# 審議結果報告書

令和6年6月4日 医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ファビハルタカプセル200mg

[一 般 名] イプタコパン塩酸塩水和物

「申請者名] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年8月7日

# 「審議結果]

令和6年5月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して 差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

# 「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 3. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師 との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

# 審査報告書の修正表

[販 売 名] ファビハルタカプセル 200 mg

[一般名]イプタコパン塩酸塩水和物

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年8月7日

令和6年5月20日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による 審査結果の変更はない。

記

	頁	行	修正後	修正前
5	別紙 4	10	溶出性( <u>UV/VIS</u> )	溶出性( <u>HPLC</u> )

(下線部変更)

以上

# 審查報告書

令和6年5月20日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ファビハルタカプセル 200 mg

[一般名] イプタコパン塩酸塩水和物

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年8月7日

[剤形・含量] 1カプセル中にイプタコパン塩酸塩水和物 225.8 mg (イプタコパンとして 200 mg) を

含有するカプセル剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化学構造]

$$HN$$
 $H_3C$ 
 $O$ 
 $CH_3$ 
 $H$ 
 $O$ 
 $CH_3$ 
 $H$ 
 $O$ 
 $CH_3$ 

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>⋅HCl⋅H<sub>2</sub>O

分子量: 476.99

化学名:

(日 本 名) 4-{(2S,4S)-4-エトキシ-1-[(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル]ピペリジン-2-イル}安息香酸 一塩酸塩一水和物

(英 名) 4-{(2*S*,4*S*)-4-Ethoxy-1-[(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl}benzoic acid monohydrochloride monohydrate

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審查第一部

# [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の発作性夜間へモグロビン尿症に対する有効性は示され、 認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

## [効能又は効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

#### 「用法及び用量]

通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

# 「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが 集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背 景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適 正使用に必要な措置を講じること。
- 3. 本剤の投与が、発作性夜間へモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

# 審査報告(1)

令和6年4月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

# 申請品目

[販売名] ファビハルタカプセル 200 mg

[一般名] イプタコパン塩酸塩水和物

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年8月7日

[剤形・含量] 1カプセル中にイプタコパン塩酸塩水和物 225.8 mg (イプタコパンとして 200 mg) を 含有するカプセル剤

#### 「申請時の効能・効果」

発作性夜間ヘモグロビン尿症

# [申請時の用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

# [目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
	品質に関する資料及び機構における審査の概略	
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	.10
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	.15
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	.21
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	.36
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	.59
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	.59

# [略語等一覧]

別記のとおり。

# 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

発作性夜間へモグロビン尿症(PNH)は、phosphatidylinositol glycan class A(PIGA)遺伝子の後天的な突然変異により赤血球表面上の終末補体制御因子 CD55 及び CD59(それぞれ C3 転換酵素及び膜侵襲複合体(MAC)形成を制御する)が欠損し、補体第二経路(AP)が活性化されることにより生じる慢性の血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である(Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17028、Blood 2014; 124: 2804-11)。本邦では、PNH は指定難病(平成 27 年 1 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 62)に指定されている。現在、本邦では、PNH の治療薬として、MAC 形成を阻害して血管内溶血を抑制する補体 C5 阻害剤(エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え)及びクロバリマブ(遺伝子組換え))が承認されているが、補体 C5 阻害剤を投与された患者の一部では C3 フラグメントの PNH 型赤血球への蓄積による血管外溶血が認められている(Front Immunol 2019; 10:1157)。また、補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH に対する治療薬として、補体 C3 阻害剤であるペグセタコプラン及び補体 D 因子阻害剤であるダニコパンが承認されている。

イプタコパン塩酸塩水和物(本薬)は、申請者により創製された補体 B 因子(FB)の阻害作用を有する化合物である。本薬は FB の活性部位に結合し、C3 転換酵素を阻害することにより AP の活性化を阻害し、MAC 形成を阻害して PNH 患者における血管内溶血を抑制するとともに、C3 フラグメントの PNH型赤血球への蓄積を阻害して血管外溶血を抑制することが期待される。

申請者は、PNH 患者を対象とした国際共同試験の成績から、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、本薬は 2023 年 12 月に米国で PNH に対する治療薬として承認されており、欧州では 2023 年 4 月に承認申請され、2024 年 1 月現在審査中である。

#### 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

#### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色~薄い帯紫赤白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析(示差走査熱量分析、熱質量分析)、pH、解離定数、分配係数、異性体及び結晶多形について検討されている。原薬には、2種の結晶形 及び 及び 及び 及び 及び が認められているが、実生産における製造方法では1水和物のみが生成され、室温で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR ( $^1H$ -、 $^{13}C$ -NMR)、粉末 X 線回折及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 2 つの不斉中心をもち、いずれも S 配置である。

# 2.1.2 製造方法

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表1)。

- CQA の特定
- 工程開発及び製造移管で得られた経験に基づく CPP の特定

表 1	原薬の管理戦略の概要
24.1	

20.1 //	1/K 1/2   1/K
CQA	管理方法
性状(外観)	
確認試験	
類縁物質	
残留溶媒	
含量	

重要工程として、のを行う工程が設定されている。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(IR 及び粉末 X 線回折法)、純度試験(類縁物質〈HPLC〉、不純物A\*〈LC-MS〉、 (不純物CC\*) 〈HPLC〉、残留溶媒〈GC〉、 (GC〉)、水分(電量滴定法)、強熱残分、微生物限度、 (している) 、 ののででである。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3ロット	25±2°C	60±5%RH	ポリエチレン袋	36 カ月
加速試験	3 ロット 40±2°C		75±5%RH	+アルミラミネート袋	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、 ポリエチレン袋に入れ、これをアルミラミネート (

)袋に入れ、

で保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

#### 2.2 製剤

# 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬225.800 mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤に添加剤は含まれていない。

## 2.2.2 製造方法

製剤は篩過、カプセル充てん、一次包装、最終包装・表示、保管・試験、保管からなる工程により製造される。なお、工程及び工程を理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表3)。

• CQA の特定

品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
外観	
含量	
分解生成物	
含量均一性	
溶出率	

重要工程として、
工程が設定されている。

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(HPLC 及び UV/VIS)、純度試験 (類縁物質 〈HPLC〉 及び 不純物 A\* 〈LC-MS〉)、水分(電量滴定法)、製剤均一性(含量均一性試験 〈HPLC〉)、微生物限度試験、溶出性(UV/VIS)及び定量法(HPLC)が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、 製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2°C	60±5%RH	DTD	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2°C	75±5%RH	PTP	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP(ポリ塩化ビニル/ポリエチレ ン/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔) に包装し、 室温保存するとき 36 カ月と設定され た。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

#### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の in vitro での FB に対する結合親和性、AP の阻害作用及び溶血の 阻害作用、in vivo での AP 活性化モデル及び腎炎モデルに対する作用、並びに ex vivo での AP の阻害作 用が検討された。副次的薬理試験として、本薬の各種プロテアーゼ、受容体、キナーゼ等に対する作用 及びT細胞依存性B細胞応答に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経 系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、in vivo 試験では溶媒として、0.5%メチルセルロース/ 0.5% Tween 80 溶液が用いられた。また、本薬の投与量及び濃度はイプタコパンとして記載した。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 in vitro 試験

# 3.1.1.1 FB に対する結合親和性及び補体経路活性化に対する阻害作用(CTD 4.2.1.1-1、6 及び 7、参考 資料 4.2.1.1-2~5、8 及び 9)

TR-FRET 法により、本薬のヒト FB への結合親和性が検討された。本薬は標識リガンドの FB への結合を阻害し、 $IC_{50}$  値は 9.6 nmol/L であった。

ヒト及び各動物種の血清又は血液を用いて、本薬、本薬遊離塩基又はイプタコパントリフルオロ酢酸の AP 活性化に対する阻害作用が検討された。本薬、本薬遊離塩基又はイプタコパントリフルオロ酢酸は Zymosan A 刺激による AP の活性化を阻害し、 $IC_{50}$  値は、50%マウス血清で 0.11  $\mu$ mol/L、50%ラット血清で 0.56  $\mu$ mol/L、50%ウサギ血清で 0.11  $\mu$ mol/L、50%イヌ血清で 0.41  $\mu$ mol/L、50%カニクイザル血清で  $0.08\sim0.40$   $\mu$ mol/L、50%ヒト血清で 0.12 又は 0.13  $\mu$ mol/L、50%ヒト全血で 0.22  $\mu$ mol/L であった。また、本薬又は本薬遊離塩基の 50%ラット血清及び 50%ヒト血清での  $IC_{90}$  値はそれぞれ 1.23 及び 0.45  $\mu$ mol/L であった。

ヒト血清における本薬の補体古典経路の活性化に対する作用が検討された<sup>1)</sup>。本薬は、検討した最高 濃度(100 μmol/L)まで補体古典経路の活性化に対して作用を示さなかった。

# 3.1.1.2 溶血に対する阻害作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-10)

100%ヒト血清を用いて、PNH 様赤血球 $^2$ )の溶血に対する本薬遊離塩基の作用が検討された。本薬遊離塩基は PNH 様赤血球の溶血を阻害し、 $IC_{50}$  値及び  $IC_{90}$  値はそれぞれ 0.11 及び 0.74  $\mu$ mol/L であった。

# 3.1.1.3 C3G、MPGN 及び aHUS<sup>3)</sup> における本薬の溶血又は AP に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-11 及び 12)

C3G(7例)、MPGN(1例)及びaHUS(3例)の患者由来血清によるSRBCの溶血に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、ほぼ全ての患者由来血清によるSRBCの溶血を完全に阻害した。

aHUS 患者において報告されている変異型の  $FB^4$ )に対する本薬の結合親和性が検討された。本薬はいずれの変異型に対しても野生型と同程度の結合親和性を示した。また、補体 C3 のホモログであるコブラ毒因子及び変異型の FB による C3a の生成、並びに C3a の生成、並びに C3a の生成、並びに C3a の生成、証がに C3a の変異型の C3a の生成、証がに C3a の生成、証がに C3a の生成と指標に、C3a の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、評価可能であったいずれの変異型が においても C3a の生成及び C3a の生成と C3a の生の C3a

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> 補体古典経路の活性化剤及び他の補体経路の阻害剤を用いて補体古典経路のみを活性化し、補体活性化により産生される新抗原に特異的な抗体を用いて C5b-9 を検出することで、補体古典経路の活性化を測定した。

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 健康被験者由来赤血球を CD55 及び CD59 に対するブロッキング抗体とインキュベーションし、補体古典的経路及びレクチン経路を阻害するため EGTA を加え、PNH 様赤血球を作製した。

<sup>3)</sup> いずれの疾患も病態形成に AP の制御異常が関与すると考えられている (Immunol Rev 2023; 313: 339-57、Nat Rev Nephrol 2010; 6: 494-9)。

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> aHUS 患者で報告されている 18 種類の変異型のうち、本薬が結合する Bb ドメイン以外に変異がある変異型及び野生型よりも活性が低いと報告されている変異型を除く、8 種類の変異型について検討された。

<sup>5)</sup> AP の活性化が認められなかった又は非常に低かったため、C3a の生成の阻害作用については 1 種類、MAC 形成の阻害作用については 2 種類の変異型 FB で評価できなかった。

#### 3.1.2 *in vivo* 試験

## 3.1.2.1 マウス LPS 誘発 AP 活性化モデルにおける作用(CTD 参考資料 4.2.1.1-13)

LPS (50  $\mu$ g) を腹腔内投与し AP を活性化させたマウスを用いて、本薬遊離塩基 (3、10、20 及び 30  $\mu$ g/kg を単回経口投与) の AP 阻害作用が検討された。本薬は、10  $\mu$ g/kg 以上で用量依存的に血清中 C3d 及び iC3b 量の増加を抑制し、投与 4 時間後に最大の抑制作用が認められた。血漿中本薬濃度から算出した本薬の  $\mu$ g iC50 値は 0.560  $\mu$ g iC50 値は 1.120  $\mu$ g iC50  $\mu$ g

# 3.1.2.2 ラット受動的ヘイマン腎炎モデル() における作用(CTD 4.2.1.1-14 及び 15)

ヒツジ抗ラット Fx1A 血清 (5 mL/kg) を静脈内投与したラットを用いて、本薬の腎炎発症予防効果 (本薬 20 及び 60 mg/kg BID を腎炎発症前から反復経口投与) 及び治療効果 (本薬 60 mg/kg BID を腎炎発症後から反復経口投与) が検討された。本薬 20 mg/kg 以上の予防的投与により、UTP/UCREA 比の上昇抑制並びに糸球体障害及び尿細管変性スコアの上昇抑制が認められた。また、本薬 60 mg/kg の治療的投与により、UTP/UCREA 比の上昇抑制、糸球体障害スコアの減少及び糸球体への C3 沈着の減少が認められた。

#### 3.1.3 ex vivo 試験 (CTD 参考資料 4.2.1.1-16~18)

ラット 26 週間反復投与毒性試験(5.2 参照)、成熟イヌ 39 週間反復投与毒性試験(5.2 参照)及び幼若イヌ 52 週間反復投与毒性試験(5.6 参照)で採取した血清を用いて、Zymosan A 刺激による AP の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。成熟イヌでは本薬 30 mg/kg/日以上で AP の活性化は完全に阻害され、幼若イヌでも本薬 30 mg/kg/日以上で AP の活性化は 80%以上阻害されたが、いずれにおいても本薬 5 mg/kg/日では 18~35%の阻害に留まった。なお、ラットでは溶媒投与群で AP の活性化が認められず、本薬の作用を評価できなかった。

# 3.2 副次的薬理試験

3.2.1 プロテアーゼ、G タンパク質共役受容体、トランスポーター、イオンチャネル、核内受容体、酵素及びキナーゼに対する作用 (CTD 4.2.1.1-1、参考資料 4.2.1.2-1~4)

FB を除く 43 種類のプロテアーゼに対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、いずれのプロテアーゼに対しても検討した最大濃度 (100 μmol/L) まで阻害作用を示さなかった。

合計 100 種類以上の G タンパク質共役受容体、トランスポーター、イオンチャネル、核内受容体及び酵素に対する本薬又は本薬遊離塩基の作用が検討された。本薬又は本薬遊離塩基は、いずれの分子に対しても検討した最大濃度(30 又は 100 μmol/L)まで作用を示さなかった。

31 種類のキナーゼに対する本薬遊離塩基の作用が検討された。本薬遊離塩基は、mTOR に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は 9.9  $\mu$ mol/L(4,178 ng/mL)であったが、その他のキナーゼに対しては検討した最大濃度(10  $\mu$ mol/L)まで作用を示さなかった。なお、 $\mu$ mTOR に対する  $IC_{50}$  値は、ヒトにおける臨床用量での非結合型の  $IC_{max}$ (763  $IC_{max}$ )の約 5 倍であった。

6) 病因抗体である抗 Fx1A (腎皮質から採取した尿細管上皮画分) 抗体をラットに投与することで膜性腎症及び糸球体腎炎を誘導する病態モデルであり、本モデルの腎炎発症には補体活性化が必須である (J Clin Invest 1986; 77: 1096-107) 。

 $<sup>^{7)}</sup>$  X2101 試験で外国人健康被験者に本薬 200 mg BID を空腹時に反復経口投与したときの定常状態の  $C_{max}$  (4,120 ng/mL) と、A2105 試験 の血漿中本薬濃度データを用いたシグモイド  $E_{max}$  モデルから推定された  $f_{u,p}$  (CTD 4.2.2.3-4) に基づき、ヒトにおける非結合型  $C_{max}$  が 算出された。

# 3.2.2 T細胞依存性 B細胞応答に対する作用(CTD 参考資料 4.2.1.2-5~8)

補体経路の活性化により C3b は iC3b 及び C3d に切断され、iC3b 及び C3d は T 細胞依存性 B 細胞応答を増強する補体受容体 2(CD21)に結合する(Front Immunol 2015; 6: 262)。本薬は C3b 及びそのフラグメント量を低下させることから、2 種類の動物モデルを用いて T 細胞依存性 B 細胞応答に対する本薬の影響が検討された。

マウスに本薬 (30 及び 100 mg/kg BID を反復経口投与) の初回投与 1 時間後及び投与 8 日目に水酸化 アルミニウムゲルに吸着させた DNP-KLH を腹腔内投与し、T 細胞依存性 B 細胞応答を誘導した。本薬 30 及び 100 mg/kg の群で血漿中 C3 フラグメント量の減少、本薬 100 mg/kg 群で血漿中 FB フラグメント量の減少が認められたが、DNP 特異的抗体価及びフローサイトメトリーによる脾臓細胞のポピュレーション解析結果では、本薬群と溶媒群で差は認められなかった。また、脾臓切片において、Ki67(増殖細胞マーカー)染色細胞の有無及び染色強度に本薬群と溶媒群で差は認められなかった。

ラットに本薬(6、20、60 及び 120 mg/kg BID を反復経口投与)の初回投与 2 時間後に SRBC を静脈内投与し、T 細胞依存性 B 細胞応答を誘導した。T 細胞依存性 B 細胞応答の指標として、SRBC 特異的 IgM 価が測定された。本薬  $20 \, \text{mg/kg}$  以上の群では、トラフ濃度が 50% ラット血清における本薬の AP 阻害に対する  $IC_{90}$  値( $1.23 \, \mu \text{mol/L}$ )を上回っていたが、全ての本薬用量群で溶媒群と同様の SRBC 特異的 IgM 価の推移を示した。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表5に示す。

# 表 5 安全性薬理試験成績の概略

		表:	5 安全性楽埋試験成績の概略	to. to		No. 1 I Washini
項目	<b>弒験</b> 系	評価項目・ 方法等	本薬投与量	投与 方法	所見	添付資料 CTD
	HEK293 細胞 (各群≧3 標本)	hERG 電流阻害	本薬遊離塩基:3、10 μmol/L 本薬:30、100、300、600、 1,000 μmol/L	-	IC <sub>s0</sub> 値:414.9 μmol/L	4.2.1.3-3 GLP 非適用 4.2.1.3-1 4.2.1.3-2
	HEK293 細胞 (各群≧3 標本)	hERG チャネルの細 胞膜移行	本薬遊離塩基:0.1~100 μmol/L 本薬:0.1~300 μmol/L	_	なし	GLP 非適用 4.2.1.3-4 4.2.1.3-5
	HEK293 細胞、 HEK 細胞、CHO 細胞 (各群≧3 標本)	心筋イオンチャネル (hKvLQT1/hminK、 hKir2.1 、 hKv4.3 、 hCav1.2) に対する阻 害作用	本薬遊離塩基:3、10 μmol/L 本薬:100、300 μmol/L 又は 100、 180、300 μmol/L	ı	IC <sub>50</sub> 値:>300 μmol/L	GLP 非適用 4.2.1.3-6 4.2.1.3-7
	ヒト初代培養心 筋細胞 成人ドナー2~3	心筋収縮力	3、10、30、100 μmol/L	ı	成人ドナー: EC <sub>50</sub> 値:>100 µmol/L 若年ドナー: 1 例で最大 150%、もう 1 例で最大 35%の増加	GLP 非適用 4.2.1.3-8
	搭年ドナー1〜2 例 (各群≧5 標本) Ca トランジェント	Ca トランジェント	成人ドナー: 10、30、100 µmol/L 若年ドナー: 3、10 µmol/L	-	成人ドナー: なし 若年ドナー: 10:50%ピーク幅のわず かな増加	GLP 非適用 4.2.1.3-9
心血管系	ラット及びイヌ 動脈リング標本 (各群≧3 標本)	血管拡張作用	1、3、10、30、100 μmol/L	_	なし	GLP 非適用 4.2.1.3-10
<b>л</b> х	ラット (雄各群 8 例)	血圧、心拍数、体温	1,000 mg/kg	単回 経口	なし	GLP 非適用 4.2.1.3-11
	イヌ (雄各群 3 例)	血圧、心拍数、体温	600 mg/kg	単回 経口	血圧低下、心拍数増加	GLP 非適用 4.2.1.3-12
	イヌ (雄各群 4 例)	血圧、心拍数、肺動脈 血流、総末梢血管抵 抗	600、200、100、50 mg/kg (漸減投 与)	単回 経口	用量依存的な血圧低下、 心拍数増加及び総末梢血 管抵抗低下	GLP 非適用 4.2.1.3-13
	イヌ (雄各群 4 例)	心電図、血圧、心拍 数、体温	15、50、300 mg/kg	単回 経口	300 : 血圧低下、心拍数増 加、RR 及び PR 短縮	4.2.1.3-14
	幼若及び若齢成熟イヌ (各群3~4例: 雌のみ又は雌雄)	心電図、心エコー、ホルモン、バイオマーカー、病理組織、心臓及び大動脈組織の遺伝子発現解析	30、150 mg/kg/日 14 日間	<b>反復</b> 口	効若イヌ: ≥30:レニン活性上昇、遺伝子発現の変化 150:心拍数増加、収縮力増加、血圧低下、軽度の心機能変化 a)、NT-proBNP濃度上昇 若齢成熟イヌ: ≥30:NT-proBNP濃度上昇 150:心拍数増加、収縮力増加、血圧低下、収縮力増加、軽度の心機能変化。と対対対域が、以解力が機能変化。と対対対域が、といるでは、以下のでは、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、は、	GLP 非適用 4.2.1.3-15
	カニクイザル (雄各群 3 例)	心電図、心拍数	10、50、100、300、600 mg/kg(漸 増投与)	単回 経口	≥300:用量依存的な QTc 延長	GLP 非適用 4.2.3.1-1
呼吸系	ラット (雄各群 6 例)	全身プレスチモグラ フィー (呼吸数、1 回 換気量、分時換気量)	100、1,000 mg/kg	<b>経口</b>	なし	4.2.1.3-16
中枢神 経系	ラット <b>(雄各群 6 例)</b> <sup>4 た 1</sup>	Irwin 変法、体温	112、770 mg/kg	経口	なし	4.2.1.3-16

<sup>-:</sup>該当なし

a) 心エコー検査による収縮期左室内径、左室収縮末期面積及び左室収縮末期容量の減少、並びに左室内径短縮率、駆出率、左室面積縮小率、心拍出量及び心拍数の増加

## 3.R 機構における審査の概略

## 3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

PNH は、PIGA 遺伝子の変異により、補体制御因子である CD55 及び CD59 の発現が細胞表面で欠損することにより発症する(発作性夜間へモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和 4 年改訂版、厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班)。CD55 及び CD59 はそれぞれ C3 転換酵素及び MAC 形成を制御することから、これらの制御因子の欠損により、PNH 患者の赤血球は補体介在性の溶血(血管内溶血)が極めて生じやすい状態になり、血栓症の要因となる。PNH治療薬である補体 C5 阻害剤は MAC 形成を阻害することで血管内溶血を抑制するが、C5 より上流の補体活性化を抑制しないことから、C3 転換酵素が機能し C3 の増幅回路が活性化して C3 フラグメント生成が増幅され、これによる PNH 型赤血球のオプソニン化が生じる。その結果、C5 阻害下では C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球が肝臓や脾臓において貪食作用を受けて血管外溶血が起こる。

本薬は、FB を選択的に阻害する低分子の補体阻害剤であり、FB を阻害することにより、C3 転換酵素を阻害し、C3 増幅回路の活性化、C3 フラグメントによる細胞のオプソニン化、C5 転換酵素及び MAC の形成、並びに C3a 及び C5a の生成を阻害する(Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116: 7926-31)。本薬はこれらの作用により、PNH 患者において、血管内溶血と血管外溶血を抑制することが期待される。

本薬は、効力を裏付ける試験において、FBのリガンドへの結合を阻害し、APの活性化及び溶血を阻害した。また、マウスLPS誘発AP活性化モデルにおいて、本薬はAPの活性化を阻害し、ラット受動的ヘイマン腎炎モデルにおいて、本薬による腎炎の予防及び治療効果が認められた。さらに、PNH患者由来赤血球において本薬による溶血の阻害作用が認められ、疾患発症の主要因が補体活性化であるマウス K/BxN 血清移入関節炎モデルにおいて本薬により補体活性化及び病態進行の抑制が認められたことが報告されている(Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116: 7926-31)。以上より、本薬は、FBを阻害することで PNHに対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び公表論文の内容を踏まえた申請者の本薬の薬理作用に関する説明は妥当と判断できることから、臨床においても PNH に対して本薬が治療効果を示すことが期待できると考える。

#### 3.R.2 安全性薬理について

申請者は、本薬の安全性薬理試験成績について、以下のように説明した。

本薬の安全性薬理試験において、呼吸系及び中枢神経系への影響は認められなかった。心血管系への影響について、 $in\ vitro$  試験では、本薬はヒトにおける臨床用量での非結合型の  $C_{max}$  (763 ng/mL)  $^{7)}$  の 28 倍以上の濃度までヒト心筋イオンチャネルに対して作用を示さず、hERG チャネルに対する  $IC_{50}$  値はヒトにおける非結合型の  $C_{max}$  の約 230 倍であった。一方で、 $in\ vivo$  試験では、臨床用量(200  $mg\ BID$ )を上回る曝露量において、サルでは QTc 間隔の延長が、イヌでは心拍数増加及び血圧低下がそれぞれ認められた。サルで認められた QTc 間隔の延長について、NOEL は  $100\ mg/kg$  であり、ヒトにおける臨床用量での  $C_{max}$  (4,120 ng/mL) (6.2.2 参照)と比較した安全域は約 9 倍であった。イヌで認められた心拍数増加及び血圧低下については、検討した最小用量から影響が認められた試験もあったが、NOEL が確認できた試験において、NOEL はそれぞれ  $30\sim100\ mg/kg$  及び  $30\sim50\ mg/kg$  であり、臨床用量での  $C_{max}$  と比較した安全域はそれぞれ約  $4\sim17$  倍及び約  $4\sim8$  倍であった。

臨床試験における心血管系への影響について、健康成人を対象とした海外第 I 相試験(A2107 試験) において、本薬 1,200 mg が単回経口投与され、その際の Cmax は臨床用量での Cmax (4,120 ng/mL) (6.2.2 参照) の約4倍であったが、QTc間隔の延長、心拍数増加及び血圧低下は認められなかった。また、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (C12302 試験) の主要評価期において、MedDRA/J SOC で「血 管障害」に該当する有害事象は本薬群で8.1%(5/62例)、補体C5阻害剤群で2.9%(1/35例)に、副作 用は本薬群にのみ2例(ほてり2例、高血圧1例、重複あり)認められ、MedDRA/JSOCで「心臓障害」 に該当する有害事象は本薬群で 6.5% (4/62 例)、補体 C5 阻害剤群で 2.9% (1/35 例) に、副作用は本薬 群にのみ1例(洞性徐脈)認められた。重症度は重度とされた本薬群の1例(洞結節機能不全)を除き、 いずれも軽度又は中等度であった。本薬群の1例(洞結節機能不全)が重篤と判断されたが、副作用と は判断されず、心臓ペースメーカーの挿入やアミオダロン投与により回復した。心電図については、本 薬群の1例で一過性のQTcFの延長が認められたが、洞結節機能不全を発現した症例においてアミオダ ロン投与中に認められた事象であった。QRS 間隔が 120 ms を超えた被験者は本薬群で 8.1% (5/62 例)、 補体 C5 阻害剤群で 2.9%(1/35 例)であったが、本薬群の 5 例中 4 例はベースラインにおいても ORS 間 隔が 120 ms 超であり、残りの 1 例は心血管障害を合併していた。QRS 間隔がベースラインから 25%を 超えて延長した被験者は本薬群でのみ 3.2% (2/62 例) に認められたが、いずれもベースライン値が低く (38 及び 66 ms) 、25%を超えて延長した場合も QRS 間隔は 120 ms 未満であった。

以上より、臨床使用時に非臨床試験で認められた心血管系への影響が安全性上問題となる可能性は低く、呼吸系及び中枢神経系への影響も認められなかったことも踏まえると、本薬の安全性薬理試験成績から、ヒトにおける安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験で認められた心血管系の影響について、一部の試験では心拍数増加及び血圧低下が検討した最小用量から認められたため、NOELの検討からは結論付けられない。一方で、臨床用量を超える本薬 1,200 mg が投与された A2107 試験において、心血管系への影響は認められていない。C12302 試験では、補体 C5 阻害剤群と比較して本薬群の「血管障害」及び「心臓障害」の有害事象及び副作用の発現割合はやや高い傾向が示されたものの、洞結節機能不全1 例を除きいずれも軽度又は中等度であり、1 例に認められた重篤な洞結節機能不全は副作用とは判断されず、転帰も回復であった。心電図異常についても、併用薬やベースライン値、合併症を踏まえると、既存の補体 C5 阻害剤と比較して本薬の使用により臨床上大きな問題は生じないと考えられる。以上を踏まえると、ヒトにおいて本薬の心血管系への影響が安全性上問題となる可能性は低い。さらに、本薬の呼吸系及び中枢神経系への影響は認められていないことも踏まえると、安全性薬理の観点から、ヒトにおける本薬の安全性について特段の懸念はない。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びサルに本薬又は本薬の[<sup>14</sup>C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 1、5 又は 100 ng/mL であった。本薬の[<sup>14</sup>C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。なお、本薬の投与量及び生体試料中濃度はイプタコパンとして記載した。

#### 4.1 吸収

### 4.1.1 单回投与試験

## 4.1.1.1 ラットにおける本薬の単回投与試験(CTD 参考資料 4.2.2.2-5)

雄性ラットに本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 ラットに本薬を単回投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

	次もプラーに千米と十四次プロにことの千米の血水・米の幼心・ファーフ							
投与方法	投与量	$C_{max}$	t <sub>max</sub> a)	AUC <sub>0-inf</sub>	t <sub>1/2</sub>	生物学的利用率 1)		
<b>女子</b> 刀伝	(mg/kg)	(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)	(h)	(%)		
静脈内	2	_	_	2,670±486	2.91±0.960	_		
経口	10	1,410±185	0.5 (0.5, 0.5)	9,070±1,380	4.46±1.16	68.3±10.6		

<sup>3</sup> 例の平均値±標準偏差、一:算出せず

# 4.1.1.2 イヌにおける本薬の単回投与試験 (CTD 参考資料 4.2.2.2-7)

雄性イヌに本薬を1時間持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表7のとおりであった。

表 7 イヌに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$	t <sub>max</sub> a)	AUC <sub>0-inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
(mg/kg)	(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)	(h)
3.5	6,350±715	0.95 (0.95, 1.1)	42,100±11,600	7.12±3.19
10	21,500±971	0.95 (0.95, 1.1)	125,000±12,100	7.48±0.284

<sup>3</sup> 例の平均値±標準偏差

### 4.1.1.3 サルにおける本薬の単回投与試験(CTD 参考資料 4.2.3.1-1)

雄性サルに本薬<sup>8)</sup> を単回経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub>) は概ね用量に比例して増加した。

表8 サルに本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動能パラメータ

7 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1			
投与量	$C_{max}$	t <sub>max</sub> a)	AUC <sub>0-24h</sub>
(mg/kg)	(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)
10	2,490±593	1.00	25,700±1,930
50	18,600±8,260	0.667	127,000±29,500
100	35,600±5,880	3.00	326,000±64,800
300	88,800±9,820	6.00	1,270,000±105,000
600	138,000±28,700	5.00	1,680,000±346,000

<sup>3</sup> 例の平均値±標準偏差

#### 4.1.2 反復投与試験

#### 4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験(CTD 4.2.3.2-4)

雌雄ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0.24h}$ ) は概ね用量に比例して増加し、反復投与による明確な曝露量の増加は認められなかった。また、本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

a) 中央値(最小値,最大値)

b) (経口投与時の AUC<sub>0-inf</sub>/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC<sub>0-inf</sub>/静脈内投与量) ×100

a) 中央値(最小値,最大値)

a)平均值

<sup>8)</sup> 本薬 10、50、100、300 及び 600 mg/kg をそれぞれ 1、8、12、15 及び 20 日目に単回経口投与(漸増投与)した。

投与量 測定時点  $AUC_{0-24}$ 性 (日目) (mg/kg/日) (ng/mL) (ng·h/mL) 4,180 0.5 24,400 雄 152 7,210 0.542 45,700 50 24,400 1 4,550 0.5 雌 152 5,870 30,900 0.575 13,600 0.5 99,900 雄 152 35,500 0.542 101,000 150 22,700 0.5 69,000 1 雌 152 26,500 99,300 1 47,900 3 461,000 雄 152 63,900 3 295,000 750 0.5 1 55,000 534,000 雌 152 <u>65,2</u>00 369,000 3

表9 ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値から算出(2例/時点)

#### 4.1.2.2 イヌにおける本薬の反復投与試験(CTD 4.2.3.2-8)

雌雄イヌに本薬を 39 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中 薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量(Cmax 及び AUC<sub>0-24b</sub>) は概ね用量に比例して増加し、反復投与による明確な曝露量の増加は認められなかった。ま た、本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 10	表 10 イヌに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ							
投与量 (mg/kg/日)	性	測定時点 (日目)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> a) (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)		
	雄	1	4	3,960±357	0.5 (0.5, 0.5)	29,100±3,950		
5	<b>太</b> 庄	273	3	4,580±141	1 (1,1)	39,300±1,190		
5	雌	1	4	4,020±560	1 (0.5, 1)	29,500±6,600		
	<b>  英田</b>	273	4	4,710±372	0.5 (0.5, 1)	37,900±6,660		
	雄	1	6	20,300±2,660	0.75 (0.5, 1)	139,000±28,500		
30	<b>太</b> 庄	273	6	25,000±1,920	1 (0.5, 1)	183,000±29,400		
30	雌	1	6	19,300±3,500	1 (0.5, 1)	132,000±16,800		
		273	6	21,000±4,010	0.75 (0.5, 1)	155,000±24,600		
	141.	1	6	71,400±24,100	3 (1, 3)	794,000±249,000		
150	雄	273	6	88,200±21,500	1 (1,3)	840,000±128,000		
150	ildt	1	6	55,100±2,890	1 (1,3)	417,000±63,200		
	雌	273	6	65,900±17,200	1 (1,3)	628,000±186,000		

# 4.2 分布

#### 4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 参考資料 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.3-1)

雄性アルビノラットに本薬の [14C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.25、2、8、24、72 及 び168時間後における各組織中90の放射能濃度が検討された。放射能濃度は多くの組織において投与0.25 ~2 時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。投与 0.25 時間後に血液よりも放射能濃度が高 かった組織は、腎臓(腎皮髄境界部、皮質及び髄質でそれぞれ血液の 1.9、1.9 及び 1.1 倍)、肝臓(血 液の 6.2 倍) 及び胃(腺及び非腺性でそれぞれ血液の 1.1 及び 2.6 倍) であった。

雄性有色ラットに本薬の[14C]標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24、72、168 及

平均值±標準偏差

a) 中央值(最小值,最大值)

<sup>9)</sup> 血液、副腎(皮質及び髄質)、血管壁、骨髄、骨、脳、軟骨、脈絡叢、精巣上体、食道、眼(脈絡膜、毛様体、水晶体及び硝子体) 脂肪(褐色及び白色)、毛(毛包及び触覚)、ハーダー氏腺、腸壁(結腸及び小腸)、腎臓(腎皮髄境界部、皮質及び髄質)、涙腺、 肝臓、肺、リンパ節、髄膜、筋肉、心筋、膵臓、陰茎、松果体、下垂体、包皮腺、唾液腺、精嚢壁、精嚢液、皮膚、皮下組織、脊髄、 脾臓、胃(腺及び非腺性)、精巣、胸腺、甲状腺、舌、舌(粘液腺)、歯

び336時間後における各組織中<sup>10)</sup>の放射能濃度が検討された。放射能濃度は多くの組織において投与0.5~2時間後に最高値を示した。投与0.5時間後に血液よりも放射能濃度が高かった組織は、肝臓、腎皮質、腎臓、腎髄質、胃、動脈壁、副腎、心筋、椎間靱帯及び唾液腺であり、それぞれ血液の14.8、3.2、2.6、1.7、1.5、1.3、1.2、1.2及び1.0倍であった。投与72時間後には、ぶどう膜、眼、肝臓及び有色皮膚を除いた組織で放射能は定量下限未満であり、ぶどう膜及び眼の放射能濃度は投与336時間後まで認められたことから、本薬又は代謝物がメラニンに結合することが示唆された。

#### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2 及び参考資料 4.2.2.3-3)

野生型のマウス、ラット及びイヌの血漿を用いて、本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $^{10}$ ~10,000 ng/mL) のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 62.4~93.7%、62.7~96.0%及び 65.0~90.5%であり、本薬濃度の増加に伴い低下した。また、FB ノックアウトマウスの血漿に本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $^{10}$ ~10,000 ng/mL) を添加したときのタンパク結合率は 59.2~64.2%であり、濃度依存性は認められなかった。申請者は、血漿中タンパクに対する本薬の結合は、本薬の標的分子である FB との結合に関連する可能性があると説明している。

#### 4.2.3 血球移行性(CTD 4.2.2.3-2)

ラット及びイヌの血液を用いて、本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $^{10}$ ~ $^{10}$ ,000 ng/mL) の血球移行性が検討され、血液/血漿濃度比はそれぞれ 0.994~3.59 及び 0.717~1.38 であり、本薬濃度の増加に伴い増加した。申請者は、血液/血漿濃度比の濃度依存性は本薬の標的分子である FB との結合の飽和に関連する可能性があると説明している。

#### 4.3 代謝

#### 4.3.1 in vitro における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-4 及び参考資料 4.2.2.4-6)

## 4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合(CTD 参考資料 4.2.2.2-3)

雄性ラットに本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 24 時間後までの血漿において、未変化体、代謝物 M1、M2、M4 及び M8 の総曝露量に占める割合 $^{11}$ )は、それぞれ 91.0%、1.63%、1.39%、0.338%及び 1.34%であった。投与 72 時間後までの尿中には投与量の 5.02%が排泄され、主に M1(投与量の 2.17%)及び未変化体(投与量の 2.07%)が認められた。また、投与 72 時間後までの糞中には投与量の 93.9%が排泄さ

<sup>10</sup> 副腎、動脈壁、血液、骨、骨髄、脳(全体、小脳、大脳、髄質、嗅葉)、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水 晶体、ぶどう膜、眼、脂肪(腹部及び褐色)、ハーダー氏腺、椎間靱帯、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リン パ節、乳腺、筋肉、心筋、鼻甲介、口腔粘膜、膵臓、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精嚢、皮膚(有色及び白色)、小腸、脊髄、 脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺

<sup>&</sup>lt;sup>11)</sup> 総 AUC<sub>0-24h</sub> に対する各代謝物の AUC<sub>0-24h</sub> の比率

れ、主に未変化体(投与量の 36.1%)、M2(投与量の 29.3%)、M6(投与量の 6.67%)及び M4(投与量の 6.59%)が認められた。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の[ $^{14}$ C]標識体  $2 \, \text{mg/kg}$  を単回静脈内投与したときの、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 48 時間後までの尿中には投与量の 13.0%が排泄され、主に未変化体(投与量の 8.04%)及び M1(投与量の 1.28%)が認められた。投与 48 時間後までの糞中には投与量の 4.21%が排泄され、主に未変化体(投与量の 3.51%)が認められた。 投与 48 時間後までの胆汁中には投与量の 79.4%が排泄され、主に  $M8^{12}$ )(投与量の 20.4%)、M2(投与量の 20.2%)、未変化体(投与量の 11.7%)、M6(投与量の 5.85%)及び M4(投与量の 5.42%)が認められた。

アシルグルクロン酸抱合代謝物 (M8) が胆管カニューレ処置を施したラットの胆汁中で認められた一方で、無処置ラットの糞中には認められなかったことから、申請者は、無処置ラットでは M8 が胆汁を介して腸管に分泌された後、腸内細菌により脱抱合を受けたと考えると説明している。

# 4.4 排泄

#### 4.4.1 ラットにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 参考資料 4.2.2.2-3)

雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 5.09%及び 94.4%であった。また、雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 5.68%及び 84.6%であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されており、 非臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。

#### 4.R.1 メラニン親和性について

有色ラットに本薬の[<sup>14</sup>C] 標識体を投与した検討で、本薬又は代謝物がメラニンに結合することが示唆されたことから(4.2.1 参照)、機構は、臨床使用時において、本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットのメラニン含有組織における放射能濃度は時間の経過とともに減少したことから、本薬又は代謝物のメラニンへの結合は可逆的と考える。

また、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (C12302 試験) の主要評価期並びに PNH 患者を対象とした臨床試験 (C12302 試験、C12301 試験、X2201 試験、X2204 試験及び LFG316X2201 試験<sup>13)</sup> の最終解析までのデータ、並びに C12001B 試験<sup>14)</sup> の 20 年 月 月 日カットオフのデータ)の本薬 200 mg BID 投与時の併合データ(以下、「PNH 併合解析」)における「眼障害」並びに「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

• MedDRA/J SOC で「眼障害」に該当する有害事象は、C12302 試験の主要評価期において補体 C5

<sup>12)</sup> 異性体を含む。

<sup>13)</sup> PNH 患者を対象とした他の治験薬の国際共同第Ⅱ相試験であったが、当該治験薬の開発中止に伴い、治療機会を提供するため本薬に切り換えて投与した。

<sup>14)</sup> C12302 試験、C12301 試験、X2201 試験、X2204 試験又は LFG316X2201 試験を完了した PNH 患者を対象とした進行中の継続投与試験

阻害剤群では認められず、本薬群にのみ 6.5% (4/62 例) に認められ、副作用は 1 例 (眼瞼痙攣) に認められたが、いずれの有害事象も軽度及び非重篤であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。PNH 併合解析における当該有害事象は 7.0% (12/171 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、白内障 (3 例) 及び霧視 (2 例) であった。また、副作用は 1 例 (眼瞼痙攣) に認められた。いずれの有害事象も軽度であった。重篤な有害事象は 1 例 (白内障) に認められたが、副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- MedDRA/J SOC で「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、C12302 試験の主要評価期において、本薬群では 4.8%(3/62 例)、補体 C5 阻害剤群では 2.9%(1/35 例)に認められ、副作用は本薬群にのみ 1 例に 6 件(ざ瘡、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、紅斑性皮疹及び斑状皮疹)認められたが、いずれの有害事象も軽度又は中等度及び非重篤であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。PNH 併合解析における「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は 16.4%(28/171 例)に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、脱毛症及びそう痒症(各 4 例)、発疹、アレルギー性皮膚炎及び点状出血(各 3 例)、紅斑性皮疹、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、湿疹及び紅斑(各 2 例)であった。また、2 例以上で認められた副作用は、脱毛症(3 例)、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症(各 2 例)であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- PNH 併合解析において、「眼障害」並びに「皮膚および皮下組織障害」の他、悪性黒色腫が1例で認められた。当該事象は重篤であり、転帰は未回復であったが、副作用とは判断されず、本薬の投与は継続された。

以上より、本薬又は代謝物のメラニンへの結合は可逆的と考えることに加え、臨床試験で認められた「眼障害」並びに「皮膚および皮下組織障害」はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象及び重篤な副作用は認められなかったことから、臨床使用時に本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することにより安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、申請者の添付文書(案)のとおり、本薬又は代謝物のメラニンへの結合に関して特段の注意喚起は不要と考える。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及び光毒性試験が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。なお、本薬の投与量及び生体試料中濃度はイプタコパンとして記載した。

#### 5.1 单回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、イヌを用いた毒性試験の用量漸増投与及びサルを 用いた用量漸増投与試験の成績から、本薬の急性毒性が評価され、その結果は表 11 のとおりであった。

表 11 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	対験系     投与     用量       経路     (mg/kg)		主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 イヌ (ビーグル)	経口 <sup>a)</sup>	50, 100, 300, 600, 1,000	≥100:心拍数増加 ≥300:嘔吐 ≥600:流延 1,000:フィブリノゲン・AST・ALP・総ビリルビ ン・CK の増加	>1,000	GLP 非適用 4.2.3.2-5.1
雄 カニクイザル	経口り	10, 50, 100, 300, 600	≥300 : QTc 延長 600 : ALT・AST・総ビリルビンの増加	>600	GLP 非適用 4.2.3.1-1

- a) 媒体として 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% w/w Tween 80 水溶液を用いた。
- b) 媒体として 0.5% w/v メチルセルロース及び 0.5% v/v Tween 80 水溶液を用いた。

#### 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最大 26 週間の反復投与毒性試験及びイヌを用いた最大 39 週間の反復投与毒性試験が 実施された(表 12)。主な標的臓器は、心臓、骨髄、精巣、甲状腺及び肝臓であった。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量(750 mg/kg/日)における  $AUC_{0\cdot 24h}$  は、臨床用量における曝露量 $^{15)}$  と比較して、雄で 5.8 倍及び雌で 7.2 倍であった。また、イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量(雄:5 mg/kg/日、雌:30 mg/kg/日)における  $AUC_{0\cdot 24h}$  は、臨床用量における曝露量 $^{15)}$  と比較して、雄で 0.8 倍及び雌で 3.0 倍であった。

15) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (X2101 試験) の臨床用量 (200 mg BID) における AUC<sub>0-12h</sub> (AUC<sub>tau</sub> 25,600 ng·h/mL) を 2 倍して、ヒトにおける AUC<sub>0-24h</sub> を算出した。

表 12 反復投与毒性試験成績の概略

	投与		用量	<b>復校子再性試験以類の燃船</b>	無毒性量	添付資料
試験系	経路	投与期間	(mg/kg/日)	主な所見	(mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4週(QD) + 休薬4週	0°, 100, 300, 1,000	≥100:総ビリルビン・直接ビリルビンの高値 1,000: 摂餌量の低値、TSH の高値、甲状腺濾胞上 皮細胞肥大、ハーダー腺腺房の変性/再生 回復性:あり	300	4.2.3.2-2.1
雌雄 ラット (Wistar)	経口	13 週(QD)+ 休薬 8 週	0 <sup>b)</sup> , 50, 150, 500	≥50: T4 の高値 500: 流涎、甲状腺/上皮小体重量の高値、甲状腺 濾胞上皮細胞肥大、精細管変性 回復性: あり	150(雄) 500(雌)	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26 週(QD) + 休薬 27 週	0 <sup>b)</sup> 、50、150、750	≥50:甲状腺/上皮小体重量の高値 ≥150:甲状腺濾胞上皮細胞肥大 750:流涎、ALP・総ビリルビンの高値、TSH・T3・ T4の高値 回復性:あり	750	4.2.3.2-4
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4週(QD) + 休薬 4週	0 a) , 15, 50, 300	≥15:心拍数増加、総ビリルビンの高値、T4の低値、甲状腺の重量低値、甲状腺濾胞上皮細胞肥大300:体重低値 <sup>3</sup> 、精巣・精巣上体の重量低値、心筋細胞の変性/壊死、精巣の生殖細胞の剥離、精巣上体の精子減少、精巣上体管内の細胞残屑、胆管過形成、肝臓クッパー細胞の色素沈着回復性:あり	50	4.2.3.2-6.1
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週(QD) + 休薬 8 週	0 <sup>b)</sup> 、5、30、150	図は、のりり ○ 25:総テストステロン・アンドロステンジオンの 高値、甲状腺重量の高値 ○ 30:流延、精細管変性、精巣上体管内細胞残屑、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、腸間膜リンパ節のリンパ系細胞枯渇 150:接餌量の低値、体重増加量低値、心拍数増加、血液学的検査における変動 む、血液生化学的検査における変動 む、骨髄の顆粒球/赤芽球比の高値、前立腺・精巣・精巣上体重量の高値、肝臓の単細胞壊死/混合性炎症細胞浸潤、胆管過形成、肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着、下顎リンパ節のリンパ系細胞枯渇、脾臓のリンパ系細胞枯渇	5(雄) 30(雌)	4.2.3.2-7.1
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週(QD) + 休薬 27 週	0 <sup>b)</sup> , 5, 30, 150	途中剖検 <sup>®</sup> :150 (雄 1/6 例) 途中剖検動物: 150:耳介及び歯肉蒼白、鎮静・動作緩慢、冷触感、体重低値、白血球数・好中球数・好酸球数・リンパ球数・単球数の低値、赤血球数・Hb・ヘマトクリット・網状赤血球数の低値、有核赤血球、フィブリノゲンの高値、大腿骨及び胸骨の骨髄の線維化、海綿骨増加及び淡褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞変性、肝細胞及びクッパー細胞の褐色色素、精細管変性、精巣上体管内細胞残屑、脾臓の髄外造血 計画剖検動物: ≥5:甲状炔 副甲状腺重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ≥30:T3 の高値、精細管変性、精巣上体管腔内細胞残屑 150:心拍数増加、有核赤血球、TSH の高値、精巣の重量低値、肝臓クッパー細胞色素沈着回復性:あり	5(雄) 30(雌)	4.2.3.2-8.1

- a) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% v/v Tween 80 水溶液
- b) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% w/w Tween 80 水溶液 c) 投与開始 8 日目に 300 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例に体重低値が認められたため、体重が回復するまで 300 mg/kg/日群の全ての動
- 物に補助食を供与した。投与期間終了時の体重に本薬投与の影響は認められなかった。 物に補助食を供与した。投与期間終了時の体重に本薬投与の影響は認められなかった。 d) 150 mg/kg/日群の雌で血小板数の高値、150 mg/kg/日群の雄 1 例に白血球数、好中球数、赤血球系パラメータ(赤血球数、Hb、ヘマトクリット)及び血小板数の低値、雌の各 1 例にそれぞれ好中球数の低値、単球数の高値及びフィブリノゲンの高値が認められた。 e) 150 mg/kg/日群の雌雄各 1 例にグロブリンの高値、総タンパクの高値及びアルブミン/グロブリン比の低値が認められた。
- f) 休薬開始 103 日目に安楽死処分した。

# 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 小核試験及びラットを用いた小核試験が実施された。いずれの試験も陰性の結果となったことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した(表 13)。

表 13	遺伝毒性試験成績の概略
24.10	

試験の種類		<b>武験</b> 系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
細菌を用いた復帰 空然変異試験		ネズミチフス菌: TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535	-/+	0 a) , 5, 16, 50, 160, 500, 1,600, 5,000 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	- (3 及び 24 時間) + (3 時間)	0 a) 、300、350、400、459 μg/mL 0 a) 、300、350、400、459 μg/mL	陰性	4.2.3.3.1-4
in vivo	小核試験 ʰ)	雌雄ラット(Wistar) 末梢網状赤血球		0 ° 、100、300、1,000 mg/kg/日	陰性	4.2.3.2-2.1

a) DMSO

## 5.4 がん原性試験

ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験及び Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施され、本薬にがん原性は認められなかった(表 14)。

表 14 がん原性試験成績の概略

		•		表 14	N <sup>2</sup> N	ル原性試	灰风順い	你心性			1	1								
試験系	投与	投与				結身	Į.				非発がん量	添付資料								
H- AGACAIA	経路	期間		州本							(mg/kg/日)	CTD								
							用量	t (mg/kg	/日)											
			   主な所見	•	匹	0 a) c)	0 b) c)	150 c)	300 c)	750 c)										
			土な別別	L	ΝĒ	雄 52	雄 50	雄 50	雄 50	雄 51										
						雌 50	雌 51	雌 50	雌 50	雌 50										
			腫瘍性病	<b>ラ</b> 変	特記	事項なし	•													
				田石市海市	雄	11	15	14	22	17										
				甲状腺濾胞 上皮細胞肥	<b>K</b> E	(0)	(1)	(0)	(0)	(3)										
				上及神紀記   大 d)	雌	7	3	8	8	18										
雌雄ラット		104 週			<b>川在</b>	(0)	(0)	(1)	(0)	(4)										
(Wistar)	経口	(QD)	J L Het	性ん性で細胞	雄	39	35	40	38	28	750	4.2.3.4.1-1								
(Wistai)		(QD)	非腫		<b>从</b> 胜	(4)	(3)	(8)	(8)	(10)										
			傷性 病変		雌	37	38	42	45	27										
			加发	週/沙/人	<b>严</b>	(2)	(5)	(8)	(5)	(10)										
				雄	<del>1</del> #	44	40	44	42	41										
						肝細胞空胞   ``	(3)	(0)	(4)	(6)	(6)									
				化的	雌	26	27	34	40	35										
						i	Ì						ME	(1)	(0)	(3)	(3)	(1)		
			その他の	75計目		60:異常														
			C 07   E 0.	20196	750	: 生存率(														
								t (mg/kg	/日)											
			   主な所見	1	匹	0 a)	0 b)	100	300	1,000										
			土な所見			雄 25	雄 25	雄 25	雄 25	雄 25										
雌雄マウス	経口	26 週				雌 25	雌 25	雌 25	雌 25	雌 25	1,000	4.2.3.4.2-1								
(Tg-rasH2)		(QD)	腫瘍性病	<b>与変</b>	特記	事項なし					2,000									
			非腫瘍	肝細胞空胞	雄	7	4	12	13	15										
			性病変	化	雌	2	0	1	8	7										

a)精製水

b) ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2.1) に組み込み実施した。

c) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% v/v Tween 80 水溶液

b) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% w/w Tween 80 水溶液

c) 750 mg/kg/日群で死亡率が増加したため、投与開始 21 週目から投与容量を 5 mL/kg から 7.5 mL/kg に変更した。雄については、750 mg/kg/日群の生存例が 20 例となった投与開始 94 週目に 750 mg/kg/日群の投与を中止し、750 mg/kg/日群の生存例を休薬して試験を継続した。 750 mg/kg/日群の生存例が 15 例となった投与開始  $102\sim103$  週目にすべての投与群の雄を試験終了とした。 雌については、750 mg/kg/日群の生存例が 15 例となった投与開始  $99\sim100$  週目に 750 mg/kg/日群の生存例を試験終了とし、残りの投与群の雌は計画どおり投与開始  $105\sim106$  週目に試験終了とした。

d) 重症度の高い所見(中等度及び重度)の発生頻度を括弧内に示す。

e) 重症度の高い所見(中等度)の発生頻度を括弧内に示す。

f) 本薬の毒性に関連したと考えられる死亡は認められなかった。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児 発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され た (表 15)。

雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では 1,000 mg/kg/日で着床前及び着 床後胚死亡率の高値、並びに生存胎児数低値が認められた。

雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の初期胚発生に対する無毒性量 (300 mg/kg/日) における AUC<sub>0-24h</sub> は、臨床用量における曝露量 <sup>15)</sup> と比較して 2.4 倍であった。

表	15	生殖発生毒性	試験成績の概略
		用量	7.5.

	衣 13 生態光生母性的吸収機 2 税 時									
試験の 種類	試験系	投与 経路	投与期間	用 <b>量</b> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD			
受及床の胚試能着で期生	雄 ラット (Wistar)	経口	116 日 (交配前 13 週、 交配期間中及び 剖検前日まで) (QD)	0 a) , 50, 150, 750	なし	一般毒性:750 生殖機能:750 初期胚発生:750	4.2.3.5.1-1			
	雌 ラット (Wistar)	経口	最長 35 日 (交配前 2 週、交 配期間中及び妊 娠 6 日まで) (QD)	0°) 、100、300、1,000	1,000:着床前胚死亡率・ 早期吸収胚数・着床後胚 死亡率の高値、生存胎児 数の低値	一般毒性:1,000 生殖機能:1,000 初期胚発生:300	4.2.3.5.1-2			
胚•胎児	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6~17 日 (QD)	0 a) 、100、300、 1,000	なし	母動物の一般毒性: 1,000 胚・胎児発生:1,000	4.2.3.5.2-1			
発生試験	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7~20 日 (QD)	0 a) 、100、250、 450	母動物: 450: 摂餌量低値、体重増 加量低値	母動物の一般毒性: 250 胚・胎児発生:450	4.2.3.5.2-3			
出及生発び体能す験生び後生にのにる前出の並母機関試	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日 ~授乳 21 日 (QD)	0°) 、100、300、1,000	なし	母動物の一般毒性: 1,000 F1 出生児の発生及 び発育:1,000	4.2.3.5.3-1			

a) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% w/w Tween 80 水溶液

# 5.6 幼若動物試験

幼若イヌを用いた52週間反復投与毒性試験が実施された(表16)。その結果、イヌ反復投与毒性試 験で認められなかった心臓重量の高値及び心基部大動脈(大動脈流出路)の鉱質沈着が30 mg/kg/日以上 で認められた。無毒性量(5 mg/kg/日)における AUC<sub>0-24h</sub>は、臨床用量における曝露量 15) と比較して 0.9 倍であった。

投与 用量 添付資料 無毒性量 試験系 投与期間 主な所見 経路 (mg/kg/日) (mg/kg/日) CTD ≥5:流涎、網状赤血球数の高値、総ビリルビ ン・フィブリノゲンの高値 ≥30:赤血球数・Hb・ヘマトクリットの低値、 リンの高値、NT-proBNPの高値、甲状腺・心臓 重量の高値、心基部大動脈の鉱質沈着、骨髄造 血亢進、精巣の精子形成低下、甲状腺濾胞上皮 細胞肥大、肝臓のクッパー細胞色素沈着 52 调 雌雄 (生後 28 日 150: 心拍数増加、有核赤血球、尿素・クレアチ に投与開始) 0<sup>a)</sup>, 5, 30, 150 幼若イヌ 経口 ニンの高値、Ca の高値、アンドロステンジオ 5 4.2.3.5.4-2 (ビーグル) ン・テストステロン・ジヒドロテストステロン (QD) +休薬 27 週 の高値、T3 の高値、心筋線維化/変性/壊死 (主に左心室壁及び乳頭筋)、副腎皮質球状帯 空胞化、精巣上体管腔内細胞残屑 回復性:あり(心基部大動脈の鉱質沈着、心臓 線維化及び肝臓のクッパー細胞色素沈着を除

表 16 幼若イヌを用いた試験成績の概略

## 5.7 光毒性試験

マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験及びマウスを用いた紫外線照射局所リンパ節アッセイを実施した結果、申請者は、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断した(表 17)。

く)

	表 17 光毒性試験成績の概略								
試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD					
in vitro 光毒性 試験	BALB/c マウス 3T3 線維 芽細胞株	マウス 3T3 線維芽細胞株を 1,000 μmol/L までの本薬で約 1 時間処理した後、UVA(5.0±0.3 J/cm²)を約 50 分間照射し、その後 20~22 時間培養した。その後、NR 処理し、分光光度計にて 540 nm で NR 抽出液の吸光度を測定した。	陽性	GLP 非適用 4.2.3.7.7-1					
in vivo 光毒性 試験	BALB/cByJ 系マウス (雌)	本薬を 0 <sup>a)</sup> 、100、300 及び 1,000 mg/kg/日の用量で経口投与し、投与 60~90 分後に 10 J/cm <sup>2</sup> の UVA を照射した(連続 3 日間)。投与期間中、一般状態、耳介及び尾の局所反応を観察した。剖検時に、両耳介、両耳介リンパ節及び腹部皮膚を採取して重量を測定し、リンパ節から細胞浮遊液を調製して総細胞数を測定した。	陰性	4.2.3.7.7-2					

表 17 光毒性試験成績の概略

#### 5.R 機構における審査の概略

# 5.R.1 幼若イヌを用いた毒性試験での心臓重量の高値及び心基部大動脈の鉱質沈着について

申請者は、幼若イヌを用いた 52 週間反復投与毒性試験 (5.6 参照) での心臓重量の高値及び心基部大動脈の鉱質沈着の発現機序並びに当該所見の PNH 患者に対する外挿性について、以下のように説明した。

幼若及び若齢成熟イヌを用いた心血管系の安全性薬理試験(3.3 参照)において心拍出量及び心拍数増加の持続等の血行力学的異常が認められたものの、反応性に差異(幼若イヌにおいてより顕著な変化)が認められたことから、心血管系の成熟が不完全と考えられる幼若イヌにおける本薬投与に起因した血行力学的異常が、心臓重量の高値及び動脈壁障害による心基部大動脈の鉱質沈着を誘発した可能性があると考える。また、健康成人を対象とした海外第 I 相試験(A2107 試験)では、心拍数、血圧等の心血管系に対する影響は認められず、PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験(C12302 試験)では、主要評価期において、補体 C5 阻害剤群と比較して本薬群で心血管系の安全性に臨床上問題となる傾向は認められなかった(3.R.2 参照)。以上を踏まえると、成人 PNH 患者では、幼若イヌで認められた心臓重量の高値及び心基部大動脈の鉱質沈着が生じる可能性は低いと考える。

a) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% w/w Tween 80 水溶液

a) 0.5% w/w メチルセルロース及び 0.5% w/w Tween 80 水溶液

機構は、申請者の説明は妥当であり、提出された資料及び上記の検討より、毒性の観点から本薬の臨床使用において問題となるような特段の懸念点はないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

# 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、主な評価資料とされた国際共同第 III 相試験 (C12302 試験及び C12301 試験) では、申請製剤とは の の の みが異なる製剤が使用された。

本薬の血漿中及び血漿限外濾過液中濃度は、いずれも LC-MS/MS 法で測定され、定量下限はそれぞれ  $1.0 \, \text{ng/mL}$  及び  $0.2 \, \text{ng/mL}$  であった。血清中 AP 活性値は C5b-9 複合体を ELISA 法により測定することで評価された。血漿中 Bb 濃度の測定には、ELISA 法が用いられた。なお、本薬の投与量及び生体試料中濃度は、イプタコパンとして記載した。

#### 6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

#### 6.1.2.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2 及び参考資料 4.2.2.3-3)

ヒト血漿に本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $^{10}$ ~ $^{10}$ ,000 ng/mL) を添加したときのタンパク結合率は 74.6~98.8% であり、本薬濃度の増加に伴い低下する傾向が認められた。また、ヒト血清アルブミン溶液、 $\alpha_{l}$ -酸性糖タンパク溶液及びリポタンパク溶液に本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $^{100}$ ~ $^{10}$ ,000 ng/mL) を添加したときのタンパク結合率は、それぞれ 25.2~31.8%、8.95~9.69%及び 15.0~16.5%であり、濃度依存性は認められなかった。申請者は、ヒト血漿中タンパクに対する本薬の結合は、本薬の標的分子である FB との結合に関連する可能性があると説明している。

#### 6.1.2.2 血球移行性(CTD 4.2.2.3-2)

ヒト血液を用いて、本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $^{10}$ ~ $^{10}$ ,000 ng/mL) の血球移行性が検討され、血液/血漿 濃度比は  $^{0.600}$ ~ $^{2.14}$  であり、本薬濃度の増加に伴い増加した。

# 6.1.2.3 in vitro における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-4)

ヒト肝細胞を用いて、本薬の代謝物が検討された。主な代謝物として M1 (N-脱アルキル化体)、M2 (O-脱エチル化体)、M3 (C-酸化体)、M6 (水酸化体及び C-酸化体)、M7 (C-酸化体)、M8 (グルクロン酸抱合体)及び M9 (O-脱エチル化及びグルクロン酸抱合体)が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった(4.3.1 参照)。

# 6.1.2.4 本薬の代謝に関与する代謝酵素の検討(CTD 4.2.2.4-9 及び参考資料 4.2.2.4-8)

ヒト肝ミクロソームに、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (20 μmol/L) と各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 並びに FMO 阻害剤<sup>16)</sup> を添加し、本薬の代謝に対する各 CYP 分子種 及び FMO の寄与が検討された。その結果、CYP2C8 に対する阻害剤であるモンテルカストにより本薬の

<sup>16)</sup> 以下の薬剤が用いられた。CYP1A2:フラフィリン、CYP2B6:チクロピジン、CYP2C8:モンテルカスト、CYP2C9:スルファフェナ ゾール、CYP2C19:ロラタジン及びチクロピジン、CYP2D6:キニジン、CYP2E1:ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム、CYP3A4: アザムリン及びケトコナゾール、FMO:メチマゾール

代謝活性が低下した。その他の酵素分子種に対する阻害剤による明確な本薬の代謝阻害は認められなか った。

ヒト酵素発現系(CYP1A1、1A2、2A6、3A4、3A5、4A11、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4F2、 4F3A、4F3B、4F12 及び 2J2、FMO3 並びに MAO-A/B)に、本薬の[<sup>14</sup>C]標識体(5 μmol/L)を添加し たとき、CYP2C8(代謝率 5.4%: M1、M2 及び M6 を生成)、1A1(代謝率 2.4%: M6 を生成)、2D6(代 謝率 1.8%:M1 及び M6 を生成)、2C9(代謝率 1.0%:M2 及び M6 を生成)及び 3A4(代謝率 0.8%: M1、M2 及び M6 を生成) による本薬の代謝が認められた。

申請者は、肝臓における酸化的代謝に対する寄与率を評価した結果<sup>17)</sup>、CYP2C8 及び 2D6 の寄与率は それぞれ 98%及び 2%と考えられたこと等から、肝臓における本薬の酸化的代謝には主に CYP2C8 が関 与すると考えると説明している。

## 6.1.2.5 本薬の代謝に関与する UGT 分子種の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.4-10 及び 11)

ヒト酵素発現系(UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) に、本薬の  $[^{14}C]$  標識体  $(5 \, \mu mol/L)$  を添加したとき、アシルグルクロン酸抱合代謝物である M8は UGT1A1(代謝率:約2%)、1A8(代謝率:約2%)及び1A3(代謝率:約0.5%)により生成した。 ヒト肝ミクロソームに本薬遊離塩基の[¹⁴C]標識体(10 μmol/L)を添加したときのアシルグルクロン 酸抱合代謝物 (M8 及び M8c<sup>18)</sup>) への代謝速度と、UGT 基質<sup>19)</sup> に対する代謝活性 (UGT1A1、1A4、1A6、 1A9 及び 2B7) との相関が検討された。その結果、本薬の代謝速度と UGT1A1 による代謝活性との正の 相関が認められた(相関係数R:0.83)。

申請者は、肝臓における各 UGT 分子種の発現量等から、本薬の直接的なグルクロン酸抱合代謝には 主に UGT1A1 が関与すると考えられるものの、マスバランス試験(A2101 試験)における尿中及び糞中 の本薬及び代謝物の排泄率(6.2.3 参照)を踏まえると、本薬の消失に対する UGT 分子種の寄与は 25% 未満と考えると説明している。

#### 6.1.2.6 本薬のヒト薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-14、参考資料 4.2.2.4-13、15 及び 17)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種<sup>20)</sup> (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、 3A4/5) に対する本薬  $(0.39\sim100 \,\mu\text{mol/L})$  の可逆的な阻害作用が検討された。その結果、本薬はいずれ の CYP 分子種に対しても、検討した濃度範囲において明確な可逆的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種<sup>21)</sup> (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬又は本薬遊離塩基(CYP2C8: 15.63~500 μmol/L、他の CYP 分子種: 3.13~100 μmol/L)の

 $<sup>^{17)}</sup>$  本薬の  $[^{14}C]$  標識体( $2\sim400\,\mu\text{mol/L}$ )をヒト CYP2C8 発現系とインキュベーションしたときの本薬の代謝速度はミカエリス・メンテ ン式により表現され、K<sub>m.app</sub>: 31.93 µmol/L、V<sub>max</sub>: 2.64 pmol/min/pmol CYP、及び CL<sub>int.app</sub>: 0.083 µL/min/pmol CYP であった。CYP2D6 については、代謝率が低く十分な代謝速度が得られなかったため本薬 2 μmol/L での代謝速度を用いた。得られたパラメータ、試験系 での非結合型画分、及び肝ミクロソームにおける CYP 分子種の発現量 (Br J Clinical Pharmacology 2004; 57: 687-8) を用いて、それぞ れの CYP 分子種による非結合型の本薬の CL<sub>int</sub> を外挿し(CYP2C8: 0.78 μL/min/mg protein 及び CYP2D6: 0.02 μL/min/mg protein)、 肝臓における酸化的代謝に対するそれぞれの寄与率が算出された。

<sup>18)</sup> M8 の異性体

<sup>19)</sup> 以下の薬剤が用いられた。UGT1A1:エストラジオール、UGT1A4:トリフルオペラジン、UGT1A6:ナフトール、UGT1A9:プロポ フォール、UGT2B7:モルヒネ

<sup>&</sup>lt;sup>20)</sup> 以下が基質とされた。CYP1A2:フェナセチン、CYP2A6:クマリン、CYP2B6:ブプロピオン、CYP2C8:アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19:S-メフェニトイン、CYP2D6:ブフラロール、CYP2E1:クロルゾキサゾン、CYP3A4/5:ミダゾラム及び テストステロン

<sup>&</sup>lt;sup>21)</sup>以下が基質とされた。CYP1A2:フェナセチン、CYP2B6:ブプロピオン、CYP2C8:アモジアキン、CYP2C9:ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6:ブフラロール、CYP3A4/5:ミダゾラム

時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 に対して時間依存的な阻害作用( $K_{\rm I}$ : 179  $\mu$ mol/L、 $k_{\rm inact}$ : 0.0702 min<sup>-1</sup>)を示した。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト UGT1A1 発現系を用いて、UGT1A1<sup>22)</sup> に対する本薬 (0.39~100 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は検討した濃度範囲において UGT1A1 に対する明確な阻害作用を示さなかった。

## 6.1.2.7 本薬のヒト薬物代謝酵素の誘導作用(CTD 4.2.2.4-16)

ヒト肝細胞と本薬  $(0.1\sim100\,\mu\text{mol/L})$  をインキュベーションしたときの、CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量の変動が検討された。その結果、CYP3A4 の mRNA 発現量は概ね濃度依存的に増加し、最大誘導倍率(本薬  $100\,\mu\text{mol/L}$  の誘導倍率)は  $2.49\sim2.75$  倍(陽性対照の  $5.76\sim19.07%$ )であった。

# 6.1.2.8 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 参考資料 4.2.2.7-11 及び 12)

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $0.5\sim800~\mu mol/L$ ) の P-gp 又は BCRP による輸送が検討され、本薬は P-gp 及び BCRP の基質と考えられた。また、MRP2 を発現させたベシクルを用いて、本薬の [ $^{14}$ C] 標識体 ( $0.5\sim400~\mu mol/L$ ) の MRP2 による輸送が検討され、本薬は MRP2 の基質と考えられた。

OATP1B1 又はOATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の[14C]標識体(0.25~400 μmol/L) の OATP1B1 及びOATP1B3 による輸送が検討され、本薬はOATP1B1 及びOATP1B3 の基質と考えられた。

OAT1 (HEK293 細胞及び CHO-K1 細胞)、OAT2 (HEK293 細胞)、OAT3 (HEK293 細胞及び MDCKII 細胞)又はOCT2 (CHO-K1 細胞)を発現させた細胞系を用いて、本薬(OAT1 及び OAT3:0.1~400 μmol/L、OAT2 及び OCT2:0.1~300 μmol/L)の OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 による輸送が検討され、本薬はOAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 の基質ではないと考えられた。

申請者は、以下の点を踏まえ、P-gp、BCRP 及び MRP2 を介した薬物相互作用が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明している。

マスバランス試験(A2101 試験)において、本薬は糞中に未変化体として排泄され、糞中に排泄された本薬の未変化体は投与量の 16.8%であった。これは、①胆汁中排泄された本薬、②胆汁中排泄されたアシルグルクロン酸抱合体(M8)のアグリコン及び③消化管吸収を受けなかった本薬に由来し、排出トランスポーターは①及び③に関与すると考える。糞中に排泄された本薬の未変化体量に基づき、消化管及び肝臓において排出トランスポーターが完全に阻害された場合の本薬の AUC の増加を算出式(Drug Metab Dispos 2008; 36: 1698-708)により推定した結果、本薬の AUC の増加は最大でも 1.19 倍と予想されたことから、トランスポーターの阻害による曝露量の増加は PNH 患者に本薬の臨床用量を投与したとき(6.2.4~6.2.7 参照)の血漿中本薬濃度のばらつきの範囲内になると考える。

#### 6.1.2.9 トランスポーター阻害作用の検討(CTD 4.2.2.7-6、参考資料 4.2.2.7-2~5、8 及び 9)

P-gp(LLC-PK1 細胞)又は BCRP(MDCKII 細胞)を発現させた細胞系、及び P-gp 又は BCRP を発現させたベシクルを用いて、本薬( $0.1\sim400\,\mu\text{mol/L}$ )が標準物質 $^{23}$ )の輸送に与える影響が検討された。そ

<sup>&</sup>lt;sup>22)</sup> β-エストラジオールが基質とされた。

<sup>&</sup>lt;sup>23)</sup> 細胞系の試験では以下が基質として評価された。 $P-gp: [^3H]$  ジゴキシン、 $BCRP: [^{14}C]$  2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ [4,5-b] ピリジン。ベシクルの試験では以下が基質として評価された。 $P-gp: [^3H]$  N-メチルキニジン、 $BCRP: [^3H]$  エストロン-3-硫酸

の結果、細胞系を用いた試験では、本薬は検討した濃度範囲において P-gp 及び BCRP のいずれに対しても明確な阻害作用を示さなかった。ベシクルを用いた試験では、本薬は検討した濃度範囲において BCRP を介した輸送を阻害しなかった。一方、P-gp を介した輸送に対しては濃度依存的な阻害作用を示し、P-gp に対する  $IC_{50}$  は 37.0  $\mu$ mol/L であった。

MRP2 又は BSEP を発現させたベシクルを用いて、本薬 (MRP2: $0.1\sim260~\mu mol/L$ 、BSEP: $0.1\sim400~\mu mol/L$ ) が標準物質 $^{24)}$  の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は検討した濃度範囲において MRP2 及び BSEP に対する明確な阻害作用を示さなかった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬  $(0.1 \sim 400 \, \mu mol/L)$  が標準物質 $^{25)}$  の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ  $25.6 \, \mu mol/L$  及び  $400 \, \mu mol/L$  超であった。

OAT1 又は OAT3 を発現している HEK293 細胞、及び MATE1 又は MATE2-K を発現している MDCKII 細胞を用いて、本薬  $(0.1\sim400~\mu\text{mol/L})$  が標準物質 $^{26}$  の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は OAT3 及び MATE1 を介した輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 178  $\mu$ mol/L 及び 424  $\mu$ mol/L であった。

OCT1 又は OCT2 を発現している HEK293 細胞を用いて、本薬( $0.1\sim400~\mu mol/L$ )が標準物質 $^{27)}$  の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は OCT1 及び OCT2 を介した輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 322  $\mu mol/L$  及び 361  $\mu mol/L$  であった。

OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現している HEK293 細胞、及び MATE1 又は MATE2-K を発現している MDCKII 細胞を用いて、本薬( $0.1\sim400~\mu mol/L$ )との 30 分間プレインキュベーションが標準物質<sup>28)</sup> の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は OAT3、OCT1 及び MATE1 を介した輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、 $IC_{50}$ 値はそれぞれ 188.2  $\mu mol/L$ 、398.9  $\mu mol/L$  及び 347.2  $\mu mol/L$  であった。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬の OAT3、MATE1、OCT1 及び OCT2 阻害による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。なお、本薬の P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する影響については、6.2.9 で検討する。

## 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 国内第 I 相単回投与試験(CTD 5.3.3.1-1:試験番号 X1102 < 20 年 月 ~ 月>)

日本人健康成人(目標被験者数 30 例:プラセボ群各 2 例及び本薬群各 8 例)を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 25、100 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 30 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 24 例全例が薬物動態 解析対象集団とされた。

<sup>&</sup>lt;sup>24)</sup> 以下が基質として評価された。MRP2: [³H] エストラジオール-17β-D-グルクロニド、BSEP: [³H] タウロコール酸

 $<sup>^{25)}</sup>$  [ $^{3}$ H] エストラジオール- $17\beta$ -D-グルクロニドが基質として評価された。

<sup>&</sup>lt;sup>26)</sup> 以下が基質として評価された。OAT1: [³H] パラアミノ馬尿酸、OAT3: [³H] エストロン-3-硫酸、MATE1 及び MATE2-K: [<sup>14</sup>C] メトホルミン

<sup>&</sup>lt;sup>27)</sup> [<sup>14</sup>C] メトホルミンが基質として評価された。

<sup>&</sup>lt;sup>28)</sup> 以下が基質として評価された。OAT1: [³H] テノホビル、OAT3: [³H] エストロン-3-硫酸、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: [¹⁴C] メトホルミン

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は用量比を下回って増加した。その理由について、申請者は、本薬は血漿中 FB に対して高い親和性を示すため、血漿中本薬濃度の増加に伴い、本薬の血漿中 FB への結合が飽和して本薬の非結合型割合が増加し、本薬がより速やかに全身循環から除去されるとともに、より広範囲に分布することに起因すると考えると説明している。

表 18 日本人健康成人に本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動熊パラメータ

-	A TO PATY OF										
	本薬	例数	$C_{max}$	t <sub>max</sub> a)	$\mathrm{AUC}_{0 ext{-inf}}$	$t_{1/2}$					
	投与量	沙沙女人	(ng/mL)	(h)	(ng•h/mL)	(h)					
	25 mg	8	1,160±254	1.5 (1.0, 3.0)	12,500±3,300	13±2.2					
	100 mg	8	2,460±735	1.8 (1.0, 2.5)	28,700±9,170	15±3.6					
	400 mg	8	7,990±1,360	2.3 (1.0, 3.0)	73,500±14,300 b)	25±16					

平均值±標準偏差

安全性について、有害事象は、本薬 100 mg 群 12.5%(1/8 例)、本薬 400 mg 群 25.0%(2/8 例)に認められ、副作用は本薬 100 mg 群 12.5%(1/8 例)、本薬 400 mg 群 12.5%(1/8 例)に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

# 6.2.2 海外第 I 相単回及び反復投与試験並びに食事の影響に関する試験(CTD 5.3.3.1-2:試験番号 X2101 <20mm 年 月~20mm 年 月~)

外国人健康成人(目標被験者数 100 例〈パート 1 及び 2: プラセボ群各 2 例及び本薬群各 6 例、パート 3: 本薬群 12 例〉)を対象に、本薬を単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び安全性(パート 1 及び 2)、並びに本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性(パート 3)を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検(パート 1 及び 2)及び無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー(パート 3)試験が海外 1 施設で実施された。

#### <パート1:単回経口投与>

用法・用量は、プラセボ、本薬 5、10、25、50、100、200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 56 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 42 例全例が薬物動態 解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ は用量比を下回って増加した。

表 19 外国人健康成人に本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 例数		$ m C_{max}$ (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)		
5 mg	6	466±70.3	1.0 (0.77, 2.5)	5,300±1,280	14±2.4		
10 mg	6	714±136	1.0 (0.75, 1.5)	8,440± 2,080	15±2.2		
25 mg	6	994± 211	1.1 (0.75, 2.5)	12,700±2,910	16±5.2		
50 mg	6	1,370±155	1.3 (0.73, 3.0)	17,500±3,730	18±5.1		
100 mg	6	1,980±459	1.0 (0.75, 2.0)	25,600±8,050	14±2.6		
200 mg	6	3,230±844	1.1 (0.50, 2.5)	36,500±12,100	18±10		
400 mg	6	5,070±1,310	1.3 (0.75, 2.5)	61,200±15,800	17±3.1		

平均值±標準偏差

a) 中央値(最小値,最大値)、b) 7例

a) 中央値(最小値,最大値)

安全性について、有害事象は、プラセボ群 14.3% (2/14 例) 、本薬 25 mg 群 16.7% (1/6 例) 、50 mg 群 16.7% (1/6 例)、100 mg 群 33.3% (2/6 例)、200 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められたが、いずれの有 害事象も副作用とは判断されなかった。いずれの投与群においても、死亡、重篤な有害事象及び投与中 止に至った有害事象は認められなかった。

#### <パート2: 反復経口投与>

用法・用量は、プラセボ、本薬 25、50、100 又は 200 mg BID を空腹時に反復経口投与することとされ た。

治験薬が投与された 32 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 24 例全例が薬物動態 解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表20 のとおりであった。本薬 25~100 mg の用量間においては本薬の Cmax 及び AUCtau は用量比を下回って増 加したが、本薬 100 mg と 200 mg の用量間においては、本薬の Cmax 及び AUCtau は概ね用量に比例して 増加した。その理由について、申請者は、本薬の薬物動態に標的介在性薬物動態 (Drug Discov Today 2018; 23: 2023-30) が関与し、用量の増加に伴い標的占有率が大きくなり、本薬の見かけの薬物動態が線形に 近づくためと考えると説明している。また、検討した用量範囲において、投与1日目と比較して14日目 で、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> が高い傾向であった。

表 20	外国人健康	表成人に	二本薬を空腹時に反復	夏経口投与したときの	)本薬の血漿中薬物動	態パラメータ
本薬 測定時点 数与量		例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> a) (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
25	1 日目	6	894±162	1.2 (0.98, 2.9)	6,140±967	6.9±1.1
25 mg	14 日目	6	1,100±167	1.5 (0.98, 2.0)	9,150±1,330	18±5.5
50	1 日目	6	1,400±261	1.0 (0.73, 1.5)	8,060±942	6.9±1.6
50 mg	14 日目	6	1,530±267	1.5 (1.0, 3.0)	11,500±1,350	24±9.8
100	1 日目	6	1,510±280	1.8 (1.5, 2.5)	8,970±1,100	6.0±1.3
100 mg	14 日目	6	2,250±421	1.5 (0.75, 2.5)	14,400±1,870	22±3.0
200	1 日 目	6	3,750±1,010	0.88 (0.50, 2.5)	19,000±3,490	5.7±2.3
200 mg	14日日	6	4 120±1 000	2.0 (0.75.3.0)	25 600±4 200	25±11

安全性について、有害事象はプラセボ群 62.5% (5/8 例)、本薬 25 mg 群 16.7% (1/6 例)、50 mg 群 83.3% (5/6 例)、100 mg 群 83.3% (5/6 例)、200 mg 群 66.7% (4/6 例) に認められ、副作用はプラセボ 群 12.5% (1/8 例)、本薬 100 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められた。いずれの投与群においても、死亡、 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

# <パート3:食事の影響>

用法・用量は、本薬 100 mg を高脂肪食の摂取後又は空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休 薬期間は5日間と設定された。

本薬が投与された 12 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、食後又は空腹時に本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメー タは表 21 のとおりであった。食後投与の空腹時投与に対する幾何平均値の比 [90%CI] は、C<sub>max</sub> 及び

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値,最大値)

 $AUC_{0-inf}$ でそれぞれ 0.97 [0.82, 1.14] 及び 0.89 [0.82, 0.96] であり<sup>29)</sup>、食事による明確な影響は認められなかった。

表 21 外国人健康成人に本薬を食後又は空腹時に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	本薬の投与 条件	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> a) (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
100	食後	12	1,820±670	1.3 (0.75, 4.0)	23,600±5,430	16±4.6
100 mg	空腹時	12	1,850±501	1.8 (0.75, 4.0)	26,900±7,720	18±7.1

平均值±標準偏差

安全性について、有害事象は、食後投与期 25.0%(3/12 例)、空腹時投与期 16.7%(2/12 例)に認められ、副作用は空腹時投与期 8.3%(1/12 例)に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

# 6.2.3 海外第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 参考資料 5.3.3.1-3: 試験番号 A2101 <20 年 月 月 ~ ■ 月 > )

外国人健康成人(目標被験者数 6 例)を対象に、本薬の[<sup>14</sup>C]標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の[14C] 標識体 100 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬が投与された6例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。経口投与 48 時間後までの血漿中総放射能に対する未変化体、代謝物 M8 (アシルグルクロン酸抱合体)及び M9 (O-脱エチル化及びアシルグルクロン酸抱合体)の  $AUC_{0-48h}$ の割合は、それぞれ 83.0%、8.05%及び 5.17%であり、血漿中では主に未変化体が認められた。

表 22 <u>外国人健康成人に本薬の[14C]標識体を単回経口投与後の未変化体の血漿中薬物動態パラ</u>メータ

本薬 投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
100 mg	6	2,150±247	1.5 (0.77, 1.6)	23,300±4,280	13±2.7

平均值±標準偏差

本薬の [ $^{14}$ C] 標識体の投与 216 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 24.8%及び 71.5%であった。投与 96 時間後までの尿中には、主に未変化体が認められ、尿中排泄率は投与放射能に対して 17.9%であった。投与 96 時間後までの糞中には、主に M2( $^{0}$ -脱エチル化体)、未変 化体及び M7( $^{0}$ -酸化体)が認められ、糞中排泄率は投与放射能に対してそれぞれ 26.7%、16.8%及び 8.32% であった。

## 6.2.4 海外第 II 相試験(CTD 参考資料 5.3.5.2-2: 試験番号 X2201 <2018 年 4 月~2022 年 2 月>)

エクリズマブの効果が不十分な PNH 患者(目標症例数 15 例〈コホート 1:10 例、コホート 2:5 例〉)を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を検討する目的で、非盲検試験が海外 4 施設で実施された。

本試験は、13週間の主要評価期及び約2~3年の継続投与期で構成された。用法・用量は、本薬200mg BID経口投与(コホート1)、又は本薬50mgBID経口投与を開始用量とし投与開始15日目以降に本薬

a) 中央值(最小值,最大值)

a) 中央値(最小値,最大値)

<sup>29)</sup> 対数変換した薬物動態パラメータについて、線形固定効果モデルを用いて解析された。

200 mg BID 経口投与に増量可能 $^{30)}$  (コホート 2) とされた。いずれのコホートにおいてもエクリズマブは継続して投与された $^{31)}$ 。

本薬が投与された 16 例 (コホート 1:10 例、コホート 2:6 例) 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、本薬の曝露量は用量比を下回って増加した。

表 23 外国人 PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

	本薬 投与量	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
ſ	50 mg	1日目	5	1,570±366	8,620 ±1,310	-
	(コホート 2 ª) )	29 日目	6	1,770±469	14,800±4,100	903±195
ĺ	200 mg	1日目	10	3,400±1,060	18,200 ±6,700	ı
	(コホート 1)	29 日目	10	3,500±1,340	24,400±8,720	1,190±433

平均値±標準偏差、一:該当せず

薬力学について、本薬を反復経口投与したときの AP 活性値及び血漿中 Bb 濃度は表 24 のとおりであり、ベースラインと比較して、本薬投与後に低値を示す傾向が認められた。

表 24 外国人 PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの AP 活性値及び血漿中 Bb 濃度

	AP 活性	ii(%)	血漿中 Bb 濃	度(ng/mL)
本薬 200 mg		本薬 50 mg	本薬 200 mg	本薬 50 mg
	(コホート 1)	(コホート 2 <sup>a)</sup> )	(コホート 1)	(コホート 2 <sup>a)</sup> )
投与前	32.1±25.2 (10)	20.7±15.5 (6)	4,871±4,752 (10)	3,154±3,922 (6)
8日目	7.6±0.0 (10)	13.2±0.7 (6)	1,138±244.1 (10)	1,031±256.9 (6)
15 日目	7.6±0.0 (10)	14.1±1.3 (6)	1,252±319.7 (10)	1,077±237.4 (6)
22 日目	7.6±0.0 (10)	12.9±0.9 (6)	1,212±400.2 (10)	1,101±231.2 (6)
29 日目	10.9±7.4 (10)	12.9±0.8 (6)	1,230±275.0 (10)	1,110±203.7 (6)
57 日目	7.6±0.00 (8)	14.3±7.5 (6)	1,304±409.7 (9)	1,232±201.2 (6)
92 日目	7.6±0.00 (9)	11.1±3.1 (5)	1,198±208.5 (10)	1,530±640.7 (5)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 92 日目までに本薬 200 mg BID へ増量した患者は認められなかった。

安全性について、有害事象はコホート1及び2ともに全例に認められ、副作用はコホート1で30.0% (3/10例)、コホート2で50.0% (3/6例)に認められた。死亡はコホート1でのみ3例(敗血症性ショック・リンパ増殖性障害<sup>32)</sup>、全身健康状態悪化<sup>33)</sup>及び口腔内扁平上皮癌<sup>34)</sup>各1例)に認められ、リンパ増殖性障害は副作用と判断された。重篤な有害事象は、コホート1で40.0%(4/10例:基底細胞癌、リンパ増殖性障害、口腔内扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、頭蓋内出血及び穿通性大動脈潰瘍各1例、重複あり)、コホート2で33.3%(2/6例:尿路感染、膀胱移行上皮癌及び膀胱ポリープ各1例、重複あり)に認められたが、リンパ増殖性障害(死亡例)のみ副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は

a) 29 日目までに本薬 200 mg BID へ増量した患者は認められなかった。

<sup>&</sup>lt;sup>30)</sup> 投与開始 15 日目以降に LDH 値が基準範囲外又はベースラインから 60%以上の減少が認められない場合は 200 mg BID 経口投与へ増量可能とされた。

<sup>31)</sup> エクリズマブの用法・用量は本薬投与開始3カ月前から6カ月後まで変更不可とした。また、本薬投与開始から6カ月以降は、活動性溶血が認められず安定した被験者ではエクリズマブの減量又は中止を可とした。

<sup>32) 45</sup> 歳白人女性。本薬投与開始から約 11 カ月後に、広範囲のリンパ節症及び複数のリンパ節外結節を発現。B 細胞性リンパ増殖性疾患と診断され、Day 356 に本薬を中止。 救援化学療法後の Day 698 に発熱性好中球減少症、胆管炎及び敗血症性ショックを発現し、Day 699 に死亡。

<sup>33) 78</sup> 歳白人男性。Day 628 に基底細胞癌、Day 765 に穿通性大動脈潰瘍を発現し、手術を施行。Day 792 に大腸菌性菌血症、Day 812 に 全身健康状態悪化、Day 826 に再び大腸菌性菌血症を発現し、Day 841 に緩和ケア科に紹介され、Day 867 に全身健康状態悪化により 死亡。本薬の最終投与日は Day 779 であった。

<sup>34) 52</sup> 歳白人男性。Day 44 に既存の舌病変に潰瘍が生じ、Day 100 に舌扁平上皮癌(高度)と組織学的に確認。片側舌切除及び頚部外側 リンパ節郭清を受け、Day 116 に回復(後遺症あり)。Day 350 に口腔内扁平上皮癌を発現し、Day 353 に局所腫瘍手術を施行。Day 402 に高度の嚥下痛のため再入院。Day 427 に CT スキャンで新たな口腔/頚部病変を確認。Day 441 に組織学的評価で既知の扁平上皮 癌の再発が確認され、Day 452 に本薬を休薬。Day 504 に口腔内扁平上皮癌により死亡。

コホート1でのみ2例(リンパ増殖性障害及び口腔内扁平上皮癌各1例)に認められ、リンパ増殖性障害は副作用と判断された。

#### 6.2.5 海外第 II 相試験 (CTD 参考資料 5.3.5.2-3: 試験番号 X2204 <2019 年 4 月~2022 年 2 月>)

補体阻害剤(補体 C5 阻害剤等)未治療の PNH 患者(目標被験者数 10 例(本薬 25/100 mg 群:5 例、50/200 mg 群:5 例))を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を検討する目的で、無作為化非盲検試験が海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、低用量期(4週間)では本薬25又は50 mg BIDを経口投与、高用量期(8週間)及び継続投与期(2年間)では本薬100又は200 mg BIDを経口投与することとされた。

本薬が投与された 13 例 (本薬  $25/100 \,\mathrm{mg}$  群 : 7 例、 $50/200 \,\mathrm{mg}$  群 : 6 例)全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの定常状態(25 及び 50 mg: 29 日目、100 及び 200 mg: 57 日目)における本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、本薬の曝露量は用量比を下回って増加した。

表 25 外国人 PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態における本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
25 mg	6	1,240±372	9,630±3,870	520±299
50 mg	5	1,800±368	15,200±2,390	809±239
100 mg	6	2,640±590	19,800±4,900	931±460
200 mg	5	4,520±1,520	33,300±8,830	1,510±416

平均值±標準偏差

薬力学について、本薬を反復経口投与したときの AP 活性値及び血漿中 Bb 濃度は表 26 のとおりであり、ベースラインと比較して、本薬投与後に低値を示す傾向が認められた。

表 26 外国人 PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの AP 活性値及び血漿中 Bb 濃度 a)

		AP 活性値(%)		血漿中 Bb 濃度(ng/mL)		
		本薬 25 mg/100 mg	本薬 50 mg/200 mg	本薬 25 mg/100 mg	本薬 50 mg/200 mg	
投与	·前	57.4±12.9 (7)	68.7±14.2 (6)	4,154±2,237 (7)	4,920±5,174 (6)	
低用量期	2 週目	44.9±14.9 (7)	34.1±14.8 (5)	1,421±666.9 (7)	1,081±294.9 (5)	
化用重剂	4 週目	41.5±16.2 (7)	40.4±15.0 (5)	2,013±1,744 (7)	1,088±228.5 (5)	
高用量期	8週目	33.8±23.6 (7)	15.0±4.9 (5)	2,110±1,992 (7)	1,582±1,085 (5)	
同用重朔	12 週目	16.0±10.4 (6)	12.6±8.0 (5)	1,242±491.8 (6)	1,273±328.9 (5)	

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、有害事象は本薬  $25/100 \,\mathrm{mg}$  群で 57.1%(4/7 例)、 $50/200 \,\mathrm{mg}$  群で 83.3%(5/6 例)に認められ、副作用は本薬  $25/100 \,\mathrm{mg}$  群で 28.6%(2/7 例)、 $50/200 \,\mathrm{mg}$  群で 50.0%(3/6 例)に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本薬  $50/200 \,\mathrm{mg}$  群でのみ 1 例(頭痛)に認められた。頭痛は本薬  $50 \,\mathrm{mg}$  BID 投与開始  $2 \,\mathrm{He}$  目に発現し、副作用と判断されたが、本薬の投与中止及び加療により回復した。

**6.2.6 国際共同第 III 相試験(CTD 5.3.5.1-1 及び 5: 試験番号 C12302 <2021 年 1 月~2023 年 3 月>)** 補体 C5 阻害剤(ラブリズマブ又はエクリズマブ)で効果不十分な PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。

a) 治験薬投与前の AP 活性値又は血漿中 Bb 濃度

本試験は、24 週間の主要評価期及び 24 週間の継続投与期で構成された。用法・用量について、主要評価期では、本薬 200 mg BID を反復経口投与又は補体 C5 阻害剤(ラブリズマブ若しくはエクリズマブ)を静脈内投与することとされ、継続投与期では、本薬 200 mg BID を反復経口投与することとされた。 試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照。

本薬が投与された 96 例(本薬群 62 例、補体 C5 阻害剤群 34 例)全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、試験期間中における本薬の血漿中トラフ濃度推移は、表 27 のとおりであった。

表 27 PNH 患者における本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

投与群	本薬投与開始 7日目	本薬投与開始 28 日目	本薬投与開始 168 日目		
本薬群	1,590±949 (58)	1,470±510 (59)	1,740±802 (56)	1,730±757 (58)	1,690±714 (53)
補体 C5 阻害剤群 a)	1,520±831 (28)	1,780±892 (28)	1,800±919 (25)	_	_

平均値±標準偏差(例数)、一:該当せず

### 6.2.7 国際共同第 III 相試験(CTD 5.3.5.2-1 及び 5: 試験番号 C12301 < 2021 年 7 月 ~ 2023 年 4 月 > )

補体阻害剤(補体 C5 阻害剤等)未治療の PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 200 mg BID を反復経口投与することとされた。

試験の概略、有効性及び安全性の結果については7.2参照。

本薬が投与された40例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中トラフ濃度推移は、表28のとおりであった。

表 28 PNH 患者における本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

及 20 TMI 心台にもける不来の血水十十ノン版及(ng/mb/							
7 日目	28 日目	84 日目 168 日目					
2,310±1,460 (39)	2,060±856 (37)	1,960±826 (35)	1,870±738 (39)				

平均値±標準偏差 (例数)

# 6.2.8 海外第 I 相試験 (肝機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-1 : 試験番号 A2105 < 2021 年 11 月~2022 年 6 月>)

外国人肝機能正常被験者、並びに軽度(Child-Pugh 分類 A)、中等度(Child-Pugh 分類 B)及び重度 (Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害を有する被験者(目標症例数 44 例:肝機能正常群 6~18 例、肝機能 障害群各群 6 例以上)を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検 試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 38 例(肝機能正常被験者 16 例、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者 8 例、重度肝機能障害を有する被験者 6 例)全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における本薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、表 29 のとおりであった。

a) 主要評価期において抗 C5 抗体群に割り付けられ、継続投与期において本薬を投与された患者

表 29 肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における 本薬の血漿中薬物動熊パラメータの幾何平均値の比

測定対象	肝機能障害重症度	$C_{max}$	AUC <sub>0-inf</sub>
	軽度	1.04 [0.893, 1.22]	1.03 [0.880, 1.22]
本薬濃度	中等度	0.952 [0.816, 1.11]	1.01 [0.861, 1.19]
	重度	0.919 [0.765, 1.10]	1.03 [0.853, 1.25]
	軽度	1.38 [1.11, 1.71]	1.48 [1.27, 1.73]
非結合型本薬濃度 a)	中等度	1.67 [1.35, 2.08]	1.58 [1.35, 1.85]
	重度	2.11 [1.63, 2.73]	3.71 [3.08, 4.47]

幾何平均値の比 [90%CI] a) 血漿限外濾過液中濃度

安全性について、有害事象は、中等度肝機能障害被験者 12.5% (1/8 例) のみに 2 件認められ、うち 1 件は重篤な有害事象 (大脳基底核出血) とされたが、いずれの有害事象も副作用とは判断されなかった。 死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

# **6.2.9** 海外第 I 相試験 (クロピドグレル、シクロスポリン、ジゴキシン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験) (CTD 参考資料 5.3.3.4-1: 試験番号 A2104 < 20■ 年 月 > )

外国人健康成人(目標症例数:各コホート18例)を対象に、クロピドグレル(CYP2C8阻害薬)及びシクロスポリン(OATP1B1及びOATP1B3阻害薬)が本薬の薬物動態に及ぼす影響、並びに本薬がジゴキシン(P-gp基質)及びロスバスタチン(OATP1B1及びOATP1B3基質)の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外1施設で実施された。

本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  について、クロピドグレル又はシクロスポリン併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 30 のとおりであった。

表 30 クロピドグレル又はシクロスポリン併用時の非併用時に対する 本薬の血漿中薬物動能パラメータの幾何平均値の比

	1 X 1 X 1 X 1 X 1 X 1 X 1 X 1 X 1 X 1 X	//	7 - 2 Voti - 1 - 1 III - 2 5 F	
本薬	併用薬	例数	$C_{max}$	$\mathrm{AUC}_{0 ext{-inf}}$
100 1415	クロピドグレル 300 mg/75 mg QD <sup>a)</sup>	18	1.05 [0.97, 1.14]	1.36 [1.28, 1.45] <sup>c)</sup>
100 mg 単回	シクロスポリン 175 mg BID <sup>b)</sup>	15	1.41 [1.35, 1.47]	1.50 [1.42, 1.59] d)

幾何平均値の比 [90%CI]

- a) 1 日目に本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与、6 日目にクロピドグレル 300 mg、7~10 日目にクロピドグレル 75 mg QD を空腹時に経口投与し、7 日目に本薬 100 mg とクロピドグレル 75 mg を空腹時に併用経口投与した。
- b) 1日目に本薬  $100\,\mathrm{mg}$  を空腹時に単回経口投与、6日目に本薬  $100\,\mathrm{mg}$  を空腹時に単回経口投与し、6~9日目に シクロスポリン  $175\,\mathrm{mg}$  BID を空腹時に反復経口投与した。
- c) 17例、d) 13例

ジゴキシン及びロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 31 のとおりであった。

表 31 本薬併用時の非併用時に対するジゴキシン及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬	併用薬	例数	$C_{max}$	$\mathrm{AUC}_{0 ext{-}\mathrm{inf}}$
200 DID	ジゴキシン 0.25 mg 単回 <sup>a)</sup>	17	1.08 [0.94, 1.24]	1.02 [0.93, 1.12] b)
200 mg BID	ロスバスタチン 10 mg 単回 <sup>a)</sup>	17	1.00 [0.87, 1.15]	1.01 [0.91, 1.12]

幾何平均値比「90%CI]

- a) 1日目にジゴキシン 0.25~mg 及びロスバスタチン 10~mg を空腹時に単回経口投与、 $12\sim26~日目に本薬 200~mg$  BID を食後に反復経口投与し、17~日目にジゴキシン 0.25~mg 及びロスバスタチン 10~mg と本薬を空腹時に併用経口投与した。
- b) 16 例

# 6.2.10 QT/QTc 間隔に対する薬物濃度-反応解析 (CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(A2107 試験<sup>35)</sup> 及び X2101 試験)で得られたデータを用いて薬物濃度-反応解析が実施された。その結果、本薬  $400\sim1,200\,\mathrm{mg}$  の用量範囲で、血漿中本薬濃度と QTcF のベースラインからの変化量( $\Delta$ QTcF)との間に明らかな相関は認められなかった。また、臨床最大用量( $200\,\mathrm{mg}$ )を上回る本薬  $1,200\,\mathrm{mg}$  を経口投与した際の本薬の  $C_{\mathrm{max}}$  の幾何平均値( $16,600\,\mathrm{ng/mL}$ )におけるプラセボ群で調整した推定  $\Delta$ QTcF の 90%CI の上限は  $3.22\,\mathrm{ms}$  であり、 $10\,\mathrm{ms}$  を下回った。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際の QT/QTc 間隔延長リスクは低いと説明している。

#### 6.2.11 母集団薬物動態解析(CTD 参考資料 5.3.3.5-1)

PNH 患者を対象とした臨床試験(X2201 試験、X2204 試験、C12302 試験及び C12301 試験)、C3G 患者を対象とした X2202 試験<sup>36)</sup> 及び IgA 腎症患者を対象とした X2203 試験<sup>37)</sup> で得られた本薬の薬物動態 データ(計 234 例、2,439 測定時点)を用いて母集団薬物動態解析が実施された(使用ソフトウェア: MONOLIX Version 2019 R2)。

本薬の PNH 患者における経口投与時の薬物動態は、ラグタイムのある一次吸収及び消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討 $^{38)}$  の結果、本薬の CL/F に対して体重、民族 (中国人) 及びベースラインの eGFR が選択された。最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータ $^{39)}$  は、CL/F:  $^{138}$  L/day、 $^{159}$  L、ka:  $^{1.59}$  L、ka:  $^{1.53}$  day $^{1}$  であった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1~6.R.5 の検討結果を踏まえると、重度の腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者に対する投与、CYP2C8 又は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤との併用、並びに CYP3A4 及び CYP2C8 の基質となる薬剤との併用を除き、本薬の薬物動態は適切に評価されていると考える。重度の腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者へ本薬を投与する場合、CYP2C8 又は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤と本薬を併用する場合、並びにCYP3A4 及び CYP2C8 の基質となる薬剤と本薬を併用する場合については、添付文書において注意喚起することが適切と考える。

# 6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態について、以下のように説明した。

健康成人に本薬 25、100 及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、外国人(X2101 試験)と比較して日本人(X1102 試験)では  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  でそれぞれ約 1.6 倍及び 1.2 倍であった(6.2.1 及び 6.2.2 参照)。また、国際共同第 III 相試験(C12302 試験)における本薬の血漿中トラフ濃度推移は表 32 のとおりであり、外国人と比較して日本人で曝露量がやや高値を示す傾向が認

<sup>35)</sup> 外国人健康成人を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検試験。用法・用量は、プラセボ、本薬 400、800 又は 1,200 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

<sup>&</sup>lt;sup>36)</sup> C3G 患者を対象とした第 II 相試験で、本薬の用法・用量は 10、25、100 又は 200 mg BID を反復経口投与することとされた。

<sup>&</sup>lt;sup>37)</sup> IgA 腎症患者を対象とした第 Ⅱ 相試験で、本薬の用法・用量は 10、50、100 又は 200 mg BID を反復経口投与することとされた。

<sup>38)</sup> 体重、年齢、性、民族(日本人、中国人、他のアジア人及びアジア人以外)、ベースラインの eGFR、疾患(PNH、C3G 及び IgA 腎症)、PNH 患者タイプ(補体 C5 阻害剤既治療の PNH 患者、補体阻害剤未治療の PNH 患者及び PNH 患者以外)が共変量として検討された。

<sup>39)</sup> アジア人以外の人種で、体重が 70 kg、ベースラインの eGFR が 66 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の被験者が共変量効果の標準被験者とされた。

められた。その理由について、母集団薬物動態解析では、体重及びベースラインの eGFR が本薬の CL/F に統計的に有意な共変量であることが示され(6.2.11 参照)、これらで補正することで血漿中本薬濃度 の国内外差が小さくなったことから、各集団における体重及びベースラインの eGFR の差が日本人集団 と外国人集団の曝露量に差異が生じた要因の一つと考える。

		7 日目	28 日目	168 日目	196 日目	336 日目
日本人	本薬群	1,890±970 (6)	1,570±654 (6)	2,350±1,170 (6)	2,260±1,170 (6)	2,100±1,090 (5)
	補体 C5 阻害剤群 a)	1,400±412 (3)	1,490±165 (3)	1,770±214 (3)	_	_
서로니	本薬群	1,550±950 (52)	1,460±498 (53)	1,670±729 (50)	1,670±686 (52)	1,640±666 (48)
外国人	補体 C5 阻害剤群 a)	1,540±872 (25)	1,820±939 (25)	1,800±980 (22)	_	_

平均値±標準偏差(例数)、一:該当せず

機構は、以下のように考える。

日本人及び外国人における本薬の薬物動態について、健康成人を対象とした試験及び PNH 患者を対象とした試験のいずれにおいても、外国人と比較して日本人で曝露量がやや高値となる傾向が認められた。しかし、日本人集団と外国人集団で認められた曝露量の差は、各集団における体重及びベースラインの eGFR の差異により生じたとの申請者の説明は妥当と考えられること、C12302 試験における日本人集団の有効性及び安全性に全体集団と比較して異なる傾向は認められていないことを踏まえると(7.R.1.1 及び 7.R.2.1 参照)、日本人と外国人の本薬の薬物動態に臨床的に問題となるような明確な差はないと判断できる。

#### 6.R.2 腎機能障害の影響について

申請者は、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験は実施していないが、母集団薬物動態解析(6.2.11 参照)において、臨床試験に組み入れられた腎機能が正常な PNH 患者、並びに軽度(eGFR 60~89 mL/min/1.73 m²)、中等度(eGFR 30~59 mL/min/1.73 m²)及び重度(eGFR 30 mL/min/1.73 m²)未満)の腎機能障害を有する PNH 患者に本薬 200 mg BID を反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値は、表 33 のとおりであった。

表 33 PNH 患者に本薬を反復経口投与したときの腎機能障害の重症度別の薬物動態パラメータ(推定値)

٦	一方では、一方では、一方では、一方では、一方では、一方では、一方では、一方では、							
	腎機能障害重症度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)			
	正常	98	3,940±950	32,100±8,080	1,640±530			
ı	軽度	45	4,480±1,510	37,500±13,800	1,970±790			
ı	中等度	17	5,170±1,450	43,800±12,100	2,310±680			
ı	重度 a)	1	5,610	47,000	2,440			

平均值±標準偏差

腎機能障害の重症化に伴い本薬の曝露量が増加する傾向が認められたが、薬物動態のばらつきを考慮すると、腎機能が本薬の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。ただし、臨床試験に組み入れられた重度の腎機能障害を有する PNH 患者は 1 例のみであることから、重度の腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価することには限界があると考える。

安全性について、C12302 試験、C12301 試験、X2201 試験及び X2204 試験の最終解析までのデータ、 並びに C12001B 試験の 20■ 年 ■ 月 ■ 日カットオフデータのうち本薬 200 mg BID を反復経口投与した

a) 主要評価期において補体 C5 阻害剤群に割り付けられ、継続投与期において本薬を投与された患者

a) 1 例の個別推定値

患者のデータを併合して評価した。腎機能障害の重症度別の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、腎機能の重症化に伴い、有害事象等の発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。

衣 34 FNn 忠有に4	及 34 FNI 応任に本架を胜口仅分したことの自機能障害の単定及所の任告事象先先依依							
	腎機能正常 a)	軽度腎機能障害 🖹	中等度腎機能障害。	重度腎機能障害 d)				
	(96 例)	(46 例)	(19 例)	(1例)				
全有害事象	91.7 (88)	97.8 (45)	100.0 (19)	100.0 (1)				
全副作用	31.3 (30)	28.3 (13)	26.3 (5)	0				
死亡	2.1 (2)	0	5.3 (1)	0				
重篤な有害事象	15.6 (15)	26.1 (12)	42.1 (8)	100.0 (1)				
重篤な副作用	1.0 (1)	2.2 (1)	10.5 (2)	0				
投与中止に至った有害事象	1.0 (1)	0	5.3 (1)	0				

表 34 PNH 患者に本薬を経口投与したときの腎機能障害の重症度別の有害事象発現状況

発現割合% (例数)

- a) ベースラインでの eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上
- b) ベースラインでの eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満
- c) ベースラインでの eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満
- d) ベースラインでの eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満

以上より、腎機能障害により本薬の曝露量が増加する傾向はあるものの、安全性に関して臨床的に問題となる影響がないと考えており、本薬の添付文書において、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関して、注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

軽度及び中等度の腎機能障害を有する PNH 患者について、腎機能が正常な PNH 患者と比較して、本薬の曝露量が増加する可能性が示されたものの、臨床試験における有害事象の発現状況に安全性上問題となる差異が生じるような傾向は認められていないことを踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害による本薬の曝露量の増加が臨床的に問題となる可能性は低いとの申請者の説明は妥当である。

一方で、重度の腎機能障害を有する PNH 患者については、母集団薬物動態解析において本薬の曝露量が増加する可能性が示されたことに加え、臨床試験に組み入れられた重度の腎機能障害を有する患者は 1 例のみであり、薬物動態及び安全性の評価には限界があることから、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起することが適切である。

#### 6.R.3 肝機能障害の影響について

申請者は、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

A2105 試験において、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害を有する被験者における本薬非結合型の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ 1.38 倍及び 1.48 倍、中等度肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 1.67 倍及び 1.58 倍、重度肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 2.11 倍及び 3.71 倍であった (6.2.8 参昭)

PNH 患者を対象とした臨床試験では肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった $^{40}$  ものの、A2107 試験で健康被験者に本薬を 1,200 mg まで単回投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ 17,200 ng/mL 及び 168,000 ng·h/mL であり、本薬 200 mg BID 投与時の定常状態(X2101 試験)の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}^{41)}$  と比較して、それぞれ 4.2 倍及び 3.3 倍であったが、健康被験者に本薬を 1,200 mg までの 高用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

<sup>40)</sup> 組み入れられた被験者はいずれもベースライン時に ALT 又は ALP が CTCAE で Grade 1 以下であった。

<sup>&</sup>lt;sup>41)</sup> AUC<sub>tau</sub> (25,600 ng·h/mL) を 2 倍し、1 目曝露量として AUC<sub>0-24h</sub> (51,200 ng·h/mL) を算出した。

以上より、肝機能障害を有する PNH 患者における本薬の投与経験はないものの、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与することに安全性上の懸念はないことから、本薬の添付文書において、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関して、注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した第 I 相試験(A2105 試験)において、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者では本薬の総濃度は同程度であったものの非結合型濃度が高値となる傾向が認められた。国際共同第 III 相試験(C12302 試験及びC12301 試験)に肝機能障害を有する PNH 患者は組み入れられていないこと等から、肝機能障害を有する PNH 患者に本薬を臨床用法・用量(200 mg BID)で反復投与したときの薬物動態及び安全性は不明である。また、A2107 試験の成績のみに基づき肝機能障害を有する PNH 患者に本薬を臨床用法・用量(200 mg BID)で反復投与したときの安全性を説明することにも限界がある。したがって、肝機能障害を有する PNH 患者に本薬を投与したときに本薬の非結合型濃度が高くなり、安全性上の問題が生じる懸念があるが、本薬の非結合型の割合が高くなることのみを以て、当該患者への本薬の投与を一律に制限することの妥当性も不明であることから、肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起することが適切である。

#### **6.R.4 CYP3A4** 又は **2C8** の基質との併用について

申請者は、本薬は CYP3A4 に対する誘導作用及び CYP2C8 に対する阻害作用を有すると考えられたこと (6.1.2.6 及び 6.1.2.7 参照) を踏まえ、本薬とこれらの基質との併用について、以下のように説明した。 CYP3A4 又は 2C8 の基質と本薬との併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) 及びレパグリニド (CYP2C8 基質) の薬物動態に及ぼす影響について、PBPK モデル解析 $^{42}$  を用いて検討した。なお、本薬を臨床用量 (200 mg BID) で投与したときの  $C_{max}$  (4,120 ng/mL) での  $f_{u,p}$  は 0.19 と推定された $^{43}$  ことを踏まえて、当該 PBPK モデルにおける  $f_{u,p}$  を 0.19 とした。

本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の薬物動態に及ぼす影響について、本薬非併用時に対する本薬 200 mg BID 併用時におけるミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 0.92 及び 0.91 と推定された。ただし、当該 PBPK モデルにおける血漿中本薬濃度の推定値は、臨床試験における血漿中本薬濃度と比較して低値であった( $C_{max}$  は 0.26 倍、 $AUC_{0-12h}$  は 0.15 倍)。PBPK モデルでの感度分析として、CYP3A4 に対する  $IndC_{50}$  ( $4.31\ \mu mol/L$ ) を 1/15 ( $0.287\ \mu mol/L$ ) まで低下させたときの本薬非併用時に対する本薬 200 mg BID 併用時におけるミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 0.62 及び 0.58 であった。

本薬がレパグリニド(CYP2C8 基質)の薬物動態に及ぼす影響について、本薬非併用時に対する本薬 200 mg BID 併用時におけるレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.03 及び 1.05 と推定された。ただし、血漿中本薬濃度の推定値は、臨床試験における血漿中本薬濃度と比較して 低値であった( $C_{max}$  は 0.26 倍、 $AUC_{0-12h}$  は 0.15 倍)。また、PBPK モデルでの感度分析として、CYP2C8 に対する  $K_{I,u}$  (171  $\mu$ mol/L) を 1/15 (11.4  $\mu$ mol/L) まで低下させたときの本薬非併用時に対する本薬 200 mg BID 併用時におけるレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.18 及び 1.25 で あった。

<sup>&</sup>lt;sup>42)</sup> PBPK モデル解析には、Simcyp version 21 が使用された。

<sup>43)</sup> A2105 試験における血漿中本薬濃度データを用いたシグモイド E<sub>max</sub> モデルから推定された (CTD 4.2.2.3-4)。

以上を踏まえると、本薬と CYP3A4 又は 2C8 との薬物動態学的相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

In vitro 試験の結果(6.1.2.6 及び 6.1.2.7 参照)及び薬物相互作用ガイドラインを踏まえると、臨床用量において、本薬が CYP3A4 及び 2C8 を介した薬物相互作用を示す可能性がある。また、PBPK モデルから推定された血漿中本薬濃度は、臨床試験における血漿中本薬濃度と比較して低値となったことから、当該 PBPK モデルに基づき本薬の薬物相互作用を予測することには限界がある。したがって、現時点で本薬の併用による CYP3A 基質の曝露量の低下及び CYP2C8 基質の曝露量の増加の懸念は払拭できないため、それら曝露量の変動の可能性について、添付文書等で注意喚起することが適切である。その上で、本薬と CYP3A4 又は 2C8 基質薬との併用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、公表文献等も含め引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に提供する必要がある。

# 6.R.5 CYP2C8 阻害作用を有する薬剤、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤との併用について

申請者は、本薬は主に CYP2C8 により代謝され(6.1.2.4 参照)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質になると考えられたこと(6.1.2.8 参照)を踏まえ、本薬とこれらの阻害薬との併用について、以下のように説明した。

外国人健康成人を対象に、クロピドグレル(CYP2C8 阻害薬)が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、クロピドグレルとの併用により、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、それぞれ 1.05 倍及び 1.36 倍となった。また、シクロスポリン(OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬)との併用により、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、それぞれ 1.41 倍及び 1.50 倍となった(6.2.9 参照)。健康成人に本薬を 1,200 mg まで単回経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  (A2107 試験)について、本薬 200 mg BID 投与時の定常状態(X2101 試験)の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  と比較して、それぞれ 4.2 倍及び 3.3 倍であった。本薬を 1,200 mg まで単回経口投与したときの忍容性は良好であったことから、本薬の曝露量の安全域は 200 mg BID を反復経口投与したときの3 倍以上と考える。したがって、本薬と CYP2C8、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害薬を併用したときに想定される曝露量の増加は、臨床的に問題とならないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬とクロピドグレル又はシクロスポリンを併用した薬物動態学的薬物相互作用試験の成績から、本薬と CYP2C8、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤の併用により本薬の曝露量が増加する可能性が示された。また、健康成人に本薬を単回経口投与した A2107 試験の成績のみに基づき、本薬とクロピドグレル又はシクロスポリンの併用下で本薬を臨床用量(200 mg BID)で反復投与したときの曝露量における安全性を説明することには限界がある。したがって、本薬の添付文書において、CYP2C8、OATP1B1及び OATP1B3 を阻害する薬剤は併用注意とし、注意喚起することが適切である。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国際共同第 III 相試験 2 試験の成績が提出された(表 35)。

表 35	主な有効性及び安全性に関する臨床試験の概略	
<b>AX 33</b>	土は有効性及い女主性に関する噛み砂殻の腕門	

相	試験番号	対象患者	<b>試験</b> デザイン	群、例数、用量、投与期間	有効性の 主要評価項目
国際共同 第 III 相	C12302	補体 C5 阻害剤の効 果が不十分な PNH 患者	無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	・主要評価期(24週) 本薬(200 mg BID 経口)群:62 例(日本人 6 例) 補体 C5 阻害剤群:35 例(日本人 3 例) ・継続投与期(24 週):95 例(日本人 9 例) 本薬群は本薬を継続投与 補体 C5 阻害剤群は本薬(200 mg BID 経口)に切替え	<ul><li>無輪血で Hb 値の ベースラインか ら 2 g/dL 以上の 増加</li><li>無輪血で Hb 値 12 g/dL 以上</li></ul>
国際共同 第 III 相	C12301	補体阻害剤未治療の PNH 患者	非盲検 非対照	・王安評価期(24 週)、継続投与期(24 週)   木変(200 mg RID 終日)・40 例(日本人 0 例)	無輸血で Hb 値のベ ースラインから 2 g/dL 以上の増加

#### 7.1 国際共同第 III 相試験(CTD 5.3.5.1-1 及び 5: 試験番号 C12302 < 2021 年 1 月~2023 年 3 月 > )

補体 C5 阻害剤 (エクリズマブ又はラブリズマブ) の効果が不十分な PNH 患者 (表 36) (目標症例数 91 例<sup>44)</sup>:本薬群 56 例、補体 C5 阻害剤群 35 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、 多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本を含む 12 カ国の 39 施設で実施された。

#### 表 36 主な選択基準

#### <主な選択基準>

- ・18 歳以上
- ・高感度フローサイトメトリーにより PNH と確定診断
- ・無作為化前6カ月間以上にわたり一定の用法・用量で補体 C5 阻害剤(エクリズマブ又はラブリズマブ) の投与を受けている
- ・Hb 値 10.0 g/dL 未満
- ・髄膜炎菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している
- ・実施国又は地域で使用可能である場合、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している

#### <主な除外基準>

- ・エクリズマブの投与間隔が11日以下又はラブリズマブの投与間隔が8週未満
- ・遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる
- ・造血幹細胞移植の既往がある
- ・骨髄不全を示す以下のいずれかの臨床検査所見を認める
- 網状赤血球数 100×10°/L 未満、血小板数 30×10°/L 未満、好中球数 0.5×10°/L 未満
- ・治験薬投与開始前14日以内に活動性かつ全身性の感染症に罹患していた
- ・髄膜炎菌や肺炎球菌等の莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある
- ・免疫抑制剤又は血液学的状態に対して使用する全身性副腎皮質ステロイド(1 mg/kg 未満)の用法・用量が、スクリーニング前のそれぞれ8週間及び4週間に一定でない

本試験は、24週間の主要評価期(本薬又は補体 C5 阻害剤を投与)及び24週間の継続投与期(本薬群では本薬を継続投与、補体 C5 阻害剤群では本薬に切替え)で構成された。また、継続投与期の完了後は、継続投与試験(C12001B 試験)への移行が可能とされた。

用法・用量は、主要評価期では、本薬群で本薬 200 mg BID を反復経口投与、補体 C5 阻害剤群で補体 C5 阻害剤 (ラブリズマブ若しくはエクリズマブ) を本試験への組入れ前と同一の用法・用量で静脈内投与することとされた。本薬群は、前治療がエクリズマブ (2 週間隔投与) の場合はその最終投与の 7~8 日後に、前治療がラブリズマブ (8 週間隔投与) の場合はその最終投与の 41~43 日後に、それぞれ本薬の投与を開始することとされた。継続投与期では、全例に本薬 200 mg BID を反復経口投与することとされた。

無作為化された 97 例全例(本薬群 62 例〈日本人 6 例〉、補体 C5 阻害剤群 35 例〈日本人 3 例〉)が Full Analysis Set(FAS)及び安全性解析対象集団(SAF)とされ、主要評価期の FAS が主な有効性解析

<sup>44) 「</sup>無輸血で Day126~168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」が認められる被験者の割合は本薬群で 50%、補体 C5 阻害 剤群で 16%と想定された。また、「無輸血で Day126~168 に Hb 値 12 g/dL 以上」が認められる被験者の割合は本薬群で 35%、補体 C5 阻害剤群で 5%と想定された。このとき、本薬群 56 例、補体 C5 阻害剤群 35 例とし、有意水準をそれぞれ片側 0.0125 とした場合、 Fisher の正確検定に基づくと、検出力はそれぞれの評価項目で 83.2%及び 89.1%と算出された。

対象集団とされた。主要評価期における中止例は本薬群 1 例(妊娠)であり、当該中止例及び医師判断により継続投与期に移行しなかった補体 C5 阻害剤群の 1 例を除く 95 例(本薬群 61 例〈日本人 6 例〉、補体 C5 阻害剤群 34 例〈日本人 3 例〉)が継続投与期へ移行した。FAS 及び SAF とされた 97 例のうち、継続投与期に移行せず本薬が投与されなかった補体 C5 阻害剤群の 1 例を除く 96 例が長期 FAS 及び長期 SAF とされた。継続投与期における中止例は、本薬群 1 例(妊娠)であった。

有効性について、主要評価項目は「無輸血で Day  $126\sim168^{45}$ )に Hb 値のベースラインから  $2\,\mathrm{g/dL}$  以上の増加」と定義する奏効の有無及び「無輸血で Day  $126\sim168^{45}$ )に Hb 値  $12\,\mathrm{g/dL}$  以上」と定義する奏効の有無とされ、いずれかで優越性が示された場合に有効と判断することとされた。「無輸血」とは、Day  $14\sim168$  に輸血を受けておらず、かつ治験実施計画書に規定した輸血基準 $^{46}$ )に該当しない場合とされた。主要評価項目の結果は表  $37\,\mathrm{のとおり}$ であり、いずれの評価項目についても、本薬群の補体  $C5\,\mathrm{阻害}$  和群に対する優越性が示された。

	表 37 王要評価項目の結果	(FAS)		
	投与群	奏効例数/ 評価例数	調整オッズ比[95%CI] <sup>b)</sup>	p値 <sup>ゅっ</sup>
無輸血で Day 126~168 a)に Hb 値の	本薬群 (62 例)	51/60	338.25	< 0.0001
ベースラインから 2 g/dL 以上の増加	補体 C5 阻害剤群(35 例)	0/35	[25.07, 4,564.14]	<b>\0.0001</b>
無輸血で Day 126~168 a) に	本薬群 (62 例)	42/60	495.74	< 0.0001
Hb 値 12 g/dL 以上	補体 C5 阻害剤群(35 例)	0/35	[24.41, 10,066.53]	<b>∼0.0001</b>

表 37 主要評価項目の結果 (FAS)

主要評価期の安全性について、有害事象は、本薬群で 82.3%(51/62 例)、補体 C5 阻害剤群で 80.0% (28/35 例)に認められ、副作用は、本薬群で 25.8%(16/62 例)、補体 C5 阻害剤群で 8.6%(3/35 例)に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 38 のとおりであった。

主要評価期において、死亡は認められず、重篤な有害事象は本薬群で9.7%(6/62 例:一過性脳虚血発作、洞結節機能不全、腎盂腎炎、尿路感染、COVID-19、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、骨髄異形成症候群及び基底細胞癌各1例、重複あり)、補体C5 阻害剤群で14.3%(5/35 例: COVID-19 2 例、細菌性関節炎、椎間板炎、敗血症、A型インフルエンザ検査陽性、ブレイクスルー溶血、血管外溶血、急性腎障害、ビリルビン尿及び黄疸各1例、重複あり)に認められた。これらのうち重篤な副作用は、本薬群の1.6%(1/62 例:血中クレアチンホスホキナーゼ増加)のみであり、本薬の投与は継続され、加療により回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

a) 規定された4時点のうち3時点以上

b) 投与群を独立変数とし、前治療の補体 C5 阻害剤の種類、無作為化前 6 カ月の輸血歴の有無、性、年齢(45 歳以上/未満)、ベースラインの Hb 値(9 g/dL 以上/未満)を共変量とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰モデルにより算出された。なお、輸血に関連しない欠測値は多重代入法により補完された。

c) 試験全体の第一種の過誤確率はグラフィカルアプローチにより制御された。各主要評価項目について、最初に割り振られた有意水準は片側 0.0125 であった。一方の主要評価項目の帰無仮説のみが棄却されなかった場合は、もう一方の仮説に割り振られた有意水準の 10%が割り振られ、片側 0.01375 で検定される計画であった。それでも帰無仮説が棄却されなかった際は、一部の副次評価項目(輸血回避、Hb 値の変化量、FACIT-Fatigue スコアの変化量、網状赤血球数の変化量)がすべて有意であった場合のみ、有意水準片側 0.025 で検定される計画であった。結果として、最初に割り振られた有意水準である片側 0.0125 でいずれの主要評価項目も帰無仮説が棄却された。

<sup>45)</sup> Day 126~168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上

<sup>46)</sup> 以下のいずれかに該当する場合に赤血球輸血を実施することとされた。

<sup>・</sup>Hb 値が9g/dL以下で、かつ輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められる。

<sup>・</sup>臨床徴候又は症状の有無を問わず、Hb値が7g/dL以下である。

表 38 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (主要評価期、SAF)

<u> </u>					
	主要評価期(24 週間)				
	本楽群	補体 C5 阻害剤群			
	(62 例)	(35 例)			
全有害事象	82.3 (51)	80.0 (28)			
頭痛	16.1 (10)	2.9 (1)			
下痢	14.5 (9)	5.7 (2)			
上咽頭炎	11.3 (7)	5.7 (2)			
悪心	9.7 (6)	2.9 (1)			
COVID-19	8.1 (5)	25.7 (9)			
関節痛	8.1 (5)	2.9 (1)			
尿路感染	8.1 (5)	2.9 (1)			
血中 LDH 増加	6.5 (4)	8.6 (3)			
腹痛	6.5 (4)	2.9 (1)			
浮動性めまい	6.5 (4)	0			
背部痛	4.8 (3)	5.7 (2)			
ブレイクスルー溶血	3.2 (2)	17.1 (6)			
発熱	3.2 (2)	8.6 (3)			
上気道感染	3.2 (2)	8.6 (3)			
副鼻腔炎	3.2 (2)	8.6 (3)			
血管外溶血	0	5.7 (2)			

MedDRA/J ver. 25.0、発現割合% (例数)

全投与期間(主要評価期及び継続投与期)の安全性について、評価期間は、本薬投与開始時(補体 C5 阻害剤群から継続投与期に移行し本薬に切り替えた集団では継続投与期への移行時)から試験終了時までの期間とされた。有害事象は、本薬群から継続投与期に移行した集団(以下、「本薬継続集団」)で93.5%(58/62例)、本薬が投与された集団(以下、「本薬投与集団」)で88.5%(85/96例)に認められ、副作用は、本薬継続集団で27.4%(17/62例)、本薬投与集団で21.9%(21/96例)に認められた。いずれかの集団で5%以上に認められた有害事象は表39のとおりであった。

全投与期間において、死亡は認められず、重篤な有害事象は、本薬継続集団で 14.5% (9/62 例:一過性脳虚血発作、洞結節機能不全、腎盂腎炎、シュードモナス性尿路感染、COVID-19、横紋筋融解症、骨髄異形成症候群、基底細胞癌、蜂巣炎、敗血症性ショック及び卵巣嚢胞各 1 例、重複あり)、本薬投与集団で 13.5% (13/96 例:一過性脳虚血発作、洞結節機能不全、腎盂腎炎、シュードモナス性尿路感染、COVID-19、横紋筋融解症、骨髄異形成症候群、基底細胞癌、蜂巣炎、敗血症性ショック、卵巣嚢胞、血小板数減少、膵石症、門脈血栓症及び全身性感染各 1 例、重複あり)に認められた。これらのうち重篤な副作用は、本薬投与集団の 1.0% (1/96 例:血小板数減少)のみであり、本薬の投与は継続され、エルトロンボパグが投与されたが、転帰は未回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

表 39 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (全投与期間、長期 SAF)

全投与期間		
本薬継続集団	本薬投与集団	
(62 例)	(96 例)	
93.5 (58)	88.5 (85)	
29.0 (18)	27.1 (26)	
19.4 (12)	14.6 (14)	
16.1 (10)	12.5 (12)	
14.5 (9)	12.5 (12)	
12.9 (8)	11.5 (11)	
11.3 (7)	7.3 (7)	
11.3 (7)	7.3 (7)	
9.7 (6)	7.3 (7)	
9.7 (6)	6.3 (6)	
8.1 (5)	5.2 (5)	
6.5 (4)	6.3 (6)	
6.5 (4)	5.2 (5)	
6.5 (4)	4.2 (4)	
6.5 (4)	4.2 (4)	
4.8 (3)	5.2 (5)	
3.2 (2)	5.2 (5)	
	本薬継続集団 (62 例) 93.5 (58) 29.0 (18) 19.4 (12) 16.1 (10) 14.5 (9) 12.9 (8) 11.3 (7) 9.7 (6) 9.7 (6) 8.1 (5) 6.5 (4) 6.5 (4) 6.5 (4) 4.8 (3)	

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合%(例数)

日本人集団における安全性について、主要評価期(本薬 6 例、補体 C5 阻害剤群 3 例)では、有害事象は本薬群で100%(6/6 例)、補体 C5 阻害剤群で66.7%(2/3 例)に認められたが、副作用は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象はなかった。全投与期間(本薬継続集団 6 例、本薬投与集団 9 例)では、有害事象は本薬継続集団で100%(6/6 例)、本薬投与集団で100%(9/9 例)に認められたが、副作用は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は、本薬投与集団の上咽頭炎(2/9 例)であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は、主要評価期の本薬群で1 例(基底細胞癌)に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2 国際共同第 III 相試験(CTD 5.3.5.2-1 及び 5: 試験番号 C12301 < 2021 年 7 月~2023 年 4 月 > )

補体阻害剤(補体 C5 阻害剤等)未治療の PNH 患者(表 40) (目標症例数 40 例<sup>47)</sup>) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検単群試験が日本を含む 10 カ国の 16 施設で実施された。

<sup>&</sup>lt;sup>47)</sup> 症例数を 40 例とした場合、主要評価項目である「無輸血で Day 126~168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」と定義する奏効が認められる被験者の割合について、標準偏差が最大となる 50%の場合においても、95%CI の半値幅(奏効例の割合-95%CI 下限値)は目標とされた許容誤差である 0.155 以下になると算出された。また、症例数を 40 例とした場合、奏効例の割合を 40%と仮定すると、両側 95%CI の下限値が 15%の閾値以上となる確率は 96.4%と算出された。

#### 表 40 主な選択基準

#### <主な選択基準>

- ・18 歳以上
- ・高感度フローサイトメトリーにより PNH と確定診断
- ・LDH 値が ULN の 1.5 倍を超える (スクリーニング期に 2~8 週間隔で 2 回以上確認)
- ・Hb 値 10.0 g/dL 未満
- ・髄膜炎菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している
- ・実施国又は地域で使用可能である場合、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している

#### <主な除外基準>

- ・補体阻害剤(補体 C5 阻害剤等)による治療歴がある
- ・遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる
- ・造血幹細胞移植の既往がある患者
- ・骨髄不全を示す以下のいずれかの臨床検査所見を認める 網状赤血球数 100×10°/L 未満、血小板数 30×10°/L 未満、好中球数 0.5×10°/L 未満
- ・治験薬投与開始前14日以内に活動性かつ全身性の感染症に罹患していた
- ・髄膜炎菌や肺炎球菌等の莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある
- ・免疫抑制剤又は血液学的状態に対して使用する全身性副腎皮質ステロイド (0.25 mg/kg/日未満) の用法・ 用量が、スクリーニング前のそれぞれ8週間及び4週間に一定でない

本試験は、24 週間の主要評価期及び 24 週間の継続投与期で構成された。また、継続投与期の完了後は、継続投与試験(C12001B 試験)への移行が可能とされた。

用法・用量は、本薬 200 mg BID を反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された 40 例 (日本人 0 例) 全例が FAS 及び SAF とされた。主要評価期において中止例 は認められず、40 例全例が継続投与期に移行した。継続投与期において中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目は、「無輸血で Day  $126\sim168^{45}$ )に Hb 値のベースラインから  $2\,g/dL$  以上の増加」と定義する奏効の有無とされ、「無輸血」は、Day  $14\sim168$  に輸血を受けておらず、かつ治験 実施計画書に規定した輸血基準 $^{48}$ )に該当しない場合とされた。奏効例の周辺割合 $^{49}$ ) [95%CI] は 92.2% [82.5, 100.0] であり、95%CI の下限値は事前に規定された閾値(15%)を上回った。

安全性について、有害事象は 92.5%(37/40 例)、副作用は 42.5%(17/40 例)に認められ、5%以上に認められた有害事象は表 41 のとおりであった。死亡は認められず、重篤な有害事象は、20.0%(8/40 例:COVID-19 2 例、ブレイクスルー溶血、細菌性肺炎、2 型糖尿病、白内障、肺炎、悪性黒色腫及び感染各1 例、重複あり)に認められた。重篤な副作用は 5.0%(2/40 例:肺炎及び感染各1 例)に認められたが、いずれも本薬の投与は継続され、抗菌剤の投与等により回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>48)</sup> 以下のいずれかに該当する場合に赤血球輸血を実施することとされた。

<sup>・</sup>Hb 値が9g/dL以下(中国人被験者では8g/dL以下)で、かつ輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められる。

<sup>・</sup>臨床徴候又は症状の有無を問わず、Hb値が7g/dL以下(中国人被験者では6g/dL以下)である。

<sup>49)</sup> ロジスティック回帰モデルが収束しなかったため、輸血に関連しない欠測値を多重代入法により補完する際に作成した各データセットにおける奏効割合の平均値をとったものが周辺割合とされた。95%CI は bootstrap 法を用いて算出された。

表 41 5%以上に認められた有害事象 (SAF)

	本薬群(40 例)		本薬群 (40 例)
全有害事象	92.5 (37)	結膜炎	5.0 (2)
頭痛	30.0 (12)	挫傷	5.0 (2)
COVID-19	22.5 (9)	アレルギー性皮膚炎	5.0 (2)
上気道感染	17.5 (7)	鼻出血	5.0 (2)
下痢	15.0 (6)	疲労	5.0 (2)
腹痛	7.5 (3)	重度月経出血	5.0 (2)
便秘	7.5 (3)	高脂血症	5.0 (2)
鉄欠乏	7.5 (3)	高血圧	5.0 (2)
発熱	7.5 (3)	インフルエンザ	5.0 (2)
嘔吐	7.5 (3)	脂質異常	5.0 (2)
アミラーゼ増加	5.0 (2)	鼻閉	5.0 (2)
無力症	5.0 (2)	悪心	5.0 (2)
ブレイクスルー溶血	5.0 (2)	四肢痛	5.0 (2)
C-反応性蛋白増加	5.0 (2)	関節周囲炎	5.0 (2)
白内障	5.0 (2)	尿管結石症	5.0 (2)
胸痛	5.0 (2)	霧視	5.0 (2)

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合% (例数)

## 7.R 機構における審査の概略

# 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1~7.R.1.4の検討より、補体 C5 阻害剤で十分な効果が得られない PNH に対する本薬の 臨床的意義がある有効性は示され、日本人患者においても有効性は期待できると考える。

# 7.R.1.1 国際共同第 III 相試験 (C12302 試験) の試験デザイン及び主な結果について

申請者は、国際共同第III相試験(C12302試験)の試験デザインの妥当性及び主な結果について、以下のように説明した。

C12302試験の目的は、PNHに対する標準的治療薬である補体C5阻害剤で効果不十分な患者における本薬の有効性及び安全性を確認することであった。そのため、試験計画時に承認されていた補体C5阻害剤であるエクリズマブ又はラブリズマブを投与しても貧血状態(Hb値が10.0 g/dL未満)にある患者を対象とした。また、主要評価項目については、補体阻害剤による血液学的奏効の達成に必要な主要パラメータが「Hb値の改善」及び「輪血非依存」とされていること(Front Immunol 2019; 10:1157)、Hb値の2 g/dL以上の増加は、約2単位の赤血球輸血により達成される増加に相当し、臨床的に意義があると考えたこと、Hb値が12 g/dL以上であれば基準値に近い値であること、効果の持続を示すためには主要評価期の最後の6週間(Day 126~168)に測定する4時点のうち3時点以上でHb値の基準を達成する必要があると考えたことから、「無輸血でDay 126~168にHb値のベースラインから2 g/dL以上の増加」及び「無輸血でDay 126~168にHb値12 g/dL以上」の2つの評価項目を主要評価項目に設定し、いずれかで優越性が示された場合に有効と判断することとした。比較対照は補体C5阻害剤(エクリズマブ又はラブリズマブ)とし、本薬の優越性を検証する計画とした。なお、本薬と補体C5阻害剤では投与経路が異なり、また、比較対照の補体C5阻害剤群には用法・用量が異なる2製剤があることからダブルダミーによる二重盲検は困難なため、非盲検試験として実施したが、主要評価項目は客観的指標(Hb値)を用いており、評価にバイアスが生じる懸念は低いと考える。

C12302試験の全体集団及び日本人集団における主要評価項目の達成割合は表42のとおりであった。全体集団において、いずれの主要評価項目についても、補体C5阻害剤(エクリズマブ及びラブリズマブ)に対する本薬の優越性が検証された(7.1参照)。日本人集団における有効性については、症例数が限られており、結果の解釈には限界があるものの、全体集団と比較して異なる傾向は認められなかった。

及 42 C12302 内状の工安計画項目の建成制目(工安計画別、FAS/						
		全体集団		日本人集団		
		本薬群	補体 C5 阻害剤群	本薬群	補体 C5 阻害剤群	
		(62 例)	(35 例)	(6例)	(3 例)	
無輸血で Day 126~168 a) に Hb 値のベースラインから	奏効例の割合% (奏効例数/評価例数)	85.0 (51/60)	0 (0/35)	66.7 (4/6)	0 (0/3)	
2 g/dL 以上の増加 調整群間差 [95%CI] b)		80.2 [71	.2, 87.6]	-	_	
無輸血で Day 126~168 a) に	奏効例の割合% (奏効例数/評価例数)	70.0 (42/60)	0 (0/35)	50.0 (3/6)	0 (0/3)	
Hb 値 12 g/dL 以上	調整群間差 [95%CI] b)	67.0 [56	.4, 76.9]	-	_	

表 42 C12302 試験の主要評価項目の達成割合(主要評価期、FAS)

C12302 試験における Hb 値の推移は図 1 のとおりであり、本薬群では投与開始 7 日目以降に Hb 値 12 g/dL 付近への改善が認められ、168 日目まで Hb 値が維持された。

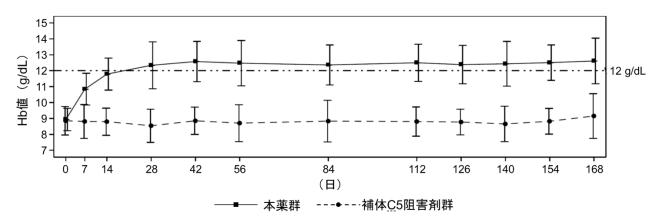


図 1 C12302 試験における Hb 値の推移(平均±標準偏差、輸血後 30 日間の Hb 値を含む) (主要評価期、FAS)

C12302試験の主な副次評価項目の結果は表43のとおりであった。全体集団において、「輸血回避(無輸血)した被験者の割合」、「Hb値のベースラインからの変化量」、「網状赤血球数のベースラインからの変化量」、「FACIT-Fatigueスコア<sup>50)</sup>のベースラインからの変化量」及び「臨床的ブレイクスルー溶血<sup>51)</sup>の発現」では補体C5阻害剤群に比べて本薬群で効果が大きい傾向が認められた。「MAVE<sup>52)</sup>の発現割合」については、主要評価期(24週間)の発現は本薬群の1例のみであったことから、群間比は示されなかった。「LDHの対ベースライン比」についても、本薬群と補体C5阻害剤群で同程度であったが、ベースラインのLDHの中央値(本薬群267.5 U/L、補体C5阻害剤群261.0 U/L)は基準値(ULN: 250 U/L)に近い値であったことから、組入れ前に投与されていた補体C5阻害剤で血管内溶血はコントロールされており、主要評価期の間も維持されたものと考える。また、日本人集団については、評価対象例数が限られており、厳密な評価は困難であったが、ほとんどの評価項目で全体集団と比較して異なる傾向は認

<sup>-:</sup>算出せず

a) 規定された4時点のうち3時点以上

b) 投与群を独立変数とし、前治療の補体 C5 阻害剤の種類、無作為化前 6 カ月の輸血歴の有無、性、年齢(45 歳以上/未満)、ベースラインの Hb 値(9 g/dL 以上/未満)を共変量とする Firth 補正を用いた共通の切片を持つロジスティック回帰モデルにより各被験者の予測奏効確率を算出し、群ごとに平均をとったものの差が調整群間差とされた。95%CI は bootstrap 法を用いて算出された。

<sup>50)</sup> 疲労と日常活動及び機能に及ぼす疲労の影響を自己評価する 13 項目からなり、13 項目の各スコアは 0~4、総スコアは 0~52 の範囲で、スコアが高いほど健康状態が良好である(疲労症状の重症度が低い又は生活の質が高い)ことを示す。

<sup>51)</sup> 以下の2つの臨床基準 (Hb 値、徴候又は症状) のいずれかを満たし、かつ「LDH が ULN の 1.5 倍を超え、かつ直近の2回の評価と 比較して増加している場合」とされた。

<sup>・</sup>Hb値2g/dL以上の減少(直近の評価又は15日以内の評価との比較)

<sup>・</sup>肉眼的ヘモグロビン尿、疼痛発作、嚥下障害又は PNH に関連するその他の重大な臨床的徴候又は症状

<sup>52)</sup> 以下に該当するものが MAVE と定義された。

急性末梢性血管閉塞、切断(非外傷性、非糖尿病性)、脳動脈閉塞/脳卒中、脳静脈閉塞、皮膚血栓症、壊疽(非外傷性、非糖尿病性)、肝静脈/門脈血栓症(バッド・キアリ症候群)、腸間膜/内臓動脈血栓症又は梗塞、腸間膜/内臓静脈血栓症又は梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、血栓性静脈炎/深部静脈血栓症、一過性脳虚血発作、不安定狭心症等

表 43 C12302 試験の主な副次評価項目の結果(主要評価期、FAS)

	及 43 C12302 PA映り土は町八田				
			本集団		人集団
		本薬群	補体 C5 阻害剤群	本薬群	補体 C5 阻害剤群
		(62 例)	(35 例)	(6例)	(3 例)
輸血回避 (無輸血)	達成した被験者の割合% (奏効例数/評価例数)	95.2 (59/62)	40.0 (14/35)	100.0 (6/6)	100.0 (3/3)
(無聊皿)	調整群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>	68.9 [5	1.4, 83.9]		_
Hb 値	ベースラインから <b>Day 168</b> の変化量の平均値 <sup>b) c)</sup> (g/dL)	3.68	0.31	2.98	-0.22
IID (IEL	ベースラインから Day 126~168 <sup>d)</sup> の変化量の 調整群間差[95%CI] <sup>e)</sup>	3.66 [3.20, 4.12]			
網状赤血球数	ベースラインから Day 168 の変化量の平均値 <sup>b)</sup> (×10 <sup>9</sup> /L)	-120.07	-10.21	-86.48	-3.87
柄仆小皿林敦	ベースラインから Day 126~168 <sup>d)</sup> の変化量の 調整群間差[95%CI] <sup>e)</sup>	-116.15 [-132.04, -100.26]		_	
EACITE E. C.	ベースラインから Day 168 の変化量の平均値 <sup>b)</sup>	8.5	1.1	0.8	2.3
FACIT-Fatigue スコア	ベースラインから Day 126~168 <sup>®</sup> の変化量の 調整群間差[95%CI] <sup>®</sup>	8.29 [5.	28, 11.29]		_
臨床的ブレイ	発現割合%(例数)	3.2 (2)	17.1 (6)	0	0
クスルー溶血	調整年間発現率の群間比 [95%CI] <sup>()</sup>	0.10 [0	.02, 0.61]		_
3.54.375	発現割合%(例数)	1.6 (1)	0	0	0
MAVE	調整年間発現率の群間比 [95%CI] <sup>f)</sup>		_		_
1.011	ベースラインから Day 168 の変化量の平均値 <sup>b)</sup> (U/L)	7.6	7.9	7.2	7.0
LDH	Day 126~168 <sup>d)</sup> の対ベースライン比の 調整群間比[95%CI] <sup>e)</sup>	0.99 [0	.89, 1.10]		_

<sup>-:</sup> 算出せず

- a) 投与群を独立変数とし、前治療の補体 C5 阻害剤の種類、無作為化前 6 カ月の輸血歴の有無、性、年齢(45 歳以上/未満)、ベースラ インの Hb 値 (9 g/dL 以上/未満) を共変量とする共通の切片を持つロジスティック回帰モデルにより各被験者の予測奏効確率を算出 し、群ごとに平均をとったものの差が調整群間差とされた。95%CIは bootstrap 法を用いて算出された。
- b) ベースラインと Day 168 の両方の値がある被験者のみに基づき算出された。
- c) 輸血後 30 日間の Hb 値を含む
- d) Day 126~168 の来院の平均値
- e) 前治療の補体 C5 阻害剤の種類、無作為化前 6 カ月の輸血歴の有無、年齢(45 歳以上/未満)、性、投与群、各評価項目のベースライ ン値、時点を固定効果、投与群及び時点並びに時点及びベースライン値を交互作用項とした反復測定混合効果モデルにより推定され た。無構造共分散行列を用いて、被験者内の時点間の相関がモデル化された。なお、LDH についてはベースライン値を対数変換した ものが固定効果として用いられた。
- f) 臨床的ブレイクスル一溶血の調整年間発現率は、投与群を要因とした負の二項モデルにより推定された。 MAVE の調整年間発現率は、 投与群を要因とした Poisson model により推定された。いずれの評価項目についても、オフセット変数として、Day 1 から試験終了時 点又は主要評価期終了時点のいずれか早い時点までの期間が設定された。

#### 機構は、以下のように考える。

C12302試験の目的は補体C5阻害剤で効果不十分なPNH患者における本薬の有効性の検証であったこ とを踏まえると、C12302試験の対象患者、比較対照、主要評価項目等の設定は妥当である。また、比較 対象を踏まえると、非盲検試験としたことはやむを得ず、バイアスを減らすためとの観点からも主要評 価項目に客観的指標を選択したことは妥当である。C12302試験において、2つの主要評価項目である「無 輸血でDay 126~168にHb値のベースラインから2 g/dL以上の増加」及び「無輸血でDay 126~168にHb値 12 g/dL以上」が認められた被験者の割合は、いずれも本薬群で補体C5阻害剤群を上回り、本薬群の補体 C5阻害剤群に対する優越性が検証されたこと、主な副次評価項目においても主要評価項目の成績を支持 する合理的な結果が得られたことから、本薬の補体C5阻害剤で効果不十分なPNHに対する有効性が示さ れたと判断できる。日本人集団の症例数は限られているものの、いずれの主要評価項目でも全体集団と 異なる傾向は認められず、主な副次評価項目でも概ね同様の結果であったことを踏まえると、総合的に 日本人集団の結果は全体集団と一貫していると判断できるため、日本人集団においても本薬の有効性は 期待できる。

# 7.R.1.2 国際共同第 III 相試験 (C12301 試験) の試験デザイン及び主な結果について

申請者は、C12301試験の試験デザインの妥当性及び主な結果について、以下のように説明した。

C12301試験は、補体C5阻害剤が既承認の国と未承認の国が参加した国際共同試験であるため、対照薬としてプラセボと補体C5阻害剤のいずれも使用せず、単群試験として実施した。対象集団については、補体阻害剤未治療で溶血(LDHがULNの1.5倍超)及び貧血(Hb値が10 g/dL未満、骨髄不全を除く)を有するPNH患者とし、血管内溶血がみられる未治療患者に対する本薬の有効性及び安全性を確認した。主要評価項目は、「無輸血でDay 126~168にHb値のベースラインから2 g/dL以上の増加」と定義する奏効の有無とし、閾値は、エクリズマブにおいてHb値のベースラインから2 g/dL以上の増加が得られる被験者の割合をシミュレーションした結果53)を参考に、15%と設定した。なお、C12301試験には日本も参加したが、日本人患者は組み入れられなかった。

C12301試験の有効性評価項目の結果は表44のとおりであり、主要評価項目である無輸血でHb値2 g/dL以上の増加が認められた被験者の割合(周辺割合)の95%CIの下限値は事前に規定した閾値15%を上回った。また、副次評価項目でも主要評価項目を支持する結果が得られた。以上より、本薬は、C12302試験と同様の主要評価項目及び副次評価項目で、C12302試験と類似した有効性を示したと考える。

表 44 C12301 試験の主要及び副次評価項目の結果の概要(主要評価期、FAS)

	1581/ T 170)
評価項目	本薬(40 例)
主要評価項目	
無輸血で Day 126~168 <sup>a)</sup> に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効例 の周辺割合% [95%CI] <sup>b)</sup> (奏効例数/評価例数)	92.2 [82.5, 100.0] (31/33)
副次評価項目	
無輸血で Day 126~168 <sup>a)</sup> に Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効例の周辺割合% [95%CI] <sup>b)</sup> (奏効例数/評価例数)	62.8 [47.5, 77.5] (19/33)
輸血回避(無輸血)した被験者の周辺割合% [95%CI] <sup>り</sup> (奏効例数/評価例数)	97.6 [92.5, 100.0] (40/40)
<b>Hb 値 <sup>()</sup> のベースラインからの変化量の調整平均値 [95%CI] <sup>(1)</sup> (g/dL)</b>	4.28 [3.87, 4.70]
FACIT-Fatigue スコア <sup>©</sup> のベースラインからの変化量の調整平均値[95%CI] <sup>©</sup>	10.75 [8.66, 12.84]
網状赤血球数 <sup>()</sup> のベースラインからの変化量の調整平均値 [95%CI] <sup>()</sup> (×10 <sup>9</sup> /L)	-82.48 [-89.33, -75.62]
臨床的ブレイクスルー溶血の調整年間発現率 [95%CI] <sup>e)</sup>	0.00 [0.00, 0.17]
MAVE の調整年間発現率 [95%CI] <sup>©</sup>	0.00 [0.00, 0.17]
<b>LDH 値 <sup>()</sup> のベースラインからの変化率の調整平均値 [95%CI] <sup>()</sup></b>	-83.55 [-84.90, -82.08]

a) 規定された4時点のうち3時点以上

d) 年齢(45歳以上/未満)、性、治験薬投与開始前の輸血歴、時点、各評価項目のベースライン値を固定効果、時点及びベースラインの値を交互作用項とした反復測定混合効果モデルにより推定された。なお、LDH はベースライン値を対数変換したものが固定効果として用いられた。

機構は、以下のように考える。

C12301試験は補体C5阻害剤が既承認の国と未承認の国による国際共同試験であり、外因性民族的要因の観点からは、デザインの調整が難しい試験であるが、そのような試験デザインとせざるを得ない場合は、有効性の評価法を工夫した上で試験全体でプラセボも補体C5阻害剤も比較対象として選択しないという方法は、デザインの調整における選択肢の一つであり、当該試験を非対照試験としたことはやむを得ない。しかしながら、そのためにC12301試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果は、本薬の補体

b) ロジスティック回帰モデルが収束しなかったため、輸血に関連しない欠測値を多重代入法により補完する際に作成した各データセットにおける奏効割合の平均値をとったものが周辺割合とされた。95%CIは bootstrap 法を用いて算出された

c) Day 126~168 の来院の平均値

e) Wilson method により 95%CI が算出された。

<sup>55)</sup> 補体阻害剤未治療の患者を対象としてエクリズマブに対するラブリズマブの非劣性を検討した国際共同第 III 相試験(ALXN1210-PNH-301 試験: Blood 2019; 133: 530-9、Haematologica 2021; 106: 230-7 等)及びプラセボに対するエクリズマブの優越性を検討した海外第 III 相試験(TRIUMPH 試験: N Engl J Med 2006; 355:1233-43、Oncologist 2008; 13: 993-1000)におけるエクリズマブ群のベースライン及び投与 26 週後の Hb 値の平均値、標準偏差等に基づき、エクリズマブにおいて Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加が得られる被験者の割合をシミュレーションした結果、ALXN1210-PNH-301 試験で 14.7%、TRIUMPH 試験で 4.49%と推定された。

阻害剤未治療のPNH患者に対する有効性を示唆するものの、本薬が補体阻害剤未治療のPNH患者に対する有効性を十分に示したとは判断できない。加えて、日本人被験者が組み入れられなかったことから、日本人の補体阻害剤未治療のPNH患者に試験全体の成績を外挿するための試験全体と日本人部分集団における成績の一貫性に関する検討もできない。したがって、現時点で得られている臨床試験の結果のみからでは、日本人の補体阻害剤未治療のPNH患者における本薬の有効性を推定することができないため、当該患者への本薬の投与は推奨できないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。なお、C12301試験の成績に関する上記解釈も踏まえた本薬の臨床的位置付け及び効能・効果については、7.R.3にて検討する。

#### 7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の本薬の有効性について、以下のように説明した。

C12302 試験の2つの主要評価項目について、主な患者背景別の有効性の結果は表45のとおりであり、いずれの集団においても本薬群で補体C5阻害剤群と比べて有効性が高い傾向が認められた。

表 45 C12302 試験の主な患者背景別の有効性の結果(主要評価期、FAS)

表 45 C12302 試験の主な患者背景別の有効性の結果(主要評価期、FAS)							
		無輸血で Day 12	無輸血で Day 12		2 g/dL 以上に基づ		
		2 g/dL 以上の増加に基づく奏効例の割合 く奏効例の割合					
			補体 C5 阻害剤群			補体 C5 阻害剤群	
		(62 例)	(35 例)	[95%CI] a)	(62 例)	(35 例)	[95%CI] <sup>a)</sup>
全体	本	85.0 (51/60)	0 (0/35)	80.2 [71.2, 87.6]	70.0 (42/60)	0 (0/35)	67.0 [56.4, 76.9]
年齢	45 歳未満	87.0 (20/23)	0 (0/16)	77.7 [63.6, 86.7]	69.6 (16/23)	0 (0/16)	67.8 [49.1, 79.7]
十四十	45 歳以上	83.8 (31/37)	0 (0/19)	77.8 [65.4, 87.6]	70.3 (26/37)	0 (0/19)	64.3 [48.6, 78.0]
性	男性	78.9 (15/19)	0 (0/11)	73.2 [54.8, 88.3]	63.2 (12/19)	0 (0/11)	51.6 [29.5, 69.3]
132	女性	87.8 (36/41)	0 (0/24)	85.5 [75.4, 94.5]	73.2 (30/41)	0 (0/24)	69.0 [56.0, 80.2]
診断からの	5 年未満	83.3 (15/18)	0 (0/11)	72.4 [50.6, 81.7]	66.7 (12/18)	0 (0/11)	59.8 [31.3, 74.5]
期間	5 年以上	85.7 (36/42)	0 (0/24)	80.4 [69.7, 88.1]	71.4 (30/42)	0 (0/24)	68.7 [55.9, 79.6]
ベースライン	9 g/dL 未満	77.4 (24/31)	0 (0/18)	72.2 [57.7, 84.4]	48.4 (15/31)	0 (0/18)	44.6 [27.5, 61.0]
の Hb 値	9 g/dL 以上	93.1 (27/29)	0 (0/17)	85.5 [75.5, 89.7]	93.1 (27/29)	0 (0/17)	85.4 [75.1, 89.7]
MAVE の	あり	100 (12/12)	0 (0/10)	91.6 [88.9, 91.7]	83.3 (10/12)	0 (0/10)	60.9 [26.7, 78.7]
既往	なし	81.3 (39/48)	0 (0/25)	79.4 [68.1, 89.3]	66.7 (32/48)	0 (0/25)	64.6 [52.4, 75.6]
前治療	エクリズマブ	86.8 (33/38)	0 (0/23)	80.6 [69.5, 88.9]	71.1 (27/38)	0 (0/23)	65.3 [50.8, 77.2]
刊行数	ラブリズマブ	81.8 (18/22)	0 (0/12)	76.7 [57.3, 84.8]	68.2 (15/22)	0 (0/12)	66.3 [42.4, 78.9]
6 カ月以内の	あり	81.8 (27/33)	0 (0/21)	75.6 [62.4, 86.1]	57.6 (19/33)	0 (0/21)	53.6 [37.5, 68.4]
輸血歴	なし	88.9 (24/27)	0 (0/14)	83.4 [67.6, 88.2]	85.2 (23/27)	0 (0/14)	81.3 [64.5, 87.1]
6カ月以内の	2 回未満	83.8 (31/37)	0 (0/21)	77.7 [65.4, 87.5]	75.7 (28/37)	0 (0/21)	71.4 [57.7, 82.9]
輸血回数	2 回以上	87.0 (20/23)	0 (0/14)	75.5 [60.1, 85.7]	60.9 (14/23)	0 (0/14)	54.4 [33.5, 70.9]
ベースライン	ULN の 1.5 倍 以下	83.9 (47/56)	0 (0/32)	82.3 [72.3, 90.9]	69.6 (39/56)	0 (0/32)	68.6 [56.6, 79.9]
の LDH	ULN の 1.5 倍 超	100 (4/4)	0 (0/3)	77.5 [66.6, 77.5]	75.0 (3/4)	0 (0/3)	57.5 [25.0, 77.5]
補体 C5 阻害剤	12 カ月未満	81.8 (9/11)	0 (0/6)	57.1 [-7.8, 76.2]	54.5 (6/11)	0 (0/6)	41.4 [-19, 66.5]
の投与期間	12 カ月以上	85.7 (42/49)	0 (0/29)	80.0 [70.1, 88.2]	73.5 (36/49)	0 (0/29)	69.2 [57.6, 79.7]

奏効例の割合% (奏効例数/評価例数)

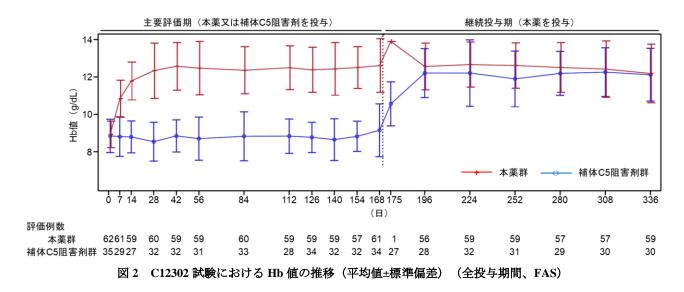
機構は、一部の部分集団では症例数が限られるものの、患者背景の違いによらず、本薬群は補体 C5 阻害剤群に比べて奏効例の割合が高い傾向が同様に示されていることから、検討したいずれの患者背景についても、その値や変動が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

#### 7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。

a) 投与群を独立変数とし、前治療の補体 C5 阻害剤の種類、無作為化前 6 カ月の輸血歴の有無、性、年齢 (45 歳以上/未満)、ベースラインの Hb 値 (9 g/dL 以上/未満) を共変量とする Firth 補正を用いた共通の切片を持つロジスティック回帰モデルにより各被験者の予測奏効確率を算出し、群ごとに平均をとったものの差が調整群間差とされた。95%CI は bootstrap 法を用いて算出された。

C12302 試験における Day 336 (48 週)までの Hb 値 (平均値)の推移は図2のとおりであり、本薬群において主要評価期に認められた Hb 値の増加は Day 336まで維持された。補体 C5 阻害剤群から本薬へ切り替えた集団においては、本薬への切替え後、Day 175には Hb 値が増加する傾向が認められ、Day 196以降は継続投与期を通して Hb 値が維持された。日本人集団においても、全体集団と概ね同様の結果であった。以上より、本薬の持続的な有効性が示され、日本人集団においても本薬の持続的な有効性が期待できると考える。



機構は、C12302 試験の 48 週までの結果から、補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH 患者への本薬の長期投与時においても有効性が維持されることが期待でき、日本人集団においても全体集団と一貫した成績が得られていたことから、C12302 試験で示された本薬の持続的な有効性は日本人の補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH 患者においても期待できると考える。

# 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1~7.R.2.3の検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、本薬の臨床試験の中では、補体 C5 阻害剤(エクリズマブ及びラブリズマブ)と比較して大きな問題は認められていないが、本薬では、莢膜形成細菌である髄膜炎菌や、肺炎球菌及びインフルエンザ菌の感染に留意する必要があることから、ワクチン接種等の適切な対策を行う必要があると考える。また、脂質異常症のリスクについても注意すべきと考える。日本人集団については、症例数が限られており、結果の解釈に限界があるものの、日本人特有の安全性上の懸念は認められていないと判断する。

以上より機構は、本薬は補体 C5 阻害剤と同様に、PNH の診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関により、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断、治療に精通した医師とも連携して使用されるのであれば、本薬の安全性は管理可能と考える。しかしながら、上述のように、臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、全体集団と日本人集団における本薬の安全性の類似性に関する検討には限界があり、主に全体集団の安全性情報を基に導いた日本人 PNH 患者における本薬のリスクベネフィットバランスには多くの推定を含むため、安全性について、製造販売後調査等で情報収集し(7.R.5 参照)、それらの当該リスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要があると考える。

## 7.R.2.1 補体 C5 阻害剤と比較した本薬の安全性について

申請者は、補体 C5 阻害剤(エクリズマブ及びラブリズマブ)と比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

C12302 試験の主要評価期における有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、有害事象の発現割合は本薬群と補体 C5 阻害剤群で同程度であった。補体 C5 阻害剤群と比較して本薬群に多く認められた有害事象は頭痛及び浮動性めまいであったが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。副作用については、補体 C5 阻害剤群と比較して本薬群で発現割合が高かったものの、重篤な副作用は本薬群の 1 例(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)のみであり、当該症例ではシクロスポリン及びエルトロンボパグも投与されていたことから、これらの薬剤の関与も推察される。日本人集団では、有害事象は、本薬群で頭痛、上咽頭炎、基底細胞癌、C-反応性蛋白増加、結膜出血、抑うつ症状、脂質異常症、湿疹、血尿、頻尿、処置による嘔吐、発熱及びアレルギー性鼻炎各 1 例(重複あり)、補体 C5 阻害剤群で胆嚢炎、鼻へルペス及び口腔へルペス各 1 例(重複あり)が認められたものの、副作用は認められなかった。以上より、補体 C5 阻害剤と比較して本薬で安全性上問題となるような傾向は認められていないと考える。

表 46 C12302 試験における有害事象の概要(主要評価期、SAF)

表 46	C12302 試験におけ	る 月音争家の	(土安評価期、SAF)	)		
	全体		日本人集団			
	本薬群	補体 C5 阻害剤群	本薬群	補体 C5 阻害剤群		
	(62 例)	(35 例)	(6 例)	(3 例)		
有害事象	82.3 (51)	80.0 (28)	100.0 (6)	66.7 (2)		
副作用	25.8 (16)	8.6 (3)	0	0		
死亡	0	0	0	0		
重篤な有害事象	9.7 (6)	14.3 (5)	16.7 (1)	0		
重篤な副作用	1.6 (1)	0	0	0		
治験薬の投与中止に至っ	0	0	0	0		
た有害事象		_	U	U		
全体集団のいずれかの群で	₹5%以上に認められた	上有害事象				
頭痛	16.1 (10)	2.9 (1)	16.7 (1)	0		
下痢	14.5 (9)	5.7 (2)	0	0		
上咽頭炎	11.3 (7)	5.7 (2)	16.7 (1)	0		
悪心	9.7 (6)	2.9 (1)	0	0		
COVID-19	8.1 (5)	25.7 (9)	0	0		
関節痛	8.1 (5)	2.9 (1)	0	0		
尿路感染	8.1 (5)	2.9 (1)	0	0		
血中 LDH 増加	6.5 (4)	8.6 (3)	0	0		
腹痛	6.5 (4)	2.9 (1)	0	0		
浮動性めまい	6.5 (4)	0	0	0		
背部痛	4.8 (3)	5.7 (2)	0	0		
ブレイクスルー溶血	3.2 (2)	17.1 (6)	0	0		
発熱	3.2 (2)	8.6 (3)	16.7 (1)	0		
上気道感染	3.2 (2)	8.6 (3)	0	0		
副鼻腔炎	3.2 (2)	8.6 (3)	0	0		
血管外溶血	0	5.7 (2)	0	0		
全体集団のいずれかの群で2例以上に認められた副作用						
頭痛	6.5 (4)	2.9 (1)	0	0		
関節痛	4.8 (3)	0	0	0		
悪心	4.8 (3)	2.9 (1)	0	0		
下痢	3.2 (2)	0	0	0		
ほてり	3.2 (2)	0	0	0		
血小板減少症	3.2 (2)	0	0	0		
1. IDD 4.7. 05.1 79.78.4				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		

MedDRA/J ver.25.1、発現割合% (例数)

機構は、C12302 試験の主要評価期における有害事象及び副作用の発現状況、並びに申請者の説明を踏まえると、補体 C5 阻害剤と比較して本薬で安全性上問題となるような傾向は認められていないと判断

した。また、日本人集団については、症例数が非常に限られており、結果の解釈に限界はあるものの、 全体集団と比較してリスクが高くなる傾向は認められていないと考える。

# 7.R.2.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

本薬の長期投与時の安全性を検討するにあたり、C12302 試験と C12301 試験から検討可能な症例数は限られることから、両試験の最終解析までのデータに加えて、PNH 患者を対象とした他の臨床試験 (X2201 試験、X2204 試験及び LFG316X2201 試験 <sup>13)</sup> の最終解析までのデータ、並びに C12001B 試験 <sup>14)</sup> の 20 年 月 日カットオフのデータ)の本薬 200 mg BID 投与時のデータも併合 (PNH 併合解析) して検討した。PNH 併合解析には、本薬 200 mg BID が投与された 171 例が含まれ、長期併合 SAF とされた。PNH 併合解析における、時期別の有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い単位期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 47 PNH 併合解析における時期別の有害事象の概要(長期併合 SAF)

				, , - , - , -				, , ,		
	0~3 カ月	3~6 カ月	6~9 カ月	9~12 カ月	12~15 カ月	15~18 カ月	18~21 カ月	21~24 カ月	24 カ月~	全期間
	(171 例)	(171 例)	(168 例)	(160例)	(125 例)	(74 例)	(45 例)	(29 例)	(18 例)	(171例)
有害事象	69.0 (118)	53.2 (91)	44.6 (75)	50.6 (81)	36.8 (46)	20.3 (15)	26.7 (12)	17.2 (5)	61.1 (11)	94.2 (161)
副作用	19.3 (33)	8.2 (14)	5.4 (9)	4.4 (7)	3.2 (4)	2.7 (2)	4.4 (2)	3.4 (1)	11.1 (2)	28.7 (49)
重篤な 有害事象	4.7 (8)	4.7 (8)	3.0 (5)	6.3 (10)	3.2 (4)	2.7 (2)	4.4 (2)	3.4 (1)	16.7 (3)	22.2 (38)
投与中止に 至った	0.6 (1)	0	0	0.6 (1)	0	0	0	0	0	1.2 (2)
有害事象	0.0 (1)		9	0.0 (1)	3	3		J	3	1.2 (2)

発現割合% (例数)

機構は、PNH 併合解析における本薬の時期別の有害事象の発現状況を踏まえると、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が発現し易くなる可能性は低く、時間経過に伴い本薬の安全性が大きく変わることはないと考える。

#### 7.R.2.3 注目すべき有害事象

申請者は、本薬の作用機序、補体阻害剤の既知の安全性プロファイル並びに本薬で得られている非臨 床及び臨床データから懸念される注目すべき有害事象として、莢膜形成細菌感染症、溶血、血栓症、血 小板数減少、脂質異常症、過敏症、甲状腺及び精巣への影響について、以下のように説明している。

#### 7.R.2.3.1 莢膜形成細菌感染症

申請者は、莢膜形成細菌感染症について、以下のように説明した。

補体系は、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌の生体内からの排除に重要である。髄膜炎菌は、抗体又は補体に認識され補体系が活性化してその膜上で MAC を形成することで殺菌され(Front Immunol 2021; 12: 747594)、肺炎球菌は抗体依存性細胞貪食により殺菌され、補体系の活性化により誘導される C3b オプソニン化によりこの殺菌作用が増強される(Front Immunol 2021; 12: 732146)。インフルエンザ菌の殺菌に、MAC 形成と C3b オプソニン化のいずれの寄与が大きいのかは明らかになっていないものの、本薬は AP の上流を阻害し、MAC 形成及び C3b オプソニン化の両方を抑制することから、本薬を投与する際には、これらの菌を含む莢膜形成細菌による感染リスクがある。そこで、C12302 試験及び C12301 試験では、髄膜炎菌ワクチン未接種の場合又は追加接種が必要な場合は治験薬初回投与の 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。肺炎球菌及びインフルエン

ザ菌に対するワクチンについては、未接種の場合、実施国又は地域で使用可能であれば<sup>54)</sup>、治験薬初回 投与の2週間前までに接種することとした。また、各ワクチン接種から2週間以内に本薬の投与を開始 する必要がある場合は、抗菌剤を予防投与することとした。

C12302 試験の主要評価期において、莢膜形成細菌感染症55) は、本薬群の 1.6% (1/62 例、ヘモフィル ス性気管支炎)のみに認められたが、副作用とは判断されず、事象は非重篤で本薬の投与は継続され、 転帰は回復であった。

PNH 併合解析においては、莢膜形成細菌感染症は 8.2% (14/171 例) に認められ、内訳は細菌性肺炎 3 例、中耳炎、蜂巣炎及び大腸菌性膀胱炎各 2 例、ヘモフィルス性気管支炎、シュードモナス性尿路感染、 ブドウ球菌皮膚感染、よう、丹毒及びせつ各1例(重複あり)であった。重篤な有害事象は、2.9%(5/171 例、細菌性肺炎及び蜂巣炎各2例、シュードモナス性尿路感染1例)に認められたが、いずれも副作用 とは判断されず、転帰はいずれも回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかっ

また、日本人集団において、莢膜形成細菌感染症は、PNH 併合解析で 6.7%(1/15 例、蜂巣炎) に認め られたが、副作用とは判断されず、転帰は回復であった。

以上より、本薬の莢膜形成細菌感染症リスクについて、臨床試験においては臨床的に問題となる傾向 はなく、適切な対策を講じることで管理可能と考える。したがって、莢膜形成細菌感染症のリスクを軽 減するために、原則として、本薬投与2週間前までに髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対す るワクチンを接種すること、感染症が疑われた場合には直ちに適切な処置を行うことを添付文書で注意 喚起する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、莢膜形成細菌感染症の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められてい ないものの、本薬の作用機序を踏まえると、本薬投与時には莢膜形成細菌感染に十分注意し、適切な対 応をとる必要がある。したがって、本薬は、PNHの診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十 分に管理できる医師・医療機関のもとで使用される必要があり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、 死亡に至るおそれもあるため、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師と連携して使用されること が適切である。その一環として、本薬投与開始前に髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及びインフル エンザ菌に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合はワクチンを接種する よう、添付文書や医療従事者向け及び患者向け資材等において注意喚起を徹底する必要がある。

#### 7.R.2.3.2 溶血

申請者は、溶血について、以下のように説明した。

<sup>54)</sup> 日本では、試験実施時の各ワクチンの添付文書に基づき、肺炎球菌ワクチンは接種することとし、インフルエンザ菌ワクチンは接種 を必須としなかった。 <sup>55)</sup> MedDRA/J HLT で「バチルス感染」、「ヘモフィルス感染」、「クレブシエラ感染」、「ナイセリア感染」、「シュードモナス感染」、 「サルモネラ感染」、「ブドウ球菌感染」、「レンサ球菌感染」若しくは「大腸菌感染」、又は MedDRA/J PT で「肛門淋菌感染」、

<sup>「</sup>バチルス検査陽性」、「喉頭蓋膿瘍」、「ヘモフィルス検査陽性」、「クレブシエラ検査陽性」、「ナイセリア検査陽性」、「中耳 炎」、「細菌性肺炎」、「シュードモナス検査陽性」、「サルモネラ検査陽性」、「ブドウ球菌検査陽性」、「レンサ桿菌検査陽性」、 「レンサ球菌検査陽性」、「細菌性扁桃炎」、「蜂巣炎」、「よう」、「急性中耳炎」、「播種性淋菌感染」若しくは「創傷蜂巣炎」

C12302 試験の主要評価期及び C12301 試験の主要評価期における広義の溶血<sup>56)</sup> の発現状況は表 48 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、狭義の溶血<sup>57)</sup> に該当する事象は、C12302 試験の主要評価期の本薬群では認められず、補体 C5 阻害剤群では 5.7%(2/35 例、ブレイクスルー溶血及び血管外溶血)に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象には狭義の溶血に該当する事象はなかった。C12301 試験の主要評価期では、重篤な有害事象の中に狭義の溶血に該当する事象はなかった。

表 48 C12302 試験及び C12301 試験における溶血の発現状況 (主要評価期、SAF)

A 40 CIBSUS PROCESSO C	TERRITOR PROPERTY OF		T-> 11 M/9/1 0:11 /
	C1230	2 試験	C12301 試験
	(主要語	平価期)	(主要評価期)
	本薬群	補体 C5 阻害剤群	本薬
	(62 例)	(35 例)	(40 例)
溶血(広義)	16.1 (10)	28.6 (10)	2.5 (1)
血中 LDH 増加	6.5 (4)	8.6 (3)	0
ブレイクスルー溶血	3.2 (2)	17.1 (6)	0
血中クレアチニン増加	1.6 (1)	0	2.5 (1)
ヘモグロビン尿	1.6 (1)	0	0
黄疸眼	1.6 (1)	0	0
血管外溶血	0	5.7 (2)	0
黄疸	0	2.9 (1)	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合% (例数)

C12302 試験の全投与期間において、広義の溶血は本薬継続集団で 21.0%(13/62 例)、本薬投与集団で 15.6%(15/96 例)に認められた。いずれかの集団で 2 例以上に発現した溶血関連の有害事象は、ブレイクスルー溶血(本薬継続集団 6 例、本薬投与集団 7 例、以下同順)、血中 LDH 増加(6 例、6 例)及び黄疸(1 例、2 例)であった。狭義の溶血に該当する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、日本人集団において溶血の有害事象は認められなかった。C12301 試験の全投与期間においては、広義の溶血は 7.5%(3/40 例:ブレイクスルー溶血 2 例、血中クレアチニン増加 1 例)に認められ、そのうち重篤な有害事象は 1 例(ブレイクスルー溶血)のみであったが、副作用とは判断されず、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った溶血は認められなかった。

本薬の投与中止に伴う溶血の有害事象について、C12302 試験の主要評価期における中止例は本薬群の1例(妊娠による治験中止)のみであり、当該症例では本薬から補体 C5 阻害剤に切り替えられたが、本薬投与中止後に広義の溶血は認められなかった。C12302 試験の継続投与期において、試験期間中又は試験終了時に本薬の投与を中止した 2 例について、いずれも本薬から補体 C5 阻害剤に切り替えられたが、そのうち 1 例に、本薬投与中止後の溶血の有害事象が認められた。当該症例では、C12302 試験を完了後に継続投与試験(C12001B 試験)に移行せず、補体 C5 阻害剤に切り替えられたものの、Hb 値が低下し、赤血球輸血を要した。C12301 試験において、本薬の投与を中止した被験者はいなかった。

以上より、本薬投与中の溶血については、補体 C5 阻害剤群と比較して本薬群で発現割合が低かったことから、安全性上の問題はないと考える。本薬投与中止後の溶血については、投与中止例数が限られており、評価には限界があるものの、1 例で本薬の投与中止後に溶血が認められており、他の補体阻害剤においても潜在的なリスクとされていることを踏まえると、本薬においても投与中止後に溶血が生じるリスクがあると考える。したがって、投与中止後の溶血の徴候及び症状に注意するよう添付文書で注意喚起する。なお、本薬 200 mg BID を反復経口投与したときの t<sub>1/2</sub> (平均値±標準偏差) は 25±11 時間

<sup>&</sup>lt;sup>56)</sup> MedDRA/J HLT で「溶血 NEC」又は MedDRA/J PT で「血中クレアチニン増加」、「血中 LDH 増加」、「Hb 減少」若しくは「溶血性 貧血」に該当する事象

<sup>&</sup>lt;sup>57)</sup> MedDRA/JPT で「ブレイクスルー溶血」、「溶血」、「血管外溶血」、「血管内溶血」、「Hb 血症」、「新生児溶血」、「無胆汁色素尿性黄疸」に該当する事象

(6.2.2 参照)であり、大部分の患者で本薬の最終投与から約2週間後には本薬が消失すると考えられることから、本薬投与中止後2週間は溶血の徴候及び症状に注意する必要があると考える。

機構は、C12302 試験の主要評価期において、本薬群での溶血の発現割合は補体 C5 阻害剤群と比べて低く、本薬投与中の溶血リスクは補体 C5 阻害剤を上回らないと考える。本薬投与中止後の溶血リスクについては、補体 C5 阻害剤と同様に本薬により重篤な溶血が生じる可能性があることから、本薬の消失時期を考慮して、添付文書において本薬投与中止後 2 週間は溶血の徴候及び症状に注意するよう注意喚起するとの申請者の対応は妥当であると考える。

# 7.R.2.3.3 血栓症

申請者は、血栓症について、以下のように説明している。

血栓症に関連する有害事象<sup>58)</sup> について、C12302 試験の主要評価期では本薬群の 1.6%(1/62 例:一過性脳虚血発作及び不全片麻痺)に認められたが、補体 C5 阻害剤群では認められず、全投与期間では本薬継続集団の 3.2%(2/62 例:一過性脳虚血発作 2 例、不全片麻痺 1 例、重複あり)、本薬投与集団の 3.1%(3/96 例:一過性脳虚血発作 2 例、不全片麻痺及び門脈血栓症各 1 例、重複あり)に認められた。重篤な有害事象は、主要評価期では本薬群の 1.6%(1/62 例:一過性脳虚血発作)、全投与期間では本薬継続集団の 1.6%(1/62 例:一過性脳虚血発作)、本薬投与集団の 2.1%(2/96 例:一過性脳虚血発作及び門脈血栓症各 1 例)に認められたが、いずれも副作用とは判断されず、転帰はいずれも回復であった。投与期間を通して、治験薬の投与中止に至った事象は認めなかった。日本人集団においては、血栓症に関連する有害事象は認められなかった。また、C12301 試験においては、投与期間を通して血栓症に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、本薬投与時の血栓症について、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、C12302 試験及び C12301 試験における血栓症に関連する有害事象の発現状況及び申請者の説明を踏まえると、本薬投与により血栓症のリスクが高まる可能性は低いと考えられるため、血栓症について注意喚起しないとする申請者の方針は妥当と考える。

#### 7.R.2.3.4 血小板数減少

申請者は、血小板数減少について、以下のように説明した。

血小板数減少の有害事象<sup>59)</sup> について、C12302 試験の主要評価期では本薬群の 6.5%(4/62 例:血小板減少症 3 例、血小板数減少 1 例)に認められたが、補体 C5 阻害剤群では認められず、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。全投与期間では、本薬継続集団の 6.5%(4/62 例:血小板減少症 3 例、血小板数減少 1 例)、本薬投与集団の 9.4%(9/96 例:血小板減少症 5 例、血小板数減少 4 例)に認められた。重篤な有害事象は本薬投与集団の 1 例(血小板数減少)に認められ、副作用と判断され、転帰は未回復であったが、当該症例ではベースラインで CTCAE Grade 2 の血小板数減少が認められており、原疾患等が影響した可能性がある。投与期間を通して、治験薬の投与中止に至った事象は認めなかった。日本人集団においては、血小板数減少の有害事象は認められなかった。また、C12301 試験においては、投与期間を通して、血小板数減少の有害事象は認められなかった。

<sup>&</sup>lt;sup>58)</sup> MedDRA/J SMQ で「塞栓および血栓(広域)」又は PT で「狭心症」に該当する事象

<sup>&</sup>lt;sup>59)</sup> MedDRA/J PT で「血小板数減少」又は「血小板減少症」に該当する事象

以上より、本薬投与時の血小板数減少については、重大な懸念は認められていないと考える。なお、 臨床試験において、本薬投与時に血小板数減少が認められたことについては、添付文書の「その他の副 作用」に記載し注意喚起する。

機構は、C12302 試験の主要評価期において、本薬群での血小板数減少の有害事象の発現割合は補体 C5 阻害剤群と比べて高いものの、重篤な副作用はベースラインで血小板減少が認められた 1 例のみであることを踏まえると、本薬の有用性を損なうほどではないと考えられることから、血小板数減少の発現状況を添付文書の「その他の副作用」に記載して注意喚起するとの申請者の説明は妥当と考える。

# 7.R.2.3.5 脂質異常症

申請者は、脂質異常症について、以下のように説明した。

脂質異常症について、C12302 試験及び C12301 試験における脂質パラメータ (総コレステロール 値、LDL コレステロール値及びトリグリセリド値)の推移は表 49 のとおりであり、C12302 試験の補体 C5 阻害剤群ではベースラインからほぼ変化しなかったのに対し、本薬投与例ではベースラインと比べて Week 24 又は Week 48 で増加する傾向が認められた。治験薬投与後に脂質パラメータが基準値上限<sup>60)</sup>を 超えた被験者の割合は表 50 のとおりであり、C12302 試験の主要評価期では補体 C5 阻害剤群と比較し て本薬群で高い傾向が認められ、C12302 試験及び C12301 試験の全投与期間でも本薬投与後に高い傾向 が認められた。また、総コレステロール値及びトリグリセリド値について、CTCAEで Grade 2を示した 被験者は、ベースラインではいずれの試験でも認められず、治験薬投与後も C12302 試験の補体 C5 阻害 剤群では認められなかったが、本薬投与例では治験薬投与後にコレステロール値で1例(C12302試験)、 トリグリセリド値で 5 例 (C12302 試験 4 例、C12301 試験 1 例) 認められた。いずれの試験においても、 総コレステロール値及びトリグリセリド値が CTCAE で Grade 3 以上を示した被験者はいなかった。LDL コレステロール値について、160 mg/dL 超の被験者は、ベースラインでは C12302 試験の本薬群で 1 例に 認められたのみであったが、本薬投与例では治験薬投与後に 16 例(C12302 試験 14 例、C12301 試験 2 例)に認められ、うち6例(いずれも C12302 試験)では LDL コレステロール値が 190 mg/dL 超であっ た。LDL コレステロール値が 160 mg/dL 超の被験者は、補体 C5 阻害剤群ではベースライン及び治験薬 投与後のいずれも認められなかった。

<sup>60)</sup>総コレステロール値:200 mg/dL、LDL コレステロール値:130 mg/dL、トリグリセリド値:149 mg/dL

表 49 脂質パラメータの推移(SAF 及び長期 SAF)

次 5 加英 7 7 7 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1						
			C12301 試験			
	主要請	平価期	全投与期間	全投与期間		
	本薬群	補体 C5 阻害剤群	本薬投与集団	本薬群		
	(62 例)	(35 例)	(96 例)	(40 例)		
総コレステロール値	(mg/dL)					
ベースライン	157.8±31.18 (62)	137.2±35.06 (35)	151.5±32.61 (96)	163.1±33.84 (40)		
Week 24	195.4±39.54 (60)	139.1±32.81 (34)	188.5±43.57 (92)	179.9±28.15 (40)		
Week 48			192.5±38.77 (59)	173.5±33.25 (39)		
LDL コレステロール	値(mg/dL)					
ベースライン	80.8±23.96 (61)	66.9±29.20 (35)	76.1±26.13 (95)	85.9±30.73 (40)		
Week 24	113.4±36.76 (59)	67.6±29.13 (33)	108.9±39.83 (90)	105.0±26.86 (39)		
Week 48			110.0±33.64 (58)	98.9±27.07 (38)		
トリグリセリド値(mg/dL)						
ベースライン	104.6±43.44 (61)	99.1±38.40 (35)	102.8±42.43 (95)	96.2±40.34 (40)		
Week 24	122.5±64.71 (59)	100.3±37.74 (33)	120.0±58.67 (90)	112.5±48.36 (39)		
Week 48			121.3±65.60 (58)	118.0±72.77 (38)		

平均值±標準偏差(評価例数)

表 50 脂質パラメータが基準値上限を超えた被験者の割合(SAF 及び長期 SAF)

			C12301 試験			
	主要	評価期	全投与期間	全投与期間		
	本薬群	補体 C5 阻害剤群	本薬投与集団	本薬群		
	(62 例)	(35 例)	(96 例)	(40 例)		
総コレステロール値						
ベースライン	12.9 (8/62)	5.7 (2/35)	10.4 (10/96)	15.0 (6/40)		
治験薬投与後 a)	48.4 (30/62)	11.4 (4/35)	49.0 (47/96)	40.0 (16/40)		
LDL コレステロール	値					
ベースライン	1.6 (1/61)	5.7 (2/35)	3.2 (3/95)	10.0 (4/40)		
治験薬投与後 a)	32.8 (20/61)	8.6 (3/35)	33.7 (32/95)	35.0 (14/40)		
トリグリセリド値						
ベースライン	14.8 (9/61)	14.3 (5/35)	12.6 (12/95)	7.5 (3/40)		
治験薬投与後 a)	32.8 (20/61)	20.0 (7/35)	34.7 (33/95)	42.5 (17/40)		

割合%(該当例数/評価例数)

脂質異常症関連の有害事象<sup>61)</sup> について、C12302 試験の主要評価期では本薬群にのみ 3.2%(2/62 例:血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加及び高コレステロール血症各 1 例、重複あり)に、C12302 試験の全投与期間の本薬投与集団では 3.1%(3/96 例:血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加及び高コレステロール血症、高トリグリセリド血症各 1 例、重複あり)に認められた。それらのうち副作用は 1 例に 2 件(血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加)認められ、本薬の投与は継続されたが、当該症例は治験薬投与開始の約 1 年前から高脂血症を合併しており、血中コレステロール増加は未回復、低比重リポ蛋白増加は回復であった。C12302 試験において、脂質異常症関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、C12301 試験の全投与期間においては、脂質異常症関連の有害事象は 7.5%(3/40 例:高脂血症 2 例、血中トリグリセリド増加 1 例)に認められ、このうち 1 例(血中トリグリセリド増加)は副作用と判断されたが、本薬の投与は継続され、転帰は軽快であった。C12301 試験において、脂質異常症関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

C12302 試験の主要評価期において、本薬群で脂質パラメータの増加が認められたものの、Week 24 及び Week 48 における平均値はいずれも基準値の範囲内であり、脂質異常症に関連する有害事象はほとんど認められなかった。また、貧血患者において総コレステロール値と Hb 値に正の相関が認められた報

a) 治験薬投与後の最悪値に基づく

<sup>61)</sup> MedDRA/JPT で「血中コレステロール増加」、「血中トリグリセリド増加」、「高コレステロール血症」、「高脂血症」、「高トリグリセリド血症」、「中間比重リポ蛋白増加」、「脂質増加」、「リポ蛋白(a)増加」、「低比重リポ蛋白増加」、「非高比重リポ蛋白コレステロール増加」、「総コレステロール/HDL 比増加」又は「超低比重リポ蛋白増加」に該当する事象

告があり(Am J Med Sci 2007; 334: 331-3)、C12302 試験の本薬投与例でも総コレステロール値及び LDL コレステロール値の増加量と Hb 値の増加量に正の相関が認められたこと $^{62)}$  を踏まえて、本薬投与による Hb 値の増加及び貧血の回復により、総コレステロール値及び LDL コレステロール値が増加した可能性があると考える。ただし、総コレステロール値及び LDL コレステロール値の増加には注意すべきと考えることから、本薬投与により総コレステロール値及び LDL コレステロール値が増加する可能性がある旨を添付文書で情報提供する。トリグリセリド値関連の有害事象 $^{63)}$  は C12302 試験では 1 例、C12301試験では 3 例に認められたものの、いずれも軽度であったことから、トリグリセリド値の増加に関する添付文書での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

C12302 試験及び C12301 試験で認められた脂質パラメータの増加について、平均値は基準値の範囲内であるものの、基準値上限を超えた被験者の割合は本薬群で高い傾向が認められ、特に LDL コレステロール値については、190 mg/dL 超を示した被験者も認められていることを踏まえると、本薬投与により高 LDL コレステロール血症等の脂質異常症が発現するリスクが上昇する懸念がある。したがって、本薬投与中は定期的に血液検査を実施するよう添付文書で注意喚起することが適切である。

## 7.R.2.3.6 過敏症

申請者は、過敏症について、以下のように説明した。

過敏症について、有害事象のうち MedDRA/J SMQ で「過敏症(狭域)」に該当する事象は、C12302 試 験の主要評価期では、本薬群の 8.1%(5/62 例:紅斑性皮疹 2 例、ざ瘡様皮膚炎、斑状皮疹、アレルギー 性鼻炎、湿疹及び顔面腫脹各1例、重複あり)、補体C5阻害剤群の2.9%(1/35例:薬物過敏症)に認 められた。C12302 試験の全投与期間では、本薬継続集団の11.3%(7/62 例:紅斑性皮疹 2 例、ざ瘡様皮 膚炎、斑状皮疹、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、発疹、湿疹及び顔面腫脹各1例、重複あり)、 本薬投与集団の8.3%(8/96例:紅斑性皮疹2例、ざ瘡様皮膚炎、斑状皮疹、アレルギー性皮膚炎、アレ ルギー性鼻炎、発疹、湿疹、顔面腫脹及び注入に伴う反応各1例、重複あり)に認められた。それらの うち副作用は C12302 試験の主要評価期における 1 例に 3 件(紅斑性皮疹、ざ瘡様皮膚炎及び斑状皮疹) 認められ、ざ瘡様皮膚炎は未回復であったが、その他はいずれも回復した。C12302 試験の継続投与期で 新たに認められた副作用はなかった。C12302 試験の主要評価期及び継続投与期において、重篤な有害事 象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。C12302 試験の日本人集団においては、 「過敏症(狭域)」に該当する有害事象は、主要評価期の本薬群で2例(湿疹及びアレルギー性鼻炎各 1例)に認められたが、いずれも非重篤であり、副作用とは判断されなかった。C12302試験の日本人集 団の継続投与期で新たに認められた有害事象はなかった。また、C12301 試験の全投与期間においては、 「過敏症(狭域)」に該当する有害事象は10.0%(4/40例:アレルギー性皮膚炎2例、発疹、多形紅斑、 斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹各1例、重複あり)に認められたが、副作用、重篤な有害事象及び治験薬の 投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬投与時の過敏症について、特段の注意喚起は不要と考える。

62) C12302 試験の主要評価期に規定された来院のすべての時点について、Hb 値のベースラインからの変化量と総コレステロール値及び LDL コレステロール値のベースラインからの変化量との相関をそれぞれ検討した結果、本薬群及び補体 C5 阻害剤群を統合した全体について、総コレステロール値の変化量と Hb 値の変化量との相関係数は 0.61、LDL コレステロール値の変化量と Hb 値の変化量と の相関係数は 0.59 であった。

<sup>&</sup>lt;sup>63)</sup> MedDRA/J PT で「血中トリグリセリド増加」、「高脂血症」、「高トリグリセリド血症」又は「脂質増加」に該当する事象

機構は、臨床試験において、本薬投与時に過敏症が認められているものの、1 例を除き副作用とは判断されず、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかったことを踏まえると、現時点で添付文書において過敏症に関する特段の注意喚起は必要ないとする申請者の説明は妥当と考える。

## 7.R.2.3.7 甲状腺への影響

申請者は、甲状腺への影響について、以下のように説明した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験(5.2 参照)において、甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められ、甲状腺重量増加及びホルモン濃度に軽微かつ一過性の変化が認められたことから、甲状腺への影響を検討した。C12302 試験の主要評価期において発現した有害事象のうち、MedDRA/J SMQ で「甲状腺機能低下症(広域)」に該当する事象は本薬群の1例(甲状腺機能低下症)のみに認められたが、副作用とは判断されず、治験薬の投与は継続された(転帰は未回復)。日本人集団においては、「甲状腺機能低下症(広域)」に該当する有害事象は認められなかった。また、C12301 試験の主要評価期において発現した有害事象のうち、「甲状腺機能低下症(広域)」に該当する事象は1例(リバーストリョードチロニン増加)のみに認められ、副作用と判断されたものの、治験薬の投与は継続された(転帰は回復)。C12302 試験及び C12301 試験の継続投与期で新たに認められた「甲状腺機能低下症(広域)」に該当する有害事象はなく、いずれの試験でも重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、現時点で本薬投与による甲状腺への影響について、添付文書において注意喚起は必要ないと考える。

機構は、臨床試験において発現した有害事象のうち、「甲状腺機能低下症(広域)」に該当する事象は2例のみに認められ、うち1例では副作用と判断されたものの、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったことを踏まえると、現時点で添付文書において甲状腺への影響に関する注意喚起は必要ないとする申請者の説明は妥当と考える。

## 7.R.2.3.8 精巣への影響

申請者は、精巣への影響について、以下のように説明した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験(5.2 参照)において、精巣毒性(精細管変性及び精巣上体管内の細胞残屑)が認められたことから、精巣への影響を検討した。精細管変性関連の有害事象<sup>64)</sup>について、C12302 試験では認められなかったが、C12301 試験の主要評価期において、1 例に血中卵胞刺激ホルモン増加及びジヒドロテストステロン減少が認められた。いずれの有害事象も副作用と判断されたが、

<sup>&</sup>lt;sup>64)</sup> 男性被験者に認められた MedDRA/J PT で以下に該当する事象

無精液症、精子無力症、無精子症、血中卵胞刺激ホルモン異常、血中卵胞刺激ホルモン減少、血中明胞刺激ホルモン増加、血中黄体形成ホルモン関加、血中黄体形成ホルモン減少、血中黄体形成ホルモン減少、血中黄体形成ホルモン減少、血中黄体形成ホルモン減少、血中黄体形成ホルモン増加、血中テストステロン関常、血中テストステロン減少、血中遊離テストステロン関加、血中テストステロン増加、ジヒドロテストステロン減少、ジヒドロテストステロン増加、卵胞刺激ホルモン欠損症、ゴナドトロピン欠乏症、性腺機能低下、男性性腺機能低下、精液過少症、男性不妊症、黄体形成ホルモン欠損症、小精巣、精子死滅症、乏精子・精子無力・奇形精子症、乏精子・精子無力症、原発性性腺機能低下、膿精液症、続発性性腺機能低下、精液検査異常、精液液化異常、精液液化延長、精液液化短縮、精液粘度異常、精液粘度減少、精液粘度増加、精液量異常、精液量減少、精液量増加、精子農度以少、精子濃度減少、精子濃度ゼロ、精索痛、精子異常、精子膨異常、精子運動性異常、精子運動性低下、奇形精子症、精巣萎縮、精巣障害、精巣機能不全、原発性精巣機能不全、精巣機能亢進症、精巣肥大、精巣腫瘤、精巣壊死、精巣浮腫、精巣痛、精巣スキャン異常、精巣腫脹、精巣不快感、精巣中毒症、総精子数減少、前立腺超音波検査異常、精巣超音波検査異常

非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与は継続され、転帰は軽快又は回復であった。C12301 試験の継続投与期においては、精細管変性関連の有害事象は認められなかった。

以上より、現時点で本薬投与による精巣への影響について、添付文書において注意喚起は必要ないと 考える。

機構は、臨床試験において、精細管変性関連の有害事象が1例に認められ、副作用と判断されたものの、非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与中止にも至っていないことを踏まえると、現時点で添付文書において精巣への影響に関する注意喚起は必要ないとする申請者の説明は妥当と考える。

#### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本邦では、PNHに対する薬物療法として補体 C5 阻害剤が主に用いられており、PNH患者において症状及び合併症の軽減に有効であるが、補体 C5 阻害剤は補体経路の終末部分のみを阻害することから、補体経路の上流にある C3 が PNH 型赤血球の膜上に蓄積(オプソニン化)し、血管外溶血が惹起されるため、一部の患者では貧血の改善が不十分となる。本薬は、補体経路の上流である FB の活性部位に結合することで、C3 転換酵素の分解を阻害して AP 活性化を阻害し、血管内溶血と血管外溶血の両方を制御する補体阻害剤である。また、本薬は経口投与するため、頻回の通院や注射に伴う局所部位反応も含めた患者の治療負担を軽減できる可能性がある。

本薬の有効性について、補体 C5 阻害剤(エクリズマブ又はラブリズマブ)で効果が不十分な PNH 患者を対象とした C12302 試験において、本薬群の補体 C5 阻害剤群に対する優越性が検証された(7.R.1.1 参照)。また、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験では、日本人は組み入れられなかったものの有効性が示された(7.R.1.2 参照)。本薬の安全性については、C12302 試験において、本薬群と補体 C5 阻害剤群の安全性プロファイルは類似しており、既存の補体阻害剤と同様に、PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与されるのであれば、本薬の安全性は管理可能と考える(7.R.2 参照)。また、C12302 試験の日本人集団における有効性及び安全性について、全体集団と比べて臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかった(7.R.1.1 及び 7.R.2 参照)。

以上より、本薬は補体 C5 阻害剤の治療歴の有無によらず PNH 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられると考え、本薬の効能・効果を「発作性夜間へモグロビン尿症」と設定した。

機構は、以下のように考える。

補体 C5 阻害剤で効果が不十分であった PNH 患者を対象とした C12302 試験において、本薬群の補体 C5 阻害剤群に対する優越性が検証され、全体集団と日本人集団における有効性は、総合的に一貫していると判断できる(7.R.1.1 参照)。また、本薬群で補体 C5 阻害剤群と比べて大きく安全性が劣るような傾向は認められておらず、エクリズマブ及びラブリズマブと同様に PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与されるのであれば本薬の安全性は管理可能であると判断できる(7.R.2 参照)。したがって、本薬は補体 C5 阻害剤で効果が不十分な PNH の治療薬として臨床使用可能である。一方で、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験では本薬の有効性が示唆されたものの、当該試験には日本人は組み入れられておらず、補体阻害剤未治療の日本人 PNH 患者に対する本薬の有効性は不明である(7.R.1.2 参照)。これらを踏まえると、本薬は補体 C5 阻害剤で効果が不十分な PNH 患者に対する治療選択肢の一つに位置付けることが妥当である。

以上より、本薬の効能・効果を「発作性夜間へモグロビン尿症」とした上で、効能・効果に関連する 注意において、補体 C5 阻害剤による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合に本薬を投与 するよう注意喚起することが適切である。本薬の臨床的位置付け、効能・効果及び効能・効果に関連す る注意の記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定について、以下のように説明した。

エクリズマブで効果不十分な PNH 患者を対象とした海外第 II 相試験(X2201 試験)(6.2.4 参照)において、エクリズマブと本薬 200 mg BID の併用投与(コホート 1)により LDH の低下が認められ、投与 13 週後に 60.0%(6/10 例)の被験者において LDH が ULN 未満に低下した。また、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした海外第 II 相試験(X2204 試験)(6.2.5 参照)において、本薬 25 mg 又は 50 mg BID を 4 週間投与した後、本薬 100 mg 又は 200 mg を投与したとき、主要評価項目である「投与 12 週までに LDH がベースラインから 60%以上減少又は ULN 未満へ減少」と定義する奏効が全ての被験者(12 例:本薬 25/100 mg 群 7 例、50/200 mg 群 5 例)で認められた。いずれの試験においても、本薬を 200 mg BID 投与したとき、安全性に特段の問題は認められなかった。さらに、日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験(X1102 試験)において、本薬  $25\sim400$  mg を単回投与したときの安全性に特段の問題はなかった。

以上を踏まえ、C12302 試験では本薬の用法・用量を 200 mg BID とし、日本人患者も組み入れた。 C12302 試験の結果、本薬の有効性は示され (7.R.1.1 参照)、安全性はエクリズマブ及びラブリズマブ と比較して臨床上大きな問題は見られなかった (7.R.2 参照)。また、日本人集団での有効性と安全性に ついても、全体集団と比べて臨床的に問題となるような差異は認められなかった。したがって、本薬の 通常の用法・用量は、C12302 試験に準じて本薬 200 mg BID とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の通常の用法・用量については、C12302 試験の結果、本薬 200 mg BID の有効性は示され、全体集団と日本人集団との一貫性も示されたこと (7.R.1.1 参照)、及び PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬のリスクに応じた適切な対応がなされるのであれば、本薬の安全性は管理可能と考えられたこと (7.R.2 参照) から、本邦における通常の用法・用量を 200 mg BID と設定することは適切である。

## 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 51 のとおり全症例を対象にした特定使用成績調査を計画している。

#### 表 51 特定使用成績調査計画(案)

	PAGE 140 CD 100 CD (140 CD
目的	使用実態下で PNH 患者における本薬の安全性及び有効性を確認する
調査方法	│ 全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての PNH 患者
目標症例数	安全性解析対象として 100 例
観察期間	48 週間
主な調査項目	<ul> <li>・患者背景:年齢、性、PNH診断日、既往歴(髄膜炎菌感染症を含む)、ワクチン接種状況(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌)、PNHに対する前治療、輸血状況、合併症等</li> <li>・本薬投与状況:投与期間、1日投与量、継続・中止状況(中止理由を含む)</li> <li>・併用薬、併用療法</li> <li>・経過:Hb、LDH、間接ビリルビン、輸血の有無等</li> <li>・有害事象:発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の処置等</li> </ul>

機構は、以下のように考える。

C12302 試験において本薬が投与された日本人 PNH 患者は極めて限られており、莢膜形成細菌感染症や本薬投与中止後の溶血の発現状況については明確ではない。これら事象の発現状況やリスク因子等は本薬投与におけるリスクベネフィットバランスに影響を及ぼすことから、製造販売後も引き続き検討が必要である。また、これらの情報は、可及的速やかに医療現場に提供して本薬投与の是非の判断に用いることができる状況とすることが望ましいため、申請者が提示しているように、全症例を対象にした製造販売後調査の実施が必要である。

# 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

# 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の発作性夜間へモグロビン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は発作性夜間へモグロビン尿症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、機構は、本薬の投与対象や注意喚起の適切性については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない と考える。

以上

# 審査報告(2)

令和6年5月17日

## 申請品目

[販売名] ファビハルタカプセル 200 mg[一般名] イプタコパン塩酸塩水和物[申請者] ノバルティスファーマ株式会社

#### 「略語等一覧]

別記のとおり。

#### 1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

# 1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」に記載した機構の判断は専門委員から 支持された。

## 1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から 支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のとおり本薬の添付文書の警告欄で注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

## 「警告]

- 1. 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による 重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれ もあるため、以下の点に十分注意すること。
  - 1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の重篤な感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
  - 1.2 髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。

- 1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で本剤を投与すること。
- 1.4 髄膜炎菌等の莢膜形成細菌による感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期 徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患 者に注意を与えること。
- 2. 発作性夜間へモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

## 1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

## 「効能・効果〕

発作性夜間ヘモグロビン尿症

#### 「効能・効果に関連する注意」

- 1. 補体(C5) 阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。
- 2. 本剤は、補体 B 因子に結合して第二経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ 菌等の莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び 安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。 また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの 接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までにそれらのワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。

#### 1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定するとともに、用法・用量に 関連する注意を国際共同第 III 相試験 (C12302 試験) での前治療薬との投与間隔に係る規定も踏まえて、 以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

#### 「用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

## [用法・用量に関連する注意]

補体 (C5) 阻害剤から本剤に切り替える際は、補体 (C5) 阻害剤の中止に伴う溶血のリスクを低減するため、前治療薬との投与間隔を考慮すること。

- エクリズマブ(遺伝子組換え)から切り替える場合、エクリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与 1週間後を目安に本剤の投与を開始すること。
- ラブリズマブ(遺伝子組換え)から切り替える場合、ラブリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与 6週間後を目安に本剤の投与を開始すること。

## 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」及び審査報告(2)の 1.2 における検討を踏まえると、髄膜炎菌感染症及びその他の莢膜形成細菌感染症を含む感染症、並びに本薬投与中止後の溶血は本薬を使用する上での重要なリスクであると判断した。このうち、感染症関連のリスクについて申請者は、本薬の作用機序及び PNH 併合解析で肺炎球菌による可能性が高い感染症として重篤な細菌性肺炎が 2 例認められていることを踏まえれば、肺炎球菌感染症は本薬との関連性が十分に示されているといえるため、「肺炎球菌感染症」を重要な特定されたリスクに設定し、「髄膜炎菌感染症」、「感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)」及び「本剤投与中止後の重篤な溶血」は、臨床試験における発現状況等から本薬との関連性が十分に確認できていないことから、重要な潜在的リスクに設定すると説明した。機構は、申請者の設定は妥当と判断し、表 52 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 53 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、表 54 に示す特定使用成績調査の計画方針は妥当と判断した。

表 52 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

	THE OKY 1-4-17 CATEMENT AND I	1331 X 1 - 137 / 0 137 1 1 1 X					
安全性検討事項	安全性検討事項						
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報					
· 肺炎球菌感染症	<ul><li>・ 髄膜炎菌感染症</li><li>・ 感染症(肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外)</li><li>・ 本剤投与中止後の重篤な溶血</li></ul>	・なし					
有効性に関する検討事項							
・なし							

#### 表 53 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供
・ 特定使用成績調査(全例調査)	・ 医療従事者向け資材の作成、提供
	・患者向け資材の作成、提供

#### 表 54 特定使用成績調査計画 (案)

	X SI TO COMPANIENT OF THE STATE
目的	使用実態下で PNH 患者における本薬の安全性及び有効性を確認する
調査方法	│ 全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての PNH 患者
目標症例数	安全性解析対象として 100 例
観察期間	48 週間
主な調査項目	<ul> <li>・患者背景:年齢、性、PNH診断日、既往歴(髄膜炎菌感染症を含む)、ワクチン接種状況(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌)、PNHに対する前治療、輸血状況、合併症、臨床検査値(白血球数、好中球数等)等</li> <li>・本薬投与状況:投与期間、1日投与量、継続・中止状況(中止理由を含む)</li> <li>・併用薬、併用療法</li> <li>・経過:Hb、LDH、間接ビリルビン、輸血の有無等</li> <li>・有害事象:発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の処置、臨床経過等</li> </ul>

# 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

## 「効能・効果〕

発作性夜間ヘモグロビン尿症

## 「用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

# [承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが 集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背 景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適 正使用に必要な措置を講じること。
- 3. 本剤の投与が、発作性夜間へモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

# [略語等一覧]

_ ,,,,,,		
略語	英語	日本語
aHUS	Atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	Alternative complement pathway	補体第二経路
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC <sub>tau</sub>	AUC from time of administration to the end of the dosing interval	投与間隔における AUC
Bb	Fragment Bb of Factor B	B 因子のフラグメント Bb
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	bis in die	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C3	Complement component 3	補体第3成分
C3a, C3b	An active metabolite of C3	C3 の活性生成物
C3d	C3 breakdown product	C3 分解生成物
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
C5	Complement component 5	補体第5成分
C5a、C5b	An active metabolite of C5	C5 の活性生成物
Ca	Calcium	カルシウム
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
CL <sub>int</sub>	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CL <sub>int,app</sub>	Apparent intrinsic clearance	見かけの固有クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C <sub>trough</sub>	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNP	Dinitrophenyl	ジニトロフェニル
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EGTA	Ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid	エチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
Emax	Maximum effect	最大効果
шах	1.1mAiilimiii CiiOOt	~\\/\\/\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\

EA CVE	Functional Assessment of Chronic Illness	
FACIT	Therapy	
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FB	Complement factor B	補体 B 因子
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
$f_{u,p}$	Fraction unbound in plasma	血漿中非結合画分
Fx1A	Fraction 1A	_
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー ヘモグロビン
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
iC3b	Inactivated C3b	C3b 不活性化体
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC <sub>90</sub>	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for	医薬品規制調和国際会議
	Pharmaceuticals for Human Use	区采田/州州和 <b>国</b> 所公政
YOU OAF IS A		「安定性データの評価に関するガイドライ
ICH Q1E ガイ	_	ン」(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第
ドライン		0603004 号)
IndC <sub>50</sub>	Concentration of Inducer that Supports the Half Maximal Induction/Suppression	_
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
K <sub>I</sub>	Inhibitor concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻 害薬の濃度
K <sub>I,u</sub>	Unbound inhibitor concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす非 結合型の阻害薬の濃度
kinact	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
$K_{m,app}$	Apparent Michaelis-Menten constant	見かけのミカエリス・メンテン定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MAC	Membrane attack complex	膜侵襲複合体
MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MAVE	Major adverse vascular event	主要血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPGN	Membranoproliferative glomerulonephri tis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP2	Multidrug resistance protein 2	
MS MS	Mass spectrum	質量スペクトル
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOEL	No observed effect level	無作用量
NR	Neutral red	ニュートラルレッド
TVIX	Treatrai rea	ロコートラント
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	グメント
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PIGA	Phosphatidylinositol glycan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間へモグロビン尿症
PTP	Press through packaging	_
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SAF	Safety set	安全性解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類
SRBC	Sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
T3	Triiodo thyronine	トリヨードサイロニン
T4	Thyroxine	サイロキシン
Tg	Transgenic	トランスジェニック
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TR-FRET	Time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	
UTP/UCREA	Urinary total protein/urinary creatinine	尿中総タンパク質/尿クレアチニン
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
UVA	Ultraviolet A	紫外線A波
Vc/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V <sub>max</sub>	Maximum reaction velocity	最大反応速度
エクリズマブ	Eculizumab (Genetical Recombination)	エクリズマブ(遺伝子組換え)
ラブリズマブ	Ravulizumab (Genetical Recombination)	ラブリズマブ(遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	_	ファビハルタカプセル 200 mg
本薬	_	イプタコパン塩酸塩水和物
1 /1~		1 - N

薬物相互作用ガイドライン	_	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号)
--------------	---	---