目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 緒言 7
2.5.1.2 疾患の背景及びアンメット・メディカル・ニーズ 7
2.5.1.2.1 PNH の概要 7
2.5.1.2.2 PNH の疫学 8
2.5.1.2.3 PNH に対する現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズ 8
2.5.1.3 PNH の治療として本剤を使用する根拠 9
2.5.1.4 開発の経緯 10
2.5.1.4.1 国内における臨床開発 10
2.5.1.4.2 海外における臨床開発 11
2.5.1.4.3 本申請における臨床データパッケージ 11
2.5.1.4.4 試験デザイン 13
2.5.1.4.4.1 第 III 相 BO42162 試験 13
2.5.1.4.4.2 第 III 相 YO42311 試験 14
2.5.1.4.4.3 第 III 相 BO42161 試験 15
2.5.1.4.4.4 第 I/II 相 BP39144 試験 16
2.5.1.5 開発プログラムの重要な側面 17
2.5.1.5.1 第 III 相 BO42162 試験 17
2.5.1.5.2 評価した患者集団 18
2.5.1.5.2.1 未治療の患者及び治療を切り替えた患者 18
2.5.1.5.2.2 18 歳未満の PNH 患者 19
2.5.1.5.2.3 C5 遺伝子多型を有する患者 20
2.5.1.5.3 BO42162 試験の重要な側面 20
2.5.1.5.3.1 主要評価項目の妥当性 20
2.5.1.5.3.1.1 溶血コントロール（LDH の変化） 20
2.5.1.5.3.1.2 輸血回避 20
2.5.1.5.3.2 患者数と非劣性マージン 21
2.5.1.5.3.3 患者集団 21
2.5.1.5.3.4 実薬対照としてのエクリズマブの妥当性 22
2.5.1.5.4 その他の第 III 相試験の重要な側面 22
2.5.1.5.4.1 YO42311 試験 22
2.5.1.5.4.2 BO42161 試験 23
2.5.1.6 GCP 遵守 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.5.2.1 製剤開発の経緯 25
2.5.2.2 分析法 25
2.5.2.2.1 ヒト血清中クロバリマブ濃度の分析法 25

2.5.2.2.2 ヒト血清中抗クロバリマブ抗体の分析法 25
2.5.2.2.3 ヒト血清中抗クロバリマブ中和抗体の分析法 25
2.5.2.2.4 ヒト血清中総 C5 濃度及び遊離 C5 濃度の分析法 25
2.5.2.2.5 補体価（CH50）の分析法 25
2.5.2.2.6 DTDC の分析法 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 クロバリマブの薬物動態特性 26
2.5.3.1.1 単回投与 26
2.5.3.1.2 反復投与 26
2.5.3.1.3 PPK 解析 29
2.5.3.1.4 クロバリマブの薬物動態特性に対する内因性要因の影響 29
2.5.3.1.5 クロバリマブの薬物動態特性に対する外因性要因の影響 31
2.5.3.2 クロバリマブの薬力学特性及び曝露量-反応解析 31
2.5.3.3 薬物相互作用 32
2.5.3.4 免疫原性 33
2.5.3.5 推奨用法・用量の設定根拠 33
2.5.4 有効性の概括評価 36
2.5.4.1 患者集団 36
2.5.4.1.1 患者の内訳 36
2.5.4.1.2 治験薬への曝露 36
2.5.4.1.2.1 BO42162 試験のランダム化群 36
2.5.4.1.2.2 YO42311 試験 37
2.5.4.1.2.3 BO42161 試験のランダム化群 37
2.5.4.1.2.4 BO42162 試験及び BO42161 試験の B 群（切替え） 37
2.5.4.1.3 自己投与 37
2.5.4.1.4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 37
2.5.4.1.4.1 BO42162 試験のランダム化群 37
2.5.4.1.4.2 YO42311 試験 38
2.5.4.1.4.3 BO42161 試験のランダム化群 38
2.5.4.2 有効性の結果 38
2.5.4.2.1 主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避） 38
2.5.4.2.1.1 BO42162 試験の結果 38
2.5.4.2.1.2 試験を通しての溶血コントロールの結果 39
2.5.4.2.1.3 試験を通しての輸血回避の結果 40
2.5.4.2.2 副次的評価項目 42
2.5.4.2.2.1 BO42162 試験の結果 42
2.5.4.2.2.2 試験を通しての溶血発作の結果 42
2.5.4.2.2.3 試験を通してのヘモグロビン濃度の安定化の結果 43
2.5.4.2.2.4 試験を通しての FACIT-Fatigue スコアの結果 45
2.5.4.2.3 探索的評価項目 46
2.5.4.2.3.1 主要血管事象 46

2.5.4.2.3.2 患者報告アウトカム 46
2.5.4.2.3.2.1 EORTC QLQ-C30 46
2.5.4.2.3.2.2 EORTC IL 47
2.5.4.2.4 部分集団解析 47
2.5.4.2.4.1 日本部分集団 47
2.5.4.2.4.2 18 歳未満の患者 48
2.5.4.2.5 臨床的に注目すべきコホートである BO42161 試験の C 群 48
2.5.4.2.6 長期投与時の有効性（BP39144 試験） 49
2.5.5 安全性の概括評価 50
2.5.5.1 全般的な曝露状況 50
2.5.5.1.1 各試験の曝露状況 50
2.5.5.1.2 併合解析集団の曝露状況 50
2.5.5.2 本剤とエクリズマブの安全性比較 50
2.5.5.2.1 BO42162 試験 50
2.5.5.2.2 BO42161 試験 51
2.5.5.3 未治療患者及び切替え患者に対する本剤の安全性評価 51
2.5.5.3.1 有害事象 51
2.5.5.3.2 副作用 52
2.5.5.3.3 重症度別の有害事象 53
2.5.5.3.4 死亡及び重篤な有害事象 53
2.5.5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 53
2.5.5.3.6 特定の有害事象 53
2.5.5.3.6.1 注射部位反応 53
2.5.5.3.6.2 Infusion related reaction 54
2.5.5.3.6.3 感染症 54
2.5.5.3.6.4 III 型過敏症反応以外の過敏症反応 54
2.5.5.3.7 特に注目すべき有害事象 54
2.5.5.3.7.1 III 型過敏症反応 54
2.5.5.3.7.2 肝機能検査値異常 55
2.5.5.3.7.3 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播 55
2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.5.5.5 長期投与時の安全性（BP39144 試験） 56
2.5.5.6 日本部分集団における安全性 56
2.5.5.7 市販後データ 56
2.5.5.8 リスク及びその緩和・管理方法 56
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 58
2.5.6.1 治療の背景 58
2.5.6.2 ベネフィットとリスクに関連する事項 58
2.5.6.3 ベネフィットとリスク 59
2.5.7 参考文献 64

表一覧

表 2.5.1.4.3-1 本申請における臨床データパッケージ 12
表 2.5.3.1.2-1 本剤の推奨用法・用量 28
表 2.5.3.1.5-1 サイズ排除クロマトグラフィーより分子量で分離したフラクションに含まれる DTDC 及びその分子量範囲 32
表 2.5.3.1.5-1 本剤の推奨用法・用量 34
表 2.5.4.1.1-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における患者の内訳 36
表 2.5.4.2.1.2-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における溶血コントロール（LDH が ULN の1.5倍以下）を達成した患者の平均割合 39
表 2.5.4.2.1.3-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合 41
表 2.5.4.2.2.2-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインから Week 25までに溶血発作が発現した患者の割合 43
表 2.5.4.2.2.3-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインから Week 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 44
表 2.5.4.2.2.4-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量 45
表 2.5.5.3.1-1 有害事象の概要（併合解析集団） 52
表 2.5.6.3-1 PNH 治療における本剤のベネフィット・リスクの要約及び評価 60

図一覧

図 2.5.1.4.4.1-1 BO42162試験の試験デザイン 14
図 2.5.1.4.4.2-1 YO42311試験の試験デザイン 15
図 2.5.1.4.4.3-1 BO42161試験の試験デザイン 16
図 2.5.1.4.4.4-1 BP39144試験の試験デザイン 17
図 2.5.3.1.1-1 健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の 血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 26
図 2.5.3.1.2-1 未治療患者及び切替え患者における血清中クロバリマブ濃度推移 （ベースラインから Week 20までの平均値及び95%信頼区間） 27
図 2.5.3.1.2-2 BO42162試験の未治療患者（A 群）における血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 28
図 2.5.3.1.2-3 BO42161試験の切替え患者（A 群）における血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 29
図 2.5.3.1.4-1 BO42162試験（A 群）における日本部分集団及び非日本部分集団別の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差及び個別） 30
図 2.5.3.1.4-2 BO42161試験（A 群）における日本部分集団及び非日本部分集団別の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差及び個別） 31

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
$AUC_{28day,ss}$	area under the drug concentration-time curve of serum clovalimab concentration at steady state (Day 28)	定常状態（Day 28）における血清中クロバリマブ濃度の時間曲線下面積
C3	complement component 3	補体第3成分
C5	complement component 5	補体第5成分
CH50	50% hemolytic unit of complement	補体価
CL	clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum serum clovalimab concentration	最高血清中クロバリマブ濃度
$C_{max,ss}$	maximum serum clovalimab concentration at steady state	定常状態における最高血清中クロバリマブ濃度
$C_{trough,ss}$	serum trough clovalimab concentration at steady state	定常状態における血清中クロバリマブトラフ濃度
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
ΔQTcB	change from baseline corrected QT interval by Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔQTcF	change from baseline corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30 Questionnaire	—
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	—
FAP	full analysis population	登録されたすべての患者を含む最大の解析対象集団
FcRn	neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor	胎児性 Fc 受容体
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GHS	global health scale	全般的健康状態
GPI	glycosylphosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IV	intravenous	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
PD	pharmacodynamic	薬力学
PIGA	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A	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
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q2W	biweekly	2週ごと
Q4W	every 4 weeks	4週ごと

略語	英名	和名
QoL	quality of life	生活の質
QW	weekly	週1回
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
RO7112689	crovalimab	クロバリマブ
SC	subcutaneous	皮下
SKY59	crovalimab	クロバリマブ
ULN	upper limit of normal	正常域上限

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

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。クロバリマブのバイアル製剤（以下，本剤）は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として開発されている。PNH は極めてまれに発症し，生命を脅かす後天性造血幹細胞疾患であり，ヘモグロビン尿，貧血及び後天性血栓形成傾向を引き起こす。治療を行わなかったときの10年死亡率は20%～35%と推定される[1),2)]。PNH の病態には赤血球や血小板を含む血液成分の補体調節異常が関与している。

クロバリマブは，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）サブタイプの新規のヒト化抗 C5モノクローナル抗体である。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。

クロバリマブは C5に特異的かつ高い親和性で結合し，C5がサブユニット C5a と C5b に開裂する反応を阻害することにより，膜侵襲複合体（MAC）の形成，膜破壊を防ぎ，結果として細胞溶解を阻止する。クロバリマブは，他の C5阻害薬であるエクリズマブ及びラブリズマブとは異なる C5エピトープに結合するため，C5の885位アルギニンに影響をもたらす単一ミスセンス C5ヘテロ接合性変異（Arg885His ミスセンス変異）を有し，エクリズマブ及びラブリズマブのいずれにも反応しない PNH 患者において溶血を阻止することが ex vivo 実験で示されている。

本剤は，少量の皮下投与により，迅速かつ持続的な補体阻害が可能となるように開発された。本剤は，負荷投与（単回静脈内投与後，週1回，計4回の皮下投与）に続いて4週ごとに維持投与される。少量の皮下投与可能な製剤であり，更に在宅自己投与もできる製剤として開発していることから，来院頻度を最小限に減らし，投与時のバスキュラーアクセスのために行われる作業も低減することにより，患者の治療負担を軽減することが期待される。

本申請は，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に主に基づいている。本試験では，有効性の2つの主要評価項目（輸血回避及び溶血コントロール）においてエクリズマブに対する本剤の非劣性が示された。同様に有効性の副次的評価項目である溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化においても，エクリズマブに対する本剤の非劣性が示された。また，本剤の忍容性は良好であった。その他，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4試験の結果に基づき，中外製薬株式会社は効能又は効果を「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。

2.5.1.2 疾患の背景及びアンメット・メディカル・ニーズ

2.5.1.2.1 PNH の概要

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，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[3),4)]。CD59は，細胞表面上での 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，赤血球の 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。

典型的な PNH の特徴は補体介在性の血管内溶血である。臨床像の特定の予測因子は存在しないが，クローンサイズ（GPI アンカー型蛋白欠損クローンに由来する血中循環細胞の比率）に症状の重症度との相関がみられる[5)]。クローンサイズと症状を総合して PNH の治療の開始を判断することができる[6)]。乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇を認める血管内溶血の発現は，特に症状（腹痛，胸痛，呼吸困難等）を伴う場合，PNH に関連した死亡率の予測因子となると考えられる[7)]。貧血，腎機能障害，呼吸困難，血栓塞栓性事象等の症状の重症度が生存期間に関連するとみられ，骨髄不全が本疾患の経過を大きく左右する可能性がある[2),7),8)]。

PNH 患者における血栓症の発症機序は，PNH 赤血球の血管内溶血に直接関連すると考えられており，補体系による血小板の活性化により亢進される[9)]。血栓性事象及び腎機能障害は本疾患の主要な合併症である[10)]。血栓塞栓性事象は，PNH 患者の主要な死因であり（非アジア人では死因が判明している死亡の40%～67%[11)]，予防的抗凝固療法を受けた患者においても報告されている。

2.5.1.2.2　PNH の疫学

International PNH Registry のデータでは，PNH の発症年齢の中央値は36歳（四分位範囲：24～53歳）であった[10)]。PNH の有病率は，一般集団10万人あたり1～2人と推定された[12)]。英国[13)]及びデンマーク[14)]における近年の PNH の有病率はそれぞれ10万人あたり3.81人及び1.04人と推定された。米国における2016～2017年の PNH の有病率は，10万人あたり1.2～1.3人と推定された[15)]。

日本では，PNH は平成27年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」の指定難病であり，令和3年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は959人であった[16)]。男女比はほぼ1:1で，診断時の平均年齢は，日本が45.1歳に対して，米国は32.8歳と日本の方が高い。日本では20～60歳代に比較的年代に差が無く発症するのに対し，米国では10～30歳代にピークを迎え，その後徐々に減少するとされる[2)]。

2.5.1.2.3　PNH に対する現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズ

補体系の阻害は，PNH 患者における有効な治療的介入となることが証明されている。C5阻害薬であるエクリズマブ及びラブリズマブは，世界の多くの国において，PNH 患者に対する現在の標準治療となっている。更に，補体第3成分（C3）阻害薬であるペグセタコプランが米国及び欧州で近年承認された。本邦では，エクリズマブは2010年4月，ラブリズマブは2019年6月，ペグセタコプランは2023年3月に承認されている。

エクリズマブ及びラブリズマブなどの C5阻害薬による治療は，大部分の PNH 患者において，症状及び合併症の軽減に極めて有効であるものの，依然として以下のようなアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

PNH に対する最初の治療選択肢としてエクリズマブが導入されたことにより，患者は救命され，疾患の転帰が改善したが，約35%～50%の患者では，エクリズマブによる治療にもかかわらず，定期的な輸血が必要となる[17),18)]。感染，手術又は妊娠によって引き起こされる溶血発作，基礎疾患の骨髄機能不全，血管外溶血等が継続的な輸血が必要となる理由である。エクリズマブによる治療にもかかわらず，多くの患者で補体価（CH50）の測定で検出可能な溶血活

性が認められたことから，C5阻害が不完全であることが示唆された。C5阻害が不完全な症例では，LDH 値，ビリルビン値及び網状赤血球数が高く，ヘモグロビン濃度が低いことが示唆された[19)]。そのため，実臨床では一部の PNH 患者に対して，溶血発作をコントロールする目的でエクリズマブを承認用量より高い用量で，若しくはより高頻度で投与する必要がある[18)]。

C5阻害薬による治療は，PIGA 変異造血幹細胞には影響を及ぼさないため[6),17)]，PNH 患者は症状及び合併症を抑制するために生涯にわたって治療を継続する必要がある。エクリズマブの用法・用量は，2週ごとの点滴静脈内投与である。エクリズマブと同じエピトープに結合し，同一の作用機序を有するラブリズマブは，エクリズマブに対する4アミノ酸置換を行うことでより長い半減期を獲得しており，その用法・用量は8週ごとの点滴静脈内投与である。生涯にわたる治療を継続するにあたって，頻回な投与や通院による患者及び介護者の負担は大きい。エクリズマブの長期投与を受けている患者の3分の1超において，頻回な投与が原因で，注入に伴う反応が発現すると報告されている[20)]。また，エクリズマブの高頻度の投与は就労や就学，更に生活の質（QoL）に影響する可能性があり，投与の負担軽減に伴って PNH 患者の QoL が改善することが，患者報告により示されている[21),22)]。また，エクリズマブ及びラブリズマブは点滴静脈内投与であり，点滴時間やバスキュラーアクセスの確保と手技を要する。

更に，アジア系の人の中には C5遺伝子多型（c.2654G→A）を有する人が存在し（日本人 PNH 患者では3.2%と報告されている），これによりアミノ酸置換 Arg885His が生じることでエクリズマブの C5への結合が妨げられると考えられている[23)]。したがって，この C5遺伝子多型を有する患者は，エクリズマブに対する治療反応性が認められず，このことは，エクリズマブと同一エピトープに結合するラブリズマブに対しても同様である。

C3阻害薬のペグセタコプランは，近位補体阻害薬としての作用機序に基づき，C3b に関連する血管外溶血及び下流の終末補体に関連する血管内溶血の両方を制御することが期待される。ペグセタコプランは，エクリズマブ投与後も貧血が持続する PNH 患者（ヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL 未満）を対象にして，ヘモグロビン濃度のベースラインから Week 16までの変化に関して，エクリズマブに対する優越性及び類似した安全性プロファイルが示された[24)]。ペグセタコプランは皮下投与であるが週2回の投与（十分な効果が得られない場合3日に1回の投与）であり，高頻度の投与が必要となる。

このように，PNH の治療は大幅に改善しているが，治療負担を軽減し，PNH 患者に更なる治療選択肢を提供するというアンメット・メディカル・ニーズは依然として高い。

2.5.1.3　PNH の治療として本剤を使用する根拠

クロバリマブは，新規のヒト化抗 C5モノクローナル抗体である。クロバリマブは C5に高い親和性で結合することにより，C5が C5a と C5b に開裂する反応を阻害し，MAC の生成を阻止する。これにより，PNH 患者において補体経路を介した血管内溶血を阻害する。クロバリマブは，SMART-Ig®（Recycling Antibody®）[25)]を用いて作製されたものであり，pH 依存的な抗原結合性をもたせて効率的な標的の除去を可能にするとともに，FcRn への結合を高めたことで，抗体のリサイクル効率が改善された結果，半減期が延長し，補体阻害の持続時間も延長している。臨床データと非臨床試験で得られた薬理学及び薬力学データに基づき，本剤は推奨用法・用量において，C5の完全かつ一貫した阻害と，その結果としての血管内溶血の抑制をもたらすと考えられる。

また，クロバリマブは，その物理化学的特性から高濃度製剤とすることが可能である。これにより，少量の皮下投与可能な製剤であり，更に在宅自己投与もできる製剤として開発していることから，来院頻度を最小限に減らし，投与時のバスキュラーアクセスのために行われる作業も低減することにより，患者の治療負担を軽減することが期待される。生涯にわたる治療を必要とする慢性疾患である PNH において，4週ごとの皮下投与及び自己投与が可能であることは，患者の QoL に対して非常によい影響を与え得る。

更に，本剤はエクリズマブ及びラブリズマブとは異なる C5エピトープに結合する。C5

Arg885多型を有する PNH 患者は，885位アルギニンがエクリズマブ及びラブリズマブの結合エピトープ内にあるため，エクリズマブ及びラブリズマブのいずれの治療法にも反応しない。一方，本剤は C5 Arg885多型を有する PNH 患者に対しても溶血を阻止することが ex vivo 実験において示されている。なお，現在までに知られている C5バリアント（Arg885His に加え，V145I，R449G，V802I，R928Q，D966Y，S1310N，E1437D 等）を用いた in vitro 試験[25)] 及び BP39144試験の臨床データ[26)] により，本剤はこれらのいずれの C5バリアントに対しても野生型 C5と同等に結合することも示されている。

以上の本剤の特性及び2.5.1.2.3で述べたアンメット・メディカル・ニーズを踏まえ，本剤は，①エクリズマブ及びラブリズマブに劣ることなく C5を完全に阻害することで血管内溶血を抑制し，②自己投与可能な皮下投与製剤により頻回な投与や通院及び定期的な点滴による治療が不要となることで患者及び介護者の治療負担及び医療現場の負担を軽減し，③エクリズマブ又はラブリズマブの治療に反応しない C5遺伝子多型を有する患者に対しても有効な，新たな PNH の治療選択肢となることが期待される。

2.5.1.4　開発の経緯

2.5.1.4.1　国内における臨床開発

未治療の PNH 患者を対象とした第 III 相試験（BO42162試験），補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした第 III 相試験（BO42161試験），未治療の PNH 中国人患者を対象とした第 III 相単群試験（YO42311試験），並びに健康成人及び PNH 患者（未治療の患者及び補体阻害剤による治療を受けていた患者を含む）を対象とした第 I/II 相試験（BP39144試験）を実施し，PNH に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，中外製薬株式会社は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行うこととした。YO42311試験以外の3つの試験はすべて日本を含む国際共同試験であった。4試験ともに，申請時点で本剤を PNH 患者に継続投与中である。本申請に至るまでの医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との相談結果の要約を以下に示した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を行った。[redacted]について相談し，機構より，[redacted]との助言を得た。また，[redacted]について相談し，機構より，[redacted]との助言を得た。[redacted]について相談し，[redacted]に関する助言を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を実施した。[redacted]について相談し，機構より，[redacted]との助言を得た。

更に，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を実施した。[redacted]について相談し，機

構より，[redacted]が確認された。

2.5.1.4.2 海外における臨床開発

海外においては，Roche 社が本剤の開発を進めている。2022年7月に中国において，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）を主要な臨床試験とし，PNH の治療薬として申請を行った。また，日本における本申請と同様の臨床データパッケージを用いて，2023年6月に米国及び欧州で申請を予定している。

なお，米国食品医薬品局（FDA）より，PNH を適応として，2017年9月5日にオーファン医薬品指定を受けている。

2.5.1.4.3 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージ及び試験の概要を表 2.5.1.4.3-1に示した。

本申請では，未治療の PNH 患者を対象として，本剤（A 群）のエクリズマブ（B 群）に対する非劣性を評価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データを含めた。未治療の患者のデータとして，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）の主要解析のデータ及び更新データも含めた。

承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者を対象として，本剤に切り替えた患者（A 群）とエクリズマブを継続した患者（B 群）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）の主要解析のデータを含めた。エクリズマブから本剤に切り替えた患者のデータとして，BO42162試験及び BO42161試験の B 群で24週間のエクリズマブ投与を完了後，それぞれの継続投与期間中に本剤に切り替えた患者のデータも含めた。

更に，ラブリズマブによる治療を受けていた患者，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，及びエクリズマブ又はラブリズマブによる溶血のコントロールが不良であった既知の C5遺伝子多型を有する患者等，臨床的に重要な様々な患者集団で構成される BO42161試験の C 群のデータを含めた。

体重40 kg 以上の18歳未満の患者は，第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）に登録された計11例（13～17歳）のデータを含めた。

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）を対象とした用量設定を目的とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験）の主要解析のデータ及び更新データを含めた。更新データは，本剤を長期に投与した際（投与期間の中央値：3.0年）のデータである。

全体として，本申請では，本剤の投与を受けた約400例の PNH 患者のデータを含めた。

日本を含む国際共同試験である BO42162試験，BO42161試験及び BP39144試験の3試験は本申請の評価資料，中国のみで実施された試験である YO42311試験は参考資料とした。実施中の試験のデータカットオフ日は表 2.5.1.4.3-1に示した。

表 2.5.1.4.3-1　本申請における臨床データパッケージ

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	目的	被験者	用法・用量，投与期間	登録数
国際共同	I/II	BP39144 評価資料 5.3.3.1-1 5.3.3.1-2 実施中	パート1：オランダで実施したランダム化，治験責任医師/被験者盲検，アダプティブ，プラセボ対照，並行群間比較試験	安全性 忍容性 PK PD	男性健康成人（21～55歳）	本剤（75 mg IV，125 mg IV 又は 100 mg SC）又は対応するプラセボの単回投与	パート1：15例
			パート2：非盲検，反復投与，被験者内用量漸増，国際共同試験	安全性 忍容性 有効性 PK PD	補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（18～75歳）	Day 1：375 mg IV Day 8：500 mg IV Day 22：1000 mg IV Day 36以降：170 mg SC QW 総投与期間：20週間	パート2～4のデータカットオフ日： 2020年1月29日（5.3.3.1-1） パート2：10例
			パート3：ランダム化，非盲検，反復投与，国際共同試験		エクリズマブから本剤による治療に切り替えた男女の PNH 患者（18～75歳）	• 各群共通 Day 1：1000 mg IV（負荷用量） • A 群 Day 8以降：680 mg SC Q4W 最初の2例で DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられたため以下に変更した。 Day 8以降：170 mg SC QW Day 64以降：680 mg SC Q4W • B 群 Day 8以降：340 mg SC Q2W • C 群 Day 8以降：170 mg SC QW 総投与期間：20週間	パート3：19例 A 群7例 B 群6例 C 群6例
			パート4：非盲検，反復投与，国際共同試験		男女の PNH 患者（18～75歳） • A 群：補体阻害剤未治療の患者 • B 群：エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者	Day 1：1000 mg IV（負荷用量） Day 2，8，15，22：340 mg SC Day 29以降：680 mg QC Q4W 総投与期間：20週間	パート4：15例 A 群8例 B 群7例
			オープンラベル継続投与パート		パート2，3，4を完了し，本剤の投与によるベネフィットが得られたと治験責任医師に判断され，オープンラベル継続投与パートへの参加を希望した患者	以前に割り付けられた本剤の投与スケジュールを最初は維持した。治験実施計画書改訂第6版以降，以下の用法・用量に切り替えた。 • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 1020 mg SC Q4W	オープンラベル継続投与パートのデータカットオフ日： 2021年11月1日（5.3.3.1-2） 43例（パート3に登録された1例はオープンラベル継続投与パートに移行せず）
国際共同	III	BO42162 評価資料 5.3.5.1-1 実施中	補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした本剤とエクリズマブを比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験	有効性 安全性 PK PD	ランダム化群（A 群(本剤)及び B 群(エクリズマブ)）： 補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（18歳以上で体重40 kg 以上） 記述的解析群（C 群(本剤)）： 補体阻害剤未治療の男女の18歳未満の PNH 患者（体重40 kg 以上）	本剤： • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W エクリズマブ： – 負荷用量 Day 1，8，15，22：600 mg IV	データカットオフ日： 2022年11月16日 ランダム化群（A 群及び B 群）：204例 割付比：2:1 A 群：135例， B 群69例 記述的解析群（C 群）：6例

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	目的	被験者	用法・用量，投与期間	登録数
						– 維持用量 Day 29以降：900 mg IV Q2W 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，本剤を初めの24週間と同じ用量で継続投与した。エクリズマブを投与された患者（B 群）は本剤の投与に切り替えた。	
国際共同	III	BO42161 評価資料 5.3.5.1-2 実施中	補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした本剤とエクリズマブを比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験	安全性 PK PD 有効性	ランダム化群（A 群(本剤)及び B 群(エクリズマブ)）： 補体阻害剤による治療を受けていた男女の PNH 患者（18歳以上で体重 40 kg 以上） 非ランダム化群（C 群(本剤)）： 以下のいずれかに該当する男女の PNH 患者 (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（体重40 kg 以上） (2) ラブリズマブによる治療を受けていた患者 (3) 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 (4) 既知の C5遺伝子多型を有する患者 (5) 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者（治験実施計画書改訂第6版で追加）	本剤： • 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W エクリズマブ： Week 1，Day 1とそれ以降：900 mg IV Q2W（承認維持用量） 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，本剤を初めの24週間と同じ用量で継続投与した。エクリズマブを投与された患者（B 群）は本剤の投与に切り替えた。	データカットオフ日： 2022年11月16日 ランダム化群（A 群及び B 群）：89例 割付比：1:1 A 群：45例，B 群44例 非ランダム化群（C 群）： (1) 1例 (2) 21例 (3) 10例 (4) 6例 (5) 0例
中国	III	YO42311 参考資料 5.3.5.2-1 5.3.5.2-2 実施中	補体阻害剤未治療の中国人 PNH 患者を対象とした単群多施設共同第 III 相試験	有効性 安全性 PK PD	補体阻害剤未治療の男女の PNH 患者（12歳以上で体重40 kg 以上）	• 体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1000 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：680 mg SC Q4W • 体重が100 kg 以上の患者 – 負荷用量 Week 1，Day 1：1500 mg IV Day 2：340 mg SC Week 2，3，4：340 mg SC QW – 維持用量 Week 5以降：1020 mg SC Q4W 有効性の主要解析期間は24週間とした。その後は，初めの24週間と同じ用量で継続投与した。	51例 データカットオフ日： 2022年2月10日（5.3.5.2-1）， 2022年8月10日（5.3.5.2-2）

2.5.1.4.4　試験デザイン

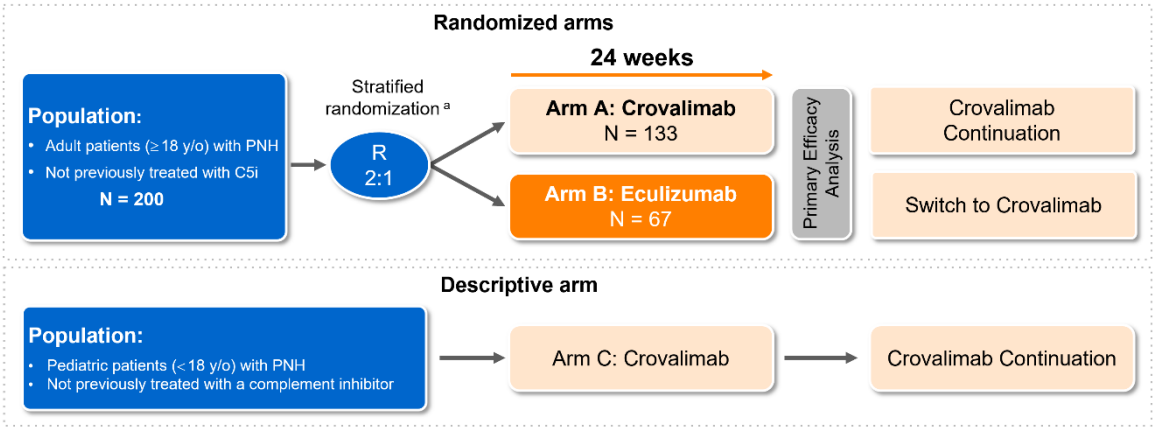
2.5.1.4.4.1　第 III 相 BO42162試験

BO42162試験は，未治療の PNH 患者（体重40 kg 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 相試験である。試験デザインを図 2.5.1.4.4.1-1に示した。本試験は，未治療の PNH 患者における本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学をエクリズマブと比

較して評価できるようにデザインされた。

本試験は，18歳以上の患者を登録したランダム化群（A 群［本剤群］及び B 群［エクリズマブ群］）と18歳未満の患者を登録した記述的解析群である C 群の2つのパートで構成される。ランダム化群では，約200例の患者を2:1の比で A 群又は B 群にランダムに割り付け，本剤又はエクリズマブを少なくとも24週間（主要投与期間）投与する計画とした。C 群では，すべての患者が本剤の投与を受けることとした。ランダム化では，ランダム化前直近の LDH（正常域上限［ULN］の2倍以上4倍以下，ULN の4倍超）及びランダム化前6カ月以内に投与された濃厚赤血球の単位数（0，0超6単位以下，6単位超）に従って層別化することとした。ランダム化群及び記述的解析群である C 群では，本剤又はエクリズマブの主要投与期間（24週間以上）を完了後，本剤の投与を継続する又は本剤の投与に切り替える継続投与期間に移行できることとした。試験デザインの詳細は，5.3.5.1-1 3.1項に示した。

図 2.5.1.4.4.1-1　BO42162試験の試験デザイン



R：ランダム化，y/o：歳

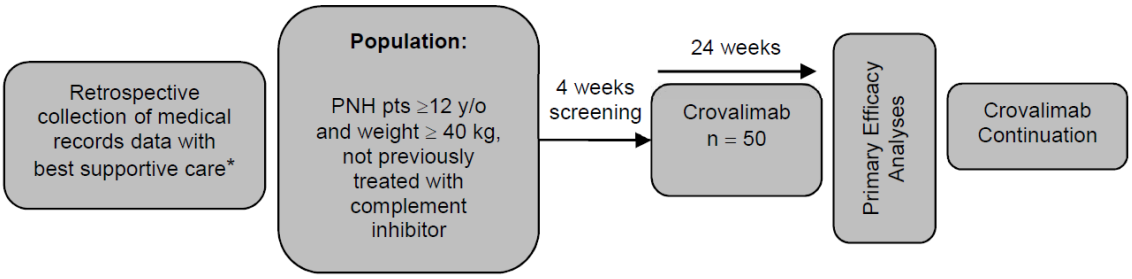
a：本剤群又はエクリズマブ群に2:1の比でランダムに割り付けた。ランダム化では，ランダム化前直近の LDH（ULN の2倍以上4倍以下，ULN の4倍超）及びランダム化前6カ月以内に投与された濃厚赤血球の単位数（0，0超6単位以下，6単位超）に従って層別化した。

2.5.1.4.4.2　第 III 相 YO42311試験

YO42311試験は，未治療の12歳以上で体重40 kg 以上の中国人 PNH 患者を対象とした単群多施設共同第 III 相試験である（図 2.5.1.4.4.2-1）。目標登録例数は，本剤を24週間以上投与される PNH 患者として約50例とした。

本試験では，未治療の PNH 患者を対象とし，本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価した。試験デザインの詳細は，5.3.5.2-1 3.1項に示した。

図 2.5.1.4.4.2-1　YO42311試験の試験デザイン



pts：患者，y/o：年齢

*登録前24週間の best supportive care による治療のデータを後向きに収集

2.5.1.4.4.3　第 III 相 BO42161試験

BO42161試験は，補体阻害剤による治療を受けていたPNH患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である。試験デザインを図 2.5.1.4.4.3-1に示した。本試験は，補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者における本剤の安全性，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できるようにデザインされた。

本試験は以下の2つのパートで構成される。

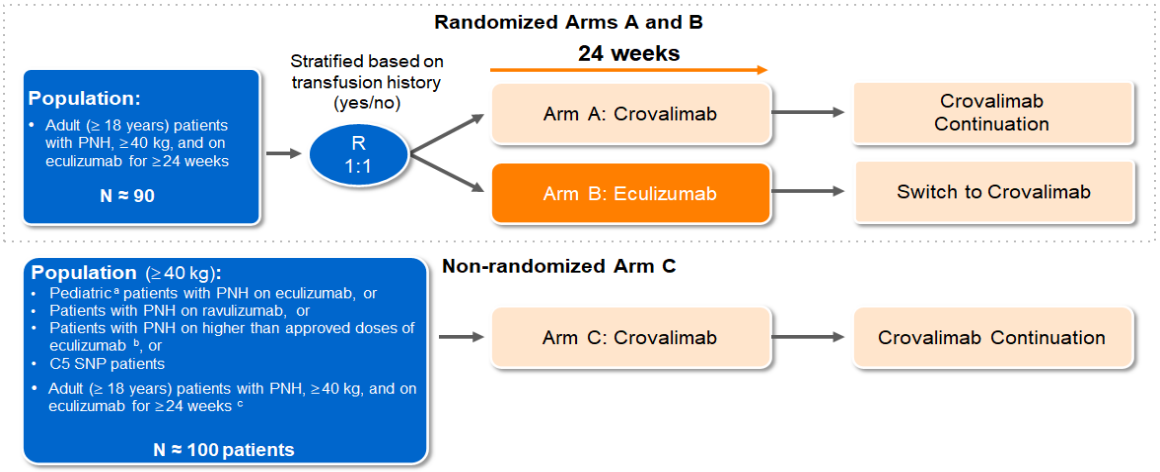
- 承認用量（900 mg を 2 週に 1 回投与）のエクリズマブによる治療を試験前に 24 週間以上受けており，スクリーニング時の LDH が ULN の 1.5 倍以下であった 18 歳以上の患者を登録したランダム化群（A 群［本剤群］及び B 群［エクリズマブ群］，ランダム化群への登録は 2022 年 11 月に終了）
- 以下のコホートで構成される非ランダム化群である C 群（データカットオフ日時点で登録を継続中）
  - エクリズマブによる治療を試験前に12週間以上受けており，スクリーニング時の LDH が ULN の2倍以下であった18歳未満の患者
  - ラブリズマブによる治療を試験前に16週間以上受けており，スクリーニング時の LDH が ULN の2倍以下であった患者（年齢は問わない）
  - PNH に対する承認用量より高い用量（900 mg 超/回又は2週に1回よりも高頻度）のエクリズマブによる治療を試験前に12週間以上受けており，スクリーニング時の LDH が ULN の2倍以下であった患者（年齢は問わない）
  - 既知の C5遺伝子多型が確認されており，治験責任医師によりエクリズマブ又はラブリズマブによる溶血コントロールが不良であると判断された患者（年齢は問わない）
  - PNH に対する承認用量（900 mg を2週に1回投与）のエクリズマブによる治療を試験前に24週間以上受けており，スクリーニング時の LDH が ULN の1.5倍以下であった18歳以上の患者（本コホートは，治験実施計画書第6版においてランダム化群への登録終了後の対応として追加されたものであるため，本申請に本コホートのデータは含まれない）

ランダム化群に患者を1:1の比で A 群又は B 群にランダムに割り付け，本剤又はエクリズマブを24週間以上投与することとした。ランダム化では，ランダム化前12カ月間の輸血歴の有無に基づいて層別化することとした。C 群では，すべての患者が本剤の投与を受けることとした。ランダム化群及び非ランダム化群である C 群では，本剤又はエクリズマブの24週間の主要投与期間を完了後，本剤の投与を継続する又は本剤の投与に切り替える継続投与期間に移行できることとした。試験デザインの詳細は，5.3.5.1-2 3.1項に示した。

本試験は当初，本剤の有効性の評価を可能にする十分な検出力を有する200例の患者をランダム化群に登録する予定であった。しかしながら，治療環境の変化及びエクリズマブを投与さ

れている患者数の経時的な減少を考慮し，当初のデザインに従って検出力のある有効性の解析を実施することができる十分な患者数を組み入れられる可能性は低いと結論付けられた。そのため，C 群への登録を継続しながら，ランダム化群への登録を終了することが決定され，治験実施計画書第6版（2022年9月28日付）において本試験の主要なデザインが改訂された。ランダム化群から得られる有効性のデータは，統計学的に十分な検出力はないと考えられたため，当初の主要目的であった本剤の有効性の評価を探索的な目的に変更し，安全性の評価を本試験の主要目的とした。

図 2.5.1.4.4.3-1　BO42161試験の試験デザイン



R：ランダム化
a：18歳未満の患者
b：承認用量より高い用量（900 mg 超/回又は2週に1回よりも高頻度）のエクリズマブの投与を受けていた患者
c：ランダム化群への登録終了後に，承認用量のエクリズマブによる治療を試験前に24週間以上受け，スクリーニング時の LDH が ULN の1.5倍以下であった18歳以上の患者を C 群のコホートに追加した（治験実施計画書第6版で改訂）。

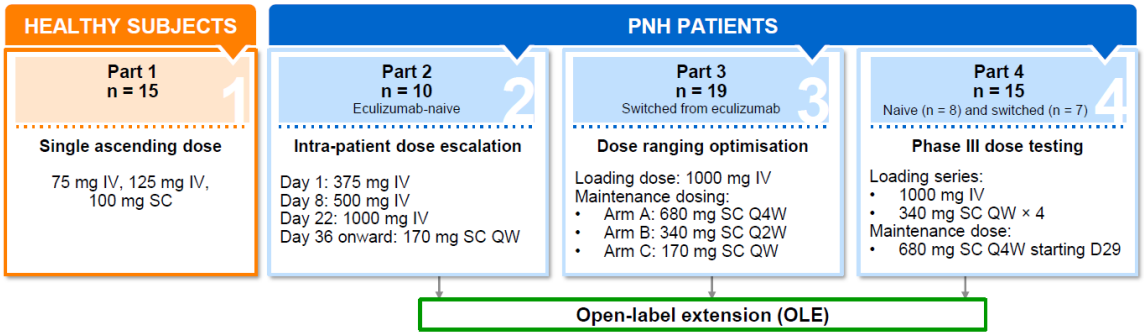
2.5.1.4.4.4　第 I/II 相 BP39144試験

BP39144試験は，逐次的な4つのパート及びオープンラベル継続投与パートで構成される第 I/II 相アダプティブ試験である（図 2.5.1.4.4.4-1）。パート1では健康成人を対象に本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価し，パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パートでは，PNH 患者を対象に本剤の安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学を評価した。

健康成人を対象としたパート1及び未治療の PNH 患者を対象としたパート2では，本剤を静脈内投与し，用量を漸増したときの薬物動態と薬力学の関係を明らかにすることを主な目的とした。パート3では，エクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者を A 群，B 群及び C 群にランダムに割り付け，それぞれ異なる用法・用量を検討することにより，患者の治療負担の少ない低頻度の皮下投与による補体活性を阻害するための用法・用量を確立することを目的とした。パート4では，未治療の PNH 患者（A 群）及びエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者（B 群）を対象として，患者の治療負担が最も少ない投与計画を更に最適化することを目的とした。

BP39144試験のパート2，3，4を完了し，本剤の投与によりベネフィットが得られた PNH 患者はオープンラベル継続投与パートに登録できることとした。試験デザインの詳細は，5.3.3.1-1 3.1項に示した。

図 2.5.1.4.4.4-1　BP39144試験の試験デザイン



パート4では，未治療の PNH 患者（A 群，8例）とエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者（B 群，7例）を登録した。

2.5.1.5　開発プログラムの重要な側面

2.5.1.5.1　第 III 相 BO42162試験

本申請の臨床データパッケージには，BO42162試験に加え，BO42161試験，BP39144試験及び YO42311試験が含まれる（2.5.1.4.3参照）。

BO42162試験は，未治療の PNH 患者を対象として，エクリズマブに対する本剤の非劣性を評価した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験である。以下の点から，BO42162試験の結果を本申請における主要なエビデンスとして，PNH 患者における本剤のベネフィット・リスクを評価することが可能であると考えられた。

- BO42162 試験は，PNH の標準治療であるエクリズマブを対照薬とした試験である（2.5.1.5.3.4 参照）。
- 本剤は十分に確立された作用機序を有し，迅速かつ持続的な C5 阻害作用を有するとともに，PNH 患者における C5 阻害と疾患の転帰の改善との関連性が示されている（2.5.1.2.3 参照）。
- PNH は慢性の希少疾患であるため，BO42162 試験は多施設国際共同試験とし，多数の患者を登録した。
- BO42162 試験では，有効性の主要評価項目として，輸血回避に加え，客観的な臨床指標である LDH を用いた溶血コントロールの 2 つの評価項目を設定した（2.5.1.5.3.1 参照）。これらの主要評価項目は，PNH に対して臨床的に意味があり，確立された指標である。また，臨床的に意味のある有効性の副次的評価項目によって裏付けられる。
- 既知の C5 阻害薬の作用及び本剤に特異的なリスクと整合した安全性モニタリングを行った。
- 国際共同第 I/II 相 BP39144 試験において，第 III 相試験で用いた本剤の用法・用量により，迅速かつ完全に補体活性を抑制し，維持されることが示されている。

BO42162試験では，統計学的及び臨床的に意味のある結果が示され（2.5.4.2参照），2つの主要評価項目において，エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。これらの結果は，感度分析や事前に定義した部分集団解析の結果により裏付けられ，結果の頑健性や一般化可能性が高いことが示された。また，結果の頑健性は，対照群としたエクリズマブの投与群において過去の治療データと一貫した有効性がみられたことからも裏付けられた[27),28)]。本剤の忍容性は良好であり，安全性プロファイルはエクリズマブと類似していた。

更に，BO42162試験の結果は，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験における一貫した結果により裏付けられた（2.5.4.2参照）。これらより，複数の試験及び部分集団における結果から，結果の頑健性が確認され，PNH 患者における本剤の有効性及び安全性のエビデンスが得られた。

2.5.1.5.2 評価した患者集団

2.5.1.5.2.1 未治療の患者及び治療を切り替えた患者

BO42162試験では，エクリズマブに対する本剤の非劣性を示すことを目的とし，未治療のPNH患者を登録した。BO42162試験の結果に加え，その他の試験に登録された未治療の患者及び治療を切り替えた患者の結果から，以下に示すとおり，未治療の患者と治療を切り替えた患者の間に生物学的な差はないことを考慮すると，治療歴の有無にかかわらず幅広い PNH 患者における本剤の全体的な有効性及び安全性のエビデンスが示されたと考えられた。

- PNH 患者における基本的な病態生理学的メカニズムは，C5 阻害薬による治療歴の有無にかかわらず同じである。

  治療中に PNH クローンが変動しないことを考慮すると，PNH は本質的に進行性の疾患ではない。本疾患の基礎にある根本的な病態生理学的機序は，GPI アンカー型蛋白欠損造血幹細胞クローンである[29),30)]。本クローン由来の末梢血成分中の GPI アンカー型蛋白 CD55及び CD59の欠損により，補体を介した赤血球及び血小板の制御不能な破壊が生じ，その結果，血管内溶血，貧血及び血栓症が生じる。治療に対する良好な反応より，血管内溶血，貧血及び血栓症が改善しても，顆粒球クローンを指標とする造血幹細胞の PNH クローンのサイズは経時的に変化しない[17)]。したがって，PNH 患者における基本的な病態生理学的メカニズムは，C5阻害薬による治療歴の有無にかかわらず同じである。

  未治療の患者及び治療を切り替えた患者は生物学的に異なる集団ではない。したがって，治療を切り替えた患者における補体阻害に対する治療効果は，PNH 患者を対象とした C5阻害薬の試験で公表されているように[28),31)]，溶血がコントロールされた後には，2つの患者集団で同様の治療効果が期待される。同様に，本剤の安全性プロファイルは，未治療の患者と治療を切り替えた患者で類似していると予想されるが，切り替え直後の期間における薬物-標的-薬物複合体（DTDC）に関連した III 型過敏症反応のリスクは例外であり，以下に考察を述べる。

- 未治療の患者及び治療を切り替えた患者における本剤の投与初期に考慮すべき事項

  未治療の患者と治療を切り替えた患者における治療効果の差は，主に治療の最初の数週間に認められる。未治療の患者では，疾患コントロールの導入がこの期間に含まれる。治療を切り替えた患者では，エクリズマブ（又はラブリズマブ）のウォッシュアウトは実行困難であるため，本剤に切り替えた後にエクリズマブ（又はラブリズマブ）が血中に残存し，2種類の C5阻害薬が共存する期間が生じる。クロバリマブとエクリズマブ（又はラブリズマブ）は異なるC5エピトープに結合するため，クロバリマブとエクリズマブ（又はラブリズマブ）の両方が循環血中に共存すると，C5で架橋された2つの抗体から DTDC が形成される。治療の中止又は終了後に，クロバリマブからクロバリマブとは異なるエピトープに結合する別の C5阻害薬に切り替えた場合にも DTDC が形成される可能性がある。

  DTDC は，1つ以上のクロバリマブ-C5-エクリズマブ又はクロバリマブ-C5-ラブリズマブの単位で構成される。大きな DTDC は，小さな DTDC よりゆっくりと消失するため，特に臨床的に重要である。一般に，小さい DTDC は不活性な傾向があり，III 型過敏症反応を誘発する可能性は低い[32)]。

  DTDC の形成により，クロバリマブのクリアランスが一過性に増加することで一時的に目標曝露量を下回る可能性と，III 型過敏症反応が発現する可能性が生じる。

- 治療を切り替えた患者における有効性及び安全性を評価したデータ

  上述したように未治療の患者と治療を切り替えた患者の類似性から，未治療の患者を対象としたBO42162試験の結果により，両患者集団における本剤の有効性及び安全性を評価できると考えた。しかしながら，他の C5阻害薬から切り替えた患者における本剤の有効性及び安全性

のデータ（特に DTDC の形成及び消失の期間のデータ）の重要性から，BO42161試験のランダム化群では，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者とエクリズマブを継続投与した患者を比較する主要投与期間のデータを示した。更に，BO42162試験及び BO42161試験の B 群の患者が24週間の主要投与期間後にエクリズマブから本剤による治療に切り替えたときのデータを示した。

臨床診療ではエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者の約6%～11%が血管内溶血をコントロールするために，承認用量より高用量（900 mg 超/回又は2週に1回よりも高頻度）のエクリズマブによる治療を必要とする[18),20)]。したがって，BO42161試験の C 群では，承認用量を超えるエクリズマブによる治療を受けていた患者を登録した。

ラブリズマブは，エクリズマブと同様に，PNH 患者の治療薬として世界の多くの国で C5阻害薬として現在の標準治療の一つとなってきていることから，ラブリズマブによる治療を受けていた患者を BO42161試験の C 群に登録した。

上述したように，BO42162試験に加えて，それを裏付ける YO42311試験及び BP39144試験から未治療の患者のデータが得られ，BO42162試験，BO42161試験及び BP39144試験から治療を切り替えた患者のデータが得られた。これらのデータから，未治療の患者及び補体阻害剤による治療中の患者を含む広範な PNH 患者における本剤のベネフィット・リスクを評価できると考えられた。

2.5.1.5.2.2 18歳未満の PNH 患者

PNH は成人でも極めてまれな疾患であるが，小児ではより発現頻度が低く，報告された症例の内，小児の症例は5%～10%である[33),34),35)]。International PNH Registry に登録された患者の内，18歳未満の患者は4.2%であり，登録時の年齢の中央値は14歳であった[36)]。これらの疫学を考慮すると，小児 PNH 患者を対象とした独立した試験を，統計学的に頑健な結論を導き出すのに十分な症例数を確保して実施することは困難であると考えられた。しかしながら，年齢の若い PNH 患者において，本剤により治療負担を軽減し，QoL を改善することは特に意味があると考えられた。

小児患者における PNH の病因及び病態生理は成人と同様と考えられている。いずれの集団においても，造血細胞のサブセットにおける PIGA の体細胞変異により，細胞膜の補体調節蛋白が欠損し，その結果，補体経路が活性化されて，PNH 赤血球の補体介在性溶血に対する感受性が亢進する。

International PNH Registry のデータからは，成人と小児の患者間で，GPI 欠損顆粒球クローンサイズ，骨髄障害の発現率及び血管内溶血の程度（LDH により評価）に差は認められなかった。また，小児の PNH 患者の臨床プロファイル及び疾患の負荷は成人患者と同様であった。小児の PNH の症例を対象としたいくつかの後向き解析から，血管内溶血，重篤な感染症，骨髄機能不全及び血栓性事象の徴候及び症状に関して，成人の PNH と多くの類似点がみられた[35),37)]。

PNH 患者におけるエクリズマブ及びラブリズマブに関するエビデンスから，成人及び小児における曝露量-反応関係は類似しており，C5阻害に対する臨床的反応も類似していることが示されている。11～17歳の患者7例を対象としたエクリズマブの第 I/II 相試験[38)]及び9～17歳の患者13例を対象としたラブリズマブの第 III 相試験[39)]の2つの前向き試験において，薬物動態，薬力学，安全性及び有効性が評価された。両試験とも，設定された用法・用量において完全かつ持続的な補体活性阻害が認められ，薬物動態と薬力学の関係は成人を対象とした試験で認められたものと同様であった。有効性及び安全性のプロファイルも成人で報告されたものと同様であった。

BO42162試験及び BO42161試験の C 群では，18歳未満（体重40 kg 以上）の患者を登録できることとし，YO42311試験では12歳以上（体重40 kg 以上）の患者を登録できることとした。本剤の第 III 相試験では，体重40 kg 以上の18歳未満の患者には成人と同じ用法・用量を投与し

た。BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験で計11例の18歳未満の患者（13～17歳，体重40 kg 以上）が登録され，本剤が投与された。全体として，18歳未満の患者（体重40 kg 以上）における本剤のベネフィットは，18歳以上の患者で認められたものと顕著な違いはないと考えられた。

2.5.1.5.2.3 C5遺伝子多型を有する患者

アジア系の人の中には C5遺伝子多型（c.2654G→A）を有する人が存在し（日本人 PNH 患者では3.2%と報告されている），これによりアミノ酸置換 Arg885His が生じることでエクリズマブの C5への結合が妨げられると考えられている[23)]。したがって，この C5遺伝子多型を有する患者は，エクリズマブに対する治療反応性が認められない。エクリズマブと同一エピトープに結合するラブリズマブに対しても同様である。一方，本剤は C5 Arg885多型を有する PNH 患者に対しても溶血を阻止することが ex vivo 実験において示されている。そのため，BO42161試験及び BP39144試験において，高いアンメット・メディカル・ニーズを有するエクリズマブ又はラブリズマブの治療に反応しない C5Arg885多型を有する患者を登録し，本剤のベネフィット・リスクを評価した。

2.5.1.5.3 BO42162試験の重要な側面

2.5.1.5.3.1 主要評価項目の妥当性

BO42162試験は，未治療の PNH 患者を対象として，本剤の有効性及び安全性をエクリズマブと比較するための国際共同第 III 相試験である。本試験では，有効性の主要評価項目として，溶血コントロール（LDH の変化）（2.5.1.5.3.1.1参照）及び輸血回避（2.5.1.5.3.1.2参照）の2つの評価項目を設定した。

2.5.1.5.3.1.1 溶血コントロール（LDH の変化）

LDH は，血管内溶血の主な生化学的マーカーであり，C5阻害薬の有効性を評価する臨床試験における評価項目として確立されており，客観的で，判定者によるバイアスの影響を受けない[28)，31)]。LDH に関連する主要評価項目は，中央測定よる LDH を用い，実施医療機関での測定に伴うばらつきを排除した。

BO42162試験を含む第 III 相試験では，LDH に関する臨床的意義を裏付ける文献を参考に，LDH の閾値を ULN の1.5倍以下と設定した。Jang ら（2016[7)]）の文献の公表データからは，未治療の PNH 患者では，ULN の1.5倍以上の LDH は，感度及び特異度の高い死亡の予測因子であり（年齢及び性別を一致させた一般集団に対する PNH 患者の標準化死亡比は，LDH が本閾値以上の場合は4.81であるのに対し，本閾値未満では1.17），疾患コントロールの臨床的に意義のある閾値となることが示された。更に，Lee ら（2011[40)]，2013[41)]）は，LDH が ULN の1.5倍以上であると血栓塞栓事象及び死亡のリスクが著しく高くなることを示し，Schrezenmeier ら（2020[10)]）は，本閾値を用いて LDH の上昇と疾患関連特性や合併症との関係を検討した。一方，最近の論文では，C5阻害に対する完全な反応を LDH が ULN の1.5倍以下（ヘモグロビン及び網状赤血球数の正常値を伴う）と定義しており，LDH を ULN の1.5倍から更に正常レベルに低下させる臨床的意義について疑問を呈している[42)]。

2.5.1.5.3.1.2 輸血回避

C5阻害により血管内溶血をコントロールすることで，ヘモグロビン濃度の安定化及び赤血球輸血の低減又は完全な回避等の血液学的ベネフィットが期待される。したがって，輸血回避は C5阻害薬の効果を評価する臨床的に意義のある指標であり，臨床試験において重要な有効性の評価項目として確立されている[27)，28)，31)]。

輸血の実施は，臨床的要因，臨床検査値及び患者固有の要因などの複数の要因に基づき治験

責任医師が判断する必要があり，これらは患者間で異なり，更に個々の患者内においても変化する可能性がある。輸血は，最終的に個々の患者の治験責任医師による判断を必要とする臨床的な事象であることを考慮し，輸血回避の評価項目に対するバイアスを最小限に抑えるため，試験実施中に以下の手順を講じた。

- 輸血回避の定義を標準化するため，輸血ガイドラインを治験実施計画書に規定し，治験責任医師は輸血ガイドラインについてのトレーニングを受けた。
- ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 以下となっているかを評価し，輸血ガイドラインに沿った輸血が実施されたかを確認した。ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 以下であり，輸血が実施されなかった場合，該当するすべての症例について，輸血が実施されたかを尋ねるクエリを発行し，行われなかった場合は，治験責任医師に根拠を求めた。
- ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 超～9 g/dL 以下の場合は，輸血ガイドラインを考慮し，治験責任医師が患者の徴候及び症状に基づき，輸血の実施を決定した。

2.5.1.5.3.2 患者数と非劣性マージン

BO42162試験の目的は，有効性の2つの主要評価項目である主要投与期間（ランダム化された A 群及び B 群の比較）における Week 5から Week 25までの溶血コントロール（LDH により評価）及びベースラインから Week 25までの輸血回避に基づき，本剤の有効性をエクリズマブと比較することであった。

目標患者数は，2つの主要評価項目によるエクリズマブに対する本剤の非劣性の評価に基づいて設定した。最終的な患者数は，より多くの患者数を必要とする評価項目である輸血回避に対応させた。本剤群又はエクリズマブ群にランダムに2:1の比で割り付けたとき，脱落率を10%と仮定し，約180例の評価可能例を確保するため，患者数を200例とした。このとき，非劣性マージンを−20%，片側第1種過誤確率を2.5%とすると，輸血回避におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性を示すための80%の検出力が得られると推定された。

輸血回避の非劣性マージンは，未治療の PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301試験[28)]で報告されたエクリズマブ投与群のデータと，global PNH Registry のエクリズマブ未治療の患者との比較に基づき決定した。このデータでは，登録前12カ月間の輸血歴で調整後のエクリズマブ投与群とエクリズマブ未治療の患者の差は約40%（輸血回避の割合はそれぞれ57.1%及び18.6%）であり，エクリズマブ投与群ではエクリズマブ未治療の患者を上回るベネフィットを示した。したがって，非劣性マージンとする−20%は，プラセボに対するエクリズマブの治療効果の50%以上を保つものとなる。

溶血コントロールにおけるエクリズマブに対する本剤の非劣性の評価では，2:1の割付比で，非劣性マージンはオッズ比で0.2，検出力80%，片側第1種過誤確率を2.5%とした場合，116例が必要であった。

溶血コントロールの非劣性マージンは，プラセボに対するエクリズマブのオッズ比を $OR_{ecu/pbo}$ として，$1/OR_{ecu/pbo}^{0.5}$として算出した[43)]。ALXN1210-PNH-301試験[28)]で報告されたエクリズマブ投与群の LDH の推移から LDH が対数正規分布に従うと仮定し，エクリズマブ投与時の ULN の1.5倍以下となる患者の割合を86%と予測した。プラセボ投与時の ULN の1.5倍以下となる患者の割合は20%と仮定し（割合の点推定値は0%であるが，95%信頼区間の上限を20%と仮定してそれを用いた），$OR_{ecu/pbo}$ を24.6とした。したがって，非劣性マージンとする0.2は，プラセボに対するエクリズマブの治療効果を50%以上保つものとなる。

2.5.1.5.3.3 患者集団

未治療の PNH 患者を対象とした BO42162試験では，スクリーニング時の LDH が ULN の2倍以上であり，スクリーニング前3カ月以内に PNH に関連する徴候又は症状を1つ以上有する患者を登録した。これらにより，重大な溶血が認められ，治療の必要性が高く，C5阻害薬である本剤のベネフィットが得られる可能性が最も高い患者を確実に登録できると考えられた。

ランダム化は，ランダム化前直近の LDH 及びランダム化前6カ月以内に投与された濃厚赤血球の単位数に従って層別化した。投与前の LDH と輸血歴は，主要評価項目である溶血（LDH による評価）及び輸血回避に対する強い予後因子であると予想されるため，投与群のバランスを取るためにこれらを層別因子として選択した。

BO42162試験に登録された患者のベースラインの疾患特性は，PNH 患者を対象とし，エクリズマブに対するラブリズマブの非劣性を示した第 III 相試験[28)]と類似していた。

2.5.1.5.3.4 実薬対照としてのエクリズマブの妥当性

BO42162試験の対照薬として，2007年に米国及び欧州で PNH の治療薬として承認されたエクリズマブを選択した。BO42162試験の開始時点において，患者登録を予定していた大部分の国で標準治療として採用されていたためである。ラブリズマブは，BO42162試験の開始時点ではエクリズマブに対する非劣性が示されたことに基づき承認された直後であり，また，臨床的意義のある評価指標においてエクリズマブに対し優越性を示した C5阻害薬は他に存在しなかったことから，対照薬としてはエクリズマブが引き続き適切であると考えられた[28),31)]。C3阻害薬であるペグセタコプランは，BO42162試験の開始時点で開発中であった。

本剤とエクリズマブの投与経路の違いにより（本剤は静脈内投与及び皮下投与であるのに対し，エクリズマブは静脈内投与のみ），本試験を二重盲検下で実施することは，以下のような不適切な状況を生じることとなるため，現実的でないと考えた。

- 本剤群及びエクリズマブ群のいずれの患者に対してもプラセボを静脈内又は皮下に定期的に投与しなければならないこと
- 上記のプラセボ投与による患者の負担増加により QoL など他の評価の適切性が損なわれると考えられること

前述したとおり，本試験の主要評価項目の1つである LDH に基づく溶血コントロールは客観的な評価項目であり，もう一つの主要評価項目である輸血回避についても臨床的に許容される限り客観的な実施基準として輸血ガイドラインを設定することを踏まえると，二重盲検下とした場合の不利益と比較し，本試験を非盲検で実施することは適切であると考えられた。

また，本試験の完全性を最大限に高めるため，治験依頼者は主要解析時点まで投与群別に集計したデータにアクセスできないこととした。

2.5.1.5.4 その他の第 III 相試験の重要な側面

2.5.1.5.4.1 YO42311試験

YO42311試験は，中国で実施した単群多施設共同第 III 相試験であり，未治療の PNH 患者を対象とした。中国では C5阻害薬を使用できないため，YO42311試験は，高いアンメット・メディカル・ニーズに対応することを目的とした迅速な開発計画の一環としてデザインされた。

中国における PNH 患者の多くはグルココルチコイドの長期使用及びその他の免疫抑制療法等による best supportive care で管理されるが，血管内溶血及び疾患の臨床症状の制御における有効性は限定的であり，重大な副作用を伴う可能性がある[27)]。多くの患者で確立されたクロバリマブの作用機序（臨床転帰と相関を示す完全かつ持続的な C5阻害）を考慮して，YO42311試験は単群試験としてデザインされた。本剤の有効性を中国における標準治療としてのプラセボ/best supportive care と比較する試験は，本剤の真の効果を推定する上で付加価値が低いと考えられた。

YO42311試験の患者集団，目的及び評価項目は，BO42162試験と類似しているが，中国における疾患及び治療の状況を反映し，以下の点が異なる。

- YO42311 試験と BO42162 試験の適格基準は類似していたが（2.7.3.1.2.2 参照），異なる点として，YO42311 試験ではスクリーニング前 12 カ月以内に 4 回以上の濃厚赤血球輸

血を受けている必要があった。この基準は，アンメット・メディカル・ニーズが最も高い患者を登録するために設定した。

- YO42311 試験の 2 つの主要評価項目（溶血コントロール，輸血回避）及び副次的評価項目（溶血発作，ヘモグロビン濃度の安定化，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue［FACIT-Fatigue］スコアの変化）は BO42162 試験と同じである。2.5.1.5.3.1 で述べたように，これらは確立された客観的かつ臨床的に意味のある評価項目であり，試験対象集団における本剤の効果の頑健な評価を可能にする。YO42311 試験の主要評価項目である輸血回避については，ベースラインから Week 25 までの期間及びスクリーニング前 24 週間に輸血回避を達成した患者の割合を同一の患者内で比較することにより，本剤と best supportive care を比較した。

2.5.1.5.4.2 BO42161試験

BO42161試験は，補体阻害剤による治療を受けていた患者を対象とした国際共同第 III 相試験である。ランダム化群（A 群及び B 群）には承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者を登録し，本剤による治療に切り替える A 群とエクリズマブによる治療を継続する B 群にランダムに割り付けた。更に，非ランダム化群の C 群は，臨床的に注目すべき様々なコホートで構成され，ラブリズマブによる治療を受けていた患者，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，及びエクリズマブ又はラブリズマブによる溶血のコントロールが不良であった既知の C5遺伝子多型を有する患者等を登録した（2.5.1.4.3）。

本試験は当初，本剤の有効性の評価を可能にする十分な検出力を有する200例の患者をランダム化群に登録する予定であった。しかしながら，治療環境の変化及びエクリズマブを投与されている患者数の経時的な減少を考慮し，当初のデザインに従って検出力のある有効性の解析を実施することができる十分な患者数を組み入れられる可能性は低いと結論付けられた。そのため，C 群への登録を継続しながら，ランダム化群への登録を終了することが決定され，治験実施計画書第6版（2022年9月28日付）において本試験の主要なデザインが改訂された。ランダム化群から得られる有効性のデータは，統計学的に十分な検出力はないと考えられたため，当初の主要目的であった本剤の有効性の評価を探索的な目的に変更した。

BO42161試験の主要解析は，BO42162試験の主要解析と同時に実施した。BO42161試験のランダム化群により，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の安全性の特徴を明らかにすることができる群間比較のデータが得られる。特に，2種類の C5阻害薬が共存する期間に DTDC に関連した III 型過敏症反応のリスクの評価が可能となる（2.5.1.5.2.1参照）。また，統計的な検出力はないものの，BO42161試験のランダム化群により，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における本剤の有効性を評価できる群間比較のデータが得られる。24週間の主要投与期間後にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた B 群の患者のデータからも，本剤の安全性を評価できる。上述の臨床的に注目すべき様々なコホートで構成される非ランダム化群の C 群からも，本剤による治療に切り替えた患者のデータが得られる。

PNH 患者における基本的な病態生理学的メカニズムは，C5阻害薬による治療歴の有無にかかわらず同じであると考えられることから（2.5.1.5.2.1参照），BO42161試験の本剤による治療に切り替えた患者における本剤の安全性及び有効性の結果は，未治療の患者を対象とした BO42162試験の結果を裏付けるものになると考えられた。

2.5.1.6 GCP 遵守

本申請に用いた海外臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施した。また，国内で実施した臨床試験では，ヘルシンキ宣言，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに

GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発の経緯

本申請に用いた臨床試験で使用した薬剤の一覧を表2.7.1.1.1-2に示した。

BP39144試験においては，バイアル製剤，プレフィルドシリンジ製剤を用い，国際共同第 III 相試験では，バイアル製剤を用いた。製剤組成及び投与経路は，第 III 相試験と国内市販予定製剤で同一である。

2.5.2.2 分析法

本申請に使用した各臨床試験の生体試料分析の一覧を表2.7.1.1.2-1に示した。

2.5.2.2.1 ヒト血清中クロバリマブ濃度の分析法

ヒト血清中クロバリマブ濃度分析は，酵素結合免疫吸着測定法（ELISA 法）を用いて測定した。

2.5.2.2.2 ヒト血清中抗クロバリマブ抗体の分析法

抗クロバリマブ抗体のスクリーニング試験及び確認試験は，ブリッジングアッセイ（ELISA 法の一種）により実施した。スクリーニング試験で陽性と判定された試料について，非特異的結合の影響を確認するため非標識クロバリマブ添加による確認試験を実施した。確認試験にて陽性と判定された試料については，抗体価を測定した。

2.5.2.2.3 ヒト血清中抗クロバリマブ中和抗体の分析法

ADA 陽性血清試料に対し，クロバリマブが C5へ結合することを阻害する中和抗体を，競合 ELISA 法を用いて検出した。

2.5.2.2.4 ヒト血清中総 C5濃度及び遊離 C5濃度の分析法

ヒト血清中総 C5濃度の測定には ELISA 法を用いた。

ヒト血清中遊離 C5濃度測定法として，電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）を用いた分析法 I（BP39144試験）及び蛍光免疫フロースルー測定法（Gyrolab）を用いた分析法 II（BO42161試験，BO42162試験及び YO42311試験）の2種類を開発し，それぞれ独立して使用した。

2.5.2.2.5 補体価（CH50）の分析法

補体価（CH50）をリポソーム免疫測定法（LIA）にて測定した。

2.5.2.2.6 DTDC の分析法

DTDC のサイズとサイズごとのクロバリマブ濃度をサイズ排除クロマトグラフィー及び ELISA 法を組み合わせた測定法用いて測定した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

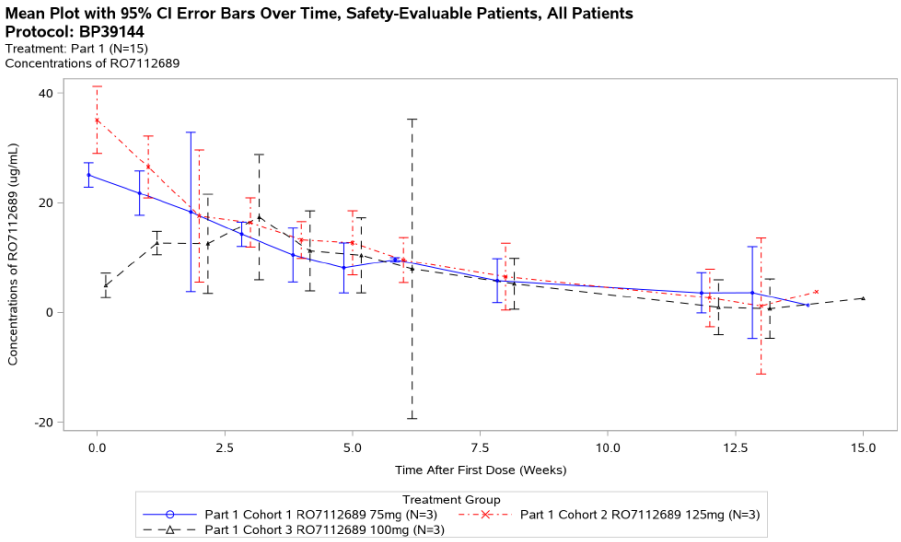
本剤の臨床薬理学的評価は，日本からも参画した健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験），補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42161試験），補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42162試験）及び未治療の PNH 中国人患者を対象とした第 III 相単群試験（YO42311試験）の4試験より行った。

2.5.3.1　クロバリマブの薬物動態特性

2.5.3.1.1　単回投与

BP39144試験は，健康成人を対象に単回静脈内（IV）及び単回皮下（SC）投与を検討したパート1，PNH 患者を対象に反復投与を検討したパート2～4及びオープンラベル継続投与パートで構成される試験である。BP39144試験のパート1の結果，単回 IV（75，125 mg）投与時の血清中クロバリマブ濃度は用量に応じて増加し，最高血清中クロバリマブ濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）は，それぞれ26.6（3.49）μg/mL 及び38.0（12.8）μg/mL であった。100 mg 単回 SC 投与時における C_{max} の平均値（標準偏差）は15.6（3.26）μg/mL であり，C_{max} 到達時間の中央値は10.5日（範囲：7.00～11.4日）であった（図 2.5.3.1.1-1）。

図 2.5.3.1.1-1　健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



注：パート1 コホート3 100 mg 単回 SC 投与群）の6週目の PK 検体数は欠測が1つあり，N＝2である。

[5.3.3.1 -1 Figure 10を改変]

2.5.3.1.2　反復投与

国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験）

パート2では，補体阻害剤未治療患者（以下，未治療患者）を対象に個体内漸増 IV 投与（Day 1：375 mg，Day 8：500 mg，Day 22：1000 mg），その後，本剤170 mg SC 週1回（QW）投与を検討した。パート2における未治療患者の平均血清中クロバリマブ濃度は，用量漸増に応じて増加し，1000 mg IV 投与後の本剤170 mg SC QW 投与により定常状態に達した（図 2.5.3.1.2-1，左上段）。

パート3では，エクリズマブから本剤に切り替えた患者（以下，切替え患者）を対象に初回負荷用量1000 mg IV 投与し，その後1週後に3つの異なる SC 投与の用法・用量（A 群：本剤680 mg SC 4週ごと［Q4W］の投与，B 群：本剤340 mg SC 2週ごと［Q2W］の投与，C 群：本剤170

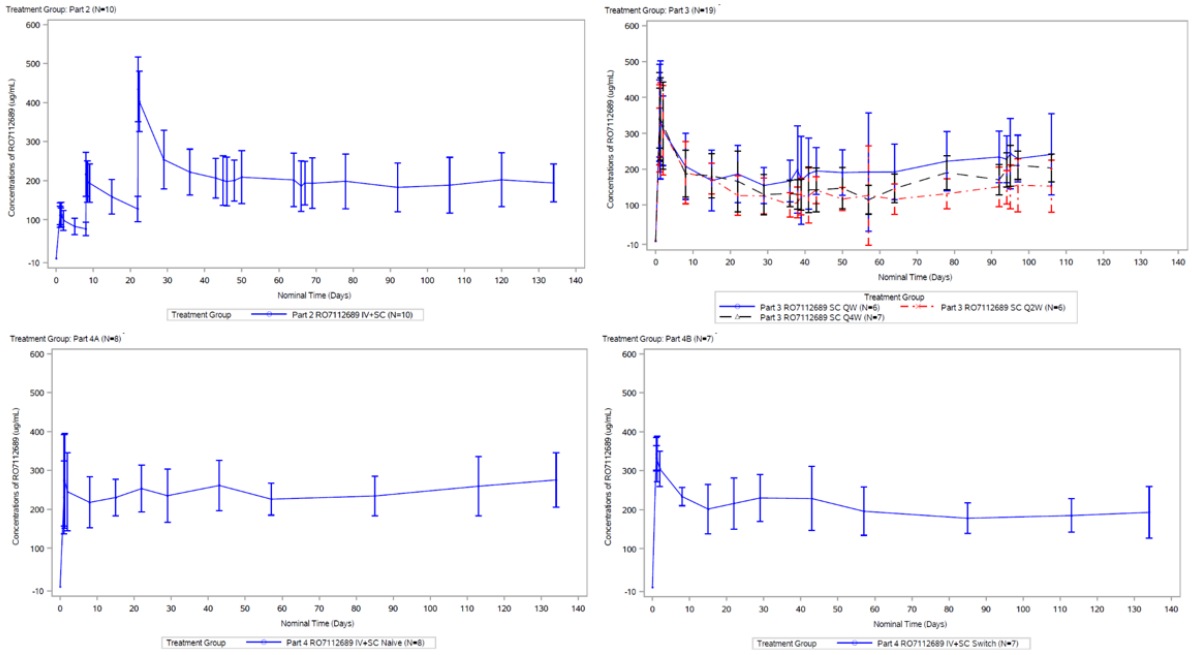
mg SC QW 投与）を検討した。A 群に割り付けられた最初の2例にて，DTDC の形成に関連する可能性のある有害事象が認められたため，A 群の用法・用量を変更し，A 群は最初の8回を本剤170 mg SC QW 投与し，Day 64（9回目投与）以降，本剤680 mg を Q4W で SC 投与をすることとした。いずれの投与群においても投与開始から約4週間後には，定常状態に達した（図 2.5.3.1.2-1，右上段）。

パート4では，PNH 患者（未治療患者［A 群］，切替え患者［B 群］）を対象に第 III 相試験で用いる最適な用法・用量として，Day 1に初回負荷用量として本剤1000 mg IV 投与後，Day 2，Day 8，Day 15及び Day 22に本剤340 mg SC の負荷投与を行った。Day 29以降は，すべての患者に680 mg SC Q4W の維持投与を行った。

パート4の A 群の結果，血清中クロバリマブ濃度は負荷投与期間後に定常状態に達し，主要投与期間（ベースラインから Week 20まで）において安定した状態を維持した。母集団薬物動態（PPK）解析より算出した定常状態における最高血清中クロバリマブ濃度（$C_{max,ss}$）の平均値（標準偏差）は294（78.7）μg/mL，定常状態における血清中クロバリマブのトラフ濃度（$C_{trough,ss}$）の平均値（標準偏差）は244（56.9）μg/mL，定常状態における本剤投与後28日間の血清中クロバリマブ濃度の時間曲線下面積$AUC_{28day,ss}$の平均値（標準偏差）は7700（1970）day·μg/mL であった（図 2.5.3.1.2-1：左下段）。

パート4の B 群の結果，血清中クロバリマブ濃度は負荷投与期間後に定常状態に達し，主要投与期間（ベースラインから Week 20まで）において安定した状態を維持した。PPK 解析より算出した $C_{max,ss}$ の平均値（標準偏差）は242（66.7）μg/mL，$C_{trough,ss}$ の平均値（標準偏差）は185（60.2）μg/mL，$AUC_{28day,ss}$ の平均値（標準偏差）は6130（1780）day·μg/mL であった（図 2.5.3.1.2-1：右下段）。

図 2.5.3.1.2-1　未治療患者及び切替え患者における血清中クロバリマブ濃度推移
（ベースラインから Week 20までの平均値及び95%信頼区間）



左上段：パート2，右上段：パート3，左下段：パート4 A 群，右下段：パート4 B 群

[5.3.3.1-2 Figure 5を改変]

中国第 III 相試験（YO42311試験）

補体阻害剤未治療の中国人 PNH 患者（12歳以上で体重40 kg 以上）を対象に，BP39144試験結果を用いた PPK 解析に基づき設定した体重に基づく用法・用量（表 2.5.3.1.2-1）を検討した。初回 IV 負荷投与の投与終了時に血清中クロバリマブ濃度はピークに達した。Week 13及び Week 25時点の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）はそれぞれ，218（66.6）μg/mL 及び196（58.1）μg/mL であったことから Week 13までに定常状態に達し，Week 25まで安定することが示された。

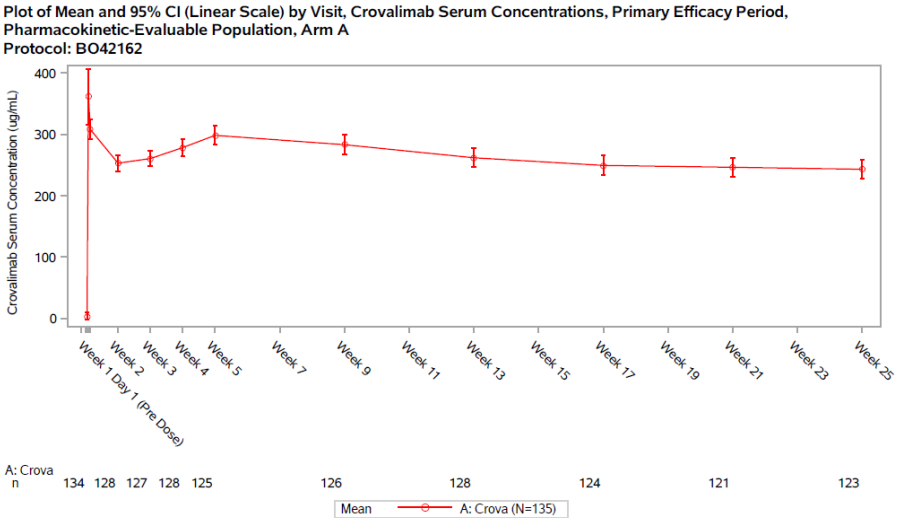
表 2.5.3.1.2-1　本剤の推奨用法・用量

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

国際共同第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験）

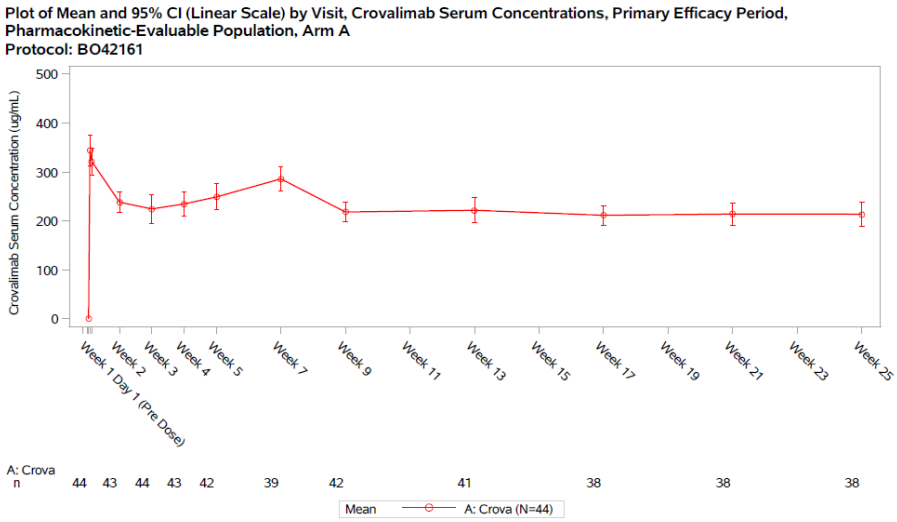
補体阻害剤未治療患者を対象とした BO42162試験及び補体阻害剤から本剤に切替えた患者を対象とした BO42161試験にて，表 2.5.3.1.2-1に示す体重に基づく用法・用量を検討した。BO42162試験（A 群）及び BO42161試験（A 群）における本剤投与時の血清中クロバリマブ濃度推移をそれぞれ，図 2.5.3.1.2-2及び図 2.5.3.1.2-3に示す。BO42162試験の本剤投与群（A 群）の未治療患者における本剤初回投与後 Week 13及び Week 25時点の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）はそれぞれ，262（88.1）μg/mL 及び241（83.5）μg/mL であり，Week 13までに定常状態に達し，Week 25まで安定することが示された。BO42161試験の本剤投与群（A 群）の切替え患者における Week 9及び Week25時点の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）はそれぞれ，218（65.3）μg/mL 及び214（73.1）μg/mL であり，Week 9までに定常状態に達し，Week25まで安定することが示された。

図 2.5.3.1.2-2　BO42162試験の未治療患者（A 群）における血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.1-1 Figure 12を改変]

図 2.5.3.1.2-3　BO42161試験の切替え患者（A 群）における血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.1-2 Figure 7を改変]

2.5.3.1.3　PPK 解析

吸収・分布・代謝・排泄

BP39144試験，BO42161試験，BO42162試験及び YO42311試験の薬物動態・薬力学データを用いて，構築したクロバリマブの PPK モデルを用いて，以下の解析を実施した。

クロバリマブの薬物動態は，一次消失過程の全身クリアランス（CL）及び SC 投与時の一次吸収過程を含む線形2-コンパートメントモデルで記述された。線形薬物動態を仮定したモデルで良好な予測性が認められたことから，クロバリマブの薬物動態は線形であり，標的介在性の非線形性は示唆されなかった。第 III 相試験における皮下投与後の定常状態における最高濃度到達時間（$T_{max, ss}$）の母集団中央値は7.27～8.74日であった。バイオアベイラビリティ（F）の母集団平均値は83.0%（90% CI：69.6～92.0%）と推定された。クロバリマブの分布容積の母集団平均値は，中央コンパートメントで3.23 L（90% CI：3.16～3.29 L），末梢コンパートメントで2.32 L（90% CI：2.02～2.67 L）であった。分布容積が血漿容積に近いことから，クロバリマブは主に血漿中に分布すると考えられた（2.7.2.3.1.2参照）。

エクリズマブ又はラブリズマブによる影響が消失した際の CL の母集団平均値は.0791 L/day（90% CI：0.0678～0.0872 L/day）と推定された。終末相半減期の母集団平均値は53.1日（90% CI：47.7～58.6日）と推定され，クロバリマブのリサイクルする特性と一致していた。IgG 抗体は主にリソソーム内でタンパク質と同様に異化作用を受ける。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか，内因性アミノ酸プールに加わる。クロバリマブの体内からの排泄に関しても他の IgG 抗体と同様と考えられた。

2.5.3.1.4　クロバリマブの薬物動態特性に対する内因性要因の影響

体重

PPK 解析において，体重112 kg（体重分布の97.5パーセンタイル）の患者では，体重75 kg（参照体重）の患者と比較して，クロバリマブのクリアランス及び分布容積がそれぞれ35.1%及び31.6%増加した。一方，体重47 kg（体重分布の2.5パーセンタイル）の患者では，それぞれ29.6%及び27.4%低下した。これらの結果，体重が重い患者では，体重が軽い患者と比較してクロバリマブの曝露量が低くなる傾向が想定された。詳細は2.7.2.3.5.1に示した。

年齢

PPK 解析において，年齢がクロバリマブの吸収速度定数（k_a）に対する共変量となることが示唆された。74歳（年齢分布の97.5%パーセンタイル）の患者の吸収速度定数は，36歳（年齢分布の中央値）の患者と比較して28.3%減少したが，17歳（年齢分布の2.5%パーセンタイル）の患者では41.1%増加した。しかし，青年期の患者と高齢者の患者との間で，18歳以上64歳以下の患者と比較した濃度 - 時間プロファイルに差は認められず（図 2.7.2.3.5.2-1，図 2.7.2.3.5.2-2，図 2.7.2.3.5.2-3），PPK モデルを用いたシミュレーションからも，$C_{trough,ss}$ は各年齢区分において，同程度であることが示された（図 2.7.2.3.5.2-4）ことから，12歳以上18歳未満（体重40 kg 以上）又は65歳以上（体重40 kg 以上）の患者に対する用量調節は不要であると考えられた。詳細は2.7.2.3.5.2に示した。

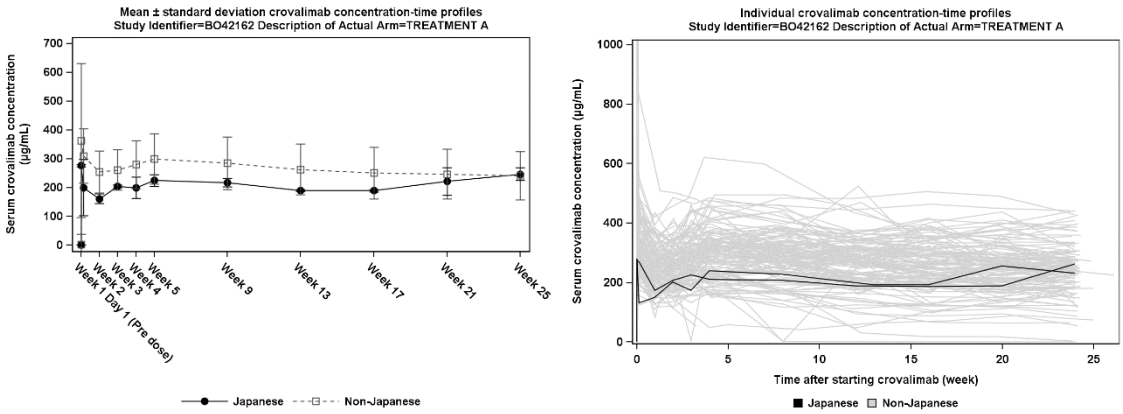
民族

BP39144試験，BO42162試験，BO42161試験における日本部分集団は33例であった（BP39144試験：11例，BO42162試験：5例［A 群：2例，B 群：3例］，BO42161試験：17例［A 群：5例，B 群：4例，C 群：8例］）。

BO42162試験において，本剤初回投与後 Week 13の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）は，A 群の日本部分集団及び非日本部分集団においてそれぞれ，190（2.83）μg/mL 及び263（88.3）μg/mL であった。日本部分集団の曝露量は，非日本部分集団の曝露量に比べやや低い傾向であったが，図 2.5.3.1.4-1の血清中クロバリマブ濃度の個別推移に示すように全体集団で経験した曝露の範囲であった。

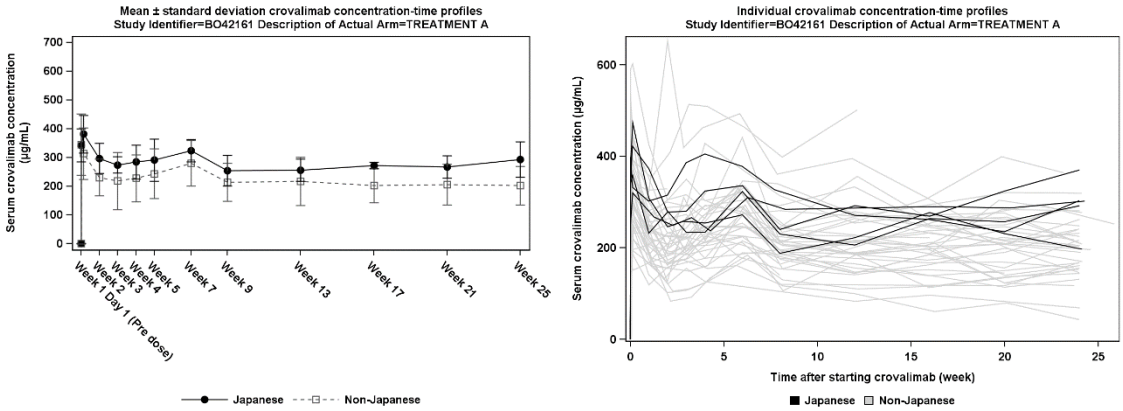
BO42161試験において，本剤初回投与後 Week 13の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）は，A 群の日本部分集団及び非日本部分集団においてそれぞれ，256（39.2）μg/mL 及び217（84.4）μg/mL，C 群の日本部分集団及び非日本部分集団においてそれぞれ，221（135）μg/mL 及び207（82.3）μg/mL であった。日本部分集団の曝露量は，非日本部分集団の曝露量に比べやや高い傾向であったが，図 2.5.3.1.4-2の血清中クロバリマブ濃度の個別推移に示すように概ね全体集団で経験した曝露の範囲であった。また，PPK 解析にて人種（アジア部分集団，非アジア部分集団）の共変量を検討した結果，共変量として特定されず（2.7.2.3.1参照），アジア部分集団と非アジア部分集団の間で血清中クロバリマブ濃度推移について明確な差はみられなかった。

図 2.5.3.1.4-1　BO42162試験（A 群）における日本部分集団及び非日本部分集団別の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差及び個別）



[5.3.5.3-2 Figure 9-3及び Figure 9-6を再掲]

図 2.5.3.1.4-2　BO42161試験（A 群）における日本部分集団及び非日本部分集団別の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差及び個別）



[5.3.5.3-2 Figure 9-2及び Figure 9-5を再掲]

なお，C5遺伝子多型，肝機能障害及び腎機能障害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，これらの因子についての用量調節は不要と考えられた。詳細は，2.7.2.3.5.4及び2.7.2.3.5.5に示した。

2.5.3.1.5　クロバリマブの薬物動態特性に対する外因性要因の影響

薬物動態学的薬物相互作用

クロバリマブは，モノクローナル抗体であるため，CYP450等の薬物代謝酵素，トランスポーターを介して他の薬剤と薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

薬物-標的-薬物複合体（DTDC）

クロバリマブと他の C5阻害薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）は C5上の異なるエピトープに結合することから，両抗体が循環血液中に存在する場合，両抗体が C5によって架橋された DTDC を形成する可能性がある。

測定結果から，C5遺伝子多型を有する患者を除くすべてのエクリズマブ又はラブリズマブからの切替え患者から DTDC が検出された。PPK 解析から，他の C5阻害薬からの切り替えによりクリアランスが一過性に増加することが示された。なお，本推奨用法・用法にて，多くの切替え患者において，血清中クロバリマブ濃度は100 µg/mL を超えて維持されていた。

2.5.3.2　クロバリマブの薬力学特性及び曝露量-反応解析

第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）において，本剤の初回 IV 投与終了直後に速やかな補体活性（CH50）阻害がみられ，多くの患者で評価期間を通して阻害が維持された（2.7.2.2.3.2.2.1，2.7.2.2.3.3.2.1，2.7.2.2.3.4.2.1参照）。本剤の初回 IV 投与後，平均遊離型 C5濃度は< 0.0001 g/L に低下し，評価期間を通して低値で安定していた（2.7.2.2.3.2.2.2，2.7.2.2.3.3.2.2，2.7.2.2.3.4.2.2参照）。

薬物動態/薬力学の関係を評価した結果，CH50及び遊離型 C5濃度に対して，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：定量下限［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。

曝露と有効性の関係については，定常状態においては，血清中クロバリマブ濃度と溶血マーカーとされる LDH との間に関連性は認められなかった。約100 µg/mL を超える濃度では，さらなる LDH 低下に至らず，最大の抑制が示され，効果は一定であると考えられた（2.7.2.3.2参照）。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感染症を除く有害事象の発現（本剤に関連する重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，本剤に関連するGrade 3以上の有害事象）との間に関連性は認められなかった。感染症の発現は，定常状態時でのクロバリマブ濃度の増加に伴い減少する結果であり，クロバリマブの曝露増加に伴う感染症リスク増加を示すものではなかった。

以上より，クロバリマブ濃度が高くても他の C5阻害薬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）。

濃度-QT 関係を評価した結果，血清中クロバリマブ濃度と ΔQTcF 及び ΔQTcB との間に相関は認められず，補正 QT 間隔のベースラインからの変化量に濃度依存的な傾向は認められなかった。

2.5.3.3　薬物相互作用

クロバリマブ及び他の C5阻害薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）はそれぞれ C5上の異なるエピトープに結合することから，両抗体が循環血液中に存在する場合，両抗体が C5によって架橋された DTDC を形成する可能性があった。DTDC はエクリズマブ，C5，クロバリマブがそれぞれ結合し，構成する分子数により DTDC の大きさが異なる。サイズ排除クロマトグラフィーアッセイにより分子量で分離した各フラクションに含まれる DTDC 及びその分子量範囲を表 2.5.3.1.5-1に示した。フラクション1～4に含まれる DTDC を大きな DTDC と定義した。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減少と，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，一方で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。

表 2.5.3.1.5-1　サイズ排除クロマトグラフィーより分子量で分離したフラクションに含まれる DTDC 及びその分子量範囲

定義	フラクション番号	分子量から想定される DTDC	分子量範囲（kDa）
大きな DTDC	1	C5 8分子，エクリズマブ 4分子，クロバリマブ 4分子	2400 – 3100
	2	C5 6分子，エクリズマブ 3分子，クロバリマブ 3分子	2000 – 2400
	3	C5 4分子，エクリズマブ 2分子，クロバリマブ 2分子から C5 6分子，エクリズマブ 3分子，クロバリマブ 3分子の範囲	1300 – 2000
	4	C5 2分子，エクリズマブ 1分子，クロバリマブ 1分子	670 – 1300
小さな DTDC	5	C5 1分子，エクリズマブ 1分子，クロバリマブ 1分子 Non-DTDC：C5 1分子あるいは2分子，クロバリマブ1分子	200 – 670
DTDC 以外	6	クロバリマブ 1分子	60 – 200
	7-8	クロバリマブより小さい分子量に相当するので，クロバリマブは検出されないと想定される	< 60

BP39144試験，BO42162試験及び BO42161試験において，エクリズマブ又はラブリズマブからの切替え患者から得られた血液検体を用いて DTDC 測定結果を得た。

C5遺伝子多型を有する患者を除くすべてのエクリズマブ又はラブリズマブからの切替え患者から DTDC が検出された（2.7.2.2.3.1.3，2.7.2.2.3.2.3，2.7.2.2.3.3.3参照）。PPK 解析から，エクリズマブ又はラブリズマブからの切り替えによりクリアランスが一過性に増加することが示された。なお，多くの切替え患者において，血清中クロバリマブ濃度は100 μg/mL を超えて維持されており，遊離型 C5濃度及び CH50の抑制も維持されていたことから，有効性に影響を及ぼさないと考えられた。切替え患者の17.8%で III 型過敏症反応が発現した。III 型過敏症反応の発現状況と大きな DTDC の形成割合の関係を評価した結果，フラクション4及びフラクション1～4の合計の最大形成割合が高いと III 型過敏症反応の発現確率が上がることが示された

（図 2.7.2.3.6.2-1）。

2.5.3.4 免疫原性

用法・用量が同一である第 III 相試験の未治療患者及び切替え患者において，ベースライン時にそれぞれ190例中7例（3.7%）及び181例中30例（16.6%）に抗薬物抗体（ADA）発現が認められた。本剤投与後に ADA が発現した患者は未治療患者で191例中60例（31.4%），切替え患者で，184例中43例（23.4%）であった。

本剤投与後 ADA 発現が認められた患者を分類すると，本剤投与後 ADA 発現が誘導された未治療患者は60例中57例で，8例は一過性の ADA 発現を示し，49例は持続性の ADA 発現を示した。ベースライン時に ADA 発現が認められ，投与後も ADA の抗体価の上昇がみられ，本剤投与後に増強された ADA 発現が認められた患者は60例中3例であった。本剤投与後 ADA 発現が誘導された切替え患者は43例中35例で，3例は一過性の ADA 発現を示し，32例は持続性の ADA 発現を示した。本剤投与後に増強された ADA 発現が認められた患者は43例中8例であった。

YO42311試験の未治療患者，BO42162試験の未治療患者，BO42162試験の切替え患者及び BO42161試験の切替え患者の ADA 陽性患者における血清中クロバリマブ濃度は ADA 陰性患者と比較して，低い傾向が示された（2.7.2.3.7参照）。しかし，ADA 陽性患者及び ADA 陰性患者のいずれにおいても，血清中クロバリマブ濃度の中央値は完全な補体活性阻害の閾値である 100 µg/mL を上回っていた。

第 III 相試験における本剤投与後の ADA 陽性患者103例のうち20例（第 III 相試験全患者の5.3%）で血清中クロバリマブ濃度の減少（血清中クロバリマブ濃度が2回連続して100 µg/mL 未満）が認められた。そのうち12例（第 III 相試験全患者の3.2%，未治療患者：5例，切替え患者：7例）は10 µg/mL 以上100 µg/mL 未満への血清中クロバリマブ濃度の減少が認められ，8例（第 III 相試験全患者の2.1%，未治療患者：2例，切替え患者：6例）は10 µg/mL 未満への血清中クロバリマブ濃度の完全な消失が認められた。なお，これまでに中和抗体分析が完了した49例のうち中和抗体陽性であった患者2例は，血清中クロバリマブ濃度が完全に消失していた。血清中クロバリマブ濃度が完全に消失した残りの6例の中和抗体分析結果はデータカットオフ日時点で入手できなかった。

また，遊離型 C5濃度及び CH50の経時推移のいずれにおいても ADA 陽性患者の中央値と ADA 陰性患者の中央値は重なっており，補体活性の阻害は ADA 発現の有無によらず投与期間を通して概ね同様のレベルで維持されていたことが示された。

第 III 相試験における本剤投与後の ADA 陽性患者103例のうち11例（第 III 相試験全患者の2.9%）で血清中クロバリマブ濃度（100 µg/mL 未満）の減少及び薬力学的活性（遊離型 C5濃度：0.0001 g/L 未満，CH50：30 U/mL 未満の抑制作用）の減弱が認められた。このうち3例（第 III 相試験全患者の0.8%，未治療患者：1例，切替え患者：2例）は，血清中クロバリマブ濃度が10 µg/mL 以上100 µg/mL 未満であり，残りの8例（第 III 相試験全患者の2.1%，未治療患者：2例，切替え患者：6例）は血清中クロバリマブ濃度が10 µg/mL 未満であった。11例中2例の患者は一時的な薬力学的活性の減弱であったが，残りの9例の患者は持続した薬力学的活性の減弱を示した。なお，薬力学的活性が減弱した11例のうち，6例（1.6%）において，臨床効果の減弱（LDH が少なくとも4週間にわたり3回連続して ULN の2倍以上となる）が確認され，1例（0.3%）は薬力学的活性が減弱していても臨床効果は減弱されず，維持された。残りの4例（1.1%）については，LDH の上昇を引き起こすことが知られているマルトン細胞リンパ腫と診断・化学療法が施されていたことにより，ADA 発現の影響と臨床効果の減弱との関連性を評価することができなかった。

2.5.3.5 推奨用法・用量の設定根拠

40 kg 以上の PNH 患者における本剤の推奨用法・用量を表 2.5.3.1.5-1に示す。以下にその設

定根拠を示す。

本用法・用量は，BP39144試験の過程で最適化され，第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験，YO42311試験）にて採用された。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，投与間隔を通してその抑制を維持することである。

BP39144試験の結果，100 μg/mL を上回る血清中クロバリマブ濃度で完全な補体阻害が達成することが示された。

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，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減少と，2）III 型過敏症反応が発現する可能性があった。特に，大きな DTDC（表 2.7.2.2.3.1.3-1参照）は小さな複合体と比べてクリアランスが緩やかであり，一方で，小さな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のトラフ濃度が完全で持続的に補体活性を阻害するに必要な目標濃度（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。その結果，本剤を1日目に1000 mg IV 投与し，2，8，15及び22日目に340 mg 皮下投与する一連の負荷投与を行い，29日目以降 680 mg Q4W の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 の形成を減少することが確認された（2.7.2.2.3.1.3参照）。さら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。

PPK モデル及び BP39144試験パート4の結果に基づくと，エクリズマブ又はラブリズマブからクロバリマブに切り替える患者に対して提案している用法・用量（表 2.5.3.1.5-1）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，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験で採用された。

表 2.5.3.1.5-1　本剤の推奨用法・用量

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

これまでに実施した臨床試験（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。

PK/PD 関係を評価した結果，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。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（CH50：LLOQ［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。

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，さらなる LDH 低下に至らず，最大の抑制が示され，効果が一定であると考えられた（2.7.2.3.2参照）。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，クロバリマブ濃度が高くても他の C5阻害薬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。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。

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った（2.7.2.3.5.3，2.7.2.3.5.4，2.7.2.3.5.5，2.7.2.3.7参照）。

以上のことから，40 kg 以上の PNH 患者に対して，表 2.5.3.1.5-1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。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では，BO42162試験及び BO42161試験のランダム化群（本剤群［A 群］及びエクリズマブ群［B 群］），並びに YO42311試験における主要投与期間（24週間以上）の有効性の結果を示した。また，BO42162試験及び BO42161試験において，B 群に登録され，主要投与期間を完了した後にエクリズマブから本剤による治療に切り替え，その後24週間以上の本剤による治療を受けた患者における有効性の結果を示した。更に，BO42161試験の C 群の臨床的に注目すべきコホートの患者及び第 III 相試験の18歳未満の患者の有効性の結果，並びに BP39144試験における本剤の長期投与時の有効性の結果を示した。

各試験の有効性のデータは，未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者の投与初期の違い，未治療の患者における輸血歴の違い，ベースラインの LDH の基準の違い（2.7.3.1.2.2参照）を考慮し，併合しなかった。各試験の有効性の解析方法は2.7.3.1.5に示した。

2.5.4.1　患者集団

2.5.4.1.1　患者の内訳

BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における患者の内訳を表 2.5.4.1.1-1に示した。BO42162試験及び BO42161試験はいずれも25カ国で実施し，YO42311試験は中国の5施設で実施した。全試験を通じて，患者の大部分が24週間の主要投与期間を完了し，継続投与期間に移行した。投与を中止した患者は少数であった。

BP39144試験を含む患者の内訳の詳細は2.7.3.3.1.1に示した。

表 2.5.4.1.1-1　BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における患者の内訳

	BO42162試験[a]		YO42311試験[b]	BO42161試験[a]	
	エクリズマブ群(B 群)	本剤群(A 群)	本剤群	エクリズマブ群(B 群)	本剤群(A 群)
登録例数	69	135	51	44	45
有効性解析対象集団	69	134	51	42	44
主要投与期間（24週間）の完了例数	68	129	50	35[c]	39[c]
主要投与期間中の投与中止例数	1	6	1	2	0
継続投与期間移行例数	68[d]	129	50	35[d]	39
継続投与期間で24週間投与した患者数	40	79	50	26	24

a：ランダム化された患者集団

b：full analysis population（FAP）

c：各群の5例は，データカットオフ日時点で主要投与期間において治験薬の投与を継続中であった。

d：主要投与期間後にエクリズマブから本剤による治療に切り替え，LDH（中央測定）が1回以上測定されたすべての患者

BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験の18歳未満の患者については2.7.3.3.4を参照。

BO42161試験の C 群の患者については2.7.3.3.5を参照。

[5.3.5.1-1 t_ds_RND1_PALL_16NOV2022_42162，t_pop_RND1_16NOV2022_42162，
5.3.5.2-1 t_ds_FAP_10FEB2022_42311，t_ds_disc_FAP_10FEB2022_42311，
5.3.5.1-2 t_ds_RND1_PALL_16NOV2022_42161，t_pop_RND1_16NOV2022_42161を改変]

2.5.4.1.2　治験薬への曝露

2.5.4.1.2.1　BO42162試験のランダム化群

BO42162試験のランダム化群では，主要投与期間中の投与期間の中央値は，本剤群では20.14週（範囲：0.1～23.1週），エクリズマブ群では22.14週（範囲：6.1～26.1週）であり，群間で同程度であった。本剤群のデータカットオフ日までの投与期間の中央値は48.29週（範囲：0.1

～107.9週）であり，57.0%の患者の投与期間は48週間以上であった。

2.5.4.1.2.2 YO42311試験

YO42311試験の主要解析のデータカットオフ日時点において，投与期間の中央値は32.00週（範囲：20.1～44.1週）であり，1例を除く全例が24週間以上の投与を完了していた。これらの50例は更新時のデータカットオフ日時点で本剤の投与を継続中であり，投与期間の中央値は56.14週（範囲：20.1～72.3週）であった。

2.5.4.1.2.3 BO42161試験のランダム化群

投与期間の中央値は，本剤群では20.14週（範囲：2.1～22.3週），エクリズマブ群では22.14週（範囲：0.1～26.1週）であり，群間で同程度であった。本剤群のデータカットオフ日までの投与期間の中央値は52.00週（範囲：2.1～108.4週）であり，54.5%の患者の投与期間は48週間以上であった。

2.5.4.1.2.4 BO42162試験及びBO42161試験のB群（切替え）

BO42162試験及び BO42161試験において，主要投与期間を完了後にエクリズマブから本剤による治療に切り替えたB群の患者におけるデータカットオフ日までの本剤の投与期間の中央値はそれぞれ24.14週（範囲：0.3～76.3週）及び32.14週（範囲：3.1～84.1週）であった。

2.5.4.1.3 自己投与

第III相試験では，患者/介護者はWeek 1 Day2からWeek 5までの最初の5回の皮下投与期間中に本剤の皮下投与についてトレーニングを受け，医療従事者が十分な習熟度に達したと認めた場合，Week 9から自己投与が可能となった。第III相試験を通して，Week 9からWeek 25の間，大部分の患者において医療従事者が皮下投与を行ったが，Week 25以降，患者/介護者による投与は増加し，医療機関外での投与も増加した。本剤の自己投与に関連して用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（日本部分集団における自己投与の状況を含む詳細は2.7.3.6，2.7.4.7及び2.5.4.2.4.1参照）。

2.5.4.1.4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

BO42162試験のランダム化群，YO42311試験，及び BO42161試験のランダム化群における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を示した（詳細は2.7.3.3.1.2参照）。試験全体の患者は，適格基準で規定した未治療の患者集団及び本剤による治療に切り替えた患者集団を代表するものであった。なお，未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者では，ベースラインのLDHに対する異なる基準が設定されていた（表 2.7.3.1.1-2参照）。

2.5.4.1.4.1 BO42162試験のランダム化群

BO42162試験のランダム化群における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，本剤群とエクリズマブ群で概して類似していた。年齢の中央値は，本剤群で36歳（範囲：18～76歳），エクリズマブ群で38歳（範囲：17～78歳）であった。患者の約半数は男性であった（本剤群：57.0%，エクリズマブ群：50.7%）。大部分の患者がアジア人（本剤群：63.7%，エクリズマブ群：73.9%）又は白人（本剤群：33.3%，エクリズマブ群：23.2%）であった。

ベースラインの LDH の平均値は，本剤群（ULN の7.6倍［標準偏差：3.38］）とエクリズマブ群（ULN の7.8倍［標準偏差：3.54］）で同程度であった。スクリーニング前12カ月間に1回以上輸血を受けた患者の割合は，本剤群で77.4%，エクリズマブ群で73.5%であり，濃厚赤血球輸血の単位数の中央値は，本剤群で3.75単位（範囲：0.0～43.5単位），エクリズマブ群で3.00単位（範囲：0.0～41.0単位）であった。骨髄異形成症候群（本剤群：4.4%，エクリズマブ

群：8.7%）の既往がある患者はエクリズマブ群がやや高いものの，再生不良性貧血（本剤群：39.3%，エクリズマブ群：37.7%），主要血管事象（本剤群：15.6%，エクリズマブ群：14.5%）については群間で概して類似していた。

2.5.4.1.4.2 YO42311試験

未治療の中国人 PNH 患者を対象とした YO42311試験では，ベースラインの年齢の中央値は31歳（範囲：15～58歳）であり，18歳未満の患者は51例中3例（5.9%）であった（1[redacted]歳，1[redacted]歳，1[redacted]歳）。ベースラインの LDH の平均値は，ULN の9.3倍（標準偏差：2.83）であった。すべての患者は登録前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があり，輸血単位数の中央値は16.0単位（範囲：8.0～50.5単位）であった。

2.5.4.1.4.3 BO42161試験のランダム化群

BO42161試験のランダム化群は，エクリズマブによる治療により，スクリーニング時に溶血がコントロールされた状態（LDH が ULN の1.5倍以下）である患者を対象とした。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，本剤群とエクリズマブ群で概して類似していた。年齢の中央値は，本剤群で42.0歳（範囲：21～81歳），エクリズマブ群で49.0歳（範囲：22～85歳）であった。大部分の患者は白人（本剤群：75.6%，エクリズマブ群：72.7%）又はアジア人（本剤群：20.0%，エクリズマブ群：15.9%）であった。

ベースラインの LDH の平均値は，本剤群が ULN の1.1倍（標準偏差：0.28），エクリズマブ群が ULN の1.0倍（標準偏差：0.24）であり，両群間で同程度であった。スクリーニング前12カ月間に濃厚赤血球輸血を1回以上受けた患者の割合は，本剤群（22.7%）とエクリズマブ群（25.0%）で同程度であった。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）

2.5.4.2.1.1 BO42162試験の結果

BO42162試験では，有効性の2つの主要評価項目である溶血コントロール（表 2.5.4.2.1.2-1）及び輸血回避（表 2.5.4.2.1.3-1）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を達成した患者（LDH が ULN の 1.5 倍以下）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，異なる統計モデル，モデルの仮定及び解析対象集団（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。全体として，感度分析の結果は主要評価項目の主解析の結果と一致しており，結果の頑健性が確認された。

主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づいて事前に規定した部分集団解析により，主要評価項目である溶血コントロール及び輸血回避に関して，本剤の治療効果の頑健性が確認された（2.5.4.2.4参照）。

2.5.4.2.1.2　試験を通しての溶血コントロールの結果

溶血コントロールが達成された患者（LDH が ULN の1.5倍以下）の平均割合は，BO42162試験，YO42311試験の主要評価項目の1つであり，BO42161試験の探索的評価項目であった。これらの第 III 相試験では，中央測定による LDH を用いた。未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者では，ベースラインの LDH に対する異なる基準が設定されていた（表 2.7.3.1.1-2参照）。

未治療の患者では，本剤による迅速かつ持続的な溶血コントロールが示された。エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者では，溶血コントロールが維持された（表 2.5.4.2.1.2-1）。

表 2.5.4.2.1.2-1　BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における溶血コントロール（LDH が ULN の1.5倍以下）を達成した患者の平均割合

試験番号	評価項目	群	溶血コントロールが達成された患者の平均割合（%）	95%信頼区間（%）
BO42162	主要評価項目（未治療）Week 5～25	エクリズマブ群69例	79.0	69.66～85.99
		本剤群134例	79.3	72.86～84.48
		オッズ比 [a]	1.02	0.57～1.82
			95%信頼区間の下限の非劣性マージン：0.2	
YO42311	主要評価項目（未治療）Week 5～25	本剤群51例	78.7	67.78～86.59
BO42161	探索的評価項目（切替え）ベースライン [b]～Week 25	エクリズマブ群37例	93.7	87.26～97.04
		本剤群39例	92.9	86.62～96.39
		オッズ比 [a]	0.88	0.28～2.77
BO42162[c]	探索的評価項目（切替え）切替え後ベースライン～切替え後 Week 25	本剤群43例	87.6	79.79～92.68
BO42161[c]	探索的評価項目（切替え）切替え後ベースライン～切替え後 Week 25	本剤群28例	95.6	87.32～98.58

各試験の主要解析のデータカットオフ日の 24 週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた。

a：オッズ比が 1 を超える場合は本剤の方が良好であることを示す。

b：Week 2 以降を対象とした。

c：BO42162 試験及び BO42161 試験の B 群の継続投与期間に移行し，データカットオフ日の 24 週間以上前にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者

[5.3.5.1-1 t_ef_odds_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42162，5.3.5.2-1 t_ef_HC1_PAP_10FEB2022_42311，5.3.5.1-2 t_ef_odds_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42161，5.3.5.1-1 t_ef_hc_armb_APB_OCM24P2_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 t_ef_hc_armb_APB_OCM24P2_16NOV2022_42161を改変]

上述したとおり，BO42162試験では，溶血コントロールにおけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。未治療の中国人患者を対象とした YO42311試験においても，Week 5から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者（LDH が ULN の1.5倍以下）の平均割合は78.7%（95%信頼区間：67.78～86.59）であり，BO42162試験のランダム化群の A 群の割合と同程度であった。本割合の95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値である60%を上回った。

未治療の患者を対象とした BO42162試験及び YO42311試験では，主要投与期間を通して一貫

した溶血コントロールのプロファイルが示され，LDH が ULN の1.5倍以下であった患者の割合は，Week 5には BO42162試験の本剤群では81.0%（95%信頼区間：73.00～87.40），BO42162試験のエクリズマブ群では83.8%（95%信頼区間：72.90～91.64），YO42311試験では72.0%（95%信頼区間：57.51～83.77）であり，BO42162試験の群間及び試験間で類似していた。BO42162試験の両群及び YO42311試験において，これらの割合は Week 25まで概して維持された。更に，YO42311試験の Week 25～Week 49の継続投与期間では，LDH が ULN の1.5倍以下であった患者の割合は一定で推移した。

ベースラインから最初に LDH が ULN の1.5倍以下になるまでの期間の中央値は，BO42162試験の本剤群では2.3週（95%信頼区間：2.14～2.29），BO42162試験のエクリズマブ群では2.3週（95%信頼区間：2.14～2.43），YO42311試験では2.7週（95%信頼区間：2.14～3.14）であり，LDH は BO42162試験の両群及び YO42311試験において急速に低下した。同様に，LDH の平均値や ULN で標準化した LDH の平均値に関しても，LDH の急速な低下が一貫して認められた（詳細は2.7.3.3.2.1参照）。

BO42162試験及び YO42311試験の未治療の患者で認められた溶血コントロールに関する治療ベネフィットは，本剤による治療に切り替えた患者で溶血コントロールが維持されたことにより裏付けられた。ベースラインから Week 25までの溶血コントロールを達成した患者（LDH が ULN の1.5倍以下）の平均割合は，本剤群では92.9%（95%信頼区間：86.62～96.39），エクリズマブ群では93.7%（95%信頼区間：87.26～97.04）であった。

BO42161試験において，ベースラインの LDH が ULN の1.5倍以下であった患者の割合は，本剤群では93.2%（95%信頼区間：81.34～98.57），エクリズマブ群では95.2%（95%信頼区間：83.84～99.42）であったが，Week 25までの各来院時における本割合は，本剤群では76.9%～100.0%，エクリズマブ群では83.3%～97.2%であり，両群ともに概して維持された。Week 21，23及び25における LDH のベースラインからの平均変化率は，本剤群では16.6%（95%信頼区間：3.39～29.82），エクリズマブ群では4.5%（95%信頼区間：−9.74，18.81）であり，本剤群の方が数値的に高かったが，両群ともにベースラインから Week 25までの各来院時における LDH の平均値は ULN の1.5倍以下であった。また，LDH が ULN の1.5倍以下であった患者の割合も両群で同程度であった。

BO42162試験及び BO42161試験の B 群の継続投与期間で本剤による治療に切り替えた大部分の患者においても同様な溶血コントロールに関する結果がみられた（詳細は2.7.3.3.2.1参照）。

2.5.4.2.1.3 試験を通しての輸血回避の結果

輸血回避を達成した患者の割合は，BO42162試験及び YO42311試験の主要評価項目の1つであり，BO42161試験の探索的評価項目であった。BO42162試験では，輸血回避におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。また，BO42162試験の感度分析の結果及びその他の試験の結果からも，BO42162試験の結果は裏付けられた。これらの試験を通して，未治療の患者及び本剤による治療に切り替えた患者に対する輸血回避における本剤のベネフィットが示された（表 2.5.4.2.1.3-1）。

BO42162試験（主要評価項目），YO42311試験（主要評価項目）及び BO42161試験（探索的評価項目）の輸血回避に関する結果を表 2.5.4.2.1.3-1に示した。未治療の患者を対象とした YO42311試験では，適格基準としてスクリーニング前12カ月以内に4回以上の濃厚赤血球輸血を受けている必要があったが，未治療の患者を対象とした BO42162試験には本基準を設けなかった。ただし，過去1年間に輸血歴のない患者の登録は20%を上限とした。治験責任医師向けの輸血ガイドラインを BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験の治験実施計画書に記載した。しかしながら，BO42162試験及び BO42161試験の輸血に関する最終的な決定は，国際的な臨床の状況において個々の患者に合わせて輸血を行う必要性があることを考慮し，治験責任医師の判断に基づくこととした。

表 2.5.4.2.1.3-1　BO42162試験，YO42311試験及びBO42161試験におけるベースラインからWeek 25まで輸血回避を達成した患者の割合

試験番号	評価項目	群	輸血回避を達成した患者の割合（%）	95%信頼区間
BO42162	主要評価項目（未治療）	エクリズマブ群69例	68.1	55.67～78.53
		本剤群134例	65.7	56.91～73.52
		割合の加重差（%）	−2.8	−15.67～11.14
			95%信頼区間の下限の非劣性マージン：−20%	
YO42311	主要評価項目（未治療）	本剤群51例 スクリーニング前	0[a]	0.00～8.73
		本剤群51例 ベースライン後	51.0	36.77～65.05
		割合の差（%）[b]	51.0	34.30～65.05
BO42161	探索的評価項目（切替え）	エクリズマブ群37例	78.4	61.34～89.58
		本剤群39例	79.5	63.06～90.13
		割合の加重差（%）	1.8	−16.67～19.94
BO42162[c]	探索的評価項目（切替え）	本剤群43例	76.7	61.00～87.72
BO42161[c]	探索的評価項目（切替え）	本剤群28例	82.1	62.42～93.23

各試験の主要解析のデータカットオフ日の 24 週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた。

Week 25 前に輸血を受けずに投与を中止した患者は，保守的なアプローチとして，輸血したと仮定した。

a：YO42311 試験の輸血に関する適格基準は，スクリーニング前 12 カ月以内の輸血回数は 4 回以上とした。

b：ベースラインから Week 25 までの期間及びスクリーニング前 24 週間に輸血回避を達成した患者の割合の差を算出した。統計学的に有意な差が認められた（P < 0.0001，事前に設定した両側第 1 種過誤確率：0.05）。

c：BO42162 試験及び BO42161 試験の B 群の継続投与期間に移行し，データカットオフ日の 24 週間以上前にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における切替え時のベースラインからの 24 週間で評価した。

[5.3.5.1-1 t_ef_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42162，5.3.5.2-1 t_ef_ta_PAP_10FEB2022_42311，
5.3.5.1-2 t_ef_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42161，
5.3.5.1-1 t_ef_ta_APB_EF2B_TRANFR25S_OCM24P2_16NOV2022_42162，
5.3.5.1-2 t_ef_ta_APB_EF2B_TRANFR25S_OCM24P2_16NOV2022_42161を改変]

未治療の患者を対象としたBO42162試験及びYO42311試験の両試験において，輸血回避における本剤のベネフィットが示された。上述したとおり，BO42162試験では，輸血回避におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。ベースラインから Week 25までの濃厚赤血球輸血の患者あたりの平均単位数は，本剤群では2.33単位，エクリズマブ群では2.20単位であり，群間で同程度であった。

YO42311試験は単群試験であったため，ベースラインから Week 25までの期間及びスクリーニング前24週間に輸血回避を達成した患者の割合の差を患者内比較として評価した。スクリーニング前24週間に輸血を回避した患者はいなかったが，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51.0%であり，統計学的に有意な差が認められた（P < 0.0001，事前に設定した両側第1種過誤確率：0.05）。ベースラインから Week 25までの濃厚赤血球輸血の患者あたりの平均単位数は4.62（95%信頼区間：2.73～6.51）であった。YO42311試験ではBO42162試験と比較し，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が低かったが，これは，C5阻害薬を使用できない中国の状況を考慮し，スクリーニング前12カ月間に4回以上の濃厚赤血球輸血を必要とする基準を設けたことによると考えられた。YO42311試験では，Week 25～Week 49まで輸血回避を達成した患者の割合は60.0%であった。

未治療の患者で認められた輸血回避の結果は，BO42161試験のエクリズマブによる治療を受けていた患者を対象としたランダム化群におけるベースラインから Week 25まで輸血回避を達

成した患者の割合が本剤群（79.5%，95%信頼区間：63.06～90.13）とエクリズマブ群（78.4%，95%信頼区間：61.34～89.58）で類似していたことからも裏付けられた。ベースラインからWeek 25までの濃厚赤血球輸血の患者あたりの平均単位数は，本剤群（0.97単位，95%信頼区間：0.24～1.70）の方がエクリズマブ群（1.89単位，95%信頼区間：0.53～3.25）よりも数値的に少なかった。BO42162試験及びBO42161試験のB群の継続投与期間で本剤による治療に切り替えた患者では，切替え時のベースラインから切替え後の Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合はそれぞれ76.7%及び82.1%と同程度であり，濃厚赤血球輸血の患者あたりの平均単位数はそれぞれ1.9単位及び1.0単位であった。

2.5.4.2.2 副次的評価項目

2.5.4.2.2.1 BO42162試験の結果

BO42162試験の副次的評価項目の結果から，主要評価項目で認められた本剤のベネフィットが裏付けられた。副次的評価項目である溶血発作（表 2.5.4.2.2.2-1）及びヘモグロビン濃度の安定化（表 2.5.4.2.2.3-1）におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。

- 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は，本剤群では10.4%（95%信頼区間：6.04～17.21），エクリズマブ群では 14.5%（95%信頼区間：7.54～25.50）であった。溶血発作が発現した患者の割合の加重差（本剤群−エクリズマブ群）は−3.9%であった。その 95%信頼区間の上限は 5.3%であり，事前に規定した非劣性マージンである 20%を下回った。
- 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（輸血せずにヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上低下せず）の割合は，本剤群では 63.4%（95%信頼区間：54.63～71.45），エクリズマブ群では 60.9%（95%信頼区間：48.35～72.17）であった。ヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合の加重差（本剤群−エクリズマブ群）は 2.2%であった。割合の加重差の 95%信頼区間の下限は−11.37%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。

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は，本剤群（7.8，95%信頼区間：6.49～9.09）の方がエクリズマブ群（5.2，95%信頼区間：3.42～6.89）より数値的に良好であった（調整済み平均変化量の群間差：2.6，95%信頼区間：0.68～4.60）。FACIT-Fatigue の非劣性の評価は，その他すべての有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の優越性が示された場合に実施するよう計画した。したがって，これらの優越性は示されなかったため，FACIT-Fatigue の評価は記述的なものとした（詳細は2.7.3.1.5.1.2参照）。

2.5.4.2.2.2 試験を通しての溶血発作の結果

溶血発作は，投与期間中に LDH が ULN の1.5倍未満に低下した後に ULN の2倍以上に上昇した状況で，血管内溶血の症状又は徴候（疲労，ヘモグロビン尿，腹痛，息切れ［呼吸困難］，貧血［ヘモグロビン濃度が10 g/dL 未満］，主要血管事象［血栓症を含む］，嚥下障害，勃起不全）のうち少なくとも1つの新規発現又は悪化がみられた場合と定義した。溶血発作が発現した患者の割合は，BO42162試験及び YO42311試験の副次的評価項目，BO42161試験の探索的評価項目であった。

BO42162試験及び BO42161試験で溶血発作が発現した患者の割合は，両試験のランダム化群において群間で概して類似していた。YO42311試験における溶血発作が発現した患者の割合が低いことからも，BO42162試験の結果は裏付けられた（表 2.5.4.2.2.2-1）。

表 2.5.4.2.2.2-1　BO42162試験，YO42311試験及びBO42161試験におけるベースラインからWeek 25までに溶血発作が発現した患者の割合

試験番号	評価項目	群	溶血発作が発現した患者の割合（%）	95%信頼区間
BO42162	副次的評価項目（未治療）	エクリズマブ群69例	14.5	7.54～25.50
		本剤群134例	10.4	6.04～17.21
		割合の加重差（%）	−3.9	−14.82～5.26
			95%信頼区間の上限の非劣性マージン：20%	
YO42311	副次的評価項目（未治療）	本剤群51例	3.9	0.68～14.59
BO42161	探索的評価項目（切替え）	エクリズマブ群37例	13.5	5.08～29.57
		本剤群39例	10.3	3.34～25.16
		割合の加重差（%）	−3.5	−19.20～11.68
BO42162[a]	探索的評価項目（切替え）	本剤群43例	16.3	7.33～31.30
BO42161[a]	探索的評価項目（切替え）	本剤群28例	17.9	6.77～37.58

各試験の主要解析のデータカットオフ日の 24 週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた。

Week 25 前に溶血発作を発現せずに投与を中止した患者は，保守的なアプローチとして，溶血発作が発現したと仮定した。

a：BO42162 試験及び BO42161 試験の B 群の継続投与期間に移行し，データカットオフ日の 24 週間以上前にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における切替え時のベースラインからの 24 週間で評価した。

[5.3.5.1-1 t_ef_PAP1_EFBTH25_OCM24P1_16NOV2022_42162，5.3.5.2-1 t_ef_bth_PAP_10FEB2022_42311，5.3.5.1-2 t_ef_PAP1_EFBTH25_OCM24P1_16NOV2022_42161，5.3.5.1-1 t_ef_bth_APB_EF2B_BTH25S_OCM24P2_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 t_ef_bth_APB_EF2B_BTH25S_OCM24P2_16NOV2022_42161を改変]

上述したように，BO42162試験では，溶血発作におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。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は，本剤群（10.4%，95%信頼区間：6.04～17.21）の方がエクリズマブ群（14.5%，95%信頼区間：7.54～25.50）よりも数値的に低かった。YO42311試験のベースラインから Week 25までに溶血発作が発現した患者の割合は，BO42162試験よりやや低かった。BO42162試験と同様に，BO42161試験では，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は，本剤群（10.3%，95%信頼区間：3.34～25.16）の方がエクリズマブ群（13.5%，95%信頼区間：5.08～29.57）よりも数値的に低かった。

2.5.4.2.2.3　試験を通してのヘモグロビン濃度の安定化の結果

ヘモグロビン濃度の安定化は，輸血せずにヘモグロビン濃度がベースラインから2 g/dL 以上低下しないことと定義した。本評価項目は，臨床的に重要な輸血回避の結果を補完するものである。BO42162試験では，ヘモグロビン濃度の安定化におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。各試験で認められたヘモグロビン濃度の安定化の結果（表 2.5.4.2.2.3-1）から，本剤で認められた血液学的な治療効果が概して裏付けられた。ヘモグロビン濃度の安定化はBO42162試験及びYO42311試験の副次的評価項目，BO42161試験の探索的評価項目であった。

すべての試験を通して，ヘモグロビン濃度の安定化における本剤のベネフィットが認められ，輸血回避における本剤のベネフィットが裏付けられた（表 2.5.4.2.2.3-1）。

表 2.5.4.2.2.3-1　BO42162試験，YO42311試験及びBO42161試験におけるベースラインからWeek 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合

試験番号	評価項目	群	ヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合（%）	95%信頼区間
BO42162	副次的評価項目（未治療）	エクリズマブ群69例	60.9	48.35～72.17
		本剤群134例	63.4	54.63～71.45
		割合の加重差（%）	2.2	−11.37～16.31
			95%信頼区間の下限の非劣性マージン：−20%	
YO42311	副次的評価項目（未治療）	本剤群51例	51.0	36.77～65.05
BO42161	探索的評価項目（切替え）	エクリズマブ群37例	70.3	52.83～83.56
		本剤群39例	59.0	42.19～74.02
		割合の加重差（%）	−10.8	−30.84～10.39
BO42162[a]	探索的評価項目（切替え）	本剤群43例	62.8	46.72～76.61
BO42161[a]	探索的評価項目（切替え）	本剤群28例	64.3	44.11～80.69

ヘモグロビン濃度の安定化は，輸血せずにヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上低下しないことと定義した。

Week 25 前にヘモグロビン濃度が安定したまま投与を中止した患者は，保守的なアプローチとして，ヘモグロビン濃度が安定しなかったと仮定した。

各試験の主要解析のデータカットオフ日の 24 週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた。

a：BO42162 試験及び BO42161 試験の B 群の継続投与期間に移行し，データカットオフ日の 24 週間以上前にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における切替え時のベースラインからの 24 週間で評価した。

[5.3.5.1-1 t_ef_PAP1_SHGB25_OCM24P1_16NOV2022_42162，5.3.5.2-1 t_ef_hs1_PAP_10FEB2022_42311，5.3.5.1-2 t_ef_PAP1_SHGB25_OCM24P1_16NOV2022_42161，5.3.5.1-1 t_ef_hs1_APB_EF2B_SHGB25S_OCM24P2_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 t_ef_hs1_APB_EF2B_SHGB25S_OCM24P2_16NOV2022_42161を改変]

上述したように，未治療の患者を対象とした BO42162試験では，ヘモグロビン濃度の安定化におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。

未治療の中国人患者を対象とした YO42311試験では，輸血回避の結果と同様に，BO42162試験と比較し，ヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合が数値的に低かった。これは，C5阻害薬が使用できないため，PNH の病歴が長く，スクリーニング前12カ月間に輸血をより必要とした患者を登録したことが影響したと考えられた。

BO42161試験のエクリズマブによる治療を受けていた患者を対象としたランダム化群では，ヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合は，本剤群（59.0%，95%信頼区間：42.19～74.02）の方がエクリズマブ群（70.3%，95%信頼区間：52.83～83.56）よりも数値的に低かった。輸血回避を達成した患者の割合は両群で同程度であったにもかかわらず，ヘモグロビン濃度の安定化で群間に差が見られた詳細な理由は不明であったが，患者数が少ないために偶発的に生じた不均衡である可能性が考えられた。しかしながら，いずれの群においても，輸血を受けずにヘモグロビン濃度が2 g/dL 以上低下した（ヘモグロビン濃度が安定化しないが，輸血回避は達成された）すべての患者において，ヘモグロビン濃度は7.0 g/dL 超には維持されていた。

BO42162試験及び BO42161試験の B 群の継続投与期間で本剤による治療に切り替えた患者におけるヘモグロビン濃度の安定化に関する結果は，BO42161試験の本剤群（A 群）で認められた結果と類似していた。

2.5.4.2.2.4　試験を通しての FACIT-Fatigue スコアの結果

FACIT-Fatigue の合計スコアは疲労を評価する13の項目の合計に基づいており，0～52の範囲で，スコアが高いほど疲労の重症度の程度が低いことを示す。FACIT-Fatigue は18歳以上の患者のみを対象に評価した。FACIT-Fatigue に関する一般集団の基準を特定した試験では，平均値の範囲は43.5～46.6[44),45),46)]であり，重度の疲労の閾値として30又は34が示唆されている[45),47),48)]。

全体として，未治療の患者では，本剤の投与により，患者報告による疲労の臨床的に意味のある迅速な改善がみられた。また，本剤による治療に切り替えた患者では改善が維持された（表 2.5.4.2.2.4-1）。

表 2.5.4.2.2.4-1　BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量

試験番号	評価項目	群	FACIT-Fatigue スコアのベースラインの平均値（標準誤差）	FACIT-Fatigue のベースラインからの調整済み平均変化量（95%信頼区間）
BO42162	副次的評価項目（未治療）	エクリズマブ群69例	67例 35.09（1.41）	66例 5.15（3.42～6.89）
		本剤群134例	134例 36.02（0.88）	128例 7.79（6.49～9.09）
		調整済み平均変化量の差		2.64（0.68～4.60）
YO42311	副次的評価項目（未治療）	本剤群51例	48例 31.77（8.53）	48例 8.77（5.97～11.57）[a]
BO42161	探索的評価項目（切替え）	エクリズマブ群37例	37例 40.05（1.44）	32例 −2.61（−5.35～0.12）
		本剤群39例	39例 39.10（1.62）	38例 1.09（−1.47～3.65）
		調整済み平均変化量の差		3.71（0.05～7.36）
BO42162[b]	探索的評価項目（切替え）	本剤群43例	41例 41.10（1.19）	36例 0.18（−2.72～3.09）
BO42161[b]	探索的評価項目（切替え）	本剤群28例	28例 38.57（1.87）	26例 2.50（0.03～4.98）

各試験の主要解析のデータカットオフ日の 24 週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた。

a：Week 25 はデータが収集されなかったため，ベースラインから Week 17 までの変化量の平均値を示した。

b：BO42162 試験及び BO42161 試験の B 群の継続投与期間に移行し，データカットオフ日の 24 週間以上前にエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者における切替え時のベースラインからの 24 週間で評価した。

[5.3.5.1-1 t_mmrm_PAP1_EF1_FAT_OCM24P1_16NOV2022_42162,
5.3.5.2-1 t_qs_cb_FAT_PAP_10FEB2022_42311,
5.3.5.1-2 t_mmrm_PAP1_EF1_FAT_OCM24P1_16NOV2022_42161,
5.3.5.1-1 t_mmrm_armb_ARMB_EF2_FAT_OCM24P2_16NOV2022_42162,
5.3.5.1-2 t_mmrm_armb_ARMB_EF2_FAT_OCM24P2_16NOV2022_42161を改変]

未治療の患者を対象としたBO42162試験のランダム化群では，FACIT-Fatigue スコアのベースラインの平均値は，本剤群とエクリズマブ群で同程度であった。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は，本剤群（7.8，95%信頼区間：6.49～9.09）の方がエクリズマブ群（5.2，95%信頼区間：3.42～6.89）より数値的に良好であった（調整済み平均変化量の群間差：2.6，95%信頼区間：0.68～4.60）。

ベースラインと比較し，臨床的に意味のある変化の閾値（5ポイント）を超えていた患者[49)]

の割合は，Week 2で本剤群では41.7%（95%信頼区間：33.25～50.57），エクリズマブ群では40.3%（95%信頼区間：28.72～53.00）であった。本割合は，両群ともに更に上昇し，Week 25で本剤群では58.6%（95%信頼区間：49.54～67.12），エクリズマブ群では54.5%（95%信頼区間：41.89～66.68）であった。

YO42311試験における FACIT-Fatigue スコアのベースラインの平均値は，BO42162試験と比較して低く，重度の疲労の閾値に近かった。しかしながら，FACIT-Fatigue スコアの改善パターンは BO42162試験の本剤群と一致しており，58.3%（95%信頼区間：43.28～72.07）の患者がWeek 2までに臨床的に意味のある変化の閾値（5ポイント）を超え，この割合は更に上昇し，Week 17では70.8%（95%信頼区間：55.74～82.60）となった。また，主要投与期間に認められた FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの改善は，Week 25～Week 49までの継続投与期間においても維持された。

BO42161試験のエクリズマブによる治療を受けていた患者を対象としたランダム化群では，FACIT-Fatigue スコアのベースラインの平均値は両群とも一般集団をわずかに下回っており，これらのスコアは Week 25まで概して維持された。同様に，BO42162試験及び BO42161試験の B 群の継続投与期間で本剤による治療に切り替えた患者における切替え時のベースラインの FACIT-Fatigue スコアは，切替え後の Week 25まで概して維持された。

2.5.4.2.3 探索的評価項目

PNH 患者を対象とした3つの第 III 相試験で複数の有効性の探索的評価項目を評価した。主な探索的評価項目の結果の要約を以下に示した。

2.5.4.2.3.1 主要血管事象

主要血管事象は，治験実施計画書に規定された事象に基づいて特定した。PNH 患者を対象とした3つの第 III 相試験全体で，ベースラインから各試験の最新のデータカットオフ日までに本剤による治療を受けた患者において主要血管事象が認められたのは，本剤を投与した PNH 患者では1例のみであった。本患者は BO42162試験の本剤群に割り付けられ，Day 1に主要血管事象である心筋梗塞（治験薬との関連はなし）が認められ，Day 2に死亡した。BO42162試験及び BO42161試験のエクリズマブ群2例に主要血管事象（ともに一過性脳虚血発作）が認められた（詳細は2.7.3.3.2.6.1参照）。

2.5.4.2.3.2 患者報告アウトカム

2.5.4.2.3.2.1 EORTC QLQ-C30

FACIT-Fatigue を用いた患者報告による疲労の評価（2.5.4.2.2参照）に加え，European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30 Questionnaire（EORTC QLQ-C30）の身体機能，役割機能及び全般的健康状態（GHS）/QoL の結果により，患者の視点からみた本剤のベネフィットが更に裏付けられた（すべての第 III 相試験で実施）。

未治療の患者を対象とした BO42162試験のランダム化群では，中等度であったベースラインの身体機能，役割機能及び GHS/QoL のスコアが，両群ともに治験薬投与開始後に速やかに改善し，Week 25の平均値は一般集団と同程度であった[50)]。

BO42162試験のランダム化群と同様に，YO42311試験においても，身体機能，役割機能及び GHS/QoL の平均スコアはベースラインから Week 17までに速やかに上昇した。更に，これらのスコアは，Week 49まで継続的に上昇した。

BO42162試験及び BO42161試験の B 群の継続投与期間で本剤による治療に切り替えた患者における身体機能，役割機能及び GHS/QoL のスコアは切替え後の Week 25まで比較的安定していた。

EORTC QLQ-C30の結果の詳細は2.7.3.3.2.6.2.1に示した。

2.5.4.2.3.2.2 EORTC IL

BO42162試験及び BO42161試験では，18歳以上の患者を対象に EORTC IL-40による評価を行った。また，European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life - Item Library（EORTC IL）の8項目を用いて，呼吸困難，嚥下障害，胸痛，頭痛，腹痛，勃起不全等の PNH 患者に関連する疾患症状を評価した。

未治療の患者を対象とした BO42162試験では，本剤群及びエクリズマブ群の両群ともに，ベースラインから Week 25までに呼吸困難，嚥下障害，胸痛，腹痛及び勃起不全の改善が認められた。BO42161試験では，本剤群及びエクリズマブ群の両群ともに呼吸困難，嚥下障害，胸痛，頭痛及び腹痛のスコアはベースラインから Week 25まで比較的安定していた。勃起不全のスコアは，両群ともにベースラインから Week 25までにわずかに増加（悪化）した。

BO42162試験及び BO42161試験の B 群の継続投与期間で本剤による治療に切り替えた患者では，切替え後の Week 25までに EORTC IL を用いて評価したすべての症状（呼吸困難，嚥下障害，胸痛，頭痛，腹痛及び勃起不全）は比較的安定していた

EORTC QLQ-C30の結果の詳細は2.7.3.3.2.6.2.2に示した。

2.5.4.2.4 部分集団解析

BO42162試験及び YO42311試験では，主要評価項目である溶血コントロール及び輸血回避の結果の頑健性を評価するため，部分集団解析を実施した。BO42161試験では，有効性は探索的な検討のみであったため，部分集団解析は計画しなかった（2.7.3.3.3参照）。

BO42162試験では，有効性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関して，エクリズマブに対する本剤の有効性の結果の頑健性を，主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（年齢，性別，地域，エクリズマブが使用可能な地域，人種，ランダム化前6カ月以内に輸血した濃厚赤血球の単位数，ランダム化時の各施設で測定した LDH，体重及び再生不良性貧血の診断）に基づき，事前に規定した部分集団で評価した（部分集団の定義は2.7.3.1.5.1.6を参照）。

一部の部分集団では，患者数が少なく，95%信頼区間が広いため，頑健な結論を導くことができないものの，本剤群の点推定値は，溶血コントロール及び輸血回避の部分集団間で概して一致していた。ただし，溶血コントロールのエクリズマブに対するオッズ比は，女性では0.31（95%信頼区間：0.13～0.74），男性では1.76（95%信頼区間：0.82～3.76）であり，点推定が性別間で異なっていた。しかしながら，輸血回避の群間の割合の差は男性と女性で類似していた（女性：−5.06［95%信頼区間：−23.99～15.43］，男性：−1.30［95%信頼区間：−17.75～17.51］）。したがって，一貫した傾向が認められなかったことを考慮すると，男女間で認められた数値的な差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。これは，性別に基づく PNH の生物学的相違を示すエビデンスがないことからも裏付けられた。

YO42311試験の部分集団解析においても，一部の部分集団では，患者数が少なく，95%信頼区間が広いため，治療効果の一貫性について頑健な結論を導くことができないものの，溶血コントロール及び輸血回避により評価した臨床的ベネフィットは，すべての部分集団で認められた（2.7.3.3.3.2参照）。

2.5.4.2.4.1 日本部分集団

国内登録例（日本人）は BO42162試験に5例，BO42161試験に17例，BP39144試験に11例，計33例であった。

BO42162試験における国内登録例は，A 群（本剤群）の134例中2例，B 群（エクリズマブ群）の69例中3例，C 群（記述的解析群）の6例中0例であった。BO42162試験の A 群と B 群の日本部分集団においても，全体集団と同様に，未治療の PNH 患者に対するエクリズマブに劣ることはない本剤の有効性の結果が得られた。

BO42161試験における国内登録例は，A 群（本剤群）の45例中5例，B 群（エクリズマブ群）

の44例中4例，C 群（非ランダム化群）の38例中8例であった。C 群の国内登録例の内訳は，ラブリズマブによる治療を受けていた患者21例中3例，既知の C5遺伝子多型を有する患者6例中5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例中0例，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例中0例であった。BO42161試験の A 群と B 群の日本部分集団においても，全体集団と同様に，エクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者に対し，エクリズマブの継続投与と類似した本剤の有効性の結果が得られた。また，C 群の臨床的に注目すべきコホートにおいても，全体集団と同様に，本剤の有効性を示す結果が得られたと考えられた。

BP39144試験の日本部分集団においても，全体集団と同様に，本剤の有効性が確認された。

有効性の日本部分集団の結果の詳細は2.7.3.3.3.3に示した。

- 国内登録例における自己投与例の結果

本剤の自己投与の実施が確認された国内登録例は，BO42161試験の3例（A 群，B 群，C 群の各1例）であった。A 群の1例及び C 群の1例が本剤を自己投与したすべての期間，並びに B 群の1例が本剤による治療に切り替え後に自己投与したすべての期間において，LDH は ULN の1.5倍以下であり，自己投与，医療従事者による投与にかかわらず，溶血コントロールは維持された。2.5.4.1.3で述べたように，国内登録例を含む全体集団において，本剤の自己投与に関連して用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。全体集団と同様に，国内登録例における本剤の皮下への自己投与の実施可能性が示された（詳細は2.7.3.6参照）。

2.5.4.2.4.2 18歳未満の患者

第 III 相試験全体で，体重40 kg 以上の18歳未満の患者計11例（13～17歳）に本剤が投与された。BO42162試験の C 群の未治療の患者6例及び YO42311試験の未治療の患者3例に本剤が投与された。BO42162試験の B 群の1例は継続投与期間に本剤を投与された（治験実施計画書が第3版に改訂される前までは，C 群の設定がなく，ランダム化群に12歳以上の患者を登録）。BO42161試験の C 群の1例は，主要解析のデータカットオフ日の約2週間前に登録されたため，有効性を適切に評価するのに十分な試験期間が確保されていなかった。

患者ごとのデータに基づき，全体として，18歳未満の患者（体重40 kg 以上）における本剤のベネフィットは，18歳以上の患者で認められたものと顕著な違いはないと考えられた。

18歳未満の有効性の結果の詳細は2.7.3.3.4に示した。

2.5.4.2.5 臨床的に注目すべきコホートである BO42161試験の C 群

BO42161試験の非ランダム化群の C 群は，ラブリズマブによる治療を受けていた患者，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，エクリズマブ又はラブリズマブによる溶血コントロールが不良であると判断された既知の C5遺伝子多型を有する患者等を含む臨床的に注目すべき様々なコホートで構成された。

BO42161試験のランダム化群では，スクリーニング時の LDH の基準は ULN の1.5倍以下としたのに対し，C 群では，既知の C5遺伝子多型を有する患者のコホート以外は LDH の基準を ULN の2倍以下とした。

有効性の探索的な解析には，本剤を24週間投与された患者（データカットオフ日の24週間以上前に組み入れられた患者）が含まれた。ラブリズマブによる治療を受けていた患者（19例）及び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（9例）では，大部分の患者でベースラインから Week 25までの溶血コントロール（LDH が ULN の1.5倍以下）が維持された。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であった既知の C5遺伝子多型を有する患者6例のベースラインの LDH の平均値は ULN の7.8倍であった。その内3例は Week 5までに ULN の1.5倍以下となり，Week 7で LDH が ULN の1.66倍に単発に上昇した1例を除き，Week 25まで維持した。他の2例は Week 5～Week 25まで ULN の2倍以下の LDH

を維持した（詳細は5.3.5.1-2 7.2.1項参照）。

全体として，承認用量のエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者でみられた溶血コントロールにおける本剤のベネフィットが，ラブリズマブによる治療を受けていた患者，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においても認められた。また，エクリズマブ又はラブリズマブによる溶血コントロールが不良であると判断された既知の C5 遺伝子多型を有する患者では，他の C5阻害薬では達成されていない本剤のベネフィットが認められた。

BO42161試験の C 群の結果の詳細は2.7.3.3.5に示した。

2.5.4.2.6 長期投与時の有効性（BP39144試験）

BP39144試験のオープンラベル継続投与パートに移行した患者において，データカットオフ日時点で本剤の投与期間の中央値は3.0年であった。オープンラベル継続投与パートにおいては，パート2及びパート3から移行した患者には，BP39144試験のパート4及び第 III 相試験で用いた維持用量に変更し，本剤を投与した。

未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者において，PNH の基本的な病態生理学的メカニズムは同じであり，生物学的に集団が区別されることはないと考えられることから，オープンラベル継続投与パートにおける有効性については，登録時に未治療の PNH 患者（パート2及びパート4の A 群）と登録時に本剤による治療に切り替えた PNH 患者（パート3及びパート4の B 群）のデータを併合して解析した。

各来院時における LDH が ULN の1.5倍以下に達した患者の割合は，オープンラベル継続投与パート期間中を通して比較的安定しており，各来院時の評価可能例の80%～100%であった。LDH の平均値は，オープンラベル継続投与パート期間中を通して概して ULN の1.5倍以下に維持された。

24週間間隔での輸血回避を達成した患者の割合及びヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合は，オープンラベル継続投与パート期間中を通して比較的安定しており，それぞれの割合の範囲は82.9%～91.7%及び79.5%～87.5%であった。

24週間間隔での溶血発作が発現した患者の割合はオープンラベル継続投与パート期間中を通して低く，割合の範囲は0.0%～4.9%であった。

BP39144試験における長期投与時の有効性の結果の詳細は2.7.3.5.1に示した。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の PNH 患者に対する安全性は，BO42162試験，BO42161試験，YO42311試験及びBP39144試験（パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）のデータに基づき評価した。BO42162試験及び BO42161試験の主要安全性評価期間の結果からエクリズマブと比較した本剤の安全性を示すとともに，PNH 患者に本剤を投与したときの安全性を包括的に評価するため BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験のデータカットオフ日までの安全性データを併合した解析結果を示した。また，BP39144試験（パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）のデータカットオフ日までの結果を用いて，本剤の長期投与時の安全性を評価した。健康被験者に本剤を投与した BP39144試験のパート1の安全性データは，2.7.4.8.1に示した。各試験のデザインは2.5.1.4.4に示した。安全性データの併合及び評価に関する詳細は2.7.4.1.1.2及び2.7.4.1.1.3に示した。

BO42162試験及び BO42161試験において，切替え患者で DTDC が形成されることにより生じる III 型過敏症反応を除き，本剤とエクリズマブの安全性プロファイルは概ね同様であった（2.5.1.5.2.1で考察したとおり）。また，本剤投与患者377例（未治療患者192例，切替え患者185例）の併合解析の結果，未治療 PNH 患者及びエクリズマブ（又はラブリズマブ）から本剤に切り替えた PNH 患者において，本剤の忍容性は良好であることが示された。切替え患者の安全性プロファイルは，切替え患者に特有の事象（III 型過敏症反応）を除き，未治療患者の安全性プロファイルと概ね一致していた。更に，本剤の投与期間の中央値が3.0年であった BP39144試験において，本剤の長期投与時に安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

2.5.5.1.1 各試験の曝露状況

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験の曝露状況はそれぞれ2.5.4.1.2.1，2.5.4.1.2.3及び2.5.4.1.2.2に示した。

2.5.5.1.2 併合解析集団の曝露状況

併合解析の安全性解析対象集団（併合解析集団）は，エクリズマブ群が111例，本剤（未治療）群が192例，本剤（切替え）群が185例，本剤（全体）群が377例であった（表 2.7.4.1.1.2-1）。

エクリズマブ群では，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は22.14週（0.1～26.1週），投与回数の中央値（範囲）は14回（1～16回）であった。

本剤（全体）群では，本剤の投与期間の中央値（範囲）は44.43週（0.1～108.4週），投与回数の中央値（範囲）は16回（1～32回）であった。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群では，本剤の投与期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で52.14週（0.1～107.9週），本剤（切替え）群で32.29週（0.3～108.4週）であった。投与回数の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群で18回（1～32回），本剤（切替え）群で13回（2～32回）であった。本剤（未治療）群で本剤（切替え）群より投与期間が長かったことは，主に本剤（切替え）群に BO42162試験及び BO42161試験で主要投与期間（24週間）後に本剤へ切り替えた患者が多く含まれることに起因している。

2.5.5.2 本剤とエクリズマブの安全性比較

2.5.5.2.1 BO42162試験

未治療 PNH 患者を対象とした BO42162試験の主要安全性評価期間において，本剤の忍容性は良好であった。重要な安全性パラメータは両群で類似しており，本剤の安全性プロファイルはエクリズマブと同様であった。

有害事象の発現率は本剤群（A 群）で77.8%，エクリズマブ群（B 群）で79.7%であり，同程

度であった。副作用の発現率（A 群：33.3%，B 群：34.8%），重篤な有害事象の発現率（A 群：10.4%，B 群：13.0%）は両群で同程度であった。両群とも大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象の発現率（A 群：17.8%，B 群：24.6%）は A 群の方が低かった。A 群で1.5%（2例），B 群で1.4%（1例）が死亡したが，いずれも治験薬との関連はなしと判断された（2.7.4.2.1.5.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象は A 群で0.7%（1例），B 群で1.4%（1例），治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は A 群で3.7%（5例），B 群で4.3%（3例）に認められた。この内，治験薬の投与中止に至った副作用，治験薬の用量変更又は休薬に至った副作用はいずれも A 群で1例のみであった。

2.5.5.2.2 BO42161試験

切替え PNH 患者を対象とした BO42161試験の主要安全性評価期間において，本剤の忍容性は良好であった。本剤の全体的な安全性プロファイルは，新たに特定されたリスクである III 型過敏症反応を除いて，他の C5阻害薬で予想されるものと一致していた。

いくつかの安全性パラメータはエクリズマブ群（B 群）と比較して本剤群（A 群）で高かった。この違いは，本剤群に特有のリスク（C5阻害薬の切替えにより生じる DTDC 形成による III 型過敏症反応及び皮下投与による注射部位反応）を反映している事象，患者が試験開始時にエクリズマブの投与で安定していたためにエクリズマブ群で発現する可能性が低かった事象（Infusion related reaction）又は本剤に関連する特定の安全性上の懸念を示唆しない広範な事象に起因するものであった（2.7.4.2.1.1.2）。

有害事象の発現率は B 群（66.7%）と比較して，A 群（77.3%）で高く，副作用は A 群（31.8%）でのみ認められた。両群とも大部分の有害事象の重症度は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象の発現率（A 群：18.2%，B 群：2.4%）は A 群の方が高かった。しかし，Grade 3以上の各有害事象の発現率に偏りはみられず，この違いは特定の有害事象によるものではなかった（2.7.4.2.1.4.1）。死亡は両群とも認められなかった。重篤な有害事象の発現率（A 群：13.6%，B 群：2.4%）は A 群の方が高かった。発現した重篤な有害事象に明らかな傾向は認められず，重篤な副作用はいずれの群にも認められなかった（2.7.4.2.1.6.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は A 群で2.3%（1例）に認められたが，治験薬の用量変更又は休薬に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.3 未治療患者及び切替え患者に対する本剤の安全性評価

本項では併合解析による本剤（全体）群，本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群の結果に基づき，本剤の安全性プロファイルを示した。併合したエクリズマブ群の結果は，2.7.4の結果の項全体に示した。

2.5.5.3.1 有害事象

本剤（全体）群の86.5%に有害事象が発現し，本剤（未治療）群（90.6%）と本剤（切替え）群（82.2%）で発現率は同程度であった（表 2.5.5.3.1-1）。

本剤（未治療）群及び本剤（切替え）群のいずれかの群で10%以上の患者に認められた有害事象（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）。

- 上気道感染（23.4%，5.4%）
- 好中球数減少（18.8%，2.7%）
- 白血球数減少（16.1%，4.3%）
- COVID-19（15.1%，17.3%）
- 注入に伴う反応（12.0%，9.2%）

- 発熱（11.5%，11.4%）
- 頭痛（8.3%，11.4%）
- 3 型免疫複合体型反応（0 例，17.8%）

上気道感染は本剤（切替え）群に比べて本剤（未治療）群で発現率が高かったが，特定の有害事象として集計した感染症の発現率及び100患者年あたりの感染症の報告数は両群で同程度であり，上咽頭炎や咽頭炎などの上気道感染に類似した有害事象の発現率も両群で同程度であった（2.7.4.2.1.7.3.3.3）。また，本剤（未治療）群で認められた上気道感染の重症度は，Grade 3の2例を除き，すべて Grade 1又は2であり，いずれも本剤の用量変更又は休薬することなく回復した。臨床検査値異常（好中球数減少及び白血球数減少）は，大部分がベースラインに既に存在していた臨床検査値異常，関連する病歴，基礎疾患及び併用薬によって説明可能であり，臨床的な影響を伴わなかったことが確認されている（5.3.5.1-1 5.2.1.2，5.3.5.2-2 5.2.1.2）。3型免疫複合体型反応は，DTDC の形成により発現することが予測されていた III 型過敏症反応（2.5.1.5.2.1）に該当する有害事象であり，本剤（切替え）群でのみ発現した。

表 2.5.5.3.1-1　有害事象の概要（併合解析集団）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	Ecu (N=111)	Crova [Naive] (N=192)	Crova [Switch] (N=185)	Crova Total (N=377)
Total number of patients with at least one AE	83 (74.8%)	174 (90.6%)	152 (82.2%)	326 (86.5%)
Total number of AEs	290	1063	692	1755
Total number of deaths	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	1 (0.9%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)
Serious AE	10 (9.0%)	28 (14.6%)	29 (15.7%)	57 (15.1%)
Related Serious AE	1 (0.9%)	7 (3.6%)	5 (2.7%)	12 (3.2%)
Related AE	24 (21.6%)	93 (48.4%)	70 (37.8%)	163 (43.2%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	2 (1.0%)	4 (2.2%)	6 (1.6%)
Grade 3-5 AE	18 (16.2%)	50 (26.0%)	46 (24.9%)	96 (25.5%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
AE leading to dose modification/interruption	3 (2.7%)	8 (4.2%)	8 (4.3%)	16 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings. Only treatment emergent AEs are displayed.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple
occurrences of the same AE are counted separately.
CCODs: BO42161/BO42162: 16NOV2022, YO42311: 10AUG2022
Data Extract Dates: BO42161/BO42162: 23JAN2023, YO42311: 26OCT2022

Program: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO7112689/CDT70115/share/pool_global_filing/prod/output/t_ae_oview_SCS_SE.out
17FEB2023　17:22
Page 1 of 1

[表 2.7.4.2.1.1.4-1を再掲]

2.5.5.3.2　副作用

本剤（全体）群の43.2%に副作用が発現し，本剤（未治療）群（48.4%）の方が本剤（切替え）群（37.8%）よりも発現率が高かった（表 2.5.5.3.1-1）。

いずれかの群で10%以上の患者に認められた副作用（本剤［未治療］群，本剤［切替え］群）は，以下のとおりであった（表 2.7.4.11-16）。

- 好中球数減少（16.7%，2.2%）
- 白血球数減少（15.6%，3.8%）

- 注入に伴う反応（11.5%，8.6%）
- 3 型免疫複合体型反応（0 例及び 17.8%）

2.5.5.3.3 重症度別の有害事象

有害事象の大部分は，Grade 1又は2の事象であった。本剤（全体）群の25.5%に Grade 3以上の有害事象が発現し，本剤（未治療）群（26.0%）と本剤（切替え）群（24.9%）で発現率は同程度であった（表 2.5.5.3.1-1）。Grade 3以上の有害事象の大部分が Grade 3であり，Grade 4の有害事象の発現率は，本剤（未治療）群で5.7%（11例），本剤（切替え）群で3.2%（6例），Grade 5の有害事象の発現率は，本剤（未治療）群で1.6%（3例），本剤（切替え）群で0.5%（1例）であった（表 2.7.4.11-22）。

2.5.5.3.4 死亡及び重篤な有害事象

本剤（全体）群では4例（1.1%）が死亡し，その内訳は本剤（未治療）群で3例（1.6%），本剤（切替え）群で1例（0.5%）であった（表 2.5.5.3.1-1）。死因はすべて有害事象であった。

本剤（未治療）群では，YO42311試験の1例が硬膜下血腫により死亡した。また，BO42162試験の1例が気道出血により，もう1例が心筋梗塞により死亡した。いずれも本剤との関連はないと判断された（5.3.5.2-1 l_dd_FAP_10FEB2022_42311，5.3.5.1-1 l_dd_ALL1_16NOV2022_42162，l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。

本剤（切替え）群では BO42161試験の1例が結腸直腸癌により死亡したが，本剤との関連はないと判断された（5.3.5.1-2 l_dd_ALL 1_16 NOV 2022_42161，l_ae_ALL1_16NOV2022_42161）。

本剤（全体）群の15.1%に重篤な有害事象が発現し，本剤（未治療）群（14.6%）と本剤（切替え）群（15.7%）で発現率は同程度であった。重篤な副作用は本剤（未治療）群の3.6%，本剤（切替え）群の2.7%で認められ，両群で同程度であった（表 2.5.5.3.1-1）。

重篤な有害事象は，3型免疫複合体型反応が本剤（切替え）群（2.7%）のみで報告されたことを除き，両患者集団間で明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2.1.6.2-1）。

2.5.5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤（全体）群で4例（1.1%）に発現し，その内訳は本剤（未治療）群で1例（0.5%），本剤（切替え）群で3例（1.6%）であった（表 2.5.5.3.1-1）。

本剤（未治療）では，血小板減少症（Grade 4，重篤な有害事象）が1例認められ，副作用と判断された（5.3.5.1-1 5.2.4）。

本剤（切替え）群では脱髄性多発ニューロパチー（Grade 3，重篤な有害事象）が1例，3型免疫複合体型反応（Grade 3，重篤な有害事象）が1例及び敗血症（Grade 3，重篤な有害事象）が1例認められた。脱髄性多発ニューロパチーは本剤との関連はないと判断され（5.3.5.1-1 6.3.4），3 型免疫複合体型反応及び敗血症は副作用と判断された（5.3.5.1-2 l_ae_dis_ALL1_16NOV2022_42161）。

2.5.5.3.6 特定の有害事象

特定の有害事象である注射部位反応，Infusion related reaction，感染症（髄膜炎菌感染を含む）及び III 型過敏症反応以外の過敏症反応について解析した結果（2.7.4.2.1.7.3），認められた事象は大部分が Grade 1又は2であり，管理可能であり，安全性上の重大な懸念は示されなかった。

2.5.5.3.6.1 注射部位反応

本剤（全体）群の6.6%に注射部位反応に該当する有害事象が発現し，本剤（未治療）群（3.6%）の方が本剤（切替え）群（9.7%）よりも発現率が低かった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。最

も多く報告された事象は，注射に伴う反応であり，本剤（未治療）群で6例（3.1%），本剤（切替え）群で17例（9.2%）に認められた（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。本剤（切替え）群の Grade 3の1例を除き，重症度はいずれも Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。

2.5.5.3.6.2 Infusion related reaction

本剤（全体）群の10.6%に Infusion related reaction に該当する有害事象が発現し，本剤（未治療）群（12.0%）と本剤（切替え）群（9.2%）で発現率は同程度であった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。最も多く報告された事象は，注入に伴う反応であり，本剤（未治療）群で23例（12.0%），本剤（切替え）群で17例（9.2%）に認められた（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。発現した事象はいずれも Grade 1又は2であった（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。

2.5.5.3.6.3 感染症

本剤（全体）群の46.9%に感染症に該当する有害事象が発現し，本剤（未治療）群（51.0%）の方が本剤（切替え）群（42.7%）よりも発現率が高かった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。なお，観察期間の影響を考慮し100患者年あたりの集計により評価した感染症の報告数は，本剤（未治療）群で75.97件（95% CI：64.26～89.20件）と本剤（切替え）群で88.66件（95% CI：73.75～105.71件）と同程度であった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-2）。いずれの群でも髄膜炎菌性髄膜炎を含む髄膜炎菌感染症に該当する有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1 l_ae_SCS_INFMEN_ALL）。

本剤（全体）群で発現した事象の大部分は Grade 1又は2であり，Grade 3の有害事象は4.8%（18例），Grade 4は0.3%（1例，腎盂腎炎）に認められた（5.3.5.3-1 t_ae_aesel_ctc_SCS_SE）。Grade 3の事象は本剤（未治療）群の9例（4.7%），本剤（切替え）群の9例（4.9%）に，Grade 4の事象は本剤（未治療）群の1例（0.5%）に発現し，本剤（切替え）群では発現しなかった。重篤な感染症に該当する有害事象は，本剤（全体）群で6.1%（23例）に発現し，本剤（未治療）群（5.7%，11例）と本剤（切替え）群で（6.5%，12例）で発現率は同程度であった。

感染症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群（22.50週［0.3～98.0週］）の方が本剤（切替え）群（10.29週［0.1～59.7週］）よりも長かった（表 2.7.4.2.1.7.3.3.3-3）。重篤な感染症の初回発現までの期間の中央値（範囲）も，本剤（未治療）群（30.57週［1.1～64.6週］）の方が本剤（切替え）群（12.29週［1.4～50.4週］）よりも長かった（5.3.5.3-1 t_ae_tte_SCS_INF_SER_SE）。この違いは本剤（未治療）群で観察期間が長かったこと，本剤に切り替えた患者が本剤の投与開始前に既に C5阻害薬に曝露していたことに起因している可能性があり，感染症に対する感受性の増加は C5阻害薬に共通する既知のリスクである。

感染症の持続期間の中央値（範囲）は，本剤（未治療）群（1.07週［0.1～49.1週］）と本剤（切替え）群（1.43週［0.1～21.6週］）で同程度であった。重篤な感染の持続期間の中央値（範囲）も，本剤（未治療）群（1.43週［0.6～4.0週］）と本剤（切替え）群（1.71週［0.7～5.6週］）で同程度であった。

2.5.5.3.6.4 III 型過敏症反応以外の過敏症反応

本剤（全体）群の8.2%に III 型過敏症反応以外の過敏症反応に該当する有害事象が発現し，本剤（未治療）群（5.7%）の方が本剤（切替え）群（10.8%）よりも発現率が低かった（表 2.7.4.2.1.7.3-1）。発現した事象は Grade 3の2例（1.1%）を除き，いずれも Grade 1又は2であった。

2.5.5.3.7 特に注目すべき有害事象

2.5.5.3.7.1 III 型過敏症反応

III 型過敏症反応は，異なる C5エピトープに結合する本剤及びエクリズマブ（又はラブリズ

マブ）の両方が循環血中に存在すると DTDC が形成され，組織への DTDC の沈着により引き起こされる可能性がある。したがって，他の C5阻害薬から本剤に切り替えた患者及び本剤から他の C5阻害薬に切り替えた患者には，DTDC に関連した III 型過敏症反が発現するリスクがある（2.5.1.5.2.1）。

予想されたとおり，本剤（未治療）群では III 型過敏症反応は発現しなかった。本剤（切替え）群では17.8%（33例）に III 型過敏症反応に該当する有害事象が認められた（表 2.7.4.2.1.8-1）。発現した事象の内訳は，3型免疫複合体型反応が33例（17.8%），軸索型ニューロパチーが1例（0.5%）であった。なお，この内2例では3型免疫複合体型反応が2回発現しており，2例ともエクリズマブ又はラブリズマブから本剤に切り替えた際に最初の事象が発現し，本剤の投与中止後ラブリズマブに切り替えた際に2回目の事象が発現した。発現した事象の大半は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の事象は，3型免疫複合体型反応が13例（7.0%）及び軸索型ニューロパチーが1例（0.5%）であり，いずれも Grade 3であった。ほとんどの事象はデータカットオフ日までに軽快又は回復した。重篤な有害事象は5例6件（Grade 3の3型免疫複合体型反応が5件，Grade 3の軸索型ニューロパチーが1件），本剤の投与中止に至った有害事象は1例（Grade 3の重篤な3型免疫複合体型反応），本剤の休薬に至った有害事象は2例（Grade 3の3型免疫複合体型反応が1例，Grade 2の3型免疫複合体型反応が1例）に認められたが，いずれも治療により軽快又は回復した（2.7.4.2.1.8.1.2）。

III 型過敏症反応の初回発現までの期間の中央値（範囲）は1.57週（0.7～4.4週）（表 2.7.4.2.1.8.1.2-1），持続期間の中央値（範囲）は1.86週（0.4～34.1週）であった（表 2.7.4.2.1.8.1.2-2）。

III 型過敏症反応の症状の SOC は，主に「筋骨格系および結合組織障害」（11.4%），「皮膚および皮下組織障害」（10.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.4%）であり，5%以上の患者に認められた症状は，関節痛（9.2%）及び発疹（5.9%）であった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_SCS_HYP3SYM_SE）。なお，III 型過敏症反応による腎所見は認められなかった。症状の大半は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の症状はすべて Grade 3（6.5%［12例］）であった（5.3.5.3-1 t_ae_symp_ctc_SCS_HYP3SYM_SE）。

2.5.5.3.7.2 肝機能検査値異常

併合解析集団において，肝機能検査値異常は認められなかった。

2.5.5.3.7.3 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播

併合解析集団において治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播は認められなかった。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

年齢（18歳未満，18歳から64歳，65歳以上），人種，性別，体重別に安全性の部分集団解析を行った。

- 18 歳未満の患者と 18 歳以上の患者，65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者で本剤の安全性が異なるとの結果は得られていない（2.7.4.5.1.1）。
- アジア人と白人で安全性プロファイルは概ね類似しており，臨床的な影響を伴う安全性の違いは示唆されていない。黒人又はアフリカ系アメリカ人は患者数が限られており，明確な結論を導くことはできなかった（2.7.4.5.1.2）。
- 副作用の発現率は女性（50.5%）の方が男性（36.3%）よりも高かったが，その他の安全性プロファイルは概ね類似しており，性別は全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた（2.7.4.5.1.3）。

- 患者の 96.0%は体重が 40 kg 以上 100 kg 未満であり，100 kg 以上の患者は少数であったため，安全性プロファイルに対する体重の影響について明確な結論を導くことはできないが，40 kg 以上 100 kg 未満の患者と 100 kg 以上の患者において定常状態時の血清中クロバリマブのトラフ濃度は同程度であり，曝露量と安全性の解析でも本剤の曝露量と安全性の間に関連性は認められていない（2.7.4.5.1.4）。

2.5.5.5 長期投与時の安全性（BP39144試験）

BP39144試験（パート2，3，4及びオープンラベル継続投与パート）の未治療患者の投与期間の中央値は3.40年（範囲：0.9～4.4年），投与回数の中央値は83.5回（範囲：19～163回），切替え患者の投与期間の中央値は2.88年（範囲：0.4～3.9年），投与回数の中央値は48.5回（範囲：11～129回）であった。未治療及び切替え PNH 患者において，本剤の長期投与に伴う安全性上の問題は認められず，本剤の忍容性は良好であった（2.7.4.8.2.1）。

2.5.5.6 日本部分集団における安全性

1) BO42162 試験及び BO42162 試験

日本部分集団は，BO42162試験で5例，BO42161試験で17例（計22例）であった。BO42162試験に登録された5例は，全例がランダム化群（A 群又は B 群）に登録され，2例が本剤（A 群），3例がエクリズマブ（B 群）であった。BO42161試験に登録された17例は，9例がランダム化群（A 群又は B 群）に登録され，5例が本剤（A 群），4例がエクリズマブ（B 群）であった。残りの8例（C5遺伝子多型を有する患者5例，ラブリズマブの投与を受けた患者3例）は C 群であった。この結果，併合解析集団における日本部分集団は，エクリズマブ群が7例（BO42162試験の B 群：3例，BO42161試験の B 群：4例），本剤（未治療）群が2例（BO42162試験の A 群：2例），本剤（切替え）群が20例（BO42162試験の B 群：3例，BO42161試験の A 群：5例，B 群：4例，C 群：8例）であった。

本剤との因果関係，重症度，本剤の投与中止に至った有害事象がなかったこと等を踏まえると，日本部分集団においても本剤の忍容性は良好であると考えられた（2.7.4.2.1.9.2）。

2) BP39144 試験（パート 2，3，4 及びオープンラベル継続投与パート）

日本部分集団は11例（本剤［未治療］患者4例［パート2に1例，パート4の A 群に3例］，本剤（切替え）患者7例［パート3に6例，パート4の B 群に1例］）であった。

本剤（未治療）患者の投与期間の中央値は2.38年（範囲：2.3～4.0年），投与回数の中央値は36.0回（範囲：35～143回），本剤（切替え）患者の投与期間の中央値は3.85年（範囲：0.4～3.9年），投与回数の中央値は53.0回（範囲：11～129回）であった。

本剤との因果関係，重症度，本剤の投与中止に至った有害事象がなかったこと等を踏まえると，日本部分集団においても本剤の長期投与に伴う安全性上の問題は認められず，忍容性は良好であると考えられた。

2.5.5.7 市販後データ

本剤は未承認薬であるため，現時点では本項に記載すべき市販後データはない。

2.5.5.8 リスク及びその緩和・管理方法

PNH 患者を対象とした試験において本剤の忍容性は全体的に良好であった。PNH 患者に対する本剤の使用については，これまでに得られている安全性情報から以下の「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」を設定し，リスクを最小化するための方策を M1.11医薬品リスク管理計画書（RMP）（案）に記載した。なお，Infusion reaction・注射に伴う全身反応は，点滴静注時に生じる Infusion related reaction のみならず，皮下投与時に発現する全身性の

注射部位反応を含めた事象として定義した。

「重要な特定されたリスク」

- 髄膜炎菌感染症
- 重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）
- 免疫複合体反応
- Infusion reaction・注射に伴う全身反応
- 曝露量及び有効性低下に至る免疫原性

「重要な潜在的リスク」

- 本剤投与中止後の重篤な溶血

これらのリスクは，添付文書の警告又は使用上の注意に記載し，RMP の「リスク最小化計画」の項に詳述する積極的な情報提供を行うことにより，患者の適切なモニタリング及び必要に応じたワクチンの接種が行われることで適切に管理することが可能と考えられた。

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは，通常の医薬品安全性監視活動の一環としてモニタリングし，ベネフィット・リスク評価に変更が生じた場合は直ちに規制当局と共有する。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

PNH は，極めてまれに発症する後天性かつクローン性の生命を脅かす造血幹細胞疾患である。PNH の病態には赤血球や血小板を含む血液成分の補体調節異常が関与しており，臨床症状として，血管内溶血，貧血，疲労及び血栓症等がみられる。PNH の症状に顕著な改善をもたらす，標準治療の C5阻害薬が利用可能となったが，生涯にわたる慢性疾患であるため，頻回の点滴又は注射は，依然として患者の大きな治療負担であり，QoL に影響を及ぼしている。本剤は，4週ごとの皮下投与及び自己投与が可能であるため，頻回な投与や通院及び定期的な点滴による治療が不要であり，患者及び介護者の治療負担及び医療現場の負担を軽減することが期待される。更に，エクリズマブ又はラブリズマブの治療に反応しない C5遺伝子多型を有する患者に対しても有効な，新たな PNH の治療選択肢となることが期待される。

疾患の概要については2.5.1.2.1，PNH に対する現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズについては2.5.1.2.3，PNH の治療として本剤を使用する根拠については2.5.1.3に詳述した。

2.5.6.2　ベネフィットとリスクに関連する事項

- 体重 40 kg 以上で 18 歳未満の患者について

  小児 PNH 患者は極めてまれであるため，小児患者を対象とした試験の実施は極めて困難である。小児及び成人患者の疾患経過及び臨床症状は類似している（2.5.1.5.2.2）。他の C5阻害薬のデータから，曝露量，薬物動態及び薬力学の関係並びに臨床的有効性を含む C5阻害に対する反応は小児患者と成人患者で類似していることが示されている。本剤の第 III 相試験全体において，18歳以上の患者と同じ用法・用量で本剤を投与された18歳未満の患者11例（13歳～17歳，全例体重40 kg 以上）で得られた結果から，薬物動態（2.7.2.3.5.2），薬力学（2.7.2.3），有効性（2.5.4.2.4.2）及び安全性（2.5.5.4）のプロファイルが18歳以上の患者で認められたプロファイルと一致することが確認された。

- クロバリマブと異なるエピトープに結合する別の C5 阻害薬に切り替えたときの DTDC に関連する III 型過敏症反応

  クロバリマブ及び他の C5阻害薬は，異なる C5エピトープに結合する可能性がある。クロバリマブ，C5及び他の C5阻害薬からなる DTDC が，両剤が循環血中に共存すると一過性に形成される可能性がある（2.5.1.5.2.1）。

  クロバリマブと他の C5阻害薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）は異なる C5エピトープに結合するため，クロバリマブとエクリズマブ又はラブリズマブの両方が循環血中に共存すると，C5で架橋された2つの抗体から DTDC が形成される可能性がある。治療の中止又は終了後に，クロバリマブからクロバリマブとは異なるエピトープに結合する別の C5阻害薬に切り替えた場合にも DTDC が形成される可能性がある。

  本剤による治療に切り替えた患者の17.8%において，DTDC に関連した III 型過敏症反応が認められた。III 型過敏症反応の大部分は投与開始後の最初の数週間以内に発現し（発現までの期間の中央値：1.6週），ほとんどが Grade 1又は2で一過性（持続期間の中央値：1.9週）であり，ほとんどが本剤の投与を変更することなく軽快又は回復し，III 型過敏症反応による腎所見は認められなかった（2.5.5.3.7.1）。

- 自己投与

  PNH 患者は，生涯にわたる治療を必要とすることから，自己投与が可能な皮下投与により，患者/介護者の治療負担を低減し，就労や就学への影響も軽減することができる。

  第 III 相試験では，患者/介護者は本剤の皮下投与についてトレーニングを受け，Week 9から

自己投与が可能となった。第 III 相試験を通して，Week 9から Week 25の間，大部分の患者において医療従事者が皮下投与を行ったが，Week 25以降，患者/介護者による投与は増加し，医療機関外での投与も増加した。本剤の自己投与に関連して用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（2.5.4.1.3）。

2.5.6.3 ベネフィットとリスク

本申請の臨床データパッケージには，第 III 相 BO42162試験に加え，第 III 相 BO42161試験，第 III 相 YO42311試験及び第 I/II 相 BP39144試験において本剤を投与された PNH 患者421例のデータが含まれ，未治療の患者及び補体阻害剤による治療中の患者を含む広範な PNH の患者，並びに体重が40 kg 以上の18歳未満の患者における本剤のベネフィット・リスクの評価が可能であった。第 III 相試験に登録された患者は，適格基準で規定した患者集団を代表するものであった。

- ベネフィット

本剤は，PNH 患者において，迅速かつ持続的で完全な補体活性阻害を示し，関連する有効性の評価項目全体で一貫した臨床的ベネフィットが認められた。未治療の患者を対象とした BO42162試験では，主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）及び副次的評価項目（溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化）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ことに加え，臨床的に意味のある疲労のスコア（FACIT-Fatigue に基づく）の改善が示された。対照群としたエクリズマブ群の有効性の結果は，過去の試験データと一貫しており，感度分析及び部分集団解析の結果も一貫していた。BO42162試験の結果は，未治療の患者を対象とした YO42311試験及び補体阻害剤による治療を受けていた患者を対象とした BO42161試験の結果，並びに BP39144試験の長期投与時の結果により更に裏付けられた。

- リスク

PNH 患者に本剤を投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。BO42162試験のランダム化群では，本剤の安全性プロファイルはエクリズマブと同様であり，重要な安全性パラメータは両群間で類似していた。本剤の安全性プロファイルは，DTDC に関連した III 型過敏症反応以外では，未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者で一致していた。本剤による治療に切り替えた患者における DTDC に関連した III 型過敏症反応は管理可能であった。更に，BP39144試験では，本剤の長期投与時（投与期間の中央値：3.0年）の忍容性は良好であり，新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

大部分の患者において，本剤に対する免疫原性は薬物動態，薬力学及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさず，本剤の全体的な安全性プロファイルは ADA の陽性患者と陰性患者で一致していた。ADA が検出された患者の内，11例では，一過性又は持続的な薬理活性（CH50又は遊離 C5濃度に基づく）の消失を伴う曝露量の低下が認められた。その内6例では臨床効果の消失（4週間以上にわたり，3回連続して LDH が ULN の2倍以上）が認められ，4例では臨床効果への影響が評価不能であり，1例では臨床効果への影響が認められなかった。

- 要約

BO42162試験に加えて，BO42161試験，YO42311試験及び BP39144試験で示された本剤の有効性及び安全性の結果から，未治療の患者及び補体阻害剤による治療中の患者を含む広範な PNH の患者，並びに体重が40 kg 以上の18歳未満の患者における本剤のベネフィット・リスクプロファイルが良好であると結論付ける頑健かつ一貫したエビデンスが得られたと考えられた。

本申請資料に示したデータに基づき，本剤の PNH 患者に対する臨床的に意味のあるベネフィットと良好な忍容性が示された。PNH 患者における本剤の主なベネフィット及びリスクの

評価を表 2.5.6.3-1に示した。

表 2.5.6.3-1　PNH 治療における本剤のベネフィット・リスクの要約及び評価

要因	エビデンスと不確実性	結論
疾患の分析	• PNH は，補体経路の調節異常を特徴とする極めてまれな後天性かつクローン性造血幹細胞疾患である。 • PNH の特徴は補体介在性の LDH の上昇を認める血管内溶血であり，重度の疲労及び輸血の必要性を伴う貧血を引き起こす。 • PNH は骨髄機能不全を伴うことが多く，再生不良性貧血，骨髄異形成症候群又は白血病に移行することが多い。 • PNH の小児症例は報告された症例の 5～10%であり，病因及び病態生理は成人と類似している。 • 未治療の PNH は，血栓塞栓性事象及び腎機能障害等の合併症により，重大な合併症及び死亡を伴う。治療を行わなければ，10 年死亡率は 20%～35%と推定される。	• PNH の患者の負担は大きく，治療を行わなければ，重大な合併症及び死亡のリスクは高い。
現在の治療選択肢とアンメット・メディカル・ニーズ	• PNH の根治療法は骨髄移植のみである。 • C5 阻害薬は現在の PNH の標準治療であり，血管内溶血及び PNH に関連する症状を低減し，合併症や死亡のリスクを低減することが示されている。 • PNH 患者は，合併症及び症状を予防するために生涯にわたって治療を受ける必要がある。 • 現在の補体阻害剤の治療選択肢（エクリズマブ，ラブリズマブ及びペグセタコプラン）は静脈内投与又は頻回の皮下投与を必要とするため，生涯にわたる治療の必要性を考慮すると，治療負担は大きい。 • PNH には利用可能な治療法があるが，患者/介護者の治療負担を軽減し得る別の治療選択肢を提供するというアンメット・メディカル・ニーズが依然として存在する。	• 生涯にわたる治療を必要とする慢性疾患の場合，4 週ごとの皮下投与及び自己投与の選択肢を設けることは，患者の治療負担を軽減し，患者の QoL に肯定的な影響を及ぼす可能性がある。

ベネフィット	BO42162 試験 • 未治療の患者を対象とした第 III 相 BO42162 試験では，2 つの主要評価項目を達成し，溶血コントロール及び輸血回避におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。 – 溶血コントロールにおけるエクリズマブに対する本剤のオッズ比は 1.02 であった。その 95%信頼区間の下限は 0.57 であり，事前に規定した非劣性マージンである 0.2 を上回った。 – 輸血回避を達成した患者の割合の差（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。 • 副次的評価項目である溶血発作及びヘモグロビンの濃度の安定化におけるエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。 • FACIT-Fatigue の調整済み平均変化量は，エクリズマブ群と比較してクロバリマブ群で数値的に良好であった。その他の患者報告アウトカムにおいても，患者の症状，機能及び QoL の急速な改善が示された。 • 治療効果の頑健性は，感度分析及び部分集団解析の結果により裏付けられた。 • 溶血コントロール及び輸血回避に関する有効性の結果，並びに副次的評価項目の結果は，エクリズマブの既知の有効性プロファイルと一致していた。 本剤の有効性を裏付けるその他のデータ • YO42311 試験では，未治療の中国人患者においても，本剤による一貫したベネフィットが認められた。YO42311 試験は，溶血コントロール及び輸血回避の両方の主要評価項目を達成した。 • BO42161 試験では，承認用量のエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者は疾患コントロールが維持され，エクリズマブを投与継続した患者と類似した結果であった。これは，BO42162 試験及び BO42161 試験の継続投与期間でエクリズマブから本剤による治療に切り替えた B 群の患者における有効性の結果からも裏付けられた。過去にラブリズマブ及び承認用量よりも高用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者においても，溶血コントロールは概して維持された。 • エクリズマブ又はラブリズマブによる溶血コントロールが不良であると判断された既知の C5 遺伝子多型を有する患者では，概して LDH が急速かつ持続的に低下した。 • 18 歳未満の患者（体重 40 kg 以上）における本剤のベネフィットは，18 歳以上の患者で認められたものと顕著な違いはないと考えられた。	• 未治療の PNH 患者において，エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証され，本剤による迅速かつ持続的な補体活性阻害と疾患コントロールが示された。 • 他の C5 阻害薬から切り替えた患者では疾患コントロールが維持され，未治療の患者で示されたベネフィットが裏付けられた。 • 本剤のベネフィットは長期間維持された。 • 体重 40 kg 以上の 18 歳未満の PNH 患者においても本剤のベネフィットが示された。 • 既知の C5 遺伝子多型を有する患者では，他の C5 阻害薬では達成されていない本剤によるベネフィットが示された。 • 本剤は少量を 4 週ごとに皮下投与し，自己投与することが可能であることから，他の C5 阻害薬と比較して治療負担が大幅に軽減される。

要因	エビデンスと不確実性	結論
	• BP39144 試験では，本剤の有効性は長期間にわたって維持された。 • 全体的に頑健な有効性の結果は，薬物動態及び薬力学の結果に基づいており，クロバリマブは目標濃度に到達，維持され，評価期間全体を通じて迅速かつ持続的に完全に補体活性が阻害された。 • 第 III 相試験では，患者/介護者による本剤の自己投与が行われており，自己投与による投薬過誤は報告されなかった。治療選好に関する探索的解析では，エクリズマブから本剤に切り替えた大部分の患者が本剤を選好した。	
リスク	• いずれの試験においても，PNH 患者における本剤の忍容性は全般的に良好であった。 • 本剤の安全性プロファイルはエクリズマブと類似しており，未治療の患者を対象とした BO42162 試験では，重要な安全性パラメータは両群で類似していた。 • 本剤による治療に切り替えた患者では，DTDC に関連した III 型過敏症反応が認められた。III 型過敏症反応の大部分は投与開始後の最初の数週間以内に発現し（発現までの期間の中央値：1.6 週），ほとんどが Grade 1 又は 2 で一過性（持続期間の中央値：1.9 週）であり，ほとんどが本剤の投与を変更することなく軽快又は回復した。最も多く報告された徴候及び症状は関節痛及び発疹であり，III 型過敏症反応による腎所見は認められなかった。それ以外の本剤の安全性プロファイルは，未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者で一致していた。 • 大部分の患者において，ADA は薬物動態，薬力学及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさず，ADA の状態が本剤の安全性プロファイルに臨床的に影響を及ぼすことを示すエビデンスは認められなかった。ADA が検出された 375 例中 11 例（2.9%）では，薬理活性（CH50 又は遊離 C5 濃度に基づく）の消失を伴う曝露量の低下が認められ，一部の患者では臨床効果の消失がみられた。 • 18 歳未満の患者における本剤の安全性プロファイルは 18 歳以上の患者で認められたものと顕著な違いはないと考えられた。 • BP39144 試験では，本剤の長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。 • 重要な特定されたリスク – 髄膜炎菌感染症 – 重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外） – 免疫複合体反応 – Infusion reaction・注射に伴う全身反応 – 曝露量及び有効性低下に至る免疫原性 • 重要な潜在的リスク – 本剤投与中止後の重篤な溶血	• 本剤の PNH 患者における安全性及び忍容性は良好であった。 • 添付文書案において，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの管理に関する医師への適切なガイダンスを記載した。市販後に報告される関連事象を評価することにより管理する。 • 本剤に関連するリスクの特定，特性の解析及び軽減を目的とし，RMP を作成する。RMP に記載したリスクの最小化策により，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを適切に管理する。

要因	エビデンスと不確実性	結論
全体的なベネフィット・リスク評価	未治療の患者及び補体阻害剤による治療中の患者を含む広範な PNH 患者における本剤の全体的なベネフィット・リスクプロファイルは，BO42162試験で検証された主要評価項目及び副次的評価項目におけるエクリズマブに対する非劣性，その他の試験で示された一貫した治療効果，良好な忍容性を示す安全性プロファイル並びに年齢によらずに示された治療効果（体重40 kg 以上）に基づいている。本剤の投与頻度の少ない皮下投与及び自己投与により，生涯にわたって治療を必要とする患者の治療負担が軽減される。有効性及び安全性のデータ全体から，推奨用法・用量による PNH 患者における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。	

2.5.7 参考文献

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） 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.

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.

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.

5） Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:208-16.

6） Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009;113:6522-7.

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.

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.

9） Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013;121:4985-96.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

16） 難病情報センター 令和3年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. [Accessed April 26, 2023] Available at: http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354

17） 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.

18） 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.
19) 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.
20) 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.
21) 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.
22) 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.
23) 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.
24) 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.
25) 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.
26) Nishimura JI, 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.
27) 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.
28) 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.
29) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028.
30) 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.
31) 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.
32) Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol 2005;9:183-91.
33) Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 1991;325:991-6.
34) 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.
35) 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.
36) 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.

37) van den Heuvel-Eibrink MM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children. Paediatr Drugs 2007;9:11-6.

38) 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.

39) Yoo JJ, Chonat S. Evaluating ravulizumab for the treatment of children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert Rev Hematol 2022;15:385-92.

40) 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.

41) 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.

42) 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.

43) Ng TH. Noninferiority hypotheses and choice of noninferiority margin. Stat Med 2008;27:5392-406.

44) 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.

45) 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.

46) 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.

47) Piper BF, Cella D. Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:958-66.

48) 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.

49) 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.

50) 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.