TABLE OF CONTENTS

2.2 緒言 2

2.2 緒言

ダニコパンは、補体第二経路を選択的に阻害する経口低分子補体 D 因子阻害薬であり、血管外溶血（EVH）を示す発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした臨床試験が進められている。

PNH は、phosphatidylinositol glycan class A（PIGA）を含む遺伝子に後天的変異を有する造血幹細胞がクローン性に拡大し、制御不能な終末補体経路の活性化によって生じる造血幹細胞疾患である。PNH は補体介在性の溶血を主徴とする生命を脅かす希少疾患であり、主な臨床所見は貧血、黄疸、肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）であり、本邦では指定難病に位置付けられている。

現在、補体 C5（C5）阻害薬であるラブリズマブ及びエクリズマブが、PNH の効能・効果で製造販売承認を取得している。ラブリズマブ及びエクリズマブは終末補体経路を急速、完全かつ持続的に阻害することで溶血を効果的に防ぐ。したがって、ラブリズマブ及びエクリズマブによって PNH の治療は大きく改善し、現在多くの PNH 患者で溶血及びその関連症状はコントロール可能となっている。しかしながら、C5 阻害薬では PNH クローンを減少させることはできないことから、C5 阻害薬が投与されている一部の PNH 患者では、終末補体経路の活性化を阻害することで補体 C3（C3）が PNH 赤血球の膜上に蓄積し、C3 フラグメントのオプソニン化が生じて EVH が顕在化することがある。このような患者では、C5 阻害薬による治療中であっても、EVH が亢進し、Hb 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労といった持続的な貧血症状が認められる。しかし、当該 EVH に対する治療薬は現在存在しておらず、頻回な輸血等の対症療法に頼らざるを得ない状況があり、生活の質（QOL）の低下も含め日常生活が大きく脅かされる実態がある。したがって、C5 阻害薬による治療ベネフィットを維持しつつ、赤血球膜上の C3 の蓄積をコントロールして EVH を抑制する治療法の開発は、現在の PNH 治療のアンメットメディカルニーズである。

ダニコパンは、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、その結果として補体第二経路の活性化を阻害する。PNH 患者での EVH の主な原因は補体第二経路を介した PNH 赤血球への C3 フラグメント沈着と考えられることから、ダニコパンは補体第二経路の活性化を阻害することによってこの C3 フラグメント沈着を阻止することができると考えられ、その結果 PNH 患者での EVH の発現を抑制することが期待される。

今般、臨床的に EVH を示す PNH 患者を対象とした国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験を実施し、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いてラブリズマブ又はエクリズマブにダニコパン追加投与したときの有効性、安全性を評価した結果（中間解析）、日本人を含む全体集団でダニコパンの良好な有効性及び安全性が示されたことから、本邦で製造販売承認申請を行うこととした。