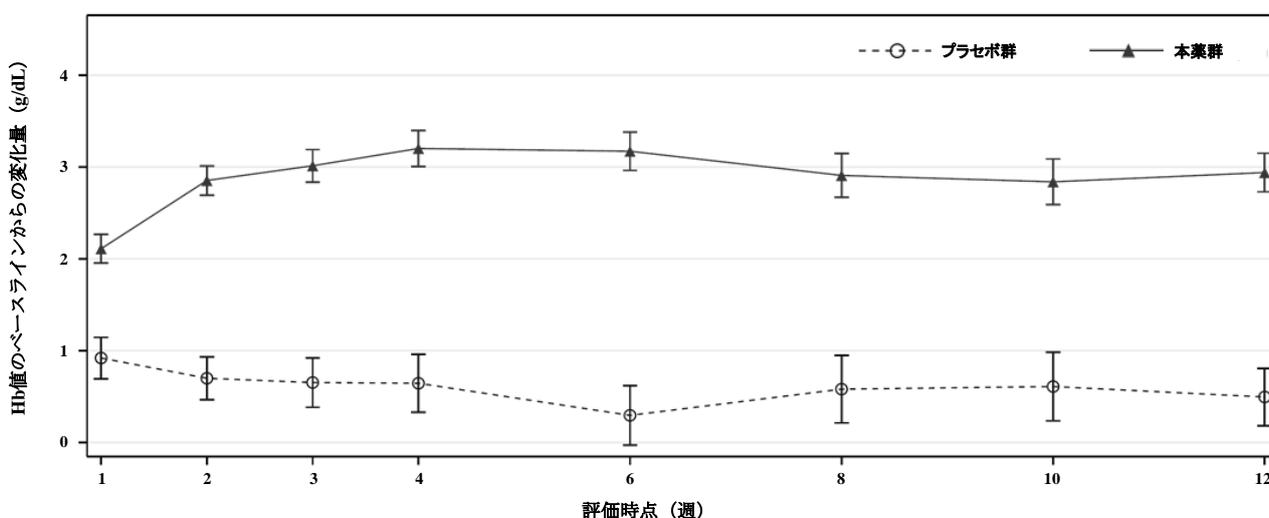


図 1 Hb 値のベースラインからの変化量の推移
(最小二乗平均値±標準誤差、二重盲検期: Interim Efficacy Analysis Set)

投与開始 12 週後時点の Hb 値が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群 0% (0/21 例)、本薬群 59.5% (25/42 例) であり、本薬群で高い傾向が認められた。日本人集団では、プラセボ群 0% (0/2 例)、本薬群 60.0% (3/5 例) であり、全体集団と同様の結果であった (表 44)。

表 44 投与 12 週時点の Hb 値が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した被験者の割合
(二重盲検期：Interim Efficacy Analysis Set)

	全体集団			日本人集団	
	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (42 例)	群間差 (本薬群 - プラセボ群)	プラセボ群 (2 例)	本薬群 (5 例)
割合% (例数)	0	59.5 (25)	46.9	0	60.0 (3)
[95%信頼区間]	[0.0, 16.1]	[43.3, 74.4]	[29.2, 64.7]	[0.0, 84.2]	[14.7, 94.7]

投与開始から 12 週間輸血を回避できた被験者の割合⁵²⁾は、プラセボ群 38.1% (8/21 例)、本薬群 83.3% (35/42 例) であり、本薬群で高い傾向が認められた。日本人集団では、プラセボ群 50.0% (1/2 例)、本薬群 100% (5/5 例) であり、全体集団と同様の結果であった (表 45)。

表 45 投与開始から 12 週間輸血を回避できた被験者の割合
(二重盲検期：Interim Efficacy Analysis Set)

	全体集団			日本人集団	
	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (42 例)	群間差 (本薬群 - プラセボ群)	プラセボ群 (2 例)	本薬群 (5 例)
割合% (例数)	38.1 (8)	83.3 (35)	41.7	50.0 (1)	100 (5)
[95%信頼区間]	[18.1, 61.6]	[68.6, 93.0]	[22.7, 60.8]	[1.3, 98.7]	[47.8, 100]

以上より、301 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、補体 C5 阻害剤であるラブリズマブ又はエクリズマブで効果不十分な PNH に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

301 試験の目的は、補体 C5 阻害剤を投与しても貧血を呈する PNH 患者に対する本薬の追加投与による貧血改善を確認することであり、301 試験の対象患者、主要評価項目、比較対照等の設定は妥当である。301 試験において、主要評価項目である投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。また、副次評価項目である、投与 12 週時点の Hb 値が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合と、投与開始から 12 週間輸血を回避できた患者の割合のいずれについても、本薬群でプラセボ群と比べて高い傾向を示したことから、主要評価項目の結果も含めて、本薬による臨床的意義がある有効性が示されたと判断した。さらに、日本人集団についても、被験者数は限られており評価に限界はあるものの、主要評価項目及び副次評価項目ともに、全体集団と同様の傾向であった。以上より、補体 C5 阻害剤で効果不十分な日本人 PNH 患者において本薬は意義のある有効性を示すことが期待できる。

7.R.1.2 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。

⁵²⁾ 本試験での「投与開始から 12 週間輸血を回避できた被験者の割合」は、「治験薬の投与開始から投与 12 週時点まで、治験実施計画書に規定した輸血を必要としなかった被験者の割合」と定義された。なお、投与 12 週時点までに治験薬の投与を中止した被験者は、本評価項目を達成しなかったとみなされた。

301 試験 (20 年 月 日データカットオフ) における主な患者背景別の投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量は表 46 のとおりであり、いずれの部分集団においても、プラセボ群と比べ本薬群で高い傾向が認められた。

表 46 患者背景別の投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL)
(二重盲検期: Interim Efficacy Analysis Set)

		プラセボ群	本薬群
性	女性	0.55±0.76 (13)	3.17±1.42 (18)
	男性	0.81±1.20 (7)	3.13±1.15 (18)
年齢	65 歳未満	0.74±0.95 (16)	3.09±1.28 (27)
	65 歳以上	0.25±0.70 (4)	3.33±1.32 (9)
スクリーニング時点での Hb 値	8.5 g/dL 未満	0.67±1.00 (13)	3.07±1.32 (23)
	8.5 g/dL 以上	0.60±0.79 (7)	3.28±1.22 (13)
輸血歴 (スクリーニング前 6 カ月間の輸血回数)	2 回以下	0.73±1.11 (12)	3.24±1.18 (19)
	3 回以上	0.51±0.53 (8)	3.05±1.40 (17)
併用補体 C5 阻害剤	ラプリズマブ	1.02±1.06 (10)	3.33±1.38 (25)
	エクリズマブ	0.27±0.57 (10)	2.74±0.91 (11)

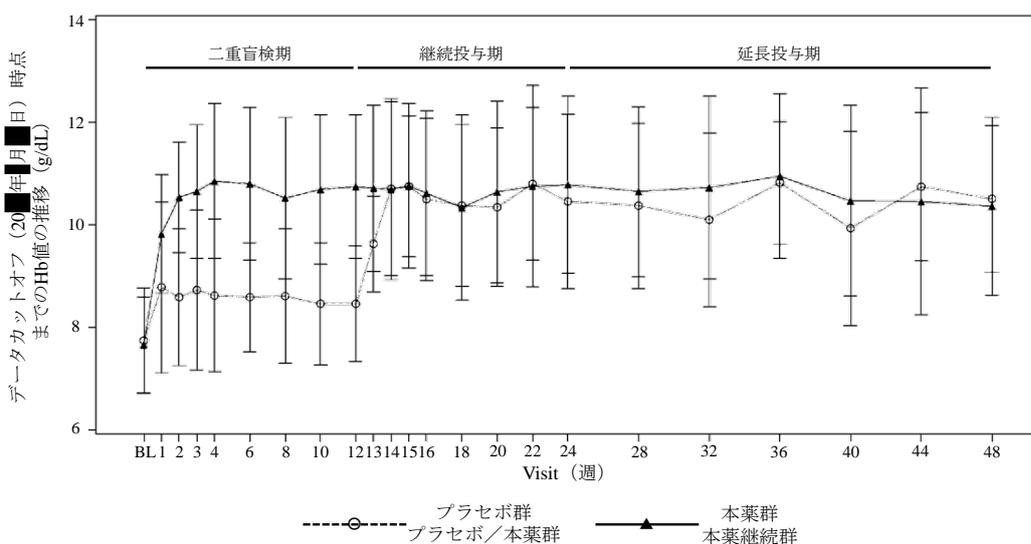
平均値±標準偏差 (例数)

機構は、一部の部分集団では症例数が限られており評価に限界はあるものの、いずれの部分集団においても、本薬群はプラセボ群に比べて Hb 値が高い傾向であったことから、検討したいずれの患者背景についても、その値や変動が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

7.R.1.3 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。

301 試験における投与開始 48 週後までの Hb 値の推移は図 2 のとおりであり、本薬継続群では、投与開始 12 週後時点で認められた Hb 値の改善効果が投与開始 48 週後時点まで維持された。プラセボ/本薬群でも、本薬に切り替えた投与開始 12 週後時点以降は Hb 値が増加し、その改善効果は投与開始 48 週後時点まで維持された。



本薬群 (本薬継続群) 評価例数	4238413540	38	35	26	3631353033	29	30	31	35	32	30	24	22	20	16
プラセボ群 (プラセボ/本薬群) 評価例数	2119191820	20	20	18	2017181720	17	16	16	16	16	13	13	11	9	10

図 2 Hb 値の推移
(平均値±標準偏差、Interim Efficacy Analysis Set)

機構は、301 試験の結果から、本薬の有効性は長期投与時においても維持されることが期待できると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討の結果、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・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、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、本薬の安全性は管理可能と考える。また、301 試験で検討された日本人症例数は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.2.1 301 試験における有害事象の発現状況について

申請者は、301 試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

301 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。なお、2023 年 3 月 31 日のデータカットオフ以降に、プラセボ／本薬群で死亡が 1 例⁵³⁾ (肺炎) に認められたが、肺炎の治験薬との因果関係は否定され、髄膜炎菌感染症は認められなかった。日本人集団での有害事象の発現状況については、症例数が限られており結果の解釈に限界があるものの、2 例以上に認められた有害事象はなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった (7.2.1 参照)。

また、301 試験で本薬が投与された集団における時期別の有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、有害事象の発現割合の経時的な増加は認められなかった。

表 47 時期別の有害事象の発現状況 (301 試験、安全性解析対象集団 2023 年 3 月 31 日データカットオフ)

	本薬投与開始からの期間					
	0～12 週 (84 例)	12～24 週 (81 例)	24～36 週 (79 例)	36～52 週 (69 例)	52 週～ (51 例)	全期間 (84 例)
全有害事象	72.6 (61)	71.6 (58)	45.6 (36)	50.7 (35)	64.7 (33)	95.2 (80)
全副作用	22.6 (19)	6.2 (5)	5.1 (4)	1.4 (1)	2.0 (1)	25.0 (21)
重篤な有害事象	9.5 (8)	6.2 (5)	1.3 (1)	7.2 (5)	7.8 (4)	20.2 (17)
重篤な副作用	2.4 (2)	0	0	0	0	2.4 (2)
投与中止に至った有害事象	4.8 (4)	1.2 (1)	0	0	0	6.0 (5)
投与中止に至った副作用	3.6 (3)	1.2 (1)	0	0	0	4.8 (4)
全期間で 10%以上に認められた有害事象						
COVID-19	3.6 (3)	2.5 (2)	10.1 (8)	5.8 (4)	13.7 (7)	28.6 (24)
発熱	3.6 (3)	9.9 (8)	2.5 (2)	5.8 (4)	11.8 (6)	22.6 (19)
頭痛	9.5 (8)	7.4 (6)	2.5 (2)	0	0	15.5 (13)
下痢	7.1 (6)	9.9 (8)	0	1.4 (1)	3.9 (2)	14.3 (12)
悪心	9.5 (8)	2.5 (2)	0	2.9 (2)	0	11.9 (10)
関節痛	6.0 (5)	1.2 (1)	0	4.3 (3)	3.9 (2)	10.7 (9)
疲労	3.6 (3)	3.7 (3)	2.5 (2)	1.4 (1)	2.0 (1)	10.7 (9)
全期間で 3 例以上に認められた副作用						
悪心	6.0 (5)	0	0	0	0	6.0 (5)
頭痛	3.6 (3)	0	0	0	0	3.6 (3)
肝機能異常	2.4 (2)	1.2 (1)	0	0	0	3.6 (3)
発熱	2.4 (2)	2.5 (2)	0	0	0	3.6 (3)

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合% (例数)

⁵³⁾ 53 歳男性日本人。ラブリズマブを併用。継続投与期で本薬 150 mg TID から投与開始し、18 週から 200 mg TID へ増量した。試験 325 日目に肺炎を発症し、347 日目に死亡。

機構は、301 試験の二重盲検期（12 週間）でのプラセボ群と本薬群における有害事象の発現状況、日本人特有の安全性上の懸念、本薬の長期投与に伴い有害事象の発現傾向に関する申請者の説明等を踏まえ、本薬の安全性について特段の懸念は示されていないと判断した。なお、注目すべき有害事象については、7.R.2.2 にて詳述する。

7.R.2.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として挙げられている、髄膜炎菌感染症及び肝酵素上昇について、以下のように判断した。

7.R.2.2.1 髄膜炎菌感染症

申請者は、髄膜炎菌感染症について、以下のように説明している。

本薬は補体 D 因子の機能を強力かつ選択的に阻害し、その結果として補体第二経路の活性化を阻害する。したがって、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害することから、髄膜炎菌感染症が発症しやすくなる可能性は否定できず、本薬の重要な潜在的リスクとして、髄膜炎菌感染症が挙げられる。また、本薬との併用投与が原則となる補体 C5 阻害剤も髄膜炎菌感染のリスクを有する。以上の理由より、注目すべき有害事象に髄膜炎菌感染症⁵⁴⁾を設定した。

本薬の影響による髄膜炎菌感染のリスクを踏まえ、海外第 II 相試験（ACH471-101 試験）及び 301 試験では、髄膜炎菌ワクチンの接種歴があること、又は髄膜炎菌ワクチンを接種することを選択基準としていた。その結果、これら 2 試験において、髄膜炎菌感染症は認められなかった。また、これまでに実施された又は実施中の本薬の臨床試験⁵⁵⁾（20 年 月 日時点）において、第 I 相試験ではワクチン接種に係る選択基準は設定されておらず、その他の試験では同様の選択基準が設定されていたものの、いずれの試験においても、髄膜炎菌感染症の発現は認められなかった。さらに、本薬は、補体古典経路、レクチン経路、終末補体経路に特異的な成分を阻害しないことから、本薬を補体 C5 阻害剤と併用投与したとしても、補体 C5 阻害剤単独使用時の髄膜炎菌感染リスクをさらに増加させることはないと考えられる。以上より、本薬の髄膜炎菌感染のリスクに対しては、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、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師と連携して使用されるよう添付文書で注意喚起すること、また、本薬投与開始前に髄膜炎菌ワクチンが接種されていることを確認するよう添付文書で注意喚起することが適切と考える。

一方、301 試験では、同じ莢膜形成細菌である肺炎球菌又はインフルエンザ菌についてはワクチン接種を必須としておらず、いずれかのワクチンの予防接種を受けていた被験者数は 86 例中 2 例であった。結果として、301 試験では、莢膜形成細菌（肺炎球菌及びインフルエンザ菌）感染症関連の有害事象は認められなかった。また、これまでに実施された又は実施中の本薬の臨床試験のうち、ワクチン接種を

⁵⁴⁾ MedDRA PT で「髄膜炎菌性菌血症」、「髄膜炎菌性髄膜炎」、「髄膜炎菌感染」、「髄膜炎菌性敗血症」、「髄膜炎菌性心臓炎」、「髄膜炎菌性脳炎」、「髄膜炎菌性心内膜炎」、「髄膜炎菌性心筋炎」、「髄膜炎菌性視神経炎」及び「髄膜炎菌性心膜炎」に該当する事象

⁵⁵⁾ 本薬の第 I 相試験（ACH471-001 試験、ACH471-002 試験、ACH471-005 試験、ACH471-006 試験、ACH471-009 試験、ACH471-010 試験、ACH471-011 試験、ACH471-012 試験、ACH471-013 試験、ACH471-014 試験、ACH471-016 試験、ACH471-017 試験、ALXN2040-HV-101 試験、ALXN2040-HV-102 試験、ALXN2040-HV-119 試験）、PNH 患者を対象とした第 II 相試験（ACH471-100 試験、ACH471-101 試験、ACH471-103 試験）、PNH 患者を対象とした第 III 相試験（301 試験、ALXN2040-PNH-303 試験）、C3 腎症又は免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎患者を対象とした第 II 相試験（ACH471-201 試験、ACH471-204 試験、ACH471-205 試験）、地図状萎縮患者を対象とした第 II 相試験（ALXN2040-GA-201 試験）

必須としていなかった臨床試験⁵⁶⁾ (20██年██月██日時点)においても、髄膜炎菌感染症以外の莢膜形成細菌感染症⁵⁷⁾の発現は認められなかった。本薬は、補体活性経路のうち古典経路、レクチン経路及び終末補体経路に特異的な成分を阻害せず、古典経路及びレクチン経路による感染症への免疫機能は維持できるため、本薬を投与しても肺炎球菌及びインフルエンザ菌への感染防御は維持できると考える。補体成分の欠損患者における感染症リスクをまとめた総説 (Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359-95) では、D因子欠損患者における主要な感染症リスクは髄膜炎菌感染症とされていることも踏まえ、莢膜形成細菌(肺炎球菌及びインフルエンザ菌)感染症のリスクについては、特段の注意喚起は不要であり、本薬投与前の肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種も不要と考える。

機構は以下のように考える。

臨床試験 (2023年3月31日カットオフデータ)において、髄膜炎菌感染症は認められていないものの、本薬の作用機序を踏まえると、本薬投与時には髄膜炎菌感染のリスクが懸念される。したがって、本薬は、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・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師と連携して使用される必要がある。また、本薬の投与に際しては、髄膜炎菌感染症に対する適切な対策を講じることが重要であることから、本薬投与前に髄膜炎菌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ワクチンを接種するよう、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。

髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌 (肺炎球菌及びインフルエンザ菌)については、申請者が説明した本薬の作用機序や301試験におけるワクチンの接種状況を踏まえると、本薬投与前の肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種を不要とする申請者の対応は妥当である。ただし、本薬が補体経路を阻害することを踏まえると、感染症について一定のリスクは有すると考えられることから、感染のリスク上昇について添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.2.2.2 肝酵素上昇

申請者は、肝酵素上昇について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象としたACH471-002試験 (6.2.3参照)で、本薬が500 mg BID又は800 mg BIDで投与された2例で、投与完了後にALT及びASTの増加が認められたことから、注目すべき有害事象に肝酵素上昇⁵⁸⁾を設定した。

301試験の2023年3月31日カットオフデータでは、肝酵素上昇は、二重盲検期でプラセボ群10.3% (3/29例)、本薬群14.0% (8/57例)に、継続投与期でプラセボ/本薬群11.1% (3/27例)、本薬継続群5.5% (3/55例)に、延長投与期でプラセボ/本薬群3.8% (1/26例)、本薬継続群1.9% (1/54例)に認められた (表48)。また、二重盲検期でALTが基準値上限の3倍を超えた被験者はプラセボ群3.4% (1/29例)、本薬群14.0% (8/57例)であり、本薬群でALTが基準値上限の3倍を超えた8例のうち、

⁵⁶⁾ 本薬の第I相試験 (ACH471-001試験、ACH471-002試験、ACH471-005試験、ACH471-006試験、ACH471-009試験、ACH471-010試験、ACH471-011試験、ACH471-012試験、ACH471-013試験、ACH471-014試験、ACH471-016試験、ACH471-017試験、ALXN2040-HV-101試験、ALXN2040-HV-102試験、ALXN2040-HV-119試験)、PNH患者を対象とした第III相試験 (301試験、ALXN2040-PNH-303試験)、地図状萎縮患者を対象とした第II相試験 (ALXN2040-GA-201試験)

⁵⁷⁾ MedDRA HLTで「ヘモフィルス感染」、PTで「レンサ球菌性肺炎」及び「B型インフルエンザ菌免疫」に該当する事象並びにPT名に「肺炎球菌」を含む事象

⁵⁸⁾ MedDRA SMQで「薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ (狭域)」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (狭域)」に該当する事象

5例は基準値上限の3倍超～5倍以下、1例は同5倍超～8倍以下、2例は同8倍超であった。以上より、添付文書において、本薬の投与開始前及び投与期間中も定期的に肝機能検査を行うよう注意喚起する。

表 48 301 試験におけるパート別の肝酵素上昇の内訳 (2023年3月31日カットオフデータ)

	二重盲検期		継続投与期		延長投与期	
	プラセボ群 (29例)	本薬群 (57例)	プラセボ/本 薬群 (27例)	本薬継続群 (55例)	プラセボ/本 薬群 (26例)	本薬継続群 (54例)
肝酵素上昇全体	10.3 (3)	14.0 (8)	11.1 (3)	5.5 (3)	3.8 (1)	1.9 (1)
肝酵素上昇の内訳						
ALT 増加	3.4 (1)	5.3 (3)	0	0	0	0
AST 増加	10.3 (3)	3.5 (2)	3.7 (1)	1.8 (1)	0	0
血中ビリルビン増加	0	3.5 (2)	0	1.8 (1)	0	1.9 (1)
肝機能異常	0	1.8 (1)	3.7 (1)	0	3.8 (1)	0
肝障害	0	1.8 (1)	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	1.8 (1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ 上昇	0	0	0	1.8 (1)	0	0
門脈拡張	0	0	0	1.8 (1)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	3.7 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合% (例数)

機構は、健康成人を対象とした ACH471-002 試験で ALT 及び AST の増加が認められ、301 試験においても肝酵素上昇や ALT の増加が認められたことを踏まえて、添付文書で本薬の投与開始前及び投与期間中も定期的に肝機能検査を実施するよう注意喚起するという申請者の対応は妥当と考える。

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、補体 C5 阻害剤が現在の標準治療である。補体 C5 阻害剤は血管内溶血を改善するが、上流の C3b のオプソニン化によって引き起こされる血管外溶血には効果が期待できない。補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH に対する治療薬として補体 C3 阻害剤であるペグセタコプランが承認されており、補体 C5 阻害剤から切り替えて使用されている。一方で、ペグセタコプランは単独投与では、補体経路の障害が上流のみとなるため、補体 C3 に対する抑制効果が不十分であった場合はその下流のカスケードが増幅し、より重篤なブレイクスルー溶血が懸念される (N Engl J Med 2022; 387: 160-6)。また、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌 (肺炎球菌及びインフルエンザ菌) 感染のリスクも懸念される。

本薬は補体 C3 活性に関与している補体 D 因子を阻害することにより、血管外溶血を抑制することが期待される。また、本薬は補体 C5 阻害剤に上乘せして使用されることから、補体経路の上流と下流の両方を阻害することができ、また、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌のリスクは低いと考える。補体 C5 阻害剤であるラブリズマブ又はエクリズマブで効果が不十分であった PNH 患者を対象に、ラブリズマブ又はエクリズマブと本薬の併用投与の有効性及び安全性を検討した 301 試験において、本薬のプラセボ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 (7.R.2 参照)。したがって、本薬は、ラブリズマブ又はエクリズマブで効果不十分な PNH 患者における新たな治療選択肢になると考える。

機構は以下のように考える。

補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH 患者を対象とした 301 試験において、プラセボに対する本薬の優越性が検証され (7.R.1 参照)、PNH に十分な知識を持ち、本薬のリスクを熟知している医師のもとで投

与されるのであれば、本薬の安全性は管理可能と考えられ（7.R.2 参照）、本薬で得られる有効性を考慮すれば、安全性は臨床的に許容可能と判断できる。したがって、本薬は補体 C5 阻害剤で効果が不十分な 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。

補体 C5 阻害剤であるラブリズマブ又はエクリズマブで効果が不十分であった PNH 患者を対象とし、ラブリズマブ又はエクリズマブに本薬を上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討した 301 試験において、本薬のプラセボに対する優越性が検証され、日本人集団の結果は全体集団と同様の傾向であった（7.R.1 参照）。また、本薬の安全性に大きな問題はなかった（7.R.2 参照）。本薬は、補体 C5 の終末補体経路の障害では制御できない血管外溶血に対して有効と考えられるため、本薬の効能・効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症における血管外溶血の抑制」とし、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で血管外溶血を認める患者に対して投与するよう、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。

301 試験では、補体 C5 阻害剤であるラブリズマブ又はエクリズマブで効果が不十分であった PNH 患者を対象とし、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、日本人においても本薬が有効であることが示唆された（7.R.1 参照）。また、本薬群でプラセボ群と比べて大きな安全性上の問題は認めておらず、PNH に十分な知識を持ち、本薬のリスクを熟知している医師のもとで投与されるのであれば、本薬の安全性は管理可能である（7.R.2 参照）。申請者は、本薬の効能・効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症における血管外溶血の抑制」とし、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で血管外溶血を認める場合に投与することを、添付文書の効能又は効果に関連する注意に記載すると説明しているが、301 試験の対象患者は補体 C5 阻害剤を投与しても十分な効果が得られない貧血状態（Hb 値が 9.5 g/dL 以下）の PNH 患者であり、血管外溶血が認められている患者とは限られていない。また、301 試験の主要評価項目は「投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量」であり、血管外溶血に対する効果のみを評価する評価項目ではない。臨床現場において「血管外溶血」の診断・評価方法に関する統一された定義は確立していないことも踏まえると、効能・効果に「血管外溶血」と表記することは適切ではない。さらに、効能・効果に関連する注意の記載については、ラブリズマブ又はエクリズマブのような個別の薬剤名ではなく、作用機序を反映したより一般的な表記である補体 C5 阻害剤等とすることが適切である。

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、効能又は効果に関する注意で「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、補体 C5 阻害剤と併用して投与すること」と規定することが適切である。

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。

301 試験では、本薬の開始用量について、試験開始時は、150 mg TID を基本とするものの、ALT 又は直接ビリルビンのスクリーニング値が ULN の 1.5 倍超の患者では、100 mg TID で投与を開始するとしていたが、PNH 患者又は C3G 及び IC-MPGN 患者を対象とした複数の海外第 II 相試験（ACH471-101 試験、ACH471-103 試験、ACH471-204 試験及び ACH471-205 試験）の結果に基づき、試験実施中に 150 mg

TID のみに変更した⁴⁸⁾。また、効果不十分な場合は治験担当医の判断で 200 mg TID まで増量可とした。開始用量の変更前に本薬 100 mg TID で投与開始した被験者は 3 例のみであった。データカットオフ時点 (20 年 月 日) で 200 mg TID への増量は 68.8% (55/80 例) で行われ、増量前と比較して増量 2 週間後に Hb 値が 1.0 g/dL 以上増加した割合は 19.0% (8/42 例) であった。安全性について、150 mg TID 及び 200 mg TID のいずれの用量でも良好な忍容性を示し、用量間で有害事象の発現状況に差は認められなかった (表 49)。

表 49 用量別の有害事象の発現状況 (101 試験及び 301 試験)

	100 mg TID (13 例)	150 mg TID (91 例)	200 mg TID (63 例)	合計 (92 例)
平均投与期間	189.2 日	149.7 日	298.3 日	379.1 日
全有害事象	92.3 (12)	74.7 (68)	81.0 (51)	91.3 (84)
全副作用	30.8 (4)	22.0 (20)	7.9 (5)	26.1 (24)
重篤な有害事象	15.4 (2)	9.9 (9)	19.0 (12)	22.8 (21)
重篤な副作用	7.7 (1)	2.2 (2)	0	3.3 (3)
中止に至った有害事象	7.7 (1)	3.3 (3)	1.6 (1)	5.4 (5)
中止に至った副作用	0	3.3 (3)	1.6 (1)	4.3 (4)
肝酵素上昇	30.8 (4)	14.3 (13)	7.9 (5)	21.7 (20)
髄膜炎菌感染症	0	0	0	0

発現割合% (例数)

以上より、本薬の通常の用法・用量は、ラブリズマブ又はエクリズマブとの併用において、1 回 150 mg TID 経口投与とし、効果不十分な場合は 1 回 200 mg TID への増量も可能とすることが適切と考える。

機構は以下のように考える。

301 試験において補体 C5 阻害剤への上乗せ投与の有効性は示され (7.R.1 参照)、PNH に十分な知識を持ち、本薬のリスクを熟知している医師のもとで投与されるのであれば、本薬の安全性は管理可能である (7.R.2 参照)。また、301 試験の本薬群では 3 例を除き 150 mg TID で投与開始され、約 7 割の被験者で 200 mg TID へ増量され、増量後に約 2 割の被験者で Hb 値が 1.0 g/dL 以上増加し、101 試験及び 301 試験の併合解析で用量間で安全性に違いはなかった。以上を踏まえると、301 試験における変更後の本薬の用法・用量と同様に、通常の用法・用量を 150 mg TID の経口投与とし、効果不十分な場合に 1 回 200 mg TID に増量できるとすることは妥当である。

7.R.5.2 本薬の投与を中止する場合の対応について

申請者は、本薬の投与を中止する場合の対応について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象とした ACH471-002 試験 (6.2.3 参照) において、本薬 500 mg BID 又は 800 mg BID が投与された 2 例で、本薬を漸減せずに中止した後に ALT 及び AST の増加が認められた。そこで、301 試験では、本薬の投与を中止する場合、6 日間かけて減量 (1 回 100 mg を 1 日 3 回 3 日間、その後 1 回 50 mg を 1 日 3 回 3 日間投与) することとした。その結果、301 試験において当該中止方法の良好な安全性が確認されたことから、本薬の投与を中止する場合は、301 試験と同様に、最低 6 日間かけて減量 (1 回 100 mg を 1 日 3 回 3 日間、その後 1 回 50 mg を 1 日 3 回 3 日間投与) するよう注意喚起することが適切と考える。また、漸減中は溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うよう、併せて注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与を中止する場合の対応について、本薬の高用量投与後の投与中止で安全性上の懸念が示され、301 試験において投与中止する際は漸減して投与中止して安全性に大きな問題がなかったことを踏まえると、301 試験に即して、最低 6 日間かけて漸減した上で中止するよう添付文書で注意喚起することは妥当である。また、漸減中は溶血のリスクが懸念されることから、溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うよう注意喚起することは妥当である。

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 50 のとおりに全症例を対象にした一般使用成績調査を計画している。

表 50 一般使用成績調査計画 (案)

目的	本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集する
実施方法	全例調査方式
調査予定症例数	50 例
調査期間	承認日～7 年間
登録期間	承認日～5 年もしくは登録症例数が 50 例に到達するまでのいずれか早い時点
観察期間	24 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景：年齢、性別、本薬の使用理由、髄膜炎菌感染症既往歴、PNH の診断日、血管外溶血所見、本薬に関する治験参加歴、既往歴、合併疾患等 ・ワクチン接種状況：ワクチン接種歴（髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチン） ・PNH 治療のための前治療、輸血（輸血日、回数、単位数）及び他の併用治療 ・本薬の投与状況：投与日、用法・用量（変更又は中止した場合はその理由） ・有効性：LDH の変化、Hb 値の変化、QOL の変化、輸血単位数の変化 ・臨床検査：AST、ALT、LDH、ビリルビン等 ・有害事象：発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等

機構は、301 試験において本薬が投与された日本人 PNH 患者は限られており、本薬の安全性に係る検討が十分とは言えないことから、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。なお、観察期間を含めた調査計画の詳細については、今後検討が必要と考える。

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）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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。本品目は発作性夜間ヘモグロビン尿症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ている。

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 11 月 27 日

申請品目

[販 売 名] ボイデヤ錠 50 mg
[一 般 名] ダニコパン
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 19 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

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。他に、専門委員より、301 試験における本薬の有効性について、以下の意見が出された。

- 301 試験に組み入れられた日本人被験者は極めて限られているため、301 試験の日本人集団における有効性について、有効性解析の対象となった追加解析①（20■■年■■月■■日データカットオフ）後に得られたデータも含めて確認すべきである。
- 母集団薬物動態解析において、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆されたこと（審査報告 (1) 6.2.14 参照）を踏まえ、301 試験において、体重が本薬の有効性に影響を及ぼしていないか確認すべきである。

申請者は、301 試験に組み入れられた全ての日本人被験者における有効性及び体重別の有効性について以下のように説明した。

301 試験の日本人集団における有効性について、利用可能な最新のデータ（2023 年 3 月 31 日データカットオフ）での「投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量」は表 51 のとおりであり、追加解析①における全体集団での結果（表 41）と大きく異なる傾向は認められなかった。したがって、最新のデータを踏まえても、日本人 PNH 患者において本薬の有効性は期待できると考える。

表 51 投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL)
(二重盲検期：2023 年 3 月 31 日データカットオフ)

	日本人集団	
	プラセボ群	本薬群
ベースラインの Hb 値	8.20±0.71 (4)	6.84±1.04 (8)
12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量	0.28±0.69 (4)	2.61±2.20 (8)

平均値±標準偏差（評価例数）

また、301 試験における体重別の「投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量」は表 52 のとおりであり、いずれの体重区分においても、プラセボ群と比べ本薬群で高い傾向が認められた。したがって、患者の体重が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 52 体重別の投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL)
(二重盲検期：Interim Efficacy Analysis Set)

		プラセボ群	本薬群
体重	60 kg 以下	0.49±0.62 (7)	3.01±1.33 (8)
	60 kg 超	0.73±1.05 (13)	3.19±1.28 (28)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。

301 試験の最新のデータに基づいた有効性の解析結果においても、全体集団と日本人集団で異なる傾向は認められていないことから、日本人 PNH 患者における本薬の有効性に関する判断に変更等はない。また、投与 12 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量に体重別で差異が認められなかったことを踏まえると、患者の体重が本薬の有効性に臨床的意義がある差を生じさせる可能性は低い。

以上の本薬の有効性に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」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、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、申請者は適切に対応した。

[警告]

- 1 本剤は補体経路を障害するため、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、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 髄膜炎菌ワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合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 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、当該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まわ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・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)の「6.R.2 投与タイミングについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。また、効能・効果に関連する注意及び用法・用量に関連する注意の項で以下のとおり注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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、補体(C5)阻害剤と併用して投与すること。
2. 本剤は、補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害すると考えられるため、髄膜炎菌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、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合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週間前までにワクチンを接種すること。

[用法・用量]

通常、成人には、補体(C5)阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回150mgを1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回200mgまで増量することができる。

[用法・用量に関連する注意]

1. ラブリズマブ(遺伝子組換え)及びエクリズマブ(遺伝子組換え)以外の補体(C5)阻害剤と併用したときの有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
2. 本剤を漸減せずに中止した場合に肝機能障害があらわれるおそれがあるため、本剤の投与を中止する場合は、最低6日間かけて漸減すること。漸減する際は、1回100mgを1日3回3日間、その後1回50mgを1日3回3日間投与してから投与を中止すること。なお、本剤の漸減・中止は、原則、補体(C5)阻害剤の併用投与下で行うこと。
3. 本剤の漸減及び中止により重篤な溶血があらわれるおそれがあるため、漸減期間中は溶血及びそれに付随する症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、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、専門協議における議論等を踏まえ、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 53 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、並びに表 54 及び表 55 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 53 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
・なし	<ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎菌感染症 感染症（髄膜炎菌感染症以外） 肝機能障害 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 54 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 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と提供 患者向け資材の作成と提供

表 55 一般使用成績調査計画（案）

目的	本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集する
実施方法	全例調査方式
調査予定症例数	50 例
調査期間	承認日～7 年間
登録期間	承認日～5 年もしくは登録症例数が 50 例に到達するまでのいずれか早い時点
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景：年齢、性別、本薬の使用理由、髄膜炎菌感染症既往歴、PNH の診断日、血管外溶血所見、本薬に関する治験参加歴、既往歴、合併疾患等 ワクチン接種状況：ワクチン接種歴（髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチン） PNH 治療のための前治療、輸血（輸血日、回数、単位数）及び他の併用治療 本薬の投与状況：投与日、用法・用量（変更又は中止した場合はその理由） 有効性：LDH の変化、Hb 値の変化、QOL の変化、輸血単位数の変化 臨床検査：AST、ALT、LDH、ビリルビン等 有害事象：発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等

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
29	表 32	$C_{max, ss}$ (ng/mL) 150 mg 1 日 3 回 全体集団 588 ± 172	$C_{max, ss}$ (ng/mL) 150 mg 1 日 3 回 全体集団 558 ± 172
31	20	150 mg 投与時でそれぞれ $8,280 \pm 2,290$ 、 $8,640 \pm 3,050$ 及び $8,640 \pm 2,410$ ng·h/mL、200 mg 投与時でそれぞれ $10,300 \pm 2,850$ 、 $10,700 \pm 3,790$ 及び $10,800 \pm 2,990$ ng·h/mL と推定され、	150 mg 投与時でそれぞれ $8,210 \pm 2,270$ 、 $8,580 \pm 3,010$ 及び $8,590 \pm 2,380$ ng·h/mL、200 mg 投与時でそれぞれ $10,200 \pm 2,820$ 、 $10,700 \pm 3,750$ 及び $10,700 \pm 2,960$ ng·h/mL と推定され、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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、補体（C5）阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回 150 mg を1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回 200 mg まで増量することができる。

[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
APH	alternative pathway hemolysis	補体第二経路溶血活性
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 versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{tau}	AUC from time of administration to the end of the dosing interval	投与間隔における AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BL	Base line	ベースライン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C3G	Complement 3 glomerulopathy	C3 腎症
CC ₅₀	50% Cytotoxic concentration	50%細胞毒性濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
FXR	Farnesyl X nuclear receptor	ファルネシル X 核内受容体
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）
IC-MPGN	Immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数

LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤毒素排出
MDR3	Multidrug resistance protein 3	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent to treat	—
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRP3	Multidrug resistance protein 3	—
MRP4	Multidrug resistance protein 4	—
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MT ₁	Melatonin receptor subtype 1	メラトニン受容体サブタイプ 1
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NTCP	Sodium taurocholate co-transporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
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
PAR	Proven acceptable range	立証された許容範囲
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PTP	Press through packaging	—
Q/F	apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
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
S9	—	肝臓ホモジネート 9000 g 上清
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TID	Three times daily	1 日 3 回
T _{lag}	lag-time	遅滞時間
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
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
Vc/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントのみかけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントのみかけの分布容積
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
薬物相互作用ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」 (平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号)
本剤	—	ボイデヤ錠 50 mg
本薬	—	ダニコパン