市販直後調査
2024年4月～2024年10月

2024年4月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

補体D因子阻害剤

ボイデヤ®錠50mg

Voydeya®tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中ダニコパン50mg含有
一般名	和名：ダニコパン（JAN） 洋名：Danicopan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年1月18日 薬価基準収載年月日：2024年4月17日 販売開始年月日：2024年4月17日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アレクシオンファーマ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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（土日祝日および弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://voydeya.jp/

本IFは2024年4月改訂（第2版）の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
(1)承認条件 …… 3
(2)流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMPの概要 …… 3

Ⅱ. 名称に関する項目 …… 4
1. 販売名 …… 4
(1)和名 …… 4
(2)洋名 …… 4
(3)名称の由来 …… 4
2. 一般名 …… 4
(1)和名(命名法) …… 4
(2)洋名(命名法) …… 4
(3)ステム …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 …… 5
1. 物理化学的性質 …… 5
(1)外観・性状 …… 5
(2)溶解性 …… 5
(3)吸湿性 …… 5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 …… 5
(5)酸塩基解離定数 …… 5
(6)分配係数 …… 5
(7)その他の主な示性値 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 …… 7
1. 剤形 …… 7
(1)剤形の区別 …… 7
(2)製剤の外観及び性状 …… 7
(3)識別コード …… 7
(4)製剤の物性 …… 7
(5)その他 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 …… 7
(2)電解質等の濃度 …… 7
(3)熱量 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 8
9. 溶出性 …… 8
10. 容器・包装 …… 8
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 8
(2)包装 …… 8
(3)予備容量 …… 8
(4)容器の材質 …… 8
11. 別途提供される資材類 …… 9
12. その他 …… 9

Ⅴ. 治療に関する項目 …… 10
1. 効能又は効果 …… 10
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 10
3. 用法及び用量 …… 11
(1)用法及び用量の解説 …… 11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 11
5. 臨床成績 …… 12
(1)臨床データパッケージ …… 12
(2)臨床薬理試験 …… 17
(3)用量反応探索試験 …… 22
(4)検証的試験 …… 24
(5)患者・病態別試験 …… 35
(6)治療的使用 …… 35
(7)その他 …… 35

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 …… 36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 36
2. 薬理作用 …… 36
(1)作用部位・作用機序 …… 36
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 37
(3)作用発現時間・持続時間 …… 38

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 …… 39
1. 血中濃度の推移 …… 39
(1)治療上有効な血中濃度 …… 39
(2)臨床試験で確認された血中濃度 …… 39
(3)中毒域 …… 40
(4)食事・併用薬の影響 …… 41
2. 薬物速度論的パラメータ …… 42
(1)解析方法 …… 42
(2)吸収速度定数 …… 42
(3)消失速度定数 …… 42
(4)クリアランス …… 42
(5)分布容積 …… 42

(6)その他…… 42
3. 母集団(ポピュレーション)解析…… 43
(1)解析方法…… 43
(2)パラメータ変動要因 …… 43
4. 吸収…… 43
5. 分布…… 44
(1)血液-脳関門通過性…… 44
(2)血液-胎盤関門通過性…… 44
(3)乳汁への移行性…… 44
(4)髄液への移行性 …… 44
(5)その他の組織への移行性 …… 44
(6)血漿蛋白結合率…… 44
6. 代謝…… 45
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 45
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、
寄与率 …… 45
(3)初回通過効果の有無及びその割合…… 45
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、
存在比率 …… 45
7. 排泄…… 46
8. トランスポーターに関する情報…… 46
9. 透析等による除去率…… 46
10. 特定の背景を有する患者…… 47
11. その他 …… 47

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 …… 48
1. 警告内容とその理由…… 48
2. 禁忌内容とその理由…… 48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…… 49
5. 重要な基本的注意とその理由…… 49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…… 49
(1)合併症・既往歴等のある患者 …… 49
(2)腎機能障害患者…… 49
(3)肝機能障害患者…… 50
(4)生殖能を有する者…… 50
(5)妊婦 …… 50
(6)授乳婦…… 50
(7)小児等 …… 50
(8)高齢者…… 50
7. 相互作用 …… 51
(1)併用禁忌とその理由…… 51
(2)併用注意とその理由 …… 51
8. 副作用 …… 51
(1)重大な副作用と初期症状 …… 51
(2)その他の副作用…… 52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 55
10. 過量投与…… 55
11. 適用上の注意 …… 55
12. その他の注意…… 55
(1)臨床使用に基づく情報…… 55
(2)非臨床試験に基づく情報…… 55

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 56
1. 薬理試験…… 56
(1)薬効薬理試験…… 56
(2)安全性薬理試験 …… 56
(3)その他の薬理試験 …… 56
2. 毒性試験…… 57
(1)単回投与毒性試験…… 57
(2)反復投与毒性試験 …… 57
(3)遺伝毒性試験…… 58
(4)がん原性試験 …… 58
(5)生殖発生毒性試験 …… 58
(6)局所刺激性試験…… 59
(7)その他の特殊毒性 …… 59

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 60
1. 規制区分…… 60
2. 有効期間…… 60
3. 包装状態での貯法…… 60
4. 取扱い上の注意 …… 60
5. 患者向け資材…… 60
6. 同一成分・同効薬…… 60
7. 国際誕生年月日…… 60
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 60
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容…… 60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 …… 60
11. 再審査期間…… 61
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 61
13. 各種コード …… 61
14. 保険給付上の注意 …… 61

Ⅺ. 文献…… 62
1. 引用文献 …… 62
2. その他の参考文献…… 63

Ⅻ. 参考資料…… 64
1. 主な外国での発売状況…… 64
2. 海外における臨床支援情報…… 65

ⅩⅢ. 備考 …… 67
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 …… 67
2. その他の関連資料 …… 67

略語表

略語	略していない表現(英)	略していない表現(日)
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-24h,ss}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state	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
AUC_{0-inf}	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	時間0から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to t hours	時間0から時点tまでの濃度時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval	定常状態に達した後の一投与間隔(tau)内の濃度時間曲線下面積
Bb	Bb fragment of complement factor B	補体B因子のBbフラグメント
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
C3	complement component 3	補体C3
C3bB	C3bB complement component complex; comprising factor B [FB] in complex with C3b, an activation product of complement component 3 [C3]	補体C3(C3)の活性化産物であるC3bと補体B因子(FB)の複合体
C5	complement component 5	補体C5
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CL/F	apparent oral drug clearance	経口クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	―
$C_{trough,ss}$	concentration at the end of the dosing interval at steady state	定常状態でのトラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
D1	duration of zero order release	0次速度放出時間
ECG	electrocardiography	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫定量法
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30 scale	―
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	―
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒトether-à-go-go関連遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
K_a	(First-order)absorption rate constant	(一次)吸収速度定数
K_D	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
K_i	inhibitory constant	阻害定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ/D	lower limit of quantification/detection	定量下限値/検出限界値
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体

略語	略していない表現(英)	略していない表現(日)
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤・毒性化合物排出
mITT	modified intention-to-treat	―
MMRM	mixed model for repeated measure	混合効果モデルによる反復測定解析法
NZW	New Zealand White	―
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白
PIGA	phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit A	―
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
Q/F	apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間のみかけのクリアランス
QT	time interval between Q wave and T wave in the heart's electrical cycle	心電図のQ波の開始からT波終了までの時間
QTc	corrected QT interval	補正したQT間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia式で補正したQT間隔
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	最終消失相の半減期
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
t_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transferase	ウリジン5'-ジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vc/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントのみかけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントのみかけの分布容積
WH	Wistar Hannover	―

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボイデヤ®錠（一般名：ダニコパン、以下、本剤）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因子阻害薬である。

PNHは、phosphatidylinositol glycan class A（*PIGA*）を含む遺伝子に後天的変異を有する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ある。PNHは補体介在性の溶血を主徴とする命に関わる希少疾患で、本邦では指定難病に位置付けられている。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）などが知られている。

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る。ラブリズマブ及びエクリズマブは、終末補体経路を持続的に阻害することで血管内溶血を効果的に防ぐことができる。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る。
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る。このような患者の一部では、血管外溶血により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る。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、現在のPNH治療のアンメットメディカルニーズとなっていた。
ダニコパンは、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する。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た。ダニコパン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相試験（ALPHA試験；ALXN2040-PNH-301試験）が実施され、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本剤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本剤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製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1) ダニコパンは、補体第二経路を選択的に阻害する経口の低分子補体D因子阻害薬である。
(「Ⅰ. 1. 開発の経緯」の項参照)

2) 補体D因子に可逆的に結合後、補体D因子セリンプロテアーゼを阻害することで、補体第二経路を選択的に阻害する。その際、古典経路及びレクチン経路による感染性病原体に対する防御作用を維持したまま、補体第二経路を介したこれらの経路の増幅を阻害する。
(「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照)

3) 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する。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項、「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照)

4) 国際共同第Ⅲ相試験【ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)】において、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」、主な副次評価項目である「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」のいずれにおいてもプラセボ群とダニコパン群との間に統計学的に有意な差が認められた。
(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

5) 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る。
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る。
(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 適正使用ガイド 患者安全性カード (「Ⅻ. 備考」の項参照) ・患者向け資材 「ボイデヤ®錠を服薬されるPNH患者さんとご家族の方へ」 患者安全性カード (「Ⅻ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和6年4月16日付　保医発0416第21号) (「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤は、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定(2023年[令和5年]2月22日、指定番号:[R5薬]第556号)された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・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。

・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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	・髄膜炎菌感染症 ・感染症(髄膜炎菌感染症以外) ・肝機能障害 ・本剤投与中止による重篤な溶血	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド、患者安全性カード)の作成と提供 ・患者向け資材(「ボイデヤ®錠を服薬されるPNH患者さんとご家族の方へ」、患者安全性カード)の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボイデヤ®錠 50mg

(2) 洋名

Voydeya® tablets

(3) 名称の由来

“voyage to a new day”から、より明るい未来、また、Factor DのDに由来。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ダニコパン(JAN)

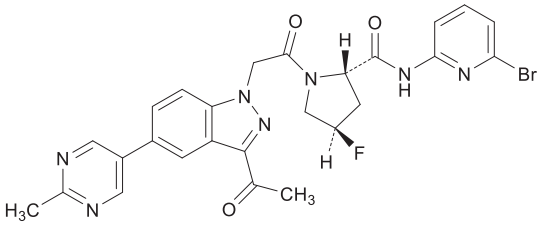
(2) 洋名(命名法)

Danicopan(JAN)

(3) ステム

補体受容体拮抗薬／阻害薬：-copan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{26}H_{23}BrFN_7O_3$

分子量：580.41

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：ALXN2040、ACH-0144471

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

種々の溶媒における本剤の溶解性を以下に示す。

溶媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	＞48	やや溶けやすい
水	＜5.59	溶けにくい
人工胃液(酵素無添加)	44.5	やや溶けやすい
pH4.5 酢酸緩衝溶液	3.05	溶けにくい
pH6.8 リン酸緩衝溶液	5.26	溶けにくい

(3) 吸湿性

相対湿度90%において、3%まで水分を吸湿する。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：160℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：1.98、11.27

(6) 分配係数

Log D；2.72(pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

比旋光度$[\alpha]_D^{25}$ ： －65.5° (1.145% ジメチルホルムアミド溶液)

2. 有効成分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℃/60%RH	12ヵ月	二重ポリエチレン袋／乾燥剤／硬質容器	規格内*
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	二重ポリエチレン袋／乾燥剤／硬質容器	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	ー	無包装	遮光試料と比べ顕著な変化は認められなかった（類縁物質量及びマスバランス純度）

＊試験項目：性状、含量、純度試験（類縁物質）、水分含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：核磁気共鳴スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

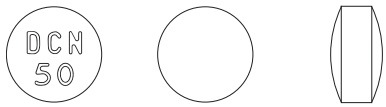
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：DCN 50

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は有効成分の合成不純物及び分解生成物である。

6. 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℃/60%RH	12ヵ月	PTP包装	規格内*
中間的試験	30℃/75%RH	12ヵ月	PTP包装	規格内*
加速試験	40℃/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、含量及び類縁物質量)

＊試験項目：性状、含量、純度試験(類縁物質)、溶出性、水分含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

パドル法

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

14錠[14錠(PTP)×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器フィルム：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレン

蓋フィルム：アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

> **4. 効能又は効果**
>
> **発作性夜間ヘモグロビン尿症**

（解説）

本効能又は効果は、本邦からも参加した国際共同第Ⅲ相試験【ALPHA試験（ALXN2040-PNH-301試験）】での有効性及び安全性の成績等に基づき設定した。

本試験において、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患者に本剤を追加投与して有効性及び安全性を評価した結果、日本人を含む全体集団で本剤の有効性と安全性が確認された[1, 2]。したがって、ラブリズマブ又はエクリズマブによる終末補体経路の阻害によってPNH患者での血管内溶血が制御されている中で、本剤を追加投与することによって近位補体経路も阻害され血管外溶血を抑制できると考えられることから、本剤の効能又は効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

> **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］

（解説）

5.1 国際共同第Ⅲ相試験【ALPHA試験（ALXN2040-PNH-301試験）】では、ラブリズマブ又はエクリズマブによる治療中の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、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された[1, 2]。したがって、本剤による治療は、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た。

5.2 ダニコパンは、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する。したがって、ダニコパンは、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、これを考慮し設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

> **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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本用法・用量により実施された国際共同第Ⅲ相試験【ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)】の結果、日本人を含むPNH患者に対し、本剤群ではプラセボ群と比較して主要評価項目の「投与12週時点のHb濃度のベースラインからの変化量」で有意に良好な治療効果を示した[1, 2]。また、副次評価項目でも良好な結果が得られ、安全性も良好であった。これらより設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

> **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。

(解説)

7.1 国際共同第Ⅲ相試験【ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)】では、ラブリズマブ又はエクリズマブを投与しても十分な効果が得られないPNH患者に対して、本剤は効果を示したことから[1, 2]、本剤による治療は、ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で行われるべきである。また、ラブリズマブ及びエクリズマブ以外のC5阻害剤と併用したときの本剤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、ラブリズマブ及びエクリズマブ以外のC5阻害剤と併用したときの本剤のベネフィット・リスクは予測できないことから設定した。

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本剤を中止した被験者で肝機能検査値の上昇がみられた第Ⅰ相試験(ACH471-002試験)[3]の結果に基づき、本剤の投与中止時には6日間かけて本剤の用量を漸減(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)することとして良好な安全性が認められた[1, 2]。また上述の通り、本剤による治療はラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で行われるべきであることから設定した。

7.3 本剤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た。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験の相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間
海外第Ⅰ相	ALXN2040-HV-101[4]	安全性 忍容性 薬物動態 用量比例性 薬力学的作用	単一施設 ランダム化 非盲検	日本人の健康被験者9例	投与期は3期で構成され、投与順序はランダムに、本剤200mgを絶食下単回経口投与、本剤200mgを高脂肪食摂取後単回経口投与、本剤400mgを高脂肪食摂取後単回経口投与
海外第Ⅱ相	ACH471-101[5,6]	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	エクリズマブの投与下で貧血がみられるPNH患者12例	主要評価期：24週間、本剤100～150mgを1日3回経口投与（最大200mgを1日3回まで増量可） 延長投与期：全例3年以上（最長233週）、主要評価期終了時点と同用量を継続投与
国際共同第Ⅲ相	ALXN2040-PNH-301（ALPHA試験）[1,2]	有効性 薬物動態 薬力学的作用 安全性 忍容性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	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86例 （日本人12例）	本剤150mgを1日3回経口投与（100mg 1日3回も存在） 200mgまで増量可能 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

参考資料

試験の相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間
海外第Ⅰ相	ACH471-001[7]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学的作用	単一施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者44例	グループ1：本剤（液体充填カプセル）200mgもしくはプラセボを空腹時に単回経口投与 グループ2：本剤（液体充填カプセル）600mgもしくはプラセボを空腹時に単回経口投与 グループ3：本剤（液体充填カプセル）1,200mgもしくはプラセボを空腹時に単回経口投与 グループ4：本剤（液体充填カプセル）1,200mgもしくはプラセボを空腹時に12時間間隔で2回経口投与 グループ5：本剤（液体充填カプセル）1,200mgもしくはプラセボを中脂肪食摂取後に単回経口投与

試験の相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間
海外第Ⅰ相	ACH471-002[3]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学的作用	単一施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者45例	コホート1：本剤（液体充填カプセル）200mgもしくはプラセボを空腹時に1日2回経口投与 コホート2：本剤（液体充填カプセル）500mgもしくはプラセボを空腹時に1日2回経口投与 コホート3：本剤（液体充填カプセル）800mgもしくはプラセボを空腹時に1日2回経口投与 コホート4：本剤（液体充填カプセル）75mgもしくはプラセボを空腹時に1日3回経口投与 投与期間：最長14日
	ACH471-005[8]	薬物動態 安全性	単一施設 非盲検	健康男性被験者8例	約100μCiの^{14}C-ダニコパンを含む本剤（液体充填カプセル）を151～154mgの用量で単回経口投与
	ACH471-006[9]	相対的バイオアベイラビリティ 安全性 食事の影響 薬力学的作用	単一施設 ランダム化 クロスオーバー 非盲検	健康被験者26例	グループ1 投与Ａ：本剤（液体充填カプセル）800mgを空腹時に単回経口投与 投与Ｂ：本剤（錠剤）800mgを中脂肪食摂取後に単回経口投与 投与Ｃ：本剤（錠剤）800mgを空腹時に単回経口投与 グループ2 投与Ｄ：本剤（液体充填カプセル）800mgを空腹時に単回経口投与 投与Ｅ：本剤（ソフトゲルカプセル剤）800mgを空腹時に単回経口投与
	ACH471-009[10]	重度の腎機能障害の影響 ・安全性 ・忍容性 ・薬物動態 ・薬力学的作用	多施設共同 非ランダム化 非盲検 並行群間比較	正常な腎機能の被験者、腎機能障害を有する被験者16例	本剤200mgを単回経口投与
	ACH471-010[11]	薬物相互作用 ・薬物動態 ・安全性 ・忍容性	単一施設 非盲検	健康被験者35例	Part1 Period1：ミダゾラム2mgを単回経口投与 Period2：Day 1～Day 4に本剤150mgを1日3回食後に経口投与。Day 4の朝にミダゾラム2mgを単回併用投与 Part2 Period1：フェキソフェナジン180mgを単回経口投与 Period2：Day 1～Day 6に本剤150mgを1日3回食後に経口投与。Day 4の朝にフェキソフェナジン180mgを単回併用投与 Part3 Period1：MMF 1gを単回経口投与 Period2：Day 1～Day 6に本剤150mgを1日3回食後に経口投与。Day 4の朝にMMF 1gを単回併用投与

試験の相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間
海外第Ⅰ相	ACH471-011[12]	改良放出プロトタイプ製剤の 薬物動態 安全性 忍容性 相対的バイオアベイラビリティ	単一施設 非ランダム化 非盲検	健康被験者14例	Period1：改良放出プロトタイプ1の本剤400mgを絶食下単回経口投与 Period2：改良放出プロトタイプ2の本剤400mgを絶食下単回経口投与 Period3：改良放出プロトタイプ3の本剤800mgを絶食下単回経口投与 Period4：改良放出プロトタイプ2の本剤400mgを中脂肪食摂取後単回経口投与
	ACH471-012[13]	肝機能障害の影響 ・安全性 ・忍容性 ・薬物動態 ・薬力学的作用	多施設共同 非ランダム化 非盲検 並行群間比較	正常な肝機能の被験者8例 肝機能障害を有する被験者8例	本剤200mgを中脂肪食摂取後に単回経口投与
	ACH471-013[14]	QT間隔に対する影響 他の心電図パラメータに対する影響 安全性 忍容性	単一施設 ランダム化 二重盲検 ダブルダミー プラセボ及び陽性対照 並行群間比較	健康被験者33例	本剤群 Period1：本剤400mgを単回経口投与 Period2：本剤800mgを単回経口投与 Period3：本剤1,200mgを単回経口投与 対照群(1) Period1：プラセボを単回経口投与 Period2：モキシフロキサシン400mgを単回経口投与 Period3：プラセボを単回経口投与 対照群(2) Peirod1：モキシフロキサシン400mgを単回経口投与 Period2：プラセボを単回経口投与 Period3：モキシフロキサシン400mgを単回経口投与
	ACH471-014[15]	薬物相互作用 ・薬物動態 ・安全性 ・忍容性	単一施設 非盲検	健康被験者72例	Part1 Period1：シクロスポリン300mgを食後に単回経口投与 Period2：Day 1～Day 7に本剤200mgを1日3回食後に経口投与。Day 5の朝にシクロスポリン300mgを単回併用投与 Part2 Period1：タクロリムス2mgを食後に単回経口投与 Period2：Day 1～Day 10に本剤200mgを1日3回食後に経口投与。Day 5の朝にタクロリムス2mgを単回併用投与 Part3 Period1：Day 1～Day 4に本剤200mgを1日3回食後に経口投与。Day 5の朝に本剤200mgと炭酸カルシウム1gもしくは水酸化アルミニウム200mg/水酸化マグネシウム200mg/simethicone※25mgを併用経口投与 Period2：Day 1～Day 8にオメプラゾール40mgを1日1回食後に経口投与。Day 5～Day 8に本剤200mg 1日3回を併用経口投与

※：国内未承認

試験の相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間
海外第Ⅰ相	ACH471-016[16]	薬物動態に及ぼす食事及び年齢の影響	単一施設 Part1(若年): ランダム化 非盲検 2群2期 クロスオーバー Part2(高齢): 非盲検	健康若年被験者18例、健康高齢被験者7例	Part1 投与A:高脂肪食の摂取開始から30分後に本剤200mgを単回経口投与 投与B:空腹時に本剤200mgを単回経口投与 Part2 中脂肪食の摂取開始から30分後に本剤200mgを単回経口投与
	ACH471-017[17]	薬物相互作用 ・薬物動態 ・薬力学的作用 ・安全性 ・忍容性	単一施設 非盲検	健康被験者52例	Part1 投与A:ワルファリンナトリウム25mgを単回経口投与 投与B:Day 1～Day 11まで本剤200mgを1日3回食事開始から30分以内に経口投与。Day 5の午前中にワルファリンナトリウム25mgを併用経口投与 Part2 投与C:Day 1にbupropion※ 100mgを単回経口投与 投与D:Day 1～Day 8まで本剤200mgを1日3回食事開始から30分以内に経口投与。Day 5の午前中にbupropion※ 100mgを併用経口投与 Part3 投与E:Day 1にノルエチステロン(NET) 1mg/エチニルエストラジオール(EE) 0.035mgを単回経口投与 投与F:Day 1～Day 8まで本剤200mgを1日3回食事開始から30分以内に経口投与。Day 5の午前中にNET 1mg/EE 0.035mgを併用経口投与
	ALXN2040-HV-119[18]	相対的バイオアベイラビリティ 食事の影響 安全性 忍容性	単一施設 非盲検 ランダム化 3群3期 クロスオーバー	健康被験者24例	Part1 投与A:Day 1に中脂肪食摂取開始30分後に本剤(プロトタイプ粉末入りカプセル1)200mgを単回経口投与 投与B:Day 1に空腹時に本剤(プロトタイプ粉末入りカプセル1)200mgを単回経口投与 投与C:Day 1に中脂肪食摂取開始30分後に本剤(錠剤)200mgを単回経口投与 Part2 投与D:Day 1に中脂肪食摂取開始30分後に本剤(プロトタイプ粉末入りカプセル2)200mgを単回経口投与 投与E:Day 1に空腹時に本剤(プロトタイプ粉末入りカプセル2)200mgを単回経口投与 投与F:Day 1に中脂肪食摂取開始30分後に本剤(錠剤)200mgを単回経口投与

※:国内未承認

試験の相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量・投与期間
海外第Ⅱ相	ACH471-100[19]	有効性 安全性 薬物動態 薬力学的作用	多施設共同 非盲検 単群	未治療のPNH患者10例	Part1 本剤100又は150mgを1日3回経口投与。Day 7及びDay 14に1回の用量を175mg、200mg、250mgまで漸増可能 投与期間：28日間 Part2 最長8週間（56日間）継続投与
	ACH471-103 （ACH471-100試験継続投与）[20]	長期投与の 有効性 安全性	多施設共同 非盲検 単群	ACH471-100試験を完了したPNH患者8例	ACH471-100試験を完了した時点と同じ用量（150、175又は200mg）を1日3回経口投与 250mgまで漸増可能

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与試験：ALXN2040-HV-101試験[4]（参考：海外データ、対象：日本人）

日本人健康成人9例に対し、本剤を3回単回経口投与した（絶食下で200mg、高脂肪食摂取後200mg、高脂肪食摂取後400mg）。各投与間には7日間以上の休薬期間を設けた。その結果、本剤との関連性が否定できない有害事象が高脂肪食摂取後に400mg投与した際に1例（11.1%）に1件（腹部不快感）発現した。事象は軽度であり、日本人健康成人において忍容性が良好であることが示された。

2) 反復投与試験：ACH471-002試験[3]（参考：海外データ）

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、本剤（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た。コホート1は本剤200mg（8例）又はプラセボ（8例）を1日2回、コホート2は本剤500mg（7例）又はプラセボ（2例）を1日2回、コホート3は本剤800mg（8例）又はプラセボ（2例）を1日2回、コホート4は本剤75mg（8例）又はプラセボ（2例）を1日3回とした。その結果、本剤200mg 1日2回14日間投与群、75mg 1日3回7日間投与群の忍容性は良好であったが、高用量コホートの本剤500mg 1日2回投与群1例でGrade 3のアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇、800mg 1日2回投与群1例でGrade 4のアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇が認められたが、いずれも一過性でビリルビン上昇とは関係せず、無処置で回復した。全体で、外国人健康成人において、安全性、忍容性の懸念は認められなかった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

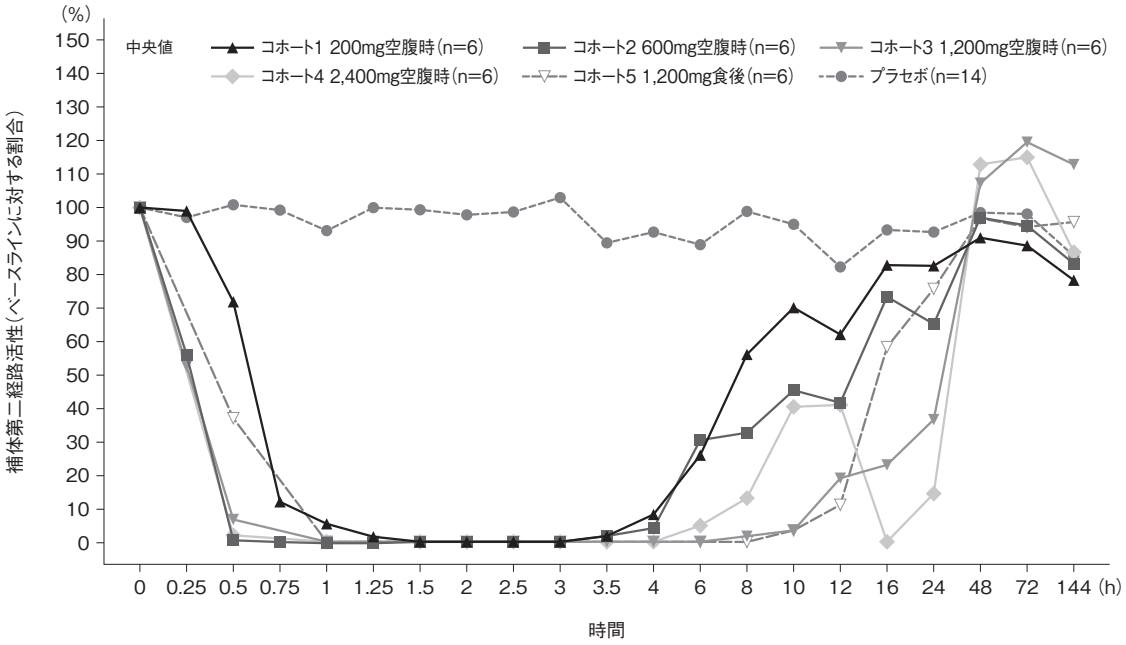
> 6. 用法及び用量
>
> 通常、成人には、補体（C5）阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回150mgを1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回200mgまで増量することができる。

薬力学的試験

1) 単回投与試験：ACH471-001試験[7, 21]（参考：海外データ）

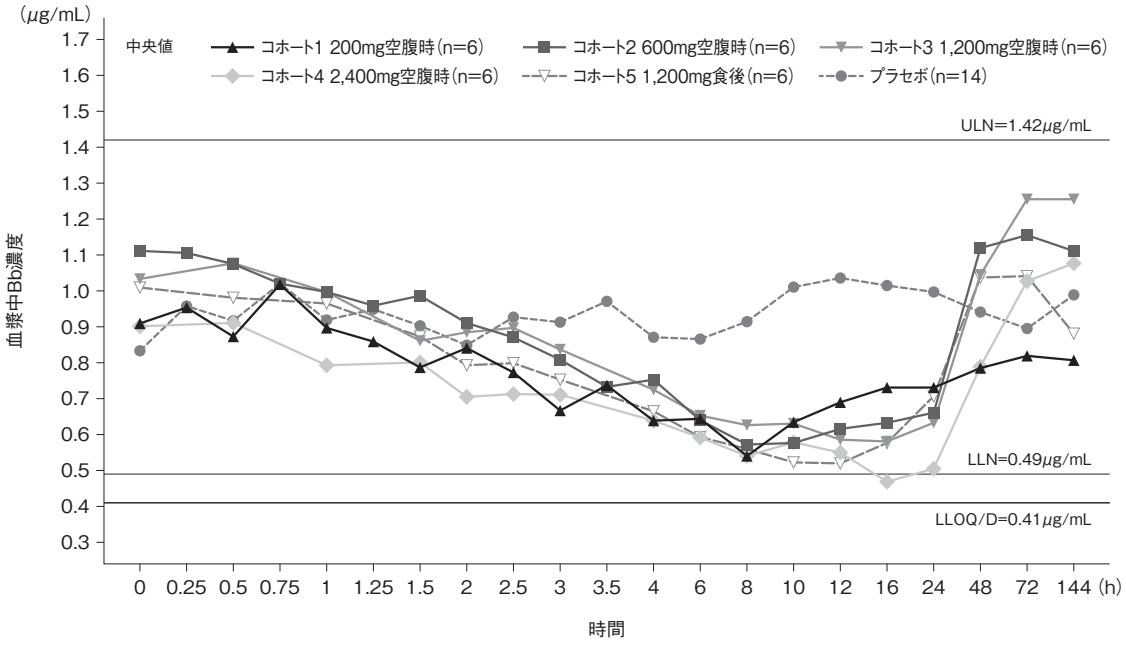
外国人健康成人44例に対し、5用量のコホートに割り付け、本剤（液体充填カプセル）又はプラセボを単回経口投与した（コホート4は2回に分けて投与）。コホート1は本剤200mg（6例）又はプラセボ（6例）、コホート2は本剤600mg（6例）又はプラセボ（2例）、コホート3は本剤1,200mg（6例）又はプラセボ（2例）、コホート4は本剤2,400mg（1,200mg×2回）（6例）又はプラセボ（2例）、コホート5は本剤1,200mg（6例）又はプラセボ（2例）とした。コホート1～4は空腹時、コホート5は中脂肪食摂取後に投与した。その結果、本剤群のいずれのコホートでも単回経口投与直後から補体第二経路活性（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あった。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時間維持された。プラセボ群では補体第二経路活性の変化はみられなかった。

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



また、血漿中Bb濃度はいずれの用量でも本剤投与後に低下した。血漿中Bb濃度は本剤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た。

各コホートの血漿中Bb濃度の推移

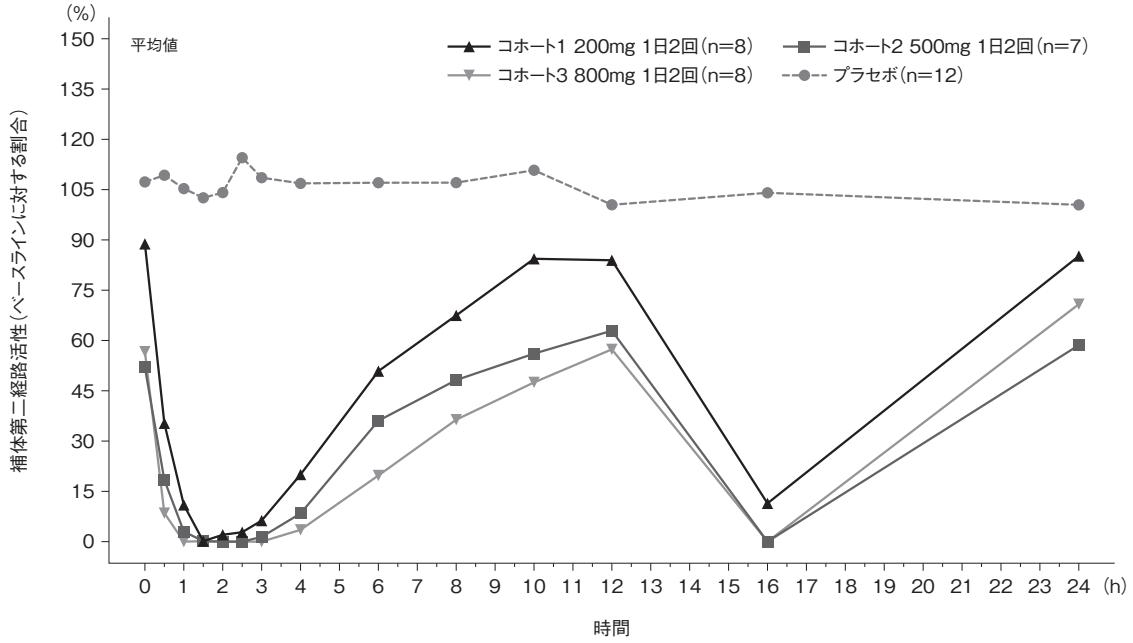


2）反復投与試験：ACH471-002試験[3, 21]（参考：海外データ）

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、本剤（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た。コホート1は本剤200mg（8例）又はプラセボ（8例）を1日2回、コホート2は本剤500mg（7例）又はプラセボ（2例）を1日2回、コホート3は本剤800mg（8例）又はプラセボ（2例）を1日2回、コホート4は本剤75mg（8例）又はプラセボ（2例）を1日3回とした。その結果、本剤群のコホート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時間持続した。プラセボ群では補体第二経路活性の変化はみられなかった。

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

Day 14

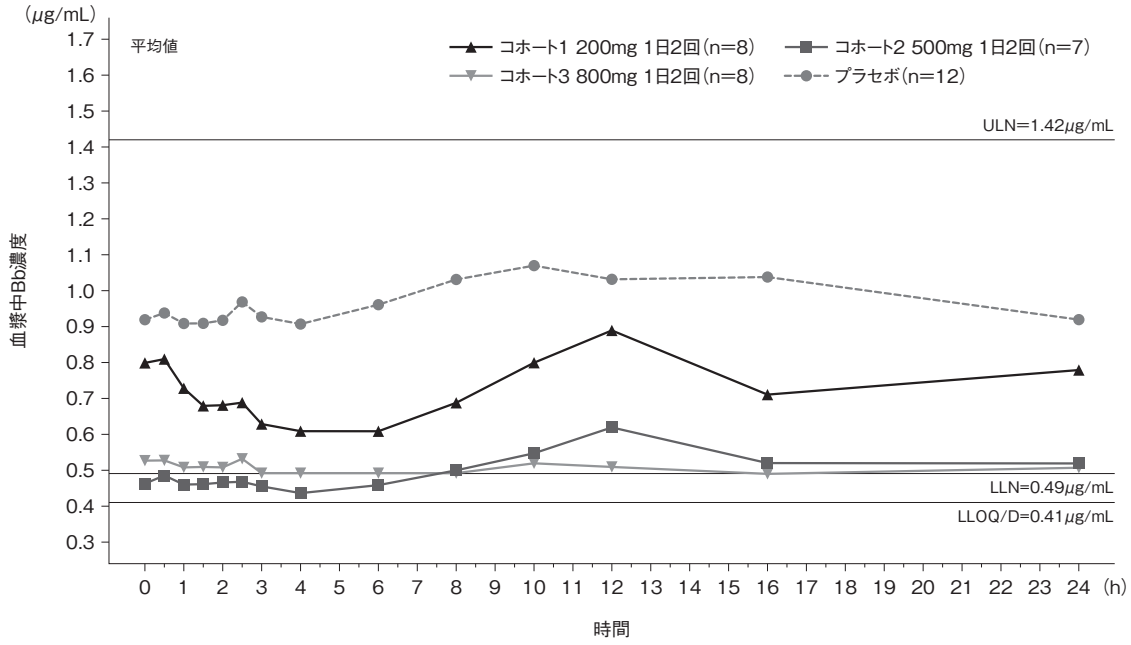


※：コホート4の投与期間は7日間のため掲載していない。

また、本剤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）に近い値となった。本剤投与後に血漿中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日後に回復を始めた。プラセボ群では血漿中Bb濃度に変化はみられなかった。

各コホートの血漿中Bb濃度の推移

Day 14



※：コホート4の投与期間は7日間のため掲載していない。

3) 国際共同第Ⅲ相試験：ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)[1, 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86例(日本人12例)に対し、本剤又はプラセボを1日3回経口投与した。本剤は、開始用量150mg 1日3回を経口投与し、最大200mg 1日3回まで増量可とした(治験実施計画書第3版までは、開始用量100mg 1日3回投与も規定されていた)。その結果、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、本剤群−15.06(2.824)%、プラセボ群0.89(4.394)%であり、群間差(SE)は−15.95(5.126)%であった(p=0.0041[a)]、名目上のp値)。

投与12週時点のPNH赤血球の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)

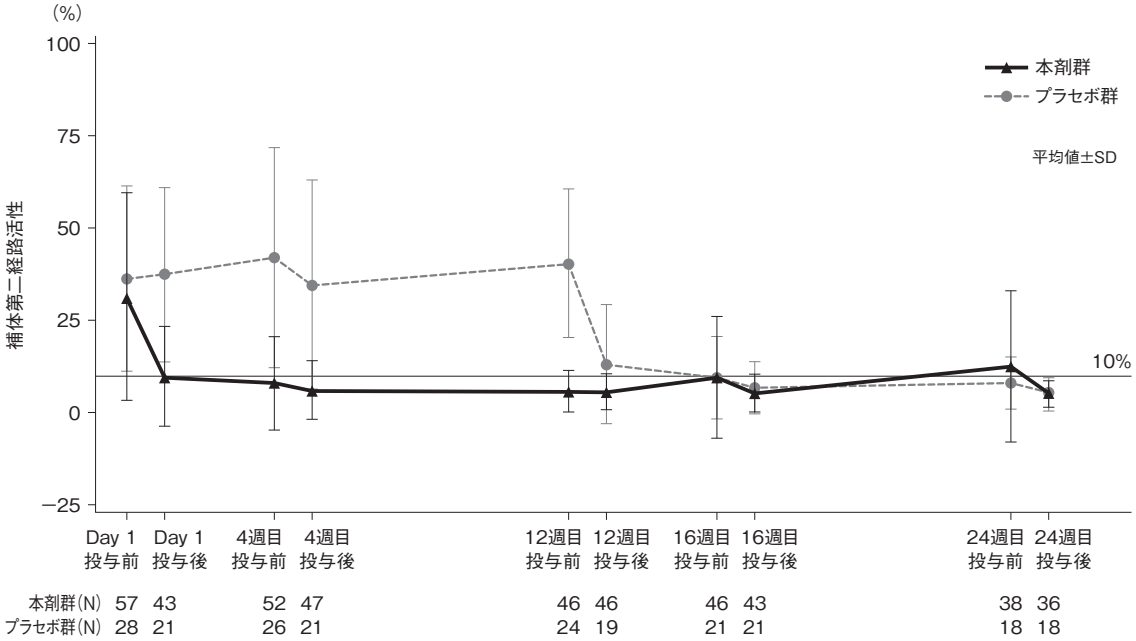
	本剤群[b)] (n=23)	プラセボ群[b)] (n=10)	群間差	p値
最小二乗平均値(SE)	−15.06(2.824)	0.89(4.394)	−15.95(5.126)	0.0041[a)]
最小二乗平均値の95%CI	−20.83, −9.28	−8.07, 9.86	−26.43, −5.47	

a)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

b)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

また、本剤群の補体第二経路活性(溶血アッセイで測定)は、Day 1の投与前で約32%であったが、投与後では9.9%に低下した。以降、24週目の投与後にかけてほとんどの時点で10%未満であった。なお、プラセボ群は12週目の投与前までは約35〜42%であったが、12週目の投与後では約13%に低下し、以降24週目の投与後にかけて、全時点で10%未満であった。

補体第二経路活性の推移



注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

> **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。

QT/QTc評価試験

単回投与試験：ACH471-013試験[14]（参考：海外データ）

外国人健康成人33例に対し、本剤群と対照群に割り付け、3回単回経口投与した。各投与間には7日間以上の休薬期間を設けた。本剤群は400mg、800mg、1,200mgを単回漸増投与した。対照群はさらに2つにわけられ、1つはプラセボ、モキシフロキサシン400mg、プラセボ、もう1つはモキシフロキサシン400mg、プラセボ、モキシフロキサシン400mgを単回投与した。その結果、事前に規定したモデル及びGarnettらが推奨する統計解析方法[22]を用いた解析より、本剤は1,200mgまでの用量範囲でQTcFを延長しないことが示された。本剤はQTc延長に関する臨床上の懸念はないと考えられる。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

> **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。

(3) 用量反応探索試験

・海外第Ⅱ相試験：ACH471-101試験[5, 6]（参考：海外データ）

エクリズマブ投与下で貧血がみられるPNH患者を対象に、本剤投与を検討する第Ⅱ相試験を行った。

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、本剤＋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、本剤＋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、本剤＋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、本剤＋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週間の本剤＋エクリズマブ併用投与の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反復投与試験
対象	エクリズマブ投与下で貧血がみられるPNH患者12例
主な組入れ基準	・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100×10^9/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/μL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
試験方法	本剤は24週間経口投与した※。 ※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。 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本剤＋エクリズマブ併用投与を受けることができた。
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
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、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関しても評価を行った。 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。

<table>
<tr><td rowspan="2">結果</td><td>有効性</td><td>
<u>主要評価</u>
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であった。

投与24週時点のHb濃度(g/dL)のベースラインからの変化量(mITT集団)
<table>
<tr><th></th><th>n＝11</th></tr>
<tr><td>平均値(SD)</td><td>2.39(1.333)</td></tr>
<tr><td>中央値</td><td>3.10</td></tr>
<tr><td>最小値, 最大値</td><td>－0.2, 3.8</td></tr>
</table>

<u>副次評価</u>
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
11例中10例(90.9%)の患者が投与開始から24週間、赤血球成分輸血を回避できた。

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減少量
投与開始から24週間の赤血球成分輸血の単位数の平均値(SD)は0.2(0.60)、投与開始前24週間からの単位数の減少量の平均値(SD)は4.4(4.13)であった。投与開始から24週間の赤血球成分輸血の回数の平均値(SD)は0.1(0.30)、投与開始前24週間からの回数の減少量の平均値(SD)は2.7(2.45)であった。
</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>
<u>投与24週時点まで</u>
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)であった。
重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。
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例に認められた。
<u>延長投与期【24週間の投与期間終了時から試験終了時(2023年1月5日)まで】</u>
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)であった。
重篤な副作用は1例(発熱)に認められ、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。
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例に認められた。
</td></tr>
</table>

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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。

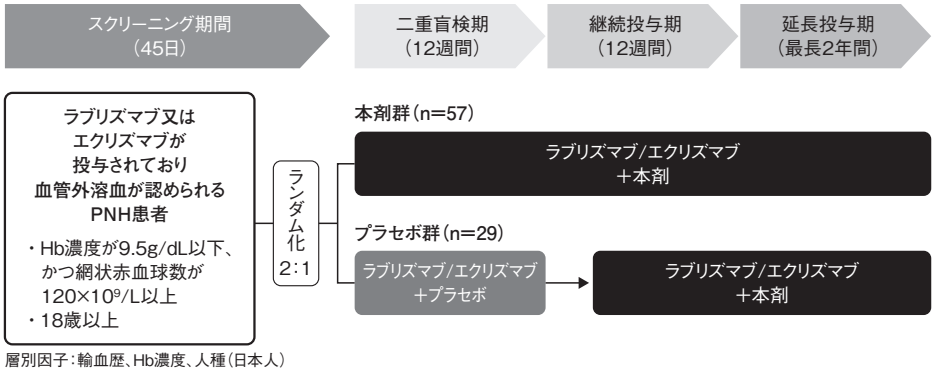
(4) 検証的試験

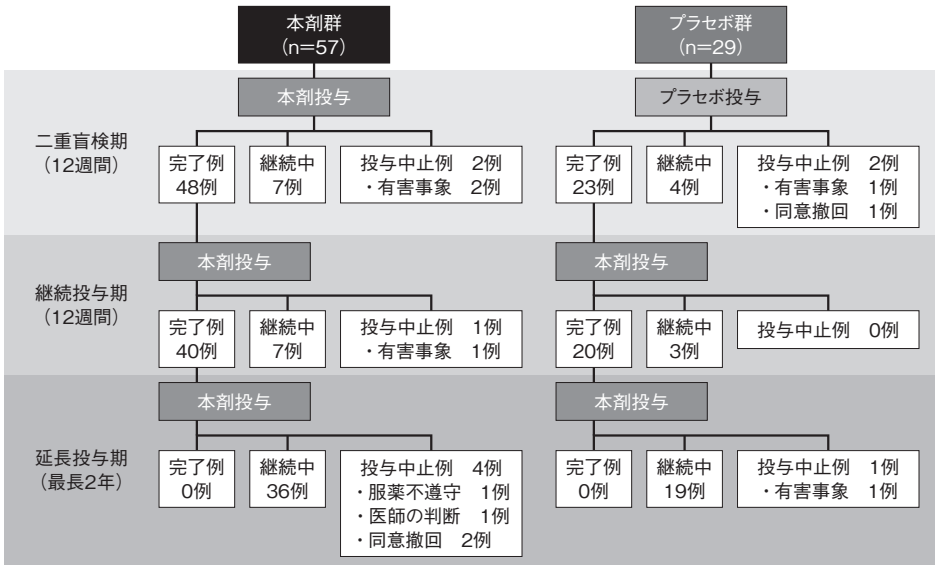
1) 有効性検証試験

・国際共同第Ⅲ相試験：ALPHA試験（ALXN2040-PNH-301試験）[1, 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患者を対象に、本剤追加投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験を行った。

目的	主要目的 C5阻害薬に追加投与したときの投与12週時点での本剤の有効性を、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週時点での本剤の有効性を、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週時点での本剤の有効性を、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週時点での本剤の有効性を、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本剤の有効性を、網状赤血球数を指標としてプラセボと比較検討する
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
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
主な組入れ基準	・18歳以上 ・PNHと診断されている ・網状赤血球絶対数が120×10^9/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/1.73m^2未満、又は透析中である 等

試験方法	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):本剤を1日3回投与する群(以下、本剤群)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本剤に切り替え、本剤群の患者は本剤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本剤を最長2年間投与できる。延長投与期が1年経過した後は、本剤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。  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) 本剤の開始用量は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	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」の本剤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。 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、輸血歴、スクリーニング時点のHb濃度、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関しても評価を行った。 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。
患者の内訳	

患者背景

＜全症例＞（Interim Efficacy Analysis Set）

	本剤群 （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 女性	 19（45.2） 23（54.8）	 7（33.3） 14（66.7）	 26（41.3） 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 日本人	 37（88.1） 5（11.9）	 19（90.5） 2（9.5）	 56（88.9） 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 エクリズマブ	 27（64.3） 15（35.7）	 10（47.6） 11（52.4）	 37（58.7） 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）
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）

＜日本人＞（Interim Efficacy Analysis Set）

	本剤群 （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 女性	 3（60.0） 2（40.0）	 1（50.0） 1（50.0）	 4（57.1） 3（42.9）
BMI、平均値（SD）、kg/m^2	25.185（3.1635）	19.281（1.2822）	23.498（3.9047）

結果　有効性

主要評価（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において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され（p＜0.0001[a)]）、かつ本剤群において臨床的に重要な増加（2g/dL以上の増加）が認められた。また、投与開始後1週目から12週目までのすべての観察時点において、最小二乗平均値は統計学的な有意差が認められた（p＜0.0001[a)]、12週時点以外は名目上のp値）。

投与12週時点のHb濃度（g/dL）のベースラインからの変化量
（Interim Efficacy Analysis Set、検証的解析結果、全症例）

	本剤群[b)] （n＝42）	プラセボ群[b)] （n＝21）	群間差	p値
最小二乗平均値（SE）	2.940（0.2107）	0.496（0.3128）	2.444（0.3751）	＜0.0001[a)]
95%CI	2.516, 3.364	−0.133, 1.124	1.690, 3.199	

a）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
b）ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

結果	有効性	

＜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、本剤群で2.58(1.639)g/dL、プラセボ群で－0.30(0.283)g/dLであった。

投与12週時点のHb濃度(g/dL)のベースラインからの変化量
(Interim Efficacy Analysis Set、日本人サブグループ解析)

	本剤群[a)](n＝5)	プラセボ群[a)](n＝2)
平均値(SD)	2.58(1.639)	－0.30(0.283)

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

＜サブグループ解析＞
輸血歴、スクリーニング時点のHb濃度、性別、年齢、C5阻害薬別にみたサブグループ解析の結果は以下の通りであった。

投与12週時点のHb濃度(g/dL)のベースラインからの変化量
(Interim Efficacy Analysis Set、サブグループ解析)

	本剤群[a)]	プラセボ群[a)]
輸血歴別、平均値(SD)		
スクリーニング前6ヵ月間の輸血回数		
3回以上	3.05(1.398)、n＝17	0.51(0.533)、n＝8
2回以下	3.24(1.182)、n＝19	0.73(1.111)、n＝12
スクリーニング時点のHb濃度別、平均値(SD)		
8.5g/dL以上	3.28(1.221)、n＝13	0.6(0.792)、n＝7
8.5g/dL未満	3.07(1.323)、n＝23	0.67(1.000)、n＝13
性別、平均値(SD)		
男性	3.13(1.149)、n＝18	0.81(1.199)、n＝7
女性	3.17(1.420)、n＝18	0.55(0.756)、n＝13
年齢別、平均値(SD)		
65歳以上	3.33(1.316)、n＝9	0.25(0.700)、n＝4
65歳未満	3.09(1.278)、n＝27	0.74(0.950)、n＝16
C5阻害薬別、平均値(SD)		
エクリズマブ	2.74(0.909)、n＝11	0.27(0.568)、n＝10
ラブリズマブ	3.33(1.382)、n＝25	1.02(1.058)、n＝10

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

主な副次評価
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
＜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、本剤群で59.5%、プラセボ群で0%、群間差(95%CI)は46.9%(29.16, 64.68)であり、本剤群はプラセボ群に対して有意に高かった(p＜0.0001[a)])。

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、全症例)

	本剤群[b)]	プラセボ群[b)]	群間差	p値
患者割合	59.5(25/42例)	0(0/21例)	46.9	＜0.0001[a)]
95%CI	43.28, 74.37	0.00, 16.11	29.16, 64.68	

a)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
b)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

結果	有効性	

＜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、本剤群で3/5例、プラセボ群で0/2例であった。

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、日本人サブグループ解析)

	本剤群[a)]	プラセボ群[a)]
患者割合	3/5例	0/2例

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

＜サブグループ解析＞
性別、年齢、C5阻害薬別にみたサブグループ解析の結果は以下の通りであった。

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、サブグループ解析)

	本剤群[a)]	プラセボ群[a)]
性別、患者割合		
男性	68.4(13/19例)	0/7例
女性	52.2(12/23例)	0(0/14例)
年齢別、患者割合		
65歳以上	58.3(7/12例)	0/4例
65歳未満	60.0(18/30例)	0(0/17例)
C5阻害薬別、患者割合		
エクリズマブ	26.7(4/15例)	0(0/11例)
ラブリズマブ	77.8(21/27例)	0(0/10例)

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

投与開始から12週間、輸血回避できた患者の割合※
※:「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、本剤群で83.3%、プラセボ群で38.1%、群間差(95%CI)は41.7%(22.67, 60.77)であり、本剤群はプラセボ群に対して有意に高かった(p=0.0004[a)])。

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、全症例)

	本剤群[b)]	プラセボ群[b)]	群間差	p値
患者割合	83.3(35/42例)	38.1(8/21例)	41.7	0.0004[a)]
95%CI	68.64, 93.03	18.11, 61.56	22.67, 60.77	

a)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
b)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

結果	有効性	

＜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、本剤群で5/5例、プラセボ群で1/2例であった。

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、日本人サブグループ解析)

	本剤群[a)]	プラセボ群[a)]
患者割合	5/5例	1/2例

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

＜サブグループ解析＞
性別、年齢、C5阻害薬別にみたサブグループ解析の結果は以下の通りであった。

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、サブグループ解析)

	本剤群[a)]	プラセボ群[a)]
性別、患者割合		
男性	84.2(16/19例)	4/7例
女性	82.6(19/23例)	28.6(4/14例)
年齢別、患者割合		
65歳以上	83.3(10/12例)	1/4例
65歳未満	83.3(25/30例)	41.2(7/17例)
C5阻害薬別、患者割合		
エクリズマブ	66.7(10/15例)	36.4(4/11例)
ラブリズマブ	92.6(25/27例)	40.0(4/10例)

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

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
＜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、本剤群で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、本剤群はプラセボ群に対して有意に高かった(p＝0.0021[a)])。

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、全症例)

	本剤群[b)] (n＝42)	プラセボ群[b)] (n＝21)	群間差	p値
最小二乗平均値(SE)	7.97(1.128)	1.85(1.581)	6.12(1.894)	0.0021[a)]
95%CI	5.72, 10.23	−1.31, 5.02	2.33, 9.91	

a)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
b)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

＜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、本剤群で5.00(5.657)、プラセボ群で−8.50(2.121)であった。

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、日本人サブグループ解析)

	本剤群[a)](n＝5)	プラセボ群[a)](n＝2)
平均値(SD)	5.00(5.657)	−8.50(2.121)

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

結果	有効性	

＜サブグループ解析＞
性別、年齢、C5阻害薬別にみたサブグループ解析の結果は以下の通りであった。

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、サブグループ解析)

	本剤群[a)]	プラセボ群[a)]
性別、平均値(SD)		
男性	7.33(7.268)、n＝18	0.71(9.482)、n＝7
女性	9.38(8.390)、n＝21	2.07(10.254)、n＝14
年齢別、平均値(SD)		
65歳以上	5.01(6.952)、n＝10	−7.75(1.500)、n＝4
65歳未満	9.61(7.914)、n＝29	3.82(9.600)、n＝17
C5阻害薬別、平均値(SD)		
エクリズマブ	6.22(6.156)、n＝13	0.00(8.012)、n＝11
ラブリズマブ	9.54(8.475)、n＝26	3.40(11.607)、n＝10

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

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
＜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、本剤群で−83.8(8.93)×10^9/L、プラセボ群で3.5(12.68)×10^9/L、群間差(SE)は−87.2(15.25)×10^9/Lであり、本剤群はプラセボ群に対して有意に低かった(p＜0.0001[a)])。

投与12週時点の網状赤血球絶対数(10^9/L)のベースラインからの変化量
(Interim Efficacy Analysis Set、全症例)

	本剤群[b)] (n＝42)	プラセボ群[b)] (n＝20)	群間差	p値
最小二乗平均値(SE)	−83.8(8.93)	3.5(12.68)	−87.2(15.25)	＜0.0001[a)]
95%CI	−101.6, −65.9	−21.9, 28.8	−117.7, −56.7	

a)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
b)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

＜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、本剤群で−18.00(17.792)×10^9/L、プラセボ群で41.45(44.618)×10^9/Lであった。

投与12週時点の網状赤血球絶対数(10^9/L)のベースラインからの変化量
(Interim Efficacy Analysis Set、日本人サブグループ解析)

	本剤群[a)](n＝5)	プラセボ群[a)](n＝2)
平均値(SD)	−18.00(17.792)	41.45(44.618)

a)ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による

<table>
<tr><td rowspan="2">結果</td><td>有効性</td><td>
＜サブグループ解析＞
性別、年齢、C5阻害薬別にみたサブグループ解析の結果は以下の通りであった。

投与12週時点の網状赤血球絶対数（10^9/L）のベースラインからの変化量
（Interim Efficacy Analysis Set、サブグループ解析）
<table>
<tr><th></th><th>本剤群[a)]</th><th>プラセボ群[a)]</th></tr>
<tr><td>性別、平均値（SD）
男性
女性</td><td>
−71.59（93.138）、n＝18
−92.21（82.632）、n＝17</td><td>
−4.74（42.421）、n＝7
2.27（62.966）、n＝11</td></tr>
<tr><td>年齢別、平均値（SD）
65歳以上
65歳未満</td><td>
−54.46（85.198）、n＝8
−89.64（88.139）、n＝27</td><td>
4.73（49.644）、n＝4
−1.94（57.595）、n＝14</td></tr>
<tr><td>C5阻害薬別、平均値（SD）
エクリズマブ
ラブリズマブ</td><td>
−51.91（78.858）、n＝10
−93.48（89.471）、n＝25</td><td>
−9.71（38.054）、n＝8
6.95（66.068）、n＝10</td></tr>
</table>
a）ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与による
</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>
<u>二重盲検期</u>
＜全集団、Interim Safety Analysis Set＞
副作用発現率は、本剤群21.1%（12/57例）、プラセボ群27.6%（8/29例）であった。各群で2例以上に認められた副作用は、本剤群で悪心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）であった。
重篤な副作用は、本剤群で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なかった。投与中止に至った副作用は、本剤群で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）であった。
死亡に至った副作用は認められなかった。
注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められなかった。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、本剤群で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）であった。

＜日本人、Interim Safety Analysis Set＞
日本人集団における副作用発現率は、本剤群25.0%（2/8例）であり、プラセボ群（4例）では認められなかった。副作用の内訳は、肝機能異常、高血圧が各12.5%（1/8例）であった。
重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。
注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められなかった。また、同じく注目すべき副作用である肝酵素上昇は、本剤群で肝機能異常が1例に認められ、プラセボ群では認められなかった。

<u>継続投与期</u>
＜全集団、Interim Safety Analysis Set＞
副作用発現率は、本剤→本剤群で5.5%（3/55例）、プラセボ→本剤群で25.9%（7/27例）であった。副作用の内訳は、本剤→本剤群で発熱、気道感染、抗核抗体陽性各1.8%（1/55例）、プラセボ→本剤群で好中球減少症、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、紅斑各3.7%（1/27例）であった。
重篤な副作用は、プラセボ→本剤群で1例（頭痛）に認められ、本剤→本剤群では認められなかった。投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。
注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められなかった。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→本剤群で1例（肝機能異常）に認められた。

＜日本人、Interim Safety Analysis Set＞
日本人集団における副作用発現率は、プラセボ→本剤群で25.0%（1/4例）であり、本剤→本剤群（7例）では認められなかった。副作用の内訳は、プラセボ→本剤群で肝機能異常25.0%（1/4例）であった。
重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。
注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められなかった。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→本剤群で1例（肝機能異常）に認められた。
</td></tr>
</table>

結果	安全性	延長投与期【データカットオフ時点(2023年3月31日)まで】※ ※:本剤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(二重盲検期の本剤群及び継続投与期、延長投与期で認められた副作用)を集計 ＜全集団、Interim Safety Analysis Set＞ 副作用発現率は、全集団で25.0%(21/84例)であった。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)であった。 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)に認められた。 死亡に至った副作用は認められなかった。 注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められなかった。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)に認められた。 ＜日本人、Interim Safety Analysis Set＞ 日本人集団における副作用発現率は、33.3%(4/12例)であった。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)であった。 投与中止に至った副作用は1例(肝機能異常)に認められた。 重篤な副作用は認められなかった。 死亡に至った副作用は認められなかった。 注目すべき副作用の髄膜炎菌感染症は認められなかった。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)に認められた。

注意:本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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)安全性試験

・海外第Ⅱ相試験:ACH471-103試験[20](参考:海外データ)

目的	主要目的 PNH患者に対する本剤長期投与の安全性及び有効性を評価する 副次目的 患者報告アウトカム(PRO)に基づきPNH患者の健康関連QOLの指標を評価するとともに、本剤長期投与中の健康関連QOLの進展を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験
対象	ACH471-100試験(未治療のPNH患者10例を対象とした第Ⅱ相試験)で本剤単剤療法の臨床的有用性が示され、本剤投与に関連する安全性上の懸念が認められなかったPNH患者8例
主な組入れ基準	・ACH471-100試験で投与を完了しており、かつ本剤の臨床的有用性が示され、安全性又は忍容性に重大な懸念がないこと 等
主な除外基準	・ACH471-100試験への参加中に、本剤の投与継続が不適切と治験責任医師が判断した臨床的に重要な合併症が発現した ・ACH471-100試験への参加中に、本試験への参加が不適切、又は患者を過度のリスクにさらすと治験責任医師が判断した臨床的に重要な臨床検査値異常が発現した 等

試験方法		ACH471-100試験への参加を完了した時点と同じ用量(150mg 1日3回、175mg 1日3回、200mg 1日3回)で本剤の投与を継続した。治験責任医師及び治験依頼者の判断により、さらなる臨床的有用性が期待される場合は25mgずつ、最大250mg 1日3回までの用量漸増を実施した。
主要評価項目		有効性: ・LDH値のベースラインからの変化量 ・赤血球輸血を受けていない状態でのHb値のベースラインからの変化量 ・網状赤血球数のベースラインからの変化量 ・輸血した赤血球単位数及び輸血回数 ・以下のバイオマーカーのベースラインからの変化量:遊離Hb、ハプトグロビン、PNHクローンサイズ、D因子濃度、補体第二経路活性、Dダイマー、直接クームス 安全性: ・身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合
副次評価項目		FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量 EORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化量
解析計画		ACH471-100試験の最終日(Day 84)をACH471-103試験のDay 1(1週目)とし、ACH471-100試験のベースライン値をACH471-103試験のベースライン値とした。
結果	有効性	<u>主要評価</u> LDH値のベースラインからの変化量 すべての評価時点でLDHの平均値はベースラインと比較して減少した。ACH471-100試験で認められたLDH値の低下[Day 28までの平均変化量(SD):−971.7(549.76)IU/L]はACH471-103試験でも維持され、2年を超える本剤の投与期間中、LDH値は安定して推移した。 赤血球輸血を受けていない状態でのHb値のベースラインからの変化量 全般的に、すべての評価時点でHb値はベースラインと比較して増加した。ACH471-100試験で認められたHb値の改善[Day 28までの平均変化量(SD):1.18(0.877)g/dL]は維持され、2年を超える本剤の投与期間全体で安定していた。 網状赤血球数のベースラインからの変化量 網状赤血球数は、2年を超える本剤の投与期間全体で安定していた。 輸血した赤血球単位数及び輸血回数 ACH471-103試験では3例が赤血球輸血を受け、平均3.4回の輸血で平均6.5単位の赤血球が輸血された。 その他のバイオマーカーのベースラインからの変化量 − 直接ビリルビンの平均値は、ベースラインと比べて169週目まで比較的安定して推移した。 − 遊離Hbの平均値は、ベースラインと比較して経時的に増加した。73週目、97週目及び105週目にピークに達した後、169週目までにベースライン及び1週目のレベル近くまで低下した。 − ハプトグロビンの平均値は1週目から73週目まで安定していた。 − ベースライン後のPNHクローンサイズの平均値はベースラインより大きく、1週目、25週目、49週目及び73週目時点で安定していた。 − Dダイマーの平均値は1週目時点でベースラインから増加し、161週目までの評価期間で変動した(ベースラインと比較して増加及び減少)。1例で、89週目までのすべての来院時(65週目を除く)に1,000mg/FEUを超えるDダイマー値のベースラインからの変化が認められ、これが観察された変動の一因であった。これらの変動に関連した有害事象はなかった。 − ベースライン時に検査した患者では直接クームス試験は陰性であり、9週目の1例(弱陽性)及び33週目の1例(結果は判定不能)を除き、本試験のベースライン後のすべての評価時点で陰性であった。 − 補体第二経路活性のバイオマーカーの平均値は、ベースラインと比較して、すべての来院時に低下した。 − D因子のバイオマーカーの平均値はベースラインの平均値と比較して変動したが、明らかな経時的傾向は認められなかった。

結果	有効性	副次評価 FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量 平均スコアでは、ベースラインから5点以上の臨床的に重要な改善が8例中5例に認められた。多くの時点で8例中5例のスコアは一般集団の平均値(43.6)よりも高かった。 EORTC-QLQ-C30スコアのベースラインからの変化量 平均スコアは、多くの来院時で改善、又はベースライン値に維持された。追跡調査来院時(本剤の最終投与から約2週間後)には、スコアはベースライン値未満に低下した。
	安全性	副作用は2例に発現し、錯感覚(1例、本剤200mg 1日3回)と、嚥下障害及びヘモグロビン尿(1例、本剤175mg 1日3回)であった。これらはすべてGrade 1であり、治療又は本剤の用量調節を行うことなく消失した。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。注目すべき副作用(髄膜炎菌感染症、肝酵素上昇)も認められなかった。

注意：本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

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。

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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

本剤を投与したPNH患者全例を対象として、本剤の安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「Ⅰ. 5. (1)承認条件」の項を参照すること。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

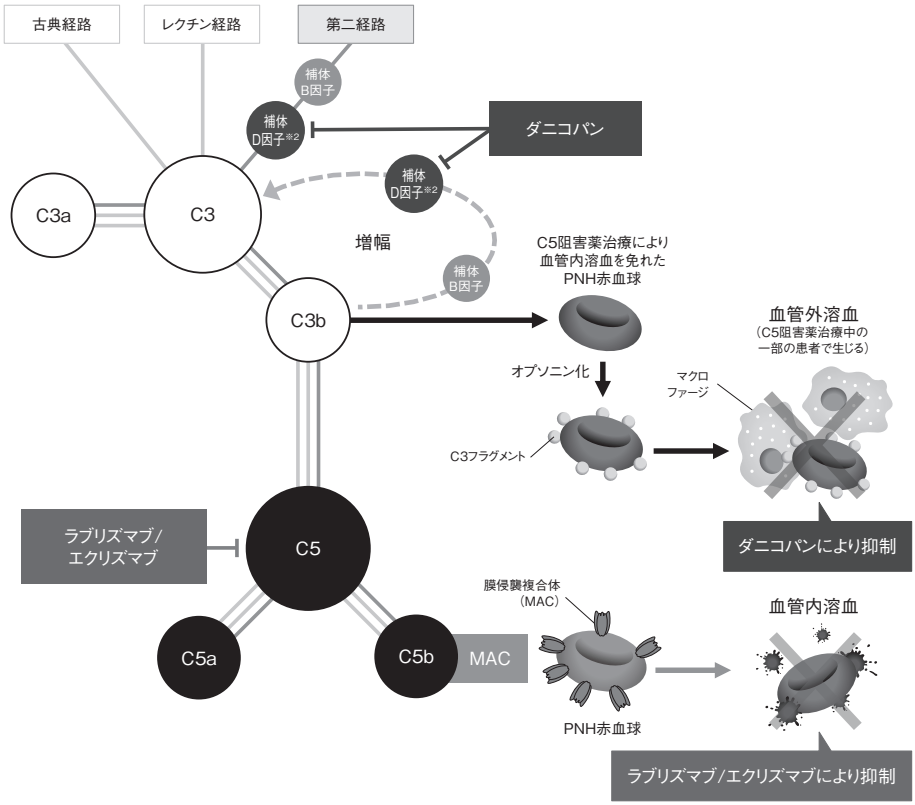
(1) 作用部位・作用機序

本剤は、補体D因子阻害薬である。

既存のPNH治療薬であるC5阻害薬(ラブリズマブ及びエクリズマブ※1)は、高い親和性でC5に特異的に結合し、膜侵襲複合体(MAC)の生成を抑制することで、血管内溶血を減少させる。しかし、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ることで血管外溶血が顕在化する可能性がある。

補体D因子は、C3由来物質に結合した補体B因子を開裂することで、補体第二経路の活性化とそれに続く終末補体経路の活性化に重要な役割を果たしている[23)]。ダニコパンは、補体D因子に可逆的に結合し、補体D因子セリンプロテアーゼを阻害することで、補体第二経路の活性化を選択的に阻害する。それによりPNH赤血球へのC3フラグメント沈着を抑制し、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する。

その際、補体古典経路及び補体レクチン経路による感染性病原体に対する防御作用を維持したまま、補体第二経路を介したこれらの経路の増幅を阻害する。



※1：ラブリズマブの効能又は効果(抜粋)：発作性夜間ヘモグロビン尿症、エクリズマブの効能又は効果(抜粋)：発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

※2：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[24, 25)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 補体D因子に対する阻害作用(*in vitro*)[26)]

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±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±0.007(n=5)
	K_i=0.0057±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*)[26)]

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±0.013 IC_{90}=0.092±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±0.000 IC_{90}=0.11±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

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、生理的状態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た[26]。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た[27]。

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（μmol/L）
PNH患者の赤血球（72%血清）[26]	IC_{50}＝0.037±0.018 IC_{90}＝0.18±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）[27]	IC_{50}＝0.031 IC_{90}＝0.089 （n＝1）（PNH患者1例）

平均値±SD

（3）作用発現時間・持続時間（参考：外国人データ）

外国人健康成人に本剤200～1,200mg（液体充填カプセル）を単回投与した試験（ACH471-001試験）において、補体第二経路活性は本剤投与後ほぼ完全に阻害され、本剤200、600mgを投与したコホートでは、90％以上の阻害が投与後少なくとも3時間維持された。本剤を高用量投与したコホートでは阻害がより長期間維持された。また、血漿中Bb濃度も本剤投与後に低下し、最低値は投与8～16時間後に認められた。低用量群では最低値から早期に回復し、投与48時間後までにほぼ元のレベルに回復した[7, 28]。

また、外国人健康成人に本剤（液体充填カプセル）を反復投与した試験（ACH471-002試験）において、200～800mgの用量におけるDay 14での補体第二経路活性は、投与後2時間以内に完全に又はほぼ完全に阻害され、投与後約1.5～4時間持続した。血漿中Bb濃度についても低下が確認され、その低下は投与期間中維持された[3, 28]。

（「V. 5.（2）臨床薬理試験」の項参照）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

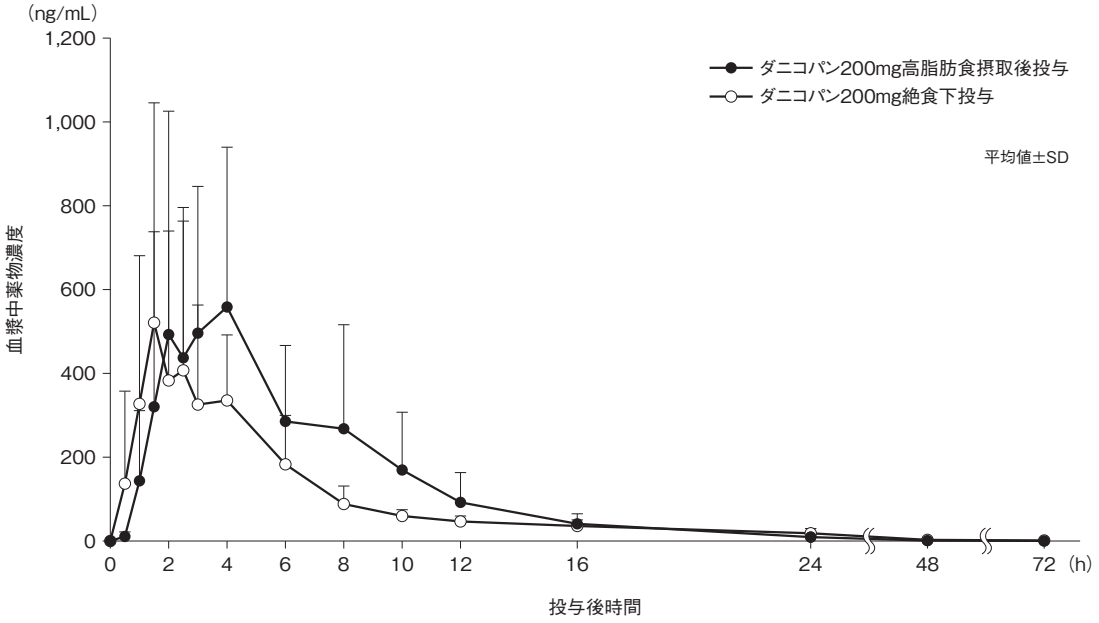
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人を対象とした試験

・単回投与試験：ALXN2040-HV-101試験[4)]

日本人健康成人9例に本剤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本剤の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

日本人健康成人にダニコパンを高脂肪食摂取後又は絶食下で単回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(SD)
a)9例の中央値[範囲]

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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。

・反復投与試験：ACH471-002試験[21]（参考：外国人データ）

外国人健康成人8例に対し、本剤（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のダニコパンの血漿中濃度は、Day 2で定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

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

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

> 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。

・PNH患者における血漿中濃度：母集団薬物動態解析：ALPHA試験（ALXN2040-PNH-301試験）[29]（参考：外国人及び日本人データ）

母集団薬物動態解析※で得られた本剤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例に本剤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。

※：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

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（SD）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

> 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[30]（参考：外国人データ）

健康成人17例に本剤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時間であった。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時間であった。

2) 薬物相互作用[21]

・C5阻害剤（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阻害剤〔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た。

・フェキソフェナジン（参考：外国人データ）

健康成人12例に本剤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-gp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％上昇した。

・タクロリムス（参考：外国人データ）

健康成人28例に本剤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-gp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％上昇した。

・ロスバスタチン（参考：外国人データ）

健康成人19例に本剤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-gp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）と本剤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なかった。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

※：国内未承認

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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. 薬物速度論的パラメータ[29)]

(1) 解析方法(参考：外国人及び日本人データ)

母集団薬物動態解析※で得られた本剤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求めた。

※：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。

(2) 吸収速度定数

K_a[平均値(SD)]＝1.43(0.651)h^{-1}

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL/F[平均値(SD)]＝63.1(20.6)L/h

(5) 分布容積

Vc/F[平均値(SD)]＝142(89.7)L

Vp/L[平均値(SD)]＝224(56.3)L

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析[29)]

(1) 解析方法

最終母集団薬物動態モデルには、1次消失過程を有する2-コンパートメントモデルを用い、吸収に関しては、0次速度で製剤から放出後、1次速度で中央コンパートメントに吸収されるモデルを仮定した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析には健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験11試験(ACH471-001試験、ACH471-002試験、ACH471-006試験、ACH471-009試験、ACH471-010試験、ACH471-012試験、ACH471-013試験、ACH471-014試験、ACH471-016試験、ACH471-017試験及びALXN2040-HV-101試験)、PNH患者を対象とした第Ⅱ相試験2試験(ACH471-100試験及びACH471-101試験)及びPNH患者を対象とした第Ⅲ相試験【ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)】のデータを用いた。14試験の407例の被験者から計7,491検体の濃度データが得られ、そのうち440検体は第Ⅲ相試験に参加した69例の成人PNH患者から得られたものであった。これらの薬物動態評価用検体のうち290(3.8%)検体は定量下限値未満、6検体は外れ値であり、解析から除外されたため、残りの計7,195検体のダニコパンの血漿中濃度データを母集団薬物動態解析に使用した。なお、すべての濃度データが除外された被験者はいなかった。

正常な腎機能を有し、体重が75kgの典型的な男性被験者でのCL/Fは80.1(RSE 1.93%)L/h、Vc/Fは168(RSE 4.66%)L、Vp/Fは234(RSE 3.88%)L及びQ/Fは34.3(RSE 3.22%)L/hであった。$t_{1/2}$は7.91時間〔ALPHA試験(ALXN2040-PNH-301試験)の患者のポストホック推定値の平均値。最小値及び最大値はそれぞれ4.3時間及び12.3時間〕と推定された。D1が3.16(RSE 2.02%)時間、K_aが1.15(RSE 7.38%)h^{-1}と推定された。

CL/F、Q/F、Vc/F及びVp/Fは、より体重が重い患者で増加した。CL/Fは女性被験者で21.9%低値であり、重度の腎機能障害を有する患者では41.6%低値であった。

年齢、人種、国(日本 vs. 外国)、地域(東アジア vs. 東アジア以外)、対象集団(PNH患者 vs. 健康被験者)、C5阻害薬(ラブリズマブ及びエクリズマブ)、並びにベースラインの補体D因子濃度、アルブミン濃度及びHb濃度を含め、検討した他のすべての共変量は、組み込むための統計学的な有意水準を満たさなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ[30)]

＜相対的バイオアベイラビリティ＞

標準食摂取後投与と比較して、空腹時投与では13%低値であった(空腹時:標準食摂取時:高脂肪食摂取時の比は、0.87:1:1.1)。

＜絶対的バイオアベイラビリティ＞

ダニコパンの静脈内投与製剤は開発しておらず、ヒトにおけるダニコパンの絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。

吸収部位(ラット)[31)]

雄性WHラット(n=20)にダニコパン20mg/kgを経口、十二指腸内、回腸内、結腸内単回投与し、ダニコパンの消化管吸収部位を検討した。ダニコパンは、胃、十二指腸、回腸及び結腸の消化管全体にわたり吸収されることが示された。上部消化管でダニコパンが吸収された場合、より高い曝露が得られた。下部消化管、特に結腸での吸収は遅延し、曝露は低かった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞[31)]

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なかった。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た。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞[31)]

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なかった。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たが、50mg/kg/日でダニコパンに曝露された同腹の乳児はなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性[32)]

血球への移行性(参考：外国人データ)

健康成人8例に^{14}C-ダニコパン150mgを単回経口投与したときの総放射能の全血中濃度から算出したAUC_{0-inf}(幾何平均値)は、血漿中濃度から算出したAUC_{0-inf}(幾何平均値)の55%(血液／血漿AUC比は0.545)であったことから、血球への^{14}C-ダニコパン由来成分の分布は限定的であると考えられる。

(6) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)[21)]

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α1-酸性糖タンパク質との結合率は62.9～76.7%であった。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る。

6. 代謝[32)]

(1) 代謝部位及び代謝経路(参考：外国人データ)

健康成人8例に^{14}C-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)であった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ダニコパンは、チトクロームP450(CYP)での代謝がわずかであることから、CYP分子種の阻害により薬物相互作用の影響を受ける可能性はないか、低いと考えられる。ダニコパンは*in vitro*でCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A等のCYP分子種を阻害した。また、ダニコパンはCYP2C8及びCYP3A4を誘導したが、CYP1A2、CYP2B6及びCYP2C9は誘導しなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

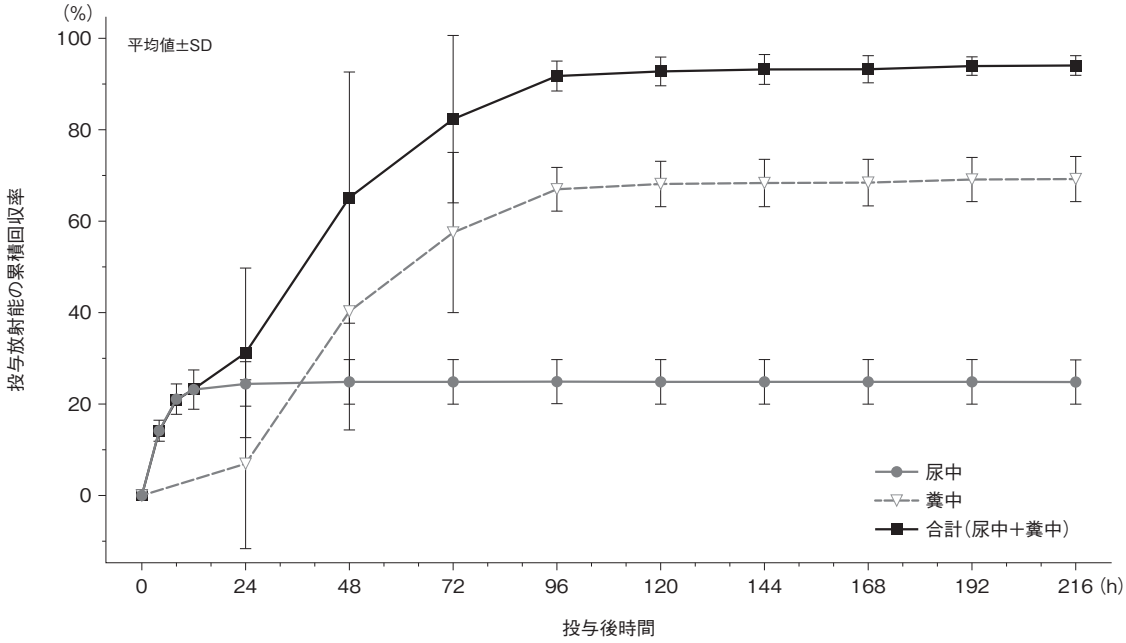
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ダニコパンの代謝物であるACH-0144240及びACH-0144709(M173及びM426、それぞれアミド加水分解物)、ACH-0145069(M582、カルボニル還元生成物、S体)並びにACH-0145071及びACH-0145072(M428、アミド加水分解とカルボニル還元の生成物、それぞれS体とR体)における主要な薬理作用、細胞毒性及びミトコンドリア毒性を評価したところ、これらのダニコパン代謝物は補体第二経路阻害薬として薬理活性を示さなかった。

7. 排泄[32)]（参考：外国人データ）

健康成人8例に^{14}C-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



8. トランスポーターに関する情報[31)]

ダニコパンは、*in vitro*でUGT1A1及びUGT2B7、並びにBCRP、P-gp、有機カチオントランスポーター2、OATP1B1、多剤・毒性化合物排出（MATE）1及びMATE2-Kの一連のトランスポーターを阻害し、その多くのIC_{50}は10μmol/L超であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態[10)]（参考：外国人データ）

重度腎機能障害を有する成人（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）8例と背景を一致させた腎機能が正常な成人8例に本剤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）がみられた。CL/Fは約34％低下した。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であった。C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$は同様であった。（「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

(2) 肝機能障害患者における薬物動態[13)]（参考：外国人データ）

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例に本剤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時間であった。$t_{1/2}$の算術平均値は両投与群で類似していた。

11.その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

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. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

> **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。

（解説）

本剤の臨床試験で肝酵素上昇がみられたことから、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的な肝機能検査を実施するよう注意喚起するため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

> **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。[11.1.2 参照]

（解説）

補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症やその他の感染症に罹患しやすくなる可能性を否定できないことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

> **9.2 腎機能障害患者**
>
> **9.2.1 重度の腎機能障害（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}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]

（解説）

重度の腎機能障害患者において、本剤の曝露量が高くなる傾向が認められたことから設定した。

（「Ⅶ. 10. (1)腎機能障害患者における薬物動態」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)

重度の肝機能障害患者を対象とする臨床試験は実施していないことから、注意喚起のため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないため、設定した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤の非臨床試験での乳汁中への移行の報告に基づき設定した。

(「Ⅶ. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

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。

(解説)

小児を対象とする臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

本剤の薬物相互作用試験の結果等を踏まえて設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

（解説）

本剤の臨床試験において、髄膜炎菌感染症又はその他の莢膜形成細菌感染症に関連する有害事象は認められなかったが、補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症やその他の重篤な感染症のリスクが懸念されることから設定した。

(2) その他の副作用

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）	―

（解説）

本剤で起こる可能性のある副作用を記載した。なお、副作用発現頻度はALPHA試験（ALXN2040-PNH-301試験）成績（2023年3月31日データカットオフ）及びCCDS（企業中核データシート）に基づき算出した。

副作用発現頻度一覧表等

(1) 海外第Ⅱ相試験：ACH471-101試験[5, 6]（参考：海外データ）

・投与24週時点

24週間の投与期間における副作用の発現状況

	100mg投与開始群（n=10）	150mg投与開始群（n=2）	合計（n=12）
全副作用の発現例数（%）	2（20.0）	0	2（16.7）
洞性頻脈	1（10.0）	0	1（8.3）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（10.0）	0	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）

・延長投与期

延長投与期〔24週間の投与期間終了時から試験終了時（2023年1月5日）まで〕における副作用の発現状況

	100mg投与開始群（n=9）	150mg投与開始群（n=2）	合計（n=11）
全副作用の発現例数（%）	1（11.1）	1（50.0）	2（18.2）
免疫反応	0	1（50.0）	1（9.1）
発熱	1（11.1）	0	1（9.1）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（11.1）	0	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）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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) 国際共同第Ⅲ相試験：ALPHA試験（ALXN2040-PNH-301試験）[1, 2]

・二重盲検期

＜全集団＞

二重盲検期における副作用の発現状況（各群で2例以上に認められた副作用）

	本剤群 （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＞

二重盲検期の日本人集団における副作用発現率は、本剤群で25.0%（2/8例）であり、プラセボ群（4例）では認められなかった。副作用の内訳は、本剤群で肝機能異常、高血圧が各12.5%（1/8例）であった。

・継続投与期

＜全集団＞

継続投与期における副作用の発現状況

	本剤→本剤群 （n＝55）	プラセボ→本剤群 （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＞

継続投与期の日本人集団における副作用発現率は、プラセボ→本剤群で25.0％（1/4例）であり、本剤→本剤群（7例）では認められなかった。副作用の内訳は、プラセボ→本剤群で肝機能異常25.0％（1/4例）であった。

・**延長投与期〔データカットオフ時点（2023年3月31日まで）〕※**

※：本剤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（二重盲検期の本剤群及び継続投与期、延長投与期で認められた副作用）を集計

＜全集団＞

延長投与期における副作用の発現状況（全集団で2例以上に認められた副作用）

	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）

＜全集団＞

延長投与期における期間別の副作用発現状況（全集団において全期間で2例以上に認められた副作用）

	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＞
データカットオフ時点(2023年3月31日)までの日本人集団における副作用発現率は、33.3%(4/12例)であった。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)であった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

> **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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

> **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。

(解説)
本剤の臨床試験で過量投与による肝機能検査値上昇の可能性が示唆されたことから、注意喚起のため設定した。

11.適用上の注意

> **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。

(解説)
PTP包装の薬剤に対する一般的な注意として設定した。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[33)]

	試験項目	動物種	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

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験：感染リスクへの影響（*in vitro*）（参考情報）[34)]

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、31.6μmol/Lまで阻害作用は示さなかった。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、10μmol/Lまで阻害作用を示さなかった。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た。

2) 薬力学的薬物相互作用（*in vitro*）[35)]

相乗的又は拮抗的相互作用の可能性を明らかにするため、2試験を実施した。1つは、補体第二経路依存性ウサギ細胞溶血アッセイ及び補体第二経路Wieslabアッセイを用いて、補体阻害薬FUT-175、コンプスタチン及び抗C5抗体とダニコパンを併用した際の作用を評価した。もう1つは、PNH患者由来の赤血球に対する補体第二経路依存性溶血を用いて、ダニコパンをコンプスタチン及びエクリズマブを併用した際の作用を評価した。いずれの試験でも、相乗的及び拮抗的相互作用を、公表されている分析指標[36, 37)]を用いて評価した。全体として、ダニコパンと他の補体阻害薬との間で中等度から強力な相乗的相互作用が認められ、強力な拮抗的相互作用は示唆されなかった。PNH患者の赤血球を用いた際、ダニコパンとエクリズマブの相互作用は強い相乗作用を示し、拮抗作用は認められなかった。

2. 毒性試験[38, 39)]

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(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
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[a)]：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[b)]：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[c)]：150mg/kg/日 回復性試験（3ヵ月間）：回復性あり

a)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。

b)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、ダニコパンの誤投与が原因と判断された。

c)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、ダニコパン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*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た。その結果、遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

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マウスを用いた。その結果、1,500mg/kg/日までがん原性を示さなかった。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、AUC_{0-24}は雄で402,000ng・h/mL、雌で810,000ng・h/mLであった。

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た。その結果、500mg/kg/日までがん原性を示さなかった。500mg/kg/日におけるDay 181のC_{max}及びAUC_{0-24}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であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ウサギ)

雌雄NZWウサギ(雄:各群22～23、雌:各群22)を用いて、0、125、250及び500mg/kg/日の用量で1日1回経口投与し、交配14日前から妊娠7日(雌)まで、並びに交配期間中から剖検前日まで(雄:56～58回投与)、生殖過程に及ぼすダニコパンの影響を検討した。高用量では体重減少及び体重増加量の減少により死亡及び/又は瀕死状態が認められたことから、一般毒性の無毒性量は雄で125mg/kg/日、雌で250mg/kg/日と考えられた。500mg/kg/日における雌雄の生殖能の低下(忍容性の低下による二次的変化と考えられる)に基づき、雌雄の受胎能に関する無毒性量は250mg/kg/日と考えられた。いずれの用量でも子宮内生存率に対するダニコパンに関連した変化はみられなかった。したがって、初期胚に対する無毒性量は検討した最高用量である500mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット及びウサギ)

交配雌WHラット(各群25)を用いた試験では、ダニコパンを0、200、500及び1,000mg/kg/日の用量(0、100、250及び500mg/kgを1日2回投与)で妊娠6日から17日まで経口投与した。母動物に関する無毒性量は、母動物に有害な影響がみられなかったことから1,000mg/kg/日と考えられた。胎児に関する無毒性量は、1,000mg/kg/日で胎児体重の軽微な減少(最大8%)がみられたことから、500mg/kg/日と考えられた。

交配雌NZWウサギ(各群6)を用いた試験では、ダニコパンを0、200、500及び1,000mg/kg/日の用量で妊娠7日から20日まで1日1回経口投与した。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ことから、母動物及び胎児に対する無毒性量は500mg/kg/日と考えられた。

3) 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(ウサギ)

交配雌NZWウサギ(各群30)に、ダニコパンを0、50、125及び250mg/kg/日の用量で、妊娠7日から授乳41日まで1日1回経口投与した。すべての用量において、いずれの評価パラメータにも有害作用がみられなかったことから、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/初期胚毒性に対する無毒性量は、いずれも250mg/kg/日と考えられた。

4）幼若動物を用いた毒性試験（イヌ）

4週齢の幼若イヌに、100、250、500、750又は1,000mg/kg/日の用量で約2週間（生後26/30～41日）経口投与した忍容性試験（雄and/or雌各群1～2）を実施した。いずれの用量でも死亡及び毒性所見はみられなかった。ダニコパンに関連した臨床検査パラメータの変化として、1,000mg/kg/日及び500mg/kgの1日2回投与の雌で網状赤血球数の軽度から中等度の減少、1,000mg/kg/日及び500mg/kgの1日2回投与（雌のみ）でAST、ALT、ALP、GGT及びTBILの軽度から高度な増加がみられた。500mg/kg/日以上でダニコパンに関連してみられた病理組織学的変化は、軽微から中等度の胆管肥大/過形成であり、ほとんどは軽微から軽度の門脈域の混合性細胞浸潤を伴い、肝細胞障害が示唆される変化を伴わない胆管上皮の軽微な急性変性・壊死が散見された。これらの結果からその後の幼若イヌを用いた試験の高用量として250mg/kg/日が推奨された。幼若イヌでみられたダニコパンに関連する変化については、イヌを用いた反復投与毒性試験でみられたものと類似していた。

（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なかった。

（7）その他の特殊毒性

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た。

NRUアッセイにおいて、培地中の溶解限界（3.17μg/mL）以上の濃度で、ダニコパンの光毒性が示唆された。

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なかった。

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なかった。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た。

2）免疫毒性試験

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、免疫毒性試験は実施しなかった。

3）依存性試験

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、及び臨床試験において、ダニコパンが中枢・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、依存性試験は実施しなかった。

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なかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ボイデヤ®錠50mg　劇薬・処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダニコパン

2. 有効期間

有効期間：24箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ボイデヤ®錠を服薬されるPNH患者さんとご家族の方へ」

患者安全性カード

（「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項、「Ⅲ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2024年1月18日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年1月18日

承　認　番　号：30600AMX00010000

薬価基準収載年月日：2024年4月17日

販 売 開 始 年 月 日：2024年4月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2024年1月18日～2034年1月17日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ボイデヤ®錠50mg	3999062F1022	3999062F1022	1293074010101	622930701

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、「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。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、治療として使用している薬剤の品名及び使用期間を記載すること。（令和6年4月16日付　保医発0416第21号）

XI. 文献

1. 引用文献

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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.18）

2) Lee JW, et al. *Lancet Haematol.* 2023; 10(12): e955-965.(PMID: 38030318)

3) 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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.2）

4) 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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.13）

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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.16）

6) Kulasekararaj AG, et al. *Blood.* 2021; 138(20): 1928-1938.(PMID: 34314483)

7) 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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.1）

8) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-005）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.3）

9) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-006）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.4）

10) 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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.5）

11) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-010）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.6）

12) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-011）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.7）

13) 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）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.8）

14) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-013）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.9）

15) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-014）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.10）

16) 社内資料：外国人健康若年被験者、高齢被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-016）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.11）

17) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ACH471-017）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.12）

18) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ALXN2040-HV-119）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.14）

19) 社内資料：未治療のPNH患者を対象とした第Ⅱ相試験（ACH471-100）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.15）

20) 社内資料：ACH471-100試験を完了したPNH患者を対象とした第Ⅱ相試験（ACH471-103）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.17）

21) 社内資料：臨床薬理の概要（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2）

22) Garnett C, et al. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018; 45(3): 383-397.(PMID: 29209907)

23) Harboe M, et al. *Clin Exp Immunol.* 2004; 138(3): 439-446.(PMID: 15544620)

24) Barratt J, Weitz I. *Front Immunol.* 2021; 12: 712572.(PMID: 34566967)

25) Lee JW, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022; 15(7): 851-861.(PMID: 35980222)

26) 社内資料：効力を裏付ける試験（2024年1月18日承認、CTD 2.6.2.2）

27) Yuan X, et al. *Haematologica.* 2017; 102(3): 466-475.(PMID: 27810992)

28) 社内資料：臨床薬理の概要（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3）

29) 社内資料：母集団PK/PD解析（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3.4）

30) 社内資料：ダニコパンの薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響（2024年1月18日承認、CTD 2.7.1.2.2）

31) 社内資料：薬物動態試験の概要（2024年1月18日承認、CTD 2.6.4）

32) 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄試験（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2）

33) 社内資料：安全性薬理試験（2024年1月18日承認、CTD 2.6.2.4）

34) 社内資料：副次的薬理試験（2024年1月18日承認、CTD 2.6.2.3）

35) 社内資料：薬力学的薬物相互作用（2024年1月18日承認、CTD 2.6.2.5）

36) Prichard MN, Shipman Jr C. *Antiviral Res.* 1990; 14(4-5): 181-205.(PMID: 2088205)

37) Chou T-C, Talalay P. *Trends Pharmacol Sci.* 1983; 4: 450-454.

38) 社内資料：毒性試験（2024年1月18日承認、CTD 2.4.4）

39) 社内資料：毒性試験の概要（2024年1月18日承認、CTD 2.6.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国食品医薬品局(FDA)では2024年3月に承認された。

本邦における「6. 用法及び用量」の項の記載は以下の通りである。

> **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。

海外での承認状況(添付文書抜粋、2024年3月現在)

国名	米国(2024年3月承認)
会社名	Alexion Pharmaceuticals, Inc.
販売名	VOYDEYA™ (danicopan) tablets, for oral use
剤形・規格	Tablets: 50 mg and 100 mg
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE VOYDEYA is indicated as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab for the treatment of extravascular hemolysis (EVH) in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Limitations of Use VOYDEYA has not been shown to be effective as monotherapy and should only be prescribed as an add-on to ravulizumab or eculizumab.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis for Encapsulated Bacterial Infections Vaccinate patients against encapsulated bacteria, including *Neisseria meningitidis* (serogroups A, C, W, Y, and B) and *Streptococcus pneumoniae* according to current ACIP recommendations at least 2 weeks prior to initiation of VOYDEYA. If urgent VOYDEYA therapy is indicated in a patient who is not up to date with vaccines for *Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae* according to ACIP recommendations, provide the patient with antibacterial drug prophylaxis and administer these vaccines as soon as possible *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Healthcare professionals who prescribe VOYDEYA must enroll in the VOYDEYA REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. 2.2 Recommended Dosage Starting Dose: The recommended dosage of VOYDEYA is 150 mg three times a day administered orally. VOYDEYA can be taken with or without food. Dose Adjustment: The dose can be increased to 200 mg three times a day if the patient's hemoglobin (Hgb) level has not increased by greater than 2 g/dL after 4 weeks of therapy, if the patient required a transfusion during the previous 4 weeks, or to achieve an appropriate Hgb response based on clinical judgement. Missed Doses A patient who misses a dose of VOYDEYA should take it as soon as they remember unless it is within 3 hours prior to their next dose, in which case the patient should skip the missed dose and take VOYDEYA at the next regularly scheduled time. Patients should not take two or more doses of VOYDEYA at the same time.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書抜粋(2024年3月現在)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on VOYDEYA use in pregnant individuals to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with untreated PNH in pregnancy *(see Clinical Considerations)*. The use of VOYDEYA in pregnant women or women planning to become pregnant may be considered following an assessment of the risks and benefits.

In animal reproduction studies, oral administration of danicopan to pregnant New Zealand White (NZW) rabbits and Wistar Hans (WH) rats during organogenesis at exposures 18 or 25-times, respectively, above the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 200 mg three times a day (based on AUC) resulted in no adverse developmental effects *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Fetal/Neonatal Risk

PNH in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including worsening cytopenias, thrombotic events, infections, bleeding, miscarriages, and increased maternal mortality, and adverse fetal outcomes, including fetal death and premature delivery.

Data

Animal Data

There were no effects on early embryonic development and fetal development in NZW rabbits (where danicopan is pharmacodynamically active) up to a mean maternal systemic exposure 18-times the exposure at the MRHD (based on AUC) or during post-natal development up to a mean maternal systemic exposure 9-times the exposure at the MRHD (based on AUC). In WH rats (where danicopan lacks pharmacodynamic activity), there were no effects on embryo-fetal development up to a mean maternal exposure 25-times the exposure at the MRHD (based on AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of danicopan in human milk, the effects on the breastfed child, or the effect on milk production. Danicopan is present in animal milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, including serious infections with encapsulated bacteria and liver enzyme increases, advise patients not to breastfeed during treatment with VOYDEYA, and for 3-days after the last dose.

Data

Animal Data

Danicopan was excreted into the milk of lactating rabbits following oral administration from lactation day 4 to lactation day 10, with mean milk concentrations at approximately 2 hours following dose administration 5- and 3.5-times higher than the mean maternal plasma concentrations at 50 and 250 mg/kg/day, respectively. Mean milk concentrations in dams were 19- and 43-times higher than the systemic exposure at the MRHD (based on rabbit concentration at 2 hours vs. human C_{max}).

小児等への投与に関する海外情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書抜粋（2024年3月現在）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of VOYDEYA for the treatment of PNH in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材

適正使用ガイド：https://voydeya.jp/

患者安全性カード：https://voydeya.jp/

患者向け資材

「ボイデヤ®錠を服薬されるPNH患者さんとご家族の方へ」：https://voydeya.jp/

患者安全性カード：https://voydeya.jp/

VOY-IF(2)-2404
2024年4月改訂