**2023年8月改訂(第6版、用量変更)
*2023年6月改訂(第5版)

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

ソリリス®点滴静注300mg

SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

日本標準商品分類番号
876399

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：30ヵ月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年6月

1. 警告

1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1参照]

1.1.1 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。

1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 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。

1.1.4 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、髄膜炎菌感染症に関連する副作用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。

1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	成分		1バイアル(ストッパー付)30mL中の分量
ソリリス点滴静注300mg	有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え)	300mg
	添加剤	塩化ナトリウム	263.1mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8mg
		リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4mg
		ポリソルベート80	6.6mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分(アルブミン)及びウシの胎仔由来成分(血清)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ソリリス点滴静注300mg
性状	無色澄明な液
pH	pH6.8～7.2
浸透圧比(生理食塩液対比)	約1(日局生理食塩液により希釈後(5mg/mL))

4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
○全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)
○視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。

5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。

5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。

5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。

5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、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、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

*5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※)の患者に使用すること。

※)「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)を参考にすること。

5.8 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状

の管理が困難な患者
・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

5.12 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※)の患者に使用すること。

※)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

**6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18歳以上	1回900mgを 週1回で計4回	初回投与4週間後から 1回1200mgを2週に1回
18歳未満		
40kg以上	1回900mgを 週1回で計4回	初回投与4週間後から 1回1200mgを2週に1回
30kg以上 40kg未満	1回600mgを 週1回で計2回	初回投与2週間後から 1回900mgを2週に1回
20kg以上 30kg未満	1回600mgを 週1回で計2回	初回投与2週間後から 1回600mgを2週に1回
10kg以上 20kg未満	1回600mgを 週1回で計1回	初回投与1週間後から 1回300mgを2週に1回
5kg以上 10kg未満	1回300mgを 週1回で計1回	初回投与1週間後から 1回300mgを3週に1回

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回900mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回1200mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.2 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

7.3 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

**7.8 血液浄化療法（透析を除く）により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれること、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム内の胎児性Fc受容体（FcRn）のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。[10.2参照]

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法	300mg	1回につき300mg	施行後60分以内
	600mg以上	1回につき600mg	
新鮮凍結血漿輸注	300mg以上	1回につき300mg	施行60分前
免疫グロブリン大量静注療法	600mg以下	1回につき300mg	施行直後
	900mg以上	1回につき600mg	

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、血管内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こと。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

9.7.1 小児等を対象とした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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児を対象とした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。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

**9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした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。ECU-MG-303試験は、6歳以上18歳未満を対象として実施したが、12歳未満の患者は組み入れられなかった。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

**10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 人免疫グロブリン製剤 （ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等） [7.8参照]	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある[1)2)3)]。
エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。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。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。[1.1、5.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。[5.1、9.1.2参照]

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

**11.2 その他の副作用

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
血液	−	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害	−	耳鳴	−	回転性めまい、耳痛
眼	−	−	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	−
胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	−	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	−	−	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎膿瘍、アデノウイルス結膜炎、股部白癬、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
臨床検査	−	−	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	−	−	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	−	−	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	−	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
生殖系	−	−	陰嚢障害、希発月経	膣出血
呼吸器	−	−	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
** 皮膚	−	湿疹、発疹	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	−	−	−	季節性アレルギー
精神系	−	−	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
血管・心臓	−	−	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	−	−	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎疝痛
傷害	−	−	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
その他	−	−	皮膚乳頭腫	−

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301、ECU-MG-302及びECU-MG-303における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。

14.1.2 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。）

14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）

14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。

14.2.2 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた[4]。

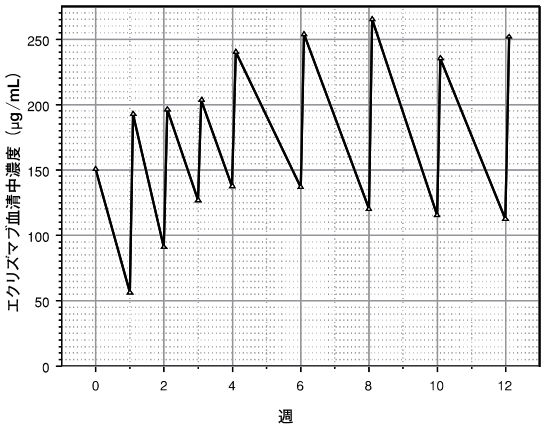
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国内第III相試験 C07-001（AEGIS study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93μg/mLであった[5]。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移
血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

16.1.2 海外第III相試験 C04-001（TRIUMPH study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（43例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81μg/mL、投与4週時113.5±8.70μg/mL、投与6週時104.3±8.65μg/mL、投与12週時96.5±9.38μg/mL、投与26週時101.8±10.84μg/mLであった（n=40～42）。

16.1.3 海外第III相試験 C04-002（SHEPHERD study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（97例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00μg/mL、投与4週時104.5±5.08μg/mL、投与6週時100.6±5.77μg/mL、投与12週時92.6±5.36μg/mL、投与26週時98.4±6.63μg/mL、投与52週時110.3±8.92μg/mLであった（n=92～96）。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.4 国内第II相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度（μg/mL）	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg[a)]	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は

300mgである。

16.1.5 海外第II相試験 C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者(17例)に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3±47.1μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8μg/mL、投与26週時194.8±83.1μg/mLであった(n=13～16)。

16.1.6 海外第II相試験 C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者(20例)に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7±48.9μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3μg/mL、投与26週時276.8±101.0μg/mLであった(n=18～20)。

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.7 第III相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者(62例(日本人患者3例を含む))に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は336±112μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135μg/mL、投与26週時341±172μg/mLであった(n=57～61)。日本人患者(3例)の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内であった。

**16.1.8 第III相国際共同試験 ECU-MG-303

12～17歳で体重30kg以上の全身型重症筋無力症患者(11例(日本人患者3例を含む))に体重に基づき本剤600mg又は900mgを週1回で計2又は4回、その1週間後から本剤900mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は523±213μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時484±111μg/mL、投与26週時434±172μg/mLであった(n=9～11)。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

16.1.9 第III相国際共同試験ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者(95例(日本人患者9例を含む))に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は359±103μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169μg/mL、投与48週時420±218μg/mLであった(n=65～94)。日本人患者(9例)の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。[5.1参照]

17.1.1 国内第II相試験 C07-001 (AEGIS study)

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン(PNHタイプIII)の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した。ベースラインのLDH(中央値[最小値、最大値])は1,814.0U/L[627.8U/L、3,642.5U/L]、投与12週目のLDHは244.0U/L[187.0U/L、2,715.0U/L]であり、LDHの低下が認められた(p<0.0001、Wilcoxonの符号付順位検定)[5]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で93.1%(27/29例)であった。主な副作用は、頭痛(51.7%)、鼻咽頭炎(37.9%)、悪心(20.7%)であった。

17.1.2 海外第III相試験 C04-001 (TRIUMPH study)

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン(PNHタイプIII)の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤600mg又はプラセボを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した。Hb安定化※)はプラセボ群で0.0%(0/44例)及び本剤群で48.8%(21/43例)の患者で達成された(p<0.001、Fisherの正確検定)。また、濃厚赤血球輸血単位数(中央値[最小値、最大値])は、プラセボ群で10単位[2単位、21単位]、本剤群で0単位[0単位、16単位]であった(p<0.001、Wilcoxonの順位和検定)[7]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8%(24/43例)であった。主な副作用は、頭痛(32.6%)、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染(各4.7%)であった。

※) 各患者において、観察期間中(定義)における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後14日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験(C11-005J)の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌b型ワクチンの接種下で実施された。[5.1参照]

17.1.3 国内第II相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数(×10⁴/μL)		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0～41.0	23.7	19.1～31.1
6歳	18.9kg	600mg[a)]	13.0～35.0	36.2	24.1～41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1～36.2	25.9	23.6～27.8

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

副作用は認められなかった。

17.1.4 海外第II相試験 C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数(平均値±標準偏差)は、ベースライン時10.9±3.2×10⁴/μLから投与26週時21.0±6.8×10⁴/μLに増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値[95%信頼区間]は7.3×10⁴/μL[4.0×10⁴/μL, 10.5×10⁴/μL]であった。

副作用発現頻度は、58.8%(10/17例)であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐(各11.8%)であった。

17.1.5 海外第II相試験 C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベントフリー※1)を達成した患者割合は80%(16/20例)であった。

副作用発現頻度は、30.0%(6/20例)であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症(各10.0%)であった。

17.1.6 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例(生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例)を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化※2)を達成した患者割合は、12歳未満93.3%(14/15例)、12歳以上73.3%(11/

15例)であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー※1)を達成した患者割合は、12歳未満73%(11/15例)、12歳以上60%(9/15例)であった。

有害事象発現頻度は、73.3%(22/30例)であった。主な有害事象は、発熱(30%)、下痢(27%)、嘔吐、咳嗽(各23%)、上気道感染(20%)であった。

※1)ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義

※2)2回以上の連続した測定で血小板数が$15.0\times10^4/\mu L$以上が4週間以上持続した場合と定義

〈全身型重症筋無力症〉

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。[5.1参照]

17.1.7 第III相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者125例(日本人患者11例を含む)を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	MG-ADL総スコア[a]			臨床的イベント[b]	Worst-Rank解析[c]	
	ベースライン	投与26週	変化量	レスキュー治療	順位[d]	群間比較[e]
プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0 (5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.8±4.38(63)	-16.6 [-28.90, -4.23] p=0.0089
本剤群	10.3±3.06(56) 10.0(5, 18)	5.6±4.11(56) 5.5(0, 15)	-4.7±4.20(56) -4.5(-15, 4)	95.7±71.50(6) 99.5(1, 174)	54.2±4.42(62)	

a) 上段：平均値±標準偏差(評価例数)、下段：中央値(最小値, 最大値)、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象

b) イベントまでの期間(日)、上段：平均値±標準偏差(該当例数)、下段：中央値(最小値, 最大値)

c) [1]レスキュー治療を受けた患者集団(レスキュー治療実施日までの日数が短い順)、[2]レスキュー治療を必要としなかった患者(投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(LOCF)に基づく改善が小さい順)の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類(クラス2a又は3a／4a／2b又は3b／4b)を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析

d) 順位の調整平均値±標準誤差(共分散分析モデルに基づく)(評価例数)

e) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更したWorst-Rank解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた[8)]。

	MG-ADL総スコア[a]			臨床的イベント[b]		Worst-Rank解析[c]	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止[d]	順位[e]	群間比較[f]
プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0(5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	0	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.2±4.41(63)	-15.4 [-27.80, -2.92] p=0.0160
本剤群	10.2±2.98(55) 10.0(5, 18)	5.6±4.02(55) 5.0(0, 15)	-4.7±4.23(55) -4.5(-15, 4)	127.0(1) 127(127, 127)	80.7±76.64(6) 58.0(1, 174)	54.8±4.46(62)	

a) 上段：平均値±標準偏差(評価例数)、下段：中央値(最小値, 最大値)、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象

b) イベントまでの期間(日)、上段：平均値±標準偏差(該当例数)、下段：中央値(最小値, 最大値)

c) [1]投与26週までに死亡した患者集団(死亡した日までの日数が短い順)、[2]MGクリーゼを発現した患者集団(MGクリーゼ発現までの日数が短い順)、[3]レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団(レスキュー治療実施日又は中止日(両方のイベントがある場合には早く発現した方)までの日数が短い順)、[4]レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団(投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(LOCF)に基づく改善が小さい順)の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団

e) 順位の調整平均値±標準誤差(共分散分析モデルに基づく)(評価例数)

f) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.1%(41/62例)であった。主な副作用は、悪心、上気道感染(各12.9%)、下痢(11.3%)であった。

17.1.8 第III相国際共同試験(長期投与試験)ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった[9)]。

	プラセボ－本剤集団			本剤－本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン(ECU-MG-301試験)	60	9.9±2.60	—	56	10.3±3.03	—
1週	60	6.0±3.85	-3.9±3.75	55	5.3±3.94	-5.0±4.07
4週	60	5.1±3.74	-4.8±3.73	55	5.5±3.81	-4.9±4.05
12週	60	5.2±3.25	-4.7±3.39	53	5.3±3.50	-4.8±3.38
26週	55	4.7±3.20	-4.9±3.20	49	5.1±3.77	-5.2±3.77
40週	31	3.8±2.76	-5.7±3.55	29	5.2±4.22	-5.1±4.65
52週	20	4.3±3.06	-5.3±3.24	20	5.8±3.75	-4.4±3.53
最終評価時(LOCF)	60	5.2±3.97	-4.7±4.24	56	6.1±4.36	-4.3±4.11

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、55.6%(65/117例)であり、主な副作用は、頭痛(12.0%)、下痢(8.5%)、上気道感染(7.7%)、鼻咽頭炎(6.8%)であった。

****17.1.9 第III相国際共同試験ECU-MG-303**

6歳以上18歳未満の全身型重症筋無力症患者を対象に、本剤600～900mgを週1回で計1、2又は4回、その1週間後から本剤300～1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与する非盲検非対照試験を実施した[10)]。組み入れられた12歳以上の患者11例(日本人患者3例を含む)における、主要評価項目であるQMG総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、主要解析とした投与12週時のベースラインからの変化量について統計学的に有意な改善が認められた。

	評価例数	QMG総スコア[a]	QMG総スコアのベースラインからの変化量	
			最小二乗平均(SEM[b])	95%信頼区間
ベースライン	11	16.7±5.64	—	—
12週	11	11.5±5.01	-5.2(1.2)[c]	-7.81, -2.57
26週[d]	10	9.5±2. 59	-5.8(1.2)	-8.40, -3.13

a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値の標準誤差
c) p=0.0009、ベースライン時点のQMG総スコア及び時点を共変量とした反復測定混合効果モデル(被験者内相関構造:Compound Symmetry)に基づく制限付き最尤法のp値を示し、最小二乗平均が0に等しいかどうかを検定した。
d) 欧州申請時の主要解析における評価時点として規定された。

52週データカットオフ日※)までの副作用発現頻度は、45.5%(5/11例)であり、発現した副作用は、発疹(18.2%)、湿疹、頭痛、注射部位内出血、白血球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好中球減少症、四肢痛及び扁桃周囲膿瘍(各9.1%)であった。

※) 2022年6月1日

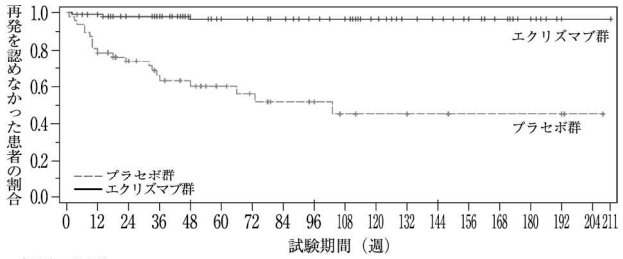
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。[5.1参照]

17.1.10 第III相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※)143例(日本人患者14例を含む)を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静脈内投与し、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である独立評価委員会により判定された初回再発までの期間は次図のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められた(p<0.0001)[a)]。ハザード比[95%信頼区間][b)c)]は0.058[0.017, 0.197]であった。

a) 層別ログランク検定に基づく
b) 層別Cox比例ハザードモデルに基づく
c) Wald信頼区間



各時点の患者数:

プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	1
エクリズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2	1

副作用発現頻度は、本剤投与群で63.5%(61/96例)であった。主な副作用は、上気道感染11.5%(11例)、悪心10.4%(10例)、頭痛8.3%(8例)、浮動性めまい7.3%(7例)であった[6)]。

17.1.11 第III相国際共同試験(長期投与試験)ECU-NMO-302

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、年間あたりの再発回数の推移は下表のとおりであった。

	評価例数	過去の年間あたりの再発回数[a)]	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量
プラセボ-本剤集団	25	2.405±1.2526 1.923(1.442, 2.885)	0.237±0.6067 0.000(0.000, 0.000)	-2.168±1.4830 -1.923(-2.446, -1.442)
本剤-本剤集団	14	2.029±0.9563 1.923(1.442, 2.404)	0.198±0.4206 0.000(0.000, 0.296)	-1.831±0.7522 -1.923(-2.404, -1.442)
全体集団	39	2.270±1.1564 1.923(1.442, 2.885)	0.223±0.5416 0.000(0.000, 0.000)	-2.047±1.2686 -1.923(-2.446, -1.442)

上段:平均値±標準偏差、下段:中央値(第1四分位点、第3四分位点)

a) ECU-NMO-301試験の治験薬投与前24カ月の年間再発回数

副作用発現頻度は69.2%(27/39例)であり、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8%(各5例)であった[11)]。

※) 2006年の診断基準[12)]に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準[13)]に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エクリズマブは、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制する。

18.2 その他

18.2.1 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した[14)]。

18.2.2 本剤のヒトC5に対する解離定数(平均値±標準偏差)は46±1.6pmol/L(25℃)、120±5.5pmol/L(37℃)であった[15)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:

エクリズマブ(遺伝子組換え)
Eculizumab(Genetical Recombination)(JAN)

本質:

エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5α鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ2鎖)からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫(NS0)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量:約145,235)である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

21.2 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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

21.3 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、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。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.5 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、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。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.7 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）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。

22. 包装

30mL［1バイアル］

**23. 主要文献

1）Jin F, et al. Hum Immunol, 2005; 66(4): 403-410.
2）Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008; 84(5): 548-558.
3）Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011; 16(2): 84-91.
4）社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）
5）Kanakura Y, et al. Int J Hematol, 2011; 93: 36-46
6）社内資料：第III相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-NMO-301試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4及び2.7.6.1）
7）Hillmen P, et al. N Engl J Med, 2006; 355: 1233-1243
8）社内資料：第III相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-MG-301試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2）
9）社内資料：第III相ECU-MG-301継続試験（ECU-MG-302試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3）
10）社内資料：第III相ECU-MG-303試験（2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1）
11）社内資料：第III相ECU-NMO-301継続試験（ECU-NMO-302試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
12）Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
13）Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6(9): 805-815
14）社内資料：溶血性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
15）社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN

添付文書は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年9月改訂（第3版）
＊2023年4月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

承認番号	30500AMX00117000
販売開始	2023年9月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

補体（C3）阻害剤
ペグセタコプラン皮下注製剤
エムパベリ®皮下注1080mg
EMPAVELI® for Subcutaneous Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
1.1 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.2、11.1.1、11.1.2参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 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。

1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.2参照］

2.2 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.1参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.3参照］

3. 組成・性状
3.1 組成
1バイアル（20mL）中

販売名	エムパベリ皮下注1080mg	
有効成分	ペグセタコプラン	1080mg
添加剤	ソルビトール	820mg
	氷酢酸	7.7mg
	酢酸ナトリウム三水和物	9.8mg
	注射用水	適量

3.2 製剤の性状

販売名	エムパベリ皮下注1080mg
剤形	注射剤（バイアル）
外観	無色～微黄色澄明な液
pH	約5.0
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果
発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。

5.2 本剤は、補体C3及びC3bに結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにそれらのワクチンを接種すること。［1.1、11.1.1、11.1.2、17.1.1参照］

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

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える際は、補体（C5）阻害剤中止による溶血を抑えるため、本剤投与開始後4週間は補体（C5）阻害剤を併用すること。

7.2 投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに本剤を投与し、その後はあらかじめ定めた投与日に投与すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤を中止した場合に重篤な溶血があらわれるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、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こと。

8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者
髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠カニクイザルに本剤28mg/kg/日（ヒトの定常状態におけるC_{max}の2.5倍）を皮下投与したとき、流産及び死産が増加した。サルで胎児への移行が認められている[1)]。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルで乳汁移行が認められている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、2.2、5.2参照]

11.1.2 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心･嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。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。[1.1、2.1、5.2参照]

11.1.3 過敏症（2.5%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。[2.3参照]

11.2 その他の副作用

器官別大分類	10%以上	5-10%	5%未満
胃腸障害			下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位反応	注射部位疼痛、注射部位内出血
免疫系障害			過敏症[注]

注）紅斑、機械性蕁麻疹、そう痒症

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

凝固検査パネルにシリカ試薬を使用すると、本剤との間に干渉作用が生じ、見かけ上、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が延長するおそれがある。凝固検査パネルにはシリカ試薬を使用しないこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入部位は、腹部、大腿部、臀部、上腕部とし、順次変更すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.2 注入部位が2ヵ所の場合は、注入部位の間隔を8cm以上あけること。

14.2.3 シリンジポンプを用いて、約15～30分（注入部位が2ヵ所の場合）又は約30～60分（注入部位が1ヵ所の場合）かけて注入すること。シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内（2～8℃）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[2)]。[17.3.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床最大用量投与時の0.06倍及び1.27倍の曝露量で、全身の器官･組織のマクロファージの空胞化、脳脈絡叢及び滑膜の上皮細胞の空胞化、並びに腎臓の尿細管変性が認められた。これらの空胞化形成は、長鎖ポリエチレングリコール（PEG）の蓄積に関連した変化と考えられ、回復性があり機能障害は認められなかった。また、腎臓の尿細管変性について、腎機能障害の徴候は認められず、臨床的意義及び機能的影響は不明である[3),4)]。

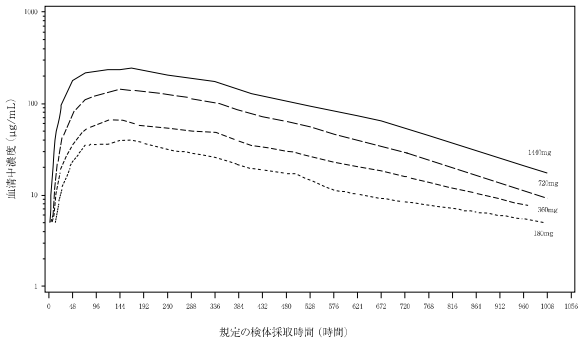
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者16例に本剤180～1440mg[注)]を単回皮下投与したときのペグセタコプランの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、曝露量は概ね用量比例的に増加した[5)]。

単回皮下投与時の血清中濃度推移（健康成人）



定量限界未満の値（<5μg/mL）は5μg/mLとした。

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

本剤の用量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	T_{max}[a)]（h）	AUC_{0-inf}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$[a)]（h）	CL/F（mL/h）	V_z/F（L）
180	4	40（11.6）	144（120，168）	18,380（8.9）	240.9（211，268）	9.8（9.5）	3.38（15.1）
360	4	63（26.5）	192（120，241）	31,980（11.7）	246（233，257）	11.3（12.8）	3.98（16.0）
720	4	146（6.4）	132（120，168）	67,150（11.1）	226（90，287）	10.7（11.4）	2.94（33.2）
1440	4	242（25.6）	156（72，168）	113,700（20.9）	211（197，244）	12.7（23.0）	3.93（19.3）

幾何平均値（幾何変動係数%）
a）中央値（最小値，最大値）

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

外国人健康被験者16例に本剤30～270mg[注)]を1日1回皮下投与したときのペグセタコプランの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6)]（外国人データ）。

1日1回反復皮下投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

測定時点	本剤の用量（mg/日）	例数	C_{max}（μg/mL）	T_{max}[a)]（h）	AUC_{0-24h}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（mL/h）
1日目	30	4	1.7（104）	24（24，24）	18（119）	—	—
	90	4	3.5（69）	24（24，24）	36（73）	—	—
	180	4	6.9（25）	24（24，24）	73（24）	—	—
	270	4	17（37）	24（24，24）	189（57）	—	—
28日目	30	4	77（7.1）	3（1，8）	1,654（8.5）	198（13）	18（8.5）
	90	4	256（19）	24（2，24）	5,741（18）	237（10）[b)]	16（18）
	180	4	470（13）	14（2，24）	10,170（9.4）	211（16）[b)]	18（9.4）
	270	4	646（31）	8（1，24）	13,020（13.4）	204（12）	21（13）

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず
a）中央値（最小値，最大値）
b）3例

(2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

エクリズマブ（遺伝子組換え）の効果が不十分な発作性夜間ヘモグロビン尿症患者80例（日本人患者10例を含む）に本剤1080mgを週2回皮下投与したときのペグセタコプランの血清中トラフ濃度は以下のとおりであり、初回投与から約4～6週間後に定常状態に達し、48週目まで維持された[2]。

週2回反復皮下投与時の血清中トラフ濃度（μg/mL）
（発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

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

平均値±標準偏差（例数）、—：該当せず
a）無作為化期の治験薬投与前
b）本剤及びエクリズマブを併用投与
c）エクリズマブを投与
d）本剤を投与

16.1.3 母集団薬物動態解析

外国人及び日本人の健康成人、外国人腎機能障害患者並びに外国人及び日本人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者239例から得られた血清中ペグセタコプラン濃度データ（3,734時点）を用いて母集団薬物動態解析を行った。健康成人及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤を1日1回、週に2回又は3日に1回反復皮下投与したときのペグセタコプランの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

反復皮下投与時の血清中薬物動態パラメータ（推定値）
（健康成人及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

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

PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症
1,000例の幾何平均値（幾何変動係数%）
a）ln（2）/（投与16週時点のCL/V2）

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者におけるペグセタコプランの分布容積の平均値（幾何変動係数%）は約3.9L（35%）であった[7]。

16.4 代謝

ペグセタコプランは、そのPEG化ペプチド構造により異化経路を介してペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる[8]。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析の結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤を反復皮下投与したとき、クリアランスの推定平均値（幾何変動係数%）は0.015L/時間（28%）、消失の有効半減期（$t_{1/2}$）の中央値は8.0日であった[7]。また、カニクイザルを用いた放射性標識体試験の結果から、標識ペプチド部分の排泄の主要経路は尿中排泄であることが示唆された[9]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者8例（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）に本剤270mg[注]を単回皮下投与したときのペグセタコプランのC_{max}及びAUC_{0-inf}は対照被験者（クレアチニンクリアランスが60mL/分以上等）と概ね同様であった[10]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるペグセタコプランの薬物動態に関する検討は行っていない。ペグセタコプランは主に異化経路を介して消失することから、肝機能障害がペグセタコプランのクリアランスに影響しないと考えられる。

16.7 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。ペグセタコプランはCYP450の阻害及び誘導を引き起こさないことが示された（*in vitro*）。また、ペグセタコプランはP糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）の基質や阻害剤ではないことが示された（*in vitro*）[11]。

注）本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして1回1080mgを週2回皮下投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302試験）

エクリズマブ（遺伝子組換え）による治療を行ってもヘモグロビン（Hb）値が10.5g/dL未満である発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（総症例80例、日本人10例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種（いずれも1回0.5mL）を必須とした。また、医師の判断で抗菌薬の予防投与も可能とされた。[5.2参照]

本剤の用法・用量は、1回1080mgを週2回皮下投与し、乳酸脱水素酵素（LDH）値が正常値上限の2倍超の場合は投与間隔を3日に1回とすることが可能とされた。

試験は4週間の導入投与期間（本剤とエクリズマブ（遺伝子組換え）を併用投与）、16週間の無作為化投与期間（本剤又はエクリズマブ（遺伝子組換え）を投与）及び32週間の非盲検投与期間（本剤を投与、ただし、無作為化投与期間でエクリズマブ（遺伝子組換え）が投与されていた症例は4週間は投与を継続）で構成された。

主要評価項目である無作為化投与期間の16週時点のHb値のベースラインからの変化量は以下のとおりであり、本剤群のエクリズマブ（遺伝子組換え）群に対する優越性が示された。

	本剤群（41例）	エクリズマブ群（39例）
ベースライン[a]のHb値（平均値±標準偏差）	8.69±1.08	8.68±0.89
16週時点のHb値のベースラインからの変化量[b]（平均値±標準偏差（評価例数））	2.79±2.03（36例）	0.03±0.44（6例）
16週時点のHb値のベースラインからの変化量[c]（最小二乗平均値±標準誤差）	2.37±0.36	−1.47±0.67
群間差（本剤群−エクリズマブ群）[95%信頼区間][c]	3.84［2.33，5.34］	
p値[c][d]	<0.0001	

Hb値（g/dL）
a）導入期開始時点
b）被験者が輸血を受けた場合、輸血後のすべてのデータを欠測として取り扱った
c）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数（治療開始前1年間の濃厚赤血球輸血回数［4回未満、4回以上］とベースラインの血小板数［100,000/mm^3未満、100,000/mm^3以上］）を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打切りあり
d）両側有意水準5%

副作用は、導入投与期間で53.8%（43/80例）、無作為化投与期間の本剤群で34.1%（14/41例）、非盲検投与期間で46.8%（36/77例）に認められ、主な副作用は、注射部位紅斑（導入投与期間、無作為化投与期間の本剤群、非盲検投与期間でそれぞれ27.5%、14.6%、13.0%）、注射部位腫脹（同11.3%、9.8%、1.3%）、注射部位そう痒感（同11.3%、2.4%、6.5%）であった[2]。

17.3 その他

17.3.1 免疫原性

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302試験）において、本剤が投与された患者（総症例80例、日本人10例を含む）のうち、抗ペグセタコプラン ペプチド抗体産生が検出された患者の割合は2.5%（2/80例、日本人は0例）であった[2]。[15.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペグセタコプランは、補体C3タンパク質及びC3bに高親和性で結合し、C3の開裂、補体活性化の下流エフェクターの生成及び膜侵襲複合体（MAC）生成を阻害する。その結果、ペグセタコプランは発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における血管外溶血及び血管内溶血を抑制する[12]。

18.2 薬力学的作用

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤1080mgを週2回投与した結果、血中C3濃度は増加し、Hb値の改善、網状赤血球数及びLDH値の低下が認められた[2]。

19．有効成分に関する理化学的知見

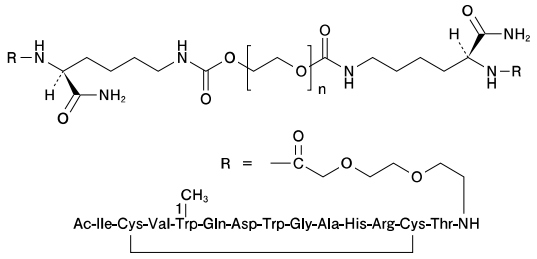
一般的名称：ペグセタコプラン

Pegcetacoplan（JAN）

分子式：$C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4(C_2H_4O)_n$

分子量：約43,500（ペプチド部分：3872.35）

構造式：



nは約800～1100である.

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

22．包装

エムパベリ皮下注1080mg　20mL［1バイアル］

23．主要文献

1） 社内資料：カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（18CATX-001試験）（2023年3月27日承認、CTD2.6.6.7）

2） 社内資料：外国人及び日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302試験）（2023年3月27日承認、CTD2.7.6.2）

3） 社内資料：ウサギを用いた反復投与毒性試験（13CATX-003及び15CATX-003試験）（2023年3月27日承認、CTD2.6.6.3）

4） 社内資料：カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（13CATX-004及び15CATX-004試験）（2023年3月27日承認、CTD2.6.6.3）

5） 社内資料:日本人健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（APL2-102試験）（2023年3月27日承認、CTD2.7.6.2）

6） 社内資料:外国人健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（APL-CP0713-1試験）（2023年3月27日承認、CTD2.7.6.2）

7） 社内資料：母集団PK解析（APL-EX20-CP-002報告書）（2023年3月27日承認、CTD2.7.2.1）

8） Hydery T, Coppenrath VA. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. Drug Target Insights. 2019 Jun 21；13：1-8.

9） 社内資料：カニクイザルを用いた放射性標識体試験（17MTX-001試験）（2023年3月27日承認、CTD2.6.4.6）

10） 社内資料：外国人高度腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（APL2-CP-PV-205試験）（2023年3月27日承認、CTD2.7.6.2）

11） 社内資料:薬物動態学的薬物相互作用（17COTX-001、002、003試験）（2023年3月27日承認、CTD2.6.4.7）

12） Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D, Risitano AM, Lambris JD. Expanding complement therapeutics for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Semin Hematol. 2018；55（3）：167-175.

24．文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社　くすり相談窓口

〒100-0006　東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

フリーダイヤル 0120-114-936

（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

＊＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき2024年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

東京都中央区銀座六丁目10番1号GINZA・SIX

26.2 発売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

TABLE OF CONTENTS

1.8 添付文書（案）.....2
1 効能・効果の設定根拠.....2
1.1 効能又は効果の設定根拠.....2
1.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠.....3
2 用法及び用量.....4
2.1 用法及び用量の設定根拠.....4
2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....4
3 使用上の注意の設定根拠.....6
4 添付文書（案）.....10

1.8　添付文書（案）

1　効能・効果の設定根拠

4. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

1.1　効能又は効果の設定根拠

ダニコパンの効能又は効果は、本邦からも参加した国際共同第 3 相試験（ALXN2040-PNH-301 試験）での有効性及び安全性の成績等に基づき、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とした。

ALXN2040-PNH-301 試験は、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で臨床的に血管外溶血（EVH：Hb 濃度が 9.5 g/dL 以下、かつ網状赤血球絶対数が 120×10^9/L 以上）を示す PNH 患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験では、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下でダニコパンを追加投与して有効性及び安全性を評価した結果、EVH に対するダニコパンの顕著かつ持続的な抑制効果と良好な安全性が認められ、優れたベネフィット・リスクプロファイルが示された。

<u>有効性</u>

ALXN2040-PNH-301 試験の有効性の主要評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（標準誤差［SE］）はダニコパン群 2.940（0.2107）g/dL、プラセボ群 0.496（0.3128）g/dL で、その群間差（SE）は 2.444（0.3751）g/dL であり、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意かつ臨床的に重要な増加（2 g/dL 以上の増加）が認められた（$p < 0.0001$）。当該改善効果はダニコパン投与開始後早期から認められ、投与 12 週以降もダニコパンを継続投与することによって投与 24 週時点でも維持されていることが示された。また、主な副次評価項目である「投与 12 週時点の Hb 濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」、「投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合」、「投与 12 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量」、「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の 4 項目のすべてでも、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意な改善効果が認められた。さらに、その他の副次評価項目でもプラセボ群と比較してダニコパン群で良好な改善効果が示された。

日本人集団でも、主要評価項目、主な副次評価項目の結果は全体集団と同様であり、ダニコパンで良好な有効性が認められた。

また、主要評価項目に対するサブグループ解析を実施した結果、輸血歴、スクリーニング時点の Hb 濃度、患者背景、基礎治療としての C5 阻害剤（ラブリズマブ又はエクリズマブ）にかかわ

らず、プラセボ群と比べてダニコパン群で「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」に対する良好な効果が認められた。

安全性

ALXN2040-PNH-301 試験の結果、ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で EVH を示す PNH 患者にダニコパンを最大 200 mg TID までの用量で追加投与したとき、ダニコパンは良好な安全性プロファイルを示した。ダニコパンの重要な潜在的リスクは髄膜炎菌感染症と考えられるが、これまでのところダニコパンの臨床試験で髄膜炎菌感染症は認められていない。ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下でのダニコパンの追加投与による潜在的な髄膜炎菌感染症のリスクは、リスク最小化計画及び医薬品安全性監視計画によって管理可能と考える。

以上のとおり、ALXN2040-PNH-301 試験では、ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で EVH を示す PNH 患者にダニコパンを追加投与して有効性及び安全性を評価した結果、EVH に対するダニコパンの顕著かつ持続的な抑制効果と良好な安全性が認められ、優れたベネフィット・リスクプロファイルが示された。したがって、ラブリズマブ又はエクリズマブによる終末補体経路の阻害によって PNH 患者での IVH が制御されている中で、ダニコパンを追加投与することによって近位補体経路も阻害され EVH を抑制できると考えられることから、本申請でのダニコパンの効能又は効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とした。

1.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

1. C5 阻害剤で十分な効果が得られない PNH への投与の限定

ALXN2040-PNH-301 試験では、ラブリズマブ又はエクリズマブによる治療中の PNH 患者での EVH に対し、ダニコパンは顕著かつ持続的な抑制効果を示した。したがって、ダニコパンによる治療は、C5 阻害剤による適切な治療が行われているにもかかわらず、EVH を含む PNH 関連症状に対する治療が必要な PNH 患者に対して行われるべきであることから、「5.1 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。」と設定した。

2. 髄膜炎菌感染症のリスク

ダニコパンは、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、ダニコパンは、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害することから、髄膜炎菌感染症を発症しやすくなる可能性は否定できず、そ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。このことを考慮し、効能又は効果に関連する注意として「5.2 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。」と設定した。

なお、ダニコパンは、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、ダニコパンをラブリズマブ又はエクリズマブへ追加投与したとしても、C5 阻害剤の髄膜炎菌感染症のリスクを著しく増加させることはないと考えられる。

2　用法及び用量

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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 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。

7.3 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。

2.1　用法及び用量の設定根拠

本申請でのダニコパンの用法・用量は、国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験で設定した用法・用量に基づいており、「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。」とした。当該用法・用量を用いて ALXN2040-PNH-301 試験を実施した結果、日本人を含む PNH 患者に対し、ダニコパン群ではプラセボ群と比較して主要評価項目の「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」で有意に良好な治療効果を示した。また、副次評価項目でも良好な結果が得られ、安全性も良好であった。

2.2　用法及び用量に関連する注意の設定根拠

1. ラブリズマブ及びエクリズマブ以外の C5 阻害剤とダニコパンの併用

ALXN2040-PNH-301 試験では、ラブリズマブ又はエクリズマブによる治療中の PNH 患者での EVH に対し、ダニコパンは顕著かつ持続的な抑制効果を示したことから、ダニコパンによる治療は、ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で行われるべきである。また、ラブリズマブ及びエクリズマブ以外の C5 阻害剤と併用したときのダニコパンの有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されておらず、ラブリズマブ及びエクリズマブ以外の C5 阻害剤と併用したときのダニコパンのベネフィット・リスクは予測できない。したがって、「7.1 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。」と設定した。

2. ダニコパンの投与中止時の用量の漸減

ALXN2040-PNH-301 試験では、用量漸減を実施せずにダニコパンを中止した患者で肝機能検査値の上昇がみられた第 1 相 ACH471-002 試験の結果に基づき、ダニコパンの投与中止時には 6 日間かけてダニコパンの用量を漸減（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、良好な安全性が認められた。また上述のとおりダニコパンによる治療はラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で行われるべきである。したがって「7.2 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 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。」と設定した。

3. ダニコパンの漸減に伴う溶血

ダニコパンの漸減及び中止によって溶血が発現する可能性が否定できないため「7.3 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。」と設定した。

3　使用上の注意の設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
1. 警告 1.1　本剤は補体経路を阻害するため、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。［5.2、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.1.1　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。 1.1.2　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。 1.1.3　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。 1.1.4　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。 1.2　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。	1.1、1.2 本剤の作用機序から髄膜炎菌感染症の発症リスクが高まる可能性があり、適切なリスク管理が必要なため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1　髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1 補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1　肝機能検査値異常（ALT 増加等）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検	8.1 本剤の臨床試験で肝酵素上昇がみられたことから、本剤の投与開

<table>
<tr><th>添付文書（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>査を実施すること。</td><td>始前及び投与期間中は定期的な肝機能検査を実施するよう注意喚起するため設定した。</td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者
本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［1.1、5.2 参照］
9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［11.1.2 参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ウサギ）で乳汁中に移行することが報告されている。
9.7 小児等
小児等を対象とした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。</td><td>9.1.1、9.1.2 補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症やその他の感染症に罹患しやすくなる可能性を否定できないことから設定した。

9.2.1 重度の腎機能障害患者において、本剤の曝露量が高くなる傾向が認められたことから設定した。

9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とする臨床試験は実施していないことから、注意喚起のため設定した。

9.5 妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないため、設定した。
9.6 本剤の非臨床試験での乳汁中への移行の報告に基づき設定した。

9.7 小児を対象とする臨床試験は実施していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は P 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害作用を有する。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>P-gp の基質薬剤
ジゴキシン
タクロリムス</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるた</td><td>本剤の P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の血</td></tr>
</table></td><td>10. 本剤の薬物相互作用試験の結果等を踏まえて設定した。</td></tr>
</table>

添付文書（案）			設定根拠
フェキソフェナジン等［16.7.2、16.7.3 参照］	め、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	中濃度が上昇する可能性がある。	
BCRP の基質薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）** 髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。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。［1.1、5.2 参照］ **11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）** 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。［9.1.2 参照］			11.1.1、11.1.2 本剤の臨床試験において、髄膜炎菌感染症又はその他の莢膜形成細菌感染症に関連する有害事象は認められなかったが、補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症やその他の重篤な感染症のリスクが懸念されることから設定した。
11.2 その他の副作用 5%以上：神経系障害：頭痛 5%以上：臨床検査：肝酵素上昇（ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇等）			11.2 本剤で起こる可能性のある副作用を記載した。なお、副作用発現頻度は ALXN2040-PNH-301 試験成績（2023 年 3 月 31 日データカットオフ）及び CCDS に基づき算出した。
13. 過量投与 **13.1 症状** 肝機能検査値上昇がみられる可能性がある。本剤 500mg 及び 800mg1 日 2 回反復投与した外国の健康成人 2 例において、本剤を漸減せず投与中止した後に一過性の ALT 上昇がみられた。			13.1 本剤の臨床試験で過量投与による肝機能検査値上昇の可能性が示唆されたことから、注意喚起のため設定した。
14. 適用上の注意			

添付文書（案）	設定根拠
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	14.1 PTP 包装の薬剤に対する一般的な注意として設定した。

4　添付文書（案）

20XX年XX月作成

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

劇薬、処方箋医薬品注)

補体D因子阻害剤
ダニコパン

ボイデヤ®錠50mg
Voydeya®tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
販売開始	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は補体経路を阻害するため、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。[5.2、9.1.1、11.1.1参照]

1.1.1 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。

1.1.2 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。

1.1.3 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。

1.1.4 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。

1.2 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

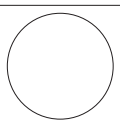
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ボイデヤ錠50mg
有効成分	1錠中 ダニコパン50mg
添加剤	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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	ボイデヤ錠50mg		
剤形	白色円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径約8mm		
厚さ	約3.8mm		
重量	約209mg		
識別コード	DCN 50		

4. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。[1.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能検査値異常（ALT増加等）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を実施すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[1.1、5.2参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ウサギ)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした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。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gpの基質薬剤 ジゴキシン タクロリムス フェキソフェナジン 等 [16.7.2、16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症(頻度不明)

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。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。[1.1、5.2参照]

11.1.2 重篤な感染症(頻度不明)

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経系障害	-	頭痛
臨床検査	肝酵素上昇(ALT増加、トランスアミナーゼ上昇等)	-

13. 過量投与

13.1 症状

肝機能検査値上昇がみられる可能性がある。本剤500mg及び800mg1日2回反復投与した外国の健康成人2例において、本剤を漸減せず投与中止した後に一過性のALT上昇がみられた。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

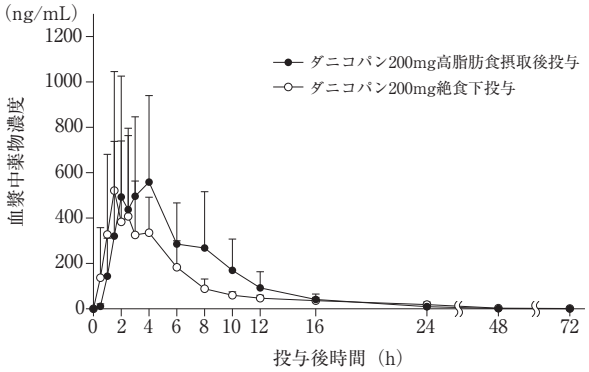
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人9例に本剤200mgを高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与したときのダニコパンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



投与量 (食事条件)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a)] (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
200mg (高脂肪食摂取後)	883.2 (347.76)	3.0 [2.0, 8.4]	4201 (849.41)	6.9 (2.48)
200mg (絶食下)	651.4 (412.00)	2.5 [1.0, 6.0]	3059 (1042.3)	9.0 (5.59)

9例の算術平均値 (標準偏差)

a) 9例の中央値 [範囲]

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人8例にダニコパンの液体充填カプセル75mg[注)]を1日3回7日間経口投与したときのダニコパンの血漿中濃度は、投与2日目で定常状態に達し、蓄積性は認められなかった[1)](外国人データ)。

(2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者69例に本剤150mg又は200mgを1日3回経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値は以下のとおりであった[1)]。

投与量 (1日3回投与)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng•h/mL)
150mg	558 (172)	169 (68.1)	8350 (2420)
200mg	694 (214)	211 (84.7)	10400 (3010)

69例の算術平均値 (標準偏差)

注)本剤の承認用量は1回150mg又は200mgを1日3回経口投与である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人17例に本剤200mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したときのダニコパンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、絶食下投与と比較してそれぞれ約93%及び約25%上昇した[1)](外国人データ)。

16.3 分布

ダニコパンのヒト血漿タンパク結合率は91.3%～94.3%であった[1)]。ダニコパンは主にヒト血清アルブミンに結合していると考えられる(*in vitro* データ)。

16.4 代謝

健康成人8例にダニコパンの^{14}C標識体150mgを単回経口投与したとき、ダニコパンは主にアミドの加水分解による代謝で消失し

た。ヒト血漿中総放射能の約23%が未変化体、約53%がアミドの加水分解により生成した代謝物であった[1](外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人8例にダニコパンの^{14}C標識体150mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までの糞中に投与量の約69%(投与後168時間までの糞中において、未変化体は投与量の3.57%)が排泄され、投与後216時間までの尿中に投与量の約25%(投与後24時間までの尿中において、未変化体は投与量の0.48%)が排泄された[1](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

重度腎機能障害を有する成人(eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満)8例に本剤200mgを単回経口投与したときのダニコパンの$AUC_{0\text{-}inf}$は、腎機能が正常な成人と比較して52%上昇したが、C_{max}は同様であった[1](外国人データ)。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害

中等度肝機能障害を有する成人(Child-Pugh分類B)8例に本剤200mgを単回経口投与したときのダニコパンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能が正常な成人と比較してそれぞれ約27%及び約8%低下した[1](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 C5阻害剤(ラブリズマブ及びエクリズマブ)

母集団薬物動態解析の結果から、C5阻害剤(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))はダニコパンの薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが示された。

16.7.2 フェキソフェナジン

健康成人12例に本剤150mgを1日3回6日間反復経口投与し、投与4日目にフェキソフェナジン(P-gp基質)180mgを併用して単回経口投与したときのフェキソフェナジンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、フェキソフェナジンを単独投与したときと比較して、それぞれ約42%及び約62%上昇した[2](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 タクロリムス

健康成人28例に本剤200mgを1日3回10日間反復経口投与し、投与5日目にタクロリムス(CYP3A基質、P-gp基質)2mgを併用して単回経口投与したときのタクロリムスのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、タクロリムスを単独投与したときと比較して、それぞれ約13%及び約49%上昇した[2](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ロスバスタチン

健康成人19例に本剤200mgを1日3回7日間反復経口投与し、投与4日目にロスバスタチン(BCRP基質)20mgを併用して単回経口投与したときのロスバスタチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、ロスバスタチンを単独投与したときと比較して、それぞれ約229%及び約125%上昇した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 その他の薬剤

ミダゾラム(CYP3A基質)、ミコフェノール酸モフェチル(ミコフェノール酸:UGT基質)、シクロスポリン(CYP3A基質、P-gp阻害薬)、制酸剤(炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム/simethicone)、オメプラゾール(CYP2C19基質)、ワルファリン(S体:CYP2C9基質)、ブプロピオン(CYP2B6基質)、経口避妊薬(エチニルエストラジオール/ノルエチステロン)と本剤の併用投与において、臨床上問題となる薬物相互作用は認められなかった[1](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN2040-PNH-301)

ラブリズマブ(遺伝子組換え)又はエクリズマブ(遺伝子組換え)による治療を行っても、ヘモグロビン(Hb)濃度が9.5g/dL以下、かつ網状赤血球数が120×10^9/L以上である発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(総症例86例、日本人12例を含む)を対象とした多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。有効性は二重盲検期を終了した63例で評価した。なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までの髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。[5.2参照]

本剤の用法及び用量は、1回150mgの1日3回食後投与で開始し、効果不十分な場合は1回200mgの1日3回投与に増量した。試験前から投与していたラブリズマブ(遺伝子組換え)又はエクリズマブ(遺伝子組換え)は継続して併用投与した。

本試験は、二重盲検期(12週間)、本剤継続投与期(プラセボ群は本剤へ切替え12週間)、延長投与期(最長2年間)で構成され、主要評価項目である「投与12週時点までのHb濃度のベースラインからの変化量」は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された[3]。

	プラセボ群 (21例)	本剤群 (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(本剤群−プラセボ群)[95%CI][a]	2.44[1.69, 3.20]	
p値[a),b)]	<0.0001	

Hb値(g/dL)

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値及び輸血歴を説明変数とし、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

二重盲検期での副作用発現頻度は、本剤群で21.1%(12/57例)に認められ、主な副作用は、悪心7.0%(4/57例)、ALT増加、AST増加、発熱及び頭痛各3.5%(2/57例)であった。

本剤が投与された患者でのデータカットオフ(2023年3月31日、二重盲検期の本剤群、本剤継続投与期及び延長投与期を含む)までの副作用発現頻度は25.0%(21/84例)であり、主な副作用は悪心6.0%(5/84例)、発熱、肝機能異常及び頭痛各3.6%(3/84例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

補体D因子は、補体成分C3由来物質に結合した補体B因子を開裂することで、補体第二経路の活性化とそれに続く終末補体経路の活性化に重要な役割を果たしている[4]。本剤は、補体D因子に可逆的に結合後、補体D因子セリンプロテアーゼを阻害することで、古典経路及びレクチン経路を阻害せずに、補体第二経路を選択的に阻害する。

18.2 補体D因子に対する阻害作用と殺菌活性の維持(*in vitro*)

18.2.1 表面プラズモン共鳴法による評価で、本剤はヒト補体D因子に可逆的に結合親和性を示した[5]。

18.2.2 本剤は補体B因子の開裂を抑制し、ヒト補体D因子セリンプロテアーゼの阻害作用を示した[5]。

18.2.3 本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者由来の赤血球の補体第二経路介在性の溶血及び赤血球上の補体C3フラグメント沈着を抑制した[5]。

18.2.4 本剤は健康成人由来の血清の大腸菌に対する殺菌活性並びに単球及び顆粒球によるオプソニン化貪食作用を阻害しなかった[6]。

18.3 補体D因子に対する阻害作用(*in vivo*)

18.3.1 健康成人における単回及び反復投与試験において、本剤は、補体B因子の開裂のバイオマーカーである血漿中Bb濃度を低下させ、補体第二経路活性を濃度依存的に阻害した[2]。

18.3.2 エクリズマブ(遺伝子組換え)で効果不十分な発作性夜間ヘモグロビン尿症患者において、本剤は、赤血球への補体C3フラグメント沈着を減少させ、補体第二経路活性を阻害した[2]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：

ダニコパン（Danicopan）[JAN]

化学名：

(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

分子式：

$C_{26}H_{23}BrFN_7O_3$

分子量：

580.41

性状：

白色～微黄色の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

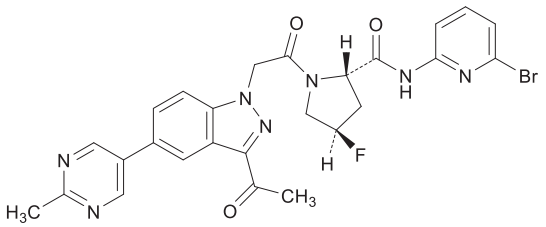
融点：

160℃

分配係数：

Log D；2.72（pH 7.4）

化学構造式：



22. 包装

14錠[14錠（PTP）×1]

23. 主要文献

1）社内資料：臨床薬理の概要（20xx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.3）

2）社内資料：臨床薬理の概要（20xx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.2）

3）社内資料：ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されており血管外溶血が認められるPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ALXN2040-PNH-301）（20xx年xx月xx日承認、CTD 2.7.6.18）

4）Harboe M, et al. Clin Exp Immunol, 2004;138(3):439-446.

5）社内資料：効力を裏付ける試験（20xx年xx月xx日承認、CTD 2.6.2.2）

6）社内資料：副次的薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD 2.6.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社

メディカルインフォメーションセンター

〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目1番1号

田町ステーションタワーN

TEL：0120-577-657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目1番1号

田町ステーションタワーN

1.9　一般的名称に係る文書

1　本邦での医薬品一般的名称（JAN）[1]

JAN

（日本名）　ダニコパン

（英　名）　Danicopan

化学名

(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

(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

2　国際一般的名称（INN）[2]

INN

danicopan

[1] 令和 3 年 3 月 26 日付け薬生薬審発 0326 第 1 号
[2] WHO Drug Information, Vol.33, No.1 (2019), List 81 (p.62-63)