目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の概要 3
2.7.1.1.2 分析法 4
2.7.1.1.2.1 ヒト血清中クロバリマブ濃度の分析法 4
2.7.1.1.2.2 ヒト血清中抗クロバリマブ抗体の分析法 5
2.7.1.1.2.3 ヒト血清中抗クロバリマブ中和抗体の分析法 5
2.7.1.1.2.4 ヒト血清中総 C5 濃度の分析法 6
2.7.1.1.2.5 ヒト血清中遊離型 C5 濃度の分析法 6
2.7.1.1.2.5.1 ヒト血清中遊離型 C5 濃度の分析法（分析法 I） 6
2.7.1.1.2.5.2 ヒト血清中遊離型 C5 濃度の分析法（分析法 II） 7
2.7.1.1.2.6 補体価（CH50）の分析法 7
2.7.1.1.2.7 薬物-標的-薬物複合体（DTDC）の分析法 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9

表一覧

表 2.7.1.1.1-1 製剤の種別と製剤処方の概要 3
表 2.7.1.1.1-2 各臨床試験における使用製剤の一覧 4
表 2.7.1.1.2-1 各臨床試験で用いられた分析法の概要 4
表 2.7.1.1.2.1-1 ヒト血清中クロバリマブ濃度の分析法に関する分析性能の概要 5
表 2.7.1.1.2.2-1 ヒト血清中抗クロバリマブ抗体の分析法に関する分析性能の概要 5
表 2.7.1.1.2.3-1 ヒト血清中抗クロバリマブ中和抗体の分析法に関する分析性能の概要 6
表 2.7.1.1.2.4-1 ヒト血清中総 C5濃度の分析法に関する分析性能の概要 6
表 2.7.1.1.2.5.1-1 ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法 I に関する分析性能の概要 7
表 2.7.1.1.2.5.2-1 ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法 II に関する分析性能の概要 7
表 2.7.1.1.2.6-1 CH50分析法に関する分析性能の概要 8
表 2.7.1.1.2.7-1 SEC に関する分析性能の概要及び対象となった試験 8
表 2.7.1.1.2.7-2 ELISA に関する分析性能の概要及び対象となった試験 8
表 2.7.1.1.2.7-3 SEC-ELISA（クロバリマブ+抗 C5抗体+ C5混合条件）に関する分析性能の概要及び対象となった試験 9

略語一覧

略語	英名	和名
ABTS	2,2’-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)	2, 2'-アジノ-ビス（3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
C5	complement component 5	補体第5成分
CH50	50% hemolytic complement activity	補体価
DIG	digoxigenin	ジゴキシゲニン
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
hC5	human complement component 5	ヒト補体第5成分
HPPA	3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid	3-（4-ヒドロキシフェニル）プロピオン酸
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
LIA	liposome immunoassay	リポソーム免疫測定法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
PD	pharmacodynamic	薬力学
RO7112689	crovalimab	クロバリマブ
SC	subcutaneous	皮下
SKY59	crovalimab	クロバリマブ
TMB	3,3',5,5'- tetramethylbenzidine	3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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及びSKY59］）は，補体第5成分（C5）に高い親和性で結合する新規のヒト化抗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がサブユニットC5aとC5bに開裂する反応を阻害し，膜侵襲複合体（MAC）の生成を阻止する薬剤である。

本項では，開発期間中の原薬の製造及び製剤の開発経緯について述べる。なお，国際共同第III相試験（BO42162試験及びBO42161試験）で用いられた原薬及び製剤（製剤C）は，国内市販予定製剤と同一の製造施設・製法で製造されている。

また，本申請に含まれる臨床試験で用いられた各種分析方法（血清中クロバリマブ濃度，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，抗クロバリマブ中和抗体分析，総C5濃度，遊離型C5濃度，補体価CH50の定量に用いたリポソーム免疫測定法［LIA］，薬物-標的-薬物複合体［DTDC］）についても述べる。

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

本剤の原薬は，開発段階において4つの異なる製造プロセス（　製法A　］，製法B，製法C及び製法D）にて製造された。臨床試験では，製法B，製法C，製法D製法により製造した原薬を用いた。製剤については，点滴静注用[redacted]製剤として，製剤A，製剤B及び製剤C0製剤の3種類が臨床試験に用いられた。

製剤の種別と製剤処方の概要を表 2.7.1.1.1-1に示した。

なお，各原薬製法の開発経緯は2.3.S.2.6，異なる製法及び処方の同等性評価，製剤開発の経緯及び製剤処方の変更の詳細は2.3.P.2に示した。

表 2.7.1.1.1-1　製剤の種別と製剤処方の概要

Use	Phase I/II	Phase I/II	Phase I/II, Phase III	Phase I/II, Phase III	PPQ, Commercial
DS Process Version	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DP Formulation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Crovalimab (mg/mL)	170				
L-histidine (mM)	[redacted]	[redacted]			
L-aspartic acid	[redacted]	[redacted]			
L-arginine (mM)	[redacted]	[redacted]			
L-arginine hydrochloride (mM)	[redacted]	[redacted]			
Poloxamer 188 (mg/mL)	[redacted]				
pH	6.0	5.8			
Container Closure System	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 mL vial
Nominal Fill Volume	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2.0 mL
Strength	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	340 mg/vial
Dosage Form	Solution for IV infusion/ SC injection	Solution for SC injection	Solution for IV infusion/SC injection		

DP = drug product; DS = drug substance; IV = intravenous; [redacted]; SC = subcutaneous.
Note: Phase I/II study includes Study BP39144; Phase III studies include Studies BO42161, BO42162, and YO42311.

国際共同第 I/II 相試験（BP39144試験）においては，[redacted]製剤として[redacted]，[redacted]及び[redacted]製剤が，[redacted]製剤として[redacted]製剤が用いられた。第 III 相試験（BO42161試験，BO42162試験及び YO42311試験）では，[redacted]製剤として，[redacted]製剤及び[redacted]製剤[redacted]

[redacted]を用いた。

製剤組成及び投与経路は，第 III 相試験で用いた [redacted]製剤と国内市販予定製剤と同一製剤である。各臨床試験における使用製剤の一覧を表 2.7.1.1.1-2に示した。

表 2.7.1.1.1-2　各臨床試験における使用製剤の一覧

Study	Formulation	DS Process	Study Part
BP39144	[redacted]	[redacted]	P1/P2/P3 main, P2/P3 OLE P4 main and OLE
BP39144	[redacted]	[redacted]	P2/P3/P4 OLE
BP39144	[redacted]	[redacted]	P2/P3 OLE P4 main and OLE
BP39144	[redacted]	[redacted]	P2/P3/P4 OLE
YO42311	[redacted]	[redacted]	NA
YO42311	[redacted]	[redacted]	NA
BO42161	[redacted]	[redacted]	NA
BO42161	[redacted]	[redacted]	NA
BO42162	[redacted]	[redacted]	NA
BO42162	[redacted]	[redacted]	NA

DS = drug substance; OLE = open label extension.

2.7.1.1.2　分析法

本項では，ヒト血清中クロバリマブ濃度，ヒト血清中抗クロバリマブ抗体，抗クロバリマブ中和抗体，内因性総 C5濃度，遊離型 C5濃度，補体活性（リポソーム免疫測定法［LIA］を用いて評価した CH50）及び薬物-標的-薬物複合体（DTDC）測定に使用された分析法を示す。各臨床試験で用いられた測定法の概要を表 2.7.1.1.2-1に示す。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し，必要な性能を有することを確認している。

表 2.7.1.1.2-1　各臨床試験で用いられた分析法の概要

臨床試験	クロバリマブ濃度測定法	抗クロバリマブ抗体測定		総 C 5測定法	遊離型 C5測定法 I	遊離型 C5測定法 II	DTDC アッセイ	CH50 測定法
		ADA 検出法（スクリーニング / 確認 / 抗体価）	中和抗体検出法					
BP39144	X	X	-	X	X	-	X	X
YO42311	X	X	X	X	-	X	-	X
BO42161	X	X	*	X	-	X	X	X
BO42162	X	X	X	X	-	X	X	X

ADA=抗薬物抗体;C5=補体第5成分;DTDC=薬物-標的-薬物複合体;LIA=リポソーム免疫測定法
*実施予定

2.7.1.1.2.1　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は，酵素結合免疫吸着測定法（ELISA 法）を用いて測定した。

[redacted]

分析法バリデーションにより，クロバリマブの測定は内因性 hC5の存在に対して干渉を受け

にくいことが確認されている。

なお，本分析法は，中外製薬株式会社 鎌倉研究所にて確立され，[redacted]，[redacted] 及び [redacted] に技術移管された。

本分析法に関する分析性能の概要を表 2.7.1.1.2.1-1に示す。

表 2.7.1.1.2.1-1　ヒト血清中クロバリマブ濃度の分析法に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	定量範囲	真度（%） 上段：分析内 下段：分析間	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
クロバリマブ	[redacted]（英国）	[redacted]	[redacted] ng/mL	[redacted]% [redacted]%	[redacted]% [redacted]%	BP39144
	[redacted]（中国）	[redacted]	[redacted] ng/mL	[redacted]% [redacted]%	[redacted]% [redacted]%	YO42311 BO42162
	[redacted]（米国）	[redacted]	[redacted] ng/mL	[redacted]% [redacted]%	[redacted]% [redacted]%	BO42161 BO42162

2.7.1.1.2.2　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。

[redacted]

本分析では，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。

本分析法は [redacted] で確立され，[redacted] 及び [redacted] に技術移管された。本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.2-1に示した。

表 2.7.1.1.2.2-1　ヒト血清中抗クロバリマブ抗体の分析法に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	検出感度	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
ADA	[redacted]（英国）	[redacted]	HV：[redacted] ng/mL PNH：[redacted] ng/mL	[redacted]% [redacted]%	BP39144
	[redacted]（中国）	[redacted]	HV：[redacted] ng/mL PNH：[redacted] ng/mL	[redacted]% [redacted]%	YO42311 BO42162
	[redacted]（米国）	[redacted]	HV：[redacted] ng/mL	[redacted]% [redacted]%	BO42161 BO42162

ADA=抗薬物抗体;HV=健康被験者;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

2.7.1.1.2.3　ヒト血清中抗クロバリマブ中和抗体の分析法

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。

[redacted]

[redacted]

本分析法は，[redacted]で確立され，[redacted]に技術移管された。本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.3-1に示した。BO42161由来の試料及び[redacted]以外のBO42162由来の試料は[redacted]にて測定される予定である。

表 2.7.1.1.2.3-1　ヒト血清中抗クロバリマブ中和抗体の分析法に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	検出感度	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
中和抗体	[redacted] （中国）	[redacted]	HV：[redacted] ng/mL PNH：[redacted] ng/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BO42162 YO42311

HV=健康被験者;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

2.7.1.1.2.4　ヒト血清中総 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。

[redacted]

本分析法は，中外製薬株式会社 鎌倉研究所にて確立され[redacted]及び[redacted]に技術移管された。本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.4-1に示した。

表 2.7.1.1.2.4-1　ヒト血清中総 C5濃度の分析法に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	定量範囲	相対誤差（%） 上段：分析内 下段：分析間	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
総C5	[redacted] （英国）	[redacted]	[redacted]~[redacted] µg/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BP39144
	[redacted] （中国）	[redacted]	[redacted]~[redacted] µg/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BO42162 YO42311
	[redacted] （米国）	[redacted]	[redacted]~[redacted] µg/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BO42161 BO42162

C5=補体第5成分

2.7.1.1.2.5　ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法

ヒト血清中遊離型 C5濃度測定法として，分析法 I（BP39144試験）及び分析法 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。

2.7.1.1.2.5.1　ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法（分析法 I）

ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法 I には電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）を用いた。

[redacted]

本分析法は，[redacted]にてカニクイザル血清を用いた測定法が確立され，[redacted]にてヒト血清に適用した測定方法の適格性が確認された。本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.5.1-1に示した。

表 2.7.1.1.2.5.1-1　ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法 I に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	定量範囲	相対誤差（%） 上段：分析内 下段：分析間	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
遊離型C5	[redacted] （英国）	[redacted]	[redacted] μg/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BP39144

2.7.1.1.2.5.2　ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法（分析法 II）

ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法 II には蛍光免疫フロースルー測定法（Gyrolab）を用いた。[redacted]

本分析法は，[redacted]で確立され，[redacted]及び[redacted]に技術移管された。本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.5.2-1に示した。

表 2.7.1.1.2.5.2-1　ヒト血清中遊離型 C5濃度の分析法 II に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	定量範囲	相対誤差（%） 上段：分析内 下段：分析間	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
遊離型C5	[redacted] （中国）	[redacted]	[redacted] ng/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BO42162 YO42311
	[redacted] （米国）	[redacted]	[redacted] ng/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BO42161 BO42162

2.7.1.1.2.6　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。[redacted]

本分析法は，[redacted]）において旧プラットフォームを用いて構築され，後に[redacted]及び[redacted]にて現プラットフォームを用いて再バリデーションされた。

本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.6-1に示した。

表 2.7.1.1.2.6-1　CH50分析法に関する分析性能の概要

分析対象物質	分析施設	バリデーション報告書番号	定量範囲	精度（%CV） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
CH50	[redacted] （英国）	[redacted]	[redacted] U/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BP39144 BO42161 BO42162
	[redacted] （中国）	[redacted]	[redacted] U/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	YO42311 BO42162

2.7.1.1.2.7　薬物-標的-薬物複合体（DTDC）の分析法

クロバリマブは，エピトープの異なるその他の抗 C5抗体及び C5との共存下で薬物-標的-薬物複合体（DTDC）を形成する。形成された 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（SEC）及び ELISA 法を組み合わせた測定法を用いて測定した。

[redacted]

なお，本分析法は，中外製薬株式会社 鎌倉研究所及び御殿場研究所にて共同で確立され，[redacted]に技術移管された。

本分析法に関する分析性能の概要及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.7-1，表 2.7.1.1.2.7-2，表 2.7.1.1.2.7-3に示す。

表 2.7.1.1.2.7-1　SEC に関する分析性能の概要及び対象となった試験

分析施設	分析法名	バリデーション報告書番号	分子量マーカーの範囲	Thyroglobulin の分析間の溶出時間	治験番号
[redacted] （日本）	SEC	[redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] min ~[redacted] min	BP39144 BO42161 BO42162

SEC=Size Exclusion Chromatography

表 2.7.1.1.2.7-2　ELISA に関する分析性能の概要及び対象となった試験

分析施設	分析法名	バリデーション報告書番号	定量範囲	真度（%） 上段：分析内 下段：分析間	精度（%） 上段：分析内 下段：分析間	治験番号
[redacted] （日本）	ELISA	[redacted]	[redacted] to [redacted] ng/mL	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BP39144 BO42161 BO42162

表 2.7.1.1.2.7-3　SEC-ELISA（クロバリマブ+抗 C5抗体+ C5混合条件）に関する分析性能の概要及び対象となった試験

分析施設	分析法名	バリデーション報告書番号	定量範囲	精度（%）（Ratio ≥ 10%）上段：分析内* 下段：分析間	精度（%）（Ratio < 10%）上段：分析内* 下段：分析間	治験番号
[redacted]（日本）	SEC-ELISA	[redacted]	[redacted]% to [redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	[redacted]%~[redacted]% [redacted]%~[redacted]%	BP39144 BO42161 BO42162

*初回測定の結果

クロバリマブのフラクション含有率（ratio）が[redacted]%を境にばらつきの程度が大きくかわるため，分けて精度（%）を示した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.1.2 臨床薬理学的評価 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 12
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 12
2.7.2.2.2.1 BP39144 試験　パート 1 12
2.7.2.2.2.1.1 薬物動態 12
2.7.2.2.2.1.2 薬力学 13
2.7.2.2.2.1.3 免疫原性 14
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 14
2.7.2.2.3.1 BP39144 試験　パート 2～4 14
2.7.2.2.3.1.1 薬物動態 15
2.7.2.2.3.1.2 薬力学 18
2.7.2.2.3.1.3 薬物-標的-薬物複合体（DTDC） 20
2.7.2.2.3.1.4 免疫原性 23
2.7.2.2.3.2 BO42162 試験 24
2.7.2.2.3.2.1 薬物動態 24
2.7.2.2.3.2.2 薬力学 26
2.7.2.2.3.2.3 DTDC 32
2.7.2.2.3.2.4 免疫原性 33
2.7.2.2.3.3 BO42161 試験 33
2.7.2.2.3.3.1 薬物動態 34
2.7.2.2.3.3.2 薬力学 36
2.7.2.2.3.3.3 DTDC 42
2.7.2.2.3.3.4 免疫原性 44
2.7.2.2.3.4 YO42311 試験 45
2.7.2.2.3.4.1 薬物動態 45
2.7.2.2.3.4.2 薬力学 46
2.7.2.2.3.4.3 免疫原性 48
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.2.3.1 母集団薬物動態 48
2.7.2.3.1.1 PPK モデルの構築 48
2.7.2.3.1.2 PPK モデル 49
2.7.2.3.2 曝露量と薬力学の関係 53
2.7.2.3.3 曝露量と有効性の関係 54
2.7.2.3.4 曝露量と安全性の関係 55
2.7.2.3.4.1 有害事象 55
2.7.2.3.4.2 QT/QTc 間隔への影響 58
2.7.2.3.5 内因性要因の影響 59

2.7.2.3.5.1 体重 59
2.7.2.3.5.2 年齢 60
2.7.2.3.5.3 民族 63
2.7.2.3.5.4 遺伝子多型 66
2.7.2.3.5.5 肝機能障害及び腎機能障害 68
2.7.2.3.6 外因性要因の影響 68
2.7.2.3.6.1 薬物動態学的薬物相互作用 68
2.7.2.3.6.2 薬物-標的-薬物複合体（DTDC） 69
2.7.2.3.7 免疫原性 70
2.7.2.3.8 推奨用法・用量の設定根拠 73
2.7.2.4 特別な試験 75
2.7.2.5 参考文献 75

表一覧

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理学的評価に用いた試験 9
表 2.7.2.2.2.1.1-1 健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の薬物動態パラメータ 13
表 2.7.2.2.3.1.1-1 各パートの未治療患者及び切替え患者における PPK 解析より算出した投与期間中の C_{max} 及び定常状態における薬物動態パラメータ 16
表 2.7.2.2.3.1.3-1 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 21
表 2.7.2.2.3.1.4-1 BP39144試験のパート2-4における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況 23
表 2.7.2.2.3.2-1 BO42162試験の本剤の用法・用量 24
表 2.7.2.2.3.2.1-1 BO42162試験の各群における PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータ 26
表 2.7.2.2.3.2.4-1 BO42162試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況 33
表 2.7.2.2.3.3.1-1 BO42161試験の各群における PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータ 36
表 2.7.2.2.3.3.4-1 BO42161試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況 45
表 2.7.2.2.3.4.1-1 YO42311試験の PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータ 46
表 2.7.2.2.3.4.3-1 YO42311試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況 48
表 2.7.2.3.1.2-1 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ 50
表 2.7.2.3.4.1-1 Grade 3以上の有害事象の重症度 55
表 2.7.2.3.7-1 第 III 相試験の未治療患者あるいは切替え患者における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況 71
表 2.7.2.3.8-1 本剤の推奨用法・用量 74

図一覧

図 2.7.2.2.2.1.1-1 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） 12
図 2.7.2.2.2.1.2-1 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

補体活性阻害の経時推移（平均値及び95%信頼区間） 13
図 2.7.2.2.2.1.2.2-1 健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の遊離型 C5濃度の平均推移及び個別推移 14
図 2.7.2.2.3.1.1-1 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% CI） 15
図 2.7.2.2.3.1.1-2 オープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）の各パートにおける血清中クロバリマブ濃度の中央値の推移及び個別推移 16
図 2.7.2.2.3.1.2.1-1 未治療患者及び切替え患者における主要投与期間の CH50推移 （平均値及び95%信頼区間） 18
図 2.7.2.2.3.1.2.1-2 オープンラベル継続投与パート期間の各パートにおける CH50の中央値の推移及び個別推移 19
図 2.7.2.2.3.1.2.2-1 未治療患者及び切替え患者における主要投与期間の遊離型 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 20
図 2.7.2.2.3.1.2.2-2 オープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）における各パートの遊離型 C5濃度の中央値推移及び個別推移 20
図 2.7.2.2.3.1.3-1 パート3及びパート4の B 群における平均及び個別のフラクション別 DTDC 形成割合 22
図 2.7.2.2.3.1.3-2 パート3 Q4W 投与患者7例及びパート4の B 群の患者7例における 大きな DTDC（フラクション1～4）の形成割合の経時的推移（平均推移及び個別推移） 22
図 2.7.2.2.3.1.3-3 Day29におけるパート4の A 群及び B 群の複合体サイズ分布 23
図 2.7.2.2.3.2.1-1 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） 25
図 2.7.2.2.3.2.1-2 BO42162試験のエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 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） 25
図 2.7.2.2.3.2.1-3 BO42162試験の18歳未満の未治療患者（C 群）における血清中 クロバリマブ濃度推移の中央値の推移及び個別推移 26
図 2.7.2.2.3.2.2.1-1 BO42162試験の A 群及び B 群における CH50の推移 （平均値及び95%信頼区間） 27
図 2.7.2.2.3.2.2.1-2 BO42162試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の CH50の推移（平均値及び95%信頼区間） 27
図 2.7.2.2.3.2.2.1-3 BO42162試験の18歳未満の未治療患者における CH50の中央値の推移及び個別推移 28
図 2.7.2.2.3.2.2.2-1 BO42162試験の未治療患者（A 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移 29
図 2.7.2.2.3.2.2.2-2 BO42162試験のエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 群） における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移 29
図 2.7.2.2.3.2.2.2-3 BO42162試験の18歳未満の未治療患者（C 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移 30
図 2.7.2.2.3.2.2.3-1 BO42162試験の A 群及び B 群における総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 31
図 2.7.2.2.3.2.2.3-2 BO42162試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 31
図 2.7.2.2.3.2.2.3-3 BO42162試験の18歳未満の未治療患者における総 C5濃度の中央値及び個別推移 32
図 2.7.2.2.3.2.3-1 BO42162試験の B 群の本剤への切替え後における大きな DTDC の 形成割合の推移（平均値及び95%信頼区間） 32
図 2.7.2.2.3.3.1-1 BO42161試験の 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） 34
図 2.7.2.2.3.3.1-2 BO42161試験の B 群における本剤投与に切り替え後の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 35
図 2.7.2.2.3.3.1-3 BO42161試験の C 群における血清中クロバリマブ濃度の中央値の推移及び個別推移 35
図 2.7.2.2.3.3.2.1-1 BO42161試験の A 群及び B 群における CH50の推移 （平均値及び95%信頼区間） 37
図 2.7.2.2.3.3.2.1-2 BO42161試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の CH50の推移（平均値及び95%信頼区間） 37
図 2.7.2.2.3.3.2.1-3 BO42161試験の C 群における CH50の推移（平均値及び95%信頼区間） 38
図 2.7.2.2.3.3.2.2-1 BO42161試験の A 群における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移 39
図 2.7.2.2.3.3.2.2-2 BO42161試験のエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移 39
図 2.7.2.2.3.3.2.2-3 BO42161試験の C 群における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移 40
図 2.7.2.2.3.3.2.3-1 BO42161試験の A 群及び B 群における総 C5濃度推移 （平均値及び95%信頼区間） 41
図 2.7.2.2.3.3.2.3-2 BO42161試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 41
図 2.7.2.2.3.3.2.3-3 BO42161試験における C 群の総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 42
図 2.7.2.2.3.3.3-1 BO42161試験の A 群における大きな DTDC の形成割合の推移 （平均値及び95%信頼区間） 43
図 2.7.2.2.3.3.3-2 BO42161試験の B 群の本剤への切替え後における大きな DTDC の形成割合の推移（平均値及び95%信頼区間） 43
図 2.7.2.2.3.3.3-3 BO42161試験の C 群における大きな DTDC の形成割合の推移 （平均値及び95%信頼区間） 44
図 2.7.2.2.3.4.1-1 YO42311試験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） 46
図 2.7.2.2.3.4.2.1-1 YO42311試験における CH50の推移 （平均値及び95%信頼区間） 47
図 2.7.2.2.3.4.2.2-1 YO42311試験における遊離型 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 47
図 2.7.2.2.3.4.2.3-1 YO42311試験における総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間） 48
図 2.7.2.3.1.2-1 切替え患者における全体クリアランス（CL+CL_s）に対する CL_s の寄与割合の経時推移 50
図 2.7.2.3.1.2-2 最終モデルの PK パラメータ（CL，Q，V_2，V_3，k_a 及び $C_{tr,ss}$）に及ぼす共変量の影響 51
図 2.7.2.3.1.2-3 推奨用法・用量投与時の未治療及び切替え患者における 予測 PK プロファイル 52
図 2.7.2.3.2-1 血清中クロバリマブ濃度とリポソーム免疫測定法を用いた補体活性の関係 53
図 2.7.2.3.2-2 血清中クロバリマブ濃度と遊離型 C5濃度の関係 54
図 2.7.2.3.3-1 定常状態（Week 10時点）における血清中クロバリマブ濃度と標準化した LDH 値との関係 54
図 2.7.2.3.4.1-1 クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と SAE 発現有無の関係 56

図 2.7.2.3.4.1-2 クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と AESI 発現有無の関係 56
図 2.7.2.3.4.1-3 クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と Grade 3以上の有害事象発現有無の関係 57
図 2.7.2.3.4.1-4 クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と 感染症発現有無の関係 57
図 2.7.2.3.4.2-1 血清中クロバリマブ濃度と ΔQTcF との関係 58
図 2.7.2.3.4.2-2 血清中クロバリマブ濃度と ΔQTcB との関係 59
図 2.7.2.3.5.1-1 本推奨用法・用量における PNH 患者集団の 体重別 $C_{trough,ss}$ のシミュレーション 60
図 2.7.2.3.5.2-1 年齢区分別の健康成人被験者における個別血清中クロバリマブ濃度推移（18歳～64歳） 61
図 2.7.2.3.5.2-2 年齢区分別の未治療 PNH 患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移（18歳未満，18歳～64歳，65歳以上） 61
図 2.7.2.3.5.2-3 年齢区分別の切替え PNH 患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移（18歳未満，18歳～64歳，65歳以上） 62
図 2.7.2.3.5.2-4 本推奨用法・用量における PNH 患者集団の 年齢及び体重別 $C_{trough,ss}$ のシミュレーション 62
図 2.7.2.3.5.3-1 BO42162試験（A 群及び B 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） 64
図 2.7.2.3.5.3-2 BO42161試験（A 群，B 群及び C 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） 64
図 2.7.2.3.5.3-3 アジア部分集団及び非アジア部分集団における未治療患者の 個別血清中クロバリマブ濃度推移 66
図 2.7.2.3.5.3-4 アジア部分集団及び非アジア部分集団における切替え患者の 個別血清中クロバリマブ濃度推移 66
図 2.7.2.3.5.4-1 C5の遺伝子多型の有無別の未治療患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移 67
図 2.7.2.3.5.4-2 C5の遺伝子多型の有無別の切替え患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移 68
図 2.7.2.3.6.2-1 III 型過敏症反応の発現状況と大きな DTDC 形成割合の関係 70
図 2.7.2.3.7-1 第 III 相試験における ADA 発現状況で層別化した血清中クロバリマブ濃度推移 72
図 2.7.2.3.7-2 第 III 相試験における ADA 発現状況で層別化した補体活性の PD マーカー（遊離型 C5濃度及び CH50）の経時推移 73

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
$AUC_{28day,ss}$	area under the concentration-time curve for an interval of 28 days at steady state	定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体第5成分
CH50	50% hemolytic complement activity	補体価
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLCR	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum serum crovalimab concentration	最高血清中クロバリマブ濃度
$C_{max,ss}$	maximum serum crovalimab concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔中の最高血清中クロバリマブ濃度
$C_{trough,ss}$	trough concentration at steady state	定常状態における血清中クロバリマブ濃度のトラフ濃度
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
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HV	healthy volunteer	健康成人被験者
IIV	inter-individual variability	個体内変動
INF	infection	感染症
IV	intravenous	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIA	liposome immunoassay	リポソーム免疫測定法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOESS	locally estimated scatterplot smoothing	局所推定散布図平滑化
k_a	absorption rate constant	一次吸収速度定数
PD	pharmacodynamic	薬力学
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 PK	母集団薬物動態
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QTcB	corrected QT interval by Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QW	once a week	週1回
Q2W	every two weeks	2週ごと
Q4W	every four weeks	4週ごと
RO7112689	crovalimab	クロバリマブ
RSE	relative standard error of estimate	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	残差変動

略語	英名	和名
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SHR	shrinkage	シュリンケージ
SKY59	crovalimab	クロバリマブ
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相半減期
T_{max}	time to maximum concentration	投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間
$T_{max,ss}$	time after most recent dose to reach the maximum concentration at steady state	定常状態における投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間
ULN	upper limit of normal	正常域上限
V_2	volume of distribution of the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_3	volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
WT	weight	体重

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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及び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。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がサブユニットC5aとC5bに開裂する反応を阻害し，膜侵襲複合体の生成を阻止する。クロバリマブはSequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Recycling Antibody（SMART-Ig®）[1)]に基づいて創製されており，pH依存的に標的抗原に結合し，標的抗原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する。このような特徴から，半減期が延長し，より長時間にわたる補体阻害が認められる。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当するヒト生体試料を用いた試験は実施されていない。

2.7.2.1.2 臨床薬理学的評価

本剤は，有効成分としてクロバリマブを1バイアルあたり340 mg含有する2 mLの注射剤である。

本剤の臨床薬理学的評価（薬物動態［PK］，薬力学［PD］，薬物-標的-薬物複合体［Drug-Target-Drug complex, DTDC］，免疫原性）は，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）及び未治療の中国人PNH患者を対象とした第III相単群試験（YO42311試験）の4試験により行った。

初期では，BP39144試験の血清中クロバリマブ濃度を用いた母集団薬物動態（PPK）解析により，本剤の薬物動態に影響を与える共変量の探索が実施され，最終的には，BO42162試験，BO42161試験及びYO42311試験のデータも含めてPPKモデルが構築された。また，BP39144試験，BO42162試験，BO42161試験及びYO42311試験のデータを用いた曝露-反応解析に基づき，曝露量と薬力学，曝露量と有効性，曝露量と安全性の関連性の検討を実施した。本剤の臨床薬理学的評価に用いた試験の概要を表 2.7.2.1.2-1に示した。

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理学的評価に用いた試験

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	登録例数
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：最長20週間	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：最長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 SC Q4W 総投与期間：最長5カ月	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選択した患者	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。治験実施計画書を改訂し，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	44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 群及び B 群）： 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）： 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	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	登録例数
						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 – 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。本剤投与群（A 群）のその後は，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 群及び B 群）： 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）：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 有効性の主要解析期間は24週間とした。本剤投与群（A 群）のその後は，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。	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	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	有効性 安全性 PK	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	51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	登録例数
		5.3.5.2-2実施中	験	PD		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。	

IV：静脈内投与，SC：皮下投与，PD：薬力学，PK：薬物動態，QW：週1回，Q2W：2週ごと，Q4W：4週ごと

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当するヒト生体試料を用いた試験は実施されていない。

2.7.2.2.2　健康成人を対象とする臨床試験

2.7.2.2.2.1　BP39144試験　パート 1

BP39144試験は，健康成人及びPNH患者を対象に本剤の安全性，忍容性，PK及びPDを評価する4つのパート並びにオープンラベル継続投与パートからなる国際共同第I/II相試験である。

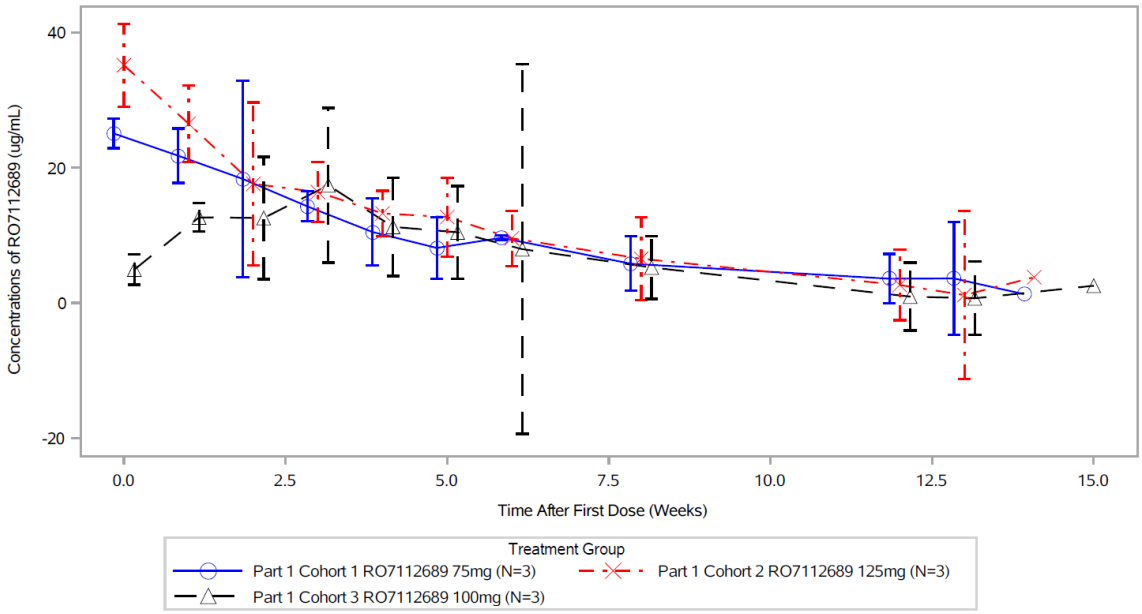
本項では，健康成人15例（本剤：9例，プラセボ：6例）を対象としたパート1について記載する。パート1は本剤を単回漸増投与したときの安全性，忍容性，PK及びPDを評価することを目的としたプラセボ対照・ランダム化・二重盲検・並行群間比較試験である。本パートは用法・用量別に3コホートで構成されており，コホート1，2及び3の用法・用量は，75 mg，125 mg 単回静脈内（IV）投与及び100 mg 単回皮下（SC）投与であった。

2.7.2.2.2.1.1　薬物動態

健康成人における血清中クロバリマブ濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1-1に，ノンコンパートメント解析より算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1-1に示す。

健康成人において，血清中クロバリマブ濃度は単回 IV 投与群の用量（75及び125 mg）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 投与群における C_{max} の平均値（標準偏差）は15.6（3.26）μg/mL であり，最高血清中クロバリマブ濃度到達時間の中央値は10.5日（最小値～最大値：7.00～11.4日）であった。

図 2.7.2.2.2.1.1-1　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]

表 2.7.2.2.2.1.1-1　健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の薬物動態パラメータ

Cohort	N	T_{max} (Day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg/mL*day)
Cohort 1 75 mg, IV	3	0.0424 (0.0417 - 0.500)	28.5±1.95	844±183
Cohort 2 125 mg, IV	3	0.0840 (0.0424 - 2.00)	47.3±17.8	962±236
Cohort 3 100 mg, SC	3	18.1 (4.00 - 19.1)	15.6±3.30	672±160

C_{max} 及び AUC_{last} は平均値±標準偏差で示し，T_{max} は，中央値（最小値-最大値）で示した。
AUC_{last}：投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度，
IV：静脈内，SC：皮下，T_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間

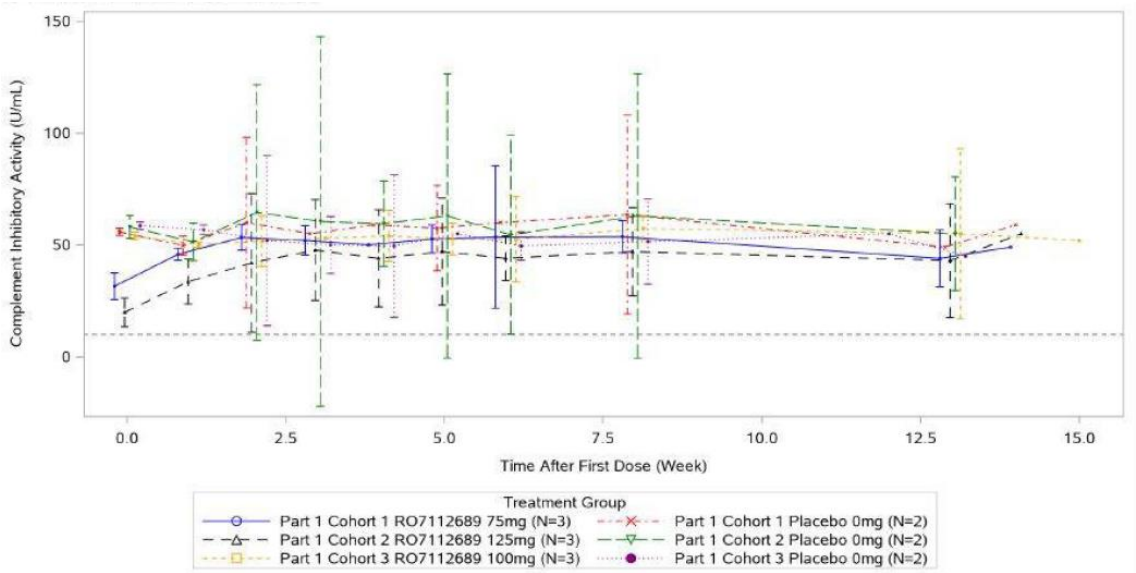
2.7.2.2.2.1.2　薬力学

2.7.2.2.2.1.2.1　リポソーム免疫測定法を用いた補体価（CH50）

リポソーム免疫測定法（LIA，LLOQ：10 U/mL）を用いた健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の補体価（CH50）の経時推移を図 2.7.2.2.2.1.2.1-1に示す。

本剤75，125 mg 単回 IV 投与前の CH50の平均値（標準偏差）は，それぞれ51.00（2.65），48.33（7.09）U/mL であり，IV 投与終了時では，それぞれ19.00（11.53），10.33（0.58）U/mL となり，投与終了時に最も高い補体活性阻害が認められた。補体活性阻害の持続時間は，75 mg 単回 IV 投与群より125 mg 単回 IV 投与群でより長く，用量依存的であった。一方，100 mg 単回 SC 投与後の CH50の抑制は認められなかった。

図 2.7.2.2.2.1.2.1-1　健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の補体活性阻害の経時推移（平均値及び95%信頼区間）



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は9.9 U/mL として取り扱った。

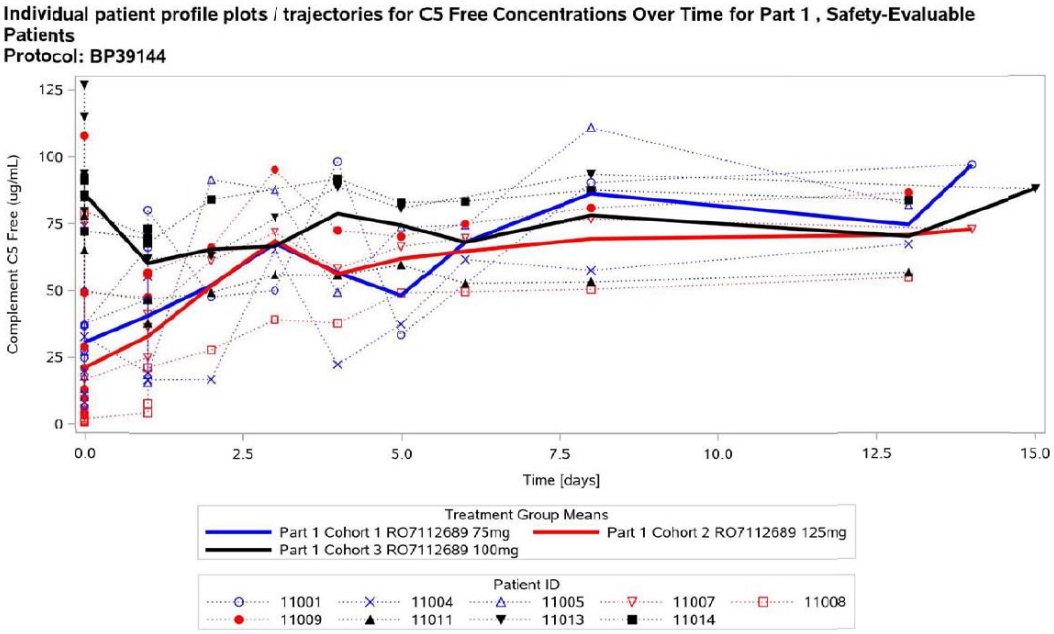
[5.3.3.1-1 Figure 14を改変]

2.7.2.2.2.1.2.2　遊離型 C5濃度

健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の遊離型 C5濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2.2-1に示す。

クロバリマブ75 mg 及び125 mg 単回 IV 投与群において，遊離型 C5濃度の一過性の低下が認められ，クロバリマブの最高血清中濃度となる投与終了時にて，遊離型 C5濃度が最も低くなることが示された。一方，100 mg 単回 SC 投与後に遊離型 C5濃度の明確な抑制は認められなかった。

図 2.7.2.2.2.1.2.2-1 健康成人における単回 IV（75，125 mg）及び単回 SC（100 mg）投与時の遊離型 C5濃度の平均推移及び個別推移



[5.3.3.1-1 Figure 19を改変]

2.7.2.2.2.1.3 免疫原性

125 mg 単回 IV 投与群及び100 mg 単回 SC 投与群のそれぞれ3例中1例に Week 12において抗クロバリマブ抗体（ADA）発現がみられた。同一投与量の他の2例と比較して，血清中クロバリマブ濃度は低い傾向にあった（5.3.3.5-2 Figure A2-15参照）。

2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1 BP39144試験 パート 2～4

本項では，BP39144試験の PNH 患者を対象とし本剤を反復投与したパートについて記載する。

パート2は，補体阻害剤未治療患者10例を対象とした個体内用量漸増試験である。本剤を Day 1，Day 8及び Day 22にそれぞれ375，500，1000 mg を IV 投与した。その後 Day 36以降170 mg を週1回（QW）SC 投与し，計20週間投与した。

パート3は，エクリズマブから本剤に切り替えた PNH 患者（以下，切替え患者）19例を対象に3群（A，B，C 群）にランダムに割り付けた。すべての患者に対し，エクリズマブ最終投与から2週間後に負荷用量として本剤1000 mg を IV 投与した。A 群に割り付けられた最初の2例は，Day 8から4週ごとに本剤680 mg を SC 投与した。薬物-標的-薬物複合体（Drug-Target-Drug complex, 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（5.3.3.1-2 5.2.1.7.2 参照），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4週ごと（Q4W）に SC 投与をすることとした。B 群に割り付けられた患者は，Day 8以降，本剤340 mg を2週ごと（Q2W）に SC 投与を実施した。C 群に割り付けられた患者は Day 8以降，本剤170 mg を QW にて SC 投与した。

パート4は，PNH 患者15例（未治療患者：8例［A 群］，切替え患者：7例［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。なお，パート2～4で主要投与期間

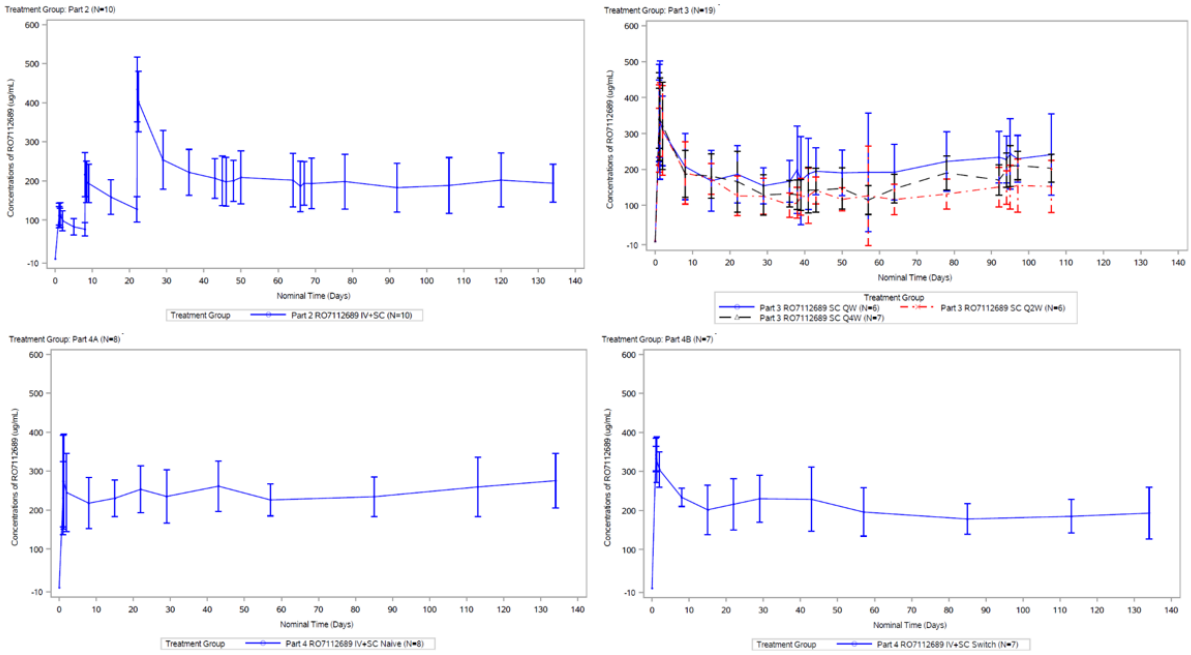
（ベースラインから Week 20まで）完了後に本剤の臨床的ベネフィットが得られたと治験責任（分担）医師により判断され，かつオープンラベル継続投与パートへの登録を希望した患者は，オープンラベル継続投与パートに移行することができるようにした。

治験実施計画書改訂第6版より，パート2～4からオープンラベル継続投与試験実施中の患者に対して，体重別の用法・用量に変更し，すべての患者に680 mg SC Q4W（体重40 kg 以上100 kg 未満）又は1020 mg SC Q4W（体重100 kg 以上）のいずれかを投与した。

2.7.2.2.3.1.1　薬物動態

未治療患者又は切替え患者における平均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）を図 2.7.2.2.3.1.1-1に，オープンラベル継続投与パート期間を含む各パートの血清中クロバリマブ濃度の中央値及び個別推移を図 2.7.2.2.3.1.1-2に，各パートの PPK 解析より算出した投与期間中の C_{max} 及び定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1.1-1に示す。

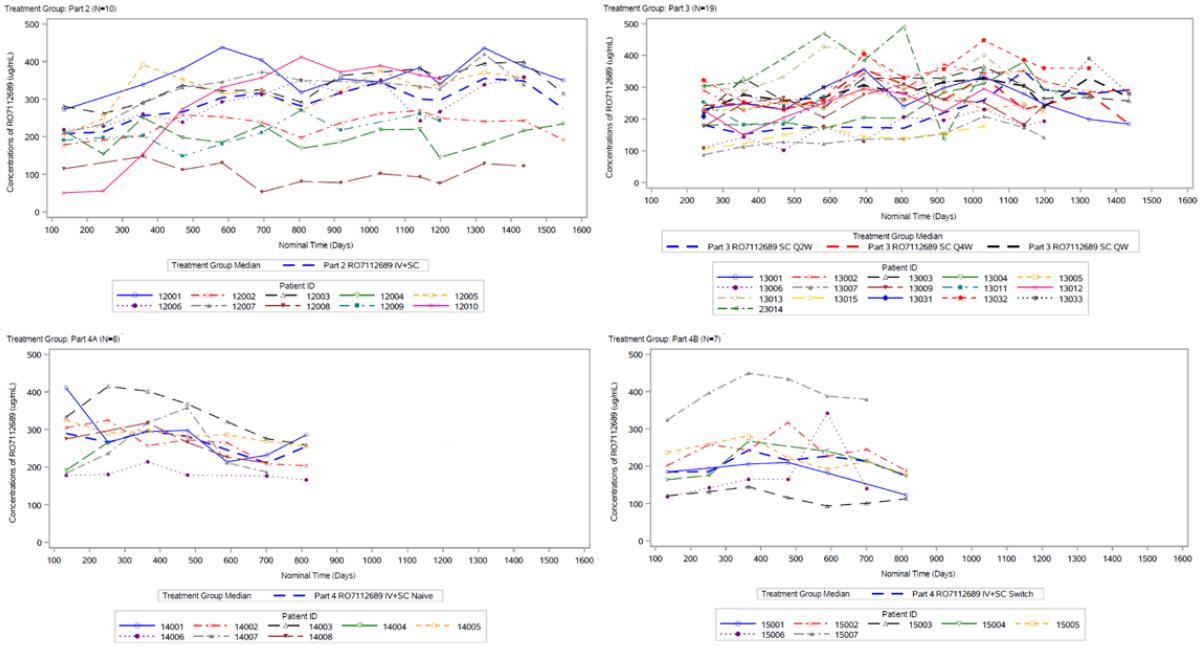
図 2.7.2.2.3.1.1-1　未治療患者及び切替え患者における血清中クロバリマブ濃度推移（ベースラインから Week 20までの平均値及び95% CI）



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]

図 2.7.2.2.3.1.1-2　オープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）の各パートにおける血清中クロバリマブ濃度の中央値の推移及び個別推移



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 7を改変]

表 2.7.2.2.3.1.1-1　各パートの未治療患者及び切替え患者における PPK 解析より算出した投与期間中の C_{max} 及び定常状態における薬物動態パラメータ

	パート2	パート3			パート4	
		QW	Q2W	Q4W	A 群	B 群
	N=10	N=6	N=6	N=7	N=8	N=7
C_{max}（μg/mL）						
平均値（標準偏差）	402 (115)	353 (110)	321 (94.5)	360 (93.1)	314 (88.4)	341 (48.4)
中央値	402	311	343	327	275	311
（最小値，最大値）	(205, 580)	(237, 490)	(156, 420)	(270, 492)	(236, 459)	(293, 417)
$C_{max,\ ss}$（μg/mL）						
平均値（標準偏差）	174 (69.5)	254 (64.3)	169 (46.6)	203 (76.1)	294 (78.7)	242 (66.7)
中央値	165	228	164	214	268	226
（最小値，最大値）	(61.9, 295)	(186, 347)	(101, 228)	(80.7, 290)	(207, 402)	(197, 390)
$T_{max,\ ss}$（day）						
平均値（標準偏差）	5.05 (0.919)	3.79 (0.657)	6.31 (0.854)	9.03 (1.34)	9.02 (0.496)	8.63 (1.10)
中央値	4.75	3.70	6.23	8.51	9.00	8.59
（最小値，最大値）	(3.95, 7.00)	(3.10, 4.95)	(5.46, 7.82)	(7.55, 11.6)	(8.26, 9.79)	(7.00, 10.6)
$AUC_{\tau,\ ss}$（day•μg/mL）						
平均値（標準偏差）	1210 (483)	1760 (447)	2310 (643)	5200 (1880)	7700 (1970)	6130 (1780)
中央値	1140	1580	2230	5620	7090	5840
（最小値，最大値）	(430, 2040)	(1290, 2410)	(1390, 3130)	(2180, 7240)	(5440, 10300)	(4530, 10000)
$AUC_{28day,\ ss}$（day•μg/mL）						
平均値（標準偏差）	4820 (1930)	7060 (1790)	4620 (1290)	5200 (1880)	7700 (1970)	6130 (1780)
中央値	4560	6320	4470	5620	7090	5840
（最小値，最大値）	(1720, 8180)	(5180, 9640)	(2780, 6260)	(2180, 7240)	(5440, 10300)	(4530, 10000)
$C_{trough,ss}$（μg/mL）						
平均値（標準偏差）	173 (69.3)	251 (62.9)	159 (45.4)	160 (54.7)	244 (56.9)	185 (60.2)
中央値	165	224	152	180	231	177
（最小値，最大値）	(61.5, 293)	(185, 342)	(96.8, 215)	(71.9, 214)	(175, 319)	(116, 310)

$AUC_{28day,ss}$：定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における投与間隔中の最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{trough,ss}$：定常状態における血清中クロバリマブのトラフ濃度，$T_{max,ss}$：定常状態における投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間

[5.3.3.5-2 Table 19を改変]

2.7.2.2.3.1.1.1 パート2：未治療患者

パート2では，未治療患者に本剤を Day 1，Day 8及び Day 22にそれぞれ375，500，1000 mg を IV 投与（個体内漸増 IV 投与）した後に Day 36以降170 mg SC QW 投与し，計20週間投与した。個体内漸増 IV 投与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 2.7.2.2.3.1.1-1，左上段）。オープンラベル継続投与パート期間中（体重40 kg 以上100 kg 未満の患者は680 mg SC Q4W，体重100 kg 以上の患者は1020 mg SC Q4W 投与に用量変更）における血清中クロバリマブ濃度は安定していた（Week 20以降；図 2.7.2.2.3.1.1-2，左上段）。PPK 解析より算出した投与期間中の C_{max} の平均値（標準偏差）は402（115）μg/mL，定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）の平均値（標準偏差）は174（69.5）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173（69.3）μg/mL，定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積（$AUC_{28day,ss}$）の平均値（標準偏差）は4820（1930）day•μg/mL であった。

2.7.2.2.3.1.1.2 パート3：エクリズマブからクロバリマブに切り替えた患者

パート3では，切替え患者に初回負荷用量1000 mg IV 投与1週後，3つの異なる SC 投与の用法・用量（A 群：本剤680 mg SC Q4W 投与，B 群：本剤340 mg SC Q2W 投与，C 群：本剤170 mg SC QW 投与）にて計20週間投与した。なお，前述（2.7.2.2.3.1参照）のとおり，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，3例目以降の患者には，IV 投与後，最初の8回は本剤170 mg SC QW 投与し，Day 64（SC 9回目投与）以降に本剤680 mg SC Q4W 投与を行った。

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 2.7.2.2.3.1.1-1，右上段）。オープンラベル継続投与パート期間中（体重40 kg 以上100 kg 未満の患者は680 mg SC Q4W，体重100 kg 以上の患者は1020 mg SC Q4W 投与に用量変更）における血清中クロバリマブ濃度は定常状態に達し，安定した状態を維持した（Week 20以降；図 2.7.2.2.3.1.1-2，右上段）。PPK 解析より算出した A 群，B 群及び C 群の $C_{max,ss}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ203（76.1），169（46.6），254（64.3）μg/mL，$C_{trough,ss}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ160（54.7），159（45.4），251（62.9）μg/mL，$AUC_{28day,ss}$ の平均値（標準偏差）は5200（1880），4620（1290），7060（1790）day•μg/mL であった。

2.7.2.2.3.1.1.3 パート4

パート4では，未治療患者及び切替え患者ともに初回負荷用量として1000 mg IV 投与した後，4回の340 mg SC QW の負荷投与（Day2, Day8, Day15, Day22）を実施し，Day29以降，維持用量として680 mg SC Q4W 投与を行った。オープンラベル継続投与パート期間は，体重40 kg 以上100 kg 未満の患者は680 mg SC Q4W，体重100 kg 以上の患者は1020 mg SC Q4W 投与を行った。

2.7.2.2.3.1.1.3.1 パート4の A 群：未治療患者

パート4の A 群では，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，主要投与期間及びオープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）のいずれにおいても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294（78.7）μg/mL，$C_{trough,ss}$ の平均値（標準偏差）は244（56.9）μg/mL，$AUC_{28day,ss}$ の平均値（標準偏差）は7700（1970）day•μg/mL であった。

2.7.2.2.3.1.1.3.2 パート4の B 群：エクリズマブからクロバリマブに切り替えた患者

パート4の B 群では，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

与期間及びオープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）のいずれにおいても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。

2.7.2.2.3.1.2 薬力学

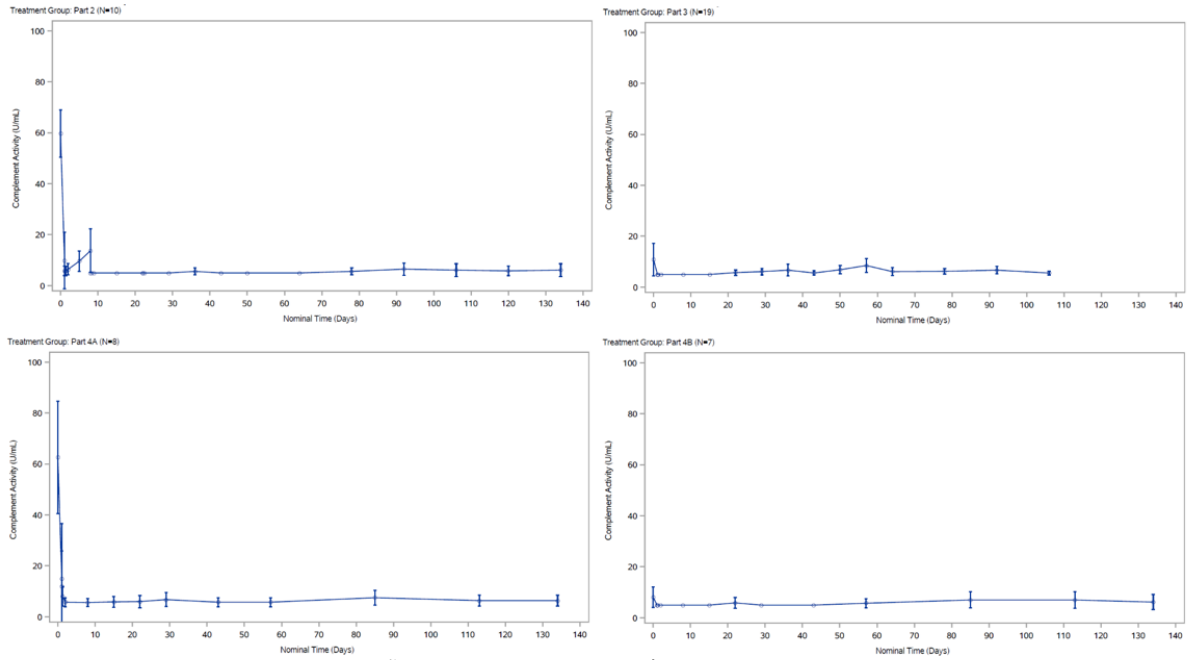
2.7.2.2.3.1.2.1 リポソーム免疫測定法を用いた補体価（CH50）

未治療患者（パート2及びパート4の A 群）及び切替え患者（パート3及びパート4の B 群）における主要投与期間の CH50の平均推移を図 2.7.2.2.3.1.2.1-1に，オープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）の各パートにおける CH50の中央値の推移及び個別推移を図 2.7.2.2.3.1.2.1-2に示す。

未治療患者では，初回 IV 投与終了直後に CH50は阻害され，すべての患者で CH50は定量下限（10 U/mL）に近いか，それを下回った。切替え患者では，本剤投与開始前にエクリズマブの曝露があったため，本剤投与前から CH50が抑制されていた。

CH50の完全阻害は，未治療患者及び切替え患者のいずれにおいても，主要投与期間及びオープンラベル継続投与パート期間において維持された。なお，一部の患者では CH50の一過性の上昇がみられた（最大約20 U/mL）。

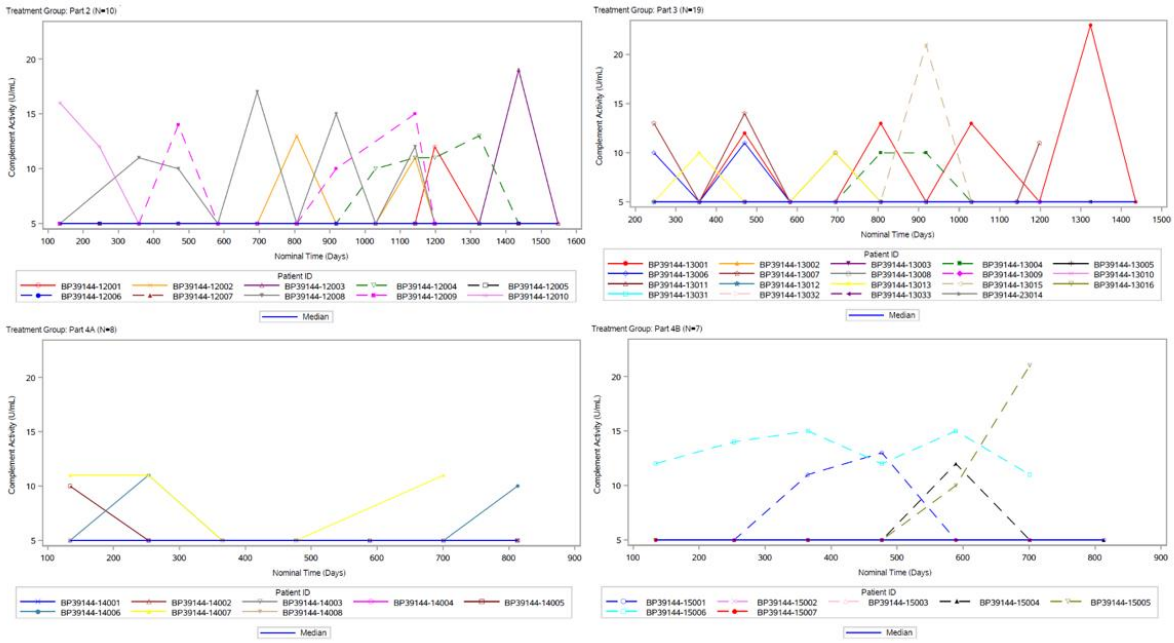
図 2.7.2.2.3.1.2.1-1 未治療患者及び切替え患者における主要投与期間の CH50推移
（平均値及び95%信頼区間）



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。
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 9を改変]

図 2.7.2.2.3.1.2.1-2　オープンラベル継続投与パート期間の各パートにおける CH50の中央値の推移及び個別推移



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 11を改変]

2.7.2.2.3.1.2.2　遊離型 C5濃度

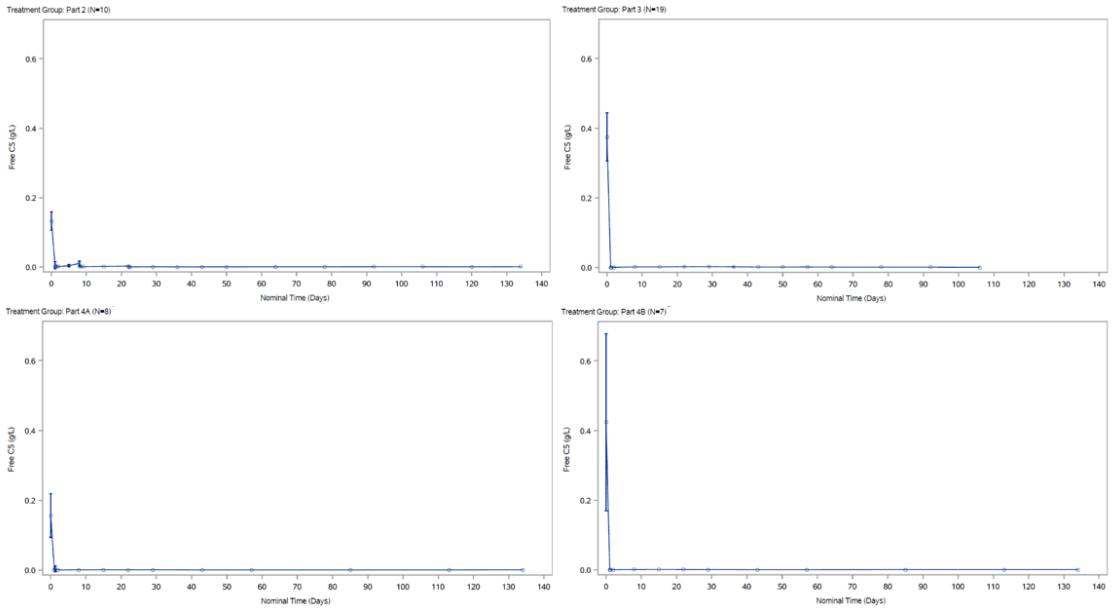
未治療患者（パート2及びパート4の A 群）及び切替え患者（パート3及びパート4の B 群）における主要投与期間の平均遊離型 C5濃度推移を図 2.7.2.2.3.1.2.2-1に示し，オープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）における各パートの遊離型 C5濃度の中央値推移及び個別推移を図 2.7.2.2.3.1.2.2-2に示す。

未治療患者（パート2及びパート4の A 群）におけるベースライン時の遊離型 C5濃度の平均値（標準偏差）は，それぞれ0.133（0.0367）g/L 及び0.156（0.0675）g/L であった。初回 IV 投与後又は投与後2時間後，平均遊離型 C5濃度は0.001 g/L 未満に低下した。平均遊離型 C5濃度は，主要投与期間を通して0.001 g/L 付近又は未満であった。

切替え患者（パート3及びパート4の B 群）におけるベースライン時の遊離型 C5濃度の平均値（標準偏差）は，それぞれ0.375（0.143）g/L 及び0.424（0.160）g/L であった。初回 IV 投与後，平均遊離型 C5濃度は0.001 g/L 未満に低下した。平均遊離型 C5濃度は，主要投与期間を通して0.001 g/L 付近又は未満であった。

なお，切替え患者（パート3及びパート4の B 群）のベースライン時において CH50が抑制されていたにもかかわらず，遊離型 C5濃度が検出された。遊離型 C5濃度の測定法はエクリズマブでなくクロバリマブ非結合の C5を検出しており，切替え患者の本剤投与前の検体においては，遊離型 C5濃度は総 C5濃度相当として検出されたと考えられた。

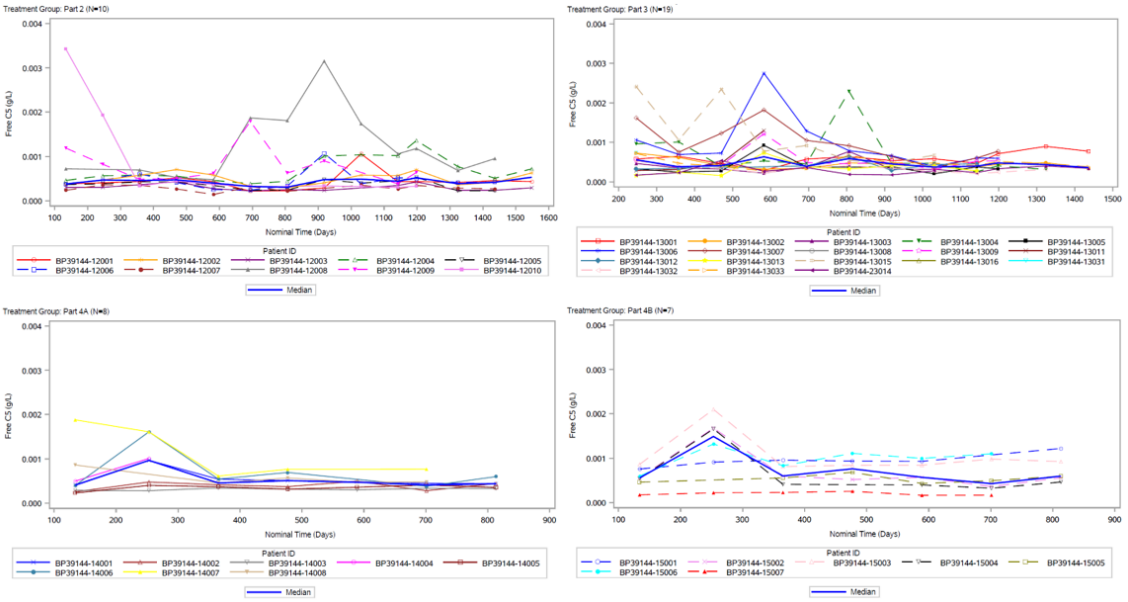
図 2.7.2.2.3.1.2.2-1　未治療患者及び切替え患者における主要投与期間の遊離型 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



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 13を改変]

図 2.7.2.2.3.1.2.2-2　オープンラベル継続投与パート期間（Week 20以降）における各パートの遊離型 C5濃度の中央値推移及び個別推移



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 15を改変]

2.7.2.2.3.1.3　薬物-標的-薬物複合体（DTDC）

切替え患者において C5阻害薬の前治療終了後にウォッシュアウト期間を設定すると，補体活性の抑制が不十分となることに伴い，溶血発作や血栓塞栓性イベントの発現可能性があるため，ウォッシュアウト期間を設けなかった。そのため，本剤初回投与時には，患者の血清中にエクリズマブが残存することになる。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 2.7.2.2.3.1.3-1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[2)]。

表 2.7.2.2.3.1.3-1 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

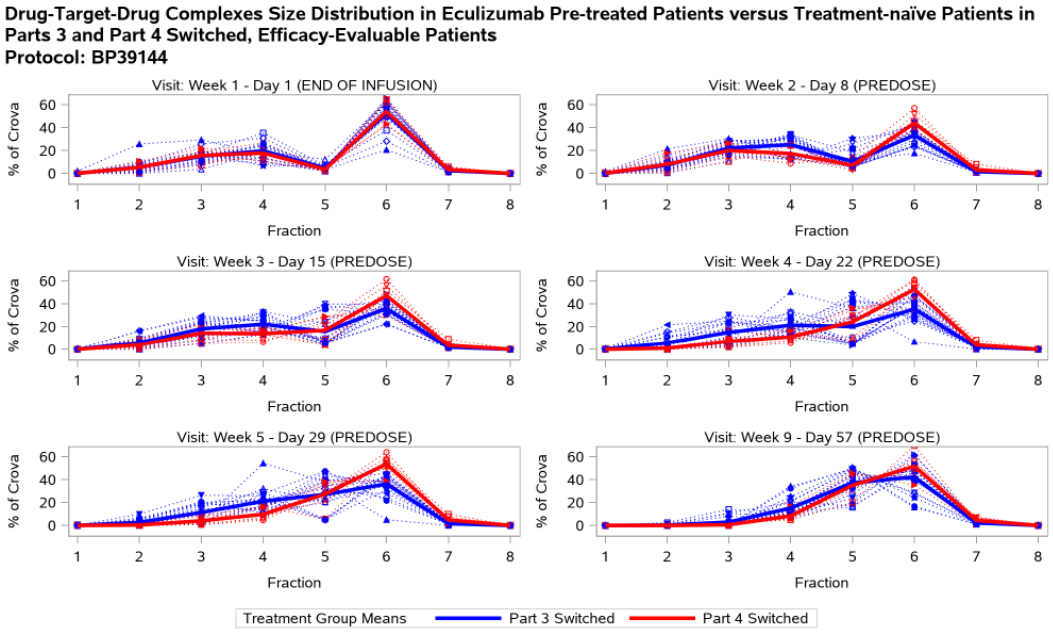
定義	フラクション番号	分子量から想定される DTDC	分子量範囲（kDa）
大きな DTDC	1	C5 8分子，エクリズマブ 4分子，クロバリマブ 4分子	2400～3100
	2	C5 6分子，エクリズマブ 3分子，クロバリマブ 3分子	2000～2400
	3	C5 4分子，エクリズマブ 2分子，クロバリマブ 2分子から C5 6分子，エクリズマブ 3分子，クロバリマブ 3分子の範囲	1300～2000
	4	C5 2分子，エクリズマブ 1分子，クロバリマブ 1分子	670～1300
小さな DTDC	5	C5 1分子，エクリズマブ 1分子，クロバリマブ 1分子 Non-DTDC：C5 1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

切替え患者を対象としたパート3にて，2例の DTDC 形成に関連する可能性のある有害事象が認められたことから（5.3.3.1-2 5.2.1.7.2参照），パート3のデータを用いて，補体活性の阻害を維持しながら，大きな DTDC 形成を最小限に抑える最適な用法・用量を検討し，パート4で確認することとした。DTDC 形成の格子理論[3)]に基づくと，クロバリマブ，C5及びエクリズマブ（又はラブリズマブ）が化学量論的に等価である関係において，大きな DTDC が形成されると考えられた。クロバリマブが C5やエクリズマブ（又はラブリズマブ）と比較して高濃度に存在する場合，DTDC 形成の平衡はシフトし，大きな DTDC 形成を減少させると予測されたことから，パート4の用法・用量は，反復投与による負荷投与期間を導入することで用法・用量の最適化を図った。

パート3及びパート4の B 群における平均及び個別のフラクション別 DTDC 形成割合を図 2.7.2.2.3.1.3-1に示す。本治験のパート3の患者及びパート4の B 群の切替え患者すべてにおいて DTDC が検出された。大きな DTDC 形成割合の経時的な減少は，パート3の Q4W 群より，パート4の B 群の方が Day 8より速やかであった（図 2.7.2.2.3.1.3-2）。負荷投与期間の Day 22では，大きな DTDC 形成割合の平均値は，パート3の Q4W 群と比較してパート4の B 群で56%減少した。このことから，パート4における用法・用量の最適化により，大きな DTDC の形成を抑えられたと考えられた。

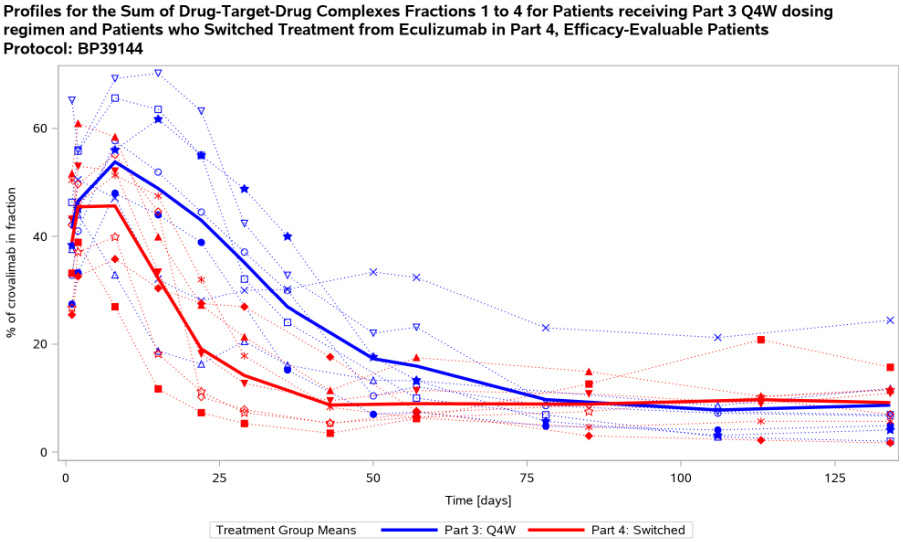
また，同じ最適化した用法・用量を投与したパート4 A 群とパート4 B 群の Day 29における形成された複合体サイズの分布を評価すると，複合体サイズの分布は，未治療患者と切替え患者で同程度であったことから，DTDC の影響は初回投与後4週間で最小限となると考えられた（図 2.7.2.2.3.1.3-3）。

図 2.7.2.2.3.1.3-1 パート3及びパート4の B 群における平均及び個別のフラクション別 DTDC 形成割合



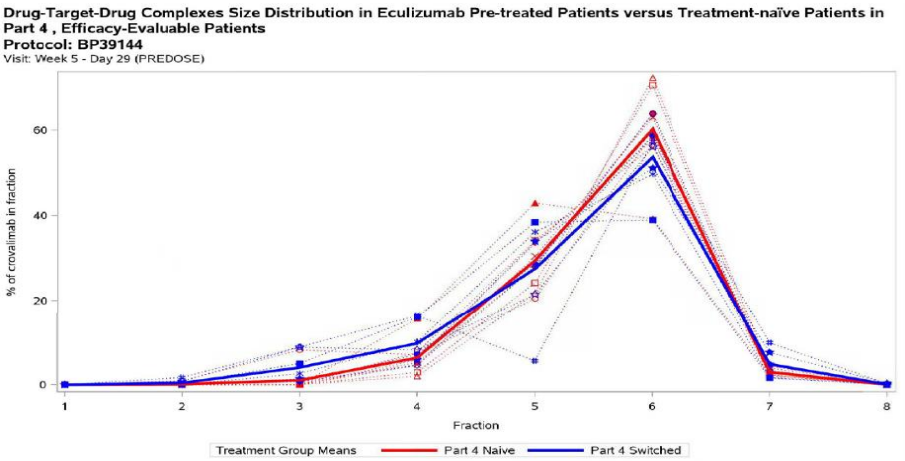
[5.3.3.1-1 Figure 32を改変]

図 2.7.2.2.3.1.3-2 パート3 Q4W 投与患者7例及びパート4の B 群の患者7例における大きな DTDC（フラクション1～4）の形成割合の経時的推移（平均推移及び個別推移）



[5.3.3.1-1 Figure 33を改変]

図 2.7.2.2.3.1.3-3 Day29におけるパート4の A 群及び B 群の複合体サイズ分布



[5.3.3.1-1 Figure 34を改変]

2.7.2.2.3.1.4 免疫原性

パート2~4における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況を表 2.7.2.2.3.1.4-1に示す。未治療患者（パート2及びパート4の A 群）では，すべての患者でベースライン時の ADA は陰性であった。未治療患者18例中10例（55.6%）で本剤投与後に ADA が検出され，すべてが本剤投与で誘発された ADA（treatment-induced ADA）発現であり，2例は一過性の ADA 発現，8例は持続性の ADA 発現が認められた。

切替え患者（パート3及びパート4の B 群）において，ベースライン時に26例中14例（53.8%）で ADA が検出された。なお，切替え患者におけるベースライン時の ADA 陽性判定は，エクリズマブとの複合体による ADA 測定への干渉が考えられた。本剤投与後に ADA が発現した症例は26例中8例（30.8%）であり，そのうち4例（15.4%）は本剤投与で誘発された ADA 発現であった。残りの4例（15.4%）はベースライン時に ADA 発現が認められ，投与後も ADA の抗体価の上昇がみられたことから，本剤投与後に増強された ADA 発現であった。切替え患者において本剤投与後に誘発された ADA 発現はすべて持続性の ADA 発現であった。なお，BP39144試験では中和抗体について評価しなかった。

表 2.7.2.2.3.1.4-1 BP39144試験のパート2-4における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況

	BP39144 Part 2 N = 10	BP39144 Part 3 N = 19	BP39144 Part 4A N = 8	BP39144 Part 4B N = 7	All Naïve N = 18	All Switched N = 26	All N = 44
Baseline							
Baseline evaluable patients	10	19	8	7	18	26	44
No. of patients with a Positive Sample at Baseline	0 (0.0%)	12 (63.2%)	0 (0.00%)	2 (28.6%)	0 (0.00%)	14 (53.8%)	14 (31.8%)
No. of patients with no Positive Samples at Baseline	10 (100%)	7 (36.8%)	8 (100%)	5 (71.4%)	18 (100%)	12 (46.2)	30 (68.2%)
Post-Baseline							
Post-baseline evaluable patients	10	19	8	7	18	26	44
No. of Patients with Treatment-emergent ADAs	6 (60.0%)	4 (21.1%)	4 (50.0%)	4 (57.1%)	10 (55.6%)	8 (30.8%)	18 (40.9%)
Treatment-induced ADA	6	1	4	3	10	4	14
Transient	1	0	1	0	2	0	2
Persistent	5	1	3	3	8	4	12
Treatment-enhanced ADA	0	3	0	1	0	4	4
No. of Patients with no Treatment-emergent ADAs	4 (40.0%)	15 (78.9%)	4 (50.0%)	3 (42.9%)	8 (44.4%)	18 (69.2%)	26 (59.1%)
Patients Negative for ADA	4	6	4	2	8	8	16
Treatment-unaffected[c]	0	9	0	1	0	10	10

免疫原性解析対象集団は，少なくとも1回 ADA 評価されたすべての患者を対象とした。
Naïve：パート2及びパート4 A の患者，Switched：パート3及びパート4B 患者

[5.3.3.1-2 Table 13を改変]

2.7.2.2.3.2 BO42162試験

本項では，補体阻害剤未治療の PNH 患者（体重40 kg 以上）を対象とし，本剤の有効性及び安全性をエクリズマブと比較して評価することを目的としたランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である BO42162試験について記載する。主要解析対象である成人患者（18歳以上）で構成されるランダム化群（A 群［本剤群：135例］及び B 群［エクリズマブ群：69例］）と，探索的解析の対象とする40 kg 以上の18歳未満の患者で構成される記述的解析群（C 群：6例）の2つのパートで構成される。本剤の用法・用量は表 2.7.2.2.3.2-1に示したとおりで，エクリズマブは各国の添付文書に従うか，エクリズマブが市販されていない国で登録された場合は調剤マニュアル（Pharmacy Manual）に従って投与された。

表 2.7.2.2.3.2-1 BO42162試験の本剤の用法・用量

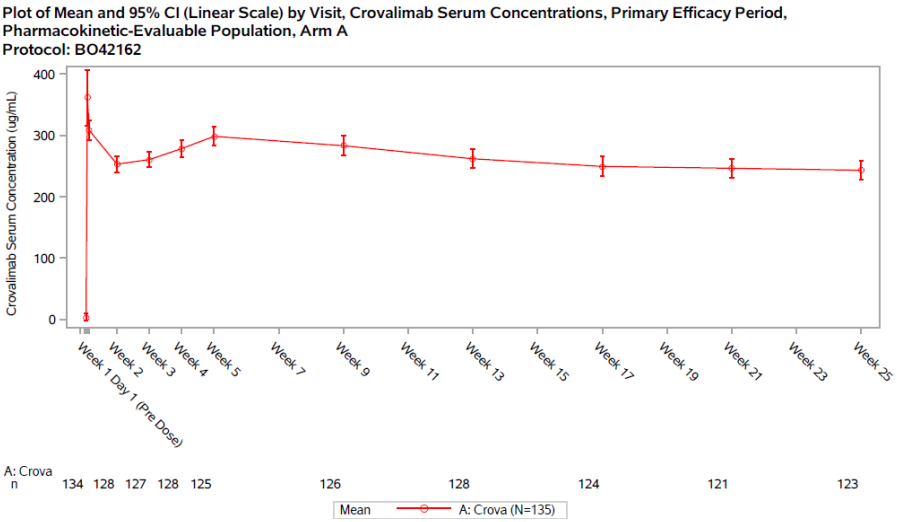
	負荷投与		維持投与
体重	初回（1日目）	2，8，15及び22日目	29日目以降，4週に1回
40 kg 以上100 kg 未満	1,000 mg 点滴静注	340 mg 皮下投与	680 mg 皮下投与
100 kg 以上	1,500 mg 点滴静注	340 mg 皮下投与	1,020 mg 皮下投与

2.7.2.2.3.2.1 薬物動態

A 群及び B 群（エクリズマブから本剤切り替え後）の平均血清中クロバリマブ濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.3.2.1-1及び図 2.7.2.2.3.2.1-2に示した。また，18歳未満の未治療患者の個別血清中クロバリマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.2.1-3に示した。PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.2.1-1に示した。

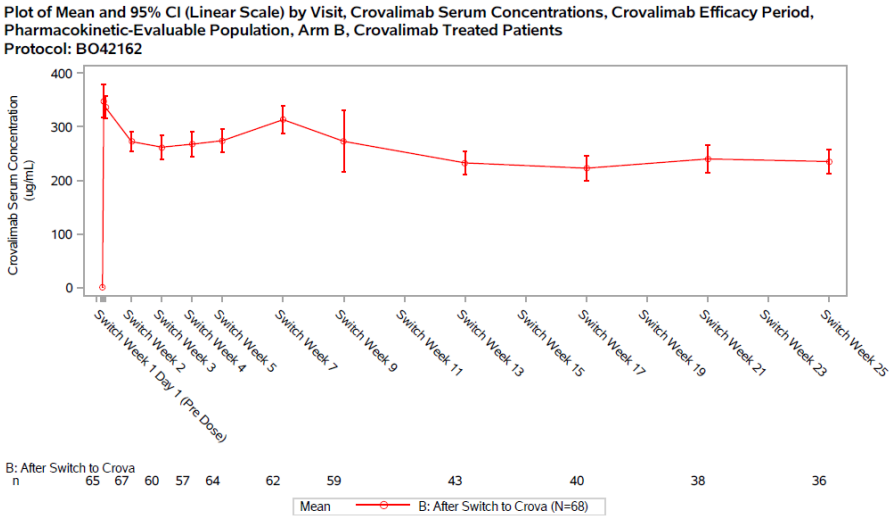
A 群の本剤初回投与後13週（Week 13）及び25週（Week 25）時点の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）はそれぞれ，262（88.1）μg/mL 及び241（83.5）μg/mL であったことから Week 13までに定常状態に達し，Week 25まで安定することが示された。B 群の本剤切替え後 Week 13及び Week 25時点の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）はそれぞれ，233（72.4）μg/mL 及び235（65.6）μg/mL であり，Week 13までに定常状態に達し，Week 25まで安定することが示された。C 群の18歳未満の未治療患者は，6例全例とも100 μg/mL を超えており，Week 9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。18歳未満の未治療患者の血清中クロバリマブ濃度は，本試験で認められた成人における血清中クロバリマブ濃度と同程度であった。

図 2.7.2.2.3.2.1-1 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）



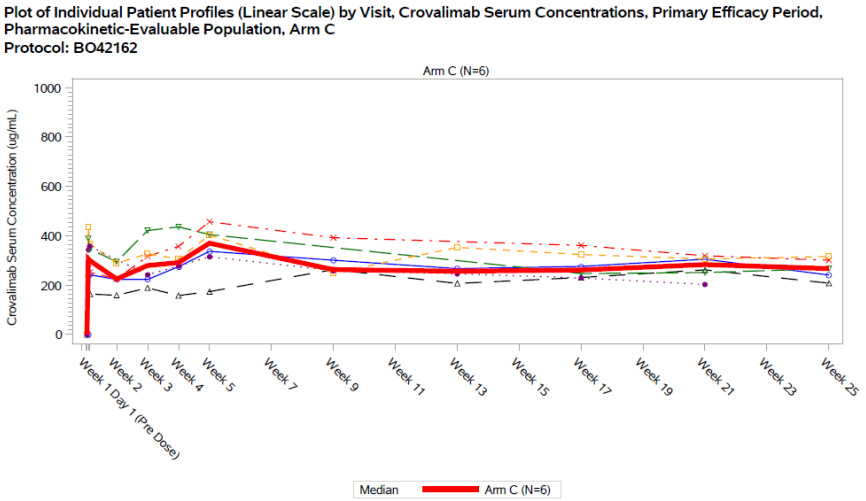
[5.3.5.1-1 Figure 12を改変]

図 2.7.2.2.3.2.1-2 BO42162試験のエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 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 26を改変]

図 2.7.2.2.3.2.1-3　BO42162試験の18歳未満の未治療患者（C 群）における血清中クロバリマブ濃度推移の中央値の推移及び個別推移



[5.3.5.1-1 Figure 39を改変]

表 2.7.2.2.3.2.1-1　BO42162試験の各群における PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータ

	BO42162 A 群 N=135	B 群 N=68	C 群 N=6
$C_{max,\ ss}$（μg/mL）			
平均値（標準偏差）	303 (86.7)	295 (87.2)	357 (55.1)
中央値（最小値，最大値）	303 (62.2, 545)	304 (82.5, 501)	353 (293, 439)
$T_{max,\ ss}$（day）			
平均値（標準偏差）	8.14 (0.857)	8.11 (0.780)	7.31 (0.949)
中央値（最小値，最大値）	8.20 (5.29, 11.2)	8.09 (7.00, 9.66)	7.27 (5.76, 8.36)
$AUC_{\tau,\ ss}$（day•μg/mL）			
平均値（標準偏差）	7810 (2260)	7510 (2220)	8980 (1380)
中央値（最小値，最大値）	7830 (1560, 14400)	7770 (2030, 12700)	8720 (7220, 11000)
$AUC_{28day,\ ss}$（day•μg/mL）			
平均値（標準偏差）	7810 (2260)	7510 (2220)	8980 (1380)
中央値（最小値，最大値）	7830 (1560, 14400)	7770 (2030, 12700)	8720 (7220, 11000)
$C_{trough,ss}$（μg/mL）			
平均値（標準偏差）	241 (72.7)	229 (68.7)	272 (47.1)
中央値（最小値，最大値）	239 (44.0, 465)	238 (56.9, 381)	260 (210, 330)
$t_{1/2}$（days）			
平均値（標準偏差）	56.1 (23.4)	55.4 (19.4)	54.0 (14.1)
中央値（最小値，最大値）	51.1 (24.5, 204)	51.6 (28.7, 152)	55.7 (33.4, 75.3)

$AUC_{28day,ss}$：定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積，$C_{max,ss}$：定常状態における投与間隔中の最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{trough,ss}$：定常状態時における血清中クロバリマブのトラフ濃度，$t_{1/2}$：終末相半減期，$T_{max,ss}$：定常状態における投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間

[5.3.3.5-2 Table 20及び Table 21を改変]

2.7.2.2.3.2.2　薬力学

2.7.2.2.3.2.2.1　リポソーム免疫測定法を用いた補体活性（CH50）

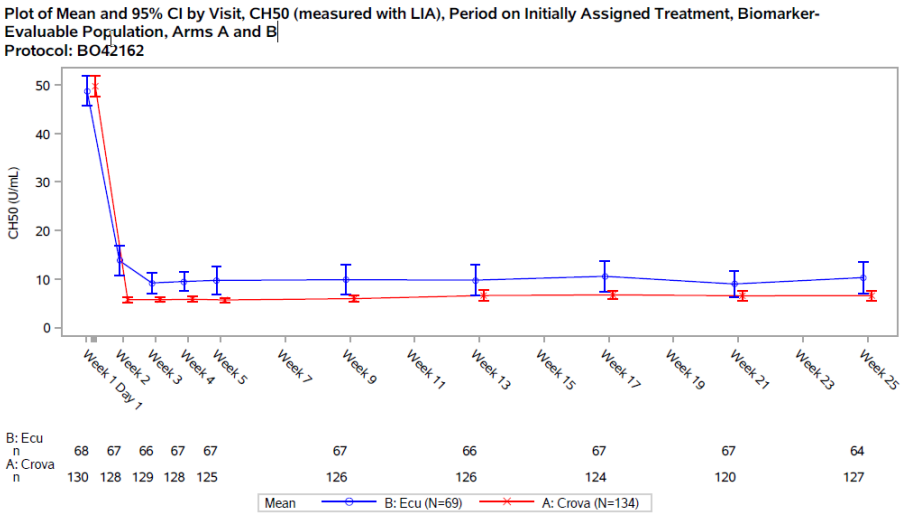
主要評価期間（Week 1～Week 25）における A 群及び B 群の平均 CH50推移を図 2.7.2.2.3.2.2.1-1に，B 群の本剤投与切替え後の平均 CH50推移を図 2.7.2.2.3.2.2.1-2に，C 群における CH50の個別推移を図 2.7.2.2.3.2.2.1-3に示した。

A 群及び B 群のベースライン時における CH50の平均値はそれぞれ49.74 U/mL（95% CI:47.66～51.81 U/mL）及び48.78 U/mL（95% CI:45.68～51.88 U/mL）であった。Week 2までに A 群の CH50の平均値は定量下限（10 U/mL）未満に，B 群の CH50の平均値は定量下限付近まで低下

し，本剤又はエクリズマブによる補体活性の阻害作用が示された。A 群の CH50の平均値は B 群よりも低い値で主要評価期間を通して持続した（図 2.7.2.2.3.2.2.1-1）。B 群の本剤投与切替え直前のベースライン時における CH50の平均値は，定量下限付近であったが，本剤投与開始により定量下限未満に低下し，補体活性が完全に阻害されることが示された。この阻害作用は本剤切替え後の投与期間を通して持続した（図 2.7.2.2.3.2.2.1-2）。

C 群の18歳未満の未治療患者におけるベースライン時の CH50の中央値は約50 U/mL であり，18歳以上の成人を対象とした A 群の CH50の平均推移と同様，C 群の CH50の個別推移は Week 2までに定量下限値（10 U/mL）付近又はそれ未満に低下した。阻害作用は全例で投与期間を通して持続した（図 2.7.2.2.3.2.2.1-3）。

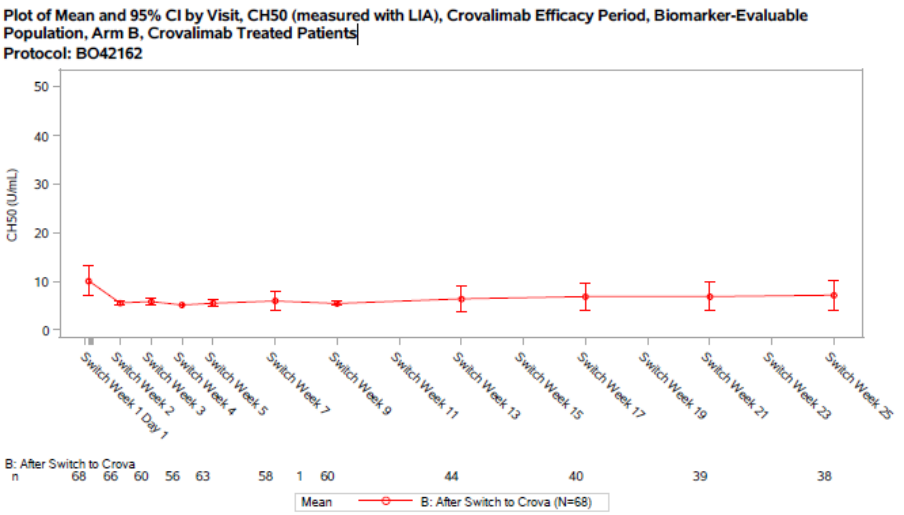
図 2.7.2.2.3.2.2.1-1　BO42162試験の A 群及び B 群における CH50の推移（平均値及び95%信頼区間）



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。

[5.3.5.1-1 Figure 15を改変]

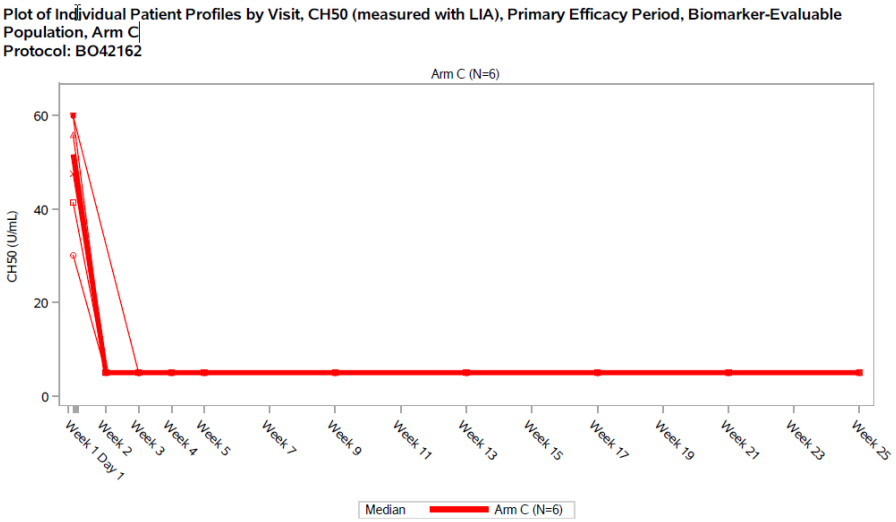
図 2.7.2.2.3.2.2.1-2　BO42162試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の CH50の推移（平均値及び95%信頼区間）



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。

[5.3.5.1-1 Figure 29を改変]

図 2.7.2.2.3.2.2.1-3 BO42162試験の18歳未満の未治療患者における CH50の中央値の推移及び個別推移



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。

[5.3.5.1-1 Figure 42を改変]

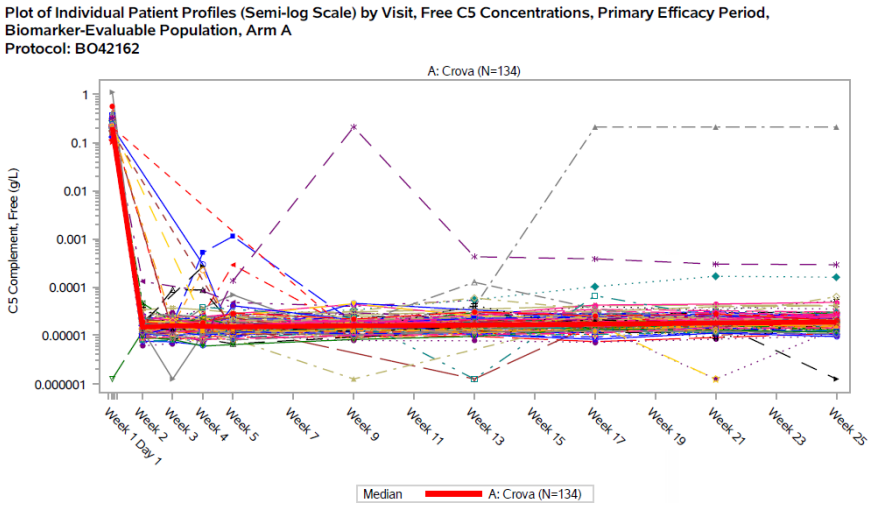
2.7.2.2.3.2.2.2 遊離型 C5濃度

A 群，本剤投与切替え後の B 群及び18歳未満の未治療患者の遊離型 C5濃度の個別推移を図 2.7.2.2.3.2.2.2-1，図 2.7.2.2.3.2.2.2-2及び図 2.7.2.2.3.2.2.2-3に示した。

遊離型 C5濃度の測定法はエクリズマブでなくクロバリマブ非結合の C5を検出しており，切替え患者の本剤投与前の検体においては，遊離型 C5濃度は総 C5濃度相当として検出されると考えられ，多くの B 群の患者のベースライン時において遊離型 C5濃度は，定量上限以上を示した。図 2.7.2.2.3.2.2.2-1，図 2.7.2.2.3.2.2.2-2及び図 2.7.2.2.3.2.2.2-3では，定量上限以上を示した患者の遊離型 C5濃度は [redacted] g/L として補完した。

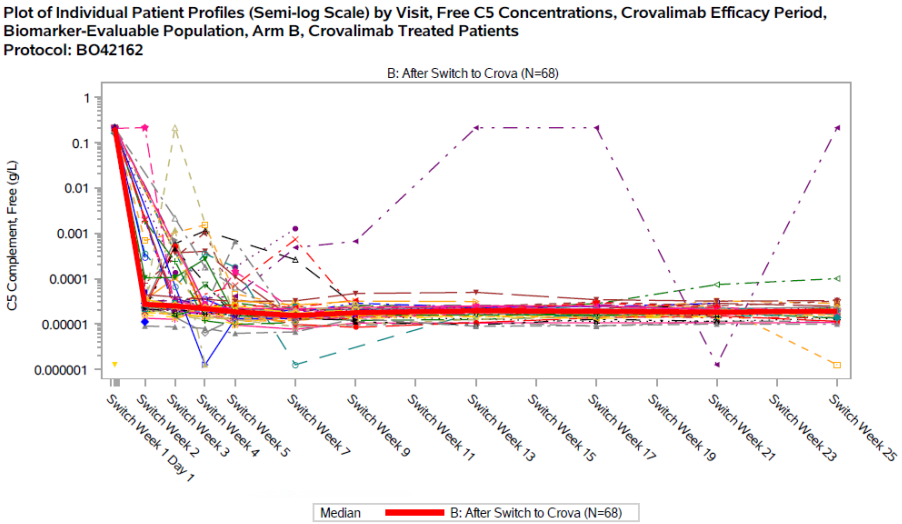
A 群の未治療患者，B 群の本剤投与に切り替えた患者及び C 群の18歳未満の未治療患者におけるベースライン時の遊離型 C5濃度の範囲はそれぞれ0.00~1.11 g/L，0.00~0.21 g/L，0.15~0.4 g/L であり，いずれの群において本剤投与2週目までに遊離型 C5濃度の中央値は0.0001 g/L 未満に速やかに低下した。このことから，補体活性が完全に阻害されると考えられた。評価期間（A 群，C 群：本剤初回投与後25週まで，B 群：エクリズマブ投与からの切替え後本剤初回投与後25週まで）を通して，多くの患者の遊離型 C5濃度は低値（< 0.0001 g/L）を維持した。

図 2.7.2.2.3.2.2.2-1 BO42162試験の未治療患者（A 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移



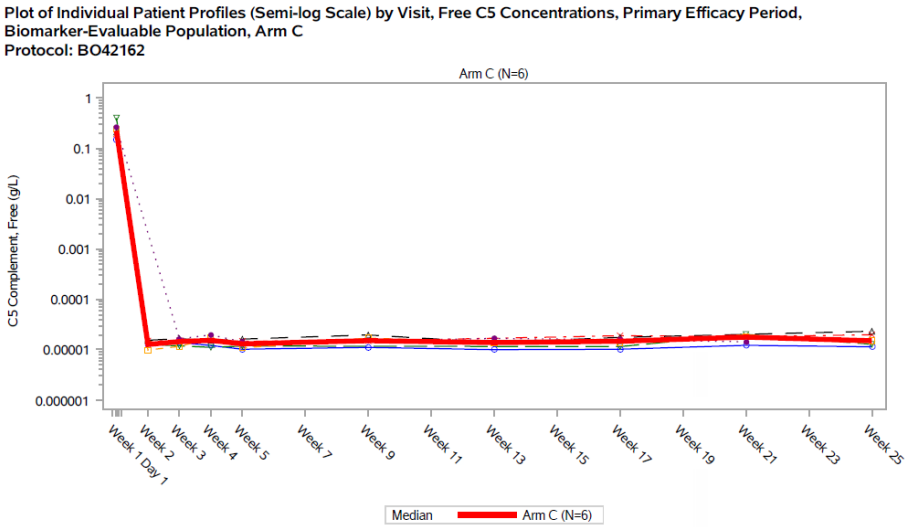
[5.3.5.1-1 g_ip_log_BM_FC5_UPTOW25_EF1_ARMA_16NOV2022_42162を改変]

図 2.7.2.2.3.2.2.2-2 BO42162試験のエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移



[5.3.5.1-1 g_ip_log_BM_FC5_UPTOW25B_EF2_ARMB_ALL2_16NOV2022_42162を改変]

図 2.7.2.2.3.2.2.2-3 BO42162試験の18歳未満の未治療患者（C 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移



[5.3.5.1-1 g_ip_log_BM_FC5_UPTOW25_EF1_ARMC_16NOV2022_42162を改変]

2.7.2.2.3.2.2.3 総 C5濃度

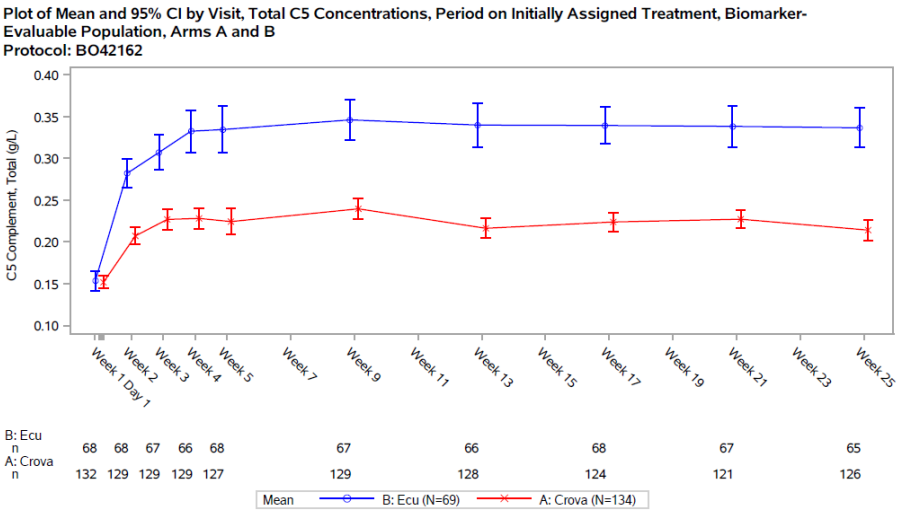
主要評価期間（Week 1～Week 25）における A 群及び B 群の総 C5濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.3.2.2.3-1 に，B 群の本剤投与切替え後における総 C5濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.3.2.2.3-2に，C 群における総 C5濃度の中央値及び個別推移を図 2.7.2.2.3.2.2.3-3に示した。

A 群及び B 群のベースライン時における総 C5濃度の平均値はいずれの群も0.15 g/L（95% CI:0.14～0.16 g/L）であった。Week 4の A 群及び B 群の平均総 C5濃度は，それぞれ0.23 g/L（95% CI:0.22～0.24 g/L），0.33 g/L（95% CI:0.31～0.36 g/L）に上昇し，両群，本剤投与4週目までに定常状態に達した。B 群と比較して本剤投与後の A 群の総 C5濃度の平均値が低かったことは，SMART-Ig®によるクロバリマブのエンドソームにおけるリサイクリング機構により，クロバリマブが血液中で再度 C5と結合してエンドソーム内で C5を解離させるためと考えられた。

B群の本剤投与切替え直前のベースライン時の平均総C5濃度は，0.33 g/L（95% CI:0.31～0.36 g/L）であった。本剤投与開始後，総 C5濃度は低下し，本剤初回投与後4週目までに定常状態に達し，Week 4の平均総 C5濃度は，0.22 g/L（95% CI:0.19～0.24 g/L）であった。

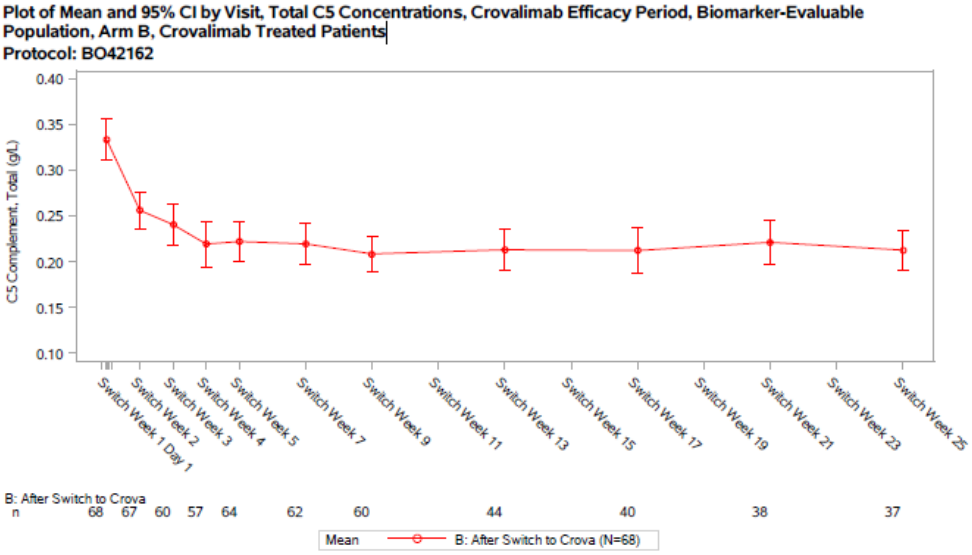
C 群の18歳未満の未治療患者におけるベースライン時の総 C5濃度は，0.11 g/L～0.27 g/L であり，本剤投与開始後，総 C5濃度はわずかに上昇し，0.17～0.38 g/L の範囲で推移した。18歳未満の患者における総 C5濃度は本試験で観察された成人の濃度と同程度であった。

図 2.7.2.2.3.2.2.3-1 BO42162試験の A 群及び B 群における総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



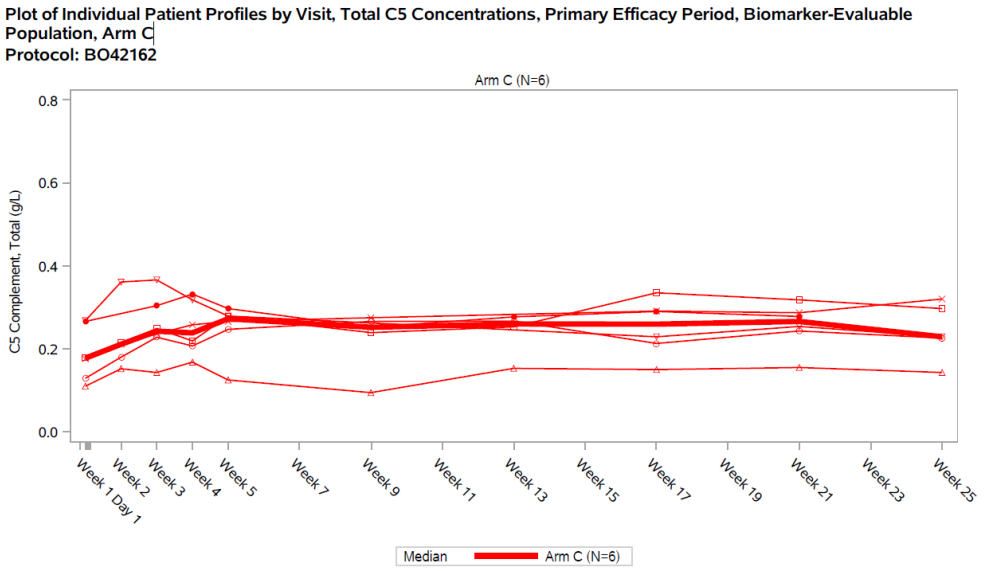
[5.3.5.1-1 Figure 14を改変]

図 2.7.2.2.3.2.2.3-2 BO42162試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.1-1 Figure 28を改変]

図 2.7.2.2.3.2.2.3-3　BO42162試験の18歳未満の未治療患者における総 C5濃度の中央値及び個別推移



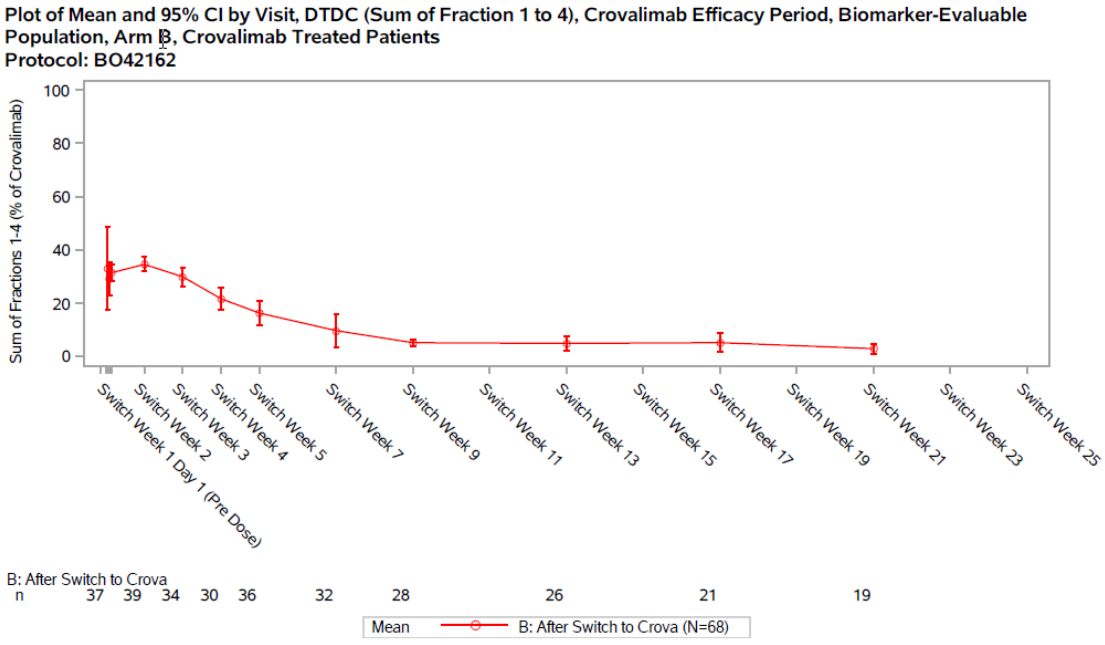
[5.3.5.1-1 Figure 41を改変]

2.7.2.2.3.2.3　DTDC

B 群に割り付けられエクリズマブ投与から本剤投与に切り替えたすべての患者において，DTDC が検出された。B 群の本剤に切替え後の大きな DTDC（フラクション1～4，表 2.7.2.2.3.1.3-1参照）の平均形成割合の推移を図 2.7.2.2.3.2.3-1に示した。

B 群の本剤切替え後，大きな DTDC は Week 9までに消失することが示された。

図 2.7.2.2.3.2.3-1　BO42162試験の B 群の本剤への切替え後における大きな DTDC の形成割合の推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.1-1 Figure 32を改変]

2.7.2.2.3.2.4 免疫原性

BO42162試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況を表 2.7.2.2.3.2.4-1に示す。補体阻害剤未治療患者（A 群及び C 群）のベースライン時に139例中6例（4.3%），B 群の本剤切替え直前では，65例中29例（44.6%）で ADA 発現が認められた。切替え患者におけるベースライン時の ADA 陽性割合が高かった背景は，エクリズマブ又はラブリズマブとの複合体による ADA 測定への干渉が考えられた。BO42162試験では未治療患者から採取したベースライン時の検体よりカットポイントを設定したため，B 群の切替え直前で ADA 陽性割合（44.6%）は高かった。一方，後述するが，BO42161試験では，切替え患者から採取したベースライン時の検体よりカットポイントを設定した結果，切替え患者におけるベースライン時の ADA 陽性割合は0.9%と未治療患者検体でカットポイントを設定した場合よりも低かった。

本剤投与後に ADA 発現した患者は補体阻害剤未治療患者及び切替え患者でそれぞれ140例中42例（30.0%），67例中23例（34.3%）であった。

未治療患者及び切替え患者において，本剤投与後に ADA 発現が誘発された患者は，それぞれ42例中40例，23例中16例であり，そのうち一過性の ADA 発現はそれぞれ40例中7例，16例中1例であり，持続性の ADA 発現はそれぞれ40例中33例，16例中15例であった。ま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 ADA 発現が増強した未治療患者及び切替え患者はそれぞれ2例，7例であった。

中和抗体の結果について，ADA 陽性の未治療患者42例中19例及び切替え患者23例中12例で取得し，未治療患者の19例中2例で中和抗体が発現した。切替え患者12例で中和抗体を発現した患者はいなかった。本剤投与後 ADA が発現した残りの未治療患者23例及び切替え患者11例から採取した検体の中和抗体分析は現在実施中である。

表 2.7.2.2.3.2.4-1 BO42162試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況

	BO42162 A 群及び C 群 N = 140	BO42162 B 群 （本剤切替え後） N = 67
Baseline		
Baseline evaluable patients	139	65
No. of patients with a Positive Sample at Baseline	6 (4.3%)	29 (44.6%)
No. of patients with no Positive Samples at Baseline	133 (95.7%)	36 (55.4%)
Post-Baseline		
Post-baseline evaluable patients	140	67
No. of Patients with Treatment-emergent ADAs	42 (30.0%)	23 (34.3%)
Treatment-induced ADA	40	16
Transient	7	1
Persistent	33	15
Treatment-enhanced ADA	2	7
Neutralizing Antibody+	2	0
Neutralizing Antibody-	17	12
Neutralizing Antibody missing	23	11
No. of Patients with no Treatment-emergent ADAs	98 (70.0%)	44 (65.7%)
Patients Negative for ADA	94	22
Treatment-unaffected[c]	4	22

免疫原性解析対象集団は，少なくとも1回 ADA 評価されたすべての患者を対象とした。

[5.3.5.3-3 Table 7を改変]

2.7.2.2.3.3 BO42161試験

本項では，補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とし，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することを目的としたランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同第 III 相試験である BO42161試験について記載する。本試験は，承認用法・用量（900 mg を2週に1回 IV 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乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値の上限（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：45例］及び B 群［エクリズマブ群：44例］）及び非ランダム化群（C 群）の2つのパートからなる。C 群は，登録時点

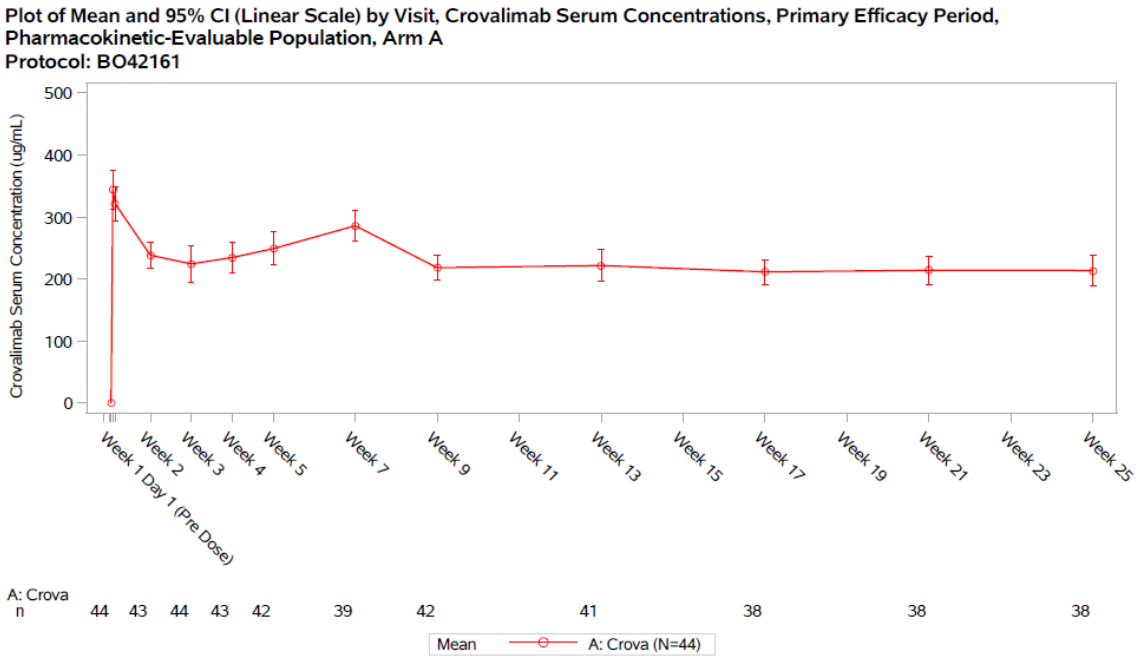
でエクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者（1例），ラブリズマブによる治療を受けていた患者（21例，年齢は問わず），PNH に対する承認用量より高い用量（1回当たり900 mg を超える，及び／又は Q2W より高い頻度での IV 投与）でエクリズマブによる治療を受けていた患者（10例，年齢は問わず），又は既知の C5遺伝子多型が確認されており，エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良の溶血を有する患者（6例，年齢は問わず）で構成される。

本剤の用法・用量は BO42162試験同様，表 2.7.2.2.3.2-1に示したとおりである。

2.7.2.2.3.3.1　薬物動態

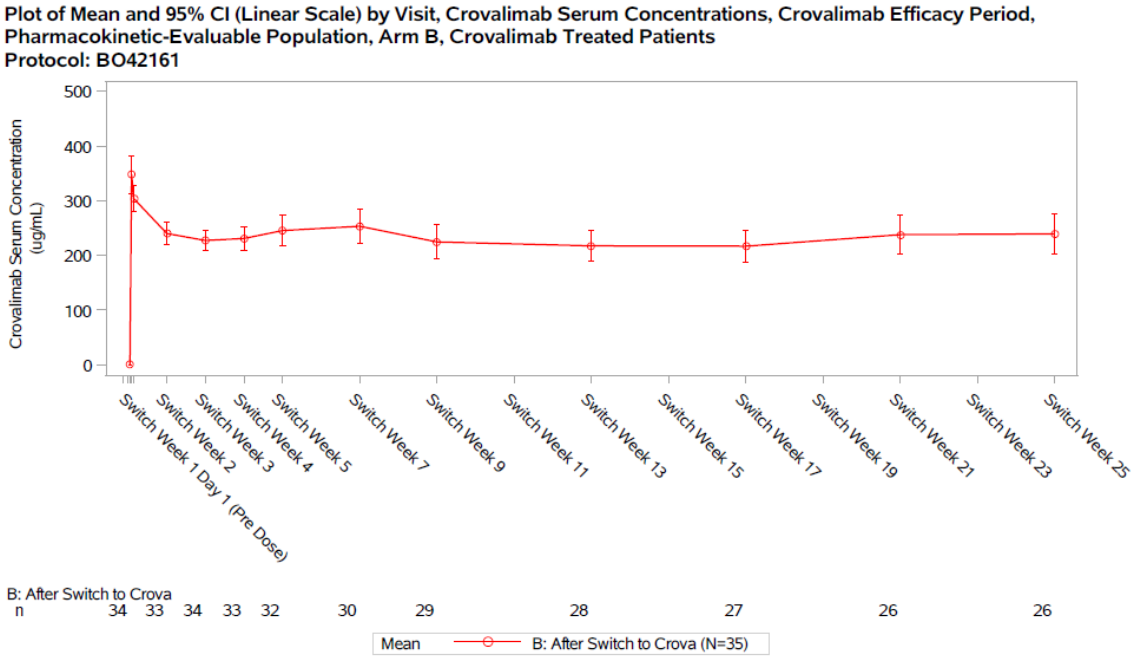
A 群及び B 群（エクリズマブから本剤に切替え後）の平均血清中クロバリマブ濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.3.3.1-1及び図 2.7.2.2.3.3.1-2に示した。また，C 群の個別血清中クロバリマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.3.1-3に示した。PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.3.1-1に示した。A 群の Week 9及び Week 25時点の血清中クロバリマブ濃度の平均値（標準偏差）はそれぞれ，218（65.3）μg/mL 及び214（73.1）μg/mL であったことから Week 9までに定常状態に達し，Week 25まで安定することが示された。B 群の本剤切替え後 Week 9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，225（81.5）μg/mL 及び239（90.1）μg/mL であり，Week 9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。C 群において，ラブリズマブによる治療を受けていた患者の21例中17例（81%），PNH に対する承認用量より高い用量でエクリズマブによる治療を受けていた患者の全例（100%）及び C5遺伝子多型を有する患者の6例中5例（83%）で約100 μg/mL を上回っていた。Week 9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。

図 2.7.2.2.3.3.1-1　BO42161試験の 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）



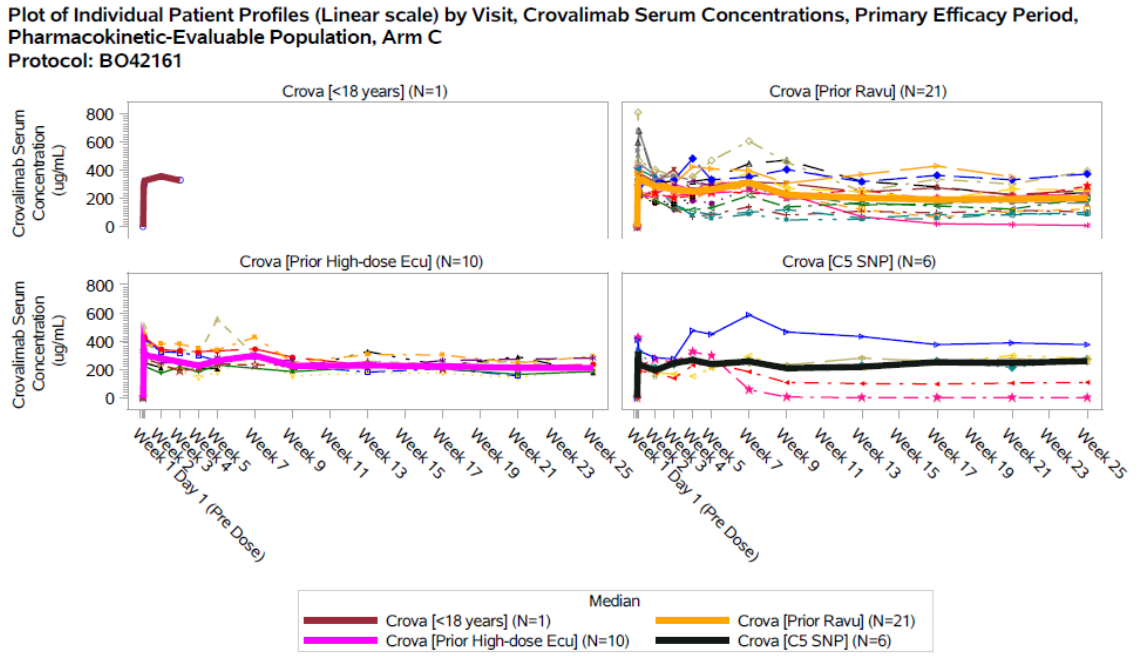
[5.3.5.1-2 Figure 7を改変]

図 2.7.2.2.3.3.1-2　BO42161試験の B 群における本剤投与に切り替え後の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 20を改変]

図 2.7.2.2.3.3.1-3　BO42161試験の C 群における血清中クロバリマブ濃度の中央値の推移及び個別推移



Crova [<18 years]：登録時点でエクリズマブによる治療を受けている18歳未満の患者，Crova [Prior Ravu]：登録時点で，ラブリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [Prior High-dose Ecu]：PNH に対する承認用量より高い用量（1回当たり900 mg を超える，及び／又は Q2W より高い頻度での投与）でエクリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [C5 SNP]：登録時点で既知の C5遺伝子多型が確認されており，エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良の溶血を有する患者（年齢は問わず）

[5.3.5.1-2 Figure 32を改変]

表 2.7.2.2.3.3.1-1　BO42161試験の各群における PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータ

	BO42161 A 群 N=44	B 群 N=35	C 群 N=38
$C_{max, ss}$（μg/mL）			
平均値（標準偏差）	269 (80.0)	281 (88.9)	275 (109)
中央値（最小値，最大値）	275 (84.9, 418)	269 (20.7, 441)	281 (66.5, 492)
$T_{max, ss}$（day）			
平均値（標準偏差）	8.63 (0.877)	8.74 (0.842)	8.42 (0.790)
中央値（最小値，最大値）	8.68 (7.00, 11.5)	8.74 (7.00, 10.7)	8.47 (6.54, 9.87)
$AUC_{\tau, ss}$（day•μg/mL）			
平均値（標準偏差）	6910 (2060)	7280 (2310)	7030 (2790)
中央値（最小値，最大値）	7130 (2080, 10700)	6970 (498, 11500)	7450 (1700, 12900)
$AUC_{28day, ss}$（day•μg/mL）			
平均値（標準偏差）	6910 (2060)	7280 (2310)	7030 (2790)
中央値（最小値，最大値）	7130 (2080, 10700)	6970 (498, 11500)	7450 (1700, 12900)
$C_{trough,ss}$（μg/mL）			
平均値（標準偏差）	213 (65.5)	227 (73.2)	214 (87.7)
中央値（最小値，最大値）	218 (58.2, 345)	222 (13.2, 360)	216 (50.6, 412)
$t_{1/2}$（days）			
平均値（標準偏差）	68.2 (35.4)	59.6 (16.7)	58.5 (22.3)
中央値（最小値，最大値）	57.1 (30.2, 184)	55.8 (27.8, 101)	56.1 (30.0, 131)

$AUC_{28day,ss}$：定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積，$C_{max,ss}$：定常状態における投与間隔中の最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{trough,ss}$：定常状態における血清中クロバリマブのトラフ濃度，$t_{1/2}$：終末相半減期，$T_{max,ss}$：定常状態における投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間

[5.3.3.5-2 Table 21を改変]

2.7.2.2.3.3.2　薬力学

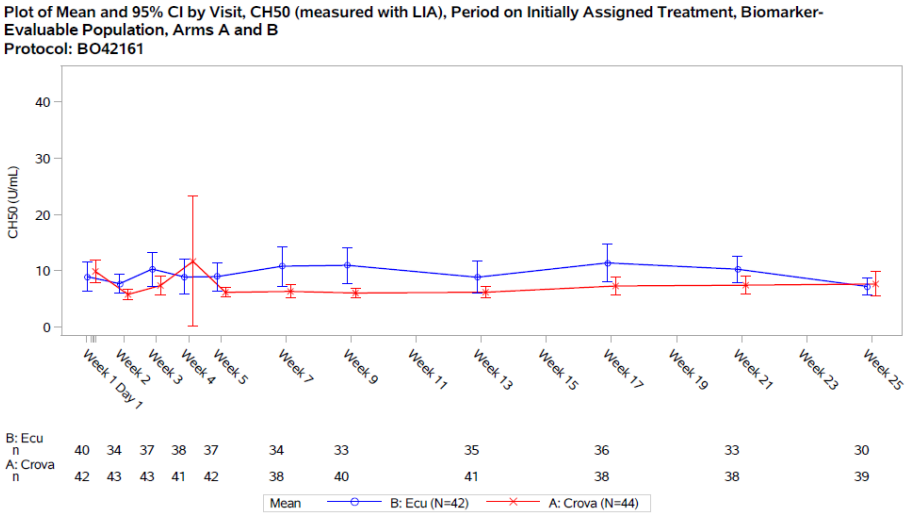
2.7.2.2.3.3.2.1　リポソーム免疫測定法を用いた補体活性（CH50）

主要評価期間（Week 1～Week 25）における A 群及び B 群の平均 CH50推移を図 2.7.2.2.3.3.2.1-1に，B 群の本剤投与切替え後の平均 CH50推移を図 2.7.2.2.3.3.2.1-2に，C 群における平均 CH50推移を図 2.7.2.2.3.3.2.1-3に示した。

A 群及び B 群のベースライン時における CH50の平均値はいずれの群においても定量下限（10 U/mL）付近であった。主要評価期間（Week 1～Week 25）において，両群ともに CH50は定量下限（10 U/mL）に近い又はそれ未満に維持され，本剤又はエクリズマブによる補体活性の阻害作用が示された。A 群の CH50の平均値は B 群よりも概ね低い値で，投与期間を通して持続した（図 2.7.2.2.3.3.2.1-1）。B 群の本剤投与切替え直前のベースライン時における CH50の平均値は，定量下限（10 U/mL）に近い又はそれ未満であった。本剤切替え後の本剤投与により，CH50の平均値は定量下限（10 U/mL）に近い値又はそれ未満に維持され，補体活性が完全に阻害されることが示された。この阻害作用は投与期間を通して持続した（図 2.7.2.2.3.3.2.1-2）。

C 群においては，エクリズマブ又はラブリズマブからの切替え後，CH50定量下限（10 U/mL）に近い又はそれ未満で維持され，阻害作用は投与期間を通して概ね持続したことから，補体活性を完全に阻害することが示された（図 2.7.2.2.3.3.2.1-3）。C5遺伝子多型を有する患者では，エクリズマブ又はラブリズマブに対する治療反応性を有さず，補体活性の阻害及び病態がコントロールされていないと想定されるため，ベースライン時の CH50の平均値は41.28 U/mL［95% CI:27.74～54.83 g/L］と他のコホートと比較して高かった。本剤投与開始後，CH50の平均値は Week 2から定量下限（10 U/mL）に近い値又はそれ未満に低下した（図 2.7.2.2.3.3.2.1-3）。

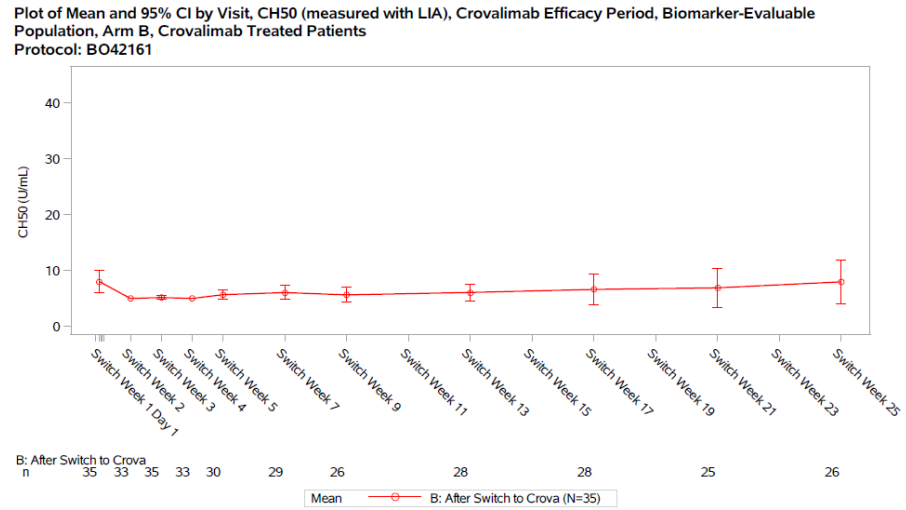
図 2.7.2.2.3.3.2.1-1 BO42161試験の A 群及び B 群における CH50の推移（平均値及び95%信頼区間）



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。

[5.3.5.1-2 Figure 10を改変]

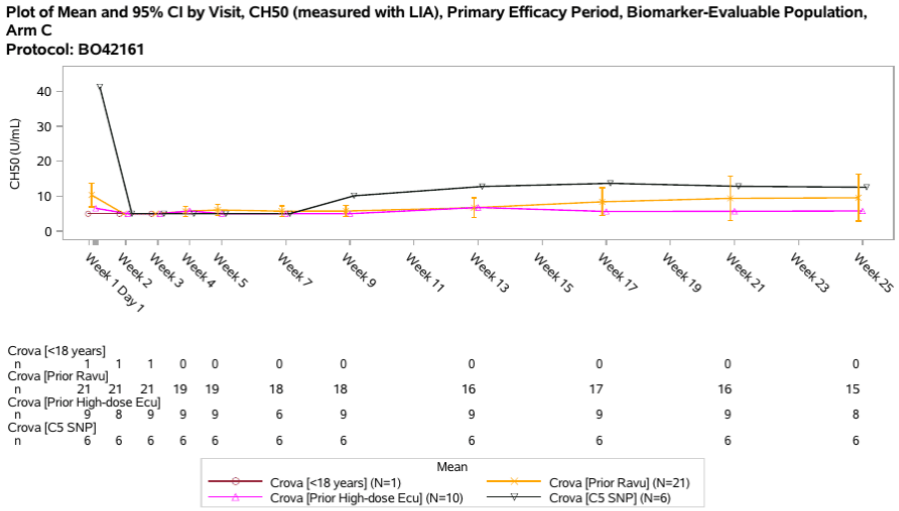
図 2.7.2.2.3.3.2.1-2 BO42161試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の CH50の推移（平均値及び95%信頼区間）



定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。

[5.3.5.1-2 Figure 23を改変]

図 2.7.2.2.3.3.2.1-3 BO42161試験の C 群における CH50の推移（平均値及び95%信頼区間）



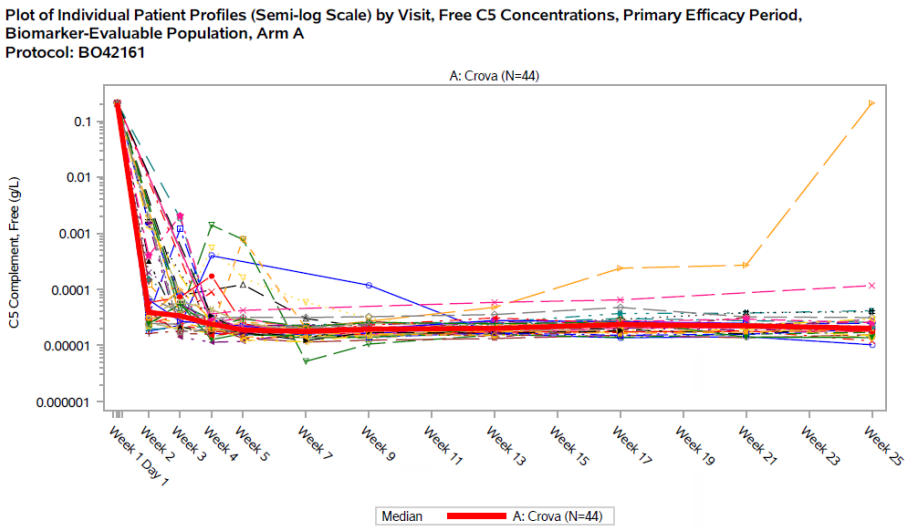
定量下限は10 U/mL であり，10 U/mL 未満は5.0 U/mL として取り扱った。なお，95%信頼区間は各群10例以上の時点において示した。
Crova [<18 years]：登録時点でエクリズマブによる治療を受けている18歳未満の患者，Crova [Prior Ravu]：登録時点で，ラブリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [Prior High-dose Ecu]：PNH に対する承認用量より高い用量（1回当たり900 mg を超える，及び／又は Q2W より高い頻度での投与）でエクリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [C5 SNP]：登録時点で既知の C5遺伝子多型が確認されており，エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良の溶血を有する患者（年齢は問わず）
[5.3.5.1-2 Figure 35を改変]

2.7.2.2.3.3.2.2 遊離型 C5濃度

A 群，本剤投与切替え後の B 群及び C 群の平均遊離型 C5濃度推移を図 2.7.2.2.3.3.2.2-1，図 2.7.2.2.3.3.2.2-2及び図 2.7.2.2.3.3.2.2-3に示した。遊離型 C5濃度の測定法はエクリズマブでなくクロバリマブ非結合の C5を検出しており，切替え患者の本剤投与前の検体においては，遊離型 C5濃度は総 C5濃度相当として検出されると考えられ，A 群，B 群の本剤切替え直前，C 群のベースライン時における遊離型 C5濃度は，多くの患者において定量上限以上を示した。図 2.7.2.2.3.3.2.2-1，図 2.7.2.2.3.3.2.2-2及び図 2.7.2.2.3.3.2.2-3では，定量上限以上を示した患者の遊離型 C5濃度は [redacted] g/L として補完した。

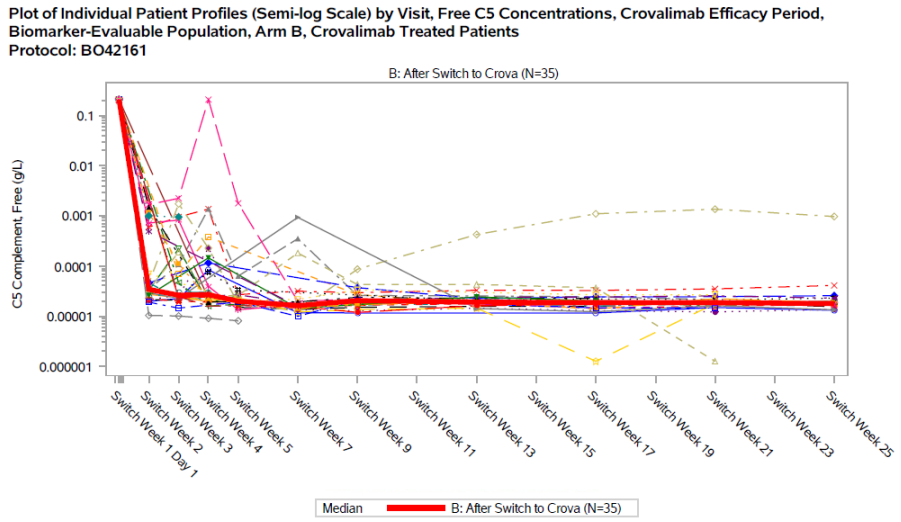
いずれの群も本剤投与後の Week 2までに遊離型 C5濃度の中央値は0.0001 g/L 未満に速やかに低下した。評価期間（A 群，C 群：本剤初回投与後25週まで，B 群：エクリズマブ投与からの切替え後本剤初回投与後25週まで）を通して，遊離型 C5濃度の平均値は概ね低値（< 0.0001 g/L）を維持した。このことから，投与期間中は，補体活性が完全に阻害されると考えられた。

図 2.7.2.2.3.3.2.2-1 BO42161試験の A 群における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移



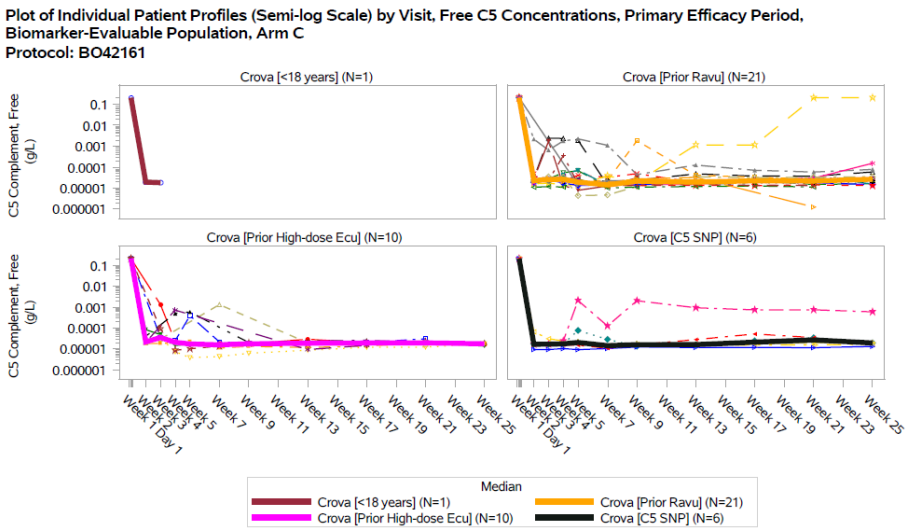
[5.3.5.1-2 g_ip_log_BM_FC5_UPTOW25_EF1_ARMA_16NOV2022_42161を改変]

図 2.7.2.2.3.3.2.2-2 BO42161試験のエクリズマブから本剤に切り替えた患者（B 群）における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移



[5.3.5.1-2 g_ip_log_BM_FC5_UPTOW25B_EF2_ARMB_ALL2_16NOV2022_42161を改変]

図 2.7.2.2.3.3.2.2-3 BO42161試験の C 群における遊離型 C5濃度の中央値の推移及び個別推移



Crova [<18 years]：登録時点でエクリズマブによる治療を受けている18歳未満の患者，Crova [Prior Ravu]：登録時点で，ラブリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [Prior High-dose Ecu]：PNH に対する承認用量より高い用量（1回当たり900 mg を超える，及び／又は Q2W より高い頻度での投与）でエクリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [C5 SNP]：登録時点で既知の C5遺伝子多型が確認されており，エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良の溶血を有する患者（年齢は問わず）

[5.3.5.1-2 g_ip_log_BM_FC5_UPTOW25_EF1_ARMCEF_16NOV2022_42161を改変]

2.7.2.2.3.3.2.3 総 C5濃度

主要評価期間（Week 1～Week 25）における A 群及び B 群の総 C5濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.3.3.2.3-1に，B 群の本剤投与切替え後における総 C5濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.3.3.2.3-2に，C 群における総 C5濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.3.3.2.3-3に示した。

A 群及び B 群のベースライン時における総 C5濃度の平均値はそれぞれ0.30 g/L（95% CI:0.28～0.32 g/L）及び0.28 g/L（95% CI:0.26～0.30 g/L）であった。A 群は Week 4までに定常状態に達し，Week 4の A 群の平均総 C5濃度は，それぞれ0.18（95% CI:0.16～0.20 g/L）であった。なお，B 群の総 C5濃度は主要評価期間中，ベースラインと同程度の濃度で安定していた。

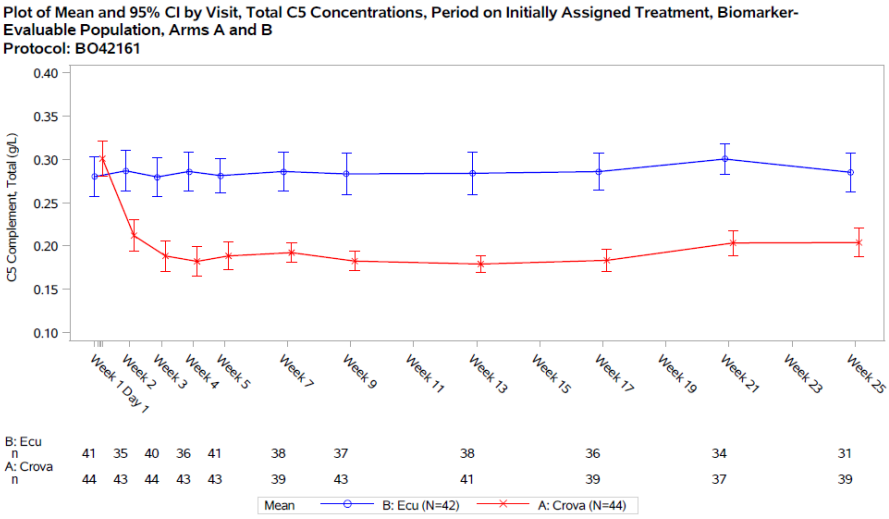
B 群の本剤投与切替え直前のベースライン時の平均総 C5濃度は，0.28 g/L（95% CI:0.26～0.30 g/L）であった。本剤投与開始後，総 C5濃度は低下し，本剤初回投与後の Week 4までに定常状態に達し，Week 4の平均総 C5濃度は，0.19 g/L（95% CI:0.17～0.22 g/L）であった。

ラブリズマブによる治療を受けていた患者及び高用量エクリズマブによる治療を受けていた患者の総 C5濃度は，それぞれ，ベースライン時の平均値である0.36 g/L（95% CI:0.32～0.40 g/L）及び0.26 g/L（95% CI:0.24～0.29 g/L）であった。いずれの患者も本剤投与後，総 C5濃度は低下し，ラブリズマブによる治療を受けていた患者は切替え後 Week 17（0.18 g/L［95% CI:0.15～0.22 g/L］）に，高用量エクリズマブによる治療を受けていた患者は切替え後 Week 4（0.18 g/L［95% CI:0.13～0.23 g/L］）にて定常状態となった。

C5遺伝子多型を有する患者におけるベースライン時の総 C5濃度の平均値は0.15 g/L（95% CI:0.10～0.19 g/L）であり，本剤投与開始時点でエクリズマブあるいはラブリズマブを投与していた他のコホートと比較して低かった。本剤投与開始後，総 C5濃度はわずかに増加し，平均値として，0.15～0.20 g/L の間で推移した。

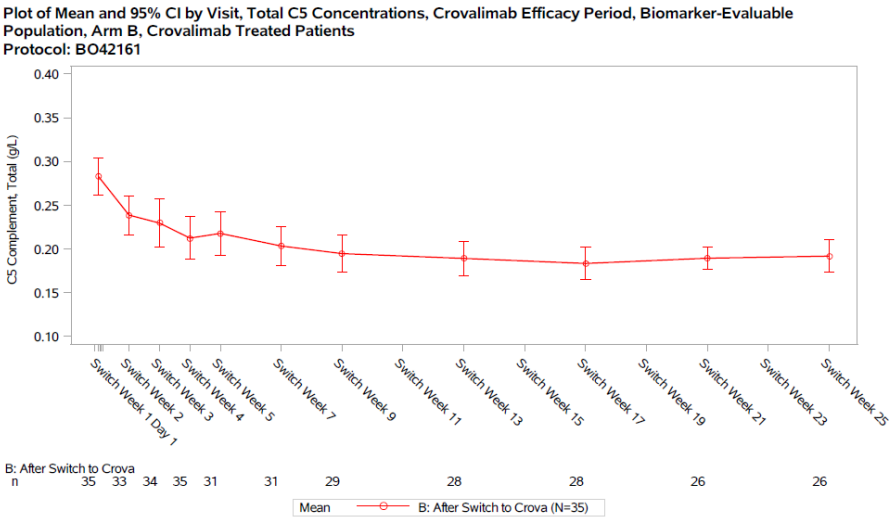
18歳未満の患者は1例の Week 3までの評価であるが，本剤投与後，ベースライン時の総 C5濃度0.20 g/L から0.15 g/L（Week 3）まで低下した。

図 2.7.2.2.3.3.2.3-1 BO42161試験の A 群及び B 群における総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



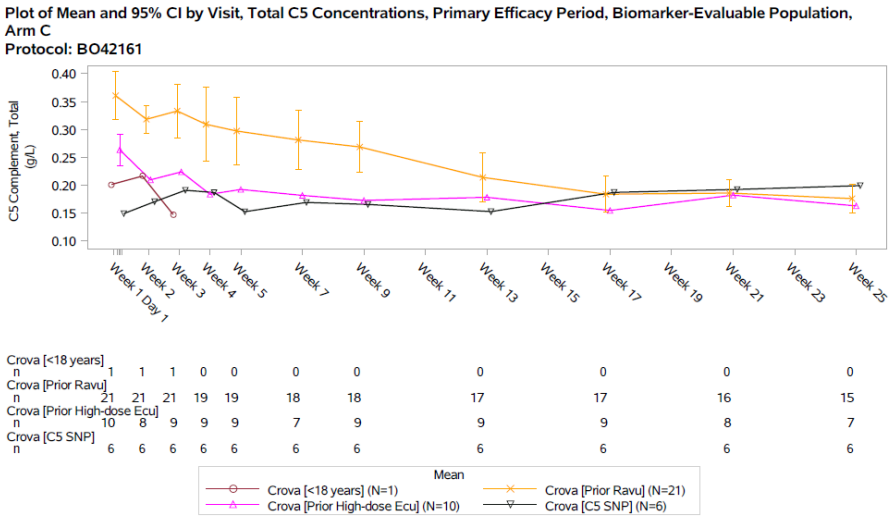
[5.3.5.1-2 Figure 9を改変]

図 2.7.2.2.3.3.2.3-2 BO42161試験の B 群に割り付けられエクリズマブから本剤に切り替えた患者における本剤切替え後の総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.1-2 Figure 22を改変]

図 2.7.2.2.3.3.2.3-3　BO42161試験における C 群の総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



Crova [<18 years]：登録時点でエクリズマブによる治療を受けている18歳未満の患者，Crova [Prior Ravu]：登録時点で，ラブリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [Prior High-dose Ecu]：PNH に対する承認用量より高い用量（1回当たり900 mg を超える，及び／又は Q2W より高い頻度での投与）でエクリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [C5 SNP]：登録時点で既知の C5遺伝子多型が確認されており，エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良の溶血を有する患者（年齢は問わず）

[5.3.5.1-2 Figure 34を改変]

2.7.2.2.3.3.3　DTDC

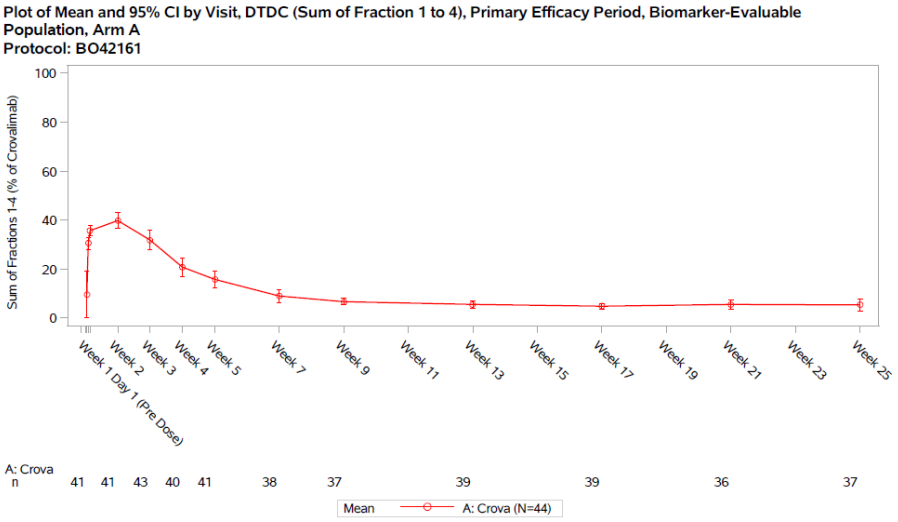
A 群，本剤投与切替え後の B 群及び C 群の大きな DTDC（フラクション1～4，表 2.7.2.2.3.1.3-1参照）の平均形成割合の推移を図 2.7.2.2.3.3.3-1，図 2.7.2.2.3.3.3-2及び図 2.7.2.2.3.3.3-3に示す。

A 群，本剤投与切替え後の B 群及び C 群の高用量エクリズマブによる治療を受けていた患者において，大きな DTDC の平均形成割合は本剤投与開始後に増加し，切替え後 Week 2でピークに達し，切替え後 Week 9にほぼ完全に消失することが示された。

ラブリズマブによる治療を受けていた患者では，大きな DTDC の平均形成割合は本剤投与開始後に増加し，切替え後 Week 2でピークに達し，長期間にわたり大きな DTDC が検出され，Week 21から減少したものの，Week 25においても検出された。

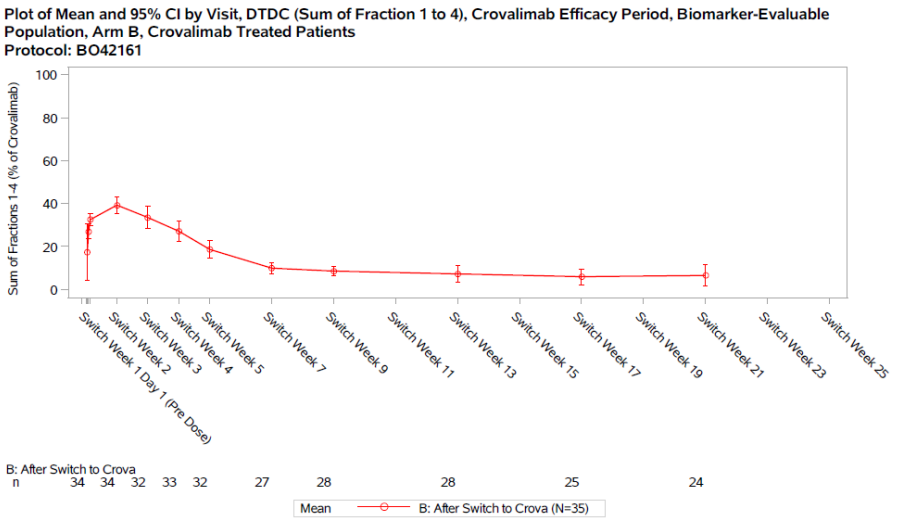
エクリズマブ又はラブリズマブからの切替えでない C5遺伝子多型を有する患者では，大きな DTDC は検出されなかった。18歳未満の患者においては，評価できるポイントがなかった。

図 2.7.2.2.3.3.3-1 BO42161試験の A 群における大きな DTDC の形成割合の推移（平均値及び95%信頼区間）



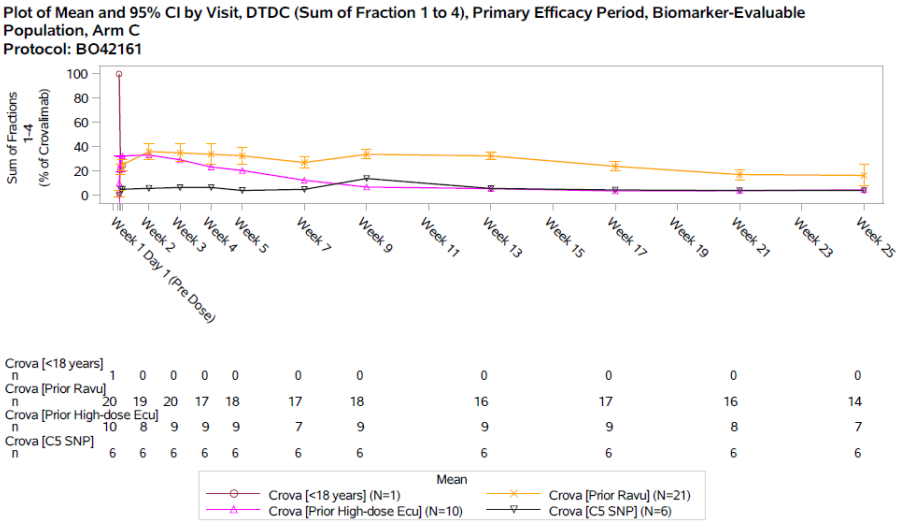
[5.3.5.1-2 Figure 14を改変]

図 2.7.2.2.3.3.3-2 BO42161試験の B 群の本剤への切替え後における大きな DTDC の形成割合の推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.1-2 Figure 26を改変]

図 2.7.2.2.3.3.3-3 BO42161試験の C 群における大きな DTDC の形成割合の推移
（平均値及び95%信頼区間）



Crova [<18 years]：登録時点でエクリズマブによる治療を受けている18歳未満の患者，Crova [Prior Ravu]：登録時点で，ラブリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [Prior High-dose Ecu]：PNH に対する承認用量より高い用量（1回当たり900 mg を超える，及び／又は Q2W より高い頻度での投与）でエクリズマブによる治療を受けている患者（年齢は問わず），Crova [C5 SNP]：登録時点で既知の C5遺伝子多型が確認されており，エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良の溶血を有する患者（年齢は問わず）

[5.3.5.1-2 Figure 36を改変]

2.7.2.2.3.3.4 免疫原性

BO42161試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況を表 2.7.2.2.3.3.4-1に示す。A 群では，ベースライン時に44例中1例（2.3%）に ADA 発現が認められた。本剤投与切替え後 B 群及び C 群では，ベースライン時に ADA は検出されなかった。本剤投与後に ADA が発現した患者は A 群で44例中6例（13.6%），本剤投与切替え後 B 群で35例中4例（11.4%），C 群においては，ラブリズマブによる治療を受けていた患者で21例中6例（28.6%），高用量エクリズマブによる治療を受けていた患者で10例中1例（10%），C5遺伝子多型を有する患者で6例中3例（50.0%）であった。C 群の18歳未満患者（Week 3まで）に ADA は検出されなかった。

本剤投与後 ADA 発現が見られた患者を分類すると，A 群において本剤投与後 ADA 発現が誘導された患者は6例中5例で，1例は一過性の ADA 発現を示し，4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 titer 値の上昇がみられ，本剤投与後に ADA 発現が増強した患者は6例中1例であった。本剤切替え後 B 群では，4例すべての患者において本剤投与後 ADA 発現が誘導され，4例中1例が一過性の ADA 発現を示し，3例は持続性の ADA 発現を示した。C 群では，本剤投与後 ADA 発現がみられたすべての患者において本剤投与後 ADA 発現が誘導され，持続的な ADA 発現を示した。

BO42161試験の本剤投与後 ADA が発現した患者から採取した検体の中和抗体分析は，現在実施中である。

表 2.7.2.2.3.3.4-1　BO42161試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況

	BO42161 A 群 N = 44	BO42161 B 群（本剤切替え後） N = 35	BO42161 C 群 18歳未満 N = 1	BO42161 C 群 ラブリズマブによる治療を受けていた患者 N = 21	BO42161 C 群 高用量エクリズマブによる治療を受けていた患者 N = 10	BO42161 C 群 C5遺伝子多型を有する患者 N = 6
Baseline						
Baseline evaluable patients	44	34	1	21	10	6
No. of patients with a Positive Sample at Baseline	1 (2.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
No. of patients with no Positive Samples at Baseline	43 (97.7%)	34 (100%)	1 (100%)	21 (100%)	10 (100%)	6 (100%)
Post-Baseline						
Post-baseline evaluable patients	44	35	1	21	10	6
No. of Patients with Treatment-emergent ADAs	6 (13.6%)	4 (11.4%)	0 (0.00%)	6 (28.6%)	1 (10.0%)	3 (50.0%)
Treatment-induced ADA	5	4	0	6	1	3
Transient	1	1	0	0	0	0
Persistent	4	3	0	6	1	3
Treatment-enhanced ADA	1	0	0	0	0	0
Neutralizing Antibody+	0	0	0	0	0	0
Neutralizing Antibody-	0	0	0	0	0	0
Neutralizing Antibody missing	6	4	0	6	1	3
No. of Patients with no Treatment-emergent ADAs	38 (86.4%)	31 (88.6%)	1 (100.0%)	15 (71.4%)	9 (90.0%)	3 (50.0%)
Patients Negative for ADA	38	31	1	15	9	3
Treatment-unaffected[c]	0	0	0	0	0	0

[5.3.5.1-2 Table 36，Table 48，Table 57を改変]

2.7.2.2.3.4　YO42311試験

本項では，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）を対象とし，本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価することを目的とし中国にて実施された単群多施設共同第 III 相試験である YO42311試験について記載する。

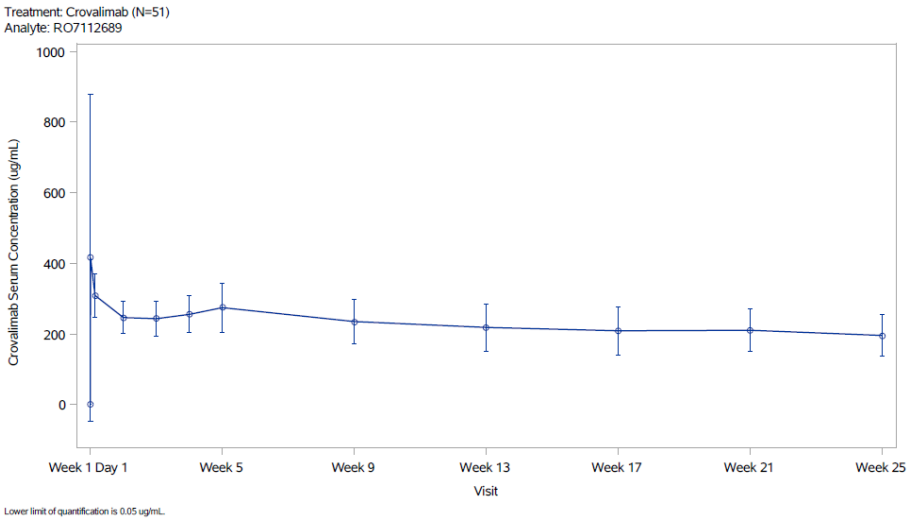
本試験に登録された患者は51例であり，50例の患者が24週間の主要投与期間を完了した。本剤の用法・用量は，BO42162試験，BO42161試験と同様，表 2.7.2.2.3.2-1に示したとおりである。

2.7.2.2.3.4.1　薬物動態

本剤投与後の平均血清中クロバリマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.4.1-1に示した。また，PPK 解析より算出した定常状態の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.4.1-1に示した。

初回負荷投与の静脈内投与終了時にピークに達し，本剤初回投与後の 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。

図 2.7.2.2.3.4.1-1　YO42311試験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）



[5.3.5.2-1 Figure 9を改変]

表 2.7.2.2.3.4.1-1　YO42311試験の PPK 解析より算出した定常状態における薬物動態パラメータ

	YO42311 N=51
$C_{max,\ ss}$（μg/mL）	
平均値（標準偏差）	279 (79.5)
中央値（最小値，最大値）	280 (81.5, 449)
$T_{max,\ ss}$（day）	
平均値（標準偏差）	7.78 (0.811)
中央値（最小値，最大値）	7.76 (5.71, 9.13)
$AUC_{\tau,\ ss}$（day•μg/mL）	
平均値（標準偏差）	7070 (2070)
中央値（最小値，最大値）	7120 (2040, 11300)
$AUC_{28day,\ ss}$（day•μg/mL）	
平均値（標準偏差）	7070 (2070)
中央値（最小値，最大値）	7120 (2040, 11300)
$C_{trough,ss}$（μg/mL）	
平均値（標準偏差）	214 (66.4)
中央値（最小値，最大値）	213 (55.2, 340)
$t_{1/2,\lambda}$（days）	
平均値（標準偏差）	70.3 (27.3)
中央値（最小値，最大値）	66.2 (28.1, 154)

$AUC_{28day,ss}$：定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積，$C_{max,ss}$：定常状態における投与間隔中の最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{trough,ss}$：定常状態における血清中クロバリマブのトラフ濃度，$t_{1/2,\lambda}$：終末相半減期，$T_{max,ss}$：定常状態における投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間

[5.3.3.5-2 Table 20を改変]

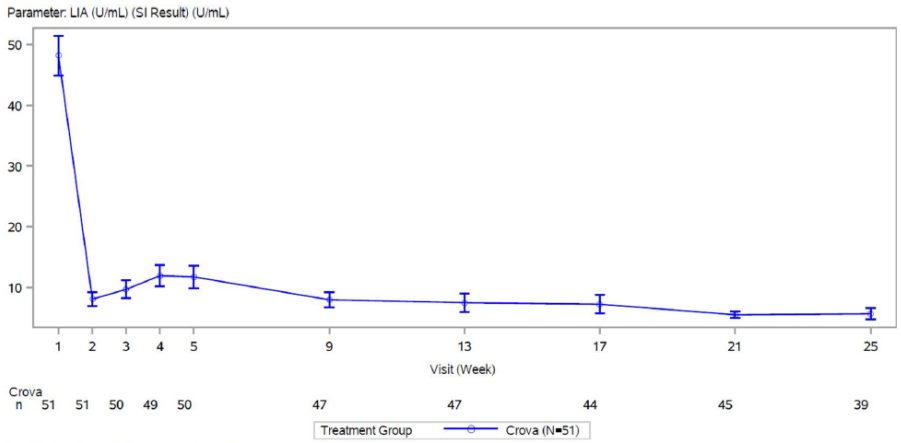
2.7.2.2.3.4.2　薬力学

2.7.2.2.3.4.2.1　リポソーム免疫測定法を用いた補体活性（CH50）

本剤投与後の主要評価期間（Week 1～Week 25）における平均 CH50推移を図 2.7.2.2.3.4.2.1-1 に示した。

ベースライン時の CH50の平均値（標準偏差）は48.17（11.71）U/mL であり，本剤投与後，定量下限値（10 U/mL）付近又はそれ未満に低下し，評価期間を通じて（Week 25まで）概ね持続した。

図 2.7.2.2.3.4.2.1-1 YO42311試験における CH50の推移
（平均値及び95%信頼区間）



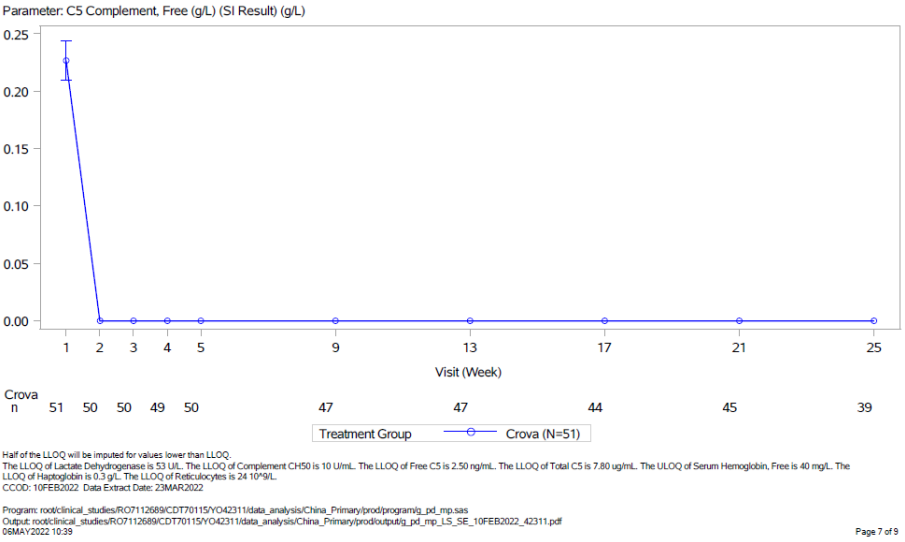
[5.3.5.2-1 Figure 15を改変]

2.7.2.2.3.4.2.2 遊離型 C5濃度

本剤投与後の主要評価期間（Week 1～Week 25）における平均遊離型 C5濃度推移を図 2.7.2.2.3.4.2.2-1に示した。

ベースライン時の遊離型 C5濃度の平均値（標準偏差）は0.227（0.062）g/L であり，本剤投与後，0.0001 g/L 未満に低下し，評価期間を通じて（Week 25まで）概ね持続した。

図 2.7.2.2.3.4.2.2-1 YO42311試験における遊離型 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



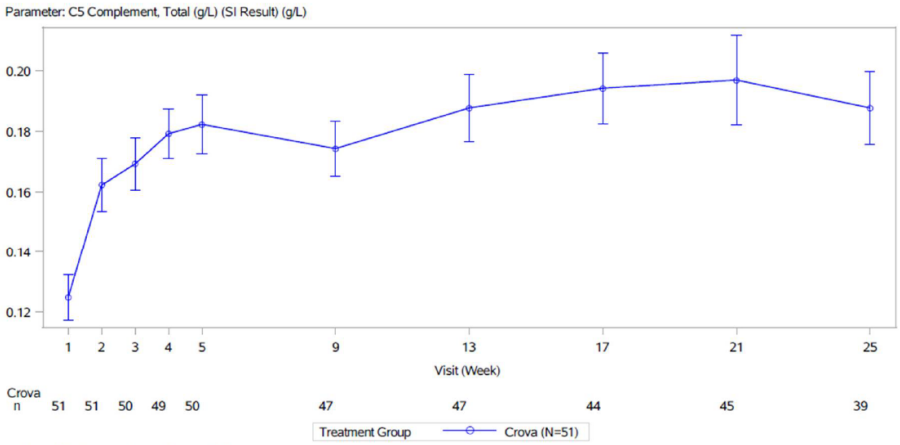
[5.3.5.2-1 Figure 13を改変]

2.7.2.2.3.4.2.3 総 C5濃度

本剤投与後の主要評価期間（Week 1～Week 25）における平均総 C5濃度推移を図 2.7.2.2.3.4.2.3-1に示した。

ベースライン時の総 C5濃度の平均値（標準偏差）は0.125（0.0268）g/L であり，本剤投与後，増加し，Week 4で定常状態に達し，0.161～0.197 g/L の範囲で推移した。

図 2.7.2.2.3.4.2.3-1 YO42311試験における総 C5濃度推移（平均値及び95%信頼区間）



[5.3.5.2-1 Figure 14を改変]

2.7.2.2.3.4.3 免疫原性

YO42311試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況を表 2.7.2.2.3.4.3-1に示す。

補体阻害剤未治療中国 PNH 患者のベースライン時に51例中1例（2.0%）で ADA 発現が認められた。本剤投与後に ADA 発現した患者は51例中16例（31.4%）であった。本剤投与後に ADA 発現した16例すべての患者において本剤投与後 ADA 発現が誘導され，16例中1例が一過性の ADA 発現を示し，15例は持続性の ADA 発現を示した。本剤投与後に ADA 発現した患者において中和抗体は検出されなかった。

表 2.7.2.2.3.4.3-1 YO42311試験における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況

	YO42311 N = 51
Baseline	
Baseline evaluable patients	51
No. of patients with a Positive Sample at Baseline	1 (2.0%)
No. of patients with no Positive Samples at Baseline	50 (98.0%)
Post-Baseline	
Post-baseline evaluable patients	51
No. of Patients with Treatment-emergent ADAs	16 (31.4%)
Treatment-induced ADA	16
Transient	1
Persistent	15
Treatment-enhanced ADA	0
Neutralizing Antibody+	0
Neutralizing Antibody-	16
No. of Patients with no Treatment-emergent ADAs	35 (68.6%)
Patients Negative for ADA	34
Treatment-unaffected[c]	1

[5.3.5.2-1 Table 32を改変]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態

2.7.2.3.1.1 PPK モデルの構築

本 PPK 解析は，以下の目的のため実施した。

- 非線形混合効果モデルを用いて，未治療及びエクリズマブ又はラブリズマブからの切替え PNH 患者におけるクロバリマブの PK プロファイルを記述すること

- 内因性要因（年齢，性別，体重，民族的要因，総 C5濃度，腎機能，肝機能等）及び外因性要因（エクリズマブ又はラブリズマブからの切り替えの有無），並びに ADA がクロバリマブの PK パラメータに及ぼす潜在的影響を探索し定量的に評価すること
- 副次的 PK パラメータ（定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積［$AUC_{\tau, ss}$］，$C_{trough, ss}$，総投与期間の C_{max} 及び $C_{max, ss}$）を推定すること

本 PPK 解析では，第 I/II 相試験（BP39144試験），第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）から得られた健康成人9例，未治療患者210例及び切替え患者211例で得られた計6115ポイントの血清中クロバリマブ濃度を用いて，PPK モデルを構築した。

2.7.2.3.1.2 PPK モデル

クロバリマブの薬物動態は，一次消失過程（クリアランス；CL）及び皮下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。切替え患者で認められた DTDC 形成による一過性のクリアランスの増加を説明するため，時間依存的に減少するクリアランス（CL_s）をモデルに追加した。また，比例誤差モデル及び等誤差モデルを組み合わせて残差変動を記述した。

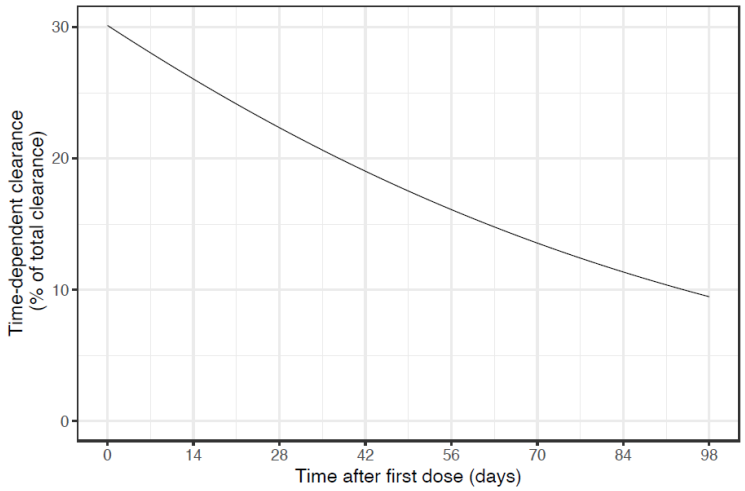
切替え患者における全体クリアランス（$CL+CL_s$）に対する CL_s の寄与割合の経時推移を図 2.7.2.3.1.2-1に，最終モデルにおける薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1に示した。最終モデルに含まれた共変量は以下のとおりであった。

- k_a（一次吸収速度定数）に対する年齢
- CL，CL_s，中心及び末梢コンパートメント間のクリアランス（Q），中心コンパートメントの分布容積（V_2）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_3）に対する体重
  （体重の共変量効果を説明するアロメトリー係数として，CL，CL_s 及び Q に固定パラメータとして0.75を組み込み，V_2及び V_3には推定パラメータとして0.684を組み込んだ）
- CL に対する ADA 発現の影響

これらの共変量が PK パラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3.1.2-2に示した。年齢，体重及び免疫原性の影響を調整した後，PK パラメータに統計学的に有意に影響を及ぼすその他の共変量は認められなかった。

構築された最終モデルよりシミュレーションした推奨用法・用量投与時の未治療及び切替え PNH 患者における予測 PK プロファイルを図 2.7.2.3.1.2-3に示した。

図 2.7.2.3.1.2-1 切替え患者における全体クリアランス（CL+CL_s）に対する CL_s の寄与割合の経時推移



[5.3.3.5-2 Figure 24を再掲]

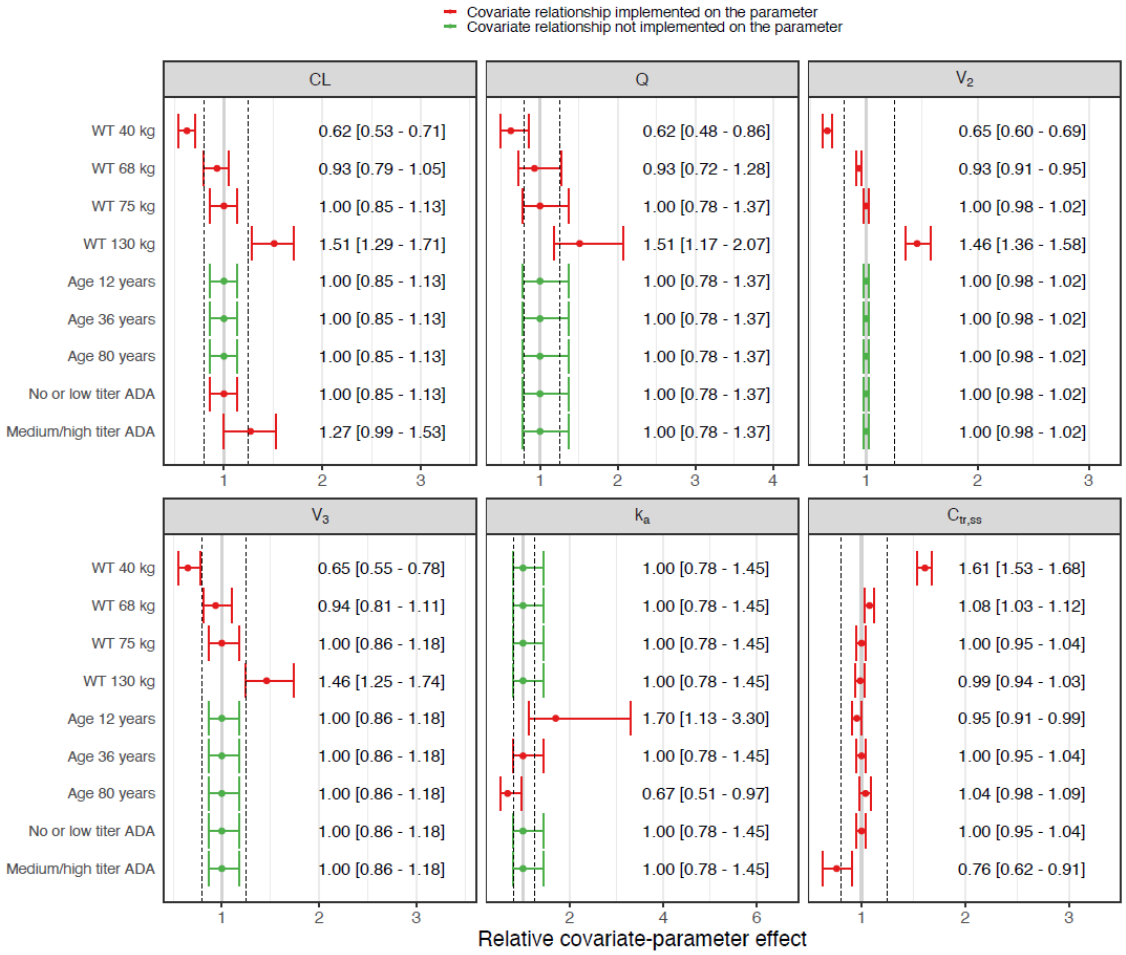
表 2.7.2.3.1.2-1 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ

	Unit	Value	RSE (%)	SHR (%)	CI 90%
Structural parameters					
CL	(L/day)	0.0791	6.70		0.0678 - 0.0872
CL_s	(L/day)	0.0341	17.6		0.0229 - 0.0422
K_d	(1/day)	0.0144	20.6		0.00865 - 0.0195
V_2	(L)	3.23	1.30		3.16 - 3.29
Q	(L/day)	0.168	12.4		0.138 - 0.221
V_3	(L)	2.32	7.17		2.02 - 2.67
k_a	(1/day)	0.126	13.0		0.105 - 0.176
F	(-)	0.830	7.72		0.696 - 0.920
Covariate relations					
WT on CL and Q	(-)	0.750	(FIX)		
WT on V_2 and V_3	(-)	0.684	8.07		0.599 - 0.781
ADA on CL	(-)	0.247	33.5		0.0999 - 0.443
Age on k_a	(-)	-0.459	26.5		-0.788 - -0.281
Interindividual variability					
IIV CL	(CV)	0.206	8.05	29.7	0.183 - 0.284
IIV V_2	(CV)	0.224	5.07	7.52	0.205 - 0.243
IIV k_a	(CV)	0.383	28.0	51.0	0.186 - 0.758
IIV F	(CV)	1.16	26.0	33.4	0.494 - 1.70
IIV V_3	(CV)	0.706	8.70	19.2	0.596 - 0.791
IIV Q	(CV)	0.584	16.6	34.7	0.339 - 0.765
Residual error					
Proportional RUV	(CV)	0.113	3.92	10.1	0.105 - 0.122
Additive RUV rich sampling	(SD)	1.01	23.4		0.259 - 1.41
Additive RUV sparse sampling	(SD)	14.4	10.9		11.7 - 17.0
IIV additive RUV	(CV)	0.787	11.4	43.5	0.640 - 0.950

ADA：抗クロバリマブ抗体，CI：信頼区間，CL：クリアランス，CL_s：切替え患者で認められた DTDC 形成による一過性の時間依存的に減少するクリアランス，CV：変動係数，F：バイオアベイラビリティ，IIV：個体間変動，k_a：一次吸収速度定数，K_d：指数関数的減衰定数（CL_s の一過性増加の持続時間に関わるパラメータ），Q：コンパートメント間クリアランス，RSE：相対標準誤差，RUV：残差変動，SD：標準偏差，SHR：シュリンケージ，V_2：中心コンパートメントの分布容積，V_3：末梢コンパートメントの分布容積，WT：体重

[5.3.3.5-2 Table 17を改変]

図 2.7.2.3.1.2-2　最終モデルの PK パラメータ（CL，Q，V_2，V_3，k_a 及び $C_{tr, ss}$）に及ぼす共変量の影響

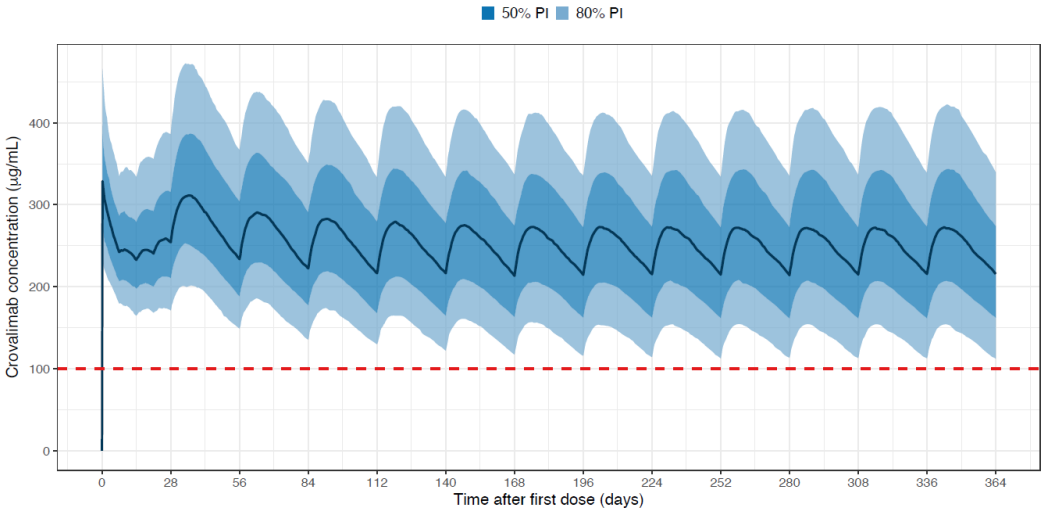


ADA：抗クロバリマブ抗体，CL：クリアランス，$C_{tr, ss}$：定常状態における血清中クロバリマブ濃度のトラフ濃度，k_a：一次吸収速度定数，Q：コンパートメント間クリアランス，V_2：中心コンパートメントの分布容積，V_3：末梢コンパートメントの分布容積，WT：体重
プロット及びエラーバーは，特定の体重，年齢又は ADA 力価における被験者の予測相対変化量の中央値及び95%信頼区間を示す。基準被験者（体重75 kg，年齢36歳, ADA 陰性あるいは ADA titer < 10^4）のパラメータにおける基準線を実線で，80%～125%範囲を点線で示した。なお，体重68 kg は，PK 解析集団における体重の中央値である。

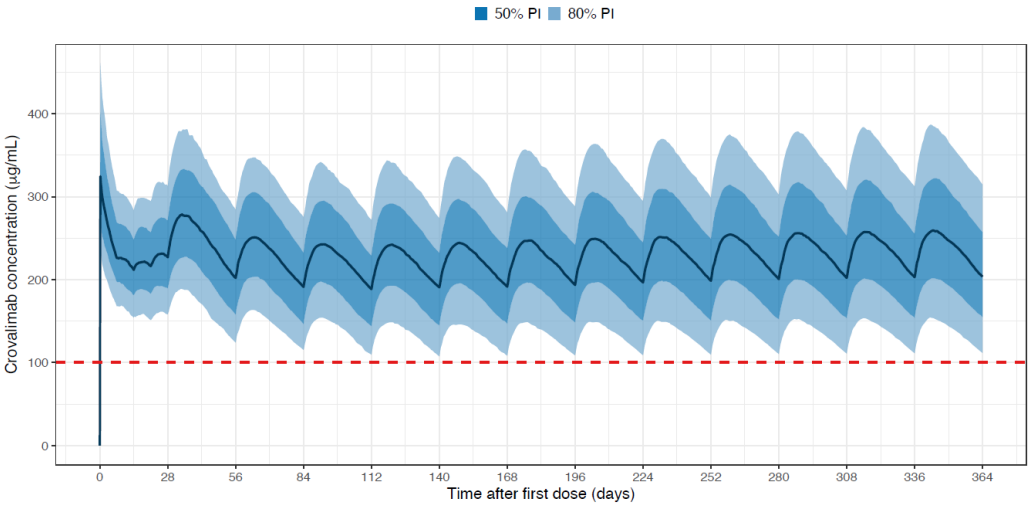
[5.3.3.5-2 Figure 25を再掲]

図 2.7.2.3.1.2-3　推奨用法・用量投与時の未治療及び切替え患者における予測 PK プロファイル

未治療患者：



切替え患者：



赤色破線は補体活性阻害の閾値100 μg/mL を示す。実線はシミュレーションした集団の中央値，薄い青色範囲は80%予測区間，濃い青色範囲は50%予測区間を示す。

[5.3.3.5-2 Figure 31及び Figure 32を再掲]

本 PPK 解析の結果，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。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0.0791 L/day（90% CI：0.0678～0.0872 L/day）と推定された。終末相半減期（$t_{1/2}$）の母集団平均値は53.1日（90% CI：47.7～58.6日）と推定された。$t_{1/2}$が長いことは，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。

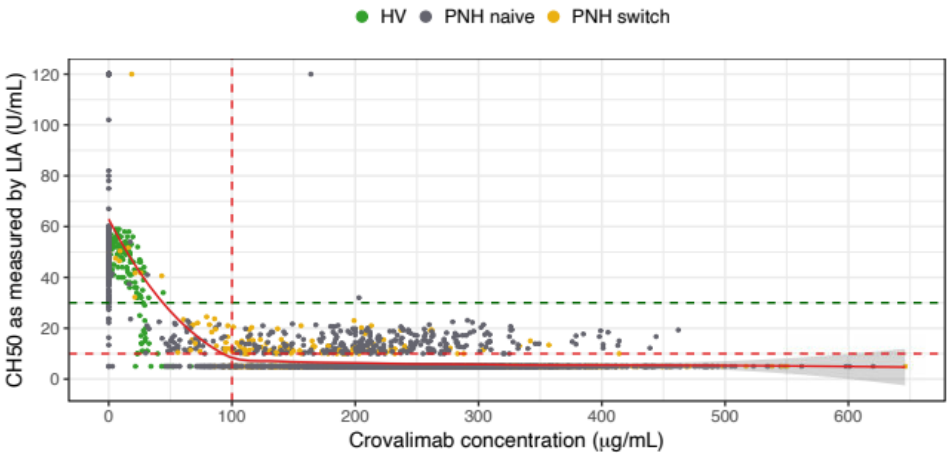
2.7.2.3.2 曝露量と薬力学の関係

第 I/II 相試験（BP39144試験），第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）で得られたデータに基づき，血清中クロバリマブ濃度と補体活性の PD マーカー（リポソーム免疫測定法を用いた補体活性 CH50及び遊離型 C5濃度）の関係を図 2.7.2.3.2-1及び図 2.7.2.3.2-2に示した。

血清中クロバリマブ濃度の減少（2時点以上連続して血清中クロバリマブ濃度が100 µg/mL 未満）及び LDH の上昇（ULN の2倍超）が認められたすべての PNH 患者で，CH50値が30 U/mL 超に，遊離型 C5濃度が0.0001 g/L 超に上昇したことから，CH50値及び遊離型 C5濃度において，補体活性を完全に阻害する閾値をそれぞれ30 U/mL 及び0.0001 g/L と設定した。なお，BP39144試験では異なる遊離型 C5測定法を使用したため，遊離型 C5濃度について，補体活性を完全に阻害する閾値を0.001 g/L と設定した。

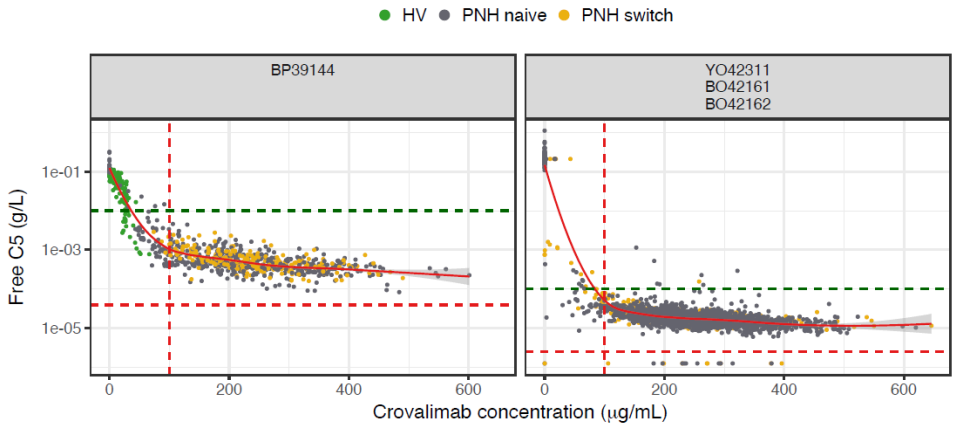
PK 及び PD データから濃度依存的な補体活性及び遊離型 C5濃度の阻害がみられ，概ねクロバリマブ濃度が約100 µg/mL を超えると補体活性が完全に阻害された。なお，BO42162試験の未治療患者において本剤投与群（A 群）の CH50の平均値はエクリズマブ投与群（B 群）よりも低い値で主要評価期間を通して持続した。また，BO42162試験の未治療患者及び切り替え患者では，投与開始後速やかに遊離型 C5濃度が0.0001 g/L 未満に抑制され，評価期間を通して維持された。BO42162試験の本剤あるいはエクリズマブを投与後の未治療患者の Week 4における総 C5濃度の平均値はそれぞれ0.23 g/L，0.33 g/L に上昇し，両群共に，Week 4までに定常状態に達した。総 C5濃度の上昇は，クロバリマブあるいはエクリズマブと結合した結合型 C5のクリアランスが，遊離型 C5のクリアランスより小さくなったことによるものと考えられた。

図 2.7.2.3.2-1 血清中クロバリマブ濃度とリポソーム免疫測定法を用いた補体活性の関係



C5：補体第5成分，CH50：補体価，HV：健康成人被験者，LIA：リポソーム免疫測定法，LLOQ：定量下限，LOESS：局所推定散布図平滑化，PNH：発作性夜間ヘモグロビン尿症
赤色曲線は LOESS 回帰であり，網掛け部分は，90% 信頼区間を示す。
赤色破線（水平）は LLOQ を示す。
緑色破線（水平）は補体活性の完全阻害を表す閾値を示す。
赤色破線（垂直）は，完全な C5阻害に至ると予想される血清中クロバリマブ濃度の閾値（100 µg/mL）を示す。
[5.3.3.5-3 Figure 14を再掲]

図 2.7.2.3.2-2　血清中クロバリマブ濃度と遊離型 C5濃度の関係



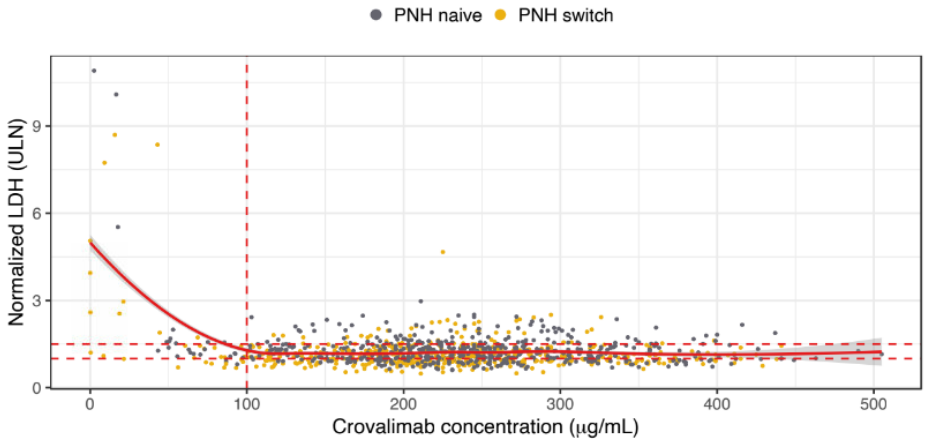
C5：補体第5成分，HV：健康成人被験者，LLOQ：定量下限，LOESS：局所推定散布図平滑化，PNH：発作性夜間ヘモグロビン尿症
BP39144試験では，それ以降の試験とは異なる遊離型 C5測定法を使用したため，LLOQ や補体活性の完全阻害を表す閾値が異なる。そのため，異なるパネルにて表示している。
赤色曲線は LOESS 回帰であり，網掛け部分は，90% 信頼区間を示す。
赤色破線（水平）は LLOQ を示す。
緑色破線（水平）は補体活性の完全阻害を表す閾値を示す。
赤色破線（垂直）は，完全な C5阻害に至ると予想される血清中クロバリマブ濃度の閾値（100 μg/mL）を示す。
[5.3.3.5-3 Figure 20を再掲]

2.7.2.3.3　曝露量と有効性の関係

健康成人を除く第 I/II 相試験（BP39144試験），第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）の患者から得られたデータを用いて，主要投与期間の定常状態（Week 10）における血清中クロバリマブ濃度と溶血のマーカーとされる LDH を ULN で標準化した値の関係を図 2.7.2.3.3-1に示す。

定常状態における血清中クロバリマブ濃度域では，標準化した LDH 値との間に曝露量-反応関係は認められず，約100 μg/mL を超える濃度では効果は一定であると考えられた。

図 2.7.2.3.3-1　定常状態（Week 10時点）における血清中クロバリマブ濃度と標準化した LDH 値との関係



C5：補体第5成分，LDH：乳酸脱水素酵素，LOESS：局所推定散布図平滑化，ULN：基準値上限
赤色曲線は LOESS 回帰曲線を，網掛け部分は90%信頼区間を示した。
赤色破線（水平）は ULN 及び1.5 × ULN を示した。
赤色破線（垂直）は，補体 C5の完全阻害が予想される血清中クロバリマブ濃度の閾値（100 μg/mL）を示す。
[5.3.3.5-3 Figure 32を再掲]

2.7.2.3.4 曝露量と安全性の関係

2.7.2.3.4.1 有害事象

PNH 患者における曝露量と安全性の解析では，クロバリマブに関連する重篤な有害事象（SAE），特に注目すべき有害事象（AESI），クロバリマブに関連する Grade 3以上の有害事象及び感染症の発現有無について，曝露量（本剤投与期間における C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）との関係性をロジスティック回帰分析により検討した。なお，BO42162試験，BO42161試験，YO42311試験及び BP39144試験の PNH 患者における有害事象の概要については，2.7.4.2.1.1項及び2.7.4.8.2項に示している。有害事象の重症度は，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，NCI CTCAE（v5）の重症度分類を使用した。NCI CTCAE に記載されていない有害事象は，治験実施計画書に記載された重症度分類（Grade 1～5）に従って重症度を評価した。なお，BP39144試験では NCI CTCAE に沿った有害事象の重症度分類はされておらず，治験実施計画書に記載された重症度分類（軽度，中等度，重度）に従って重症度を評価したため，BP39144試験の重度の有害事象を Grade 3以上の有害事象とした（表 2.7.2.3.4.1-1）。

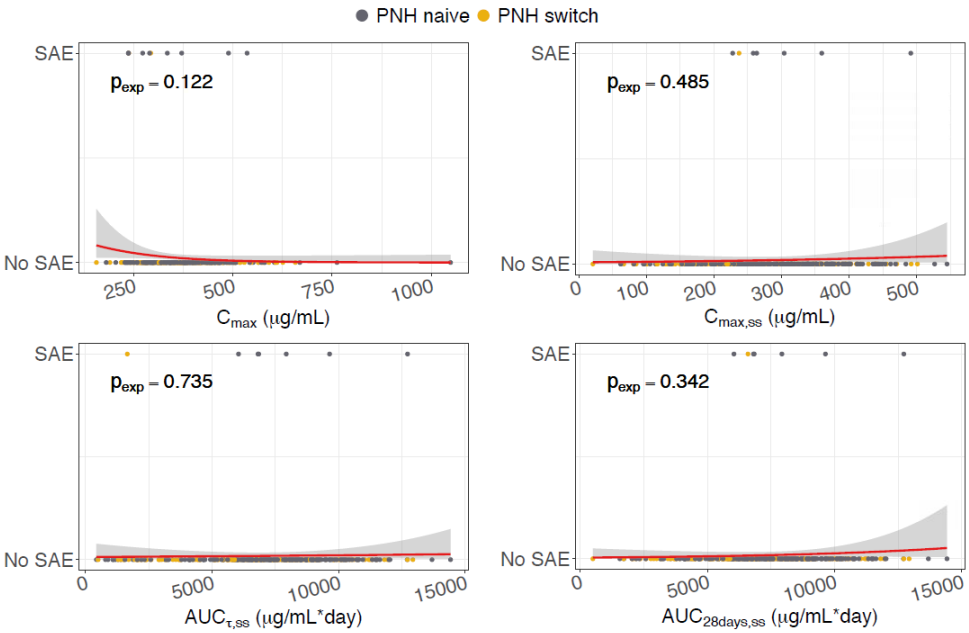
表 2.7.2.3.4.1-1 Grade 3以上の有害事象の重症度

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験	BP39144試験
Grade 3	重度
Grade 4	重度
Grade 5	重度

III 型過敏症反応は，切替え患者でのみ DTDC の産生に起因して発現すると考えられ，本解析のバイアスを回避するため，III 型過敏症に関連する有害事象については，クロバリマブに関連する SAE，AESI，クロバリマブに関連する Grade 3以上の有害事象から除外した。DTDC と III 型過敏症反応の発現との関連については，2.7.2.3.6.2項に示す。

感染症の発現を除き，クロバリマブに関連する SAE，AESI，クロバリマブに関連する Grade 3以上の有害事象とクロバリマブの曝露量との間に関連性は認められなかった（図 2.7.2.3.4.1-1，図 2.7.2.3.4.1-2，図 2.7.2.3.4.1-3，図 2.7.2.3.4.1-4）。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。

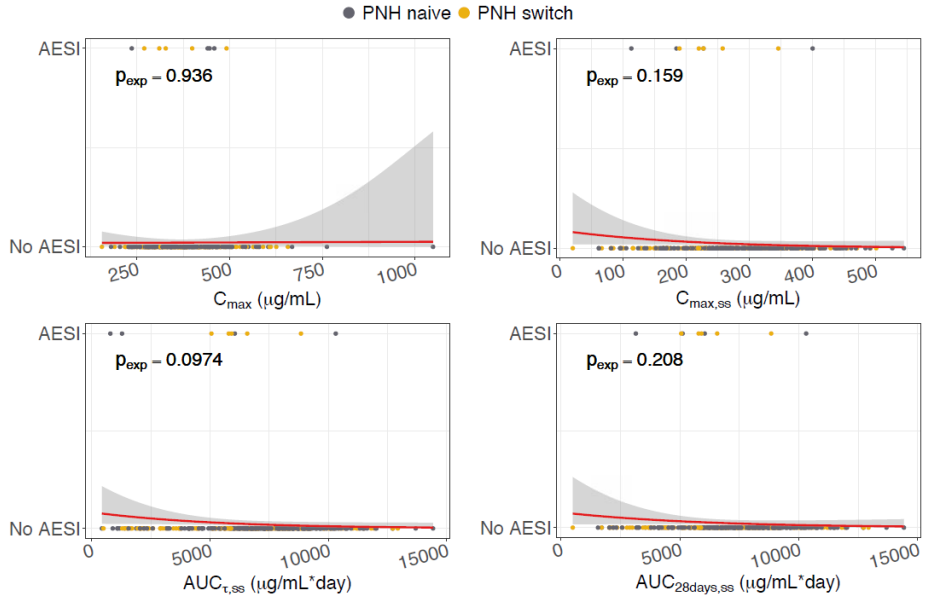
図 2.7.2.3.4.1-1　クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と SAE 発現有無の関係



$AUC_{28days,ss}$：定常状態における28日間の AUC，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔中の AUC，C_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中クロバリマブ濃度，SAE：重篤な有害事象
赤色曲線は，ロジスティック回帰モデルにより推定した確率を，網掛け部分は90%信頼区間を示す。P 値は各パネル内に示した。

[5.3.3.5-3 Figure 51を再掲]

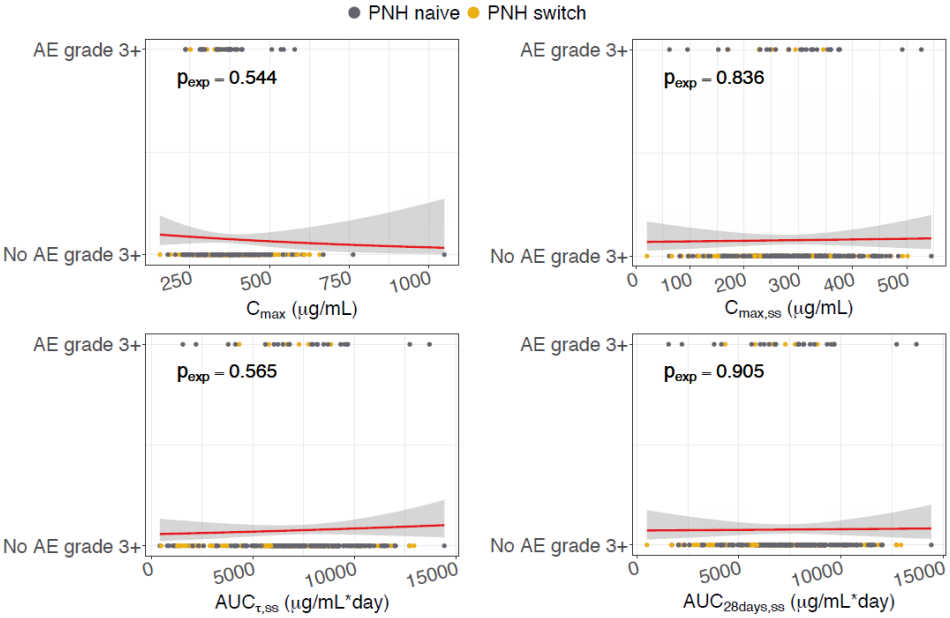
図 2.7.2.3.4.1-2　クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と AESI 発現有無の関係



AESI：特に注目すべき有害事象，$AUC_{28day,ss}$：定常状態における28日間の AUC，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔中の AUC，C_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中クロバリマブ濃度
赤色曲線は，ロジスティック回帰モデルにより推定した確率を，網掛け部分は90%信頼区間を示す。P 値は各パネル内に示した。

[5.3.3.5-3 Figure 52を再掲]

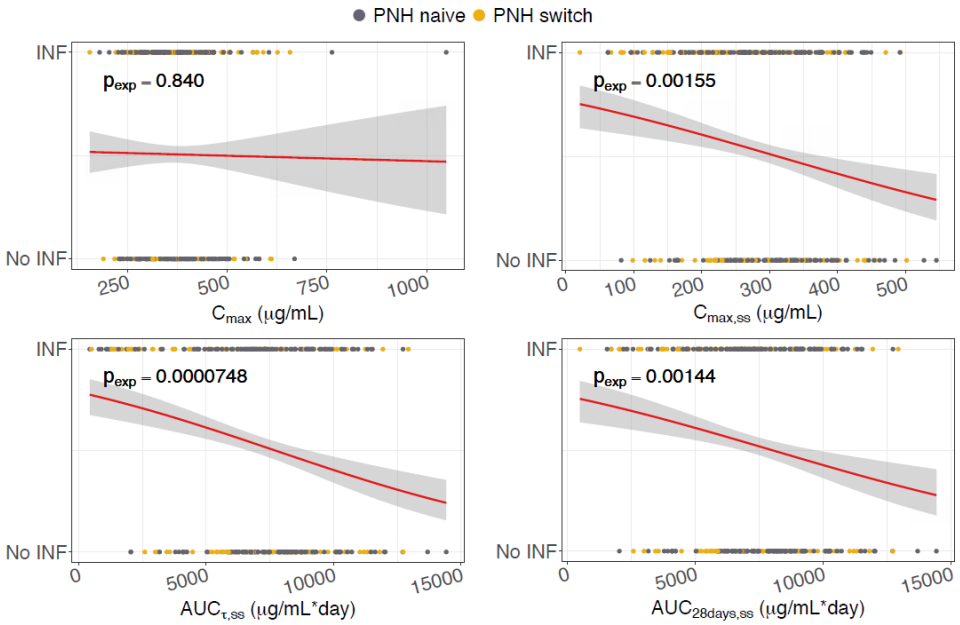
図 2.7.2.3.4.1-3　クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と Grade 3以上の有害事象発現有無の関係



AE grade 3+：グレード3以上の有害事象，$AUC_{28day,ss}$：定常状態における28日間の AUC，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔中の AUC，C_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中クロバリマブ濃度
赤色曲線は，ロジスティック回帰モデルにより推定した確率を，網掛け部分は90%信頼区間を示す。P 値は各パネル内に示した。

[5.3.3.5-3 Figure 53を再掲]

図 2.7.2.3.4.1-4　クロバリマブの曝露量（C_{max}, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{28day,ss}$）と感染症発現有無の関係



$AUC_{28day,ss}$：定常状態における28日間の AUC，$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔中の AUC，C_{max}：最高血清中クロバリマブ濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中クロバリマブ濃度，INF：感染症
赤色曲線はロジスティック回帰モデルにより推定した確率を，網掛け部分は90%信頼区間を示す。P 値は各パネル内に示した。

[5.3.3.5-3 Figure 54を再掲]

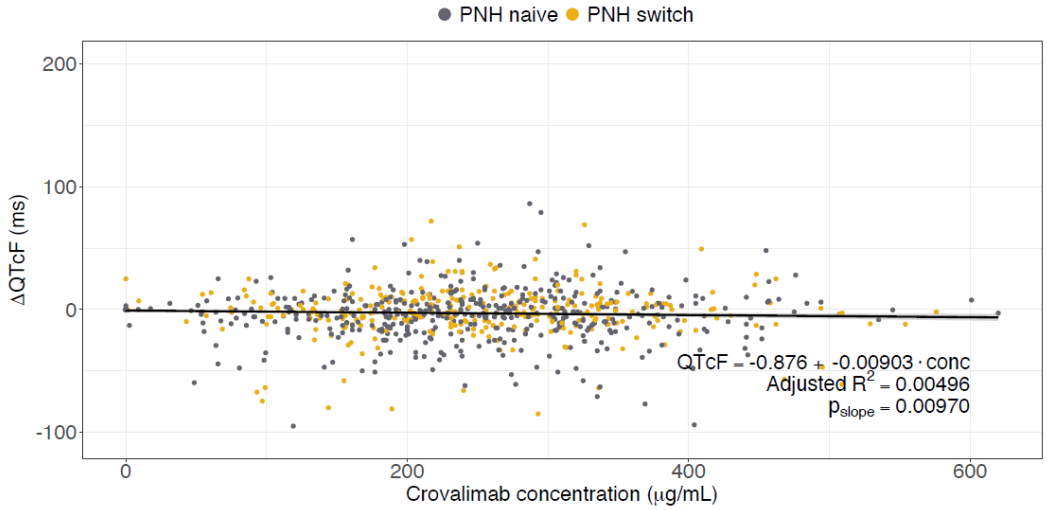
2.7.2.3.4.2　QT/QTc 間隔への影響

本剤の開発プログラムにおいて，クロバリマブによる QTc 間隔への影響評価を目的とした thorough QT/QTc 試験は実施していない。クロバリマブは抗体薬であり，その分子量の大きさからヒト遅延整流カリウムイオンチャンネル遺伝子（hERG）カリウムチャネルには作用しないと考えられる。非臨床毒性試験では，心電図検査においてクロバリマブの影響と考えられる毒性変化は認められていない（2.6.6.3.1～2.6.6.3.3参照）。

BP39144試験並びに第 III 相試験（BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験）に登録された未治療患者及び切替え患者から得られた血清中クロバリマブ濃度及び12誘導心電図データを用いて，薬物濃度-QT 解析を実施した。ECG 測定は，評価期間を通して PK 検体採取と同時に実施した。

血清中クロバリマブ濃度とΔQTcF 及びΔQTcB のベースラインからの変化量の関係をそれぞれ図 2.7.2.3.4.2-1及び図 2.7.2.3.4.2-2に示す。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なかった。

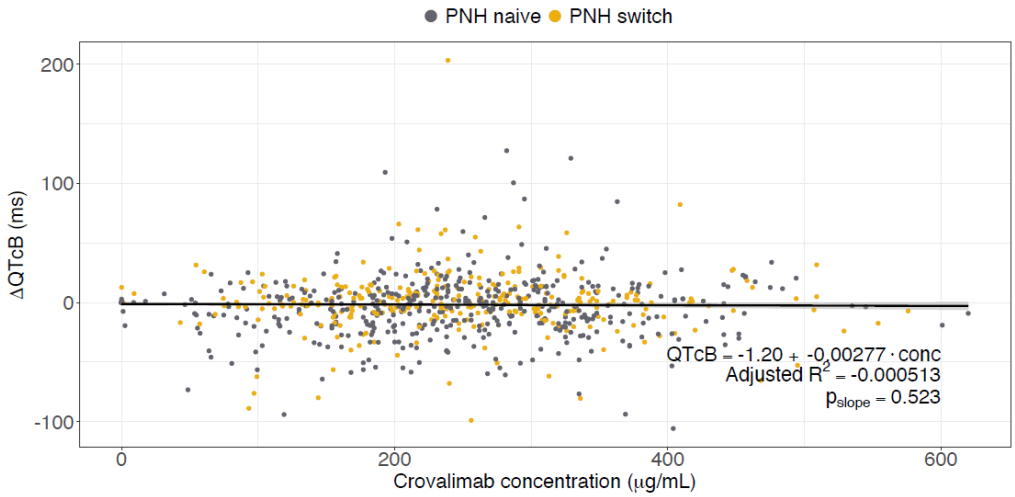
図 2.7.2.3.4.2-1　血清中クロバリマブ濃度とΔQTcF との関係



ΔQTcF：Fridericia 法で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量，R^2：決定係数
黒線は線形回帰直線を，網掛け部分は90%信頼区間を示す。線形回帰直線式，調整済み R^2及び P 値はパネル内に示した。

[5.3.3.5-3 Figure 55を再掲]

図 2.7.2.3.4.2-2　血清中クロバリマブ濃度とΔQTcB との関係



ΔQTcB：Bazett 法で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量，R^2：決定係数
黒線は線形回帰直線を，網掛け部分は90%信頼区間を示す。線形回帰直線式，調整済み R^2及び P 値はパネル内に示した。

[5.3.3.5-3 Figure 56を再掲]

2.7.2.3.5　内因性要因の影響

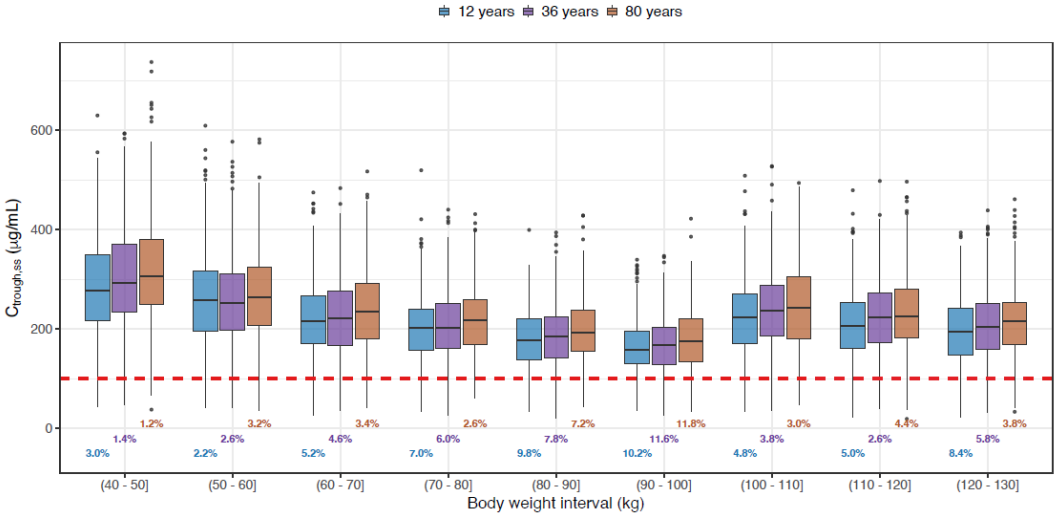
内因性の影響を評価に際し，体重及び年齢に関してシミュレーションを実施した。シミュレーションは解析データセットに含まれる PNH 患者全体の分布に基づき，切替えの有無にかかわらず，年齢及び体重の平均値及び標準偏差を用いてそれぞれの対数正規分布を仮定し，各集団500例となるよう設定し，実施した。

2.7.2.3.5.1　体重

PPK 解析において，体重がクロバリマブのクリアランス（CL, Q）及び分布容積（V_2, V_3）に対する共変量となることが示唆された。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。そのため，本剤の推奨用法・用量では，体重の影響を補正するため体重別投与アプローチとして，体重100 kg 以上の患者に，より高用量（1500 mg）の IV 投与及び SC 維持用量（1020 mg）の投与を行うこととした。本用法・用量は，未治療の PNH 患者及び切替え PNH 患者のいずれにおいて，投与期間中に100 μg/mL を超える血清中クロバリマブ濃度を維持することを目的に BP39144試験で検討され，BO42161試験及び BO42162試験で採用された。PPK モデルを用いたシミュレーションから，本用法・用量にて，88.2%を超える患者で定常状態時の血清中クロバリマブのトラフ濃度（$C_{trough,ss}$）がいずれの体重区分においても100 μg/mL を上回るように維持されることが示された（図 2.7.2.3.5.1-1）。36歳と仮定した $C_{trough,ss}$ は体重40，68，75，130 kg で353，236，219，216 μg/mL と予測された。

以上より，本推奨用法・用量を用いることで，いずれの体重区分においても補体活性を完全に阻害する濃度を上回るトラフ濃度を維持することができると考えられた。低体重の患者では曝露量が比較的高くなるが，曝露量-安全性関係が認められなかったことから，曝露増加が安全性リスクの増大につながらないと考えられた（2.7.2.3.4参照）。

図 2.7.2.3.5.1-1　本推奨用法・用量における PNH 患者集団の
体重別 $C_{trough,ss}$ のシミュレーション



$C_{trough,ss}$=定常状態における血清中クロバリマブ濃度のトラフ濃度
赤色破線（水平）は100 µg/mL を示す。各ボックスプロット下の数値は100 µg/mL を下回る患者の割合を示す。
ボックスプロットと患者割合は年齢別（12歳，36歳，80歳）に色分けしている。
ボックス内の横線は中央値を，ボックスの両端は25及び75パーセンタイルを示す。
箱ひげは第一四分位に四分位範囲（IQR）の1.5倍を引いた値より大きい最小値あるいは，第三四分位に IQR の1.5倍を加えた値より小さい最大値まで線を引いている。ひげの両端外のデータは点としてプロットした。
[5.3.3.5-2 Figure 33を再掲]

2.7.2.3.5.2　年齢

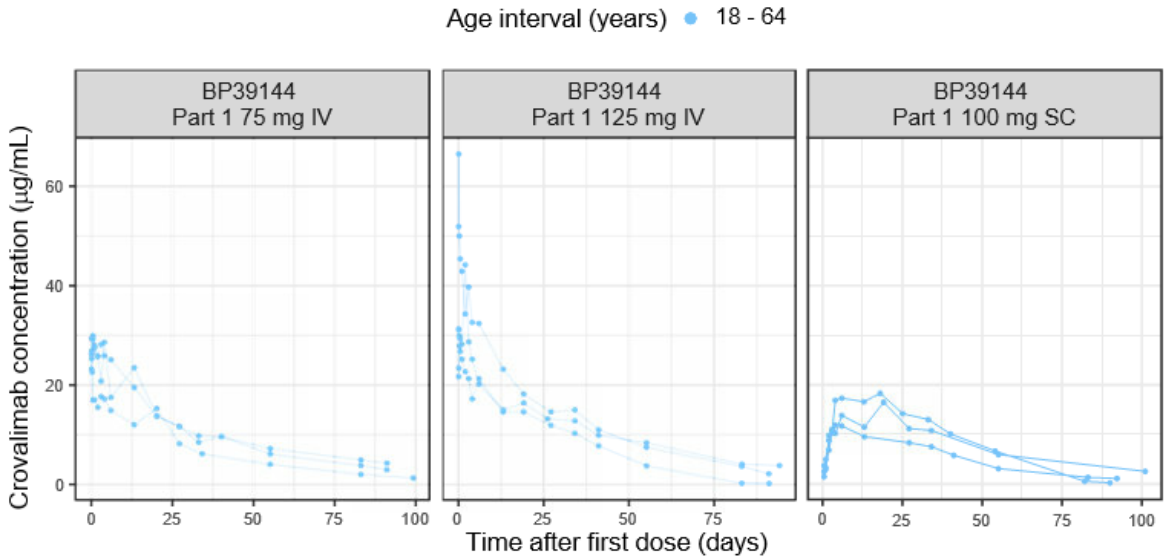
PPK 解析において，年齢がクロバリマブの吸収速度定数（k_a）に対する共変量となることが示唆された。74歳（年齢分布の97.5%パーセンタイル）の患者の吸収速度定数は，36歳（年齢分布の中央値）の患者と比較して28.3%減少したが，17歳（年齢分布の2.5%パーセンタイル）の患者では41.1%増加した。

BP39144試験，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験において，青年期（12歳以上18歳未満）の患者はそれぞれ，0例，8例，1例，3例，高齢者（65歳以上）の患者はそれぞれ7例，22例，15例，0例であった。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なかった（図 2.7.2.3.5.2-1，図 2.7.2.3.5.2-2，図 2.7.2.3.5.2-3）。また，PPK モデルを用いたシミュレーションから，$C_{trough,ss}$ 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）。

青年期においては，年齢と体重に関係があるため，青年期の患者の一部は体重が低いと想定される。そのため，青年期患者は，成人患者と比較して相対的にクロバリマブの曝露量が高くなる可能性があるが，2.7.2.3.4.1項に示したとおり，曝露量-安全性関係が認められなかったことから，曝露増加が安全性リスクの増大につながらないと考えられた。

以上から，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た。

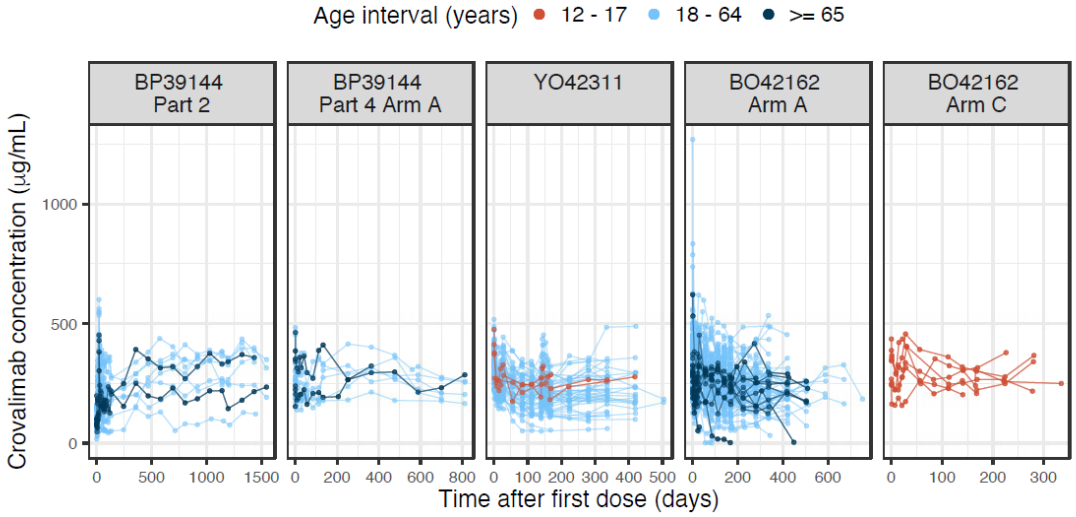
図 2.7.2.3.5.2-1　年齢区分別の健康成人被験者における個別血清中クロバリマブ濃度推移（18歳～64歳）



IV = 静脈内，SC = 皮下

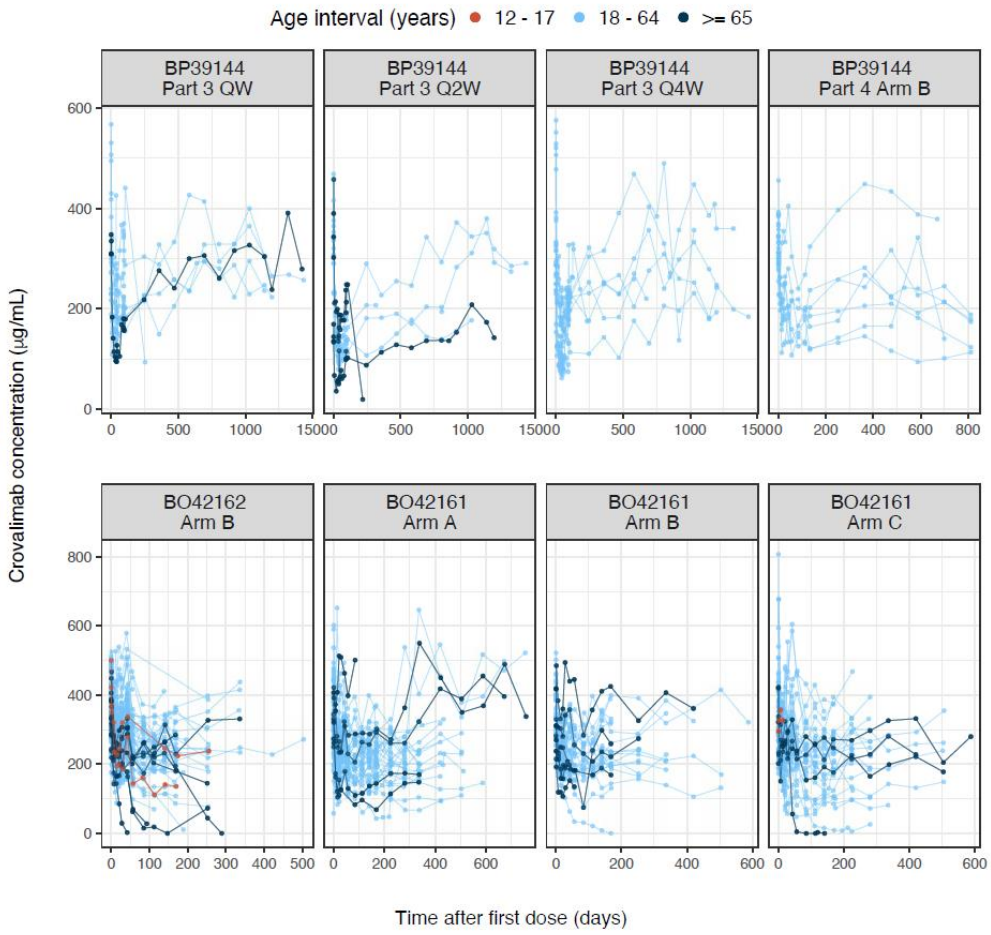
[5.3.3.5-2 Figure 15を再掲]

図 2.7.2.3.5.2-2　年齢区分別の未治療 PNH 患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移（18歳未満，18歳～64歳，65歳以上）



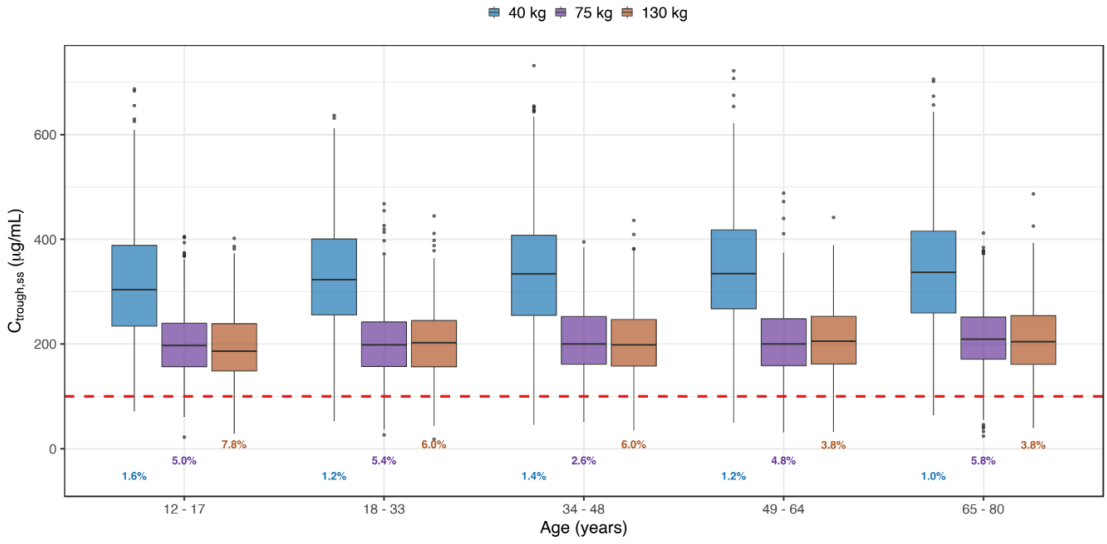
[5.3.3.5-2 Figure 16を再掲]

図 2.7.2.3.5.2-3 年齢区分別の切替え PNH 患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移
（18歳未満，18歳～64歳，65歳以上）



[5.3.3.5-2 Figure 17を再掲]

図 2.7.2.3.5.2-4 本推奨用法・用量における PNH 患者集団の
年齢及び体重別 $C_{trough,ss}$ のシミュレーション



$C_{trough,ss}$=定常状態における血清中クロバリマブ濃度のトラフ濃度

赤色破線（水平）は100 μg/mL を示す。各ボックスプロット下の数値は100 μg/mL を下回る患者の割合を示す。
ボックスプロットと患者割合は体重別（40 kg，75 kg，130 kg）に色分けしている。
ボックス内の横線は中央値を，ボックスの両端は25及び75パーセンタイルを示す。
箱ひげは第一四分位に四分位範囲（IQR）の1.5倍を引いた値より大きい最小値あるいは，第三四分位に IQR の1.5倍を加えた値より小さい最大値まで線を引いている。ひげの両端外のデータは点としてプロットした。
[5.3.3.5-2 Figure A3-74を再掲]

2.7.2.3.5.3 民族

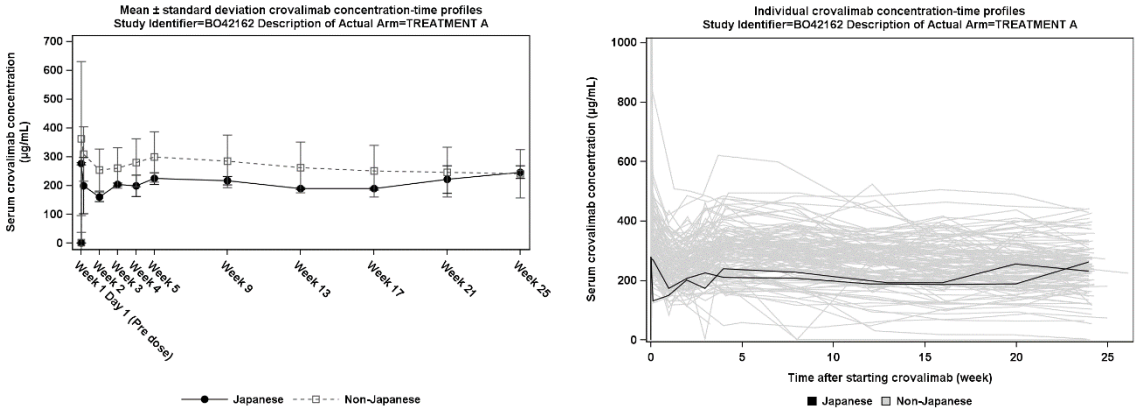
BP39144試験，BO42162試験，BO42161試験における日本部分集団は33例であった（BP39144試験：11例，BO42162試験：5例［A 群：2例，B 群：3例］，BO42161試験：17例［A 群：5例，B 群：4例，C 群：8例］）。本項では，BO42162試験及び BO42161試験の主要評価期間に本剤を投与した群（A 群及び C 群）並びに本剤投与切替え後の B 群における日本部分集団及び非日本部分集団の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差，個別）をそれぞれ図 2.7.2.3.5.3-1及び図 2.7.2.3.5.3-2に示した。なお，BP39144試験の日本部分集団及び非日本部分集団の比較については，5.3.5.3-2に示した。

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。日本部分集団の平均曝露量は，非日本部分集団の平均曝露量に比べやや低い傾向であった。A 群の非日本部分集団の平均体重（標準偏差）68.26 （15.88）kg と比較し，A 群の日本部分集団の平均体重（標準偏差）は72.25（0.07）kg と体重が重かったことが日本部分集団の平均曝露量が低かった要因の一つであると考えられた。また，本剤投与切替え後の B 群の日本部分集団及び非日本部分集団において，本剤切替え後 Week 13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，221（53.7）μg/mL 及び233（73.6）μg/mL であった。B 群の非日本部分集団の平均体重（標準偏差）66.97（15.45）kg と比較し，B 群の日本部分集団の平均体重（標準偏差）は70.70（11.87）kg と体重が重かったことが A 群同様，B 群の日本部分集団の平均曝露量が低い傾向にあった要因の一つであると考えられた。なお，図 2.7.2.3.5.3-1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。A 群の非日本部分集団の平均体重（標準偏差）80.04 （15.96）kg と比較し，A 群の日本部分集団の平均体重（標準偏差）が53.36（8.51） kg と体重が軽かったことが日本部分集団の平均曝露量が高かった要因の一つであると考えられた。また，本剤投与切替え後の B 群の日本部分集団及び非日本部分集団において，本剤切替え後 Week 13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，259（40.5）μg/mL 及び213（75.1）μg/mL であった。B 群の非日本部分集団の平均体重（標準偏差）78.72（17.40）kg と比較し，B 群の日本部分集団の平均体重（標準偏差）は55.88（9.09）kg と体重が軽かったことが A 群同様，B 群の日本部分集団の平均曝露量が高い傾向にあった要因の一つであると考えられた。なお，図 2.7.2.3.5.3-2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。

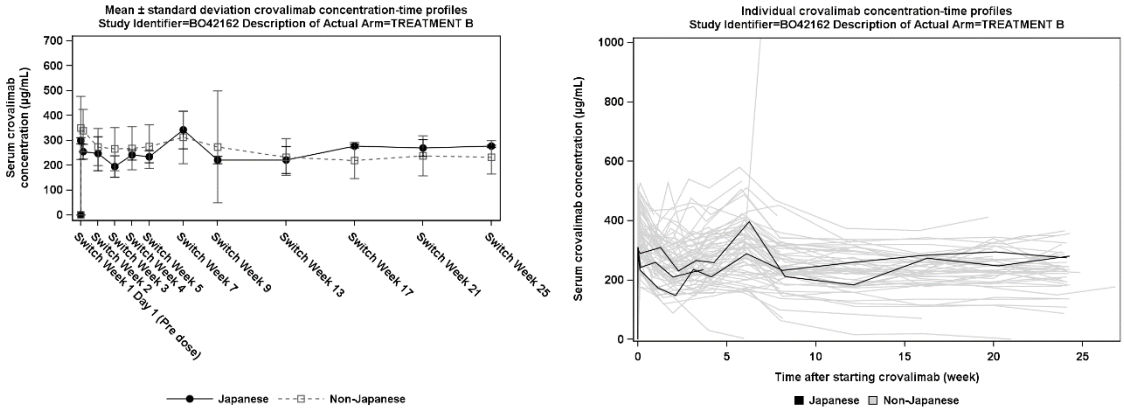
図 2.7.2.3.5.3-1　BO42162試験（A 群及び B 群）における日本部分集団及び非日本部分集団別の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差及び個別）

A 群



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

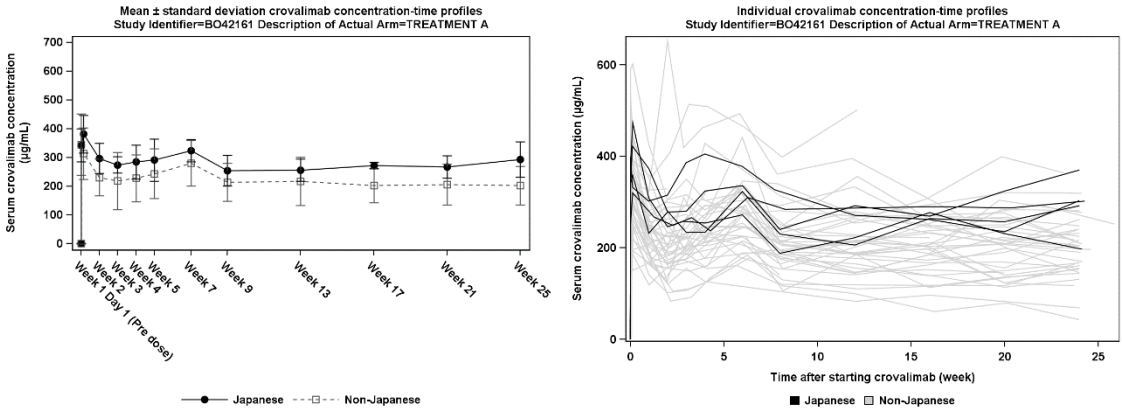
B 群



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

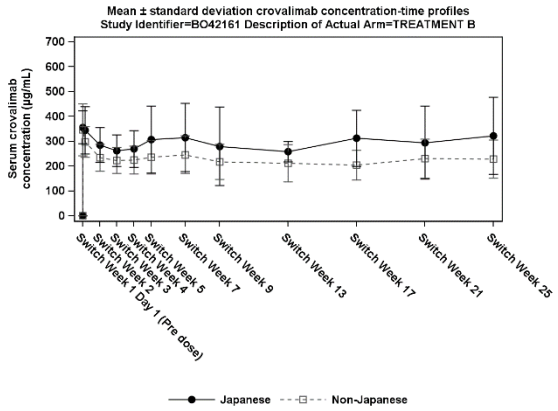
図 2.7.2.3.5.3-2　BO42161試験（A 群，B 群及び C 群）における日本部分集団及び非日本部分集団別の血清中クロバリマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差及び個別）

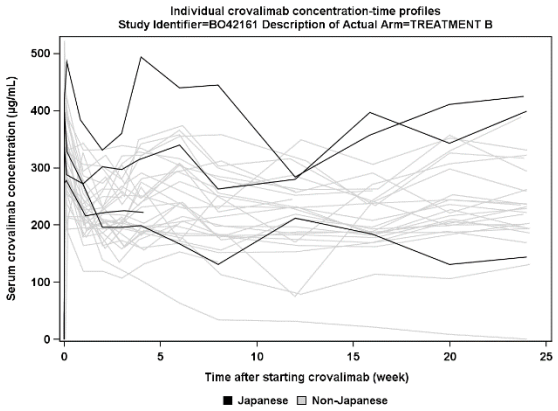
A 群



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

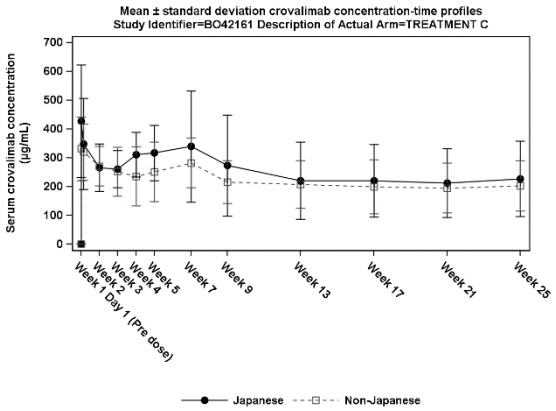
B 群

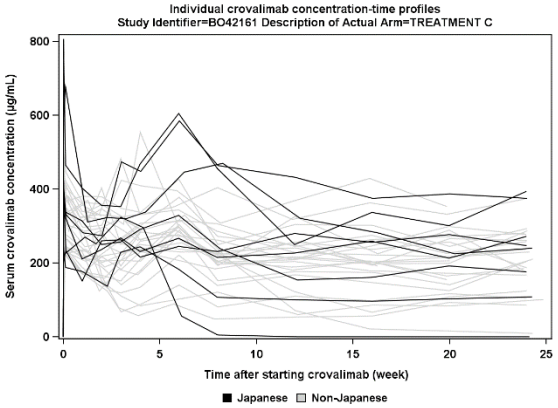




[5.3.5.3-2 Figure 9-2及び Figure 9-5を再掲]

C 群

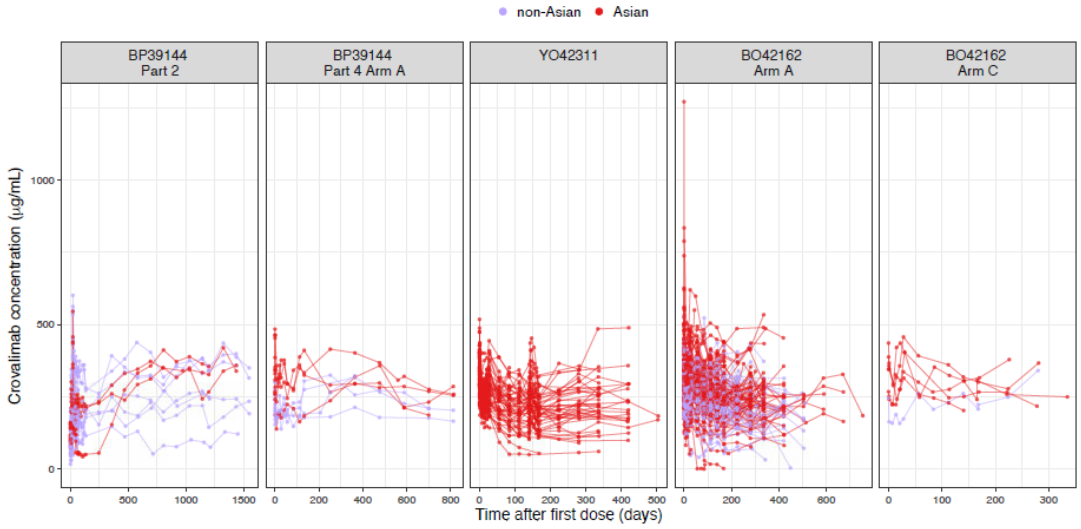




[5.3.5.3-2 Figure 9-2及び Figure 9-5を再掲]

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なかった（2.7.2.3.1参照）。アジア部分集団及び非アジア部分集団の個別血清中クロバリマブ濃度推移を図 2.7.2.3.5.3-3及び図 2.7.2.3.5.3-4に示した。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見られなかった。なお，BP39144試験，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験におけるアジア人被験者は243例であった（健康成人：1例，未治療患者：149例，切替え患者：93例）。

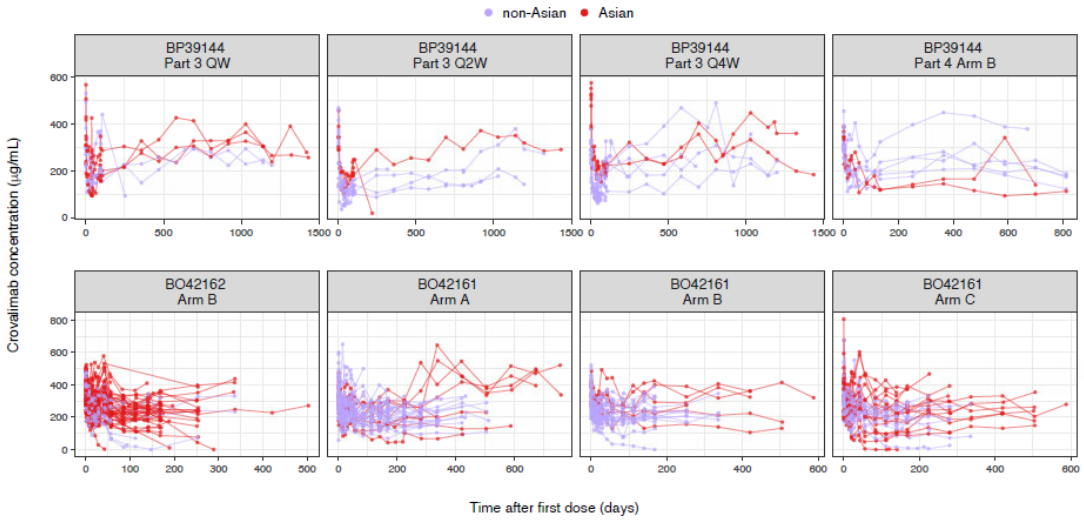
図 2.7.2.3.5.3-3　アジア部分集団及び非アジア部分集団における未治療患者の個別血清中クロバリマブ濃度推移



赤：アジア部分集団，紫：非アジア部分集団

[5.3.3.5-2 Figure A2-8を再掲]

図 2.7.2.3.5.3-4　アジア部分集団及び非アジア部分集団における切替え患者の個別血清中クロバリマブ濃度推移



赤：アジア部分集団，紫：非アジア部分集団

[5.3.3.5-2 Figure A2-9を再掲]

日本部分集団と非日本部分集団で血清中クロバリマブ濃度推移が類似していたこと及び PPK 解析において人種が共変量として選択されなかったことから，民族的要因が本剤の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられた。したがって，民族的要因は，クロバリマブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず，日本人 PNH 患者で用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.5.4　遺伝子多型

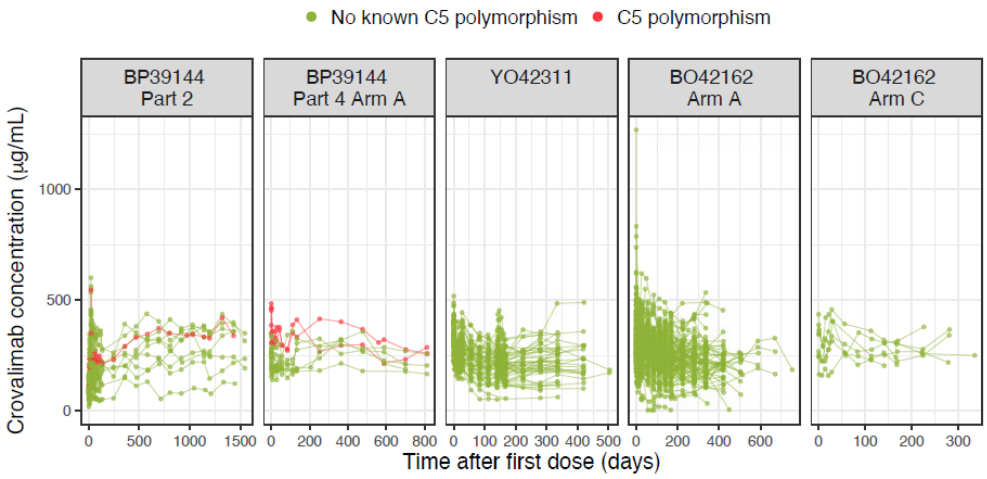
BP39144試験では，未治療患者3例（パート2：1例，パート4の A 群：2例），切替え患者1例（パート3：1例）の計4例にて，BO42161試験では，6例にて C5の遺伝子多型が認められた。

BP39144試験では，未治療患者3例及び切替え患者1例全例において，BO42161試験では，切

替え患者6例中5例において，血清中クロバリマブ濃度は100 µg/mL 超を維持していた（図 2.7.2.3.5.4-1，図 2.7.2.3.5.4-2）。ADA 発現により曝露が消失した1例を除き，評価期間を通して補体活性阻害が達成され，概ね維持された。

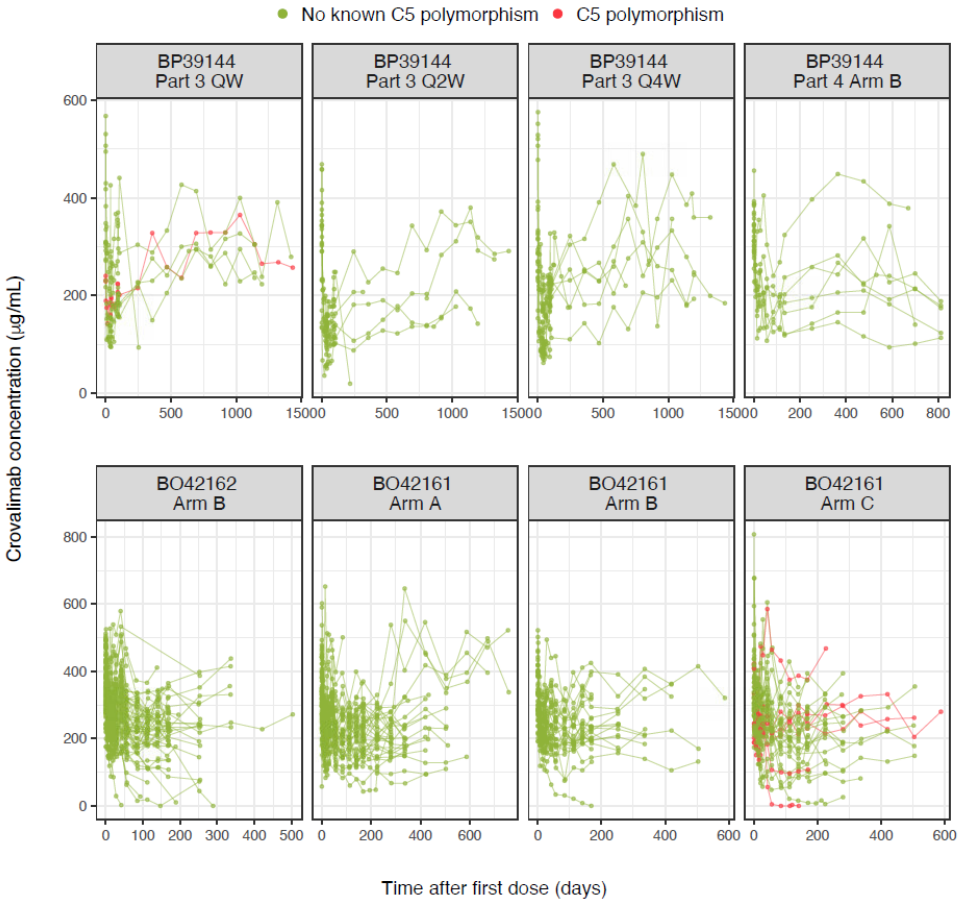
したがって，C5の遺伝子多型を有する患者に対する用量調節は不要であると考えられた。

図 2.7.2.3.5.4-1 C5の遺伝子多型の有無別の未治療患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移



[5.3.3.5-2 Figure 4を再掲]

図 2.7.2.3.5.4-2　C5の遺伝子多型の有無別の切替え患者における個別血清中クロバリマブ濃度推移



[5.3.3.5-2 Figure 5を再掲]

2.7.2.3.5.5　肝機能障害及び腎機能障害

本剤の開発プログラムにおいて，クロバリマブの薬物動態に対する肝障害及び腎障害の影響評価を目的とした臨床薬理試験は実施していない。

アラニンアミノ基転移酵素（ALT）及びクレアチニンクリアランス（CLCR）に基づくと全試験を通じて軽度及び重度の肝機能障害患者をそれぞれ46例及び1例，また軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者をそれぞれ62例，38例及び4例登録した。

肝機能障害及び腎機能障害がクロバリマブの CL に及ぼす影響を検討した結果，ALT 及び CLCR は共変量として選択されなかった。

いずれの検査値もクロバリマブの CL に対して，共変量として認められなかったことから，軽度の肝機能障害患者及び軽度～重度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えられた。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者は登録されていない又は1例のため，中等度又は重度の肝機能障害によるクロバリマブの曝露量への影響は不明である。

2.7.2.3.6　外因性要因の影響

2.7.2.3.6.1　薬物動態学的薬物相互作用

クロバリマブが関与する薬物相互作用の評価を目的とした臨床薬理試験は実施していない。クロバリマブは，モノクローナル抗体であるため，CYP などの薬物代謝酵素，トランスポーターを介した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。

2.7.2.3.6.2 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る。

以下の臨床試験に参加した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。

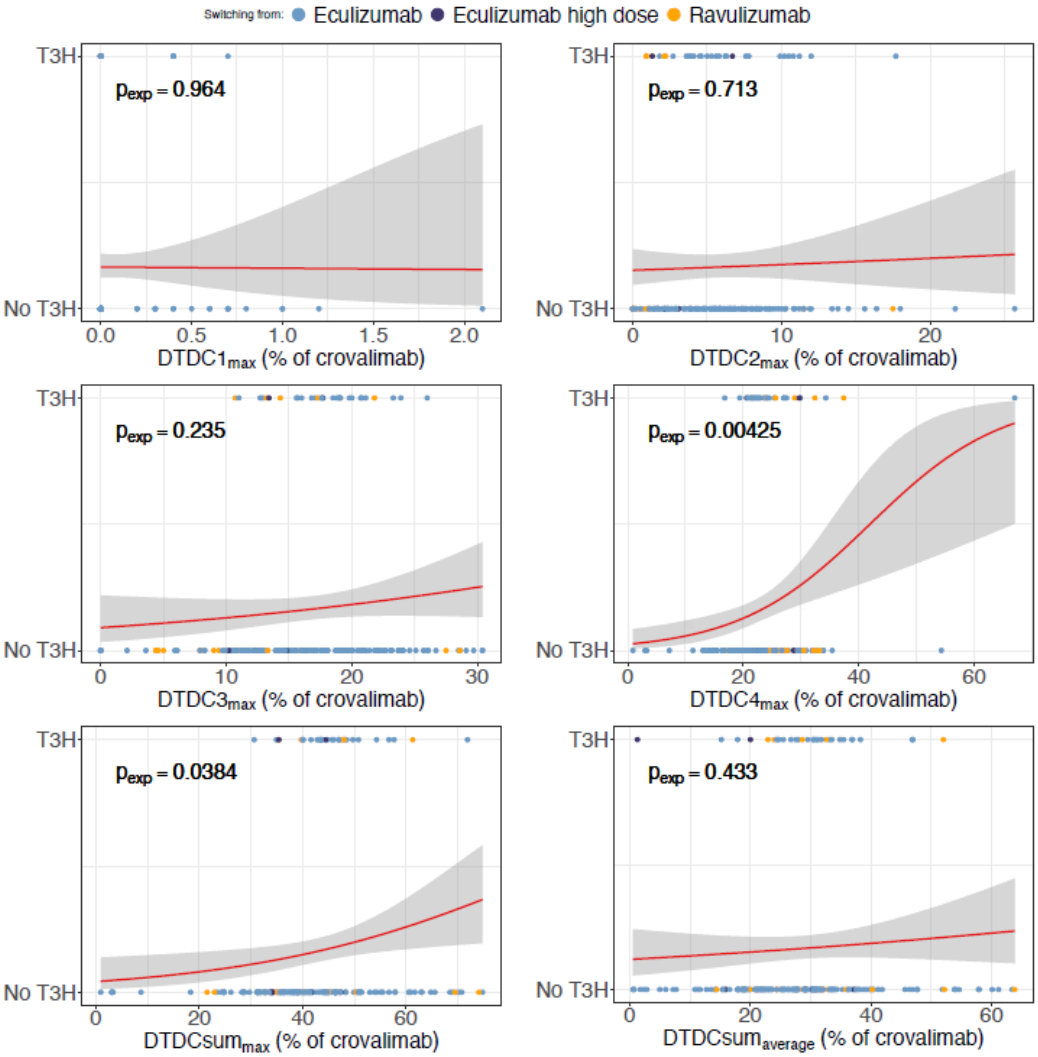
- BP39144 試験:パート 3 及びパート 4 の B 群（エクリズマブからの切替え患者，それぞれ 19 例，7 例）
- BO42162 試験:B 群（エクリズマブからの切替え患者 68 例）
- BO42161 試験:A 群（エクリズマブからの切替え患者 44 例），B 群（主要評価期間後のエクリズマブからの切替え患者 35 例），C 群（ラブリズマブからの切替え患者 21 例，承認用量より高い用量のエクリズマブからの切替え患者 10 例，C5 遺伝子多型を有する患者 6 例）

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，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，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（各フラクション1～4及びフラクション1~4の合計）の形成割合の関係をロジスティック回帰分析した結果を図 2.7.2.3.6.2-1に示す。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　III 型過敏症反応の発現状況と大きな DTDC 形成割合の関係



CI：信頼区間，T3H：III 型過敏症反応，赤色曲線は，90% CI を網掛け部分としたロジスティック回帰分析の曲線である。p_{exp}：ロジスティック回帰分析の偏回帰係数について有意性検定した結果の p 値

[5.3.3.5-3 Figure 55を再掲]

2.7.2.3.7　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ける本剤投与前並びに投与後 ADA 発現状況を表 2.7.2.3.7-1に示した。

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 ADA 発現が認められた。切替え患者におけるベースライン時の ADA 陽性割合が高かった背景は，エクリズマブ又はラブリズマブとの複合体による ADA 測定への干渉が考えられた。

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。本剤投与後に増強された ADA 発現が認められた未治療患者は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 発現が認められた切替え患

者は43例中8例であった。

表 2.7.2.3.7-1　第 III 相試験の未治療患者あるいは切替え患者における本剤投与前及び投与後 ADA 発現状況

Summary of Crovalimab Anti-Drug Antibody Status, Immunogenicity Population
Protocols: BO42161, BO42162, YO42311

	BO42162 Crova [Naive] (N=140)	BO42162 Crova [Switch] (N=67)	BO42161 Crova [Switch] (N=117)	YO42311 Crova [Naive] (N=51)	Crova [Naive] Total (N=191)	Crova [Switch] Total (N=184)	Crova Total (N=375)
Baseline Prevalence of ADAs							
Baseline Evaluable Patients	139	65	116	51	190	181	371
Number of Patients with a Positive Sample at Baseline	6 (4.3%)	29 (44.6%)	1 (0.9%)	1 (2.0%)	7 (3.7%)	30 (16.6%)	37 (10.0%)
Number of Patients with no Positive Samples at Baseline	133 (95.7%)	36 (55.4%)	115 (99.1%)	50 (98.0%)	183 (96.3%)	151 (83.4%)	334 (90.0%)
Post-Baseline Incidence of ADAs							
Post-Baseline Evaluable Patients	140	67	117	51	191	184	375
Number of Patients with Treatment-emergent ADAs	42 (30.0%)	23 (34.3%)	20 (17.1%)	18 (35.3%)	60 (31.4%)	43 (23.4%)	103 (27.5%)
Treatment-induced ADAs	40 (28.6%)	16 (23.9%)	19 (16.2%)	17 (33.3%)	57 (29.8%)	35 (19.0%)	92 (24.5%)
Transient	7	1	2	1	8	3	11
Persistent	33	15	17	16	49	32	81
Treatment-enhanced ADAs	2 (1.4%)	7 (10.4%)	1 (0.9%)	1 (2.0%)	3 (1.6%)	8 (4.3%)	11 (2.9%)
Neutralizing Antibody+	2 (4.8%)	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (1.9%)
Neutralizing Antibody-	17 (40.5%)	12 (52.2%)	0	18 (100%)	35 (58.3%)	12 (27.9%)	47 (45.6%)
Neutralizing Antibody Missing	23 (54.8%)	11 (47.8%)	20 (100%)	0	23 (38.3%)	31 (72.1%)	54 (52.4%)
Number of Patients with no Treatment-emergent ADAs	98 (70.0%)	44 (65.7%)	97 (82.9%)	33 (64.7%)	131 (68.6%)	141 (76.6%)	272 (72.5%)
Patients Negative for ADAs	94	22	97	33	127	119	246
Treatment Unaffected	4	22	0	0	4	22	26

For calculation of percentages for Neutralizing Antibody +/-, the number of patients with treatment-emergent ADAs was used as the denominator.
Baseline is the patient's last observation prior to initiation of Crovalimab.
The immunogenicity population consists of all patients with at least one ADA assessment.
Patients with treatment-emergent ADAs are considered ADA positive. Patients with no treatment-emergent ADAs are considered ADA negative. All ADA assessments up to CCOD are included to determine ADA status.

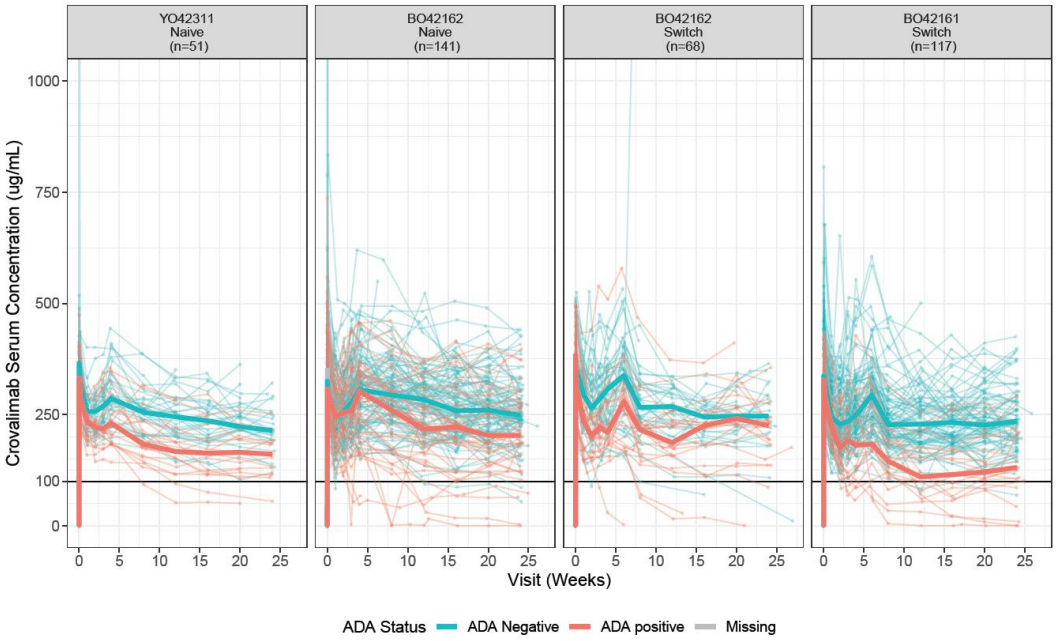
[5.3.5.3-3 Table 7を改変]

第 III 相試験における ADA 発現状況で層別化した血清中クロバリマブ濃度推移を図 2.7.2.3.7-1に示した。

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。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。

図 2.7.2.3.7-1 第 III 相試験における ADA 発現状況で層別化した血清中クロバリマブ濃度推移



太線は中央値の推移を示す。黒線は，補体活性を完全に阻害するクロバリマブ濃度の閾値（100 µg/mL）を示す。

[5.3.5.3-3 Figure 10を再掲]

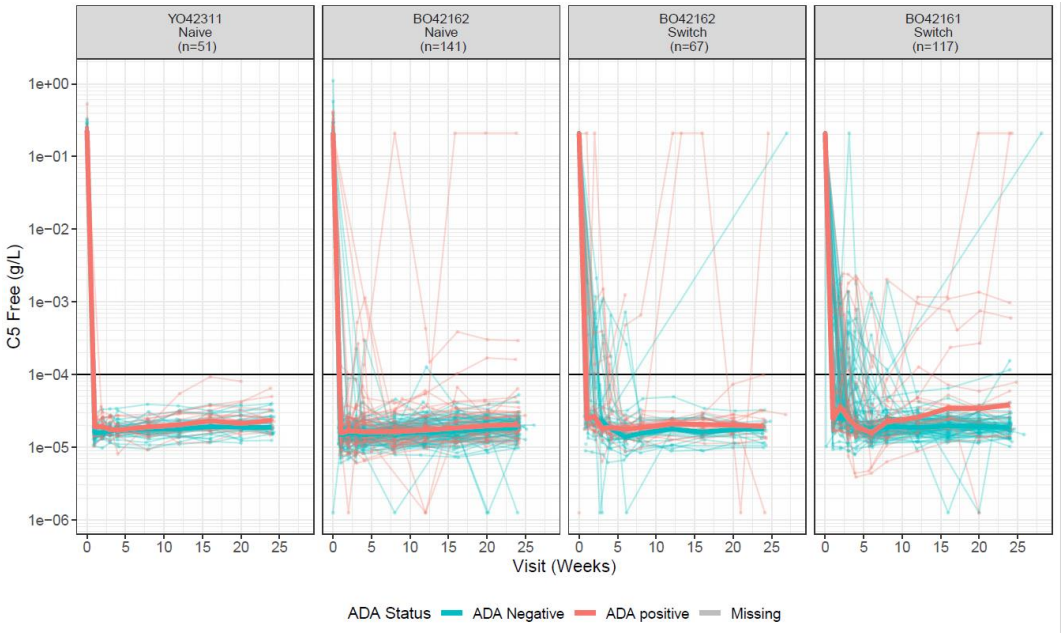
第 III 相試験における ADA 発現状況で層別化した補体活性の PD マーカー（遊離型 C5濃度及び CH50）の経時推移を図 2.7.2.3.7-2に示した。

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。

図 2.7.2.3.7-2　第 III 相試験における ADA 発現状況で層別化した補体活性の PD マーカー（遊離型 C5濃度及び CH50）の経時推移

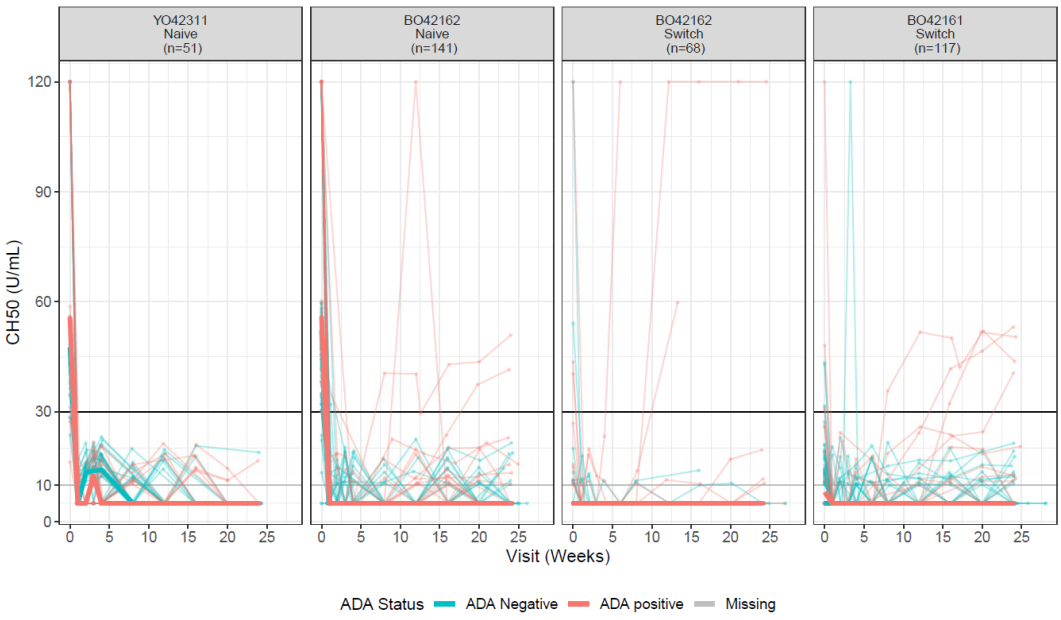
遊離型 C5濃度：



太線は中央値の推移を示す。黒線は，補体活性の完全阻害を表す遊離型 C5濃度の閾値を示す。

[5.3.5.3-3 Figure 12を再掲]

CH50：



太線は中央値の推移を示す。黒線は，補体活性の完全阻害を表す CH50値の閾値を示す。

[5.3.5.3-3 Figure 14を再掲]

2.7.2.3.8　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 2.7.2.3.8-1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，投与期間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[2)]。

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 2.7.2.3.8-1）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 2.7.2.3.8-1　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（2.7.2.3.3参照）。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・用量により多くの患者において，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 2.7.2.3.8-1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。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施されていない。

2.7.2.5 参考文献

1） Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. Sci Repo 2017;7:1080.

2） Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol. 2005;9:183–91.

3） Nishimura J, Soubret A, Arase N, Buatois S, Hotta M, Charoin JE, et al. Mitigating Drug-Target-Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. 2023;113:904-15.

目次

2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 開発プログラムの概観 7
2.7.3.1.2 試験デザインの概観 12
2.7.3.1.2.1 PNH 患者を対象とした試験の概観 12
2.7.3.1.2.1.1 第 III 相 BO42162 試験 12
2.7.3.1.2.1.2 第 III 相 YO42311 試験 14
2.7.3.1.2.1.3 第 III 相 BO42161 試験 14
2.7.3.1.2.1.4 第 I/II 相 BP39144 試験 16
2.7.3.1.2.2 試験対象集団 17
2.7.3.1.2.3 試験に用いた本剤の用法・用量 22
2.7.3.1.2.3.1 第 III 相 BO42162 試験 22
2.7.3.1.2.3.2 第 III 相 YO42311 試験 23
2.7.3.1.2.3.3 第 III 相 BO42161 試験 23
2.7.3.1.2.3.4 第 I/II 相 BP39144 試験 23
2.7.3.1.3 有効性の評価 24
2.7.3.1.3.1 LDH 及びヘモグロビン濃度の評価 24
2.7.3.1.3.2 輸血 24
2.7.3.1.3.3 溶血発作 24
2.7.3.1.3.4 主要血管事象 24
2.7.3.1.3.5 HRQoL 25
2.7.3.1.3.6 過去の治療の有効性に関する記録 25
2.7.3.1.4 各試験における有効性の評価項目 25
2.7.3.1.5 統計解析 27
2.7.3.1.5.1 第 III 相 BO42162 試験 27
2.7.3.1.5.1.1 解析対象集団 27
2.7.3.1.5.1.2 有効性の 2 つの主要評価項目の解析方法 27
2.7.3.1.5.1.3 有効性の副次的評価項目の解析手法 28
2.7.3.1.5.1.4 B 群のエクリズマブから本剤による治療に切替え後のデータの探索的な解析方法 29
2.7.3.1.5.1.5 C 群の患者における探索的な有効性の解析方法 29
2.7.3.1.5.1.6 部分集団解析 29
2.7.3.1.5.2 第 III 相 YO42311 試験 29
2.7.3.1.5.2.1 解析対象集団 29
2.7.3.1.5.2.2 有効性の 2 つの主要評価項目の解析方法 30
2.7.3.1.5.2.3 有効性の副次的評価項目の解析手法 30
2.7.3.1.5.2.4 部分集団解析 30
2.7.3.1.5.2.5 本剤の継続投与期間における有効性の評価項目の解析方法 31
2.7.3.1.5.3 第 III 相 BO42161 試験 31
2.7.3.1.5.3.1 解析対象集団 31
2.7.3.1.5.3.2 探索的な有効性の評価項目の解析方法 31
2.7.3.1.5.4 第 I/II 相 BP39144 試験 31

2.7.3.1.5.4.1 解析対象集団 31
2.7.3.1.5.4.2 解析方法 31
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 32
2.7.3.2.1 第 III 相 BO42162 試験 32
2.7.3.2.2 第 III 相 YO42311 試験 33
2.7.3.2.3 第 III 相 BO42161 試験 34
2.7.3.2.4 第 I/II 相 BP39144 試験 35
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.3.3.1 試験対象集団 36
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 36
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 37
2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討 42
2.7.3.3.2.1 溶血コントロール 42
2.7.3.3.2.2 輸血回避 45
2.7.3.3.2.3 溶血発作 47
2.7.3.3.2.4 ヘモグロビン濃度の安定化 48
2.7.3.3.2.5 FACIT-Fatigue 50
2.7.3.3.2.6 有効性のその他の主な探索的評価項目 52
2.7.3.3.2.6.1 主要血管事象 52
2.7.3.3.2.6.2 患者報告アウトカム 53
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 54
2.7.3.3.3.1 BO42162 試験 54
2.7.3.3.3.2 YO42311 試験 55
2.7.3.3.3.3 日本部分集団 55
2.7.3.3.3.3.1 BO42162 試験 55
2.7.3.3.3.3.2 BO42161 試験 56
2.7.3.3.3.3.3 BP39144 試験 56
2.7.3.3.4 18 歳未満の患者における有効性の結果の比較検討 57
2.7.3.3.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（18 歳未満） 57
2.7.3.3.4.2 溶血コントロール（18 歳未満） 58
2.7.3.3.4.3 輸血回避及びヘモグロビン濃度の安定化（18 歳未満） 58
2.7.3.3.4.4 溶血発作（18 歳未満） 58
2.7.3.3.4.5 患者報告アウトカム（PedsQL Core 及び PedsQL MFS，18 歳未満） 58
2.7.3.3.4.5.1 PedsQL Core 59
2.7.3.3.4.5.2 PedsQL MFS 59
2.7.3.3.5 臨床的に注目すべきコホートである BO42161 試験の C 群における有効性の結果の比較検討 59
2.7.3.3.5.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（BO42161 試験の C 群） 59
2.7.3.3.5.2 溶血コントロール（BO42161 試験の C 群） 64
2.7.3.3.5.3 輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作（BO42161 試験の C 群） 64
2.7.3.3.5.4 FACIT-Fatigue と患者報告アウトカム（BO42161 試験の C 群） 64

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 64
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 64
2.7.3.5.1 BP39144 試験のオープンラベル継続投与パート 64
2.7.3.5.1.1 BP39144 試験のオープンラベル継続投与パートにおける試験対象集団 64
2.7.3.5.1.1.1 患者の内訳 65
2.7.3.5.1.1.2 解析対象集団 65
2.7.3.5.1.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 65
2.7.3.5.1.2 BP39144 試験のオープンラベル継続投与パートにおける有効性 65
2.7.3.5.1.2.1 各来院時の溶血コントロール（LDH の変化） 65
2.7.3.5.1.2.2 輸血回避 65
2.7.3.5.1.2.3 ヘモグロビン濃度の安定化 65
2.7.3.5.1.2.4 溶血発作 66
2.7.3.5.1.3 BP39144 試験のオープンラベル継続投与パートにおける結論 66
2.7.3.5.2 免疫原性が有効性に及ぼす影響 66
2.7.3.6 自己注射における本剤の有効性評価 66
2.7.3.7 参考文献 68
2.7.3.8 付録 69

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 PNH 患者を対象とした本剤の臨床試験の概要 9
表 2.7.3.1.1-2 各試験の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び本剤の用法・用量における主な相違点 12
表 2.7.3.1.2.2-1 BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験における主な選択基準 18
表 2.7.3.1.2.2-2 BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験における主な除外基準 21
表 2.7.3.1.2.3.1-1 体重別に設定された本剤の用法・用量 22
表 2.7.3.1.4-1 BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験における主な有効性の評価項目の概要 26
表 2.7.3.1.5.1.2-1 BO42162試験における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の非劣性及び優越性の検定の階層 28
表 2.7.3.2.1-1 BO42162試験の有効性の結果 33
表 2.7.3.2.2-1 YO42311試験の有効性の結果 34
表 2.7.3.2.3-1 BO42161試験の有効性の結果 35
表 2.7.3.3.1.1-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における患者の内訳 37
表 2.7.3.3.1.2-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における人口統計学的特性 39
表 2.7.3.3.1.2-2 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインの疾患特性 40
表 2.7.3.3.2.1-1 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 43
表 2.7.3.3.2.2-1 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まで輸血回避を達成した患者の割合 46
表 2.7.3.3.2.3-1 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までに溶血発作が発現した患者の割合 48
表 2.7.3.3.2.4-1 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までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 49
表 2.7.3.3.2.5-1 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 51
表 2.7.3.3.5.1-1 BO42161試験の C 群における人口統計学的特性 61
表 2.7.3.3.5.1-2 BO42161試験の C 群におけるベースラインの疾患特性 62

図一覧

図 2.7.3.1.2.1.1-1 BO42162試験の試験デザイン 13
図 2.7.3.1.2.1.1-2 BO42162試験の試験期間 13
図 2.7.3.1.2.1.2-1 YO42311試験の試験デザイン 14
図 2.7.3.1.2.1.3-1 BO42161試験の試験デザイン 15
図 2.7.3.1.2.1.3-2 BO42161試験の試験期間 16
図 2.7.3.1.2.1.4-1 BP39144試験の試験デザイン 17

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AR1	first-order autoregressive	1次の自己回帰
C5	complement component 5	補体第5成分
CH50	50% hemolytic unit of complement	補体価
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EORTC IL	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Item Library	—
EORTC IL40	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Item Library-40	—
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30 Questionnaire	—
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension, 5-Level Questionnaire	—
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
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
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
HRQoL	health-related quality of life	健康に関連した生活の質
IAP	interval analysis population	間隔解析対象集団
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
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MMRM	mixed effect models for repeated measures	反復測定混合効果モデル
PAP	primary analysis population	主要解析対象集団
PD	pharmacodynamic	薬力学
PedsQL Core	Pediatric Quality of Life Core	—
PedsQL MFS	Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale	—
PGIS	Patient Global Impression of Severity Survey	—
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PP	per protocol population	治験実施計画書に適合した集団
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
Q2W	biweekly	2週ごと
Q4W	every 4 weeks	4週ごと

略語	英名	和名
QLQ-AA/PNH	Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	—
QoL	quality of life	生活の質
QW	weekly	週1回
RO7112689	crovalimab	クロバリマブ
SKY59	crovalimab	クロバリマブ
SC	subcutaneous	皮下
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	—
ULN	upper limit of normal	正常域上限
VAS	visual analog scale	—

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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。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，これらの4試験の結果に基づき，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ため，本剤の有効性プロファイルを本2.7.3に示した。

2.7.3.1.1 開発プログラムの概観

PNH 患者を対象とした4つの本剤の臨床試験を実施中である。これらの試験の概要を表

2.7.3.1.1-1に示した。これらの試験の概要を2.7.6に示した。

- 第 III 相 BO42162 試験

  BO42162試験は，未治療の 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 相試験であり，エクリズマブと比較し，本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価した。

  ランダム化群である A 群及び B 群（18歳以上），並びに記述的解析群の C 群（18歳未満）の患者における主要投与期間（最初の24週間の投与期間，主要解析のデータカットオフ日：2022年11月16日）の有効性の結果を示した。また，B 群（エクリズマブ群）の患者が，主要投与期間を完了後に本剤による治療に切り替えたときの有効性の結果も示した。

- 第 III 相 YO42311 試験

  YO42311試験は，12歳以上体重40 kg 以上の未治療の中国人 PNH 患者を対象とした単群多施設共同第 III 相試験であり，本剤の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を評価した。YO42311試験は，BO42162試験と同様に未治療の患者を対象とした。本2.7.3では，主要投与期間，継続投与期間の有効性データは，以下のように別々に示した。

  – 主要投与期間（最初の 24 週間の投与期間，データカットオフ日：2022 年 2 月 10 日）における有効性の結果を示した。
  – 主要投与期間を完了した後に本剤の臨床的ベネフィットが得られたと治験責任医師に判断され，かつ継続投与期間への登録を希望した患者が継続投与期間に移行した。本剤を投与する Week 25 から Week 49 まで継続投与期間（更新データのデータカットオフ日：2022 年 8 月 10 日）における本剤の有効性の結果を示した。

- 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 相試験であり，エクリズマブと比較し，本剤の安全性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した。BO42161試験は，試験開始後に，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，目標症例数を変更し，有効性の評価を探索的かつ記述的な位置づけに変更した（治験実施計画書第6版で改訂）。

  ランダム化群である A 群及び B 群，並びに非ランダム化群である C 群の患者における主要投与期間（最初の24週間の投与期間，主要解析のデータカットオフ日：2022年11月16日）の探索的な有効性の結果を示した。C 群には，臨床的に注目すべきコホートとして，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），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，既知の C5 遺伝子多型を有する患者，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（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2.7.3では本コホートのデータは含まれない）が含まれた。また，B 群（エクリズマブ群）の患者が，主要投与期間を完了後にエクリズマブから本剤に切り替えたときの有効性の結果も示した。

- 第 I/II 相 BP39144 試験

  BP39144試験は，はじめて本剤をヒトに投与した国際共同第 I/II 相試験である。健康成人，未治療の PNH 患者及びエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者を対象に，アダプティブデザインを採用した試験であり，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。主要投与期間及びオープンラベル継続投与パート期間の有効性データは，本2.7.3では以下のように別々に示した。

– 本剤による治療に切り替えた患者（パート3及びパート4のB群）及び未治療の患者（パート2及びパート4のA群）における主要投与期間（最初の20週間の投与期間，主要解析のデータカットオフ日：2020年1月29日）の有効性の結果をそれぞれ示した。
– 本剤による治療に切り替えた患者（パート3及びパート4のB群）及び未治療の患者（パート2及びパート4のA群）で，主要投与期間を完了した後に本剤の臨床的ベネフィットが得られたと治験責任医師に判断され，かつオープンラベル継続投与パートへの登録を希望した患者がオープンラベル継続投与パートに移行した。Week 20から更新データのデータカットオフ日（2021年11月1日）までのオープンラベル継続投与パート期間における本剤の長期投与の有効性の結果を，本剤による治療に切り替えた患者と未治療の患者を併合して示した。

表 2.7.3.1.1-1 PNH患者を対象とした本剤の臨床試験の概要

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	補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした本剤とエ	有効性 安全性 PK	ランダム化群（A群(本剤)及びB群(エクリズマブ)）：	本剤： • 体重が40 kg以上100 kg未満の患者	データカットオフ日： 2022年11月16

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
		実施中	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	PD	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）	− 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 − 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。	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
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	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）

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
						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。	

本2.7.3では，BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験の4試験の有効性データを試験ごとに示した。各試験の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び本剤の用法・用量に関する主な相違点を表 2.7.3.1.1-2に示した。以下に示した理由から，これらの試験の有効性のデータは併合しなかった。

- 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。しかしながら，治療開始後数週間には，未治療の患者と治療を切り替えた患者の間に実質的な違いがある。この期間は，未治療の患者においては疾患コントロールの導入期であり，治療を切り替えた患者においては 2 つの C5 阻害薬が共存する期間である。維持投与期においては，未治療の患者と治療を切り替えた患者における有効性が類似していると想定されるものの，上記の投与初期における違いを考慮すると，これらの患者集団の有効性の結果を併合することは適切でないと考えた。
- 未治療の患者の濃厚赤血球の輸血歴に関する適格基準が試験間で異なる。YO42311 試験では，試験前 12 カ月以内の輸血回数が 4 回以上とする基準を設けた。一方，その他の試験では，試験前の輸血回数に関する基準は設けなかった。
- 治療を切り替えた患者では，表 2.7.3.1.1-2 に示したように，特にベースラインの LDH の基準に関して試験間で違いがあり，溶血コントロールに関するデータを併合することは適切ではない。更に，BO42161 試験の C 群は複数のコホートで構成され，C5 阻害薬による治療歴が異なるため，C 群のコホートのデータを併合することは適切ではない。
- BP39144 試験では，第 III 相試験と異なる用法・用量が一部で用いられたこと（2.7.3.1.2.3.4 参照），中央測定ではなく，各施設で測定された LDH が用いられたこと，輸血のガイドラインを治験実施計画書に含めなかったこと（治験責任医師の判断による輸血のみ），溶血発作の事象を後ろ向きに定義したこと，ベースラインの LDH の基準が異なること（表 2.7.3.1.1-2 参照），主要投与期間（BP39144 試験は 20 週間であり，他の試験は 24 週間）が異なることから，BP39144 試験と第 III 相試験（BO42162 試験，YO42311 試験及び BO42161 試験）のデータを併合することは適切ではない。

表 2.7.3.1.1-2　各試験の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び本剤の用法・用量における主な相違点

試験番号	群	コホート	年齢	補体阻害剤の治療歴	投与開始前の LDH	登録前の輸血	本剤の用法・用量
BO42162	A 群/B 群	--	18歳以上[a]	未治療	2×ULN 以上	規定なし	表 2.7.3.1.2.3.1-1 参照（推奨用法・用量）
	C 群	--	18歳未満	未治療	2×ULN 以上	規定なし	
	B 群（切替え）	主要投与期間後にエクリズマブから本剤に切り替えた患者	18歳以上[a]	エクリズマブ 900 mg	規定なし	規定なし	
YO42311	本剤群	--	12歳以上	未治療	2×ULN 以上	12カ月間で4回以上の輸血	
BO42161	A 群/B 群	--	18歳以上	エクリズマブ 900 mg	1.5×ULN 以下	規定なし	
	C 群	C5遺伝子多型を有する患者	制限なし	エクリズマブ又はラブリズマブに不応	規定なし	規定なし	
		--	18歳未満	エクリズマブ	2×ULN 以下	規定なし	
		ラブリズマブによる治療を受けていた患者	制限なし	ラブリズマブ	2×ULN 以下	規定なし	
		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	制限なし	エクリズマブ 900 mg 超又は Q2W 超の頻度	2×ULN 以下	規定なし	
	B 群（切替え）	主要投与期間後にエクリズマブから本剤に切り替えた患者	18歳以上	エクリズマブ 900 mg	規定なし	規定なし	
BP39144	パート2	--	18～75歳	未治療	1.5×ULN 以上	規定なし	図 2.7.3.1.2.1.4-1 参照（パートごとに異なる）
	パート3	--	18～75歳	エクリズマブ定期的投与	規定なし	規定なし	
	パート4 A 群	--	18～75歳	未治療	1.5×ULN 以上	規定なし	
	パート4 B 群	--	18～75歳	エクリズマブ定期的投与	規定なし	規定なし	

a：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，12歳以上の患者が登録可能であったため，18歳未満の患者2例が B 群に登録された。

2.7.3.1.2　試験デザインの概観

2.7.3.1.2.1　PNH 患者を対象とした試験の概観

2.7.3.1.2.1.1　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 2.7.3.1.2.1.1-1に，試験期間を図 2.7.3.1.2.1.1-2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。

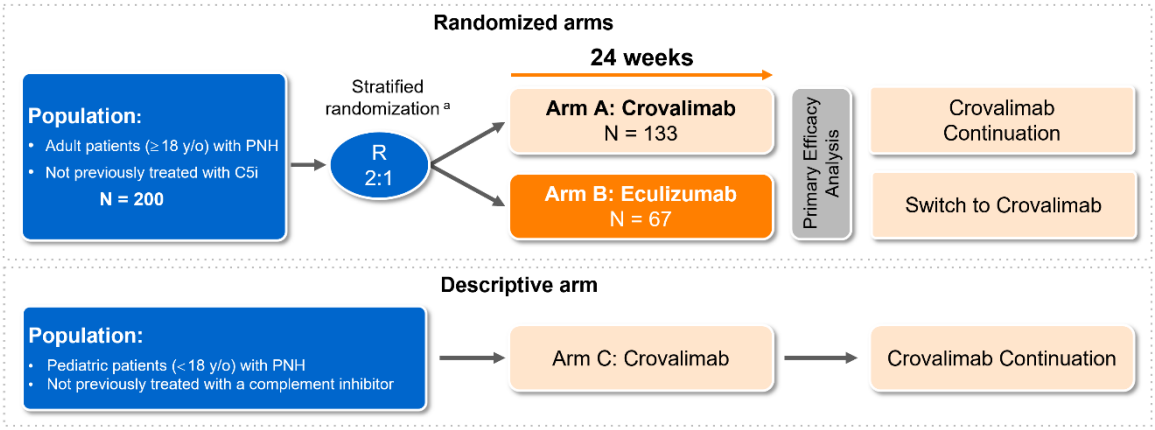
本試験は，18歳以上の患者を登録したランダム化群（A 群［本剤群］及び B 群［エクリズマブ群］）と18歳未満の患者を登録した記述的解析群である C 群の2つのパートで構成される。ランダム化群では，約200例の患者を2:1の比で A 群又は B 群にランダムに割り付け，本剤又はエクリズマブを少なくとも24週間（主要投与期間）投与する計画とした。C 群では，すべての患者が本剤の投与を受けることとした。ランダム化では，ランダム化前直近の LDH（正常域上限［ULN］の2倍以上4倍以下，ULN の4倍超）及びランダム化前6カ月以内に投与された濃

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。

本2.7.3では，主要解析で得られた有効性のデータを要約し，エクリズマブに対する本剤の非劣性を検証した結果を示した。主要解析は，A群又はB群にランダムに割り付けられたすべての患者が，24週間の治験薬の投与を完了した時点又は早期中止した時点のいずれか早い時点で実施することとした。また，C群で本剤を24週間以上投与された18歳未満の患者の有効性の結果を示した。有効性の主要解析のデータカットオフ日は2022年11月16日であった。

更に，B群に登録され，主要投与期間（24週間以上）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。

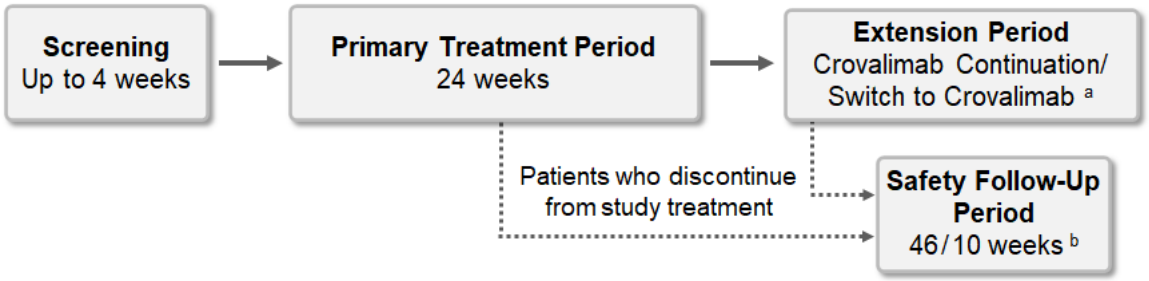
図 2.7.3.1.2.1.1-1　BO42162試験の試験デザイン



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。

図 2.7.3.1.2.1.1-2　BO42162試験の試験期間



a：24週間の主要投与期間後に，患者は最長5年間の継続投与期間において，本剤の継続投与又は切替え投与を受けられることとした。更にその後，治験薬の継続提供に関するロシュグローバルポリシーに従って本剤の投与を受けることも可能とした。

b：安全性追跡調査期間は，本剤の投与を中止した患者では46週間とした（投与中止から24週間後の安全性追跡調査来院及び投与中止から46週間後［約10.5カ月後］の安全性に関する電話連絡を含む），エクリズマブの投与を中止した患者では10週間とした。

2.7.3.1.2.1.2 第 III 相 YO42311試験

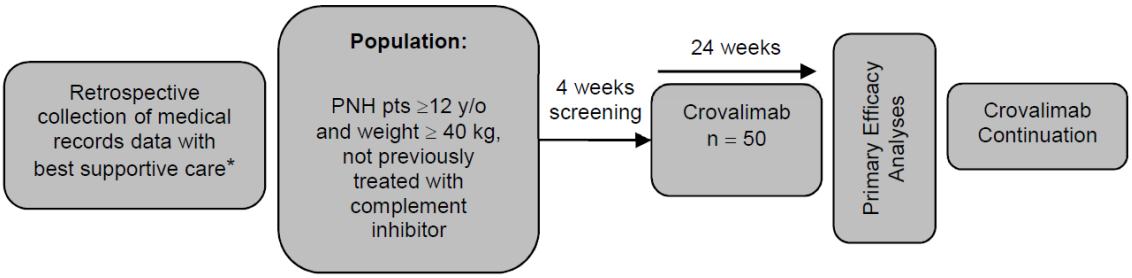
YO42311試験は，未治療の12歳以上で体重40 kg 以上の中国人 PNH 患者を対象とした単群多施設共同第 III 相試験である（図 2.7.3.1.2.1.2-1）。目標登録例数は，本剤を24週間以上投与される PNH 患者として約50例とした。

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。

本2.7.3では，全例が本剤の24週間の主要投与期間を完了又は本剤の投与を中止した時点で実施することとした主要解析において得られた有効性のデータを要約した。主要解析のデータカットオフ日は2022年2月10日とした。

更に，本剤の24週間の投与（Week 25の来院）を完了後，継続投与期間（Week 25以降）に移行した患者の有効性の結果を示した。更新データのデータカットオフ日は2022年8月10日であった。

図 2.7.3.1.2.1.2-1 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

2.7.3.1.2.1.3 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 2.7.3.1.2.1.3-1に，試験期間を図 2.7.3.1.2.1.3-2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2.7.3では本コホートのデータは含まれない）

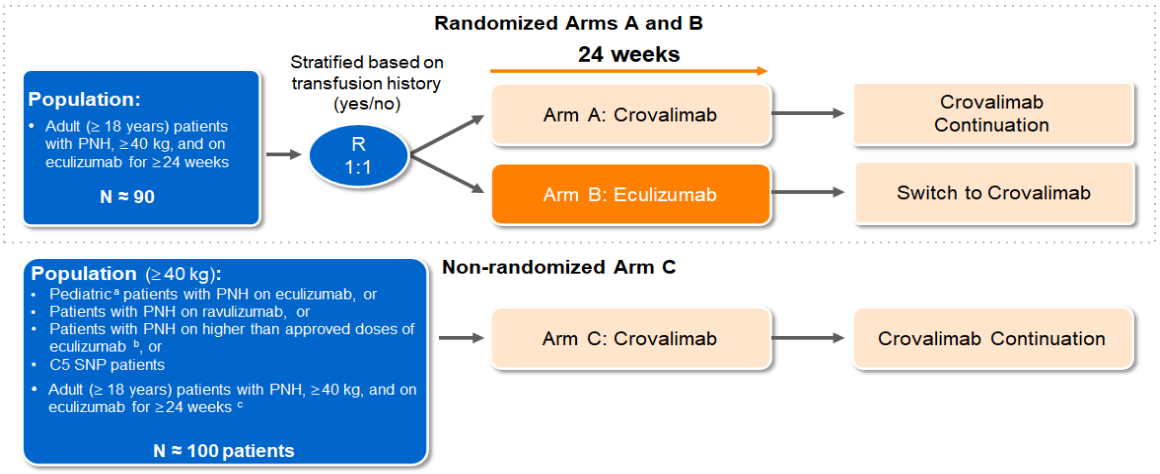
ランダム化群に患者を1:1の比で A 群又は B 群にランダムに割り付け，本剤又はエクリズマブを24週間以上投与することとした。ランダム化では，ランダム化前12カ月間の輸血歴の有無に基づいて層別化することとした。C 群では，すべての患者が本剤の投与を受けることとした。ランダム化群及び非ランダム化群である C 群では，本剤又はエクリズマブの24週間の主要投与期間を完了後，本剤の投与を継続する又は本剤の投与に切り替える継続投与期間に移行できることとした。試験デザインの詳細は，5.3.5.1-2 3.1項に示した。

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。

BO42161試験の主要解析は，BO42162試験の主要解析と同時に実施し，データカットオフ日は2022年11月16日とした。本2.7.3では主要解析から得られた探索的な有効性の結果を示した。また，C 群で本剤を24週間以上投与された患者の有効性の結果を示した。

更に，B 群に登録され，主要投与期間（24週間以上）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。

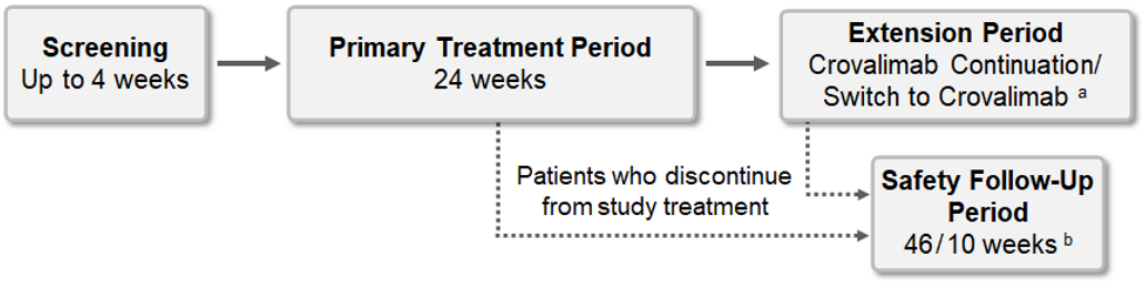
図 2.7.3.1.2.1.3-1　BO42161試験の試験デザイン



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）。

図 2.7.3.1.2.1.3-2 BO42161試験の試験期間



a：24週間の主要投与期間後に，患者は最長5年間の継続投与期間において，本剤の継続投与又は切替え投与を受けられることとした。更にその後，治験薬の継続提供に関するロシュグローバルポリシーに従って本剤の投与を受けることも可能とした。

b：安全性追跡調査期間は，本剤の投与を中止した患者では46週間とした（投与中止から24週間後の安全性追跡調査来院及び投与中止から46週間後［約10.5カ月後］の安全性に関する電話連絡を含む），エクリズマブの投与を中止した患者では10週間とした。

2.7.3.1.2.1.4 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 2.7.3.1.2.1.4-1）。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。

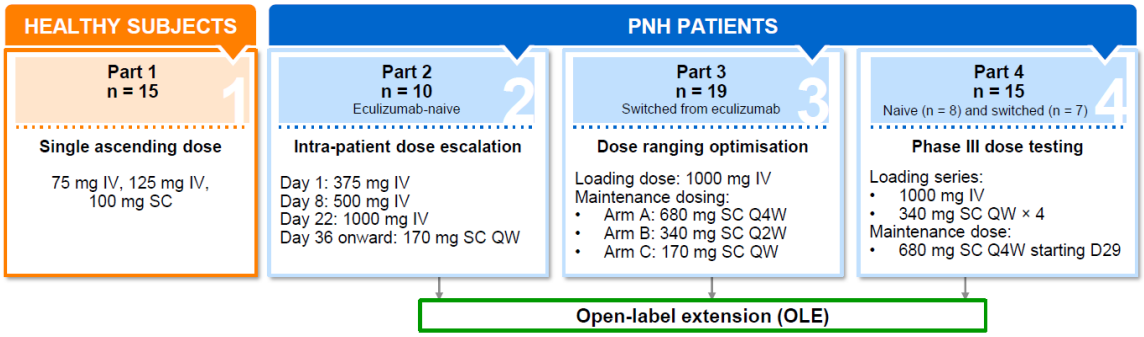
BP39144試験のパート2，3，4を完了し，本剤の投与によりベネフィットが得られた PNH 患者はオープンラベル継続投与パートに登録できることとした。試験デザインの詳細は，5.3.3.1-1 3.1項に示した。

本2.7.3では，パート2及びパート4の A 群に登録された未治療の PNH 患者18例及びパート3及びパート4の B 群に登録されたエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者26例における Week 20までの主要投与期間を完了した後に実施された主要解析から得られた有効性のデータ（データカットオフ日：2020年1月29日）を要約した。

更に，オープンラベル継続投与パートに登録された患者における本剤の長期投与時の有効性の結果（データカットオフ日：2021年11月1日）を要約した。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結果を示した。Week 20以降の本剤の長期投与の有効性の評価においては，登録前の治療状況にかかわらず，オープンラベル継続投与パートにおいて本剤を投与された全患者は共通の集団であると考えた理由を以下に示した。

- 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ることから，生物学的に集団が区別されることはない。
- 主要投与期間の完了までに，未治療の患者は溶血コントロールを達成し，維持した。有効性の観点からは，未治療の患者と本剤による治療に切り替えた患者で差異はなかった（2.7.3.2.4 及び 5.3.3.1-1 5.1.1 項参照）。
- 他の C5 阻害薬から本剤の切り替え時に形成される薬物-標的-薬物複合体（DTDC）は，切り替え後，Week 12 までに血漿中で検出されなくなった（5.3.3.1-1 5.4.4 項参照）。

図 2.7.3.1.2.1.4-1　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。

2.7.3.1.2.2　試験対象集団

BO42162試験では，体重40 kg 以上の未治療の PNH 患者であり，年齢は A 群及び B 群では18歳以上（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，12歳以上の患者を登録），C 群では18歳未満の患者を登録した。スクリーニング時の LDH の基準は ULN の2倍以上とした。選択基準及び除外基準の詳細は5.3.5.1-1 3.3項に示した。

中国で実施された YO42311試験では，12歳以上で体重40 kg 以上の未治療の PNH 患者を登録した。スクリーニング時の LDH の基準は ULN の2倍以上，スクリーニング前12カ月以内に4回以上の輸血歴があることとした。選択基準及び除外基準の詳細は5.3.5.2-1 3.3項に示した。

BO42161試験では，補体阻害剤による治療を受けていた体重40 kg 以上の PNH 患者を登録した。A 群及び B 群では，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 PNH 患者を登録し，スクリーニング時の LDH の基準は ULN の1.5倍以下とした。C 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18歳未満の患者，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，既知の C5遺伝子多型を有する患者，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（データカットオフ日時点では該当例なし）を登録した。C 群では，既知の C5遺伝子多型を有する患者を除き，スクリーニング時の LDH の基準は ULN の2倍以下とした。選択基準及び除外基準の詳細は5.3.5.1-2 3.3項に示した。

BP39144試験のパート2～4では，未治療の PNH 患者（パート2及びパート4の A 群）及びエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者（パート3及びパート4の B 群）を登録した。選択基準及び除外基準の詳細は5.3.3.1-1 3.3項に示した。

各試験（BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験）の主な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.1.2.2-1及び表 2.7.3.1.2.2-2に示した。

表 2.7.3.1.2.2-1 BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及びBP39144試験における主な選択基準

BO42162試験	YO42311試験	BO42161試験	BP39144試験のパート2～4	
補体阻害剤未治療のPNH患者	補体阻害剤未治療のPNH患者	Day 1の前にエクリズマブ又はラブリズマブによる治療記録のある患者	パート2及びパート4のA群（未治療）： 補体阻害剤未治療のPNH患者，又は単一ミスセンスC5ヘテロ接合性変異による有効性の欠如のために治療を中止したPNH患者	パート3及びパート4のB群（切替え）： 登録前にエクリズマブの投与を3カ月以上継続していたPNH患者
18歳以上（ランダム化群）[a] 18年未満（C群）	12歳以上	18歳以上（ランダム化群） 18歳未満又は18歳以上（C群）[b]	18～75歳	
体重が40 kg以上	体重が40 kg以上	体重が40 kg以上	体重の規定なし	
LDHがULNの2倍以上（各施設による評価）（全群）	LDHがULNの2倍以上（中央測定）	LDHがULNの1.5倍以下（各施設による評価）（ランダム化群） LDHがULNの2倍以下（既知のC5遺伝子多型を有する患者を除くC群[c]）	パート2及びパート4のA群（未治療）： LDHがULNの1.5倍以上	パート3及びパート4のB群（切替え）： LDHの規定なし
ランダム化/登録前6カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが10%以上）の評価で確認されたPNHの診断の記録がある	スクリーニング前6カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが10%以上）の評価で確認されたPNHの診断の記録がある	ランダム化/登録前6カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが10%以上）の評価で確認されたPNHの診断の記録がある	ランダム化/登録前3カ月以内の赤血球又は顆粒球のクローンサイズが10%以上のグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損のPNHの診断の記録がある	
輸血の規定なし	スクリーニング前12カ月以内に4回以上の輸血を受けている	輸血の規定なし	輸血の規定なし	

BO42162試験	YO42311試験	BO42161試験	BP39144試験のパート2～4
スクリーニング前3カ月以内の PNH に関連する以下の徴候又は症状の内1つ以上を発現：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 10 g/dL 未満），主要血管事象の既往（血栓症を含む），嚥下障害，勃起不全，PNH による濃厚赤血球輸血歴	スクリーニング前3カ月以内の PNH に関連する以下の徴候又は症状の内1つ以上を発現：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 10 g/dL 未満），主要血管事象の既往（血栓症を含む），嚥下障害，勃起不全，PNH による濃厚赤血球輸血歴	－	－
スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^{3}以上であり，臨床検査の7日以内に輸血を受けていない	スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^{3}以上であり，臨床検査の7日以内に輸血を受けていない	スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^{3}以上であり，臨床検査の7日以内に輸血を受けていない	血小板数が30,000 /mm^{3}以上
好中球絶対数500 /μL 超	好中球絶対数500 /μL 超	好中球絶対数500 /μL 超	好中球絶対数500 /μL 超
補体欠損症患者に適用される各国の最新のガイドライン又は標準治療に従い，治験薬投与開始前3年未満又は初回投与後1週間以内に髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けている [d]	補体欠損症患者に適用される最新のガイドライン又は標準治療に従い，治験薬投与開始前3年未満又は初回投与後7日以内に髄膜炎菌に対するワクチンの接種を受けている	治験薬投与開始前3年未満に髄膜炎菌血清型 A 群，C 群，W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けている 補体欠損症患者に適用される各国の最新のガイドライン又は標準治療に従い，血清型 B 群に対するワクチンの接種を受けている [d]	髄膜炎菌性疾患のリスクが高い患者に適用される各国の最新のガイドライン又は標準治療に従い，髄膜炎菌に対するワクチンの接種を受けている
治験薬投与開始前又は治験薬初回投与後1週間以内に，各国のワクチン接種の推奨に従ったインフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている [d]	ワクチン接種の推奨に従ったインフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている	治験薬投与開始前又は治験薬初回投与後1週間以内に，国のワクチン接種の推奨に従ったインフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている [d]	－

a：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，12歳以上の患者をランダム化群に登録した。

b：18歳未満の患者のコホート以外のコホートでは年齢の基準は設けなかった。

c：既知の C5遺伝子多型を有する患者は，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ていることとした。

d：髄膜炎菌，インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種に関する国内での運用

治験実施計画書では，髄膜炎菌，インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種及び抗生物質の予防投与について，補体欠乏症を有する患者に適用される各国の最新ガイドライン又は標準治療に従う旨が記載されているが，国内における当該ガイドライン及び標準治療はない。したがって，本剤と同様の作用機序を持つソリリス®点滴静注300mg 添付文書[3)]，ユルトミリス®点滴静注300mg 添付文書[4)]，医療関係者のためのワクチンガイドライン[5)] 及び米国予防接種諮問委員会2020年ガイドライン[6)] に従い，以下のとおり運用した。

ソリリス®点滴静注300mg 添付文書及びユルトミリス®点滴静注300mg 添付文書の「効能又は効果に関連する注意」項では「緊急な治療を要する場合等を除いて，原則，本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること」が記載されている。国内における運用では，髄膜炎菌ワクチンの接種歴がない場合は，同意取得後，原則治験薬投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種することとした。また，髄膜炎菌ワクチンの接種歴があるが，治験薬投与開始前3年以内に髄膜炎菌ワクチンを接種していない場合は，同意取得後に追加接種することとした。なお，髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することを推奨した。

インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌ワクチンの接種について，ソリリス®点滴静注300mg 添付文書及びユルトミリス®点滴静注300mg 添付文書の「効能又は効果に関連する注意」項では「小児への本剤投与に際しては，肺炎球菌，インフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況を確認し，未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること」と記載されており，国内においてはこれに準じて対応することを推奨した。

表 2.7.3.1.2.2-2 BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験における主な除外基準

BO42162試験	YO42311試験	BO42161試験	BP39144試験のパート2～4
補体阻害剤による治療を現在又は過去に受けた患者	補体阻害剤による治療を現在又は過去に受けた患者	－	補体阻害剤による治療を現在又は過去に受けた患者（パート2及びパート4の A 群のみ）
登録前のヘモグロビン濃度が7 g/dL 以下，又は登録前のヘモグロビン濃度が7 g/dL 超9 g/dL 以下で貧血の徴候及び症状を伴う	－	登録前のヘモグロビン濃度が7 g/dL 以下，又は登録前のヘモグロビン濃度が7 g/dL 超9 g/dL 以下で貧血の徴候及び症状を伴う	－
－	－	治験薬初回投与前6カ月以内の主要血管事象	－
同種骨髄移植歴	同種骨髄移植歴	同種骨髄移植歴	骨髄移植歴
スクリーニング前6カ月以内及び治験薬初回投与までの髄膜炎菌感染の既往歴	スクリーニング前6カ月以内及び治験薬初回投与までの髄膜炎菌感染の既往歴	スクリーニング前6カ月以内及び治験薬初回投与までの髄膜炎菌感染の既往歴	髄膜炎菌性髄膜炎の既往歴
免疫不全が判明している又は疑われる患者（頻繁な反復性感染症等）	免疫不全が判明している又は疑われる患者（頻繁な反復性感染症等）	免疫不全が判明している又は疑われる患者（頻繁な反復性感染症等）	原発性又は続発性の免疫不全症の既往歴又は現在活動性のある患者（HIV 感染歴を含む）
遺伝性の補体欠乏症が判明している又は疑われる患者	遺伝性の補体欠乏症が判明している又は疑われる患者	遺伝性の補体欠乏症が判明している又は疑われる患者	遺伝性の補体欠乏症が判明している又は疑われる患者
IPSS-R による予後リスク分類が intermediate，high 又は very high とされた骨髄異形成症候群の既往歴	IPSS-R による予後リスク分類が intermediate，high 又は very high とされた骨髄異形成症候群の既往歴	IPSS-R による予後リスク分類が intermediate，high 又は very high とされた骨髄異形成症候群の既往歴	骨髄異形成症候群を含む悪性疾患の所見を有する患者

IPSS-R：改訂国際予後予測スコアリングシステム

2.7.3.1.2.3 試験に用いた本剤の用法・用量

2.7.3.1.2.3.1 第 III 相 BO42162試験

BO42162試験では，表 2.7.3.1.2.3.1-1に示した体重別に設定された用法・用量で本剤を投与した。

本剤を Week 1 Day 1に静脈内投与し，続く5回の皮下投与（Week 1の Day 2，Week 2，3，4，5の Day 1）は，医療従事者の管理下で実施することとした。患者（12歳以上）又は介護者は，最初の5回の皮下投与の際に医療従事者より本剤の自己投与の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は，Week 9以降は医療従事者の非管理下で自己投与ができることとした。患者が希望する場合は，医療従事者より本剤の投与を受けることも選択可能であった。

体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には，初回負荷用量として Week 1 Day 1に1000 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。維持用量680 mg の皮下投与を Week 5から開始し，以降は4週ごとに少なくとも計24週間継続投与した。1000 mg の初回負荷用量は60分（±10分）かけて静脈内投与した。

体重が100 kg 以上の患者には，初回負荷用量として1500 mg を静脈内投与し，その後，Week 1 Day 2，Week 2，3，4に340 mg を皮下投与した。維持用量1020 mg の皮下投与を Week 5から開始し，以降は4週ごとに少なくとも計24週間継続投与した。1500 mg の初回負荷用量は90分（±10分）かけて静脈内投与した。

治療期間中に患者の体重が10%以上の変化（スクリーニング時又は直近の用量変更が施された来院時のいずれかの新しい方と比較）を伴い，100 kg 以上になった場合又は100 kg 未満になった場合は，用量変更することとした。更に，特定可能な誘因（感染エピソード等）を伴わず24週間で2回以上の血管内溶血が認められた患者，及び特定可能な誘因を伴わず持続性の血管内溶血が認められた患者については，本剤の維持用量の増量を検討してもよいこととした（詳細は5.3.5.1-1 3.4.5項参照）。

エクリズマブは，各国の添付文書又は調剤マニュアルに従い投与された。エクリズマブは，負荷用量として600 mg を Week 1，2，3及び4に静脈内投与し，維持用量として900 mg を Week 5及びその後は2週ごとに静脈内投与した。試験期間中，エクリズマブの用量変更はできないこととした。

B 群の患者は，主要投与期間（24週間以上）を完了後にエクリズマブから本剤に切り替えることが可能であった。次のエクリズマブの投与予定であった来院時に，本剤の初回投与を行った。エクリズマブから切り替えた患者は，本剤群に割り付けられた患者と同じ本剤の用法・用量（表 2.7.3.1.2.3.1-1）に従い，初回の静脈内投与から開始し，Week 1～4に週1回皮下投与し，Week 5以降は4週ごとに皮下投与した。

表 2.7.3.1.2.3.1-1 体重別に設定された本剤の用法・用量

体重	負荷用量（Week 1～4）	維持用量（Week 5以降4週ごとに投与）
40 kg 以上100 kg 未満	Week 1 Day 1：1000 mg を静脈内投与 Day 2：340 mg を皮下投与 Week 2，3，4 340 mg を週1回皮下投与	680 mg を皮下投与
100 kg 以上	Week 1 Day 1：1500 mg を静脈内投与 Day 2：340 mg を皮下投与 Week 2，3，4 340 mg を週1回皮下投与	1020 mg を皮下投与

2.7.3.1.2.3.2 第 III 相 YO42311試験

YO42311試験では，表 2.7.3.1.2.3.1-1及び2.7.3.1.2.3.1に示した用法・用量で本剤を投与した。

2.7.3.1.2.3.3 第 III 相 BO42161試験

BO42161試験では，表 2.7.3.1.2.3.1-1及び2.7.3.1.2.3.1に示した用法・用量で本剤を投与した。

エクリズマブは，各国の添付文書又は調剤マニュアルに従い投与された。Week 1の Day 1に承認された維持用量を引き続き静脈内投与し，その後は2週ごとに24週間静脈内投与した。試験期間中，エクリズマブの用量変更はできないこととした。

B 群の患者は，主要投与期間（24週間以上）を完了後にエクリズマブから本剤に切り替えることが可能であった。次のエクリズマブの投与予定であった来院時に，本剤の初回投与を行った。エクリズマブから切り替えた患者は，A 群に割り付けられた患者と同じ本剤の用法・用量（表 2.7.3.1.2.3.1-1）に従い，初回の静脈内投与から開始し，Week 1～4に週1回皮下投与し，Week 5以降は4週ごとに皮下投与した。

C 群の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は，A 群に割り付けられた患者と同じ本剤の用法・用量（表 2.7.3.1.2.3.1-1）に従い，初回の静脈内投与から開始し，Week 1～4に週1回皮下投与し，Week 5以降は4週ごとに皮下投与した。

2.7.3.1.2.3.4 第 I/II 相 BP39144試験

BP39144試験の目的は，未治療の患者及びエクリズマブによる治療を受けていた患者を対象とし，最小限の治療負荷で持続的に補体活性を阻害する安全かつ有効な用法・用量を確立することであった。パート2，3及び4の PNH 患者では，以下に示した用法・用量で本剤を投与した。

- パート 2

  3回の静脈内投与後（Day 1：375 mg，Day 8：500 mg，Day 22：1000 mg），Day 36以降は170 mg を週1回皮下投与した。

- パート 3（A 群，B 群及び C 群）

  初回負荷用量として Day 1に1000 mg を静脈内投与した。その後，維持用量として，A 群には当初680 mg を4週ごとに皮下投与したが，最初の2例で DTDC 関連有害事象が認められたことから3例目より用法・用量を変更し，Day 8以降170 mg を週1回8回皮下投与した後，Day 64以降は680 mg を4週ごとに皮下投与した。B 群にランダムに割り付けられた患者には，Day 8以降は340 mg を2週ごとに皮下投与した。C 群にランダムに割り付けられた患者には，Day 8以降は170 mg を週1回皮下投与した。

- パート 4（A 群及び B 群）

  初回負荷用量として Day 1に1000 mg を静脈内投与し，その後 Day 2，8，15，22に340 mg を皮下投与した。Day 29以降は680 mg を4週ごとに皮下投与した。

- オープンラベル継続投与パート

  本試験のパート2，3及び4の20週間の主要投与期間を完了後にオープンラベル継続投与パートに移行した患者は，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。治験実施計画書第6版において体重に基づく用量設定が導入されたことに伴い，オープンラベル継続投与パート期間中に本剤の4週ごとの投与を受けていない全例が4週ごとの投与に切り替えることとした。体重が40 kg 以上100 kg 未満の患者には680 mg を4週ごとに皮下投与し，体重が100 kg 以上の患者には1020 mg を4週ごとに皮下投与した。

2.7.3.1.3 有効性の評価

BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験で実施した有効性の評価について以下に述べた。これらの試験の有効性の評価は全体的に類似していたが，評価方法が異なるものもあった。

2.7.3.1.3.1 LDH 及びヘモグロビン濃度の評価

いずれの試験においても，有効性の評価（血清 LDH 及びヘモグロビン濃度）のための血液検体は，試験期間を通じて治験実施計画書に規定された時点で治験薬の投与前に採取した。

有効性の解析においては，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では中央測定による LDH（溶血発作に関する有効性評価項目を除く）を用い，BP39144試験では各施設で測定した LDH を用いた。ヘモグロビン濃度はすべての試験において各施設で測定した。

2.7.3.1.3.2 輸血

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，治験実施計画書に規定された輸血ガイドラインにおいて，以下のいずれかの基準に該当した場合に濃厚赤血球輸血が推奨された。

- ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 以下で，かつ治験責任医師が臨床的に輸血が必要であると判断する重症度の徴候・症状が認められる。
- 臨床的な徴候又は症状の有無は問わず，ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 以下である。

輸血を必要とする可能性のある貧血の臨床的な徴候及び症状としては，狭心症，失神，頭部ふらふら感，錯乱，重度の息切れ又は息切れの悪化，重度の疲労又は疲労の悪化，脳卒中，一過性脳虚血発作，心不全の新規発症又は悪化等がある。輸血の必要性と関連した貧血の徴候及び症状，ヘモグロビン濃度並びに輸血単位数を電子症例報告書（eCRF）に記入した。

BP39144試験では，治験責任医師の判断に基づき，濃厚赤血球輸血が行われた。輸血に関連するヘモグロビン濃度及び貧血に関連する症状の収集は必要としなかった。

2.7.3.1.3.3 溶血発作

いずれの試験においても，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。

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，溶血発作は試験期間を通して継続的にモニタリングし，記録された。治験責任医師は，実施医療機関での LDH，カリウム，ヘモグロビン，総ビリルビン及び直接ビリルビンの測定結果とともに溶血発作の症状を記録した。また，溶血発作と判断後，中央検査施設での検査用の血液検体を可能な限り速やかに採取した。

BP39144試験では，有効性の解析として溶血発作の事象を事前に規定しなかった。治験実施計画書の第6版以降（パート1～4の主要投与期間終了後），記録された有害事象データに基づき，溶血発作を事後的に評価した。

2.7.3.1.3.4 主要血管事象

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，有効性の解析のため，試験期間を通じて専用の eCRF を用い，主要血管事象が報告された。主要血管事象の定義（詳細は5.3.5.1-1 BO42162試験の治験実施計画書第6版付録4参照）はこれらの第 III 相試験で同一であった。

BP39144試験では，有効性の解析を目的とした主要血管事象は記録されなかった。

2.7.3.1.3.5 HRQoL

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験においては，18歳以上の患者では Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue（FACIT-Fatigue）及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30 Questionnaire（EORTC QLQ-C30），8～17歳の患者では Pediatric Quality of Life Core（PedsQL Core）及び Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale（PedsQL MFS），すべての患者では EuroQol 5-Dimension, 5-Level Questionnaire（EQ-5D-5L）を用いて患者報告アウトカム（PRO）データを収集した。PRO の質問票は，Day 1から Week 25までの治験実施計画書に規定された時点，Week 33，Week 41，Week 49，その後は12週ごとに，治験中止時/安全性追跡調査時まで患者自身が記入した。YO42311試験では，すべての PRO の評価項目については，Week 25における PRO データが収集できなかったため，Week 25まででではなく，Week 17までで解析した。

BO42162試験及び BO42161試験では，Patient Preference Questionnaire を用いて本剤又はエクリズマブ/ラブリズマブ（BO42162試験：Week 41［B 群］，BO42161試験：Week 17［A 群及び C 群］及び Week 41［A 群，B 群及び C 群］）を選択した患者の割合を評価し，Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）-9を用いて18歳以上の患者の治療満足度を評価した。両試験の18歳以上の患者における PNH 症状は，European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Item Library-40（EORTC IL40）を用いて評価した。BO42162試験では更に，Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria（QLQ-AA/PNH）及び Patient Global Impression of Severity Survey（PGIS）を用いて，18歳以上の患者における健康に関連した生活の質（HRQoL）及び全般的な症状の重症度の経時的変化を評価した。

BP39144試験の主要投与期間では，FACIT-Fatigue を用い，PRO データを収集した。質問票は，パート2では Day −1及び Week 10に，パート3及び4では Day 1から Week 20までの治験実施計画書に規定された時点に患者自身が記入した。BP39144試験では EORTC QLQ-C30及び TSQM（Version 1.4）のデータも収集した。BP39144試験のオープンラベル継続投与パートでは PRO データは収集しなかった。

- FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue（Version 4）は，貧血等の様々な状態について用いられるバリデート済みの信頼性の高い自己報告式の尺度である。最近のバリデーション研究では，質問内容が患者に理解されやすく，PNH 関連の疲労を包括的に網羅していることから，PNH 患者での使用が支持されている[7)]。直近7日間の疲労を評価する13の項目で構成される。すべての項目の合計スコアを算出し，スコアが高いほど機能が良好であること（疲労が少ない）を示す。評価指標の開発者のガイドラインでは，合計スコアは，50%を超える質問（13の質問のうち7つ以上）に回答が得られた場合に評価可能とみなされる。

2.7.3.1.3.6 過去の治療の有効性に関する記録

YO42311試験では，スクリーニング前24週間の診療記録に記載された LDH，ヘモグロビン，輸血，濃厚赤血球の輸血単位及び主要血管事象のデータを本試験に登録された患者から収集し，有効性を患者内比較により評価した。

BO42162試験，BO42161試験及び BP39144試験では，患者内比較を目的とした過去の治療の有効性に関する記録の収集は行わなかった。

2.7.3.1.4 各試験における有効性の評価項目

BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及び BP39144試験における主な有効性の評価項目の概要を表 2.7.3.1.4-1に示した。

表 2.7.3.1.4-1　BO42162試験，YO42311試験，BO42161試験及びBP39144試験における主な有効性の評価項目の概要

有効性評価項目	BO42162			YO42311[b]	BO42161				BP39144[c]
	A 群 /B 群	C 群	B 群 切替え[a]	本剤群	A 群 /B 群	C 群 18歳未満	C 群 18歳以上	B 群 切替え[a]	本剤群
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	1	E	E	1	E	E	E	E	2
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	1	E	E[d]	1	E[d]	E[d]	E[d]	E[d]	2 来院ごと
ベースラインから Week 25までの LDH の変化率	E	E	－	E	E[e]	－	－	－	2
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	2	E	E	2	E	E	E	E	2
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	2	E	E	2	E	E	E	E	2
ベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量	2	－	E	2	E	－	E	E	2
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	E	E	－	E	－	－	－	－	－
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	E	E	－	E	E	E	E	－	2
ベースラインから Week 25までの患者あたりの濃厚赤血球輸血の総単位数	E	E	E	E	E	E	E	E	2
ベースラインから Week 25までの EORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及び GHS/HRQoL の平均変化量	E	－	E	E	E	－	E	E	2

1：主要評価項目，2：副次的評価項目，E：探索的評価項目

FACIT-Fatigue 及び EORTC QLQ-C30は18歳以上の患者で評価した。

a：B 群のエクリズマブから本剤に切り替え後の期間のデータを評価した。

b：YO42311試験では主要投与期間（ベースラインから Week 25まで）で用いた有効性の評価項目を，Week 25から Week 49までの本剤の継続投与期間においても用いた。

c：主要投与期間は，BP39144試験では20週間，第 III 相試験では24週間とした。

d：ベースラインから Week 25までの溶血コントロールを評価した。

e：LDH の平均値を Week 21，23及び25で測定した。

2.7.3.1.5 統計解析

2.7.3.1.5.1 第 III 相 BO42162試験

BO42162試験の有効性の評価項目の解析方法を以下に示した。

2.7.3.1.5.1.1 解析対象集団

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析は，主要解析対象集団（PAP）を対象に実施した。

エクリズマブに対する本剤の非劣性を評価するため，PAP には，割り付けられた治験薬を1回以上投与され，初回静脈内投与後に LDH（中央測定）が1回以上測定されたすべてのランダム化された患者を含めた。

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 群の患者における有効性解析対象集団は，データカットオフ日の24週間以上前に本剤に切り替え，LDH（中央測定）が1回以上測定された患者を含めた。

C 群の有効性解析対象集団には，本剤を1回以上投与され，初回静脈内投与後に LDH（中央測定）を1回以上測定されたすべての患者を含めた。

ランダム化集団は，割り付けられた投与群に従い，ランダム化されたすべての患者と定義し，A 群及び B 群の患者のみを含めた。治験実施計画書に適合した集団（PP）は，ランダム化され，統計解析計画書に事前に定めた基準を満たした A 群及び B 群のすべての患者を含めた。

2.7.3.1.5.1.2 有効性の2つの主要評価項目の解析方法

エクリズマブに対する本剤の非劣性を検証するためには，2つの主要評価項目（輸血回避及び溶血コントロール，表 2.7.3.1.5.1.2-1参照）を達成することとした。主要解析は，A 群及び B 群にランダムに割り付けられたすべての患者が24週間の治験薬投与を完了した時点又は早期中止した時点のいずれか早い時点で実施することとした。

1つ目の主要評価項目は，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とした。保守的なアプローチとして，ベースラインから Week 25までに治験薬の投与を早期に中止した患者は輸血したと仮定した。Mantel-Haenszel 法を用い，輸血歴及びベースラインの LDH の分類を層別化因子とし，本剤群とエクリズマブ群の群間差を求めた。

輸血回避に関する非劣性を検証するには，本剤群とエクリズマブ群の群間差の95%信頼区間の下限が，事前に規定した非劣性マージンである−20%を上回ることとした。

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[8)]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。

2つ目の主要評価項目は，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［中央測定］が ULN の1.5倍以下）の平均割合とした。

一般化推定方程式（GEE）のモデルを用い，来院間の LDH のコントロール状況における患者内及び患者間の相関を考慮し，Week 5から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者の割合の調整対数オッズ比を推定した。無構造共分散行列を主な解析に適用することとし，収束しない場合は他の共分散行列構造（事前に規定された順序：Toeplitz，一次の自己回帰［AR1］，Compound Symmetry）を適用することとした。

溶血コントロールに関する非劣性を検証するには，本剤群とエクリズマブ群のオッズ比の95%信頼区間の下限が，事前に規定した非劣性マージンである0.2を上回ることとした。

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[9)]。ALXN1210-PNH-301試験[8)]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つの主要評価項目及びすべての副次的評価項目（FACIT-Fatigueを除く）で非劣性が示された後に優越性の検定も行うこととした。検定の階層を表 2.7.3.1.5.1.2-1に示した。検定の階層を設定することにより，ファミリーワイズの片側第1種過誤確率が2.5%に制御されることを保証した。

感度分析を実施し，異なる解析対象集団，統計モデル，モデルの仮定及び欠測データの影響に基づき，有効性の主要評価項目の結果の頑健性を評価した。

表 2.7.3.1.5.1.2-1　BO42162試験における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の非劣性及び優越性の検定の階層

検定の種類と順序	評価項目
1.非劣性	主要評価項目：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
2.非劣性	主要評価項目：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
3.非劣性	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
4.非劣性	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
5.優越性	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
6.優越性	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
7.優越性	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
8.優越性	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
9.非劣性	ベースラインからWeek 25までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上）
10.優越性	ベースラインからWeek 25までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上）

2.7.3.1.5.1.3　有効性の副次的評価項目の解析手法

有効性の副次的目的は，溶血発作，ヘモグロビン濃度の安定化及びFACIT-Fatigueスコアに基づき，本剤の有効性を評価することであった。副次的評価項目の解析手法の概要を以下に示した。

2.7.3.1.5.1.3.1　溶血発作

溶血発作（定義は2.7.3.1.3.3参照）は，主要評価項目である輸血回避と同じ解析方法を用いて評価した。保守的なアプローチとして，治験薬投与を早期に中止した患者は溶血発作が発現したと仮定した。

溶血発作に関する非劣性を検証するには，溶血発作が発現した患者の割合の群間差（本剤群−エクリズマブ群）の95%信頼区間の上限が，事前に規定した非劣性マージンである20%を下回ることとした。

2.7.3.1.5.1.3.2　ヘモグロビン濃度の安定化

ヘモグロビン濃度の安定化は，主要評価項目である輸血回避と同じ解析方法を用いて評価した。保守的なアプローチとして，治験薬投与を早期に中止した患者はヘモグロビン濃度が安定しなかったと仮定した。

ヘモグロビン濃度の安定化に関する非劣性を検証するには，ヘモグロビン濃度の安定化を達成した患者の割合の群間差（本剤群−エクリズマブ群）の95%信頼区間の下限が，事前に規定した非劣性マージンである−20%を上回ることとした。

2.7.3.1.5.1.3.3 FACIT-Fatigue

18歳以上の患者を対象に評価した FACIT-Fatigue の合計スコア（範囲：0〜52，スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す）のベースラインから Week 25までの変化量についての解析には，層別因子及びベースラインの FACIT-Fatigue スコアで調整し，正規分布を仮定した反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いた。

FACIT-Fatigue に関する非劣性を検証するには，群間差（本剤群−エクリズマブ群）の95%信頼区間の下限が，事前に規定した非劣性マージンの−5ポイントを上回ることとした。

2.7.3.1.5.1.4 B 群のエクリズマブから本剤による治療に切替え後のデータの探索的な解析方法

B 群のエクリズマブから本剤による治療に切替え後の探索的な有効性のデータを要約した。本剤に切替え後，24週間の投与間隔で定義された評価項目の解析では，本剤の投与期間が24週間以上であった患者のみのデータを用いた。

2.7.3.1.5.1.5 C 群の患者における探索的な有効性の解析方法

C 群のすべての探索的な有効性の評価項目は，記述的に解析した。C 群の患者数は少ないため，要約表ではなく一覧表を用いてデータを示した。

2.7.3.1.5.1.6 部分集団解析

主要評価項目である輸血回避及び溶血コントロールに対して，以下の部分集団で解析した。

- 年齢：18 歳未満，18 歳以上 64 歳以下，65 歳以上
- 性別：男性，女性
- 地域：欧州/中南米/北米，日本/その他のアジア太平洋地域
- エクリズマブの使用可能性：有，無
- 人種：アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，白人，その他
- ランダム化前 6 カ月間の濃厚赤血球輸血の単位数（層別因子）：0，0 超 6 単位以下，6 単位超
- LDH（層別因子）：ULN の 2 倍以上 4 倍以下，ULN の 4 倍超
- 再生不良性貧血：有，無
- 体重：40 kg 以上 100 kg 未満，100 kg 以上

2.7.3.1.5.2 第 III 相 YO42311試験

YO42311試験の有効性の評価項目の解析方法を以下に示した。

2.7.3.1.5.2.1 解析対象集団

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析は，PAP の集団を用いて実施した。PAP には，本剤を1回以上投与され，初回の静脈内投与後に LDH（中央測定）が1回以上測定されたすべての登録例を含めた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性データは，full analysis population（FAP）の集団を用いて要約した。

Week 25以降の更新された有効性の結果を示すために用いた間隔解析対象集団（IAP）には，Week 25から Week 49の継続投与期間に本剤を1回以上投与され，主要投与期間の完了後に LDH

（中央測定）を1回以上測定されたすべての患者を含めた。

2.7.3.1.5.2.2 有効性の2つの主要評価項目の解析方法

試験の結果を肯定的に結論付けるためには，有効性の2つの主要評価項目の両方を達成することとした。有効性の主要解析は，本試験に登録された最後の患者が本剤の24週間の投与を完了した時点か，早期中止した時点のいずれか早い時点で実施することとした。

主要評価項目として，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［中央測定］）の平均割合を設定した。BO42162試験と同様に，GEE のモデルを用い，来院間の LDH のコントロール状況における患者内及び患者間の相関を考慮し，Week 5から Week 25までの溶血コントロールを達成した患者の割合の集団平均を推定した。無構造の共分散行列を主な解析に適用することとし，収束しない場合は他の共分散行列構造（事前に規定された順序：Toeplitz，AR1，Compound Symmetry）を適用することとした。

溶血コントロールについては，正式な仮説検定は実施しなかった。GEE により推定した溶血コントロールを達成した患者の平均割合の95%信頼区間の下限が，事前に設定した閾値である60%を上回った場合に，本評価項目が達成されたと判断することとした。

もう一つの主要評価項目は，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の差とした。ベースラインから Week 25までに投与を早期に中止した患者は輸血を受けたとみなした。患者内比較は，事前に設定した両側第1種過誤確率を0.05とし，連続補正した対応のある McNemar 検定を用いた。輸血回避を達成した患者の割合の差を求め，その95%信頼区間を Wilson 法により求めた。

感度分析を実施し，異なる統計モデル及びモデルの仮定に基づき，有効性の主要評価項目の結果の頑健性及び欠測データの影響を評価した。

2.7.3.1.5.2.3 有効性の副次的評価項目の解析手法

有効性に関する副次的目的は，溶血発作，ヘモグロビン濃度の安定化及び FACIT-Fatigue に基づき，本剤の有効性を評価することであった。

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とその95%信頼区間を Wilson 法により求めた。

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，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及びその95%信頼区間を Wilson 法により求めた。

18歳以上の患者を対象に評価した FACIT-Fatigue の合計スコア（範囲：0～52）及びベースラインからの変化量を平均値，標準偏差，中央値及び範囲により時点ごとに要約した。

2.7.3.1.5.2.4 部分集団解析

主要評価項目である溶血コントロール及び輸血回避に対して，以下の部分集団で解析した。

- 年齢：18 歳未満，18 歳～64 歳，65 歳以上
- 性別：男性，女性
- ベースライン前 6 カ月間の濃厚赤血球輸血の単位数：0，0 超 6 単位以下，6 単位超
- LDH：ULN の 2 倍以上 4 倍以下，ULN の 4 倍超
- 再生不良性貧血：有，無

本2.7.3では，YO42311試験に登録された18歳未満の患者における溶血コントロール，輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作の記述的解析による結果を示した。

2.7.3.1.5.2.5 本剤の継続投与期間における有効性の評価項目の解析方法

主要投与期間（ベースラインから Week 25まで）の主要解析における有効性の主要評価項目，副次的評価項目及び探索的評価項目について，YO42311試験の Week 25から Week 49までの継続投与期間においても解析した。

2.7.3.1.5.3 第 III 相 BO42161試験

BO42161試験の有効性の評価項目の解析方法を以下に示した。

2.7.3.1.5.3.1 解析対象集団

有効性の解析は，データカットオフ日の24週間以上前に登録され，割り付けられた治験薬を1回以上投与され，初回静脈内投与後に LDH（中央測定）が1回以上測定されたすべてのランダム化された患者からなる24週有効性集団に基づいて実施した。

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 群の患者における有効解析対象集団は，データカットオフ日の24週間以上前に本剤に切り替え，LDH（中央測定）が1回以上測定された患者を含めた。

C 群の有効性解析対象集団には，本剤を1回以上投与され，初回静脈内投与後に LDH（中央測定）を1回以上測定されたすべての患者を含めた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については，割り付けられた投与群に従い，登録されたすべての患者を含む全患者集団に基づき，データを示した。

2.7.3.1.5.3.2 探索的な有効性の評価項目の解析方法

本試験の有効性は，探索的に評価した。探索的な有効性の評価項目の結果は記述的であり，正式な統計学的検定は実施しなかった。C 群の探索的な有効性の結果を，コホート別に本2.7.3に示した。

エクリズマブ群にランダム化され，主要投与期間の完了後（エクリズマブ投与の24週間後）に本剤による治療に切り替えた患者を対象に，追加の探索的な有効性の解析を実施した。エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者のデータは，エクリズマブ投与期間と本剤投与期間ごとに要約した。

2.7.3.1.5.4 第 I/II 相 BP39144試験

2.7.3.1.5.4.1 解析対象集団

BP39144試験の有効性の解析対象集団は，以下のとおり主要投与期間とオープンラベル継続投与パートでそれぞれ定義された有効性解析対象集団とした。

- 主要投与期間（パート 2，3 又は 4）：本剤を 1 回以上投与されたすべての患者
- オープンラベル継続投与パート：本試験のパート 2，3 又は 4 の主要投与期間を完了し，オープンラベル継続投与パートに登録されたすべての患者

2.7.3.1.5.4.2 解析方法

本試験のすべての有効性の解析は記述的なものとした。

オープンラベル継続投与パートでは，登録時に未治療の患者，エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者を併合した全患者の有効性データを示した。併合解析の根拠は2.7.3.1.2.1.4に示した。

溶血コントロール（LDH の変化）は，LDH が ULN の1.5倍以下を達した患者の割合及び LDH の平均値（95%信頼区間）を来院ごとに算出した。オープンラベル継続投与パートの各来院時の LDH の併合解析において，来院スケジュールが異なるパート間で対応する来院を特定する

ため，時点の許容範囲を設定した。そのため，併合解析では，Week 20以降の時点では，Week X/Y と表示し，治験実施計画書に規定された来院時をパート2及び3に登録された患者では Week X として，パート4に登録された患者では Week Y として示した。

輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作に関する評価項目を達成した患者の割合（95%信頼区間）を，主要投与期間ではベースラインから Week 20までで算出し，オープンラベル継続投与パートでは Week 20から更新データのデータカットオフ日までを24週間間隔で算出した。

溶血発作（定義は2.7.3.1.3.3参照）は，治験実施計画書第6版（パート1～4の主要投与期間が終了後）まで前向きに記録されなかったため，有害事象のデータを用いて事後的に溶血発作を評価した。

FACIT-Fatigue のデータは，主要投与期間のみで収集された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相 BO42162試験

（評価資料：5.3.5.1-1）

BO42162試験のランダム化群では，有効性の2つの主要評価項目である溶血コントロール（Week 5から Week 25までの LDH が ULN の1.5倍以下の割合）及び輸血回避（ベースラインから Week 25まで輸血回避を達成した患者の割合）に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（表 2.7.3.2.1-1）。副次的評価項目であ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及びヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合についても，非劣性が検証された。ベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの調整済み平均変化量は，本剤群の方がエクリズマブ群より数値的に良好であった。統計学的検定の階層（表 2.7.3.1.5.1.2-1）が中断されたため，FACIT-Fatigue の非劣性の評価は実施せず，結果は記述的なものとした。

同様に，継続投与期間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いても，一貫した本剤のベネフィットが認められた。更に，記述的解析群の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，ランダム化群の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。

表 2.7.3.2.1-1　BO42162試験の有効性の結果

	エクリズマブ群 69例	本剤群 134例
主要評価項目		
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		
溶血コントロールを達成した患者の平均割合 （95%信頼区間）	79.0% （69.66～85.99）	79.3% （72.86～84.48）
オッズ比（95%信頼区間）	1.02（0.57～1.82）[a] 95%信頼区間の下限の非劣性マージン：0.2	
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[b]		
輸血回避を達成した患者数（%）	47例（68.1%）	88例（65.7%）
割合の加重差（95%信頼区間）	−2.8%（−15.67～11.14） 95%信頼区間の下限の非劣性マージン：−20%	
副次的評価項目		
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[c]		
溶血発作が発現した患者数（%）	10例（14.5%）	14例（10.4%）
割合の加重差（95%信頼区間）	−3.9%（−14.82～5.26） 95%信頼区間の上限の非劣性マージン：20%	
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[d]		
ヘモグロビン濃度が安定化した患者数（%）	42（60.9%）	85（63.4%）
割合の加重差（95%信頼区間）	2.2%（−11.37～16.31） 95%信頼区間の下限の非劣性マージン：−20%	
ベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量[e,f]		
調整済み平均変化量（標準偏差）	5.2（0.88）	7.8（0.66）
調整済み平均変化量の差（95%信頼区間）	2.6（0.68～4.60）	

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：本剤群の1例は Week 25前に輸血を受けずに試験を中止したため，保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した。

c：本剤群の4例及びエクリズマブ群の1例は Week 25より前に溶血発作を発現せずに試験を中止したため，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。

d：本剤群の1例は Week 25前にヘモグロビン濃度が安定したまま試験を中止したため，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。

e：FACIT-Fatigue スコアは18歳以上の患者（本剤群：134例，エクリズマブ群：67例）で評価された。合計スコアの範囲は0～52であり，スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す。臨床的に意味のある変化の閾値は5ポイントとされている[10]。

f：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。

[5.3.5.1-1 t_ef_odds_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42162, t_ef_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42162, t_ef_PAP1_EFBTH25_OCM24P1_16NOV2022_42162，t_ef_PAP1_SHGB25_OCM24P1_16NOV2022_42162, t_mmrm_PAP1_EF1_FAT_OCM24P1_16NOV2022_42162を改変]

2.7.3.2.2　第 III 相 YO42311試験

（参考資料：5.3.5.2-1）

有効性の2つの主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）を達成した（表 2.7.3.2.2-1）。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：67.8%～86.6%）であり，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。また，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はそれぞれ51.0%（95%信頼区間：36.8%～65.1%）及び0%（95%信頼区間：0.0%～8.7%），その差は51.0%（95%信頼区間：34.3%～65.1%）であり，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統計学的に有意に高かった（P < 0.0001，事前に設定した両側第1種過誤確率：0.05）。いずれの副次的評価項目においても，本剤の臨床的ベネフィットが認められた（表 2.7.3.2.2-1）。FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量において，Week 2から臨床的に意味があるとされる5ポイントを超える改善[10)] が認められ，主要投与期間中維持された。

表 2.7.3.2.2-1　YO42311試験の有効性の結果

	本剤群51例	
主要評価項目 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 [a]	78.7%（95%信頼区間：67.8～86.6）	
輸血回避	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（95%信頼区間） 51.0%（36.8～65.1）	スクリーニング前24週間に輸血を回避した患者の割合（95%信頼区間）[b] 0%（0.0～8.7）
割合の差	51.0%（34.3～65.1）	
P 値（対応のある McNemar 検定）[c]	P<0.0001	
副次的評価項目 ベースラインから Week 25までに溶血発作を発現した患者の割合 [d]	3.9%（95%信頼区間：0.7～14.6）	
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	51.0%（95%信頼区間：36.8～65.1）	
ベースラインから Week 17までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量 [e]	8.77（95%信頼区間：5.97～11.57）	

a：事前に規定した成功基準は，95%信頼区間の下限が60%以上であることとした。

b：診療記録のデータに基づく。

c：統計学的に有意（両側第1種過誤確率：0.05）であった。

d：溶血発作が発現したとして集計された2例の内1例は，溶血発作が発現しなかったものの致死的な有害事象により Week 25前に試験を中止したため，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。

e：18歳以上の患者で評価した。FACIT-Fatigue のスコアの範囲は0～52であり，スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す。

[5.3.5.2-1 t_ef_HC1_PAP_10FEB2022_42311，t_ef_ta_PAP_10FEB2022_42311，t_ef_bth_PAP_10FEB2022_42311，t_ef_hs1_PAP_10FEB2022_42311，t_qs_cb_FAT_PAP_10FEB2022_42311を改変]

2.7.3.2.3　第 III 相 BO42161試験

（評価資料：5.3.5.1-2）

BO42161試験のランダム化群では，溶血コントロール（ベースラインから Week 25までの LDH が ULN の1.5倍以下を達成した患者の平均割合），輸血回避（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）及び溶血発作（ベースラインから Week 25までに溶血発作を発現した患者の割合）に関する有効性の結果は本剤群とエクリズマブ群で同程度であった（表 2.7.3.2.3-1）。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は，エクリズマブ群の方が本剤群よりも数値的に高かった。ベースラインから Week 25まで FACIT-Fatigue の調整済み平均変化量は，本剤群の方がエクリズマブ群より数値的に良好であったが，両群で概して同程度であった。

全体として，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患者では，溶血コントロール，輸血回避，溶血発作，ヘモグロビン濃度の安定化及び FACIT-Fatigue を含む

有効性の探索的評価項目の結果が示すように，疾患コントロールが継続投与期間中も維持された。

非ランダム化群の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。LDH は血管内溶血の高感度マーカーであり，複数の時点で評価されるため，治療効果の客観的なエビデンスが得られるが，輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作は2値変数であるため，症例数が少ない場合は，複数の臨床因子（例：骨髄機能不全，血管外溶血，補体活性化状態等）に，より影響を受けやすいと考えられた。これらの評価項目の結果は，信頼区間が広く，頑健な結論を導くのは困難であった。

表 2.7.3.2.3-1　BO42161試験の有効性の結果

	エクリズマブ群37例	本剤群39例
ベースライン[a]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（95%信頼区間）	93.7%（87.26～97.04）	92.9%（86.62～96.39）
オッズ比（95%信頼区間）	0.88（0.28～2.77）[b]	
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，n (%)[c]	29 (78.4%)	31 (79.5%)
割合の加重差（95%信頼区間）	1.8（−16.67～19.94）	
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，n (%)[d]	5 (13.5%)	4 (10.3%)
割合の加重差（95%信頼区間）	−3.5%（−19.20～11.68）	
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，n (%)[e]	26 (70.3%)	23 (59.0%)
割合の加重差（95%信頼区間）	−10.8%（−30.84～10.39）	
ベースラインから Week 25までの FACIT-Fatigue スコアの調整済み平均変化量（標準誤差）[f]	−2.61 (1.37)	1.09（1.29）
調整済み平均変化量の差（95%信頼区間）	3.71（0.05～7.36）	

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 2以降を対象とした。

b：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。

c：エクリズマブ群の1例は Week 25前に輸血を受けずに投与を中止したため，保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した。

d：エクリズマブ群の2例は Week 25前に溶血発作を発現せずに投与を中止したため，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。

e：エクリズマブ群の1例は Week 25前に投与を中止したため，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。

f：18歳以上の患者で評価した。FACIT-Fatigue のスコアの範囲は0～52であり，スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す。

[5.3.5.1-2 t_ef_odds_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42161，t_ef_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42161，t_ef_PAP1_EFBTH25_OCM24P1_16NOV2022_42161，t_ef_PAP1_SHGB25_OCM24P1_16NOV2022_42161，t_mmrm_PAP1_EF1_FAT_OCM24P1_16NOV2022_42161を改変]

2.7.3.2.4　第 I/II 相 BP39144試験

（評価資料：5.3.3.1-1，5.3.3.1-2）

主要投与期間における溶血コントロール（LDH の変化），輸血回避及びヘモグロビン濃度の安定化に関して，本剤投与後の未治療の患者における疾患コントロールの改善，及び本剤によ

る治療に切り替えた患者における疾患コントロールの維持が示された。主要投与期間の主な結果を以下に示した。

- 未治療の PNH 患者（パート 2 及びパート 4 の A 群）では，LDH の平均値は Day 15 までに ULN の 1.5 倍以下に達し，Week 20 まで維持された。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）では，LDH の平均値は Week 20 まで ULN の 1.5 倍以下に維持された。
- パート 2 の 10 例中 8 例（80.0%），パート 3 の 19 例中 13 例（68.4%），パート 4 の A 群の 8 例中 5 例（62.5%），及びパート 4 の B 群の 7 例中 6 例（85.7%）が Week 20 までの輸血回避を達成した。
- パート 2 の 10 例中 8 例（80.0%），パート 3 の 19 例中 12 例（63.2%），パート 4 の A 群の 8 例中 5 例（62.5%），及びパート 4 の B 群の 7 例中 5 例（71.4%）が Week 20 までのヘモグロビン濃度の安定化を達成した。
- パート 3 では，溶血発作の基準を満たす単一の事象が事後的に 5 例に認められた。パート 2 及び 4 の患者では，溶血発作の有害事象は認められなかった。

更に，オープンラベル継続投与パート期間中（データカットオフ日：2021年11月1日）を通して疾患コントロールが維持された。オープンラベル継続投与パート期間中の主な結果を以下に示した。

- 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の各来院時において 80%～100%であり，安定していた。
- オープンラベル継続投与パート期間中の LDH の平均値は，概して ULN の 1.5 倍以下に維持された。
- オープンラベル継続投与パート期間中における 24 週間間隔での輸血回避及びヘモグロビン濃度の安定化を達成した患者の割合は，それぞれ 82.9%～91.7%及び 79.5%～87.5%であり，安定していた。
- オープンラベル継続投与パート期間中における 24 週間間隔での溶血発作の有害事象が認められた患者の割合は 0.0%～4.9%と低かった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

BO42162試験の主要解析の結果を，それを裏付ける YO42311試験及び BO42161試験の結果とともに示した。なお，BP39144試験における本剤の長期投与時の有効性の結果を2.7.3.5.1に示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における試験対象集団を以下に示した。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に記載した。BO42161試験の C 群の患者については2.7.3.3.5に記載した。

2.7.3.3.1.1 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 2.7.3.3.1.1-1に示した。

BO42162試験は25カ国の患者を対象に実施した。ランダム化群には204例が登録され，本剤群（A 群）に135例，エクリズマブ群（B 群）に69例が2:1の比でランダムに割り付けられた。本剤群135例の内，129例（95.6%）が主要投与期間（24週間）の投与を完了し，本剤の継続投

与期間に移行し，データカットオフ日時点で127例が投与を継続中であった。エクリズマブ群69例の内，68例（98.6%）が主要投与期間（24週間）の投与を完了し，本剤の継続投与期間に移行し，データカットオフ日時点で65例が投与を継続中であった（詳細は5.3.5.1-1 4.1項参照）。

YO42311試験は，中国でのみ実施し，51例の患者が登録された。全51例に本剤を投与し，50例（98.0%）が24週間の投与を完了し，データカットオフ日時点で投与を継続中であった。本患者は硬膜下血腫（治験薬との関連性はないと判断された有害事象）が認められ，Week 22に死亡に至り，試験を中止した（詳細は5.3.5.2-1 4.1項参照）。

BO42161試験は25カ国の患者を対象に実施した。ランダム化群には89例が登録され，本剤群（A 群）に45例，エクリズマブ群（B 群）に44例が1:1の比でランダムに割り付けられた。本剤群45例の内，39例（86.7%）が主要投与期間（24週間）の投与を完了し，本剤の継続投与期間に移行し，データカットオフ日時点で37例が投与を継続中であった。エクリズマブ群44例の内，35例（79.5%）が主要投与期間（24週間）の投与を完了し，本剤の継続投与期間に移行し，データカットオフ日時点で32例が投与を継続中であった（詳細は5.3.5.1-2 4.1項参照）。

表 2.7.3.3.1.1-1　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：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に記載した。

BO42161試験の C 群の患者については2.7.3.3.5に記載した。

[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]

BP39144試験では，パート2に10例，パート3に19例（A 群7例，B 群6例及び C 群6例），パート4に15例（A 群8例及び B 群7例）の計44例の PNH 患者を登録した。すべての登録例が本剤の20週間の投与を完了した。この内43例（未治療の患者18例，本剤による治療に切り替えた患者25例）がオープンラベル継続投与パートに移行した。本試験のパート3の1例が，オープンラベル継続投与パートへの移行を希望しなかった（詳細は5.3.3.1-1 4.1.2項参照）。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験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の概要をそれぞれ表 2.7.3.3.1.2-1及び表 2.7.3.3.1.2-2に示した。

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おり，適格基準で規定した未治療の患者集団を代表す

るものであった（5.3.5.1-1 t_dm_RND1_16NOV2022_42162）。ベースラインの年齢の中央値は，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%）。大部分の患者はアジア人（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（5.3.5.1-1 t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42162）。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。

YO42311試験には，未治療の中国人患者51例を登録した。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3例（5.9%）であった（1[redacted]歳，1[redacted]歳，1[redacted]歳）（5.3.5.2-1 t_dm_FAP_10FEB2022_42311）。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。すべての患者はスクリーニング前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（5.3.5.2-1 t_dm_pnh_FAP_10FEB2022_42311）。

BO42161試験のランダム化群の患者は，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）であることとした。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（5.3.5.1-2 t_dm_RND1_16NOV2022_42161）。

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（5.3.5.1-2 t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42161）。

表 2.7.3.3.1.2-1 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における人口統計学的特性

	BO42162試験		YO42311試験	BO42161試験	
	エクリズマブ群(B 群)69例	本剤群(A群)135例	本剤群51例	エクリズマブ群(B 群)44例	本剤群(A群)45例
年齢（歳）					
例数	69	135	51	44	45
平均値（標準偏差）	41.9 (16.0)	40.5 (15.2)	33.0 (9.4)	49.5 (14.8)	44.4 (15.6)
中央値	38.0	36.0	31.0	49.0	42.0
最小値-最大値	17-78	18-76	15-58	22-85	21-81
年齢群（歳）					
例数	69	135	51	44	45
18歳未満	2 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
18-64歳	58 (84.1%)	122 (90.4%)	48 (94.1%)	37 (84.1%)	40 (88.9%)
65歳以上	9 (13.0%)	13 (9.6%)	0 (0%)	7 (15.9%)	5 (11.1%)
性別					
例数	69	135	51	44	45
男性	35 (50.7%)	77 (57.0%)	22 (43.1%)	22 (50.0%)	21 (46.7%)
女性	34 (49.3%)	58 (43.0%)	29 (56.9%)	22 (50.0%)	24 (53.3%)
人種					
例数	69	135	51	44	45
アジア人	51 (73.9)	86 (63.7%)	51 (100%)	7 (15.9%)	9 (20.0%)
白人	16 (23.2%)	45 (33.3%)	0 (0%)	32 (72.7%)	34 (75.6%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (1.4%)	3 (2.2%)	0 (0%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)
不明	1 (1.4%)	1 (0.7%)	0 (0%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)
民族					
例数	69	135	51	44	45
ヒスパニック系又はラテン系	6 (8.7%)	18 (13.3%)	0 (0.0%)	8 (18.2%)	8 (17.8%)
ヒスパニック系又はラテン系以外	61 (88.4%)	114 (84.4%)	51 (100%)	31 (70.5%)	36 (80.0%)
記載なし	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	5 (11.4%)	1 (2.2%)
地域					
例数	69	135	-	44	45
その他のアジア太平洋地域	48 (69.6%)	83 (61.5%)	-	3 (6.8%)	3 (6.7%)
欧州	12 (17.4%)	36 (26.7%)	-	29 (65.9%)	30 (66.7%)
中南米	2 (2.9%)	12 (8.9%)	-	7 (15.9%)	7 (15.6%)
日本	3 (4.3%)	2 (1.5%)	-	4 (9.1%)	5 (11.1%)
北米	4 (5.8%)	2 (1.5%)	-	1 (2.3%)	0 (0.0%)
アフリカ及び中東	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ベースラインの体重(kg)					
例数	69	135	51	42	44
平均値（標準偏差）	67.13 (15.26)	68.32 (15.76)	63.68 (11.07)	76.54 (18.03)	77.01 (17.47)
中央値	62.20	66.10	60.00	75.10	80.00
最小値-最大値	47.0-122.0	42.0-140.3	48.9-96.0	47.2-126.4	45.2-120.0

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に記載した。

BO42161試験の C 群の患者については2.7.3.3.5に記載した。

[5.3.5.1-1 t_dm_RND1_16NOV2022_42162，5.3.5.2-1 t_dm_FAP_10FEB2022_42311，5.3.5.1-2 t_dm_RND1_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.3.3.1.2-2 BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験におけるベースラインの疾患特性

	BO42162試験		YO42311試験	BO42161試験	
	エクリズマブ群 (B 群)69例	本剤群 (A 群)135例	本剤群51例	エクリズマブ群 (B 群)44例	本剤群(A 群) 45例
PNH の診断から登録までの期間 (年)					
平均値 (標準偏差)	4.97 (5.91)	5.22 (7.42)	7.04 (4.31)	11.17 (7.05)	8.03 (6.56)
中央値	2.93	2.56	7.14	10.43	6.34
最小値-最大値	0.0-31.0	0.0-48.5	0.7-18.2	0.8-28.0	0.0-26.8
再生不良性貧血の既往歴					
はい	26 (37.7%)	53 (39.3%)	19 (37.3%)	16 (36.4%)	15 (33.3%)
いいえ	43 (62.3%)	82 (60.7%)	32 (62.7%)	28 (63.6%)	30 (66.7%)
骨髄異形成症候群の既往歴					
はい	6 (8.7%)	6 (4.4%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
いいえ	63 (91.3%)	129 (95.6%)	50 (98.0%)	44 (100.0%)	45 (100.0%)
主要血管事象の既往歴					
はい	10 (14.5%)	21 (15.6%)	5 (9.8%)	10 (22.7%)	10 (22.2%)
いいえ	59 (85.5%)	114 (84.4%)	46 (90.2%)	34 (77.3%)	35 (77.8%)
濃厚赤血球の輸血歴 [a]					
はい	50 (73.5%)	103 (77.4%)	51 (100%)	11 (25.0%)	10 (22.7%)
いいえ	18 (26.5%)	30 (22.6%)	0 (0%)	33 (75.0%)	34 (77.3%)
濃厚赤血球輸血の単位数 [a]					
平均値 (標準偏差)	6.63 (8.70)	6.47 (8.27)	20.83 (10.55)	2.32 (5.43)	1.55 (3.72)
中央値	3.00	3.75	16.00	0.00	0.00
最小値-最大値	0.0-41.0	0.0-43.5	8.0-50.5	0.0-24.0	0.0-14.0
PNH クローンサイズ (顆粒球, %)[b]					
平均値 (標準偏差)	61.74 (29.50)	55.77 (26.72)	88.85 (13.73)	61.71 (29.69)	54.87 (28.47)
中央値	74.58	60.32	95.01	67.94	66.46
最小値-最大値	1.30-95.21	0.83-96.09	40.4-99.7	2.16-97.76	1.66-92.37
PNH クローンサイズ (単球, %)[b]					
平均値 (標準偏差)	88.08 (15.81)	84.80 (16.16)	96.10 (4.36)	86.62 (21.71)	80.84 (22.12)
中央値	95.12	90.79	97.37	96.32	88.62
最小値-最大値	41.49-99.92	42.54-99.95	79.0-99.6	7.60-99.89	13.83-99.96
PNH クローンサイズ (赤血球, %)[b]					
平均値 (標準偏差)	43.20 (24.85)	29.13 (17.50)	46.73 (26.68)	54.71 (32.80)	50.09 (30.92)
中央値	44.63	25.13	45.86	46.52	44.62
最小値-最大値	0.11-88.87	3.48-96.02	9.5-98.8	1.26-100.00	2.62-99.98

	BO42162試験		YO42311試験	BO42161試験	
	エクリズマブ群 (B 群)69例	本剤群 (A 群)135例	本剤群51例	エクリズマブ群 (B 群)44例	本剤群(A 群) 45例
ベースラインのヘモグロビン濃度 (g/L)					
平均値 (標準偏差)	99.69 (87.86)	87.18 (14.06)	83.90 (9.77)	107.27 (17.66)	109.74 (19.96)
中央値	87.00	85.00	81.00	106.50	112.50
最小値-最大値	58.0-810.0[d]	63.0-135.0	71.0-112.0	68.0-144.0	72.0-153.0
ベースラインの LDH (× ULN)[c]					
平均値 (標準偏差)	7.77 (3.54)	7.57 (3.38)	9.30 (2.83)	1.00 (0.24)	1.06 (0.28)
中央値	7.74	7.00	9.28	0.96	1.01
最小値-最大値	2.0-20.3	2.0-16.3	4.0-18.0	0.7-1.9	0.6-1.7

a：スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球輸血

b：YO42311試験はスクリーニング前6カ月以内

c：ベースラインの LDH は，スクリーニング時に測定したすべての LDH と Day 1の本剤の初回投与前に測定した LDH の平均値

d：B 群のヘモグロビン濃度の最大値である810 g/L は誤ったデータ入力によるものであった。

表中の要約統計量は利用可能なデータが得られた患者の値に基づき算出したため，全体より少ない患者数に基づくものを含む。

YO42311試験の輸血に関する基準は，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。

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に記載した。

BO42161試験の C 群の患者については2.7.3.3.5に記載した。

[5.3.5.1-1 t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-1 t_bm_cfb_BM_WBC_EF21_ARMAB_16NOV2022_42162，5.3.5.1-1 t_bm_cfb_BM_RBC_EF21_ARMAB_16NOV2022_42162，5.3.5.2-1 t_dm_pnh_FAP_10FEB2022_42311，5.3.5.1-2 t_dm_pnh_RND1_16NOV2022_42161，5.3.5.1-2 t_bm_cfb_BM_WBC_EF21_ARMAB_16NOV2022_42161，5.3.5.1-2 t_bm_cfb_BM_RBC_EF21_ARMAB_16NOV2022_42161を改変]

BP39144試験では，患者全体44例の年齢の中央値は50歳（範囲：29～74歳）であり，男性は70.5%であった。ベースラインの体重の中央値は77.4 kg（範囲：40.6～131.5 kg）であり，100 kg 以上の患者は6例（13.6%）であった（5.3.3.1-1 t_dm_sa1988_SE_NS_29JAN2020）。

BP39144試験では，登録前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった患者17例（38.6%）で，その内，未治療の患者は7例（38.9%），本剤による治療に切り替えた患者は10例（38.5%）であった。また，PNH 顆粒球クローンサイズの中央値は88.00%（未治療の患者：83.40%，本剤による治療に切り替えた患者：92.32%）であった。ベースラインの LDH の平均値は ULN の3.34倍（未治療の患者：ULN の6.25倍，本剤による治療に切り替えた患者：ULN の1.43倍）であった。また，再生不良性貧血の既往がある患者は10例（22.7%，未治療の患者4例，本剤による治療に切り替えた患者6例），腎機能障害の既往のある患者は1例（2.3%，本剤による治療に切り替えた患者）であり，骨髄異形成症候群の既往がある患者はいなかった。

2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討

第 III 相試験である BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験における有効性の結果を評価項目ごとに示した。なお，これらの試験における18歳未満の患者の有効性の結果は2.7.3.3.4に示した。BO42161試験の C 群の臨床的に注目すべきコホートの有効性の結果は2.7.3.3.5に示した。また，BP39144試験における本剤の長期投与時の有効性の結果を2.7.3.5.1に示した。

全体として，BO42162試験のランダム化群から得られた有効性の結果は，各試験における未治療の患者及び本剤による治療に切り替えた患者の両方から得られた有効性の結果と概して一貫しており，幅広い PNH 患者集団における本剤の有効性のプロファイルが裏付けられた。

2.7.3.3.2.1 溶血コントロール

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。LDH が ULN の1.5倍以下であることは疾患コントロールの上で臨床的意義のある基準として用いられた[11），12），13）]。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）の溶血コントロールに関する結果を表 2.7.3.3.2.1-1に示した。これらの評価項目では，各施設で LDH を測定した BP39144試験を除き，すべての試験で中央測定による LDH を用いた。表 2.7.3.1.1-2に示したように，未治療又は本剤による治療に切り替えた患者により，ベースラインの LDH に関する登録時の基準は異なる。

BO42162試験では，未治療の患者における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，エクリズマブに対する本剤の非劣性が検証された。また，感度分析の結果は主要解析と一致しており，結果の頑健性が確認された。BO42161試験のランダム化群の A 群の患者においてエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者，並びに BO42161試験及び BO42162試験の B 群においてエクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者の結果からも，BO42162試験の結果は裏付けられ，エクリズマブから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（表 2.7.3.3.2.1-1）。

表 2.7.3.3.2.1-1　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試験の未治療の患者を対象としたランダム化群において，主要評価項目であるWeek 5からWeek 25までの溶血コントロール（LDHがULNの1.5倍以下）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。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。

BO42162試験では，LDHがULNの1.5倍以下であった患者の割合は，ベースラインでは両群ともに0%であったが，Week 5には本剤群で81.0%（95%信頼区間：73.00～87.40），エクリズマブ群で83.8%（95%信頼区間：72.90～91.64）に上昇した。これらの割合は，本剤群では75.2%～83.8%，エクリズマブ群では73.8%～85.1%の間でWeek 25まで維持された（5.3.5.1-1 t_ef_ldh15_PAP1_EF21_16NOV2022_42162）。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，本剤群（2.3週，95%信頼区間：2.14～2.29）とエクリズマブ群（2.3週，95%信頼区間：2.14～2.43）で同程度であった（5.3.5.1-1 t_ef_tte_FSTLDH1_PAP1_16NOV2022_42162）。ベースラインからWeek 25までのLDHの平均変化率は，本剤群が−73.6%（95%信頼区間：−78.95～−68.22），エクリズマブ群が−64.1%

（95%信頼区間：−71.36～−56.75）であり，本剤群の方がやや低下していた（5.3.5.1-1 t_ef_s6_pct25_PAP1_16NOV2022_42162）。

BO42162試験では，ベースラインの LDH の平均値は，本剤群では ULN の7.6倍（標準偏差：3.4），エクリズマブ群では ULN の7.8倍（標準偏差：3.5）であったが，その後速やかに低下し，それぞれの群で Week 3及び Week 4までに ULN の1.5倍以下となった。本剤群の LDH の平均値は Week 3 から Week 25 まで ULN の 1.5 倍以下であった（5.3.5.1-1 g_ind_ldh_APA_EF1_UPTOW25_16NOV2022_42162，t_lb_ldh_cfb_PAP1_EF21_16NOV2022_42162）。エクリズマブ群の LDH の平均値は，Week 7～Week 25 までほとんどが ULN の 1.5 倍以上であった（5.3.5.1-1 t_lb_ldh_cfb_PAP1_EF21_16NOV2022_42162）。これは，Week 25までに LDH に上昇が認められた少数の患者によるものと考えられた（5.3.5.1-1 g_ind_ldh_ARMB_PAP1_EF1_UPTOW25_16NOV2022_42162）。

同様に，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。迅速かつ持続的な溶血コントロールがみられ，患者の72.0%（95%信頼区間：57.51～83.77）において Week 5までに LDH が ULN の1.5倍以下に低下し，70%超の患者でそれ以降 Week 25まで ULN の1.5倍以下に維持された（5.3.5.2-1 t_ef_ldh1_PAP_10FEB2022_42311）。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2.7週（95%信頼区間：2.14～3.14）であり，BO42162試験と同程度であった（5.3.5.2-1 t_ef_tte_FSTLDH1_PAP_10FEB2022_42311）。LDH の平均値は，ベースラインでは ULN の9.3倍（標準偏差：2.8）であったが，Week 3では ULN の1.5倍（標準偏差：0.4）まで速やかに低下し，Week 25まで ULN の1.5倍以下であった（5.3.5.2-1 t_lb_cfb_nLDH_PAP_10FEB2022_42311）。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（5.3.5.2-2 t_ef_ldh1_IAP_10AUG2022_42311）。

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の結果の頑健性を評価するため，感度分析として，異なる解析対象集団の定義を用いることによる影響（BO42162試験のみ）並びに異なる統計モデル，異なるモデルの仮定及び LDH の欠測の影響（両試験）を評価した。これらの感度分析の結果は主解析と概して一致しており，溶血コントロールの結果の頑健性が確認された（詳細は5.3.5.1-1 5.1.1.3項，5.3.5.2-1 5.1.2.3項参照）。

BO42162試験及び YO42311試験において，未治療の患者で認められた溶血コントロールに関する本剤のベネフィットは，本剤による治療に切り替えた患者において溶血コントロールが維持されたことからも裏付けられた。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，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。患者集団の違いを考慮すると，これらの結果は BO42162試験及び YO42311試験に登録された未治療の患者で認められた溶血コントロールの結果と概して一貫していると考えられた。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。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%，エクリズマブ群では83.3%～97.2%であり，両群ともに概して高かった（5.3.5.1-2 t_ef_ldh15_PAP1_EF21_16NOV2022_42161）。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（5.3.5.1-2 t_ef_modldh_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42161），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 倍以下であり（5.3.5.1-2 g_ldh_notcfb_PAP1_EF1_UPTOW25_16NOV2022_42161），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を対象として，切替え後の Week 25までのデータを評価した。BO42162試験では，B 群の治療を切り替えた大部分の患者において，切替え時のベースラインから切替え後の Week 25までのすべての来院時で LDH が ULN の1.5倍以下に維持された。LDH が ULN の1.5倍以下であった患者の割合は，切替え時のベースラインで73.5%（95%信頼区間：61.43～83.50）であり，その後切替え後の Week 25までのすべての来院時において 77.3% ～ 89.7% で維持された（5.3.5.1-1 t_ef_ldh15_APB_EF2_16NOV2022_42162）。同様に，BO42161試験では，B 群の治療を切り替えた大部分の患者で，切替え時のベースラインから切替え後の Week 25までのすべての来院時で LDH が ULN の1.5倍以下に維持された。LDH が ULN の1.5倍以下であった患者の割合は，切替え時のベースラインで88.6%（95%信頼区間：73.26～96.80）であり，その後切替え後の Week 25までのすべての来院時において 89.7% ～ 100.0% で維持された（5.3.5.1-2 t_ef_ldh15_APB_EF2_16NOV2022_42161）。

2.7.3.3.2.2 輸血回避

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（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 2.7.3.3.2.2-1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，BO42162試験の未治療の患者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。

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試験の主解析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おける輸血回避における本剤のベネフィットが示された（表 2.7.3.3.2.2-1）。

表 2.7.3.3.2.2-1　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。

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]

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。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（5.3.5.1-1 t_ef_pRBC_PAP1_EFPRBC25_OCM24P1_16NOV2022_42162）。

YO42311試験では，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（5.3.5.2-1 t_ef_pRBC_pp_PAP_10FEB2022_42311）。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（5.3.5.2-2 t_ef_ta_IAP_10AUG2022_42311）。

BO42162試験及び YO42311試験における主要評価項目とした輸血回避の結果の頑健性を評価するため，感度分析を実施した。感度分析の結果は主解析の結果と概して一致しており，輸血回避の結果の頑健性が確認された（詳細は5.3.5.1-1 5.1.1.3項，5.3.5.2-1 5.1.2.3項参照）。

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得られた輸血回避の結果は，BO42162試験の未治療の患者を対象としたランダム化群で認められたベネフィットを裏付けるものであった。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は，本剤群では79.5%（95%信頼区間：63.06～90.13），エクリズマブ群では78.4%（95%信頼区間：61.34～89.58）であり，両群で同程度であった。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（5.3.5.1-2 t_ef_pRBC_PAP1_EFPRBC25_OCM24P1_16NOV2022_42161）。

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を対象として，切替え後の Week 25までの輸血回避を評価した結果からも，BO42162試験の主要投与期間の結果が裏付けられた。BO42162試験では，B 群の治療を切り替えた患者において，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76.7%（95%信頼区間：61.00～87.72）であり，濃厚赤血球輸血の患者あたりの平均単位数は1.91単位であった（5.3.5.1-1 t_ef_pRBC_APB_EF2B_EFPRBC25S_OCM24P2_16NOV2022_42162）。BO42161試験では，B 群の治療を切り替えた患者において，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82.1%（95%信頼区間：62.42～93.23）であり，濃厚赤血球輸血の患者あたりの平均単位数は 1.00 単位であった（5.3.5.1-2 t_ef_pRBC_APB_EF2B_EFPRBC25S_OCM24P2_16NOV2022_42161）。

2.7.3.3.2.3 溶血発作

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（副次的評価項目），YO42311試験（副次的評価項目）及び BO42161試験（探索的評価項目）の溶血発作に関する結果を表2.7.3.3.2.3-1に示した。

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。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 2.7.3.3.2.3-1　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。

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]

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。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。

YO42311試験では，Week 25までに2例（3.9%，95%信頼区間：0.68～14.59）に溶血発作が発現したとみなされた。Week 25から Week 49までの継続投与期間中に更に2例（4.0%，95%信頼区間：0.70～14.86）に溶血発作が発現した（5.3.5.2-2 t_ef_bth_IAP_10AUG2022_42311）。

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。

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を対象として，切替え後のWeek 25までのデータを評価した。BO42162試験では，43例中7例（16.3%，95%信頼区間：7.33～31.30）が溶血発作を発現したとみなされた（5.3.5.1-1 t_ef_bth_APB_EF2B_BTH25S_OCM24P2_16NOV2022_42162）。BO42161試験では，28例中5例（17.9%，95%信頼区間：6.77～37.58）が溶血発作を発現したとみなされた（5.3.5.1-2 t_ef_bth_APB_EF2B_BTH25S_OCM24P2_16NOV2022_42161）。

2.7.3.3.2.4　ヘモグロビン濃度の安定化

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り，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 2.7.3.3.2.4-1）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。

表 2.7.3.3.2.4-1　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。

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]

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。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（63.4%，95%信頼区間：54.63～71.45）の方がエクリズマブ群（60.9%，95%信頼区間：48.35～72.17）より数値的に高かった。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。

未治療の中国人患者を対象とした YO42311試験では，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は51.0%（95%信頼区間：36.77～65.05）であった。Week 25～Week 49の継続投与期間におけるヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合は56.0%（95%信頼区間：41.35～69.73）に上昇した（5.3.5.2-2 t_ef_hs1_IAP_10AUG2022_42311）。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み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を対象として，切替え後の Week 25までのデータを評価した。切替え時のベースラインから切替え後の Week 25までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合は，BO42162試験では62.8%（95%信頼区間：46.72～76.61），BO42161試験では64.3%（95%信頼区間：44.11～80.69）であり，両試験で類似していた。

2.7.3.3.2.5 FACIT-Fatigue

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[14),15),16)] 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[15),17),18)]。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 2.7.3.3.2.5-1）。

表 2.7.3.3.2.5-1　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（36.0，95%信頼区間：34.29～37.76）とエクリズマブ群（35.1，95% 信 頼 区 間 ： 32.28 ～ 37.90 ） で 同 程 度 で あ っ た （ 5.3.5.1-1 t_qs_cb_PAP1_EF21_FAT_16NOV2022_42162）。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[10)] 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（5.3.5.1-1 t_facit_PAP1_EF1_FAT_16NOV2022_42162）。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。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）。

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（5.3.5.2-1 t_facit_IM5_PAP_10FEB2022_42311）。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（5.3.5.2-2 t_qs_cb_FAT_IAP_10AUG2022_42311）。

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。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，本剤群では数値的に改善し（1.1，95%信頼区間：−1.47～3.65），エクリズマブ群では数値的に悪化したが（−2.6，95%信頼区間：−5.35～0.12），両群で概して同程度であった。

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を対象として，切替え後の Week 25までのデータを評価した。BO42162試験における切替え時のベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値は41.1（標準誤差：1.19）であり，一般集団をわずかに下回っていた（5.3.5.1-1 t_mmrm_armb_ARMB_EF2_FAT_OCM24P2_16NOV2022_42162）。臨床的に意味のある変化の閾値（5ポイント）を超えていた患者の割合は切替え後の Week 9まで上昇し続けた（5.3.5.1-1 t_facit_APB_EF2_FAT_16NOV2022_42162）。FACIT-Fatigue スコアの切替え時のベースラインから切替え後の Week 25までの調整済み平均変化量は，0.2（95%信頼区間：−2.72～3.09）であった（5.3.5.1-1 t_mmrm_armb_ARMB_EF2_FAT_OCM24P2_16NOV2022_42162）。BO42161試験における切替え後の FACIT-Fatigue スコアのベースラインの平均値は38.3（95%信頼区間：34.94～41.63），切替え後の Week 25は41.2（95%信頼区間：37.72～44.66）であり（5.3.5.1-2 t_qs_cb_APB_EF2_FAT_16NOV2022_42161），切替え時のベースラインから切替え後の Week 25までの調整済み平均変化量は，2.5（95%信頼区間：0.03～4.98）であった（5.3.5.1-2 t_mmrm_armb_ARMB_EF2_FAT_OCM24P2_16NOV2022_42161）。

2.7.3.3.2.6 有効性のその他の主な探索的評価項目

PNH 患者における有効性のプロファイルを更に明らかにし，本剤のベネフィットを評価するため，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。

2.7.3.3.2.6.1 主要血管事象

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1例のみであった。

BO42162試験では，主要投与期間中に本剤群の1例及びエクリズマブ群の1例でそれぞれ主要血管事象が認められ，両患者ともに主要血管事象の既往歴があった（5.3.5.1-1 l_mave_his_ALL1_16NOV2022_42162）。本剤群の1例では，Day 1に主要血管事象である心筋梗塞が認められ，その後，本有害事象により Day 2に死亡した（5.3.5.1-1 l_dd_ALL1_16NOV2022_42162）。治験責任医師は，本有害事象と本剤の関連はないと判断した（5.3.5.1-1 l_ae_ALL1_16NOV2022_42162）。エクリズマブ群の1例では，Day 49に主要血管事象である一過性脳虚血発作が認められた。本有害事象は治験薬の最終投与から6日後（Day 43）に発現した。本有害事象に対する治療を受けたが，Day 71に死亡した。治験責任医師は，本有害事象とエクリズマブとの関連はないと判断した。

YO42311試験では，ベースラインから Week 25までに主要血管事象は認められなかった（5.3.5.2-1 t_ef_mave_PAP_10FEB2022_42311）。更に，Week 25～Week 49までの継続投与期間においても主要血管事象は認められなかった（5.3.5.2-2 t_ef_mave_IAP_10AUG2022_42311）。

BO42161試験の主要投与期間において，本剤群では主要血管事象は認められなかったが，エクリズマブ群では，1例に主要血管事象である一過性脳虚血発作が認められた（5.3.5.1-2

t_ef_PAP1_MAVE25_OCM24P1_16NOV2022_42161）。本患者は主要血管事象の既往歴はなかった。なお，本患者の他に，エクリズマブ群の2例は Week 25前に主要血管事象を発現せずに投与を中止したため，保守的なアプローチとして，主要血管事象が発現したとみなした。

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，切替え時のベースラインから切替え後の Week 25までに主要血管事象は認められなかった（5.3.5.1-1 l_mave_ALL1_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_mave_ALL1_16NOV2022_42161）。

2.7.3.3.2.6.2 患者報告アウトカム

EORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及び全般的健康状態（GHS）/生活の質（QoL）の結果（3つの第 III 相試験で実施）並びに European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Item Library（EORTC Item Library，BO42162試験及び BO42161試験で実施）により評価した PNH 症状（呼吸困難，嚥下障害，胸痛，頭痛，腹痛，男性の勃起不全）から，患者の観点からの本剤の有効性が裏付けられた。未治療の患者（BO42162試験及び YO42311試験）では，本剤投与中に評価したすべてのドメインで改善が認められ，本剤による治療に切り替えた患者（BO42161試験）では，評価したすべてのドメインで Week 25までベースラインの値が維持された。

2.7.3.3.2.6.2.1 EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30の身体機能，役割機能及び GHS/QoL は，BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験において，18歳以上の患者を対象に評価した。各尺度の範囲は0～100であり，スコアが高いほど，各機能が良好であることを示す。

BO42162試験のランダム化群では，ベースラインの平均スコアは本剤群とエクリズマブ群で同程度であり，両群ともに身体機能，役割機能及び GHS/QoL は中等度であった（詳細は下記の*1に示した結果を参照）。身体機能，役割機能及び GHS/QoL のスコアは両群ともに，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[19)]。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 2までに速やかに上昇した（詳細は下記の*2に示した結果を参照）。更に，これらのスコアは，Week 17まで継続的に上昇した（詳細は下記の*3に示した結果を参照）。

BO42161試験のランダム化群では，本剤群及びエクリズマブ群の両群ともに身体機能，役割機能及び GHS/QoL 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（詳細は下記の*4に示した結果を参照）。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，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（詳細は下記の*5に示した結果を参照）。

*1 5.3.5.1-1 t_qs_cb_PAP1_EF21_C30PHYS_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 t_qs_cb_PAP1_EF21_C30RF_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 t_qs_cb_PAP1_EF21_C30QOL_16NOV2022_42162

*2 5.3.5.2-1 t_qs_cb_C30PF_PAP_10FEB2022_42311
5.3.5.2-1 t_qs_cb_C30RF_PAP_10FEB2022_42311
5.3.5.2-1 t_qs_cb_C30GHS_PAP_10FEB2022_42311

*3 5.3.5.2-2 t_qs_cb_C30PF_IAP_10AUG2022_42311
5.3.5.2-2 t_qs_cb_C30RF_IAP_10AUG2022_42311
5.3.5.2-2 t_qs_cb_C30GHS_IAP_10AUG2022_42311

*4 5.3.5.1-2 g_qs_cb_PAP1_EF1_C30PHYS_UPTOW25_42161
5.3.5.1-2 g_qs_cb_PAP1_EF21_C30RF_UPTOW25_16NOV2022_42161
5.3.5.1-2 g_qs_abs_PAP1_EF1_C30QOL_UPTOW25_16NOV2022_42161

*5 5.3.5.1-1 t_qs_cb_APB_EF2_C30PHYS_16NOV2022_42162
5.3.5.1-2 t_qs_cb_APB_EF2_C30PHYS_16NOV2022_42161
5.3.5.1-1 t_qs_cb_APB_EF2_C30RF_16NOV2022_42162
5.3.5.1-2 t_qs_cb_APB_EF2_C30RF_16NOV2022_42161
5.3.5.1-1 t_qs_cb_APB_EF2_C30QOL_16NOV2022_42162
5.3.5.1-2 t_qs_cb_APB_EF2_C30QOL_16NOV2022_42161

2.7.3.3.2.6.2.2 EORTC IL

BO42162試験及び BO42161試験において，18歳以上の患者を対象に EORTC IL40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。すべての項目は「まったくない」から「大いにある」までの4段階で評価した。スコアは，European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）スコアリングガイドラインに従い，0～100のスケールに変換した。スコアが高いほど症状の程度が重いことを示す。

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（詳細は下記の*1に示した結果を参照）。両群ともに，Week 2に報告された頭痛の発現件数はベースラインからわずかに増加（悪化）する傾向が認められたが，ベースラインから Week 25までに全体的に改善した（5.3.5.1-1 g_qs_abs_PAP1_EF1_ILHEAD_UPTOW25_16NOV2022_42162）。

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（詳細は5.3.5.1-2 5.1.7.2項参照）。

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（詳細は5.3.5.1-1 6.2.7.4項，5.3.5.1-2 6.2.5.4項参照）。

*1 5.3.5.1-1 g_qs_abs_PAP1_EF1_ILDYSPN_UPTOW25_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 g_qs_abs_PAP1_EF1_ILDYSPH_UPTOW25_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 g_qs_abs_PAP1_EF1_ILCHESTP_UPTOW25_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 g_qs_abs_PAP1_EF1_ILABDP_UPTOW25_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 g_qs_abs_PAP1_EF1_ILEREC_UPTOW25_16NOV2022_42162

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。

2.7.3.3.3.1 BO42162試験

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（5.3.5.1-1 t_ef_odds_sub_PAP1_OCM24P1_16NOV2022_42162）及び輸血回避（5.3.5.1-1 t_ef_ta_sub_PAP1_TRANFR25_OCM24P1_16NOV2022_42162）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。

2.7.3.3.3.2 YO42311試験

YO42311試験では，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団を定義し，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の結果の頑健性を評価した（部分集団の定義は2.7.3.1.5.2.4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，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（5.3.5.2-1 t_sub_ldh_PAP_10FEB2022_42311）及び輸血回避（5.3.5.2-1 t_sub_ta_PAP_10FEB2022_42311）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。

2.7.3.3.3.3 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。

2.7.3.3.3.3.1 BO42162試験

BO42162試験における国内登録例は，A 群の134例中2例，B 群の69例中3例，C 群の6例中0例であった。以下にベースラインから Week 25までの主要投与期間の有効性の結果を示した。

割付後に本剤を投与した A 群の2例ともに，ベースライン（Day 1）の LDH は ULN の1.5倍超であった。1例は Day 15までに LDH が ULN の1.5倍以下となり，その後も ULN の1.5倍以下を維持した。他の1例は Day 8までに LDH が ULN の1.5倍以下となり，その後も ULN の1.5倍以下を維持した。割付後にエクリズマブを投与した B 群の3例ともに，ベースラインの LDH は ULN の1.5倍超であった。1例は Day 17までに LDH が ULN の1.5倍以下となり，その後も ULN の1.5倍以下を維持した。別の1例はベースライン以降も LDH が ULN の1.5倍超であった。残りの1例は Day 24と Day 31は ULN の1.5倍以下であったが，それ以外の時点で ULN の1.5倍超であった（5.3.5.3-1 l_ldh_ALL1_JPN_16NOV2022_42162）。

A 群，B 群ともにすべての国内登録例は主要投与期間において輸血を回避した（5.3.5.3-1 l_trns_ALL1_JPN_16NOV2022_42162）。

以上，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。

2.7.3.3.3.3.2 BO42161試験

BO42161試験における国内登録例は，A 群の45例中5例，B 群の44例中4例，C 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。以下にベースラインから Week 25までの主要投与期間の有効性の結果を示した。

割付後に本剤を投与した A 群の5例ともにベースラインの LDH は ULN の1.5倍以下であり，1例の1時点（Patient No. [redacted]の Day 85：ULN の1.56倍）を除き，全時点で LDH が ULN の1.5倍以下を維持した。割付後にエクリズマブを継続投与した B 群の4例ともにベースラインの LDH は ULN の1.5倍以下であり，全時点で LDH が ULN の1.5倍以下を維持した（5.3.5.3-1 l_ldh_ALL1_JPN_16NOV2022_42161）。ラブリズマブによる治療を受けていた患者3例は，全時点で ULN の1.5倍以下であった。

A 群5例，B 群4例，C 群のラブリズマブによる治療を受けていた3例では，主要投与期間にそれぞれ1例が輸血を実施した（5.3.5.3-1 l_trns_ALL1_JPN_16NOV2022_42161）。この内，A 群と B 群の各1例はいずれも再生不良性貧血の既往歴と輸血歴（ランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血）があった。また，C 群のラブリズマブによる治療を受けていた1例は再生不良性貧血の既往歴があった（5.3.5.1-2 l_mh_pnh_ALL1_16NOV2022_42161）。

C 群の既知の C5遺伝子多型を有する患者の全体集団の大部分（6例中5例）が日本部分集団であることから，2.7.3.3.5に示したように，全体集団における他の C5阻害薬ではみられなかった本剤の有効性の結果を，日本部分集団における結果とみなすことができると考えられた。

以上，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。C 群のラブリズマブによる治療を受けていた患者の日本部分集団においては，全体集団と同様に，本剤の有効性を示す結果が得られた。また，C 群の既知の C5遺伝子多型を有する患者の日本部分集団においても，本剤の有効性を示す結果が得られたと考えられた。

2.7.3.3.3.3.3 BP39144試験

BP39144試験における国内登録例は，パート2の10例中1例（Patient No. [redacted]），パート3の19例中6例（Patient No. [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]），パート4の A 群の8例中3例（Patient No. [redacted]，[redacted]，[redacted]），パート4の B 群の7例中1例（Patient No. [redacted]）の計11例であった。なお，C5 Arg885His 多型又は類似の C5遺伝子多型を有していた患者は4例登録され（パート2の1例，パート3の1例，パート4の A 群の2例），すべて国内登録例であった。以下にベースラインから主要解析のデータカットオフ日までの国内登録例の有効性の結果を示した。

未治療の国内登録例4例（パート2の1例，パート4の A 群の3例）とも，ベースラインの LDH は ULN の1.5倍超であったが，Day 15までに LDH が ULN の1.5倍以下となり，その後も ULN の1.5倍以下を維持した（5.3.3.1-1 l_lb_abn_SE_NS_29JAN2020_39144 Page 1636）。

本剤による治療に切り替えた国内登録例7例（パート3の6例，パート4の B 群の1例）の内，6例はベースライン以降の大部分の時点（内3例は全時点）で LDH が ULN の1.5倍以下であった。残りの1例*（パート3，以降*は同一患者を示す）は大部分の時点で LDH が ULN の1.5倍超であったが，全時点で ULN の2倍以下であった（5.3.3.1-1 l_lb_abn_SE_NS_29JAN2020_39144 Page 1764）。

国内登録例11例中9例がベースラインから Week 20までの輸血回避を達成し，その後，Day 400にのみ輸血を実施した1例**（パート3，以降**は同一患者を示す）を除き，更に輸血を回避した（5.3.3.1-1 l_blood_EF_AP_29JAN2020_39144）。残りのパート3の1例*及びパート4の A 群の1例はともに，再生不良性貧血の既往歴があり，登録後に輸血が必要となった（5.3.3.1-1

l_blood_SNP_SE_29JAN2020_39144）。

以上，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。

2.7.3.3.4 18歳未満の患者における有効性の結果の比較検討

BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験に登録された18歳未満の患者の有効性の結果を以下に示した。いずれの試験でも18歳未満の患者数が少なかったため，患者ごとのデータを示した。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。

2.7.3.3.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（18歳未満）

第 III 相試験全体で，計11例の13～17歳の患者（体重40 kg 以上）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。BO42161試験の C 群への登録は本申請時点で進行中である。

BO42162試験の C 群における18歳未満の患者6例の年齢の範囲は13～17歳であり，男性が4例で，アジア人が5例であった（5.3.5.1-1 t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42162）。ベースラインのヘモグロビン濃度の範囲は66～96 g/L（5.3.5.1-1 l_lb_ALL1_16NOV2022_42162），LDH の範囲は ULN の 3.2 ～ 29.8 倍であった（5.3.5.1-1 l_ldh_ALL1_16NOV2022_42162，l_dm_ALL1_16NOV2022_42162）。4例はスクリーニング前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があり，3例は再生不良性貧血の既往歴があった（5.3.5.1-1 l_mh_pnh_ALL1_16NOV2022_42162）。

YO42311試験には18歳未満の患者は3例登録され，2例が1[redacted]歳，1例が1[redacted]歳であり，3例とも女性であった。これらの患者のベースラインの疾患特性は，本試験に登録された18歳以上の患者と類似していた（5.3.5.2-1 l_dm_FAP_10FEB2022_42311，l_mh_pnh_FAP_10FEB2022_42311）。ベースラインのヘモグロビン濃度の範囲は74～92 g/L（5.3.5.2-1 l_lb_SE_10FEB2022_42311），LDH の範囲は ULN の7.86～12.63倍であった（5.3.5.2-1 l_ldh_his_FAP_10FEB2022_42311）。3例全例にスクリーニング前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があり，2例は再生不良性貧血の既往歴があった（5.3.5.2-1 l_pRBC_FAP_10FEB2022_42311，l_mh_pnh_FAP_10FEB2022_42311）。

BO42162試験では，18歳未満の患者1例（ランダム化時に1[redacted]歳のアジア人女性）がエクリズマブ群（B 群）に登録され，主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた。切替え時のベースラインのヘモグロビン濃度は107 g/L（5.3.5.1-1 l_lb_ALL1_16NOV2022_42162），LDH は ULN の1.34倍であった（5.3.5.1-1 l_ldh_ALL1_16NOV2022_42162）。ランダム化前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴はなかったが，再生不良性貧血の既往歴があった（5.3.5.1-1 l_mh_pnh_ALL1_16NOV2022_42162）。

BO42161試験では，18歳未満の患者1例（1[redacted]歳の白人男性）が登録された（5.3.5.1-2 t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161）。本患者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。本患者のベースラインのヘモグロビン濃度は149 g/L であり，LDH は ULN の1.53倍であった。本患者には再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，腎機能障害，主要血管事象の既往歴はなく，濃厚赤血球の輸血歴もなかった（5.3.5.1-2 t_dm_pnh_ARMCEF_ALL1_16NOV2022_42161）。

2.7.3.3.4.2 溶血コントロール（18歳未満）

BO42162試験のC群における18歳未満の患者6例では，ベースラインのLDHはULNの3.2～29.8倍であった。6例全例が本剤投与のWeek 2からWeek 4までにLDHがULNの1.5倍以下に達し，6例中5例ではWeek 25まで持続した。残りの1例では，Week 4までにLDHがULNの1.5倍以下に達したが，Week 7からULNの1.6倍まで上昇し，その後はWeek 25までULNの1.41～1.81倍の範囲で推移した（5.3.5.1-1 l_ldh_ALL1_16NOV2022_42162）。

YO42311試験では，3例全例でWeek 4までにULNの1.5倍以下となり，2例でWeek 25まで維持された（5.3.5.2-1 l_cldh_FAP_10FEB2022_42311）。1例でWeek 21（Day 141）にULNの2.05倍であった。本患者はDay 136に犬にかまれ，同日に狂犬病ワクチンの接種を受けた（5.3.5.2-1 l_cm_FAP_10FEB2022_42311）。LDHの上昇は貧血の悪化を伴わず，血管内溶血に一致するその他の臨床症状も報告されなかった。

BO42162試験の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えたB群の18歳未満の患者では，切替え時のベースラインから切替え後のWeek 25までのLDHはULNの1.5倍以下に維持された（5.3.5.1-1 l_ldh_ALL1_16NOV2022_42162）。

2.7.3.3.4.3 輸血回避及びヘモグロビン濃度の安定化（18歳未満）

BO42162試験のC群における18歳未満の患者6例中4例がベースラインからWeek 25までの輸血回避とヘモグロビン濃度の安定化を達成した（5.3.5.1-1 l_eff_ALL1_16NOV2022_42162）。残りの2例は主要投与期間に1回以上の輸血を受け，かつ，ヘモグロビン濃度も安定しなかった。再生不良性貧血の既往歴のある1例では，Day 2に輸血を受けた。別の1例は再生不良性貧血の既往歴があり，試験開始前12カ月以内に40.5単位の濃厚赤血球の輸血を受けており，Day 24以降に複数回の輸血を受けた（5.3.5.1-1 l_mh_pnh_ALL1_16NOV2022_42162，l_pRBC_his_ALL1_16NOV2022_42162，l_trns_ALL1_16NOV2022_42162）。

YO42311試験では，18歳未満の患者3例中2例がベースラインから主要解析のデータカットオフ日の2022年2月10日までの輸血回避及びヘモグロビン安定化を達成した。これらの評価項目を達成しなかった患者は，ベースラインのヘモグロビン濃度がDay 153に2 g/dL以上減少し，Day 160に濃厚赤血球の輸血を受けた（5.3.5.2-1 l_pRBC_FAP_10FEB2022_42311，l_lb_SE_10FEB2022_42311）。

BO42162試験の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えたB群の18歳未満の患者では，切替え時のベースラインから切替え後のWeek 25までの輸血回避とヘモグロビン濃度の安定化を達成した（5.3.5.1-1 l_eff_ALL1_16NOV2022_42162）。

2.7.3.3.4.4 溶血発作（18歳未満）

ベースラインからWeek 25までに溶血発作は，BO42162試験のC群の18歳未満の患者6例（5.3.5.1-1 l_bth_ALL1_16NOV2022_42162）及びYO42311試験の18歳未満の患者3例（5.3.5.2-1 l_bth_FAP_10FEB2022_42311）では認められなかった。BO42162試験の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えたB群の18歳未満の患者では，切替え時のベースラインから切替え後のWeek 25までに溶血発作は認められなかった。

2.7.3.3.4.5 患者報告アウトカム（PedsQL Core及びPedsQL MFS，18歳未満）

PedsQL Core及びPedsQL MFSは，18歳未満の患者であるBO42162試験のC群の6例，BO42161試験のC群の1例，YO42311試験の3例，BO42162試験のB群の1例（切替え後のWeek 5まで）で評価可能であった（5.3.5.1-1 l_pedsql_PED_16NOV2022_42162，5.3.5.1-2 l_pedsql_PED_16NOV2022_42161，5.3.5.2-1 t_qs_summ_PEDC_PAP_10FEB2022_42311，t_qs_summ_PEDMFS_PAP_10FEB2022_42311）。

2.7.3.3.4.5.1 PedsQL Core

PedsQL Core は，小児及び青年における HRQoL の評価尺度である。BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験では，PedsQL Core の身体機能のみを用いた。スコアの範囲は0～100であり，スコアが高いほど機能が良好であることを示す。

BO42162試験の C 群における18歳未満の患者6例全例の身体機能のスコアは各評価時点で変動が大きいものの，最終評価時点ではベースラインと比較し，概して改善又は維持された（5.3.5.1-1 g_ind_peds_APC_ARMC_EF2_PEDCPH_16NOV2022_42162）。

YO42311試験の18歳未満の患者3例では，身体機能のスコアはベースラインから最終評価時点まで概して上昇した（5.3.5.2-1 5.1.4.5.4項）。

BO42161試験の18歳未満の患者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（本患者の身体機能のスコアの一覧は5.3.5.1-2 l_pedsql_PED_16NOV2022_42161参照）。

BO42162試験の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた B 群の18歳未満の患者1例では，切替え時のベースラインから切替え後の Week 5まで身体機能スコアが維持された（5.3.5.1-1 l_pedsql_PED_16NOV2022_42162）。

2.7.3.3.4.5.2 PedsQL MFS

PedsQL MFS は，小児及び青年における疲労の評価尺度であり，全体的な疲労の合計スコア，並びに個々の全般的疲労，認知疲労及び睡眠/安静時疲労のスコアが生成される。スコアの範囲は0～100であり，スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す。

BO42162試験の C 群における18歳未満の患者6例全例において，疲労の合計スコアは各評価時点で変動が大きいものの，最終評価時点ではベースラインと比較し，概して改善又は維持された（5.3.5.1-1 g_ind_peds_APC_ARMC_EF2_OFAT_16NOV2022_42162）。

YO42311試験では，疲労の合計スコアはベースラインから最終評価時点まで概して上昇した（5.3.5.2-1 5.1.4.5.4項）。

BO42161試験の18歳未満の患者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（本患者の PedsQL MFS のスコアの一覧は5.3.5.1-2 l_pedsql_PED_16NOV2022_42161参照）。

BO42162試験の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた B 群の18歳未満の患者1例では，切替え後の Week 5まで疲労の合計スコアは概ね維持された（5.3.5.1-1 l_pedsql_PED_16NOV2022_42162）。

2.7.3.3.5 臨床的に注目すべきコホートである BO42161試験の C 群における有効性の結果の比較検討

BO42161試験の C 群には，臨床的に注目すべき様々なコホートが含まれた。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。

2.7.3.3.5.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（BO42161試験の C 群）

BO42161試験の C 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の概要をそれぞれ表 2.7.3.3.5.1-1及び表 2.7.3.3.5.1-2に示した。

BO42161 試験の C 群には 38 例が登録された（5.3.5.1-2 t_ds_ARMC_PALL_16NOV2022_42161）。年齢の中央値は，ラブリズマブによる治療を受けていた患者21例では45.0歳（範囲：27～70歳），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例では32.0歳（範囲：20～58歳），既知の C5遺伝子多型を有する患者6

例では58.0歳（範囲：38～80歳）であった。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例の年齢は1[redacted]歳であった。

ラブリズマブによる治療を受けていた患者では，PNH の診断から登録までの期間の中央値は9.62年（範囲：0.6～50.3年）であり，患者の14.3%（3例）ではスクリーニング前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった。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では，PNH の診断から登録までの期間の中央値は6.52年（範囲：0.8～27.1年）であり，患者の40.0%（4例）にスクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球の輸血歴があった。既知の C5 遺伝子多型を有する患者では，PNH の診断から登録までの期間の中央値は5.81年（範囲：0.1～13.0年）であり，患者の50.0%（3例）にスクリーニング前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があった。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例における PNH の診断から登録までの期間は3.80年であり，スクリーニング前12カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴はなかった。

表 2.7.3.3.5.1-1 BO42161試験の C 群における人口統計学的特性

	エクリズマブの治療歴がある18歳未満の患者（1例）	ラブリズマブの治療歴（21例）	承認用量より高い用量のエクリズマブの治療歴（10例）	既知の C5遺伝子多型を有する患者（6例）
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	16.0	45.5（11.6）	35.5（13.6）	58.2（17.3）
中央値	16.0	45.0	32.0	58.0
最小値−最大値	16−16	27−70	20−58	38−80
年齢群				
18歳未満	1（100%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
18−64歳	0（0.0%）	20（95.2%）	10（100%）	3（50.0%）
65歳以上	0（0.0%）	1（4.8%）	0（0.0%）	3（50.0%）
性別				
男性	1（100.0%）	12（57.1%）	4（40.0%）	2（33.3%）
女性	0（0.0%）	9（42.9%）	6（60.0%）	4（66.7%）
人種				
アジア人	0（0.0%）	11（52.4%）	0（0.0%）	6（100.0%）
白人	1（100%）	9（42.9%）	6（60.0%）	0（0.0%）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0（0.0%）	0（0.0%）	1（10.0%）	0（0.0%）
不明	0（0.0%）	1（4.8%）	3（30.0%）	0（0.0%）
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	0（0.0%）	1（4.8%）	1（10.0%）	0（0.0%）
ヒスパニック系又はラテン系以外	1（100.0%）	20（95.2%）	5（50.0%）	6（100.0%）
記載なし	0（0.0%）	0（0.0%）	4（40.0%）	0（0.0%）
地域				
その他のアジア太平洋地域	0（0.0%）	7（33.3%）	0（0.0%）	1（16.7%）
欧州	1（100.0%）	9（42.9%）	8（80.0%）	0（0.0%）
中南米	0（0.0%）	0（0.0%）	1（10.0%）	0（0.0%）
日本	0（0.0%）	3（14.3%）	0（0.0%）	5（83.3%）
北米	0（0.0%）	1（4.8%）	1（10.0%）	0（0.0%）
アフリカ及び中東	0（0.0%）	1（4.8%）	0（0.0%）	0（0.0%）
ベースラインの体重（kg）				
平均値（標準偏差）	53.00	69.22（13.90）	67.95（11.15）	65.88（19.57）
中央値	53.00	69.50	65.95	66.15
最小値−最大値	53.0−53.0	46.0−91.0	48.1−82.0	44.0−89.2

[5.3.5.1-2 t_dm_ARMC_ALL1_16NOV2022_42161を改変]

表 2.7.3.3.5.1-2 BO42161試験のC群におけるベースラインの疾患特性

	18歳未満（1例）	ラブリズマブの治療歴（21例）	承認用量より高い用量のエクリズマブの治療歴（10例）	既知のC5遺伝子多型を有する患者（6例）
PNH診断から登録までの期間（年）				
平均値（標準偏差）	3.80	12.31（11.62）	11.39（10.57）	5.34（4.78）
中央値	3.80	9.62	6.52	5.81
最小値−最大値	3.8−3.8	0.6−50.3	0.8−27.1	0.1−13.0
再生不良性貧血の既往歴				
はい	0（0.0%）	9（42.9%）	2（20.0%）	1（16.7%）
いいえ	1（100.0%）	12（57.1%）	8（80.0%）	5（83.3%）
骨髄異形成症候群の既往歴				
はい	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
いいえ	1（100.0%）	21（100.0%）	10（100.0%）	6（100.0%）
主要血管事象の既往歴				
はい	0（0.0%）	2（9.5%）	0（0.0%）	3（50.0%）
いいえ	1（100.0%）	19（90.5）	10（100.0%）	3（50.0%）
濃厚赤血球の輸血歴[a]				
はい	0（0.0%）	3（14.3%）	4（40.0%）	3（50.0%）
いいえ	1（100.0%）	18（85.7%）	6（60.0%）	3（50.0%）
濃厚赤血球輸血の単位数[a]				
平均値（標準偏差）	0.00	0.57（1.80）	1.80（3.08）	14.00（21.39）
中央値	0.0	0.0	0.0	4.0
最小値-最大値	0.0−0.0	0.0−8.0	0.0−8.0	0.0−54.0
PNHクローンサイズ（顆粒球, %）[b]				
平均値（標準偏差）	未実施	55.34（27.01）	65.70（26.57）	58.26（22.99）
中央値		57.94	74.02	57.37
最小値−最大値		1.17−95.60	7.72−94.13	19.26−86.53
PNHクローンサイズ（単球, %）[b]				
平均値（標準偏差）	未実施	80.83（23.98）	89.90（10.72）	81.36（23.28）
中央値		87.76	91.83	87.18
最小値−最大値		9.61−99.97	69.47−99.04	37.61−99.37
PNHクローンサイズ（赤血球, %）[b]				
平均値（標準偏差）	未実施	65.51（30.80）	54.30（30.17）	32.60（16.03）
中央値		72.65	47.07	36.59
最小値−最大値		1.90−99.94	16.92−94.37	8.47−48.05

	18歳未満（1例）	ラブリズマブの治療歴（21例）	承認用量より高い用量のエクリズマブの治療歴（10例）	既知のC5遺伝子多型を有する患者（6例）
ベースラインのヘモグロビン値（g/L）				
平均値（標準偏差）	149.00	109.76（20.02）	97.36（19.47）	89.83（19.50）
中央値	149.00	108.00	103.50	83.00
最小値−最大値	149.0−149.0	76.0−151.0	59.6−119.0	78.0−129.0
ベースラインのLDH（× ULN）[c]				
平均値（標準偏差）	1.53	1.00（0.20）	0.98（0.22）	7.80（6.78）
中央値	1.53	1.01	0.94	6.14
最小値−最大値	1.5−1.5	0.6−1.4	0.7−1.3	1.8−20.7

a：スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球輸血

b：登録前6カ月以内

c：ベースラインのLDHは，スクリーニング時に測定したすべてのLDHとDay 1の本剤の初回投与前に測定したLDHの平均値

表中の要約統計量は利用可能なデータが得られた患者の値に基づき算出したため，全体より少ない患者数に基づくものを含む。

[5.3.5.1-2 t_dm_pnh_ARMCEF_ALL1_16NOV2022_42161，t_bm_cfb_BM_WBC_ARMCEF_16NOV2022_42161，t_bm_cfb_BM_RBC_ARMCEF_16NOV2022_42161を改変]

2.7.3.3.5.2 溶血コントロール（BO42161試験のC群）

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，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）の平均割合はそれぞれ95.8%（95%信頼区間：89.11～98.43）及び91.0%（95%信頼区間：71.49～97.60）であった。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。この内1例はWeek 5までにLDHがULNの1.5倍以下となったが，その後ADAが発現し，血清中クロバリマブ濃度が低下し，薬力学的作用及び溶血コントロールが消失した。他の1例はWeek 5までにLDHがULNの1.56倍となった（詳細は5.3.5.1-2 7.2.1項参照）。

2.7.3.3.5.3 輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作（BO42161試験のC群）

本剤の治療効果の客観的な指標であり，繰り返し測定される血管内溶血の高感度マーカーであるLDHとは異なり，輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作は2値変数の評価項目である。輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作は，その評価に影響を及ぼし得る複数の臨床的要因（例：骨髄機能不全，血管外溶血，補体活性化状態等）を考慮すると，患者数が少ない状況ではそれらの影響を受けやすい。これらの考察を反映し，信頼区間は広く，これらの評価項目の結果から頑健な結論を導くのは困難であると考えられた。これらの評価項目の結果の詳細は5.3.5.1-2 7.2.2項，7.2.3項及び7.2.4項に示した。

2.7.3.3.5.4 FACIT-Fatigueと患者報告アウトカム（BO42161試験のC群）

BO42161試験のC群のすべてのコホートにおいて，FACIT-Fatigueスコアは Week 25まで安定していた（詳細は5.3.5.1-2 7.2.6項参照）。

C群のすべてのコホートにおいて，EORTC QLQ-C30（身体機能，役割機能及びGHS/QoL）はWeek 25まで安定していた。C群のすべてのコホートにおいて，EORTC IL40の嚥下障害，胸痛及び腹痛はWeek 25まで比較的安定していた。ラブリズマブによる治療を受けていた患者では，呼吸困難のスコアがわずかに悪化し，頭痛のスコアはわずかに改善した。男性の患者数が少なく（ラブリズマブによる治療を受けていた患者12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4例，既知のC5遺伝子多型を有する患者2例），勃起不全の結果から頑健な結論を導くのは困難であると考えられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量に関する詳細を2.7.2.3.8に示した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

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年であり，溶血コントロール，輸血回避，溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化に関する評価項目に基づき，概して持続的な有効性が示された。

2.7.3.5.1 BP39144試験のオープンラベル継続投与パート

2.7.3.5.1.1 BP39144試験のオープンラベル継続投与パートにおける試験対象集

団

2.7.3.5.1.1.1 患者の内訳

BP39144試験の主要投与期間に登録されたPNH患者44例（未治療の患者18例，本剤による治療に切り替えた患者26例）の内，43例（未治療の患者18例，本剤による治療に切り替えた患者25例）がオープンラベル継続投与パートに移行した。パート3の本剤による治療に切り替えた患者1例は，オープンラベル継続投与パートへの移行を希望しなかった。

更新データのデータカットオフ日時点（2021年11月1日）で，38例がオープンラベル継続投与パートにおいて本剤の投与を継続中であった（5.3.3.1-2 t_ds_SE_AP2_01NOV2021_39144）。オープンラベル継続投与パートを中止した計5例における中止理由は，3例は患者の希望，2例は効果不十分であった。

患者の内訳の詳細を5.3.3.1-2 4.1項に示した。

2.7.3.5.1.1.2 解析対象集団

2.7.3.1.5.4に記載したとおり，本試験のオープンラベル継続投与パート（未治療の患者［パート2及びパート4のA群］，本剤による治療に切り替えた患者［パート3及びパート4のB群］）において本剤を投与したすべての患者は共通の患者集団であり，本剤を長期投与したときの有効性の評価に適していると考えられた。したがって，オープンラベル継続投与パートにおける有効性の解析対象集団は，オープンラベル継続投与パートに移行した43例全例とした。

2.7.3.5.1.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約は2.7.3.3.1に示した。

2.7.3.5.1.2 BP39144試験のオープンラベル継続投与パートにおける有効性

BP39144試験のオープンラベル継続投与パートにおけるすべての有効性の解析は Week 20からデータカットオフ日（2021年11月1日）までのデータを用いた。オープンラベル継続投与パートの有効性解析対象集団におけるベースラインからデータカットオフ日までの投与期間の中央値は3年（範囲：0.4～4.4年）であった。

有効性の結果の詳細は5.3.3.1-2 5.1項に示した。

2.7.3.5.1.2.1 各来院時の溶血コントロール（LDHの変化）

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（5.3.3.1-2 t_ldh_prop_ole_ULN15_EFOLE_NS_01NOV2021_39144）。

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ULNの1.5倍以下に維持された。LDHの各来院時の平均値は，ULNの1.09～1.32倍であった（5.3.3.1-2 t_ldh_mnorm_ole_EFOLE_NS_01NOV2021_39144）。

2.7.3.5.1.2.2 輸血回避

24週間間隔での輸血回避を達成した患者の割合は，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，割合の範囲は82.9%～91.7%であった（5.3.3.1-2 t_trnfr_EFOLE_NS_01NOV2021_39144）。

2.7.3.5.1.2.3 ヘモグロビン濃度の安定化

24週間間隔での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，割合の範囲は79.5%～87.5%であった（5.3.3.1-2 t_hgb_stab_EFOLE_NS_01NOV2021_39144）。

2.7.3.5.1.2.4 溶血発作

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，割合は0.0%～4.9%であった（5.3.3.1-2 t_bth_prism10926_EFOLE_NS_01NOV2021_39144）。

Week 20から Week 44の期間に溶血発作が発現し，Week 20から Week 44の期間の全期間を完了する前に試験を中止した1例は，24週間間隔での溶血発作が発現した患者の割合の算出には含めなかった。

2.7.3.5.1.3 BP39144試験のオープンラベル継続投与パートにおける結論

本剤を投与された PNH 患者では，溶血コントロール（LDH の変化），輸血回避，ヘモグロビン濃度の安定化及び溶血発作に関連する有効性の評価項目の結果から示されたように，オープンラベル継続投与パート（データカットオフ日：2021年11月1日）を通して疾患コントロールが維持された。

2.7.3.5.2 免疫原性が有効性に及ぼす影響

BO42162試験では，本剤投与による抗薬物抗体（ADA，本剤投与による誘導又は増強）は，A 群の未治療の患者の29.1%及び B 群の主要投与期間後に本剤による治療に切り替えた患者の34.3%で発現した（詳細は5.3.5.1-1 5.6項及び6.6項参照）。ベースラインから最初の ADA が発現するまでの期間の中央値は，未治療の患者で12.3週（範囲：1.1～48.1週），本剤による治療に切り替えた患者で13.4週（範囲：2.1～36.3週）であった。

第 III 相試験（BO42162試験，YO42311試験及び BO42161試験）では，本剤投与による ADA は，未治療の患者の31.4%（60/191例），本剤による治療に切り替えた患者の23.4%（43/184例）で発現した。ベースラインから最初の ADA が発現するまでの期間の中央値は12.4週（範囲：1.1～59.9週）であった（詳細は5.3.5.3-3 Integrated Summary of Immunogenicity 参照）。

第 III 相試験において，中和抗体についてはまだ十分に評価されていない。これまでに，中和抗体は ADA 陽性患者49例中2例で検出された。中和抗体についての分析は現在も実施中である。ADA 陽性患者における血清中クロバリマブ濃度の中央値の推移は，ADA 陰性患者と比較してわずかに低かった。しかしながら，ADA の陽性患者及び陰性患者において血清中クロバリマブ濃度の中央値は100 μg/mL（完全な補体活性阻害の閾値）を上回っていた。

大部分の患者において，ADA の発現による薬物動態，薬力学及び有効性（LDH に基づく）に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。しかしながら，本剤を投与した患者の2.9%（11/375例，中和抗体が認められた2例を含む）において，薬力学的活性（補体価［CH50］及び遊離型 C5濃度）の消失を伴う血清中クロバリマブ濃度の低下が認められた。これらの11例のデータの評価において，4週間以上にわたり，3回連続して LDH が ULN の2倍以上であった場合（持続性の血管内溶血）を臨床効果の消失と判断した。これらの患者の内，1例（0.3%）では薬理活性が消失したにもかかわらず臨床効果（LDH が ULN の1.5倍以下）が維持され，6例（1.6%）では上記の定義による臨床効果の消失が確認されたが，この内1例では本剤の用量調節後に溶血がコントロールされ，LDH が ULN の1.5倍以下となった。残りの4例（1.1%）は，交絡因子のため，免疫原性の影響と臨床効果の消失との最終的な関連性は不明であった。これらの11例以外では，ADA の陽性患者と陰性患者の間で薬力学的マーカー及び有効性（LDH に基づく）に顕著な違いはないと考えられた。

2.7.3.6 自己注射における本剤の有効性評価

BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験では，治験実施計画書に従い，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，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。

BO42162試験のA群及びB群では，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までに患者/介護者による本剤の皮下投与の割合が上昇した（Week 9：17.6%，Week 25：31.0%，範囲：17.1%～31.0%）。Week 25以降，患者/介護者による投与は概して増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（詳細は5.3.5.1-1 4.6項参照）。

BO42162試験のB群の本剤に切り替えた患者においても，切替え後のWeek 9から自己投与が可能となった。切替え後のWeek 9からWeek 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は29.7%～41.9%であった。Week 25以降，患者/介護者による投与は概して増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（詳細は5.3.5.1-1 6.1.6項参照）。

BO42162試験のC群では，Week 9からWeek 25の間，3例には医療従事者が本剤を皮下投与し，残りの3例には患者/介護者が本剤を皮下投与した。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。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（詳細は5.3.5.1-1 7.1.6項参照）。

BO42161試験のA群及びB群では，Week 9からWeek 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は11.6%～15.8%であった。Week 25以降，患者/介護者による投与は概して増加し，医療機関外での投与も増加した。なお，医療従事者による投与により用量調節に至った投薬過誤がWeek 25で1件報告された。本剤が過少用量である510 mg投与されたが，この投薬過誤に関連した有害事象は報告されなかった（詳細は5.3.5.1-2 4.6項参照）。

BO42161試験のB群の本剤に切り替えた患者においても，切替え後のWeek 9から自己投与が可能となった。切替え後のWeek 9からWeek 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は17.2%～30.8%であった。Week 25以降，患者/介護者による投与は概して増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（詳細は5.3.5.1-2 6.1.6項参照）。

BO42161試験のC群では，Week 9からWeek 25の間の患者/介護者による本剤の皮下投与の割合は21.9%～27.6%であった。Week 25以降，患者/介護者による投与は概して増加し，医療機関外での投与も増加した。用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった（詳細は5.3.5.1-2 7.1.6項参照）。

各時点のLDHがULNの1.5倍以下であった患者の割合について，全体集団といずれかの時点で本剤を自己投与した患者集団の集団間で大きな差は認められなかった。詳細な結果は以下に示した。

BO42162試験の全体集団：
5.3.5.1-1 t_ef_ldh15_PAP1_EF21_16NOV2022_42162
5.3.5.1-1 t_ef_ldh15_APB_EF2_16NOV2022_42162
BO42162試験のいずれかの時点で本剤を自己投与した患者集団：
5.3.5.3-1 t_ef_ldh15_PAP2_EF21_16NOV2022_42162
5.3.5.3-1 t_ef_ldh15_APB2_EF2_16NOV2022_42162
BO42161試験の全体集団：
5.3.5.1-2 t_ef_ldh15_PAP1_EF21_16NOV2022_42161
5.3.5.1-2 t_ef_ldh15_APB_EF2_16NOV2022_42161
5.3.5.1-2 t_ef_ldh15_APC_ARMCEF_EF2_16NOV2022_42161
BO42161試験のいずれかの時点で自己投与した患者集団
5.3.5.3-1 t_ef_ldh15_PAP2_EF21_16NOV2022_42161
5.3.5.3-1 t_ef_ldh15_APB2_EF2_16NOV2022_42161
5.3.5.3-1 t_ef_ldh15_APC2_ARMCEF_EF2_16NOV2022_42161

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例であった。A 群の1例（Patient No. [redacted]）は Week 29以降の19時点，B 群の1例（Patient No. [redacted]）は継続投与期間の切替え後の Week 29以降の10時点，C 群の1例（Patient No. [redacted]）は Week 29以降の6時点で在宅自己投与を行った。A 群の1例及び C 群の1例が本剤を在宅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在宅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（5.3.5.1-2 l_ex_ALL1_16NOV2022_42161，5.3.5.3-1 l_ldh_ALL1_JPN_16NOV2022_42161）。上述したとおり，国内登録例においても用量変更に至った投薬過誤は報告されなかった。

未治療の中国人患者を対象とした YO42311試験では，Week 9から Week 25の間に，患者/介護者による本剤の皮下投与の割合が上昇した（3.9%から38.0%）。自己投与の割合は主要投与期間後に大きく上昇し，患者が本剤投与時に来院する必要がなかった Week 29，37及び45ではほぼ100%に達した。自己投与のほとんどは治験実施医療機関外で行われた。用量調節に至った投薬過誤は報告されなかった。

以上，BO42162試験，BO42161試験及び YO42311試験の結果から，国内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。

2.7.3.7 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） ソリリス®点滴静注300mg 添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2022年9月改訂（第4版）.
4） ユルトミリス®点滴静注300mg，HI 点滴静注300mg/3mL，HI 点滴静注1100mg/11mL 添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2022年8月改訂（第6版）.
5） 医療関係者のためのワクチンガイドライン. 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会．第 3 版（2020 年 6 月 15 日）. [Accessed April 26, 2023] Available at: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(4).pdf
6） Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-9):1-41.
7） Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J 2013;43:298-307.
8） 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.
9） Ng TH. Noninferiority hypotheses and choice of noninferiority margin. Stat Med 2008;27:5392-406.
10） 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.
11） 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.
12) 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.
13) Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 2014;99:922-9.
14) 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.
15) 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.
16) 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.
17) Piper BF, Cella D. Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:958-66.
18) 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.
19) Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. Eur J Cancer 2019;107:153-63.

2.7.3.8 付録

該当資料なし