審議結果報告書

令 和 6 年 3 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ピアスカイ注340mg
［一　般　名］　クロバリマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　令和５年６月14日

［審 議 結 果］

令和６年２月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］

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

審査報告書

令和 6 年 2 月 15 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］　ピアスカイ注 340 mg
［一　般　名］　クロバリマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 6 月 14 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にクロバリマブ（遺伝子組換え）340 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［本　　質］クロバリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体 C5 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はウサギ抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 241、242、245、333、336、337、434、440、444 及び 446 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Arg、Arg、Lys、Gly、Ser、Ser、Leu、Ala、Arg 及び Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。クロバリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クロバリマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量 : 約 148,000）である。
Crovalimab is a recombinant anti-human complement C5 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from rabbit antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain,the amino acid residues at positions 241, 242, 245, 333, 336, 337, 434, 440, 444 and 446 are substituted by Arg, Arg, Lys, Gly, Ser, Ser, Leu, Ala, Arg and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Crovalimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Crovalimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

［構　　造］

アミノ酸配列：

L鎖　DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG

ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT

FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ

WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT

HQGLSSPVTK SFNRGEC

H鎖　QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG

AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD

AGYDYPTHAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC

LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG

TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP

PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE

QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR

EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT

PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS

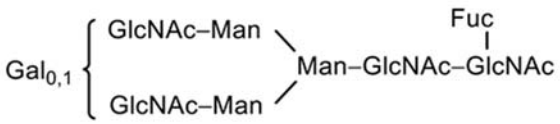
P

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C217‐H 鎖 C226、H 鎖 C232‐H 鎖 C232、H 鎖 C235‐H 鎖 C235

部分的ピログルタミン鎖：H 鎖 Q1、糖鎖結合：H 鎖 N303

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：$C_{6430}H_{9974}N_{1726}O_{2026}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）

（H 鎖）$C_{2199}H_{3404}N_{588}O_{672}S_{17}$

（L 鎖）$C_{1016}H_{1587}N_{275}O_{341}S_{6}$

分子量：約 148,000

［特 記 事 項］なし

［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、本品目の発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

［効能又は効果］

発作性夜間ヘモグロビン尿症

［用法及び用量］

通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500 mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340 mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020 mg を皮下投与する。

［承 認 条 件］

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

別　紙

審査報告（1）

令和 6 年 1 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］　ピアスカイ注 340 mg
［一　般　名］　クロバリマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 6 月 14 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にクロバリマブ（遺伝子組換え）340 mg を含有する注射剤
［申請時の効能・効果］発作性夜間ヘモグロビン尿症
［申請時の用法・用量］通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、初回（1 日目）に 1 回 1,000 又は 1,500 mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340 mg、29 日目以降 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020 mg を皮下投与する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
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 7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 13
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 15
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 27
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 55
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 55

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、後天性かつクローン性の造血幹細胞疾患であり、*phosphatidylinositol glycan class A*（*PIGA*）遺伝子の後天的な突然変異により赤血球表面上の終末補体制御因子 CD55 及び CD59 が欠損し、補体介在性の血管内溶血が生じる（Cell 1993;73: 703-11、N Engl J Med 1994;330: 249-55）。本邦では、PNH は指定難病（平成 27 年 1 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 62）に指定されている。現在、本邦では、PNH の治療薬として、補体 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブ（遺伝子組換え）及びラブリズマブ（遺伝子組換え）が、補体 C5 阻害剤で効果不十分な PNH の治療薬として、補体 C3 阻害剤であるペグセタコプランが、それぞれ承認されている。

クロバリマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、申請者により創製された補体 C5 に対する新規のヒト化モノクローナル抗体である。本薬は、補体 C5 に結合し、補体 C5 が C5a と C5b に開裂する反応を阻害し、膜侵襲複合体（MAC）の生成を阻止することで、PNH 患者において補体経路を介した血管内溶血を阻害することが期待される。

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

海外では、本薬は、2023 年 12 月現在、米国及び欧州でも承認申請されているが、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト C5 をウサギに投与して得た抗体を、pH 依存的なヒト C5 との結合能を指標として選択してヒト化し、C5 結合活性、[redacted]可溶性の改善並びに[redacted]を目的として、可変領域に遺伝子変異を導入した。また、[redacted]及び[redacted]を目的として、定常領域を、改変したヒト IgG1 重鎖及びヒト κ 型軽鎖の定常領域に置換した。当該抗体をコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。

MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞に対する特性解析試験、純度試験及び遺伝的安定性試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されず、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。[redacted]が、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]処理（ウイルス不活化）、[redacted]フィルターろ過、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ろ過 1、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去[redacted]、[redacted]ろ過 2／[redacted]ろ過、[redacted]ろ過 3 及び調整・ろ過・充塡、保管・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、微生物限度試験、[redacted]試験、マイコプラズマ試験、[redacted]試験、*in vitro* ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲では、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験のうち、[redacted]試験及び[redacted]以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）		
	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	シミアンウイルス 40
[redacted]ークロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理（ウイルス不活化）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去[redacted] a)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	**≧10.64**	**≧7.61**	**3.80**

a）ウイルス除去[redacted]工程は、[redacted]のみ実施された。申請者は、[redacted]のクリアランス指数を[redacted]した場合の[redacted]及び[redacted]に対する総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ[redacted]及び[redacted]であると説明している。

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2、製法 3 及び申請製法とする）。なお、第 III 相試験には製法 3 又は申請製法による原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：[redacted]、[redacted]工程、[redacted]及び[redacted]の変更
- 製法 2 から製法 3：[redacted]の導入、[redacted]、[redacted]工程、[redacted]工程、処方及び[redacted]の変更
- 製法 3 から申請製法：[redacted]、[redacted]、[redacted]工程及び[redacted]の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、ジスルフィド結合、遊離チオール基、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、糖化、高次構造
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント、吸光係数
糖鎖構造	N 結合型糖鎖
生物学的性質	C5 結合親和性
	FcγR 結合親和性（FcγRⅠa、FcγRⅡa（[redacted]及び[redacted]）、FcγRⅡb、FcγRⅢa（[redacted]及び[redacted]）、FcγRⅢb（[redacted]及び[redacted]））FcRn 結合親和性、C1q 結合活性
	細胞膜侵襲阻害活性、溶血阻害活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- C5 結合親和性は SPR 法により評価され、本薬はヒト C5 及びカニクイザル C5 に抗原濃度依存的かつ[redacted]依存的に結合することが確認された。
- FcγR 結合親和性は SPR 法により評価され、本薬の FcγR 結合親和性は、天然のヒト IgG1 の Fc 領域を有する抗体と比較して著しく[redacted]ことが確認された。申請者は、当該結果より、本薬の有効性に係る主要な作用機序が[redacted]と説明している。
- FcRn 結合親和性は SPR 法により評価され、本薬の FcRn 結合親和性は、天然のヒト IgG1 の Fc 領域を有する抗体より[redacted]ことが確認された。
- C1q 結合活性は ELISA 法により評価され、本薬の C1q 結合活性は、ヒト IgG1 の Fc 領域を有する抗体と比較して著しく[redacted]ことが確認された。申請者は、当該結果より、本薬が[redacted]と説明している。
- 細胞膜侵襲阻害活性は、[redacted]を用いた試験系により評価された。血漿中で、[redacted]添加時に[redacted]から[redacted]中に放出される[redacted]反応を、[redacted]を指標として定量する本評価において、補体依存的な細胞膜侵襲に対する本薬の阻害活性が確認された。
- ヒト、カニクイザル、ウサギ及びラット血清並びにニワトリ赤血球を用いた試験系により、本薬は、ヒト及びカニクイザル血清中でのニワトリ赤血球の補体系による溶解を阻害することが確認された。

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*及び不純物K*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物A* 及び 不純物B* は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物K*は原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。その他の目的物質由来不純物については、製造工程により低含量又は一定量で管理されることが確認されているため、日常的な試験による管理は設定されていない。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物N*、不純物O*、不純物P*及び 不純物Q* が製造工程由来不純物とされた。不純物L*、不純物M*、不純物N* 及び不純物O*は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物P*及び 不純物Q* はリスク評価の結果に基づき、管理不要とされている。不純物L* 及び不純物M*は工程内管理試験により管理される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ法）、浸透圧、pH、純度試験（IEC、CE-SDS（非還元）及び SEC）、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]ポロクサマー188、力価（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3　原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月 b)	[redacted]
加速試験	4	[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	[redacted]バッグ
苛酷試験	2	[redacted]±[redacted]℃/[redacted]%RH	[redacted]週	[redacted]製容器

a）申請製法で製造された原薬
b）[redacted]カ月まで安定性試験継続

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]での[redacted]の増加傾向及び[redacted]の減少傾向、[redacted]での[redacted]の増加傾向、[redacted]での[redacted]の増加傾向、[redacted]の増加傾向並びに[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]の低下傾向が認められ、また、[redacted]、[redacted]及び[redacted]について、加速試験で認められた変化より大きな変化が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]バッグを用いて、[redacted]±[redacted]℃で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2 mL）に、内容液量 2 mL あたり本薬 340 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-アスパラギン酸、L-アルギニン塩酸塩、ポロクサマー188 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓、巻締め、検査、保管、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E、申請製法 1 及び申請製法 2 とする）。なお、第 III 相試験には製法 E 又は製法 F で製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：処方、[redacted]及び[redacted]の変更
- 製法 B から製法 C：[redacted]及び[redacted]の変更

- 製法 C から製法 D：[redacted]及び[redacted]の変更
- 製法 D から製法 E：[redacted]の変更
- 製法 E から申請製法 1：[redacted]の変更
- 申請製法 1 から申請製法 2：[redacted]の追加

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ法）、浸透圧、pH、純度試験（IEC、CE-SDS（非還元）及び SEC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4　製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	30 カ月 b)	ガラスバイアル及びブチルゴム栓
加速試験	7	25±[redacted]℃/60%RH	6 カ月	
苛酷試験	10	40±[redacted]℃/75%RH	4 週間	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W･h/m² 以上		

a）原薬及び製剤の製造方法は申請製法である。
b）[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[redacted]における[redacted]の増加傾向及び[redacted]の減少傾向、[redacted]における[redacted]の増加傾向並びに[redacted]における[redacted]の増加傾向が認められた。

加速試験及び苛酷試験では、長期保存試験で認められた変化より大きな変化が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。

2.3　品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験及び規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定

  本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

  CQA：性状（色調、澄明性及び外観）、[redacted]、エンドトキシン、微生物限度、処方緩衝液含量、[redacted]、ポロクサマー188 含量、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、宿主細胞由来 DNA、HCP、目的物質との同一性、[redacted]、[redacted]、マイコプラズマ、浸透圧、[redacted]、pH、力価（[redacted]）、[redacted]及び[redacted]、タンパク質含量、純度、[redacted]、[redacted]、無菌性、不溶性微粒子、ウ

イルス、不溶性異物、採取容量

- 工程の特性解析
  工程パラメータのリスクアセスメントに基づき、CQA 及び工程の重要性能指数に影響を及ぼす重要工程パラメータが特定された。

2.R　機構における審査の概略

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

2.R.1　新添加剤について

製剤に含有されている L-ヒスチジン、L-アスパラギン酸及び L-アルギニン塩酸塩の 1 日最大投与量が、皮下投与における使用前例を超えており、いずれも新添加剤に該当するため、以下の検討を行った。

2.R.1.1　規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-ヒスチジン、L-アスパラギン酸及び L-アルギニン塩酸塩は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性は問題ないと判断した。

2.R.1.2　安全性について

L-ヒスチジン、L-アスパラギン酸又は L-アルギニン塩酸塩を含む溶媒を用いた本薬の毒性試験及び市販予定製剤又は市販予定製剤と同処方の製剤を用いた臨床試験の結果並びに文献情報に基づき、機構は、製剤中の 1 日最大使用量で L-ヒスチジン、L-アスパラギン酸及び L-アルギニン塩酸塩を皮下投与した際に安全性上の問題が生じる懸念は低いと判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の補体 C5 に対する結合親和性並びに *in vitro* 及び *in vivo* での補体活性の阻害作用が検討された。副次的薬理試験として、本薬の Fc 領域及び C1q への結合相互作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、他の抗補体 C5 抗体との相互作用が検討された

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　*in vitro* 試験

3.1.1.1　補体 C5 に対する結合親和性（CTD 4.2.1-1～2）

SPR 法により、本薬のヒト及びカニクイザルの補体 C5 への結合親和性が検討された。ヒト及びカニクイザルの補体 C5 に対する本薬の K_D 値は、pH 7.4 でそれぞれ 0.172 及び 0.200 nmol/L であった。また、本薬のヒト及びカニクイザルの補体 C5 からの解離速度は、いずれの種においても pH 7.4 と比較して pH 6.0 で速かった。

SPR 法により、本薬のマウス及びラットの補体 C5 への結合親和性が検討された。マウスの補体 C5 に対する本薬の K_D 値は pH 7.4 で 14.6 nmol/L であったが、ラットの補体 C5 に対する本薬の K_D 値は算出できなかった。

3.1.1.2　補体活性の阻害作用（CTD 4.2.1.1-3）

本薬を添加したヒト、カニクイザル、ウサギ又はラットの血清に抗体感作ニワトリ赤血球を添加し、本薬の補体活性の阻害作用が検討された。ヒト及びカニクイザルにおいて、本薬は用量依存的に抗体感作ニワトリ赤血球の溶血を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ 0.834 及び 0.958 μg/mL であった。一方、ウサギ及びラットにおける本薬の溶血阻害作用は、検討した最大濃度（301 μg/mL）でも 50%未満であった。

3.1.2　*in vivo* 試験

3.1.2.1　補体活性の阻害作用（CTD 4.2.2.2-1、4.2.3.2-1～3）

カニクイザルを用いた薬物動態試験（4.1.1 参照）において、抗体感作ニワトリ赤血球を用いて本薬の補体活性の阻害作用が検討された。本薬 0.8 mg/kg の単回静脈内投与では補体活性の阻害作用は認められなかったが、本薬 4 及び 20 mg/kg の単回静脈内投与並びに 4 mg/kg の単回皮下投与では補体活性の阻害作用が認められ、補体活性がベースラインの 20%以下まで低下した期間は用量依存的に増加した。

カニクイザルを用いた 2 週間反復投与毒性試験において、抗体感作ニワトリ赤血球を用いて本薬の補体活性の阻害作用が検討された。本薬 4 及び 100 mg/kg の 2 週間に 1 回反復静脈内投与（計 2 回投与）並びに 4 及び 40 mg/kg の週 1 回反復皮下投与（計 3 回投与）で補体活性の阻害作用が認められた。

カニクイザルを用いた 4 週間静脈内投与及び 21 週間皮下投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 10、40 又は 160 mg/kg を週 1 回 4 週間静脈内投与した後、本薬 40 mg/kg を週 1 回 21 週間皮下投与したときの補体価が測定された。全ての本薬投与群で補体価の低下が認められ、本薬の反復静脈内投与後に皮下投与せず 17 週間の回復期間を設けられた群では、本薬 10 m/kg の雌雄各 2/3 例及び 40 mg/kg の雄 1/3 例で補体価の回復傾向が認められたが、その他の動物では回復期間中も補体価は低値で推移した。

カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 10、40 若しくは 100 mg/kg を週 1 回 26 週間皮下投与（初回投与のみ 100 mg/kg を静脈内投与）又は本薬 160 mg/kg を 2 週に 1 回 26 週間静脈内投与したときの補体価が測定された。全ての本薬投与群で補体価の低下が認められ、26 週間の回復期間中に 10 mg/kg 皮下投与群の雄 1/2 例及び雌 2/2 例並びに 40 mg/kg 皮下投与群の雌 2/2 例では補体価の回復又は回復傾向を示した。

3.2　副次的薬理試験

3.2.1　Fc 領域の結合親和性（CTD 4.2.1.2-1）

SPR法により、pH 7.4 における本薬のヒト及びカニクイザル FcγR への結合親和性が検討された。本薬のヒト及びカニクイザル FcγR への結合親和性は、対照薬であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）と比較して小さく、ほとんど認められなかった。また、SPR 法により、pH 6.0 における本薬のヒト及びカニクイザル FcRn への結合親和性も検討された。ヒト及びカニクイザル FcRn に対する本薬の K_D 値は、それぞれ 0.170 及び 0.178 μmol/L であり、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（それぞれ 1.73 及び 1.98 μmol/L）の約 1/10 であった。

3.2.2　C1q への結合活性（CTD 4.2.1.2-2）

ELISA法により、ヒト C1q に対する本薬の結合活性が検討された。対照薬であるリツキシマブ（遺伝子組換え）は濃度依存的な C1q への結合活性を示したが、本薬及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の C1qへの結合活性はリツキシマブ（遺伝子組換え）と比較して著しく弱かった。

3.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

表 5　安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量・投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	カニクイザル ①2 週間静脈内及び皮下投与 ②4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与 ③26 週間静脈内及び皮下投与	心電図（テレメトリー）、血圧	① IV：4、100 mg/kg を 2 週に 1 回 SC：4、10 mg/kg を週 1 回 ② IV：10、40、160 mg/kg を週 1 回 SC：40 mg/kg を週 1 回 ③ IV：160 mg/kg を 2 週に 1 回 SC：初回 100 mg/kg を IV→10、40、100 mg/kg を週 1 回	影響なし	①4.2.3.2-1 ②4.2.3.2-2 ③4.2.3.2-3
中枢神経系		一般状態、機能観察総合評価法		影響なし	
呼吸系		呼吸状態の観察		影響なし	

3.4　薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1　他の抗補体 C5 抗体との相互作用（CTD 4.2.1.4-2）

SEC により、pH 7.4 又は 6.0 における本薬と本薬とは異なるエピトープを認識する抗補体 C5 抗体（ECZ）[1] による薬物-標的-薬物複合体（DTDC）の特性が検討された。DTDC を構成する本薬と補体 C5 のモル数の比は本薬の濃度に依存して変化し、本薬、遺伝子組換えヒト C5 及び ECZ の混合比がほぼ等モルの場合に最大となり、DTDC は 8 つの抗体と 8 つ以上の遺伝子組換えヒト C5 分子からなると推定された。また、本薬は、pH 6.0 において、pH 7.4 で生成した DTDC から解離することが示された。

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

PNH は、極めてまれに発症する後天性かつクローン性の造血幹細胞疾患である。PNH 患者の赤血球では、*PIGA* 遺伝子の変異により、補体制御因子である CD55 や CD59 を含むグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型タンパク質が欠損している（Cell 1993; 73: 703-11、N Engl J Med 1994; 330: 249-55）。そのうち、CD59 は細胞表面上での MAC の形成を阻害することで補体を介した赤血球及び血小板の障害を阻止しているため、赤血球の CD59 の欠損がある PNH 患者では、血管内溶血が生じ、その結果、貧血、ヘモグロビン尿及び生命を脅かす血栓塞栓性事象が引き起こされる。

本薬は、補体 C5 に高い親和性で結合するヒト化抗補体 C5 モノクローナル抗体であり、補体 C5 に高い親和性で結合することにより、補体 C5 が C5a と C5b に開裂する反応を阻害し、MAC の生成を阻害することで、PNH における血管内溶血を抑制すると考える。

効力を裏付ける試験において、本薬は、pH 依存的にヒト及びカニクイザルの補体 C5 に結合し、ヒト及びカニクイザル血清中で抗体感作ニワトリ赤血球の溶血を濃度依存的に阻害した。また、カニクイザルを用いた薬物動態試験及び毒性試験において、本薬 4～160 mg/kg の投与による補体活性の阻害作用が確認された。以上より、本薬は、補体 C5 を阻害することで PNH に対する有効性を示すことが期待される。

[1] 実験施設で合成された、エクリズマブ（遺伝子組換え）と同一のアミノ酸配列を有する抗補体 C5 抗体。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえれば、申請者の説明は妥当と判断できることから、PNH に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績からは、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断できる。

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

サルに本薬を静脈内投与又は皮下投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血漿中濃度は、ELISA 法で測定され、定量下限値は 0.05 μg/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1）

雄性サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 サル単回投与時における血漿中本薬薬物動態パラメータ

投与方法	投与量（mg/kg）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（day）	$AUC_{0-\infty}$（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）	生物学的利用率 a)（%）
静脈内	0.8	19.1	－	305	19.9	－
	20	457	－	7,040	12.0	－
皮下	4	41.9	2	1,010	15.0	69.1

2 例の平均値、－：該当せず
a）投与量で補正した静脈内及び皮下投与時の $AUC_{0-\infty}$を用いて算出した

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2-2 及び 3）

雌雄サルに本薬を週 1 回、4 週間反復静脈内又は 21 週間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-7day} は、静脈内投与では概ね用量に比例して増加し、初回投与時と比較して投与 22 日目に高値を示した。また、皮下投与では投与 71 日目以降に定常状態に到達することが示唆された。いずれの投与方法においても明確な性差は認められなかった。

表 7　サル 4 週間反復静脈内又は 21 週間反復皮下投与時の血漿中本薬薬物動態パラメータ

投与方法	本薬投与量（mg/kg）	性別	例数	測定時点（日目）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（day）	$AUC_{0\text{-}7day}$（μg･day/mL）
静脈内	10	雄	4	1	235±39	－	846±127
			4	22	449±51	－	2,310±310
		雌	5	1	196±23	－	729±80
			3	22	380±41	－	1,940±90
	40	雄	5	1	940±90	－	3,330±300
			5	22	1,630±130	－	7,740±1,030
		雌	5	1	811±60	－	3,010±230
			5	22	1,750±90	－	8,340±500
	160	雄	6	1	3,300±290	－	12,200±1,300
			6	22	5,800±630	－	29,900±4,100
		雌	6	1	2,740±280	－	10,300±700
			5	22	5,690±640	－	29,100±1,000
皮下	40	雄	1	1	452 a)	3.0 a)	2,930 a)
			2	71	2,070 b)	3.0 b)	14,100 b)
			1	141	2,160 a)	7.0 a)	14,500 a)
		雌	3	1	384±25	3.0	2,200±80
			3	71	1,450±490	2.0	9,330±3,140
			2	141	1,680 b)	0.7 b)	9,700 b)

平均値±標準偏差、－：該当せず
a）1 例の個別値
b）2 例の平均値

雌雄サルに本薬を 2 週間に 1 回 26 週間反復静脈内投与又は週 1 回 26 週間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14day}$ は概ね本薬の用量に応じて増加し、静脈内投与では投与 113 日目以降に、皮下投与では投与 57 日目以降に、本薬の曝露量は定常状態に到達することが示唆された。明確な性差は認められなかった。

表 8　サル 26 週間反復投与時の血漿中本薬薬物動態パラメータ

投与方法	本薬投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日目)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14day}$ (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
静脈内	160	雄	5	1	3,720±490	23,900±1,900	NC
			5	57	5,610±1,150	55,600±17,300	NC
			5	113	7,070±1,070	63,600±15,200	NC
			5	169	8,180±2,360	68,300±17,700	NC
			2	351	NC	NC	77.3 b)
		雌	5	1	2,910±390	19,000±1,600	NC
			5	57	6,060±1,080	54,400±13,100	NC
			4	113	6,710±280	66,300±7,200	NC
			4	169	7,570±510	69,100±9,200	NC
			2	351	NC	NC	37.6 b)
皮下 a)	10	雄	4	1	2,270±400	10,600±1,700	NC
			4	8	1,030±200	6,370±720	NC
			3	57	877±37	5,390±510	NC
			2	120	995 b)	6,060 b)	NC
			2	176	1,070 b)	6,610 b)	NC
		雌	5	1	1,820±130	8,470±1,150	NC
			5	8	967±90	6,070±620	NC
			5	57	834±104	4,580±560	NC
			3	120	874±93	5,200±150	NC
			3	176	786±84	5,180±480	NC
	40	雄	5	1	2,130±310	9,730±2,040	NC
			5	8	1,230±180	7,900±1,190	NC
			5	57	1,900±710	11,900±4,100	NC
			5	120	2,580±820	16,000±4,200	NC
			5	176	2,500±420	16,400±2,700	NC
		雌	5	1	1,570±90	7,880±580	NC
			5	8	1,050±140	6,660±960	NC
			4	57	1,950±310	11,700±2,500	NC
			4	120	2,290±250	14,400±2,100	NC
			4	176	2,370±100	14,700±800	NC
	100	雄	4	1	2,390±300	10,800±900	NC
			4	8	1,600±80	9,780±280	NC
			4	57	4,550±750	29,800±4,000	NC
			4	120	5,700±700	36,800±4,400	NC
			4	176	5,430±660	36,100±4,900	NC
		雌	5	1	1,830±190	8,480±490	NC
			5	8	1,680±30	10,500±200	NC
			5	57	4,160±600	25,400±3,300	NC
			5	120	4,050±560	26,200±4,400	NC
			5	176	4,960±1,060	31,600±5,300	NC

平均値±標準偏差、NC：算出せず
a）初回投与時は 100 mg/kg を静脈内投与、8 日目以降は各用量を週 1 回皮下投与
b）2 例の平均値

4.2　分布

本薬は、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、抗原非特異的な分布は内因性 IgG1 と同様であると考えたこと、サルにおける本薬の分布容積[2)]を踏まえると、組織移行性は低いと考えたことから、本薬の分布に関する非臨床薬物動態試験は実施していない。

4.3　代謝

本薬は、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本薬を静脈内又は皮下投与した後はペプチドやアミノ酸に分解されると考えたことから、本薬の代謝に関する非臨床薬物動態試験は実施していない。

[2)] 雄性サルを用いた単回投与試験（4.1.1 参照）において、本薬 0.8～20 mg/kg を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は 69.5～71.8 mL/kg と算出された。

4.4　排泄

本薬は、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、代謝時に産生されるペプチドやアミノ酸は、排泄される、又は通常の代謝経路を介して新たなタンパク質産生に使われると考えたことから、本薬の排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施していない。

本薬の乳汁中排泄は検討していないが、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行する旨が報告されていることから（Vaccine 2003; 21: 3374-6）、IgG 抗体である本薬も乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明により、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。

5.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の初回投与後の評価において、本薬投与に関連した毒性変化は認められなかった。

5.2　反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた最大 26 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 9）。その結果、本薬と ADA との免疫複合体によると考えられる動脈炎及び糸球体腎炎が認められた。しかし、申請者は、タンパク質の構造には種差があり、抗ヒト C5 抗体である本薬の構造はカニクイザルでは異物として認識されることから、動物での免疫原性に起因する ADA に関連した所見のヒトに対する外挿性は低く、ヒトのリスク評価に影響する毒性学的所見は認められていないと判断した。なお、サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験の最大用量における AUC は、臨床使用時の AUC と比較して、皮下投与時（初回のみ静脈内投与）に約 17 倍、静脈内投与時に約 18 倍であった。

表 9　反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見 [a)]	無毒性量（mg/kg/週）	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内又は皮下	静脈内投与 [b)]： 4 週間（計 5 回投与）、休薬 17 週 皮下投与 [b)]： 21 週間（計 22 回投与）	静脈内投与： 0[c)]、10、40、160 mg/kg/週 皮下投与： 0[c)]、40 mg/kg/週	投与期間終了時 静脈内投与 ≧10：複数の臓器における動脈炎、動脈炎病変部位における免疫複合体沈着 皮下投与 40：本薬投与部位の炎症性変化（単核細胞浸潤） 休薬終了時 静脈内投与 ≧10：複数の臓器における動脈炎、動脈炎病変部位における免疫複合体沈着	＜10	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	静脈内及び皮下、又は静脈内	26 週間 [d)]（皮下投与 [e)]：計 27 回投与、静脈内投与：計 14 回投与）、休薬 26 週	皮下投与：0[c)]、10、40、100 mg/kg/週 静脈内投与：0[c)]、160 mg/kg/2 週	投与期間終了時 皮下投与 ≧10：本薬投与部位の炎症性変化（単核細胞浸潤） 100：複数の臓器における動脈炎（雄）[f)] 静脈内投与 160：複数の臓器における動脈炎 [f)]、クレアチニン高値及び尿潜血を伴う糸球体腎炎（雄） 休薬終了時 皮下投与 40：複数の臓器における動脈炎 [g)] 静脈内投与 160：複数の臓器における動脈炎（雌）[g)]	10	4.2.3.2-3

a）本薬投与群では、血中 ADA、血中での本薬と ADA との免疫複合体が検出された。
b）静脈内投与終了時剖検群の対照は、週 1 回 4 週間溶媒静脈内投与後に剖検となった。静脈内投与回復期間終了時剖検群及び皮下投与終了時剖検群の対照は、週 1 回 4 週間溶媒静脈内投与と同時に週 1 回 21 週間溶媒皮下投与した後に剖検となった。
c）[redacted]mmol/L アルギニン-アスパラギン酸及び [redacted]mg/mL ポロクサマー188 を含む [redacted]mmol/L ヒスチジン-アスパラギン酸緩衝液（pH 6.0）
d）対照群について、初回に溶媒を静脈内投与した後、週 1 回の皮下投与及び 2 週に 1 回の静脈内投与を行った。
e）本薬投与群について、初回に 100 mg/kg を静脈内投与した後、2 回目から皮下投与した。
f）対照群雌 1 例の心臓及び子宮頚部にも動脈炎が認められた。
g）対照群雄 1 例の腎臓にも動脈炎が認められた。

5.3　遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製される抗体製剤であり、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製される抗体製剤であり、がん原性試験は実施されていない。

5.5　生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND 試験）が実施され（表 10）、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本試験における本薬の AUC は、臨床使用時の AUC と比較して約 13 倍であった。

表 10　生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量（mg/kg/週）	添付資料 CTD
ePPND 試験	**雌 カニクイザル**	**静脈内及び皮下**	**母動物：妊娠 20 日目～出産（1 回/週）**	**初回静脈内投与：0[a)]、100 mg/kg 2 回目以降皮下投与：0[a)]、10、100 mg/kg/週**	**なし[b)]**	**100**	**4.2.3.5.3-1**

a）[redacted] mmol/L アルギニン塩酸塩、[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム及び [redacted] mg/mL ポロクサマー188 を含む [redacted] mmol/L ヒスチジン-アスパラギン酸緩衝液（pH 5.8）
b）本薬投与群の母動物では血中 ADA が検出され、その F1 では本薬の血漿中曝露及び血中 ADA が認められた。

5.6　局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、静脈内及び皮下投与部位での局所忍容性は良好であった。

5.7　その他の毒性試験

組織交差反応性試験及び *in vitro* サイトカイン放出試験が実施され、毒性学的に問題となる所見は認められなかった（表 11）。

表 11　その他の毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
交差反応性試験	カニクイザル及びヒトの組織パネル	本薬を用いた免疫染色により交差反応性を評価	血管壁内又は血管周囲に本薬の結合が認められ、血漿中及び細胞外マトリックス中に存在する分泌型 C5 タンパク質への交差反応性を示すものと考えられた。	**4.2.3.7.7-2**
***In vitro* サイトカイン放出試験**	ヒト血液	ヒト血液に本薬を添加し、IL-6、IL-8、TNF-α 及び IFN-γ の濃度を測定	本薬のサイトカイン誘導は、低リスク対照薬として用いたセツキシマブ（遺伝子組換え）と同程度であった。	**4.2.3.7.7-5**

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の臨床使用時に本薬の毒性による特段の懸念はないと判断した。

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

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、表 12 に示す製剤が用いられた。

表 12　臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
国際共同第 I/II 相試験（BP39144）	製剤 A：本薬 170 mg を含有するバイアル製剤
国際共同第 I/II 相試験（BP39144）	製剤 B：本薬 340 mg を含有するプレフィルドシリンジ製剤
国際共同第 I/II 相試験（BP39144） 国際共同第 III 相試験（BO42162） 国際共同第 III 相試験（BO42161）	製剤 C[a)]：本薬 170 mg を含有するバイアル製剤
国際共同第 I/II 相試験（BP39144） 国際共同第 III 相試験（BO42162） 国際共同第 III 相試験（BO42161）	製剤 D（市販予定製剤）：本薬 340 mg を含有するバイアル製剤

a）市販予定製剤（2 mL）と処方及び製造工程が同一のバイアル製剤（1 mL）

本薬のヒト血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限値は 0.05 μg/mL であった。ヒト血清中補体価はリポソームを用いた免疫測定法により測定された。ヒト血清中遊離 C5 濃度は ECLIA 法及び蛍光免疫フロースルー法により測定された。また、ADA、中和抗体及びヒト血清中総 C5 濃度は、ELISA 法により測定された。

6.2　臨床薬理試験

6.2.1　健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.1-1 及び 2：試験番号 BP39144 ＜2016 年 11 月～2021 年 11 月 1 日データカットオフ〈2023 年 12 月時点で継続中〉＞）

健康成人及び PNH 患者を対象に、本薬を静脈内投与及び皮下投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。本試験は、健康成人を対象とした単回投与のパート 1 及び PNH 患者を対象とした反復投与のパート 2～4 の 4 つのパートから構成された（試験の概略、並びに有効性及び安全性の結果については、7.1.1 参照）。

＜パート 1：健康成人を対象とした単回投与＞

用法・用量は、静脈内投与では本薬 75 mg 若しくは 125 mg 又はプラセボを、皮下投与ではプラセボ又は本薬 100 mg をそれぞれ単回投与することとされた。

治験薬が投与された 15 例（プラセボ静脈内投与群 4 例、プラセボ皮下投与群 2 例、75 mg 静脈内投与群 3 例、125 mg 静脈内投与群 3 例、100 mg 皮下投与群 3 例）全例が薬力学解析対象集団とされた。また、薬物動態が評価可能とされた 9 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13　健康成人における本薬の単回投与時の血清中薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max} a)（day）	AUC_{last}（μg･day/mL）
静脈内	75	3	28.5±1.95	0.0424（0.0417, 0.500）	844±183
	125	3	47.3±17.8	0.084（0.0424, 2.00）	962±236
皮下	100	3	15.6±3.30	18.1（4.00, 19.1）	672±160

平均値±標準偏差
a）中央値（最小値、最大値）

薬力学について、本薬 75 mg 及び 125 mg 単回静脈内投与前の補体価（平均値±標準偏差）は、それぞれ 51.0±2.7 及び 48.3±7.1 U/mL であったが、静脈内投与終了時点では、それぞれ 19.0±11.5 及び 10.3±0.6 U/mL であり、静脈内投与群では投与終了時点で最大の補体活性阻害が認められた。一方、皮下投与群においては、本薬投与による明確な補体価の抑制は認められなかった。

ADA の発現状況について、125 mg 静脈内投与群の 33.3%（1/3 例）及び 100 mg 皮下投与群の 33.3%（1/3 例）で本薬投与後に ADA が検出されたが、中和抗体は測定されなかった。

＜パート 2、3 及び 4：PNH 患者を対象とした反復投与＞

用法・用量は、表 14 に従い、本薬を反復静脈内投与及び反復皮下投与することとされた。

表 14　用法・用量

パート（投与群）	対象患者	用法・用量
2	補体阻害剤未治療の PNH 患者	Day 1：375 mg IV Day 8：500 mg IV Day 22：1,000 mg IV Day 36 以降：170 mg SC 週 1 回
3（A 群）	エクリズマブから本薬による治療に切り替えた PNH 患者	Day 1：1,000 mg IV Day 8 以降：170 mg SC 週 1 回 a) Day 64 以降：680 mg SC 4 週に 1 回
3（B 群）		Day 1：1,000 mg IV Day 8 以降：340 mg SC 2 週に 1 回
3（C 群）		Day 1：1,000 mg IV Day 8 以降：170 mg SC 週 1 回
4（A 群）	補体阻害剤未治療の PNH 患者	Day 1：1,000 mg IV Day 2、8、15、22：340 mg SC Day 29 以降：680 mg SC 4 週に 1 回
4（B 群）	エクリズマブから本薬による治療に切り替えた PNH 患者	

a）最初の 2 例で DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられたため、680 mg SC 4 週に 1 回から 170 mg SC 週 1 回に変更

治験薬が投与された 44 例（パート 2：10 例、パート 3：A 群 7 例、B 群 6 例及び C 群 6 例、パート 4：A 群 8 例及び B 群 7 例）全例が薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、母集団薬物動態解析（6.2.4 参照）より算出された本薬の血清中薬物動態パラメータ（推定値）は表 15 のとおりであった。

表 15　PNH 患者における本薬の反復投与時の血清中薬物動態パラメータ（推定値）

パート（投与群）	例数	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$t_{max,ss}$（day）	$AUC_{28day,ss}$（μg･day/mL）	$C_{trough,ss}$（μg/mL）
2	10	174±69.5	5.1±0.92	4,820±1,930	173±69.3
3（A 群）	7	203±76.1	9.0±1.3	5,200±1,880	160±54.7
3（B 群）	6	169±46.6	6.3±0.85	4,620±1,290	159±45.4
3（C 群）	6	254±64.3	3.8±0.66	7,060±1,790	251±62.9
4（A 群）	8	294±78.7	9.0±0.50	7,700±1,970	244±56.9
4（B 群）	7	242±66.7	8.6±1.1	6,130±1,780	185±60.2

平均値±標準偏差

薬力学について、未治療患者（パート 2 及びパート 4 の A 群）及びエクリズマブからの切替え患者（パート 3 及びパート 4 の B 群）のいずれにおいても、補体価は本薬の初回投与から 20 週間後まで定量下限値（10 U/mL）付近又は未満で維持された。

ADA の発現状況について、未治療患者の 55.6%（10/18 例）[3]及び切替え患者の 30.8%（8/26 例）[4]で本薬投与後に ADA が検出されたが、中和抗体は測定されなかった。

DTDC の発現状況について、エクリズマブから本薬へ切り替えたすべての患者（パート 3 及びパート 4 の B 群）で DTDC が検出された。DTDC 形成割合の平均値は、Day 22 時点で、パート 3 の A 群と比較してパート 4 の B 群で 56%低かった。

[3] いずれの患者においてもベースライン時に ADA は検出されなかった。
[4] 8 例中 4 例においてベースライン時に ADA が検出された。

6.2.2　国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 BO42162 ＜2020 年 10 月～2023 年 5 月 31 日データカットオフ〈2023 年 12 月時点で継続中〉＞）

補体阻害剤未治療の日本人及び外国人 PNH 患者を対象に、本薬を静脈内投与及び皮下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、並びに有効性及び安全性の結果については、7.2.1 参照）。

本試験は、24 週間の主要評価期間（本薬又はエクリズマブを投与）及び最長 5 年間の継続投与期間（本薬投与）の 2 つのパートで構成された。

用法・用量は、表 16 に従い、主要評価期間では 24 週（Day 169）まで本薬を静脈内投与及び皮下投与又はエクリズマブを静脈内投与し、継続投与期間では最長 5 年間本薬を皮下投与することとされた。

表 16　用法・用量

体重	本薬			エクリズマブ	
	Day 1	Day 2、8、15、22	Day 29 以降 4 週に 1 回	Day 1、8、15、22 （週 1 回）	Day 29 以降 2 週に 1 回
40 kg 以上 100 kg 未満	1,000 mg IV	340 mg SC	680 mg SC	600 mg IV	900 mg IV
100 kg 以上	1,500 mg IV	340 mg SC	1,020 mg SC		

薬物動態について、本薬の血清中濃度は表 17 のとおりであり、いずれの投与群においても、本薬の血清中濃度は本薬初回投与後 13 週目までに定常状態に達し、投与後 25 週目まで維持すると考えた。

表 17　PNH 患者における本薬の反復投与時の血清中本薬薬物濃度（μg/mL）（トラフ濃度）

		本薬群	エクリズマブ群	C 群 a)
主要評価期間	Day 1	362［316, 407］ （134）	― b)	281［118, 443］ （6）
	Day 8	253［240, 266］ （128）	― b)	238［169, 308］ （5）
	Day 15	260［248, 273］ （127）	― b)	287［197, 376］ （6）
	Day 29	298［283, 314］ （125）	― b)	349［244, 453］ （6）
	Day 57	283［267, 299］ （126）	― b)	293［220, 366］ （5）
	Day 85	262［246, 277］ （128）	― b)	268［170, 366］ （4）
	Day 169	241［226, 256］ （121）	― b)	267［212, 321］ （5）
継続投与期間	Day 1 c)	―	348［317, 378］ （65） d)	―
	Day 8 c)	―	272［254, 290］ （67） d)	―
	Day 15 c)	―	262［240, 284］ （60） d)	―
	Day 29 c)	―	274［253, 296］ （64） d)	―
	Day 57 c)	235［221, 248］ （113）	273［215, 330］ （59） d)	―
	Day 85 c)	―	233［210, 255］ （43） d)	―
	Day 169 c)	232［211, 254］ （72）	235［213, 257］ （36） d)	―

平均値［95%信頼区間］（例数）、―：該当せず
a）補体阻害剤未治療の 18 歳未満の PNH 患者に本薬を投与した記述的解析パート
b）エクリズマブを投与
c）継続投与期間における本薬投与開始からの日数。本薬群及び C 群の継続投与期間の Day 1 は主要評価期間の Day 169 と同一日。
d）本薬を投与（用法・用量は表 16 参照）

薬力学について、各投与群における補体価は表 18 のとおりであり、いずれの群においても主要評価期間における治験薬の投与後 2 週目までに定量下限値（10 U/mL）未満まで低下した。エクリズマブ群では、エクリズマブから本薬へ切り替えた後も、その効果は持続した。

表 18　補体価（U/mL）[a)]

		本薬群	エクリズマブ群	C 群 [b)]
主要評価期間	Day 1	49.7［47.7, 51.8］ （130）	48.8［45.7, 51.9］ （68）	49.2［36.8, 61.6］ （6）
	Day 8	5.76［5.19, 6.33］ （128）	13.8［10.7, 16.8］ （67）	5.00 [c)] （5）
	Day 15	5.72［5.27, 6.18］ （129）	9.18［7.01, 11.4］ （66）	5.00 [c)] （6）
	Day 29	5.69［5.22, 6.15］ （125）	9.72［6.88, 12.6］ （67）	5.00 [c)] （6）
	Day 57	5.95［5.24, 6.67］ （126）	9.85［6.73, 13.0］ （67）	5.00 [c)] （5）
	Day 85	6.59［5.45, 7.74］ （126）	9.77［6.59, 12.9］ （66）	5.00 [c)] （4）
	Day 169	6.57［5.52, 7.63］ （127）	10.3［7.05, 13.5］ （64）	5.00 [c)] （5）
継続投与期間	Day 1 [d)]	－	10.1［7.02, 13.1］ （68）	－
	Day 8 [d)]	－	5.55［5.04, 6.07］ （66）	－
	Day 15 [d)]	－	5.83［5.07, 6.59］ （60）	－
	Day 29 [d)]	8.25［-33.1, 49.6］ （2）	5.48［4.85, 6.12］ （63）	－
	Day 57 [d)]	5.95［5.00, 6.89］ （111）	5.44［5.00, 5.88］ （60）	－
	Day 85 [d)]	5.00 [e)]	6.40［3.86, 8.93］ （44）	－
	Day 169 [d)]	5.67［5.10, 6.23］ （74）	7.15［4.13, 10.2］ （38）	－

平均値［95%信頼区間］（例数）、－：該当せず
a）定量下限値（10 U/mL）未満は 5.0 U/mL とされた
b）補体阻害剤未治療の 18 歳未満の PNH 患者に本薬を投与した記述的解析パート
c）平均値（例数）
d）継続投与期間における本薬投与開始からの日数。本薬群及び C 群の継続投与期間の Day 1 は主要評価期間の Day 169 と同一日。
e）1 例の個別値

ADA の発現状況について、本薬群 29.1%（39/134 例）[5)]、エクリズマブ群の 34.3%（23/67 例）[6)] 及び C 群の 50.0%（3/6 例）[7)] で本薬投与後に ADA が検出された。また、中和抗体は本薬群の ADA 陽性者の 5.7%（2/35 例）及びエクリズマブ群の ADA 陽性者の 4.35%（1/23 例）[8)] に検出された。

DTDC の発現状況について、エクリズマブから本薬へ切り替えた全ての被験者で DTDC が検出され、大きな DTDC は投与 9 週後までに消失することが示された。

6.2.3　国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 BO42161 ＜2020 年 9 月～2022 年 11 月＞）

補体阻害剤による治療を受けていた日本人及び外国人 PNH 患者を対象に、本薬を静脈内投与及び皮下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、並びに有効性及び安全性の結果については、7.2.2 参照）。

[5)] 39 例中 2 例においてベースライン時に ADA が検出された。
[6)] 23 例中 7 例においてベースライン時に ADA が検出された。
[7)] 全例においてベースライン時に ADA が検出されなかった。
[8)] 本薬群の ADA 陽性者 39 例中 4 例が欠測であった。エクリズマブ群及び C 群に欠測は認められなかった。

本試験は、24 週間の主要評価期間（本薬又はエクリズマブを投与）及び最長 5 年間の継続投与期間（本薬投与）の 2 つのパートで構成された。

用法・用量は、BO42162 試験と同様、表 16 に従い、主要評価期間では 24 週（Day 169）まで本薬を静脈内投与及び皮下投与又はエクリズマブを静脈内投与し、継続投与期間では最長 5 年間本薬を皮下投与することとされた。

薬物動態について、本薬の血清中濃度は表 19 のとおりであり、いずれの投与群においても、本薬初回投与後 9 週目までに定常状態に達し、投与後 25 週目まで維持すると考えた。

表 19　PNH 患者における本薬の反復投与時の血清中本薬薬物濃度（μg/mL）（トラフ濃度）

		本薬群	エクリズマブ群	C 群（記述的解析パート）			
				コホート（1）[a]	コホート（2）[b]	コホート（3）[c]	コホート（4）[d]
主要評価期間	Day 1	344［313, 376］(42)	― [e]	295 [g]	363［290, 436］(21)	355［287, 423］(10)	314［195, 437］(6)
	Day 8	238［218, 259］(43)	― [e]	357 [g]	280［249, 311］(21)	275［214, 337］(8)	211［155, 268］(6)
	Day 15	224［196, 253］(44)	― [e]	327 [g]	253［213, 294］(21)	270［213, 327］(9)	221［163, 279］(6)
	Day 29	249［222, 276］(42)	― [e]	―	252［200, 303］(19)	291［206, 377］(9)	274［179, 369］(6)
	Day 57	218［198, 239］(42)	― [e]	―	243［185, 300］(18)	221［189, 253］(9)	204［43.1, 365］(6)
	Day 85	222［196, 247］(41)	― [e]	―	197［149, 246］(17)	238［199, 277］(9)	208［51.9, 364］(6)
	Day 169	214［190, 238］(38)	― [e]	―	201［142, 260］(15)	224［180, 268］(7)	213［71.3, 355］(6)
継続投与期間	Day 1 [f]	―	348［313, 383］(34) [h]	―	―	―	―
	Day 8 [f]	114 [g]	240［220, 261］(33) [h]	―	―	―	―
	Day 15 [f]	―	227［208, 246］(34) [h]	―	―	―	―
	Day 29 [f]	―	246［217, 274］(32) [h]	―	―	―	―
	Day 57 [f]	215［192, 237］(33)	225［194, 256］(29) [h]	―	206［142, 270］(12)	225［158, 293］(7)	251［40.9, 461］(5)
	Day 85 [f]	―	218［189, 246］(28) [h]	―	―	―	―
	Day 169 [f]	244［188, 300］(24)	239［203, 276］(26) [h]	―	179［86.2, 271］(5)	283 [g]	282［174, 390］(3)

平均値［95%信頼区間］（例数）、－：該当せず
a）エクリズマブによる治療を受けていた 18 歳未満の PNH 患者（体重 40 kg 以上）に本薬を投与
b）ラブリズマブによる治療を受けていた PNH 患者に本薬を投与
c）PNH に対する承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者に本薬を投与
d）既知の C5 遺伝子多型を有し、エクリズマブ又はラブリズマブで溶血コントロール不良の患者に本薬を投与
e）エクリズマブを投与
f）継続投与期間における本薬投与開始からの日数。本薬群及び C 群の継続投与期間の Day 1 は主要評価期間の Day 169 と同一日。
g）1 例の個別値、h）本薬を投与（用法・用量は表 16 参照）

薬力学について、各投与群の補体価は表 20 のとおりであり、いずれの群においても本薬の初回投与後 2 週間目までに定量下限値（10 U/mL）未満まで低下した。

表 20　補体価（U/mL）[a)]

		本薬群	エクリズマブ群	C 群（記述的解析パート）			
				コホート（1）	コホート（2）	コホート（3）	コホート（4）
主要評価期間	Day 1	9.89［7.91, 11.9］(42)	8.96［6.41, 11.5］(40)	5.0 [b)]	10.3［6.99, 13.7］(21)	6.56［2.97, 10.1］(9)	41.3［27.7, 54.8］(6)
	Day 8	5.79［4.83, 6.76］(43)	7.71［6.04, 9.37］(34)	5.0 [b)]	5.0［5.0, 5.0］(21)	5.0［5.0, 5.0］(8)	5.0［5.0, 5.0］(6)
	Day 15	7.37［5.76, 8.99］(43)	10.3［7.29, 13.3］(37)	5.0 [b)]	5.0［5.0, 5.0］(21)	5.0［5.0, 5.0］(9)	5.0［5.0, 5.0］(6)
	Day 29	6.16［5.31, 7.01］(42)	8.96［6.45, 11.5］(37)	－	6.08［4.49, 7.66］(19)	5.0［5.0, 5.0］(9)	5.0［5.0, 5.0］(6)
	Day 57	6.05［5.21, 6.89］(40)	11.0［7.79, 14.2］(33)	－	5.76［4.16, 7.35］(18)	5.0［5.0, 5.0］(9)	10.1［-3.04, 23.3］(6)
	Day 85	6.19［5.24, 7.14］(41)	8.85［5.98, 11.7］(35)	－	6.71［3.85, 9.57］(16)	6.78［3.83, 9.72］(9)	12.8［-7.22, 32.8］(6)
	Day 169	7.65［5.46, 9.84］(39)	7.21［5.66, 8.76］(30)	－	9.56［2.87, 16.3］(15)	5.79［3.93, 7.65］(8)	12.6［-3.68, 28.8］(6)
継続投与期間	Day 1 [c)]	－	8.00［5.97, 10.0］(35)	－	－	－	－
	Day 8 [c)]	－	5.0［5.0, 5.0］(33)	－	－	－	－
	Day 15 [c)]	－	5.17［4.83, 5.51］(35)	－	－	－	－
	Day 29 [c)]	10.2［-55.9, 76.3］(2)	5.68［4.87, 6.48］(30)	－	－	－	－
	Day 57 [c)]	6.52［5.27, 7.77］(31)	5.64［4.32, 6.95］(26)	－	－	－	－
	Day 85 [c)]	－	6.07［4.59, 7.55］(28)	－	10.5［2.43, 18.5］(12)	5.0［5.0, 5.0］(7)	13.7［-10.5, 37.9］(5)
	Day 169 [c)]	6.30［4.66, 7.95］(23)	7.96［4.00, 11.9］(26)	－	8.28［-0.83, 17.4］(5)	7.60［-25.4, 40.6］(2)	5.0［5.0, 5.0］(3)

平均値［95%信頼区間］（例数）、－：該当せず
a）定量下限値（10 U/mL）未満は 5.0 U/mL とされた
b）1 例の個別値
c）継続投与期間における本薬投与開始からの日数。本薬群及び C 群の継続投与期間の Day 1 は主要評価期間の Day 169 と同一日。

ADA の発現状況について、本薬群の 13.6%（6/44 例）、エクリズマブ群の 11.4%（4/35 例）、C 群のコホート（2）の 28.6%（6/21 例）、コホート（3）の 10.0%（1/10 例）、及びコホート（4）の 50.0%（3/6 例）で ADA が検出された。また、中和抗体はエクリズマブ群の ADA 陽性者の 25%（1/4 例）及び C 群のコホート（4）の ADA 陽性者の 33.3%（1/3 例）[9)]で検出された。

DTDC の発現状況について、エクリズマブから本薬へ切り替えた全ての被験者で DTDC が検出された。本薬群、エクリズマブ群及び C 群のコホート（3）において、大きな DTDC の形成割合の平均値は、本薬への切替え投与後 2 週目に最大となり、切替え投与後 9 週目までに概ね消失することが示された。また、C 群のコホート（2）において、大きな DTDC の形成割合の平均値は、本薬への切替え投与後 2 週目に最大となり、切替え投与後 21 週目に低下したものの、切替え後投与 25 週目でも検出された。

6.2.4　母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）

健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験）、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42162 試験）、補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42161 試験）及び補体阻害剤未治療の中国人 PNH 患者を対象とした海外第 III 相試験（YO42311 試験）で得られた血清中本薬濃度（計 430 例、6,115 点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version

[9)] C 群のコホート（2）6 例中 1 例が欠測であった。本薬群、エクリズマブ群、C 群のコホート（1）、コホート（3）及びコホート（4）に欠測は認められなかった。

7.5）。なお、本薬の PNH 患者における薬物動態は、一次消失過程及び皮下投与時の一次吸収過程を含む線形 2-コンパートメントモデルにより記述された。

共変量の検討[10] の結果、①本薬の ka に対して年齢、②全体クリアランス（CL＋時間依存的に減少するクリアランス〈CLs〉）、CLs、Q、V2 及び V3 に対して体重、③CL に対して ADA が共変量として選択された。

PNH 患者に本薬を申請用法･用量（表 45 参照）で反復皮下投与したときの各体重区分別の本薬の $C_{trough,ss}$ の推定値は、図 1 のとおりであった。申請者は、12、36 及び 80 歳の PNH 患者に本薬を申請用法・用量で投与したとき、いずれの体重区分においても、88.2%を超える患者における $C_{trough,ss}$ は補体活性を完全に阻害する濃度と考える 100 μg/mL を上回ることが確認されたと説明している。

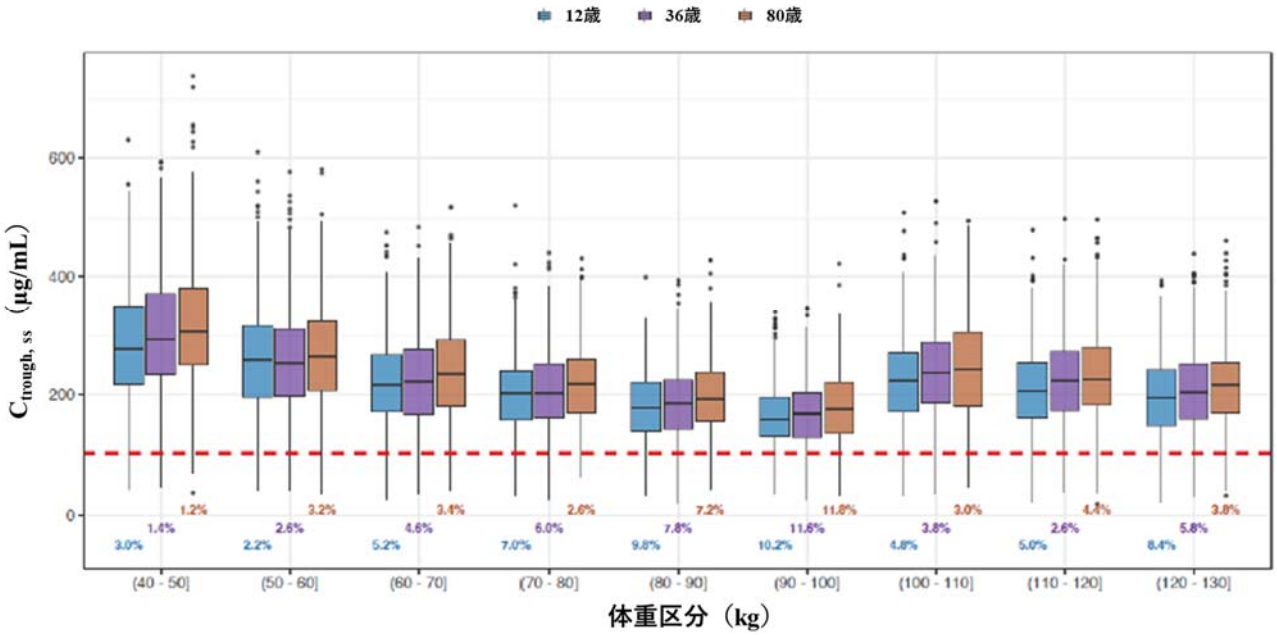


図 1　PNH 患者に本薬を申請用法・用量で反復皮下投与したときの体重区分別の本薬の $C_{trough,ss}$（推定値）
赤色破線（水平）は 100 μg/mL を示す。各ボックスプロット下の数値は 100 μg/mL を下回る患者の割合を示す。
箱の下端、中央及び上端は、それぞれ 25%点、50%点及び 75%点を示す。
箱ひげは第一四分位に四分位範囲（IQR）の 1.5 倍を引いた値より大きい最小値、あるいは第三四分位に IQR の 1.5 倍を加えた値より小さい最大値まで線を引いている。ひげの両端外のデータは点としてプロットした。

6.2.5　曝露－反応解析（CTD 5.3.3.5-3）

健康成人を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験）、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42162 試験）、補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42161 試験）及び補体阻害剤未治療の中国人 PNH 患者を対象とした海外第 III 相試験（YO42311 試験）で得られた薬力学、有効性及び血清中本薬濃度データを用いて、曝露－反応関係が検討された。

健康成人、補体阻害剤未治療の PNH 患者及び補体阻害剤による治療を受けていた PNH 患者に本薬を静脈内投与及び皮下投与したときの血清中本薬濃度と補体価の関係は図 2 のとおりであった。申請者は、

[10] 本薬の ka に対して、年齢及び人種、V2 に対して、体重、性、人種及び総 C5 濃度、V3 に対して、体重、人種及び総 C5 濃度、CL+CLs に対して体重、ADA、性、人種、総 C5 濃度、アルブミン、CL_{cr}、AST 及び ALT、CLs 及び Kd に対して、治療の切替え情報、Q に対して、体重、人種及び総 C5 濃度が共変量として検討された。

血清中本薬濃度が約 100 μg/mL を超えると、補体阻害剤による治療歴の有無にかかわらず、補体活性を完全に阻害（閾値 30 U/mL 未満）[11] できることが示唆されたと説明している。

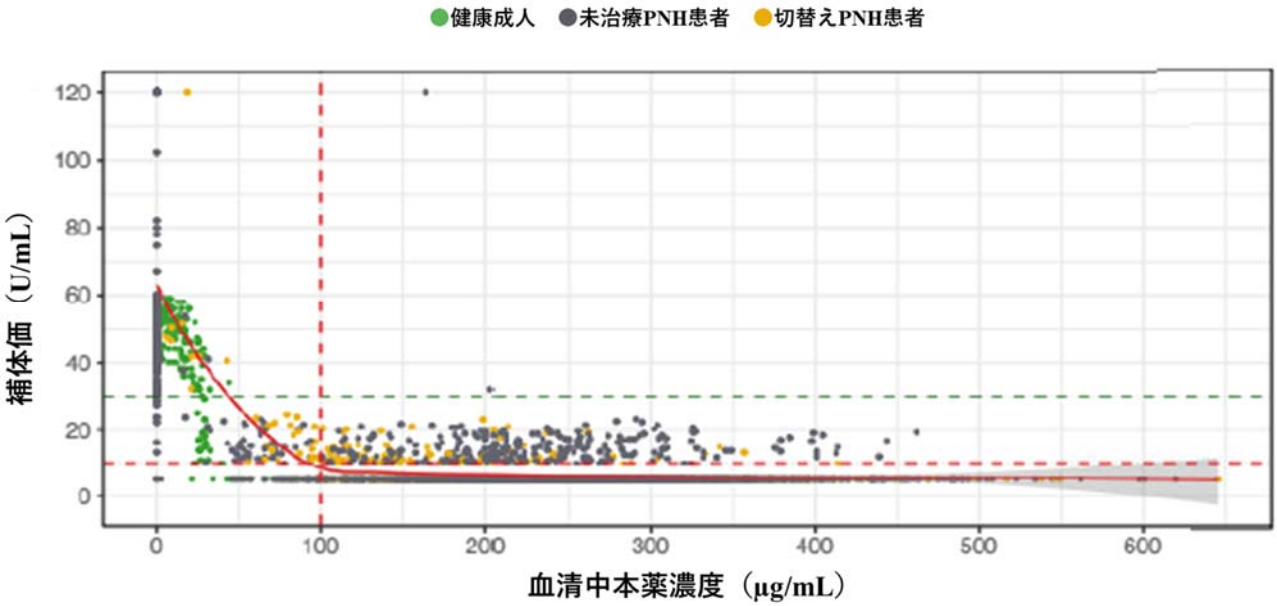


図 2　健康成人及び PNH 患者における本薬の補体価に関する曝露—反応関係
赤色曲線は局所推定散布図平滑化回帰であり、網掛け部分は 90%信頼区間を示す。
赤色破線（水平）は定量下限値、緑色破線（水平）は補体活性が完全に阻害されると考えられる 30 U/mL 未満を示す。
赤色破線（垂直）は 100 μg/mL を示す。

また、投与 10 週時の血清中本薬濃度と有効性評価項目（ULN で標準化した LDH）の関係は図 3 のとおりであった。申請者は、投与 10 週時における血清中本薬濃度と標準化した LDH との間に曝露－反応関係は認められず、約 100 μg/mL を超える濃度において LDH は概ね一定であると説明している。

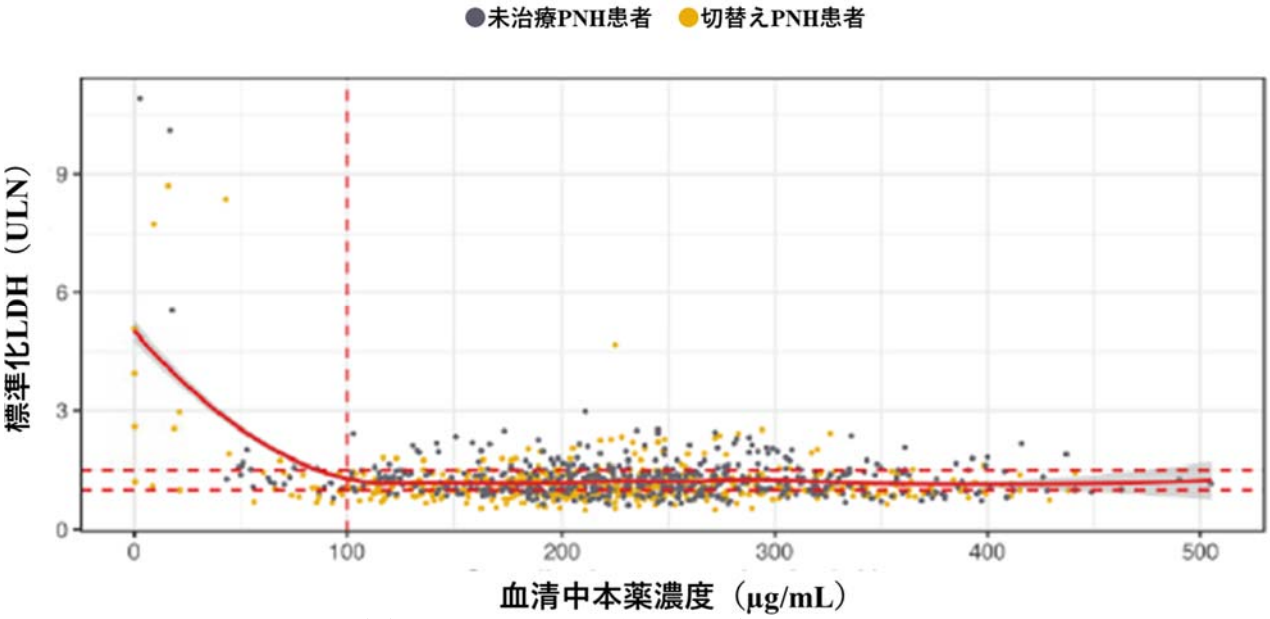


図 3　PNH 患者における投与 10 週時の本薬の有効性に関する曝露—反応関係
赤色曲線は局所推定散布図平滑化回帰であり、網掛け部分は 90%信頼区間を示す。
赤色破線（水平）は ULN 及び ULN × 1.5 を示す。
赤色破線（垂直）は 100 μg/mL を示す。

[11] 血清中本薬濃度の減少（2 時点以上連続して血清中本薬濃度が 100 μg/mL 未満）及び LDH の上昇（ULN の 2 倍超）が認められた全ての PNH 患者で補体価が 30 U/mL 超に上昇したことから、補体活性が完全に阻害される閾値を 30 U/mL と設定された。

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料並びに 6.R.1 及び 6.R.2 の検討結果を踏まえると、PNH 患者へ本薬を投与する際に、薬物動態の観点から有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすような懸念点は認められていないと判断する。

6.R.1 日本人及び外国人 PNH 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人 PNH 患者における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明した。

BO42162 試験及び BO42161 試験の日本人及び外国人 PNH 患者における本薬静脈内投与及び皮下投与後の血清中本薬濃度推移はそれぞれ図 4 及び図 5 のとおりであり、BO42162 試験では、日本人 PNH 患者と外国人 PNH 患者での血清中本薬濃度の推移は同様であったが、BO42161 試験では、本薬の血清中本薬濃度は外国人よりも日本人で高い傾向が認められた。その理由について、BO42162 試験では日本人と外国人の体重に違いは認められなかったのに対し、BO42161 試験では日本人と外国人の体重に違い（平均体重±標準偏差：日本人集団の本薬群で 53.4±8.51 kg 及びエクリズマブ群で 55.9±9.09 kg、外国人集団の本薬群で 80.0±16.0 kg 及びエクリズマブ群で 78.7±17.4 kg）が認められたことから、この違いが要因の一つと考える。しかしながら、BO42161 試験の日本人と外国人で認められた本薬の曝露量の差は、母集団薬物動態解析に基づく体重区分別のシミュレーション結果（6.2.4 参照）を踏まえると、臨床的に問題となる差ではないと考える。また、体重が下限付近の被験者における安全性について、特段の懸念は示されていない（7.R.5.1 参照）。なお、母集団薬物動態解析における共変量解析の結果、民族差は薬物動態の共変量ではないことが確認されている（6.2.4 参照）。

以上より、日本人 PNH 患者と外国人 PNH 患者における本薬の曝露量の差異は、臨床的に大きな影響を及ぼさないと考える。

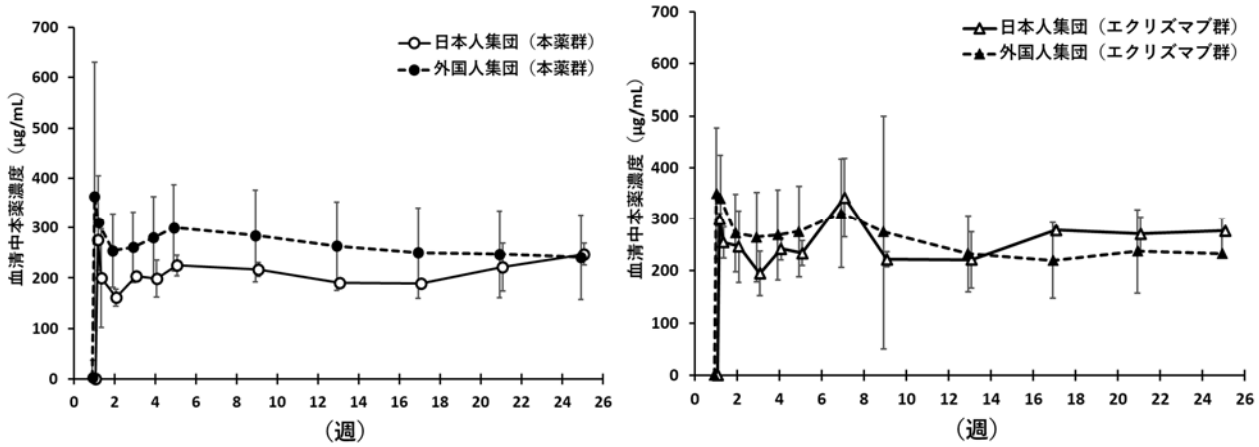


図 4　BO42162 試験の日本人及び外国人 PNH 患者における血清中本薬濃度推移（平均値±標準偏差）

左図：本薬群における血清中本薬濃度推移、日本人集団 2 例、外国人集団 132 例

右図：エクリズマブ群の本薬切替集団における血清中本薬濃度推移、日本人集団 3 例、外国人集団 64 例、本薬へ切り替えた後の週数で記載

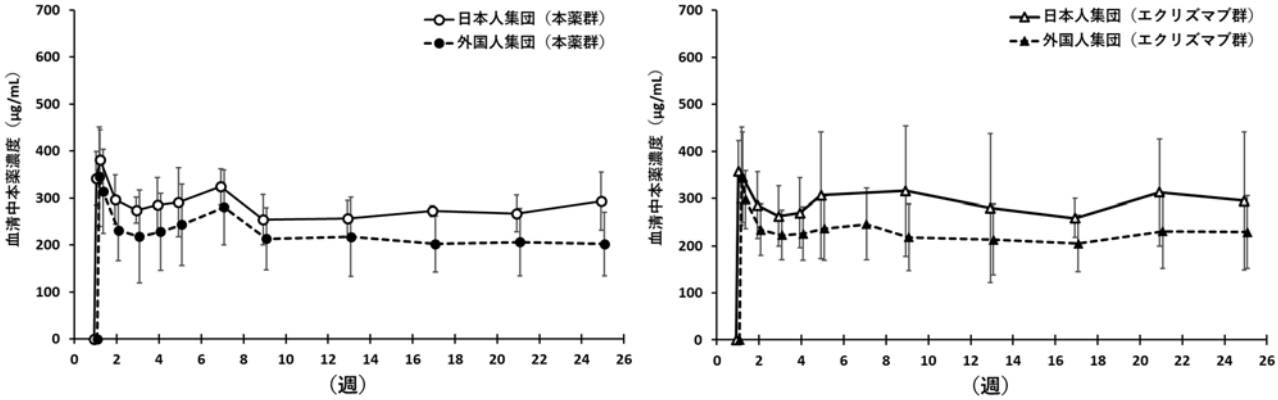


図 5　BO42161 試験の日本人及び外国人 PNH 患者における血清中本薬濃度推移（平均値±標準偏差）

左図：本薬群における血清中本薬濃度推移、日本人集団 5 例、外国人集団 39 例

右図：エクリズマブ群の本薬切替集団における血清中本薬濃度推移、日本人集団 4 例、外国人集団 30 例、本薬へ切り替えた後の週数で記載

機構は、BO42161 試験において日本人と外国人 PNH 患者で本薬の曝露量に差異が認められた要因の 1 つが体重差であるとの申請者の考察は妥当であり、母集団薬物動態解析に基づく体重区分別のシミュレーション結果（6.2.4 参照）から、体重 40 kg 以上の各体重区分で本薬の $C_{trough,\ ss}$ に大きな差がないと考えられることを踏まえると、認められた体重差の影響が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

6.R.2　免疫原性について

申請者は、ADA の発現状況及び ADA 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ている。

PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）において、本薬投与後に ADA が発現した被験者は、未治療患者で 31.4%（60/191 例）、エクリズマブ又はラブリズマブからの切替え患者で 23.4%（43/184 例）であった。

未治療及び切替え患者の ADA 陽性者における血清中本薬濃度は図 6 のとおりであり、ADA 陰性者と比較して低い傾向が示された。しかしながら、ADA 陽性者及び陰性者のいずれにおいても、各評価時点における血清中本薬濃度の中央値は完全な補体活性阻害の閾値である 100 μg/mL（6.2.5 参照）を上回っていた。また、補体価についても、ADA 陽性者及び陰性者の中央値はいずれも定量下限値（10 U/mL）付近を推移していたことから、補体活性の阻害は ADA 発現の有無によらず本薬の投与期間を通して、概ね同程度で維持されていたことが示された。したがって、大部分の患者においては本薬の投与によって起こる ADA の発現は臨床的に大きな影響を及ぼさないと考える。

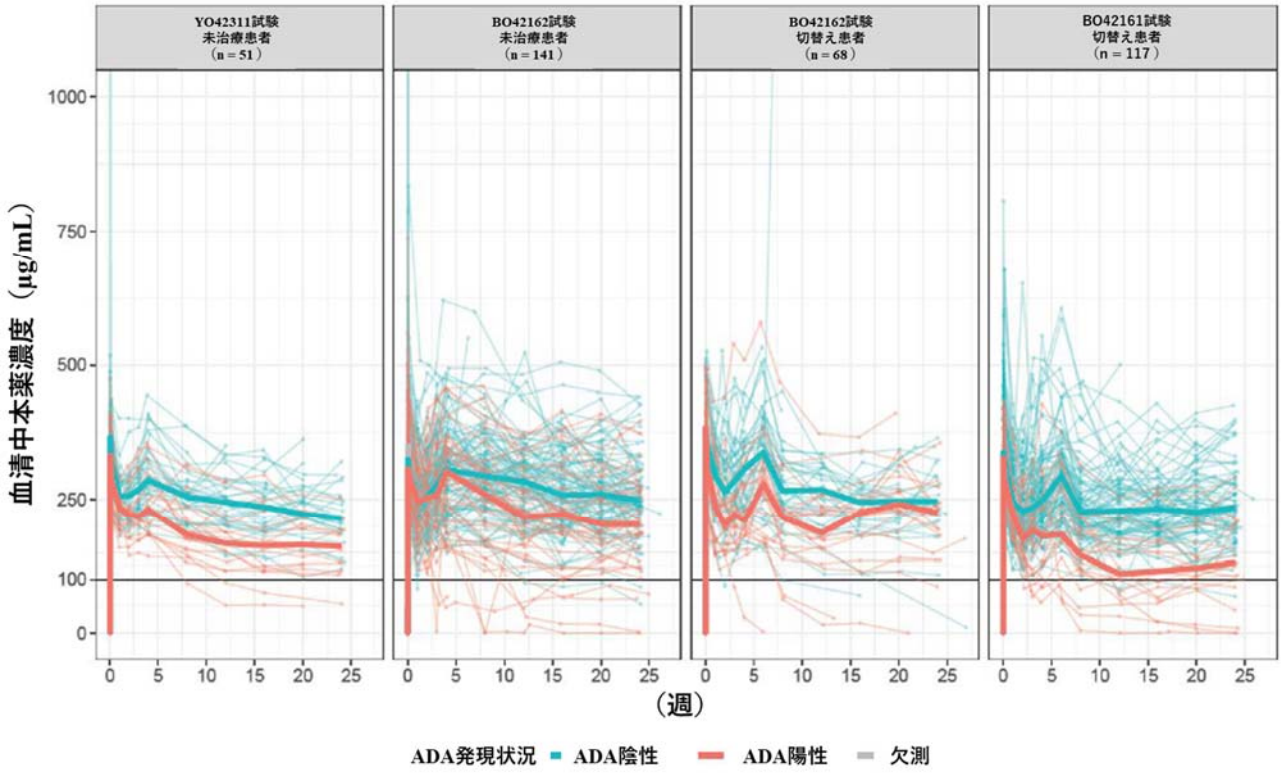


図 6　国際共同第 III 相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）の PNH 患者における（ADA 発現状況別の）血清中本薬濃度推移（平均値±標準偏差）

太線は血清中本薬濃度の中央値の推移、細線は個別値の推移を示す。黒線は 100 μg/mL を示す。

一方で、一部の ADA 陽性者（本薬が投与された患者の 5.3%〈20/375 例〉）において血清中本薬濃度の低下（血清中本薬濃度が 2 回連続して 100 μg/mL 未満）が認められ、そのうち 11 例（本薬が投与された患者の 2.9%）では薬力学的活性（補体価及び遊離型 C5 濃度）の消失を伴う血清中本薬濃度の低下が認められた。これら 11 例のうち、6 例（本薬が投与された患者の 1.6%）では臨床効果の消失（4 週間以上にわたり、3 回連続して LDH が ULN の 2 倍以上）が確認されず、残りの 5 例では ADA 発現の影響と臨床効果の減弱との関連性を結論付けることができなかった。

以上より、本薬の投与により ADA が発現した場合、大部分の患者では臨床的に大きな影響はないと考えるものの、一部の患者では本薬の曝露量及び有効性が低下する場合があることから、本薬の投与中は重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く観察するよう、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

限られた ADA 陽性者の成績から、ADA や中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響との関連性を結論付けることは困難であるものの、本薬の投与後に ADA 陽性となった PNH 患者の一部で本薬の曝露量の低下傾向が認められたこと、本薬の曝露量の低下を伴う ADA 陽性者のうち、一部の患者で本薬の有効性が低下することが示唆されたことから、本薬投与中に ADA が生じることにより本薬の有効性が減弱又は失われる可能性がある。したがって、本薬投与中は重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く観察するよう注意喚起を行うことは妥当である。

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、国際共同第 I/II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 2 試験が提出された（表 21）。

表 21　有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相 試験番号	対象	試験デザイン	期間、群、例数	有効性の 主要評価項目
国際共同 第 I/II 相 BP39144	パート 1： 健康成人 パート 2、3、4： 補体阻害剤未治療の PNH 患者及び補体 C5 阻害剤（エクリズマブ）投与中の PNH 患者	パート 1：無作為化、治験責任医師/被験者盲検、プラセボ対照 パート 2：非盲検、反復投与、被験者内用量漸増 パート 3：無作為化、非盲検、反復投与 パート 4：非盲検、反復投与	＜主要評価期間：13 週（パート 1）、20 週（パート 2～4）＞ ・パート 1：15 例（日本人 0 例） ・パート 2：10 例（日本人 1 例） ・パート 3：19 例（日本人 6 例） ・パート 4：15 例（日本人 4 例） ＜継続投与パート a)：最長 5 年＞ ・継続投与パート：43 例	―
国際共同 第 III 相 BO42162	補体阻害剤未治療の PNH 患者	無作為化 非盲検 実薬対照	＜主要評価期間：24 週間＞ ・無作為化パート A（本薬）群 135 例（日本人 2 例） B（エクリズマブ）群 69 例（日本人 3 例） ・記述的解析パート C 群 6 例（日本人 0 例） ＜継続投与期間（最長 5 年）＞ ・203 例 本薬群及び C 群は本薬を継続投与 エクリズマブ群は本薬に切替え	ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合及び Week 5 から Week 25 まで溶血コントロールを達成した被験者の割合
国際共同 第 III 相 BO42161	補体 C5 阻害剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）投与中の PNH 患者	無作為化 非盲検 実薬対照	＜主要評価期間：24 週間＞ ・無作為化パート A（本薬）群 45 例（日本人 5 例） B（エクリズマブ）群 44 例（日本人 4 例） ・非無作為化パート C 群 38 例（日本人 8 例） ＜継続投与期間（最長 5 年）＞ ・103 例 本薬群及び C 群は本薬を継続投与 エクリズマブ群は本薬に切替え	―

a）パート 2～4 からの継続投与

7.1　第 I/II 相試験

7.1.1　国際共同第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.1-1、5.3.3.1-2：試験番号 BP39144 ＜2016 年 11 月～2021 年 11 月 1 日データカットオフ〈2023 年 12 月時点で継続中〉＞）

健康成人及び PNH 患者（表 22）（目標症例数：健康成人約 25 例、PNH 患者約 34 例[12)]）を対象に、本薬の有効性、安全性、薬物動態等を評価する目的で、多施設共同非盲検試験[13)]が日本を含む 7 カ国 15 施設（国内 5 施設）で実施された。

表 22　主な選択基準・除外基準

＜PNH 患者に関する主な選択基準＞ ・18 歳以上 75 歳以下 ・ランダム化／登録前 3 カ月以内の赤血球又は顆粒球のクローンサイズが 10%以上のグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）

[12)] パート 1 では安全性及び薬物動態／薬力学解析に必要な症例数として健康被験者を最大 25 例、パート 2 では用量漸増投与による薬物動態／薬力学解析に必要な症例数として PNH 患者を 6 例、パート 3 では投与量レジメン決定に必要な症例数として PNH 患者を 18 例、パート 4 では補体阻害剤未治療の PNH 患者及びエクリズマブ治療歴を有する PNH 患者における安全性及び忍容性の検討に十分な症例数としてそれぞれ 5 例ずつ組み入れることを目標とされた。

[13)] パート 1 は治験責任医師／被験者盲検

欠損の PNH の診断の記録がある
・スクリーニング時の血小板数が 30,000 /mm³ 以上
・スクリーニング時の好中球絶対数 500 /μL 超
・髄膜炎菌性疾患のリスクが高い患者に適用される各国の最新のガイドライン又は標準治療に従い、髄膜炎菌ワクチンの接種を受けている
（パート 2 及びパート 4 の A 群：表 23 参照）
・スクリーニング時に LDH が ULN の 1.5 倍以上
・補体阻害剤未治療、又は単一ミスセンス C5 ヘテロ接合性変異による有効性の欠如のために治療を中止した PNH 患者
（パート 3 及びパート 4 の B 群：表 23 参照）
・エクリズマブの投与を 3 カ月以上継続

＜PNH 患者に関する主な除外基準＞
・原発性又は続発性の免疫不全症の既往歴又は現在活動性のある患者（HIV 感染歴を含む）
・髄膜炎菌性髄膜炎の既往がある
・骨髄移植歴がある
・遺伝性の補体欠乏症が判明している又は疑われる患者
・骨髄異形成症候群を含む悪性疾患の所見を有する患者
（パート 2 及びパート 4 の A 群：表 23 参照）
・補体阻害剤による治療を現在又は過去に受けた患者

本試験は、健康成人を対象とした単回投与のパート 1、PNH 患者を対象とした 20 週間のパート 2～4 及び最長 5 年間の継続投与パートで構成され、用法・用量は表 23 のとおりであった。

表 23　パート構成と用法・用量

パート	対象	用法・用量
1	健康成人	75 mg IV、125 mg IV、100 mg SC 又はプラセボ（IV、SC）を単回投与
2	未治療の PNH 患者	Day 1 に 375 mg IV、Day 8 に 500 mg IV、Day 22 に 1,000 mg IV、Day 36 以降 170 mg SC を週 1 回投与
3	エクリズマブ投与中の PNH 患者	全群共通：Day 1 に 1,000 mg IV、Day 8 以降は以下のとおり投与 A 群：（変更前）680 mg SC を 4 週に 1 回 →（変更後 a)）170 mg SC 週 1 回を 8 回、Day 64 以降 680 mg SC を 4 週に 1 回 B 群：340 mg SC を 2 週に 1 回 C 群：170 mg SC 週 1 回
4	A 群：未治療の PNH 患者 B 群：エクリズマブ投与中の PNH 患者	A 群、B 群共通： Day1 に 1,000 mg IV、Day 2、8、15、22 に 340 mg SC、Day 29 以降 680 mg SC を 4 週に 1 回投与
継続投与	パート 2～4 の 20 週間の投与を完了し、効果があった PNH 患者	試験開始時：移行前のパートの用法・用量を継続 治験実施計画書第 6 版（2022 年 9 月付け）以降：体重 40 kg 以上 100 kg 未満の場合 680 mg SC、体重 100 kg 以上の場合 1,020 mg SC を 4 週に 1 回投与

a）最初の 2 例で DTDC 関連有害事象が疑われる事象がみられたため、A 群の用法・用量が変更された。

パート 1 は、健康成人 15 例（日本人 0 例）が登録され、全例が本試験を完了した。パート 2～4 には、PNH 患者 44 例（パート 2：10 例（日本人 1 例）、パート 3：19 例（日本人 6 例）、パート 4：15 例（A 群 8 例（日本人 3 例）、B 群 7 例（日本人 1 例）））が登録され、未治療の PNH 患者（以下、「未治療患者」）全 18 例（パート 2：10 例、パート 4 の A 群：8 例）は 20 週間の投与を完了し、継続投与パートに移行した。補体 C5 阻害剤投与歴のある PNH 患者（以下、「本薬切替患者」）全 26 例（パート 3：19 例、パート 4 の B 群：7 例）も 20 週間の投与を完了し、パート 3 の 1 例（継続投与パートへの移行を希望せず）を除く、25 例が継続投与パートに移行した。継続投与パートでは 5 例が中止し、内訳は「同意の撤回」3 例、「治療効果不十分」2 例であった。

有効性について、未治療患者（パート 2 及びパート 4 の A 群）では、LDH の平均値は Day 15 までに ULN の 1.5 倍以下に低下し、Week 20 まで維持された。本薬切替患者（パート 3 及びパート 4 の B 群）では、LDH の平均値は Week 20 まで ULN の 1.5 倍以下に維持された。パート 2 の 8/10 例、パート 3 の 13/19 例並びにパート 4 の A 群の 5/8 例及び B 群の 6/7 例が Week 20 までの輸血回避を達成した。パート 2 の 8/10 例、パート 3 の 12/19 例並びにパート 4 の A 群の 5/8 例及び B 群の 5/7 例が Week 20 までの

Hb 濃度の安定化[14] を達成した。継続投与パートでは、LDH が ULN の 1.5 倍以下に低下した被験者の割合は 80%～100%で推移し、LDH の平均値は概して ULN の 1.5 倍以下に維持された。また、24 週間間隔での輸血回避及び Hb 濃度の安定化を達成した患者の割合は、それぞれ 82.9%～91.7%及び 79.5%～87.5%であった。

安全性について、パート 1 のプラセボ群で 66.7%（4/6 例）及び本薬群で 88.9%（8/9 例）に有害事象が認められた。2 例以上に発現した有害事象は、プラセボ群での筋肉痛（2/6 例）及び本薬群での鼻炎（2/9 例）であった。副作用は本薬群の 1 例（皮膚障害）に認められた。パート 1 で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

パート 2、3 及び 4 並びに継続投与パートにおいて、有害事象は 95.5%（42/44 例：未治療患者 17/18 例、本薬切替患者 25/26 例）、副作用は 31.8%（14/44 例：未治療患者 4/18 例、本薬切替患者 10/26 例）に認められた。死亡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。重篤な有害事象は 31.8%（14/44 例：未治療患者 6/18 例（高血圧クリーゼ、ブレイクスルー溶血、心筋梗塞、冠動脈狭窄、心房細動、腹痛、心不全、高血糖、呼吸困難、胆管結石及び胆石症各 1 例、重複あり）、本薬切替患者 8/26 例（ブレイクスルー溶血 2 例、丹毒、腎結石症、筋損傷、気道感染、医療機器関連感染、血小板減少及び上気道感染各 1 例、重複あり））に認められた。重篤な副作用は、未治療患者で 1 例（ブレイクスルー溶血）、本薬切替患者で 1 例（上気道感染）認められたが、転帰はいずれも回復であった。

日本人集団について、有害事象は 90.9%（10/11 例：未治療患者 4/4 例、本薬切替患者 6/7 例）、副作用は 54.5%（6/11 例：未治療患者 2/4 例、本薬切替患者 4/7 例）に認められた。死亡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。重篤な有害事象は 36.4%（4/11 例：未治療患者 2/4 例、本薬切替患者 2/7 例）に認められた。重篤な副作用は、未治療患者では認められず、本薬切替患者で 1 例（上気道感染）認められたが、転帰は回復であった。

7.2　第 III 相試験

7.2.1　国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1.1：試験番号 BO42162 ＜2020 年 10 月～2023 年 5 月 31 日データカットオフ〈2023 年 12 月時点で継続中〉＞）

補体阻害剤による治療歴のない PNH 患者（表 24）（無作為化パートにおける目標症例数：約 200 例[15]）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験が日本を含む 25 カ国 67 施設（国内 4 施設）で実施された。

[14] 輸血を実施せずに、血中 Hb 値がベースラインより 2 g/dL 以上低下していない状態。

[15] ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合について、脱落率 10%のもと約 180 例の評価可能例を確保するために約 200 例を 2：1（本薬群：エクリズマブ群）で無作為割付する場合、非劣性マージンを群間差で−20%、両群の達成割合を 66.1%と仮定すると、片側有意水準を 2.5%のもとでエクリズマブに対する本薬の非劣性を示すための検出力が 80%確保されるとされた。また、Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合について、エクリズマブに対する本薬の非劣性を示すための検出力を 80%確保するためには、2：1（本薬群：エクリズマブ群）の割付比のもと、両群の達成割合の平均を 86%、非劣性マージンをオッズ比で 0.2、片側有意水準を 2.5%、脱落率を 10%とした場合、128 例が必要であるとされた。以上より、より大きな必要症例数である約 200 例が目標症例数とされた。

表 24　主な選択基準・除外基準

＜主な選択基準＞
・18 歳以上（無作為化パート）、又は 18 歳未満（C 群）
・補体阻害剤による治療歴がなく、スクリーニング時の体重が 40 kg 以上である
・無作為化（A 群及び B 群）又は登録（C 群）前 6 カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが 10%以上）の評価で確認された PNH
・スクリーニング前 3 カ月以内に以下の PNH 関連徴候又は症状を有する
　疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、Hb 値 10 g/dL 未満、主要血管事象歴、嚥下障害、勃起不全、PNH に伴う濃厚赤血球輸血歴
・スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以上
・スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^3 以上であり、臨床検査の 7 日以内に輸血を受けていない
・スクリーニング時の好中球絶対数が 500 /μL 超である。
・治験薬投与開始前 3 年未満に髄膜炎菌血清型 A 群、C 群、W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けている
・各国のワクチン接種の推奨に従って、治験薬投与開始前又は治験薬初回投与後 1 週間以内に、インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている

＜主な除外基準＞
・補体阻害剤による治療を現在又は過去に受けた患者
・登録前の Hb 濃度が 7 g/dL 以下、又は Hb 濃度が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で貧血の徴候及び症状を伴う
・遺伝性の補体欠乏症が判明している又は疑われる患者
・同種骨髄移植歴がある
・スクリーニング前 6 カ月以内及び治験薬初回投与までの髄膜炎菌感染の既往歴
・免疫不全が判明している又は疑われる患者（頻繁な反復性感染症等）
・IPSS-R による予後リスク分類が intermediate、high 又は very high とされた骨髄異形成症候群の既往歴

本試験は、18 歳以上の PNH 患者が対象の無作為化パート（A 群（以下、「本薬群」）及び B 群（以下、「エクリズマブ群」））と 18 歳未満の PNH 患者が対象の記述的解析パートである C 群の 2 つのパートで構成され、24 週間の主要評価期間及び最長 5 年間の本薬の継続投与期間が設定された。

用法・用量は、表 25 に従い、主要評価期間（24 週間）では本薬又はエクリズマブを投与し、継続投与期間では全例に本薬を最長 5 年間投与することとされた。

表 25　用法・用量

体重	本薬				エクリズマブ	
	Day 1	Day 2	Week 2、3、4	Week 5 以降 4 週に 1 回	Day 1、Week 2、3、4	Week 5 以降 2 週に 1 回
40 kg 以上 100 kg 未満	1,000 mg IV	340 mg SC	340 mg SC	680 mg SC	600 mg IV	900 mg IV
100 kg 以上	1,500 mg IV	340 mg SC	340 mg SC	1,020 mg SC		

無作為化パートには 204 例が登録され、2:1 の比で本薬群に 135 例（日本人 2 例）、エクリズマブ群に 69 例（日本人 3 例）が割り付けられた。なお、治験実施計画書第 3 版で C 群が追加されるまでは、無作為化パートに 12 歳以上 18 歳未満の患者も組み入れられており、エクリズマブ群に 12 歳以上 18 歳未満の患者が 2 例登録された。無作為化された全例に治験薬が投与され、Randomized Safety Population（以下、「RSP」）及び安全性解析対象集団とされた。無作為化例のうち、Day 2 に死亡し LDH が 1 回も測定されなかった 1 例を除いた 203 例（本薬群 134 例（日本人 2 例）、エクリズマブ群 69 例（日本人 3 例））が Primary Analysis Population（以下「PAP」）とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。主要評価期間である 24 週までの中止例は、本薬群 6 例（「有害事象」及び「追跡不能」各 1 例、「医師の判断」及び「被験者による同意撤回」各 2 例）及びエクリズマブ群 1 例（「有害事象」）であった。日本人集団に 24 週までの中止例はいなかった。本薬群の 95.6%（129/135 例）及びエクリズマブ群の 98.6%（68/69 例）が主要投与期間（24 週間）の投与を完了し、継続投与期間に移行した。また、C 群には 6 例（日本人 0 例）が登録された。

無作為化パートの有効性について、主要評価項目（co-primary endpoints）は「Week 5 から Week 25 までの溶血コントロール[16] を達成した被験者の平均割合」及び「ベースラインから Week 25 まで輸血回避

[16] 血管内溶血の主な生化学的マーカーである LDH が、ULN の 1.5 倍以下を達成した場合とされた。

を達成した被験者の割合」とされ、結果は表 26 のとおりであった。「Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合」について、本薬群のエクリズマブ群に対するオッズ比の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（0.2）[17] を上回り、LDH が ULN の 1.5 倍以下の被験者割合の推移は図 7 のとおりであった。また、「ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合」について、本薬群とエクリズマブ群の群間差（本薬群－エクリズマブ群）の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン（−20%）[18] を上回った。以上より、本薬のエクリズマブに対する非劣性が検証された。

C 群での有効性について、18 歳未満の被験者 6 例全例において本薬投与の Week 2 から Week 4 までに LDH が ULN の 1.5 倍以下に低下し、6 例中 5 例では Week 25 まで持続した。また、被験者 6 例中 4 例でベースラインから Week 25 までの輸血回避を達成した。

表 26　主要評価項目の結果（PAP）

主要評価項目	本薬群（134 例）	エクリズマブ群（69 例）
Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者（LDH が ULN の 1.5 倍以下）の平均割合%［95%信頼区間］[a]	79.3 [72.86, 84.48]	79.0 [69.66, 85.99]
オッズ比［95%信頼区間］[a]	1.02［0.57, 1.82］	
ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合[b] %（例数）	65.7（88）	68.1（47）
調整群間差［95%信頼区間］[c]	−2.8%［−15.67, 11.14］	

a）投与群、評価時点（Week 5 から Week 25 まで 2 週に 1 回）、投与群と評価時点の交互作用、割付前 6 カ月以内の輸血単位数（0、0 超 6 以下、6 超）及びベースライン時点の LDH を説明変数として、logit リンク関数を用いた GEE により算出された（共分散構造は一次自己回帰）。
b）本薬群の 1 例は Week 25 前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定された。
c）割付前の LDH（ULN の 2 倍以上 4 倍以下、ULN の 4 倍超）及び割付前 6 カ月以内の輸血回数（0、0 超 6 以下、6 超）を層別因子とした、層別 Newcombe 法（Stat Biopharm Res 2010; 2: 329-335）により算出された。

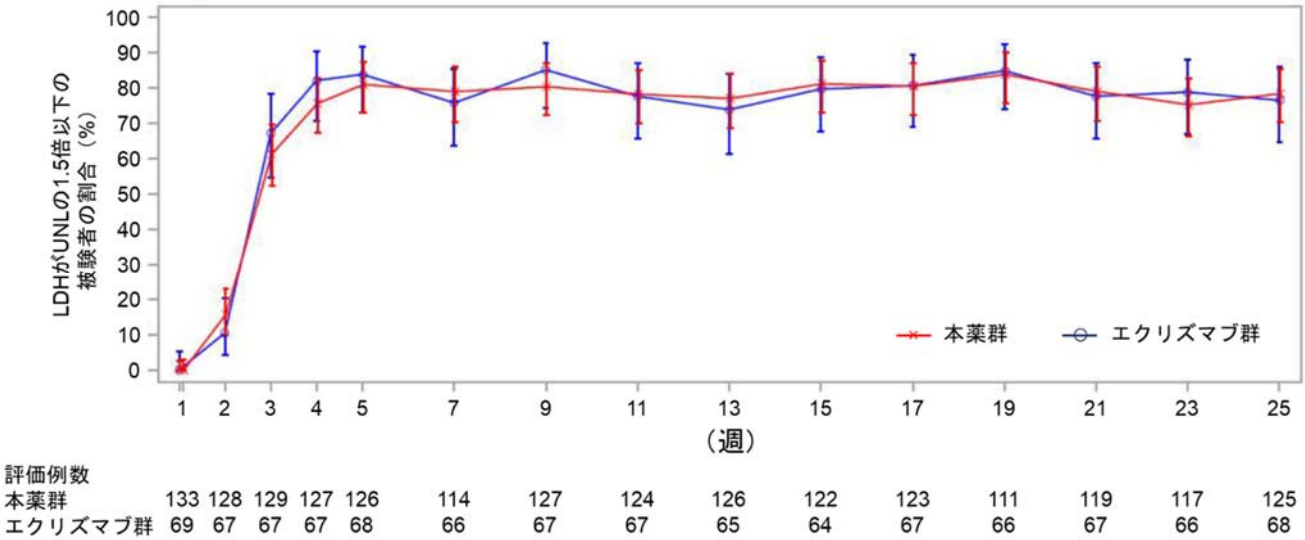


図 7　LDH が ULN の 1.5 倍以下の被験者割合の推移（点推定値±95%信頼区間、PAP）

[17] LDH が ULN の 1.5 倍以下を達成する被験者の割合について、エクリズマブに対するラブリズマブの非劣性を検討した国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験）におけるエクリズマブ群の LDH の推移から LDH が対数正規分布に従うとしてエクリズマブ投与時の達成割合を 86%と予測し、プラセボに対するエクリズマブの優越性を検討した海外第 III 相試験（TRIUMPH 試験）の結果に基づきプラセボ投与時の達成割合を保守的に 20%と仮定した上で、プラセボに対するエクリズマブのオッズ比 ORecu/pbo を 24.6 として、$1/\mathrm{ORecu/pbo}^{0.5}$ を用いて非劣性マージン 0.2 が算出された。

[18] ALXN1210-PNH-301 試験におけるエクリズマブ群のデータ及び global PNH Registry のエクリズマブ未治療患者のデータ（エクリズマブの投与を受けた被験者の輸血回避達成率 57.1%、エクリズマブの投与を受けなかった被験者の輸血回避達成率 18.6%、群間差 38.5%）に基づき、群間差の 1/2 である 20%と設定された。

安全性について、主要評価期間の有害事象の概要は表 27 のとおりであった。有害事象は本薬群 77.8%（105/135 例）及びエクリズマブ群 79.7%（55/69 例）、副作用は本薬群 33.3%（45/135 例）及びエクリズマブ群 34.8%（24/69 例）に認められた。

表 27　主要評価期間の有害事象（RSP）

	主要評価期間（24 週間）	
	本薬群 （135 例）	エクリズマブ群 （69 例）
有害事象	77.8（105）	79.7（55）
副作用	33.3（45）	34.8（24）
死亡	1.5（2）	1.4（1）
重篤な有害事象	10.4（14）	13.0（9）
重篤な副作用	3.0（4）	1.4（1）
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.7（1）	1.4（1）
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
注入に伴う反応	15.6（21）	13.0（9）
好中球数減少	12.6（17）	10.1（7）
白血球数減少	11.9（16）	10.1（7）
低カリウム血症	11.1（15）	13.0（9）
発熱	8.9（12）	10.1（7）
上気道感染	8.1（11）	13.0（9）
高尿酸血症	8.1（11）	8.7（6）
COVID-19	8.1（11）	5.8（4）
頭痛	8.1（11）	4.3（3）
下痢	7.4（10）	0
低カルシウム血症	5.9（8）	10.1（7）
注射に伴う反応	5.2（7）	0
尿路感染	1.5（2）	5.8（4）

MedDRA/J ver.25.1、発現割合%（例数）

死亡は本薬群で 2 例（気道出血[19] 及び心筋梗塞[20] 各 1 例）、エクリズマブ群で 1 例（虚血性脳卒中[21]）に認められたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。

主要評価期間における重篤な有害事象は本薬群で 10.4%（14/135 例：再生不良性貧血、肺炎及び鼻出血各 2 例、COVID-19、血小板減少症、腎盂腎炎、気道出血、心筋梗塞、発熱、甲状腺癌、小腸出血、注入に伴う反応、感情障害、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び血液量減少性ショック各 1 例、重複あり）、エクリズマブ群で 13.0%（9/69 例：COVID-19、中枢神経系感染、敗血症、結核、尿路感染、再生不良性貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症、心不全、発熱、骨髄異形成症候群、慢性胆嚢炎及び虚血性脳卒中各 1 例、重複あり）に認められた。重篤な副作用は、本薬群で 3.0%（4/135 例：血小板減少症、発熱、注入に伴う反応及び鼻出血各 1 例）、エクリズマブ群で 1.4%（1/69 例：血小板減少症）に認められたが、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、本薬群 0.7%（1/135 例：血小板減少症）及びエクリズマブ群 1.4%（1/69 例：虚血性脳卒中）に認められ、このうち本薬群の 1 例は治験薬との関連はありと判断されたが、転帰は回復であった。

継続投与期間の安全性について、本薬群から移行した集団（以下、「本薬継続集団」）では主要評価期間開始時からデータカットオフ日までの期間（以下、「全投与期間」）を、エクリズマブ群から移行

[19] 6[redacted]歳アジア人男性。治験開始 8 日目に発熱、両側肺炎と診断され、ステロイド及び抗生剤投与により加療された。その後も断続的に発熱を認め、38 日目に小腸出血、140 日目に COVID-19 感染をきたし、151 日目に気道出血により死亡した。

[20] 6[redacted]歳白人女性。治験開始 1 日目に本薬 1,000 mg IV 投与後、2～3 時間経過した帰宅途中の車内で意識不明となった。心室細動にて救急搬送となり、蘇生処置により一旦は心拍が再開し、集中治療室において人工呼吸器管理下で治療されたが、2 日目に死亡した。

[21] 4[redacted]歳白人男性。治験開始 48 日目にてんかん発作をきたし、頭部 MRI にて虚血性変化及び脳浮腫を認めた。髄液検査及び培養検査により溶連菌感染による髄膜炎と診断され、抗菌剤加療を実施されたが、71 日目に虚血性脳卒中のため死亡した。

した集団（以下、「本薬切替集団」）では継続投与期間移行後からデータカットオフ日までの期間（以下、「切替え後期間」）を評価期間とした。

有害事象は本薬継続集団で 87.4%（118/135 例）及び本薬切替集団で 73.5%（50/68 例）、副作用は本薬継続集団で 35.6%（48/135 例）及び本薬切替集団で 36.8%（25/68 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 28 のとおりであった。5%以上に認められた副作用は、本薬継続集団で、注入に伴う反応 14.8%（20/135 例）、白血球数減少 12.6%（17/135 例）、好中球数減少 11.9%（16/135 例）であり、本薬切替集団で、3 型免疫複合体型反応 16.2%（11/68 例）、白血球数減少 10.3%（7/68 例）、好中球数減少 5.9%（4/68 例）、注射に伴う反応 5.9%（4/68 例）であった。

死亡は本薬継続集団のみで 2 例いずれも主要評価期間に認められた。重篤な有害事象は、本薬継続集団の全投与期間で 16.3%（22/135 例：肺炎 4 例、上気道感染、再生不良性貧血及び鼻出血各 2 例、COVID-19、デング熱、感染、インフルエンザ、ブレイクスルー溶血、血小板減少症、腎盂腎炎、気道出血、冠動脈疾患、四肢外傷性切断、心筋梗塞、注入に伴う反応、発熱、甲状腺癌、小腸出血、痙攣発作、感情障害、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び血液量減少性ショック各 1 例、重複あり）、本薬切替集団の切替え後期間で 8.8%（6/18 例：胃腸炎、敗血症性ショック、マントル細胞リンパ腫、骨髄異形成症候群、貧血、胆石症、脱髄性多発ニューロパチー及び発作性夜間血色素尿症各 1 例、重複あり）であった。重篤な副作用は、本薬継続集団のみで 4.4%（6/135 例：上気道感染 2 例、血小板減少症、発熱、注入に伴う反応及び鼻出血各 1 例）に認められたが、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、本薬継続集団では主要評価期間に 1 例、本薬切替集団では 1.5%（1/68 例：脱髄性多発ニューロパチー）に認められたが、本薬切替集団の 1 例は治験薬との関連はないと判断された。

表 28　いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象（Crovalimab Safety Population[a)]）

有害事象の種類	本薬継続集団（135 例） 全投与期間（投与期間[b)]：48.29 週）	本薬切替集団（68 例） 切替え後期間（投与期間[b)]：24.14 週）
いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象		
COVID-19	21.5（29）	8.8（6）
注入に伴う反応	15.6（21）	2.9（2）
上気道感染	14.1（19）	4.4（3）
好中球数減少	13.3（18）	5.9（4）
白血球数減少	12.6（17）	11.8（8）
発熱	11.9（16）	5.9（4）
低カリウム血症	11.1（15）	4.4（3）
頭痛	9.6（13）	5.9（4）
高尿酸血症	8.1（11）	4.4（3）
下痢	8.1（11）	2.9（2）
低カルシウム血症	5.9（8）	4.4（3）
注射に伴う反応	5.2（7）	5.9（4）
咳嗽	5.2（7）	0
3 型免疫複合体型反応	0	16.2（11）

MedDRA/J ver.25.1、発現割合%（例数）
a）無作為化パートで、本薬が 1 回以上投与された全例を Crovalimab Safety Population と定義した。
b）中央値

C 群の安全性について、全投与期間において有害事象は 83.3%（5/6 例：高尿酸血症 2 例、低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、アフタ性潰瘍、疲労、発熱、尿路感染、挫傷及び頭痛各 1 例、重複あり）に認められた。副作用は 16.7%（1/6 例：疲労）に認められたものの、転帰は回復であった。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。

日本人集団における安全性について、主要評価期間において、有害事象は本薬群では認められず、エクリズマブ群の 66.7%（2/3 例：COVID-19、口腔ヘルペス、発熱、発熱性好中球減少症及び注入に伴う反応各 1 例、重複あり）に認められた。副作用は、エクリズマブ群の 1 例（注入に伴う反応）に認められたものの、転帰は回復であった。日本人集団において死亡は認められず、重篤な有害事象はエクリズマブ群の 33.3%（1/3 例：COVID-19、発熱性好中球減少症）にのみ認められたが、治験薬との関連はないと判断された。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。

継続投与期間における日本人集団での安全性について、有害事象は本薬継続集団の 50.0%（1/2 例）、本薬切替集団の 100%（3/3 例）に認められた。副作用は、本薬継続集団では認められず、本薬切替集団の 66.7%（2/3 例）に認められ、2 例以上に発現した副作用は 3 型免疫複合体型反応（2 例）であった（転帰は 2 件が回復、1 件が未回復）。日本人集団において死亡、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。

7.2.2　国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 BO42161 ＜2020 年 9 月～2023 年 5 月 31 日データカットオフ〈2023 年 12 月時点で継続中〉＞）

補体阻害剤治療歴のある PNH 患者（表 29）（無作為化パートにおける目標症例数：約 200 例[22)]）を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本を含む 25 カ国 70 施設（国内 14 施設）で実施された。

22) Week 25 におけるベースラインからの LDH 変化率について、平均群間差を 0%、共通の標準偏差を 30%、非劣性マージンを 15%、片側有意水準を 2.5%、割付比を 1:1 と仮定すると、エクリズマブに対する本薬の非劣性を示す検出力を最低 90%確保するためには 172 例が必要であると算出され、脱落率 15%を考慮して約 200 例を目標症例数とすると当初は計画された。しかし、十分な検出力を担保できるほどの症例数が集められないと判断されたため、有効性の評価を探索的目的へ、安全性の評価を主要目的へと変更することを 2022 年 9 月に決定し、治験実施計画書第 6 版にて計画の変更が行われ、無作為化パートには約 90 例が組み入れられると予想された。

表 29　主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞
・補体阻害剤治療歴があり、スクリーニング時の体重が 40 kg 以上である
・無作為化（A 群及び B 群）又は登録（C 群）前 6 カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが 10%以上）の評価で確認された PNH
・スクリーニング時に血小板数が 30,000 /mm^3 以上であり、臨床検査の 7 日以内に輸血を受けていない
・スクリーニング時の好中球絶対数が 500 /μL 超である。
・治験薬投与開始前 3 年未満に髄膜炎菌血清型 A 群、C 群、W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けている
・各国のワクチン接種の推奨に従って、インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている
（無作為化パートにおける主な選択基準）
・スクリーニング時の LDH が ULN の 1.5 倍以下
・エクリズマブの投与（900 mg を 2 週毎）を受け、Day 1 前に少なくとも 24 週間投与した記録がある
（C 群コホート（1）における主な選択基準）
・18 歳未満
・Day 1 前の 12 週間以上エクリズマブが投与されている。
・スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以下である
（C 群コホート（2）における主な選択基準）
・Day 1 前の 16 週間以上ラブリズマブが投与されている
・スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以下である
（C 群コホート（3）における主な選択基準）
・1 回あたり 900 mg 超又は 2 週に 1 回より高い頻度で、Day 1 前の 12 週間以上エクリズマブが投与されている
・スクリーニング時の LDH が ULN の 2 倍以下である
（C 群コホート（4）における主な選択基準）
・C5 遺伝子多型が確認され、エクリズマブ又はラブリズマブで溶血コントロール不良と治験責任医師が判断している
（C 群コホート（5）における主な選択基準）
・18 歳以上
・承認用量で、Day 1 前の 24 週間以上エクリズマブが投与されている
・スクリーニング時の LDH が ULN の 1.5 倍以下である

＜主な除外基準＞
・登録前のヘモグロビン濃度が 7 g/dL 以下、又はヘモグロビン濃度が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で貧血の徴候及び症状を伴う
・髄膜炎菌感染歴がある
・同種骨髄移植歴がある
・免疫不全が判明している又は疑われる患者（頻繁な反復性感染症等）
・IPSS-R による予後リスク分類が intermediate、high 又は very high とされた骨髄異形成症候群の既往歴

本試験は、無作為化パート（A 群（以下、「本薬群」）及び B 群（以下、「エクリズマブ群」））と非無作為化パート（C 群：5 コホート、表 31）の 2 つのパートで構成され、24 週間の主要評価期間及び最長 5 年間の継続投与期間が設定された。用法・用量は、表 30 に従い、主要評価期間（24 週まで）では本薬又はエクリズマブを投与し、継続投与期間では本薬を最長 5 年間皮下投与することとされた。

表 30　用法・用量

体重	本薬				エクリズマブ
	Day 1	Day 2	Week 2、3、4	Week 5 以降 4 週に 1 回	2 週に 1 回 a)
40 kg 以上 100 kg 未満	1,000 mg IV	340 mg SC	340 mg SC	680 mg SC	900 mg IV
100 kg 以上	1,500 mg IV	340 mg SC	340 mg SC	1,020 mg SC	

a）承認された維持用量（900 mg）のエクリズマブを、最終投与から 2 週間後を Day 1 として投与した。その後は 2 週に 1 回静脈内投与した。試験期間中の用量変更はできないこととした。

本試験は、治療環境の変化に伴い、エクリズマブを投与されている患者数が経時的に減少していることを理由に、当初計画した有効性の検証に必要な検出力を担保する目標症例数を組み入れることが困難と判断されたため、2022 年 9 月に有効性は検証から探索的かつ記述的な評価に変更され、無作為化パート（本薬群及びエクリズマブ群）への登録が終了された。無作為化パートには 89 例が登録され、本薬群に 45 例（日本人 5 例）、エクリズマブ群に 44 例（日本人 4 例）が 1:1 の比で無作為に割り付けられた。無作為割付けされた 89 例のうち、3 例（本薬群 1 例及びエクリズマブ群 2 例）が治験薬投与前に試験を中止した。治験薬が投与された無作為化パート 86 例（本薬群 44 例、エクリズマブ群 42 例）全例が、Randomized Safety Population（以下、「RSP」）及び安全性解析対象集団とされた。無作為化例のうち、

データカットオフの 24 週間以上前に組み入れられた 76 例（本薬群 39 例（日本人 5 例）、エクリズマブ群 37 例（日本人 4 例））が 24-Week Efficacy Population とされた。主要評価期間である 24 週までの中止例は、エクリズマブ群 2 例（「プロトコール逸脱」及び「その他」各 1 例）であった。日本人集団で 24 週までの中止例はいなかった。本薬群の 86.7%（39/45 例）及びエクリズマブ群の 79.5%（35/44 例）が主要評価期間の投与を完了し、継続投与期間に移行した。

非無作為化パートである C 群に 38 例（日本人 8 例）が登録された。C 群の 5 つのコホート及び登録例数は表 31 のとおりである。登録された全例が安全性解析対象集団とされ、データカットオフの 24 週間以上前に組み入れられた 34 例（コホート（2）19 例、コホート（3）9 例、コホート（4）6 例）が 24-Week Efficacy Population とされた。

表 31　C 群の 5 つのコホート及び登録例数

C 群コホート	登録例数（日本人例数）
（1）エクリズマブによる治療を受けていた 18 歳未満の患者（体重 40 kg 以上）	1（0）
（2）ラブリズマブによる治療を受けていた患者	21（3）
（3）PNH に対する承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者	10（0）
（4）既知の C5 遺伝子多型を有し、エクリズマブ又はラブリズマブで溶血コントロール不良の患者	6（5）
（5）承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた 18 歳以上の患者 [a)]	0（0）

a）本コホートは、2022 年 9 月の無作為化パートへの登録終了後の対応として追加された。

C 群では、コホート（2）の 3 例及びコホート（3）の 1 例が 24 週間の本薬投与完了前に中止した。主要評価期間の投与を完了し、継続投与期間に移行した被験者は、コホート（2）で 15 例、コホート（3）で 8 例、コホート（4）で 6 例であった。日本人集団における中止例はいなかった。

有効性について、24-Week Efficacy Population における結果は、表 32 のとおりであった。Week 2 から Week 25 までの溶血コントロール[23)]、ベースラインから Week 25 までの輸血回避及びベースラインから Week 25 までの溶血発作[24)] に関する有効性の結果は本薬群とエクリズマブ群で同程度であった。ベースラインから Week 25 まで Hb 値が安定[25)] していた被験者の割合は、本薬群と比較してエクリズマブで高い傾向であった。ベースラインから Week 25 まで FACIT-Fatigue スコア[26)] の調整済み平均変化量は、エクリズマブ群と比較して本薬群でスコアの改善が認められた。

---

23) LDH が ULN の 1.5 倍以下を達成した患者の平均割合

24) LDH が治験薬投与後に ULN の 1.5 倍未満に低下した後に、ULN の 2 倍以上に上昇し、かつ、以下の所見のうち少なくとも 1 つが新たに出現又は悪化した場合。
疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、Hb 値 10 g/dL 未満、主要血管事象、嚥下障害、勃起不全

25) 輸血を実施せずに、血中 Hb 値がベースラインより 2 g/dL 以上低下していない状態。

26) 直近 7 日間の疲労を評価する 13 の項目で構成され、スコアが高いほど機能が良好である（疲労が少ない）ことを示す。合計スコアは、50%を超える質問（13 の質問のうち 7 つ以上）に回答が得られた場合に評価可能とされた。

表 32　有効性の結果（24-Week Efficacy Population）

	本薬群（39 例）	エクリズマブ群（37 例）
Week 2 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合%［95%信頼区間］[a]	92.9 [86.62, 96.39]	93.7 [87.26, 97.04]
オッズ比［95%信頼区間］[a]	0.88［0.28, 2.77］	
輸血回避を達成した被験者の割合%（例数）	79.5（31）	78.4（29）
調整群間差［95%信頼区間］[b]	1.8［−16.67, 19.94］	
溶血発作を認めた被験者の割合%（例数）	10.3（4）	13.5（5）
調整群間差［95%信頼区間］[b]	-3.5［-19.20, 11.68］	
Hb 値が安定していた被験者の割合%（例数）	59.0（23）	70.3（26）
調整群間差［95%信頼区間］[b]	-10.8［-30.84, 10.39］	
FACIT-Fatigue スコアの調整済み平均変化量[c]	1.09	-2.61
平均変化量の差［95%信頼区間］[c]	3.71［0.05, 7.36］	

a）投与群、評価時点（Week 2、Week 3、Week 4、Week 5 から Week 25 まで 2 週に 1 回）、割付前 12 カ月以内の輸血歴の有無及びベースライン時点の LDH を説明変数として、logit リンク関数を用いた GEE により算出された（共分散構造は一次自己回帰）。

b）割付前 12 カ月前の輸血歴の有無を層別因子とした、層別 Newcombe 法（Stat Biopharm Res 2010; 2: 329-35）により算出された。

c）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、割付前 12 カ月以内の輸血歴の有無及びベースライン時点の FACIT-Fatigue スコアを説明変数とした MMRM により算出された（共分散構造は無構造）。

C 群における有効性について、コホート（2）及びコホート（3）において、ベースラインから Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合［95%信頼区間］は、それぞれ 95.8［89.11, 98.43］%及び 91.0［71.49, 97.60］%であった。コホート（4）において、被験者 6 例のベースラインにおける LDH 平均値は ULN の 7.8 倍であったが、3 例は Week 5 までに ULN の 1.5 倍以下に低下し、他の 2 例は Week 5 から Week 25 まで ULN の 2 倍以下を維持した。また、コホート（2）、コホート（3）及びコホート（4）において、ベースラインから Week 25 までの輸血回避を達成した被験者の割合は、それぞれ 57.9%（11/19 例）、33.3%（3/9 例）及び 50.0%（3/6 例）であった。

安全性について、無作為化パートの主要評価期間における有害事象は本薬群 77.3%（34/44 例）及びエクリズマブ群 66.7%（28/42 例）、副作用は本薬群 31.8%（14/44 例）及びエクリズマブ群 0%（0/42 例）に認められた。主要評価期間にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 33 のとおりであった。本薬群で 5%以上に認められた副作用は、3 型免疫複合体型反応 15.9%（7/44 例）、注入に伴う反応 13.6%（6/44 例）及び注射に伴う反応 6.8%（3/44 例）であった。

表 33　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（RSP）

	主要評価期間（24 週間）	
	本薬群（44 例）	エクリズマブ群（42 例）
全有害事象	77.3（34）	66.7（28）
発熱	15.9（7）	2.4（1）
3 型免疫複合体型反応	15.9（7）	0
COVID-19	13.6（6）	16.7（7）
注入に伴う反応	13.6（6）	0
頭痛	11.4（5）	2.4（1）
悪心	6.8（3）	4.8（2）
無力症	6.8（3）	4.8（2）
下痢	6.8（3）	2.4（1）
上気道感染	6.8（3）	2.4（1）
末梢性浮腫	6.8（3）	2.4（1）
注射に伴う反応	6.8（3）	0
関節痛	6.8（3）	0
発疹	6.8（3）	0
インフルエンザ	4.5（2）	7.1（3）
尿路感染	4.5（2）	7.1（3）

MedDRA/J ver.25.1、発現割合%（例数）

主要評価期間において、死亡は認められず、重篤な有害事象は、本薬群で13.6%（6/44例：肺炎、上咽

頭炎、尿路感染、好中球減少症、発熱、高ビリルビン血症、皮膚裂傷及び子宮頚部上皮異形成各1例、重複あり）、エクリズマブ群で2.4%（1/42例：腎盂腎炎及び一過性脳虚血発作）に認められた。重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、両群ともに認められなかった。

継続投与期間における安全性について、有害事象は本薬継続集団で 88.6%（39/44 例）及び本薬切替集団 85.7%（30/35 例）、副作用は本薬継続集団 31.8%（14/44 例）及び本薬切替集団 45.7%（16/35 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 34 のとおりであった。いずれかの集団で 5%以上に認められた副作用は、本薬継続集団で 3 型免疫複合体型反応 15.9%（7/44 例）、注入に伴う反応 13.6%（6/44 例）、注射に伴う反応 6.8%（3/44 例）であり、本薬切替集団で 3 型免疫複合体型反応 22.9%（8/35 例）、注射に伴う反応 14.3%（5/35 例）、注入に伴う反応 11.4%（4/35 例）であった。

表 34　いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象（継続投与期間、Crovalimab Safety Population）

	本薬継続集団（44 例）	本薬切替集団（35 例）
	全投与期間 （投与期間 a）：52.00 週）	切替え後期間 （投与期間 a）：32.14 週）
全有害事象	88.6（39）	85.7（30）
COVID-19	22.7（10）	25.7（9）
発熱	18.2（8）	5.7（2）
3 型免疫複合体型反応	15.9（7）	22.9（8）
頭痛	15.9（7）	8.6（3）
注入に伴う反応	13.6（6）	11.4（4）
関節痛	9.1（4）	8.6（3）
上気道感染	9.1（4）	2.9（1）
注射に伴う反応	6.8（3）	14.3（5）
無力症	6.8（3）	5.7（2）
尿路感染	6.8（3）	2.9（1）
下痢	6.8（3）	2.9（1）
上咽頭炎	6.8（3）	2.9（1）
末梢性浮腫	6.8（3）	0
好中球数減少	6.8（3）	0
発疹	6.8（3）	0
そう痒症	6.8（3）	0
悪心	6.8（3）	0
インフルエンザ	4.5（2）	5.7（2）
背部痛	4.5（2）	8.6（3）
筋痙縮	2.3（1）	5.7（2）
嚥下痛	2.3（1）	5.7（2）
挫傷	0	5.7（2）
血小板減少症	0	5.7（2）
咽頭炎	0	5.7（2）

MedDRA/J ver.25.1、発現割合%（例数）
a）中央値

継続投与期間において、死亡は本薬継続集団のみで 1 例（結腸直腸癌[27]）認められたが、本薬との関連はないと判断された。重篤な有害事象は、本薬継続集団で 22.7%（10/44 例：尿路感染 2 例、COVID-19、肺炎、上咽頭炎、気道感染、全身性細菌感染、ブレイクスルー溶血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、イレウス、発熱、高ビリルビン血症、皮膚裂傷、開放性眼球外傷、子宮頚部上皮異形成及び結腸直腸癌各 1 例、重複あり）、本薬切替集団で 11.4%（4/35 例：ブレイクスルー溶血、閉塞性膵炎、3 型免疫複合体型反応及び COVID-19 各 1 例）に認められ、このうち本薬切替集団で認められた 3 型免疫複

[27] 5[redacted]歳白人女性。治験開始 198 日目に食事摂取困難のため受診、生検病理結果から結腸直腸癌と診断された。同時に施行された CT 検査にて腹膜播種を認め、姑息的治療が選択された。211 日目に結腸直腸癌にて死亡した。

合体型反応の 1 例は重篤な副作用と判断されたが、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本薬切替集団のみで 2.9%（1/35 例：3 型免疫複合体型反応）に認められた。

C 群の安全性について、全投与期間において有害事象は全体で 86.8%（33/38 例）で認められ、コホート別では、それぞれコホート（1）で 0%（0/1 例）、コホート（2）で 85.7%（18/21 例）、コホート（3）で 100%（10/10 例）、コホート（4）で 83.3%（5/6 例）であった。副作用は、全体で 39.5%（15/38 例）で認められ、コホート別では、それぞれコホート（1）で 0%（0/1 例）、コホート（2）で 47.6%（10/21 例）、コホート（3）で 30.0%（3/10 例）、コホート（4）で 33.3%（2/6 例）であった。

C 群において、全投与期間を通して死亡は認められず、重篤な有害事象は全体で 23.7%（9/38 例）、コホート（2）で 33.3%（7/21 例：3 型免疫複合体型反応 3 例、血管外溶血、溶血、感染、敗血症、ウイルス感染、胆管炎、急性胆管炎、軸索型ニューロパチー及び尿路結石各 1 例、重複あり）、コホート（3）で 20.0%（2/10 例：3 型免疫複合体型反応及び自己免疫性溶血性貧血各 1 例）に認められ、コホート（2）の 3 型免疫複合体型反応 3 例、敗血症、軸索型ニューロパチー、コホート（3）の 3 型免疫複合体型反応の各 1 例が重篤な副作用と判断されたが、転帰はいずれも軽快又は回復であった。コホート（1）及び（4）では重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート（2）のみで 4.8%（1/21 例：3 型免疫複合体型反応）に認められた。

日本人集団における安全性について、主要評価期間において、有害事象は本薬群で 80.0%（4/5 例）、エクリズマブ群で 75.0%（3/4 例）に、副作用は本薬群のみで 40.0%（2/5 例）に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は本薬群の 40.0%（2/5 例：上咽頭炎、発熱及び子宮頚部上皮異形成各 1 例、重複あり）に認められたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。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。

継続投与期間における日本人集団での安全性について、有害事象は本薬継続集団の 80.0%（4/5 例）、本薬切替集団の 100%（4/4 例）に認められ、副作用は本薬切替集団の 75.0%（3/4 例）に認められた。2 例以上に発現した副作用は、3 型免疫複合体型反応、注射に伴う反応及び注入に伴う反応であり、3 型免疫複合体型反応及び注入に伴う反応の転帰はいずれも回復であったが、注射に伴う反応の 2 例の転帰は未回復であった。継続投与期間における重篤な有害事象は本薬継続集団で 40%（2/5 例：全身性細菌感染、上咽頭炎、発熱及び子宮頚部上皮異形成各 1 例、重複あり）、本薬切替集団で 25.0%（1/4 例：ブレイクスルー溶血）に認められたが、治験薬との関連はないと判断された。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。

C 群の日本人集団での安全性について、全投与期間で有害事象は 100%（8/8 例）に、副作用は 62.5%（5/8 例）に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、コホート（2）で 66.7%（2/3 例：尿路結石、血管外溶血及び感染各 1 例、重複あり）に認められたが、いずれも本薬との関連はないと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.4 の検討より、PNH 患者における本薬の有効性は示され、日本人集団においても有効性は期待できると考える。

7.R.1.1　補体阻害剤未治療の PNH 患者における有効性について

申請者は、補体阻害剤未治療の PNH 患者における有効性について、以下のように説明した。

補体阻害剤未治療の PNH 患者（表 24）を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42162 試験）では、PNH に対する標準治療として多くの国又は地域でエクリズマブが使用されていたことから、エクリズマブを対照群に設定し、本薬との非劣性を検証する計画とした。主要評価項目については、輸血回避に加え、客観的な評価指標として LDH を用いた溶血コントロールも検討することで、臨床的に意義のある有効性を示すことができると考え、「ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合」の 2 つの評価項目を co-primary endpoints に設定した。非劣性マージンについて、輸血回避では、エクリズマブに対するラブリズマブの非劣性を検討した国際共同第 III 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験）におけるエクリズマブ群のデータ及び global PNH Registry のエクリズマブ未治療患者におけるデータに基づいて、エクリズマブ治療患者とエクリズマブ未治療患者の差を約 40%と設定し、エクリズマブ未治療患者に対するエクリズマブの治療効果の 50%程度を保つよう、非劣性マージンを「－20%」と設定した。また、溶血コントロールでは、ALXN1210-PNH-301 試験の成績に基づいてエクリズマブ投与時の達成割合を 86%、プラセボに対するエクリズマブの優越性を検討した海外第 III 相試験（TRIUMPH 試験）の結果に基づきプラセボ投与時の達成割合を保守的に 20%と仮定し、プラセボに対するエクリズマブの治療効果の 50%程度を保つよう、非劣性マージンを「0.2」と設定した。

BO42162 試験における主要評価項目の結果について、いずれの主要評価項目においても 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンを上回り、エクリズマブに対する本薬の非劣性が検証された（7.2.1 参照）。日本人集団における有効性については、「Week 5 から Week 25 まで溶血コントロールを達成した被験者」は本薬群で 2/2 例、エクリズマブ群で 1/3 例、「ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者」は本薬群で 2/2 例、エクリズマブ群で 3/3 例であった。日本人集団の症例数が限られており、結果の解釈には限界があるものの、日本人集団における有効性は、全体集団と比較して異なる傾向は認められなかった。

BO42162 試験の主な副次評価項目である、「ベースラインから Week 25 までに溶血発作[24)] を認めた被験者の割合」、「ベースラインから Week 25 まで Hb 値が安定[25)] していた被験者の割合」及び「FACIT-Fatigue スコア[26)] のベースラインから Week 25 までの調整済み平均変化量」は表 35 のとおりであり、本薬の一貫した有効性が示唆された。日本人集団の主な副次評価項目について、「ベースラインから Week 25 までに溶血発作を認めた被験者」は本薬群で 0/2 例、エクリズマブ群で 1/3 例、「ベースラインから Week 25 まで Hb 値が安定していた被験者」は本薬群で 2/2 例、エクリズマブ群で 3/3 例、「FACIT-Fatigue スコアのベースラインから Week 25 までのスコアの変化量の平均値」は本薬群 13.0、エクリズマブ群 5.7 であった。日本人集団の症例数が限られており、結果の解釈には限界があるものの、全体集団と比べ臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

以上より、補体阻害剤未治療の PNH 患者における本薬の有効性は示され、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 35　国際共同第 III 相試験（BO42162 試験）の主な副次評価項目の結果（PAP）

	本薬群 （134 例）	エクリズマブ群 （69 例）
ベースラインから Week 25 までに溶血発作を認めた被験者の割合%（例数）	10.4（14）	14.5（10）
調整群間差［95%信頼区間］a)	−3.9［−14.82, 5.26］	
ベースラインから Week 25 まで Hb 値が安定していた被験者の割合%（例数）	63.4（85）	60.9（42）
調整群間差［95%信頼区間］a)	2.2%［−11.37, 16.31］	
FACIT-Fatigue スコアのベースラインから Week 25 までの調整済み平均変化量	7.8	5.2
平均変化量の差［95%信頼区間］b)	2.6 [0.68, 4.60]	

a）割付前の LDH（ULN の 2 倍以上 4 倍以下、ULN の 4 倍超）及び割付前 6 カ月以内の輸血単位数（0、0 超 6 以下、6 超）を層別因子とした、層別 Newcombe 法（Stat Biopharm Res 2010; 2: 329-35）により算出された。

b）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時点の FACIT-Fatigue スコア、割付前の LDH（ULN の 2 倍以上 4 倍以下、ULN の 4 倍超）及び割付前 6 カ月以内の輸血単位数（0、0 超 6 以下、6 超）を説明変数とした、MMRM により算出された（共分散構造は無構造）。

また、BO42162 試験では、補体阻害剤未治療で 18 歳未満の PNH 患者 6 例（13～17 歳）が C 群に組み入れられた。症例数が限られており、結果の解釈には限界があるものの、溶血コントロール及び輸血回避のいずれの主要評価項目においても、本薬の有効性を示唆する結果が得られた（7.2.1 参照）。これらの結果に加えて、PNH の病態生理は年齢による違いはなく共通していること（Blood 2011; 118: 2102）、12、36 及び 80 歳の場合でいずれの体重区分においても、定常状態時の本薬のトラフ濃度は補体活性を完全に阻害する濃度を上回ることが確認されていること（6.2.4 参照）等を踏まえると、補体阻害剤未治療で 18 歳以上の PNH 患者と同様に、補体阻害剤未治療で 18 歳未満の PNH 患者においても、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

BO42162 試験の目的は補体阻害剤未治療の PNH 患者における本薬の有効性の検証であることを踏まえると、対照薬を標準治療薬として汎用されているエクリズマブとし、主要評価項目として溶血と輸血を評価する co-primary endpoints を設定したことは妥当であり、非劣性マージンについても、試験計画立案時に得られていた情報からは、臨床的に妥当な範囲であると判断できる。したがって、それらの設定は妥当であり、BO42162 試験において、主要評価項目である「Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合」及び「ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合」のいずれについても 95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性マージンを上回り、エクリズマブに対する本薬の非劣性が検証されたこと、主な副次評価項目においても主要評価項目の成績を支持する結果であったことから、本薬は補体阻害剤未治療の PNH 患者に対する有効性を示すと判断できる。また、日本人集団の症例数は限られているものの、本薬群の 2 例はいずれの主要評価項目でも「達成」に該当していたこと、主な副次評価項目でも全体集団と異なる傾向は認められなかったことを踏まえると、日本人集団の結果は全体集団と一貫していると判断でき、日本人集団においても本薬の有効性は期待できる。

また、18 歳未満で補体阻害剤未治療の PNH 患者についても、C 群の結果は 18 歳以上の本薬群の結果と矛盾する傾向はなかったことに加え、年齢別の PNH の病態や本薬の薬物動態に関する申請者の説明も踏まえると、本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.2　他の補体阻害剤から本薬に切り替えた PNH 患者における有効性について

申請者は、他の補体阻害剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）から本薬に切り替えた PNH 患者における有効性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（BO42161 試験）の無作為化パートでは、エクリズマブによる治療を 24 週間以上受けており、スクリーニング時の LDH が ULN の 1.5 倍以下の患者（表 29）を組み入れた。しかしながら、BO42161 試験では、治療環境の変化に伴うエクリズマブを投与されている患者数の経時的な減少を理由に、当初計画した有効性の検証に必要な検出力を担保する目標症例数を確保できず、有効性評価を探索的な位置付けに変更した。したがって、探索的な評価とはなるものの、「溶血コントロール」、「輸血回避」、「溶血発作」、「Hb 値」及び「FACIT-Fatigue スコア」に関する評価項目を検討したところ、本薬群とエクリズマブ群の有効性は同程度であった（表 36）。また、日本人集団における有効性について、症例数が限られており、結果の解釈には限界があるが、全体集団と比較して異なる傾向は認められなかった（表 36）。

表 36　国際共同第 III 相試験（BO42161 試験）の有効性評価項目の結果（24-Week Efficacy Population）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群（39 例）	エクリズマブ群（37 例）	本薬群（5 例）	エクリズマブ群（4 例）
溶血コントロールを達成した被験者の平均割合%	92.9	93.7	—[b]	—[b]
オッズ比［95%信頼区間］	0.88［0.28, 2.77］		—[b]	
輸血回避を達成した被験者の割合%（例数）	79.5（31）	78.4（29）	80.0（4）	75.0（3）
群間差[a]［95%信頼区間］	1.8［−16.67, 19.94］		5.0［-42.11, 52.83］	
溶血発作を認めた被験者の割合%（例数）	10.3（4）	13.5（5）	20.0（1）	0.0（0）
群間差[a]［95%信頼区間］	-3.5［-19.20, 11.68］		20.0［-31.65, 62.45］	
Hb 値が安定していた被験者の割合%（例数）	59.0（23）	70.3（26）	40.0（2）	75.0（3）
群間差[a]［95%信頼区間］	-10.8［-30.84, 10.39］		-35.0［-69.86, 23.16］	
FACIT-Fatigue スコアの調整済み平均変化量	1.09	-2.61	-3.28	-7.35
平均変化量の差［95%信頼区間］	3.71［0.05, 7.36］		4.06［-8.28, 16.41］	

a）全体集団における解析では無作為化前 12 カ月の輸血歴の有無を層別因子として調整群間差を算出しているが、日本人集団における解析では評価例数が限られることから層別因子を用いず各群の群間差が算出された。

b）日本人集団における溶血コントロールを達成した患者は、1 例の 1 時点（本薬群、Week 13：ULN の 1.56 倍）を除く全例の全時点で LDH が ULN の 1.5 倍以下を維持していた。そのため、日本人集団では、全体集団と同様の GEE によるオッズ比が算出不能とされた。

また、PNH の病態生理学的機序は GPI アンカー型蛋白欠損造血幹細胞クローン（Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17028）であり、補体阻害剤による治療により、血管内溶血、貧血及び血栓症が改善しても、顆粒球クローンを指標とする造血幹細胞の PNH クローンのサイズは経時的に変化しない（Blood 2008; 111: 1840-7）。したがって、PNH 患者における基本的な病態生理学的メカニズムは、補体阻害剤による治療歴の有無にかかわらず同じはずであり、未治療の PNH 患者と同様に、補体阻害剤による治療歴のある PNH 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

エクリズマブ又はラブリズマブによる治療で LDH が ULN の 1.5 倍以下にコントロールされている PNH 患者を対象とした BO42161 試験の無作為化パートでは、有効性の検証に必要な検出力を担保する被験者数を確保できず組入れが中止されているため、当該試験の結果から他の補体 C5 阻害剤の治療歴のある患者における本薬の有効性を結論付けることは困難である。しかしながら、得られている有効性

に関する情報を探索的に評価すれば、総合的に BO42161 試験の無作為化パートでの検討において本薬とエクリズマブの有効性に大きな相違があるような傾向は認められていない。また、日本人集団の症例数は限られており、結果の解釈に限界はあるものの、全体集団と異なる傾向は認められていない。補体阻害剤未治療の PNH 患者と他の補体阻害剤の治療歴のある PNH 患者の間で病態の違いはないとする申請者の説明は妥当であり、補体阻害剤未治療の PNH 患者において本薬の有効性が示されており、日本人集団においても有効性が期待できること（7.R.1.1 参照）も加味すれば、他の補体 C5 阻害剤による治療で安定している患者が他の補体 C5 阻害剤から本薬に切り替えることを制限する必要まではなく、日本人集団においても同様に制限の必要はない。

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。

国際共同第 III 相試験（BO42162 試験）の 2 つの主要評価項目（溶血コントロール及び輸血回避）について、患者背景別の結果は表 37 及び表 38 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が少なく、結果の解釈に限界があるが、性を除いて、部分集団間で本薬の有効性に差異は認められなかった。性については、溶血コントロールのエクリズマブに対するオッズ比［95%信頼区間］は、女性では 0.31［0.13, 0.74］、男性では 1.76［0.82, 3.76］であり、女性ではオッズ比の 95%信頼区間の上限が 1 を下回った。一方で、輸血回避については、女性と男性のいずれの部分集団においても、本薬群とエクリズマブ群で有効性は同程度であり（表 38）、副次評価項目である Hb 濃度の安定化、溶血発作を発現した被験者の割合及び FACIT-fatigue スコアの平均変化量においても、性で本薬の有効性に差異は認められなかった。また、補体価の推移及び曝露－反応関係についても、性による差異は認められなかった。したがって、溶血コントロールにおいて性で差異が認められたものの、他の有効性評価項目では一貫した傾向は認められなかったことから、認められた差は臨床的に意味のあるものではないと考える。

表 37　患者背景別の Week 5 から Week 25 までの溶血コントロールを達成した被験者の平均割合（PAP）

		本薬群 （134 例）	エクリズマブ群 （69 例）	オッズ比 ［95%信頼区間］
年齢	18 歳未満	－（0）	62.2 [43.7, 77.7]（2）	－
	18 歳以上 65 歳未満	81.0 [75.0, 85.8]（122）	82.8 [73.4, 89.4]（58）	0.88 [0.46, 1.70]
	65 歳以上	69.7 [45.1, 86.6]（12）	78.9 [49.5, 93.4]（9）	0.62 [0.11, 3.34]
性	女性	78.5 [68.8, 85.7]（57）	92.2 [85.1, 96.1]（34）	0.31 [0.13, 0.74]
	男性	81.2 [73.6, 87.0]（77）	71.1 [56.9, 82.1]（35）	1.76 [0.82, 3.76]
輸血歴（スクリーニング前 6 カ月間の輸血回数）	輸血なし	83.4 [67.7, 92.4]（33）	77.6 [56.3, 90.3]（17）	1.45 [0.39, 5.45]
	6 単位以下	82.4 [75.0, 87.9]（67）	89.0 [78.3, 94.8]（34）	0.58 [0.23, 1.46]
	6 単位超	71.6 [59.4, 81.3]（34）	72.0 [53.1, 85.4]（18）	0.98 [0.37, 2.62]
無作為化時点の LDH	ULN の 2 倍以上 4 倍以下	75.2 [55.8, 88.0]（24）	64.8 [40.2, 83.5]（11）	1.65 [0.43, 6.29]
	ULN の 4 倍超	81.2 [75.2, 85.9]（110）	85.2 [76.4, 91.1]（58）	0.75 [0.38, 1.47]
再生不良性貧血	あり	81.2 [71.8, 88.0]（52）	83.6 [68.1, 92.4]（26）	0.85 [0.31, 2.35]
	なし	79.2 [71.4, 85.3]（82）	80.8 [69.9, 88.4]（43）	0.90 [0.44, 1.88]

平均割合［95%信頼区間］（評価例数）

表 38　患者背景別の投与 24 週時点の輸血回避を達成した被験者の割合（PAP）

		本薬群 （134 例）	エクリズマブ群 （69 例）	群間差 ［95%信頼区間］
年齢	18 歳未満	－（0/0）	50.0（1/2）	－
	18 歳以上 65 歳未満	66.4（81/122）	72.4（42/58）	-6.02 [-19.2, 8.80]
	65 歳以上	58.3（7/12）	44.4（4/9）	13.9 [-25.2, 47.8]
性	女性	59.7（34/57）	64.7（22/34）	-5.06 [-24.0, 22.5]
	男性	70.1（54/77）	71.4（25/35）	-1.30 [-17.8, 17.5]
輸血歴（スクリーニング前 6 カ月間の輸血回数）	輸血なし	87.9（29/33）	82.4（14/17）	5.53 [-13.5, 30.0]
	6 単位以下	70.2（47/67）	73.5（25/34）	-3.38 [-20.1, 15.9]
	6 単位超	35.3（12/34）	44.4（8/18）	-9.15 [-35.0, 16.9]
無作為化時点の LDH	ULN の 2 倍以上 4 倍以下	79.2（19/24）	63.6（7/11）	15.53 [-13.4, 46.1]
	ULN の 4 倍超	62.7（69/110）	69.0（40/58）	-6.24 [-20.2, 9.08]
再生不良性貧血	あり	65.4（34/52）	76.9（20/26）	-11.5 [-29.7, 10.6]
	なし	65.9（54/82）	62.8（27/43）	3.06 [-13.7, 20.7]

割合［95%信頼区間］（輸血回避を達成した被験者の例数／評価例数）

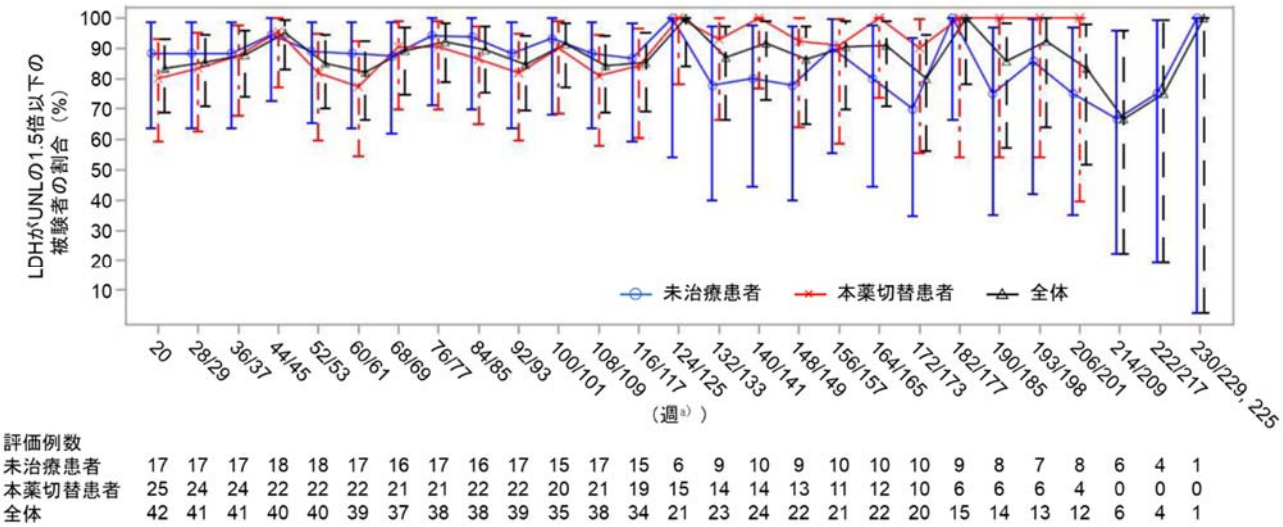
機構は、以下のように考える。

患者背景別の有効性について、女性ではエクリズマブと比較して本薬で主要評価項目である溶血コントロールを達成した被験者の割合が低い結果であったものの、もう 1 つの主要評価項目である輸血回避や副次評価項目の部分集団解析結果では同様の傾向は認められていないことを踏まえると、女性においても薬の有効性が特別に劣ることはないと判断する。また、その他の患者背景については、一部の部分集団では症例数が限られるとはいえ、本薬群はエクリズマブ群に比べて劣る傾向は認められないことを踏まえると、検討したいずれの患者背景についても、その違いが本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低い。

7.R.1.4　長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。

国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験）の継続投与パート（38 例、投与期間の中央値：3.0 年）における LDH が UNL の 1.5 倍以下の被験者の割合の推移は図 8 のとおりであり、投与期間を通して概ね 80～100%程度で推移した。また、24 週間間隔での輸血回避を達成した被験者の割合の推移は表 39 のとおりであり、投与期間を通して概ね 80%～90%程度で推移した。その他、24 週間間隔での溶血発作を認めた被験者の割合及び Hb 値が安定していた被験者の割合についても、投与期間を通してそれぞれ概ね 0～5%及び 80～88%程度で推移した。なお、BP394144 試験に日本人集団は 11 例（未治療患者 4 例、本薬切替患者 7 例）組み入れられ、未治療患者では全例で Day 15 までに LDH が ULN の 1.5 倍以下になり、データカットオフまで ULN の 1.5 倍以下を維持し、本薬切替患者では 6 例がベースライン以降の大部分で LDH が ULN の 1.5 倍以下であり、残り 1 例では LDH が ULN の 1.5 倍超であったものの、全時点で ULN の 2.0 倍以下を維持した。輸血回避については、日本人集団 11 例中 8 例でデータカットオフまで輸血を回避した。以上より、本薬の持続的な有効性が示され、日本人集団においても本薬の持続的な有効性が期待できると考える。



評価例数																											
未治療患者	17	17	17	18	18	17	16	17	16	17	15	17	15	6	9	10	9	10	10	10	9	8	7	8	6	4	1
本薬切替患者	25	24	24	22	22	22	21	21	22	22	20	21	19	15	14	14	13	11	12	10	6	6	6	4	0	0	0
全体	42	41	41	40	40	39	37	38	38	39	35	38	34	21	23	24	22	21	22	20	15	14	13	12	6	4	1

図 8　LDH が UNL の 1.5 倍以下の被験者の割合の推移（BP39144 試験の継続投与パート）（中央値及び四分位範囲）

a）週数の表記（X/Y）は、それぞれパート 2 及び 3 から移行した被験者における週数（X）並びにパート 4 から移行した被験者における週数（Y）を表す。

表 39　24 週間間隔での輸血回避を達成した被験者の割合（BP39144 試験の継続投与パート）

	未治療患者（18 例）	本薬切替患者（25 例）	全体（43 例）
20 週～43 週	77.8（14/18）	87.0（20/23）	82.9（34/41）
44 週～67 週	94.1（16/17）	81.8（18/22）	87.2（34/39）
68 週～91 週	82.4（14/17）	86.4（19/22）	84.6（33/39）
92 週～115 週	80.0（12/15）	94.7（18/19）	88.2（30/34）
116 週～139 週	90.0（9/10）	92.9（13/14）	91.7（22/24）
140 週～163 週	90.0（9/10）	91.7（11/12）	90.9（20/22）
164 週～187 週	87.5（7/8）	83.3（5/6）	85.7（12/14）
188 週～212 週	83.3（5/6）	NE（0）	83.3（5/6）

割合（%）（輸血回避を達成した被験者の例数／評価例数）、NE：算出不能

機構は、BP39144 試験の継続投与パートの結果から、本薬の有効性は長期投与時においても概ね維持されることが期待でき、日本人集団においても本薬の持続的な有効性は期待できると考える。

7.R.2　安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討の結果、PNH 患者における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、感染症等のリスクも含め、エクリズマブと特段異なる傾向は認められておらず、既存の補体 C5 阻害剤と大きく異ならないと判断する。また、日本人集団についても、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。また、本薬は皮下投与製剤であることから、点滴静注製剤であるエクリズマブと比べ投与部位に関する有害事象が多いことには注意する必要があるが、ほとんどが軽度又は中等度で投与継続は可能であったことから、投与部位の忍容性は本薬の有用性を損なわないものと考える。さらに、既存の補体 C5 阻害剤から本薬に切り替える場合には、DTDC が形成されることにより生じる免疫複合体反応に対する注意喚起が必要と考える。

以上より、本薬の投与に際しては、既承認の補体阻害剤と同様に、PNH の診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、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必要がある。

なお、臨床試験で検討された日本人症例数は限られていることから、日本人 PNH 患者における本薬の安全性について、申請者が計画しているように、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、確認した上で、必要に応じた措置等を講じる必要がある。

7.R.2.1　国際共同第 III 相試験における有害事象の発現状況について

申請者は、PNH 患者における本薬の安全性について、エクリズマブと比較して以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）の無作為化パートの主要評価期間における有害事象の概要は、それぞれ表 40 及び表 41 のとおりであった。全体集団について、有害事象の発現割合はいずれの試験においても本薬群とエクリズマブ群で同程度であったが、副作用の発現割合は BO42161 試験では本薬群の方がエクリズマブ群よりも高かった。BO42161 試験では、エクリズマブ群と比較して本薬群で 3 型免疫複合体型反応の発現割合が高かったが、エクリズマブから本薬への切替えにより生じる DTDC 形成によるものであると考える。また、いずれの試験においても、エクリズマブ群と比較して本薬群で注射に伴う反応の発現割合が高かったが、皮下投与製剤である本薬に特有のものと考える。日本人集団における有害事象及び副作用の発現状況は、症例数が限られており、結果の解釈に限界はあるものの、いずれの試験でも全体集団と比較してリスクが高くなる傾向は認められなかった。

BO42162 試験の C 群（18 歳未満の PNH 患者）について、有害事象の発現割合は 83.3%（5/6 例）、副作用の発現割合は 16.7%（1/6 例）であった。BO42161 試験の C 群（表 31）について、有害事象の発現割合はコホート（1）で 0%（0/1 例）、コホート（2）で 85.7%（18/21 例）、コホート（3）で 100%（10/10 例）、コホート（4）で 83.3%（5/6 例）、副作用の発現割合はコホート（1）で 0%（0/1 例）、コホート（2）で 47.6%（10/21 例）、コホート（3）で 30%（3/10 例）、コホート（4）で 33.3%（2/6 例）であった。両試験の C 群に組み入れられた症例数が限られており、結果の解釈に限界があるものの、いずれの集団においても各試験の無作為化パートの本薬群と有害事象及び副作用の発現状況に大きな差異は認められなかった。

表 40　BO42162 試験における有害事象の概要（RSP、主要評価期間）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群（135 例）	エクリズマブ群（69 例）	本薬群（2 例）	エクリズマブ群（3 例）
有害事象	77.8（105）	79.7（55）	0	66.7（2）
副作用	33.3（45）	34.8（24）	0	33.3（1）
死亡	1.5（2）	1.4（1）	0	0
重篤な有害事象	10.4（14）	13.0（9）	0	33.3（1）
重篤な副作用	3.0（4）	1.4（1）	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.7（1）	1.4（1）	0	0
全体集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象				
注入に伴う反応	15.6（21）	13.0（9）	0	33.3（1）
好中球数減少	12.6（17）	10.1（7）	0	0
白血球数減少	11.9（16）	10.1（7）	0	0
低カリウム血症	11.1（15）	13.0（9）	0	0
発熱	8.9（12）	10.1（7）	0	33.3（1）
上気道感染	8.1（11）	13.0（9）	0	0
高尿酸血症	8.1（11）	8.7（6）	0	0
COVID-19	8.1（11）	5.8（4）	0	0
頭痛	8.1（11）	4.3（3）	0	0
下痢	7.4（10）	0	0	0
低カルシウム血症	5.9（8）	10.1（7）	0	0
注射に伴う反応	5.2（7）	0	0	0
尿路感染	1.5（2）	5.8（4）	0	0
全体集団のいずれかの群で 5%以上に認められた副作用				
注入に伴う反応	14.8（20）	13.0（9）	0	33.3（1）
白血球数減少	11.9（16）	10.1（7）	0	0
好中球数減少	11.1（15）	10.1（7）	0	0

MedDRA/J ver.25.1、発現割合%（例数）

表 41　BO42161 試験における有害事象の概要（RSP、主要評価期間）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群（44 例）	エクリズマブ群（42 例）	本薬群（5 例）	エクリズマブ群（4 例）
有害事象	77.3（34）	66.7（28）	80.0（4）	75.0（3）
副作用	31.8（14）	0	40.0（2）	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	13.6（6）	2.4（1）	40.0（2）	0
重篤な副作用	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
全体集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象				
発熱	15.9（7）	2.4（1）	20.0（1）	0
3 型免疫複合体型反応	15.9（7）	0	20.0（1）	0
COVID-19	13.6（6）	16.7（7）	0	33.3（1）
注入に伴う反応	13.6（6）	0	20.0（1）	0
頭痛	11.4（5）	2.4（1）	20.0（1）	25.0（1）
悪心	6.8（3）	4.8（2）	20.0（1）	0
無力症	6.8（3）	4.8（2）	0	0
上気道感染	6.8（3）	2.4（1）	0	0
下痢	6.8（3）	2.4（1）	0	25.0（1）
末梢性浮腫	6.8（3）	2.4（1）	20.0（1）	0
注射に伴う反応	6.8（3）	0	20.0（1）	0
関節痛	6.8（3）	0	20.0（1）	0
インフルエンザ	4.5（2）	7.1（3）	0	0
尿路感染	4.5（2）	7.1（3）	0	0
発疹	6.8（3）	0	0	0
全体集団のいずれかの群で 5%以上に認められた副作用				
3 型免疫複合体型反応	15.9（7）	0	20.0（1）	0
注入に伴う反応	13.6（6）	0	20.0（1）	0
注射に伴う反応	6.8（3）	0	20.0（1）	0

MedDRA/J ver.25.1、発現割合%（例数）

機構は、国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）における有害事象及び副作用の発現状況から、注射部位反応及びエクリズマブからの切替え患者での免疫複合体反応を除き、本薬とエクリズマブで臨床的な差異をもたらすような安全性プロファイルの違いは認められていないと判断した。また、日本人集団についても、症例数が限られており、結果の解釈に限界はあるものの、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した。なお、免疫複合体反応及び注射部位反応については、それぞれ 7.R.2.3.2 項及び 7.R.2.3.4 項にて検討する。

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。

国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験）における本薬継続例（パート 2、3、4 及び継続投与パート）での時期別の有害事象の発現割合は表 42 のとおりであり、投与 129 週までの間に本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。また、投与 130 週以降も、同様に、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 42　BP39144 試験における本薬継続例（パート 2、3、4 及び継続投与パート）の時期別の有害事象の概要

	主要評価期間		継続投与パート				
	0～9 週（44 例）	10～19 週（44 例）	20～29 週（44 例）	30～39 週（44 例）	40～49 週（41 例）	50～59 週（40 例）	60～69 週（39 例）
有害事象	70.5（31）	54.5（24）	34.1（15）	27.3（12）	26.8（11）	25.0（10）	33.3（13）
副作用	20.5（9）	9.1（4）	20.5（9）	0	0	5.0（2）	5.1（2）
重篤な有害事象	4.5（2）	2.3（1）	4.5（2）	2.3（1）	2.4（1）	2.5（1）	5.1（2）
重篤な感染症	2.3（1）	0	0	0	0	0	0
	継続投与パート						全投与期間
	70～79 週（39 例）	80～89 週（39 例）	90～99 週（39 例）	100～109 週（38 例）	110～119 週（38 例）	120～129 週（31 例）	0～>230 週（44 例）
有害事象	35.9（14）	30.8（12）	33.3（13）	34.2（13）	31.6（12）	12.9（4）	95.5（42）
副作用	2.6（1）	5.1（2）	0	0	0	0	31.8（14）
重篤な有害事象	5.1（2）	5.1（2）	2.6（1）	7.9（3）	0	3.2（1）	31.8（14）
重篤な感染症	0	2.6（1）	0	2.6（1）	0	0	9.1（4）

発現割合%（例数）

機構は、BP39144 試験における本薬の時期別の有害事象の発現状況を踏まえると、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する可能性は低く、時間経過に伴い本薬の安全性が大きく変わることはないと考える。

7.R.2.3　注目すべき有害事象

申請者は、本薬の作用機序及び C5 阻害薬の既知の安全性プロファイル、投与経路等から、注目すべき有害事象として、感染症（髄膜炎菌感染症を含む）、免疫複合体反応、Infusion related reaction、注射部位反応について、以下のように説明した。

7.R.2.3.1　髄膜炎菌感染症及び感染症

申請者は、髄膜炎菌感染症及び感染症について、以下のように説明した。

本薬は、エクリズマブと同様に、補体 C5 を阻害することから、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがある。本薬の臨床試験では、エクリズマブの髄膜炎菌感染症に対する安全対策に基づき、治験薬投与開始前 3 年未満に髄膜炎菌血清型 A 群、C 群、W 群及び Y 群に対するワクチンの接種を受けていなければならないと規定した。また、治験薬投与開始前 2 週間未満又は治験薬投与開始後にワクチン接種する

場合、治験薬投与開始からワクチン接種完了後少なくとも 2 週間が経過するまで適切な抗菌剤を投与するよう規定した。

国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）及び海外第 III 相試験（YO42311 試験）[28] では、本薬群及びエクリズマブ群ともに髄膜炎菌感染症[29] は認められなかった。

感染症[30] は、BO42162 試験の本薬群で 23.7%（32/135 例）、エクリズマブ群で 36.2%（25/69 例）、BO42161 試験の本薬群で 40.9%（18/44 例）、エクリズマブ群で 35.7%（15/42 例）に認められた。主な事象は、上気道感染（BO42162 試験の本薬群 11 例、エクリズマブ群 9 例、BO42161 試験の本薬群 3 例、エクリズマブ群 1 例）、COVID-19（同順 11 例、4 例、6 例、7 例）、尿路感染（同順 2 例、4 例、2 例、3 例）、インフルエンザ（同順 4 例、0 例、2 例、3 例）等であった。重篤な感染症は、BO42162 試験の本薬群で 4 例（肺炎 2 例、COVID-19 及び腎盂腎炎各 1 例）、エクリズマブ群で 5 例（COVID-19、中枢神経系感染、敗血症、結核及び尿路感染各 1 例）、BO42161 試験の本薬群で 2 例（尿路感染、上咽頭炎及び肺炎各 1 例）、エクリズマブ群で 2 例（腎盂腎炎及び肺炎各 1 例）に認められ、エクリズマブ群と比べ本薬群で発現割合が高い傾向は認められなかった。なお、日本人集団において、感染症は BO42162 試験の本薬群で 0/2 例、エクリズマブ群で 1/3 例、BO42161 試験の本薬群で 1/5 例、エクリズマブ群で 0/4 例に認められ、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

以上より、製造販売後においても、臨床試験と同様に、本薬投与前に髄膜炎菌ワクチンを接種するよう添付文書で注意喚起するとともに、緊急時に十分に措置できる医療施設と連携するなど、髄膜炎菌感染症について適切な処置が行える管理下で投与するよう添付文書で注意喚起する。また、髄膜炎菌以外の感染症についても併せて添付文書で注意喚起する。

機構は、本薬の投与にあたっては、エクリズマブの投与時と同様に、髄膜炎菌感染症に対する適切な対策を講じ、感染症に十分注意して投与するよう本薬の添付文書において注意喚起する必要があることから、申請者の対応は適切と考える。

7.R.2.3.2　免疫複合体反応

申請者は、免疫複合体反応について、以下のように説明した。

異なる補体 C5 エピトープに結合する本薬及びエクリズマブ（又はラブリズマブ）の両方が循環血中に存在すると、DTDC が形成され、組織への DTDC の沈着により III 型過敏症である免疫複合体反応が引き起こされる可能性がある。したがって、他の補体 C5 阻害剤から本薬に切り替えた患者及び本薬から他の補体 C5 阻害剤に切り替えた患者では、DTDC に関連した免疫複合体反応が発現するリスクがある。

国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）で、他の補体 C5 阻害剤から本薬に切り替えた集団（以下、「本薬（切替え）例」）における免疫複合体反応[31] は、17.8%（33/185 例）に認められ、内訳は 3 型免疫複合体型反応 33 例及び軸索型ニューロパチー1 例であった。主な症状は、関節痛 17 例、発疹 11 例、発熱 7 例、筋肉痛 6 例、頭痛 5 例、上腹部痛 3 例であった。また、免疫複合体反応発現

---

[28] 補体阻害剤未治療で 12 歳以上の中国人 PNH 患者を対象として、本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討した非盲検非対照第 III 相試験。51 例が組み入れられ、データカットオフ（2022 年 8 月 10 日）までの投与期間（中央値）は 56.14 週であった。

[29] MedDRA PT で以下に該当する事象
髄膜炎菌性脳炎、髄膜炎菌性心内膜炎、髄膜炎菌性髄膜炎、髄膜炎菌性心臓炎、髄膜炎菌感染、髄膜炎菌性敗血症、髄膜炎菌性心筋炎、髄膜炎菌性視神経炎、髄膜炎菌性心膜炎、ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群、髄膜炎菌性菌血症

[30] MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象

[31] 治験担当医師により免疫複合体反応と判断された事象

例のうち 2 例では、免疫複合体反応が 2 回発現しており、いずれも他の補体 C5 阻害剤から本薬に切り替えた際及び本薬の投与中止後に他の補体 C5 阻害剤へ切り替えた際に、それぞれ事象が発現した。

重篤な有害事象は 5 例（Grade 3 の 3 型免疫複合体型反応 5 例、Grade 3 の軸索型ニューロパチー1 例）、本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（Grade 3 の 3 型免疫複合体型反応）、本薬の休薬に至った有害事象は 2 例（Grade 3 の 3 型免疫複合体型反応及び Grade 2 の 3 型免疫複合体型反応各 1 例）に認められたが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。

本薬（切替え）例における免疫複合体反応の初回発現までの期間は、表 43 のとおりであった。また、免疫複合体反応の初回発現までの期間の中央値は 1.57 週であり、最も遅かった症例で 4.4 週であった。

表 43　免疫複合体反応の初回発現までの期間（併合解析集団）

	発現例（33 例）
7 日未満	9.1（3）
7 日以上～14 日未満	48.5（16）
14 日以上～28 日未満	36.4（12）
28 日以上～	6.1（2）

発現割合%（例数）

以上より、他の補体 C5 阻害剤から本薬に切り替える際又は本薬から他の補体 C5 阻害剤に切り替える際は、免疫複合体反応が引き起こされるおそれがあること、切替え後 30 日程度は免疫複合体反応について注意深く観察することを添付文書に記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における免疫複合体反応の発現状況を踏まえると、既承認の補体 C5 阻害剤からの切替えについては、免疫複合体反応が生じる可能性を考慮し、その必要性を慎重に判断した上で行うべきである。また、補体 C5 阻害剤からの切替え後 30 日程度は免疫複合体反応について注意深く観察するよう添付文書で注意喚起することは妥当である。

7.R.2.3.3　Infusion related reaction

申請者は、Infusion related reaction について、以下のように説明した。

Infusion related reaction[32] は、BO42162 試験の本薬群で 15.6%（21/135 例）、エクリズマブ群で 13.0%（9/69 例）、BO42161 試験の本薬群で 13.6%（6/44 例）、エクリズマブ群で 0%（0/42 例）に認められた。内訳は、注入に伴う反応（BO42162 試験の本薬群 21 例、エクリズマブ群 9 例、BO42161 試験の本薬群 6 例、エクリズマブ群 0 例）、下痢（同順 1 例、0 例、0 例、0 例）であり、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。BO42162 試験の本薬群で 1 例に重篤な有害事象（注入に伴う反応）が Day 1 に認められたが、転帰は回復であった。

以上より、Infusion related reaction については、添付文書に記載し注意喚起することで、管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、Infusion related reaction が認められており、本薬の安全性上の懸念となり得る。しかしながら、臨床試験で認められた Infusion related reaction 関連の重篤な有害事象は Day 1 に発現した 1

[32] 治験担当医師により Infusion related reaction と判断された事象（局所反応及び全身反応のいずれも含む）

例のみで転帰は回復であり、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であったことを踏まえると、臨床上、本薬の有用性を損なうほどの状況ではない。ただし、Infusion related reaction については、添付文書で十分注意喚起する必要がある。

7.R.2.3.4　注射部位反応

申請者は、注射部位反応について、以下のように説明している。

注射部位反応[33] は、BO42162 試験の本薬群で 5.2%（7/135 例）、エクリズマブ群で 0%（0/69 例）、BO42161 試験の本薬群で 9.1%（4/44 例）、エクリズマブ群で 0%（0/42 例）に認められ、いずれの試験でも皮下投与である本薬群でのみ認められた。内訳は、注射に伴う反応（BO42162 試験の本薬群 6 例、BO42161 試験の本薬群 3 例）、注射部位反応（同順 1 例、1 例）であった。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ておらず、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の注射部位反応が BO42161 試験の C 群のコホート（2）の 1 例に認められたが、本薬の用量を変更又は休薬をすることなく回復した。

以上より、注射部位反応については、添付文書に記載し注意喚起することで、管理可能と考える。

機構は、本薬の投与経路や臨床試験において注射部位反応は本薬群のみで認められていることを踏まえると、現時点では、注射部位反応は類薬の中で本薬特有のリスクと考える。しかしながら、臨床試験では、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ておらず、重症度は 1 例を除き Grade 1 又は 2 であったことを踏まえると、臨床上、本薬の有用性を損なうほどの状況ではないと考える。ただし、注射部位反応については添付文書で十分注意喚起する必要があると考える。

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ている。

本邦では、PNH に対する薬物療法として補体 C5 阻害剤（エクリズマブ及びラブリズマブ）が主に用いられており、多くの PNH 患者において症状及び合併症の軽減に有効である。本薬は、エクリズマブ及びラブリズマブと同様に、補体 C5 を阻害することで血管内溶血を抑制できる。また、本薬は 4 週ごとの皮下投与及び自己投与が可能な製剤のため、通院による患者及び介護者の負担を軽減できる可能性がある。

本薬の有効性について、補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42162 試験）において、本薬群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された（7.R.1.1 参照）。また、補体阻害剤の治療歴のある PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO42161 試験）において、エクリズマブから本薬に切り替えても有効性に特段問題となるような傾向は認められていない（7.R.1.2 参照）。さらに、本薬は既存の補体 C5 阻害剤と異なるエピトープに結合するが、BO42161 試験の C 群コホート（4）では既存の補体 C5 阻害剤でコントロール不良であった補体 C5 遺伝子多型を有する PNH 患者が 6 例（日本人 5 例）組み入れられ、本薬の有効性を示唆する結果が得られている（7.2.2 参照）。

本薬の安全性について、国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）並びに海外第 III 相試験（YO42311 試験）において本薬群とエクリズマブ群の安全性プロファイルは、補体 C5 阻害剤から本薬へ切り替える場合に生じる免疫複合体反応を除き、類似しており、既存の補体 C5 阻害剤と同様に、

[33] 治験担当医師により注射部位反応と判断された事象（局所反応及び全身反応のいずれも含む）

PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される限り、本薬の安全性は管理可能と考える（7.R.2 参照）。

以上より、本薬は PNH 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられ、本薬の効能・効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」と設定した。

機構は、以下のように考える。

PNH 患者を対象とした BO42162 試験及び BO42161 試験成績から、補体阻害剤未治療の PNH 患者における本薬の有効性は示され、補体阻害剤の治療歴のある PNH 患者においても有効性は期待できる（7.R.1 参照）。また、PNH に十分な知識を持ち、本薬のリスクを熟知している医師のもとで投与されるのであれば、本薬の安全性は管理可能と考えられる（7.R.2 参照）。したがって、本薬は既存の補体 C5 阻害剤と同様の位置付けで PNH 患者に用いる治療選択肢の一つになり、本薬の効能・効果を承認申請のとおり「発作性夜間ヘモグロビン尿症」と設定することは妥当である。

7.R.4　用法・用量について

7.R.4.1　用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）における本薬の用法・用量は、国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験）の結果を踏まえ、C5 との結合部位を有する遊離型本薬濃度を維持し、補体阻害剤からの切替え患者における DTDC の形成を最小限に抑える用法・用量として、表 44 のように設定した。

表 44　用法・用量

体重	1 日目	2、8、15 及び 22 日目	29 日目以降、4 週に 1 回
40 kg 以上 100 kg 未満	1,000 mg IV	340 mg SC	680 mg SC
100 kg 以上	1,500 mg IV	340 mg SC	1,020 mg SC

BO42162 試験及び BO42161 試験の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性はエクリズマブと比較して臨床上大きな問題は見られなかった（7.R.2 参照）。いずれの試験においても、日本人集団における有効性及び安全性は、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）。

また、BO42162 試験の無作為化パートにおける用量別（体重区分別）の有効性（溶血コントロール及び輸血回避）の結果は表 45 のとおりであり、100 kg 以上の集団の症例数が限られており、結果の解釈に限界はあるものの、いずれの用量（体重区分）においても本薬群とエクリズマブ群で同程度の有効性が認められた。さらに、BO42162 試験及び BO42161 試験並びに海外第 III 相試験（YO42311 試験）の併合解析における用量別（体重区分別）の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、100 kg 以上の集団の症例数が限られており、結果の解釈に限界はあるものの、いずれの体重区分でも本薬の $C_{trough,\ ss}$ の推定値に差異はないと考えられること（6.2.4 参照）を踏まえると、用量別（体重区分別）で本薬の安全性に大きな差異はないと考える。

表 45　BO42162 試験における体重区分別の有効性の結果（PAP）

評価項目	体重区分	本薬群 （134 例）	エクリズマブ群 （69 例）
Week 5 から Week 25 まで溶血コントロールを達成した被験者（LDH が ULN の 1.5 倍以下）の平均割合% ［95%信頼区間］（例数）	40～100 kg 未満	79.98%［74.10, 84.80］ （130）	82.68%［74.25, 88.78］ （66）
	100 kg 以上	79.74%［31.87, 97.07］ （4）	63.83%［16.10, 94.20］ （3）
ベースラインから Week 25 まで輸血回避を達成した被験者の割合%（例数）	40～100 kg 未満	65.38%（130）	66.67%（66）
	100 kg 以上	75.00%（4）	100%（3）

表 46　併合解析集団における体重区分別の有害事象の概要

	本薬群		エクリズマブ群	
	40 kg 以上 100kg 未満 （362 例）	100 kg 以上 （15 例）	40 kg 以上 100kg 未満 （104 例）	100 kg 以上 （7 例）
有害事象	86.7（314）	80.0（12）	75.0（78）	71.4（5）
副作用	43.9（159）	26.7（4）	21.2（22）	28.6（2）
死亡	1.1（4）	0	1.0（1）	0
重篤な有害事象	15.7（57）	0	9.6（10）	0
投与中止に至った有害事象	1.1（4）	0	1.0（1）	0

発現割合%（例数）

なお、BO42162 試験及び BO42161 試験では体重が 40 kg 以上の患者を対象とし、体重 40 kg 以上 100 kg 未満で同一の用量設定としていたが、体重の下限付近（40 kg 以上 50 kg 以下）の患者は、BO42162 試験の本薬群で 10 例、BO42161 試験の本薬群で 5 例組み入れられた。当該集団における有効性について、BO42162 試験では Week 5 以降、BO42161 試験ではベースライン以降、ほとんどの被験者で LDH が ULN の 1.5 倍以下を維持し、輸血回避を達成した被験者の割合は BO42162 試験で 30.0%（3/10 例）、BO42161 試験で 80.0%（4/5 例）であった。BO42162 試験における輸血回避を達成した被験者の割合は、本薬群の全体集団（65.7%）と比較して低い傾向であったが、体重が下限付近の集団では全例が無作為化前 6 カ月以内に濃厚赤血球の輸血歴があり、その単位数も本薬群の全体集団と比較して多い傾向であったことが影響した可能性があると考える。安全性について、有害事象は BO42162 試験で 90.0%（9/10 例）、BO42161 試験で 60.0%（3/5 例）に、副作用はそれぞれ 30.0%（3/10 例）及び 40.0%（2/5 例）に認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。重篤な副作用は、BO42162 試験で 2 例（鼻出血及び血小板減少症各 1 例）に認められたが、いずれも転帰は回復であった。したがって、体重が下限付近の症例数が限られており結果の解釈に限界はあるものの、体重 40 kg 以上であれば、本薬の有効性は期待でき、安全性にも大きな問題はないと考える。

以上より、本薬の申請用法・用量は、BO42162 試験及び BO42161 試験に準じて、患者の体重を考慮し、初回（1 日目）に 1 回 1,000 又は 1,500 mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340 mg、29 日目以降 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020 mg を皮下投与すると設定し、体重区分別の用量については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項に記載することとした。

機構は、以下のように考える。

BO42162 試験及び BO42161 試験の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、本薬群とエクリズマブ群の安全性プロファイルは類似しており、既存の補体阻害剤と同様に、PNH に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される限り、本薬の安全性は管理可能と考えられる（7.R.2 参照）。また、両試験に組み入れられた日本人被験者数は少なく、主要評価項目での検討には限界があるものの、他の評価項目も考慮した総合的な検討において有効性及び安全性は全体集団と一貫していると判断できる（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。さらに、用量別の有効性及び安全性について、100 kg 以上の集団の例数が少なく結果の解

釈に限界があるものの、いずれの用量においても本薬の有効性は期待でき、安全性もエクリズマブと比較して特段の懸念は示されておらず、体重が下限付近の被験者における有効性及び安全性も特段の懸念は示されていない。したがって、体重 40 kg 以上であれば、本薬の有効性は期待でき、安全性も管理可能と考えられることから、BO42162 試験及び BO42161 試験に準じて、本邦における本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することは妥当である。

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ている。

国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）では、被験者又は介護者は本薬の皮下投与について訓練を受け、治験担当医師が自己投与可能と判断した場合、本薬の投与開始後 9 週目から自己投与を可能とした。

BO42162 試験では本薬群の 79/135 例、エクリズマブ群の本薬切替集団の 29/68 例、C 群の 4/6 例で、BO42161 試験では本薬群の 18/45 例、エクリズマブ群の本薬切替集団の 12/35 例、C 群の 12/38 例で被験者又は介護者による自己投与が実施された。日本人集団については、BO42162 試験及び BO42161 試験において、それぞれ 0/5 例及び 3/17 例の被験者が本薬の自己投与を実施した。当該 3 例では、自己投与を実施した期間中、LDH が ULN の 1.5 倍以下に維持され、発現した有害事象はいずれも Grade 1 又は 2 であり、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、投与量の変更に至る投薬過誤は認められなかった。以上より、自己投与による有効性及び安全性上の懸念は認められなかったことから、本薬の自己投与は可能と考える。

機構は、自己投与について、申請者が説明する臨床試験での日本人患者による自己投与での結果を踏まえると、本邦の医療環境下において、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 47 のような全症例を対象とした一般使用成績調査を計画している。

表 47　一般使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下における PNH 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を使用した全ての患者
目標症例数	100 例（登録症例として）
観察期間	6 カ月
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、妊娠、身長、体重、PNH クローンサイズ、罹患期間、溶血発作の発生状況、重症度、PNH の臨床症状、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）、投与時の LDH、既往歴、合併症等） ・前治療歴、併用薬、併用療法 ・手術歴 ・本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由、補体 C5 阻害剤への切替えの有無） ・DTDC に関連した免疫複合体反応（発現日、重篤性、転帰、因果関係、症状等） ・DTDC に関連した免疫複合体反応以外の有害事象（発現日、重篤性、転帰、因果関係等）

機構は、国際共同第 III 相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）において本薬が投与された日本人の PNH 患者は限られており、本薬の安全性に係る検討が十分とは言えないことから、本薬を投与された全症例を対象にした製造販売後調査の実施が必要と考える。なお、観察期間を含めた調査計画の詳細については、今後検討が必要と考える。

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 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、発作性夜間ヘモグロビン尿症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 6 年 2 月 13 日

申請品目

［販　売　名］　ピアスカイ注 340 mg
［一　般　名］　クロバリマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 6 月 14 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

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

1.2　安全性について

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

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

［警告］

1.　本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。
　1.1　本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
　1.2　原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。また、必要に応じて追加接種を考慮すること。
　1.3　髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、当該感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその介助者に十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.3 効能・効果について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.3 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、効能・効果を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症

［効能・効果に関連する注意］

1. 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする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。原則として本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。
2. 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。
3. 本剤投与により PNH 赤血球クローンが蓄積するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることも含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。
4. 他の抗 C5 抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。

1.4 用法・用量について

専門協議では、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、本剤の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量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。

【用法・用量】

通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500 mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340 mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020 mg を皮下投与する。

［用法・用量に関連する注意］

1. 1回あたりの本剤の投与量及び投与方法は、下表を参考にすること。

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

予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を投与し、以降の投与は規定通りに行うこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 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 50 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 48 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
・髄膜炎菌感染症 ・重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外） ・免疫複合体反応 ・Infusion reaction・注射に伴う全身反応 ・曝露量及び有効性低下に至る免疫原性	・本剤投与中止による重篤な溶血	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 49 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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）（全例調査）	・なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） ・患者への情報提供（ピアスカイハンドブック、治療連絡カード）

表 50　一般使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下における PNH 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を使用した全ての患者
目標症例数	100 例（登録症例として）
観察期間	52 週
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、妊娠、身長、体重、PNH クローンサイズ、罹患期間、溶血発作の発生状況、重症度、PNH の臨床症状、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）、投与時の LDH、既往歴、合併症等） ・前治療歴、併用薬、併用療法 ・手術歴 ・本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由、補体 C5 阻害剤への切替えの有無） ・DTDC に関連した免疫複合体反応（発現日、重篤性、転帰、因果関係、症状等） ・DTDC に関連した免疫複合体反応以外の有害事象（発現日、重篤性、転帰、因果関係等）

2.　審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	36	なお、第 III 相試験には製法 E 又は製法 F で製造された製剤が使用された。	なお、第 III 相試験には製法 E 又は申請製法 1 で製造された製剤が使用された。
10	表 6	C_{max} 脚注 a）	C_{max} a） 脚注 a）静脈内投与では、外挿より算出した t =0 における血漿中本薬濃度 C_0 脚注 b）
11	表 7	C_{max} 脚注 a） 脚注 b）	C_{max} a） 脚注 a）静脈内投与では、外挿より算出した t =0 における血漿中本薬濃度 C_0 脚注釈 b） 脚注釈 c）
12	表 8	C_{max} 脚注 a） 脚注 b）	C_{max} a） 脚注 a）静脈内投与では、外挿より算出した t =0 における血漿中本薬濃度 C_0 脚注 b） 脚注 c）

3.　総合評価

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

［効能・効果］

発作性夜間ヘモグロビン尿症

［用法・用量］

通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500 mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340 mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020 mg を皮下投与する。

［承　認　条　件］

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	血中濃度－時間曲線下面積
C1q	Complement component C1q	補体第 1 成分 C1q サブユニット
C3	Complement component 3	補体第 3 成分
C5	Complement component C5	補体第 5 成分
C5a、C5b	An active metabolite of C5	C5 の活性生成物
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
$C_{trough, ss}$	Trough serum concentration at steady state	定常状態の血清中トラフ濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DTDC	Drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
ECLIA	Electorochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ePPND	Enhanced pre- and postnatal development	拡張型の出生前及び出生後の発生
[redacted]	[redacted]	[redacted]
FACIT-Fatigue	Functional assessment of chronic illness therapy - fatigue	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallisable	結晶形成フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ recepter	Fc ガンマ受容体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GEE	Generalized estimating equation	一般化推定方程式
GPI	glycosylphosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質

[redacted]	[redacted]	[redacted]
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A（R1）ガイドライン	－	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	－	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン	－	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-Revised	国際予後判定システム改訂版
IV	Intravenous	静脈内
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
Kd	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
K_D	Equilibrium dissociation constant	解離定数
[redacted]	－	[redacted]
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIVCA	Limit of *in vitro* cell age	*in vitro* 細胞齢上限
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MAC	Membrane attack complex	膜侵襲複合体
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
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
NA	Neutrophil antigen	好中球抗原
PIGA	phosphatidylinositol glycan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A

PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SC	subcutaneous	皮下
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V2	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V3	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エクリズマブ	Eculizumab（Genetical Recombination）	エクリズマブ（遺伝子組換え）
ラブリズマブ	Ravulizumab（Genetical Recombination）	ラブリズマブ（遺伝子組換え）
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	－	クロバリマブ（遺伝子組換え）