

## 審議結果報告書

令和 7 年 5 月 1 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 6 年 8 月 26 日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 4 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [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. 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。
3. 本剤の投与が、C3 腎症の診断、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

令和7年4月10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6年8月26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 (4) 新効能医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 616 号、令和 6 年 8 月 28 日付け医薬薬審発 0828 第 9 号)  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の C3 腎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、以下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

C3 腎症

(下線部追加)

### [用法及び用量]

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

(変更なし)

### [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. 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。
3. 本剤の投与が、C3腎症の診断、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7年3月12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6年8月26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

C3腎症

(下線部追加)

## [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200 mgを1日2回経口投与する。

(変更なし)

## [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
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
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 .....	2
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 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	3
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 .....	8
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 .....	32
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	32

## [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

C3 腎症は、後天性自己免疫抗体又は遺伝的変異により補体第二経路（AP）の制御異常及び過剰活性化が生じ、補体第3成分（C3）等の補体蛋白が糸球体に蓄積することで惹起される慢性糸球体腎炎である。C3 腎症では、血尿、蛋白尿等の慢性糸球体腎炎の典型的な症状の他、高血圧、末梢性浮腫等を呈することもあり、約50%の患者が診断後10年以内に末期腎不全に至ると報告されている（Nat Rev Nephrol 2019; 15: 129-43、Am J Med Genet C Semin Med Genet 2022; 190: 344-57 等）。

現在、本邦において C3 腎症に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、上記の症状に対してステロイド、免疫抑制剤、降圧剤等による支持療法が行われているものの、確立された治療法はない（難病情報センター：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4424>〈最終確認日：2025年3月12日〉、Kidney Int 2021; 100: S1-276）。腎不全に進行した場合は透析の他、腎移植が治療選択肢となる場合もあるが、APの制御異常を主とする病態は移植後も存在するため、腎移植を受けた C3 腎症患者の約50～85%で再発が認められ、再発までの期間の中央値は移植後約1～2年であると報告されている（Am J Kidney Dis 2019; 73: 316-23、Nephrol Dial Transplant 2023; 38: 222-35 等）。

イプタコパン塩酸塩水和物（本薬）は、Novartis 社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り、本邦において2024年6月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）の効能・効果で承認されている。本薬は FB の活性部位に結合し、C3 転換酵素の活性を阻害することにより AP の活性化を阻害することから、C3 腎症において C3 の糸球体への沈着を抑制して治療効果を示すことが期待される。

申請者は、C3 腎症患者を対象とした国際共同試験の成績等から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、C3 腎症に係る効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本薬は PNH に係る効能・効果で2023年12月に米国で初めて承認されて以降、2025年1月末時点で、欧米を含む48の国又は地域で承認されている。C3 腎症に係る効能・効果では、2025年2月末現在、米国、欧州等で審査中である。

なお、本薬は、「C3 腎症」を予定される効能・効果として、令和6年8月28日付けで希少疾病用医薬品（指定番号（R6薬）第616号）に指定されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和6年5月20日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

## 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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和6年5月20日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 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 (B12301 試験) では、申請製剤とは■■■■の■■■のみが異なる製剤が使用された。

本薬の血漿中濃度は、いずれも LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 1.0 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。血漿中の Bb 濃度及び sC5b-9 濃度の測定には、いずれも ELISA 法が用いられた。血清中 C3 濃度の測定には、免疫比濁法が用いられた。なお、以降の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の量で示す。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 X2202 <2019 年 2 月~2021 年 4 月>)

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者 (コホート A) 及び腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者 (コホート B) 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が検討された (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)。

用法・用量は、本薬 10 mg を開始用量として BID 経口投与し、本薬 25、100、200 mg の順に 7 日毎に漸増し、以降は本薬 200 mg を 9 週間又は 21 週間<sup>1)</sup> BID 経口投与することとされた。

本薬が投与された 27 例 (コホート A : 16 例、コホート B : 11 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされ、そのうち併用禁止薬が投与されていたコホート B の 1 例を除いた 26 例 (コホート A : 16 例、コホート B : 10 例) が薬力学解析対象集団 2 とされた (薬力学解析対象集団 1 の定義及び取扱いについては 7.1 参照)。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したとき (10 mg : 7 日目、25 mg : 14 日目、100 mg : 21 日目及び 200 mg : 28 日目) の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。コホート A 及び B のいずれにおいても、本薬の曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$  及び  $C_{trough}$ ) は用量比を下回って増加した。また、本薬の曝露量の平均値は、コホート A に比較してコホート B で高値を示す傾向が認められたものの、申請者は、両コホートで曝露量の範囲は概ね重なっていたことから<sup>2)</sup>、両コホートで認められた曝露量の差異が臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

<sup>1)</sup> 投与期 1 では、本薬を漸増投与後、本薬 200 mg BID を 9 週間反復経口投与することとされた。投与期 1 の終了後、任意の投与期 2 へ移行した被験者は、本薬 200 mg BID を 12 週間反復経口投与することとされた。

<sup>2)</sup> 28 日目における  $C_{max}$  の中央値 [最小値, 最大値] は、コホート A で 3,110 [2,190, 6,880] ng/mL、コホート B で 3,620 [2,470, 8,250] ng/mL であった。28 日目における  $AUC_{tau}$  の中央値 [最小値, 最大値] は、コホート A で 23,000 [14,200, 48,300] ng·h/mL、コホート B で 24,000 [15,900, 77,500] ng·h/mL であった。

表 1 外国人 C3 腎症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

コホート	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)
A	10 mg	15	637±97.1	5,020±1,110	314±133
	25 mg	16	941±278	7,970±2,250	519±133
	100 mg	16	2,270±805	17,800±5,800	1,090±408
	200 mg	15	3,600±1,230	26,900±10,900	1,480±653
B	10 mg	11	713±292	6,300±3,000	417±237
	25 mg	11	1,280±552	10,700±5,310	644±325
	100 mg	11	3,250±1,790	26,600±16,500	1,650±1,010
	200 mg	9	4,700±2,200	37,700±22,000	2,180±1,610

平均値±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薬力学指標の推移（血清中 AP 活性値、血漿中 Bb 濃度、血漿中 sC5b-9 濃度及び血清中 C3 濃度）は表 2 のとおりであった。いずれのコホートにおいても、血清中 AP 活性値、血漿中 Bb 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度は、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、血清中 C3 濃度は、ベースラインと比較して本薬投与後に高値を示す傾向が認められた。

表 2 外国人 C3 腎症患者に本薬を反復経口投与したときの薬力学指標の推移<sup>a)</sup>

	血清中 AP 活性値 (%)		血漿中 Bb 濃度 (ng/mL)	
	コホート A (16 例)	コホート B (10 例)	コホート A (16 例)	コホート B (10 例)
ベースライン	22.2±18.1	41.3±24.3	4,800±5,100	3,660±2,080
7 日目 (10 mg)	19.7±12.6 <sup>b)</sup>	28.3±20.7	3,820±2,770 <sup>b)</sup>	2,720±1,280
14 日目 (25 mg)	15.3±8.3	21.3±16.5	3,790±2,550	2,490±832
21 日目 (100 mg)	10.2±5.1	10.3±6.87	3,210±2,660	2,200±1,150
28 日目 (200 mg)	7.2±2.8 <sup>b)</sup>	7.5±3.4 <sup>c)</sup>	3,180±2,600 <sup>b)</sup>	1,940±566 <sup>c)</sup>
84 日目 (200 mg)	6.4±2.2	7.4±3.0	3,880±2,970	2,260±565
	血漿中 sC5b-9 濃度 (ng/mL)		血清中 C3 濃度 (g/L)	
	コホート A (16 例)	コホート B (10 例)	コホート A (16 例)	コホート B (10 例)
ベースライン	1,310±801	319±300	0.3±0.2	0.6±0.3
7 日目 (10 mg)	877±860 <sup>b)</sup>	140±99.2	0.5±0.3	0.7±0.2
14 日目 (25 mg)	690±732	135±78.8	0.6±0.3	0.9±0.2
21 日目 (100 mg)	397±419	131±38.2	0.8±0.4	1.0±0.2
28 日目 (200 mg)	318±267 <sup>b)</sup>	126±53.3 <sup>c)</sup>	0.8±0.4 <sup>b)</sup>	1.0±0.1 <sup>c)</sup>
84 日目 (200 mg)	399±378	132±35.4	0.9±0.4	1.0±0.2

平均値±標準偏差

a) 本薬投与前の値、b) 15 例、c) 9 例

## 6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 B12301 <2021 年 7 月～2021 年 12 月>)

C3 腎症患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された（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）。

本試験は、6 カ月間の二重盲検期及び 6 カ月間の非盲検期で構成された。

用法・用量について、二重盲検期では、プラセボ又は本薬 200 mg を 6 カ月間 BID 経口投与することとされた。非盲検期では、本薬 200 mg を 6 カ月間 BID 経口投与することとされた。

無作為化された 74 例全例（プラセボ群 36 例〈日本人 2 例〉、本薬群 38 例〈日本人 2 例〉）に治験薬が投与され、薬力学解析対象集団とされた。また、本薬が投与された被験者のうち、血漿中本薬濃度が測定された 71 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの本薬の C<sub>trough</sub> は表 3 のとおりであった。日本人患者における本薬の C<sub>trough</sub> は、本薬群の 360 日目の 1 例 1 時点 (540 ng/mL) を除き、外国人患者の本薬の C<sub>trough</sub> の濃度範囲に含まれていたことから、申請者は、日本人患者と外国人患者で本薬の曝露量に明らかな差異は認められないと考える旨を説明している。

表3 C3腎症患者に本薬を反復経口投与したときの本薬のC<sub>trough</sub> (ng/mL)

測定時点	集団	プラセボ群 <sup>a)</sup>	本薬群
治験薬開始 30 日目	全体	—	1,590±865 (32)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	—	—
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	—	1,060
治験薬開始 180 日目	全体	—	2,130±1,580 (28)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	—	—
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	—	1,200
治験薬開始 210 日目	全体	1,630±1,250 (29)	1,720±887 (31)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	883	—
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	733	1,050
治験薬開始 360 日目	全体	1,380±784 (31)	1,890±1,150 (32)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	864	1,090
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	791	540

平均値±標準偏差 (例数)、日本人症例は個別値、—：該当なし

a) 治験薬開始 210 日目及び 360 日目は非盲検期におけるデータであり、それぞれ本薬開始 30 日目及び 180 日目に該当する。

b) 日本人症例 1 及び 2 はプラセボ群、日本人症例 3 及び 4 は本薬群である。日本人症例 3 は、投与 91 日目に治験薬の投与を中止し、非盲検期で本薬の投与を再開した。また、日本人症例 3 の治験薬投与開始 30 日目及び 210 日目は、採血時間範囲の基準を満たさなかったため、該当なしとした。

薬力学について、本薬又はプラセボを反復経口投与したときの薬力学指標の推移 (血清中 AP 活性値、血漿中 Bb 濃度、血漿中 sC5b-9 濃度及び血清中 C3 濃度) は表 4 のとおりであった。血清中 AP 活性値及び血漿中 sC5b-9 濃度は、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、血清中 C3 濃度は、ベースラインと比較して本薬投与後に高値を示す傾向が認められた。日本人患者における本薬による薬力学指標への影響は全体集団における影響と同程度であった。

表 4 C3 腎症患者に本薬又はプラセボを反復経口投与したときの薬力学指標の推移

測定時点	集団	血清中 AP 活性値 (%)		血漿中 Bb 濃度 (ng/mL)	
		プラセボ群 <sup>a)</sup>	本薬群	プラセボ群 <sup>a)</sup>	本薬群
ベースライン	全体	19.0±18.0 (35)	17.3±14.1 (31)	2,690±794 (35)	3,360±1,100 (31)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	3,270	5,460
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	2,580	3,500
治験薬開始 30 日目	全体	17.3±17.0 (34)	8.42±2.64 (31)	2,650±688 (35)	3,170±1,480 (31)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	3,300	4,130
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	3,540	3,520
治験薬開始 180 日目	全体	18.9±16.0 (35)	8.99±4.90 (31)	2,720±853 (35)	3,120±1,240 (31)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	3,610	3,180
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	2,620	3,090
治験薬開始 210 日目	全体	9.93±6.36 (35)	7.98±1.53 (31)	2,790±1,090 (35)	3,320±1,550 (31)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	4,000	4,410
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	3,130	2,580
治験薬開始 360 日目	全体	8.38±3.00 (33)	7.67±0.100 (31)	3,250±1,300 (33)	3,610±1,900 (31)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	4,010	3,610
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	BLQ <sup>c)</sup>	4,460	6,010
測定時点	集団	血漿中 sC5b-9 濃度 (ng/mL)		血清中 C3 濃度 (g/L)	
		プラセボ群 <sup>a)</sup>	本薬群	プラセボ群 <sup>a)</sup>	本薬群
ベースライン	全体	1,800±1,310 (35)	1,500±987 (31)	0.339±0.228 (36)	0.317±0.243 (38)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	2,110	2,360	0.069	0.046
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	2,680	1,370	BLQ	0.266
治験薬開始 30 日目	全体	1,720±1,150 (35)	443±446 (31)	0.325±0.225 (36)	0.844±0.326 (36)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	2,050	491	0.067	0.456
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	4,540	387	BLQ	0.949
治験薬開始 180 日目	全体	1,730±1,280 (35)	605±832 (31)	0.340±0.231 (36)	0.805±0.370 (38)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	2,340	1,950	0.092	0.093
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	3,550	324	BLQ	0.866
治験薬開始 210 日目	全体	514±444 (35)	455±561 (31)	0.859±0.342 (35)	0.822±0.341 (38)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	423	519	0.433	0.442
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	1,200	347	0.100	0.652
治験薬開始 360 日目	全体	644±612 (33)	547±703 (31)	0.812±0.324 (34)	0.818±0.358 (38)
	日本人症例 1 又は 3 <sup>b)</sup>	429	436	0.473	0.374
	日本人症例 2 又は 4 <sup>b)</sup>	1,560	632	0.057	0.749

平均値±標準偏差 (例数)、日本人症例は個別値

ー：該当なし、BLQ：定量下限未満 (血清中 AP 活性値は 15.5%未満、血清中 C3 濃度は 0.040 g/L 未満)

a) 治験薬開始 210 日目及び 360 日目は非盲検期におけるデータであり、それぞれ本薬開始 30 日目及び 180 日目に該当する。

b) 日本人症例 1 及び 2 はプラセボ群、日本人症例 3 及び 4 は本薬群である。日本人症例 3 は、投与 91 日目に治験薬の投与を中止し、非盲検期で本薬の投与を再開した。

c) 日本人 (プラセボ群 2 例、本薬群 2 例) の血清中 AP 活性値は、いずれの測定時点でも定量下限未満であった。なお、全体集団では、ベースラインにおいてプラセボ群の 19/35 例、本薬群の 19/31 例で血清中 AP 活性値が定量下限未満であった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の薬物動態は適切に評価されていると考える。6.R.1 の検討結果を踏まえると、C3 腎症患者においても PNH 患者と同様に、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について注意喚起することが適切と考える。

### 6.R.1 腎機能障害の影響について

申請者は、腎機能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。

腎機能障害患者での本薬の薬物動態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<sup>3)</sup>において、臨床試験に組み入れられた腎機能が正常な C3 患者、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する C3 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

<sup>3)</sup> 初回承認時に提出された母集団薬物動態モデル (「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉、初回承認時 CTD 5.3.3.5-1) に、C3 腎症患者を対象とした本薬の国際共同第 III 相試験 (B12301 試験) で得られた本薬の薬物動態データが追加され (計 311 例、2,835 測定時点)、母集団薬物動態モデルが更新された (使用ソフトウェア: MONOLIX Version 2019 R2)。本薬の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。共変量の検討の結果、本薬の CL/F に対して体重、民族 (中国人/日本人/中国人及び日本人以外のアジア人/白人/それ以外) 及びベースラインの eGFR、本薬の Vc/F に対して体重が選択された。

パラメータの推定値は、表5のとおりであった。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。

表5 C3腎症患者に本薬 200 mg BID 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)

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 <sup>a)</sup>	46	3,910±880	31,560±9,810	1,610±860
軽度 <sup>b)</sup>	26	3,680±930	31,900±9,430	1,780±740
中等度 <sup>c)</sup>	20	4,790±1,760	40,610±13,050	2,250±930
重度 <sup>d)</sup>	8	5,170±2,380	48,950±22,350	3,060±1,410

平均値±標準偏差

a) ベースライン (治験薬投与開始前) での eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上

b) ベースライン (治験薬投与開始前) での eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

c) ベースライン (治験薬投与開始前) での eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

d) ベースライン (治験薬投与開始前) での eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

安全性について、B12301 試験及び X2202 試験、並びに B12001B 試験の 20 年 月 日カットオフのデータのうち、本薬 200 mg BID を反復経口投与した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6のとおりであった。腎機能の重症化に伴い、副作用及び重篤な有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、いずれかの腎機能障害の重症度で2例以上に発現した副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (腎機能正常で 4.3% (2/47 例)) 及び尿路感染 (軽度腎機能障害で 7.7% (2/26 例)、中等度腎機能障害で 4.8% (1/21 例)) であり、腎機能障害の重症化に伴い特定の有害事象及び副作用の発現が明らかに増加する傾向は認められなかった。また、重度腎機能障害患者で死亡が1例 (不整脈) 認められたが、副作用とは判断されなかった (7.3 参照)。以上を踏まえると、腎機能障害により安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、本薬投与開始前時点で重度の腎機能障害を有する C3 腎症患者は7例のみであることから、重度の腎機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響を評価することには限界があると考えられる。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する添付文書での注意喚起は不要と考えるものの、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与する際には、副作用の発現等に注意が必要と考える。

表6 C3腎症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有害事象発現状況

	腎機能正常 <sup>a)</sup> (47 例)	軽度腎機能障害 <sup>b)</sup> (26 例)	中等度腎機能障害 <sup>c)</sup> (21 例)	重度腎機能障害 <sup>d)</sup> (7 例)
有害事象	83.0 (39)	76.9 (20)	95.2 (20)	100 (7)
副作用	17.0 (8)	23.1 (6)	28.6 (6)	42.9 (3)
死亡	0	0	0	14.3 (1)
重篤な有害事象	6.4 (3)	15.4 (4)	38.1 (8)	71.4 (5)
重篤な副作用	0	0	9.5 (2)	28.6 (2)
投与中止に至った有害事象	0	7.7 (2)	0	14.3 (1)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0

発現割合% (例数)

a) 本薬投与開始前での eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上

b) 本薬投与開始前での eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

c) 本薬投与開始前での eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

d) 本薬投与開始前での eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

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 C3 患者では、腎機能が正常な C3 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特段問題となる明らかな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、PNH 患者での使用時と同様、

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く、添付文書において軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要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 C3 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、B12301 試験及び X2202 試験ではスクリーニング時点で eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は除外され、本薬が投与された重度の腎機能障害を有する患者は限られているため、薬物動態及び安全性への影響を十分に評価するための情報が不足していることから、C3 腎症患者においても PNH 患者と同様に、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。

## 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評価資料として、海外第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 2 試験の成績が提出された（表 7）。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	群、例数	用法・用量の概略、投与期間	有効性の主要評価項目
海外	II	X2202	C3 腎症患者 (腎移植後の再発患者を含む)	非盲検 非対照	コホート A (腎移植を受けたことがない患者) 本薬群：16 例	<投与期 1> 本薬 10、25、100、200 mg BID と 7 日毎に漸増した後に、本薬 200 mg BID を 9 週間経口投与	12 週時点の UPCR の減少
					コホート B (腎移植後に再発を認めた患者) 本薬群：11 例	<投与期 2 (任意)> 本薬 200 mg BID を 12 週間経口投与	12 週時点の C3 沈着スコアの減少
国際共同	III	B12301	C3 腎症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ群:36 例(日本人 2 例) 本薬群：38 例(日本人 2 例)	<二重盲検期> プラセボ又は本薬 200 mg BID を 6 カ月間経口投与  <非盲検期> 本薬 200 mg BID を 6 カ月間経口投与	6 カ月時点の UPCR の減少
国際共同	III	B12001B	X2202 試験の完了例	非盲検 非対照	X2202 試験のコホート A の完了例 本薬群：16 例	本薬 200 mg BID を経口投与 <sup>a)</sup>	12 カ月 (B12001B 試験開始 9 カ月) 時点の複合腎エンドポイントの達成
					X2202 試験のコホート B の完了例 本薬群：10 例		9～12 カ月 (B12001B 試験開始 6～9 カ月) 時点の C3 沈着スコアの減少
			B12301 試験の完了例		本薬群 66 例 (日本人 4 例)		—

—：該当なし

a) 投与期間は本薬が上市又は開発中止されるまでとされた。

## 7.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 X2202 <2019年2月～2021年4月>）

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）及び腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B）（表 8）（目標症例数 27 例〈コホート A：15 例<sup>4)</sup>、コホート B：12 例<sup>5)</sup>）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 6 カ国の 9 施設で実施された。

表 8 主な選択基準及び除外基準

コホート A	<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上</li> <li>・組入れ前 12 カ月以内に実施された腎生検で C3 腎症と確定診断</li> <li>・血清中 C3 濃度の低下（基準値下限の 0.90 倍未満）が認められる</li> <li>・eGFR（CKD-EPI 式で算出）が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上</li> <li>・早期第一尿による UPCR が 100 g/mol 以上、又は 24 時間蓄尿による尿蛋白総排泄量が 1 g/24 時間以上</li> <li>・最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を本薬投与開始前 30 日以上一定用量で投与されている</li> <li>・MPA 及びステロイド（プレドニゾロン 7.5 mg/日又はその等価量以下）を使用する場合は、それぞれ 30 日以上及び 90 日以上、一定用量で投与されている</li> <li>・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本薬投与開始 3 年以内かつ 4 週以上前に接種されている</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞又は臓器の移植を受けたことがある</li> <li>・腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50%を超える</li> </ul>
コホート B	<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上</li> <li>・腎移植後、組入れ前 12 カ月以内に実施された腎生検で C3 腎症の再発と確定診断</li> <li>・スクリーニングの 90 日以上前に腎同種移植を受けている</li> <li>・腎同種移植後の導入療法を実施している場合、組入れの 30 日前までに完了している</li> <li>・組織学的、臨床検査又は臨床症状により同種拒絶反応が認められていない</li> <li>・eGFR（CKD-EPI 式で算出）が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上</li> <li>・尿蛋白総排泄量が正常又は高値</li> <li>・治療担当医師が必要と判断した場合、最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を本薬投与開始前 30 日以上一定用量で投与されている</li> <li>・MPA 及びステロイドを使用する場合は、それぞれ 30 日以上及び 90 日以上、一定用量で投与されている</li> <li>・免疫抑制療法を本薬投与開始前 90 日以上一定用量で受けている</li> <li>・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本薬投与開始 3 年以内かつ 4 週以上前に接種されている</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50%を超える慢性移植腎症を示す</li> </ul>

本試験は、両コホートとも、12 週間の投与期 1 及び 12 週間の任意の投与期 2 で構成された。また、投与期 1 又は 2 の完了後、長期継続投与試験（B12001B 試験）への移行が可能とされた。

用法・用量は、投与期 1 では、本薬 10 mg を開始用量として BID 経口投与し、本薬 25、100、200 mg の順に 7 日毎に漸増し、以降は本薬 200 mg を 9 週間 BID 経口投与することとされた。投与期 1 の終了後、任意の投与期 2 へ移行した被験者は、本薬 200 mg を 12 週間 BID 経口投与することとされた<sup>6)</sup>。

登録症例 27 例（コホート A：16 例、コホート B：11 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団（SAF）とされた。SAF のうち、併用禁止薬が投与されていた 1 例及び薬物中毒又は過量投与の可能性のある 1 例（いずれもコホート B）を除いた 25 例（コホート A：16 例、コホート B：9 例）が薬力学解析対象集団 1 とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。登録症例 27 例全例が本薬の投与を中止す

<sup>4)</sup> UPCR のベースラインからの減少率が 40%（対数変換した UPCR におけるベースラインからの変化量としては約 -0.51）、対数変換した UPCR におけるベースラインからの変化量の標準偏差を 0.6 と仮定し、対数変換した UPCR におけるベースラインからの変化量の平均値が 0 以上であるという帰無仮説に対する t 検定を適用する場合、症例数が 15 例では、有意水準片側 10%、脱落率 20%で、検出力は 93%と算出された。

<sup>5)</sup> C3 沈着スコアのベースラインからの変化量を 2、標準偏差を 2 と仮定し、Wilcoxon 符号付順位検定を適用する場合、症例数が 12 例では、有意水準片側 10%、脱落率 17%で、検出力が 94%と算出された。

<sup>6)</sup> 投与期 1 又は 2 の終了後、長期継続投与試験へ移行せず、本試験で本薬の投与を終了する被験者は、漸減期へ移行し、本薬 25 mg を 7 日間 QD 経口投与後、10 mg を 7 日間 QD 経口投与に漸減し、本薬の投与を終了することとされた。

ることなく投与期 1 を完了し、任意の投与期 2 には、コホート B の 1 例が移行し、中止することなく試験を完了した。

有効性について、主要評価項目は、コホート A では「12 週時点の 24 時間蓄尿による UPCR のベースライン<sup>7)</sup>に対する比」、コホート B では「12 週時点の C3 沈着スコア<sup>8)</sup>のベースライン<sup>9)</sup>からの変化量」とされ、主要評価項目の結果はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 12 週時点における 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比 (コホート A、薬力学解析対象集団 1)

	本薬群 (16 例)
ベースラインにおける UPCR (g/mol)	454.0±242.2 (16)
12 週時点における UPCR (g/mol)	289.7±244.1 (16)
12 週時点における 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比 <sup>a)</sup>	0.55 [0.46, 0.65]
p 値 <sup>a) b)</sup>	0.0003

平均値±標準偏差 (例数)、比は最小二乗幾何平均値 [80%CI]

a) 目的変数を UPCR のベースラインに対する比の対数変換値、説明変数をベースラインの UPCR の対数変換値及び評価時点とし、無構造の共分散行列を用いた MMRM に基づき算出

b) 有意水準両側 20%

表 10 12 週時点における C3 沈着スコアのベースラインからの変化量 (コホート B、薬力学解析対象集団 1)

	本薬群 (9 例)
ベースラインにおける C3 沈着スコア	4.4±4.0, 3.0 [0.0, 12.0] (9)
12 週時点における C3 沈着スコア	1.4±2.2, 0.5 [0.0, 6.0] (7)
12 週時点における C3 沈着スコアのベースラインからの変化量の中央値 <sup>a)</sup>	-2.50 [-3.75, -0.75]
p 値 <sup>b)</sup>	0.0313

平均値±標準偏差、中央値 [最小値, 最大値] (例数)、変化量の中央値は点推定値 [80%CI]

a) 点推定値及び 80%CI は、12 週時点の値が欠測となった 2 例を解析から除外した上で、Hodges-Lehmann 法により算出

b) 12 週時点の値が欠測となった 2 例を解析から除外した上で、Wilcoxon 符号付順位検定により算出。有意水準両側 20%

安全性について、コホート A では、有害事象は、本薬 10~100 mg BID 投与時 (本薬開始 21 日目まで) の 37.5% (6/16 例)、本薬 200 mg BID 投与時 (本薬投与開始 22 日目以降) の 50.0% (8/16 例) に認められ、本薬投与開始後に 2 例以上に認められた有害事象は、上腹部痛 (本薬 10~100 mg BID 投与時: 1 例、本薬 200 mg BID 投与時 1 例、以下同順)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1 例、1 例) であった。副作用は、本薬 200 mg BID 投与時の 12.5% (2/16 例: 皮膚変色及び正色素性正球性貧血各 1 例) に認められた。コホート B では、有害事象は、本薬 10~100 mg BID 投与時の 45.5% (5/11 例)、本薬 200 mg BID 投与時の 54.5% (6/11 例) に認められ、本薬投与開始後に 2 例以上に認められた有害事象は、高カリウム血症 (本薬 10~100 mg BID 投与時: 0 例、本薬 200 mg BID 投与時 2 例、以下同順) 及び頭痛 (2 例、0 例) であった。副作用は、本薬 10~100 mg BID 投与時の 9.1% (1/11 例: リパーゼ増加)、本薬 200 mg BID 投与時の 18.2% (2/11 例: 失神、尿路感染及び悪心各 1 例 (重複あり)) に認められた。いずれのコホートでも死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、コホート A では認められず、コホート B では、本薬 200 mg BID 投与時の 18.2% (2/11 例: 高カリウム血症及び過量投与各 1 例) に認められた。重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

<sup>7)</sup> 本薬投与開始 1 日前から本薬投与開始前までの 24 時間蓄尿による

<sup>8)</sup> 腎生検を免疫蛍光顕微鏡検査により、メサングウム及び毛細血管での C3 沈着を 0~3 の 4 段階でそれぞれ評価し、各スコアに対して分節性病変では係数 1 を、全節性病変範囲では係数 2 を乗じて算出された。C3 沈着スコアの範囲は 0~12 とされた。

<sup>9)</sup> 試験開始前 3 カ月以内又はスクリーニング時の腎生検による

## 7.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 B12301 <2021 年 7 月～2021 年 12 月>)

C3 腎症患者 (表 11) (目標症例数 68 例<sup>10)</sup> : プラセボ群 34 例、本薬群 34 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 18 カ国の 35 施設で実施された。

表 11 主な選択基準及び除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・18 歳以上 60 歳以下</li><li>・組入れ前 12 カ月以内の腎生検で C3 腎症と確定診断された</li><li>・血清中 C3 濃度の低下 (基準値下限の 0.85 倍未満) が認められる</li><li>・早朝第一尿による UPCR が 1.0 g/g 以上</li><li>・eGFR (CKD-EPI 式で算出) 又は実測 GFR が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上</li><li>・最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を無作為化前 90 日以上一定用量で投与されている</li><li>・MPA、ステロイド、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬等の尿蛋白抑制作用のある他の薬剤を使用する場合は、無作為化前 90 日以上一定用量で投与されている</li><li>・髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを治験薬投与開始 2 週以上前に接種している</li><li>・実施国又は地域で使用可能である場合、インフルエンザ菌に対するワクチンを治験薬投与開始 2 週以上前に接種している</li></ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・細胞又は臓器の移植を受けたことがある</li><li>・腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50% を超える</li></ul>
---

本試験は、6 カ月間の二重盲検期及び 6 カ月間の非盲検期で構成された。また、非盲検期の完了後、長期継続投与試験 (B12001B 試験) への移行が可能とされた。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本薬 200 mg を 6 カ月間 BID 経口投与することとされた。非盲検期では、本薬 200 mg を 6 カ月間 BID 経口投与することとされた。

無作為化された 74 例全例 (プラセボ群 36 例 (日本人 2 例)、本薬群 38 例 (日本人 2 例)) に治験薬が投与され、Full Analysis Set (FAS) 及び SAF とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。無作為化された 74 例全例で二重盲検期の評価を完了し、全例が非盲検期に移行した。非盲検期の試験中止例は、プラセボ群から移行し、本薬が投与された集団 (以下、「本薬切替え集団」) の 1 例 (追跡不能) であった。日本人被験者における試験中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目は「6 カ月時点の 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比」とされた。主要評価項目の結果は表 12 のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が検証された。

<sup>10)</sup> X2202 試験の中間解析結果に基づき、6 カ月時点の UPCR のベースラインからの減少率を本薬群で 60%、プラセボ群で 20% (つまり、6 カ月時点の UPCR のベースラインとの比における、プラセボ群に対する本薬群の減少率が 50%)、各群の対数変換した UPCR におけるベースラインからの変化量の標準偏差を 0.69 と仮定し、Z 検定を適用する場合、各群の被験者数が 34 例 (計 68 例) であれば、有意水準片側 2.5% で検出力が 98% 以上と算出された。また、仮に 6 カ月時点の UPCR のベースラインからの減少率を本薬群で 50%、プラセボ群で 20% (つまり、6 カ月時点の UPCR のベースラインとの比における、プラセボ群に対する本薬群の減少率が 37.5%) と仮定した場合でも、総被験者数が 68 例であれば、有意水準片側 2.5% で検出力が最低 80% となると算出された。

表 12 6カ月時点における24時間蓄尿によるUPCR (g/g) のベースラインに対する比 (二重盲検期、FAS)

		プラセボ群 (36例)	本薬群 (38例)
UPCR	ベースラインの平均値±標準偏差 (例数)	2.93±1.71 (36)	3.85±2.29 (38)
	6カ月時点の平均値±標準偏差 (例数)	3.14±1.56 (36)	3.03±2.61 (37)
6カ月時点におけるUPCRのベースラインに対する比	幾何平均値 (幾何変動係数%) (例数)	1.09 (51.0) (36)	0.66 (91.5) (37)
	最小二乗幾何平均値 [95%CI] <sup>a)</sup>	1.076 [0.881, 1.313]	0.698 [0.572, 0.852]
	プラセボ群に対する本薬群の最小二乗幾何平均値の比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.649 [0.489, 0.862]	
	プラセボ群に対する本薬群の減少率 [95%CI] % <sup>a) b)</sup>	35.1 [13.8, 51.1]	
	p値 <sup>a) c)</sup>	0.0014	

a) 目的変数をベースラインに対する比の対数変換値、説明変数を投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時のステロイド又はMPAの使用有無及びベースラインUPCRの対数変換値とし、被験者内の時点間の相関に無構造の共分散行列を用いたMMRMにより算出された。抗蛋白尿療法の開始又は増量及び腎代替療法の開始後のデータは欠測とみなし、本薬群はJump to reference法、プラセボ群はMissing at randomを仮定した上で、多重代入法により欠測値が補完された。その他の投与中止後のデータでは実測値を用いるとされた。

b) 減少率は(1-最小二乗幾何平均値の比)×100

c) 有意水準片側2.5%

二重盲検期の安全性について、有害事象は、プラセボ群で66.7% (24/36例)、本薬群で78.9% (30/38例) に認められ、副作用は、プラセボ群で11.1% (4/36例)、本薬群で18.4% (7/38例) に認められた。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象は表13のとおりであった。いずれかの群で2例以上に発現した副作用は認められなかった。

表 13 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象 (二重盲検期、SAF)

	プラセボ群 (36例)	本薬群 (38例)
全有害事象	66.7 (24)	78.9 (30)
COVID-19	16.7 (6)	21.1 (8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.8 (1)	13.2 (5)
上咽頭炎	2.8 (1)	10.5 (4)
咳嗽	2.8 (1)	5.3 (2)
頭痛	2.8 (1)	5.3 (2)
貧血	0	5.3 (2)
血中クレアチニン増加	0	5.3 (2)
中耳炎	0	5.3 (2)
上気道感染	0	5.3 (2)
ウイルス性気道感染	0	5.3 (2)
AST増加	0	5.3 (2)
悪心	5.6 (2)	2.6 (1)
高コレステロール血症	5.6 (2)	2.6 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.27.0

二重盲検期において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で2.8% (1/36例：急性腎障害及び腹水各1例〈重複あり〉)、本薬群で7.9% (3/38例：咬傷感染、胸部不快感及び血液培養陽性各1例) に認められた。これらのうち重篤な副作用は、本薬群の2.6% (1/38例：血液培養陽性) であり、本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復した。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。

全投与期間 (二重盲検期及び非盲検期) の安全性について、有害事象は、本薬群から非盲検期に移行した集団の全投与期間 (以下、「本薬継続集団」) で84.2% (32/38例)、本薬が投与された全集団 (本薬継続集団の全投与期間及び本薬切替え集団の非盲検期間、以下、「本薬投与集団」) で75.7% (56/74例) に認められ、副作用は、本薬継続集団で21.1% (8/38例)、本薬投与集団で13.5% (10/74例) に認められた。いずれかの集団で5%以上に発現した有害事象は表14のとおりであった。いずれかの集団で2例以上に発現した副作用は認められなかった。

表 14 いずれかの集団で5%以上に発現した有害事象（全投与期間、SAF）

	本薬継続集団 (38例)	本薬投与集団 (74例)
全有害事象	84.2 (32)	75.7 (56)
COVID-19	23.7 (9)	16.2 (12)
上咽頭炎	15.8 (6)	9.5 (7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15.8 (6)	8.1 (6)
中耳炎	7.9 (3)	6.8 (5)
血中クレアチニン増加	7.9 (3)	5.4 (4)
下痢	7.9 (3)	4.1 (3)
頭痛	7.9 (3)	4.1 (3)
悪心	7.9 (3)	4.1 (3)
咳嗽	5.3 (2)	6.8 (5)
貧血	5.3 (2)	4.1 (3)
胃腸炎	5.3 (2)	4.1 (3)
ウイルス性気道感染	5.3 (2)	4.1 (3)
AST 増加	5.3 (2)	2.7 (2)
疲労	5.3 (2)	2.7 (2)
高カリウム血症	5.3 (2)	2.7 (2)
上気道感染	5.3 (2)	2.7 (2)
嘔吐	5.3 (2)	2.7 (2)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.27.0

全投与期間において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬継続集団で 10.5%（4/38 例：咬傷感染、胸部不快感、血液培養陽性、急性左室不全、肺炎球菌性肺炎、肺炎球菌性敗血症、レンサ球菌性菌血症及び後腹膜血腫各 1 例〈重複あり〉）、本薬投与集団で 8.1%（6/74 例：咬傷感染、胸部不快感、血液培養陽性、急性左室不全、肺炎球菌性肺炎、肺炎球菌性敗血症、レンサ球菌性菌血症、後腹膜血腫、肺炎及び薬物乱用各 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、本薬継続集団及び本薬投与集団の各 1 例（血液培養陽性、肺炎球菌性敗血症、肺炎球菌性肺炎及びレンサ球菌性菌血症各 1 例〈重複あり〉）に認められ、いずれの事象も本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復した。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。

日本人集団における安全性について、二重盲検期（プラセボ群 2 例、本薬群 2 例）では、有害事象は本薬群で 1 例（上咽頭炎）認められたが、副作用は認められなかった。死亡、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、二重盲検期からの移行後に新たに認められた有害事象はなかった。

### 7.3 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 B12001B<2019 年 10 月～実施中<sup>11)</sup> [データカットオフ：20██年██月██日<sup>12)</sup>] >）

海外第 II 相試験（X2202 試験）及び国際共同第 III 相試験（B12301 試験）の完了例（組入れ予定症例数：94 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照長期継続投与試験が海外 6 カ国の 9 施設で実施された。なお、本項に示すカットオフデータは、B12301 試験から移行した被験者のデータは含めず、X2202 試験から移行した被験者のデータのみを集計である（B12301 試験から移行した被験者を含むデータは、7.R.1.3 及び 7.R.2 の C3 腎症併合解析参照）。

用法・用量は、本薬 200 mg を BID 経口投与することとされた。

データカットオフ時点で X2202 試験からの移行例 26 例（コホート A：16 例、コホート B：10 例）全例に治験薬が投与され、SAF とされた。試験中止例は 7 例（コホート A：5 例、コホート B：2 例、以下

<sup>11)</sup> 本薬の上市又は開発中止まで継続することとされた。

<sup>12)</sup> X2202 試験から移行した全被験者が本薬開始 39 カ月（B12001B 試験開始 36 カ月）を終了した時点

同順)であり、中止理由は、「同意撤回」2例(2例、0例)、「有害事象」2例(0例、2例)、「疾患進行」2例(2例、0例)及び「死亡」1例(1例、0例)であった。

有効性について、X2202試験のコホートAから移行した被験者における主要評価項目である「本薬開始12カ月(B12001B試験開始9カ月)時点で3要素の複合腎エンドポイント<sup>13)</sup>を達成した被験者の割合」[95%CI]<sup>14)</sup>(達成例数/評価例数)は、53.3[30.1, 75.2]% (8/15例<sup>15)</sup>)であった。X2202試験のコホートBから移行した被験者における主要評価項目である「本薬開始9~12カ月(B12001B試験開始6~9カ月)時点のC3沈着スコア<sup>8)</sup>のX2202試験のベースラインからの変化量」の中央値[80%CI]<sup>16)</sup>(評価例数)は、-5.50[-10.0, 4.00](4例<sup>17)</sup>)であった。

安全性について、有害事象は、X2202試験のコホートAから移行した被験者では100%(16/16例)、コホートBから移行した被験者では100%(10/10例)に認められた。副作用は、X2202試験のコホートAから移行した被験者では18.8%(3/16例)、コホートBから移行した被験者では60.0%(6/10例)に認められた。いずれかの集団で2例以上に発現した有害事象は表15のとおりであった。いずれかの集団で2例以上に発現した副作用は認められなかった。

表15 いずれかの集団で2例以上に発現した有害事象(SAF)

	X2202試験の コホートAからの移行例 (16例)	X2202試験の コホートBからの移行例 (10例)
全有害事象	100 (16)	100 (10)
COVID-19	56.3 (9)	60.0 (6)
上咽頭炎	31.3 (5)	20.0 (2)
腎機能障害	31.3 (5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25.0 (4)	10.0 (1)
ビタミンD欠乏	25.0 (4)	0
高血圧	18.8 (3)	20.0 (2)
頭痛	12.5 (2)	30.0 (3)
嘔吐	12.5 (2)	30.0 (3)
背部痛	12.5 (2)	10.0 (1)
痛風	12.5 (2)	10.0 (1)
高カリウム血症	12.5 (2)	10.0 (1)
鉄欠乏	12.5 (2)	10.0 (1)
代謝性アシドーシス	12.5 (2)	10.0 (1)
蛋白尿	12.5 (2)	10.0 (1)
上腹部痛	12.5 (2)	0
下痢	12.5 (2)	0
脂質異常症	12.5 (2)	0
末梢性浮腫	12.5 (2)	0
四肢痛	12.5 (2)	0
発疹	12.5 (2)	0
貧血	6.3 (1)	30.0 (3)
急性腎障害	6.3 (1)	20.0 (2)
発熱	0	30.0 (3)

発現割合%(例数)、MedDRA/J ver. 27.0

<sup>13)</sup> 3要素の複合腎エンドポイントは、X2202試験のベースラインからの①eGFRの低下幅が10%以下、かつ②UPCRの50%以上減少又は300mg/g未満への減少、かつ③C3値が50%以上増加又は90mg/dL以上に増加とされた。エクリズマブ又は補体経路修飾薬の開始は、エンドポイント不達成と判定された。

<sup>14)</sup> Wilson信頼区間

<sup>15)</sup> 本薬開始12カ月(B12001B試験開始9カ月)時点のUPCRの結果が得られなかった1例は解析から除外された。

<sup>16)</sup> Hodges-Lehmann法により算出。なお、事前に計画された解析では95%CIを算出する計画であったが、本薬開始9~12カ月(B12001B試験開始6~9カ月)時点に腎生検が得られた被験者が4例と少なく95%CIの算出ができなかったため、80%CIが算出された。

<sup>17)</sup> 本薬開始9~12カ月(B12001B試験開始6~9カ月)時点のC3沈着スコアが得られなかった6例は解析から除外された。

死亡は、X2202 試験のコホート A から移行した被験者の 1 例（不整脈<sup>18)</sup>）に認められたが、死因となった有害事象は副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、X2202 試験のコホート A から移行した被験者の 25.0%（4/16 例：胃腸炎、不整脈、急性腎障害及び骨盤内炎症性疾患各 1 例）及びコホート B から移行した被験者の 60.0%（6/10 例：心房細動、心膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、心不全、椎間板炎、肺炎球菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、過量投与、急性腎障害、上部消化管出血、マロリー・ワイス症候群、C3 糸球体症及び腎盂腎炎各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な副作用は、X2202 試験のコホート A から移行した被験者では認められず、コホート B から移行した被験者では 2 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎球菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック各 1 例〈重複あり〉）に認められた。肺炎球菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショックが認められた 1 例では、いずれの事象も本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が認められた 1 例では、本薬の中止や休薬に至ることなく抗菌剤等の投与により回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、X2202 試験のコホート A から移行した被験者では認められず、コホート B から移行した被験者の 20.0%（2/10 例：急性腎障害及び C3 糸球体症各 1 例）に認められ、転帰はいずれも未回復であった。治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

## 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、提出された資料と 7.R.1.1~7.R.1.3 の検討を踏まえ、C3 腎症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（B12301 試験）の試験デザイン及び主な結果について

申請者は、検証的試験である国際共同第 III 相試験（B12301 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。

C3 腎症の病態に民族的な違いはなく、本邦において C3 腎症に特化した診断ガイドラインはないが、診断及び治療は欧米のガイドライン（KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases 〈Kidney Int 2021; 100: S1-276〉）を参考に行われており、国内外で C3 腎症の診断基準及び治療体系に大きな違いはない。実施済みの国内外の第 I 相試験結果から、本薬の薬物動態、安全性等に日本人と外国人で明らかな差は認められておらず、既承認の PNH に対する本薬の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉）。以上より、本邦からも国際共同試験（B12301 試験）に参加し、本邦における C3 腎症に関する承認申請での臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

B12301 試験の対象は、組入れ前 12 カ月以内に実施された腎生検で C3 腎症と確定診断され、血清中 C3 濃度の低下を認め、一定以上の尿蛋白（早朝第一尿による UPCr が 1.0 g/g 以上）を呈し、一定以上の腎機能（eGFR が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上等）の患者とし（表 11）、さらに、後述する主要評価項目を適切に評価する観点<sup>19)</sup> から腎移植を受けたことがない C3 腎症患者を対象とすることとした。比較対照

<sup>18)</sup> 24 歳白人女性。治験薬投与開始 501 日目に高度の不整脈を発現し、無応答状態で発見され、同日に死亡が確認された。死因は突然死に至る不整脈と推定され、合併症（不安、動悸及び低カルシウム血症）及び併用薬（メチルフェニデート、ベンラファキシン及びトラゾドン）が不整脈のリスク因子と考えられたため、不整脈と本薬との因果関係は否定された。

<sup>19)</sup> 腎移植後の C3 腎症の再発は、尿蛋白が基準値範囲内の状態で診断されることが多く、本薬の有効性を尿蛋白の変化により評価することは困難と考えられたことから、腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者は検証的試験である B12301 試験では対象外とされた。

は、C3 腎症に対する既承認薬はないことから、プラセボとした。

主要評価項目は、下記の理由から、24 時間蓄尿による UPCR の減少を指標とした。

- C3 腎症患者を対象としたコホート研究において、尿蛋白の減少は、eGFR の安定化又は改善と関連していることが報告されていること（Nephrol Dial Transplant 2021; 36. doi: 10.1093/ndt/gfab092.0014）。
- 24 時間蓄尿による UPCR は、24 時間蓄尿による尿蛋白総排泄量と比べて尿検体採取時のばらつきが小さいこと（Clin Chem 2005; 51: 1577-86）。

その他の評価項目について、eGFR は腎機能の評価や疾患進行の指標として広く利用されていることから、「eGFR のベースラインからの変化量」及び eGFR と UPCR の低下に基づく「2 要素の複合腎エンドポイント<sup>20)</sup> の達成割合」を副次評価項目とし、「eGFR slope の治験薬投与前後の変化<sup>21)</sup>」を探索的評価項目とした。また、C3 腎症は糸球体への C3 沈着により糸球体の炎症及び障害が生じる病態であること、C3 腎症患者を対象としたコホート研究において、C3 腎症の組織学的指標である C3 Glomerulopathy-Histologic Index (C3G-HI) は腎不全への進行の予測因子であることが示唆されていることから（Kidney Int 2018; 93: 977-85）、C3G-HI を用いて算出した「疾患活動性スコア<sup>22)</sup>」を副次評価項目、「C3 沈着スコア<sup>8)</sup>」を探索的評価項目とした。

評価期間については、C3 腎症患者を対象とした X2202 試験及び B12001B 試験の中間解析のデータから、投与 3 カ月後で 49% の UPCR の減少が認められ、その減少効果は投与 6 カ月時点でも維持されたこと等を踏まえ、有効性の主要な評価期間を 6 カ月間と設定した。また、C3 腎症は約 50% の患者が診断後 10 年以内に末期腎不全に至る予後不良な疾患であり（Nat Rev Nephrol 2019; 15: 129-43、Am J Med Genet C Semin Med Genet 2022; 190: 344-57 等）、長期間のプラセボ投与期間を設定することは望ましくないと考え、6 カ月の二重盲検期を終了した被験者については、非盲検期に本薬の投与が可能な計画とした。

## ① 尿蛋白及び eGFR について

B12301 試験の全体集団における主要評価項目である「6 カ月時点の 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比」の結果は表 12 のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.2 参照）。6 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比は、本薬群でプラセボ群と比較して 35.1% の減少が認められ、C3 腎症の診断 6 カ月後から 12 カ月後に UPCR が 20% 減少すると腎不全の発現リスクが低下したとの報告（<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.02.03.24301605v1>〈最終確認日：2025 年 3 月 12 日〉）等を踏まえると、B12301 試験で認められた UPCR の減少の程度は、臨床的に意義があるものと考えられる。

3 カ月時点と 6 カ月時点の UPCR 及びベースラインに対する比は表 16 のとおりであり、本薬群では 3 カ月時点からプラセボ群よりも UPCR が低下する傾向が認められた。日本人集団は症例数が限られていることから結果の解釈には限界があるものの、本薬群の 2 例の UPCR はベースラインからやや低下していた。

<sup>20)</sup> B12301 試験で設定された 2 要素の複合腎エンドポイントは、ベースラインからの①eGFR の低下幅が 15% 以下かつ②UPCR の 50% 以上減少とされた。抗蛋白尿療法（補体経路修飾薬、腎臓関連の適応でのステロイド又は免疫抑制薬）の開始又は増量及び腎代替療法（血液透析又は腎移植）の開始は、エンドポイント不達成と判定された。

<sup>21)</sup> B12301 試験登録前 2 年間の血清クレアチニン値を収集して eGFR を算出し、治験薬投与前後の eGFR slope を比較できる計画とされた。

<sup>22)</sup> 3 名の病理医が盲検下に光学顕微鏡検査で腎生検を評価し、C3 Glomerulopathy-Histologic Index (C3G-HI) を用いて、疾患活動性スコア（7 項目〈管内増殖、白血球浸潤、間質の炎症、膜性増殖性糸球体腎炎様変化、メサンギウム細胞増多、半月体形成及びフィブリノイド壊死〉）からなり、7 項目の各スコアは 0～3、総スコアは 0～21 の範囲で、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す）を算出することとされた。

表 16 B12301 試験の UPCR (g/g) 及びベースラインに対する比 (二重盲検期、FAS)

	全体集団		日本人集団			
	プラセボ群 (36 例)	本薬群 (38 例)	プラセボ群 (2 例)		本薬群 (2 例)	
ベースラインの平均値±標準偏差 (例数)	2.93±1.71 (36)	3.85±2.29 (38)	1.8	1.5	6.7	1.9
3 カ月時点の平均値±標準偏差 (例数)	2.98±1.70 (35)	2.54±1.99 (36)	1.6	2.4	5.9	1.0
ベースラインに対する比の 幾何平均値 (幾何変動係数%)	1.00 (58.9) (35)	0.56 (76.0) (36)	0.9	1.5	0.9	0.5
ベースラインに対する比の 最小二乗幾何平均値 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.996 [0.816, 1.217]	0.601 [0.493, 0.731]	—	—	—	—
6 カ月時点の平均値±標準偏差 (例数)	3.14±1.56 (36)	3.03±2.61 (37)	1.0	2.6	5.7 <sup>b)</sup>	1.5
ベースラインに対する比の 幾何平均値 (幾何変動係数%)	1.09 (51.0) (36)	0.66 (91.5) (37)	0.5	1.7	0.9 <sup>b)</sup>	0.8
ベースラインに対する比の 最小二乗幾何平均値 [95%CI] <sup>a)</sup>	1.076 [0.881, 1.313]	0.698 [0.572, 0.852]	—	—	—	—

日本人症例は個別値、—：算出せず

- a) 目的変数をベースラインに対する比の対数変換値、説明変数を投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースライン UPCR の対数変換値とし、被験者内の時点間の相関に無構造の共分散行列を用いた MMRM により算出された。抗蛋白尿療法を開始又は増量及び腎代替療法の開始後のデータは欠測とみなし、本薬群は Jump to reference 法、プラセボ群は Missing at random を仮定した上で、多重代入法により欠測値が補完された。その他の投与中止後のデータでは実測値を用いるとされた。
- b) 投与 91 日目に治験薬の投与を中止

B12301 試験の二重盲検期におけるその他の UPCR 及び eGFR に関する主な結果は表 17 のとおりであった。全体集団において、副次評価項目である 6 カ月時点の「eGFR のベースラインからの変化量」では、プラセボ群に比べて本薬群で改善傾向が認められ、「2 要素の複合腎エンドポイント（「eGFR の低下幅が 15%以下」かつ「UPCR の 50%以上減少」）<sup>20)</sup> の達成割合」では、プラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められた。6 カ月までの「eGFR slope の治験薬投与前後の変化」<sup>23)</sup> では、プラセボ群に比べて本薬群で eGFR の増加が大きい傾向が認められた。C3 腎症の診断後 2 年間の eGFR slope が  $-2 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{年}$ 未満の患者では、eGFR の低下が認められていない患者と比較し腎不全に至る割合が高いとの報告 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.02.03.24301605v1> 〈最終確認日：2025 年 3 月 12 日〉) や、eGFR slope が  $-5 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{年}$ 未満の患者では eGFR slope が  $-5 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{年}$ 以上の患者と比較し腎不全のリスクが高く、eGFR の低下が認められない患者では腎不全は認められなかったとの報告 (Kidney360 2023; 4: 659-72) 等を踏まえると、B12301 試験の二重盲検期では評価期間が 6 カ月間と限られてはいるものの、治験薬投与前に約  $-10 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{年}$ 程度であった eGFR slope が本薬群でのみ治験薬投与後に 0 近くまで増加している結果から、本薬投与により腎予後の改善が期待できると考える。

日本人集団では、eGFR については本薬群とプラセボ群共に 1 例は増加、1 例は低下しており、2 要素の複合腎エンドポイントについては達成例がいなかった。しかし、UPCR については本薬投与後に減少傾向が認められ (表 16)、eGFR については本薬群で減少していた 1 例は 91 日目で投与を中止しており評価が困難であったことを踏まえ、日本人における有効性を否定する結果は示されていないと考える。

<sup>23)</sup> 事前に計画された解析では、本薬投与集団 (本薬継続集団及びプラセボ群から非盲検期に移行し本薬が投与された集団) に対して eGFR slope を評価する計画であったが、ベースラインの UPCR 及び eGFR に群間で不均衡が認められた (本薬群でプラセボ群と比較して、ベースライン時の UPCR の幾何平均値が高く (プラセボ群：2.58 g/g、本薬群：3.33 g/g)、eGFR の平均値が低かった (プラセボ群：99.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、本薬群：89.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ) ため、事後解析として、二重盲検期の投与群別の eGFR slope 及び非盲検期の本薬継続集団における eGFR が評価された。

表 17 B12301 試験の 6 カ月時点のその他の UPCR 及び eGFR に関する結果 (二重盲検期、FAS)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (36 例)	本薬群 (38 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬群 (2 例)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	評価例数	36	38	2	2
	ベースラインからの変化量の 平均値±標準偏差	-0.72±11.06	1.25±9.99	-11.3, 3.8	-11.8 <sup>d)</sup> 、15.2
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値の差 [95%CI] <sup>a)</sup>	2.156 [-2.749, 7.061]		-	
2 要素の 複合腎 エンドポイント	評価例数	36	37	2	2
	達成割合% (達成例数)	5.6 (2)	29.7 (11)	0	0
	周辺割合の差 [95%CI] <sup>b)</sup>	0.233 [0.072, 0.394]		-	
eGFR slope (mL/min/1.73m <sup>2</sup> /年)	評価例数	36	38	-	-
	治験薬投与前 [95%CI] <sup>d)</sup>	-7.641 [-12.279, -3.003]	-10.753 [-15.510, -5.996]	-	-
	治験薬投与後 [95%CI] <sup>d)</sup>	-3.079 [-10.131, 3.973]	-0.025 [-6.929, 6.878]	-	-
	投与前後の変化 [95%CI] <sup>d)</sup>	4.562 [-2.897, 12.021]	10.728 [3.230, 18.225]	-	-
	投与前後の変化の差 [95%CI] <sup>d)</sup>	6.166 [-4.410, 16.742]		-	

日本人症例は個別値、-: 算出せず

- a) 全体集団において、投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースラインの eGFR を説明変数とした、被験者内の時点間の相関に無構造の共分散行列を用いた MMRM により算出された。
- b) 全体集団において、投与群及び無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析された。
- c) 投与 91 日目に治験薬の投与を中止
- d) 全体集団において、投与群、治験薬投与前の eGFR の傾き (投与開始時点 を 0 とした時間 (連続量))、投与群と治験薬投与前の eGFR の傾きとの交互作用、治験薬投与後の eGFR の傾きの変化 (投与開始以前をすべて 0 とした時間 (連続量)) 及び投与群と治験薬投与後の eGFR の傾きの変化との交互作用を固定効果とし、被験者、治験薬投与前の eGFR の傾き及び治験薬投与後の eGFR の傾きの変化を量効果とした一般化線形混合モデルが用いられた。

B12301 試験の非盲検期 (12 カ月時点) における UPCR と eGFR の結果は、表 18 のとおりであった。全体集団において、本薬継続集団 (本薬群から非盲検期に移行した集団) のベースラインからの UPCR の減少傾向は 12 カ月時点でも維持され、eGFR も低下せず維持されていた。本薬切替え集団 (プラセボ群から非盲検期に移行し、本薬が投与された集団) では非盲検期での本薬投与開始後より、UPCR の減少傾向及び eGFR の増加傾向が認められた (12 カ月時点を含む UPCR 及び eGFR の推移は、7.R.1.3 参照)。

12 カ月までの eGFR slope<sup>23)</sup> について、本薬継続集団における「12 カ月までの治験薬投与後の eGFR slope」の点推定値<sup>24)</sup> は -1.26 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年であり、意義のある変化が認められた本薬群における 6 カ月までの治験薬投与後の eGFR slope (-0.025 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年) と概ね同程度であった。また、本薬継続集団における「12 カ月までの eGFR slope の治験薬投与前後の変化」 [95%CI] <sup>24)</sup> は 9.42 [4.87, 13.98] mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年であった。本薬投与集団 (本薬継続集団及びプラセボ群から非盲検期に移行し本薬が投与された集団) における「12 カ月までの治験薬投与後の eGFR slope」の点推定値は 1.44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年、「12 カ月までの eGFR slope の治験薬投与前後の変化」 [95%CI] は 9.01 [5.43, 12.60] mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年であり、治験薬投与前に -7.57 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年であった eGFR slope が 0 以上に増加した <sup>24)</sup>。

日本人集団では、評価対象例数が限られているため厳密な評価は困難であるものの、UPCR については 4 例中 3 例でベースラインより低下した。UPCR の改善が認められなかった本薬切替え集団の 1 例 (12 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比が 2.3) は、ベースラインの血清中 C3 濃度が定量下限未満

<sup>24)</sup> 本薬投与前の eGFR の傾き (投与開始時点 を 0 とした時間 (連続量)) 及び本薬投与後の eGFR の傾きの変化 (投与開始以前を 0 とした時間 (連続量)) を固定効果とし、被験者、本薬投与前の eGFR の傾き及び本薬投与後の eGFR の傾きの変化を量効果とした一般化線形混合モデルが用いられた。

で、本薬投与後も血清中 C3 濃度の低値が持続していた。eGFR については、本薬継続集団の 2 例はベースラインに比べ増加し、本薬切替え集団の 1 例は大きな変化はなく、1 例は低下していた。これらの結果を踏まえると、日本人においても有効性は示唆されていると考える。

表 18 B12301 試験の 12 カ月時点の UPCR と eGFR の結果 (非盲検期、FAS)

		全体集団		日本人集団	
		本薬切替え集団 (36 例)	本薬継続集団 (38 例)	本薬切替え集団 (2 例)	本薬継続集団 (2 例)
24 時間蓄尿による UPCR (g/g)	ベースラインに対する比の 幾何平均値 (幾何変動係数%) (例数)	0.73 (73.7) (34)	0.60 (106.3) (37)	0.3、2.3	0.2、0.7 <sup>b)</sup>
	ベースラインに対する比の 最小二乗幾何平均値 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.738 [0.580,0.940]	0.632 [0.500,0.798]	—	—
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	ベースラインからの変化量の 平均値±標準偏差 (例数)	1.67±10.32 (34)	0.30±15.00 (38)	-14.8、-0.8	7.9、10.1 <sup>b)</sup>
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値 [95%CI] <sup>a)</sup>	1.152 [-3.222, 5.526]	0.439 [-3.762, 4.641]	—	—

日本人症例は個別値、—：算出せず

- a) 全体集団において、目的変数をベースラインに対する比の対数変換値、説明変数を投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースライン UPCR の対数変換値とし、被験者内の時点間の相関に無構造の共分散行列を用いた MMRM により算出された。
- b) 投与 91 日目に治験薬の投与を中止し、非盲検期で本薬の投与を再開
- c) 全体集団において、投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースラインの eGFR を説明変数とし、被験者内の時点間の相関に無構造の共分散行列を用いた MMRM により算出された。

## ② 病理組織学的変化について

B12301 試験の二重盲検期における腎生検での病理組織学的変化に関する主な結果は表 19 のとおりであった。全体集団において、6 カ月時点の「疾患活動性スコア<sup>22)</sup>」及び「C3 沈着スコア<sup>8)</sup>」は、いずれもプラセボ群に比べて本薬群でベースラインからより改善する傾向が認められており、本薬の C3 転換酵素の活性の阻害作用が組織学的に裏付けられたと考える。日本人集団については、評価対象例数が少なく評価は困難であったが、本薬群の 1 例では疾患活動性スコアが低下していた。

表 19 B12301 試験の 6 カ月時点の腎生検での病理組織学的変化に関する主な結果 (二重盲検期、FAS)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (36 例)	本薬群 (38 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬群 (2 例)
疾患活動性 スコア	評価例数	36	37	2	1
	ベースラインからの変化量の 平均値±標準偏差 (例数)	-0.8±2.93 (34)	-2.3±2.32 (33)	-2、0	-2
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値の差 [95%CI] <sup>a)</sup>	-0.833 [-1.872, 0.205]		—	
C3 沈着スコア	評価例数	36	35	2	0
	ベースラインからの変化量の 平均値±標準偏差 (例数)	0.90±3.19 (35)	-0.64±3.87 (32)	0、0	—
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値の差 [95%CI] <sup>a)</sup>	-1.875 [-3.298, -0.452]		—	

日本人症例は個別値、—：算出せず

- a) 全体集団において、投与群、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースラインのスコアを説明変数とした ANCOVA モデルを用いて算出された。欠測は多重代入法により補完された。

機構は、以下のように考える。

B12301 試験のデザインについて、申請者の説明から、一定以上の尿蛋白 (UPCR が 1.0 g/g 以上) を認める C3 腎症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験とし、C3 腎症の治療に関する国内外差を考慮すると、国際共同試験として実施したことは適切である。主要評価項目について、申請者の説明を踏まえると一定以上の尿蛋白を認める C3 腎症において、介入により UPCR が減少することに治療効果との関連はあると考えるものの、C3 腎症に対する最終的な治療目標は腎予後の改善であり、UPCR よりも腎予後との関連が強いと考えられる eGFR への長期投与後の効果も伴う

必要がある。また、糸球体への C3 沈着、炎症及び障害についての病理組織学的評価は、本薬の薬理作用を補足する根拠となり得ると考える。以上より、本薬の C3 腎症に対する有効性評価は、UPCR に基づく主要評価項目に加え、eGFR の結果も含めて総合的に判断することとし、腎の病理組織学的評価も確認することとした。また、日本人については各群 2 例であったことから、症例毎の結果を確認することとした。

主要評価項目である「6 カ月時点の 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、本薬による尿蛋白の改善効果が示された（表 12）。副次評価項目である「6 カ月時点の eGFR のベースラインからの変化量」（表 17）はプラセボ群に比較して本薬群で改善効果が大きい傾向が認められ、本薬投与開始 12 カ月時点においても本薬継続集団では eGFR の大きな低下傾向はなく、本薬切替え集団では本薬への切替えにより eGFR が改善する傾向が確認された（表 18）。また、腎の病理組織学的評価である「6 カ月時点の疾患活動性スコアのベースラインからの変化量」及び「6 カ月時点の C3 沈着スコアのベースラインからの変化量」は、プラセボ群に比較して本薬群で低下が大きい傾向が認められ、本薬の作用が組織学的にも裏付けられた。以上より、B12301 試験の主要評価項目に加え、副次評価項目等の成績により総合的に、本薬の臨床的意義がある C3 腎症治療効果は示されていると判断した。

日本人集団の症例数は限られているため、全体集団と日本人集団の成績の一貫性を厳格に検討することは困難であるものの、個々の症例の検討において本薬投与後に UPCR と eGFR が改善している症例はあり、日本人の有効性を否定するような結果はなかった。以上より、日本人の C3 腎症患者においても有効性は期待できると判断する。

#### 7.R.1.2 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。

B12301 試験の主な患者背景別の「6 カ月時点の 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比」は表 20 のとおりであり、いずれの集団においてもプラセボ群と比較し本薬群の方が UPCR がより改善する傾向が認められた。

表 20 B12301 試験の主な患者背景別の 6 カ月時点の 24 時間蓄尿による UPCR のベースラインに対する比  
(二重盲検期、FAS)

		プラセボ群 (36 例)	本薬群 (38 例)	プラセボ群に対する 本薬群の比 [95%CI] <sup>a)</sup>
全体		1.076 [0.881, 1.313] (36)	0.698 [0.572, 0.852] (38)	0.649 [0.489, 0.862]
年齢	23 歳 <sup>b)</sup> 未満	1.026 [0.600, 1.757] (9)	0.709 [0.495, 1.014] (21)	0.690 [0.361, 1.319]
	23 歳 <sup>b)</sup> 以上	1.083 [0.911, 1.288] (27)	0.674 [0.537, 0.846] (17)	0.622 [0.464, 0.834]
性	男性	1.116 [0.831, 1.499] (20)	0.627 [0.484, 0.812] (27)	0.562 [0.378, 0.835]
	女性	1.002 [0.777, 1.292] (16)	0.915 [0.671, 1.249] (11)	0.914 [0.607, 1.376]
診断からの期間	2 年未満	1.045 [0.720, 1.517] (15)	0.681 [0.467, 0.993] (15)	0.652 [0.384, 1.106]
	2 年以上	1.125 [0.883, 1.434] (21)	0.698 [0.551, 0.884] (23)	0.620 [0.438, 0.877]
C3 腎症サブタイプ <sup>c)</sup>	C3 腎炎	1.059 [0.854, 1.313] (32)	0.665 [0.518, 0.853] (26)	0.628 [0.451, 0.875]
	Dense deposit disease	0.941 [0.142, 6.223] (1)	0.721 [0.390, 1.336] (9)	0.766 [0.105, 5.613]
ベースラインの UPCR	3 g/g 未満	1.231 [0.987, 1.536] (25)	0.726 [0.555, 0.949] (17)	0.589 [0.416, 0.835]
	3 g/g 以上	0.867 [0.589, 1.275] (11)	0.657 [0.491, 0.880] (21)	0.758 [0.469, 1.226]
ベースラインの eGFR	60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満	1.178 [0.721, 1.925] (4)	0.647 [0.431, 0.971] (10)	0.549 [0.280, 1.075]
	60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上	1.069 [0.855, 1.335] (32)	0.698 [0.550, 0.885] (28)	0.653 [0.471, 0.906]
無作為化時のステロイ ド又は MPA の投与	あり	1.200 [0.924, 1.558] (17)	1.026 [0.773, 1.362] (16)	0.855 [0.580, 1.259]
	なし	0.960 [0.711, 1.295] (19)	0.504 [0.381, 0.666] (22)	0.525 [0.346, 0.796]

最小二乗幾何平均値 [95%CI] (例数)

a) 目的変数をベースラインに対する比の対数変換値、説明変数を投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースライン UPCR の対数変換値とし、被験者内の時点間の相関に無構造の共分散行列を用いた MMRM により算出された。

b) 本試験に組み入れられた被験者の中央値

c) 電子顕微鏡像による C3 腎炎又は dense deposit disease の疾患サブタイプ分類。

機構は、一部の集団では症例数が限られることから評価に限界があるものの、患者背景の違いによらず、本薬群はプラセボ群に比べて UPCR がより低下する傾向が認められていることから、検討したいずれの患者背景についても、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.1.3 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、B12001B 試験の結果に基づき以下のように説明した。

UPCR について、X2202 試験のコホート A から B12001B 試験に移行した被験者における本薬開始 39 カ月 (1164 日、B12001B 試験開始 36 カ月) 時点までの早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の幾何平均値の推移は、図 1 のとおりであった。B12301 試験から B12001B 試験に移行した被験者における治験薬開始 24 カ月 (B12001B 試験開始 12 カ月) 時点までの早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の幾何平均値の推移は、図 2 のとおりであった。いずれの集団においても、ベースラインからの UPCR の減少が維持された。日本人集団については、データカットオフ時点での最終時点における UPCR のベースラインに対する比は、本薬継続集団の 2 例では、それぞれ 1.2 (治験薬開始 24 カ月時点) 及び 1.2 (治験薬開始 15 カ月時点) であり、本薬切替え集団の 2 例では、それぞれ 0.3 (治験薬開始 12 カ月時点) 及び 4.5 (治験薬開始 18 カ月時点) であった。日本人集団の症例数は限られているものの、4 例中 3 例では UPCR の明らかな悪化は認められず、本薬切替え集団の 1 例で UPCR の改善が認められなかったが、当該症例はベースラインの血清中 C3 濃度が定量下限未満であり、本薬投与後も血清中 C3 濃度の低値が持続していた。

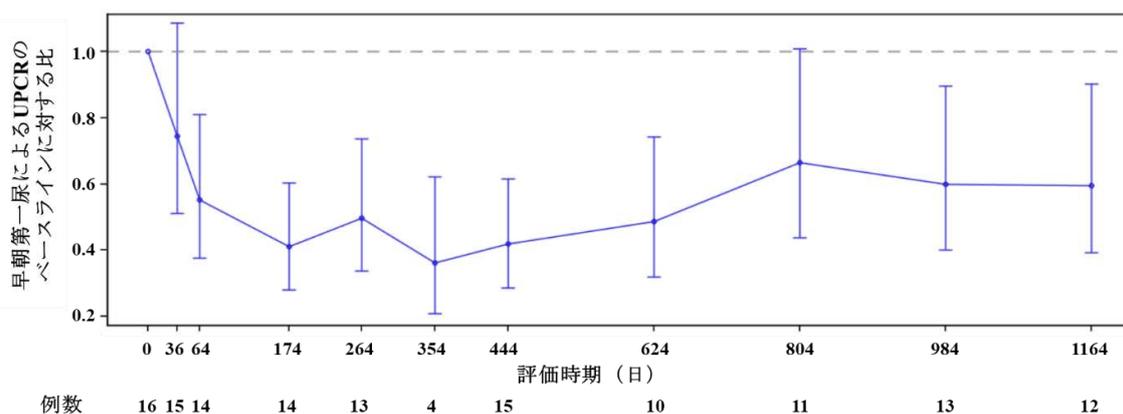
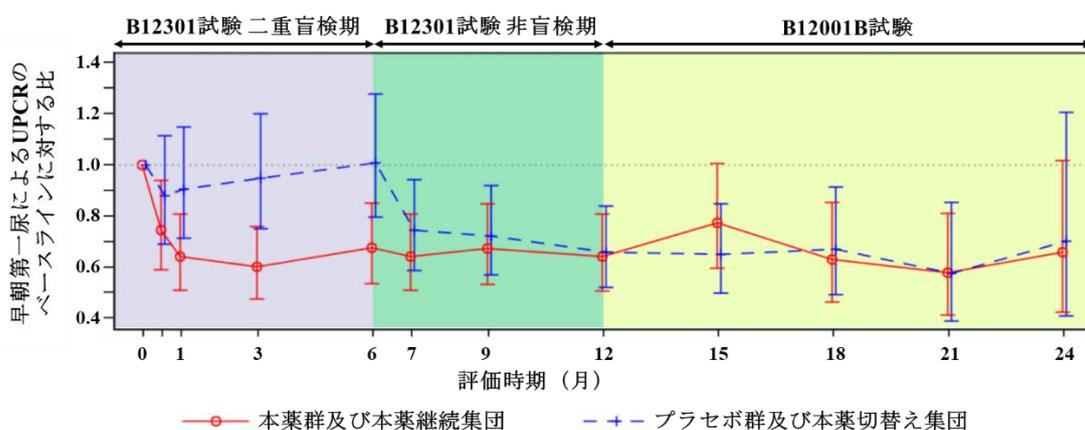


図1 X2202試験のコホートAからB12001B試験に移行した被験者における  
早期第一尿によるUPCRのベースラインに対する比の幾何平均値±95%CI<sup>a)</sup>の推移 (SAF)

a) 目的変数をベースラインに対する比の対数変換値、説明変数を評価時点及びX2202試験のベースラインのUPCRの対数変換値とし、被験者内の時点間の相関に一次自己回帰の共分散行列を用いたMMRMにより算出された。



—○— 本薬群及び本薬継続集団      -+- - プラセボ群及び本薬切替え集団

評価時期 (月)		0	0.5 <sup>a)</sup>	1	3	6	7	9	12	15	18	21	24
例数	本薬群及び本薬継続集団	38	37	37	36	38	37	37	36	25	18	15	8
	プラセボ群及び本薬切替え集団	36	34	35	36	35	35	34	34	24	17	10	5

図2 B12301試験からB12001B試験に移行した被験者における  
早期第一尿によるUPCRのベースラインに対する比の幾何平均値±95%CI<sup>b)</sup>の推移 (FAS)

a) 治験薬投与開始14日目  
b) 目的変数をベースラインに対する比の対数変換値、説明変数を投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用、無作為化時のステロイド又はMPAの使用有無及びベースラインのUPCRの対数変換値とし、被験者内の時点間の相関に一次自己回帰の共分散行列を用いたMMRMにより算出された。

eGFR について、X2202 試験のコホート A から B12001B 試験に移行した被験者における本薬開始 39 カ月 (1164 日、B12001B 試験開始 36 カ月) 時点までの eGFR のベースラインからの変化量の平均値の推移は、図 3 のとおりであった。本薬開始 27 カ月 (804 日) まで、eGFR のベースラインからの増加傾向が認められた。本薬開始 33 カ月 (984 日) 以降は、全体では eGFR のベースラインからの減少傾向が認められたが、この減少には 33 カ月又は 39 カ月時点で $-24.55 \sim -42.26 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の低下を示した 4 例の結果が大きく寄与したものと考えた。B12301 試験から B12001B 試験に移行した被験者における治験薬開始 24 カ月 (B12001B 試験開始 12 カ月) 時点までの eGFR のベースラインからの変化量の平均値の推移は、図 4 のとおりであり、本薬継続集団及び本薬切替え集団のいずれも、治験薬開始 24 カ月まで eGFR は概ね安定しており、本薬の長期的な効果の持続が示唆された。日本人集団については、データカットオフ時点での最終時点における eGFR のベースラインからの変化量は、本薬継続集団の 2 例では、それぞれ $-2.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (治験薬開始 24 カ月時点) 及び $14.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (治験薬開始 15 カ月時

点)であり、本薬切替え集団の2例では、それぞれ $-14.8 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (治験薬開始 12 カ月時点) 及び  $-10.4 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (治験薬開始 18 カ月時点) であった。日本人集団の症例数は限られているものの、本薬投与後に明らかな悪化傾向は認められなかった。

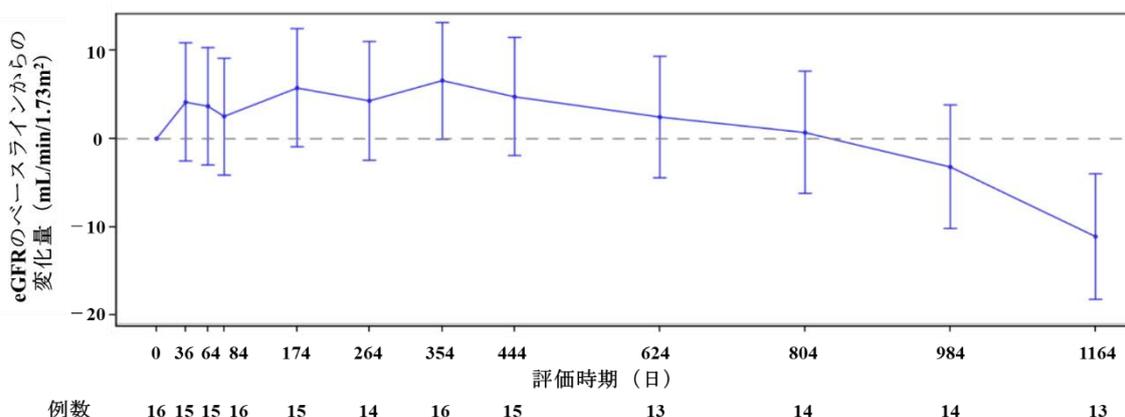
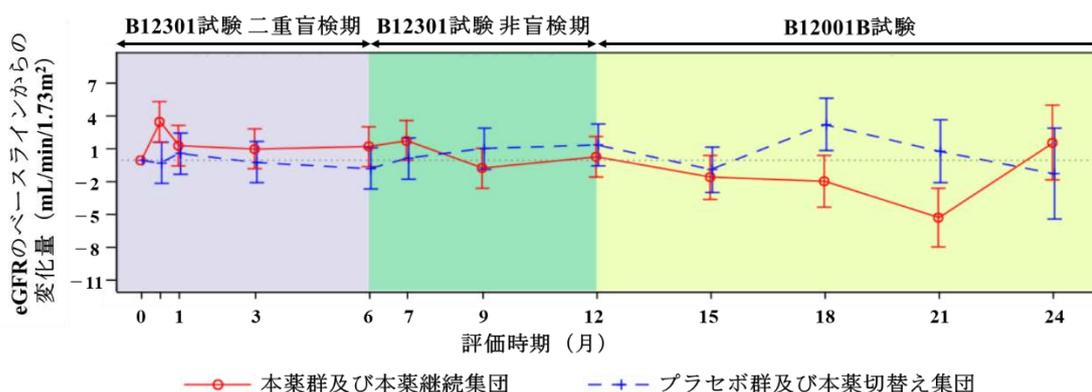


図3 X2202 試験のコホート A から B12001B 試験に移行した被験者における eGFR のベースラインからの変化量の平均値 $\pm 95\% \text{CI}^{\text{a)}$  の推移 (SAF)

a) 評価時点及び X2202 試験のベースラインの eGFR を説明変数とし、被験者内の時点間の相関に一次自己回帰の共分散行列を用いた MMRM により算出された。



—○— 本薬群及び本薬継続集団      -+- プラセボ群及び本薬切替え集団

評価時期 (月)		0	0.5 <sup>a)</sup>	1	3	6	7	9	12	15	18	21	24
例数	本薬群及び本薬継続集団	38	36	37	36	38	38	38	38	27	18	15	8
	プラセボ群及び本薬切替え集団	36	36	35	36	36	35	35	35	26	18	12	5

図4 B12301 試験から B12001B 試験に移行した被験者における eGFR のベースラインからの変化量の平均値 $\pm$ 標準誤差<sup>b)</sup> の推移 (FAS)

a) 治験薬投与開始 14 日目

b) 投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用、無作為化時のステロイド又は MPA の使用有無及びベースラインの eGFR を説明変数とし、被験者内の時点間の相関に一次自己回帰の共分散行列を用いた MMRM により算出された。

機構は、以下のように考える。

UPCR のベースラインに対する比の推移について、X2202 試験のコホート A 又は B12301 試験から B12001B 試験に移行した被験者における UPCR の低下は概ね維持されていた。eGFR のベースラインからの変化量の推移について、X2202 試験のコホート A から B12001B 試験に移行した被験者における eGFR は本薬開始 33 カ月 (984 日) 以降やや減少する傾向が認められたものの、B12301 試験から B12001B 試験に移行した被験者における eGFR は、治験薬開始 24 カ月まで概ね安定していた。いずれも長期投与時の症例数が限られており、評価に限界はあるものの、本薬の長期投与時にも有効性が維持されることを否定する結果ではないと考える。また、日本人集団の症例数は限られているものの、個々の症例の検

討において本薬投与後に UPCR と eGFR が改善している症例もあり、日本人患者への本薬の長期投与時にも全体集団と同様の有効性が示されると考え得る。

## 7.R.2 安全性について

機構は、提出された資料と 7.R.2.1～7.R.2.4 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、既承認効能・効果と比較して新たな懸念は認められていないが、本薬の使用時には、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注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。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、C3 腎症の診断、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であり、得られる有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能と考える。しかしながら、本薬は PNH に係る初回承認時に、髄膜炎菌感染症等の莢膜形成細菌による感染症等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、日本人における安全性については製造販売後も引き続き検討が必要と判断しており（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉）、現時点で PNH 患者を対象とした特定使用成績調査で収集過程にあることも踏まえ（2024 年 11 月時点の登録例数：6 例、調査票回収例数：0 例）、日本人 C3 腎症患者における安全性についても同様に製造販売後調査等で情報収集し、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 プラセボと比較した本薬の安全性について

申請者は、プラセボ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。

B12301 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況の概要は表 21 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合には本薬群とプラセボ群で臨床上問題となるような違いは認められなかった。重篤な有害事象は本薬群でやや多かったものの、これらのうち重篤な副作用は本薬群の血液培養陽性 1 例であり、本薬群の咬傷感染及び胸部不快感各 1 例は副作用とは判断されず、本薬の中止や休薬に至ることなく回復した。本薬群の重篤な副作用（血液培養陽性）の 1 例では、発熱や呼吸器症状が認められ、血液培養の結果、肺炎球菌が陽性となり、本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復し、本薬投与が再開された。日本人集団では、有害事象は本薬群で 1 例（上咽頭炎）認められたが、副作用、死亡、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。以上を踏まえると、本薬の安全性について臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。

表 21 B12301 試験の有害事象の概要（二重盲検期、SAF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (36 例)	本薬群 (38 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬群 (2 例)
有害事象	66.7 (24)	78.9 (30)	0	50.0 (1)
副作用	11.1 (4)	18.4 (7)	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	2.8 (1)	7.9 (3)	0	0
重篤な副作用	0	2.6 (1)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0

発現割合%（例数）

機構は、B12301 試験の二重盲検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、C3 腎症患者における本薬投与開始から比較的短期間の忍容性の観点からは、臨床的に大きな問題は無いと考える。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特別に懸念が増すような成績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、B12301 試験で得られた検討可能な症例数は限られることから、当該試験データに加えて、C3 腎症患者を対象とした他の臨床試験 (X2202 試験、及び B12001B 試験の 20 年 月 日カットオフのデータ<sup>25)</sup>) の本薬 200 mg BID 投与時のデータも併合して検討した (以下、「C3 腎症併合解析」)。C3 腎症併合解析には、本薬 200 mg BID が投与された 101 例が含まれ、長期併合 SAF とされた。時期別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。「36 カ月～」の区分では他の期間に比べて有害事象の発現割合が高い傾向が認められているが、これは投与期間が 3 カ月を超えるデータを含むためであり、36 カ月までの時期別の有害事象の発現割合は、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。また、投与期間の長期化に伴い、特定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 22 C3 腎症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 (101 例)	3~6 カ月 (100 例)	6~9 カ月 (97 例)	9~12 カ月 (89 例)	12~15 カ月 (80 例)	15~18 カ月 (62 例)	18~21 カ月 (45 例)
有害事象	56.4 (57)	49.0 (49)	30.9 (30)	30.3 (27)	28.8 (23)	22.6 (14)	28.9 (13)
副作用	7.9 (8)	8.0 (8)	6.2 (6)	3.4 (3)	7.5 (6)	1.6 (1)	4.4 (2)
重篤な有害事象	3.0 (3)	5.0 (5)	5.2 (5)	0	2.5 (2)	3.2 (2)	2.2 (1)
投与中止に至った有害事象	0	0	1.0 (1)	0	1.3 (1)	0	0
	21~24 カ月 (39 例)	24~27 カ月 (31 例)	27~30 カ月 (27 例)	30~33 カ月 (22 例)	33~36 カ月 (21 例)	36 カ月～ (20 例)	全期間 (101 例)
有害事象	28.2 (11)	45.2 (14)	25.9 (7)	40.9 (9)	42.9 (9)	75.0 (15)	85.1 (86)
副作用	2.6 (1)	3.2 (1)	0	0	0	0	22.8 (23)
重篤な有害事象	2.6 (1)	3.2 (1)	7.4 (2)	4.5 (1)	4.8 (1)	5.0 (1)	19.8 (20)
投与中止に至った有害事象	0	0	3.7 (1)	0	0	0	3.0 (3)

発現割合% (例数)

機構は、C3 腎症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、1 年半以上の長期間投与された症例数は限られるものの、本薬の投与期間の長期化に伴い本薬の安全性が大きく変わる可能性は低いと考える。

### 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、莢膜形成細菌による感染症、脂質異常症及びその他の注目すべき有害事象 (過敏症、精巣への影響、甲状腺の変化及び血小板数減少) について、以下のように説明している。

#### 7.R.2.3.1 莢膜形成細菌による感染症

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。

<sup>25)</sup> C3 腎症併合解析では、カットオフ時点までに B12301 試験から B12001B 試験に移行した 66 例 (日本人 4 例) のデータが含まれた。

本薬は、補体 B 因子に結合し、自然免疫系において重要な役割を担う AP を阻害することで、莢膜形成細菌に起因する感染症のリスクを高めるおそれがあることから、B12301 試験及び X2202 試験では、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌<sup>26)</sup> に対する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 週間以上前 (X2202 試験では 4 週間以上前) 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 (X2202 試験では 4 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。

B12301 試験の二重盲検期において、莢膜形成細菌による感染症<sup>27)</sup> は、プラセボ群の 2.8% (1/36 例：淋菌性尿道炎)、本薬群の 5.3% (2/38 例：中耳炎 2 例) に認められた。副作用は本薬群の 2.6% (1/38 例：中耳炎) に認められたものの、投与中止や休薬には至ることなく無治療で回復した。重篤な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。C3 腎症併合解析において、莢膜形成細菌による感染症は 8.9% (9/101 例：中耳炎 5 例、肺炎球菌性肺炎 2 例、肺炎球菌性敗血症、レンサ球菌性菌血症、蜂巣炎及び急性中耳炎各 1 例〈重複あり〉) に認められた。副作用は 3.0% (3/101 例：肺炎球菌性肺炎 2 例、肺炎球菌性敗血症、レンサ球菌性菌血症及び中耳炎各 1 例〈重複あり〉) に認められた。中耳炎が認められた 1 例では、投与中止や休薬には至ることなく無治療で回復した。肺炎球菌性肺炎が認められた 1 例並びに肺炎球菌性肺炎、肺炎球菌性敗血症及びレンサ球菌性菌血症が認められた 1 例では、いずれの事象も本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復した。重篤な事象は、2.0% (2/101 例：肺炎球菌性肺炎 2 例、肺炎球菌性敗血症及びレンサ球菌性菌血症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、すべて副作用と判断されたが、いずれの事象も本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復した。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。

さらに、すべての重篤又は高度の感染症<sup>28)</sup> について、莢膜形成細菌による感染症が含まれる可能性がないか、起因菌を評価した。その結果、B12301 試験の二重盲検期において、本薬群で報告された咬傷感染及び血液培養陽性各 1 例が莢膜形成細菌に起因する可能性の高い感染症として新たに特定され、起因菌は、咬傷感染では同定されず、血液培養陽性では肺炎球菌であった。血液培養陽性は副作用と判断され、本薬の休薬後に抗菌剤等の投与により回復した。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。C3 腎症併合解析において、B12301 試験の二重盲検期以外では、椎間板炎、腎盂腎炎、骨盤内炎症性疾患、肺炎、胃腸炎及び虫垂炎各 1 例が莢膜形成細菌に起因する可能性の高い感染症として新たに特定され、起因菌は、椎間板炎では *Streptococcus gallolyticus* であり、その他の事象では同定されなかった。副作用と判断された事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

日本人集団において、莢膜形成細菌による感染症は認められなかった。

以上より、本薬の莢膜形成細菌による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。

機構は、以下のように考える。

<sup>26)</sup> B12301 試験では、インフルエンザ菌に対するワクチンは、実施国又は地域で使用可能であれば接種することとした。日本では、試験実施時のインフルエンザ菌に対するワクチンの添付文書に基づき、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>27)</sup> MedDRA/J HLT で「バチルス感染」、「大腸菌感染」、「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」若しくは「レンサ球菌感染」、又は MedDRA/J PT で「肛門淋菌感染」、「バチルス検査陽性」、「よう」、「蜂巣炎」、「播種性淋菌感染」、「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」、「急性中耳炎」、「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」、「創傷蜂巣炎」、「外耳膿瘍」、「細菌性滑液包炎」、「細菌性爪感染」若しくは「細菌性脳炎」に該当する事象

<sup>28)</sup> MedDRA/J SOC で「感染症および寄生虫症」又は MedDRA/J HLT で「微生物学および血清学的検査」に該当する事象

臨床試験において、莢膜形成細菌による感染症の発現状況を見る限り臨床的に問題となるような事態には至っていないものの、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、感染予防も含めた適切な対応をとる必要がある。したがって、本薬をC3腎症で使用するには、既承認のPNHに対する使用時と同様に、C3腎症に精通した医師が本薬のリスクベネフィットを適切に判断し、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断や治療が可能な医師及び医療施設と連携して使用すること等の対策を徹底する必要がある。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等についても、既承認効能・効果と同様に適切な対策を行うよう注意喚起する必要がある。

### 7.R.2.3.2 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。

PNH患者を対象とした臨床試験で、本薬投与後に脂質パラメータ（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）の増加が認められたため（「ファビハルタカプセル200mg」審査報告書〈令和6年5月20日〉）、C3腎症患者における脂質パラメータについて検討した。

C3腎症を含む一次性膜性増殖性糸球体腎炎の患者では、初診時に約半数がネフローゼ症候群を呈するとされており、脂質異常症（特に高コレステロール血症）は、ネフローゼ症候群の合併症の1つである（難病情報センター：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4424>〈最終確認日：2025年3月12日〉、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2020」厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎障害に関する調査研究班等）。脂質異常症について、B12301試験の二重盲検期及びC3腎症併合解析における治験薬投与開始12カ月後までの脂質パラメータ（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23のとおりであり、B12301試験の二重盲検期のプラセボ群及び本薬群のいずれにおいても、脂質パラメータの平均値のベースラインからの明らかな増加は認められず、C3腎症併合解析においても、本薬投与後に脂質パラメータの平均値のベースラインからの明らかな増加は認められなかった。

表23 脂質パラメータの推移（SAF及び長期併合SAF）

	B12301試験の二重盲検期		C3腎症併合解析
	プラセボ群 (36例)	本薬群 (38例)	本薬投与集団 (101例)
<b>総コレステロール値 (mg/dL)</b>			
ベースライン	226.1±68.23 (36)	223.2±69.46 (38)	213.7±61.73 (101)
6カ月	213.8±58.53 (36)	203.1±54.99 (37)	212.2±61.93 (72)
12カ月			204.9±53.46 (81)
<b>LDLコレステロール値 (mg/dL)</b>			
ベースライン	144.7±62.57 (36)	150.6±66.50 (38)	137.3±56.93 (101)
6カ月	134.0±53.70 (36)	130.2±51.63 (37)	133.8±53.62 (72)
12カ月			125.4±48.81 (81)
<b>トリグリセリド値 (mg/dL)</b>			
ベースライン	143.6±81.78 (36)	144.8±66.40 (38)	140.0±91.44 (101)
6カ月	130.2±65.59 (36)	135.3±72.30 (37)	139.8±76.89 (72)
12カ月			133.5±74.73 (81)

平均値±標準偏差（評価例数）

脂質異常症関連の有害事象<sup>29)</sup>について、B12301 試験の二重盲検期では、プラセボ群で 5.6% (2/36 例：高コレステロール血症 2 例)、本薬群で 2.6% (1/38 例：高コレステロール血症) に認められ、C3 腎症併合解析の本薬投与集団では 3.0% (3/101 例：高コレステロール血症) に認められた。脂質異常症関連の有害事象が認められたいずれの症例においても、ベースライン時点で総コレステロール値が高値であり、副作用、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。

貧血患者において総コレステロール値とヘモグロビン値に正の相関が認められたとの報告や貧血の改善に伴いトリグリセリドの上昇が認められたとの報告 (Am J Med Sci 2007; 334: 331-3)、PNH 患者を対象とした臨床試験の本薬投与例で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ヘモグロビン値の増加量に正の相関が認められたこと (「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉) 等を踏まえると、PNH 患者では、本薬投与によるヘモグロビン値の増加及び貧血の回復により、脂質パラメータが増加した可能性がある。一方、C3 腎症患者では、本薬群でプラセボ群に比較した脂質パラメータの明確な増加は認められなかった。以上より、脂質パラメータの増加は PNH 患者特有の事象と考えられることから、C3 腎症患者においては脂質パラメータ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、C3 腎症患者を対象とした臨床試験では、本薬群でプラセボ群に比較した脂質パラメータの明確な好ましくない変動は認められなかったことに加え、PNH 患者における脂質パラメータの増加に関する申請者の説明を踏まえると、現時点で C3 腎症患者において脂質パラメータの増加に関する添付文書での注意喚起は不要とする申請者の方針は妥当と考える。

### 7.R.2.3.3 その他の注目すべき有害事象

申請者は、その他の注目すべき有害事象 (過敏症、精巣への影響、甲状腺の変化及び血小板数減少) について、以下のように説明した。

C3 腎症患者を対象とした臨床試験におけるその他の注目すべき有害事象 (過敏症、精巣への影響、甲状腺の変化及び血小板数減少) の発現状況は以下のとおりであった。いずれの事象についても臨床的に問題となる傾向は認められていないことから、特段の注意喚起の追加は不要と考える。

- 過敏症に関連する有害事象 (MedDRA/J SMQ で「過敏症 (狭域)」に該当する事象) について、B12301 試験の二重盲検期ではいずれの群でも認められなかった。C3 腎症併合解析では、7.9% (8/101 例：発疹 5 例、手皮膚炎、アレルギー性鼻炎、湿疹及び眼窩周囲皮膚炎各 1 例〈重複あり〉) に過敏症に関連する有害事象が認められたが、副作用、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。
- 精細管変性関連の有害事象<sup>30)</sup> について、B12301 試験及び C3 腎症併合解析のいずれにおいても認められなかった。

<sup>29)</sup> MedDRA/J PT 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

<sup>30)</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、良性前立腺肥大症、血中卵胞刺激ホルモン異常、血中卵胞刺激ホルモン減少、血中卵胞刺激ホルモン増加、血中黄体形成ホルモン異常、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異常、血中テストステロン減少、血中遊離テストステロン異常、血中遊離テストステロン減少、血中遊離テストステロン増加、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

- 甲状腺の変化に関連する有害事象（MedDRA/JSMQで「甲状腺機能低下症（広域）」に該当する事象）について、B12301試験の二重盲検期のプラセボ群の1例（血中甲状腺刺激ホルモン増加）で認められたものの、本薬群では認められなかった。C3腎症併合解析において、甲状腺の変化に関連する有害事象は認められなかった。
- 血小板数減少の有害事象（MedDRA/JPTで「血小板数減少」又は「血小板減少症」に該当する事象）について、B12301試験及びC3腎症併合解析のいずれにおいても認められなかった。

機構は、C3腎症患者を対象とした臨床試験におけるその他の注目すべき有害事象（過敏症、精巣への影響、甲状腺の変化及び血小板数減少）の発現状況を踏まえると、これらの事象について既承認効能・効果と比較して現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、添付文書の注意喚起の追加は不要とするとの申請者の方針は妥当と考える。

#### 7.R.2.4 製造販売後の安全性情報について

申請者は、これまでに得られている本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬の最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：2024年6月5日から2024年12月4日、推定累積曝露：■人・年）には、海外で本薬が最初にPNHに対して承認された日（国際誕生日：2023年12月5日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。当該PSURのデータロック日までの海外における安全性情報に加え、国内における製造販売後の安全性情報も評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬の初回承認後の国内外における製造販売後の安全性情報に関する申請者の説明を踏まえ、現時点で当該情報を基に新たな注意喚起等を行う必要はないと判断した。

#### 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。

現在、本邦において、C3腎症に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、支持療法として、抗蛋白尿作用や降圧作用のあるACEi及びARB、並びに免疫抑制作用を有するステロイド及びMPA等が用いられているが、確立された治療法はない。本薬は、FBの阻害を介して、C3転換酵素の活性を阻害し、C3の分解及び増幅回路の阻害、並びにC3の糸球体への沈着を抑制することでC3腎症の病態生理に作用することから、C3腎症に対し新たな治療選択肢になり得ると考える。

本薬の有効性について、C3腎症患者を対象としたB12301試験において、主要評価項目である6カ月時点のUPCRの減少に関して、本薬のプラセボに対する優越性が検証され、主な副次評価項目等においても、C3腎症患者に対する本薬の有効性が示唆された（7.R.1参照）。本薬の安全性については、B12301試験において、本薬群でプラセボ群と比べて問題となるような傾向は認められておらず、C3腎症に十分

---

症、乏精子・精子無力症、原発性性腺機能低下、プロゲステロン欠乏症、前立腺腫大、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、精子検査異常、精子濃度異常、精子濃度減少、精子濃度ゼロ、精索痛、精子異常、精子形態異常、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、精巣腫瘍、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

な知識を持つ医師のもとで、本薬のリスクである莢膜形成細菌感染症の診断、治療が可能な医師及び医療機関と連携して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、B12301 試験の日本人集団における有効性及び安全性について、検討された症例数は限られるものの、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 及び 7.R.2 参照)。

なお、腎移植後の C3 腎症について、B12301 試験に腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者は組み入れなかったものの、X2202 試験のコホート B (腎移植後に C3 腎症が再発した患者が対象)において、主要評価項目である「12 週時点の C3 沈着スコアのベースラインからの変化量」の中央値 [80%CI] は、-2.50 [-3.75, -0.75] であり(表 10)、ベースラインからの C3 沈着の減少が認められ、12 週時点における 24 時間蓄尿による UPCR (7 例) は、ベースラインから 21%の減少が認められた。X2202 試験のコホート B から B12001B 試験に移行した被験者における本薬開始 39 カ月 (B12001B 試験開始 36 カ月) 時点の結果は、早朝第一尿による UPCR (7 例) はすべての被験者で 0.4 g/g 未満であり、eGFR のベースラインからの変化量 [95%CI] (評価例数) は-5.84 [-12.23, 0.56] (8 例) であった。以上の結果や、腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者においても、AP の制御異常が病態の中心である点は腎移植を受けたことがない C3 腎症患者と同様であること等も踏まえると、腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬は C3 腎症患者に対する新たな治療選択肢と位置付けられると考え、本薬の効能・効果(案)を「C3 腎症」と設定した。ただし、B12301 試験に組み入れられた患者は eGFR が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の C3 腎症患者であり、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与したときの情報は限られていること等を踏まえ、臨床試験に組み入れられた患者の背景及びその臨床成績を十分に理解した上で、本薬の適応となる患者を選択する必要がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

C3 腎症患者を対象とした B12301 試験において、C3 腎症患者に対する本薬の有効性が示され、日本人集団においても有効性は期待できる(7.R.1 参照)。また、安全性について、B12301 試験において本薬群でプラセボ群と比べて問題となるような傾向は認められておらず、C3 腎症に十分な知識を持つ医師が本薬のリスクベネフィットを適切に判断し、莢膜形成細菌感染症の診断、治療が可能な医師及び医療機関と連携して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判断できる(7.R.2 参照)。

以上より、本薬は C3 腎症の治療における新たな治療選択肢となり、効能・効果を申請のとおり「C3 腎症」とすることは可能である。また、X2202 試験のコホート B の結果を踏まえると、腎移植後の C3 腎症に対する本薬の投与を制限する必要はないと考える。なお、本薬の莢膜形成細菌感染等のリスクに対しては、既承認の PNH に対する投与時の対策と同様に、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断や治療が可能な医師及び医療施設と連携して使用することを徹底し、ワクチンの接種等についても適切な対策を行うよう注意喚起する必要がある。また、医師が本薬のリスクベネフィットを慎重に評価して本薬投与の是非を判断することが重要であり、臨床試験に組み入れられた患者背景 (UPCR が 1 g/g 以上で eGFR が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上等) を含む臨床試験成績を十分に理解した上で、適応患者を選択するよう注意喚起することが適切である。本薬の効能・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。

本薬を 10～200 mg BID で漸増投与した X2202 試験において、本薬の用量増加に伴い、血清中 C3 濃度の増加、並びに AP 活性値、血漿中 Bb 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度の低下が認められた（6.2.1 参照）。また、X2202 試験及び B12001B 試験の利用可能であったデータにおいて、本薬 200 mg を BID 経口投与したとき、安全性に大きな問題は認められなかった（7.1 及び 7.3 参照）。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）で、本薬 25～400 mg を単回投与したときの安全性に特段の問題は認められなかった（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉）。

以上を踏まえ、本薬の検討用法・用量を 200 mg BID と設定して実施した B12301 試験において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性についても問題は認められなかった（7.R.2 参照）。また、日本人集団での有効性及び安全性についても、臨床的に大きな問題は認められなかった。

以上より、本薬の C3 腎症に対する用法・用量は、本薬 200 mg を BID 経口投与とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

B12301 試験の結果、本薬 200 mg BID による臨床的意義がある有効性が示され、日本人集団においても有効性は期待できること（7.R.1.1 参照）、及び C3 腎症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、C3 腎症に対する用法・用量を B12301 試験に準じて、申請のとおり本薬 200 mg を BID 経口投与と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 24 のとおり一定例数に達するまで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 24 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下で C3 腎症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 C3 腎症患者
目標症例数	登録症例として 30 例
観察期間	360 日
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景：年齢、性、C3 腎症診断日、C3 腎症サブタイプ、既往歴（高血圧症、肝機能障害、腎移植、髄膜炎菌感染症を含む）、遺伝子変異の有無、自己抗体の有無、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）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：血清アルブミン、血清クレアチニン、血中尿素窒素、尿蛋白、eGFR、血清中 C3</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。

本薬は PNH に係る初回承認時に、髄膜炎菌感染症等の莢膜形成細菌による感染症等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する必要があると判断しており、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、本薬が投与された全ての PNH 患者を対象とした製造販売後調査の実施が必要と判断した（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉）。現時点で PNH 患者を対象とした特定使用成績調査で得られている情報は非常に限られていることから（2024 年 11 月時点の登録例数：6 例、調査票回収例数：0 例）、申請者が提示している C3 腎症の患者も対象に本薬使用例が一定例数に達するまでは全症例を対象にした製造販売後調

査を実施することは妥当である。

## **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 C3 腎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 C3 腎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える。また機構は、本薬の効能・効果や投与対象に係る注意喚起の詳細については、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7年4月10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  
[申請年月日]                令和6年8月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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、以下の意見も出され、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。

- B12301 試験の本薬投与開始12カ月時点において、本薬継続集団でeGFRの大きな低下傾向が認められなかった点に、ベースラインからのUPCRの減少傾向が維持された(表18)ことも併せると、C3腎症に対する本薬の有効性を支持する結果が得られていると考える。

#### 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。

#### 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

C3 腎症

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意] (本申請に係る記載のみ抜粋)

- 本剤は、補体 B 因子に結合して補体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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（尿蛋白、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

(下線部追加)

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、C3 腎症に対する用法・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ことが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

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、専門協議での議論も踏まえ、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、表 25 に示す安全性検討事項を設定すること、表 26 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、並びに表 27 に示す特定使用成績調査を実施することは妥当と判断した。

表 25 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

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎球菌感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <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>発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における本剤投与中止後の重篤な溶血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>		

(下線部追加)

表 26 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）</li> <li>市販直後調査（C3腎症）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査）（発作性夜間ヘモグロビン尿症）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査）（C3腎症）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（発作性夜間ヘモグロビン尿症）</li> <li>市販直後調査による情報提供（C3腎症）</li> <li>医療従事者向け資材の作成、提供</li> <li>患者向け資材の作成、提供</li> </ul>

（下線部追加）

表 27 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下で C3 腎症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 C3 腎症患者
目標症例数	安全性解析対象として 27 例
観察期間	360 日
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景：年齢、性、C3 腎症診断日、C3 腎症サブタイプ、既往歴（高血圧症、肝機能障害、腎移植、髄膜炎菌感染症を含む）、遺伝子変異の有無、自己抗体の有無、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）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：血清アルブミン、血清クレアチニン、血中尿素窒素、尿蛋白、eGFR、血清中 C3</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>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

### [効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症

（下線部追加）

### [用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

（変更なし）

### [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. 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。
3. 本剤の投与が、C3 腎症の診断、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
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AP	Alternative complement pathway	補体第二経路
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
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-時間曲線下面積
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
BID	bis in die	1 日 2 回
C3	Complement component 3	補体第 3 成分
C5	Complement component 5	補体第 5 成分
C5b	An active metabolite of C5	C5 の活性生成物
C5b-9	Complement 5b, 6, 7, 8, and 9 complex	膜侵襲複合体
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
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
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FB	Complement factor B	補体 B 因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	—
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
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
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
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MPA	Mycophenolic acid	ミコフェノール酸
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QD	quaque die	1日1回
SAF	Safety set	安全性解析対象集団
sC5b-9	Soluble C5b-9 complex	可溶性 C5b-9 複合体
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
UPCR	Urinary protein to creatinine ratio	尿蛋白/クレアチニン比
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
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	—	イプタコバン塩酸塩水和物