TABLE OF CONTENTS

略語一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 6
1 製品開発の根拠 6
1.1 ダニコパンの薬理学的分類 6
1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床的・病態生理学的側面 7
1.2.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態 7
1.2.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での血管外溶血 7
1.2.3 発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床症状 7
1.3 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する現在の治療 8
1.4 ダニコパンの開発の経緯 8
1.4.1 本申請での臨床試験 8
1.4.2 海外での開発の経緯 9
1.4.3 本邦での開発の経緯 10
1.4.4 規制当局とのやりとり 10
2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.1 分析法 11
2.2 相対的バイオアベイラビリティ（BA）及び製剤 11
2.3 ダニコパンの薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響 11
3 臨床薬理に関する概括評価 12
3.1 ダニコパンの PK 12
3.1.1 健康被験者、PNH 患者及び特別な患者集団での PK 比較 12
3.1.2 薬物相互作用 12
3.1.3 吸収、分布、代謝及び排泄 12
3.2 母集団 PK 解析 12
3.3 薬力学 13
3.4 曝露量-反応解析 13
3.5 QT/QTc 評価 13
4 有効性の概括評価 14
4.1 ALXN2040-PNH-301 試験の概要 14
4.1.1 試験対象集団 14
4.1.2 有効性の評価結果 15
4.1.2.1 主要評価期間（二重盲検期、投与 12 週時点まで） 15
4.1.2.1.1 主要評価項目：投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量 15
4.1.2.1.2 主な副次評価項目 16
4.1.2.1.3 その他の副次評価項目 17
4.1.2.1.4 有効性のサブグループ解析 17
4.1.2.2 投与 24 週時点までの有効性（二重盲検期及びダニコパン継続投与期） 17
4.1.2.3 長期の有効性 18
4.1.2.3.1 Hb 濃度の推移 18

5 安全性の概括評価 19
5.1 安全性の評価対象集団及び曝露状況 19
5.1.1 解析対象集団 19
5.1.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験 19
5.1.1.2 併合解析 19
5.1.2 ダニコパンの曝露状況 20
5.1.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 20
5.1.2.2 併合解析 20
5.2 安全性の評価結果 20
5.2.1 有害事象の概要 20
5.2.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 20
5.2.1.2 併合解析 20
5.2.2 比較的よくみられる有害事象 21
5.2.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 21
5.2.2.2 併合解析 21
5.2.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 21
5.2.3.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 21
5.2.3.2 併合解析 21
5.2.4 重症度別の有害事象 22
5.2.4.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 22
5.2.4.2 併合解析 22
5.2.5 ダニコパンの用量別の有害事象 22
5.2.5.1 併合解析 22
5.2.6 発現時期別の有害事象 23
5.2.6.1 併合解析 23
5.2.7 死亡 23
5.2.8 その他の重篤な有害事象 23
5.2.8.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 23
5.2.8.2 併合解析 23
5.2.9 治験薬の投与中止に至った有害事象 23
5.2.9.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 23
5.2.9.2 併合解析 23
5.2.10 注目すべき有害事象 24
5.2.10.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期） 24
5.2.10.2 併合解析 24
5.2.11 PNH 患者で発現した「溶血」の有害事象 25
5.2.11.1 ALXN2040-PNH-301 試験 25
5.2.11.2 その他の試験 25
5.3 臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目 25
5.3.1 臨床検査値の評価 25
5.3.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験 25

5.3.1.2 併合解析 25
5.3.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 26
5.4 安全性に関するその他の事項 26
5.4.1 特別な患者集団及び状況下における安全性 26
5.4.1.1 内因性要因 26
5.4.1.1.1 年齢 26
5.4.1.1.2 性別 27
5.4.1.1.3 人種別 27
5.4.1.1.4 地域別 27
5.4.1.1.5 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者へのダニコパン投与 27
5.4.1.2 外因性要因 27
5.4.1.2.1 食事の影響 27
5.4.1.3 薬物相互作用 27
5.4.1.4 妊娠及び授乳時の使用 27
5.4.1.5 過量投与／薬物乱用 28
5.4.2 離脱症状及び反跳現象 28
5.4.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 28
5.5 市販後の使用経験 28
6 ベネフィットとリスクに関する結論 29
6.1 治療の背景 29
6.1.1 疾患又は症状 29
6.1.2 現行の治療 29
6.2 ベネフィット 29
6.3 リスク 30
6.4 ベネフィット・リスク評価 31
7 参考文献 32

LIST OF TABLES

Table 1: 本申請での臨床試験 9
Table 2: 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 15
Table 3: 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 16
Table 4: 主な副次評価項目の結果（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 17
Table 5: 二重盲検期でのその他の副次評価項目［ALXN2040-PNH-301 試験］ 17
Table 6: 投与 24 週時点でのその他の副次評価項目［ALXN2040-PNH-301 試験］ 18

LIST OF FIGURES

Figure 1: 補体経路の概略図 6
Figure 2: 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の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 16
Figure 3: データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点までの Hb 濃度の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］ 18

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	twice a day	1 日 2 回
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
C3G	complement 3 glomerulopathy	補体 C3 腎症
C_{max}	peak (maximum) plasma concentration of the drug	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DISH	drug-induced serious hepatoxicity	重篤な薬剤誘発性の肝毒性
ECG	electrocardiography	心電図
EVH	extravascular hemolysis	血管外溶血
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	−
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
IC-MPGN	immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎
IVH	intravascular hemolysis	血管内溶血
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MMRM	mixed model for repeated measure	混合効果モデルによる反復測定解析法
NO	nitric oxide	一酸化窒素
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
TID	3 times daily	1 日 3 回
$t_{1/2}$	half life	半減期
t_{max}	time to peak (maximum) plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 ダニコパンの薬理学的分類

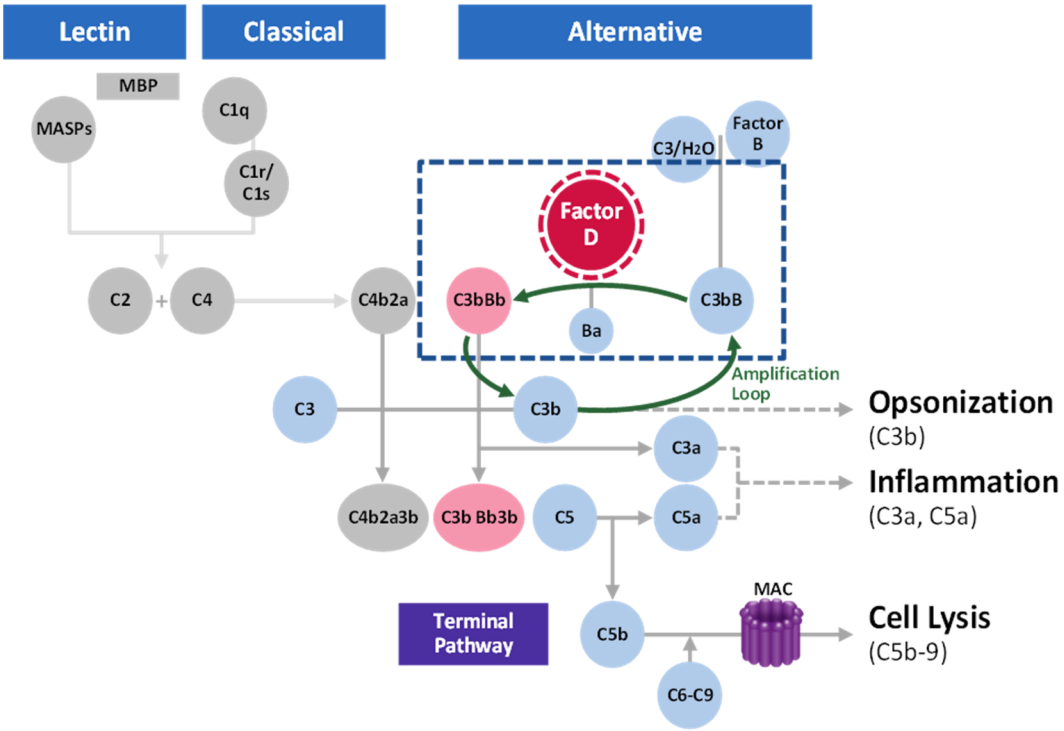
ダニコパンは、補体第二経路を選択的に阻害する経口の低分子補体 D 因子阻害薬である。

補体 D 因子は補体第二経路の活性化に必要なセリンプロテアーゼであり、補体 B 因子の Ba と Bb への開裂を触媒することで、最終的に補体 C3（C3）転換酵素（C3bBb）を形成させる（Figure 1）。C3bBb は補体活性化を促進し、補体系の多様なエフェクター機能を促進させる。補体 D 因子は血清中の補体タンパクのうち最も量が少なく、補体第二経路の活性化と増幅の律速段階を触媒し、C3 フラグメントによるオプソニン化と終末補体経路の活性化をもたらす。

ダニコパンは、この補体 D 因子に可逆的に結合して補体 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。また、補体古典経路、レクチン経路又は終末補体経路に特異的な成分を阻害しないが、古典経路及びレクチン経路を介した補体第二経路での補体活性の増幅を阻害する。

上述したダニコパンの薬理学的作用に基づき、現在、臨床的に血管外溶血（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。補体 C5（C5）阻害薬であるラブリズマブ又はエクリズマブが投与されている PNH 患者の一部では EVH が認められることがあり、この 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。したがって、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。

Figure 1: 補体経路の概略図



略語：MAC＝膜侵襲複合体；MASP＝MBL 結合セリンプロテアーゼ；MBL＝マンノース結合レクチン；MBP＝マンノース結合タンパク

1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床的・病態生理学的側面

1.2.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態

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、本邦では指定難病に位置付けられている。PNH 赤血球は、glycosyl phosphatidylinositol（GPI）アンカーの合成障害をきたし、補体制御因子である CD55 や CD59 を欠損しているため、感染などによって補体が活性化されると、慢性的かつ制御不能な C5 の開裂によって C5a 及び C5b-9 が放出され、PNH 赤血球が破壊することで溶血が起こる。

1.2.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での血管外溶血

PNH の終末補体調節異常に対しては、C5 阻害薬であるラブリズマブ又はエクリズマブによる良好かつ持続的な改善効果が示されており、現在 PNH 患者での溶血（主として血管内溶血［IVH］）及びその関連症状はコントロール可能となっている。一方、C5 阻害薬は C5 の補体カスケードを阻害するため、一部の PNH 患者の赤血球では上流の補体カスケードで C3 フラグメントが蓄積し、C3 フラグメントのオプソニン化によって EVH が引き起こされることがある。

C5 阻害薬が投与された PNH 患者での EVH の発症情報としては、エクリズマブを投与した患者の 25%～50%に EVH の症状が認められるという報告がある（Risitano, 2019）。また、最近公表された米国での後方視的調査では、エクリズマブ又はラブリズマブの投与下で、評価可能な PNH 患者 58 名中 2 名に EVH の症状が認められた（Shammo, 2022）。

1.2.3 発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床症状

PNH の主な臨床所見は、以下に述べたような貧血、黄疸、肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）であり、静脈血栓、出血傾向、易感染性が認められることもある。また、C5 阻害薬が投与され IVH が制御されている PNH 患者でも、EVH が引き起こされた場合には引き続きヘモグロビン（Hb）濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、生活の質（QOL）の低下を伴う持続的な貧血症状が認められる。

PNH では、溶血によるヘモグロビン尿が認められ、大量の溶血では急性腎不全を起こし透析が必要となる場合もある。溶血の重症度は補体活性化の程度や破壊される PNH 赤血球数と関連しており、溶血量は血清乳酸脱水素酵素（LDH）値に反映される。また、溶血によって血漿中に放出された遊離 Hb が一酸化窒素（NO）を強力に吸着し、NO の作用を急激に阻害することによって、血管の平滑筋緊張による肺高血圧症、慢性腎臓病、勃起不全や、消化管の平滑筋緊張異常による嚥下困難／嚥下痛、腹痛が認められる。NO の低下により血管内皮細胞の機能障害、血小板活性化や凝集能の亢進、局所血管の攣縮が起こり、血管内血栓症が発症することもある。加えて、間接型ビリルビン優位の軽微な黄疸が認められることもある。

PNH では貧血も高頻度に認められ、本邦での PNH 患者の貧血の頻度は 94%との報告がある（発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド, 2020）。再生不良性貧血（赤血球数減少、白血球［好中球］数減少、血小板数減少）などの造血不全を合併することや、異常造血を示すこともあり、骨髄異形成症候群（MDS）から PNH への移行や MDS の合併、更には PNH から白血病への移行が認められることもある。PNH に特異的な合併症として血栓症があり、その多くは静脈血栓症である。重篤な血栓症は、腹腔内（Budd-Chiari 症候群、腸間膜静脈）や頭蓋内（脳静脈）に発現す

ることが多いが、特殊な部位（皮膚静脈、副睾丸静脈）にも発現する。PNH 発症時に感染症を合併することは少ないが、経過中に重症感染を発症することがある。

1.3 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する現在の治療

現在、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ぎ、PNH の治療を大きく改善し、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。

一方、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、PNH 赤血球の膜上に C3 が蓄積することで 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。これらの患者では、C5 阻害薬による治療中であっても、EVH が亢進して引き続き Hb 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労等の持続的な貧血症状が認められる。

しかし現在、EVH に対する治療薬は存在しておらず、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、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。

1.4 ダニコパンの開発の経緯

ダニコパンは、補体 D 因子阻害薬であり、補体第二経路の補体 D 因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、C3 フラグメントのオプソニン化による EVH を抑制する。したがって、C5 阻害薬にダニコパンを追加投与することによって、終末補体経路と近位補体経路の両方を阻害することができ、IVH の迅速かつ持続的な管理、生命を脅かす血栓症の発現予防のみならず、EVH 症状（Hb 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、QOL の低下、頻回輸血）の改善も期待できることから、ダニコパンは IVH 制御下で EVH を管理できる唯一の治療選択肢になり得ると考えられる。

1.4.1 本申請での臨床試験

本申請でのダニコパンの臨床試験は計 18 試験（第 1 相：14 試験、第 2 相：3 試験、第 3 相：1 試験）である（Table 1）。この 18 試験のうち国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験は進行中であり、残りの 17 試験は完了している。

ダニコパンの PNH 患者に対する有効性及び安全性は、PNH 患者を対象とした国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験を主要な試験として、また、その他に海外第 2 相 ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及びその継続試験の ACH471-103 試験で評価した。

国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験では、C5 阻害薬であるエクリズマブ又はラブリズマブの投与下で臨床的に EVH を示す PNH 患者を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いてダニコパンを追加投与したときの有効性、安全性を評価しており、当該試験には本邦からも参加した。

また、海外第 2 相 ACH471-101 試験では、エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象に、単群オープンラベルデザインを用いてダニコパンを追加投与したときの有効性、安全性を評価した。海外第 2 相 ACH471-100 試験及びその継続投与 ACH471-103 試験では、未治療の PNH 患者を対象に、単群オープンラベルデザインを用いてダニコパンを単独投与したときの有効

性及び安全性を評価した。

加えて、安全性では、併合解析を実施することとし、上記の第 3 相試験（ALXN2040-PNH-301 試験）及び 3 つの第 2 相試験（ACH471-100 試験、ACH471-101 試験、ACH471-103 試験）に加えて、補体 C3 腎症（C3G）、及び免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）を対象とした 3 つの第 2 相試験（ACH471-201 試験、ACH471-204 試験、ACH471-205 試験）の計 7 試験を含めて安全性を評価した。

Table 1: **本申請での臨床試験**

開発段階	試験対象	試験名
海外第 1 相	健康被験者、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者	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-119 試験（参考資料）
海外第 1 相	日本人健康被験者	ALXN2040-HV-101 試験（評価資料）
海外第 2 相	未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者（ダニコパンを単独投与）	ACH471-100 試験、ACH471-103 試験（参考資料）
海外第 2 相	エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者	ACH471-101 試験（評価資料）
国際共同第 3 相	ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で血管外溶血（EVH）を示す PNH 患者	ALXN2040-PNH-301 試験（評価資料）

1.4.2 海外での開発の経緯

ダニコパンの開発は、当初 Achillion Pharmaceuticals 社によって行われていたが、2020 年 1 月に Alexion Pharmaceuticals 社が当該 Achillion Pharmaceuticals 社を買収し、現在は Alexion Pharmaceuticals 社が実施している。

ダニコパンの PNH に対する臨床開発としては先述の Table 1 に示す臨床試験を実施し、主要な評価試験である国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月から開始した。当該 ALXN2040-PNH-301 試験で、目標登録患者数 84 名の約 75%（63 名）が 12 週間の二重盲検期を完了した時点（2022 年 6 月 28 日）でデータをカットオフして中間解析を実施した結果、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、欧州では 20[redacted] 年 [redacted] 月、米国では 20[redacted] 年 [redacted] 月に、「add-on to ravulizumab or eculizumab for the treatment of signs or symptoms of EVH in adult patients with PNH」としてダニコパンの製造販売承認申請（承認申請）を行った。なお、欧州では[redacted]（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、米国では FDA からの指示に基づき[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）した時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で実施した追加解析のカットオフデータを用いて承認申請した。

ダニコパンは、米国では 2017 年 11 月に PNH の治療薬として希少疾病用医薬品に指定され、2019 年 9 月に「treatment in combination with a C5 monoclonal antibody for patients with PNH who are suboptimal responders to C5 inhibitor alone」として Breakthrough Therapy に指定された。欧州では 2017 年 12 月に PNH の治療薬として希少疾病用医薬品に指定され、2019 年 11 月に「treatment of PNH not adequately responding to a C5 inhibitor」として PRIME（PRIority MEdicines）に指定された。

1.4.3 本邦での開発の経緯

本邦でも、海外での開発状況を踏まえ、海外と同様に PNH に対するダニコパンの開発を進めることとし、まず日本人健康被験者を対象とした第 1 相試験（ALXN2040-HV-101 試験）を海外で実施した。その結果、日本人でのダニコパンの忍容性及び薬物動態（PK）が確認されたことから、国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験に参加した。ALXN2040-PNH-301 試験での中間解析の結果、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、本邦でも米国と同じ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフデータを用いて承認申請を行うこととした。

1.4.4 規制当局とのやりとり

本邦の規制当局とのやりとりは M1.5 項に記載した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　分析法

臨床試験で用いた分析法の詳細は M2.7.1 項に記載した。すべての測定法バリデーションは、FDA の「2018 Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry」及び EMA の「2011 Guideline on Bioanalytical Method Validation」に示された原則に従って実施した。

2.2　相対的バイオアベイラビリティ（BA）及び製剤

臨床試験の一部で複数のダニコパン製剤を評価した（M2.7.1 項）。相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価した結果、50 mg 錠と 100 mg 錠の即放性製剤（錠剤）を選択し、ALXN2040-PNH-301 試験に使用した。本邦での市販予定製剤は 50 mg 錠のみである。

2.3　ダニコパンの薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響

ダニコパン錠 200 mg を食後（高脂肪食）に経口投与したとき、C_{max} は空腹時投与に比べて約 93%増加した。また、食後投与の AUC は空腹時投与に比べて約 25%増加した（ACH471-016 試験）。この曝露量の増加は、食後投与時のダニコパンの溶解度が増加することに起因すると考えられる。t_{max} には顕著な食事の影響は認められず、食後投与では約 3.0 時間後、空腹時投与では約 2.5 時間後であった。

空腹時にダニコパンを経口投与すると、ダニコパンの C_{max} は低下することから安全性に問題はなく、一方で AUC には顕著な低下が認められないことから有効性への影響はないと考えられる。母集団 PK 解析の結果から、空腹時投与では、標準食摂取後投与に比べて、定常状態での 24 時間の AUC が 13%低下し、定常状態のトラフ濃度が 31%低下すると推定された。これらの低下は、個体間のばらつきを考慮すると臨床的に意味のある差異ではないと考えられた。したがって、ダニコパンは食事に関する条件を設けることなく食後又は空腹時のいずれの条件でも投与可能である。

3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理の解析には、エクリズマブ又はラブリズマブが投与されている PNH 患者にダニコパンを追加投与する第 3 相試験（ALXN2040-PNH-301 試験）、エクリズマブが投与されている PNH 患者にダニコパンを追加投与する第 2 相試験（ACH471-101 試験）、PNH 患者にダニコパンを単剤投与する 2 つの第 2 相試験（ACH471-100 試験及びその長期継続投与試験である ACH471-103 試験）、及び健康被験者を対象とした第 1 相試験 14 試験（完了）のデータを用いた（M2.7.2 項）。

3.1 ダニコパンの PK

3.1.1 健康被験者、PNH 患者及び特別な患者集団での PK 比較

健康被験者と PNH 患者のダニコパンの PK に有意な差は認められなかった。ダニコパンは腎機能障害を有する患者又は軽度～中等度の肝機能障害を有する患者に対して用量調節せずに投与可能であると考えられる。高齢健康被験者でのダニコパンの曝露量（AUC 及び C_{max}）及び $t_{1/2}$ は、若年成人被験者を対象とした他の臨床試験で得られた値と同様であり、ダニコパンは高齢患者に対して用量調節せずに投与可能であると考えられる。ダニコパンの PK に日本人と外国人との間で臨床的に意味のある差はないと考えられる。

3.1.2 薬物相互作用

ダニコパンは、P-gp（フェキソフェナジン、タクロリムス）の阻害薬であることが示唆され、P-gp の基質となる薬剤との併用によりこれら薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。一方で、ダニコパンは、CYP3A（ミダゾラム、シクロスポリン）の弱い阻害薬であることが示唆されたが、これらの基質との併用投与で臨床上問題となる薬物相互作用は認められなかった。また、ダニコパンと、UGT（ミコフェノール酸）、CYP2C19（オメプラゾール）、CYP2C9（S-ワルファリン）、CYP1A2（R-ワルファリン）及び CYP2B6（ブプロピオン）の基質との併用投与でも臨床上問題となる薬物相互作用は認められなかった。ダニコパンを制酸剤と併用投与してもダニコパンの血漿中濃度に影響は認められなかった。ダニコパンを経口避妊薬と併用投与しても経口避妊薬の血漿中濃度に臨床上問題となる影響は認められなかった。

3.1.3 吸収、分布、代謝及び排泄

空腹時又は食後にダニコパンを投与しても t_{max} は同様であり、それぞれ約 3.0 時間及び約 2.5 時間であった。In vitro 試験で、ダニコパンのヒト血漿タンパク非結合率は 5.7%～8.7%であった。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（M2.6.4 項）。^{14}C-ダニコパンを経口投与後、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。^{14}C-ダニコパン由来成分は、投与後 168 時間までの糞便中に投与量の約 68%（このうち未変化体は 3.57%）が排泄され、投与後 24 時間までの尿中に投与量の約 24%（このうち未変化体は 0.48%）が排泄された。

3.2 母集団 PK 解析

最終母集団 PK モデルには、1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを用い、吸収に関しては、0 次速度で製剤から放出後、1 次速度で中央コンパートメントに吸収されるモデルを仮定した。正常な腎機能を有し、体重が 75 kg の典型的な男性被験者での CL/F は 80.1 L/h、$t_{1/2}$ は

7.91 時間（301 試験の患者のポストホック推定値の平均値）と推定された。CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F はより体重が重い患者で増加した。CL/F は女性被験者で 21.9%低値であり、重度の腎機能障害を有する患者では 41.6%低値であった。標準食摂取後投与と比較して、空腹時投与の相対的 BA は 13%低値であった（空腹時：標準食摂取時：高脂肪食摂取時の相対的 BA の比は、0.87：1：1.1 であった）。標準食摂取時と比較して、空腹時の K_a は約 7 倍に増加した。

年齢、人種、国（日本 vs 外国）、地域（東アジア vs 東アジア以外）、対象集団（PNH 患者 vs 健康被験者）、C5 阻害剤、並びにベースラインの補体 D 因子濃度、アルブミン濃度及び Hb 濃度を含め、検討した他のすべての共変量は、組み込むための統計学的に有意水準を満たさなかった。

$AUC_{24h,ss}$ は、患者の体重が増加すると小さくなる傾向が認められたが、体重の中央値 75 kg の患者に対して体重が 60～100 kg の範囲にある患者での曝露量の比は 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、体重による曝露量の差は、臨床的に意味のないものと考えられる。

男性患者と比較して、女性患者の AUC は約 28%高値を示したが、この性別による曝露量の差は、臨床的に意味のないものと考えられる。

3.3 薬力学

ACH471-001 試験（200～1200 mg）及び ACH471-002 試験（200～800 mg 1 日 2 回［BID］、75 mg 1 日 3 回［TID］）で、補体第二経路活性は投与後、急速かつほぼ完全に阻害され、高用量のダニコパンを投与したコホートでは阻害がより長期間維持された。また、Bb 濃度もダニコパン投与後に低下し、補体第二経路活性が in vivo で阻害されることを示した。

ACH471-100 試験の未治療の PNH 患者に対し、ダニコパンは補体第二経路活性及び Bb 濃度を Day 28 及び全投与期間を通して急速、完全かつ持続的に阻害した。補体 D 因子濃度に変化は認められなかった。補体古典活性に及ぼす影響は軽微であり、ダニコパンが補体第二経路活性の特異的阻害剤であることと一致した結果であった。

ALXN2040-PNH-301 試験の C5 阻害剤による治療中の PNH 患者はベースラインで補体第二経路活性が部分的に阻害されているが、ダニコパンの初回投与後及び投与期間をとおして、ほとんどの時点で補体第二経路活性の平均値が 10%未満となり、補体第二経路活性の急速、完全かつ持続的な阻害が達成された。

3.4 曝露量-反応解析

全体として、有効性に関する明らかな曝露量-反応の関係性は認められず、ALXN2040-PNH-301 試験でのダニコパンの曝露量の範囲にわたり、有効性のエンドポイントはプラトーに達していることが示唆された。曝露量-反応解析で評価した安全性エンドポイントに関して、臨床的に意味のある曝露量-反応の関係性は認められなかった。

3.5 QT/QTc 評価

事前に規定したモデル及び Garnett et al（Garnett, 2018）により推奨されている統計解析方法を用いた解析から、ダニコパンは 1200 mg までの用量範囲で QTcF を延長しないことが示された。したがって、ダニコパンを申請用量で経口投与しても QTc 延長に関する臨床上の懸念はないと考えられる。

4　有効性の概括評価

ダニコパンの PNH 患者に対する有効性は、国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験、海外第 2 相 ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及びその継続試験の ACH471-103 試験で検討した。

本申請では、ダニコパンの PNH 患者に対する有効性を評価した主要な試験を国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験と位置付け、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象にダニコパンを追加投与したときの有効性を評価した。

本項では ALXN2040-PNH-301 試験の結果を中心に記載することとし、他の海外第 2 相試験の結果の詳細は M2.7.3-2 項に示す。

4.1　ALXN2040-PNH-301 試験の概要

ALXN2040-PNH-301 試験のデザインの概要は M2.7.3-1.1.1 項に記載した。

本試験では、目標登録患者数 84 名の約 75%（63 名）が 12 週間の投与期間（二重盲検期：12 週間）を終了（完了又は中止）した時点（2022 年 6 月 28 日）でデータをカットオフして中間解析を実施した。さらに当該 63 名が 24 週間（二重盲検期 12 週間及びその後のオープンラベルでのダニコパン継続投与期 12 週間）の投与期間を終了（完了又は中止）した時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）でデータをカットオフして追加解析を実施した。本申請では当該追加解析の結果を示す。

4.1.1　試験対象集団

二重盲検期を終了（完了又は中止）した 63 名（ダニコパン群 42 名［日本人 5 名］、プラセボ群 21 名［日本人 2 名］）を有効性の主解析対象集団である Interim Efficacy Analysis Set として有効性を評価した。

Interim Efficacy Analysis Set（63 名）での同意取得時の年齢の平均値（標準偏差［SD］）は、ダニコパン群 55.0 歳（15.64 歳）、プラセボ群 53.1 歳（14.27 歳）であり、性別ではいずれの群でも女性の割合が高かった。人種ではいずれの群でも白人及びアジア人が大半を占めた。日本人はダニコパン群 5 名（11.9%）、プラセボ群 2 名（9.5%）であった。

Interim Efficacy Analysis Set での PNH 診断時の年齢の平均値（SD）はダニコパン群で 44.20（16.588）歳、プラセボ群で 40.79（16.304）歳であった。また、投与中の C5 阻害薬の治療歴（ラブリズマブ又はエクリズマブの投与開始から治験薬投与開始までの期間）の平均値（SD）は、ダニコパン群 3.94（3.268）年、プラセボ群 4.54（3.966）年であった。疾患特性として、ベースライン時点の Hb 濃度の平均値（SD）はダニコパン群 7.66（0.939）g/dL、プラセボ群 7.74（1.035）g/dL、網状赤血球絶対数の平均値（SD）はダニコパン群 236.37（91.381）× 10^9/L、プラセボ群 240.64（120.279）× 10^9/L であった。

Interim Efficacy Analysis Set（63 名）の全員がスクリーニング前 6 ヵ月間に赤血球成分輸血を受け、さらに、治験薬投与前 24 週間に赤血球成分輸血を受けた患者の割合はダニコパン群 90.5%、プラセボ群 81.0%であった。また、治験薬投与前 12 週間に赤血球成分輸血を受けた患者の割合はダニコパン群 69.0%、プラセボ群 71.4%であった。

Interim Efficacy Analysis Set（63 名）のうち、登録時点でラブリズマブが投与されていた患者の割合はダニコパン群 64.3%、プラセボ群 47.6%であり、エクリズマブが投与されていた患者の割合はダニコパン群 35.7%、プラセボ群 52.4%であった。

4.1.2 有効性の評価結果

4.1.2.1 主要評価期間（二重盲検期、投与 12 週時点まで）

4.1.2.1.1 主要評価項目：投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量

ALXN2040-PNH-301 試験の有効性の主要評価項目は「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」である。本試験の Interim Efficacy Analysis Set での「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の結果を Table 2（Interim Efficacy Analysis Set 全体）及び Table 3（日本人集団）に、「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の推移」を Figure 2 に示す。

Interim Efficacy Analysis Set 全体での MMRM を用いた「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（$p < 0.0001$）。また、投与 2 週時点で既に「Hb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値の群間差（SE）は 2.154（0.2792）g/dL であり（$p < 0.0001$）、治験薬投与開始後早期にダニコパン群での Hb 濃度の増加が認められ、この改善効果は投与 12 週時点まで維持されることが示された（Figure 2）。

日本人集団でも、「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）はダニコパン群（5 名）で 2.58（1.639）g/dL、プラセボ群（2 名）で−0.30（0.283）g/dL であり、Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

また、感度分析として実施した Interim Efficacy Analysis Set での再ランダム化法を用いた「投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量」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増加が認められ、主解析で得られた結果が支持された（$p = 0.0007$）（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.1.1.1）。

さらに、Hb 濃度の欠測値に対する感度分析としての tipping point analysis（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR Table 14.2.1.2.1）、及び輸血後 4 週間に測定された Hb 濃度を含む補足的解析からも主解析の結果が裏付けられた（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR Table 14.2.1.3.1）。

Table 2: 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	ダニコパン群（N = 42）	プラセボ群（N = 21）	群間差（ダニコパン群−プラセボ群）	p 値
最小二乗平均値（SE）	29.40 (2.107)	4.96 (3.128)	24.44 (3.751)	< 0.0001[a]
最小二乗平均値の 95% CI	25.16, 33.64	-1.33, 11.24	16.90, 31.99	

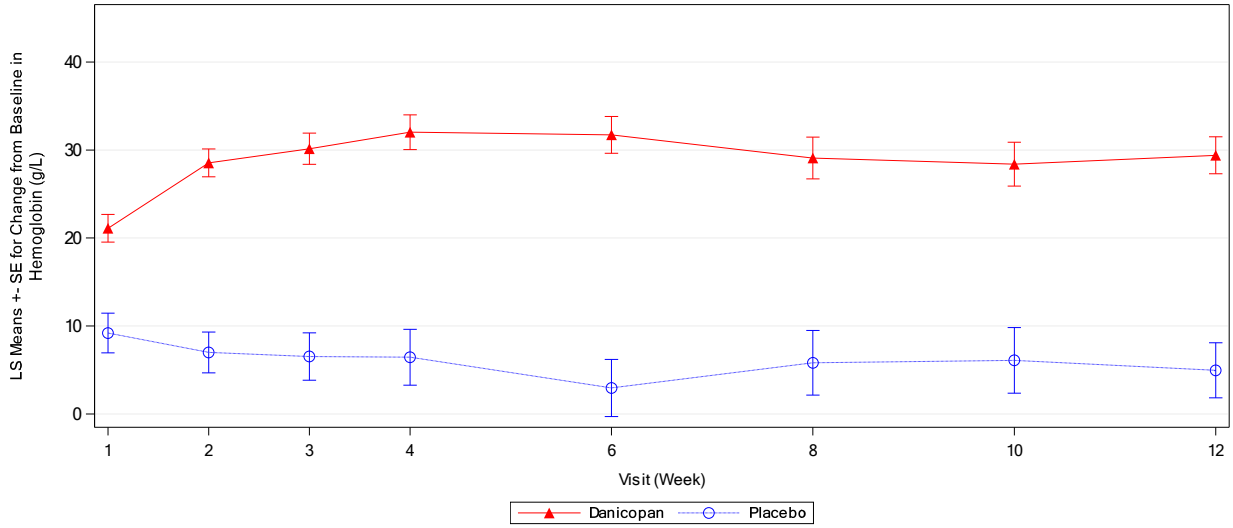
[a] 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースラインの Hb 濃度、輸血歴を連続変数の共変量とした MMRM 法.
略語：CI = 信頼区間；Hb = ヘモグロビン；MMRM = mixed model for repeated measure；SE = 標準誤差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.1.1.1.

Table 3: 投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（Interim Efficacy Analysis Set、日本人集団）［ALXN2040-PNH-301 試験］

投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量（g/L）	ダニコパン群 (N = 5)	プラセボ群 (N = 2)
平均値（SD）	25.8 (16.39)	-3.0 (2.83)
中央値	21.0	-3.0
最小値、最大値	7, 50	-5, -1

略語：Hb = ヘモグロビン；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.7.1.6.

Figure 2: 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の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



投与週	W1	W2	W3	W4	W6	W8	W10	W12
群間差 [a]（g/L）	11.90	21.54	23.61	25.57	28.76	23.28	22.29	24.44
LS 平均値（SE）	(2.725)	(2.792)	(3.203)	(3.715)	(3.839)	(4.361)	(4.471)	(3.751)

[a] 投与 1、2、3、4、6、8、10、12 週時点の Hb の変化量の群間差の p 値は< 0.0001（MMRM 法）.
略語：Hb = ヘモグロビン；LS = 最小二乗；MMRM = mixed model for repeated measures；SE = 標準誤差；W = Week.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.

4.1.2.1.2 主な副次評価項目

主要評価項目が統計学的に有意であったため、以下の事前に規定した順序で副次評価項目を評価した（Table 4）。

ALXN2040-PNH-301 試験では 4 つの主な副次評価項目のすべてで統計学的な有意差が認められ、ダニコパン群ではプラセボ群と比較して良好な結果が得られた。日本人集団でも Interim Efficacy Analysis Set 全体と同様の結果であった。

これらの主な副次評価項目の結果の詳細は M2.7.3-2.1.6.1.2 項に示した。

Table 4: 主な副次評価項目の結果（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］

評価項目		順位	p 値
主要評価項目	投与 12 週時点の Hb 濃度のベースラインからの変化量	1	< 0.0001
主な副次評価項目	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	2	< 0.0001
	投与開始から 12 週間、輸血回避できた患者の割合	3	0.0004
	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	4	0.0021
	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	5	< 0.0001

略語: FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン.

4.1.2.1.3 その他の副次評価項目

二重盲検期でのその他の副次評価項目として、Table 5 に示す項目を評価した。いずれの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。

これらのその他の副次評価項目の結果の詳細は M2.7.3-2.1.6.1.3 項に示した。

Table 5: 二重盲検期でのその他の副次評価項目［ALXN2040-PNH-301 試験］

その他の副次評価項目	・投与開始から 12 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量 ・投与 12 週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時点の PNH 赤血球クローンサイズ及び PNH 赤血球の C3 フラグメント沈着のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合

略語：C3 = 補体 C3；Hb = ヘモグロビン；LDH = 乳酸脱水素酵素；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症.

4.1.2.1.4 有効性のサブグループ解析

ALXN2040-PNH-301 試験では、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」に対し、Interim Efficacy Analysis Set での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、日本人、性別、人種、地域、年齢分布、基礎治療としての C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）のいずれのサブグループでも、プラセボ群と比べてダニコパン群で良好な効果が認められた。

4.1.2.2 投与 24 週時点までの有効性（二重盲検期及びダニコパン継続投与期）

ALXN2040-PNH-301 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でのカットオフデータを用いて、投与 24 週時点で設定されたその他の副次評価項目を評価した（Table 6）。本試験では、12 週間の二重盲検期の終了後、ダニコパン群、プラセボ群のいずれの患者にもダニコパンが投与される 12 週間のダニコパン継続投与期が設定されており、ダニコパン群では投与 12 週時点以降もダニコパンが継続して投与され、プラセボ群では投与 12 週時点でダニコパンに切り替えてダニコパンが投与された。

いずれの評価項目でも、投与 12 週時点までダニコパンが投与され、投与 12 週時点以降もダニコパンが継続投与された患者（ダニコパン／ダニコパン群）では、投与 12 週時点の改善効果は投与 24 週時点まで維持され、投与 12 週時点までプラセボが投与され、投与 12 週時点以降はダニコパンに切り替えた患者（プラセボ／ダニコパン群）でも、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降は改善が認められた。なお、これらの評価項目の結果の詳細は M2.7.3-2.1.6.2 項に示した。

Table 6: 投与 24 週時点でのその他の副次評価項目［ALXN2040-PNH-301 試験］

その他の副次評価項目	・投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量 ・投与開始から 24 週間、輸血回避できた患者の割合
	・投与 24 週時点の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量
	・ダニコパンを 24 週間投与した患者のうち、後半 12 週間に Hb 濃度の安定化がみられた患者の割合
	・投与 24 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 24 週時点で Hb 濃度が基準範囲内であった患者の割合

略語：FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；Hb = ヘモグロビン.

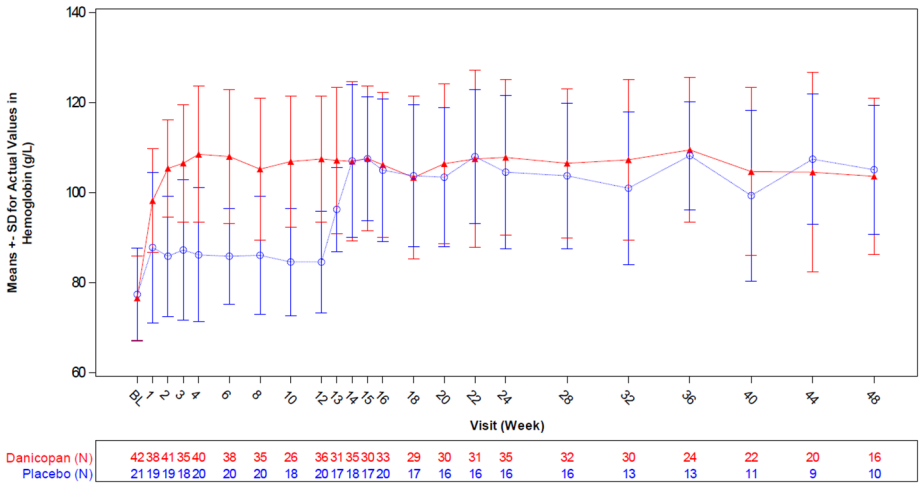
4.1.2.3 長期の有効性

ALXN2040-PNH-301 試験では、ダニコパン継続投与期以降もダニコパンの投与が可能な延長投与期が設定されている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でのカットオフデータを用いて、投与 24 週以降の長期にわたる有効性の結果を以下に示す。

4.1.2.3.1 Hb 濃度の推移

ALXN2040-PNH-301 試験の Interim Efficacy Analysis Set のダニコパン群では、投与 12 週時点で認められた Hb 濃度の改善効果は、投与 48 週時点まで維持された。プラセボ群でも、ダニコパンに切り替えた投与 12 週時点以降、Hb 濃度が増加し、その改善効果は投与 48 週時点まで維持された（Figure 3）。

Figure 3: データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点までの Hb 濃度の推移（Interim Efficacy Analysis Set）［ALXN2040-PNH-301 試験］



略語：Hb = ヘモグロビン；SD = 標準偏差.
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.1.1.4.

5 安全性の概括評価

ダニコパンの PNH 患者に対する安全性は、PNH 患者を対象とした国際共同第 3 相試験である ALXN2040-PNH-301 試験を主要な試験と位置付け本試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点の解析結果に基づいて評価した。その他、海外第 2 相試験である ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及びその継続試験の ACH471-103 試験の 3 試験での安全性も検討した。

本申請での安全性評価計画としては、まず主要な試験である ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期の安全性データを示すこととした。

次に、本申請の主要な臨床試験である ALXN2040-PNH-301 試験とその他の PNH 患者を対象とした試験である ACH471-101 試験、ACH471-100 試験、ACH471-103 試験を含めた安全性の併合解析を実施し、その結果を示すこととした。また、当該併合解析には、PNH 患者のほか、C3G 又は IC-MPGN の患者にダニコパンを単独投与した 3 試験（ACH471-201 試験、ACH471-204 試験、ACH471-205 試験：PNH と同じ用量でダニコパンを投与）も含めた。併合解析に含まれる安全性データとして、進行中の ALXN2040-PNH-301 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点までの二重盲検期、ダニコパン継続投与期、延長投与期の安全性データを含めた。なお、ALXN2040-PNH-301 試験の 2023 年 3 月 31 日データカットオフに基づく安全性の追加データを M2.7.6-18 に追記した。また、ACH471-101 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフまでのデータを含めたが、本申請後に作成された最終の治験総括報告書に基づく安全性の追加データを M2.7.6-16 に追記した。その他の試験は既に完了していることから、完了までのデータを含めた。

5.1 安全性の評価対象集団及び曝露状況

5.1.1 解析対象集団

5.1.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験

ALXN2040-PNH-301 試験では、データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに 86 名が 2：1 の比でダニコパン群（57 名）又はプラセボ群（29 名）にランダム割付けされ、治験薬が投与された。データカットオフ日までにランダム化され治験薬が投与されたすべての患者を Interim Safety Analysis Set とし、当該集団を対象に安全性を評価した。

5.1.1.2 併合解析

併合解析での安全性は、以下の解析対象集団を用いて評価した。

- PNH 集団（追加投与）：ALXN2040-PNH-301 試験及び ACH471-101 試験で、C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）にダニコパンが追加投与されたすべての PNH 患者（92 名）
- PNH 集団（単独投与）：ACH471-100 試験及び ACH471-103 試験で、ダニコパンが単独投与されたすべての PNH 患者（10 名）
- 全 PNH 集団：ALXN2040-PNH-301 試験、ACH471-100 試験、ACH471-101 試験及び ACH471-103 試験でダニコパンが投与されたすべての PNH 患者（102 名）
- C3G/IC-MPGN 集団：ACH471-201 試験、ACH471-204 試験及び ACH471-205 試験でダニコパンが投与されたすべての C3G/IC-MPGN 患者（37 名）
- 全患者集団：ダニコパンが投与されたすべての PNH 患者及び C3G/IC-MPGN 患者（139 名）

5.1.2 ダニコパンの曝露状況

5.1.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

全体集団の二重盲検期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ダニコパン群（57 名）で 84.0 日（23.0～85.0 日）、プラセボ群（29 名）で 84.0 日（28.0～86.0 日）であった。日本人集団の二重盲検期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ダニコパン群（8 名）で 84.0 日（77.0～85.0 日）、プラセボ群（4 名）で 84.0 日（84.0 日）であった。

5.1.2.2 併合解析

PNH 集団（追加投与）（92 名）、全 PNH 集団（102 名）、全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）（139 名）でのダニコパン投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 300.5 日（1～1338 日）、321.0 日（1～1438 日）、378.0 日（1～1438 日）であった。

5.2 安全性の評価結果

5.2.1 有害事象の概要

5.2.1.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

Interim Safety Analysis Set 全体の二重盲検期での有害事象の発現割合は、ダニコパン群 73.7%、プラセボ群 62.1%であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合はダニコパン群 21.1%、プラセボ群 27.6%であった。また、重篤な有害事象の発現割合は、ダニコパン群 5.3%、プラセボ群 6.9%であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダニコパン群 5.3%、プラセボ群 3.4%であった。いずれの群でも死亡はみられなかった。

注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められなかった。また、「肝酵素上昇」がダニコパン群の 14.0%、プラセボ群の 10.3%にみられた。

日本人集団での有害事象の発現状況は、Interim Safety Analysis Set 全体と類似しており、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

5.2.1.2 併合解析

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）での有害事象の発現割合は 91.3%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 26.1%、重篤な有害事象の発現割合は 22.8%、治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現割合は 5.4%であった。死亡は認められなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められず、「肝酵素上昇」の発現割合は 21.7%であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団での有害事象の発現割合は 92.2%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 28.4%、重篤な有害事象の発現割合は 24.5%、治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現割合は 5.9%であった。死亡は認められなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められず、「肝酵素上昇」の発現割合は 20.6%であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での有害事象の発現割合は 92.8%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 30.2%、重篤な有害事象の発現割合は 21.6%、治験薬の投与／試験中止に至った有害事象の発現割合は 5.8%であった。死亡は認められなかった。注目すべき有害事象として、「髄膜炎菌感染症」は認められず、「肝酵素上昇」の発現割合は

17.3%であった。

5.2.2 比較的よくみられる有害事象

5.2.2.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）はダニコパン群で「胃腸障害」（29.8%）であり、プラセボ群で「胃腸障害」（31.0%）、「感染症および寄生虫症」（24.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（20.7%）であった。

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）はダニコパン群で「頭痛」（10.5%）であり、プラセボ群で「貧血」、「無力症」（各 13.8%）、「悪心」、「下痢」、「挫傷」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」、「不眠症」（各 10.3%）であった。ダニコパン群での発現割合がプラセボ群に比べて 5%以上発現割合が高かった有害事象は「嘔吐」、「発熱」、「四肢痛」であった。

5.2.2.2 併合解析

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「COVID-19」（22.8%）、「頭痛」（18.5%）、「発熱」（16.3%）、「下痢」（14.1%）、「悪心」（13.0%）、「関節痛」、「疲労」（各 12.0%）であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、PNH 集団（追加投与）での発現状況と類似しており、「頭痛」（23.5%）、「COVID-19」（20.6%）、「発熱」（17.6%）、「悪心」（14.7%）、「上気道感染」、「下痢」（各 13.7%）、「疲労」（11.8%）、「関節痛」（10.8%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「頭痛」（22.3%）、「発熱」（21.6%）、「下痢」（16.5%）、「COVID-19」（15.1%）、「悪心」（14.4%）、「上気道感染」（12.9%）、「疲労」（12.2%）、「貧血」（11.5%）、「関節痛」、「口腔咽頭痛」（各 10.1%）であった。

5.2.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象

5.2.3.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現した PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 5%以上）は、ダニコパン群で「悪心」（7.0%）であり、プラセボ群で「悪心」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（各 6.9%）であった。

5.2.3.2 併合解析

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）でのダニコパンとの関連性が否定できない PT 別の主な有害事象（発現割合 5%以上）は「悪心」（5.4%）であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団でのダニコパンとの関連性が否定できない PT 別の有害事象の発現割合はいずれも 5%未満であり、最も多く発現した事象は「悪心」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、

「頭痛」（各 4.9%）、「発熱」（3.9%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現したダニコパンとの関連性が否定できない PT 別の有害事象の発現割合はいずれも 5%未満であり、最も多く発現した事象は「悪心」、「頭痛」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（各 3.6%）であった。

5.2.4 重症度別の有害事象

5.2.4.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

Interim Safety Analysis Set 全体で二重盲検期に発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、ダニコパン群で「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（3 名、5.3%）であり、プラセボ群で「貧血」（2 名、6.9%）であった。Grade 4 の有害事象としてはダニコパン群の 1 名にのみ「膵炎」が発現した。両群ともに Grade 5 の有害事象は認められなかった。

5.2.4.2 併合解析

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「貧血」（各 4 名、4.3%）、「COVID-19」、「発熱」、「血中ビリルビン増加」、「ブレイクスルー溶血」、「好中球減少症」、「高ビリルビン血症」（各 2 名、2.2%）であった。Grade 4 の有害事象は 5 名（5.4%）で認められ、「血小板減少症」（2 名、2.2%）、「膵炎」、「肺出血」、「肺水腫」（各 1 名、1.1%）であった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（5 名、4.9%）、「貧血」、「ブレイクスルー溶血」（各 4 名、3.9%）、「COVID-19」、「発熱」、「血中ビリルビン増加」、「好中球減少症」、「高ビリルビン血症」（各 2 名、2.0%）であった。また、Grade 4 の有害事象として、上述した PNH 集団（追加投与）で発現した事象に加えて、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 1 名に認められた。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現した PT 別の主な Grade 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「貧血」（各 5 名、3.6%）、「ブレイクスルー溶血」（4 名、2.9%）、「発熱」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」（各 3 名、2.2%）、「COVID-19」、「血中ビリルビン増加」、「好中球減少症」、「腎機能障害」、「高ビリルビン血症」（各 2 名、1.4%）であった。また、Grade 4 の有害事象としては上述した全 PNH 集団での事象以外に新たに発現したものはなかった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

5.2.5 ダニコパンの用量別の有害事象

5.2.5.1 併合解析

PNH 集団（追加投与）でのダニコパンの 100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID での有害事象の発現割合はそれぞれ 92.3%、74.7%、81.0%であった。また、SOC 別及び PT 別の有害事象の発現状況に用量依存的な傾向は認められなかった。

5.2.6 発現時期別の有害事象

5.2.6.1 併合解析

全体として、有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率の経時的な上昇は認められなかった。新たな有害事象の発現割合は投与開始後 12 週間が最も高く、投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく上昇する事象はみられなかった。

5.2.7 死亡

ALXN2040-PNH-301 試験及び併合解析に含まれたいずれの試験でも死亡は認められなかった。

5.2.8 その他の重篤な有害事象

5.2.8.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期のダニコパン群、プラセボ群に認められた重篤な有害事象はいずれも各 1 名での発現であった。

5.2.8.2 併合解析

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「COVID-19」、「発熱」、「膵炎」（各 2 名、2.2%）であった。

また、ダニコパンの用量別（100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID）での重篤な有害事象として各用量で認められた PT 別の事象は、「膵炎」（150 mg TID で 2 名）、「COVID-19」（200 mg TID で 2 名）を除き、いずれも各 1 名のみの発現であった。なお、本申請時に進行中であった PNH 患者対象試験では、各試験のデータカットオフ以降 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに重篤な有害事象が 9 名に発現しており、いずれも ALXN2040-PNH-301 試験の患者であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「発熱」、「ブレイクスルー溶血」（各 3 名、2.9%）、「COVID-19」、「膵炎」（各 2 名、2.0%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「発熱」（4 名、2.9%）、「ブレイクスルー溶血」（3 名、2.2%）、「COVID-19」、「膵炎」（各 2 名、1.4%）であった。

5.2.9 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.2.9.1 ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

Interim Safety Analysis Set 全体で、二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダニコパン群では「膵炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「肝酵素上昇」（各 1 名、1.8%）であり、プラセボ群では「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（1 名、3.4%）であった。

5.2.9.2 併合解析

ダニコパンが単独投与された PNH 患者対象試験及び C3G/IC-MPGN 患者対象試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象ではなく、試験の中止に至った有害事象が記録された。

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）での治験薬の投与中止に至った有害事象として、上述した ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期で発現した事象以外に「肝機能異常」、「肺水腫」（各 1 名、1.1%）が認められた。

また、ダニコパンの用量別（100 mg TID、150 mg TID、200 mg TID）での治験薬の投与中止に至った有害事象として各用量で認められた PT 別の事象は、いずれも各 1 名のみの発現であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団では、上述した PNH 集団（追加投与）で発現した事象に加えて、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「ブレイクスルー溶血」が各 1 名に発現した。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）では、上述した全 PNH 集団で発現した事象に加えて、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「急性腎障害」が各 1 名に発現した。

5.2.10　注目すべき有害事象

5.2.10.1　ALXN2040-PNH-301 試験（二重盲検期）

髄膜炎菌感染症

Interim Safety Analysis Set 全体のデータカットオフ時点までの二重盲検期で、注目すべき有害事象としての「髄膜炎菌感染症」は認められなかった。

肝酵素上昇

Interim Safety Analysis Set 全体の二重盲検期で、注目すべき有害事象としての「肝酵素上昇」は、ダニコパン群 14.0%、プラセボ群 10.3%に発現した。

ダニコパン群での「肝酵素上昇」の内訳は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（5.3%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」（各 3.5%）、「肝機能異常」、「肝障害」、「肝酵素上昇」（各 1.8%）であり、プラセボ群での「肝酵素上昇」の内訳は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（10.3%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（3.4%）であった。

5.2.10.2　併合解析

髄膜炎菌感染症

併合解析で、注目すべき有害事象「髄膜炎菌感染症」は認められなかった。

肝酵素上昇

PNH 集団（追加投与）

PNH 集団（追加投与）で、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は 21.7%であった。主な PT 別の事象（発現割合 3%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（7.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（4.3%）、「血中ビリルビン増加」、「肝機能異常」、「高ビリルビン血症」（各 3.3%）であった。

全 PNH 集団

全 PNH 集団で、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は 20.6%であった。主な PT 別の事象（発現割合 3%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（7.8%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（4.9%）であった。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）で、注目すべき有害事象「肝酵素上昇」の発現割合は17.3%であった。主な PT 別の事象（発現割合 3%以上）は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（6.5%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（5.0%）であった。

5.2.11　PNH 患者で発現した「溶血」の有害事象

5.2.11.1　ALXN2040-PNH-301 試験

ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期では、ダニコパン群の 2 名に「溶血」が発現したが、治験薬の投与は継続された。プラセボ群で「溶血」は認められなかった。

ダニコパン継続投与期では 3 名に「溶血」が発現したが、いずれもダニコパンの投与は継続された。

延長投与期では、3 名に「溶血」が発現したが、いずれもダニコパンの投与は継続された。

5.2.11.2　その他の試験

「溶血」は ACH-101 試験の 2 名、ACH471-100 試験の 2 名、ACH471-103 試験の 3 名に発現した。

5.3　臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目

5.3.1　臨床検査値の評価

5.3.1.1　ALXN2040-PNH-301 試験

臨床検査値の安全性評価

二重盲検期で認められた血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査での検査値異常（ベースライン時の基準値内から高値又は低値への変化）のほとんどに臨床的な意味は認められなかった。変化の多くは一過性で、次の来院までに基準値内に回復した。

臨床検査値異常に基づく肝毒性の評価

全体として、二重盲検期では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値はベースライン値付近を維持し、ダニコパン群とプラセボ群で同程度であった。

治験薬投与開始後に ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合は、ダニコパン群 14.0%（8/57 名）、プラセボ群 3.4%（1/29 名）であった。ダニコパン群での内訳は基準値上限の 5 倍以下が 5 名、5 倍超～8 倍以下が 1 名、8 倍超が 2 名であった。また、治験薬投与開始後に ALT 値が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超を示した患者はダニコパン群、プラセボ群で各 1 名に認められた。

また、重篤な薬剤誘発性の肝毒性（DISH）を評価するため、ALT 値及び総ビリルビン値を用いて安全性の追加解析を実施した結果、ベースライン値で補正した mDISH 散布図では、いずれの投与群も右上部にプロットされた患者はおらず、Hy's Law criteria に該当する患者はいなかった。

5.3.1.2　併合解析

臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査）のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある異常又は傾向は認められなかった。

臨床検査値の安全性評価

併合解析での血液生化学的検査、血液学的検査及び血液凝固検査で認められた検査値異常のほ

とんどに、臨床的な意味は認められなかった。また、投与集団間での臨床検査値異常にも大きな差は認められなかった。

臨床検査値異常に基づく肝毒性の評価

PNH 集団（追加投与）

治験薬投与開始後に ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者が 14 名（15.2%）に認められ、その内訳は基準値上限の 5 倍以下が 7 名、5 倍超～8 倍以下が 4 名、8 倍超が 3 名であった。

また、治験薬投与開始後に ALT 値が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超、かつアルカリホスファターゼ値が基準値上限の 2 倍未満を示した患者が 3 名（3.3%）に認められ、いずれも ALXN2040-PNH-301 試験の患者であった。なお、3 名で認められた事象はいずれも Hy's Law criteria には該当しないと判断されている。

全 PNH 集団

治験薬投与開始後の ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者は 15 名（14.7%）であり、その内訳は、基準値上限の 5 倍以下が 7 名、5 倍超～8 倍以下が 4 名、8 倍超が 4 名であった。

ALT 値上昇が認められた 15 名には、上述した PNH 集団（追加投与）の 14 名に加えて PNH 集団（単独投与）の 1 名が含まれる。

全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）

治験薬投与開始後の ALT 最高値が基準値上限の 3 倍を超えた患者は 15 名（10.8%）であり、いずれも PNH 患者であった。

また、DISH を評価するために、ALT 値及び総ビリルビン値を用いて安全性の追加解析を実施した結果、いずれの患者も Hy's Law criteria には該当しなかった。

5.3.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は、各試験で評価することとし、併合解析では評価しなかった。

ALXN2040-PNH-301 試験で、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体的所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

また、その他の PNH 患者対象の ACH471-101 試験、ACH471-100 試験及び ACH471-103 試験、C3G/IC-MPGN 患者対象の ACH471-201 試験、ACH471-204 試験及び ACH471-205 試験でも、バイタルサイン、身体的所見及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.4 安全性に関するその他の事項

5.4.1 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.4.1.1 内因性要因

5.4.1.1.1 年齢

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での年齢別の患者数は、18 歳未満 8 名（5.8%）、18～64 歳 107 名（77.0%）、65～74 歳 15 名（10.8%）、75～84 歳 9 名（6.5%）であった。年齢層間で有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。また、注目すべき有害事象「肝酵素値上昇」の発現割合は、18～64 歳で 15.0%（16 名）、65～74 歳で 20.0%（3 名）、75～84 歳で 22.2%（2 名）であった。

5.4.1.1.2 性別

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での性別の患者数は、女性が 76 名（54.7%）、男性が 63 名（45.3%）であった。男女間で有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

5.4.1.1.3 人種別

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での人種別の患者数は、アジア人が 36 名（25.9%）、白人が 82 名（59.0%）、その他が 21 名（15.1%）であった。人種間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

5.4.1.1.4 地域別

併合解析の全患者集団（C3G/IC-MPGN 患者を含む）での地域別患者数は、アジア太平洋が 41 名（29.5%）、欧州が 61 名（43.9%）、北米及びラテンアメリカが 37 名（26.6%）であった。地域間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

5.4.1.1.5 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者へのダニコパン投与

5.4.1.1.5.1 腎機能障害を有する患者

重度の腎機能障害者及び腎機能正常者を対象にダニコパン 200 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する ACH471-009 試験を実施した。その結果、重度の腎機能障害者に対するダニコパン 200 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。重度の腎機能障害者で元々想定される臨床検査パラメータ（血中の尿素窒素及びクレアチニン）の異常を除き、安全性プロファイルは腎機能正常者と類似していた。

5.4.1.1.5.2 肝機能障害を有する患者

中等度の肝機能障害者及び肝機能正常者を対象にダニコパン 200 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する ACH471-012 試験を実施した。その結果、中等度の肝機能障害者に対するダニコパン 200 mg 単回経口投与の忍容性は良好で、本試験で有害事象は報告されなかった。本試験の結果から、中等度の肝機能障害者では、ダニコパン 200 mg 単回経口投与での臨床検査結果、バイタルサイン、身体的所見及び ECG に影響を及ぼさないと考えられた。なお、重度の肝機能障害者を対象とした臨床試験は実施していない。

5.4.1.2 外因性要因

5.4.1.2.1 食事の影響

食事の影響に関する検討結果は 2.3 項に示した。

5.4.1.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する検討結果は 3.1.2 項に示した。

5.4.1.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたダニコパンの試験は実施していない。

動物実験では、生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害作用は認められなかった。

ACH471-011 試験の 1 名で、ダニコパン 400～800 mg 投与後に有害事象として「妊娠」（非重篤）が報告され、治験中止に至った。当該患者では、重篤な有害事象として「自然流産」（治験薬との関連なし）が報告された。これらの「妊娠」及び「自然流産」と治験薬との関連性は否定されており、ダニコパンの安全性上の懸念とは判断されていない。

動物実験による薬力学的作用及び毒性データでは、ダニコパン又はダニコパン代謝物の乳汁中への移行が示されている。新生児／乳児へのリスクは否定できないため、授乳による発育及び健康上の利益と患者に対する臨床上の必要性とを考慮して、授乳の継続又は中止を検討すること。

ダニコパンのヒトの生殖に及ぼす影響は検討していない。動物実験では、治療用量で生殖に影響を及ぼす可能性は示されていない。

5.4.1.5　過量投与／薬物乱用

健康被験者を対象とした ACH471-002 試験で、ダニコパンを最大 1200 mg で単回投与及び最大 800 mg BID で反復投与した結果、ダニコパン 500 mg BID、800 mg BID が投与された 2 名で投与中止後に ALT 値上昇が認められた。いずれも一過性の変動で、肝機能異常は認められず、無処置で回復した。

過量投与によりアミノトランスフェラーゼ及びその他の肝機能検査値が上昇する可能性があり、検査値が上昇した際には一般的な対症療法の実施を推奨する。ダニコパンが透析で除去できるか否かは明らかではない。

これまでに実施されたダニコパンの試験で薬物乱用は報告されていない。

5.4.2　離脱症状及び反跳現象

ダニコパンの離脱症状及び反跳現象に及ぼす影響は評価していない。

5.4.3　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に及ぼすダニコパンの影響は検討していない。薬剤カテゴリーとして自動車運転及び機械操作に及ぼす影響、並びに精神機能の障害に関して予想されるリスクはない。

5.5　市販後の使用経験

ダニコパンはいずれの国でも販売されていない。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

1.2 項に記載したとおり、PNH は 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、本邦では指定難病に位置付けられている。PNH の主な臨床所見は、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、静脈血栓、出血傾向、易感染性が認められることもある。大量の溶血では急性腎不全を起こし透析が必要となる場合もある。

PNH の終末補体調節異常に対しては、C5 阻害薬であるラブリズマブ又はエクリズマブによる良好かつ持続的な改善効果が示されており、現在 PNH 患者での IVH 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、C5 阻害薬は C5 の補体カスケードを阻害するため、一部の PNH 患者の赤血球では上流の補体カスケードで C3 フラグメントが蓄積し、C3 フラグメントのオプソニン化によって EVH が引き起こされることがある。C5 阻害薬が投与され IVH が制御されている PNH 患者でも、EVH が引き起こされた場合には引き続き Hb 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、QOL の低下を伴う持続的な貧血症状が認められる。

6.1.2　現行の治療

1.3 項に記載したとおり、現在、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ぎ、PNH の治療を大きく改善し、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。

一方、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、PNH 赤血球の膜上に C3 が蓄積することで 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り、引き続き持続的な貧血症状が認められる。しかし現在、EVH に対する治療薬は存在しておらず、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、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。

6.2　ベネフィット

国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験で、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者に対し、ダニコパンを追加投与した結果、EVH の迅速かつ持続的な改善が示された。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」では、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 週時点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、更にはそれ以降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、ダニコパンの良好な有効性が認められた。

加えて、主要評価項目に対して実施した感度分析の結果も主解析で得られた結果を支持するものであり、主解析の頑健性が示された。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、日本人、性別、人種、地域、年齢分布、基礎治療としての C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）のいずれのサブグループでも、プラセボ群と比べてダニコパン群で良好な効果が認められた。

以上、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者に対し、ダニコパンは C3 フラグメントの PNH 赤血球への沈着を阻害することで EVH 症状（Hb 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、QOL の低下、頻回輸血）を迅速かつ持続的に改善・抑制することが示された。ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下でダニコパンを追加投与することによって終末補体経路と近位補体経路の両方を阻害することができ、IVH の迅速かつ持続的な管理、生命を脅かす血栓症の発現予防のみならず、EVH の改善・抑制も可能となることから、ダニコパンは IVH 制御下で EVH を管理できる唯一の治療選択肢になり得ると考えられる。

6.3　リスク

国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験の結果、PNH 患者に対するダニコパンの安全性は良好であった。ダニコパン群で比較的よくみられた PT 別の有害事象の多くは、発現割合がプラセボ群と同程度であり、また、その重症度も多くが Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象の発現も少なく、忍容性も良好であった。日本人集団でも日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

PNH 患者及び C3G/IC-MPGN 患者を対象とした安全性の併合解析でも安全性に関する重大な懸念は認められなかった。これまでダニコパンのいずれの臨床試験でも死亡は認められておらず、有害事象の発現時期別解析でも投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく上昇するような事象はみられなかった。

また、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、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、ダニコパン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。しかし、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報告されておらず、また、ダニコパンの潜在的な髄膜炎菌感染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できると考えられ、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者にダニコパンを追加投与する際に実施すべきリスク最小化計画は RMP に記載する。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 阻害薬使用時の髄膜炎菌感染リスクを増加させることはないと考えられる。

加えて、ALXN2040-PNH-301 試験では、注目すべき有害事象として「肝酵素上昇」を評価した。その結果、Interim Safety Analysis Set 全体の二重盲検期での「肝酵素上昇」に関する有害事象の発現割合はダニコパン群 14.0%、プラセボ群 10.3%であった。PNH 患者では、肝酵素上昇や輸血に

よる鉄に関連した「肝酵素異常」及び肝臓での鉄過剰症等がみられることがある。

6.4　ベネフィット・リスク評価

ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す日本人を含む PNH 患者に対し、ダニコパンは C3 フラグメントの PNH 赤血球への沈着を阻害することで EVH 症状（Hb 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、QOL の低下、頻回輸血）を迅速かつ持続的に改善・抑制する。また、PNH 患者に対するダニコパンの安全性も良好であり、これまでのところ重大な懸念は認められていない。重要な潜在的リスクとして「髄膜炎菌感染症」が挙げられるが、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できると考えられる。

以上のことから、ダニコパンは、有効性、安全性の観点で良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者にとって EVH を抑制できる唯一の治療選択肢になり得ると考えられる。

7 参考文献

1) 三谷絹子 他：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班．発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版．令和 2 年（2020 年）3 月.

2) Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383–97.

3) Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. Front Immunol. 2019;10:1157.

4) Shammo J, Gajra A, Patel Y, Tomazos I, Kish J, Hill A, et al. Low Rate of Clinically Evident Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with a Complement C5 Inhibitor: Results from a Large, Multicenter, US Real-World Study. J Blood Med 2022:13 425–437.