

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エムパベリ皮下注1080mg
[一 般 名] ペグセタコبران
[申 請 者 名] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月27日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 3 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 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の診断、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 8 年 7 月 17 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] エムパペリ皮下注 1080 mg
[一 般 名] ペグセタコプラン
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にペグセタコプラン 1080 mg を含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R7 薬) 第 692 号、令和 7 年 5 月 30 日付け医薬薬審
発 0530 第 1 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 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎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、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

〈C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎〉

通常、18 歳以上の患者にはペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。

(修正反映版)

通常、12 歳以上 18 歳未満の患者にはペグセタコプランとして体重に基づいて下表に示す投与量を週 2 回皮下投与する。

投与量換算表

体重	初回投与量	2 回目投与量	3 回目以降投与量
50 kg 以上	1080 mg	1080 mg	1080 mg
35 kg 以上 50 kg 未満	648 mg	810 mg	810 mg
30 kg 以上 35 kg 未満	540 mg	540 mg	648 mg

(下線部追加)

[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 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の診断、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 8 年 6 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] エムパペリ皮下注 1080 mg
[一 般 名] ペグセタコプラン
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にペグセタコプラン 1080 mg を含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] ○発作性夜間ヘモグロビン尿症
○一次性膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉
通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg 週 2 回皮下投与する。
なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔
で皮下投与することができる。
〈一次性膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症〉
通常、18 歳以上の患者にはペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮
下投与する。
通常、12 歳以上 18 歳未満の患者にはペグセタコプランとして体重に基づい
て下表により設定した投与量を週 2 回皮下投与する。

投与量換算表

体重	初回投与量 (薬液量)	2 回目の投与量 (薬液量)	維持投与量 (薬液量)
50 kg 以上	1080 mg (20 mL)	1080 mg (20 mL)	1080 mg (20 mL)
35～50 kg 未満	648 mg (12 mL)	810 mg (15 mL)	810 mg (15 mL)
30～35 kg 未満	540 mg (10 mL)	540 mg (10 mL)	648 mg (12 mL)

(下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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....	4
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	11
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	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

[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

膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）は、病理組織学的に、主として糸球体毛細血管基底膜の二重化を伴う糸球体糸球壁の肥厚と糸球体内の細胞増殖を特徴とする病理組織像を呈する糸球体腎炎であり（診療ガイドライン）、末期腎不全に進行した場合には、透析や腎臓移植等が必要となる。MPGN は明らかな原因疾患がない一次性と、種々の免疫複合体疾患や感染症等に続発する二次性に分類される（難病情報センター：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4423>〈最終確認日：2026 年 6 月 12 日〉）。

MPGN は、電子顕微鏡による所見上の特徴から、以下の 3 つの病型に分類されてきた（KDIGO ガイドライン）。

- MPGN I 型：内皮下およびメサンギウム領域に高電子密度沈着物が認められる。
- MPGN II 型：糸球体・尿細管およびボウマン嚢基底膜に沿って高電子密度沈着物が連続状に沈着している像が認められる。
- MPGN III 型：I 型の亜型とされ、内皮下沈着物とともに上皮下にも沈着物が認められる。

一方、MPGN の疾患メカニズムに対する理解が進んだことで、近年は病態生理学に基づく以下の分類が提唱されており、免疫蛍光法において、C3 の染色強度が他の免疫反応物質より 2 段階以上強いものは C3 腎症（C3G）、免疫グロブリンが沈着している免疫複合体／免疫グロブリン介在型の腎炎は、IC-MPGN と呼ばれる（KDIGO ガイドライン）。

- ① 補体介在型（補体が優位に沈着）
- ② 免疫複合体／免疫グロブリン介在型（補体沈着の有無は問わない）
- ③ 免疫沈着陰性型

C3G 及び一次性 IC-MPGN における現在の主な治療方法は、ステロイド、免疫抑制剤による免疫抑制療法、降圧剤等による支持療法である。現在、本邦において、C3G に係る効能・効果で承認されている医薬品としてはイブタコパン塩酸塩水和物があるものの、一次性 IC-MPGN に係る効能・効果で承認されている医薬品はない。

一次性 IC-MPGN では C3 沈着の有無は問われないものの、C3 染色が陰性の患者は少ないことが報告されており（Clin Kidney J 2019; 13: 225-34）、C3G と一次性 IC-MPGN は、いずれも補体系の調節異常が疾患の機序に関与するとされている（Pediatr Nephrol 2019; 34: 1311-23、Kidney Int Rep 2025; 10: 17-28）。

本薬は、C3 及び C3b に高親和性で結合し、糸球体への C3 分解生成物の沈着を防ぐことで、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する治療効果を示すことが期待される。

申請者は、C3G 及び一次性 IC-MPGN 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、C3G 及び一次性 IC-MPGN 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。

本薬は、2021 年 5 月に PNH に係る効能・効果で米国において初めて承認されて以降、2026 年 4 月時点で、欧米を含む 16 の国又は地域で承認されている。C3G 及び一次性 IC-MPGN に係る効能・効果では、2025 年 7 月に米国で承認されて以降、2026 年 4 月現在、欧米を含む 10 の国又は地域で承認されている。

なお、本薬は「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」を予定される効能・効果として、令和 7 年 5 月 30 日付けで希少疾病用医薬品（指定番号（R7 薬）第 692 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に係る資料」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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の C3 及び C3b に対する結合親和性、補体経路活性化の阻害作用等は初回承認時に評価済みであることから（「エムパペリ皮下注 1080 mg」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 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

本申請は新効能及び新用量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（「エムパペリ皮下注 1080 mg」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請に際して成績が提出された臨床試験のうち、海外第 II 相試験（201 試験）¹⁾ では本薬を酢酸緩衝液（マンニトール含有）に溶解したバイアル製剤及び市販製剤（本薬を酢酸緩衝液〈ソルビトール含有〉に溶解したバイアル製剤）が用いられ、海外第 II 相試験（204 試験）及び国際共同第 III 相試験（310 試験）では市販製剤が用いられた。

血清中本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 10 µg/mL であった。血清中 C3 濃度の測定には主に免疫比濁法が用いられ、検出限界は 1.2 又は 4.0 mg/dL であった²⁾。血漿中 sC5b-9 濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限は 3.0 又は 15 ng/mL³⁾ であった。抗薬物抗体及び中和抗体は ECL 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 2：試験番号 APL2-C3G-310<2022 年 5 月～2025 年 1 月>）

成人及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）の C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に本薬を反復皮下投与したときの PK 及び PD 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、26 週間の二重盲検期及び 26 週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（314 試験）⁴⁾ への移行が可能とされた。

用法・用量は、プラセボ（二重盲検期のみ）又は本薬を参加者の年齢及び体重に応じて表 1 に示す用量を週 2 回皮下投与することとされた。

¹⁾ 補体介在性腎症（IgA 腎症、ループス腎炎、一次性膜性糸球体腎炎又は C3G）患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した非盲検非対照試験

²⁾ ①海外第 II 相試験（201 試験）のパート A 及び海外第 II 相試験（204 試験）、並びに②国際共同第 III 相試験（310 試験）では免疫比濁法が用いられ、検出限界はそれぞれ①1.2 mg/dL 及び②4.0 mg/dL であった。また、海外第 II 相試験（201 試験）のパート B ではネフェロメトリー法が用いられた。

³⁾ 海外第 II 相試験（201 試験）では 15 ng/mL、海外第 II 相試験（204 試験）及び国際共同第 III 相試験（310 試験）では 3.0 ng/mL

⁴⁾ 用法・用量は 310 試験の非盲検期と同一の設定とされ、データカットオフ日（2022 年 11 月 15 日）時点で 310 試験を完了した 53 例が組み入れられた。

表 1 年齢及び体重に応じた投与量

		初回投与量	2 回目投与量	3 回目以降の投与量
18 歳以上（体重問わず）		1,080 mg	1,080 mg	1,080 mg
12 歳以上 18 歳未満	体重 50 kg 以上			
	体重 35 kg 以上 50 kg 未満			
	体重 30 kg 以上 35 kg 未満	540 mg	540 mg	648 mg

全試験期間において治験薬が 1 回以上投与された参加者 124 例のうち、本薬投与後の評価可能な PK 又は PD の測定値を 1 つ以上有する参加者（それぞれ 119 及び 123 例）が PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団とされた。

PK について、C_{trough} は表 2 のとおりであった。申請者は、C_{trough} は本薬投与後 4～8 週目には定常状態に到達したと考えると説明している。

表 2 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に
プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときの C_{trough} (µg/mL) (PK 解析対象集団)

測定時点		プラセボ群	本薬群
二重盲検期	4 週目	<LLOQ	730±187 (61)
	8 週目	<LLOQ	766±178 (61)
	12 週目	<LLOQ	756±177 (61)
	16 週目	<LLOQ	716±224 (61)
	20 週目	<LLOQ	734±202 (60)
	24 週目	<LLOQ	728±233 (61)
	26 週目	<LLOQ	728±221 (59)
非盲検期	28 週目	313±262 (56) ^{a)}	710±225 (60)
	32 週目	670±202 (57) ^{a)}	700±260 (60)
	36 週目	684±267 (57) ^{a)}	727±222 (59)
	42 週目	679±271 (54) ^{a)}	706±289 (60)
	48 週目	672±260 (56) ^{a)}	721±243 (60)
	52 週目	706±272 (55) ^{a)}	677±303 (60)

平均値±標準偏差（例数）、<LLOQ：定量下限（10 µg/mL）未満

a) 本薬を投与

PD について、血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度は表 3 のとおりであった。本薬の投与により、血清中 C3 濃度は増加した一方、血漿中 sC5b-9 濃度は低下し、52 週目まで維持された。

表 3 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者にプラセボ又は本薬を
反復皮下投与したときの血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度 (PD 解析対象集団)

測定時点		血清中 C3 濃度 (mg/dL)		血漿中 sC5b-9 濃度 (ng/mL)	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
二重盲検期	ベースライン	56.6±35.5 (61)	61.8±46.6 (62)	811±547 (57)	869±674 (56)
	4 週目	55.8±36.4 (59)	350±90.7 (59)	—	—
	8 週目	59.5±36.7 (56)	368±94.9 (58)	756±537 (50)	263±164 (52)
	12 週目	56.5±36.2 (57)	376±101 (58)	—	—
	16 週目	55.7±36.8 (56)	367±104 (58)	744±532 (50)	291±295 (50)
	20 週目	54.0±36.0 (52)	368±109 (61)	—	—
	24 週目	56.0±35.3 (55)	366±121 (59)	787±523 (44)	302±256 (45)
非盲検期	26 週目	57.9±36.7 (57)	371±120 (54)	760±522 (43)	290±249 (49)
	28 週目	194±113 (54) ^{a)}	363±129 (58)	441±454 (43) ^{a)}	331±329 (52)
	32 週目	344±104 (54) ^{a)}	363±124 (55)	—	—
	36 週目	339±115 (57) ^{a)}	370±106 (55)	297±290 (47) ^{a)}	276±222 (49)
	42 週目	343±115 (53) ^{a)}	354±129 (57)	—	—
	48 週目	342±113 (55) ^{a)}	360±111 (58)	282±269 (48) ^{a)}	266±239 (49)
	52 週目	359±110 (52) ^{a)}	349±124 (60)	273±278 (45) ^{a)}	297±318 (49)

平均値±標準偏差（例数）、—：該当なし

a) 本薬を投与

抗薬物抗体の発現状況について、本薬が投与された参加者の 29.3% (36/123 例) に抗薬物抗体が検出され、6.5% (8/123 例) で中和抗体が陽性であった。

6.2.2 母集団 PK 解析 (CTD 5.3.3.5-1 及び 2)

初回承認時に構築された母集団 PK モデル (「エムパベリ皮下注 1080 mg」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉) を用いて、12 歳以上 18 歳未満の PNH 患者における用法・用量を検討した結果、12 歳以上 18 歳未満の PNH 患者に以下の用法・用量で投与した場合、18 歳以上の患者に本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量の範囲内になると予測された (表 4)。

- 体重 20 kg 以上 35 kg 未満の患者：初回及び 2 回目は本薬 540 mg、3 回目以降は本薬 648 mg を週 2 回皮下投与
- 体重 35 kg 以上 50 kg 未満の患者：初回は本薬 648 mg、2 回目以降は本薬 810 mg を週 2 回皮下投与
- 体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者：本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与

表 4 PNH 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中 PK パラメータ (推定値)

PK パラメータ	測定 時点	12 歳以上 18 歳未満 ^{a)}			18 歳以上 ^{b)}
		体重 20 kg 以上 35 kg 未満 540 mg/540 mg/648 mg ^{c)}	体重 35 kg 以上 50 kg 未満 648 mg/810 mg ^{d)}	体重 50 kg 以上 100 kg 以下 1,080 mg ^{e)}	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1 週目	276 [230, 331]	294 [249, 345]	252 [208, 305]	260 [140, 368]
	2 週目	497 [423, 586]	485 [420, 560]	432 [366, 513]	446 [261, 598]
	16 週目	736 [632, 863]	718 [625, 828]	702 [603, 820]	698 [426, 931]
C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	1 週目	167 [132, 208]	178 [141, 216]	149 [117, 186]	153 [81, 240]
	2 週目	407 [344, 481]	408 [351, 472]	360 [303, 430]	375 [213, 507]
	16 週目	698 [599, 819]	685 [596, 790]	676 [581, 788]	679 [420, 888]
AUC_{week} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	1 週目	28,084 [22,188, 34,942]	29,854 [23,703, 36,291]	24,962 [19,589, 31,317]	25,755 [13,606, 40,355]
	2 週目	68,361 [57,803, 80,847]	68,494 [58,897, 79,321]	60,506 [50,853, 72,170]	63,033 [35,742, 85,226]
	16 週目	117,250 [100,590, 137,597]	115,027 [100,157, 132,739]	113,535 [97,534, 132,433]	114,126 [70,498, 149,258]

a) 体重 20 kg 以上 50 kg 未満の患者では、15,000 回のシミュレーションによる中央値 [25%タイル値, 75%タイル値]、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者では、51,000 回のシミュレーションによる中央値 [25%タイル値, 75%タイル値]

b) 115 例の中央値 [5%タイル値, 95%タイル値]

c) 初回及び 2 回目は本薬 540 mg、3 回目以降は本薬 648 mg を週 2 回皮下投与

d) 初回は本薬 648 mg、2 回目以降は本薬 810 mg を週 2 回皮下投与

e) 本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与

また、海外第 II 相試験 (201 試験及び 204 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (310 試験) で得られた血清中本薬濃度のデータ (140 例、計 1,453 測定時点⁵⁾) を上記のモデルに統合し、母集団 PK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5)。

共変量探索⁶⁾の結果、最終モデルには、初回承認時に選択された共変量 (「エムパベリ皮下注 1080 mg」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉) に加えて、CL 及び V_c に対する血清 C3 濃度の影響が組み込まれた。定常状態での AUC_{week} は、血清 C3 濃度が 0.7 g/L の参加者と比較して、血清 C3 濃度が 0.2 g/L (5%タイル値) 及び 1.2 g/L (95%タイル値) の参加者ではそれぞれ 0.832 倍 [95%CI : 0.749, 0.927] 及び 1.08 倍 [95%CI : 1.03, 1.13] になると予測され、血清 C3 濃度が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であった。

上記の最終モデルから推定された、年齢又は体重区分別の血清中 PK パラメータは表 5 及び表 6 のとおりであった。年齢及び体重区分により、本薬の曝露量に明確な差異は認められなかった。

⁵⁾ 1,453 測定時点のうち、1,406 件は定量可能、47 件は定量下限未満であった。

⁶⁾ CL に対する共変量として、参加者の状態 (健康な参加者、PNH 患者、C3G 患者又は一次性 IC-MPGN 患者)、移植の有無、性別、人種、体重、年齢、eGFR、AST、ALT、総ビリルビン、血清アルブミン、UPCR、血清 C3 濃度及び免疫原性、 V_c に対する共変量として、参加者の状態 (健康な参加者、PNH 患者、C3G 患者又は一次性 IC-MPGN 患者)、移植の有無、性別、人種、体重、年齢、血清アルブミン及び血清 C3 濃度が検討された。

表 5 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に
本薬を反復皮下投与したときの血清中 PK パラメータ (推定値、年齢区分別)

年齢	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{week} (µg·h/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _c (L)
12 歳以上 18 歳未満 ^{a)}	55	841 (75.6)	137,400 (77.0)	11.5 (66.1)	0.270 (75.1)	4.46 (41.7)
18 歳以上 ^{b)}	85	828 (41.5)	135,200 (42.6)	10.2 (43.4)	0.294 (43.1)	4.34 (31.5)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 体重 30 kg 以上 35 kg 未満：初回及び 2 回目は本薬 540 mg、3 回目以降は本薬 648 mg を週 2 回皮下投与、体重 35 kg 以上 50 kg 未満：初回は本薬 648 mg、2 回目以降は本薬 810 mg を週 2 回皮下投与、体重 50 kg 以上：本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与

b) 本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与

表 6 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中 PK パラメータ (推定値、体重区分別)

PK パラメータ	測定 時点	12 歳以上 18 歳未満			18 歳以上
		体重 20 kg 以上 35 kg 未満	体重 35 kg 以上 50 kg 未満	体重 50 kg 以上	
		540 mg/540 mg/648 mg ^{a)}	648 mg/810 mg ^{b)}	1,080 mg ^{c)}	
C _{max} (µg/mL)	1 週目	262 (33.8)	246 (34.4)	261 (34.8)	229 (37.6)
	2 週目	503 (28.4)	459 (28.8)	457 (31.1)	406 (33.5)
	定常状態	881 (34.8)	816 (35.7)	830 (39.2)	759 (39.9)
C _{avg} (µg/mL)	1 週目	145 (44.8)	132 (46.0)	145 (44.3)	127 (46.9)
	2 週目	399 (30.5)	368 (30.9)	373 (32.4)	331 (35.0)
	定常状態	847 (35.7)	785 (36.6)	801 (39.8)	733 (40.5)
AUC _{week} (µg·h/mL)	1 週目	24,405 (44.8)	22,116 (46.0)	24,401 (44.3)	21,394 (46.9)
	2 週目	66,990 (30.5)	61,875 (30.9)	62,684 (32.4)	55,535 (35.0)
	定常状態	142,237 (35.7)	131,880 (36.6)	134,477 (39.8)	123,184 (40.5)

各 500 例の幾何平均値 (変動係数%)

a) 初回及び 2 回目は本薬 540 mg、3 回目以降は本薬 648 mg を週 2 回皮下投与

b) 初回は本薬 648 mg、2 回目以降は本薬 810 mg を週 2 回皮下投与

c) 本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、6.R.1、6.R.2 及び 6.R.3 の検討結果を踏まえると、本薬の PK に及ぼす抗薬物抗体の影響及び本薬の投与中止後の安全性については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

6.R.1 C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の PK 及び PD の国内外差について

申請者は、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の PK 及び PD の国内外差について、国際共同第 III 相試験 (310 試験) のデータに基づき、以下のように説明している。

PK について、C_{trough} は表 7 のとおりであった。日本人参加者 1 及び 2 の C_{trough} は、外国人参加者の C_{trough} の範囲内であった一方、日本人参加者 3 の C_{trough} は、24 週目以降に外国人参加者の C_{trough} の下限よりも低下する傾向が認められた。

表 7 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者にプラセボ又は本薬を反復皮下投与したときの C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)

測定時点	日本人 ^{a)}			外国人 ^{b)}
	参加者 1 ^{c)}	参加者 2 ^{c)}	参加者 3 ^{d)}	本薬投与例
二重盲検期	1 週目	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ (60)
	4 週目	<LLOQ	<LLOQ	558 733±188 [317, 1,290] (60)
	8 週目	<LLOQ	<LLOQ	592 769±178 [296, 1,230] (60)
	12 週目	<LLOQ	<LLOQ	635 758±178 [317, 1,230] (60)
	16 週目	<LLOQ	<LLOQ	438 720±223 [131, 1,220] (60)
	20 週目	<LLOQ	<LLOQ	351 740±198 [280, 1,210] (59)
	24 週目	<LLOQ	<LLOQ	740±215 [133, 1,340] (60)
	26 週目	<LLOQ	<LLOQ	160 752±185 [300, 1,250] (57)
非盲検期	28 週目 ^{e)}	444	207	13.2 632±227 [109, 1,240] (94)
	32 週目 ^{e)}	431	483	<LLOQ 708±207 [138, 1,210] (112)
	36 週目 ^{e)}	346	478	42.3 729±219 [103, 1,300] (111)
	42 週目 ^{e)}	290	508	16.3 724±249 [41.7, 1,260] (108)
	48 週目 ^{e)}	303	500	76.9 718±226 [112, 1,300] (111)
	52 週目 ^{e)}	444	477	66.8 726±255 [53.1, 1,450] (108)

<LLOQ : 定量下限 (10 $\mu\text{g/mL}$) 未満

a) 個別値

b) 平均値±標準偏差 [最小値, 最大値] (例数)

c) プラセボ群に割り付けられた。

d) 本薬群に割り付けられ、有害事象による 1 日間以上の本薬の投与中断 (1 及び 2 週目) 及び服薬不遵守 (2 週目) が認められた。

e) 二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた参加者では本薬に切り替えて投与された。

PD について、血清中 C3 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度は表 8 及び表 9 のとおりであった。日本人参加者の血清中 C3 濃度は、外国人参加者の血清中 C3 濃度の概ね範囲内であった。また、日本人参加者の血漿中 sC5b-9 濃度は変動が大きいものの、外国人参加者と同様に、本薬投与後に低下する傾向が認められた。

表 8 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に
プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときの血清中 C3 濃度 (mg/dL)

測定時点	日本人 ^{a)}			外国人 ^{b)}
	参加者 1 ^{c)}	参加者 2 ^{c)}	参加者 3 ^{d)}	本薬投与例
二重盲検期	1 週目 ^{e)}	<10	<10	10 62±46.7 [10, 160] (59)
	4 週目	10	<10	310 351±91.3 [100, 530] (58)
	8 週目	<10	<10	270 370±94.8 [90, 510] (57)
	12 週目	<10	10	290 378±101 [100, 610] (57)
	16 週目	<10	10	190 370±103 [90, 530] (57)
	20 週目	<10	10	200 371±107 [70, 580] (60)
	24 週目	—	<10	10 373±112 [20, 560] (58)
	26 週目	<10	10	50 377±113 [10, 560] (53)
非盲検期	28 週目 ^{f)}	170	160	30 286±147 [10, 600] (109)
	32 週目 ^{f)}	210	190	10 360±109 [10, 550] (106)
	36 週目 ^{f)}	210	210	30 362±104 [10, 540] (108)
	42 週目 ^{f)}	200	190	20 357±115 [10, 580] (106)
	48 週目 ^{f)}	210	200	60 359±105 [20, 550] (109)
	52 週目 ^{f)}	240	210	60 361±112 [20, 550] (108)

<10 : 10 mg/dL 未満、— : 該当なし

a) 個別値

b) 平均値±標準偏差 [最小値, 最大値] (例数)

c) プラセボ群に割り付けられた。

d) 本薬群に割り付けられ、有害事象による 1 日間以上の本薬の投与中断 (1 及び 2 週目) 及び服薬不遵守 (2 週目) が認められた。

e) 治験薬の投与前

f) 二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた参加者では本薬に切り替えて投与された。

表 9 C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に
プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度 (ng/mL)

測定時点		日本人 ^{a)}			外国人 ^{b)}
		参加者 1 ^{c)}	参加者 2 ^{c)}	参加者 3 ^{d)}	本薬投与例
二重盲検期	1 週目 ^{e)}	1,731	—	2,044	836±646 [96, 2,072] (49)
	8 週目	2,057	2,023	319	307±260 [72, 1,374] (56)
	16 週目	1,828	1,955	259	311±303 [39, 1,804] (53)
	24 週目	1,665	1,874	1,587	289±178 [75, 867] (49)
	26 週目	—	—	—	308±261 [41, 1,417] (52)
非盲検期	28 週目 ^{f)}	776	1,784	324	390±394 [50, 2,263] (100)
	36 週目 ^{f)}	1,504	725	1,481	287±244 [9, 1,439] (102)
	48 週目 ^{f)}	1,534	714	491	286±250 [49, 1,399] (99)
	52 週目 ^{f)}	1,043	652	870	295±296 [24, 1,768] (49)

—: 該当なし

a) 個別値

b) 平均値±標準偏差 [最小値, 最大値] (例数)

c) プラセボ群に割り付けられた。

d) 本薬群に割り付けられ、有害事象による 1 日間以上の本薬の投与中断 (1 及び 2 週目) 及び服薬不遵守 (2 週目) が認められた。

e) 治験薬の投与前

f) 二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた参加者では本薬に切り替えて投与された。

310 試験に組み入れられた日本人参加者は 3 例であり、このうち 1 例で本薬の投与中断等が認められたことから、上記の結果の解釈には限界があるものの、母集団 PK 解析 (6.2.2 参照) の結果、民族性 (日本人) は本薬の C_{avg} に明確な影響を及ぼさなかったこと等も踏まえると、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の PK 及び PD について、臨床上問題となるような国内外差は認められていないと考える。

機構は、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の PK 及び PD の国内外差について、310 試験に組み入れられた日本人参加者数が限られることから、明確に結論付けることは困難であるものの、日本人参加者と外国人参加者との間で明らかに異なる傾向は認められていないと考える。なお、日本人参加者における本薬の用法・用量の適切性については、310 試験等の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7.R.4 において議論する。

6.R.2 抗薬物抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、検体中の本薬が抗薬物抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

初回承認時 (「エムパベリ皮下注 1080 mg」審査報告書 (令和 5 年 2 月 16 日)) に検体中の本薬が抗薬物抗体の測定に影響を及ぼした可能性が示唆されたため、本申請では、初回承認時よりも高感度に抗薬物抗体を評価可能な測定法を開発した (抗薬物抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値: 初回承認時 500 µg/mL、本申請 1,000 µg/mL)。本薬投与後に抗薬物抗体が測定された時点における血清中本薬濃度が、1,000 µg/mL を超えた検体の割合は、海外第 II 相試験 (201 試験)⁷⁾ では 1.2% (3/255 件)、海外第 II 相試験 (204 試験) では 0% (0/77 件)、国際共同第 III 相試験 (310 試験) では 6.9% (29/418 件) であった。検体中本薬濃度が 1,000 µg/mL を超えた検体 (32 件) における抗薬物抗体について、201 試験 (3 件) では全て陰性であった一方、310 試験 (29 件) では陽性の検体 (9 件) が認められたこと等から、検体中の本薬が抗薬物抗体の測定に影響を及ぼした可能性はないと考える。

その上で、申請者は、抗薬物抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の測定法を用いて抗薬物抗体を測定した結果を用いて、抗薬物抗体が本薬の PK に及ぼす影響を

⁷⁾ C3G 患者のみが評価の対象とされた。

母集団 PK 解析 (6.2.2 参照) により評価した。その結果、抗薬物抗体陽性の参加者では、抗薬物抗体陰性の参加者と比較して、本薬の CL が 1.12 倍 [95%CI : 1.03, 1.21] になると予測された。したがって、抗薬物抗体が本薬の CL に及ぼす影響は限定的であり、抗薬物抗体は本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。

本申請で用いられた抗薬物抗体の測定法では、本薬投与後に抗薬物抗体が測定された全検体数 (750 件) のうち、検体中本薬濃度が 1,000 µg/mL を超えて抗薬物抗体が陰性となった検体 (23 件) について、検体中に共存する本薬自身が抗薬物抗体の測定結果に影響を及ぼしたことにより陰性となった可能性が否定できないことから、抗薬物抗体を適切に測定できていない可能性がある。したがって、抗薬物抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、本測定法による抗薬物抗体の測定結果に基づき、明確に結論付けることは困難であるものの、検体中本薬濃度が 1,000 µg/mL を超えて抗薬物抗体が陰性となった検体数は限定的であったこと等を踏まえると、申請者の説明は一定の理解が可能である。ただし、抗薬物抗体が本薬の PK に及ぼす影響については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

6.R.3 血清中 C3 濃度が安全性に及ぼす影響について

申請者は、310 試験において、26 週時点の血清中 C3 濃度がベースラインの 6 倍に増加したことを踏まえ (6.2.1 参照)、本薬の投与により増加した血清中 C3 が安全性 (疾患の増悪等) に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬の投与期間中は、本薬が C3 及び C3b と高い親和性で結合することにより C3 の分解を阻害することから、血清中 C3 は主に本薬と結合した状態で存在し、補体経路の過活性化には寄与しないと考える。したがって、本薬の投与期間中は、本薬の投与により増加した血清中 C3 が安全性 (疾患の増悪等) に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方、本薬の投与中止後は、本薬の血清中濃度の低下に伴い、本薬の投与により増加した血清中 C3 も低下すると考えられ、補体経路の過活性化が再亢進する可能性は否定できない。しかしながら、C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者を対象とした各臨床試験において、本薬の投与中止に至った参加者 (計 15 例) の以下の安全性の結果等を踏まえると、本薬の投与中止により疾患が増悪する可能性は低いと考える。以上より、本薬を投与中止した場合の対応等について、添付文書等で注意喚起する必要はないと考える。なお、310 試験における血清中 C3 濃度については、添付文書で情報提供する予定である。

- 310 試験では、追跡期間は 8 週間とされた。本薬の投与中止に至った参加者 6 例のうち、1 例では、投与中止後に疾患の増悪は認められなかった。その他の 5 例のうち、本薬の投与期間中に腎機能の悪化が認められた 2 例、及び投与中止前に本薬の曝露量が低かった 1 例については、本薬の投与中止による疾患増悪のリスクを評価することは困難であった。残りの 2 例については、死亡等により得られた追跡調査のデータが限定的であったことから、本薬の投与中止による疾患増悪のリスクを評価するための十分なデータが得られなかった。
- 314 試験では、追跡期間は 8 週間とされた。本薬の投与中止に至った参加者 3 例において、本薬の投与中止後に疾患の増悪は認められなかった。
- 204 試験では、追跡期間は 8 週間とされた。本薬の投与中止に至った参加者 3 例のうち、2 例では、本薬の投与中止後に疾患の増悪は認められなかった。1 例では、本薬の投与期間中に発現した有害

事象（脱水による急性腎障害）によって続発した腎機能障害が認められたことから、本薬の投与中止による疾患増悪のリスクを評価することは困難であった。

- 201 試験では、追跡期間は 24 週間とされた。本薬の投与中止に至った C3G 患者 3 例について、中止理由が治験薬の投与の不遵守、同意撤回及び追跡不能（各 1 例）であったことから、追跡調査が可能な期間が限られており、本薬の投与中止による疾患増悪のリスクを評価するための十分なデータが得られなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により増加した血清中 C3 が安全性（疾患の増悪等）に及ぼす影響について、本薬の投与期間中においては、本薬の作用機序等から問題となる可能性は低い旨の申請者の説明は理解可能である。本薬の投与中止後においては、本薬の投与中止に至った参加者の安全性の結果は限られているものの、疾患増悪のリスクを評価可能であった参加者では、追跡調査期間中に本薬の投与中止による疾患増悪は認められなかったことを踏まえると、現時点で得られている情報からは、本薬を投与中止した後の安全性について添付文書で注意喚起を行う必要はない旨の申請者の説明は理解可能である。ただし、本薬の投与中止に至った参加者数、及び当該参加者を追跡調査可能であった期間はいずれも限られていたことを踏まえると、本薬の投与中止後の安全性（疾患の増悪等）については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

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 1 試験の成績が提出された（表 10）。

表 10 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 (JRCT 番号等)	対象患者	群、例数（括弧内は日本人例数）	用法・用量、投与期間	有効性の 主要評価項目
海外	II	APL2-C3G-204 試験 (NCT04572854)	腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者	＜投与期 1＞ 本薬群：10 例 標準治療群：3 例 ＜投与期 2＞ 本薬投与：13 例	＜投与期 1（12 週間）＞ 本薬群：本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与 標準治療群：治験薬投与なし ＜投与期 2（40 週間）＞ 本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与	12 週時に腎生検で C3c 染色が 2 段階以上減少した参加者の割合
国際共同	III	APL2-C3G-310 試験 (JRCT2041230022)	C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者	＜二重盲検期＞ 本薬群：63 例（1 例） プラセボ群：61 例（2 例） ＜非盲検期＞ 本薬投与：118 例（3 例）	＜二重盲検期（26 週間）＞ プラセボ又は本薬を以下の用量で週 2 回皮下投与 ・成人及び体重 50 kg 以上の青年期：1,080 mg ・体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年期：初回 648 mg、2 回目以降 810 mg ・体重 30 kg 以上 35 kg 未満の青年期：初回及び 2 回目 540 mg、3 回目以降 648 mg ＜非盲検期（26 週間）＞ 二重盲検期と同じ用法・用量で本薬を投与	26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値

7.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 及び 2: 試験番号 APL2-C3G-204<2021 年 9 月～20 年 月＞)

腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者（表 11）（目標参加者数 12 例⁸⁾）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標準治療対照並行群間比較試験が海外 11 カ国の 23 施設で実施された。

⁸⁾ 探索的試験であることから、検出力に基づく設定は行われておらず、実施可能性を踏まえて 12 例（標準治療群 3 例、本薬群 9 例）と設定された。

表 11 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・腎移植後に再発した C3G 又は一次性 IC-MPGN ・スクリーニング時の腎生検で少なくとも 2+ の C3c 染色を示し、糸球体硬化又は間質の線維化が 50% 以下 ・eGFR (CKD-EPI 式で算出) が 15 mL/min/1.73 m² 以上 ・無作為化の 2 週間以上前までに髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種を受けている又は受ける意思がある <主な除外基準> ・スクリーニング時の好中球絶対数が 1,000 /mm³ 未満 ・スクリーニング時の腎生検で治療を要する移植拒絶反応の証拠がある ・他の疾患又は状態 (感染症、悪性腫瘍、単クローン性ガンマグロブリン血症、拒絶反応、又は薬剤性) に続発して起こった重要な腎疾患を腎移植片に有する ・髄膜炎菌感染症の既往歴がある
--

本試験は、12 週間の投与期 1 及び 40 週間の投与期 2 で構成された。また、投与期 2 の完了後、拡大投与期への移行が可能とされた。

用法・用量は、投与期 1 の標準治療群では治験薬を投与せず、組入れ前に行われていた治療を継続し、本薬群では組入れ前に行われていた治療を継続した上で本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与することとされた。投与期 2 では投与期 1 での治療を継続したまま全例に本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与することとされた。

本試験には 13 例が組み入れられ、無作為化⁹⁾ (標準治療群 3 例及び本薬群 10 例) された。投与期 1 において、本薬群の全例に本薬が投与された。無作為化された 13 例全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。投与期 1 では試験中止例はなく、全例が投与期 2 へ移行した。投与期 2 における試験中止例は、投与期 1 の標準治療群から移行した群 (切替群) で 1 例 (有害事象 1 例)、投与期 1 の本薬群から移行した群 (継続群) で 2 例 (有害事象及び治験責任医師の判断各 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「12 週時に C3c 染色が 2 段階以上減少した参加者の割合」は、標準治療群で 33.3% (1/3 例) 及び本薬群で 50% (5/10 例) であった。

投与期 1 における安全性について、有害事象は、標準治療群で 100% (3/3 例)、本薬群で 70.0% (7/10 例) に認められ、いずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象は COVID-19 (本薬群 2 例 (20.0%)) のみであった。副作用は、本薬群で 30.0% (3/10 例: 好中球減少症、下痢、注入部位発疹、注入部位腫脹、インフルエンザ、体重減少及び急性腎障害各 1 例〈重複あり〉) に認められた。いずれの群でも死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群で 50.0% (5/10 例: 好中球減少症、急性腎障害、腎尿管障害、陰部単純ヘルペス、中毒性腎症及び脊柱管狭窄症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、このうち好中球減少症及び急性腎障害は副作用とされたものの、転帰はいずれも回復又は軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は切替群で 1 例 (体重減少)、継続群で 1 例 (体重減少) に認められ、いずれも副作用とされた。

投与期 2 における安全性について、有害事象は、切替群で 100% (3/3 例)、継続群で 80.0% (8/10 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、切替群では認められず、継続群で急性腎障害、不安、血中クレアチニン増加、高血圧、低カルシウム血症、低血圧、中毒性腎症及び肺炎各 2 例が認められた。副作用は、切替群で 33.3% (1/3 例: 急性腎障害、貧血、下痢、悪心、直腸出血、口腔咽頭痛及び斑状出血各 1 例〈重複あり〉)、継続群で 30.0% (3/10 例: 急性腎障害、中毒性腎症、腎機能障害、下痢、肺

⁹⁾ 標準治療群及び本薬群に 1 : 3 で無作為に割り付けられた。

炎、低カルシウム血症及び低マグネシウム血症各 1 例（重複あり））に認められた。いずれの群でも死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、切替群では認められず、継続群で 50.0%（5/10 例：急性腎障害 2 例、中毒性腎症、尿路閉塞、細菌性関節炎、陰部単純ヘルペス、ニューモシスチス・イロベチイ感染、肺炎、心不全及び下痢各 1 例（重複あり））に認められ、このうち急性腎障害、中毒性腎症、肺炎及び下痢各 1 例は副作用とされたものの、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切替群で 1 例（体重減少）、継続群で 1 例（体重減少）に認められ、いずれも副作用とされた。

7.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 2：試験番号 APL2-C3G-310 <2022 年 5 月～2025 年 1 月>）

成人及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）の C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者（表 12）（目標参加者数 80～100 例¹⁰⁾：各群 40～50 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 19 カ国の 122 施設で実施された。

表 12 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上、又は体重 30 kg 以上かつ 12 歳以上 18 歳未満の患者 ・C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断されている（腎移植の有無を問わない） ・以下の項目のうち、1 つ以上の活動性腎疾患のエビデンスがある ➢ ベースラインの腎生検（スクリーニング期間中に実施した生検又は無作為化前 28 週間以内に実施した過去の生検のいずれか）で少なくとも 2+ の C3c 染色を示す ➢ ベースラインの腎生検を実施していない青年期の患者は、以下の 1 つ以上の項目を認める - スクリーニング期間中の血漿中 sC5b-9 濃度が基準値上限を超える - スクリーニング期間中の血清中 C3 濃度が基準値下限を下回る - スクリーニング期間中に尿の顕微鏡分析で高倍率視野あたり 5 個以上の赤血球及び／又は赤血球円柱を伴う血尿が存在する - スクリーニングの 6 カ月以内に実施された検査結果又は過去の検査結果において C3 腎炎因子（C3NeF）の存在が確認されている ・ベースラインの腎生検で、糸球体硬化又は間質の線維化が 50% 以下 ・スクリーニング期間中の 24 時間蓄尿の尿蛋白が 1 g/日以上、かつ早朝第一尿で少なくとも 2 回 UPCR 1,000 mg/g 以上である ・eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上（成人は CKD-EPI 式、青年期は Bedside Schwartz 式から算出） ・以下に示す C3G 又は一次性 IC-MPGN 治療のための安定したレジメンを継続している ➢ 無作為化前 12 週間以上 ACE 阻害剤、ARB、及び／又は SGLT2 阻害剤による治療が安定及び最適化されている ➢ 無作為化前 12 週間以上 UPCR に影響を与える可能性のある他の薬剤（例：ステロイド、ミコフェノール酸 モフェチル、及び／又は他の免疫抑制剤）の用量が安定している ➢ 無作為化前 12 週間以上ステロイドの用量がプレドニゾン換算で 20 mg/日を超えず、かつ一定 ・無作為化の 14 日以上前までに髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種を受けている <主な除外基準> ・スクリーニング前の 8 週間又はスクリーニング期間中に eGFR の 30% を超える改善又は UPCR の 50% を超える減少が認められている ・腎移植を受けた患者で、ベースラインの腎生検で治療を要する拒絶反応がある ・二次性の C3G 又は IC-MPGN ・スクリーニング時の好中球絶対数が 1,000 /mm³ 未満 ・髄膜炎菌感染症の既往歴がある

本試験は、26 週間の二重盲検期及び 26 週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（314 試験）への移行が可能とされた。

¹⁰⁾ 201 試験¹⁾ の成績に基づき、26 週時の UPCR のベースラインに対する比の対数変換値について、期待値を本薬群で -0.92、プラセボ群で -0.22（ベースラインからの減少率では本薬群 60%、プラセボ群 20%に相当）、標準偏差を 0.88 と仮定し、参加者数 70 例（各群 35 例）であれば、有意水準片側 2.5% で検出力が少なくとも 90% 以上と算出された。また、評価の欠測及び COVID-19 の影響の可能性を考慮して脱落率を 10% とすると、自己腎で罹患した患者を少なくとも 78 例組み入れる必要があると想定し、そのうち自己腎の C3G を有する患者を少なくとも 63 例（約 80%）組み入れることとされた。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本薬を、非盲検期では全例に本薬を、参加者の年齢及び体重に応じた用量（表 13）で週 2 回皮下投与することとされた。

表 13 年齢及び体重に応じた投与量

		初回投与量	2 回目投与量	3 回目以降の投与量
18 歳以上（体重問わず）		1,080 mg	1,080 mg	1,080 mg
12 歳以上 18 歳未満	体重 50 kg 以上			
	体重 35 kg 以上 50 kg 未満	648 mg	810 mg	810 mg
	体重 30 kg 以上 35 kg 未満	540 mg	540 mg	648 mg

無作為化された 124 例¹¹⁾ 全例（プラセボ群 61 例〈日本人 2 例〉、本薬群 63 例〈日本人 1 例〉）に治験薬が投与され ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における試験中止例は、プラセボ群で 4 例（同意撤回 2 例、妊娠及び追跡不能各 1 例）、本薬群で 2 例（治験担当医師の判断及び死亡各 1 例）であった。

非盲検期には、無作為化期を完了した 118 例（プラセボ群から移行し本薬が投与された群（切替群）57 例、本薬群から移行し継続して本薬が投与された群（継続群）61 例）が移行した。非盲検期における試験中止例は、切替群で 2 例（治験担当医師の判断及び同意撤回各 1 例）、継続群で 2 例（治験担当医師の判断 2 例）であった。試験期間全体で日本人参加者における中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目は「26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値」とされた。主要評価項目の結果は表 14 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。

表 14 早朝第一尿による UPCR の結果（二重盲検期、ITT 集団）

		プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)
早朝第一尿による UPCR (g/g)	ベースライン時	2.54±2.01 (61)	3.12±2.40 (63)
	24 週時	2.62±2.26 (55)	1.61±2.62 (57)
	25 週時	2.87±2.54 (46)	1.62±2.69 (43)
	26 週時	2.52±2.34 (56)	1.75±2.67 (58)
26 週時の UPCR のベース ラインに対する比 ^{a)}	対数変換値の最小二乗平均値 (標準誤差)	0.03 (0.061)	-1.11 (0.136)
	対数変換値の群間差 [95%CI]	-1.14 [-1.44, -0.85]	
	p 値 ^{b)}	<0.0001	
	最小二乗幾何平均値	1.029	0.328
	群間比 [95%CI]	0.319 [0.238, 0.427]	

平均値±標準偏差（例数）、群間差は最小二乗平均値の差、群間比は最小二乗幾何平均値の比

a) 24、25 及び 26 週時を均等加重平均した値として算出された。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、時点、時点と投与群の交互作用、基礎疾患の種類（C3G、一次性 IC-MPGN）、ベースラインの免疫抑制剤の使用の有無、ベースラインの腎移植の有無、ベースラインの腎生検の有無及びベースラインの UPCR の対数変換値とした上で、参加者を変量効果（共分散構造は無構造）とした MMRM が解析に用いられた。また、中間事象の取扱いについて、併用禁止薬若しくは救済治療の使用以後又は腎代替療法の開始以後の測定値は欠測扱いとし、治験薬の投与中止後の測定値はそのまま解析に含めることとされた。欠測の補完については、まず非単調欠測を missing at random のもとで補完し、その後に①腎代替療法の開始後の単調欠測では全参加者の全時点の最悪値に誤差を加えた値、②プラセボ群の腎代替療法の開始以外の理由による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、③本薬群の腎代替療法の開始以外の中間事象による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、④本薬群の中間事象以外の理由による単調欠測では本薬群で観測された値に基づいて多重代入法により補完された。

b) 有意水準両側 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 93.4% (57/61 例)、本薬群で 85.7% (54/63 例) に認められ、副作用は、プラセボ群で 42.6% (26/61 例)、本薬群で 42.9% (27/63 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及び副作用は表 15 のとおりであった。

¹¹⁾ 腎移植の有無及びベースラインでの腎生検の有無で層別化した上で、本薬群及びプラセボ群に 1 : 1 で層別割付された。

表 15 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用
(二重盲検期、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)
有害事象		
全有害事象	93.4 (57)	85.7 (54)
発熱	11.5 (7)	19.0 (12)
上咽頭炎	11.5 (7)	17.5 (11)
頭痛	18.0 (11)	12.7 (8)
インフルエンザ	4.9 (3)	11.1 (7)
悪心	6.6 (4)	9.5 (6)
咳嗽	1.6 (1)	9.5 (6)
嘔吐	14.8 (9)	7.9 (5)
高血圧	8.2 (5)	6.3 (4)
上気道感染	8.2 (5)	6.3 (4)
腹痛	6.6 (4)	6.3 (4)
急性腎障害	3.3 (2)	6.3 (4)
疲労	1.6 (1)	6.3 (4)
注入部位紅斑	1.6 (1)	6.3 (4)
挫傷	1.6 (1)	6.3 (4)
浮腫	8.2 (5)	4.8 (3)
下痢	11.5 (7)	3.2 (2)
注射部位腫脹	11.5 (7)	3.2 (2)
注射部位疼痛	8.2 (5)	3.2 (2)
COVID-19	6.6 (4)	3.2 (2)
注入部位疼痛	6.6 (4)	1.6 (1)
浮動性めまい	9.8 (6)	0
貧血	6.6 (4)	0
ざ瘡	6.6 (4)	0
蛋白尿	6.6 (4)	0
無力症	6.6 (4)	0
副作用		
全副作用	42.6 (26)	42.9 (27)
発熱	0	6.3 (4)
注射部位疼痛	8.2 (5)	3.2 (2)
注射部位腫脹	6.6 (4)	3.2 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.26.0

二重盲検期において、死亡は本薬群で 1 例¹²⁾ (「COVID-19 肺炎」及び「呼吸不全」) 認められたが、副作用とはされなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 9.8% (6/61 例: 急性腎障害 2 例、ウイルス感染、蛋白尿、尿細管間質性腎炎、嘔吐、妊娠時の母体の曝露、血中クレアチニン増加及び自然流産各 1 例〈重複あり〉)、本薬群で 9.5% (6/63 例: COVID-19 肺炎、インフルエンザ、肺炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、発熱、呼吸不全及び高血圧各 1 例〈重複あり〉) に認められた。重篤な副作用は、本薬群で 1.6% (1/63 例: 発熱) に認められたものの、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3.3% (2/61 例: 妊娠時の母体の曝露及び急性腎障害各 1 例)、本薬群 3.2% (2/63 例: 呼吸不全及び注入部位反応各 1 例) に認められ、本薬群の注入部位反応は副作用とされたものの、転帰は回復であった。

非盲検期の安全性について、有害事象は、切替群で 73.7% (42/57 例)、継続群で 77.0% (47/61 例) に認められ、副作用は、切替群で 33.3% (19/57 例)、継続群で 16.4% (10/61 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 16、いずれかの集団で 2 例以上に発現した副作用は表 17 のとおりであった。

¹²⁾ 61 歳の外国人男性。慢性閉塞性肺疾患、糖尿病及び肥満 (BMI : 31.6 kg/m²) の既往。投与 195 日目に COVID-19 に罹患し、COVID-19 肺炎による呼吸不全のため 10 日後に死亡した。

表 16 いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象 (非盲検期、安全性解析対象集団)

	切替群 (57 例)	継続群 (61 例)	本薬全体集団 (118 例)
全有害事象	73.7 (42)	77.0 (47)	75.4 (89)
下痢	14.0 (8)	8.2 (5)	11.0 (13)
頭痛	12.3 (7)	6.6 (4)	9.3 (11)
発熱	8.8 (5)	8.2 (5)	8.5 (10)
上咽頭炎	5.3 (3)	11.5 (7)	8.5 (10)
低血圧	5.3 (3)	0	2.5 (3)
貧血	7.0 (4)	8.2 (5)	7.6 (9)
嘔吐	3.5 (2)	11.5 (7)	7.6 (9)
悪心	3.5 (2)	9.8 (6)	6.8 (8)
高血圧	3.5 (2)	9.8 (6)	6.8 (8)
急性腎障害	5.3 (3)	6.6 (4)	5.9 (7)
そう痒症	5.3 (3)	6.6 (4)	5.9 (7)
注射部位腫脹	7.0 (4)	1.6 (1)	4.2 (5)
腹痛	5.3 (3)	3.3 (2)	4.2 (5)
インフルエンザ	1.8 (1)	6.6 (4)	4.2 (5)
咳嗽	1.8 (1)	6.6 (4)	4.2 (5)
上気道感染	1.8 (1)	6.6 (4)	4.2 (5)
注入部位腫脹	5.3 (3)	1.6 (1)	3.4 (4)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.26.0

表 17 いずれかの集団で 2 例以上に認められた副作用 (非盲検期、安全性解析対象集団)

	切替群 (57 例)	継続群 (61 例)	本薬全体集団 (118 例)
全副作用	33.3 (19)	16.4 (10)	24.6 (29)
注入部位腫脹	5.3 (3)	1.6 (1)	3.4 (4)
注射部位腫脹	3.5 (2)	1.6 (1)	2.5 (3)
注入部位そう痒感	3.5 (2)	1.6 (1)	2.5 (3)
下痢	3.5 (2)	1.6 (1)	2.5 (3)
そう痒症	1.8 (1)	3.3 (2)	2.5 (3)
注射部位そう痒感	3.5 (2)	0	1.7 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.26.0

非盲検期において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、継続群で 9.8% (6/61 例：急性腎障害 2 例、肺炎球菌性肺炎、ウイルス感染、末期腎疾患、ネフローゼ症候群、腎不全、腎機能障害、処置後血腫、腹痛、下痢、脱水及び高血圧切迫症各 1 例〈重複あり〉)、切替群で 7.0% (4/57 例：胃腸炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、シャント感染、急性腎障害、シャント機能不全、シャント血栓症、嘔吐、発熱及び脱水各 1 例〈重複あり〉) に認められた。これらのうち、切替群の 1 例に認められた帯状疱疹性髄膜脳炎は副作用とされ、転帰は回復 (後遺症あり) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は継続群で 3.3% (2/61 例：腎不全及び腎機能障害各 1 例)、切替群で 3.5% (2/57 例：帯状疱疹性髄膜脳炎及びざ瘡各 1 例) に認められ、切替群の 1 例で認められた帯状疱疹性髄膜脳炎は副作用とされ、転帰は回復 (後遺症あり) であった。

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 1 例) では、有害事象はプラセボ群 2 例 (上咽頭炎 2 例、皮膚乾燥、穿刺部位疼痛及びインフルエンザ各 1 例〈重複あり〉)、本薬群 1 例 (発熱、悪心、視力障害及び筋肉痛) の全例に認められ、副作用はプラセボ群 1 例 (穿刺部位疼痛)、本薬群 1 例 (発熱、悪心及び筋肉痛) に認められた。死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は本薬群の 1 例で「発熱」が認められ、当該事象は副作用とされたものの、転帰は回復であった。非盲検期 (切替群 2 例、継続群 1 例) では、有害事象は継続群 1 例 (上気道感染、悪心及び嘔吐)、切替群 2 例 (注入部位紅斑、注入部位そう痒感、貧血、上咽頭炎、そう痒症、皮膚乾燥、インフルエンザ、肺炎球菌性肺炎及びヒトメタニューモウイルス検査各 1 例〈重複あり〉) の全例に認められ、副作用は切替群の 1 例 (注入部位紅斑、注入部位そう痒感及びそう痒症) に認められた。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。

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、提出された資料及び 7.R.1.1～7.R.1.3 の検討を踏まえ、C3G 及び一次性 IC-MPGN 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 (310 試験) の試験デザインについて

申請者は、検証的試験である 310 試験の試験デザインの妥当性について、以下のように説明した。

310 試験の対象疾患は、C3G 及び一次性 IC-MPGN とした。C3G 及び一次性 IC-MPGN は、いずれもメサンギウム細胞の増殖及び基質の増加、並びに糸球体糸球壁の肥厚を特徴とする糸球体障害であり、蛋白尿、血尿、高血圧、糸球体濾過量の低下等の臨床症状を呈し、最終的には腎不全に至る。C3G 及び一次性 IC-MPGN の鑑別診断は、C3 及び免疫グロブリンの沈着の相対的強度によって行われるが、両疾患ともに、補体系、特に第二経路の過剰活性化に起因すると考えられていることから、同じ疾患スペクトラムとして扱われることが多い (Adv Chronic Kidney Dis 2020; 27: 95-103、Nephrol Dial Transplant 2023; 38: 283-90)。C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する治療としては、いずれも免疫抑制剤による免疫抑制療法、降圧剤等による支持療法が行われている。以上より、本薬の有効性は C3G 及び一次性 IC-MPGN のいずれの疾患でも同様に期待できると考え、両疾患を対象とした一つの開発計画のもとで本薬の臨床試験を実施することが妥当と考えた。C3G の診断及び疾患定義は国内外で大きな違いはなく、一次性 IC-MPGN についても、国内の診療ガイドラインに記載はないものの、疾患概念 (KDIGO ガイドライン) は腎臓専門医の間で認知されている。また、C3G 又は一次性 IC-MPGN の疾患特性に民族的な違いはなく、国内外で C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療体系に大きな違いはない。また、本薬の既承認の効能・効果である PNH では、本薬の有効性や安全性、PK について、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない (「エムパベリ皮下注 1080 mg」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉)。以上より、本邦からも 310 試験に参加し、日本人の C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することとした。

310 試験の対象患者は、C3G 又は一次性 IC-MPGN と診断された患者とし、一定以上の尿蛋白を認める患者を組み入れるため早朝第一尿による UPCR が 1 g/g 以上等の選択基準を、腎機能が一定以上残っている患者を組み入れるため eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上等の選択基準を設定した (表 12)。また、対照群については、本試験計画当時 C3G 及び一次性 IC-MPGN に係る効能・効果で承認されている薬剤はなかったことから、プラセボとした。

主要評価項目は、以下の理由から、26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値とした。

- 尿蛋白の減少は C3G や一次性 IC-MPGN を含む多くの糸球体疾患の重要な治療目標とされていること (KDIGO ガイドライン)。
- 以下の報告等を踏まえると、310 試験の対象患者において UPCR が減少することには臨床的意義があると考えること。
 - C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者のレジストリデータを用いた検討では、両疾患において尿蛋白の経時的変化と腎不全への進行リスクの間に有意な関連が認められた旨が報告されていること (Kidney Int Rep. 2025; 10: 1223-36)。
 - C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者 225 例を対象とした疾患進行リスク因子の解析では、尿蛋白

がベースラインから 50%以上減少かつ 1 g/日未満になることで、eGFR の 30%低下又は末期腎疾患のリスクが有意に低下した (HR 0.35、95%CI [0.12, 0.97]) 旨が報告されていること (Clin J Am Soc Nephrol 2025 ;20: 1119-31)

なお、24 時間蓄尿では、特に青年期患者において検体の採取が不完全となる可能性があること、KDIGO ガイドラインでは早朝第一尿が蛋白尿評価において標準的に推奨されていることを踏まえて、早朝第一尿による UPCR を評価することとした。

その他の有効性評価項目として、eGFR、並びに eGFR 及び UPCR の低下に基づく「腎臓複合評価項目¹³⁾ の達成割合」に加え、腎不全への進行の予測因子とされている C3G histologic Index (Kidney Int 2018; 93: 977-85、Am J Kidney Dis 2021; 77: 684-95) に関係する評価項目として「C3G histologic index スコアの活動性スコア¹⁴⁾ のベースラインからの変化量」を副次評価項目とした。また、糸球体への C3 沈着は補体調節の異常という C3G 及び一次性 IC-MPGN 共通の病態生理を反映していると考えられることから、「腎生検でベースラインから C3c 染色が 2 段階以上減少した参加者の割合」を副次評価項目とした。

評価期間については、KDIGO ガイドラインにおいて、ステロイド及び免疫抑制療法の治療効果を判定する期間は 6 カ月間とされていること等を踏まえ、26 週間の主要評価期間を設定した。

機構は、以下のように考える。

C3G 及び一次性 IC-MPGN を同一試験で評価したことについて、本邦においては一次性 IC-MPGN の疾患定義は明確に定まっていないものの、両疾患の類似性に関する申請者の説明を踏まえると、C3G 及び一次性 IC-MPGN を同じ疾患群として 1 つの臨床試験で評価することは可能と考えられる。さらに、内因性及び外因性民族的要因に関する申請者の説明を踏まえると、国際共同試験である 310 試験に本邦からも参加し、日本人の C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の有効性及び安全性を評価したことは妥当である。

310 試験の試験デザインについて、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たことは妥当である。主要評価項目については、一定以上の尿蛋白を認める C3G 及び一次性 IC-MPGN において、短期的な有効性評価として、UPCR を主要評価項目に設定したことは一定の理解は可能である。ただし、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する最終的な治療目標は腎予後の改善 (腎移植後の場合は移植腎の機能維持) であること、現時点において UPCR は長期的な腎予後を評価する指標として確立しているとは言えないことを踏まえると、臨床的意義のある有効性を説明するためには、腎予後との関連が強いと考えられる eGFR の推移も確認する必要がある。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的に説明する根拠となり得る。以上より、本薬の C3G 又は一次性 IC-MPGN 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。日本人については、310 試験に組み入れられた参加者が全体で 3 例のみであったことから、参加者毎の結果を確認して本薬の有効性を評価することとした。

¹³⁾ ベースラインと比較して eGFR が安定又は改善 (ベースラインからの eGFR 低下が 15%以内) かつ UPCR がベースラインから 50%以上減少

¹⁴⁾ C3G histologic index スコア (活動性スコア及び慢性化スコアで構成) のうち、活動性スコアについて、以下の 7 項目をそれぞれ 0~3 でスコア化し、最大 21 点で評価した (Kidney Int 2018; 93: 977-85)。

- ・メサングウム過細胞性、管内増殖、膜性増殖性形態、及び白血球浸潤：0=なし、1=1~25%、2=26~50%、3=50%超 (糸球体における病変の割合に基づく)
- ・細胞性及び/又は線維細胞性半月体形成、並びにフィブリノイド壊死：0=なし、1=1~10%、2=11~25%、3=25%超 (糸球体における病変の割合に基づく)
- ・間質炎症：0=10%未満、1=10~25%、2=26~50%、3=50%超 (皮質の尿細管間質領域に占める割合に基づく)

7.R.1.2 310 試験の有効性に関する主な結果について

申請者は、310 試験の主な結果について、以下のように説明した。

① 尿蛋白及び eGFR について

310 試験の主要評価項目である「26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値」の結果は表 14 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)。310 試験の二重盲検期における尿蛋白及び eGFR に関係する主な副次評価項目の結果は表 18 のとおりであった。26 週時の「早朝第一尿による UPCR のベースラインからの 50%以上減少の達成割合」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。尿蛋白が 50%以上減少することで、42 カ月間にわたり腎不全への進行リスクが 20%以上低下すると推定されていること (Nephrol Dial Transplant.2022; 37: 1270-80) を踏まえると、310 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。26 週時の「eGFR のベースラインからの変化量」及び「腎臓複合評価項目の達成割合」についても、プラセボ群と比較して本薬群で改善傾向が認められた。

表 18 310 試験の 26 週時の主な副次評価項目の結果 (二重盲検期、ITT 集団)

		全体集団	
		プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)
早朝第一尿による UPCR のベースラインからの 50%以上減少	達成割合% (達成例数)	4.92 (3)	60.32 (38)
	オッズ比 [95%CI] ^{a)}	30.93 [8.40, 113.90]	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	ベースラインからの変化量の 平均値±標準偏差 (例数)	-8.16±15.37 (57)	-0.39±17.83 (59)
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値±標準誤差 ^{b)}	-7.81±1.92	-1.50±2.24
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値の差 [95%CI] ^{b)}	6.31 [0.50, 12.12]	
腎臓複合評価項目 ^{c)}	達成割合% (達成例数)	3.28 (2)	49.21 (31)
	オッズ比 [95%CI] ^{a)}	27.52 [6.11, 124.03]	

- a) 投与群、ベースライン時の UPCR の対数変換値、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの腎移植の有無及びベースラインの腎生検の有無を説明変数としたロジスティック回帰モデルで算出された。中間事象の取扱いについて、併用禁止薬若しくは救済治療の使用、腎代替療法の開始又は治験薬投与の中止が認められた参加者はノンレスポnderとみなした。また、中間事象以外の理由で測定値が欠測している参加者もノンレスポnderとみなした。
- b) 目的変数をベースラインからの変化量、説明変数を投与群、時点、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの腎移植の有無及びベースラインの腎生検の有無、時点と投与群の交互作用及びベースラインの eGFR とした上で、参加者を変量効果 (共分散構造は無構造) とした MMRM で算出された。また、中間事象の取扱いについて、併用禁止薬若しくは救済治療の使用以後又は腎代替療法の開始以後の測定値は欠測扱いとし、治験薬の投与中止後の測定値はそのまま解析に含めることとされた。欠測の補完については、まず非単調欠測を missing at random のもとで補完し、その後に①腎代替療法の開始後の単調欠測では全参加者の全時点の最悪値に誤差を加えた値、②プラセボ群の腎代替療法の開始以外の理由による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、③本薬群の腎代替療法の開始以外の中間事象による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、④本薬群の中間事象以外の理由による単調欠測では本薬群で観測された値に基づいて多重代入法により補完された。
- c) 腎臓複合評価項目：ベースラインからの eGFR 低下が 15%以内かつ早朝第一尿による UPCR がベースラインから 50%以上減少

UPCR 及び eGFR の試験期間を通した推移は図 1 及び図 2、310 試験の非盲検期 (52 週時) における結果は表 19 のとおりであった。「早朝第一尿による UPCR」 (図 1) について、継続群では非盲検期移行後も 52 週時までベースラインからの減少が維持された。切替群では本薬投与開始 4 週後 (32 週) で大きな減少傾向が認められ、本薬投与開始 10 週後 (36 週) 以降は減少傾向が維持された。「eGFR のベースラインからの変化量」 (図 2) については、継続群では全期間を通して概ね維持された。切替群では二

重盲検期でのプラセボ投与中は26週時まで経時的な低下が認められたものの、本薬へ切り替えた26週以降は概ね維持された。「腎臓複合評価項目の達成割合」及び「早朝第一尿によるUPCRのベースラインからの50%以上減少達成割合」(表19)については、52週時のいずれの群の結果も二重盲検期の本薬群26週時で認められた結果と同程度であり、継続群の結果からは、効果の持続性が示唆された。

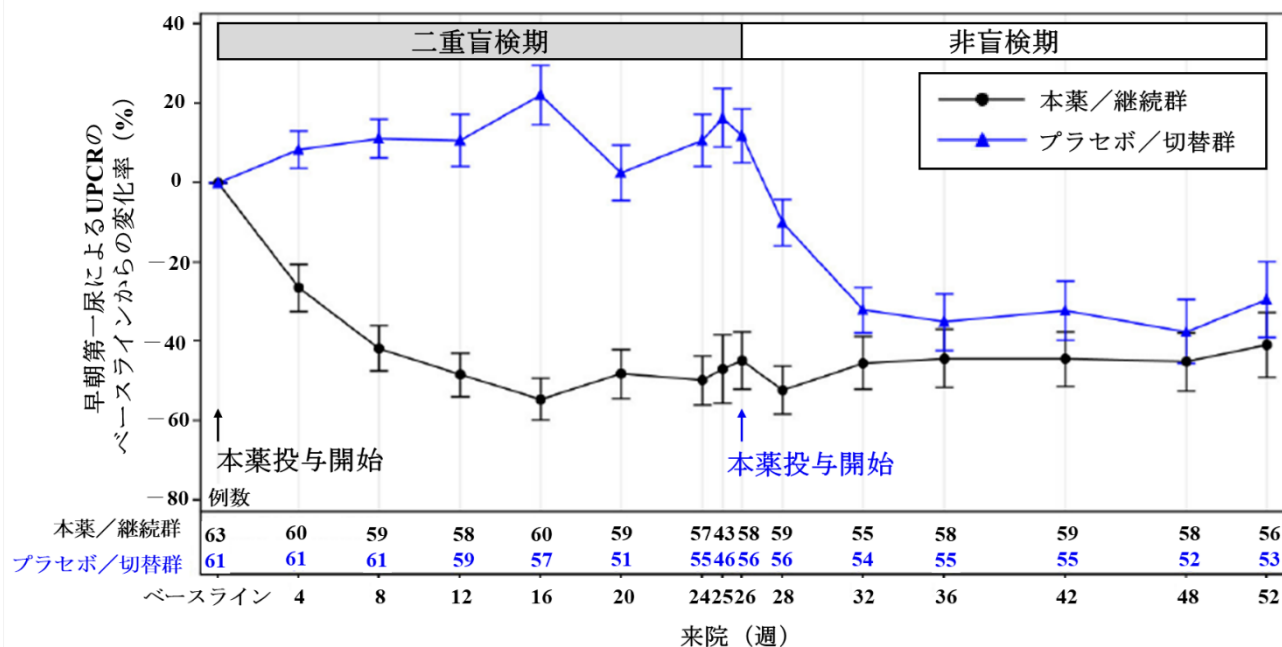


図1 早朝第一尿によるUPCRのベースラインからの変化率の推移(平均値±標準誤差)(全期間、ITT集団)

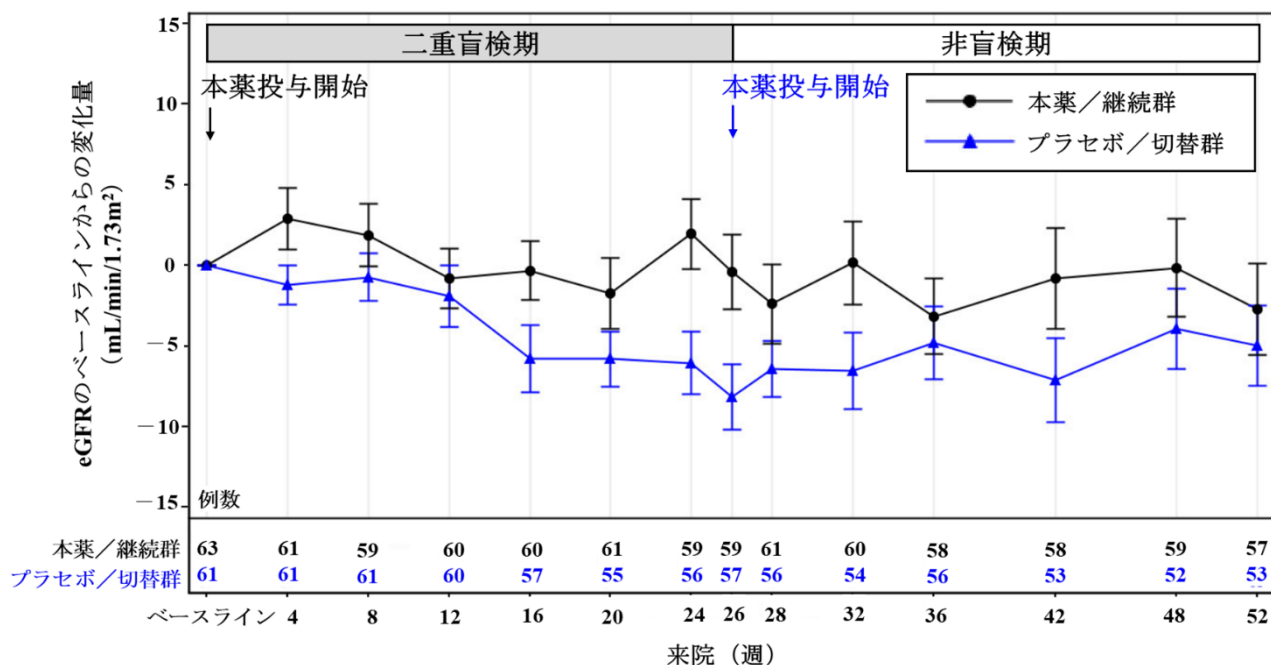


図2 eGFRのベースラインからの変化量の推移(平均値±標準誤差)(全期間、ITT集団)

表 19 310 試験の 52 週時における UPCR 及び eGFR の結果 (非盲検期、ITT 集団)

8		全体集団	
		切替群 (61 例)	継続群 (63 例)
早朝第一尿による UPCR (g/g)	ベースラインに対する比の対数変換値 最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)}	-0.72±0.13	-1.11±0.15
早朝第一尿による UPCR の ベースラインからの 50%以 上減少	達成割合% (達成例数)	40.98 (25)	50.79 (32)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	ベースラインからの変化量の 平均値±標準偏差 (例数)	-4.98±18.18 (53)	-2.70±21.52 (57)
	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値±標準誤差 ^{b)}	-4.72±2.23	-3.65±2.66
腎臓複合評価項目	達成割合% (達成例数)	36.07 (22)	38.10 (24)

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、時点、時点と投与群の交互作用、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの免疫抑制剤の使用の有無、ベースラインの腎移植の有無、ベースラインの腎生検の有無及びベースラインの UPCR の対数変換値とした上で、参加者を変量効果 (共分散構造は無構造) とした MMRM で算出された。欠測値は MMRM によって考慮された。

b) 投与群、時点、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの腎移植の有無、ベースラインの腎生検の有無、時点と投与群の交互作用及びベースラインの eGFR を説明変数とした MMRM で算出された。欠測値は MMRM によって考慮された。

② 病理組織学的評価について

310 試験の二重盲検期における腎生検での病理組織学的評価に関する主な結果は表 20 のとおりであった。26 週時の「C3G histologic index スコアの活動性スコア」及び「C3c 染色が 2 段階以上減少した参加者の割合」について、いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬群でベースラインから改善する傾向が認められた。

表 20 26 週時の腎生検^{a)}での病理組織学的評価に関する主な結果 (二重盲検期、ITT 集団)

		全体集団	
		プラセボ群 (34 例)	本薬群 (35 例)
C3G histologic index スコアの 活動性スコア	ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値±標準誤差	-2.48±0.66	-3.48±0.63
	変化量の 最小二乗平均値の差 [95%CI] ^{b)}	-1.00 [-2.80, 0.80]	
C3c 染色	ベースラインから C3c 染色が 2 段階以上減少した参加者の割合% (例数)	11.76 (4)	74.29 (26)
	オッズ比 [95%CI] ^{c)}	27.39 [6.48, 115.85]	

a) 18 歳未満の参加者はスクリーニング後の腎生検の実施を必須としていないため、腎生検の評価項目は成人の参加者のみで評価された。

b) 投与群、ベースラインの C3G histologic index スコアの活動性スコア、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの腎移植の有無及びベースラインの腎生検の有無を説明変数とした ANCOVA で算出された。また、中間事象の取扱いについて、併用禁止薬若しくは救済治療の使用以後又は腎代替療法の開始以後の測定値は欠測扱いとし、治験薬の投与中止後の測定値はそのまま解析に含めることとされた。欠測の補完については、まず非単調欠測を missing at random のもとで補完し、その後に①腎代替療法の開始後の単調欠測では全参加者の全時点の最悪値に誤差を加えた値、②プラセボ群の腎代替療法の開始以外の理由による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、③本薬群の腎代替療法の開始以外の中間事象による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、④本薬群の中間事象以外の理由による単調欠測では本薬群で観測された値に基づいて多重代入法により補完された。

c) 投与群、ベースラインの C3c 染色値、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの腎移植の有無及びベースラインの腎生検の有無を説明変数としたロジスティック回帰モデルで算出された。中間事象の取扱いについて、併用禁止薬若しくは救済治療の使用、腎代替療法の開始又は治験薬投与の中止が認められた参加者はノンレスポナードとみなした。また、中間事象以外の理由で測定値が欠測している参加者もノンレスポナードとみなした。

③ 日本人参加者における結果について

日本人参加者は、310 試験に 3 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 1 例) 組み入れられ、各参加者の主な有効性

評価項目の結果は表21のとおりであった。いずれの参加者においても、腎臓複合評価項目及び早朝第一尿によるUPCRのベースラインからの50%以上減少については未達成であったものの、早朝第一尿によるUPCRについては、参加者1（プラセボ／切替群）及び参加者3（本薬／継続群）では、本薬投与後にベースラインからの減少傾向が認められ、eGFRについても全例で本薬投与後に増加傾向が認められた。参加者2（プラセボ／切替群）は、ベースラインの早朝第一尿によるUPCRが1.062 g/gで他の参加者に比べ低く、52週（切替え後26週）時も増加する傾向は認められなかった。なお、病理組織学的評価については、日本人参加者は全例が18歳未満で腎生検が実施されなかったため、評価できなかった。以上より、参加者数が極めて限られており、結果の解釈に限界はあるものの、UPCR及びeGFRの結果や、日本人と外国人で内因性及び外因性民族的要因に差はないと考えられること（7.R.1.1参照）を踏まえると、外国人C3G及び一次性IC-MPGN患者と同様に、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

表 21 310 試験の日本人参加者における主な有効性評価項目の結果（全期間、ITT 集団）

		プラセボ／切替群		本薬／継続群
		参加者 1	参加者 2	参加者 3
早朝第一尿による UPCR (g/g)	ベースライン	3.01	1.06	2.76
	26 週時	3.40	0.71	2.07
	52 週時 ^{a)}	2.06	1.00	2.32
eGFR (mL/min/1.73m ²)	ベースライン	100	129	93
	26 週時	97	102	115
	52 週時 ^{a)}	122	119	122
腎臓複合評価項目	26 週時	未達成	未達成	未達成
	52 週時 ^{a)}	未達成	未達成	未達成
早朝第一尿による UPCR のベースラインからの 50%以上減少	26 週時	未達成	未達成	未達成
	52 週時 ^{a)}	未達成	未達成	未達成

a) プラセボ群の参加者では本薬に切り替えて投与された。

機構は、以下のように考える。

310 試験の主要評価項目である「26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値」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が示された（表 14）。副次評価項目である「26 週時の eGFR のベースラインからの変化量」（表 18）ではプラセボ群と比較して本薬群で eGFR の低下が小さくなる傾向が認められ、52 週時においても継続群では eGFR の大きな低下傾向はなく、切替群では本薬への切替えにより eGFR の低下が小さくなる傾向が確認された（図 2 及び表 19）。また、腎の病理組織学的評価である 26 週時の「C3G histologic index スコアの活動性スコアのベースラインからの変化量」は、プラセボ群と比較して本薬群で低い傾向が認められ、「C3c 染色が 2 段階以上減少した参加者の割合」はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた（表 20）。以上より、UPCR の結果に加え、eGFR について 52 週間の評価期間を通して大きな低下傾向は認められなかったこと、病理組織学的評価においても本薬の補体活性化制御作用と整合する所見が認められたことも踏まえると、本薬の臨床的意義がある C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する有効性は示されていると判断した。

日本人集団については、参加者数が限られているため、全体集団と日本人集団の成績を比較して解釈することには限界があるものの、（i）内因性及び外因性民族的要因に明らかに異なる傾向は認められていないこと（6.R.1 及び 7.R.1.1 参照）、（ii）個々の参加者の検討において、3 例中 2 例で本薬投与後に UPCR 及び eGFR が改善する傾向が認められたこと、（iii）UPCR の改善傾向が認められなかった 1 例についても、ベースライン（1.062 g/g）から悪化する傾向はなく、eGFR は本薬投与後に改善する傾向が認められていることも考慮すると、日本人参加者において本薬の有効性を否定する結果は認められてい

ない。以上より、外国人 C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者と同様に、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断する。

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。

310 試験の主な患者背景別の「26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値」は表 22 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で UPCR が改善する傾向が認められた。

表 22 310 試験の主な患者背景別の 26 週時の早朝第一尿による UPCR のベースラインに対する比の対数変換値
(二重盲検期、ITT 集団)

		プラセボ群 (61 例) ^{a)}	本薬群 (63 例) ^{a)}	群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{a)}
全体		0.03 [－0.09, 0.15] (61)	－1.11 [－1.38, －0.85] (63)	－1.14 [－1.44, －0.85]
年齢	18 歳未満	0.04 [－0.13, 0.21] (27)	－1.33 [－1.78, －0.88] (28)	－1.36 [－1.85, －0.88]
	18 歳以上	0.03 [－0.12, 0.18] (34)	－0.95 [－1.26, －0.64] (35)	－0.98 [－1.32, －0.64]
性	男性	0.04 [－0.14, 0.22] (28)	－0.85 [－1.20, －0.49] (26)	－0.89 [－1.29, －0.48]
	女性	－0.02 [－0.17, 0.13] (33)	－1.27 [－1.62, －0.92] (37)	－1.25 [－1.63, －0.87]
体重 ^{b)}	30 kg 以上 35 kg 未満 ^{c)}	－	－3.83, －1.84	－
	35 kg 以上 50 kg 未満	0.14 [－0.65, 0.92]	－1.734 [－2.50, －0.97]	－1.87 [－2.97, －0.78]
	50 kg 以上	0.07 [－0.11, 0.24]	－1.14 [－1.60, －0.69]	－1.21 [－1.70, －0.72]
疾患	C3G	0.02 [－0.13, 0.16] (45)	－1.06 [－1.31, －0.80] (51)	－1.07 [－1.37, －0.78]
	一次性 IC-MPGN	0.03 [－0.20, 0.26] (16)	－1.30 [－2.13, －0.48] (12)	－1.33 [－2.18, －0.48]
腎移植	なし	－0.01 [－0.13, 0.11] (57)	－1.14 [－1.42, －0.85] (58)	－1.12 [－1.43, －0.82]
	あり	0.37 [－0.29, 1.03] (4)	－0.68 [－1.14, －0.21] (5)	－1.05 [－1.96, －0.14]
ベースラインの 早朝第一尿による UPCR	3 g/g 未満	0.01 [－0.12, 0.15] (45)	－1.03 [－1.32, －0.74] (39)	－1.04 [－1.37, －0.72]
	3 g/g 以上	0.04 [－0.19, 0.27] (16)	－1.23 [－1.72, －0.74] (24)	－1.27 [－1.82, －0.72]
ベースラインの eGFR	60 mL/min/1.73m ² 未満	0.23 [0.02, 0.44] (20)	－0.97 [－1.46, －0.49] (21)	－1.20 [－1.76, －0.65]
	60 mL/min/1.73m ² 以上	－0.09 [－0.23, 0.06] (41)	－1.17 [－1.49, －0.85] (42)	－1.08 [－1.44, －0.72]
ベースラインの 免疫抑制剤の投与	あり	0.12 [－0.03, 0.26] (42)	－1.10 [－1.40, －0.80] (48)	－1.21 [－1.55, －0.87]
	なし	－0.15 [－0.33, 0.04] (19)	－1.18 [－1.73, －0.63] (15)	－1.04 [－1.62, －0.46]

各群の推定値は最小二乗平均値 [95%CI] (例数)、－：該当なし

a) 24、25 及び 26 週時を均等加重平均した値として算出された。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、時点、時点と投与群の交互作用、基礎疾患の種類 (C3G、一次性 IC-MPGN)、ベースラインの免疫抑制剤の使用の有無、ベースラインの腎移植の有無、ベースラインの腎生検の有無及びベースラインの UPCR の対数変換値とした上で、参加者を変量効果 (共分散構造は無構造) とした MMRM が解析に用いられた。また、中間事象の取扱いについて、併用禁止薬若しくは救済治療の使用以後又は腎代替療法の開始以後の測定値は欠測扱いとし、治験薬の投与中止後の測定値はそのまま解析に含めることとされた。欠測の補完については、まず非単調欠測を missing at random のもとで補完し、その後に①腎代替療法の開始後の単調欠測では全参加者の全時点の最悪値に誤差を加えた値、②プラセボ群の腎代替療法の開始以外の理由による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、③本薬群の腎代替療法の開始以外の中間事象による単調欠測ではプラセボ群で観測された値、④本薬群の中間事象以外の理由による単調欠測では本薬群で観測された値に基づいて多重代入法により補完された。

b) 18 歳未満の参加者を対象に解析した。

c) 30 kg 以上 35 kg 未満の患者は本薬群に 2 例のみ組み入れられたことから 24、25 及び 26 週時の UPCR のベースラインからの変化量 (g/g) の平均値を個別値として記載した。

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と比較して 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.2 安全性について

機構は、提出された資料及び 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、初回承認時と比較して新たな懸念は認められず、日本人集団についても、参加

者数が限られており、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、C3G 及び一次性 IC-MPGN 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。

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。

310 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 23 のとおりであり、本薬群とプラセボ群で臨床問題となるような違いは認められなかった。死亡は本薬群で 1 例（「COVID-19 肺炎」及び「呼吸不全」）に認められたが、副作用とはされなかった。日本人集団では、有害事象は本薬群で 1 例（発熱、悪心、視力障害及び筋肉痛）、プラセボ群で 2 例（上咽頭炎 2 例、皮膚乾燥、穿刺部位疼痛及びインフルエンザ各 1 例〈重複あり〉）に認められ、副作用は本薬群で 1 例（発熱、悪心及び筋肉痛）、プラセボ群で 1 例（穿刺部位疼痛）に認められた。死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は本薬群の 1 例で発熱が認められ、当該事象は副作用と判断されたものの転帰は回復であった。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 23 310 試験の有害事象の概要（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬群 (1 例)
有害事象	93.4 (57)	85.7 (54)	100.0 (2)	100.0 (1)
副作用	42.6 (26)	42.9 (27)	50.0 (1)	100.0 (1)
死亡	0	1.6 (1)	0	0
重篤な有害事象	9.8 (6)	9.5 (6)	0	100.0 (1)
重篤な副作用	0	1.6 (1)	0	100.0 (1)
投与中止に至った有害事象	3.3 (2)	3.2 (2)	0	0
投与中止に至った副作用	0	1.6 (1)	0	0

発現割合%（例数）

機構は、310 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判断した。日本人集団については、参加者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、新たな安全性上の懸念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。

310 試験における、本薬投与時の発現時期別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。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 24 310 試験の発現時期別の有害事象等の発現状況（全期間、安全性解析対象集団）

	0～6 週 ^{a)} (120 例)	7～12 週 ^{a)} (119 例)	13～24 週 ^{a)} (117 例)	25～36 週 ^{a)} (111 例)	37～52 週 ^{a)} (61 例)	52 週～ ^{a)} (51 例)	全期間 ^{a)} (120 例)
全有害事象	55.8 (67)	36.1 (43)	59.0 (69)	44.1 (49)	60.7 (37)	17.6 (9)	84.2 (101)
全副作用	28.3 (34)	12.6 (15)	12.8 (15)	9.9 (11)	11.5 (7)	5.9 (3)	40.8 (49)
死亡	0	0	0	0.9 (1)	0	0	0.8 (1)
重篤な有害事象	3.3 (4)	1.7 (2)	2.6 (3)	5.4 (6)	6.6 (4)	2.0 (1)	11.7 (14)
重篤な副作用	0.8 (1)	0.8 (1)	0	0	0	0	1.7 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0.8 (1)	0	0.9 (1)	3.3 (2)	0	3.3 (4)
投与中止に至った副作用	0	0.8 (1)	0	0	0	0	0.8 (1)
全期間で 10%以上に認められた有害事象							
発熱	3.3 (4)	2.5 (3)	7.7 (9)	3.6 (4)	4.9 (3)	2.0 (1)	16.7 (20)
頭痛	5.0 (6)	1.7 (2)	9.4 (11)	1.8 (2)	4.9 (3)	0	14.2 (17)
下痢	1.7 (2)	2.5 (3)	6.0 (7)	4.5 (5)	0	2.0 (1)	11.7 (14)
上咽頭炎	5.0 (6)	3.4 (4)	6.0 (7)	2.7 (3)	9.8 (6)	0	11.7 (14)
嘔吐	2.5 (3)	1.7 (2)	3.4 (4)	4.5 (5)	4.9 (3)	3.9 (2)	10.0 (12)

MedDRA/J ver.26.0、発現割合%（例数）

a) 本薬投与開始からの期間

機構は、310 試験における本薬の発現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及びその他の感染症、急性腎障害及びその他の注目すべき有害事象（過敏症、注入部位反応及び血小板減少症）について、以下のように説明した。

7.R.2.3.1 莢膜形成細菌による感染症及びその他の感染症

申請者は、莢膜形成細菌による感染症及びその他の感染症について、以下のように説明した。

補体系成分の阻害は莢膜形成細菌に対する自然免疫能を低下させる可能性があり、特に、C3 及びその調節因子の欠乏は髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等による感染症と関連すると考えられている（Virulence 2014; 5: 98-126）。本薬は、C3 を阻害する作用機序に基づき、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、310 試験及び 204 試験では、全ての参加者が治験薬の投与前に髄膜炎菌、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とし、参加者は感染症のリスクについて説明を受け、発熱又は他の症状が発現した場合は受診するよう指導された。

感染症について、310 試験における感染症¹⁵⁾の発現状況は表 25 のとおりであった。二重盲検期において、感染症はプラセボ群で 47.5% (29/61 例)、本薬群で 55.6% (35/63 例) に認められ、副作用はプラセボ群で 11.5% (7/61 例)、本薬群で 11.1% (7/63 例) に認められた。重篤な感染症はプラセボ群で 1.6% (1/61 例：ウイルス感染)、本薬群で 4.8% (3/63 例：COVID-19 肺炎、インフルエンザ及び肺炎各 1 例) に認められ、本薬群の COVID-19 肺炎 1 例は死亡に至ったものの、副作用とはされなかった。その他の重篤な感染症は、いずれも副作用とはされず、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った感染症の事象はなかった。非盲検期において、感染症は 37.3% (44/118 例) に認められ、副作用は 3.4% (4/118 例) に認められた。重篤な感染症は 4.2% (5/118 例：胃腸炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、肺炎球菌性肺炎、シャント感染及びウイルス感染各 1 例) に認められた。このうち帯状疱疹性髄膜脳炎の 1 例は、副作用とさ

¹⁵⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象

れ、治験薬の投与が中止され、転帰は回復（後遺症あり）であった。その他の重篤な感染症は、いずれも副作用とはされず、転帰は回復であった。日本人集団では、二重盲検期のプラセボ群で2例（上咽頭炎2例、インフルエンザ1例〈重複あり〉）、非盲検期で3例（上気道感染、上咽頭炎、インフルエンザ及び肺炎球菌性肺炎各1例〈重複あり〉）に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。

表 25 感染症の発現状況（310 試験、安全性解析対象集団）

	二重盲検期		非盲検期 (118 例)
	プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)	
全感染症	47.5 (29)	55.6 (35)	37.3 (44)
死亡に至った感染症	0	1.6 (1)	0
重篤な感染症	1.6 (1)	4.8 (3)	4.2 (5)
中止に至った感染症	0	0	0.8 (1)
いずれかの群で 5%以上に認められた感染症			
上咽頭炎	11.5 (7)	17.5 (11)	8.5 (10)
インフルエンザ	4.9 (3)	11.1 (7)	4.2 (5)
上気道感染	8.2 (5)	6.3 (4)	4.2 (5)
COVID-19	6.6 (4)	3.2 (2)	3.4 (4)

MedDRA/J ver.26.0、発現割合%（例数）

204 試験において、感染症は 69.2%（9/13 例：COVID-19 3 例、サイトメガロウイルス感染再燃、上咽頭炎及び肺炎各 2 例）に認められ、副作用は 15.4%（2/13 例：インフルエンザ及び肺炎各 1 例）に認められた。重篤な感染症は 23.1%（3/13 例：細菌性関節炎、陰部単純ヘルペス、ニューモシスチス・イロベチイ感染及び肺炎各 1 例〈重複あり〉）に認められ、このうち肺炎の 1 例は、副作用とされたものの、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

莢膜形成細菌による感染症について、莢膜形成性細菌感染¹⁶⁾は、310 試験の二重盲検期では認められず、非盲検期では 3.4%（4/118 例：肺炎球菌性肺炎 2 例、レンサ球菌性咽頭炎及び大腸菌性尿路感染各 1 例）に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。重篤な莢膜形成細菌感染は、1 例（肺炎球菌性肺炎）に認められたが、副作用とはされず、休薬により回復した。204 試験では、莢膜形成性細菌感染は 7.7%（1/13 例：肺炎）に認められた。本事象は尿検査で肺炎球菌抗原陽性と判定され、重篤かつ副作用とされたが、休薬により回復した。治験薬の投与中止に至った莢膜形成細菌感染は認められなかった。日本人集団では、莢膜形成細菌感染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及びその他の感染症のリスクについて、臨床試験においては臨床的に問題となる傾向はなく、引き続き、本薬投与前のワクチン接種等の適切な対策を講じることとで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における莢膜形成細菌による感染症及びその他の感染症の発現状況を踏まえると、臨床的に問題となるような懸念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、感染予防も含めた適切な措置を実施する必要がある。したがって、本薬を C3G 及び一次性 IC-MPGN に対して使用する際には、既承認の PNH に対する使用時と同様に、C3G 及び一次性 IC-MPGN 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 Hib ワクチンの接種等についても、既承認の PNH に対する使用時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。

¹⁶⁾ 臨床試験で認められた有害事象のうち、MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象を個別に確認し、莢膜を有する細菌に関する評価者の専門的知見に基づき集計した。

7.R.2.3.2 急性腎障害

申請者は、急性腎障害について、以下のように説明した。

PNHを対象とした試験において、急性腎障害が少数例認められたことから、腎疾患を対象とした試験である310試験において、注目すべき有害事象として安全性の評価を行った。急性腎障害¹⁷⁾は、二重盲検期のプラセボ群で3.3% (2/61例：急性腎障害2例)、本薬群で7.9% (5/63例：急性腎障害4例、腎機能障害2例〈重複あり〉)、非盲検期で9.3% (11/118例：急性腎障害7例、腎機能障害4例、腎不全1例〈重複あり〉)に認められ、二重盲検期の本薬群の急性腎障害1例及び非盲検期の腎機能障害1例は副作用とされた。重篤な急性腎障害は、二重盲検期のプラセボ群で3.3% (2/61例：急性腎障害2例)、本薬群で1.6% (1/63例：急性腎障害)、非盲検期で3.4% (4/118例：急性腎障害3例、腎機能障害及び腎不全各1例〈重複あり〉)に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。治験薬の投与中止に至った急性腎障害は、二重盲検期のプラセボ群で1.6% (1/61例：急性腎障害)、非盲検期で1.7% (2/118例：腎機能障害及び腎不全各1例)に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。日本人集団では、急性腎障害は認められなかった。

204試験では、急性腎障害は46.2% (6/13例：急性腎障害4例、中毒性腎症及び腎機能障害各2例〈重複あり〉)に認められ、このうち副作用は23.1% (3/13例：急性腎障害3例、中毒性腎症及び腎機能障害各1例〈重複あり〉)に認められた。重篤な急性腎障害は30.8% (4/13例：急性腎障害3例、中毒性腎症2例〈重複あり〉)に認められ、このうち副作用は15.4% (2/13例：急性腎障害2例、中毒性腎症1例〈重複あり〉)に認められたが、転帰は回復又は軽快であった。治験薬の投与中止に至った急性腎障害は認められなかった。なお、204試験は腎移植後に再発したC3G患者を対象としており、重篤な副作用が認められた2例ではいずれも免疫抑制剤（タクロリムス等）が併用されていたこと、1例は拒絶反応が疑われる経過、もう1例は下痢・嘔吐及び脱水を併発し、免疫抑制剤の血中濃度上昇を認めていたこと等から、本薬以外の要因として、腎毒性を有する免疫抑制剤の併用が考えられた。

以上より、本薬の急性腎障害のリスクについて、臨床試験においては臨床的に問題となる傾向はなく、注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

310試験の二重盲検期において、急性腎障害の発現割合はプラセボ群と比べて本薬群で高い傾向が認められたものの、重篤な急性腎障害や治験薬の投与中止に至った急性腎障害の発現割合は両群で大きな差は認められなかった。204試験において、重篤な副作用が2例に認められ、転帰はいずれも回復又は軽快であった。当該副作用について、移植腎では免疫抑制剤、感染、脱水、拒絶反応等の複合的要因により腎機能が悪化し得ることに加え、当該2例の臨床経過を踏まえると、本薬投与による急性腎障害の発現リスクに関する申請者の説明は一定の理解は可能であるものの、発現例数も限られており現時点で明確に結論付けることは困難であることから、臨床試験における急性腎障害の発現状況については添付文書により情報提供することが適切である。

¹⁷⁾ MedDRA SMQで「急性腎不全（狭域）」に含まれる有害事象

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、注入部位反応及び血小板減少症）について、以下のように説明した。

310 試験及び 204 試験におけるその他の注目すべき有害事象（過敏症、注入部位反応及び血小板減少症）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、新たな注意喚起は不要と考える。

- 過敏症¹⁸⁾は、310 試験において、二重盲検期のプラセボ群で 9.8% (6/61 例)、本薬群で 14.3% (9/63 例)、非盲検期で 10.2% (12/118 例) に認められ、このうち二重盲検期のプラセボ群の 2 例（注入に伴う反応 2 例）、本薬群の 3 例（注入部位発疹、注入部位蕁麻疹及び注入に伴う反応各 1 例）、非盲検期の 5 例（湿疹、丘疹性皮疹、注入に伴う反応、口唇腫脹及び蕁麻疹各 1 例）は副作用とされた。重篤な過敏症及び治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。204 試験では、過敏症は 15.4% (2/13 例：湿疹及び注入部位発疹各 1 例) に認められ、注入部位発疹の 1 例は副作用とされたものの、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。
- 注入部位反応¹⁹⁾は、310 試験において、二重盲検期のプラセボ群で 23.0% (14/61 例)、本薬群で 25.4% (16/63 例)、非盲検期で 16.1% (19/118 例) に認められ、本薬群で 3 例以上に認められた事象は、二重盲検期で注入部位紅斑（プラセボ群 0 例、本薬群 3 例）及び注射部位そう痒感（プラセボ群 1 例、本薬群 3 例）、非盲検期で注射部位腫脹 5 例、注入部位腫脹 3 例、注射部位紅斑 3 例であった。重篤な注入部位反応は認められず、治験薬の投与中止に至った注入部位反応は二重盲検期の本薬群で 1 例（注入部位反応）に認められ、当該事象は副作用とされたものの、転帰は回復であった。204 試験では、注入部位反応は 7.7% (1/13 例：注入部位腫脹及び注入部位発疹各 1 例〈重複あり〉) に認められ、いずれも副作用とされたものの、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。
- 血小板減少症²⁰⁾は、310 試験において、二重盲検期のプラセボ群で 1 例（血小板減少症）、非盲検期で 1 例（血小板減少症）に認められ、非盲検期（本薬投与）の 1 例は副作用とはされなかった。また、重篤な血小板減少症及び治験薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。204 試験において、血小板減少症は認められなかった。

機構は、310 試験及び 204 試験におけるその他の注目すべき有害事象（過敏症、注入部位反応及び血小板減少症）の発現状況を踏まえると、これらの事象について新たな安全性上の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

申請者は、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。

本薬は、米国で 2021 年 5 月に PNH に係る効能・効果で製造販売承認を取得し、2025 年 7 月に C3G 及び一次性 IC-MPGN に係る効能・効果が承認されており、欧州では 2021 年 12 月に PNH に対して承認された。2020 年 12 月時点で、本剤の販売数に基づく累積使用患者数は 1,003 人 (1,278.51 人・年) と推定

¹⁸⁾ MedDRA SMQ で「過敏症（狭域）」に含まれる有害事象

¹⁹⁾ MedDRA HLT で「注射部位反応」又は「注入部位反応」に含まれる有害事象

²⁰⁾ MedDRA PT で「血小板数減少」、「血小板減少症」、「血小板クリット減少」又は「血小板数異常」に含まれる有害事象

される。最新の定期的安全性最新報告（調査単位期間：20 年 月 日～20 年 月 日）では、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められていない。

なお、PNH での製造販売後に、髄膜炎菌感染症が 1 件、文献報告されている（Emerg Infect Dis 2025; 31: 583-6）。当該症例は、再生不良性貧血の既往及び髄膜炎菌ワクチン（「血清群 B」及び「血清群 A、C、Y、W」）の接種歴を有する 1 歳女性の PNH 患者であった。本薬 1,080 mg の週 2 回皮下投与中に、高熱、後頭部痛、頰脈及び低血圧が認められ、敗血症性感染症が疑われセファロスポリン系抗生物質が投与された。血液培養により、外側の莢膜を欠く低毒性の *Neisseria meningitidis*（血清群の特定不可）が確認された。本事象は重篤な副作用とされたものの、抗生物質の投与により回復したことを踏まえると、本事象は新たな安全性上の懸念を示すものではないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、現時点までの海外における市販後の安全性情報から、新たな対応が必要な問題は認められていないと考える。

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。

C3G では補体調節異常により、C3 分解生成物が腎臓内に過剰に沈着し、腎実質に炎症及び進行性の損傷を引き起こすと考えられており、一次性 IC-MPGN でも多くの患者で同様に補体経路の異常による C3 分解生成物の沈着が認められる。C3G 及び一次性 IC-MPGN は、腎不全に進行するリスクが高く（Kidney Int 2025; 108: 455-69）、腎移植を受けた場合であっても、疾患再発及びその後の移植片喪失のリスクが高い（Transplantation 2016; 100: 1955-62）。現在の C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する標準的な治療法は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬による支持療法や、免疫抑制剤による免疫抑制療法であるものの、疾患進行の抑制効果は検証されていない。本薬は、補体 C3 及び C3b に結合することで、C3 転換酵素の活性を阻害し、過剰な C3 分解を抑制することで C3G 及び一次性 IC-MPGN の病態生理に作用する疾患修飾薬として、治療選択肢の 1 つになり得ると考える。なお、近年、補体 B 因子阻害薬であるイプタコパン塩酸塩が C3G に係る効能・効果で承認されたが、12 歳以上の小児に対する用法・用量及び一次性 IC-MPGN に係る効能・効果は有していない。

310 試験では、C3G 又は一次性 IC-MPGN に該当する患者を組み入れ、有効性及び安全性が確認された（7.R.1.2 及び 7.R.2 参照）。また、疾患別の部分集団解析では、C3G と一次性 IC-MPGN 間で同様の有効性が認められた（7.R.1.3 参照）。C3G の診断は「C3 優位染色」（免疫蛍光法で、C3 沈着が他の免疫反応物質より 2 段階以上大きい）によって定義される（KDIGO ガイドライン）ものの、C3 染色が他の免疫反応物質（免疫グロブリンを含む）より 2 段階以上大きくない場合でも、補体調節の異常が疾患の原因である可能性があることから、310 試験では腎生検病理で少なくとも 2+ の C3c 染色を示した場合には一次性 IC-MPGN 患者も組み入れることを可能とした²¹⁾。一次性 IC-MPGN は、疾患概念としては一次性 MPGN の診断・治療に精通した医師の中で認知されているものの、本邦の医療現場で一次性 IC-MPGN の疾患定義が確立されている段階には至っていない。そこで、申請効能・効果では「一次性 IC-MPGN」の疾患名を使用せず、本邦で確立されている疾患名を用いて、効能・効果を「一次性膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症」と設定した上で、効能・効果に関連する注意において、一次性 MPGN につい

²¹⁾ 18 歳未満の患者では、ベースラインの腎生検を実施していない場合でもスクリーニング期間中の血漿中 sC5b-9 濃度や血清中 C3 濃度等の基準（表 12）を満たせば組み入れ可能としていたが、中央施設により適切と判断された場合は無作為化 28 週間以上前に実施された腎生検の結果も利用可能とされており、全例でベースラインの腎生検の結果が得られ、C3 染色が少なくとも 2+ であることが確認された。

ては免疫複合体介在性の一次性 MPGN 患者に投与するように注意喚起することが適切と判断した。なお、204 試験及び 310 試験では、少なくとも 2+の C3c 染色を示した患者を対象としていたものの、プラセボ群において、ベースラインの腎生検で 2+以上の C3c 染色を示し、プラセボ投与終了時の腎生検では C3c 染色が低値又は陰性であった一次性 IC-MPGN の参加者が 2 例認められ、当該参加者でも非盲検期の本薬投与による有効性が示唆された²²⁾ことを踏まえると、C3c 染色が低値又は陰性の一次性 IC-MPGN 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。また、310 試験では、安定した支持療法又は免疫抑制療法を受けていても早朝第一尿による UPCr が 1 g/g 以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73m²以上の患者を対象としていた。しかしながら、支持療法の有効性は限定的であり、310 試験で併用薬の有無で本薬の有効性に差は認められなかったこと、本薬の作用機序から UPCr や eGFR の程度にかかわらず有効性が期待でき、ベースラインの早朝第一尿による UPCr や eGFR による部分集団間で本薬の有効性に差は認められなかったこと（表 22）を踏まえると、支持療法の有無や UPCr、eGFR の状態にかかわらず本薬の投与は推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者を対象とした 310 試験において、C3G 又は一次性 IC-MPGN 患者に対する本薬の有効性が示された（7.R.1 参照）。また、安全性について、310 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、C3G 又は一次性 IC-MPGN の診断及び治療に十分な知識・経験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）。したがって、C3G 及び一次性 IC-MPGN の治療において、本薬は治療選択肢の 1 つになり得る。

効能・効果について、MPGN は病理組織学的所見に基づく診断名であり、多様な疾患を包含する一方で、本薬の有効性及び安全性が確認されている集団は臨床試験の対象である C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者であり、当該患者が本薬の推奨投与対象となると考えられる。また、免疫染色の結果に基づく C3G 及び IC-MPGN の疾患定義は、国内の公表文献（日腎会誌 2013; 55: 35-41、日腎会誌 2024; 66: 713-8 等）や国内の教科書（専門医のための腎臓病学 第 3 版、医学書院、2023、p.351-61）においても言及されており、一次性 MPGN の診断・治療に精通した医師には既に認知されているものと考えられる。したがって、本薬が C3G 及び一次性 IC-MPGN の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与されることに加え、添付文書等において本薬の投与対象となる患者の情報及び一次性 IC-MPGN の診断に関する注意喚起を行うことを前提とすれば、効能・効果を一次性 IC-MPGN と設定することは可能と考える。以上より、添付文書の警告の項で、適応疾患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よう注意喚起した上で、本薬の効能・効果として、本薬の投与対象となる患者をより正確に示す、「C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎」と設定し、効能・効果に関連する注意の項で、最新の診療ガイドラインを参考に C3 染色や免疫グロブリン染色の結果に基づき確定診断された患者にのみ使用するよう注意喚起することが適切である。

また、310 試験に組み入れられた患者は、支持療法を安定して受けているにもかかわらず早朝第一尿による UPCr が 1 g/g 以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73m²以上の患者であったものの、これらの基準を

²²⁾ 204 試験の 1 例は、ベースラインの腎生検で C3c 染色が 3+であり、投与期 1 終了時（12 週時）の腎生検では C3c 染色が 1+であった。投与期 1 終了時の UPCr は 4.664 g/g であり、本薬 40 週投与時（52 週時）の UPCr は 2.544 g/g であった。310 試験の 1 例は、ベースラインの腎生検で C3c 強度が 3+であり、二重盲検期終了時（26 週時）の腎生検では C3c 染色が 0 であった。二重盲検期終了時の UPCr は 2.473 g/g であり、本薬 2 週投与時（28 週時）に 1.654 g/g となったものの、有害事象により 36 週時に投与を中止した。

満たさない患者に対しても本薬の有効性及び安全性は期待でき、本薬の投与対象になるとの申請者の説明は理解可能である。ただし、当該基準を満たさない患者における本薬の臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、効能・効果に関連する注意において、臨床試験に組み入れられた患者の尿蛋白、腎機能等を十分に理解した上で適応患者を選択するよう注意喚起することが適切である。

以上より、警告、効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、以下のとおり設定することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

[警告] (関連部分のみ)

- 適応疾患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。

[効能・効果]

C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

[効能・効果に関連する注意] (関連部分のみ)

- 本剤は、最新の診療ガイドラインを参考に、C3 染色や免疫グロブリン染色等の結果に基づき、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎と確定診断された患者にのみ使用すること。
- 「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。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

310 試験の成人参加者に対する用法・用量は、201 試験及び PNH 患者を対象とした第 III 相試験 (APL2-302 試験及び APL2-308 試験) の結果に基づき有効性及び安全性が期待可能と考えられたことから、同一の用法・用量である本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与と設定した。

310 試験の 12 歳以上 18 歳未満の参加者に対する用法・用量は、成人参加者に対して本薬 1,080 mg を週 2 回皮下投与したときと同程度の曝露量が得られる用法・用量を成人参加者の母集団 PK モデルを用いたシミュレーションに基づき、以下のように設定した (6.2.2 参照)。

- 体重 50 kg 以上：1,080 mg を週 2 回皮下投与 (成人参加者と同じ用法・用量)
- 体重 35 kg 以上 50 kg 未満：初回用量 648 mg 及びその後 810 mg を週 2 回皮下投与
- 体重 30 kg 以上 35 kg 未満：初回及び 2 回目に 540 mg、並びにその後 648 mg を週 2 回皮下投与

用法・用量を上述のように設定して実施した 310 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、年齢・体重区分別で、本薬の血清中 PK パラメータ (表 6) や有効性 (表 22) に大きな差異は認められず、有害事象及び副作用の発現割合にも大きな差異は認められなかった (表 26)。

表 26 310 試験の年齢・体重区分別の有害事象及び副作用の発現割合（二重盲検期、安全性解析対象集団）

		有害事象		副作用	
		プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)	プラセボ群 (61 例)	本薬群 (63 例)
全体		93.4 (57)	85.7 (54)	42.6 (26)	42.9 (27)
年齢	18 歳未満	96.3 (26/27)	85.7 (24/28)	40.7 (11/27)	50.0 (14/28)
	18 歳以上	91.2 (31/34)	85.7 (30/35)	44.1 (15/34)	37.1 (13/35)
体重 ^{a)}	30 kg 以上 35 kg 未満 ^{b)}	0	100 (2/2)	0	50.0 (1/2)
	35 kg 以上 50 kg 未満	100 (4/4)	100 (6/6)	100 (4/4)	50.0 (3/6)
	50 kg 以上	95.7 (22/23)	80.0 (16/20)	30.4 (7/23)	50.0 (10/20)

発現割合% (例数)

a) 18 歳未満の参加者のみを対象に解析した。

b) 30 kg 以上 35 kg 未満の患者は本薬群に 2 例のみ組み入れられた。

以上より、本薬の C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する申請用法・用量は、310 試験と同様に設定した。

機構は、310 試験において、本薬の有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を踏まえると、C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する本薬の用法・用量を 310 試験における設定に準じて設定することは適切と考える。

7.R.4.2 自己投与について

申請者は、自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明した。

310 試験に組み入れられた日本人参加者 3 例全例で自己投与が実施された。いずれも 18 歳未満の参加者であり、このうち 1 例では治験薬投与のほとんどを参加者本人が行い、他の 2 例でも治験薬投与のほとんどを自宅で保護者が行った。これらの参加者において、有効性を否定するような結果は得られておらず、また、明らかな安全性上の懸念は認められなかった（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。注入部位反応が 3 例中 2 例で報告されたものの、1 例では初回のプラセボ投与時に穿刺部位疼痛が報告されたのみであった。他の 1 例では、プラセボ投与時及び本薬投与時ともに、軽度の注入部位紅斑及び注入部位そう痒感が複数回報告されたものの、治験薬の投与中止には至らなかった。

以上より、310 試験に組み入れられた日本人参加者において、自己投与による有効性及び安全性に問題は認められなかった。

機構は、自己投与について、医療従事者向け及び患者向けの自己投与に関する資材により、適切に情報提供することを前提として、医師が患者に適切な指導を行い、自己投与可能と判断した場合には、本薬を自己投与することは許容可能と考える。

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 27 に示す特定使用成績調査を計画している。

表 27 特定使用成績調査計画 (案)

目的	使用実態下で C3G 及び一次性 MPGN 患者における本薬の安全性に関する情報を収集する
調査方法	連続調査方式
対象患者	本薬が初めて投与された C3G 及び一次性 MPGN 患者
目標症例数	調査予定症例数 40 例
観察期間	52 週間
主な調査項目	・患者背景：年齢、性、診断名、診断時期又は罹病期間、合併症・既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、腎移植の有無、前治療歴、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib）等 ・本薬投与状況：投与期間（投与開始日及び投与終了日）、1 回投与量、投与頻度、投与状況変更日、用法・用量の変更・休薬理由 ・併用薬、併用療法 ・経過：身長、体重、血清クレアチニン、eGFR、血中尿素窒素、尿蛋白、血清中 C3、腎病理所見等 ・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、有害事象に関連する臨床検査値等

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（「エムパベリ」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉）、現在、製造販売後調査が実施されている。当該調査は、上記の情報を可及的速やかに医療現場に提供するため本薬が投与された全ての PNH 患者を対象として実施されているが、現時点において当該調査で得られている情報は限られている（20 年 月時点の登録例数： 例、12 カ月調査票固定例数： 例）。これらの状況を踏まえると、国内での本薬使用例が一定例数に達するまでは、C3G 及び一次性 IC-MPGN についても全症例を対象として調査を実施することが適切である。

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書面による調査を実施した。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 5.3.5.1.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 治験実施計画書の作成に関し、治験調整医師の氏名を記載していなかった。
- ・ 効果安全性評価委員会の審議記録の一部を保存していなかった。

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 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎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 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎における治療選択肢の 1 つになり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の効能・効果については、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 8 年 7 月 17 日

申請品目

[販 売 名] エムパベリ皮下注 1080 mg
[一 般 名] ペグセタコプラン
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 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 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 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」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論等も踏まえ、警告、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[警告] (関連部分抜粋)

- 適応疾患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。

[効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意] (関連部分抜粋)

- 本剤は、国内外の最新の診療ガイドラインを参考に、C3 染色や免疫グロブリン染色の結果等に基づき、C3 腎症又は一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎と確定診断された患者にのみ使用すること。
- 「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。

1.3 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」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量を以下のとおり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]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

通常、成人には、pegセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

〈C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎〉

通常、18 歳以上の患者には pegセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。

通常、12 歳以上 18 歳未満の患者には pegセタコプランとして体重に基づいて下表に示す投与量を週 2 回皮下投与する。

投与量換算表

体重	初回投与量	2 回目投与量	3 回目以降投与量
50 kg 以上	1080 mg	1080 mg	1080 mg
35 kg 以上 50 kg 未満	648 mg	810 mg	810 mg
30 kg 以上 35 kg 未満	540 mg	540 mg	648 mg

(下線部追加)

1.4 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」に関する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、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 28 に示す安全性検討事項を設定すること、表 29 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 30 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 28 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
・ 過敏症	・ 髄膜炎菌感染症 ・ 感染症（髄膜炎菌を除く） ・ 本剤投与中止による重篤な溶血（PNH）	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

(下線部追加)

表 29 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（C3G 及び一次性 IC-MPGN） ・ 特定使用成績調査（全例調査）（PNH） ・ 特定使用成績調査（全例調査）（C3G 及び一次性 IC-MPGN）	・ 市販直後調査による情報提供（C3G 及び一次性 IC-MPGN） ・ 医療従事者向け資料の作成、提供（PNH） ・ 患者向け資料の作成、提供（PNH） ・ 医療従事者向け資料の作成、提供（C3G 及び一次性 IC-MPGN） ・ 患者向け資料の作成、提供（C3G 及び一次性 IC-MPGN）

(下線部追加)

表 30 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下で C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者における本薬の安全性等に関する情報を収集する
調査方法	全例調査方式
対象患者	C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者
目標症例数	安全性解析対象として 36 例
観察期間	52 週間
主な調査項目	・ 患者背景：本薬投与開始時の年齢、性、診断名、診断時期又は罹病期間、合併症・既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、腎移植の有無、前治療歴、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib）等 ・ 本薬投与状況：投与期間（投与開始日及び投与終了日）、1 回投与量、投与頻度、投与状況変更日、用法・用量の変更・休業理由 ・ 併用薬、併用療法 ・ 経過：身長、血清クレアチニン、eGFR、尿中蛋白質、尿中クレアチニン、UPCR、血清中 C3、腎病理所見等 ・ 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、有害事象に関連する臨床検査値等

1.5 小児開発計画について

申請者は、小児の C3G 及び一次性 IC-MPGN に対する本薬の開発について、 歳以上 歳未満の小児 C3G 及び一次性 IC-MPGN 患者を対象とした 試験を計画中であり、 であると説明している。

機構は「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬品審発 0112 第 3 号）に基づき、申請者から提示された本薬の小児開発計画を確認した。

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
19	20	腎代替療法の開始及び治験薬の投与中止した	腎代替療法の開始又は治験薬投与の中止が認められた
21	30	腎代替療法の開始及び治験薬の投与中止した	腎代替療法の開始又は治験薬投与の中止が認められた
28	14	注入部位腫脹 4 例、注入部位紅斑 3 例	注入部位腫脹 3 例、注射部位紅斑 3 例
28	17	注入部位腫脹及び注射部位発疹各 1 例	注入部位腫脹及び注入部位発疹各 1 例

3. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎

(下線部追加)

[用法・用量]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

通常、成人には、pegセタコプランとして1回1080 mgを週2回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1回1080 mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。

〈C3 腎症、一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎〉

通常、18歳以上の患者にはpegセタコプランとして1回1080 mgを週2回皮下投与する。

通常、12歳以上18歳未満の患者にはpegセタコプランとして体重に基づいて下表に示す投与量を週2回皮下投与する。

投与量換算表

体重	初回投与量	2回目投与量	3回目以降投与量
50 kg 以上	1080 mg	1080 mg	1080 mg
35 kg 以上 50 kg 未満	648 mg	810 mg	810 mg
30 kg 以上 35 kg 未満	540 mg	540 mg	648 mg

(下線部追加)

[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 腎症及び一次性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎の診断、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
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗剤
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 serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{week}	Area under the serum concentration-time curve over a week	1 週にわたる血清中濃度－時間曲線下面積
C _{avg}	Average serum concentration	平均血清中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
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 _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
C3	Complement component 3	補体第 3 成分
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
ECL	Electrochemoluminescence	電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
Hib	Haemophilus influenzae type b	インフルエンザ菌 b 型
IC-MPGN	Immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎
ITT	Intent-to-treat	－
KDIGO ガイドライン	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	－
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
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
MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
sC5b-9	Soluble C5b-9 complex	可溶性 C5b-9 複合体
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter-2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UPCR	Urinary protein to creatinine ratio	尿蛋白／クレアチニン比
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
201 試験	－	APL2-201 試験
204 試験	－	APL2-C3G-204 試験

310 試験	—	APL2-C3G-310 試験
314 試験	—	APL2-C3G-314 試験
BMI	Body mass index	体格指数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エムパベリ皮下注 1080 mg
本薬	—	ペグセタコプラン