

適正使用ガイド

補体D因子阻害剤

薬価基準収載



ボイデヤ[®]
錠50mg
(ダニコパン)

新発売

一般名：ダニコパン

劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

- 1.1 本剤は補体経路を阻害するため、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。[5.2、9.1.1、11.1.1参照]
 - 1.1.1 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。
 - 1.1.2 髄膜炎菌ワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。
 - 1.1.3 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。
 - 1.1.4 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症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

CONTENTS

● はじめに	3
● ボイデヤ [®] について	4
● 髄膜炎菌感染症について	5
1. 髄膜炎菌感染症のリスクについて	5
2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について	6
3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について	6
4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について	7
5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について	8
6. ボイデヤ [®] の投与にあたって	9
● 効能又は効果、用法及び用量について	12
・効能又は効果	12
・用法及び用量	13
● 投与対象患者について	14
・投与禁忌の患者	14
・投与を留意すべき患者	14
・重要な基本的注意	15
・相互作用	15
・過量投与	15
● ボイデヤ [®] の安全性について	16
・髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)	16
・髄膜炎菌感染症以外の感染症	16
・肝機能障害	16
・ボイデヤ [®] 投与中止による重篤な溶血	16
● 臨床試験	17
・国際共同第Ⅲ相試験：ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験) ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されており血管外溶血が認められるPNH患者を 対象とした国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験：検証的試験	17
● Q&A	25
● Drug information	26

はじめに

本適正使用ガイドでは、ボイデヤ[®]（一般名：ダニコパン）の適正使用の観点から、髄膜炎菌感染症等の注意すべき副作用、ならびに使用にあたっての留意事項について解説しました。ボイデヤ[®]の最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正な使用をお願いします。

なお、ボイデヤ[®]は補体（C5）阻害剤であるユルトミス[®]〔一般名：ラブリズムブ（遺伝子組換え）〕又はソリリス[®]〔一般名：エクリズムブ（遺伝子組換え）〕と併用するため、髄膜炎菌感染症等の安全性情報についてはボイデヤ[®]の電子添文等に加え、ユルトミス[®]又はソリリス[®]の電子添文等に基づいて、髄膜炎菌ワクチン接種歴等の必要な確認、処置をお願いいたします。

ボイデヤ[®]及びユルトミス[®]・ソリリス[®]資料の参照先

ボイデヤ[®]



Voydeya.jp :
<https://voydeya.jp/>

ユルトミス[®]



Ultomiris.jp :
<https://ultomiris.jp/>

ソリリス[®]



Soliris.jp :
<https://soliris.jp/>

はじめに

ボイデヤ[®]について

髄膜炎菌感染症について

効能又は効果、用法及び用量について

投与対象患者について

ボイデヤ[®]の安全性について

臨床試験

Q & A

● ボイデヤ[®]について

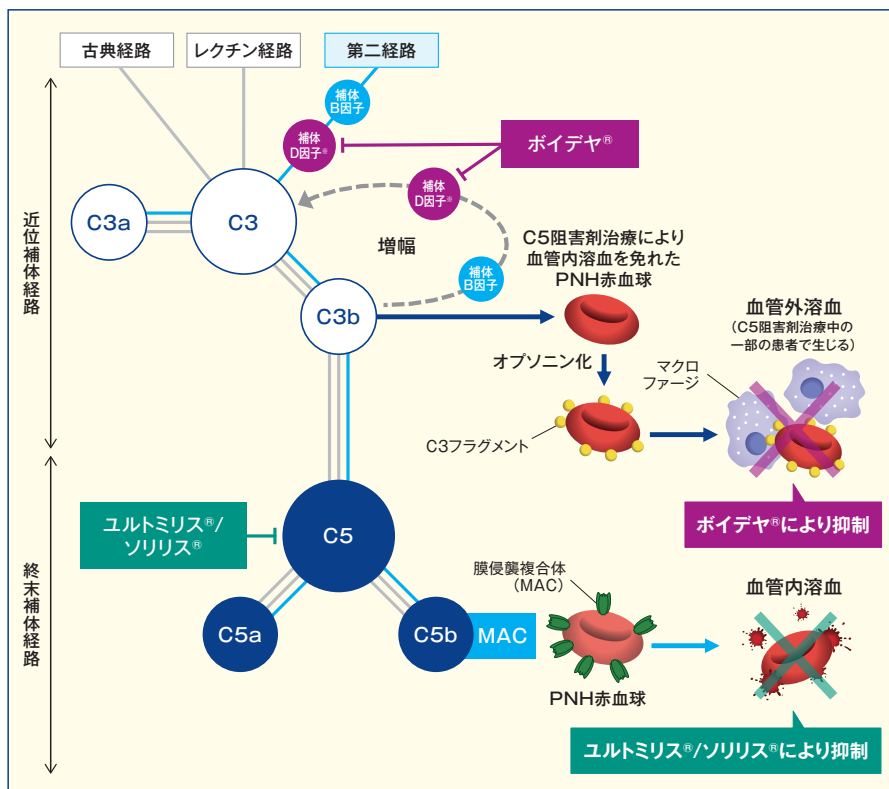
発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : 以下、PNH) は、補体介在性の血管内溶血 (intravascular hemolysis : IVH) やその関連症状を主徴とする造血幹細胞疾患です。PNHの治療薬であるC5阻害剤 (ユルトミリス[®]又はソリリス[®]) によって、終末補体活性化経路の抑制を介して血管内溶血やその関連症状がコントロール可能となっています。しかし、一部の患者では近位の補体カスケードでC3フラグメントがPNH赤血球に蓄積し、C3フラグメントのオプソニン化によって血管外溶血 (extravascular hemolysis : EVH) が顕在化し、ヘモグロビン (Hb) 濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労等の結果、生活の質 (QOL) の低下や頻回輸血が必要となることがあります。

ボイデヤ[®]は、補体第二経路を選択的に阻害する経口の低分子補体D因子阻害剤です。補体第二経路の活性化に必要な補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害することにより、感染防御に関わる補体の古典経路及びレクチン経路は維持しつつ、PNH赤血球へのC3フラグメントのオプソニン化を抑制します。ボイデヤ[®]をC5阻害剤に追加投与することによって、終末補体経路と近位補体経路の両方を阻害し、血管内溶血と血管外溶血の持続的な管理をするとともに、C5阻害剤治療を受けている一部のPNH患者*で十分な効果が得られていない血管外溶血に関連する症状 (貧血) 等に対する改善が期待できます。

そこで、ユルトミリス[®]又はソリリス[®]を投与しても十分な効果が得られないPNH患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALPHA試験 (ALXN2040-PNH-301試験)) を実施し、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いてユルトミリス[®]又はソリリス[®]にボイデヤ[®]を追加投与したときの有効性、安全性を評価した結果、日本人を含む全体集団でボイデヤ[®]の有効性及び安全性が確認されたことから、2024年1月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

* 国際共同第Ⅲ相試験 (ALPHA試験 (ALXN2040-PNH-301試験)) での選択基準 : 網状赤血球絶対数が $120 \times 10^9 / L$ 以上、かつHb値が 9.5 g/dL 以下
ユルトミリス[®]の効能又は効果 (抜粋) : 発作性夜間ヘモグロビン尿症 ソリリス[®]の効能又は効果 (抜粋) : 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

● C5阻害剤及びボイデヤ[®]の主な作用機序



※ 補体D因子は、溶血に影響する分子よりも近位に位置し、補体第二経路の重要な治療標的である^{1,2)}。
1) Barratt J, Weitz I. Front Immunol. 2021; 12: 712572. [利益相反 : 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金を受領している者が含まれる。]
2) Lee JW, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022; 15(7): 851-861. [利益相反 : 本論文はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の資金提供を受けている。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料等を受領している者、advisory boardのメンバーが含まれる。]

髄膜炎菌感染症について

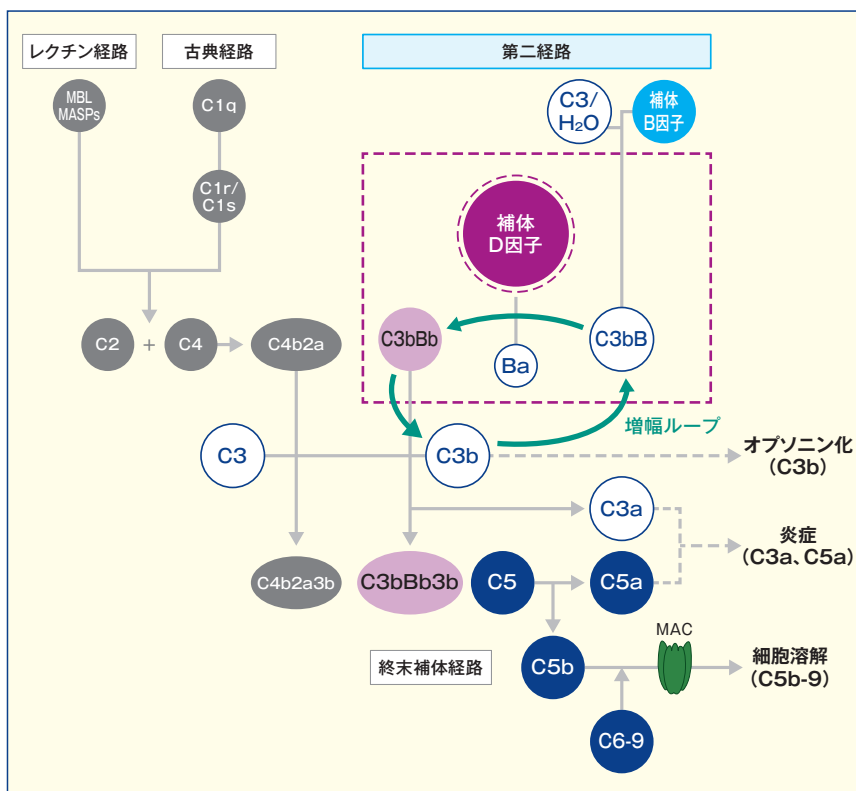
1 髄膜炎菌感染症のリスクについて

補体系の主な機能は感染防御であるため、補体経路の障害により感染症の発現率や重症度が上昇する可能性があります。

ボイデヤ[®]による補体第二経路の障害は選択的であるため、補体の古典経路及びレクチン経路は維持されると考えられるものの、近位補体経路の一部を障害することにより、感染症、主に髄膜炎菌に感染しやすくなる可能性があります。

また、膜侵襲複合体(membrane attack complex: 以下、MAC) C5b-9は、髄膜炎菌等のナイセリア属細菌に対する免疫機能に関与しています。ボイデヤ[®]と併用するマルチリス[®]又はソリス[®]は、C5からC5a及びC5bへの開裂を障害し、MAC (C5b-9) 産生を抑制することから、重度の感染症や敗血症、特に髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が低下する可能性があります。

● 補体D因子及びC5の補体経路への作用



MAC : 膜侵襲複合体, MASP : MBL結合セリンプロテアーゼ, MBL : マンノース結合レクチン

髄膜炎菌感染症について

2 髄膜炎菌感染症の発現状況について

ボイデヤ®の臨床試験では、PNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験を含め、承認時までボイデヤ®による髄膜炎菌感染症に関連する事象は報告されていません。ボイデヤ®による感染症の発現状況については、今後入手する情報を更新して情報提供します。

ボイデヤ®と併用するユルトミリス®又はソリリス®の髄膜炎菌感染症の発現状況については、Ultomiris.jp及びSoliris.jp(p.3参照)に掲載の以下の資料をご参照ください。

- ユルトミリス®適正使用ガイド
- ソリリス®点滴静注300mgの安全性情報 - 髄膜炎菌感染症 -

3 髄膜炎菌感染症の初期症状について

髄膜炎菌感染症では**髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがある**ため、注意が必要です。また、髄膜炎菌感染症では、以下に示す初期徴候が認められることがあります。これらの症状に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、直ちに診察し、抗菌薬の投与等の適切な処置を行ってください。

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別がつきにくい場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱(混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない)
- うなじのこわばり(首の後ろが硬直しあごを傾けられない)
- 発疹、出血性皮疹(赤や紫色の斑点状の発疹)
- 光に対する過剰な感覚(光が異様にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

4 髄膜炎菌感染症のリスク管理について

髄膜炎菌の感染及び感染後の予後不良のリスクを抑えるため、以下の事項を守ってください。

ボイデヤ[®]を投与する患者さんに対して

ユルトミリス[®]又はソリリス[®]投与での髄膜炎菌感染症のリスク管理を、ボイデヤ[®]投与前に改めて確認する必要があります。

- 1) ボイデヤ[®]は、ユルトミリス[®]又はソリリス[®]と併用します。ユルトミリス[®]又はソリリス[®]の投与にあたっては、髄膜炎菌ワクチンが治療開始の2週間以上前にすでに接種されていること、及び前回の接種から5年経過していないことが必要です。ボイデヤ[®]の投与開始時にはこれらの条件を満たしていることを必ず確認し、必要に応じて髄膜炎菌ワクチンの追加接種を検討してください。髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています^{1,2)}。(免疫抑制剤を使用している患者さんは、7)もご参照ください)
- 2) ボイデヤ[®]の臨床試験では、試験開始前に髄膜炎菌ワクチンの接種を必須としていました。
- 3) A、C、W及びY型に対するワクチン及びB型(入手可能な場合)に対するワクチンが推奨されます。なお、髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W及びY型に対するワクチン(メンクアッドフィ[®]筋注)が承認されています。また、欧米ではB型に対するワクチン(Trumenba[®]、Bexsero[®])^{*1}も承認されています。なお、厚生労働省検疫所(FORTH)のWEBサイト^{*2}にてB型ワクチン接種可能施設をご確認いただけます(保険適用外)。
- 4) ワクチン接種又は再接種により補体が活性化され、PNHの症状が悪化する可能性があります。
- 5) ユルトミリス[®]の投与患者さんにおいて、髄膜炎菌ワクチンを接種しているにもかかわらず、W及びY型に感染した例も報告されています。
- 6) 髄膜炎菌感染を予防するために必要な抗体価については諸説あり、現時点では確立されていません。また、ボイデヤ[®]の国際共同第Ⅲ相試験においても抗体価を測定しておりません。

免疫抑制剤を使用している患者さんに対して

- 7) 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種すること、また5年ごとに追加接種することが推奨されています^{1,2)}。免疫抑制状態にある場合、髄膜炎菌ワクチンを接種しても適切に免疫を獲得できるかは不明であることから、髄膜炎菌感染症のリスクが高くなる可能性があります。

ワクチン接種だけでなく、髄膜炎菌感染症のリスクについて、医療従事者及び患者さんとそのご家族(又は介護者)が十分に理解した上で、初期症状を速やかに発見し、速やかに治療を開始する必要があります。このため、医療従事者はボイデヤ[®]スターターキット(患者向け冊子・患者安全性カード)やユルトミリス[®]・ソリリス[®]の患者向け冊子等(p.10～11参照)を活用し、患者さんとそのご家族(又は介護者)に対して十分な説明を行うとともに同意説明文書に署名をいただってください。

*1 2024年3月現在：本邦未承認

*2 <https://www.forth.go.jp/moreinfo/vaccination.html> (2024年3月アクセス)

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2024年3月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization : Best Practices Guidance, Altered Immunocompetence, p.123-148.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2024年3月アクセス)

髄膜炎菌感染症について

5 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について

髄膜炎菌感染症は、早期に診断及び抗菌薬の治療を開始しないと致死的な転帰あるいは死亡に至ることがあります。

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、「直ちに診察を受け、適切な抗菌薬による治療が必要であること」を患者さん及びご家族(又は介護者)に改めて説明してください。

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、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治療にあたってください。

1) 発症時の管理方法：

ボイデヤ®投与中に発熱等が認められ、髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、血液培養を含む必要最低限の検査を実施¹⁾した後、原因菌の判明を待たずに髄膜炎菌を標的とした抗菌薬^{1,2)*}による治療を開始し、原因菌が判明した後に適切な抗菌薬に変更してください。また、侵襲性髄膜炎菌感染症の場合には感染症法に基づく届け出が必要³⁾。抗菌薬使用後の血液・髄液培養では、原因菌の同定が困難な場合があることにご留意ください²⁾。

① 髄膜炎が示唆される身体所見(頭痛、項部硬直等)が認められない場合

発症時に症状が軽度であっても髄膜炎菌感染症を念頭に置いて必要な検査、早期の抗菌薬^{1)*}治療が必要です。敗血症の徴候がある場合には、早期の抗菌薬^{1)*}治療に加え日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾等を参考に適切な全身管理、補助療法を実施してください。

② 髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合

脳圧亢進による脳ヘルニアの徴候がない場合には髄液検査を実施する等、適切な検査、早期の抗菌薬^{1)*}投与を含めた治療にあたってください²⁾。

2) 脳ヘルニアの徴候を認める髄膜炎、あるいは敗血症が示唆される場合には集中治療室(ICU)との連携が必要な場合があることを念頭に置いて治療にあたってください。

* 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014では、第三世代セフェム系抗菌薬(例：セフォタキシム、セフトリアキソン等)などの抗菌薬療法が推奨されています²⁾。

【成人】

セフォタキシム：2.0g・4～6時間毎に静注または点滴静注(12g/日)[保険適用は4g/日]

セフトリアキソン：2.0g・12時間毎に静注または点滴静注(4g/日)

用法及び用量については最新の電子添文をご参照ください。

1) 関連学会よりソリリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDAホームページにも掲載されています。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html> (2024年3月アクセス)

2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014

<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf> (2024年3月アクセス)

3) 厚生労働省ホームページ. 侵襲性髄膜炎菌感染症

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-09-01.html> (2024年3月アクセス)

4) 日本版敗血症診療ガイドライン2020

<https://www.jsicm.org/pdf/jsicm28Suppl.pdf> (2024年3月アクセス)

6 ボイデヤ®の投与にあたって

投与開始にあたって注意すべきこと

- ・ボイデヤ®はC5阻害剤(キュルトミリス®又はソリリス®)で適切な治療を行ってもさらに治療が必要な患者さんへ投与してください。
- ・ボイデヤ®は、キュルトミリス®又はソリリス®と併用します。キュルトミリス®又はソリリス®の投与にあたっては、髄膜炎菌ワクチンが治療開始の2週間以上前にすでに接種されていること、及び前回の接種から5年経過していないことが必要です。ボイデヤ®の投与開始時にはこれらの条件を満たしていることを必ず確認し、必要に応じて髄膜炎菌ワクチンの追加接種を検討してください。髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています^{1,2)}。なお、免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することが推奨されています^{1,2)}。

ボイデヤ®の投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。

- 患者さん及び/又はご家族(又は介護者)に対し、髄膜炎菌感染症のリスクについて十分に説明してください。
 - ▶ 患者さんにボイデヤ®での治療を開始する前に、髄膜炎菌ワクチンがすでに接種されていること、また、5年ごとを目安に再接種が必要な理由を説明してください。
 - ▶ 重篤な感染症の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
 - ▶ 患者さん及び/又はご家族(又は介護者)が、「ボイデヤ®+キュルトミリス®」又は「ボイデヤ®+ソリリス®」の「患者安全性カード」を常に携帯し、医療従事者に提示するよう改めて指導してください。また、ボイデヤ®を含む治療後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、ボイデヤ®の中止はキュルトミリス®又はソリリス®併用下で行い、キュルトミリス®又はソリリス®の投与終了後も、キュルトミリス®中止後は最低8ヵ月間、ソリリス®中止後は最低3ヵ月間、患者安全性カードを携帯するよう指導してください。
- 患者さんが、提供した情報を**確実に理解していることを確認してください**。患者さん及び/又はご家族(又は介護者)への説明は、投与開始前だけではなく、ボイデヤ®及びキュルトミリス®又はソリリス®による**治療期間中は継続的に実施してください**。
- 「同意説明文書」を十分に説明していただき、本文書に従って確認をした後、ボイデヤ®による治療を受けることに患者さんが同意する場合、本文書に署名してもらってください。
- 髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W及びY型に対するワクチン(メンクアッドフィ®筋注)が承認されています。欧米ではB型に対するワクチン(Trumenba®、Bexsero®)*1も承認されています。なお、厚生労働省検疫所(FORTH)のWEBサイト*2にてB型ワクチン接種可能施設をご確認いただけます(保険適用外)。
- 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています^{1,2)}。
- 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています^{1,2)}。
- ボイデヤ®による治療を行っている医師は、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けてください。また、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮してください。

*1 2024年3月現在：本邦未承認

*2 <https://www.forth.go.jp/moreinfo/vaccination.html> (2024年3月アクセス)

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2024年3月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization : Best Practices Guidance, Altered Immunocompetence, p.123-148.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2024年3月アクセス)

髄膜炎菌感染症について

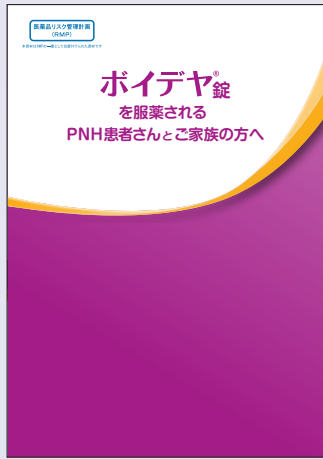
患者さんへのボイデヤ®投与開始前の説明のため、ボイデヤ®治療に関する重要な情報を記載した、患者さんへの配布用のスターターキットをお渡します。

スターターキットには以下が含まれます。

スターターキット

● 冊子：「ボイデヤ®錠を服薬されるPNH患者さんご家族の方へ」

患者さんにボイデヤ®の副作用、安全性上の注意事項を提供します。ボイデヤ®の副作用及び安全性に関する情報を患者さんに伝えて理解いただいでください。



● 患者安全性カード

ボイデヤ®/ユルトミス®患者安全性カード [SMP]

+ このカードには、ボイデヤ®をユルトミス®に併用して治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。

ボイデヤ®とユルトミス®の治療により、患者様に自然に備わっている感染症に対する脆弱性が低下することがあります。また、髄膜炎菌に対するワクチン接種していないと髄膜炎菌感染症を発症する場合があります。特に、髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死に至ることがあります。緊急の治療が必要です。

- 以下の症状のいずれかが現れた場合、直ちに担当医師に連絡してください。
- 担当医師と連絡が取れない場合にはすぐに救急車を呼び、このカードを救急隊員へのスタッフに提示してください。

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>
初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別がつかない場合があるため注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱（混乱して考えがまとまらぬ、物事を理解できない）
- つらしのこぼり（目の後ろが暗黒しあごを触れられない）
- 発疹、出血性皮疹（赤や紫色の斑点状の発疹）
- 光に対する過敏な感覚（光が異様にキラキラ輝いて見える。実際にまぶしく感じる等）
- 手足の痛み

注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、直ちに医療機関を受診し、このカードを提示してください。

担当医師と連絡が取れない場合、すぐに救急車を呼び、このカードを救急隊員へのスタッフに提示してください。

治療を中止した場合でも、髄膜炎菌感染症が発現することがありますので、ユルトミス®投与終了後も適切な期間このカードを携帯してください。

アレクシオンファーマ合同会社
V/U-103-2402-01

ボイデヤ®/ソリリス®患者安全性カード [SMP]

+ このカードには、ボイデヤ®をソリリス®に併用して治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。

ボイデヤ®とソリリス®の治療により、患者様に自然に備わっている感染症に対する脆弱性が低下することがあります。また、髄膜炎菌に対するワクチン接種していないと髄膜炎菌感染症を発症する場合があります。特に、髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死に至ることがあります。緊急の治療が必要です。

- 以下の症状のいずれかが現れた場合、直ちに担当医師に連絡してください。
- 担当医師と連絡が取れない場合にはすぐに救急車を呼び、このカードを救急隊員へのスタッフに提示してください。

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>
初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別がつかない場合があるため注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱（混乱して考えがまとまらぬ、物事を理解できない）
- つらしのこぼり（目の後ろが暗黒しあごを触れられない）
- 発疹、出血性皮疹（赤や紫色の斑点状の発疹）
- 光に対する過敏な感覚（光が異様にキラキラ輝いて見える。実際にまぶしく感じる等）
- 手足の痛み

注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、直ちに医療機関を受診し、このカードを提示してください。

担当医師と連絡が取れない場合、すぐに救急車を呼び、このカードを救急隊員へのスタッフに提示してください。

治療を中止した場合でも、髄膜炎菌感染症が発現することがありますので、ソリリス®最終投与から3カ月間、このカードを携帯してください。

アレクシオンファーマ合同会社
V/S-103-2402-01

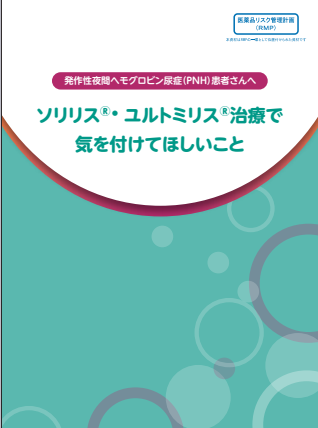
カードを携帯している人がボイデヤ®による治療を受けていることを伝えます。また、担当医師の氏名、電話番号も記載されています。

患者さんやご家族（又は介護者）はこのカードを常に携帯する必要があります。

※ユルトミス®又はソリリス®の患者安全性カードを回収し、本カードをお渡しください。

その他の資料として、以下も提供しています。

- 冊子：「ソリス®・ユルトミス®治療で気を付けてほしいこと(PNH患者さんへ)」患者さんにユルトミス®・ソリス®の副作用、安全性上の注意事項を提供します。



ソリス®・ユルトミス®治療で特に注意が必要な副作用：髄膜炎菌感染症

● 重大な副作用に「**髄膜炎菌感染症**」があります。

重要な安全性情報

ソリス®・ユルトミス®は免疫系の一部を抑制するため、重大な感染症、特に髄膜炎菌への感染リスクが増加します。これらは、重大な副作用で、重度の髄膜炎菌感染症である髄膜炎菌の発症の原因となる可能性があります。実際に、ソリス®(毎日)が髄膜炎菌感染症を原因とし、発症後2週間(24時間以内)で急速に症状が悪化して死亡に至った症例が報告されています。

これらの感染症により発症または生命を脅かす可能性、あるいは重大な身体障害が生じる可能性がありますので、感染症に対しては早急に適切な治療を受ける必要があります。

これらの感染症のリスクを減らすための注意事項と、感染症が疑われる場合にすべきこと(以下を参照)を理解しておくことが重要です。

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>

初期症状は、以下のような一時的な発熱やインフルエンザ様の症状と区別がつかない場合があるため注意が必要です。

- 発熱 ● 頭痛 ● 吐き気、嘔吐
- 両側の痛み
- その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。
- 顔に紅い発疹(赤い発疹が現れ、物事を理解できない)
- 嘔吐、吐瀉(赤い発疹が現れ、物事を理解できない)
- 発熱、吐瀉(赤い発疹が現れ、物事を理解できない)
- 光に対する過敏性(光が目に当たると痛みを感じる、異常にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

● 髄膜炎菌感染症と新型コロナウイルス感染症の初期症状は、共に発熱であるなど、両者を区別するのは非常に困難です。6ページに記載の「注意が必要な症状」のいずれかが認められた場合は、直ちに担当医師または緊急時受診可能医療機関に連絡してください。

● 発症後または緊急時受診可能医療機関に連絡がとれない場合、すぐに救急車を呼び、患者安全性カードを救急救命室のスタッフに提示してください。

髄膜炎菌感染症のリスクをできるだけ低下させるために、髄膜炎菌ワクチンの接種が必要です。

- 髄膜炎菌ワクチン接種は公的医療保険でカバーされています。
- ソリス®・ユルトミス®の投与を開始する2週間前までに、**髄膜炎菌ワクチンの接種を済ませておく必要があります。**
- 発症時期等を授与されている患者さんには髄膜炎菌ワクチンの第1期2回目接種が推奨されています。なお、ワクチン接種しても髄膜炎菌感染症を完全に予防できるわけではありません。

患者安全性カードを常に携帯してください。

ソリス®・ユルトミス®を処方される患者さんには、患者安全性カードをお渡しします。可能であれば、ご家族や介護者の方にお渡しください。

- ✓ このカードに正しい情報を提供することで、発症時の症状が把握されやすくなりますので、常にこのカードを携帯し、カードに記載された症状がないかを確認してください。
- ✓ カードに記載されたいずれかの症状がある場合、カード提示に気づいてください。
- ✓ 発症時を知らせられた際は、医療関係者に必ず提示してください。

● 効能又は効果、用法及び用量について

効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 補体(C5)阻害剤による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合に、補体(C5)阻害剤と併用して投与すること。
- 5.2 本剤は、補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害すると考えられるため、髄膜炎菌感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにワクチンを接種すること。[1.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1参照]

ポイデヤ®電子添文2024年4月改訂(第2版)

【解説】

- 5.1 国際共同第Ⅲ相試験(ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験))では、ユルトミリス®又はソリリス®による治療中のPNH患者に対し、主要評価項目である投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量において、ポイデヤ®群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。したがって、ポイデヤ®による治療は、C5阻害剤による適切な治療が行われているにもかかわらず、十分な効果が得られないPNH患者に対して行われるべきであることから設定しました。
- 5.2 ポイデヤ®は、補体D因子の機能を選択的に阻害し、その結果として補体第二経路の活性化を阻害します。したがって、ポイデヤ®は、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害することから、髄膜炎菌感染症を発症しやすくなる可能性は否定できず、その重要な潜在的リスクとして髄膜炎菌感染症が挙げられます。このことを考慮し設定しました。

用法及び用量

通常、成人には、補体(C5)阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回150mgを1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回200mgまで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 ラブリズマブ(遺伝子組換え)及びエクリスマブ(遺伝子組換え)以外の補体(C5)阻害剤と併用したときの有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 7.2 本剤を漸減せずに中止した場合に肝機能障害があらわれるおそれがあるため、本剤の投与を中止する場合は、最低6日間かけて漸減すること。漸減する際は、1回100mgを1日3回3日間、その後1回50mgを1日3回3日間投与してから投与を中止すること。なお、本剤の漸減・中止は、原則、補体(C5)阻害剤の併用投与下で行うこと。
- 7.3 本剤の漸減及び中止により重篤な溶血があらわれるおそれがあるため、漸減期間中は溶血及びそれに付随する症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

ボイデヤ®電子添文2024年4月改訂(第2版)

【解説】

- 7.1 国際共同第Ⅲ相試験(ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験))では、キュルトミリス®又はソリリス®を投与しても十分な効果が得られないPNH患者に対して、ボイデヤ®は効果を示したことから、ボイデヤ®による治療は、キュルトミリス®又はソリリス®投与下で行われるべきです。また、キュルトミリス®及びソリリス®以外のC5阻害剤と併用したときのボイデヤ®の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されておらず、キュルトミリス®及びソリリス®以外のC5阻害剤と併用したときのボイデヤ®のベネフィット・リスクは予測できないため設定しました。
- 7.2 国際共同第Ⅲ相試験(ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験))では、用量漸減を実施せずにボイデヤ®を中止した被験者で肝機能検査値の上昇がみられた海外第Ⅰ相試験(ACH471-002試験)の結果に基づき、ボイデヤ®の投与中止時には6日間かけてボイデヤ®の用量を漸減(1回100mgを1日3回3日間、その後1回50mgを1日3回3日間投与)することとし、良好な安全性が認められました。また上述のとおり、ボイデヤ®による治療はキュルトミリス®又はソリリス®投与下で行われるべきであるため設定しました。
- 7.3 ボイデヤ®の漸減及び中止によって溶血が発現する可能性が否定できないため設定しました。

● 投与対象患者について

投与禁忌の患者

<input type="checkbox"/>	髄膜炎菌感染症に罹患している患者	禁忌に該当します。
<input type="checkbox"/>	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	

投与を留意すべき患者

<input type="checkbox"/>	髄膜炎菌感染症の既往のある患者	ボイデヤ®により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性があります。
<input type="checkbox"/>	感染症の患者又は感染症が疑われる患者	重篤な感染症に罹患しやすくなる可能性があります。
<input type="checkbox"/>	重度の腎機能障害 (eGFRが30mL/min/1.73m ² 未満)のある患者	ダニコパンの血中濃度が上昇するおそれがあります。
<input type="checkbox"/>	重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C)のある患者	重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していません。
<input type="checkbox"/>	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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してください。
<input type="checkbox"/>	授乳中の女性	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。動物実験(ウサギ)で乳汁中に移行することが報告されています。
<input type="checkbox"/>	小児等	小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していません。

重要な基本的注意

8.1 肝機能検査値異常 (ALT増加等) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を実施すること。

ボイデヤ®電子添文2024年4月改訂(第2版)

相互作用

本剤はP糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gpの基質薬剤 ジゴキシシン タクロリムス フェキソフェナジン等 [16.7.2、16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

ボイデヤ®電子添文2024年4月改訂(第2版)

過量投与

13.1 症状

肝機能検査値上昇がみられる可能性がある。本剤500mg及び800mg1日2回反復投与した外国の健康成人2例において、本剤を漸減せず投与中止した後に一過性のALT上昇がみられた。

ボイデヤ®電子添文2024年4月改訂(第2版)

● ボイデヤ[®]の安全性について

髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)

「髄膜炎菌感染症について」の項(p.5~11)を参照してください。

髄膜炎菌感染症以外の感染症

【発現機序】

ボイデヤ[®]の国際共同第Ⅲ相試験〔ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)〕及びボイデヤ[®]の臨床開発プログラムにおいて、他の莢膜形成細菌(肺炎球菌及びインフルエンザ菌)感染症に関連する事象は報告されていません。C5又はD因子阻害剤によって阻害されない近位補体成分は、ほとんどのナイセリア属以外の感染症(ストレプトコッカス属やヘモフィルス属など)を排除することができるため、ナイセリア属によるもの以外の重篤な感染症の発現率に対する終末補体阻害の影響は小さい^{1,2)}と考えられます。

しかし、C5阻害剤のキュルトミス[®]又はソリス[®]等と同様に、注意喚起が必要です。そのため、患者さんに予防法について指導ください。

肝機能障害

【発現状況】

国際共同第Ⅲ相試験〔ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)〕で、肝機能障害関連事象*の副作用として肝機能異常が3.6%(3/84例)、ALT上昇が2.4%(2/84例)、肝酵素上昇が1.2%(1/84例)報告されています。PNH患者を対象に実施したすべての臨床試験において、Hy's Lawに該当する症例は確認されておらず、薬剤誘発性肝障害又は肝酵素上昇によるその他の重要な望ましくない臨床的な転帰は認められていません。

しかしながら、健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験(ACH471-002試験)の臨床検査値の評価において、ボイデヤ[®]500mg 1日2回、800mg 1日2回が投与された2例で投与中止後にALT値及びAST値の上昇が認められ、肝機能に關係する副作用が一定の割合で認められているため、患者さんにその症状や検査の必要性について説明ください。

ボイデヤ[®]投与中止による重篤な溶血

「用法及び用量」の項(p.13)を参照してください。

* MedDRA基本語(PT)で以下に該当する事象：肝酵素上昇、ALT増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇 (ver. 25.1)

1) El Sissy C, et al. Front Immunol. 2019; 10: 1936.

2) Ram S, et al. Clin Microbiol Rev. 2010; 23(4): 740-780.

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症(頻度不明)

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)の観察を十分に行うこと。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。[1.1、5.2参照]

11.1.2 重篤な感染症(頻度不明)

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経系障害	-	頭痛
臨床検査	肝酵素上昇(ALT増加、トランスアミナーゼ上昇等)	-

● 臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験 ALPHA試験 (ALXN2040-PNH-301試験): ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されており血管外溶血が認められるPNH患者を 対象とした国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験: 検証的試験^{1,2)}

- 社内資料: ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されており血管外溶血が認められるPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN2040-PNH-301) (承認時評価資料)
- Lee JW, et al. Lancet Haematol. 2023; 10: e955-965. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料、研究助成費等を受領している者が含まれる。]

試験概要

目的

【主要目的】

C5阻害薬に追加投与したときの投与12週時点でのボイデヤ[®]の有効性を、プラセボと比較検討する。

【主な副次目的】

- C5阻害薬に追加投与したときの投与12週時点でのボイデヤ[®]の有効性を、輸血なしでのHb濃度の変化量を指標としてプラセボと比較検討する。
- C5阻害薬に追加投与したときの投与12週時点でのボイデヤ[®]の有効性を、輸血回避を指標としてプラセボと比較評価する。
- C5阻害薬に追加投与したときの投与12週時点でのボイデヤ[®]の有効性を、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) スコアを指標としてプラセボと比較検討する。
- C5阻害薬に追加投与したときのボイデヤ[®]の有効性を、網状赤血球数を指標としてプラセボと比較検討する。

対象

ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されており血管外溶血が認められるPNH患者: 目標登録例数84例

主な選択基準

- 18歳以上
- PNHと診断されている
- 網状赤血球絶対数が $120 \times 10^9/L$ 以上、かつHb値が9.5g/dL以下
- 6ヵ月以上前から、C5阻害薬(ラブリズマブ又はエクリズマブ)が承認用量以上で投与され、用量や投与間隔を変更していない
- 血小板数が30,000/ μL 以上で、血小板輸血を必要としない
- 好中球絶対数が500/ μL 以上
- 過去3年以内又は治験薬投与開始時点で髄膜炎菌ワクチンを接種している等

主な除外基準

- 補体欠損症を有する、又はその疑いがある
- ALTがULNの2倍超(血清フェリチン値500ng/mL以上の場合はULNの3倍超)
- 直接ビリルビン値がULNの2倍超
- eGFRが30mL/min/1.73m²未満、又は透析中である等

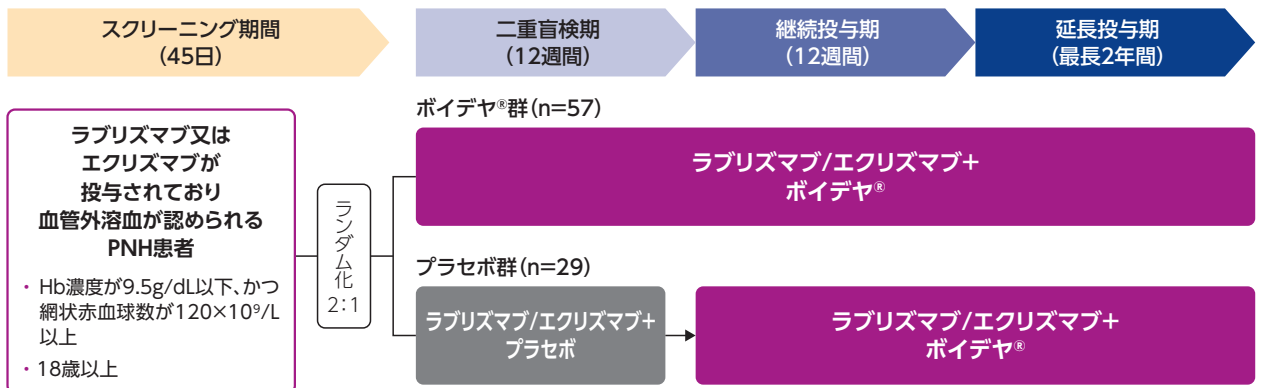
臨床成績

方法

二重盲検期(12週間)、継続投与期(12週間)、延長投与期(最長2年間)で構成した。いずれの期間でもすべての患者に対し、ラプリズマブ又はエクリズマブは継続して投与した。

- 二重盲検期(12週間): ボイデヤ[®]を1日3回投与する群(以下、ボイデヤ[®]群)又はプラセボを投与する群(以下、プラセボ群)に2:1の比で患者をランダムに割り付け、治験薬を12週間投与する。
- 継続投与期(12週間): 投与12週時点以降は、プラセボ群の患者はボイデヤ[®]に切り替え、ボイデヤ[®]群の患者はボイデヤ[®]が継続して投与される。
- 延長投与期(最長2年間): 投与24週時点以降は、すべての患者は延長投与期に移行し、投与24週時点と同じ用量でボイデヤ[®]を最長2年間投与できる。延長投与期が1年経過した後は、ボイデヤ[®]の投与を中断せずに長期投与試験(ALXN2040-PNH-303試験)へ移行可とした。

試験デザイン



層別因子: 輸血歴、Hb濃度、人種(日本人)

安全性解析対象集団(Interim Safety Analysis Set): 治験薬が投与された86例(日本人12例)
有効性解析対象集団(Interim Efficacy Analysis Set): 二重盲検期を終了(完了又は中止)した目標登録患者84例の約75%にあたる63例(日本人7例)

ボイデヤ[®]の開始用量は150mg 1日3回とし、投与6、12、18週時点、延長投与期の任意の時点で、200mg 1日3回まで増量可とした*。

* 二重盲検期の開始用量は3例で100mg 1日3回(治験実施計画書の改訂第4版発行時点で全症例150mg 1日3回に変更)、54例で150mg 1日3回であり、このうち14例が200mg 1日3回まで増量した。

200mg 1日3回への増量は、以下の場合に許容した。

- 投与4週時点のHb濃度がベースラインから2g/dL以上増加していない場合、又は過去4週間に輸血を受けている場合、投与6週時点で増量可とした。
- 投与10週時点又は投与16週時点のいずれかの時点のHb濃度が、ベースライン時から性別での基準範囲の中間値までに回復していない場合、もしくは過去4週間に輸血を受けていた場合、投与12週時点又は投与18週時点で増量可とした。
- 200mg 1日3回が投与されておらず、同じ用量が4週間以上投与されていた場合、投与24週時点で増量可とした。

主要評価項目

- 投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量(検証的な解析項目)

主な副次評価項目

- 投与12週時点のHb濃度が輸血なしで2g/dL以上増加した患者の割合
- 投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合
- 投与12週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量
- 投与12週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量

解析計画

- 注目すべき副作用として、髄膜炎菌感染症と肝酵素上昇について、複数の基本語を統合した上で発現状況を収集した。

患者背景

<全症例> (Interim Efficacy Analysis Set)

	ボイデヤ®群 (n=42)	プラセボ群 (n=21)	合計 (n=63)
同意取得時の年齢、平均値 (SD)、歳	55.0 (15.64)	53.1 (14.27)	54.3 (15.11)
性別、n (%)			
男性	19 (45.2)	7 (33.3)	26 (41.3)
女性	23 (54.8)	14 (66.7)	37 (58.7)
BMI、平均値 (SD)、kg/m ²	26.737 (5.3766)	24.769 (4.8660)	26.081 (5.2563)
人種、n (%)			
日本人以外	37 (88.1)	19 (90.5)	56 (88.9)
日本人	5 (11.9)	2 (9.5)	7 (11.1)
最初に投与したC5阻害薬の投与開始から 治験薬投与開始までの期間、平均値 (SD)、年	5.53 (3.894)	6.66 (4.620)	5.90 (4.147)
現在投与中のC5阻害薬、n (%)			
ラブリズマブ	27 (64.3)	10 (47.6)	37 (58.7)
エクリスマブ	15 (35.7)	11 (52.4)	26 (41.3)
ベースライン時のHb濃度、平均値 (SD)、g/dL	7.66 (0.939)	7.74 (1.035)	7.69 (0.964)
ベースライン時のFACIT-Fatigueスコア、 平均値 (SD)	33.46 (11.089)	33.86 (10.781)	33.59 (10.902)
ベースライン時の網状赤血球絶対数 平均値 (SD)、10 ⁹ /L	(n=42) 236.37 (91.381)	(n=20) 240.64 (120.279)	(n=62) 237.75 (100.612)
PNH赤血球クローンサイズ (II+III型) 平均値 (SD)、%	(n=14) 51.621 (25.3790)	(n=9) 65.511 (29.5996)	(n=23) 57.057 (27.3356)
PNH赤血球クローンサイズ (III型) 平均値 (SD)、%	(n=24) 47.546 (22.1639)	(n=10) 51.680 (29.0473)	(n=34) 48.762 (24.0030)
ベースライン時のLDH値 平均値 (SD)、U/L	(n=42) 298.73 (105.707)	(n=20) 278.25 (68.404)	(n=62) 292.12 (95.189)
スクリーニング前6ヵ月間に赤血球成分輸血を 受けた患者数、n (%)	42 (100)	21 (100)	63 (100)

SD: 標準偏差

<日本人> (Interim Efficacy Analysis Set)

	ボイデヤ®群 (n=5)	プラセボ群 (n=2)	合計 (n=7)
同意取得時の年齢、平均値 (SD)、歳	45.2 (16.30)	71.0 (4.24)	52.6 (18.40)
性別、n (%)			
男性	3 (60.0)	1 (50.0)	4 (57.1)
女性	2 (40.0)	1 (50.0)	3 (42.9)
BMI、平均値 (SD)、kg/m ²	25.185 (3.1635)	19.281 (1.2822)	23.498 (3.9047)

SD: 標準偏差

6. 用法及び用量

通常、成人には、補体 (C5) 阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回150mgを1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回200mgまで増量することができる。

臨床成績

二重盲検期の安全性

<全集団>

副作用発現率は、ボイデヤ[®]群で21.1% (12/57例)、プラセボ群で27.6% (8/29例)でした。各群で2例以上に認められた副作用は、ボイデヤ[®]群で悪心7.0% (4/57例)、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛が各3.5% (2/57例)、プラセボ群で悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各6.9% (2/29例)でした。

重篤な副作用は、ボイデヤ[®]群で1例(血中ビリルビン増加及び膵炎を発現した1例)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。

投与中止に至った副作用は、ボイデヤ[®]群で3例(肝酵素上昇1例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した1例、血中ビリルビン増加及び膵炎を発現した1例)、プラセボ群で1例(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)に認められました。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき副作用である髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、ボイデヤ[®]群で5例(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した2例、肝機能異常、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加が各1例)、プラセボ群で2例(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例)に認められました。

● 各群で2例以上に認められた副作用発現例数(二重盲検期、Interim Safety Analysis Set)

	ボイデヤ [®] 群(n=57)	プラセボ群(n=29)
全副作用の発現例数(%)	12(21.1)	8(27.6)
悪心	4(7.0)	2(6.9)
発熱	2(3.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(3.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(3.5)	2(6.9)
頭痛	2(3.5)	0

発現例数(%)
MedDRA/J version 25.1
(データカットオフ: 2023年3月31日)

<日本人>

日本人集団における副作用発現率は、ボイデヤ[®]群で25.0% (2/8例)、プラセボ群(4例)では認められませんでした。副作用の内訳は、ボイデヤ[®]群で肝機能異常、高血圧が各12.5% (1/8例)でした。

重篤な副作用は認められませんでした。

投与中止に至った副作用は認められませんでした。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、ボイデヤ[®]群で肝機能異常が1例に認められ、プラセボ群では認められませんでした。

継続投与期(投与12週時点以降、投与24週時点まで)の安全性

<全集団>

副作用発現率は、ボイデヤ®→ボイデヤ®群で5.5%(3/55例)、プラセボ→ボイデヤ®群で25.9%(7/27例)でした。副作用の内訳は、ボイデヤ®→ボイデヤ®群で発熱、気道感染、抗核抗体陽性が各1.8%(1/55例)、プラセボ→ボイデヤ®群で好中球減少症、血小板減少症、霰粒腫、下痢、悪心、鼓腸、疲労、肝機能異常、せつ、体重増加、頭痛、錯感覚、血尿、そう痒症、紅斑が各3.7%(1/27例)でした。

重篤な副作用は、ボイデヤ®→ボイデヤ®群で認められず、プラセボ→ボイデヤ®群で1例(頭痛)に認められました。投与中止に至った副作用は認められませんでした。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、プラセボ→ボイデヤ®群で1例(肝機能異常1例)に認められました。

● 全集団の副作用発現例数(継続投与期、Interim Safety Analysis Set)

	ボイデヤ®→ボイデヤ®群 (n=55)	プラセボ→ボイデヤ®群 (n=27)	合計 (n=82)
全副作用の発現例数(%)	3(5.5)	7(25.9)	10(12.2)
好中球減少症	0	1(3.7)	1(1.2)
血小板減少症	0	1(3.7)	1(1.2)
霰粒腫	0	1(3.7)	1(1.2)
下痢	0	1(3.7)	1(1.2)
悪心	0	1(3.7)	1(1.2)
鼓腸	0	1(3.7)	1(1.2)
発熱	1(1.8)	0	1(1.2)
疲労	0	1(3.7)	1(1.2)
肝機能異常	0	1(3.7)	1(1.2)
せつ	0	1(3.7)	1(1.2)
気道感染	1(1.8)	0	1(1.2)
抗核抗体陽性	1(1.8)	0	1(1.2)
体重増加	0	1(3.7)	1(1.2)
頭痛	0	1(3.7)	1(1.2)
錯感覚	0	1(3.7)	1(1.2)
血尿	0	1(3.7)	1(1.2)
そう痒症	0	1(3.7)	1(1.2)
紅斑	0	1(3.7)	1(1.2)

発現例数(%)

MedDRA/J version 25.1(データカットオフ:2023年3月31日)

<日本人>

日本人集団における副作用発現率は、プラセボ→ボイデヤ®群で25.0%(1/4例)であり、ボイデヤ®→ボイデヤ®群(7例)では認められませんでした。副作用の内訳は、プラセボ→ボイデヤ®群で肝機能異常25.0%(1/4例)でした。

重篤な副作用は認められませんでした。

投与中止に至った副作用は認められませんでした。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、プラセボ→ボイデヤ®群で1例(肝機能異常)に認められました。

臨床成績

延長投与期[データカットオフ時点(2023年3月31日)まで]の安全性[※]

※：ポイデヤ[®]が投与された患者において、データカットオフ時点までに認められた副作用(二重盲検期のポイデヤ[®]群及び継続投与期、延長投与期で認められた副作用)を集計

<全集団>

副作用発現率は、全集団で25.0%(21/84例)でした。全集団で2例以上に認められた副作用は、悪心6.0%(5/84例)、頭痛、肝機能異常、発熱が各3.6%(3/84例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、血小板減少症が各2.4%(2/84例)でした。

重篤な副作用は2例(血中ビリルビン増加及び膵炎を発現した1例、頭痛1例)に認められました。

投与中止に至った副作用は4例(肝酵素上昇1例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した1例、血中ビリルビン増加及び膵炎を発現した1例、肝機能異常1例)に認められました。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は7例(肝機能異常3例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した2例、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加各1例)に認められました。

● 全集団で2例以上に認められた副作用発現例数[データカットオフ時点(2023年3月31日)まで、Interim Safety Analysis Set]

	n=84
全副作用の発現例数(%)	21(25.0)
悪心	5(6.0)
頭痛	3(3.6)
肝機能異常	3(3.6)
発熱	3(3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.4)
下痢	2(2.4)
血小板減少症	2(2.4)

発現例数(%)
MedDRA/J version 25.1
(データカットオフ：2023年3月31日)

● 期間別の副作用発現例数[全集団において全期間で2例以上に認められた副作用、データカットオフ時点(2023年3月31日)まで、Interim Safety Analysis Set]

	0~12週 (n=84)	12週超~24週 (n=81)	24週超~36週 (n=79)	36週超~52週 (n=69)	52週超 (n=51)	合計 (n=84)
悪心	5(6.0)	0	0	0	0	5(6.0)
頭痛	3(3.6)	0	0	0	0	3(3.6)
肝機能異常	2(2.4)	1(1.2)	0	0	0	3(3.6)
発熱	2(2.4)	2(2.5)	0	0	0	3(3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(2.4)	0	0	0	0	2(2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.4)	0	0	0	0	2(2.4)
下痢	2(2.4)	0	0	0	0	2(2.4)
血小板減少症	1(1.2)	0	1(1.3)	0	1(2.0)	2(2.4)

発現例数(%)
MedDRA/J version 25.1
(データカットオフ：2023年3月31日)

<日本人>

日本人集団における副作用発現率は、33.3%(4/12例)でした。副作用の内訳は、肝機能異常25.0%(3/12例)、高血圧8.3%(1/12例)でした。

重篤な副作用は認められませんでした。

投与中止に至った副作用は1例(肝機能異常)に認められました。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は3例(肝機能異常3例)に認められました。

臨床成績

参考：ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)における肝機能検査(血液生化学検査)の実施時期

	スクリーニング	二重盲検期										
	1~45日前	Day1	Wk1	Wk2	Wk3	Wk4	Wk6	Wk7	Wk8	Wk10	Wk12	
肝機能検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

	継続投与期									
	Wk13	Wk14	Wk15	Wk16	Wk18	Wk19	Wk20	Wk22	Wk24/ET	
肝機能検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

	延長投与期 (1年目)*1		延長投与期 (2年目)*1		ボイデヤ® 増量後の 受診時*2	治療 終了時	漸減投与時		フォロー アップ時
	訪問診療*2	診察*3	訪問診療*2	診察*3			Day1-3	Day4-6	
	Wk28、 36、44、 52、60、 68	Wk32、 40、48、 56、64	Wk80、 96、112	Wk88、 104					
肝機能検査	●	●	●	●	●	●			

ET：早期中止、Wk：週

*1：72週及び120週時点の受診期間は±4日とした。すべての患者は延長投与期に移行し、1年間(72週間)の治療を実施した。72週時点で治験終了か2年目の延長投与期を継続するかを選択可能とした。

*2：訪問診療の期間は±7日とした。受診医療機関は、訪問診療から1~3日以内に患者に電話をかけ、検体が採取されたこと、有害事象、重篤な有害事象、併用薬について評価したことを確認した。必要に応じて、電話で有害事象、重篤な有害事象及び併用薬について確認した。訪問診療は、患者と医療機関との合意があれば、医療機関の受診に変更することが可能であった。

*3：受診期間は±4日とした。ボイデヤ®を増量した場合は、増量から72~96時間以内に訪問診療又は受診している医療機関で安全性の評価のため採血を行うべきとした。

● Q&A

Q1

ボイデヤ[®]の治療開始において、これまでの髄膜炎菌ワクチン接種に加えて改めてワクチン接種が必要か？

A1

従前のユルトミリス[®]・ソリリス[®]治療での髄膜炎菌ワクチン接種歴を確認いただき、前回の接種から5年以上経過している場合には、ガイドラインに沿って追加接種を検討ください。適切に接種されていることが確認できれば、ボイデヤ[®]の投与にあたっての改めて二重の接種は不要です。

Q2

ユルトミリス[®]・ソリリス[®]以外のC5阻害剤が入手できる場合、ボイデヤ[®]との併用は可能か？

A2

ボイデヤ[®]の有効性及び安全性はPNHを適応とするユルトミリス[®]又はソリリス[®]との併用で検討されており、他のC5阻害剤での有効性及び安全性は確認しておりません。

Q3

ボイデヤ[®]の「用法及び用量に関する注意」に記載されている、投与中止後の溶血について、詳細情報はるか？

A3

ボイデヤ[®]をユルトミリス[®]又はソリリス[®]と併用した臨床試験では、投与中止時の溶血の副作用は認められておりません。しかし、ボイデヤ[®]を単剤で使用した臨床試験において、関連性が否定された溶血に関する有害事象がボイデヤ[®]中止後に認められています。また、類薬のユルトミリス[®]又はソリリス[®]等の電子添文において、投与中止後の溶血について注意喚起されており、ボイデヤ[®]の電子添文にも記載しています。

Q4

ボイデヤ[®]の投与を中止した場合、「患者安全性カード」はいつまで携帯させるか？

A4

ユルトミリス[®]又はソリリス[®]の投与下でボイデヤ[®]を中止いただくため、継続する薬剤(ユルトミリス[®]又はソリリス[®])に応じた患者安全性カードにて、髄膜炎菌感染症への対応のため携帯を継続ください。なお、ユルトミリス[®]又はソリリス[®]を中止する場合は治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後もユルトミリス[®]は最低8ヵ月間、ソリリス[®]は最低3ヵ月間、患者安全性カードを携帯するよう指導してください。

はじめに

ボイデヤ[®]について

髄膜炎菌感染症について

効能又は効果、用法及び用量について

投与対象患者について

ボイデヤ[®]の安全性について

臨床試験

Q&A

補体D因子阻害剤

薬価基準収載



一般名：ダニコパン

劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	30600AMX00010000
販売開始年月	2024年4月

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

1. 警告

- 1.1 本剤は補体経路を阻害するため、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。
[5.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.1.1 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、抗菌剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 1.1.2 髄膜炎菌ワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 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。
- 1.1.4 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症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ボイデヤ錠50mg
有効成分	1錠中 ダニコパン50mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカムメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	ボイデヤ錠50mg		
剤形	白色円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
大きさ	直径約8mm		
厚さ	約3.8mm		
重量	約209mg		
識別コード	DCN 50		

4. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 補体(C5)阻害剤による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合に、補体(C5)阻害剤と併用して投与すること。
- 5.2 本剤は、補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害すると考えられるため、髄膜炎菌感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにワクチンを接種すること。
[1.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、補体(C5)阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回150mgを1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回200mgまで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 ラプリズマブ(遺伝子組換え)及びエクシズマブ(遺伝子組換え)以外の補体(C5)阻害剤と併用したときの有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 7.2 本剤を漸減せずに中止した場合に肝機能障害があらわれるおそれがあるため、本剤の投与を中止する場合は、最低6日間かけて漸減すること。漸減する際は、1回100mgを1日3回3日間、その後1回50mgを1日3回3日間投与してから投与を中止すること。なお、本剤の漸減・中止は、原則、補体(C5)阻害剤の併用投与下で行うこと。
- 7.3 本剤の漸減及び中止により重篤な溶血があらわれるおそれがあるため、漸減期間中は溶血及びそれに付随する症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能検査値異常(ALT増加等)があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を実施すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者
本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[1.1、5.2参照]
- 9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
特に荚膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[11.1.2参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度の腎機能障害(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ウサギ)で乳汁中に移行することが報告されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gpの基質薬剤 ジゴキシン タクロリムス フェキソフェナジン等 [16.7.2、16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質薬剤 ロスバスタチン アルバスタチン メトトレキサート等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症(頻度不明)

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等適切な処置を行うこと。[1.1、5.2参照]

11.1.2 重篤な感染症(頻度不明)

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の荚膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経系障害	—	頭痛
臨床検査	肝酵素上昇(ALT増加、トランスアミナーゼ上昇等)	—

13. 過量投与

13.1 症状

肝機能検査値上昇がみられる可能性がある。本剤500mg及び800mg1日2回反復投与した外国の健康成人2例において、本剤を漸減せず投与中止した後に一過性のALT上昇がみられた。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

22. 包装

14錠[14錠(PTP)×1]

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2025年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

詳細は電子添文をご参照いただき、改訂にご留意ください。

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN
フリーダイヤル：0120-577-657
受付時間：9：00～17：30(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

Voydeya®、ボイデヤ®はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の登録商標です。

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル:0120-577657

