

ピアスカイ注340mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
-----	-----------------------	---

図一覧

図 1.5-1	開発の経緯図	3
---------	--------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クロバリマブ（遺伝子組換え）（以下、クロバリマブ〔開発コード：RO7112689又はSKY59〕）は、ヒト化抗補体第5成分（C5）モノクローナル抗体である。pH 依存的に抗原に結合し、標的を効率的に除去するとともに、胎児性 Fc 受容体（FcRn）への結合を増強し、抗体のリサイクル効率を改善した免疫グロブリン G1（IgG1）サブタイプの抗体である。このような特徴から、機能的半減期が延長し、標的である C5の蓄積を持続的に抑制させることにより、本剤の4週ごとの皮下投与が可能となる。本剤は、国内及び台湾では中外製薬株式会社により、その他海外では Roche 社により開発が進められている。

今般、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対する開発において、補体阻害剤による治療歴のない（以下、「未治療の」）PNH 患者を対象として、本剤とエクリズマブ（遺伝子組換え）（以下、エクリズマブ）を比較した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験（BO42162試験）における主要解析の結果より、本剤のエクリズマブに対する非劣性及び良好な忍容性が確認された。また、補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象として、本剤とエクリズマブを比較した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験（BO42161試験、当初の計画に沿った有効性の検証に必要となる十分な検出力を担保する患者数を確保できないことが予想されたため、2022年9月に有効性の評価を探索的かつ記述的な位置づけに変更）、未治療の中国人 PNH 患者を対象とした単群第 III 相試験（YO42311試験）、並びに健康成人及び PNH 患者（未治療の患者及び治療を受けていた患者を含む）を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験）の結果からも本剤の有効性及び安全性を支持するエビデンスが得られた。

これらの結果に基づき、中外製薬株式会社は予定する効能又は効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」として、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯の経緯については、2.5項に、また非臨床の概括評価については2.4項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		試験内容
品質	品質	原薬
		製剤
	安定性	原薬
		製剤
非臨床	薬理	薬効を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		薬力学的薬物相互作用試験
	薬物動態	分析法及びバリデーション
		吸収に関する試験
	毒性	反復投与試験
		生殖発生毒性
		その他の毒性
臨床	第I/II相	健康成人/PNH患者(BP39144)
	第III相	PNH患者(BO42162)
		PNH患者(BO42161)
		PNH患者(YO42311)

図中の算用数字は当該試験の開始月又は終了月を示す。

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1	外国における承認申請状況	2
1.6.2	企業中核データシート（Core Data Sheet）	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

2024年2月5日現在、本剤が承認された国はない。2022年7月に中国において、未治療の中国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした単群第 III 相試験（YO43111試験）を主要な臨床試験として承認申請を行った。また、日本における本申請と同様の申請データパッケージに基づき、米国及び欧州において、発作性夜間ヘモグロビン尿症を予定する適応症として、2023年6月に承認申請を行った。これらの地域では現在審査継続中である。

本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）を1.6.2に添付する。

PIASKY® (RO7112689)
Core Data Sheet Version XXXXXXXXXX

CORE DATA SHEET

████████████████████

PIASKY®

Crovalimab

Figure 1 displays a 3x3 grid of scatter plots illustrating the relationship between the number of children and the number of children in the household. The rows represent different levels of the 'Number of children' variable (1, 2, 3) and the columns represent different levels of the 'Number of children in the household' variable (1, 2, 3). Each plot shows a positive correlation between the two variables.

The plots are arranged as follows:

- Row 1: Number of children = 1
- Row 2: Number of children = 2
- Row 3: Number of children = 3
- Column 1: Number of children in the household = 1
- Column 2: Number of children in the household = 2
- Column 3: Number of children in the household = 3

Each plot shows a positive correlation between the number of children and the number of children in the household. The plots are arranged in a 3x3 grid, with the rows representing the number of children and the columns representing the number of children in the household.

目次

1.7	同種同効品一覧表.....	2
-----	---------------	---

表一覧

表 1.7-1	同種同効品一覧表	2
---------	----------------	---

各製品の最新の添付文書を
参照すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ピアスカイ®注340mg	ソリリス®点滴静注300mg	ユルトミリス®点滴静注300mg ユルトミリス®HI 点滴静注300mg/3mL ユルトミリス®HI 点滴静注1100mg/11mL	エムパペリ®皮下注1080mg
一般的名称	クロバリマブ（遺伝子組換え）	エクリズマブ（遺伝子組換え）	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	ペグセタコプラン
会社名	中外製薬株式会社	アレクシオンファーマ合同会社	アレクシオンファーマ合同会社	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社／旭化成ファーマ株式会社
効能又は効果	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り） 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	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（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り）	発作性夜間ヘモグロビン尿症
添付文書改訂日	NA	2023年8月	2023年6月	2023年9月
備考	NA	対照薬	NA	NA

**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

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

ソリリス® 点滴静注 300mg

SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

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。

〈非典型性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。

〈非典型性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。

〈非典型性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。

〈非典型性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

特に荚膜形成細菌(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。

〈非典型性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

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
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、溢乳、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、带状疱疹、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、膿瘍、気道感染、鼻炎、胃腸炎、局限性感染、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	筋痙攣、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	陰嚢出血
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、腎臓痛
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⁾。

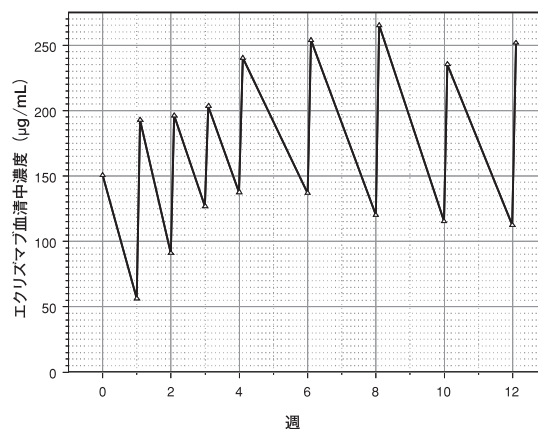
16. 薬物動態

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II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±10.93 µg/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±3.81 µg/mL、投与4週時113.5±8.70 µg/mL、投与6週時104.3±8.65 µg/mL、投与12週時96.5±9.38 µg/mL、投与26週時101.8±10.84 µg/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±3.00 µg/mL、投与4週時104.5±5.08 µg/mL、投与6週時100.6±5.77 µg/mL、投与12週時92.6±5.36 µg/mL、投与26週時98.4±6.63 µg/mL、投与52週時110.3±8.92 µg/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 $188.3 \pm 47.1 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 $152.6 \pm 61.8 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $194.8 \pm 83.1 \mu\text{g/mL}$ であった($n=13 \sim 16$)。

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 $222.7 \pm 48.9 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 $222.4 \pm 53.3 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $276.8 \pm 101.0 \mu\text{g/mL}$ であった($n=18 \sim 20$)。

〈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 $336 \pm 112 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 $373 \pm 135 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $341 \pm 172 \mu\text{g/mL}$ であった($n=57 \sim 61$)。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 $523 \pm 213 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 $484 \pm 111 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $434 \pm 172 \mu\text{g/mL}$ であった($n=9 \sim 11$)。

〈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 $359 \pm 103 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 $432 \pm 169 \mu\text{g/mL}$ 、投与48週時 $420 \pm 218 \mu\text{g/mL}$ であった($n=65 \sim 94$)。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 $1,814.0 \text{ U/L}$ [627.8 U/L , $3,642.5 \text{ U/L}$]、投与12週目のLDHは 244.0 U/L [187.0 U/L , $2,715.0 \text{ U/L}$]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($\times 10^4 / \mu\text{L}$)		
			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 $\pm$ 標準偏差)は、ベースライン時 $10.9 \pm 3.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ から投与26週時 $21.0 \pm 6.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 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 $7.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ [$4.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $10.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$]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 $15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 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)	7.0±3.36(51)	-2.8±3.07(51)	62.2±55.40(12)	70.8±4.38(63)	-16.6 [-28.90, -4.23]
	9.0 (5, 18)	6.0(2, 16)	-2.0(-8, 7)	43.5(7, 178)		
本剤群	10.3±3.06(56)	5.6±4.11(56)	-4.7±4.20(56)	95.7±71.50(6)	54.2±4.42(62)	p=0.0089
	10.0(5, 18)	5.5(0, 15)	-4.5(-15, 4)	99.5(1, 174)		

- 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)	

- 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た投与群及び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⁾。

	プラセボー本剤集団			本剤ー本剤集団		
	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。

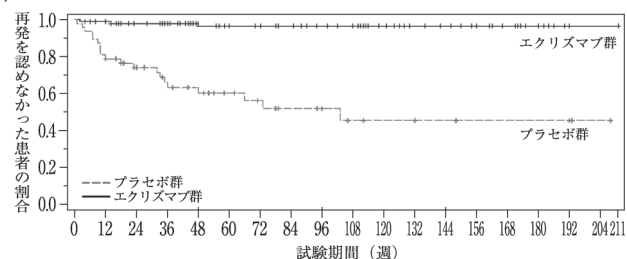
※) 2022年6月1日

〈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 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 $46 \pm 1.6 \text{ pmol/L}$ (25℃)、 $120 \pm 5.5 \text{ pmol/L}$ (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、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5 α 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(γ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ 4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り)〉

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

エルトミリス®点滴静注 300mg エルトミリス®HI点滴静注 300mg/3mL エルトミリス®HI点滴静注 1100mg/11mL

ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：〈エルトミリス点滴静注300mg〉30ヵ月

〈エルトミリスHI点滴静注300mg/3 mL及び
1100mg/11mL〉18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

	300mg	HI 300mg/3mL	HI 1100mg/11mL
承認番号	30100AMX00022000	30300AMX00316000	30300AMX00315000
販売開始	2019年9月	2021年12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。

[5.1、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 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 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。[5.1、11.1.1参照]

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

製 剤	エルトミリス 点滴静注 300mg	エルトミリス HI点滴静注 300mg/3mL	エルトミリス HI点滴静注 1100mg/11mL
	1バイアル (ストッパー付) 30mL中	1バイアル (ストッパー付) 3mL中	1バイアル (ストッパー付) 11mL中
有効成分	ラブリズマブ (遺伝子組換え)	300mg	300mg
			1,100mg

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	13.7mg	50.3mg
	リン酸一水素 ナトリウム 七水和物	53.4mg	13.3mg	48.6mg
	ポリソルベート80	6.0mg	1.5mg	5.5mg
	L-アルギニン	-	13.0mg	47.6mg
	精製白糖	-	150mg	550mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来の樹立細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エルトミリス点滴静注 300mg	エルトミリスHI点滴静注 300mg/3mL エルトミリスHI点滴静注 1100mg/11mL
性 状	澄明からわずかに白色を 帯びた半透明の液	無色～微黄色の半透明の液
pH	pH7.0	pH7.4
浸透圧比	約1(日局生理食塩液によ (生理食塩り希釈後(5mg/mL))	約1(日局生理食塩液により 希釈後(50mg/mL))
液対比)		

*4. 効能又は効果

○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(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、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、緊急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、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.6参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

5.2 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロ

ビン尿症と確定診断された患者に使用すること。

5.3 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じ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、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.1参照]

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

****5.4** 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。

5.5 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)〉

5.6 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.7 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〉

***5.8** 本剤は、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。

***5.9** 抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

*6.用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、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〉

通常、成人には、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注する。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

通常、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回600～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600mgを点滴静注する。

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〉

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

7.2 初回投与2週後までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性が低下していない場合には、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〉

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

〈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 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、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** 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

***7.7** 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。

***7.8** 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。

〈効能共通〉

7.9 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。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]

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	—	血液浄化療法施行後4時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後4時間以内
40kg以上60kg未満	2,400mg 3,000mg	1,200mg 1,500mg	600mg
60kg以上100kg未満	2,700mg 3,300mg	1,500mg 1,800mg	600mg
100kg以上	3,000mg 3,600mg	1,500mg 1,800mg	600mg

7.10 新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が減弱するおそれがある。

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赤血球クローンが蓄積しているため、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16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。[5.3参照]

〈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、本剤の投与継続の可否を検討すること。

8.3 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。本剤の投与を中止した患者に対しては、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。
[1.1、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。

*9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、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〉

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〉

9.7.2 体重5kg未満の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。

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） [7.9参照]	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（0.4%）

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が認められており、死亡に至るおそれもある。
[1.1、1.2、5.1、9.1.1、9.1.2参照]

*11.1.2 重篤な感染症（1.9%）

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	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	－	悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	－
一般・全身障害および投与部位の状態	－	疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
感染症および寄生虫症	－	上気道感染、上咽頭炎	－	ナイセリア感染（淋菌等）
傷害、中毒および処置合併症	－	注入に伴う反応	－	－
* 筋骨格系および結合組織障害	－	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙攣、背部痛	－
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	－	－
皮膚および皮下組織障害	－	そう痒症、発疹	蕁麻疹	－

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で本剤を希釈する。本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度は下表を参考にすること。

本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度

	本剤 (1バイアル)	希釈に必要な日局生理食塩液 (1バイアルあたり)	希釈後の本剤の濃度
ユルトミリス点滴静注300mg	30mL	30mL	5mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL	3mL	3mL	50mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL	11mL	11mL	50mg/mL

14.1.3 濃度の異なる製剤(ユルトミリス点滴静注300mgとユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL)を混合して使用しないこと。

14.1.4 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。

14.1.5 調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.6 調製後は速やかに投与すること。

14.1.7 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

〈ユルトミリス点滴静注300mg〉

14.1.8 調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。

〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL〉

14.1.9 調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内に、常温保存では4時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

***14.2.1** 0.2又は0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。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。

14.2.2 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。

〈ユルトミリス点滴静注300mg〉

14.2.3 希釈した液の投与速度は、以下の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

臨床試験における初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	31mL/時	31mL/時
10kg以上20kg未満	63mL/時	63mL/時
20kg以上30kg未満	120mL/時	127mL/時
30kg以上40kg未満	184mL/時	192mL/時
40kg以上60kg未満	253mL/時	250mL/時
60kg以上100kg未満	318mL/時	330mL/時
100kg以上	333mL/時	328mL/時

臨床試験における補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40kg以上60kg未満	600mg	240mL/時
	1200mg	240mL/時
	1500mg	250mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	300mL/時
	1500mg	300mL/時
	1800mg	328mL/時
100kg以上	600mg	300mL/時
	1500mg	300mL/時
	1800mg	328mL/時

〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL〉

14.2.4 希釈した液の投与速度は、以下の最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	8mL/時	8mL/時
10kg以上20kg未満	16mL/時	16mL/時
20kg以上30kg未満	30mL/時	33mL/時
30kg以上40kg未満	46mL/時	49mL/時
40kg以上60kg未満	64mL/時	65mL/時
60kg以上100kg未満	92mL/時	98mL/時
100kg以上	144mL/時	144mL/時

補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40kg以上60kg未満	600mg	48mL/時
	1200mg	57mL/時
	1500mg	60mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	60mL/時
	1500mg	83mL/時
	1800mg	86mL/時
100kg以上	600mg	71mL/時
	1500mg	120mL/時
	1800mg	127mL/時

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、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。[17.3.1参照]

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 国際共同第III相試験(ALXN1210-PNH-301) (補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者125例(日本人患者18例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった⁵⁾。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	424±116(41例)	378±146(79例)	334±93(5例)
	Day183	548±168(41例)	439±139(77例)	392±144(6例)
	Day351	573±175(37例)	462±186(76例)	407±162(7例)
日本人	Day15	431±123(6例)	387±99(12例)	—
	Day183	669±211(5例)	475±143(13例)	—
	Day351	734±153(4例)	511±168(14例)	—

平均値±標準偏差(例数)

16.1.2 国際共同第III相試験(ALXN1210-PNH-302) (エクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)

18歳以上のエクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症

患者97例(日本人患者5例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった⁶⁾。

発作性夜間ヘモグロビン尿症におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	448±151(26例)	395±108(63例)	344±50(7例)
	Day183	561±135(27例)	484±143(60例)	424±109(8例)
	Day351	584±146(27例)	513±164(58例)	458±134(9例)
日本人	Day15	561(1例)	333±86(3例)	421(1例)
	Day183	854(1例)	369±132(4例)	—
	Day351	789(1例)	429±101(3例)	564(1例)

平均値±標準偏差(例数)

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311)(補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者)

12歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者55例(日本人3例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった⁷⁾。

非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	343±109(11例)	312±107(39例)	269±67(5例)
	Day183	612±333(7例)	492±180(33例)	549±208(5例)
	Day351	596±324(7例)	574±204(30例)	715±306(5例)
日本人	Day15	397(1例)	283, 352(2例)	—
	Day183	543(1例)	374, 773(2例)	—
	Day351	688(1例)	434, 807(2例)	—

平均値±標準偏差(例数)

16.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312)(非典型溶血性尿毒症症候群患者)

18歳未満の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者18例(日本人1例を含む)に、本剤を1回300～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600mgを4週又は8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった⁸⁾。

非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		5kg以上 10kg未満	10kg以上 20kg未満	20kg以上 30kg未満	30kg以上 40kg未満	40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満
全集団	Day15	58 ^{a)} , 432(2例)	231±87(9例)	199±25(4例)	142, 217(2例)	—	435(1例)
	Day183	193 ^{a)} (1例)	701±244(8例)	570±224(4例)	511±100(3例)	—	444(1例)
	Day351	—	673±210(9例)	573±297(3例)	303, 623(2例)	637(1例)	639(1例)
日本人	Day15	432(1例)	—	—	—	—	—
	Day183	—	1,000(1例)	—	—	—	—
	Day351	—	1,000(1例)	—	—	—	—

平均値±標準偏差(例数)

a)初回投与量は300mg

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-MG-306)(全身型重症筋無力症患者)

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者86例(日本人6例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった⁹⁾。

全身型重症筋無力症患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	556±116(7例)	439±118(46例)	358±68(32例)
	Day183	887±83(4例)	636±157(39例)	471±109(27例)
日本人	Day15	492, 520(2例)	467±159(4例)	—
	Day183	817, 833(2例)	736±86(3例)	—

平均値±標準偏差(例数)

〈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〉

*16.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-NMO-307)(視神経脊髄炎スペクトラム障害患者)

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例(日本人9例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった¹⁰⁾。

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	475±87(22例)	467±87(31例)	343±45(5例)
	Day183	829±222(21例)	755±162(29例)	500±128(5例)
	Day351	857±212(21例)	741±180(26例)	497±203(5例)
日本人	Day15	531±77(7例)	603, 643(2例)	—
	Day183	831±198(7例)	901, 1100(2例)	—
	Day351	880±170(7例)	813, 993(2例)	—

平均値±標準偏差(例数)

16.5 排泄

ラブリズマブはヒト化IgGモノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

16.6 その他

18歳以上のラブリズマブ(遺伝子組換え)10mg/mL製剤を投与している日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者8例において、ラブリズマブ100mg/mL製剤に切替えたとき、切替え前後のラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおり同程度であった。

ラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

	10mg/mL製剤投与時	100mg/mL製剤投与時
日本人	502.9±184.2(8例)	498.0±214.3(8例)

平均値±標準偏差(例数)

製剤の切替えによる薬物動態の差異はみられなかった。切替え前後のLDH値の平均値の推移は安定していた。安全性への新たな懸念も認められなかった¹¹⁾。

外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者25例における10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替えにおいても、切替え前後で薬物動態及びLDH値の平均値の推移に差異は見られず、安全性への新たな懸念も認められなかった¹²⁾。

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〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-301) (補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)

18歳以上の補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(総症例246例、日本人33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、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。[5.1参照]

本剤の用法・用量は、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注することとされた。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

主要評価項目である「Day183までの濃厚赤血球(pRBC)輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29からDay183までの乳酸脱水素酵素(LDH)が基準値上限の1倍以下(LDH正常化)」は、下表のとおりであり、いずれも本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された⁵⁾。

主要評価項目の結果(FAS)

	本剤群 (125例、うち日本人18例)	エクリズマブ群 (121例、うち日本人15例)
pRBC輸血回避		
Day183までのpRBC輸血回避を達成した被験者の割合[95%信頼区間]	73.6% [65.87, 81.33] (92例)	66.1% [57.68, 74.55] (80例)
群間差(本剤群－エクリズマブ群) ^{a)} [95%信頼区間]	6.8% [-4.66, 18.14]	
LDH正常化		
Day183までのLDH正常化 ^{b)} [95%信頼区間]	53.6% [45.9, 61.2]	49.4% [41.7, 57.0]
オッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	1.187 [0.796, 1.769]	

a) ランダム化時の層(輸血歴(治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数^{*}が0、1～14、15以上)、スクリーニング時のLDH値(基準値上限の1.5倍以上3倍未満、3倍以上))による6つの層内におけるグループ間差について調整したMantel-Haenszel法、非劣性限界値：-20%

^{*}：pRBC輸血ユニットは、日本のpRBC 1単位量の量は海外で使用されているpRBC 1単位の約半分であることから、日本人被験者のpRBC 1単位は0.5単位に換算

b) Day29からDay183までの期間を通じ調整したLDHの正常化率
投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式(個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)、非劣性限界値：0.39

c) エクリズマブ群に対する本剤群のオッズ比
投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式(個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)

52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例44.0%(125例中55例)に認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例20.0%(125例中25例)に認められた。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-302) (エクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)

18歳以上のエクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者195例(日本人12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、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。[5.1参照]

本剤の用法・用量は、エクリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与2週後に本剤の投与を開始することとし、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注することとされた。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

主要評価項目である「ベースラインからDay183までのLDH変化率」は、下表のとおりであり、本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された⁶⁾。

ベースラインからDay183までのLDH変化率(%) (FAS)

	本剤群 (97例、うち日本人5例)	エクリズマブ群 (98例、うち日本人7例)
ベースラインのLDH値(U/L) (平均値±標準偏差)	228.01±48.712	235.22±49.710
Day183のLDH(U/L) (平均値±標準偏差)	224.11±51.719	244.11±70.292
ベースラインからDay183までのLDH変化率 ^{a)} (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.82±3.03	8.39±3.04
群間差(本剤群－エクリズマブ群) ^{a)} [95%信頼区間]	-9.21 [-18.84, 0.42]	

a) 投与群、来院、ベースラインのLDH、pRBC輸血歴(治験薬投与開始前1年以内のpRBC輸血の有無)、来院と投与群の交互作用を固定効果としたMMRM法、非劣性限界値：15%

52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例33.0%(97例中32例)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例13.4%(97例中13例)に認められた。

〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-aHUS-311) (補体阻害剤未治療の非典型型溶血性尿毒症症候群患者)

12歳以上の補体阻害剤未治療の非典型型溶血性尿毒症症候群患者58例(日本人3例を含む)を対象とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損による血栓性微小血管症(TMA)は除外した。組入れられた患者には、腎移植歴のあるTMA患者8例及び分娩後3日をを超えて持続するTMAが確認された分娩後のTMA患者8例も含まれた。

なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本剤は、以下の投与レジメンにより点滴静注した。

体重	初回投与量	初回投与2週後以降	
		投与量	投与間隔
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

主要評価項目である「Day183までのTMA完全奏効(血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下)」は、下表のとおりであった。

主要評価項目の結果(FAS)

	本剤投与例(56例)
Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	53.6%[39.6, 67.5] (30例)
TMA完全奏効の構成条件	
血小板数が正常化した被験者の割合 [95%信頼区間]	83.9%[73.4, 94.4] (47例)
LDH値が正常化した被験者の割合 [95%信頼区間]	76.8%[64.8, 88.7] (43例)
血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合 [95%信頼区間]	58.9%[45.2, 72.7] (33例)

52週データカットオフ日までの副作用は、34.5% (58例中20例) に認められた。主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2% (58例中3例) に認められた⁷⁾。

17.1.4 国際共同第III相試験 (ALXN1210-aHUS-312) (非典型溶血性尿毒症症候群患者)

18歳未満の非典型溶血性尿毒症症候群患者21例(日本人1例を含む)を対象とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損によるTMAは除外した。

なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本剤は、以下の投与レジメンにより点滴静注した。

体重	初回投与量	初回投与2週後以降	
		投与量	投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg ^{a)}	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

a) 初回中間解析前は300mgの初回投与量が投与された

主要評価項目である「Day183までのTMA完全奏効(血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下)」は下表のとおりであった。

主要評価項目の結果(FAS)

	本剤投与例(18例)
Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	77.8%[52.4, 93.6] (14例)
TMA完全奏効の構成条件	
血小板数が正常化した被験者の割合 [95%信頼区間]	94.4%[72.7, 99.9] (17例)
LDH値が正常化した被験者の割合 [95%信頼区間]	88.9%[65.3, 98.6] (16例)
血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合 [95%信頼区間]	83.3%[58.6, 96.4] (15例)

1例は本剤2回投与後に中止

52週データカットオフ日までの副作用は、47.6% (21例中10例) に認められた。主な副作用は、高血圧が9.5% (21例中2例) に認められた。

また、エクリズマブ(遺伝子組換え)の治療中の非典型溶血性尿毒症症候群患者10例(日本人小児4例を含む)に本剤を投与した。本剤の用法・用量は、体重10kg以上ではエクリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与2週後、体重5kg以上10kg未満ではエクリズマブ

(遺伝子組換え)の最終投与3週後に本剤の投与を初回投与量より開始することとし、上記の投与レジメンにより点滴静注した。全ての血液学的TMAパラメータ及びeGFRは26週間の初期評価期間を通して安定しており、ベースライン時と同等のレベルを維持していた。52週データカットオフ日までの副作用は、20% (10例中2例) に認められた⁸⁾。

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.5 国際共同第III相試験 (ALXN1210-MG-306) (全身型重症筋無力症患者)

18歳以上の全身型重症筋無力症患者175例(日本人13例を含む)を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。対象は、補体阻害剤未治療で、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の患者とした。なお、治験薬投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。治験薬投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、治験薬投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本試験では、26週間のランダム化比較期とそれに続く非盲検延長期を設定した。ランダム化比較期には、本剤群には1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で維持投与量の本剤を体重に基づいて盲検下で点滴静注することとした。非盲検延長期には、投与26週時に、本剤群には900mgの本剤を、プラセボ群には体重に基づく初回投与量の本剤をいずれも盲検下で投与し、28週以降は、全ての患者に8週間隔で体重に基づく維持投与量の本剤を非盲検下で投与した。

体重に基づく投与レジメンを以下に示す。

体重	初回投与量	維持投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

175例(日本人13例を含む)中、26週の評価を完了した患者は160例(過去2年間に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た患者83例[52%]、未施行の患者77例[48%]、日本人10例では施行した患者4例[40%]、未施行の患者6例[60%])であった。主要評価項目であるベースラインに対する投与26週後の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との間に統計学的に有意な差が認められた。

主要評価項目の結果(FAS)

		プラセボ群 (89例)	本剤群 (86例)	群間差	p値 ^{a)}
MG-ADL 総スコア変化量	評価患者数	82	78	-	-
	最小二乗平均値 ^{a)} (標準誤差)	-1.4 (0.37)	-3.1 (0.38)	-1.6 (0.49)	0.0009
	95%信頼区間	-2.1, -0.7	-3.8, -2.3	-2.6, -0.7	

a) 制限付き最尤法に基づく反復測定混合効果モデル

なお、事後解析の結果、過去2年間に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た患者での投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群(45例)で-1.4 ± 3.16、本剤群(38例)で-3.1 ± 3.11であり、上の表に示した全体集団の結果と同様であった。また、非盲検延長期のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであった。

非盲検延長期の結果(非盲検延長集団)

	プラセボー本剤群 ^{a)}			本剤ー本剤群		
	評価例数	MG-ADL総スコア	変化量	評価例数	MG-ADL総スコア	変化量
本試験のベースライン	83	8.9 ± 2.17	-	78	9.2 ± 2.64	-
28週	80	5.4 ± 3.44	-3.4 ± 2.72	75	5.6 ± 4.03	-3.7 ± 3.21
36週	82	4.8 ± 3.50	-4.0 ± 2.96	77	5.3 ± 3.99	-3.9 ± 3.43
44週	79	4.4 ± 3.27	-4.3 ± 2.81	75	5.3 ± 3.93	-4.0 ± 3.14
52週	76	4.7 ± 3.64	-4.0 ± 3.04	72	5.4 ± 4.13	-3.9 ± 3.17
60週	58	5.1 ± 4.36	-3.7 ± 3.88	55	4.7 ± 3.86	-4.5 ± 2.80

平均値±標準偏差

非盲検延長期に移行した患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施した。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータである。

a) プラセボー本剤群には26週から本剤を投与した。

ランダム化比較期での副作用発現頻度は、本剤群で33.7% (86例中29例)であった。主な副作用は悪心、頭痛が各7.0% (86例中6例)、下痢が4.7% (86例中4例)に認められた。

60週データカットオフ日までの副作用発現頻度は、34.3% (169例中58例)であった。主な副作用は頭痛が8.9% (169例中15例)、悪心が6.5% (169例中11例)、下痢が4.1% (169例中7例)に認められた⁹⁾。

〈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〉

*17.1.6 国際共同第III相試験(ALNX1210-NMO-307)(視神経脊髄炎スペクトラム障害患者)

18歳以上の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例(日本人9例を含む)を対象とした多施設共同外部プラセボ対照非盲検試験が実施された。対象は、補体阻害剤未治療で、抗AQP4抗体が陽性であり、スクリーニング期間前の過去12ヵ月間に初発又は少なくとも1回の再発が発現した患者とした。外部対照として、視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたエクリズマブの臨床試験(ECU-NMO-301試験)におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。

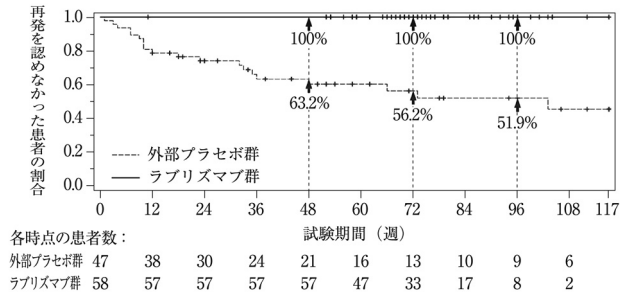
なお、本剤投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本試験では、主要投与期^{a)}とそれに続く延長投与期を設定し、1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で、本剤を体重に基づいて点滴静注することとした。体重に基づく投与レジメンを以下に示す。

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

主要投与期の試験期間の中央値は73.5週(11.0~117.7週)であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった^{b)}。

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」のKaplan-Meier曲線を下図に示す^{b)}。本剤群では外部プラセボ群と比較して有意な差が認められ(p<0.0001)^{c)}、再発リスクの低下率は98.6%であった(ハザード比: 0.014、95%信頼区間: 0.000, 0.103)^{d)e)}。



また、主要投与期及び延長投与期の試験期間の中央値は90.9週(11.0~135.1週)であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった^{f)}。

主要投与期及び延長投与期における副作用発現頻度は、本剤群で44.8% (58例中26例)であった^{f)}。主な副作用は注入に伴う反応が6.9% (58例中4例)、頭痛が5.2% (58例中3例)に認められた¹⁰⁾。

- a) 本試験では、主要投与期を「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められた時点、若しくは全ての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方までとされた。ただし、全ての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとされた。
- b) データカットオフ日: 2022年3月15日
- c) ログランク検定に基づく
- d) Cox比例ハザードモデルに基づきFirth法で調整した
- e) プロファイル尤度信頼限界
- f) データカットオフ日: 2022年7月15日

*17.3 その他

17.3.1 本剤に対する抗体産生

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相試験において、本剤を投与された患者のうち(総症例436例、日本人44例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2% (1例/436例中、日本人は0例)であった。52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験において、1.1% (1例/89例、日本人は0例)に本剤投与下で抗体産生が認められた。全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、60週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった。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において、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった。[15.1参照]

18.薬効薬理

*18.1 作用機序

本剤は、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、C5aによる炎症活性化及び終末補体複合体(C5b-9)の生成を抑制する¹³⁾。その結果、本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び非典型溶血性尿毒症症候群患者における終末補体介在性血管内溶血を抑制する。全身型重症筋無力症患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者において終末補体介在性のアストロサイトの傷害と、それに続く細胞傷害作用を抑制する。

18.2 溶血抑制作用

in vitro において、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⁾。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:

ラブリズマブ(遺伝子組換え)

Ravlizumab (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：

H鎖 C₂₂₀₅H₃₃₇₉N₅₇₉O₆₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆

本質：

ラブリズマブは、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C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒト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部の残り及びCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラブリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)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〉

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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

21.4 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。

21.5 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り)〉

21.6 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。

21.7 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〉

*21.8 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。

*21.9 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

〈カルトミリス点滴静注300mg〉

30mL[1バイアル]

〈カルトミリスHI点滴静注300mg/3mL〉

3mL[1バイアル]

〈カルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL〉

11mL[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(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 5) 社内資料：補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-PNH-301)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.7)
- 6) 社内資料：エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されているPNH患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-PNH-302)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.8)
- 7) 社内資料：補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-aHUS-311)(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1)
- 8) 社内資料：非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-aHUS-312)(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
- 9) 社内資料：補体阻害剤未治療の全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-MG-306)(2022年8月24日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1)
- 10) 社内資料：視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-NMO-307)(2023年5月25日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1)
- 11) 社内資料：ラブリズマブを投与中の日本人PNH患者を対象とした10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替え試験(ALXN1210-PNH-302延長試験)
- 12) 社内資料：ラブリズマブを投与中の外国人PNH患者を対象とした10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替え試験(ALXN1210-PNH-201延長試験)
- 13) 社内資料：ラブリズマブのC5及びFcRnとの結合に対するpHの効果(2019年6月18日承認、CTD2.4.2.2)
- 14) 社内資料：In vivo NOD-scidマウスモデルでのラブリズマブとエクリズマブのPK/PDの比較試験(2019年6月18日承認、CTD2.4.2.2)

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

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

補体(C3)阻害剤
ペグセタコプラン皮下注製剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

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
	水酢酸	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、機械性荨麻疹、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)}。

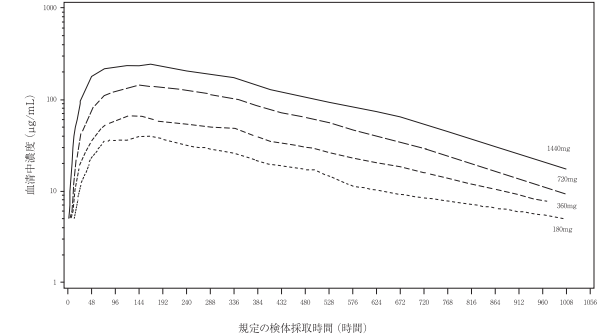
16. 薬物動態

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ベ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）



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-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	CL/F (mL/h)	V _d /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ベ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ベグセタコブ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（ $\mu\text{g/mL}$ ）

（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ベグセタコبران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ベグセタコブ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} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{week, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2^β} (h)	CL (L/day)	V ₂ (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) $\ln(2) / (\text{投与16週時点のCL}/V_2)$

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ベグセタコブ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

ベグセタコبران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ベグセタコブランの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ベグセタコブランの薬物動態に関する検討は行っていない。ベグセタコبرانは主に異化経路を介して消失することから、肝機能障害がベグセタコブ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。ベグセタコبران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、ベグセタコبران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、ベグセタコبران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] ^{d)}	3.84 [2.33, 5.34]	
p値 ^{e)}	<0.0001	

Hb値（g/dL）

a) 導入期間開始時点

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/mm³未満、100,000/mm³以上〕を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした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、輸血による打ち切りあり

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、抗ベグセタコبران 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

ベグセタコبران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、ベグセタコبران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

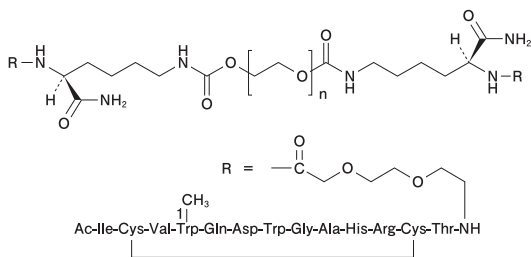
一般的名称：ペグセタコプラン

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

エムパペリ皮下注1080mg 20mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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.
- 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）
- 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）
- 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）
- Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulos 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

目次

1.8	添付文書（案）	2
1.8.1	効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠	2
1.8.1.1	効能又は効果及びその設定理由	2
1.8.1.2	用法及び用量及びその設定理由	4
1.8.2	使用上の注意の設定の根拠	7
	添付文書（案）	12

最新の添付文書を参照
すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能又は効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

1.8.1.1.2 効能又は効果の設定理由

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は極めてまれに発症する後天性かつクローン性の造血幹細胞疾患である。PNH では、造血幹細胞が X 染色体上のホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成クラス A（PIGA）蛋白をコードする遺伝子の体細胞変異を獲得する。その結果、造血幹細胞に由来する細胞（赤血球、顆粒球、単球、血小板及びリンパ球）では、正常な造血細胞に発現するすべてのグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカー型蛋白（補体制御蛋白である CD55及び CD59を含む）が欠損する。CD59は、細胞表面上での膜侵襲複合体（MAC）の形成を阻害することで、補体を介した赤血球及び血小板の障害を阻止している。したがって、赤血球 CD59の欠損が血管内溶血を引き起こし、その結果、貧血、ヘモグロビン尿及び生命を脅かす血栓塞栓性事象のリスクが生じる。クロバリマブ（遺伝子組換え）（以下、クロバリマブ [開発コード：RO7112689又は SKY59]）は、ヒト化抗補体第5成分（C5）モノクローナル抗体であり、C5を阻害することにより血管内溶血等の臨床症状を抑制することができるため、クロバリマブのバイアル製剤（以下、本剤）を PNH 治療薬として提供することにより、ベネフィットが得られると期待される。

本剤の効能又は効果に対する有効性のエビデンスは、補体阻害剤による治療歴のない PNH 患者を対象として、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学をエクリズマブと比較して評価したランダム化、非盲検、実薬対照、国際共同第 III 相試験（BO42162試験）における主要解析の結果に基づいている。それに加えて、補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象として、本剤の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性をエクリズマブと比較して評価したランダム化、非盲検、実薬対照、国際共同第 III 相試験（BO42161試験）、補体阻害剤による治療歴のない中国人 PNH 患者を対象とした単群第 III 相試験（YO42311試験）、並びに健康成人及び PNH 患者（未治療の患者及び治療を受けていた患者を含む）を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験）において BO42162試験の成績を支持する成績が得られた。本申請における評価資料であり、本邦を含む国際共同第 III 相試験である BO42162試験及び BO42161試験の概要を以下に示した。

BO42162試験のランダム化群では、補体阻害剤による治療歴のない18歳以上体重40 kg 以上の PNH 患者204例を本剤群（A 群：135例 [うち国内登録例2例]）又はエクリズマブ群（B 群：69例 [うち国内登録例3例]）に2:1の比でランダムに割り付け、本剤又はエクリズマブを24週間投与した。有効性の2つの主要評価項目である溶血コントロール及び輸血回避においてエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。Week 5から Week 25までの溶血コントロール（LDH が ULN [正常値上限] の1.5倍以下）を達成した患者の平均割合は、本剤群では79.3%（95%信頼区間：72.86～84.48）、エクリズマブ群では79.0%（95%信頼区間：69.66～85.99）であった。オッズ比（本剤群/エクリズマブ群）は1.02であり、95%信頼区間の下限0.57は事前に規定した非劣性マージンである0.2を上回った。ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合は、本剤群では65.7%（95%信頼区間：56.91～73.52）、エクリズマブ群では68.1%（95%信頼区間：55.67～78.53）であった。輸血回避を達成した患者の割合の加重差（本剤群-エクリズマブ群）は-2.8%であった。その95%信頼区間の下限は-15.67%であり、事前に規定した非劣性マージンである-20%を上回った。感度分析として、異なる解析対象集団（2つの主要評価項目）や LDH（中央測定）の欠測データの影響（溶血コントロールのみ）を評価した結果は、主要評価項目の主解析の結果と一貫しており、結果の頑健性が確認された。

更に、副次的評価項目のうち、ベースラインから Week 25までに溶血発作が発現した患者の割合、及びベースラインから Week 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合では、エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。FACIT-Fatigue スコアのベースラインから Week 25までの調整済み平均変化量については、事前に定めた統計学的検定の階層に基づき、非劣性の評価は実施せず、FACIT-Fatigue の評価は記述的なものとした（2.7.3.2.1参照）。

BO42161試験は、当初の計画に沿った有効性の検証に必要な十分な検出力を担保する患者数を確保できないことが予想されたため、2022年9月に有効性の評価を探索的かつ記述的な位置づけに変更した。BO42161試験のランダム化群では、エクリズマブによる24週間以上の治療歴がある18歳以上体重40 kg 以上のPNH患者89例を本剤群（A群：45例〔うち国内登録例5例〕）又はエクリズマブ群（B群：44例〔うち国内登録例4例〕）に1:1の比でランダムに割り付け、本剤又はエクリズマブを24週間投与した。有効性の探索的評価項目の1つである、ベースラインから Week 25までの溶血コントロール（LDHがULNの1.5倍以下）を達成した患者の平均割合は、本剤群で92.9%（95%信頼区間：86.62～96.39）、エクリズマブ群で93.7%（95%信頼区間：87.26～97.04）であり、本剤群とエクリズマブ群で類似していた。また、ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合についても、本剤群では79.5%（95%信頼区間：63.06～90.13）、エクリズマブ群では78.4%（95%信頼区間：61.34～89.58）であり、本剤群とエクリズマブ群で類似していた（2.7.3.2.3参照）。BO42161試験の溶血コントロール及び輸血回避について、本剤群とエクリズマブ群で類似した結果であったことは、BO42162試験の結果を支持するものと考えられた。

BO42162試験の記述的解析群であるC群の補体阻害剤による治療歴のない18歳未満の患者（6例〔うち国内登録例0例〕）、BO42161試験の非ランダム群のC群のラブリズマブによる治療を受けていた患者（21例〔うち国内登録例3例〕）、承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者（10例〔うち国内登録例0例〕）、既知のC5多型を有する患者（6例〔うち国内登録例5例〕）、並びにBO42162試験及びBO42161試験のB群で継続投与期間にエクリズマブから切り替えた患者（すべての患者集団は体重40 kg 以上）についても、本剤を24週間投与した際の有効性が認められ、BO42162試験及びBO42161試験のランダム化群の成績と大きく異なることが確認された（2.7.3.2.1及び2.7.3.2.3参照）。

以上、両試験の成績より、補体阻害剤未治療のPNH患者及び補体阻害剤による治療歴のあるPNH患者のいずれも含めた幅広いPNH患者に対して、本剤の投与により臨床的に意味のあるベネフィットが得られることが確認されたことから、効能・効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」として本剤の製造販売承認申請を行った。

1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意

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、適切な対象患者に使用すること。原則として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。
2. 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。
3. 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積するため、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も含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。
4. 他の抗C5抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。

1.8.1.1.4 効能又は効果に関連する注意の設定理由

1. 本剤の作用機序に基づく、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌の感染リスクが上昇する可能性があることから、適切な対象患者への使用を促すために設定した。また、本剤の臨床試験では、髄膜炎菌ワクチン接種下で実施されていたため、原則として、本剤の投与開始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を注意喚起するために設定した。
2. 本剤による治療は、PNH と確定診断された患者に対して長期の治療継続を前提として開始すべきであることから、臨床試験における患者の組入れ基準及び疾患ガイドラインを参考に設定した。
3. PNH 患者では本剤投与を中止した場合には、血液中に蓄積された PNH 赤血球クローンにより重篤な血管内容血が生じるおそれがある。臨床試験においては、治験薬の投与中止後に重篤な溶血は報告されていない（2.7.4.5.6参照）ものの、本剤投与が適切と考えられる患者に使用するよう注意喚起する必要があると考え設定した。
4. 他の抗 C5抗体製剤から本剤へ切り替える際に、免疫複合体反応のおそれがあることを踏まえて、他の抗 C5抗体製剤から本剤への切替えが慎重に判断されるよう設定した。

1.8.1.2 用法及び用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法及び用量

通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000又は1,500mg を点滴静注し、2, 8, 15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680又は1,020mg を皮下投与する。

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定理由

C5阻害薬による治療の目標は、C5活性の速やかな完全阻害を達成し、投与期間を通してその抑制を維持することである。BP39144試験において薬物動態/薬力学の統合解析をした結果、補体価（CH50）及び遊離型 C5濃度を用いて評価した補体活性に対して、本剤は濃度依存的な阻害作用を示した。血清中クロバリマブ濃度が約100 µg/mL を超えると、補体活性が完全に阻害されることが示された（CH50の低下〔定量下限（LLOQ：10 U/mL）付近又は未満〕及び遊離型 C5濃度の低下〔<0.001 g/L〕）。

エクリズマブ又はラブリズマブから本剤に切り替えた患者では、エクリズマブ及びラブリズマブがクロバリマブと異なる C5エピトープに結合することにより、薬物-標的-薬物複合体（DTDC）が形成される。DTDC が形成されると、主として、1) クロバリマブのクリアランスが一過性に亢進し、一時的なクロバリマブの曝露量が減少する可能性と、2) III 型過敏症反応が発現する可能性がある。特に、大きな DTDC は小さな複合体と比べてクリアランスが緩やかであり、小さな免疫複合体は一般に不活性となる傾向があり、III 型過敏症反応を引き起こす可能性が低いことから、大きな DTDC の方が臨床上特に重要と考えられた。

以上のことから、患者の個体間変動を考慮した上で、血清中クロバリマブ濃度のトラフ値（C_{trough}）が完全で持続的に補体活性を阻害するのに必要な目標濃度（100 µg/mL）以上で維持され、C5と結合できるクロバリマブ濃度を最大限にし、エクリズマブから本剤に切り替える患者に対して DTDC の形成を最小限に抑える用法・用量を検討した。検討の結果、本剤を1日目に1000 mg 静脈内投与し、2, 8, 15及び22日目に340 mg を皮下投与する一連の負荷投与を行い、29日目以降 680 mg 4週ごとに皮下投与を維持投与する用法・用量により C5と結合できる結合部位を有する遊離型クロバリマブ濃度を維持し、DTDC の形成を減少させることが想定され、BP39144試験のパート4にて、DTDC の形成が減少することが確認された。更にクロバリマブの薬物動態に体重が影響することが示されたため（2.7.2.3.1参照）、すべての患者でクロバリマブの曝露量が同程度になるよう体重に基づいた用法・用量を提案した（表 1.8.1.2.3-1）。

PPK モデル及び BP39144試験パート4の結果に基づくと、エクリズマブから本剤に切り替える患者に対して提案している用法・用量（表 1.8.1.2.3-1）を採用することで、大きな DTDC の形成を最小限に抑えつつ、血清中クロバリマブ濃度を約100 µg/mL 以上に維持することができると考えられた。

これまでに実施された臨床試験（BP39144試験，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）で得られた PK，PD，免疫原性，有効性及び安全性データを用いて，PPK 解析及び曝露-反応解析を実施した。

推奨用法・用量と同一の用法・用量で実施した BO42161試験及び BO42162試験において，平均 C_{trough} は100 µg/mL を超えており（2.7.2.2.3.2.1及び2.7.2.2.3.3.1参照），PK/PD 関係性を評価した結果，CH50及び遊離型 C5濃度を用いて評価した補体活性に対して，クロバリマブは濃度依存的な阻害作用を示した。クロバリマブ濃度が約100 µg/mL を超えると，補体活性が完全に阻害されること（CH50：10 U/mL 付近かそれ未満，遊離型 C5濃度：< 0.0001 g/L）が示され，評価期間を通して阻害が維持されることが示された。（2.7.2.2.3.2.2.1，2.7.2.2.3.2.2.2，2.7.2.2.3.4.2.1及び2.7.2.2.3.4.2.2参照）。

曝露と有効性の関係については，定常状態における血清中クロバリマブ濃度と LDH との間に関連性は認められず，約100 µg/mL を超える血清中クロバリマブ濃度では，効果が一定であると考えられた（2.7.2.3.3項）。したがって，推奨用法・用量にて，LDH 低下を達成するのに十分な濃度が得られていると考えられた。

曝露と安全性の関係については，定常状態における血清中クロバリマブ濃度と有害事象の発現（重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，Grade 3以上の有害事象及び感染症）との間に関連性は認められていないことから，血清中クロバリマブ濃度が高くても他の C5阻害剤と同様に安全性リスクが増大しないことが示された（2.7.2.3.4参照）。

さらに，PPK 解析のシミュレーションからクロバリマブトラフ濃度は年齢間で同程度であることが示された（2.7.2.3.5.2参照）。したがって，年齢の影響を補正するための用量調節は不要であると考えられた。また，クロバリマブの薬物動態に体重が影響することが示されたため，体重別の PPK 解析のシミュレーションを実施した結果，本推奨用法・用量により，患者の体重によらず補体活性を完全に阻害する濃度（約100 µg/mL）を上回るクロバリマブのトラフ濃度を維持できることが示された。なお，低体重の患者では薬物曝露量が高くなる可能性はあるが，特定された曝露量-安全性関係の結果から，安全性リスクの増加には至らないと考えられた（2.7.2.3.3参照）。

民族性，C5遺伝子多型，肝及び腎機能障害又は ADA 発現状況等のその他の内因性要因の検討では，用量調節の必要性は示されず，用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.5.3，2.7.2.3.5.4，2.7.2.3.5.5及び2.7.2.3.7参照）。

以上のことから，40 kg 以上の PNH 患者に対して，表 1.8.1.2.3-1に示す用法・用量を本剤の推奨用法・用量とすることは妥当であると考えられた。

1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意

1. 1回あたりの本剤の投与量及び投与方法は，下表を参考にすること。

表 1.8.1.2.3-1 本剤の推奨用法・用量

体重	1日目	2，8，15及び22日目	29日目以降，4週に1回
40kg 以上100kg 未満	1,000mg 点滴静注	340mg 皮下投与	680mg 皮下投与
100kg 以上	1,500mg 点滴静注	340mg 皮下投与	1,020mg 皮下投与

予定日に投与できなかった場合は，可能な限り速やかに1回分を投与し，以降の投与は

規定通りに行うこと。

1.8.1.2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本剤の臨床試験では、すべての患者でクロバリマブの曝露量が同程度になるよう体重に基づき投与量を設定している。体重に基づく投与量を明確にするために設定した。また、予定日に投与できなかった場合の投与方法を提示するために設定した。

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。[5.1, 9.1.1, 9.1.2, 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 原則として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。また、必要に応じて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介助者に十分説明し、同意を得てから投与すること。	1.1 本剤の作用機序から、本剤の投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測され、他の抗 C5 抗体製剤では死亡例が報告されている。したがって、原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種するとともに、患者に髄膜炎菌感染症のリスク及び初期症状を理解させ、髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設と連携するなど、緊急時に十分に措置できる体制下で本剤を投与する必要があると考え、設定した。 1.2 本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、本剤が適切に使用されるよう設定した。
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 本剤の作用機序から、髄膜炎菌感染症の症状を悪化させるおそれがあり、本剤の臨床試験においても除外していたため設定した。 2.2 医療用医薬品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 他の抗 C5抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5抗体製剤の投与を開始する際に、本剤と他の抗 C5抗体が補体 C5の異なるエピトープに結合することにより複合体が一過性に形成され、III 型過敏症反応である免疫複合体反応を引き起こすおそれがある。使用する抗 C5抗体製剤を切り替えた患者では、切替え後30日程度は皮膚、関節、腎機能等を注意深く観察すること。[5.4, 11.1.3 参照] 8.2 本剤に対する抗体が産生され、曝露量及び有効性の低下に至るおそれがある。本剤投与中は重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く	8.1 抗 C5抗体製剤を切り替えた際にIII 型過敏症反応である免疫複合体反応の発現が想定される。当該事象の発現について十分な観察を促すために設定した。 8.2 本剤の臨床試験の結果より、本剤に対する抗体が産生された場合に、曝露量及び有効性の低下に至る場合があることが示唆された。本剤投与中に重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等が十分に観察されるよう設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
観察すること。[15.1 参照] 8.3 本剤の投与を中止した後に他の補体阻害剤による治療を開始しない患者では、重篤な血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察すること。[5.3 参照] 8.4 在宅自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 8.4.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、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又はその介助者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。 8.4.2 Infusion reaction, 注射に伴う全身反応等の重大な副作用があらわれることがあるため、患者又はその介助者に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。[11.1.1-4 参照] 8.4.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 8.4.4 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の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。	8.3 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では、本剤を含む補体阻害剤の投与を中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがあることから設定した。 8.4 在宅自己注射の対象となる患者又はその介助者に対して、在宅自己注射後に異常が見られた場合の医療機関への連絡や使用済みの器具の取り扱い等について十分な指導がなされるよう設定した。
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 髄膜炎菌を保菌する場合等に、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがある。[1.1, 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。[1.1, 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回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験（10, 100 mg/kg/週）において、本薬の胎盤通過が認められ、100 mg/kg/週群においては出生児における補体活性の低下が認められた。 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。本薬のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、	9.1.1 髄膜炎菌感染症の罹患リスクが高い可能性があることから設定した。 9.1.2 本剤の作用機序から、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌等の感染リスクも上昇する可能性があることから設定した。 9.5 非臨床試験において、妊娠、胎児及び出生児の成長及び発達への影響は認められていないものの、臨床試験での十分な使用経験がないことから設定した。 9.6 本剤のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、一般にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られていること、臨床試験での使用経験がないことから設定した。 9.7 体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから

使用上の注意（案）	設定根拠
一般的にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。 9.7 小児等 体重40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 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。	ら設定した。 9.8 本剤の臨床試験における高齢者の使用経験は限られているため設定した。
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り、死亡に至るおそれもある。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症等を予防できない場合もあることから、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、嘔吐、傾眠、精神症状、筋肉痛、斑・点状出血、発疹、羞明、痙攣等）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, 5.1, 8.4.2, 9.1.1, 9.1.2 参照] 11.1.2 感染症（2.1%） 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又は敗血症があらわれることがある。[5.1, 8.4.2, 9.1.2 参照] 11.1.3 免疫複合体反応（17.8%^{注）}） 他の抗 C5抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5抗体製剤の投与を開始する際に、一過性に形成される免疫複合体による反応（関節痛等の筋骨格系および結合組織障害、発疹等の皮膚および皮下組織障害、発熱、無力症、疲労、腹部不快感、頭痛等）があらわれることがある。腎機能に影響を及ぼすおそれもあることから、観察を十分に行うこと。[5.4, 8.1, 8.4.2 参照] 注）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（BO42162試験及びBO42161試験）において、使用する抗 C5抗体製剤を切り替えた患者185例における発現頻度を記載した。 11.1.4 Infusion reaction, 注射に伴う全身反応（16.0%） 静脈内又は皮下への投与中もしくは投与後にアレルギー	11.1 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（BO42162試験及びBO42161試験）の結果に基づき発現頻度を記載した。なお、免疫複合体反応については、使用する抗 C5抗体製剤を切り替えた患者185例における発現頻度を記載した。 11.1.1 本剤の臨床試験での発現は認められていないものの、本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測されることから設定した。 11.1.2 本剤の臨床試験成績に基づき設定した。なお、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を、非重篤事象を含めて全て集計し、発現頻度を記載した。 11.1.3-4 本剤の臨床試験成績に基づき、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。 11.2 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（BO42162試験及びBO42161試験）の結果に基づき、重大な副作用に記載した副作用以外で発現例数が2例以上の事象、及び1例のみに認められた事象のうち Core Data Sheet に記載された事象について設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠																					
一反応又は過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、頭痛、筋肉痛等の様々な程度の症状があらわれることがある。重篤なアレルギー反応が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[8.4.2 参照] 11.2 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>神経</td><td></td><td>頭痛，浮動性めまい</td></tr><tr><td>胃腸</td><td></td><td>悪心，下痢，腹痛</td></tr><tr><td>血液・リンパ</td><td>白血球数減少，好中球数減少</td><td>血小板数減少，血管外溶血</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td>関節痛，筋肉痛</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>疲労，浮腫，注射部位反応，無力症，発熱</td></tr></table>		5%以上	5%未満	神経		頭痛，浮動性めまい	胃腸		悪心，下痢，腹痛	血液・リンパ	白血球数減少，好中球数減少	血小板数減少，血管外溶血	筋骨格		関節痛，筋肉痛	皮膚		発疹	その他		疲労，浮腫，注射部位反応，無力症，発熱	
	5%以上	5%未満																				
神経		頭痛，浮動性めまい																				
胃腸		悪心，下痢，腹痛																				
血液・リンパ	白血球数減少，好中球数減少	血小板数減少，血管外溶血																				
筋骨格		関節痛，筋肉痛																				
皮膚		発疹																				
その他		疲労，浮腫，注射部位反応，無力症，発熱																				
14.適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 混濁，変色又は微粒子がある場合は使用しないこと。 14.1.2 1日目の点滴静注を行う際には，本剤を100又は250 mL の日局生理食塩液に加え，希釈すること。 14.1.3 投与2日目以降の皮下投与は，本剤を希釈せずを使用すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 点滴静注 (1) 目安として，本剤1,000mg を投与する患者には60分，1,500mg を投与する患者には90分かけて点滴静注する。他の補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える場合，他の補体（C5）阻害剤の投与が予定されていた日に本剤の投与を開始すること。[7.1 参照] (2) 投与には，0.2μm インラインフィルターを使用すること。 14.2.2 皮下投与 (1) 注射部位は原則として腹部とし，1箇所あたり1バイアルを投与する。注射箇所は毎回変更し，同一箇所への反復投与は避けること。 (2) 皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等）には注射しないこと。 14.3 薬剤交付時の注意 14.3.1 患者が家庭で保管する場合，本剤は外箱に入れた状態で，凍結を避け，冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保管した場合，可能な限り速	14.1.1 異常が認められた場合には使用しないよう注意喚起するため設定した。 14.1.2-3 本剤の用法及び用量に基づき設定した。 14.2.1 本剤の用法及び用量に基づき設定した。 14.2.2 皮下投与製剤の一般的な注意事項として設定した。原則として注射部位は，臨床試験で指定していた腹部とする旨を記載した。 14.3.1 本剤の保管条件について，より詳細な情報を提供するために設定した。																					

使用上の注意（案）	設定根拠
やかに冷蔵庫に入れ，再び室温で保管することは避けること。また，室温（30℃以下）での保管が7日を超えた場合には使用しないこと。	
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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相臨床試験（BO42162試験及びBO42161試験）及び海外第Ⅲ相試験（YO42311試験）の補体阻害剤未治療の患者及び補体阻害剤による治療を受けていた患者において，本剤投与後に抗体産生が認められた患者は，補体阻害剤未治療の患者で191例中60例（31.4%），補体阻害剤による治療を受けていた患者で184例中43例（23.4%）であった。本剤を投与した患者375例中20例（5.3%）において血清中クロバリマブ濃度の低下（血清中クロバリマブ濃度が2回連続して100µg/mL未満）が認められ，いずれも抗体陽性例であった。このうち11例（2.9%）において薬力学的活性の減弱（遊離型C5濃度：0.0001g/L以上，補体価〔CH50〕：30U/mL以上に上昇）が認められた。[8.2 参照]	15.1 本剤の臨床試験成績に基づき記載した。

貯 法：2～8℃保存

pH 依存性結合性ヒト化抗補体（C5）モノクローナル抗体

有効期間：30 箇月

クロバリマブ（遺伝子組換え）点滴静注・皮下注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}ピアスカイ[®]注 340mgPIASKY[®] for 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。[5.1、9.1.1、9.1.2、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 原則として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。また、必要に応じて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介助者に十分説明し、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	ピアスカイ注340mg		
有効成分	1バイアル（2.0mL）中 クロバリマブ（遺伝子組換え） ^{注)}	340mg	
添加剤	1バイアル（2.0mL）中		
	L-ヒスチジン	9.4mg	
	L-アルギニン塩酸塩	42.2mg	
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	1.0mg	
	L-アスパラギン酸	適量	

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ピアスカイ注340mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐色の液
pH	5.5～6.1
浸透圧比	0.9～1.2 (生理食塩液に対する比)

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 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、適切な対象患者に使用すること。原則として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。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、18.1 参照]
- 5.2 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。
- 5.3 本剤投与により PNH 赤血球クローンが蓄積するため、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も含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.3 参照]
- 5.4 他の抗 C5 抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。[8.1、11.1.3 参照]

6. 用法及び用量

通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000又は1,500mgを点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680又は1,020mgを皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1回あたりの本剤の投与量及び投与方法は、下表を参考にする。[14.2.1 参照]

体重	1日目	2、8、15及び22日目	29日目以降、4週に1回
40kg 以上 100kg 未満	1,000mg 点滴静注	340mg 皮下投与	680mg 皮下投与
100kg 以上	1,500mg 点滴静注	340mg 皮下投与	1,020mg 皮下投与

予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を投与し、以降の投与は規定通りを行うこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 他の抗 C5 抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5 抗体製剤の投与を開始する際に、本剤と他の抗 C5 抗体製剤が補体 C5 の異なるエピトープに結合することにより複合体が一過性に形成され、III型過敏症反応である免疫複合体反応を引き起こすおそれがある。使用する抗 C5 抗体製剤を切り替えた患者では、切替え後 30 日程度は皮膚、関節、腎機能等を注意深く観察すること。[5.4、11.1.3 参照]
- 8.2 本剤に対する抗体が産生され、曝露量及び有効性の低下に至るおそれがある。本剤投与中は重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く観察すること。[15.1 参照]
- 8.3 本剤の投与を中止した後に他の補体阻害剤による治療を開始しない患者では、重篤な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すること。[5.3 参照]
- 8.4 在宅自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - 8.4.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性に対処法について患者又はその介助者が理解し、確実に投与

- できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
8. 4. 2 Infusion reaction、注射に伴う全身反応等の重大な副作用があらわれることがあるため、患者又はその介助者に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。[11.1.1-4 参照]
8. 4. 3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
8. 4. 4 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の徹底を行うと同時に、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

髄膜炎菌を保菌する場合等に、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがある。[1.1、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。[1.1、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回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験（10、100mg/kg/週）において、本薬の胎盤通過が認められ、100mg/kg/週群においては出生児における補体活性の低下が認められた¹⁾。

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。本薬のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、一般的にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。

9. 7 小児等

体重 40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

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り、死亡に至るおそれもある。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症等を予防できない場合もあることから、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、嘔吐、傾眠、精神症状、筋肉痛、斑・点状出血、発疹、羞明、痙攣等）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、5.1、8.4.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11. 1. 2 感染症（2. 1%）

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又は敗血症があらわれることがある。[5.1、8.4.2、9.1.2 参照]

11. 1. 3 免疫複合体反応（17. 8%²⁾）

他の抗 C5 抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5 抗体製剤の投与を開始する際に、一過性に形成される免疫複合体による反応（関節痛等の筋骨格系お

よび結合組織障害、発疹等の皮膚および皮下組織障害、発熱、無力症、疲労、腹部不快感、頭痛等）があらわれることがある。腎機能に影響を及ぼすおそれもあることから、観察を十分に行うこと。[5.4、8.1、8.4.2 参照]

注）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（BO42162 試験及び BO42161 試験）において、使用する抗 C5 抗体製剤を切り替えた 185 例における発現頻度を記載した。

11. 1. 4 Infusion reaction、注射に伴う全身反応（16. 0%）

静脈内又は皮下への投与中もしくは投与後にアレルギー反応又は過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、頭痛、筋肉痛等の様々な程度の症状があらわれることがある。重篤なアレルギー反応が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[8.4.2 参照]

11. 2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経		頭痛、浮動性めまい
胃腸		悪心、下痢、腹痛
血液・リンパ	白血球数減少、好中球数減少	血小板数減少、血管外溶血
筋骨格		関節痛、筋肉痛
皮膚		発疹
その他		疲労、浮腫、注射部位反応、無力症、発熱

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 混濁、変色又は微粒子がある場合は使用しないこと。

14. 1. 2 1日目の点滴静注を行う際には、本剤を100又は250mLの日局生理食塩液に加え、希釈すること。

14. 1. 3 投与2日目以降の皮下投与は、本剤を希釈せずに使用すること。

14. 2 薬剤投与時の注意

14. 2. 1 点滴静注

(1) 目安として、本剤1,000mgを投与する患者には60分、1,500mgを投与する患者には90分かけて点滴静注する。他の補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える場合、他の補体（C5）阻害剤の投与が予定されていた日に本剤の投与を開始すること。[7.1 参照]

(2) 投与には、0.2μmインラインフィルターを使用すること。

14. 2. 2 皮下投与

(1) 注射部位は原則として腹部とし、1箇所あたり1バイアルを投与する。注射箇所は毎回変更し、同一箇所への反復投与は避けること。

(2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14. 3 薬剤交付時の注意

14. 3. 1 患者が家庭で保管する場合、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保管した場合、可能な限り速やかに冷蔵庫に入れ、再び室温で保管することは避けること。また、室温（30℃以下）での保管が7日を超えた場合には使用しないこと。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

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（BO42162 試験及び BO42161 試験）及び海外第III相試験（YO42311 試験）の補体阻害剤未治療の患者及び補体阻害剤による治療を受けていた患者において、本剤投与後に抗体産生が認められた患者は、補体阻害剤未治療の患者で191 例中60 例(31.4%)、補体阻害剤による治療を受けていた患者で184 例中43 例(23.4%)であった。本剤を投与した患者 375 例中20 例（5.3%）において血清中クロバリマブ濃度の低下（血清中クロバリマブ濃度が2 回

連続して 100 μ g/mL 未満) が認められ、いずれも抗体陽性例であった。このうち 11 例 (2.9%) において薬力学的活性の減弱 (遊離型 C5 濃度 : 0.0001g/L 以上、補体価 [CH50] : 30U/mL 以上に上昇) が認められた²⁾。[8.2 参照]

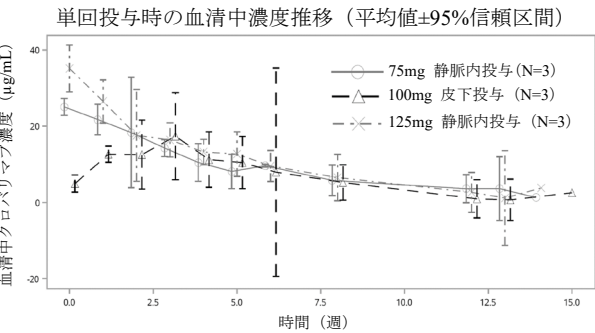
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 75mg、125mg を単回静脈内投与^{注1)}、100mg を単回皮下投与^{注2)}した際の血清中クロバリマブ濃度は、下図のように推移した。薬物動態パラメータは下表のとおりであった³⁾ (外国人データ)。

注) 承認された用法及び用量は、「患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与する」である。



単回投与時の薬物動態パラメータ (各群 N=3)

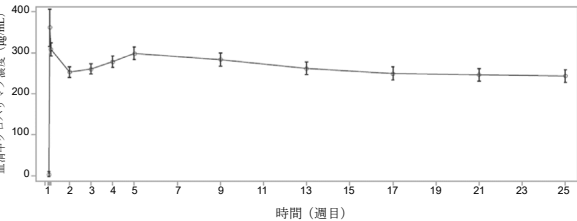
投与群	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (day)	AUC _{last} (µg·day/mL)
75mg 静脈内投与	28.5 $\pm$ 1.95	0.0424 (0.0417~0.500)	844 $\pm$ 183
125mg 静脈内投与	47.3 $\pm$ 17.8	0.0840 (0.0424~2.00)	962 $\pm$ 236
100mg 皮下投与	15.6 $\pm$ 3.30	18.1 (4.00~19.1)	672 $\pm$ 160

C_{max}、AUC_{last} : 平均値 $\pm$ 標準偏差、T_{max} : 中央値 (最小値~最大値)

16.1.2 反復投与

補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 135 例 (日本人 2 例) を対象とした国際共同第III相試験において、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15、22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg 皮下投与した際の血清中クロバリマブ濃度は、下図のように推移した。本剤投与開始後 13 週及び 25 週時点における血清中クロバリマブのトラフ濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は、それぞれ 262 $\pm$ 88.1 μ g/mL 及び 241 $\pm$ 83.5 μ g/mL であった⁴⁾。

反復投与時の血清中クロバリマブ濃度推移 (平均値 $\pm$ 95%信頼区間)



16.2 吸収

健康成人 9 例 (日本人 0 例) 及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

者 421 例 (日本人 29 例) を含む第 I/II 相試験並びに第III相試験のデータ (計 6115 ポイント) を用いた母集団薬物動態解析の結果、皮下投与時のバイオアベイラビリティの母集団平均値 (90%信頼区間) は 83.0% (69.6~92.0) と推定された⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

他の抗 C5 抗体製剤の共存下で血清中クロバリマブ濃度が一過性に低下することがある⁵⁾。

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 (B042162試験)

補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 (体重 40kg 以上) を対象としたランダム化非盲検実薬対照国際共同第III相試験が実施され、18歳以上の患者204例^{注1)} (日本人5例) がランダム化群 (本剤群及びエクリズマブ群) に、18歳未満の患者6例 (日本人0例) が記述的解析群に登録された。本剤は、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与した。なお、髄膜炎菌ワクチンの接種を必須とした。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後 2 週間以内に治験薬を投与する場合には抗菌剤を投与した。ランダム化群において、2つの有効性主要評価項目である本剤投与開始後5週から25週までの溶血コントロール (LDH が正常値上限の 1.5 倍以下) を達成した患者の平均割合、及びベースラインから 25 週まで輸血回避を達成した患者の割合は下表のとおりであり、いずれの評価項目においても 95% 信頼区間の下限値が事前に規定された非劣性マージンを上回り、エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された⁶⁾。

	本剤群 134例 (日本人2例)	エクリズマブ群 69例 (日本人3例)
5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合		
溶血コントロールを達成した患者の平均割合 (95%信頼区間)	79.3% (72.86~84.48)	79.0% (69.66~85.99)
オッズ比 ^{注2)} (95%信頼区間)	1.02 (0.57~1.82)	非劣性マージン : 0.2
ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合 ^{注3)}		
輸血回避を達成した患者数 (%)	88例 (65.7%)	47例 (68.1%)
調整群間差 ^{注4)} (95%信頼区間)	-2.8% (-15.67~11.14)	非劣性マージン : -20%

注1) 治験実施計画書改訂前に登録された18歳未満の2例を含む。
注2) オッズ比 (本剤群/エクリズマブ群) は、投与群、評価時点 (5週から25週まで2週に1回)、投与群と評価時点の交互作用、割付前6カ月以内の輸血単位数 (0、0超6以下、6超) 及びベースライン時点のLDHを説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式 (GEE) により算出された (共分散構造は一次自己帰帰)。
注3) 本剤群の1例は25週前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した。
注4) 調整群間差 (本剤群-エクリズマブ群) は、割付前のLDH (正常値上限の2倍以上4倍以下、正常値上限の4倍超) 及び割付前6カ月以内の輸血回数 (0、0超6以下、6超) を層別化因子とした Mantel-Haenszel法により算出された。

主要安全性評価期間 (25週まで) において、本剤が投与された 135例中45例 (33.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応 (14.8%)、白血球数減少 (11.9%) 及び好中球数減少 (11.1%) であった⁷⁾。

18歳未満の患者を対象とした記述的解析群では、6例中5例で5週から25週までのLDHが正常値上限の1.5倍以下であり、6例中4例でベースラインから25週まで輸血回避を達成した⁸⁾。全投与期間

(データカットオフ日まで)において、6例中1例(16.7%)に副作用が認められた⁹⁾。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (B042161試験)

補体阻害剤による治療を受けていた発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(体重40kg以上)を対象としたランダム化非盲検実薬対照国際共同第Ⅲ相試験が実施され、エクリズマブによる治療中でLDHが正常値上限の1.5倍以下である18歳以上の患者89例(日本人9例)がランダム化群(本剤群及びエクリズマブ群)に登録された。また、非ランダム化群に、38例(コホート(1):エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者1例(日本人0例)、コホート(2):ラブリズマブによる治療を受けていた患者21例(日本人3例)、コホート(3):承認用量より高用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者10例(日本人0例)、コホート(4):既知のC5遺伝子多型を有し、エクリズマブ又はラブリズマブによる治療でコントロール不良の患者6例(日本人5例))が登録された。本試験は安全性の評価を主目的とし、有効性は探索的に評価した。本剤は、患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000又は1,500mgを点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680又は1,020mgを皮下投与した。なお、髄膜炎菌ワクチンの接種を必須とした。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種2週間以内に治験薬を投与する場合には抗菌剤を投与した。

ランダム化群(有効性解析対象集団)において、ベースラインから25週までの溶血コントロール(LDHが正常値上限の1.5倍以下)を達成した患者の平均割合、及びベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合は、下表のとおりであった¹⁰⁾。

	本剤群 39例(日本人5例)	エクリズマブ群 37例(日本人4例)
ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合		
溶血コントロールを達成した患者の	92.9%	93.7%
平均割合(95%信頼区間)	(86.62~96.39)	(87.26~97.04)
オッズ比 ^(注5) (95%信頼区間)	0.88(0.28~2.77)	
ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合 ^(注6)		
輸血回避を達成した患者数(%)	31例(79.5%)	29例(78.4%)
調整群間差 ^(注7) (95%信頼区間)	1.8%(-16.67~19.94)	

注5) オッズ比(本剤群/エクリズマブ群)は、投与群、評価時点(2週、3週、4週、5週から25週まで2週に1回)、割付前12カ月以内の輸血歴の有無及びベースライン時点のLDHを説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式(GEE)により算出された(共分散構造は一次自己帰帰)。

注6) エクリズマブ群の1例は25週前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した。

注7) 調整群間差(本剤群-エクリズマブ群)は、割付前12カ月以内の輸血歴の有無を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された。

主要安全性評価期間(25週まで)において、本剤が投与された44例中14例(31.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、3型免疫複合体型反応(15.9%)、注入に伴う反応(13.6%)及び注射に伴う反応(6.8%)であった¹¹⁾。

非ランダム化群(有効性解析対象集団)においては、コホート(2)及び(3)でベースラインから25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合(95%信頼区間)は、それぞれ95.8%(89.11~98.43)及び91.0%(71.49~97.60)であり、コホート(4)では6例中3例^(注8)で5週から25週までのLDHが正常値上限の1.5倍以下であった。ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者は、コホート(2)、(3)及び(4)でそれぞれ19例中11例、9例中3例及び6例中3例であった^(注9) 12)。全投与期間(データ

カットオフ日まで)において、38例中15例(39.5%)に副作用が認められた¹³⁾。

注8) LDHが単発に正常値上限の1.66倍に上昇した1例を含む

注9) コホート(2)及び(3)の2例及び1例は25週前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クロバリマブは、補体C5にpH依存的に高い親和性で結合する。補体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の生成を抑制し、補体の活性化を阻害する。[5.1参照]

18.2 標的に対する結合親和性

In vitro 試験において、クロバリマブは濃度依存的に高い親和性でC5に結合した。クロバリマブのC5からの解離速度は、pH7.4よりもpH6.0の条件下でより速く、その結合がpH依存的であることが示唆された¹⁴⁾。

18.3 補体に対する阻害活性

In vitro 試験では、ニワトリ赤血球溶血アッセイを用いて、クロバリマブの補体阻害活性を評価した。クロバリマブは用量依存的にヒト血清の補体を阻害した。*In vivo* 試験では、カンキイザルを用いた単回投与試験及び反復投与試験において、クロバリマブが補体活性を阻害することが認められた¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: クロバリマブ(遺伝子組換え)

Crovalimab (Genetical Recombination) (JAN)

本質: クロバリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体C5モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はウサギ抗体に由来し、その他はヒトIgG1に由来する。H鎖の241、242、245、333、336、337、434、440、444及び446番目のアミノ酸残基はそれぞれArg、Arg、Lys、Gly、Ser、Ser、Leu、Ala、Arg及びGluに置換されており、C末端のGlyとLysは除去されている。クロバリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クロバリマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も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

2mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験
(20XX年X月X日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 2) 免疫原性 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.3.7)
- 3) 国際共同第I/II相試験 (BP39144試験) 薬物動態 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 4) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) 薬物動態 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1)
- 5) 母集団薬物動態 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 6) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) (20XX年X月XX日承認、CTD表 2.7.3.2.1-1)
- 7) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) (20XX年X月XX日承認、CTD2.7.4.2.1.3)
- 8) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) (20XX年X月XX日承認、CTD2.7.3.3.4.2及びCTD2.7.3.3.4.3)
- 9) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) (20XX年X月XX日承認、CTD表2.7.4.11-9)
- 10) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) (20XX年X月XX日承認、CTD表 2.7.3.2.3-1)
- 11) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) (20XX年X月XX日承認、CTD2.7.4.2.1.3)
- 12) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) (20XX年X月XX日承認、CTD2.7.3.3.5.2及びCTD2.7.3.3.5.3)
- 13) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) (20XX年X月XX日承認、CTD表2.7.4.11-11)
- 14) クロバリマブの標的に対する結合親和性 (20XX年X月XX日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 15) 補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害活性 (20XX年X月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

目次

1.9	一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1	JAN.....	2
1.9.2	INN	2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和2年9月2日付け薬生薬審発0902第1号により以下のように通知された。

JAN（日本名）：クロバリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Crovalimab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019 Recommended INN: List 81の61頁に以下のように掲載された。

r-INN: crovalimab

薬生薬審発 0902 第 1 号
令和 2 年 9 月 2 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 301-5-B14

JAN（日本名）：クロバリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Crovalimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRV	ITCRASQGIS	SSLAWYQQKP	GKAPKLLIYG
ASETESGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQN	TKVGSSYGNT
FGGGTKVEIK	RTVAAPSVFI	FPPSDEQLKS	GTASVVCLLN	NFYPREAKVQ
WKVDNALQSG	NSQESVTEQD	SKDSTYSLSS	TLTLSKADYE	KHKVYACEVT
HQGLSSPVT	SFNRGEC			

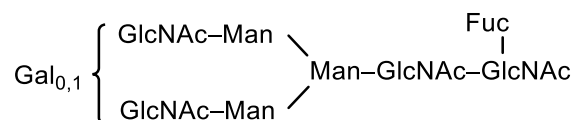
H鎖

QVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTVH	SSYYMAWVRQ	APGKGLEWVG
AIFTGSGAEY	KAEWAKGRVT	ISKDTSKNQV	VLTMNMDPV	DTATYYCASD
AGYDYPHAM	HYWGQGT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEL	RRGPKVFLFP
PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYKCKVS	NKGLPSSIEK	TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS	REEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVLHEALHA	HYTRKELSLS
P				

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N303：糖鎖結合

L鎖 C217-H鎖 C226, H鎖 C232-H鎖 C232, H鎖 C235-H鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₃₀H₉₉₇₄N₁₇₂₆O₂₀₂₆S₄₆ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₉₉H₃₄₀₄N₅₈₈O₆₇₂S₁₇

L 鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₇N₂₇₅O₃₄₁S₆

クロバリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体 C5 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はウサギ抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 241, 242, 245, 333, 336, 337, 434, 440, 444 及び 446 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Arg, Arg, Lys, Gly, Ser, Ser, Leu, Ala, Arg 及び Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。クロバリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クロバリマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 148,000) である。

Crovalimab is a recombinant anti-human complement C5 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from rabbit antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues at positions 241, 242, 245, 333, 336, 337, 434, 440, 444 and 446 are substituted by Arg, Arg, Lys, Gly, Ser, Ser, Leu, Ala, Arg and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Crovalimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Crovalimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 81

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 81

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 81

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

cotadutide L-histidyl-L-séryl-L-glutaminyglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanil-L-thréonyl-L-séryl-L-α-aspartyl-*N*⁶-(*N*-hexadécanoil-L-γ-glutamyl)-L-lysyl-L-séryl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-séryl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanil-L-valyl-L-alanyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-alanylglycylglycine

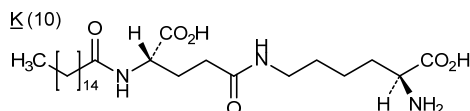
cotadutida L-histidil-L-seril-L-glutaminilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-α-aspartil-*N*⁶-(*N*-hexadecanoil-L-γ-glutamyl)-L-lisil-L-seril-L-α-glutamyl-L-tirosil-L-leucil-L-α-aspartil-L-seril-L-α-glutamyl-L-arginil-L-alanil-L-arginil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-valil-L-alanil-L-triptofil-L-leucil-L-α-glutamyl-L-alanilglicilglicina

C₁₆₇H₂₅₂N₄₂O₅₅

Sequence / Séquence / Secuencia

HSQGTFTSDK SEYLDSEERAR DFVAWLEAGG 30

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



crovalimabum #
crovalimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5 (complement 5)], monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-451) [VH (*Vicugna pacos*IGHV3S1*01 (70.4%)/*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (69.4%) -(IGHD)-*Homo sapiens*IGHJ4*01 (100%)) [9.8.15] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (220) (124-221), hinge (222-236), CH2 L1.2>R (241), G1.1>R (242), S3>K (245), A110>G (333), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364), M107>L (434), N114>A (440), Q118>R (444), S120>E (446) (347-451), CHS G1>del, K2>del (124-451)], (226-217')-disulfide with kappa light chain (1'-217') [V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-13*02 or IGKV1D-13*01 (94.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens*IGKC*01, Km3 A45.1 (156), V101 (194) (111'-217')]; dimer (232-232':235-235')-bisdisulfide

crovalimab immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5 (complément 5)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH (*Vicugna pacos*IGHV3S1*01 (70.4%)/*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (69.4%) -(IGHD)-*Homo sapiens*IGHJ4*01 (100%)) [9.8.15] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (220) (124-221), charnière (222-236), CH2 L1.2>R (241), G1.1>R (242), S3>K (245), A110>G (333), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364), M107>L (434), N114>A (440), Q118>R (444), S120>E (446) (347-451), CHS G1>del, K2>del (124-451)], (226-217')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-13*02 or IGKV1D-13*01 (94.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens*IGKC*01, Km3 A45.1 (156), V101 (194) (111'-217')]; dimère (232-232':235-235')-bisdisulfure

crovalimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5 (complemento 5)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-451) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (70.4%)/*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (69.4%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)] [9.8.15] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (220) (124-221), bisagra (222-236), CH2 L1.2>R (241), G1.1>R (242), S3>K (245), A110>G (333), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364), M107>L (434), N114>A (440), Q118>R (444), S120>E (446) (347-451), CHS G1>del, K2>del) (124-451)], (226-217')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 or IGKV1D-13*01 (94.3%) -IGKJ4*01 (100%)] [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (156), V101 (194) (111'-217')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG 50
AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD 100
AGDYDPTTHAM HYWGQGTLTVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLS VVTPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEVESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSL 450
P 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
ASETESGVP SRFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSTYNT 100
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLLN MFYPREAKVQ 150
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT 200
HQLSLSPVTK SFNRGEC 217

Post-translational modifications

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-97 150-206 267-327 373-431

22"-97" 150"-206" 267"-327" 373"-431"

Intra-L (C23-C104) 23'-88' 137'-197'

23"-88" 137"-197"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-217' 226"-217"

Inter-H-H (h 11, h 14) 232-232" 235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

303, 303"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires

complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarijos complejos fucosilados

danicopanum

danicopan

(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

danicopan

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

danicopán

(2*S*,4*R*)-1-[[3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1*H*-indazol-1-il]acetil]-*N*-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	クロバリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体 C5 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はウサギ抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H 鎖の241, 242, 245, 333, 336, 337, 434, 440, 444 及び446 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Arg, Arg, Lys, Gly, Ser, Ser, Leu, Ala, Arg 及び Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。クロバリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クロバリマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。 （別名 クロバリマブ〔遺伝子組換え〕及びその製剤）
構 造 式	別紙のとおり
効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症
用法・用量	通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000又は1,500mg を点滴静注し、2, 8, 15及び22日目に1回340mg, 29日目以降は4週ごとに1 回680又は1,020mg を皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：クロバリマブ（遺伝子組換え） 製剤：ピアスカイ注340mg （2.0 ml 中にクロバリマブ（遺伝子組換え）を340 mg 含有）

副作用	副作用・臨床検査値異常発現率（国際共同第 III 相試験：BO42161, BO42162）119/326例 = 36.5%		
	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	
	注入に伴う反応	36	
	3 型免疫複合体型反応	33	
	白血球数減少	24	
	注射に伴う反応	23	
	好中球数減少	20	等
会社	中外製薬株式会社 製剤：輸入		

別紙

アミノ酸配列

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG
      |
ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT
      |
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
      |
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT
      |
HQGLSSPVTK SFNRGEC
  
```

H鎖

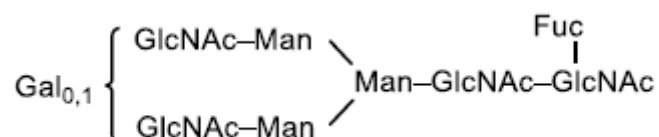
```

QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG
      |
AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD
      |
AGYDYPHAM HYWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
      |
LVKDYFFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
      |
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP
      |
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
      |
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
      |
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
      |
PFVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS
      |
P
  
```

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N303 : 糖鎖結合

L鎖 C217-H鎖 C226, H鎖 C232-H鎖 C232, H鎖 C235-H鎖 C235 : ジスルフィド結合

糖鎖構造



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	クロバリマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ピアスカイ注 340 mg
申請者：	中外製薬株式会社
効能・効果：	発作性夜間ヘモグロビン尿症
用法・用量：	通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2, 8, 15 及び 22 日目に 1 回 340mg, 29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名； チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

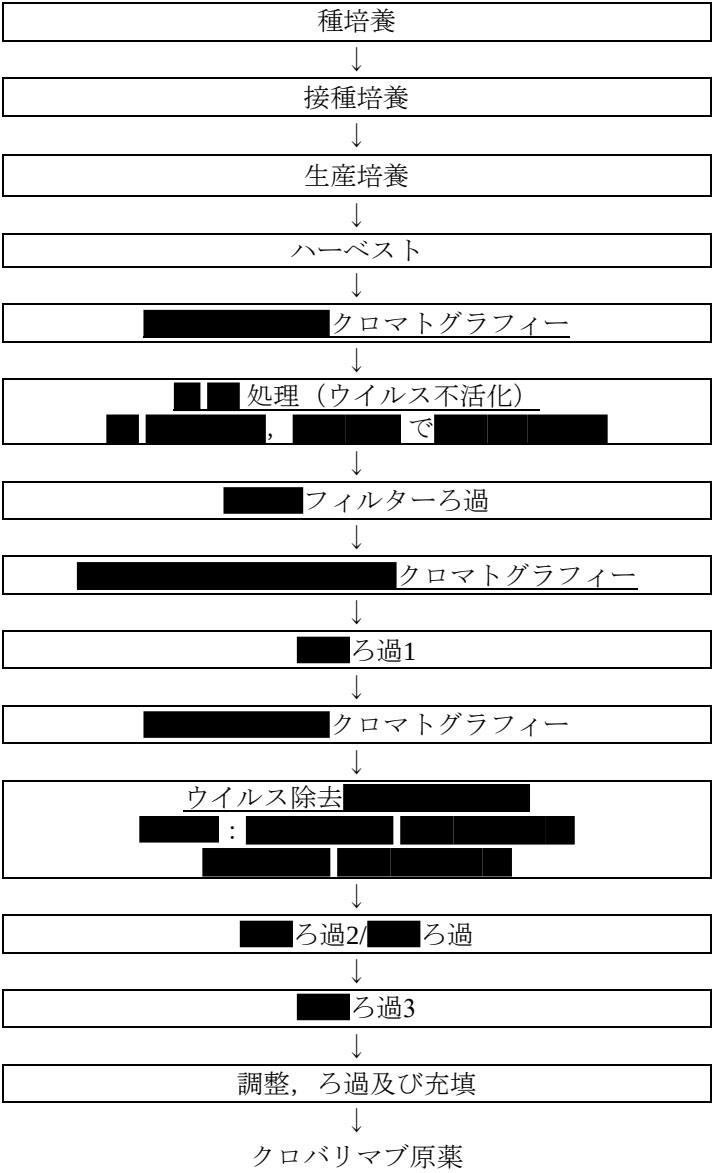
使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巢細胞 (CHO 細胞) ■■■■株
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB の宿主細胞である CHO 細胞 ■■■■株は, MCB について試験を実施し問題がないことを確認している (別表 1 参照)。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照。

別表 1 MCB の純度試験結果

試験項目	判定基準	MCB
純度試験（ウイルス）		
外来性ウイルス試験（ <i>in vitro</i> ）	検出せず	適合
外来性ウイルス試験（ <i>in vivo</i> ）	検出せず	適合
抗体産生試験	検出せず	適合
ハムスター抗体産生試験	検出せず	適合
試験（ <i>in vitro</i> ）	検出せず	適合
純度試験（レトロウイルス）		
透過型電子顕微鏡観察	検出せず* ¹	適合
感染性試験（ ）	検出せず	適合

*1：A 型及び C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス及びウイルス様粒子を認めない

別添 1：製造工程の概要（フローチャート）



クロバリマブ原薬の精製工程について、スケールダウンモデルを用いてウイルスクリアランス試験を実施した。その結果を下表に示す。

工程	ウイルスクリアランス (Log ₁₀)		
	X-MuLV	MMV	SV40
クロマトグラフィー			
処理 (ウイルス不活化)			
クロマトグラフィー			
ウイルス除去			
総クリアランス指数			
		(≥7.61)	

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
3.2.S.1	一般情報				
3.2.S.1.1		名称	海外		評価
3.2.S.1.2		構造	海外		評価
3.2.S.1.3		一般特性	海外		評価
3.2.S.2	製造				
3.2.S.2.1		製造業者	海外		評価
3.2.S.2.2		製造方法及びプロセス・コントロール	海外		評価
3.2.S.2.3		原材料の管理	海外		評価
3.2.S.2.4		重要工程及び重要中間体の管理	海外		評価
3.2.S.2.5		プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外		評価
3.2.S.2.6		製造工程の開発の経緯	海外		評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1		構造その他の特性の解明	海外		評価
3.2.S.3.2		不純物	海外		評価
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1		規格及び試験方法の妥当性	海外		評価
3.2.S.4.2		試験方法（分析方法）	海外		評価
3.2.S.4.3		試験方法（分析方法）のバリデーション	海外		評価
3.2.S.4.4		ロット分析	海外		評価
3.2.S.4.5		規格及び試験方法の妥当性	海外		評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5		標準品又は標準物質	海外		評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No		著者	表題	実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
	3.2.S.6		容器及び施栓系	海外		評価
3.2.S.7 安定性						
	3.2.S.7.1		安定性のまとめ及び結論	海外		評価
	3.2.S.7.2		承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外		評価
	3.2.S.7.3		安定性データ	海外		評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
3.2.P1	製剤及び処方				
3.2.P.1		製剤及び処方	海外		評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯				
3.2.P.2		製剤開発の経緯	海外		評価
3.2.P.3	製造				
3.2.P.3.1		製造者	国内 及び 海外		評価
3.2.P.3.2		製造処方	海外		評価
3.2.P.3.3		製造工程及びプロセス・コントロール	国内 及び 海外		評価
3.2.P.3.4		重要工程及び重要中間体の管理	海外		評価
3.2.P.3.5		プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外		評価
3.2.P.4	添加剤の管理				

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No		著者	表題	実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
	3.2.P.4.1		規格及び試験方法	海外		評価
	3.2.P.4.2		試験方法（分析方法）	海外		評価
	3.2.P.4.3		試験方法（分析方法）のバリデーション	海外		評価
	3.2.P.4.4		規格及び試験方法の妥当性	海外		評価
	3.2.P.4.5		ヒト又は動物起源の添加剤	海外		評価
	3.2.P.4.6		新規添加剤	国内		評価
3.2.P.5 製剤の管理						
	3.2.P.5.1		規格及び試験方法	海外		評価
	3.2.P.5.2		試験方法（分析方法）	海外		評価
	3.2.P.5.3		試験方法（分析方法）のバリデーション	海外		評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No 著者 表題				実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
3.2.P.5.4		ロット分析		海外		評価
3.2.P.5.5		不純物の特性		海外		評価
3.2.P.5.6		規格及び試験方法の妥当性		海外		評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6		標準品又は標準物質		海外		評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7		容器及び施栓系		海外		評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1		安定性のまとめ及び結論		海外		評価
3.2.P.8.2		承認後の安定性試験計画の作成及び実施		海外		評価
3.2.P.8.3		安定性データ		海外		評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No 著者 表題			実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
3.2.A.1 製造施設及び設備					
	3.2.A.1	製造施設及び設備	海外		評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
	3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	海外		評価
3.2.A.3 添加剤					
	3.2.A.3	添加剤	国内		評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.R 各極の要求資料

CTD No 著者 表題			実施 場所	掲載誌・そ の他	評価/ 参考の 別
3.2.R 各極の要求資料					
	該当資料なし				

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
該当資料なし				

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	-	Analysis of the affinity of SKY59 drug substance to antigen (complement component 5) by surface plasmon resonance	20██年██月██日 - 20██年██月██日	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	-	Preliminary analysis of the affinity of SKY59 to antigen (complement component 5) by surface plasmon resonance	20██年██月██日 - 20██年██月██日	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-3	-	The inhibitory activity of SKY59 drug substance against hemolysis induced by complement activity in the serum of various species	20██年██月██日 - 20██年██月██日	国内	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	-	Evaluation of binding activity of SKY59 drug substance to Fc receptors by surface plasmon resonance	20██年██月██日 - 20██年██月██日	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.2-2	-	Assessment of binding activity of RO7112689 to complement component C1q	20██年██月██日 - 20██年██月██日	国内	社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
	該当資料なし					
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4-1	Fukuzawa T.	Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases			Scientific Reports 2017;7(1):1080.	参考
4.2.1.4-2	-	Evaluation of drug-target-drug complex formation in the mixture of eculizumab, SKY59 (RO7112689), and hC5.	20██年██月██日 - 20██年██月██日	国内	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	-	Validation of an Immunoassay for Determination of SKY59 in Cynomolgus Monkey Plasma(TOX-0045, NB15061V)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Japan)	社内資料	評価
4.2.2.1-2	-	Validation of Electrochemiluminescence Immunoassays for the Analysis of Anti-SKY59 Antibodies in Cynomolgus Monkey Plasma(TOX-0046, NB15062V)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Japan)	社内資料	評価
4.2.2.1-3	-	Validation of an Immunoassay for Determination of C5 in Cynomolgus Monkey Plasma (TOX-0047, NB15063V)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Japan)	社内資料	評価
4.2.2.1-4	-	Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay for the Determination of Free C5 in the Presence of SKY59 in Cynomolgus Monkey Plasma(TOX-0050, NB15064V)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Japan)	社内資料	評価
4.2.2.2	吸収					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No		著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.2-1	-		Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Single Dose Intravenous or Subcutaneous Administration of SKY59 Drug Substance in Cynomolgus Monkeys(SBL036-202, ADM-0052)	20 年 月 10日-20 年 月 日	Japan)	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
	該当資料なし						
4.2.2.4 代謝							
	該当資料なし						
4.2.2.5 排泄							
	該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
4.2.3.1	単回投与毒性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.2	反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	-	A 2-Week Intermittent Intravenous or Subcutaneous Dose Toxicity Study of SKY59 Drug Substance in Cynomolgus Monkeys Followed by a 28-Week Recovery Period (Dose Range-Finding Study)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████ ██████████████████ ██████████ Japan)	-	参考
4.2.3.2-2	-	Assessment of SKY59 related toxicity and complement inhibition in cynomolgus monkeys over a period of 5 months after 5 weekly intravenous or continuous weekly subcutaneous administrations	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████ ██████████████████ ██████████ Japan)	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
4.2.3.2-3	-	A 6-Month Intermittent Subcutaneous or Intravenous Administration Toxicity Study of SKY59 in Mature Cynomolgus Monkeys Followed by a 6-Month Recovery Period	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████, Japan)	-	評価
4.2.3.2-4	-	Detection of anti-SKY59 antibodies by an immune complex assay in the study "Assessment of SKY59 related toxicity and complement inhibition in cynomolgus monkeys over a period of 5 months after 5 weekly intravenous or continuous weekly subcutaneous administrations (Study No. TOX██-0091)"	20██年██月██日 - 20██年██月██日	Fuji Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	-	参考
4.2.3.2-5	-	An Immunohistochemistry Study to Investigate the Biodistribution of SKY59 Drug Substance and Deposition of Immune Complexes in Cynomolgus Monkey Tissues from Shin Nippon Biomedical Laboratories Study No. SBL036-208	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████, USA)	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
4.2.3.2-6	-	Detection of anti-SKY59 antibodies by an immune complex assay in the study "A 6-Month Intermittent Subcutaneous or Intravenous Administration Toxicity Study of SKY59 in Mature Cynomolgus Monkeys Followed by a 6-Month Recovery Period (Study No. TOX-0016)"	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Fuji Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	—	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験						
該当資料なし						
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
	該当資料なし					
4.2.3.4.3	その他の試験					
	該当資料なし					
4.2.3.5	生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
	該当資料なし					
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験					
	該当資料なし					
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	-	R07112689: Enhanced subcutaneous study for effects on pre- and postnatal development in Cynomolgus monkeys with one intravenous loading dose	20██年██月 ██日 - 20██年██月 ██日	██████ ██████ ██████████ ██████ (Germany)	-	評価
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
	該当資料なし					
4.2.3.6	局所刺激性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7	その他の毒性試験					
4.2.3.7.1	抗原性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.2	免疫毒性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.4	依存性試験					
	該当資料なし					
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No 著者 表題				実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
	該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	-	A Tissue Cross-Reactivity Study of SKY59 Drug Substance in Selected Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues		20 年 月 日 - 20 年 月 日	(USA)	-	参考
4.2.3.7.7-2	-	A Tissue Cross-Reactivity Study of SKY59 Drug Substance in Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues		20 年 月 日 - 20 年 月 日（最 終報告書修 正：20 年 月 日）	(USA)	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
4.2.3.7.7-3	-	Preliminary study of SKY59 drug substance compatibility with human blood	20██年██月██日 - 20██年██月██日	Fuji Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	—	参考
4.2.3.7.7-4	-	Study of SKY59 drug substance compatibility with human blood	20██年██月██日 - 20██年██月██日	Fuji Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	—	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No		著者	表題	実施期間	実施場所	掲載 誌・そ の他	評価/ 参考の 別
	4.2.3.7.7-5	-	Evaluation of RO7112689 in an in vitro 24h-format Human Whole Blood Cell Assay for the Risk Assessment of Cytokine Release Induced by Biotherapeutics	20██年██月 ██日 - 20██年██月 ██日	Pharma Research Basel, F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Basel, Switzerland)	—	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-1	Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y, et al.	Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases.	Sci Rep 2017;7:1080.	2.4 1) 2.6.1 15)
4.3-2	Parker CJ.	Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:208–16.	2.6.1 1)
4.3-3	Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima H, Nakakuma H, Ninomiya H, et al.	Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan.	Medicine (Baltimore) 2004;83: 193–207.	2.6.1 2)
4.3-4	de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories.	Blood 2008;112:3099–106.	2.6.1 3)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-5	Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al.	Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry.	J Korean Med Sci 2016;31:214–21.	2.6.1 4)
4.3-6	Brodsky RA.	How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Blood 2009;113:6522–7.	2.6.1 5)
4.3-7	Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al.	Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry.	Haematologica 2014;99:922–9.	2.6.1 6)
4.3-8	Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al.	Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Blood 2007;110:4123–8.	2.6.1 7)
4.3-9	Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA.	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028.	2.6.1 8)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-10	de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al.	Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Haematologica 2012;97:1666–73.	2.6.1 9)
4.3-11	Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al.	Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Br J Haematol 2013;162:62–73.	2.6.1 10)
4.3-12	Brodsky RA, Young NS, Antionioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al.	Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Blood 2008;111:1840–7.	2.6.1 11)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-13	de Latour RP, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al.	Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab.	Blood 2015;125: 775–83.	2.6.1 12)
4.3-14	Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al.	Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival.	Blood 2011;117: 6786–92.	2.6.1 13)
4.3-15	Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al.	Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab.	N Engl J Med 2014;370:632–9.	2.6.1 14)
4.3-16	Sissons JG, Liebowitch J, Amos N, et al.	Metabolism of the fifth component of complement, and its relation to metabolism of the third component, in patients with complement activation.	J Clin Invest 1977;59(4):704-15	2.6.4 1)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-17	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993; 10: 1093-5.	2.4 2) 2.6.4 2)
4.3-18	ICH Harmonised Tripartite Guideline	ICH Guidance S6(R1), Step 4, June 2011.		2.6.4 3)
4.3-19	Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y, et al.	Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases.	Sci Rep 2017;7:1080.	2.6.4 4)
4.3-20	Deng R, Iyer S, Theil FP, et al.	Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data: what have we learned?	MAbs 2011;3(1):61-6.	2.6.4 5)
4.3-21	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	J Pharm Sci 2004;93(11):2645-68.	2.6.4 6)
4.3-22	Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, et al.	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2013;52(2):83-124.	2.4 3) 2.6.4 7)
4.3-23	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.	2.6.4 8)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-24	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.	2.6.4 9)
4.3-25	Van de Perre P.	Transfer of antibody via mother's milk.	Vaccine 2003;21(24):3374-6.	2.6.4 10)
4.3-26	European Medicines Agency.	Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. CHMP/EWP/89249/2004, July 2007		2.6.4 11)
4.3-27	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration	Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft Guidance for Industry. Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. August 2020.		2.6.4 12)
4.3-28	Dudal S, Subramanian K, Flandre T, et al.	Integrated pharmacokinetic, pharmacodynamic and immunogenicity profiling of an anti-CCL21 monoclonal antibody in cynomolgus monkeys.	MAbs 2015;7(5):829-37.	2.6.4 13)
4.3-29	中外製薬株式会社	Crovalimab (RO7112689) がん原性評価文書, 20		2.6.6 1)
4.3-30	Pio R., Ajona D., Lambris JD.	Complement inhibition in cancer therapy.	Semin Immunol 2013;25(1):54-64.	2.6.6 2)
4.3-31	Afshar-Kharghan V.	The role of the complement system in cancer.	J Clin Invest 2017;127(3):780-789.	2.6.6 3)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-32	Bareke H, Akbuga J.	Complement system's role in cancer and its therapeutic potential in ovarian cancer.	Scand J Immunol 2018;88(1):e12672.	2.6.6 4)
4.3-33	Darling VR, Hauke RJ, Tarantolo S, Agrawal DK.	Immunological effects and therapeutic role of C5a in cancer.	Expert Rev Clin Immunol 2015;11(2):255-63.	2.6.6 5)
4.3-34	Whaley K., Schwaeble W.	Complement and complement deficiencies.	Semin Liver Dis 1997;17(4):297-310.	2.6.6 6)
4.3-35	Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L.	Complement deficiency states and associated infections.	Mol Immunol 2011;48(14):1643-55.	2.6.6 7)
4.3-36	Mastellos D, Papadimitriou JC, Franchini S, Tsonis PA, Lambris JD.	A novel role of complement: mice deficient in the fifth component of complement (C5) exhibit impaired liver regeneration.	J Immunol 2001;166(4):2479-86.	2.6.6 8)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-37	Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, Tudoran R, Spruce LA, Greenbaum LE, et al.	The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration.	J Exp Med 2003;198(6):913-23.	2.6.6 9)
4.3-38	Bailey L, Moreno L, Manigold T, Krasniqi S, Kropshofer H, Hinton H, et al.	A simple whole blood bioassay detects cytokine responses to anti-CD28SA and anti-CD52 antibodies.	J Pharmacol Toxicol Methods. 2013 68(2):231-9.	2.6.6 10)
4.3-39	Sonntag J, Brandenburg U, Polzehl D, Strauss E, Vogel M, Dudenhausen JW, et al.	Complement system in healthy term newborns: reference values in umbilical cord blood.	Pediatr Dev Pathol 1998;1:131-5.	2.6.6 11)
4.3-40	Fireman P, Zuchowski DA, Taylor PM.	Development of human complement system.	J Immunol 1969;103:25-31.	2.6.6 12)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-41	Johnston RB, Jr.	The complement system: physiology, disorders, and activity in the newborn infant.	Mead Johnson Symp Perinat Dev Med 1986;24:7-12.	2.6.6 13)
4.3-42	Guenther LC.	Inherited disorders of complement.	J Am Acad Dermatol 1983;9(6):815-39.	2.6.6 14)
4.3-43	Delgado-Cerviño E, Fontán G, López-Trascasa M.	C5 complement deficiency in a Spanish family. Molecular characterization of the double mutation responsible for the defect.	Mol Immunol 2005 ;42(1):105-11.	2.6.6 15)
4.3-44	Chamanza R, Parry NM, Rogerson P, Nicol JR, Bradley AE.	Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates.	Toxicol Pathol 2006; 34(4): 357-63.	2.6.6 16)
4.3-45	Heyen JR, Rojko J, Evans M, Brown TP, Bobrowski WF, Vitsky A, et al.	Characterization, biomarkers, and reversibility of a monoclonal antibody-induced immune complex disease in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>).	Toxicol Pathol 2014; 42(4): 765-73.	2.6.6 17)
4.3-46	Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL, Beyer JC, et al.	Immunogenicity/hypersensitivity of biologics.	Toxicol Pathol 2014; 42(1): 293-300.	2.6.6 18)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-47	Ponce R, Abad L, Amaravadi L, Gelzleichter T, Gore E, Green J, et al.	Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies.	Regul Toxicol Pharmacol 2009; 54(2): 164-82.	2.6.6 19)
4.3-48	Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waite G, DeWitte M, et al.	Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies.	Toxicol Pathol 2014; 42(4): 725-64.	2.6.6 20)
4.3-49	Frazier KS, Engelhardt JA, Fant P, Guionaud S, Henry SP, Leach MW, et al.	Scientific and regulatory policy committee points-to-consider paper: drug-induced vascular injury associated with non-small molecule therapeutics in preclinical development: Part I. Biotherapeutics.	Toxicol Pathol 2015; 43(7): 915-34.	2.6.6 21)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No 表題	
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1	生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
	該当資料なし						
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
	該当資料なし						
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
	該当資料なし						
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Jonathan Jimenez-Novoa	Validation of a Method for the Determination of C5 inh MAb, RO7112689 in Human Serum using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) [includes Addendum 1]	2016年4月-2022年2月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-2	Michelle Harris, Sarah Pylinski	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of RO7112689 in Human Serum by Quantitative ELISA (Includes Addendum)	2019年4月-2023年4月	海外	社内資料	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-3	Guolan Wei, Shiling Jia	Validation of a Method for the Determination of RO7112689 in Human Serum Using Enzyme- Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (includes Addendum and Addendum II)	2020年10月 - 2023年4月	国内	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-4	Emilia Scurr	Cross-Validation of a Method for the Determination of RO7112689 in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	2021年5月 - 2022年3月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-5	Shiling Jia	Cross-Validation Between Labcorp Shanghai Bioanalytical Laboratory and Harrogate Bioanalytical Laboratory for the Determination of RO7112689 in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	2021年8月 - 2022年5月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-6	Sarah Pylinski	Immunoassay Lab Cross Validation Report for the Determination of RO7112689 in Human Serum by Quantitative ELISA	2021年1月 - 2023年4月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-7	Shiling Jia	Cross-Validation Between Labcorp Shanghai Bioanalytical Laboratory and ICON Bioanalytical Laboratory for the Determination of RO7112689 in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	2021年9月 - 2023年4月	海外	社内資料	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-8	Ross Bamford	Validation of an assay for the Detection of anti- RO7112689 Antibodies (ADA) in Human Serum using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) [includes Addendum 1]	2016年7月 - 2022年3月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-9	Sarah Simchik, Alicia Pocyntyluk	Validation of a Bioanalytical Method for the Detection of Anti-RO7112689 Antibodies in Human Serum by ELISA (Includes Addendum I and Addendum II)	2019年3月 - 2023年3月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-10	Guolan Wei, Shiling Jia	Validation of an Immunoassay for Screening, Confirmation, and Titration of Anti - RO7112689 Antibodies in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (includes an Addendum)	2020年12月 - 2022年5月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-11	Katharyn Smith	Immunoassay Validation Report for the Detection of Neutralizing RO7112689 Antibodies in Human Serum by an ELISA	2022年6月 - 2023年4月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-12	Shiling Jia	Validation for the Detection of Neutralizing Anti-RO7112689 Antibodies in Human Serum Using Immunosorbent Assay (ELISA)	2021年11月 - 2022年5月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-13	Jimenez-Novoa J	Validation of a Method for the Determination of Human C5 in Human Serum using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	2016年7月 - 2020年8月	海外	社内資料	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-14	Michelle Harris	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Total hC5 in Human Serum by Quantitative ELISA (Includes an Addendum)	2019年9月 - 2023年4月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-15	Guolan Wei, Shiling Jia	Validation of a Method for the Determination of total C5 in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (includes an Addendum)	2020年10月 - 2022年5月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-16	Edwards S	Qualification of a Method for the determination of Free Human C5 in the presence of RO7112689 in Human Serum	2016年7月 - 2020年8月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-17	Michelle Harris	Immunoassay Validation Report for the Determination of Free C5 in Human Serum by Quantitative Gyrolab Immunofluorescence Assay	2019年10月 - 2022年10月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-18	Guolan Wei, Shiling Jia	Validation of a Method for the Determination of Free C5 in Human Serum Using Gyrolab (includes Addendum)	2020年11月 - 2022年12月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-19	Ming Li, Chan Shin-Jee	Quantitative Verification of an in vitro Liposome Immunoassay by Roche WAKO for the Evaluation of Total Complement Activity (CH50) in Serum on Roche Cobas 6000/c501 (Version 2, includes an Addendum)	No info 2022年5月	海外	社内資料	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-20	Sharon Barkatullah, Nicola Burton	Verification of an in vitro Liposome Immunoassay by Wako for the Evaluation of Total Complement Activity (CH50) in Serum on the Roche Cobas 8000 / c502	No info 2018年3月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-21	Noriyuki Danno	Validation of an immunoassay method for measurement of SKY59-C5-anti-C5 monoclonal antibody complex in human serum (SEC-ELISA)	2017年10月 - 2017年12月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.1.4-22	Noriyuki Danno	Long term stability of DTD complex in human serum (SKY59, SEC-ELISA)	2017年12月 - 2019年6月	海外	社内資料	評価	あり
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	—	Primary CSR Study BP39144 (Data cut-off: 29 Jan 2020), an adaptive phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	2016年11月 - 2020年1月	国内 及び 海外	社内資料 (BP39144)	評価	あり
5.3.3.1-2	—	Update CSR Study BP39144 (Data cut-off: 1 Nov 2021), an adaptive phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	2016年11月 - 2021年11月	国内 及び 海外	社内資料 (BP39144)	評価	あり
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Simon Buatois	Population Pharmacokinetic Analysis of Phase I/II Study BP39144 in Healthy Volunteers and in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	2018年12月 - 2020年9月	-	社内資料	評価	あり
5.3.3.5-2	-	Crovalimab population PK analysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (BP39144, YO42311, BO42161, BO42162)	2023年4月1日	-	社内資料	評価	あり
5.3.3.5-3	-	Crovalimab graphical PKPD analysis in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Studies BP39144, YO42311, BO42161, BO42162)	2023年4月1日	-	社内資料	評価	あり
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	—	Primary CSR Study BO42162 (Data cut-off: 16 Nov 2022), a phase III, randomized, open-label, active-controlled, multicenter study evaluating the efficacy and safety of crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) not previously treated with complement inhibitors	2020年10月 - 2022年11月	国内及び海外	社内資料 (BO42162)	評価	あり
5.3.5.1-2	—	Primary CSR Study BO42161 (Data cut-off: 16 Nov 2022), a phase III, randomized, open-label, active-controlled, multicenter study evaluating the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with complement inhibitors	2020年9月 - 2022年11月	国内及び海外	社内資料 (BO42161)	評価	あり
5.3.5.2 非対照試験報告書							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.2-1	－	Primary CSR Study YO42311 (Data cut-off: 10 Feb 2022), a phase III, multicenter, single arm study evaluating the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of crovalimab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) not previously treated with complement inhibition	2021年3月-2022年2月	海外	社内資料 (YO42311)	参考	なし
5.3.5.2-2	－	Update CSR Study YO42311 (Data cut-off: 10 Aug 2022), a phase III, multicenter, single arm study evaluating the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of crovalimab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) not previously treated with complement inhibition	2021年3月-2022年8月	海外	社内資料 (YO42311)	参考	なし
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	－	Integrated Statistical Analysis Report	－	－	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-2	Keisuke Gotanda	Pharmacokinetic Analysis of Crovalimab to Support the Japanese Filing in PNH patients Using Data from Phase I/II study BP39144 and Phase III Studies BO42161 and BO42162	－	－	社内資料	参考	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.3-3	－	Integrated Summary of Immunogenicity	2023年5月	－	社内資料	評価	なし
5.3.5.3-4	－	120-Day Safety Update Report for Crovalimab (RO7112689)	－	－	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-5	－	Integrated Statistical Analysis Report for SUR Data Crovalimab (SKY59), PNH	－	－	社内資料	参考	なし
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	－	主要な試験の症例一覧表	－	－	－	－	－
5.3.7.2 有害事象を発現した症例一覧表							
5.3.7.2-1	－	有害事象症例一覧表（BP39144試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.7.2-2	－	有害事象症例一覧表（BO42162試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.2-3	－	有害事象症例一覧表（BO42161試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3 重篤な有害事象を発現した症例一覧表							
5.3.7.3-1	－	重篤な有害事象症例一覧表（BP39144試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3-2	－	重篤な有害事象症例一覧表（BO42162試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.3-3	－	重篤な有害事象症例一覧表（BO42161試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.7.4-1	－	臨床検査値異常変動症例一覧表（BP39144試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4-2	－	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO42162試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.4-3	－	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO42161試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図表							
5.3.7.5-1	－	臨床検査値の変動を示した図表	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-1	Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al.	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors.	Lancet 1996;348:573-7.	2.5 1) 2.7.3 1)
5.4-2	Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al.	Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan.	Medicine (Baltimore) 2004;83:193-207.	2.5 2) 2.7.3 2)
5.4-3	Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al.	Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Cell 1993;73:703-11.	2.5 3)
5.4-4	Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, et al.	Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	N Engl J Med 1994;330:249-55.	2.5 4)
5.4-5	Parker CJ.	Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:208-16.	2.5 5)
5.4-6	Brodsky RA.	How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Blood 2009;113:6522-7.	2.5 6)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-7	Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al.	Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry.	J Korean Med Sci 2016;31:214-21.	2.5 7) 2.7.3 11)
5.4-8	de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al; French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories.	Blood 2008;112:3099-106.	2.5 8)
5.4-9	Hill A, Kelly RJ, Hillmen P.	Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Blood 2013;121:4985-96.	2.5 9)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-10	Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al.	Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry.	Ann Hematol 2020;99:1505-14.	2.5 10)
5.4-11	Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al.	Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Blood 2007;110:4123-8.	2.5 11)
5.4-12	Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al.	Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Hematol Transfus Cell Ther 2021;43:341-8.	2.5 12)
5.4-13	Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al.	The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018.	Eur J Haematol 2021;107:211-8.	2.5 13)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-14	Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H.	Increasing incidence and prevalence of acquired hemolytic anemias in Denmark, 1980-2016.	Clin Epidemiol 2020;12:497-508.	2.5 14)
5.4-15	Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM.	Epidemiology of PNH and real-world treatment patterns following an incident PNH diagnosis in the US.	Blood 2019;134 (Suppl 1):3407.	2.5 15)
5.4-16	Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al.	Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Blood 2008;111:1840-7.	2.5 17)
5.4-17	Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al.	Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival.	Blood 2011;117:6786-92.	2.5 18)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-18	Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al.	Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab.	Blood 2015;125:775-83.	2.5 19)
5.4-19	Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al.	Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Br J Haematol 2013;162:62-73.	2.5 20)
5.4-20	Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, et al.	Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II.	Ann Hematol 2017;96:171-81.	2.5 21)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-21	Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al.	Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	PLoS One 2020;15:e0237497.	2.5 22)
5.4-22	Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al.	Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab.	N Engl J Med 2014;370:632-9.	2.5 23)
5.4-23	Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al.	Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	N Engl J Med 2021;384:1028-37.	2.5 24)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-24	Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y, et al.	Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases.	Sci Rep 2017;7:1080.	2.5 25) 2.7.2 1)
5.4-25	Nishimura J, Usuki K, Ramos J, Ichikawa S, Buri M, Kiialainen A, et al.	Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and complement C5 polymorphism: Subanalysis of the phase 1/2 COMPOSER study.	Br J Haematol 2022;198:e46-e50.	2.5 26)
5.4-26	Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al.	The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	N Engl J Med 2006;355:1233-43.	2.5 27)
5.4-27	Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al.	Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study.	Blood 2019;133:530-9.	2.5 28) 2.7.3 8)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-28	Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA.	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028.	2.5 29)
5.4-29	Mercuri A, Farruggia P, Timeus F, Lombardi L, Onofrillo D, Putti MC, et al.	A retrospective study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adolescent patients.	Blood Cells Mol Dis 2017;64:45-50.	2.5 30)
5.4-30	Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al.	Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study.	Blood 2019;133:540-9.	2.5 31)
5.4-31	Nangaku M, Couser WG.	Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury.	Clin Exp Nephrol 2005;9:183-91.	2.5 32) 2.7.2 2)
5.4-32	Ware RE, Hall SE, Rosse WF.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence.	N Engl J Med 1991;325:991-6.	2.5 33)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-33	van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al.	Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands.	Br J Haematol 2005;128:571-7.	2.5 34)
5.4-34	Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R, et al.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients.	Pediatr Blood Cancer 2012;59:525-9.	2.5 35)
5.4-35	Urbano-Ispizua Á, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE.	Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients.	Haematologica. 2017;102:e76-e79.	2.5 36)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-36	van den Heuvel-Eibrink MM.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children.	Paediatr Drugs 2007;9:11-6.	2.5 37)
5.4-37	Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, et al.	Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Pediatr Blood Cancer 2014;61:1544-50.	2.5 38)
5.4-38	Yoo JJ, Chonat S.	Evaluating ravulizumab for the treatment of children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Expert Rev Hematol 2022;15:385-92.	2.5 39)
5.4-39	Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Je-Hwan Lee JH, Kim YK, et al.	Uncontrolled complement activation and the resulting chronic hemolysis as measured by LDH serum level at diagnosis as predictor of thrombotic complications and mortality in a large cohort of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).	Blood 2011;118:3166.	2.5 40)
5.4-40	Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al.	Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry.	Int J Hematol 2013;97:749-57.	2.5 41) 2.7.3 12)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-41	Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, 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.	2.5 42)
5.4-42	Ng TH.	Noninferiority hypotheses and choice of noninferiority margin.	Stat Med 2008;27:5392-406.	2.5 43) 2.7.3 9)
5.4-43	Butt Z, Rao AV, Lai JS, Abernethy AP, Rosenbloom SK, Cella D.	Age-associated differences in fatigue among patients with cancer.	J Pain Symptom Manage 2010;40:217-23.	2.5 44) 2.7.3 14)
5.4-44	Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M.	Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population.	Cancer 2002;94:528-38.	2.5 45) 2.7.3 15)
5.4-45	Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A.	General population norms for the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-Fatigue scale.	Value Health 2018;21:1313-21.	2.5 46) 2.7.3 16)
5.4-46	Piper BF, Cella D.	Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes.	J Natl Compr Canc Netw 2010;8:958-66.	2.5 47) 2.7.3 17)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-47	Eek D, Ivanescu C, Corredoira L, Meyers O, Cella D.	Content validity and psychometric evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale in patients with chronic lymphocytic leukemia.	J Patient Rep Outcomes 2021;5:27.	2.5 48) 2.7.3 18)
5.4-48	Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A, et al.	Clinically important difference for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data.	Blood 2021;138 (Suppl 1):1952-4.	2.5 49) 2.7.3 10)
5.4-49	Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, et al.	General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States.	Eur J Cancer 2019;107:153-63.	2.5 50) 2.7.3 19)
5.4-50	Nishimura J, Soubret A, Arase N, Buatois S, Hotta M, Charoin JE et al.	Mitigating drug-target-drug complexes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who switch C5 inhibitors.	Clin Pharmacol Ther 2023;113:904-15.	2.7.2 3)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-51	アレクシオン ファーマ合同会社.	ソリリス®点滴静注300mg 添付文書.	2022年9月改訂（第4版）.	2.7.3 3) 2.7.4 2)
5.4-52	アレクシオン ファーマ合同会社.	ユルトミリス®点滴静注300mg, HI点滴静注300mg/3mL, HI点滴静注1100mg/11mL 添付文書.	2022年8月改訂（第6版）.	2.7.3 4) 2.7.4 3)
5.4-53	Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al.	Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020.	MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-9):1-41.	2.7.3 6) 2.7.4 1)
5.4-54	Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al.	Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Intern Med J 2013;43:298-307.	2.7.3 7)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-55	Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al.	Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry.	Haematologica 2014;99:922-9.	2.7.3 13)

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	非臨床試験報告書	
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.3.1	In Vitro試験
	4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
	4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他のがん原性試験
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK PD試験報告書
	5.3.5.4	その他の試験報告書

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
	5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書