

市販直後調査

2024年4月～2024年10月

総合製品情報概要

補体D因子阻害剤

薬価基準収載

 **ボイデヤ**[®]
(ダニコパン) **錠50mg**

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

I. 開発の経緯	3
II. 特徴	4
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
IV. 臨床成績	10
1. 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	10
2. 海外第Ⅱ相試験 ACH471-101試験: エクリズマブの投与下で貧血がみられるPNH患者を対象とした多施設共同単群オープンラベル試験(海外データ)	35
V. 薬物動態	42
1. 吸収	42
2. 分布	45
3. 代謝(外国人データ)	46
4. 排泄(外国人データ)	46
5. 薬物相互作用	47
VI. 薬効薬理	48
1. 作用機序	48
2. 非臨床試験	49
3. 臨床薬理試験	51
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	55
1. 安全性薬理試験	55
2. 毒性試験	55
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	59
IX. 製剤学的事項	60
X. 取扱い上の注意	60
XI. 包装	61
XII. 関連情報	61
XIII. 主要文献	62
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	63

I. 開発の経緯

ボイデヤ®(一般名:ダニコパン)は、Achillion社(現Alexion Pharmaceuticals社)が創製した、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」(PNH)を効能又は効果とする新規の経口低分子補体D因子阻害薬です。

PNHは、phosphatidylinositol glycan class A(PIGA)を含む遺伝子に後天的変異をもつ造血幹細胞がクローン性に拡大し、制御不能な終末補体経路の活性化によって生じる造血幹細胞疾患です。PNHは補体介在性の血管内溶血を主徴とする生命に関わる希少疾患で、日本では指定難病に位置付けられています。主な臨床所見は貧血、黄疸、肉眼的ヘモグロビン尿(淡赤色尿～暗褐色尿)などが知られています。

補体C5(C5)阻害薬であるラブリズマブ及びエクリズマブが、PNHに対して適応を取得しています。ラブリズマブ及びエクリズマブは、終末補体活性化経路を持続的に阻害することで血管内溶血を防ぐことができます。ラブリズマブ及びエクリズマブによりPNHの治療は改善し、多くのPNH患者で血管内溶血と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、C5阻害薬ではPNHクローンを減少させることはできないため、C5阻害薬が投与されている一部のPNH患者では、終末補体経路の活性化を阻害することで補体C3(C3)フラグメントがPNH赤血球の膜上に蓄積し、オプソニン化が生じて血管外溶血が顕在化することがあります。このような患者の一部では、血管外溶血によりヘモグロビン(Hb)濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労といった持続的な貧血症状が認められます。しかし、更なる治療の必要性が生じた際に、C5阻害薬によるPNH治療を続けながら併用可能な、血管外溶血に対して有効性を発揮する治療薬はなく、頻回な輸血等の対症療法に頼らざるを得ない状況で、生活の質(QOL)の低下が課題となっていました。したがって、C5阻害薬による治療ベネフィットを維持しつつ、赤血球膜上のC3の蓄積をコントロールして血管外溶血を抑制する治療法の開発は、PNH治療のアンメットメディカルニーズとなっていました。

ボイデヤ®は、補体第二経路の律速段階である補体B因子の開裂を触媒する補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、その結果として補体第二経路の活性化を阻害します。C5阻害薬投与中のPNH患者における血管外溶血の主な原因と考えられるC3フラグメント沈着を抑制するには、より上位の近位補体経路の抑制も必要であると考えられました。ボイデヤ®は補体第二経路の活性化を阻害することによってこのC3フラグメント沈着を阻止することができると考えられ、その結果PNH患者での血管外溶血の発現を抑制することが期待されました。

そこで、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ラブリズマブ又はエクリズマブにボイデヤ®を追加投与したときの有効性、安全性を評価した結果(中間解析)、日本人を含む全体集団でボイデヤ®の良好な有効性及び安全性が示されたことから、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、世界に先駆けて日本で製造販売承認を取得しました。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

II. 特徴

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

- 1 古典経路及びレクチン経路による感染防御作用を維持したまま、補体第二経路を選択的に阻害する、低分子補体D因子阻害薬です。

血管内溶血を抑制するラブリズマブなどのC5阻害薬による治療下で、更なる治療の必要性が認められた際に併用することが可能であり、血管外溶血を抑制することで残存するPNH症状に対して有効性を発揮します。

p.48～50参照

- 2 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（ALPHA試験：ALXN2040-PNH-301試験）において、プラセボ群に対する優越性が検証されました。

投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ポイデヤ[®]群で2.940(0.2107)g/dL、プラセボ群で0.496(0.3128)g/dLでした（ $p < 0.0001$ *、主要評価項目）。

※ 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースラインのHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法

p.10～34参照

- 3 生命予後に影響を及ぼす血管内溶血を抑制するC5阻害薬と併用可能な、唯一の経口PNH治療薬です。

p.3、p.5～9参照

- 4 重大な副作用として、髄膜炎菌感染症、重篤な感染症があらわれることがあります。

主な副作用として、5%以上の副作用は肝酵素上昇、5%未満の副作用は頭痛が報告されています。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

特徴の2の臨床成績には、承認用量よりも低用量が使用された症例が含まれます。

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。

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2024年4月改訂(第2版)の電子添文に基づき作成

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。

(設定理由)

- 1.1、1.2 本剤の作用機序から髄膜炎菌感染症の発症リスクが高まる可能性があり、適切なリスク管理が必要なため設定した。

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

(設定理由)

- 2.1 補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所


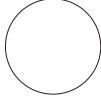
Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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、クロスカル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]

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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

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

特に莢膜形成細菌(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。[1.1.1.2参照]

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。

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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。

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)	-

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。

開発の経緯

特徴

製剤情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績

1. 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)}

1) 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)
2) 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 $30,000/\mu L$ 以上で、血小板輸血を必要としない
- 好中球絶対数が $500/\mu L$ 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

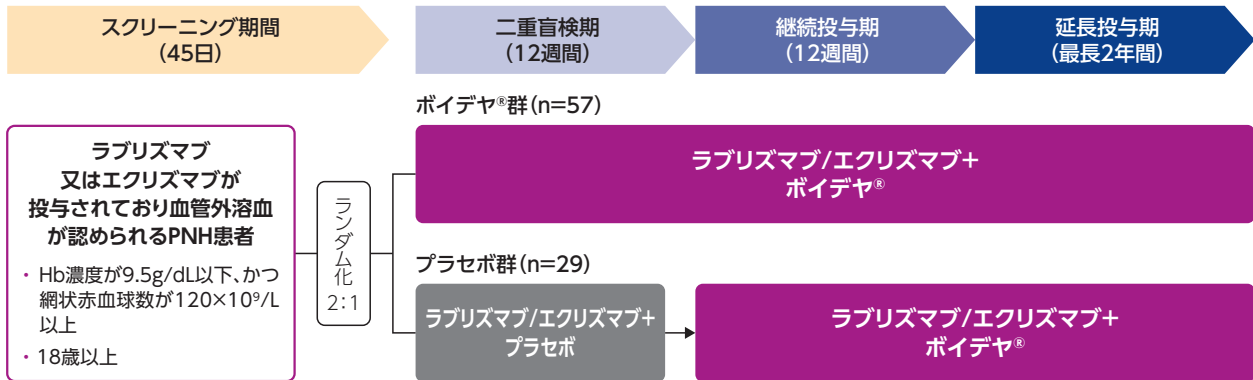
■ 主な除外基準

- 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 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満、又は透析中である等

■ 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、ラブ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)

ボーイデヤ®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

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。

IV. 臨床成績

■ その他の副次評価項目

- ・投与開始から24週間、輸血回避できた患者の割合
- ・投与開始から12週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量
- ・投与24週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量
- ・ボイデヤ[®]を24週間投与した患者のうち、後半12週間にHb濃度の安定化がみられた患者の割合
- ・投与24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12週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量
- ・投与12週時点のPNH赤血球クローンサイズ及びPNH赤血球のC3フラグメント沈着のベースラインからの変化量
- ・投与12週時点の乳酸脱水素酵素 (LDH) 値のベースラインからの変化量
- 等

- ## ■ 探索的評価項目
- ・投与12週時点のEORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化 等

- ## ■ 解析計画
- 有効性の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」及び主な副次評価項目の「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」、その他の副次評価項目の「投与12週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量」、「投与12週時点のPNH赤血球クローンサイズ及びPNH赤血球のC3フラグメント沈着のベースラインからの変化量」、「投与12週時点のLDH値のベースラインからの変化量」、探索的評価項目の「投与12週時点のEORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化」のボイデヤ[®]群とプラセボ群の比較では、混合効果モデルによる反復測定解析法 (MMRM法) を用いて解析した。

主な副次評価項目の「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」及び「投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合」は、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH検定) を用いて解析した。

主要評価項目で統計学的な有意差 (両側有意水準0.05) が認められた場合、4つの主な副次評価項目を階層的に閉手順で検定することとした。

その他の副次評価項目の「投与開始から12週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量」は、ANCOVAモデルを用いて解析した。

目標登録患者数84例の約75% (63例) が二重盲検期 (12週間) を終了 (完了又は中止) した時点で中間解析を行い、有効性による治験の早期中止を評価した。

主要評価項目及び主な副次評価項目に関して、性別、人種、地域、年齢、投与しているC5阻害薬でサブグループ解析を行った。

すべての評価項目について延長投与期も評価を行い、観察時点ごとの推移についても評価を行った。また、変化量に加え実測値についても評価を行った。

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(%)			
ラプリズマブ	27(64.3)	10(47.6)	37(58.7)
エクプリズマブ	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

IV. 臨床成績

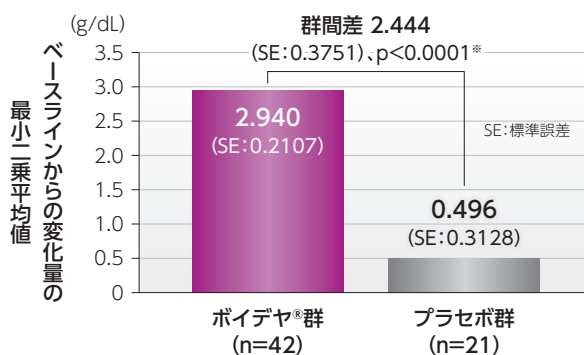
● 二重盲検期 (投与12週時点)

投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量 (主要評価項目、検証的解析結果)

<全症例>

「投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で2.940(0.2107)g/dL、プラセボ群で0.496(0.3128)g/dL、群間差(SE)は2.444(0.3751)g/dLであり、ボイデヤ®群のプラセボ群に対する優越性が検証され($p < 0.0001^*$)、かつボイデヤ®群において臨床的に重要な増加(2g/dL以上の増加)が認められました。

投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量 (Interim Efficacy Analysis Set) (主要評価項目、検証的解析結果)

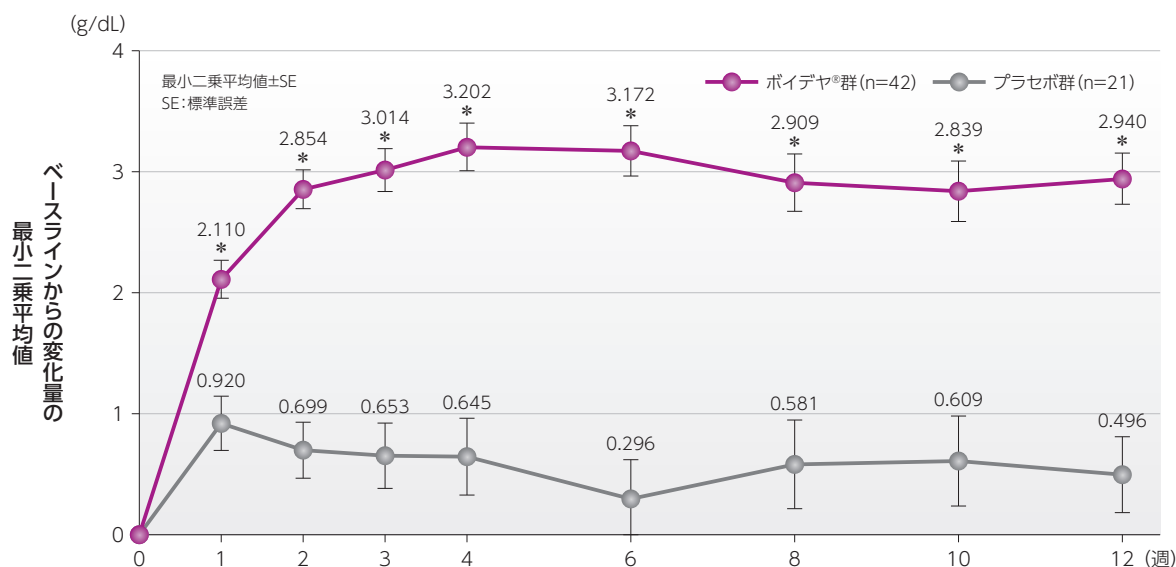


ベースライン値、平均値 (SD)、g/dL	ボイデヤ®群 (n=42)	プラセボ群 (n=21)
	7.66 (0.939)	7.74 (1.035)

SD: 標準偏差

* 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースラインのHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法

投与12週時点までのHb濃度のベースラインからの変化量の推移 (Interim Efficacy Analysis Set)



最小二乗平均値の群間差 (SE)、g/dL	1	2	3	4	6	8	10	12
	1.190 (0.2725)	2.154 (0.2792)	2.361 (0.3203)	2.557 (0.3715)	2.876 (0.3839)	2.328 (0.4361)	2.229 (0.4471)	2.444 (0.3751)

* $p < 0.0001$ (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群、投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースラインのHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、12週時点以外は名目上のp値)

<日本人(サブグループ解析)>

日本人集団での「投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」の平均値(SD)は、ボイデヤ®群で2.58(1.639)g/dL、プラセボ群で-0.30(0.283)g/dLでした。

日本人集団における投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)

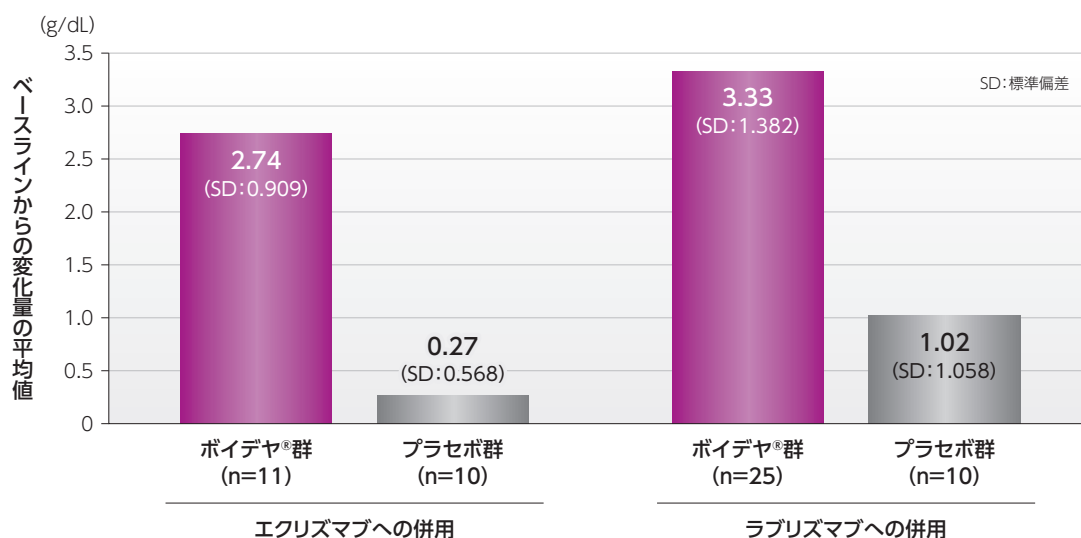
	ボイデヤ®群(n=5)	プラセボ群(n=2)
ベースラインからの変化量、平均値(SD)、g/dL	2.58(1.639)	-0.30(0.283)
ベースライン値、平均値(SD)、g/dL	6.96(1.130)	7.70(0.424)

SD: 標準偏差

<C5阻害薬別(エクリズマブ又はラブリズマブ、サブグループ解析)>

C5阻害薬別にみたエクリズマブへの併用例での「投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」の平均値(SD)は、ボイデヤ®群で2.74(0.909)g/dL、プラセボ群で0.27(0.568)g/dLでした。ラブリズマブへの併用例での「投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」の平均値(SD)は、ボイデヤ®群で3.33(1.382)g/dL、プラセボ群で1.02(1.058)g/dLでした。

C5阻害薬別にみた投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)



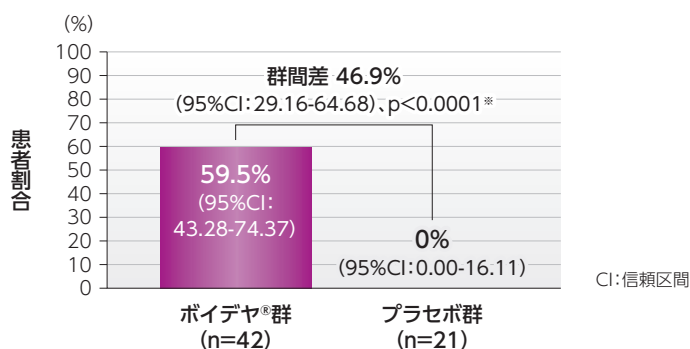
IV. 臨床成績

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 (主な副次評価項目)

<全症例>

「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」は、ボイデヤ®群で59.5% (25/42例)、プラセボ群で0% (0/21例)、群間差 (95%CI)は46.9% (29.16-64.68)であり、ボイデヤ®群はプラセボ群と比較して、有意に高い結果でした ($p < 0.0001^*$)。

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 (Interim Efficacy Analysis Set)



スクリーニング前6か月間に赤血球成分輸血を受けた患者数, n (%)	42 (100)	21 (100)
------------------------------------	----------	----------

* スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴の層別因子で調整したCMH検定

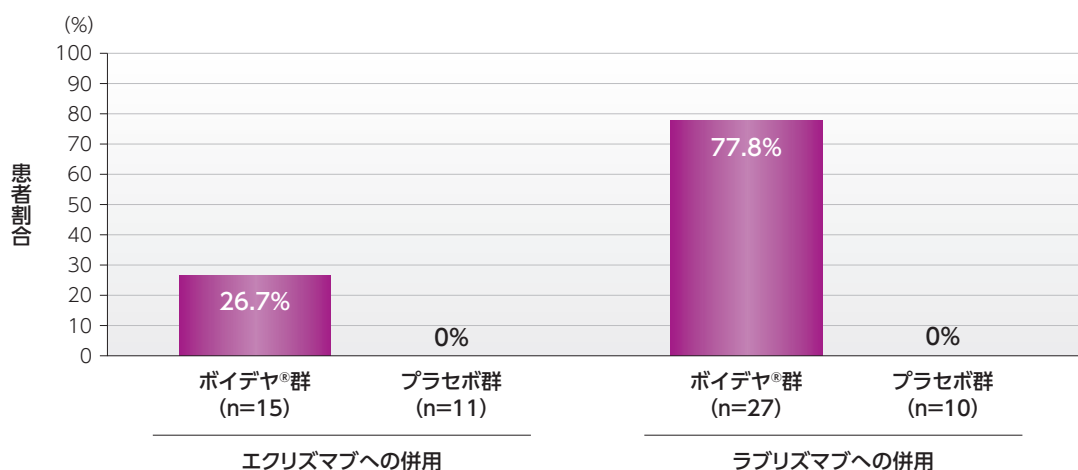
<日本人(サブグループ解析)>

日本人集団での「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」は、ボイデヤ®群で3/5例、プラセボ群で0/2例でした (Interim Efficacy Analysis Set)。

<C5阻害薬別(エクリズマブ又はラブリズマブ、サブグループ解析)>

C5阻害薬別にみたエクリズマブへの併用例での「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」は、ボイデヤ®群で26.7% (4/15例)、プラセボ群で0% (0/11例)でした。ラブリズマブへの併用例での「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」は、ボイデヤ®群で77.8% (21/27例)、プラセボ群で0% (0/10例)でした。

C5阻害薬別にみた投与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 (Interim Efficacy Analysis Set)



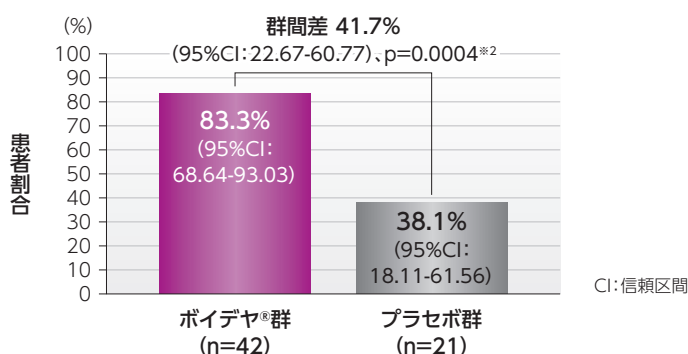
投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合^{※1} (主な副次評価項目)

※1 「治験薬の投与開始から投与12週時点まで、治験実施計画書に規定した輸血を必要としなかった患者の割合」と定義した。なお、投与12週時点までに治験薬の投与を中止した患者は、本評価項目を達成しなかったとみなした。

<全症例>

「投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合」は、ボイデヤ[®]群で83.3% (35/42例)、プラセボ群で38.1% (8/21例)、群間差 (95%CI) は41.7% (22.67-60.77) であり、ボイデヤ[®]群はプラセボ群と比較して、有意に高い結果でした (p=0.0004^{※2})。

投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合 (Interim Efficacy Analysis Set)



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 (%)	ボイデヤ [®] 群 (n=42)	プラセボ群 (n=21)
	42 (100)	21 (100)

※2 スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴の層別因子で調整したCMH検定

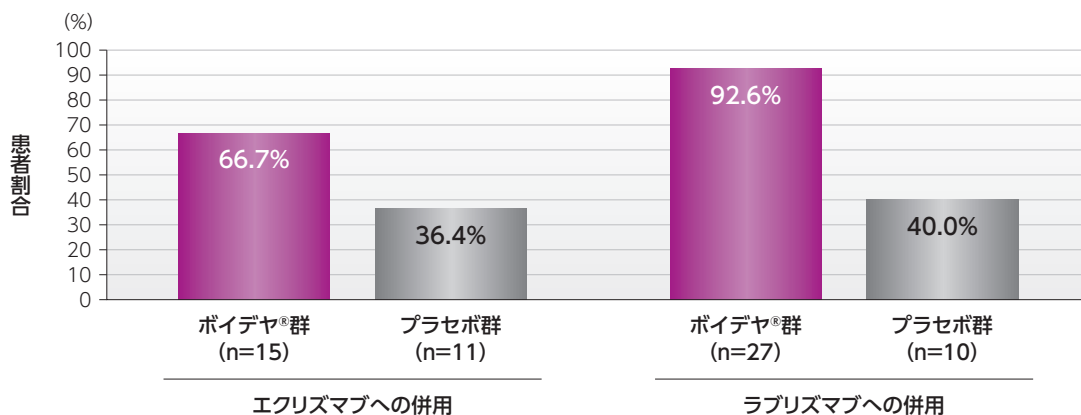
<日本人(サブグループ解析)>

日本人集団での「投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合」は、ボイデヤ[®]群で5/5例、プラセボ群で1/2例でした (Interim Efficacy Analysis Set)。

<C5阻害薬別(エクリズマブ又はラブリズマブ、サブグループ解析)>

C5阻害薬別にみたエクリズマブへの併用例での「投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合」は、ボイデヤ[®]群で66.7% (10/15例)、プラセボ群で36.4% (4/11例) でした。ラブリズマブへの併用例での「投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合」は、ボイデヤ[®]群で92.6% (25/27例)、プラセボ群で40.0% (4/10例) でした。

C5阻害薬別にみた投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合 (Interim Efficacy Analysis Set)



IV. 臨床成績

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 (主な副次評価項目)

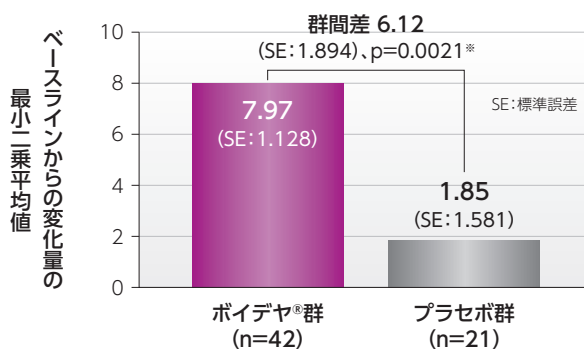
<全症例>

[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]の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で7.97(1.128)、プラセボ群で1.85(1.581)、群間差(SE)は6.12(1.894)であり、ボイデヤ®群はプラセボ群と比較して、有意に高い結果でした(p=0.0021*)。

参考：FACIT-Fatigueスコアとは、患者報告による疲労と疲労が日常の活動や機能に及ぼす影響を評価する尺度であり、スコアは0～52で評価します³⁾。

3) Montan I, et al. *Value Health*. 2018; 21: 1313-1321.

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 (Interim Efficacy Analysis Set) (主な副次評価項目)

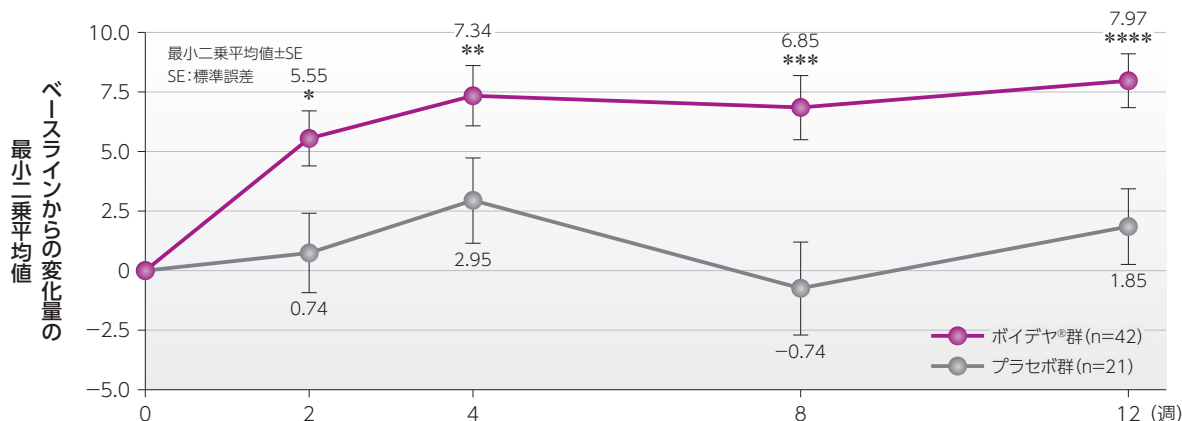


ベースライン値、平均値(SD)	ボイデヤ®群 (n=42)	プラセボ群 (n=21)
	33.46 (11.089)	33.86 (10.781)

SD: 標準偏差

* 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血量を連続変数の共変量としたMMRM法

投与12週時点までのFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の推移 (Interim Efficacy Analysis Set)



最小二乗平均値の群間差 (SE)	2週	4週	8週	12週
	4.81 (1.971)	4.39 (2.144)	7.59 (2.333)	6.12 (1.894)

* p=0.0178, ** p=0.0450, *** p=0.0020, **** p=0.0021 (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群、投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血量を連続変数の共変量としたMMRM法、12週時点以外は名目上のp値)

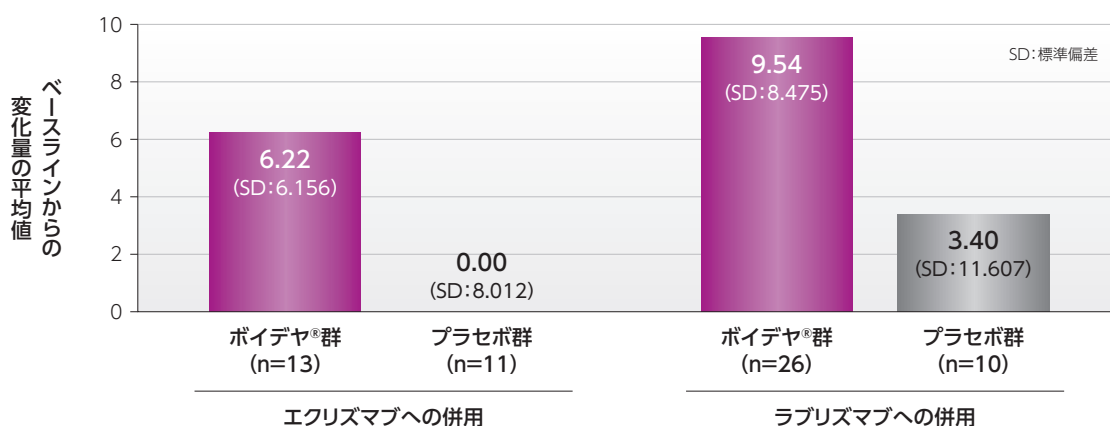
<日本人(サブグループ解析)>

日本人集団での[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]の平均値(SD)は、ボイデヤ®群(n=5)で5.00(5.657)、プラセボ群(n=2)で-8.50(2.121)でした(Interim Efficacy Analysis Set)。

<C5阻害薬別(エクリズマブ又はラブリズマブ、サブグループ解析)>

C5阻害薬別にみたエクリズマブへの併用例での「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」の平均値(SD)は、ボイデヤ[®]群で6.22(6.156)、プラセボ群で0.00(8.012)でした。ラブリズマブへの併用例での「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」の平均値(SD)は、ボイデヤ[®]群で9.54(8.475)、プラセボ群で3.40(11.607)でした。

C5阻害薬別にみた投与12週時点のFACIT-Fatigueのベースラインからの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)

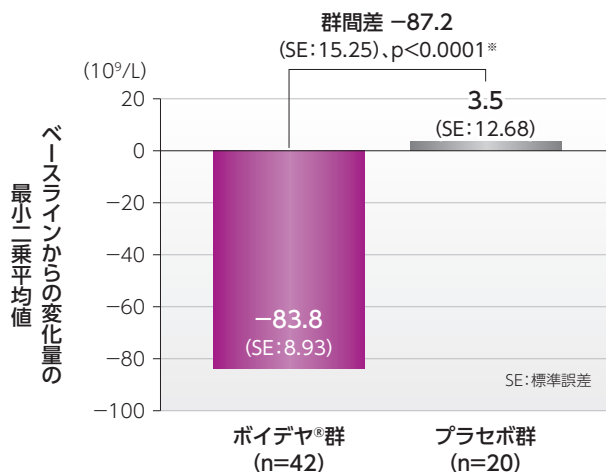


投与12週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量(主な副次評価項目)

<全症例>

「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」の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ[®]群で $-83.8(8.93) \times 10^9/L$ 、プラセボ群で $3.5(12.68) \times 10^9/L$ 、群間差(SE)は $-87.2(15.25) \times 10^9/L$ であり、ボイデヤ[®]群はプラセボ群と比較して、有意に低い結果でした($p < 0.0001^*$)。

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(Interim Efficacy Analysis Set)(主な副次評価項目)



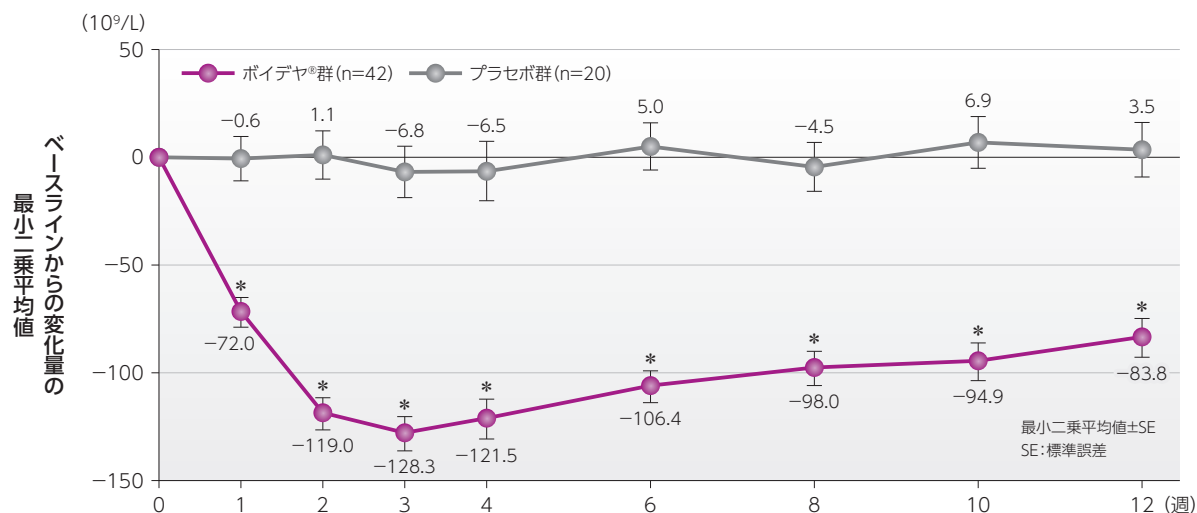
ベースライン値、 平均値(SD)、 $10^9/L$	ボイデヤ [®] 群 (n=42)	プラセボ群 (n=20)
	236.37 (91.381)	240.64 (120.279)

SD: 標準偏差

* 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法

IV. 臨床成績

投与12週時点までの網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量の推移 (Interim Efficacy Analysis Set)



最小二乗平均値の群間差 (SE)、10 ⁹ /L	1	2	3	4	6	8	10	12
	-71.4 (12.08)	-120.1 (13.12)	-121.5 (14.06)	-115.0 (16.34)	-111.5 (12.85)	-93.5 (13.55)	-101.8 (14.58)	-87.2 (15.25)

* p<0.0001 (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群、投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血量を連続変数の共変量としたMMRM法、12週時点以外は名目上のp値)

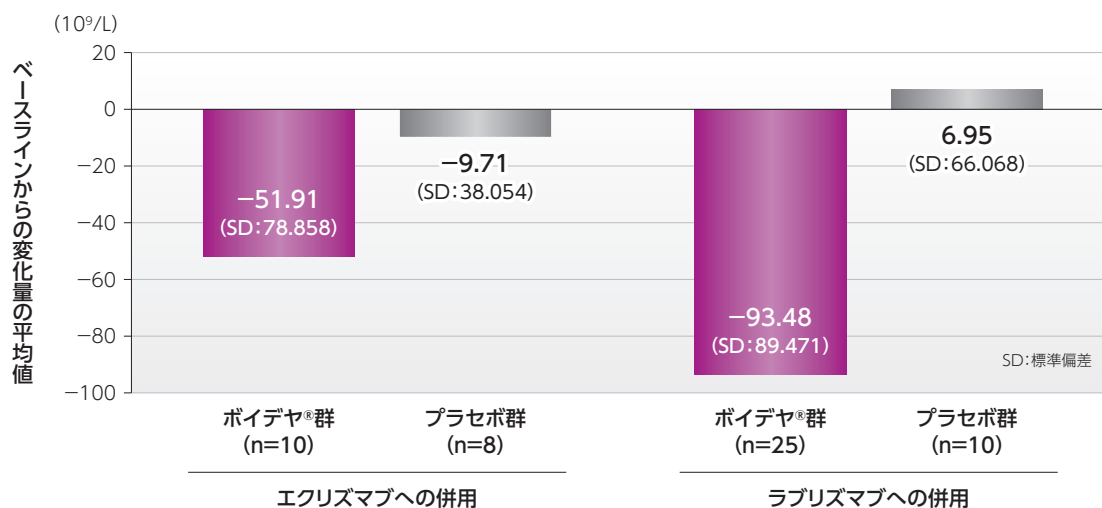
<日本人(サブグループ解析)>

日本人集団での「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」の平均値(SD)は、ボイデヤ®群(n=5)で-18.00(17.792)×10⁹/L、プラセボ群(n=2)で41.45(44.618)×10⁹/Lでした(Interim Efficacy Analysis Set)。

<C5阻害薬別(エクリズマブ又はラブリズマブ、サブグループ解析)>

C5阻害薬別にみたエクリズマブへの併用例での「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」の平均値(SD)は、ボイデヤ®群で-51.91(78.858)×10⁹/L、プラセボ群で-9.71(38.054)×10⁹/Lでした。ラブリズマブへの併用例での「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」の平均値(SD)は、ボイデヤ®群で-93.48(89.471)×10⁹/L、プラセボ群で6.95(66.068)×10⁹/Lでした。

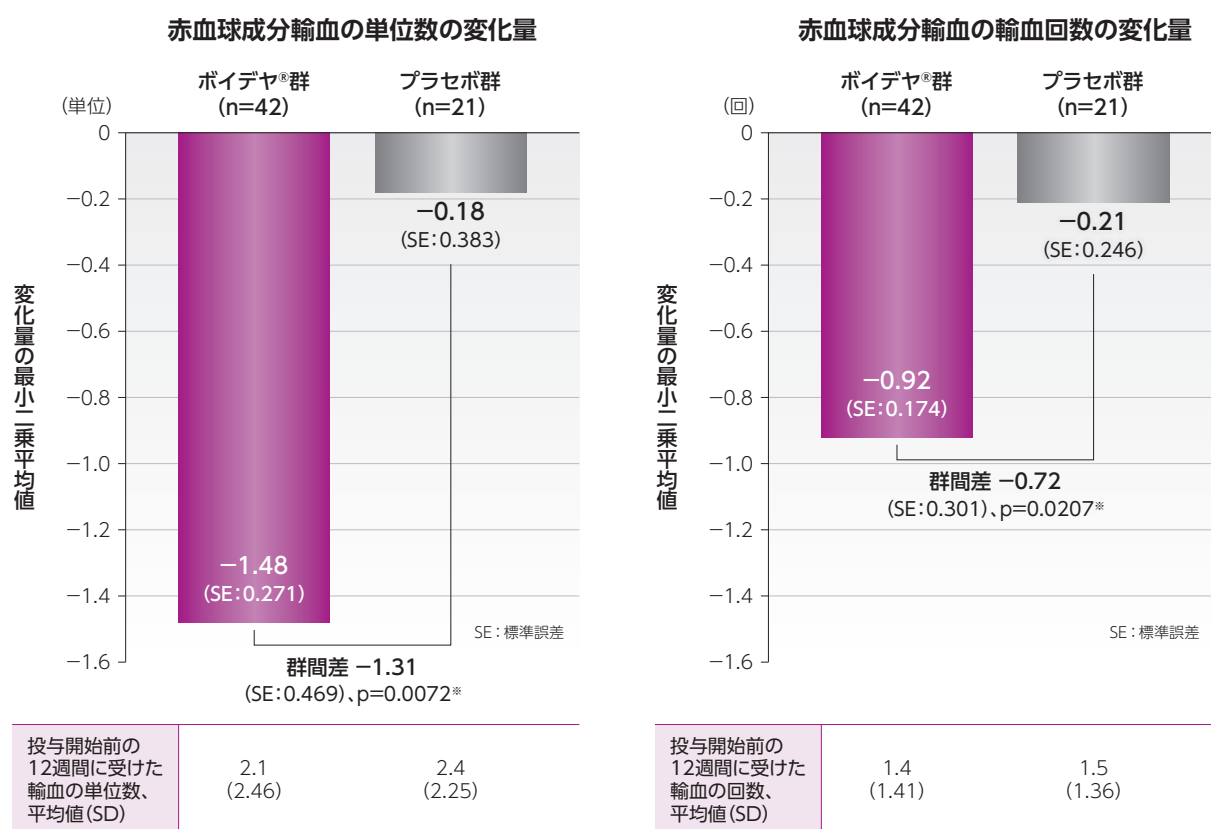
C5阻害薬別にみた投与12週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量 (Interim Efficacy Analysis Set)



投与開始から12週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の変化量(その他の副次評価項目)

「投与開始から12週間の赤血球成分輸血の単位数の、投与開始前12週間からの変化量」の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ[®]群で-1.48(0.271)、プラセボ群で-0.18(0.383)、群間差(SE)は-1.31(0.469)でした(p=0.0072*、名目上のp値)。また「投与開始から12週間の赤血球成分輸血の輸血回数の、投与開始前12週間からの変化量」の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ[®]群で-0.92(0.174)、プラセボ群で-0.21(0.246)、群間差(SE)は-0.72(0.301)でした(p=0.0207*、名目上のp値)。

投与開始から12週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前12週間からの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)



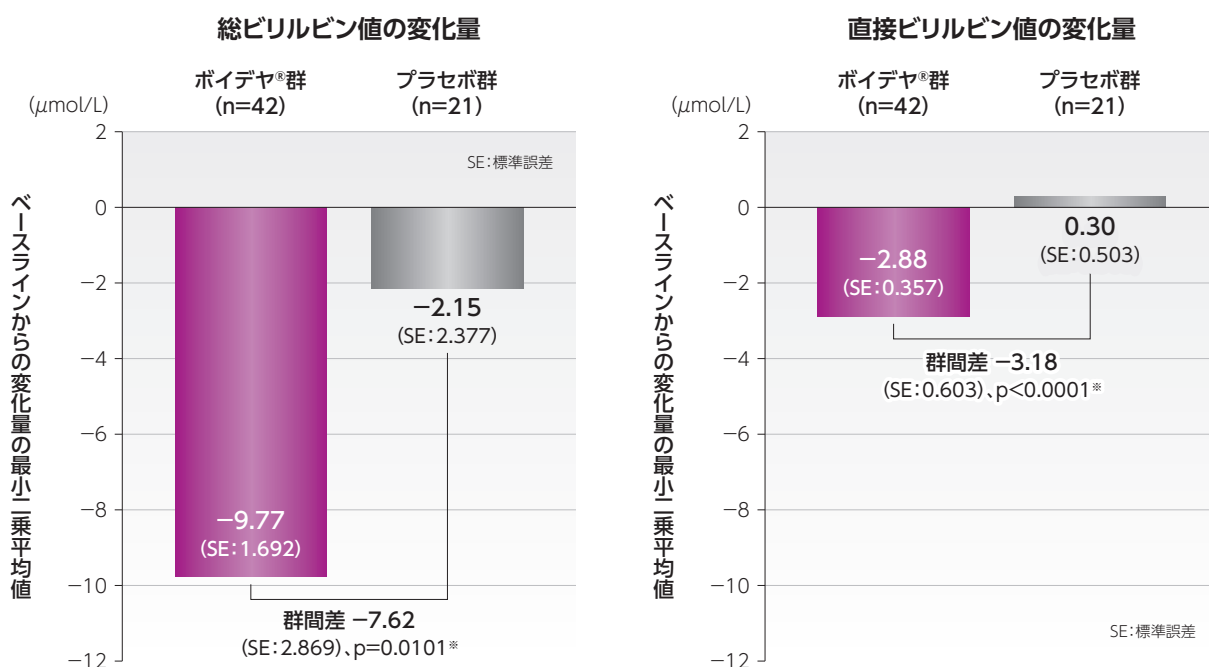
* 治療群と投与前12週間に受けた輸血の単位数・回数を共変量としたANCOVAモデル、名目上のp値
SD: 標準偏差

IV. 臨床成績

投与12週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量 (その他の副次評価項目)

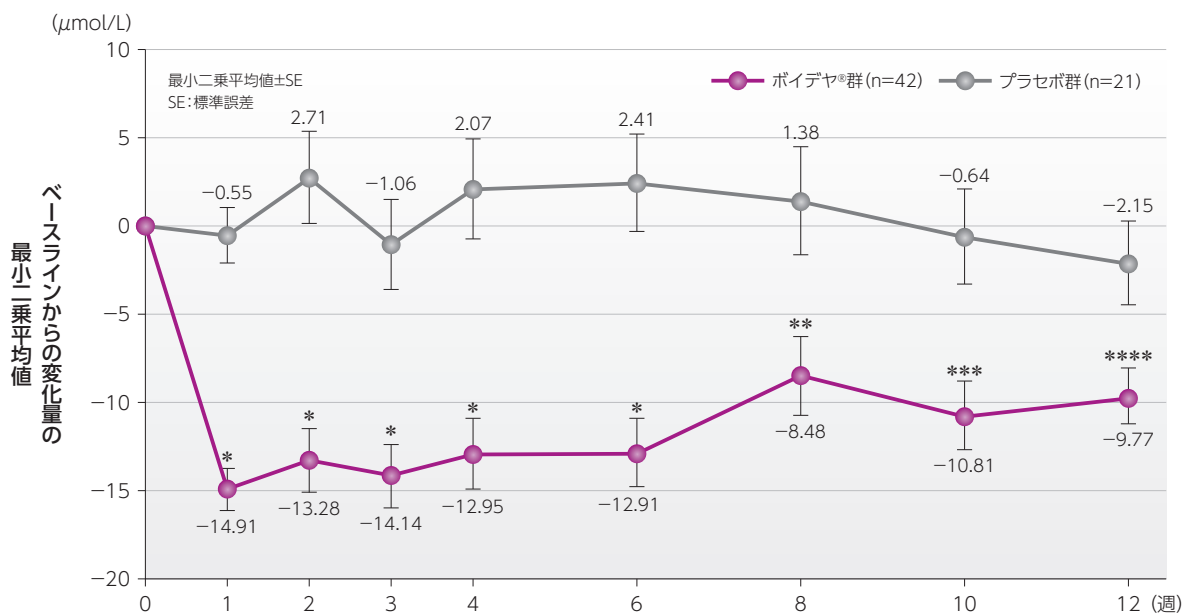
[投与12週時点の総ビリルビン値のベースラインからの変化量]の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で-9.77(1.692) $\mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群で-2.15(2.377) $\mu\text{mol/L}$ 、群間差(SE)は-7.62(2.869) $\mu\text{mol/L}$ でした($p=0.0101^*$ 、名目上のp値)。また、「投与12週時点の直接ビリルビン値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で-2.88(0.357) $\mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群で0.30(0.503) $\mu\text{mol/L}$ 、群間差(SE)は-3.18(0.603) $\mu\text{mol/L}$ でした($p<0.0001^*$ 、名目上のp値)。

投与12週時点の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化量 (Interim Efficacy Analysis Set) (その他の副次評価項目)



※ 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

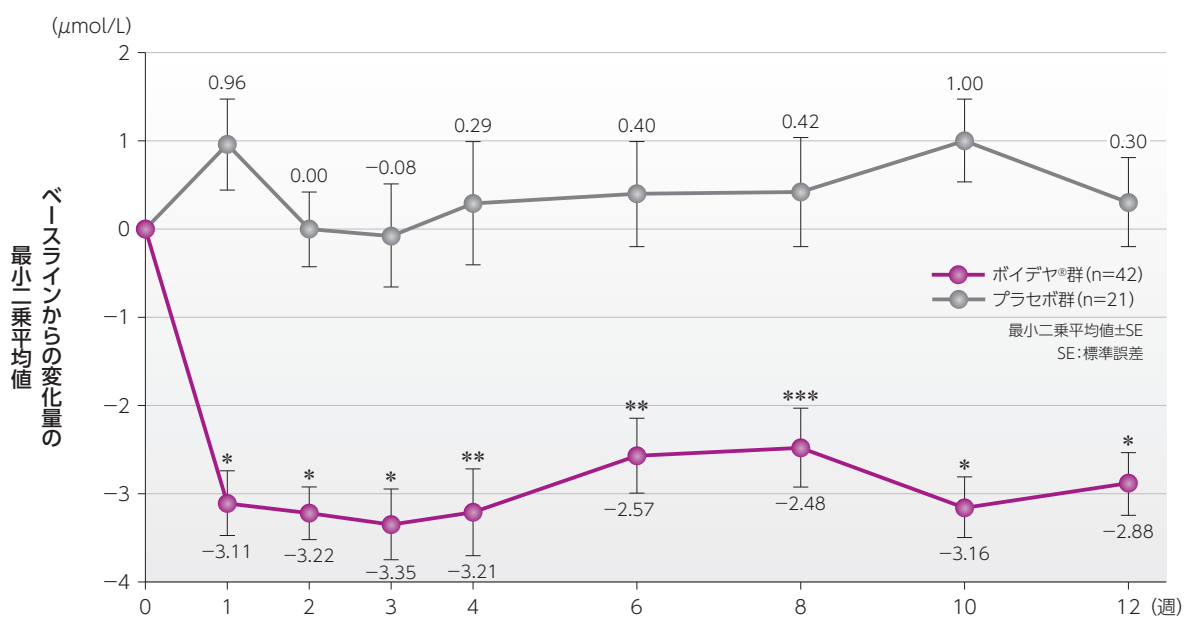
投与12週時点までの総ビリルビン値のベースラインからの変化量の推移 (Interim Efficacy Analysis Set)



最小二乗平均値の群間差 (SE), μmol/L	1	2	3	4	6	8	10	12
	-14.36 (1.856)	-15.99 (3.127)	-13.07 (3.049)	-15.02 (3.424)	-15.31 (3.287)	-9.86 (3.729)	-10.17 (3.231)	-7.62 (2.869)

* p<0.0001, ** p=0.0105, *** p=0.0026, **** p=0.0101 (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群、投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値)

投与12週時点までの直接ビリルビン値のベースラインからの変化量の推移 (Interim Efficacy Analysis Set)



最小二乗平均値の群間差 (SE), μmol/L	1	2	3	4	6	8	10	12
	-4.07 (0.622)	-3.21 (0.508)	-3.27 (0.697)	-3.50 (0.852)	-2.98 (0.724)	-2.90 (0.758)	-4.15 (0.569)	-3.18 (0.603)

* p<0.0001, ** p=0.0001, *** p=0.0003 (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群、投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値)

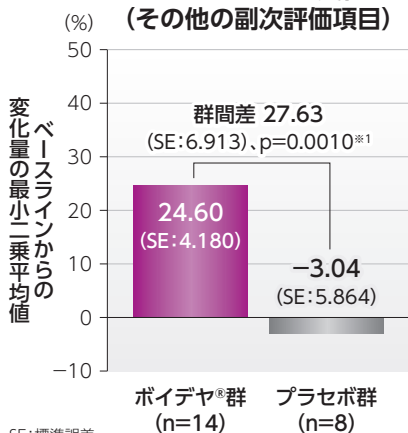
IV. 臨床成績

投与12週時点のPNH赤血球クローンサイズ及びPNH赤血球のC3フラグメント沈着のベースラインからの変化量(その他の副次評価項目)

[投与12週時点のPNH赤血球(Ⅱ型+Ⅲ型)クローンサイズのベースラインからの変化量]の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で24.60(4.180)%, プラセボ群で-3.04(5.864)%, 群間差(SE)は27.63(6.913)%でした($p=0.0010^{*1}$, 名目上のp値)。また、[投与12週時点のPNH赤血球(Ⅲ型)クローンサイズのベースラインからの変化量]の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で26.07(2.962)%, プラセボ群で-1.36(4.950)%, 群間差(SE)は27.43(5.685)%でした($p<0.0001^{*2}$, 名目上のp値)。

投与12週時点のPNH赤血球クローンサイズのベースラインからの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)

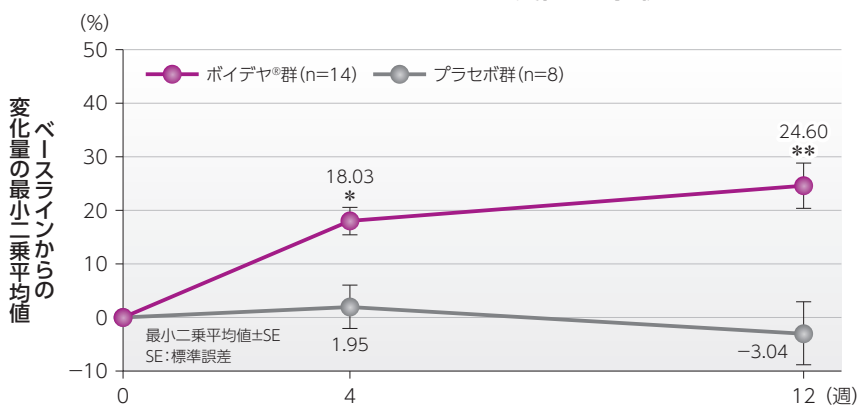
投与12週時点のPNH赤血球(Ⅱ型+Ⅲ型)クローンサイズの変化量(その他の副次評価項目)



SE: 標準誤差

*1 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

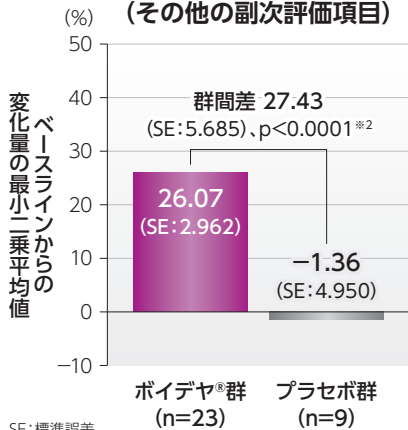
投与12週時点までのPNH赤血球(Ⅱ型+Ⅲ型)クローンサイズのベースラインからの変化量の推移



最小二乗平均値の群間差(SE), %	16.09 (4.459)	27.63 (6.913)
--------------------	---------------	---------------

* $p=0.0021$, ** $p=0.0010^{*1}$ (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群)

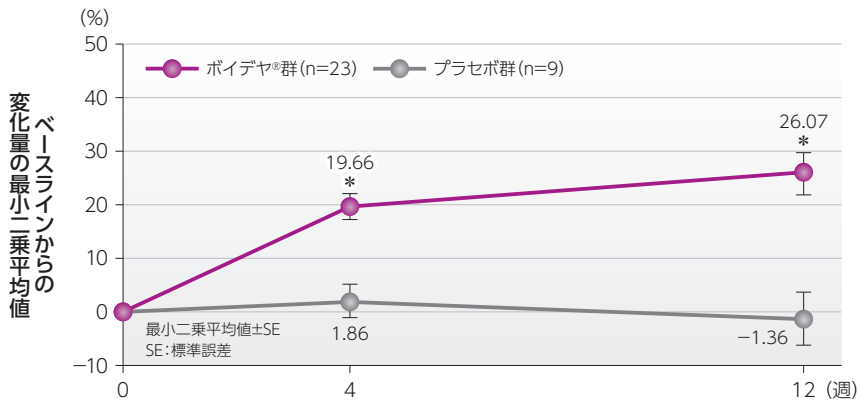
投与12週時点のPNH赤血球(Ⅲ型)クローンサイズの変化量(その他の副次評価項目)



SE: 標準誤差

*2 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

投与12週時点までのPNH赤血球(Ⅲ型)クローンサイズの変化量の推移



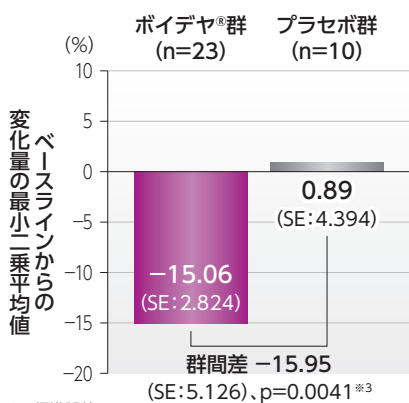
最小二乗平均値の群間差(SE), %	17.80 (3.517)	27.43 (5.685)
--------------------	---------------	---------------

* $p<0.0001^{*2}$ (ボイデヤ®群 vs. プラセボ群)

「投与12週時点のPNH赤血球のC3フラグメント沈着のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値(SE)はボイデヤ®群で-15.06(2.824)%, プラセボ群で0.89(4.394)%, 群間差(SE)は-15.95(5.126)%でした(p=0.0041^{*3}、名目上のp値)。

投与12週時点のC3フラグメント沈着(PNH赤血球Ⅲ型)のベースラインからの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)

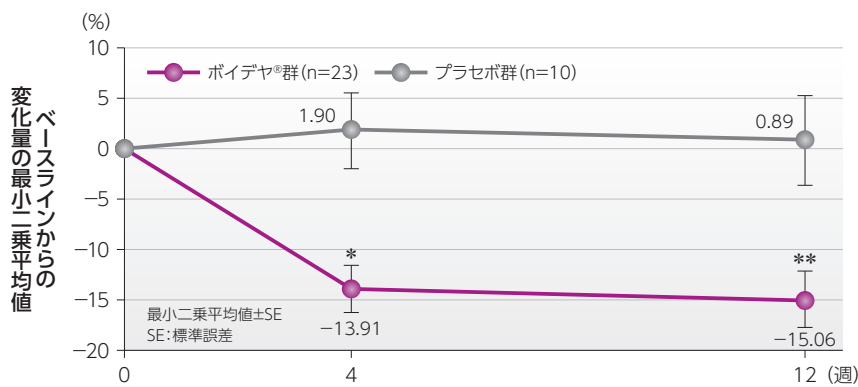
投与12週時点のPNH赤血球のC3フラグメント沈着のベースラインからの変化量(その他の副次評価項目)



SE: 標準誤差

*3 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

投与12週時点までのPNH赤血球のC3フラグメント沈着のベースラインからの変化量の推移



最小二乗平均値の群間差(SE), %	-15.80 (4.408)	-15.95 (5.126)
--------------------	----------------	----------------

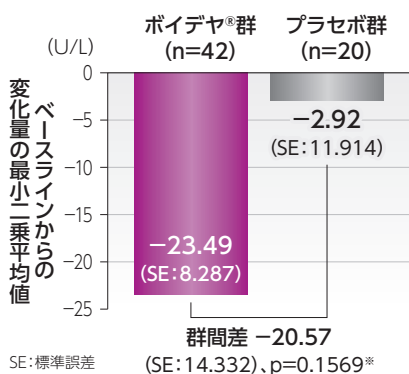
* p=0.0012, ** p=0.0041*3(ボイデヤ®群 vs. プラセボ群)

投与12週時点のLDH値のベースラインからの変化量(その他の副次評価項目)

「投与12週時点のLDH値のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群で-23.49(8.287)U/L、プラセボ群で-2.92(11.914)U/L、群間差(SE)は-20.57(14.332)U/Lでした(P=0.1569^{*}、名目上のp値)。

投与12週時点のLDH値のベースラインからの変化量(Interim Efficacy Analysis Set)

投与12週時点のLDH値のベースラインからの変化量(その他の副次評価項目)

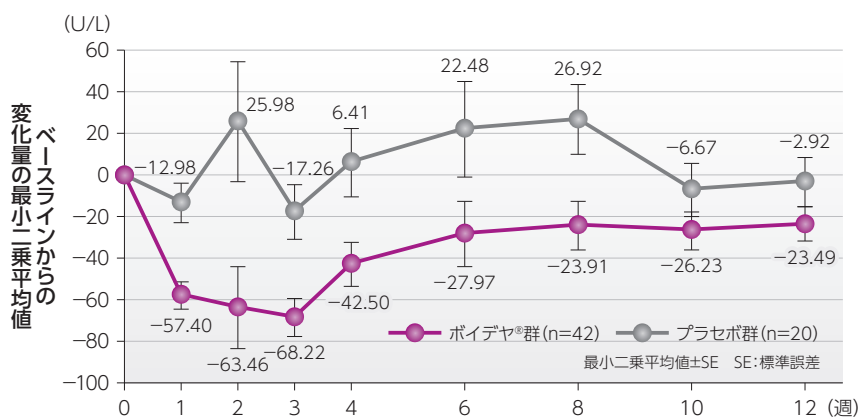


SE: 標準誤差

ベースライン値、平均値(SD), U/L	298.73 (105.707)	278.25 (68.404)
----------------------	------------------	-----------------

* 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

投与12週時点までのLDH値のベースラインからの変化量の推移



最小二乗平均値の群間差(SE), U/L	-44.42 (11.341)	-89.43 (34.511)	-50.96 (15.851)	-48.92 (19.466)	-50.45 (27.767)	-50.84 (20.361)	-19.56 (15.414)	-20.57 (14.332)
p値*	0.0002	0.0120	0.0021	0.0292	0.0742	0.0153	0.2097	0.1569

IV. 臨床成績

投与12週時点のEORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化(探索的評価項目)

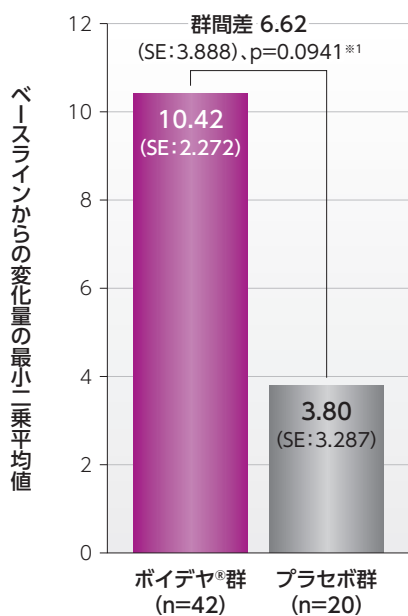
[投与12週時点のEORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化]において、全般的健康状態(GHS)の最小二乗平均値(SE)は、ボイデヤ®群10.42(2.272)、プラセボ群3.80(3.287)、群間差(SE)は6.62(3.888)でした(p=0.0941^{*1}、名目上のp値)。また、身体機能は、ボイデヤ®群8.10(2.251)、プラセボ群-2.84(3.266)、群間差(SE)は10.94(3.888)(p=0.0067^{*2}、名目上のp値)、疲労感は、ボイデヤ®群-13.54(3.517)、プラセボ群1.06(5.098)、群間差(SE)は-14.60(6.058)(p=0.0192^{*3}、名目上のp値)でした。

参考：EORTC-QLQ-C30スコアとは、30の質問から患者報告による複数の生活の質(QOL)を評価する尺度であり、5つの機能スケール、8つの症状スケール、全般的健康状態スケール、経済状態の15項目が含まれます⁴⁾。

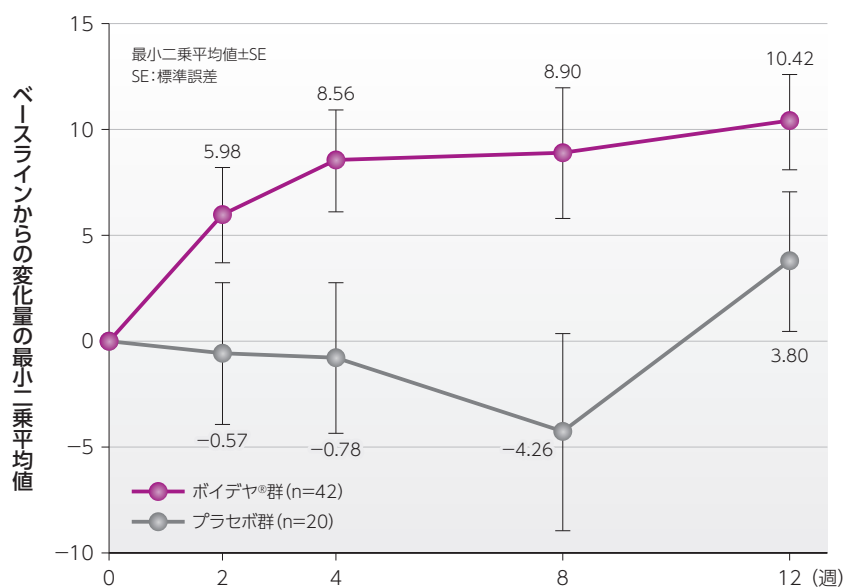
4) Aaronson NK, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-376.

投与12週時点のEORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化(Interim Efficacy Analysis Set)

投与12週時点の全般的健康状態(GHS) スケールの変化量(探索的評価項目)



投与12週時点までの全般的健康状態(GHS) スケールのベースラインからの変化量の推移

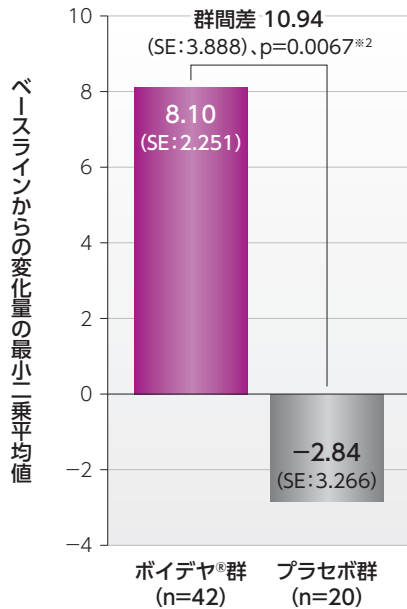


SE: 標準誤差

*1 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

最小二乗平均値の群間差 (SE)	6.55 (3.939)	9.35 (4.183)	13.16 (5.499)	6.62 (3.888)
p値 ^{*1}	0.1017	0.0292	0.0201	0.0941

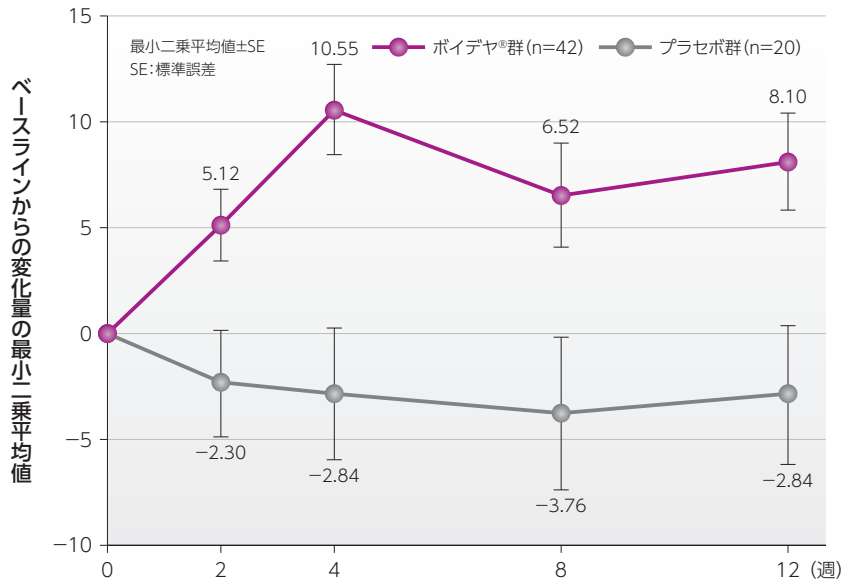
投与12週時点の機能スケール(身体機能)の変化量(探索的評価項目)



SE: 標準誤差

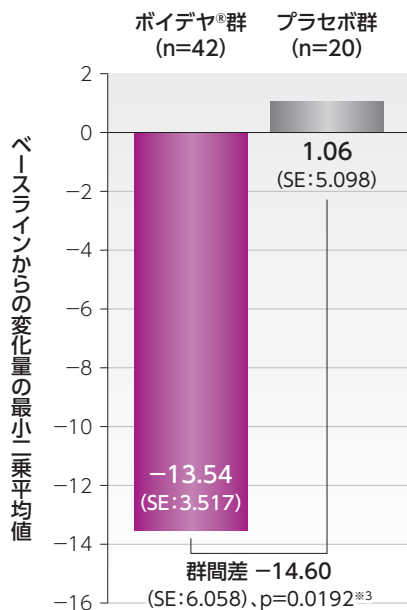
※2 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

投与12週時点までの機能スケール(身体機能)のベースラインからの変化量の推移



最小二乗平均値の群間差 (SE)	7.42 (2.893)	13.38 (3.668)	10.29 (4.218)	10.94 (3.888)
p値*2	0.0130	0.0006	0.0180	0.0067

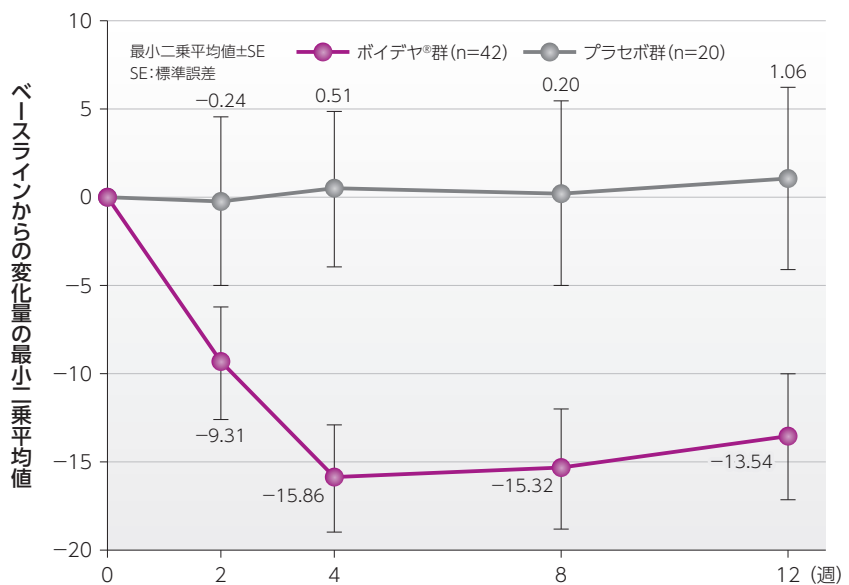
投与12週時点の症状スケール(疲労感)の変化量(探索的評価項目)



SE: 標準誤差

※3 投与群、来院時期、来院時期と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、ベースライン値、スクリーニング時点のHb濃度、輸血歴を連続変数の共変量としたMMRM法、名目上のp値

投与12週時点までの症状スケール(疲労感)のベースラインからの変化量の推移



最小二乗平均値の群間差 (SE)	-9.07 (5.555)	-16.37 (5.160)	-15.52 (6.102)	-14.60 (6.058)
p値*3	0.1079	0.0024	0.0142	0.0192

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 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肺炎を発現した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肺炎を発現した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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

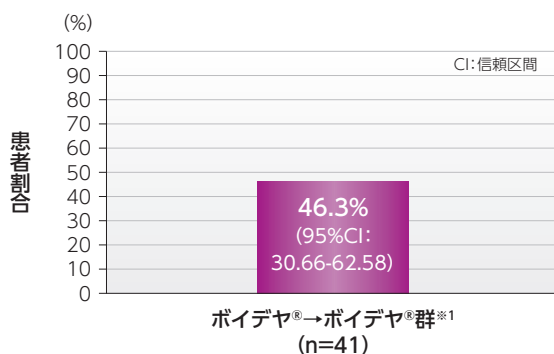
製造販売業者
の氏名は
名称及び住所

● 継続投与期 (投与24週時点)

投与24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 (その他の副次評価項目)

ボイデヤ®を24週間投与した患者での「投与24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」は、46.3% (19/41例) でした。

投与24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 (Interim Efficacy Analysis Set) (ボイデヤ®→ボイデヤ®群^{※1})



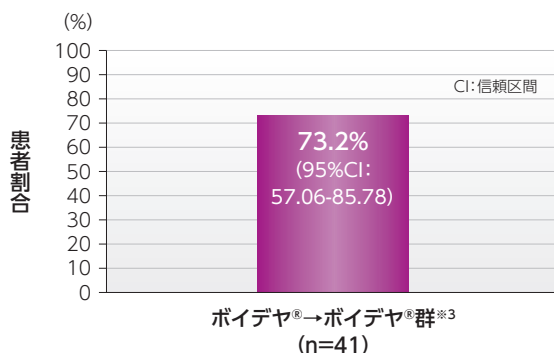
※1 投与12週時点までボイデヤ®が投与され、投与12週時点以降もボイデヤ®が継続投与された患者

投与開始から24週間、輸血回避できた患者の割合^{※2} (その他の副次評価項目)

※2 「治験薬の投与開始から投与24週時点まで、治験実施計画書に規定した輸血を必要としなかった患者の割合」と定義した。なお、投与12週時点までに治験薬の投与を中止した患者は、本評価項目を達成しなかったとみなした。

ボイデヤ®を24週間投与した患者での「投与開始から24週間、輸血回避できた患者の割合」は、73.2% (30/41例) でした。なお、ボイデヤ®継続投与期 (12週間) の輸血回避できた患者の割合は、78.0% (32/41例) でした。

投与開始から24週間、輸血回避できた患者の割合 (Interim Efficacy Analysis Set) (ボイデヤ®→ボイデヤ®群^{※3})



※3 投与12週時点までボイデヤ®が投与され、投与12週時点以降もボイデヤ®が継続投与された患者

投与24週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量 (その他の副次評価項目)

「投与24週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量」の最小二乗平均値 (SE) は、ボイデヤ®→ボイデヤ®群で6.12 (1.335)、プラセボ→ボイデヤ®群で6.44 (2.469) でした (Interim Efficacy Analysis Set)。

IV. 臨床成績

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。

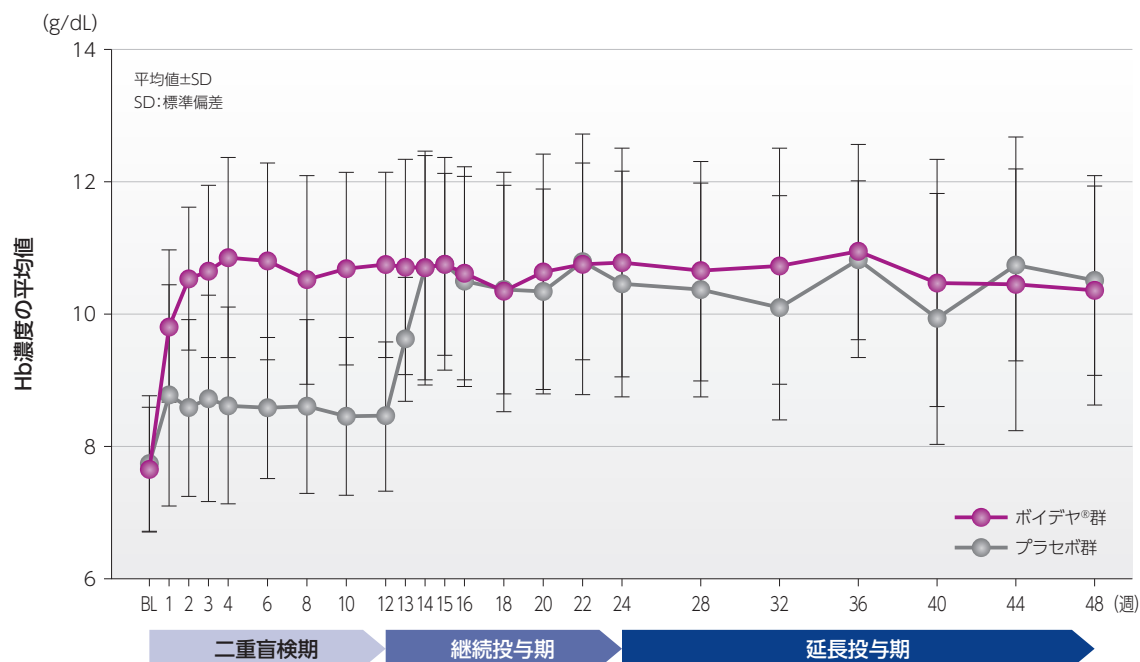
注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められませんでした。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、プラセボ→ボイデヤ®群で1例(肝機能異常)に認められました。

● 延長投与期(データカットオフ時点)

データカットオフ時点までのHb濃度の推移(延長投与期における評価項目)

データカットオフ時点(2022年9月20日)までのボイデヤ[®]群及びプラセボ群(12週時点以降ボイデヤ[®]に切り替え)のHb濃度の推移は以下の通りでした。

データカットオフ時点(2022年9月20日)までのHb濃度の推移(Interim Efficacy Analysis Set)



ボイデヤ [®] 群(n)	42	38	41	35	40	38	35	26	36	31	35	33	29	30	31	35	32	30	24	22	20	16	
プラセボ群(n)	21	19	19	18	20	20	20	18	20	17	18	17	20	17	16	16	16	16	13	13	11	9	10

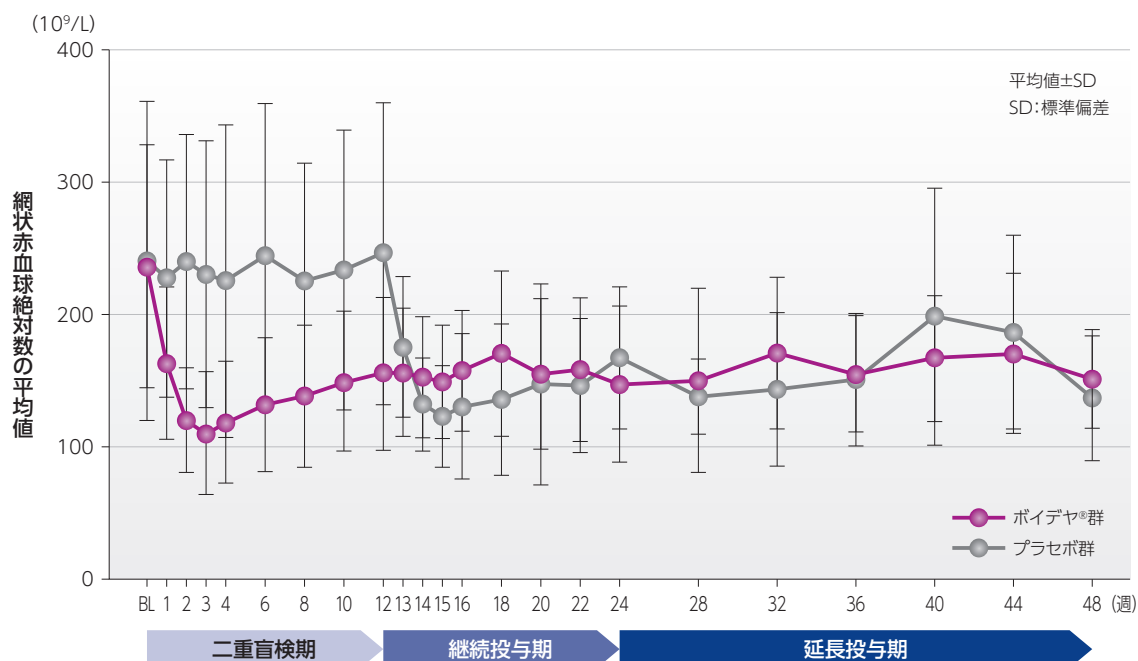
BL:ベースライン

IV. 臨床成績

データカットオフ時点までの網状赤血球絶対数の推移 (延長投与期における評価項目)

データカットオフ時点(2022年9月20日)までのボイデヤ®群及びプラセボ群(12週時点以降ボイデヤ®に切り替え)の網状赤血球絶対数の推移は以下の通りでした。

データカットオフ時点(2022年9月20日)までの網状赤血球絶対数の推移 (Interim Efficacy Analysis Set)



	BL	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	18	20	22	24	28	32	36	40	44	48 (週)
ボイデヤ®群 (n)	42	35	40	35	40	38	35	26	35	28	34	29	31	29	30	30	31	30	27	22	21	18	15
プラセボ群 (n)	20	17	18	16	17	18	17	18	16	16	18	17	19	15	14	14	12	12	11	11	7	8	7

BL:ベースライン

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

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肺炎を発現した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肺炎を発現した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)

IV. 臨床成績

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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

2. 海外第Ⅱ相試験 ACH471-101試験：エクリズマブの投与下で貧血がみられるPNH患者を対象とした多施設共同単群 オープンラベル試験 (海外データ)^{5,6)}

5) 社内資料：エクリズマブの投与下で貧血がみられるPNH患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (ACH471-101試験) (承認時評価資料)

6) Kulasekararaj AG, et al. *Blood*. 2021; 138(20): 1928-1938.

[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Achillion, Inc.(現Alexion Pharmaceuticals, Inc.の完全子会社)の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.のadvisory boardメンバーを務める者、研究助成費、謝礼金、講演料等を受領している者が含まれる。]

試験概要

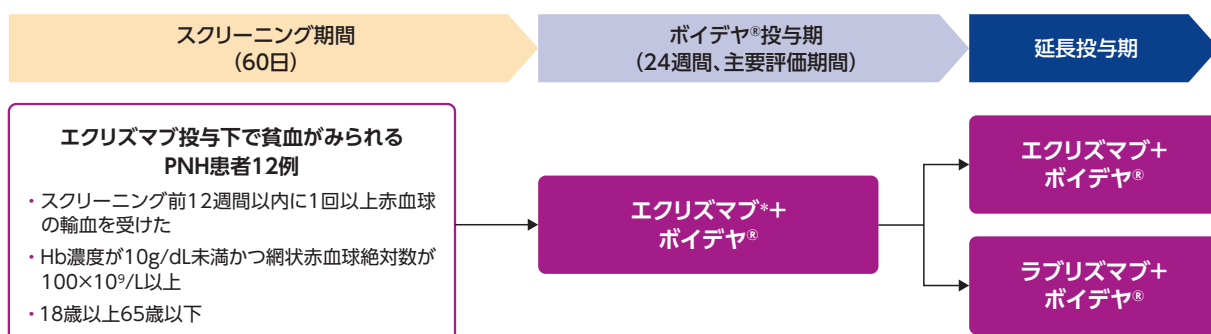
- **目的** [主要目的]
- Hb濃度のベースラインから投与24週時点までの変化量に基づき、ボイデヤ®+エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。
- [副次目的]
- 治験薬の初回投与前24週間と比較した投与開始後24週間での赤血球成分輸血の単位数の減少量に基づき、ボイデヤ®+エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。
 - 治験薬の投与開始後24週間、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合に基づき、ボイデヤ®+エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。
 - LDH値のベースラインから投与24週時点までの変化量に基づき、ボイデヤ®+エクリズマブ併用投与の有効性を評価する。
 - 重篤な有害事象、Grade 3又は4の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象に基づき、投与開始後24週間のボイデヤ®+エクリズマブ併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
- **対象** エクリズマブ投与下で貧血がみられるPNH患者12例
- **主な選択基準**
- 18歳以上65歳以下
 - PNHと診断されている
 - 網状赤血球絶対数が $100 \times 10^9/L$ 以上、かつHb値が10g/dL未満
 - スクリーニング前12週間以内に1回以上赤血球の輸血を受けた
 - エクリズマブの投与を24週間以上受け、過去8週間以上用量又はスケジュールの変更がない
 - 血小板数が $40,000/\mu L$ 以上で、血小板輸血の必要がない
 - 髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎球菌に対するワクチン接種歴がある、又は治験実施計画書に定められたワクチン接種を受ける意思がある等
- **主な除外基準**
- 補体C5変異がある
 - 補体欠損症を有する、又はその疑いがある
 - 髄膜炎菌感染症の既往歴がある、又は髄膜炎菌感染症の既往歴がある第一度近親者もしくは家族と接触がある等

IV. 臨床成績

■ 方 法 エクリズマブ投与下で貧血がみられるPNHの成人患者を対象に、ボイデヤ®(1日3回)を24週間経口投与した*。24週間の投与期間終了後、Hb濃度に基づく臨床的有益性が得られたと判断された患者は、延長投与期へ移行し、24週間の投与期間終了時点と同じ用量でボイデヤ®+エクリズマブ併用投与を受けることができた。

* 対象患者のうち10例は100mg 1日3回、2例は150mg 1日3回から投与を開始し、6例が初回投与100mgから200mg、2例が100mgから150mg、1例が150mgから200mgに増量、1例が100mgから150mgへ増量し、100mgへの減量を経て200mgに増量した。

■ 試験デザイン



有効性解析対象集団(mITT†): 11例、安全性解析対象集団: 12例

* 投与開始後24週時点で、エクリズマブのラプリズマブへの切り替えが許容された。

† ボイデヤ®が4週間以上投与された患者

■ 主要評価項目 ・投与24週時点のHb濃度のベースラインからの変化量

■ 副次評価項目 ・投与開始から24週間、赤血球成分輸血を回避できた患者数とその割合
・投与開始から24週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数^{の減少量}等

■ 探索的評価項目 ・FACIT-Fatigueの規定した評価時点での総スコア及びそのベースラインからの変化量等

■ 解析計画 24週間の治験薬投与(主要評価期間)を完了した11例を最大の解析対象集団(FAS)とした。連続データは、患者数、平均値、標準偏差(SD)、中央値、最小値及び最大値等の記述統計量で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を示した。

すべての評価項目について延長投与期も評価を行い、投与32、40、48週時点を含む、8週間隔の観察時点ごとに評価を行った。また、変化量に加え実測値についても評価を行った。

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。

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。

患者背景

	n=12
年齢、平均値(SD)、歳	45.59(16.385)
性別、n(%)	
男性	2(16.7)
女性	10(83.3)
人種、n(%)	
白人	7(58.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	3(25.0)
アジア人	1(8.3)
その他	1(8.3)
BMI、平均値(SD)、kg/m ²	25.34(2.333)
PNH罹病期間、平均値(SD)、月	109.76(66.018)
ベースライン時のHb濃度、平均値(SD)、g/dL	8.06(1.423)
ベースライン時のLDH値、平均値(SD)、U/L	266.3(103.81)
ベースライン時の網状赤血球絶対数、平均値(SD)、10 ⁹ /L	230.74(84.377)
PNHクローンサイズ(Ⅱ型+Ⅲ型)、平均値(SD)、%	(n=6) 54.95(29.846)

Hb：ヘモグロビン、LDH：乳酸脱水素酵素、SD：標準偏差

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

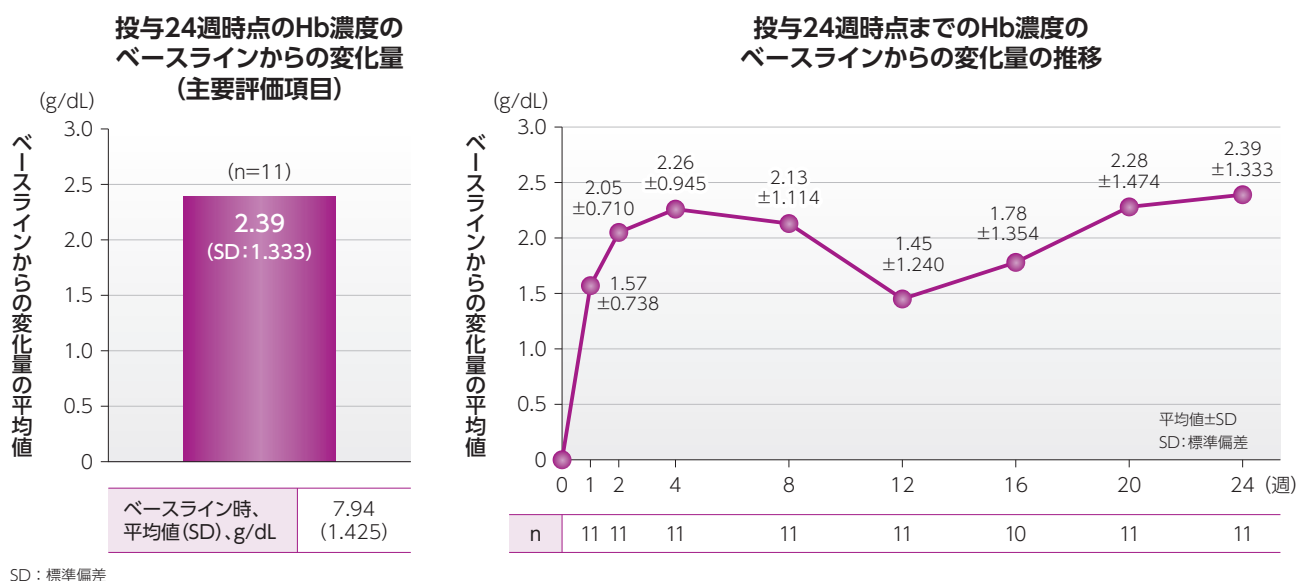
IV. 臨床成績

● 投与24週時点

投与24週時点のHb濃度のベースラインからの変化量(主要評価項目)

投与1週時点でHb濃度の増加が認められ、「投与24週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」の平均値(SD)は、2.39(1.333)g/dLでした。

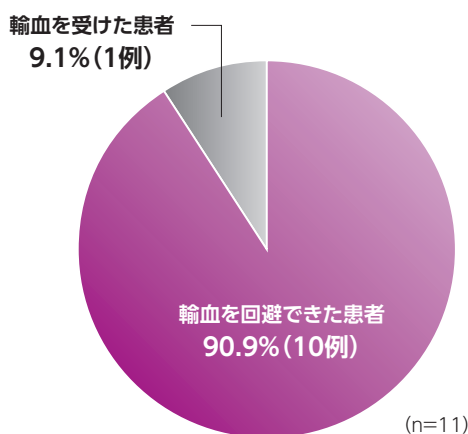
投与24週時点のHb濃度のベースラインからの変化量(mITT集団)



投与開始から24週間、赤血球成分輸血を回避できた患者数とその割合(副次評価項目)

「投与開始から24週間、赤血球成分輸血を回避できた患者数とその割合」は10例(90.9%)でした。

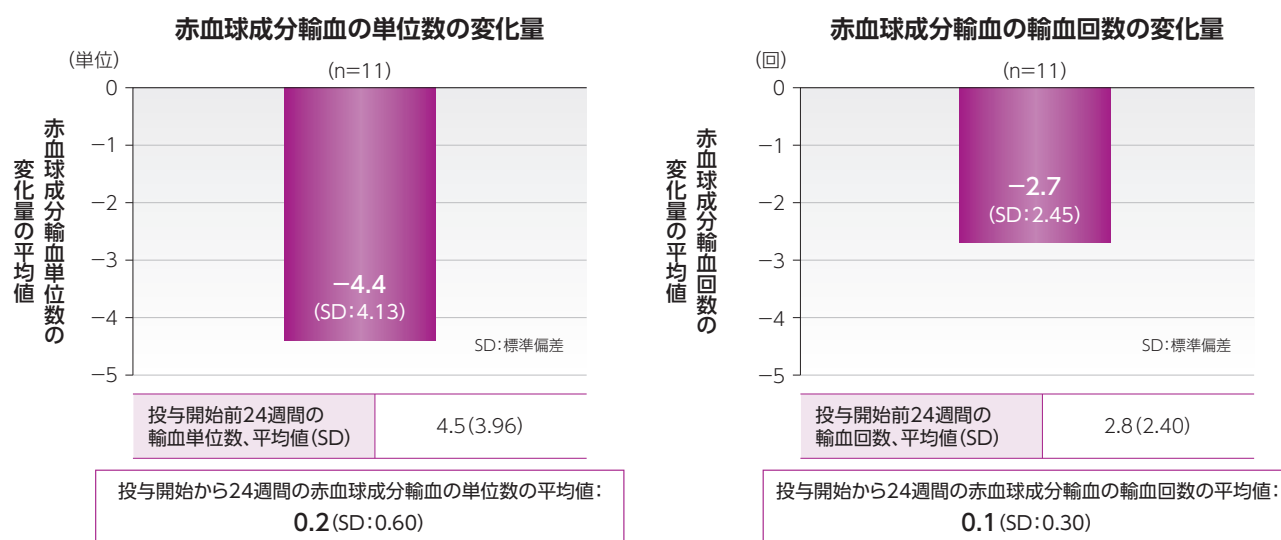
投与開始から24週間、赤血球成分輸血を回避できた患者の割合(mITT集団)



投与開始から24週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の減少量(副次評価項目)

「投与開始から24週間の赤血球成分輸血の単位数」の投与開始前24週間からの減少量の平均値(SD)は4.4(4.13)、「投与開始から24週間の赤血球成分輸血の輸血回数」の投与開始前24週間からの減少量の平均値(SD)は2.7(2.45)でした。

投与開始から24週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数の、投与開始前24週間からの変化量(mITT集団)



投与24週時点までの安全性

副作用発現率は16.7%(2/12例)であり、内訳は洞性頻脈、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各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。

また、注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められず、肝酵素上昇は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例に認められました。

副作用発現例数(24週間)

	n=12
全副作用の発現例数(%)	2(16.7)
洞性頻脈	1(8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(8.3)

発現例数(%)

MedDRA version 23.0

(データカットオフ: 2023年1月5日)

IV. 臨床成績

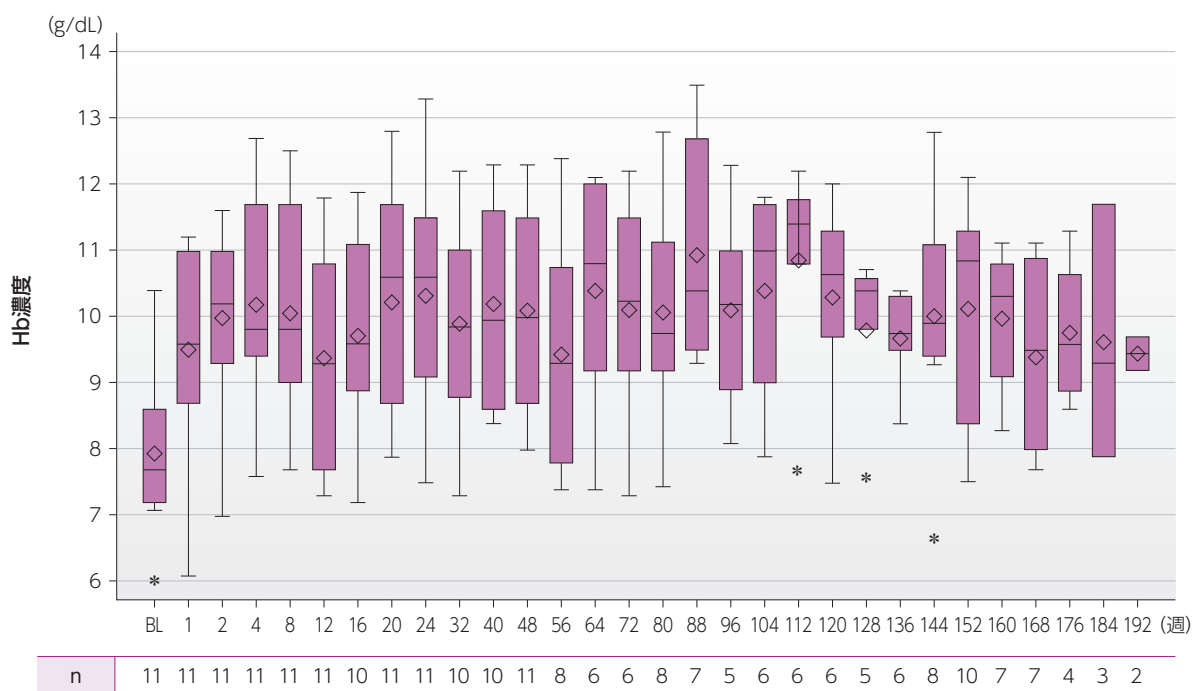
● 延長投与期(データカットオフ時点)

データカットオフ時点(2022年4月1日)で、mITT集団(11例)全例が24週間の投与期を完了し、延長投与期で継続投与として3年以上投与されました。mITT集団でのボイデヤ®の投与期間の中央値(範囲)は1,121.0(1,064-1,338)日(160.1 [152-191]週)でした。

データカットオフ時点までのHb濃度の推移(延長投与期における評価項目)

[投与24週時点のHb濃度のベースラインからの変化量]の平均値(SD)は2.39(1.333)g/dL、「投与48週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」の平均値(SD)は2.16(1.421)g/dLでした。

データカットオフ時点(2022年4月1日)までのHb濃度の推移(mITT集団)



◇: 平均値 * : 外れ値 BL: ベースライン
 箱中央の水平線は中央値、上端及び下端は第三四分位数及び第一四分位数。ひげは第一四分位と第三四分位点の1.5×四分位範囲を表す。
 参考基準値: 12g/dL

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

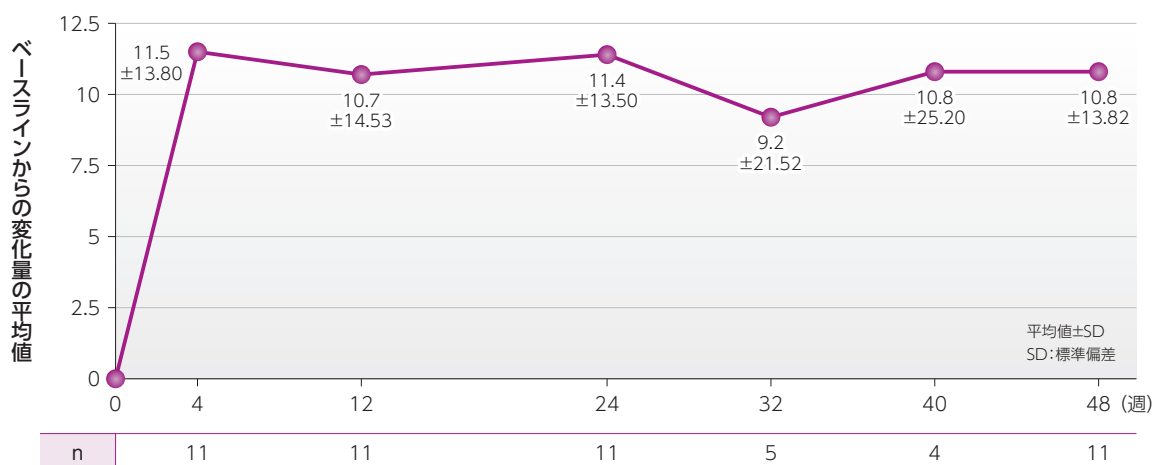
主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

FACIT-Fatigueスコアの総スコアとベースラインからの変化量(延長投与期における評価項目)

「FACIT-Fatigueスコア」の平均値(SD) (n=11)は、ベースライン時点33.5(14.07)、投与48週時点44.4(9.94)で、「投与48週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量」の平均値(SD)は10.8(13.82)でした。

投与48週時点までのFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の推移(mITT集団)



(データカットオフ: 2022年4月1日)

延長投与期(24週間の投与期間終了時から試験終了時まで)の安全性

副作用発現率は18.2%(2/11例)であり、内訳は免疫反応、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各9.1%(1/11例)でした。

重篤な副作用は1例(発熱)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。

また、注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められず、肝酵素上昇は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例に認められました。

副作用発現例数(24週間の投与期間終了時から試験終了時まで)

	n=11
全副作用の発現例数(%)	2(18.2)
免疫反応	1(9.1)
発熱	1(9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(9.1)

発現例数(%)

MedDRA version 23.0

(データカットオフ: 2023年1月5日)

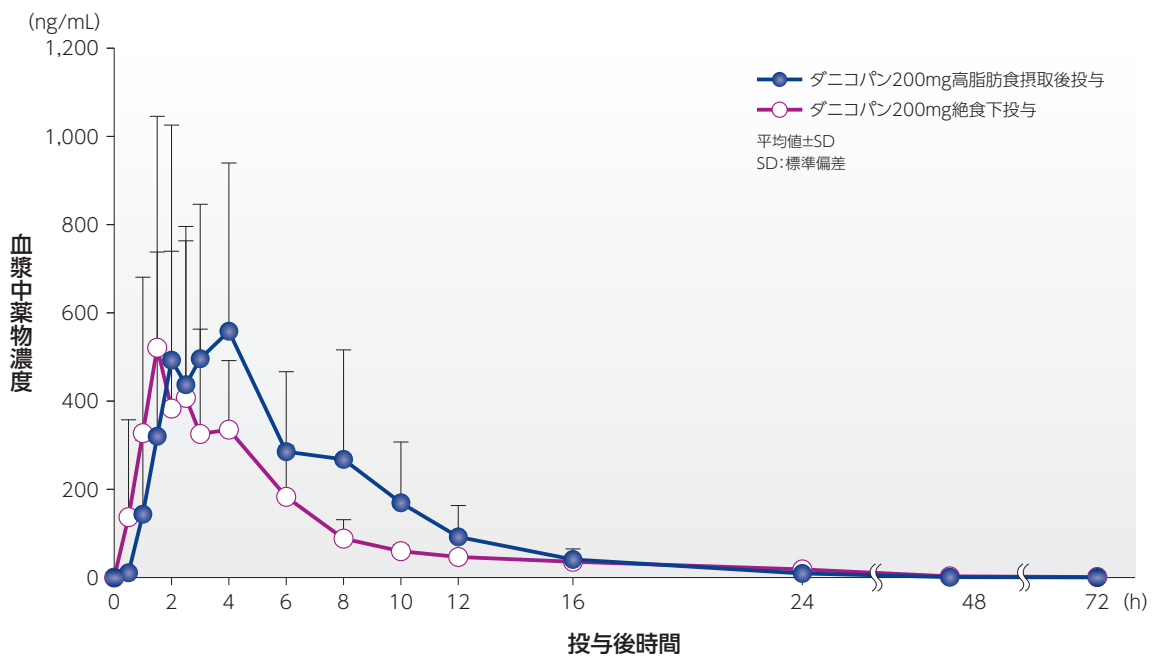
V. 薬物動態

1. 吸収

(1)健康成人における血漿中濃度：単回経口投与⁷⁾

日本人健康成人9例にダニコパン200mgを高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与したときのダニコパンの血漿中濃度を測定し薬物動態パラメータを算出しました。

日本人健康成人にダニコパンを絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中薬物濃度



ダニコパン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (食事条件)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
200mg(高脂肪食摂取後)	883.2(347.76)	3.0[2.0, 8.4]	4,201(849.41)	6.9(2.48)
200mg(絶食下)	651.4(412.00)	2.5[1.0, 6.0]	3,059(1,042.3)	9.0(5.59)

9例の算術平均値(標準偏差)

a) 9例の中央値[範囲]

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

(2) 健康成人における血漿中濃度：反復経口投与試験(外国人データ)⁸⁾

外国人健康成人8例にダニコパン(液体充填カプセル)75mgを1日3回7日間経口投与したとき、ダニコパンの血漿中濃度はDay 2で定常状態に達し、蓄積性は認められませんでした。

定常状態(Day 7)でのC_{max}及びAUC_{tau}の累積係数

	C _{max}	AUC _{tau}
例数	8	8
幾何平均値	0.9162	1.002
幾何平均値 %CV	21	12

累積係数=Day 7の値/Day 1の値

(3) PNH患者における血漿中濃度：母集団薬物動態解析(外国人及び日本人データ)⁹⁾

母集団薬物動態解析*で得られた、ダニコパン150mg 1日3回の投与レジメンでの患者ごとの共変量(200mg 1日3回、体重60kg、体重100kg、女性、重度の腎機能障害、空腹、高脂肪食)の影響を考慮した薬物動態パラメータのポストホック推定値を用いて、PNH患者69例にダニコパン150mg又は200mgを1日3回経口投与したときの定常状態におけるダニコパンの曝露量をシミュレーションしました。

* 第I相試験、第II相試験、第III相試験の計14試験407例の被験者から得られた計7,195検体のダニコパン血漿中濃度データを用いて行った。

ポストホック推定による定常状態のダニコパンの曝露量(ALXN2040-PNH-301試験)

投与量 (1日3回投与)	C _{max, ss} (ng/mL)	C _{trough, ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h, ss} (ng・h/mL)
150mg	558(172)	169(68.1)	8,350(2,420)
200mg	694(214)	211(84.7)	10,400(3,010)

69例の算術平均値(標準偏差)

C_{max, ss}：定常状態での最高血漿中濃度、AUC_{0-24h, ss}：定常状態に達した後の時間0から24時間後までの濃度時間曲線下面積、C_{trough, ss}：定常状態でのトラフ濃度

(4) 食事の影響(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人17例にダニコパン200mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したときのダニコパンのC_{max}及びAUC_{0-inf}(幾何平均値：それぞれ825.9ng/mL及び3,501ng・h/mL)は、絶食下投与(幾何平均値：それぞれ426.4ng/mL及び2,711ng・h/mL)と比較してそれぞれ約93%及び約25%上昇しました。t_{max}の中央値は、高脂肪食摂取後投与で約3.0時間、絶食下投与で約2.5時間でした。高脂肪食摂取後及び絶食下投与のt_{1/2}の平均値は約7~9時間でした。

6. 用法及び用量

通常、成人には、補剤(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。

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

(5) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹¹⁾

重度腎機能障害を有する成人(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)8例と背景を一致させた腎機能が正常な成人8例にダニコパン200mgを単回経口投与したところ、重度腎機能障害を有する成人において、腎機能が正常な成人と比較してダニコパンのAUC_{0-inf}及びAUC_{0-t}は52%及び48%上昇し、統計学的に有意な差(p<0.10、2標本t検定)がみられました。CL/Fは約34%低下しました。CL_Rも約51%低下し、CL_Rの幾何平均値は重度腎機能障害を有する成人で0.131L/h、腎機能が正常な成人で0.268L/hでした。C_{max}、t_{max}、t_{1/2}は同様でした。

(6) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹²⁾

中等度肝機能障害を有する成人(Child-Pugh分類B)8例と背景を一致させた肝機能が正常な成人8例にダニコパン200mgを単回経口投与したところ、中等度肝機能障害を有する成人において、肝機能が正常な成人と比較してダニコパンのC_{max}、AUC_t及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約27%、約8%及び約8%低下しました。t_{max}の中央値は肝機能が正常な成人で2.75時間、中等度肝機能障害を有する成人で4.00時間でした。t_{1/2}の算術平均値は両投与群で類似していました。

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。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)¹³⁾

ダニコパンのヒト血漿タンパク結合率は91.3～94.3%であり、ヒト血清アルブミンとの結合率は89.1～90.2%、及びヒト α 1-酸性糖タンパク質との結合率は62.9～76.7%でした。ダニコパンは主にヒト血清アルブミンに結合していると考えられます。

(2) 分布容積(外国人及び日本人データ)⁹⁾

ダニコパン150mg 1日3回の投与レジメンでの患者ごとの共変量(200mg 1日3回、体重60kg、体重100kg、女性、重度の腎機能障害、空腹、高脂肪食)の影響を考慮した薬物動態パラメータのポストホック推定値を用いて、PNH患者69例にダニコパン150mg又は200mgを1日3回経口投与したときの定常状態におけるダニコパンの曝露量をシミュレーションしたところ、分布容積(Vc/F)の平均値(SD)は142(89.7)Lでした。

(3) 血液-胎盤関門通過性(ウサギ)¹³⁾

雌性の妊娠NZW(ニュージージーランドホワイト)ウサギ(n=25)にダニコパン0、50、250mg/kg/日を妊娠日数12～19(胎盤期)、授乳日数4～10(授乳期)に1日1回経口投与し、胎盤/乳汁移行性試験を実施しました。いずれの用量でも母動物に死亡例及び臨床所見は認められませんでした。分娩後の平均胎児数及び平均胎児体重は250mg/kg/日で減少しました。胎盤期に母動物及び胎児はすべての用量でダニコパンへの曝露が認められました。

(4) 乳汁への移行(ウサギ)¹³⁾

雌性の妊娠NZWウサギ(n=25)にダニコパン0、50、250mg/kg/日を妊娠日数12～19(胎盤期)、授乳日数4～10(授乳期)に1日1回経口投与し、胎盤/乳汁移行性試験を実施しました。いずれの用量でも母動物に死亡例及び臨床所見は認められませんでした。授乳日数9及び10の母動物の血漿及び乳汁中でダニコパンは定量可能であり、250mg/kg/日でダニコパンに曝露された乳児もいましたが、50mg/kg/日でダニコパンに曝露された同腹の乳児はいませんでした。

V. 薬物動態

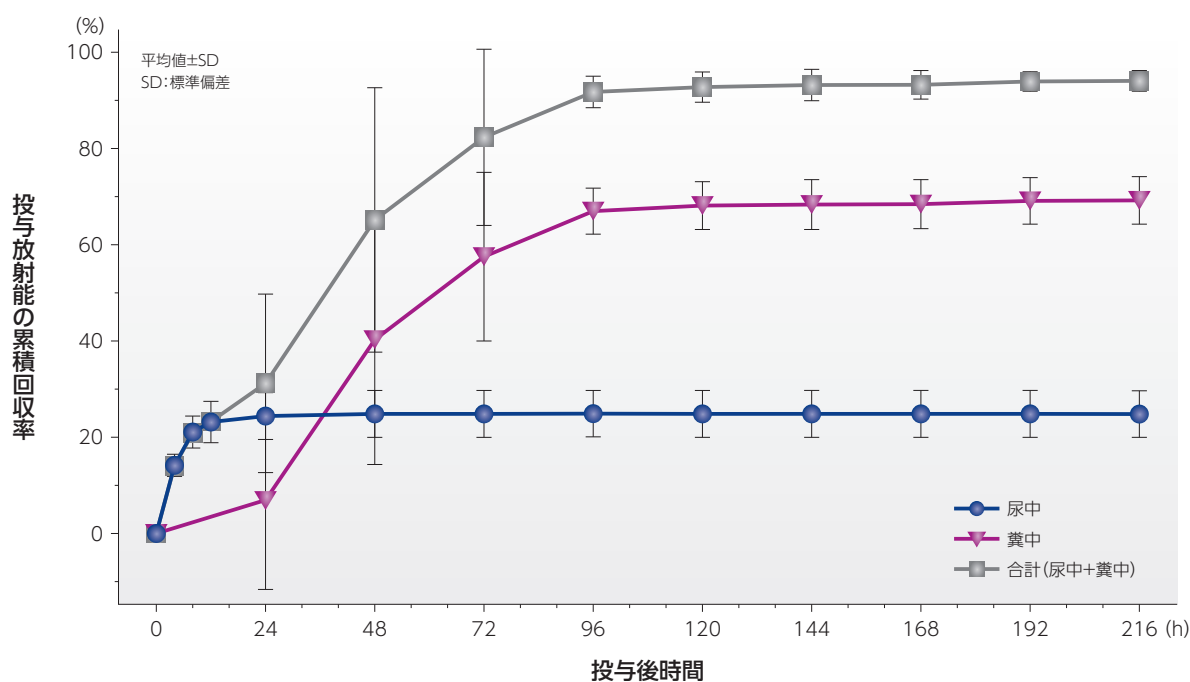
3. 代謝(外国人データ)¹⁴⁾

健康成人8例に¹⁴C-ダニコパン150mgを単回経口投与し、AUC-pooled (AUC_{0.5-4})した血漿検体を用いて代謝物プロファイルを検討した結果、ダニコパン未変化体に加えて、8つの代謝物の存在が示されました。ダニコパンは主にアミドの加水分解による代謝で消失し、ヒト血漿中総放射能の約23%がダニコパン未変化体、約53%がアミドの加水分解により生成した代謝物ACH-0144709 (M8)でした。

4. 排泄(外国人データ)¹⁴⁾

健康成人8例に¹⁴C-ダニコパン150mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までの糞中に投与量の約69% (投与後168時間までの糞中において、未変化体は投与量の3.57%)が排泄され、投与後216時間までの尿中に投与量の約25% (投与後24時間までの尿中において、未変化体は投与量の0.48%)が排泄されました。

尿中及び糞中に回収された投与放射能の累積回収率の推移



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

5. 薬物相互作用

・C5阻害薬(ラブリズマブ及びエクリズマブ)

母集団薬物動態解析の結果から、C5阻害薬[ラブリズマブ(遺伝子組換え)及びエクリズマブ(遺伝子組換え)]はダニコパンの薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが示されました。

・フェキソフェナジン(参考:外国人データ)⁸⁾

健康成人12例にダニコパン150mgを1日3回6日間反復経口投与し、投与4日目にフェキソフェナジン(P糖タンパク基質)180mgを併用して単回経口投与したときのフェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、フェキソフェナジンを単独投与したときと比較して、それぞれ約42%及び約62%上昇しました。

・タクロリムス(参考:外国人データ)⁸⁾

健康成人28例にダニコパン200mgを1日3回10日間反復経口投与し、投与5日目にタクロリムス(CYP3A基質、P糖タンパク基質)2mgを併用して単回経口投与したときのタクロリムスの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、タクロリムスを単独投与したときと比較して、それぞれ約13%及び約49%上昇しました。

・ロスバスタチン(参考:外国人データ)

健康成人19例にダニコパン200mgを1日3回7日間反復経口投与し、投与4日目にロスバスタチン(BCRP基質)20mgを併用して単回経口投与したときのロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、ロスバスタチンを単独投与したときと比較して、それぞれ約229%及び約125%上昇しました。

・その他の薬剤(参考:外国人データ)

ミダゾラム(CYP3A基質)、ミコフェノール酸モフェチル(ミコフェノール酸:UGT基質)、シクロスポリン(CYP3A基質、P糖タンパク阻害薬)、制酸剤(炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム/simethicone[※])、オメプラゾール(CYP2C19基質)、ワルファリン(S体:CYP2C9基質)、bupropion[※](CYP2B6基質)、経口避妊薬(エチニルエストラジオール/ノルエチステロン)とダニコパンの併用投与において、臨床上問題となる薬物相互作用は認められませんでした。

※ 本邦未承認

2. 非臨床試験¹⁸⁾

(1) 補体D因子に対する阻害作用 (*in vitro*)

表面プラズモン共鳴実験により、ダニコパンはナノモル以下の親和性でヒト補体D因子に可逆的に結合することが確認されました(下表①)。

非特異的最小チオエステル基質又は天然基質C3bB*を用いた酵素アッセイにおいて、ダニコパンはヒト補体D因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害することが示されました(下表②③)。

ダニコパンは、触媒部位補体D因子阻害薬であることがX線結晶構造解析で確認されました(下表④)。

ヒト補体D因子プロテアーゼに対するダニコパンの結合と阻害作用

	結果(μmol/L)
① 補体D因子結合、表面プラズモン共鳴実験	$K_D=0.00054$ (n=1)
② 補体D因子活性、非特異的最小チオエステル基質を用いた酵素アッセイ	$IC_{50}=0.035\pm 0.001$ (n=3)
③ 補体D因子活性、天然基質C3bBを用いた酵素アッセイ	$IC_{50}=0.018\pm 0.007$ (n=5)
	$K_i=0.0057\pm 0.003$ (n=3)
④ 補体D因子+ダニコパン、X線結晶構造解析	活性部位に結合

平均値±SD

* C3の活性化産物であるC3bと補体B因子の複合体

(2) 補体第二経路に対する選択的阻害作用 (*in vitro*)

ウサギ赤血球の溶血アッセイ、補体第二経路活性化後の終末補体複合体の形成及び沈着を測定する機能的ELISA (Wieslabアッセイ)を用いて評価したところ、ダニコパンは正常ヒト血清中の補体第二経路活性を阻害しました。これらのアッセイにおいて、補体古典経路及び補体レクチン経路活性の直接的な阻害は認められず、補体第二経路活性を選択的に阻害しました。

補体第二経路、補体古典経路、補体レクチン経路におけるダニコパンの阻害作用

	結果(μmol/L)
補体第二経路活性：溶血アッセイ (8%血清)	$IC_{50}=0.027\pm 0.013$ $IC_{90}=0.092\pm 0.026$ (n=16)
補体第二経路活性：Wieslabアッセイ (5.6%血清)	$IC_{50}=0.034\pm 0.000$ $IC_{90}=0.11\pm 0.00$ (n=2)

・補体古典経路及び補体レクチン経路活性は阻害しなかった。

平均値±SD

VI. 薬効薬理

(3)PNH患者由来の赤血球における補体D因子に対する阻害作用 (*ex vivo*)

PNH患者から採取した赤血球を72%血清に添加し、生理的状态を反映した試験において、ダニコパンは溶血を抑制することが示されました。また、ダニコパンは、PNH患者から採取し60%血清で処理した赤血球上の補体第二経路介在性のC3フラグメント沈着を抑制しました¹⁹⁾。

ヒト血清の溶血及びC3フラグメント沈着に対するダニコパンの抑制作用

	結果 ($\mu\text{mol/L}$)
PNH患者の赤血球 (72%血清)	$\text{IC}_{50}=0.037\pm 0.018$ $\text{IC}_{90}=0.18\pm 0.08$ (PNH患者2例のcombined analysis)
PNH患者の赤血球へのC3フラグメント沈着 (60%血清) ¹⁹⁾	$\text{IC}_{50}=0.031$ $\text{IC}_{90}=0.089$ (n=1) (PNH患者1例)

平均値 \pm SD

(4)感染リスクへの影響 (*in vitro*) (参考情報)

健康成人由来の血清の大腸菌に対する殺菌活性に及ぼすダニコパンの影響を検討したところ、31.6 $\mu\text{mol/L}$ まで阻害作用は示しませんでした。また、大腸菌を用いてヒト単球及び顆粒球によるオプソニン化貪食作用に及ぼすダニコパンの影響を検討したところ、10 $\mu\text{mol/L}$ まで阻害作用を示しませんでした。ダニコパンは、血清殺菌活性並びにヒト単球及び顆粒球によるオプソニン化貪食作用を阻害しないことが示されました。

19)Yuan X, et al. *Haematologica*. 2017; 102(3): 466-475.

[利益相反：本試験は、Achillion, Inc. (Alexion Pharmaceuticals, Inc.の完全子会社)の支援を受けた。著者にAchillion, Inc.の社員が含まれる。]

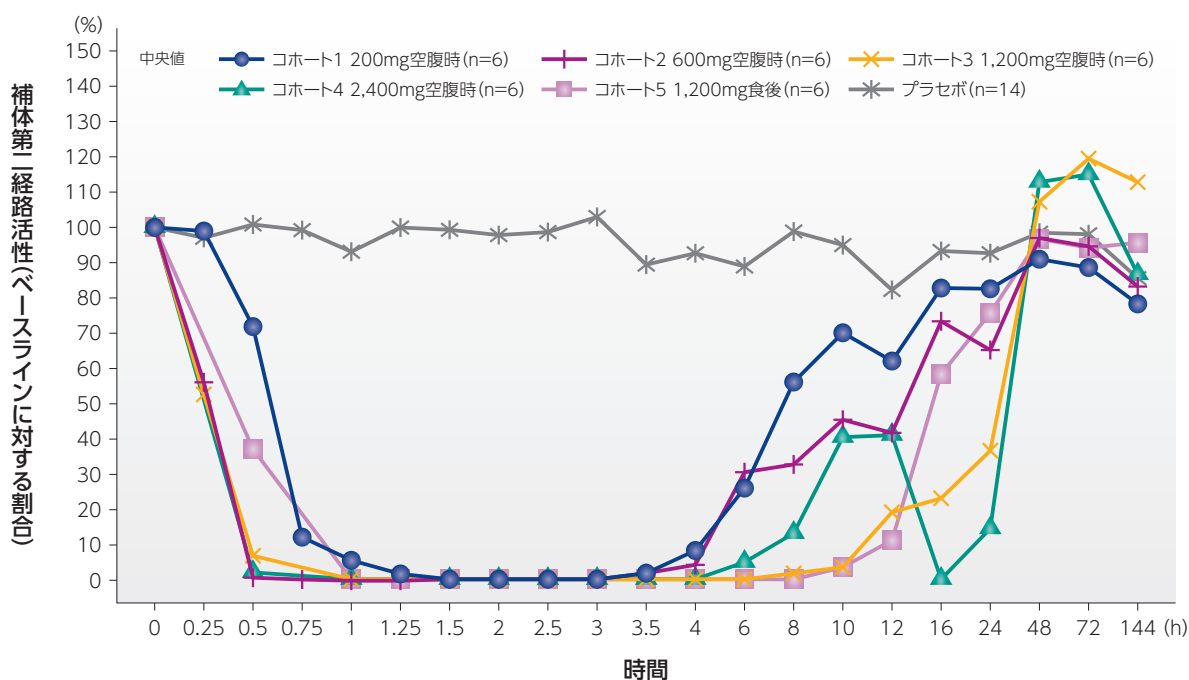
3. 臨床薬理試験

(1) 単回投与試験(海外データ)^{8,20)}

外国人健康成人44例に対し、5用量のコホートに割り付け、ダニコパン(液体充填カプセル)又はプラセボを単回経口投与しました(コホート4は2回に分けて投与)。コホート1はダニコパン200mg(6例)又はプラセボ(6例)、コホート2はダニコパン600mg(6例)又はプラセボ(2例)、コホート3はダニコパン1,200mg(6例)又はプラセボ(2例)、コホート4はダニコパン2,400mg(1,200mg×2回)(6例)又はプラセボ(2例)、コホート5はダニコパン1,200mg(6例)又はプラセボ(2例)としました。コホート1～4は空腹時、コホート5は中脂肪食摂取後に投与しました。

その結果、ダニコパン群のいずれのコホートでも単回経口投与直後から補体第二経路活性(Wieslabアッセイで測定)は、ほぼ完全に阻害されました。コホート1及び2では、90%以上の阻害が投与後少なくとも3時間維持されました。コホート3及び5ではほぼ完全な阻害が投与後12時間維持され、空腹時及び食後投与に依存しない傾向でした。コホート4では補体第二経路活性のほぼ完全な阻害が初回投与後8時間及び2回目投与後12時間維持されました。プラセボ群では補体第二経路活性の変化はみられませんでした。

各コホートの補体第二経路活性(ベースラインに対する割合)の推移



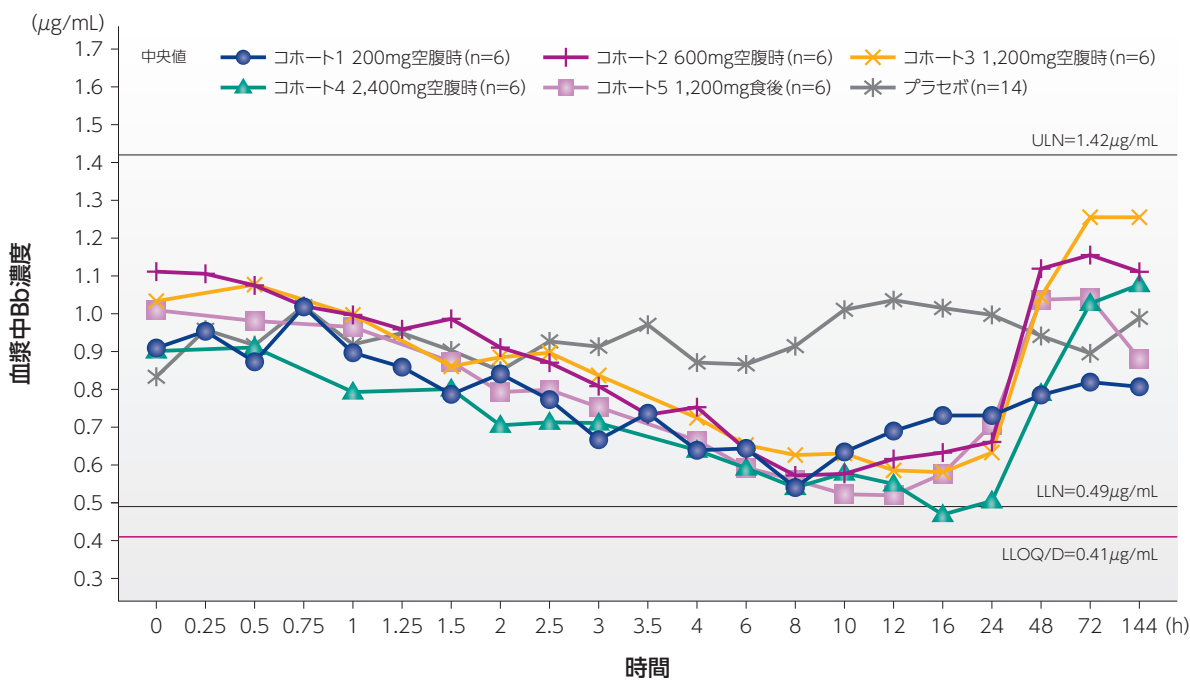
6. 用法及び用量

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。

VI. 薬効薬理

また、血漿中Bb*濃度はいずれの用量でもダニコパン投与後に低下しました。血漿中Bb濃度はダニコパンの用量に依存して投与8~16時間後に最低値となり、その後48時間後までにベースラインに回復しました。

各コホートの血漿中Bb濃度の推移



* 補体B因子のBbフラグメント
 ULN: 基準値上限, LLN: 基準値下限, LLOQ/D: 定量下限値/検出限界値

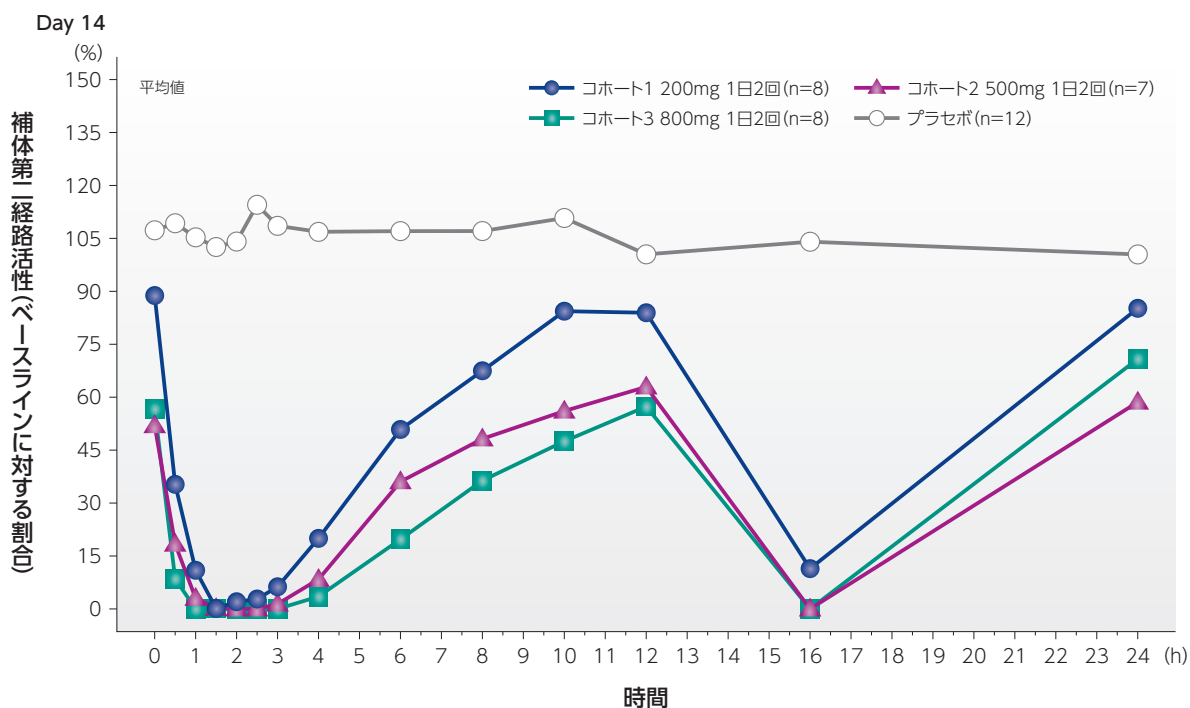
- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理**
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

(2) 反復投与試験(海外データ)^{8,21)}

外国人健康成人45例に対し、4用量のコホートに割り付け、ダニコパン(液体充填カプセル)又はプラセボを最長14日間空腹時経口投与しました。コホート1はダニコパン200mg(8例)又はプラセボ(8例)を1日2回、コホート2はダニコパン500mg(7例)又はプラセボ(2例)を1日2回、コホート3はダニコパン800mg(8例)又はプラセボ(2例)を1日2回、コホート4はダニコパン75mg(8例)又はプラセボ(2例)を1日3回としました。

その結果、ダニコパン群のコホート1～3のDay 7、Day 14、並びにコホート4のDay 1で、投与後2時間以内に補体第二経路活性(Wieslabアッセイで測定)は完全に又はほぼ完全に阻害されました。阻害作用の持続時間及び程度は用量依存的であり、補体第二経路活性のほぼ完全な阻害は、コホート1～3のDay 7、Day 14で投与後約1.5～4時間、コホート4のDay 1で投与後約1時間持続しました。プラセボ群では補体第二経路活性の変化はみられませんでした。

各コホートの補体第二経路活性(ベースラインに対する割合)の推移



※ コホート4の投与期間は7日間のため掲載しておりません。

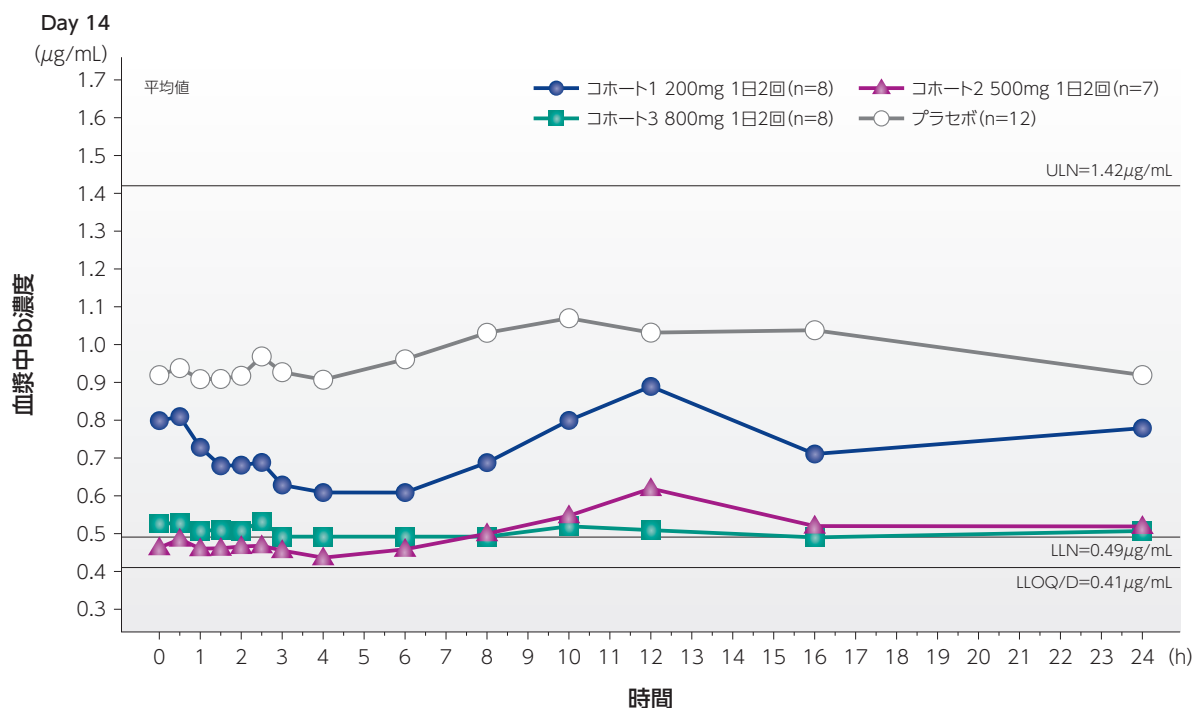
6. 用法及び用量

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。

VI. 薬効薬理

また、ダニコパン群のすべてのコホートで、血漿中Bb濃度は顕著に低下し、定量下限値(LLOQ)に近い値となりました。ダニコパン投与後に血漿中Bb濃度は緩やかに低下し、低下は投与期間中維持され、最終投与約1日後に回復を始めました。プラセボ群では血漿中Bb濃度に変化はみられませんでした。

各コホートの血漿中Bb濃度の推移



ULN: 基準値上限, LLN: 基準値下限, LLOQ/D: 定量下限値/検出限界値

※ コホート4の投与期間は7日間のため掲載しておりません。

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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験²²⁾

	試験項目	動物種(系統)	性別:n	投与方法	結果
中枢神経系	神経行動学的評価(行動変化、姿勢反応及び脊髄と脳神経の機能等)	ビーグル犬	雌:各群4 雄:各群4	0、50、250又は500mg/kg 1日2回14日間反復投与	影響は認められなかった
呼吸系	1回換気量、呼吸数及び算出された分時換気量	ビーグル犬	雌:各群4 雄:各群4	0、50、250又は500mg/kg 1日2回14日間反復投与	影響は認められなかった
心血管系	hERGイオンチャネル電流に対する影響評価	HEK293細胞	各群3	0、1、3、5、10µmol/L	IC ₅₀ は10µmol/L超と推定された
	一般状態、体温、ECG波形、ECGパラメータ(PR、QT、QTc、QRS)又は血行動態パラメータ(収縮期及び拡張期血圧、平均動脈圧、脈圧及び心拍数)	ビーグル犬	雄:各群4	0、50、150又は500mg/kg を単回経口投与	影響は認められなかった

hERG: ヒトether-à-go-go関連遺伝子

2. 毒性試験^{23,24)}

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していません。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量(mg/kg/日)	投与期間	性別:n	無毒性量及び結果
野生型 rasH2 マウス	経口	0、250、500、750、1,000 (1日1回投与)	1ヵ月間	雌:各群10 雄:各群10	無毒性量:1,000mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められなかった
WHラット	経口	0、100、200、700 (0、50、100、350mg/kgを 1日2回投与)	14日間	雄:4	無毒性量:700mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められなかった
	経口	0、200、500、1,000 (0、100、250、500mg/kg を1日2回投与)	1ヵ月間	雌:各群10 雄:各群10	無毒性量:1,000mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められなかった 回復性試験(14日間):回復性あり
	経口	0、200、500、1,000 (0、100、250、500mg/kg を1日2回投与)	3ヵ月間	雌:各群10 雄:各群10	無毒性量:1,000mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められなかった
	経口	0、200、500、1,000 (0、100、250、500mg/kg を1日2回投与)	6ヵ月間	雌:各群15 雄:各群15	無毒性量:1,000mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められなかった

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	性別：n	無毒性量及び結果
ビーグル犬	経口	フェーズA：0、50、250、750 (0、25、125、375mg/kg を1日2回投与) 漸増 フェーズB：0、750 (0、375mg/kgを1日2回 投与)	5日間	フェーズA： 雌：3 フェーズB： 雌：3	無毒性量：750mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められ なかった
	経口	0、100、500、1,000 (0、50、250、500mg/kg を1日2回投与)	14日間	雌：各群4 雄：各群4	無毒性量：1,000mg/kg/日 ・ダニコパンに関連する毒性は認められ なかった
	経口	0、100、250、500、1,000 (0、50、125、250、500mg/kg を1日2回投与)	3ヵ月間	雌：各群6 雄：各群6	無毒性量：100mg/kg/日 ・250mg/kg/日以上：肝障害を示唆す る所見、黄疸、体重/摂餌量の減少が認 められた 死亡 ^{*1} ：1,000mg/kg/日 回復性試験(1ヵ月間)：回復性あり
	経口	0、150、250 (0、75、125mg/kgを1日 2回投与)	3ヵ月間	雌：各群4 雄：各群4	無毒性量：150mg/kg/日 ・150mg/kg/日以上：肝障害を示唆す る所見、体重増加量/摂餌量の減少が 認められた ・250mg/kg/日：骨髄の造血細胞密度 の増加が認められた 死亡 ^{*2} ：250mg/kg/日
	経口	0、35、75、150 (0、17.5、37.5、75mg/kg を1日2回投与)	9ヵ月間	雌：各群4 雄：各群4	無毒性量：75mg/kg/日 ・150mg/kg/日以上：炎症、ストレス、 脱水、肝障害を示唆する所見が認めら れた 死亡 ^{*3} ：150mg/kg/日 回復性試験(3ヵ月間)：回復性あり

※1 1,000mg/kg/日の雌(1/6例)及び雄(1/6例)は忍容性が認められなかったため投与3週間で安楽殺した。

※2 250mg/kg/日の雌(1/4例)は、忍容性が認められなかったため投与61日で安楽殺した。150mg/kg/日の雄(1/4例)の死亡は、本薬の誤投与が原因と判断された。

※3 150mg/kg/日の雄(3/4例)及び雌(1/4例)例は忍容性が認められなかったため安楽殺した。75mg/kg/日の雄(1/4例)の死亡は、本薬投与との関連性はないと判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (in vitro、ラット)

In vitro遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異 (Ames) 試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた哺乳類細胞小核試験、in vivo試験として雌雄WHラットを用いた1ヵ月間小核試験において、ダニコパンの遺伝毒性を評価しました。その結果、遺伝毒性を示しませんでした。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)

雌雄ヘミ接合型TgRasH2マウス(雌雄：各群25)にダニコパンを0、250、750及び1,500mg/kg/日の用量で1日1回6ヵ月間反復経口投与し、ダニコパンのがん原性を評価しました。ダニコパンのトキシコキネティクスの評価には、野生型RasH2マウスを用いました。その結果、1,500mg/kg/日までがん原性を示しませんでした。Day 182における1,500mg/kg/日のC_{max}は雄で26,800ng/mL、雌で55,700ng/mLであり、AUC₀₋₂₄は雄で402,000ng・h/mL、雌で810,000ng・h/mLでした。

また、WHラット(雌雄：各群50)にダニコパンを0、5、50及び500mg/kg/日の用量(0、2.5、25及び250mg/kgを1日2回投与)で2年間反復経口投与し、ダニコパンのがん原性及びトキシコキネティクスプロファイルを評価しました。その結果、500mg/kg/日までがん原性を示しませんでした。500mg/kg/日におけるDay 181のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、雄でそれぞれ16,700ng/mL及び158,000ng・h/mL、雌で22,400ng/mL及び239,000ng・h/mLでした。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	性別：n	無毒性量及び結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
NZWウサギ	経口	0, 125, 250, 500 (1日1回投与)	雄：交配期間 中から剖検前日 (56～58回) 雌：交配14日 前から妊娠7日	雄：各群22～23 雌：各群22	無毒性量(一般毒性): 雄：125mg/kg/日 雌：250mg/kg/日 ・高用量で体重減少及び体重増加 量の減少により死亡及び/又は瀕 死状態がみられた 無毒性量(受胎能): 雄、雌：250mg/kg/日 ・500mg/kg/日における雌雄の 生殖能の低下がみられた 無毒性量(初期胚)：500mg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験					
WHラット	経口	0, 200, 500, 1,000 (0, 100, 250, 500mg/kgを1日 2回投与)	妊娠6日から 17日	雌：各群25	無毒性量： 母動物：1,000mg/kg/日 胎児：500mg/kg/日 ・1,000mg/kg/日で胎児体重の 軽微な減少(最大8%)がみられた
NZWウサギ	経口	0, 200, 500, 1,000 (1日1回投与)	妊娠7日から 20日	雌：各群6	無毒性量： 母動物及び胎児：500mg/kg/日 ・1,000mg/kg/日で母動物及び胎 児の体重減少並びに母動物の体 重増加量及び摂餌量の減少による 流産がみられた
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
NZWウサギ	経口	0, 50, 125, 250 (1日1回投与)	妊娠7日から 授乳41日	雌：各群30	無毒性量： 母動物の一般毒性、F1出生児の発生 毒性、F1親動物の一般毒性及びF1 生殖/初期胚毒性：250mg/kg/日
幼若動物を用いた毒性試験					
イヌ	経口	忍容性試験100、 250、500、750、 1,000 (1日1回投与)	約2週間 (生後26/30～ 41日)	雄and/or雌： 各群1～2	いずれの用量でも死亡及び毒性所見 はみられなかった

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

(6) 局所刺激性試験(ラット、イヌ、ウサギ、マウス)

ラット、イヌ、ウサギ及びマウスを用いて実施した毒性試験において、いずれの動物種においても、ダニコパンに関連した特記すべき局所刺激性はみられませんでした。

(7) その他の特殊毒性試験

1) 光毒性試験(*in vitro*、ラット)

*In vitro*試験としてニュートラルレッド取り込み(NRU)アッセイ及び*in vivo*試験としてラットを用いた光毒性試験を実施し、ダニコパンの光毒性を評価しました。

NRUアッセイにおいて、培地中の溶解限界(3.17 μ g/mL)以上の濃度で、ダニコパンの光毒性が示唆されました。雌性の有色LEラット(各群5)に、ダニコパンを0、200、500及び1,000mg/kg/日(0、100、250及び500mg/kgを1日2回投与)の用量で、3日間反復経口投与し、紫外線B、紫外線A及びキセノンランプからの可視光を照射しました。いずれの用量においてもラットの有色部位及び非有色部位に光毒性を示唆する皮膚反応はみられませんでした。

また、眼の光毒性を示唆するダニコパンに関連した肉眼所見及び病理組織学的変化もみられませんでした。有色ラットを用いた*in vivo*光毒性試験の陰性結果に基づくと、ダニコパンは皮膚又は眼の光毒性を示さないと考えられました。

2) 免疫毒性試験

反復投与毒性試験及び臨床試験から、ダニコパンが免疫学的作用を及ぼすことを示唆する所見は得られなかったため、免疫毒性試験は実施しませんでした。

3) 依存性試験

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、及び臨床試験のいずれでも、中枢・末梢神経系への有害作用を示す明確な所見は得られなかったため、ダニコパンの依存性試験は実施しませんでした。

4) 抗原性試験

反復投与毒性試験及び臨床試験において、ダニコパンが免疫学的作用を及ぼすことを示唆する所見は得られなかったため、抗原性試験は実施しませんでした。

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダニコパン (Danicopan) [JAN]

化学名：(2*S*,4*R*)-1-[3-Acetyl-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indazol-1-yl]acetyl]-*N*-(6-bromopyridin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide

分子式：C₂₆H₂₃BrFN₇O₃

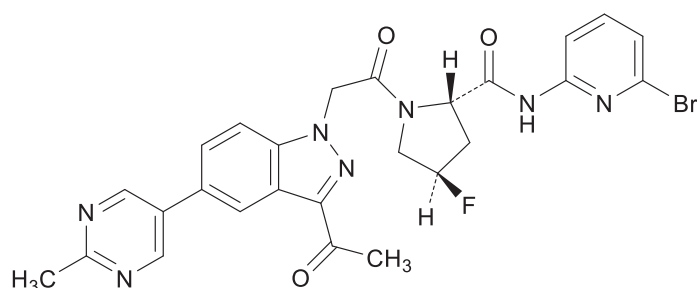
分子量：580.41

性状：白色～微黄色の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：160℃

分配係数：Log D；2.72 (pH 7.4)

化学構造式：



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IX. 製剤学的事項 / X. 取扱い上の注意

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	12ヵ月	PTP包装	規格内*
中間的試験	30°C/75%RH	12ヵ月	PTP包装	規格内*
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	PTP包装	規格内*
苛酷試験	総照度120万lx・hr以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	—	無包装	遮光試料と比べ顕著な変化 は認められなかった(ピーク 純度、含量及び類縁物質質量)

*: 試験項目: 性状、含量、純度試験(類縁物質)、溶出性、水分含量

取扱い上の注意

規制区分: 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)

貯法: 室温保存

有効期間: 24ヵ月

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

XI. 包装／XII. 関連情報

包装

14錠[14錠(PTP)×1]



関連情報

承認番号：30600AMX00010000

製造販売承認年月：2024年1月

国際誕生年月：2024年1月

薬価基準収載年月：2024年4月

販売開始年月：2024年4月

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。

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。

再審査期間満了年月：2034年1月(10年)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅻ. 主要文献

- 1) 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)
- 2) Lee JW, et al. *Lancet Haematol.* 2023; 10: e955-965. (PMID : 38030318) [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。]
- 3) Montan I, et al. *Value Health.* 2018; 21: 1313-1321. (PMID : 30442279)
- 4) Aaronson NK, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-376. (PMID : 8433390)
- 5) 社内資料：エクリズマブの投与下で貧血がみられるPNH患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(ACH471-101試験) (承認時評価資料)
- 6) Kulasekararaj AG, et al. *Blood.* 2021; 138(20): 1928-1938. (PMID : 34314483) [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Achillion, Inc.(現Alexion Pharmaceuticals, Inc.の完全子会社)の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.のadvisory boardメンバーを務める者、研究助成費、謝礼金、講演料等を受領している者が含まれる。]
- 7) 社内資料：日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(ALXN2040-HV-101) (承認時評価資料)
- 8) 社内資料：臨床薬理の概要(承認時評価資料)
- 9) 社内資料：母集団PK/PD解析(承認時評価資料)
- 10) 社内資料：ダニコパンの薬物動態(PK)に及ぼす食事の影響(承認時評価資料)
- 11) 社内資料：健康被験者、腎機能障害を有する被験者を対象とした第Ⅰ相試験(ACH471-009) (承認時評価資料)
- 12) 社内資料：健康被験者、肝機能障害を有する被験者を対象とした第Ⅰ相試験(ACH471-012) (承認時評価資料)
- 13) 社内資料：薬物動態試験の概要(承認時評価資料)
- 14) 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄試験(承認時評価資料)
- 15) Harboe M, et al. *Clin Exp Immunol.* 2004; 138(3): 439-446. (PMID : 15544620)
- 16) Barratt J, Weitz I. *Front Immunol.* 2021; 12: 712572. (PMID : 34566967) [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。]
- 17) Lee JW, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022; 15(7): 851-861. (PMID : 35980222) [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。]
- 18) 社内資料：効力を裏付ける試験(承認時評価資料)
- 19) Yuan X, et al. *Haematologica.* 2017; 102(3): 466-475. (PMID : 27810992) [利益相反：本試験はAchillion, Inc.(現Alexion Pharmaceuticals, Inc.の完全子会社)の支援を受けた。著者にAchillion, Inc.の社員が含まれる。]
- 20) 社内資料：薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験(ACH471-001) (承認時評価資料)
- 21) 社内資料：薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験(ACH471-002) (承認時評価資料)
- 22) 社内資料：安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 23) 社内資料：毒性試験(承認時評価資料)
- 24) 社内資料：毒性試験の概要(承認時評価資料)

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社

〒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

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：0120-577-657

受付時間：9：00～17：30(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

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)


AstraZeneca Rare Disease

VOY001 (2)-2404
2024年4月改訂