

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

pH依存的結合性ヒト化抗補体 (C5)モノクローナル抗体
クロバリマブ (遺伝子組換え) 点滴静注・皮下注

ピアスカイ[®]注 340mg

PIASKY[®] for Injection

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 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 バイアル（2.0mL）中 クロバリマブ（遺伝子組換え）340mg
一般名	和名：クロバリマブ（遺伝子組換え） 洋名：Crovalimab（Genetical Recombination）（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3月26日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2024年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2025 年 6 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<https://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I F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I F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て、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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「X II. 参考資料」、「X III. 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

I F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。I F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I F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、I F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。

目 次

I. 概要に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	27
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	27
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	33
6. RMP の概要.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	33
II. 名称に関する項目		4. 吸収.....	35
1. 販売名.....	4	5. 分布.....	35
2. 一般名.....	4	6. 代謝.....	36
3. 構造式又は示性式.....	4	7. 排泄.....	36
4. 分子式及び分子量.....	5	8. トランスポーターに関する情報.....	36
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	9. 透析等による除去率.....	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	36
III. 有効成分に関する項目		11. その他.....	36
1. 物理化学的性質.....	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由.....	38
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	38
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	38
1. 剤形.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	38
2. 製剤の組成.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	39
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	39
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	40
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	40
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意.....	48
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	48
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	50
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	50
V. 治療に関する項目		X. 管理的事項に関する項目	
1. 効能又は効果.....	9		
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9		
3. 用法及び用量.....	9		
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10		
5. 臨床成績.....	11		

1. 規制区分	52	うにあたっての参考情報	60
2. 有効期間	52	2. その他の関連資料	60
3. 包装状態での貯法	52		
4. 取扱い上の注意	52		
5. 患者向け資材	52		
6. 同一成分・同効薬	52		
7. 国際誕生年月日	52		
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 ..	52		
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	52		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	53		
11. 再審査期間	53		
12. 投薬期間制限に関する情報	53		
13. 各種コード	53		
14. 保険給付上の注意	53		
XI. 文献			
1. 引用文献	54		
2. その他の参考文献	55		
XII. 参考資料			
1. 主な外国での発売状況	56		
2. 海外における臨床支援情報	57		
XIII. 備考			
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行			

略語表

略語	英名	略語内容
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{28day,ss}	area under the concentration-time curve for an interval of 28 days at steady state	定常状態における本剤投与後28日間の濃度-時間曲線下面積
AUC _{τ,ss}	area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の濃度-時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体第5成分
CH50	50% hemolytic unit of complement	補体価
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	maximum serum crovalimab concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔中の最高血清中クロバリマブ濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C _{trough,ss}	trough concentration at steady state	定常状態における血清中クロバリマブ濃度のトラフ濃度
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
ePPND	enhanced pre- and postnatal development	拡張型出生前及び出生後の発生
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	—
FcRn	neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor	胎児性Fc受容体
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
MMRM	mixed effect models for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	terminal half-life	終末相半減期
T _{max}	time to maximum concentration	投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間
T _{max,ss}	time after most recent dose to reach the maximum concentration at steady state	定常状態における投与後に最高血清中クロバリマブ濃度に到達するまでの時間
ULN	upper limit of normal	正常上限
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピアスカイ® [一般名：クロバリマブ（遺伝子組換え）] は、中外製薬株式会社が開発したリサイクリング抗体®（Recycling Antibody®）技術¹⁾を用いて創製した pH 依存的結合性ヒト化抗補体（C5）モノクローナル抗体である。ピアスカイ（以下、本剤）は補体第 5 成分（C5）に結合し、C5 が C5a と C5b に開裂する反応を阻害する。C5 の開裂が阻害されると、終末補体複合体 C5b-9（膜侵襲複合体：membrane attack complex；MAC）の生成が阻止されることにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria；PNH）患者における補体介在性の血管内容血を抑制すると考えられている¹⁾。また、本剤は pH 依存的に C5 に結合することに加え、抗体の表面電荷改良技術及び胎児性 Fc 受容体（FcRn）結合改良技術によって、C5 の阻害及び抗体のリサイクリング効率を向上させるように設計されている²⁾。本剤は、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与³⁾をします。

本剤は、F. ホフマン・ラ・ロシュ社との共同開発により、健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験：COMPOSER 試験）⁴⁾、未治療の PNH 患者を対象に本剤のエクリズマブに対する非劣性を評価した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験（BO42162 試験：COMMODORE 2 試験）⁵⁾、補体阻害剤による治療を受けていた患者を対象に、本剤に切り替えた患者とエクリズマブを継続した患者を比較した非盲検ランダム化国際共同第 III 相試験（BO42161 試験：COMMODORE 1 試験）⁶⁾、未治療の中国人 PNH 患者を対象とした海外第 III 相試験（YO42311 試験：COMMODORE 3 試験、海外データ）⁷⁾ が実施された。これらの試験成績から、本剤は 2024 年 3 月、本邦において製造販売承認を取得した（効能又は効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症）。

2. 製品の治療学的特性

1. ピアスカイは、中外製薬が開発したリサイクリング抗体®技術により、4 週ごとの皮下投与を実現した補体 C5 の開裂を阻害する pH 依存的結合性ヒト化抗補体 C5 モノクローナル抗体である。

注) 承認された用法及び用量：通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与する。
（「V-3. 用法及び用量」参照）

（「V-3（1）用法及び用量の解説」参照）

2. ピアスカイは C5 への pH 依存的な結合、抗体の表面電荷改良、FcRn 結合親和性向上の 3 つの抗体技術により、機能的半減期の延長と投与量の低下が可能になったと考えられる。
（「VI-2（1）作用部位・作用機序」参照）

3. 健康成人及び PNH 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験 [COMPOSER 試験]）において、主要評価項目の 1 つである薬力学のリポソーム免疫測定法を用いて測定した補体活性（CH50）は、初回投与から 20 週間後まで定量下限値（10U/mL）付近又は未満であった*1。

*1 特性 3 の臨床試験には承認された用法及び用量以外（高用量、低用量、2 回目以降の投与経路が異なる、投与間隔が異なる症例）のデータが含まれる

（「V-3（2）用法及び用量の設定経緯・根拠」参照）

4. 補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相ランダム化試験（BO42162 試験 [COMMODORE 2 試験]）において、主要評価項目（検証的な解析項目）である溶血コントロールを達成した患者の平均割合はピアスカイ群で 79.3%、エクリズマブ群で 79.0%、オッズ比は 1.02（95%信頼区間 [CI]：0.57～1.82、非劣性マージン：0.2）であった。同じく主要評価項目（検証的な解析項目）である輸血回避を達成した患者の割合はピアスカイ群で

65.7%、エクリズマブ群で68.1%、調整群間差*2は-2.8% (95%CI: -15.67~11.14、非劣性マージン: -20%) であった。いずれの主要評価項目においても、95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージンを上回ったことから、ピアスカイのエクリズマブに対する非劣性が検証された。

*2 ランダム化前のLDH値(正常上限[ULN]の2倍以上4倍以下、ULNの4倍超)及びランダム化前6カ月以内の輸血歴(0、0~6単位、>6単位)を層別化因子としてMantel-Haenszel法を用いて算出された

(「V-5(4)-1)国際共同第Ⅲ相試験(BO42162試験[COMMODORE 2試験])」参照)

5. 重大な副作用として、髄膜炎菌感染症、感染症、免疫複合体反応、Infusion reaction、注射に伴う全身反応が報告されている。

(「Ⅷ-8(1)重大な副作用と初期症状」参照)

主な副作用(5%以上)は、白血球数減少、好中球数減少であった。

(「Ⅷ-8(2)その他の副作用」参照)

最新の情報は電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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料、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」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療関係者向け資料：適正使用ガイド (「XIII-2. その他の関連資料」参照) ・患者向け資料：ピアスカイハンドブック、治療連絡カード (「XIII-2. その他の関連資料」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5月21日 保医発0521第1号)療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について(令和7年5月30日 保医発0530第3号)(「X-14. 保険給付上の注意」参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

1.1 安全性検討項目		
【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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 髄膜炎菌感染症 ・ 重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外） ・ 免疫複合体反応 ・ Infusion reaction・注射に伴う全身反応 ・ 曝露量及び有効性低下に至る免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与中止後の重篤な溶血 	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全監視計画の概要
通常 医薬品安全性監視活動
追加 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常 リスク最小化活動
追加 リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） ・ 患者への情報提供（ピアスカイハンドブック、治療連絡カード）

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピアスカイ注 340mg

(2) 洋名

PIASKY for Injection 340mg

(3) 名称の由来

開発コード SKY59 (抗体技術の採用による通常抗体からの改変を表した Superior kinetics antibody) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クロバリマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Crovalimab (Genetical Recombination) (JAN)

crovalimab (r-INN)

(3) ステム

免疫調節: -(i)-

モノクローナル抗体: -mab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG
ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT
HQGLSSPVTK SFNRGEC
```

H鎖

```
QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG
AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD
AGYDYPHAM HYWGQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS
```

P

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N303：糖鎖結合

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

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₃₀H₉₉₇₄N₁₇₂₆O₂₀₂₆S₄₆（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₁₉₉H₃₄₀₄N₅₈₈O₆₇₂S₁₇

L鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₇N₂₇₅O₃₄₁S₆

分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

クロバリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体 C5 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はウサギ抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H鎖の 241、242、245、333、336、337、434、440、444 及び 446 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Arg、Arg、Lys、Gly、Ser、Ser、Leu、Ala、Arg 及び Glu に置換されており、C末端の Gly と Lys は除去されている。クロバリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クロバリマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H鎖（γ1鎖）2本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

RO7112689、SKY59

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～帯褐黄色の液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：5.5～6.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-40℃	36 箇月	エチレン酢酸ビニル製容器	規格内
加速試験	5℃	12 箇月	エチレン酢酸ビニル製容器	不純物の変化が認められた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験	40℃/75% RH	12 週	ポリプロピレン製容器	不純物の変化及び力価の低下が認められた。その他の項目においては変化なし。

試験項目：性状、pH、純度試験、定量、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法
定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤（バイアル）
- (2) 製剤の外観及び性状
無色～帯褐黄色の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：5.5～6.1
浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）
- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1 バイアル（2.0mL）中 クロバリマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 340mg
添加剤	1 バイアル（2.0mL）中 L-ヒスチジン 9.4mg L-アルギニン塩酸塩 42.2mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール ^{注2)} 1.0mg L-アスパラギン酸 適量

注1) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

- (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

分解物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	36 箇月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	25 °C /60% RH	6 箇月	ガラスバイアル	不純物の変化が認められた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験	40 °C /75% RH	1 箇月	ガラスバイアル	不純物の変化が認められた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験 (光)	総照度 120 万 lx・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上		ガラスバイアル (ラベルなし)	色及び不純物の変化が認められた。

試験項目：性状、pH、純度試験、定量、力価等

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

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

2mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム、ゴム栓：ゴム、バイアル：ガラス

11. 別途提供される資材類

皮下投与セット ピアスカイ注専用

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

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 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。原則として本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、18.1 参照]

5.2 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。

5.3 本剤投与により PNH 赤血球クローンが蓄積するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがあることも含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.3 参照]

5.4 他の抗 C5 抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。[8.1、11.1.3 参照]

<解説>

5.1 本剤の作用機序に基づく、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌の感染リスクが上昇する可能性がある。本剤の臨床試験は、髄膜炎菌ワクチン接種下で実施されていたため、原則として、本剤の投与開始 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種することを注意喚起するために設定した。

5.2 本剤による治療は、PNH と確定診断された患者に対して長期の治療継続を前提として開始すべきであることから、疾患ガイドラインを参考に設定した。

5.3 PNH 患者では本剤投与を中止した場合には、血液中に蓄積された PNH 赤血球クローンにより重篤な血管内容血が生じるおそれがあるため、本剤投与が適切と考えられる患者に使用するよう注意喚起する必要があると考え設定した。

5.4 他の抗 C5 抗体製剤から本剤へ切り替える際に、免疫複合体反応のおそれがあることを踏まえて、他の抗 C5 抗体製剤から本剤への切替えが慎重に判断されるよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国際共同第 I/II 相試験（BP39144 試験 [COMPOSER 試験]）において、薬物動態（PK）/薬力学（PD）の統合解析をした結果、補体価（CH50）及び遊離型 C5 濃度を用いて評価した補体活性に対して、本剤は濃度依存的な阻害作用を示し、血清中クロバリマブ濃度が約 100 μ g/mL を超えると、補体活性が阻害されることが示された（CH50 定量下限（10 U/mL）付近又は未満、及び遊離型 C5 濃度 < 0.001g/L）。

エクリズマブ又はラブリズマブから本剤に切り替える場合、エクリズマブ及びラブリズマブがクロバリマブと異なる C5 エピトープに結合することにより免疫複合体が形成され、1) クロバリマブのクリアランスが一過性に亢進し、クロバリマブの曝露量が減少する可能性、ならびに 2) III 型過敏症反応である免疫複合体反応が発現する可能性がある。そこで、血清中クロバリ

マブ濃度トラフ値 (C_{trough}) が目標濃度 (100 μg/mL) 以上で維持され、C5 と結合できるクロバリマブ濃度を最大限にし、免疫複合体の形成を最小限に抑える用法・用量を検討した。その結果、1 日目に本剤 1,000mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 680mg を皮下投与する用法及び用量が、C5 と結合できる遊離型クロバリマブ濃度を維持し免疫複合体の形成を減少させると想定され、BP39144 試験 [COMPOSER 試験] のパート 4 にてこの用法及び用量で免疫複合体の形成が減少することが確認された。

一方、母集団薬物動態 (PPK) 解析において、クロバリマブの薬物動態に体重が影響することが示されたため、すべての患者でクロバリマブの曝露量が同程度になるよう、体重 40kg 以上 100kg 未満の患者には 1 日目に 1,000mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg を皮下投与、体重 100kg 以上の患者には 1 日目に 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1,020mg を皮下投与する体重に基づいた用法及び用量が提案された。

この体重を考慮した用法及び用量で国際共同第Ⅲ相試験 (BO42161 試験 [COMMODORE 1 試験]、BO42162 試験 [COMMODORE 2 試験]) が実施された結果、PNH に対する本剤の有効性及び安全性が確認されるとともに、平均 C_{trough} は 100 μg/mL を超えており、評価期間を通して CH50 及び遊離型 C5 濃度を用いて評価した補体活性の阻害が維持されることが確認された。また、これまでに実施された臨床試験 (BP39144 試験 [COMPOSER 試験]、BO42162 試験 [COMMODORE 2 試験]、BO42161 試験 [COMMODORE 1 試験] 及び YO42311 試験 [COMMODORE 3 試験]) で得られた PK、PD、免疫原性、有効性及び安全性データを用いて PPK 解析及び曝露-反応解析を実施した結果、定常状態における血清中クロバリマブ濃度と LDH ならびに有害事象の発現との間に関連性は認められず、約 100 μg/mL を超える血清中クロバリマブ濃度では効果が一定であり、推奨用法・用量にて LDH 低下を達成するのに十分な濃度が得られていると考えられた。体重別の PPK 解析のシミュレーションでも、本推奨用法及び用量により患者の体重によらず補体活性を完全に阻害する濃度 (約 100 μg/mL) を上回るクロバリマブのトラフ濃度を維持できることが認められた。

以上のことから、年齢の制限なく 40kg 以上の PNH 患者に対して、本用法及び用量は適切であると考えられた。

(「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照)

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			
1 回あたりの本剤の投与量及び投与方法は、下表を参考にすること。[14.2.1 参照]			
体重	1 日目	2、8、15 及び 22 日目	29 日目以降、4 週に 1 回
40kg 以上 100kg 未満	1,000mg 点滴静注	340mg 皮下投与	680mg 皮下投与
100kg 以上	1,500mg 点滴静注	340mg 皮下投与	1,020mg 皮下投与
予定日に投与量の全量又は一部を投与できなかった場合は、可能な限り速やかに直近の投与回における不足分のみを投与し、以降の投与は規定通りに行うこと。			

<解説>

本剤の臨床試験では、すべての患者でクロバリマブの曝露量が同程度になるよう体重に基づき投与量を設定している。体重に基づく投与量を明確にするために設定した。また、投与予定日に投与量の全量又は一部を投与できなかった場合の投与方法を提示するために設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域 試験相 試験番号	デザイン	目的	対象	用法・用量、投与期間	登録例数	資料 区分
国際共同 I/II BP39144 (COMPOSER)	パート1： ランダム化、 治験責任医師/ 被験者盲検、 アダプティブ、 プラセボ対照、 並行群間比較	安全性 忍容性 PK PD	健康成人男性 (21～55歳)	本剤(75 mg、125 mg 点滴静注又は 100 mg 皮下投与)又は対応する プラセボを単回投与	15例	評価
	パート2： 非盲検、 反復投与、 被験者内用量 漸増	安全性 忍容性 有効性 PK PD	補体阻害剤未治療 PNH患者 (18～75歳)	1日目：375mg 単回点滴静注 8日目：500mg 単回点滴静注 22日目：1,000mg 単回点滴静注 36日目を以降：170mgを週1回皮下投与 総投与期間：20週間	10例 (日本人1例) データカット オフ日： 2021年11月 1日	
	パート3： ランダム化、 非盲検、 反復投与		過去3ヵ月以上 エクリズマブの 投与を受けていた PNH患者 (18～75歳)	A群： 1日目：1,000 mg 点滴静注 8日目を以降：680mgを4週ごと皮下投与 最初の2例で免疫複合体関連有害事 象が疑われる事象が認められたた め、以下に変更 8日目を以降：170mgを週1回皮下投与 64日目を以降：680mgを4週ごとに皮下投 与 B群： 1日目：1,000 mg 点滴静注 8日目を以降：340mgを2週ごとに皮 下投与 C群： 1日目：1,000 mg 点滴静注 8日目を以降：170mgを週1回皮下投与 総投与期間：20週間	19例 (日本人6例) A群7例 B群6例 C群6例 データカット オフ日： 2021年11 月1日	
	パート4： 非盲検、 反復投与		a群： 補体阻害剤未治 療PNH患者 (18～75歳) b群： 過去3ヵ月以上 エクリズマブの 投与を受けていた PNH患者 (18～75歳)	1日目：1,000 mg 点滴静注 2、8、15、22日目：340mg 皮下投与 29日目を以降：680mgを4週ごとに皮下投 与 総投与期間：20週間	15例 (日本人4例) a群8例 (日本人3例) b群7例 (日本人1例) データカット オフ日： 2021年11 月1日	
	非盲検継続投 与パート	安全性 忍容性 有効性 PK PD	パート2、3、4 を完了し、本剤 の投与による臨 床的ベネフィット が得られたと 治験責任医師に 判断され、非盲 検継続投与パート への参加を希 望した患者	当初は割り付けられた本剤の投与 スケジュールを維持した。プロト コール改訂により、以下の用法・ 用量に切り替えた。 <u>体重40kg以上100kg未満の患者</u> 680 mgを4週ごとに皮下投与 <u>体重100 kg以上の患者</u> 1,020 mgを4週ごとに皮下投与	43例 (パート3に 登録された1 例は非盲検継 続投与パート に移行せず) データカット オフ日： 2021年 11月1日	

地域 試験相 試験番号	デザイン	目的	対象	用法・用量、投与期間	登録例数	資料 区分
国際共同 Ⅲ BO42162 (COMMODORE 2)	ランダム化 パート： ランダム化、 非盲検、 実薬対照	有効性 安全性 PK PD	補体阻害剤未治療 PNH 患者 (18 歳以上、 体重 40kg 以上)	本剤： <u>体重 40kg 以上 100kg 未満の患者</u> 1 日目：1,000 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目を降：680mg を 4 週ごとに皮下投与 <u>体重 100kg 以上の患者</u> 1 日目：1,500 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目を降：1,020mg を 4 週ごとに皮下投与 エクリズマブ： 1、8、15、22 日目：600 mg 点滴静注 29 日目を降：900mg を 2 週ごとに点滴静注 24 週間を主要投与期間とし、25 週の来院時以降は継続投与期間として本剤を投与（本剤群は継続投与、エクリズマブ群は本剤に切替え）	204 例 (日本人 5 例) 本剤群： 135 例 (日本人 2 例) エクリズマブ群： 69 例 (日本人 3 例) データカット オフ日： 2022 年 11 月 16 日	評価
	記述的解析 パート： 非ランダム化 非盲検			補体阻害剤未治療 PNH 患者 (18 歳未満、 体重 40kg 以上)	本剤： <u>体重 40kg 以上 100kg 未満の患者</u> 1 日目：1,000 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目を降：680mg を 4 週ごとに皮下投与 <u>体重 100kg 以上の患者</u> 1 日目：1,500 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目を降：1,020mg を 4 週ごとに皮下投与	
国際共同 Ⅲ BO42161 (COMMODORE 1)	ランダム化 パート： ランダム化、 非盲検、 実薬対照	安全性 PK PD 有効性	ランダム化パート (本剤群及びエク リズマブ群)： 24 週間以上エク リズマブの投与 を受けている PNH 患者 (18 歳以上、 体重 40kg 以上)	本剤： <u>体重 40kg 以上 100kg 未満の患者</u> 1 日目：1,000 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目を降：680mg を 4 週ごとに皮下投与 <u>体重 100 kg 以上の患者</u> 1 日目：1,500 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目を降：1,020mg を 4 週ごとに皮下投与 エクリズマブ： 900mg を 2 週ごとに点滴静注 24 週間を主要投与期間とし、25 週の来院時以降は継続投与期間として本剤を投与（本剤群は継続投与、エクリズマブ群は本剤に切替え）	89 例 (日本人 9 例) 本剤群： 45 例 (日本人 5 例) エクリズマブ群： 44 例 (日本人 4 例) データカット オフ日： 2022 年 11 月 16 日	評価

地域 試験相 試験番号	デザイン	目的	対象	用法・用量、投与期間	登録例数	資料 区分
国際共同 Ⅲ BO42161 (COMMODORE 1)	非ランダム化 パート： 非ランダム化、 非盲検		非ランダム化パート： 補体阻害剤治療歴のある体重 40kg 以上の PNH 患者 (1) エクリズマブ治療を受けていた 18 歳未満の患者 (2) ラプリズマブ治療を受けていた患者 (3) 承認用量より高用量のエクリズマブ治療を受けていた患者 (4) 既知の C5 遺伝子多型を有する患者 (5) 承認用量のエクリズマブ治療を受けていた 18 歳以上の患者	本剤： <u>体重 40kg 以上 100kg 未満の患者</u> 1 日目：1,000 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目以降：680mg を 4 週ごとに皮下投与 <u>体重 100kg 以上の患者</u> 1 日目：1,500 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目以降：1,020mg を 4 週ごとに皮下投与 24 週間を主要投与期間とし、25 週の来院時以降は継続投与期間として本剤を継続投与	38 例 (日本人 8 例) (1) 1 例 (2) 21 例 (日本人 3 例) (3) 10 例 (4) 6 例 (日本人 5 例) (5) 0 例 データカット オフ日： 2022 年 11 月 16 日	評価
中国 Ⅲ YO42311 (COMMODORE 3)	単群 多施設共同	有効性 安全性 PK PD	補体阻害剤未治療 中国人 PNH 患者 (12 歳以上、 体重 40kg 以上)	<u>体重 40kg 以上 100kg 未満の患者</u> 1 日目：1,000 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目以降：680mg を 4 週ごとに皮下投与 <u>体重 100 kg 以上の患者</u> 1 日目：1,500 mg 点滴静注 2、8、15、22 日目：340mg 皮下投与 29 日目以降：1,020mg を 4 週ごとに皮下投与 24 週間を主要投与期間とし、25 週の来院時以降は継続投与期間として本剤を継続投与	51 例 データカット オフ日： 2022 年 8 月 10 日	参考

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 (単回投与)

国際共同第 I / II 相試験 (BP39144 試験 [COMPOSER 試験]、第 I 相試験パート) ^{4), 8)}

健康成人男性 15 例を対象に、コホート 1 及び 2 においてそれぞれ本剤 75mg (3 例) 及び 125 mg (3 例)、又はプラセボ (各 2 例) を単回点滴静注、コホート 3 で本剤 100mg (3 例) 又はプラセボ (2 例) を単回皮下投与した。

その結果、本剤が投与された 9 例中 8 例に有害事象が認められた。内訳は、コホート 1 (75mg 点滴静注) で 3/3 例 (100%)、コホート 2 (125mg 点滴静注) で 2/3 例 (66.7%)、コホート 3 (100mg 皮下投与) で 3/3 例 (100%) であった。2 例以上に認められた有害事象は鼻炎 (2/9 例) であり、これらはコホート 1 で報告された。プラセボが投与された 6 例中 4 例に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は筋肉痛 (2/6 例) であった。

副作用は、本剤が投与された 9 例中 1 例に、そう痒症、全身性そう痒症、発疹が認められた。この 1 例はコホート 1 で報告された。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象は報告

されなかった。

注) 承認された効能又は効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症（「V-1. 効能又は効果」参照）

承認された用法及び用量：通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与する。（「V-3. 用法及び用量」参照）

2) 薬力学的試験

①国際共同第Ⅲ相試験（B042162 試験 [COMMODE 2 試験]）⁹⁾

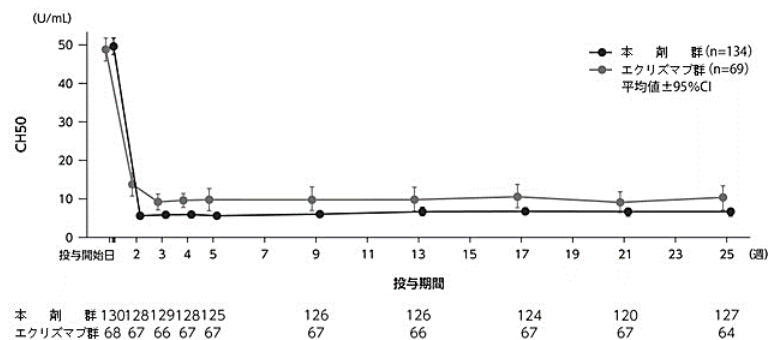
18 歳以上、体重 40kg 以上の補体障害剤未治療 PNH 患者 204 例を、本剤群又はエクリズマブ群に 2 : 1 の割合でランダムに割り付け、本剤群（135 例、日本人 2 例）では、体重 40kg 以上 100kg 未満の患者には 1 日目に 1,000mg を 60 分（±10 分）かけて点滴静注、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg を皮下投与、体重 100kg 以上の患者には 1 日目に 1,500mg を 90 分（±10 分）かけて点滴静注、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1,020mg を皮下投与、エクリズマブ群（69 例、日本人 3 例）では 1、8、15 及び 22 日目に 1 回 600mg、29 日目以降は 2 週ごとに 1 回 900mg を点滴静注した。両群とも、24 週間を主要投与期間とし、その後（25 週の来院時以降）は継続投与期間（最長 5 年間）として本剤（本剤群は本剤継続投与、エクリズマブ群は本剤に切替え）の投与を継続した。

リポソーム免疫測定法で測定した補体活性（CH50）平均値は、主要投与期間において、本剤群でベースライン時 49.74U/mL（95%CI：47.66～51.81U/mL）から 2 週までに 5.76U/mL（95%CI：5.19～6.33）へ、エクリズマブ群で 48.78U/mL（95%CI：45.68～51.88U/mL）から 13.78U/mL（95%CI：10.73～16.84）に推移し、25 週までの平均値は以下の図のとおりであった*。継続投与期間にエクリズマブから本剤に切り替えた患者群でも、CH50 平均値は切替え時の 10.08U/mL（95%CI：7.02～13.14）から本剤切替え後 2 週までに 5.55U/mL（95%CI：5.04～6.07）に推移した。

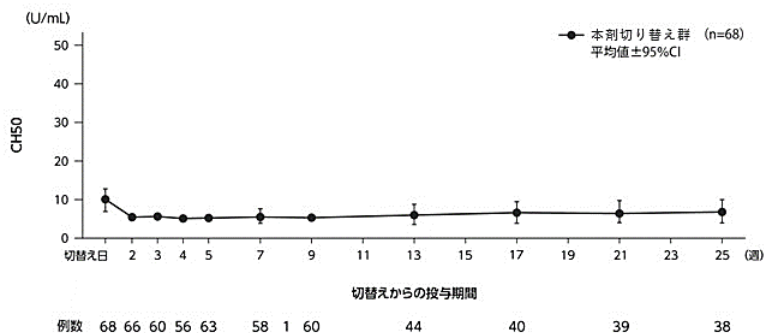
また、遊離型 C5 濃度は、主要投与期間において、本剤群ではベースライン時の範囲 0.00～1.11g/L から投与 2 週までに中央値で 0.0001g/L 未満となった。継続投与期間にエクリズマブから本剤に切り替えた患者群でも、切替え時の遊離型 C5 濃度範囲 0.00～0.21g/L から切替え後 2 週までに中央値で 0.0001g/L 未満となった。

*定量下限は 10U/mL で、10U/mL 未満は 5.0U/mL として取り扱った

主要投与期間における本剤群及びエクリズマブ群の CH50 の推移



継続投与期間におけるエクリズマブから本剤への切替え後 25 週までの CH50 の推移



②国際共同第Ⅲ相試験 (B042161 試験 [COMMODORE 1 試験])¹⁰⁾

[ランダム化パート]

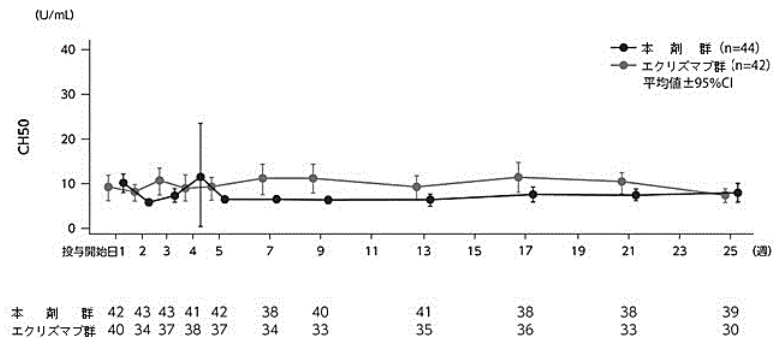
エクリズマブ (900mg/2 週間ごと) の投与を 24 週間以上受けている、LDH 値が ULN の 1.5 倍以下、18 歳以上、体重 40kg 以上の PNH 患者 89 例を、本剤群又はエクリズマブ群に 1:1 の割合でランダムに割り付け、本剤群 (45 例、日本人 5 例) では、体重 40kg 以上 100kg 未満の患者には 1 日目に 1,000mg を 60 分 (±10 分) かけて点滴静注、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg を皮下投与、体重 100kg 以上の患者には 1 日目に 1,500mg を 90 分 (±10 分) かけて点滴静注、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1,020mg を皮下投与、エクリズマブ群 (44 例、日本人 4 例) では 1 回 900mg を 2 週ごとに点滴静注した。両群とも、24 週間を主要投与期間とし、その後 (25 週の来院時以降) は継続投与期間 (最長 5 年間) として本剤 (本剤群は本剤継続投与、エクリズマブ群は本剤に切替え) の投与を継続した。

リポソーム免疫測定法を用いた補体活性 (CH50) については、いずれの群においてもベースライン時及び主要投与期間中の CH50 平均値は定量下限* (10U/mL) 付近であった。継続投与期間にエクリズマブから本剤へ切り替えた患者においても、切替え時及び本剤投与期間中の CH50 平均値は定量下限未満 (10U/mL 未満) 又はその付近であった。

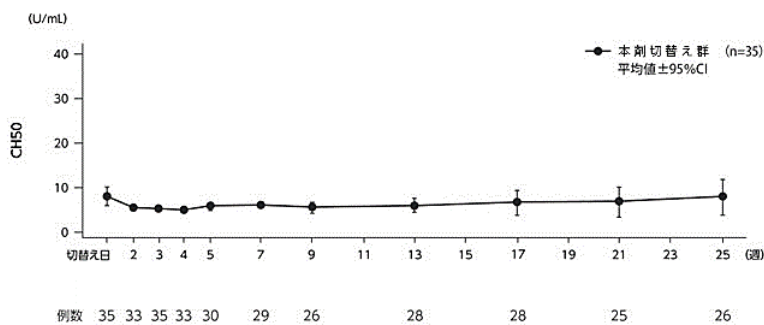
遊離型 C5 濃度については、主要投与期間の本剤群、及び維持投与期間にエクリズマブから本剤に切り替えた群のいずれも、本剤投与開始後 2 週目には中央値で 0.0001g/L 未満となり、本剤の投与期間を通して遊離型 C5 濃度平均値は 0.0001g/L 未満であった。

*定量下限は 10U/mL で、10U/mL 未満は 5.0U/mL として取り扱った

主要投与期間における本剤群及びエクリズマブ群の CH50 の推移



継続投与期間におけるエクリズマブから本剤への切替え後 25 週目までの CH50 の推移



[非ランダム化パート]

体重 40kg 以上で、エクリズマブによる治療を受けていた 18 歳未満の PNH 患者 1 例*1 (コホート 1)、ラブリズマブによる治療を受けていた PNH 患者 21 例 (日本人 3 例) (コホート 2)、承認用量より高い用量*2 のエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者 10 例 (コホート 3) 及び既知の C5 遺伝子多型を有する PNH 患者 6 例 (日本人 5 例) (コホート 4) の合計 38 例 (日本人 8 例) を対象に、体重 40kg 以上 100kg 未満の患者には 1 日目に 1,000mg を 60 分 (±10 分) かけて点滴静注、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg を皮下投与、体重 100kg 以上の患者には 1 日目に 1,500mg を 90 分 (±10 分) かけて点滴静注、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1,020mg を皮下投与した。24 週間を主要投与期間とし、その後 (25 週の来院時以降) は継続投与期間 (最長 5 年間) として本剤の投与を継続した。

リポソーム免疫測定法を用いた補体活性 (CH50) の平均値は、エクリズマブ又はラブリズマブから本剤へ切り替えた患者 (コホート 1~3) では、投与期間を通して定量下限*3 (10U/mL) 付近であった。C5 遺伝子多型を有する患者 (コホート 4) では、CH50 平均値はベースライン時 41.28U/mL (95%CI : 27.74~54.83) で、本剤投与開始後 2 週目には定量下限 (10U/mL) 付近であった。

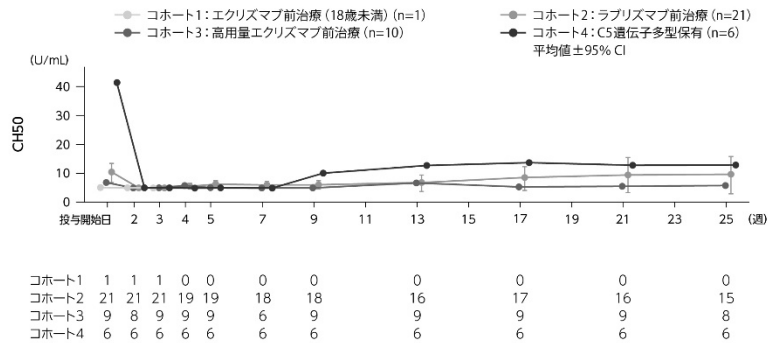
遊離型 C5 濃度については、いずれのコホートにおいても本剤投与開始後 2 週目までに中央値で 0.0001g/L 未満になった。

*1 本患者はデータカットオフ日の約 2 週間前に登録されたため、安全性や有効性を適切に評価するのに十分な試験期間が確保されていない

*2 900mg 超/回又は 2 週に 1 回よりも高頻度

*3 定量下限は 10U/mL で、10U/mL 未満は 5.0U/mL として取り扱った

主要投与期間における CH50 の推移 (コホート 1~4)



95%CIは各群 10 例以上の時点において示した。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第 I / II 相試験 (BP39144 試験 [COMPOSER 試験]、第 II 相試験パート) (日本人及び外国人データ) 4), 8), 11), 12)

目的: PNH 患者を対象として、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する。

試験デザイン: パート 2; 非盲検、反復投与、被験者内用量漸増

パート 3; ランダム化、非盲検、反復投与

パート 4; 非盲検、反復投与

実施国: 日本、ドイツ、ハンガリー、韓国、フランス、イタリア、オランダ

対象: パート 2; 18~75 歳の補体阻害剤未治療 PNH 患者 10 例 (日本人 1 例)

パート 3; 過去 3 ヶ月以上エクリズマブの投与を受けていた 18~75 歳の PNH 患者 19 例 (日本人 6 例)

パート 4; a 群-18~75 歳の補体阻害剤未治療 PNH 患者 8 例 (日本人 3 例)

b 群-過去 3 ヶ月以上エクリズマブの投与を受けていた 18~75 歳の PNH 患者 7 例 (日本人 1 例)

解析対象: 安全性解析対象例; パート 2; 10 例、パート 3; 19 例、パート 4; 15 例

有効性解析対象例; パート 2; 10 例、パート 3; 19 例、パート 4; 15 例

方法: パート 2; 1 日目、8 日目及び 22 日目にそれぞれ 375、500、1,000mg を単回点滴静注、その後 36 日目以降は 170mg を週 1 回皮下投与

パート 3; 3 群 (A、B、C 群) にランダムに割り付け、全例、1 日目 (エクリズマブ最終投与から 2 週間後) に本剤 1,000mg を点滴静注、その後は各群以下のとおり

A 群: 8 日目以降、4 週ごとに 680 mg を皮下投与。ただし、最初の 2 例において免疫複合体関連有害事象が疑われる事象が認められたため、8 日目以降週 1 回 170mg を 8 回皮下投与、9 回目 (64 日目以降) は 4 週ごとに 1 回 680 mg を皮下投与に変更

B 群: 8 日目以降、2 週ごとに 1 回 340 mg を皮下投与

C 群: 8 日目以降、週 1 回 170 mg を皮下投与

パート 4; 1 日目に本剤 1,000mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg を皮下投与

主要投与期間 (20 週間) を完了し本剤の臨床的ベネフィットが得られ、かつ患者が希望した場合は非盲検継続投与期間へ移行した。非盲検継続投与期間では、当初は割り付けられた投与スケジュールを維持したが、プロトコル改訂により体重別の用法及び用量に変更し、体重が 40kg 以上 100kg 未満の患者には 1 回 680mg を、100kg 以上の患者には 1 回 1,020mg を、それぞれ 4 週ごとに皮下投与した。

主要評価項目: <主要投与期間>

○安全性 (有害事象等)

- 薬力学（リポソーム免疫測定法を用いて測定した補体活性 [CH50]、総 C5 及び遊離型 C5 濃度）
- <非盲検継続投与期間を含む全投与期間>
- 安全性（有害事象等、ADA 発現率等）

副次的評価項目：<主要投与期間>

- 薬物動態
- 有効性（輸血*1 回避を達成した患者の割合、溶血コントロールを達成*2 した患者の割合、ヘモグロビン濃度が安定化*3 した患者の割合、FACT-Fatigue スコアの変化量等）

探索的評価項目：<非盲検継続投与期間>

- 有効性（20 週からデータカットオフ日までにおける、溶血コントロールを達成*2 した患者の割合、輸血*1 回避を達成した患者の割合、ヘモグロビン濃度が安定化*3 した患者の割合、溶血発作*4 の発現等）

*1 輸血：本試験では、治験責任医師の臨床的判断に基づいて輸血が行われた

*2 溶血コントロール達成：LDH 値（各施設測定）が ULN の 1.5 倍以下と定義

*3 ヘモグロビン濃度の安定化：輸血を行わず、ヘモグロビン値がベースラインから 2g/dL 以上低下しなかった場合と定義

*4 溶血発作：治療により LDH 値が ULN の 1.5 倍未満に低下した後に ULN の 2 倍以上に上昇し、血管内溶血の症状又は徴候が 1 つ以上新たに発現又は悪化した場合と定義

試験結果：

安全性；<非盲検継続投与期間を含む全投与期間（データカットオフ日 2021 年 11 月 1 日）>

パート 2～4 において本剤が投与された PNH 患者 44 例中 42 例（95.5%）に有害事象が認められた。内訳は、未治療患者 18 例中 17 例（94.4%）、切替え患者 26 例中 25 例（96.2%）であった。主な有害事象（全体で発現率 10%以上）は、上咽頭炎 13 例（29.5%）、上気道感染及び発熱各 10 例（22.7%）、頭痛 9 例（20.5%）、関節痛及び咳嗽各 8 例（18.2%）、背部痛 7 例（15.9%）、気管支炎、無力症、下痢及びブレイクスルー溶血各 6 例（13.6%）、胃腸炎、インフルエンザ及び末梢性浮腫各 5 例（11.4%）であった。

重篤な有害事象は 14 例（31.8%）に認められた。内訳は、未治療患者 18 例中 6 例（33.3%）、切替え患者 26 例中 8 例（30.8%）であった。未治療患者で認められた重篤な有害事象は高血圧クリーゼ、ブレイクスルー溶血、心筋梗塞、冠動脈狭窄、心房細動、腹痛、心不全、高血糖、呼吸困難、胆管結石及び胆石症各 1 例、切替え患者ではブレイクスルー溶血 2 例、丹毒、腎結石症、筋損傷、気道感染、医療機器関連感染、血小板数減少及び上気道感染各 1 例であった。このうち、未治療患者のブレイクスルー溶血 1 例、切替え患者の上気道感染 1 例が本剤との関連ありと判断された。

副作用は 44 例中 14 例（31.8%）に認められた。内訳は、未治療患者 18 例中 4 例（22.2%）、切替え患者 26 例中 10 例（38.5%）であった。全体で 2 例以上に認められた副作用は、頭痛 3 例（6.8%）、ウイルス感染、蕁麻疹及びブレイクスルー溶血各 2 例（4.5%）であった。

死亡、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

免疫原性；<非盲検継続投与期間を含む全投与期間（データカットオフ日 2021 年 11 月 1 日）>

本剤投与による抗薬物抗体（ADA）は、未治療患者の 55.6%、切替え患者の 30.8% で検出された。ベースライン後に ADA がはじめて発現するまでの期間の中央値は、未治療患者で 15.64 週、切替え患者で 17.64 週であった。ADA の発現状況と、PK 及び PD（遊離型 C5 濃度及び CH50）のプロファイルならびに有害事象の発現に関連性は認められなかった。

有効性；<主要投与期間（データカットオフ日 2020 年 1 月 29 日）>

- ・輸血回避を達成した患者の割合（副次的評価項目）

パート 2 未治療患者で 10 例中 8 例（80.0%）、パート 3 切替え患者で 19 例中 13 例（68.4%）、パート 4a 未治療患者で 8 例中 5 例、及びパート 4b 切替え患者で 7 例中 6 例が 20 週までの輸血回避を達成した。

- ・溶血コントロールを達成した患者の割合（副次的評価項目）
未治療患者（パート 2 及びパート 4a 群）では、平均 LDH 値は 15 日目までに ULN の 1.5 倍以下に達し、20 週まで ULN の 1.5 倍以下であった。パート 3 切替え患者では、投与 1 日目から 20 週までの平均 LDH 値は ULN の 1.5 倍以下、パート 4b 切替え患者では、ベースラインから 20 週まで ULN の 1.5 倍以下であった。
- ・ヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合（副次的評価項目）
20 週までのヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合は、パート 2 未治療患者で 10 例中 8 例（80.0%）、パート 3 切替え患者で 19 例中 12 例（63.2%）、パート 4a 未治療患者で 8 例中 5 例、及びパート 4b 切替え患者の 7 例中 5 例であった。

注) 承認された効能又は効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症（「V-1. 効能又は効果」参照）

承認された用法及び用量：通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与する。（「V-3. 用法及び用量」参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験（B042162 試験 [COMMODORE 2 試験]）（日本人及び外国人データ）^{5), 13)}

目的：補体阻害剤による治療歴のない PNH 患者を対象として、エクリズマブに対する本剤の有効性の非劣性を検証する。また安全性を評価する。

試験デザイン：ランダム化パート；ランダム化、非盲検、実薬対照
記述的解析パート；非盲検

実施国：スペイン、中国、ポーランド、日本、マレーシア、韓国、ブラジル、フィリピン、ポルトガル、タイ、フランス、ドイツ、英国、メキシコ、ルーマニア、シンガポール、台湾、アルゼンチン、ギリシャ、香港、リトアニア、オランダ、スウェーデン、トルコ、ウクライナ

対象：ランダム化パート；18 歳以上、体重 40kg 以上の補体阻害剤未治療 PNH 患者 204 例（日本人 5 例）

本剤群 135 例（日本人 2 例）、エクリズマブ群 69 例（日本人 3 例）

記述的解析パート；18 歳未満、体重 40kg 以上の補体阻害剤未治療 PNH 患者 6 例（日本人 0 例）

解析対象：ランダム化パート；安全性解析対象例：本剤群 135 例、エクリズマブ群 69 例

有効性解析対象例：本剤群 134 例、エクリズマブ群 69 例

主な登録基準：両パート共通；体重 40kg 以上、ランダム化又は登録前 6 ヶ月以内に高感度フローサイトメトリーにより PNH と確定診断され、スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以上、スクリーニング前 3 ヶ月以内に PNH 関連の徴候又は症状が少なくとも 1 つ以上存在すること

方法：[ランダム化パート]

対象患者を本剤群又はエクリズマブ群に 2：1 の割合でランダムに割り付けた（層別因子：ランダム化前直近の LDH 値 [ULN の 2 倍以上 4 倍以下、ULN の 4 倍超]、ランダム化前 6 ヶ月以内の濃厚赤血球輸血歴 [0、0～6 単位、>6 単位]）。

本剤群；体重 40kg 以上 100kg 未満の患者には、1 日目に 1,000mg を 60 分（±10 分）かけて点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg を皮下投与した。体重 100kg 以上の患者には、1 日目に 1,500mg を 90 分（±10 分）かけて点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降 4 週はごとに 1,020mg を皮下投与した。

エクリズマブ群；1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 1 回 600mg、29 日目以降は 2 週ごとに 1 回 900mg を点滴静注した。

両群とも 24 週間を主要投与期間とし、その後（25 週の来院時以降）は継続投与期間（最長 5 年間）として本剤（本剤群は本剤継続投与、エクリズマブ群は本剤に切替え）の投与を継続した。

〔記述的解析パート〕

全例に、ランダム化パートの本剤群と同じ用法及び用量で本剤を投与した。

24 週間を主要投与期間とし、その後（25 週の来院時以降）は継続投与期間（最長 5 年間）として本剤の投与を継続した。

主要評価項目：○有効性〔ランダム化パート〕

5 週から 25 週までの溶血コントロールを達成*1 した患者の割合<検証的な解析項目>、ベースラインから 25 週まで輸血*2 回避を達成した患者の割合<検証的な解析項目>

副次的評価項目：○有効性〔ランダム化パート〕

ベースラインから 25 週までに溶血発作*3 が発現した患者の割合、ベースラインから 25 週までヘモグロビン濃度が安定化*4 した患者の割合、ベースラインから 25 週までの FACIT-Fatigue スコアの平均変化量（18 歳以上の患者）

安全性評価項目：〔ランダム化パート〕〔記述的解析パート〕

有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等

*1 溶血コントロール達成：LDH 値（中央測定）が ULN の 1.5 倍以下と定義

*2 輸血：次のいずれかに該当した場合に濃厚赤血球輸血が推奨された；(1)ヘモグロビン値が 9 g/dL 以下で、かつ治験責任医師が臨床的に輸血が必要であると判断する重症度の徴候・症状が認められる、(2)臨床的な徴候又は症状の有無は問わずヘモグロビン値が 7 g/dL 以下

*3 溶血発作：投与期間中に LDH 値が ULN の 1.5 倍未満に低下した後に ULN の 2 倍以上に上昇した状況で、血管内溶血の症状又は徴候（疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ〔呼吸困難〕、貧血〔ヘモグロビン値 10 g/dL 未満〕、主要血管事象〔血栓症を含む〕、嚥下障害、勃起不全）のうち少なくとも 1 つが新たに発現又は悪化がみられた場合と定義

*4 ヘモグロビン濃度の安定化：輸血を受けることなくヘモグロビン値がベースラインから 2g/dL 以上低下しない状態と定義

試験結果〔ランダム化パート〕：

患者背景；人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、年齢中央値（範囲）は本剤群で 36 歳（18～76 歳）、エクリズマブ群で 38 歳（17～78 歳）、それぞれ男性が 57.0%、50.7%、体重中央値（範囲）は 66.1kg（42.0～140.3kg）、62.2kg（47.0～122.0kg）、アジア人が 63.7%、73.9%、白人が 33.3%、23.2%、PNH の診断から登録までの期間中央値（範囲）は 2.56 年（0.0～48.5 年）、2.93 年（0.0～31.0 年）、ベースラインの LDH 値の平均値（標準偏差）は ULN の 7.6 倍（3.38 倍）、7.8 倍（3.54 倍）、ヘモグロビン濃度の中央値（範囲）は 85.0g/L（63.0～135.0g/L）、87.0g/L（58.0～810.0g/L）、スクリーニング前 12 ヶ月以内の濃厚赤血球の輸血歴ありは 77.4%、73.5%、濃厚赤血球輸血の単位数中央値（範囲）は 3.75 単位（0.0～43.5 単位）、3.00 単位（0.0～41.0 単位）、PNH クローンサイズ中央値は単球が 90.8%、95.1%、顆粒球が 60.3%、74.6%、赤血球が 25.1%、44.6%であった。

有効性；2 つの有効性主要評価項目である 5 週から 25 週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合及びベースラインから 25 週まで輸血回避を達成した患者の割合*1 は下表のとおりであり、いずれの評価項目においてもエクリズマブに対する本剤の非劣性が検証*された。（検証的な解析結果）

※ エクリズマブに対するピアスカイの非劣性の検証は、有効性の 2 つの主要評価項目においていずれも非劣性が示されることによって達成されることとした。

	本剤群 (134 例)	エクリズマブ群 (69 例)
5 週から 25 週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合 (95%CI)	79.3% (72.86~84.48)	79.0% (69.66~85.99)
オッズ比*2 (95%CI)	1.02 (0.57~1.82)	
	95%CI の下限の非劣性マージン : 0.2*3	
ベースラインから 25 週まで輸血回避を達成した患者の割合*1、患者数 (%) (95%CI)	88 例 (65.7%) (56.91~73.52)	47 例 (68.1%) (55.67~78.53)
調整群間差*4 (95%CI)	-2.8% (-15.67~11.14)	
	95%CI の下限の非劣性マージン : -20%*5	

副次的評価項目である、ベースラインから 25 週までに溶血発作が発現した患者の割合*6 及び 25 週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合*7 についてもエクリズマブに対する本剤の非劣性が示された。

	本剤群 (134 例)	エクリズマブ群 (69 例)
ベースラインから 25 週までに溶血発作が発現した患者の割合*6、患者数 (%) (95%CI)	14 例 (10.4%) (6.04~17.21)	10 例 (14.5%) (7.54~25.50)
調整群間差*4 (95%信頼区間)	-3.9% (-14.82~5.26)	
	95%CI の上限の非劣性マージン : 20%*8	
ベースラインから 25 週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合*7、患者数 (%) (95%CI)	85 例 (63.4%) (54.63~71.45)	42 例 (60.9%) (48.35~72.17)
調整群間差*4 (95%CI)	2.2% (-11.37~16.31)	
	95%信頼区間の下限の非劣性マージン : -20%*9	

- *1 本剤群の 1 例は 25 週より前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定
- *2 オッズ比 (本剤群/エクリズマブ群) は、投与群、評価時点 (5 週から 25 週まで 2 週に 1 回)、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化前 6 カ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (0、0~6 単位、>6 単位) 及びベースライン時点の LDH 値を説明変数として、logit リンク関数を用いた一般化推定方程式 (GEE) のモデル (共分散構造は一次自己回帰) を用いて算出された
- *3 未治療の PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301 試験の溶血コントロールにおけるプラセボに対するエクリズマブのオッズ比(OR_{recu/pbo})を 24.6 と算出し、この治療効果の 50%以上を保つものとして 0.2 を非劣性マージンとして設定した
- *4 調整群間差 (本剤群-エクリズマブ群) は、ランダム化前の LDH 値 (ULN の 2 倍以上 4 倍以下、ULN の 4 倍超) 及びランダム化前 6 カ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (0、0~6 単位、>6 単位) を層別化因子とした Mantel-Haenszel 法により算出された
- *5 未治療の PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301 試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際 PNH レジストリのエクリズマブ未治療患者との比較において、登録前 12 カ月間の輸血歴で調整後のエクリズマブ投与群とエクリズマブ未治療患者との差は 38.5%であり、この差の 50%以上を保つ値として -20%を非劣性マージンとして設定した¹⁴⁾
- *6 本剤群の 4 例及びエクリズマブ群の 1 例は 25 週より前に溶血発作を発現せずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして溶血発作が発現したと仮定
- *7 本剤群の 1 例は 25 週より前にヘモグロビン濃度が安定したまま試験を中止したため、保守的なアプローチとしてヘモグロビン濃度が安定しなかったと仮定
- *8 未治療の PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301 試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際 PNH レジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき、20%を非劣性マージンとして設定した¹⁴⁾
- *9 未治療の PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301 試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際 PNH レジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき、-20%を非劣性マージンとして設定した¹⁴⁾

安全性 ; < 主要投与期間 (データカットオフ日 : 2022 年 11 月 16 日) >

本剤群で 135 例中 45 例 (33.3%)、エクリズマブ群で 69 例中 24 例 (34.8%) に副作用が認められた。2 例以上に認められた副作用は、本剤群で注入に伴う反応 20 例 (14.8%)、白血球数減少 16 例 (11.9%)、好中球数減少 15 例 (11.1%)、注射に伴う反応 6 例 (4.4%)、発疹 2 例 (1.5%)、エクリズマブ群で注入に伴う反応 9 例

(13.0%)、白血球数減少及び好中球数減少各 7 例 (10.1%)、頭痛及び不眠症各 3 例 (4.3%)、腹部膨満及び血小板減少症各 2 例 (2.9%) であった。

重篤な副作用の発現率は本剤群で 3.0% (4/135 例)、エクリズマブ群で 1.4% (1/69 例) であった。内訳は、本剤群が血小板減少症、発熱、注入に伴う反応及び鼻出血が各 1 例、エクリズマブ群が血小板減少症 1 例であった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 1 例 (0.7%) に血小板減少症が認められた。死亡は本剤群で 2 例 (1.5%)、エクリズマブ群で 1 例 (1.4%) に認められた。本剤群の 2 例は気道出血及び心筋梗塞が各 1 例、エクリズマブ群の 1 例は虚血性脳卒中で、いずれも試験薬との関連はないと判断された。

<継続投与期間を含む全投与期間 (データカットオフ日：2022 年 11 月 16 日)> 本剤群では 135 例中 48 例 (35.6%) に副作用が認められた。2 例以上に認められた副作用は、注入に伴う反応 20 例 (14.8%)、白血球数減少 17 例 (12.6%)、好中球数減少 16 例 (11.9%)、注射に伴う反応 6 例 (4.4%)、上気道感染及び発疹各 2 例 (1.5%) であった。

継続投与期間にエクリズマブ群で本剤への切替え後の期間において、36.8% (25/68 例) に副作用が認められた。2 例以上に認められた副作用は、3 型免疫複合体型反応 11 例 (16.2%)、白血球数減少 7 例 (10.3%)、好中球数減少及び注射に伴う反応各 4 例 (5.9%)、血小板数減少、注入に伴う反応、頭痛及び腹痛各 2 例 (2.9%) であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

免疫原性；<継続投与期間を含む全投与期間 (データカットオフ日：2022 年 11 月 16 日)> 本剤投与により誘導又は増強された ADA は、本剤群では 134 例中 39 例 (29.1%) に検出された。ベースライン後に ADA がはじめて発現するまでの期間の中央値は、12.3 週 (範囲：1.1~48.1 週) であった。ADA 陽性患者のうち、3 例はクロバリマブの曝露量が部分的に低下し (10 μ g/mL 以上 100 μ g/mL 未満)、1 例は薬理活性が一過性に消失した。また、2 例はクロバリマブの曝露量が完全に低下し (10 μ g/mL 未満)、薬理活性が持続的に消失した。

エクリズマブ群で本剤に切り替えた患者では、切替え後に本剤投与により誘導又は増強された ADA は、67 例中 23 例 (34.3%) に検出された。ベースライン後に ADA がはじめて発現するまでの期間の中央値は、13.4 週 (範囲：2.1~36.3 週) であった。ADA 陽性患者のうち、2 例はクロバリマブの曝露量が部分的に低下、3 例は完全に低下し、それぞれ 1 例及び 3 例は薬理活性が消失した。

試験結果 [記述的解析パート]：

患者背景；18 歳未満、体重 40kg 以上の補体阻害剤未治療 PNH 患者 6 例の年齢中央値 (範囲) は 16.5 歳 (13~17 歳)、スクリーニング時の体重の中央値 (範囲) は 67.75 kg (50.0~98.5 kg)、男性が 4 例、アジア人が 5 例、PNH の診断から登録までの期間の範囲は 0.10~5.76 年、ベースラインのヘモグロビン濃度の範囲は 66~96 g/L、LDH 値は ULN の 3.2~29.8 倍、スクリーニング前 12 カ月以内の濃厚赤血球の輸血歴ありが 4 例、輸血の総単位数の範囲は 1~6.5 単位であった。

安全性；全投与期間 (データカットオフ日：2022 年 11 月 16 日まで) において、副作用は 6 例中 1 例 (16.7%) に疲労が認められた。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

免疫原性；全投与期間において、本剤投与により誘導又は増強された ADA は 6 例中 3 例に検出された。このうち 1 例は一過性であったが、2 例は ADA 陽性が持続した。

有効性；6 例中 4 例でベースラインから 25 週まで輸血回避とヘモグロビン濃度の安定化を達成した。また、6 例中 5 例で 5 週から 25 週までの LDH 値が ULN の 1.5 倍以下であった。

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相試験 (B042161 試験 [COMMODORE 1 試験])^{6), 15)} (日本人及び外国人データ)

目的: 補体阻害剤による治療歴のある PNH 患者を対象として、エクリズマブに対する本剤の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する。

試験デザイン: ランダム化パート; ランダム化、非盲検、実薬対照
非ランダム化パート; 非ランダム化、非盲検

実施国: 日本、スペイン、ブラジル、ポーランド、韓国、トルコ、ベルギー、ギリシャ、イタリア、台湾、フランス、米国、カナダ、チェコ共和国、ドイツ、エストニア、英国、香港、ハンガリー、アイルランド、オランダ、ポルトガル、サウジアラビア、シンガポール、スウェーデン

対象: ランダム化パート; エクリズマブ (900mg/2 週間ごと) の投与を 24 週間以上受けている、LDH 値が ULN の 1.5 倍以下、18 歳以上、体重 40kg 以上の PNH 患者 89 例

本剤群 45 例 (日本人 5 例)、エクリズマブ群 44 例 (日本人 4 例)

非ランダム化パート; 補体阻害剤による治療歴のある体重 40kg 以上の PNH 患者 38 例 (日本人 8 例)

コホート 1. エクリズマブによる治療を受けていた 18 歳未満の患者 (体重 40 kg 以上); 1 例*¹

2. ラブリズマブによる治療を受けていた患者 (年齢を問わない); 21 例 (日本人 3 例)

3. 承認用量より高い用量*² のエクリズマブによる治療を受けていた患者 (年齢を問わない); 10 例

4. 既知の C5 遺伝子多型を有する患者 (年齢を問わない); 6 例 (日本人 5 例)

5. 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた 18 歳以上の患者; 0 例*³

*¹ 本患者はデータカットオフ日の約 2 週間前に登録されたため、安全性や有効性を適切に評価するのに十分な試験期間が確保されていなかった

*² 900mg 超/回又は 2 週に 1 回よりも高頻度

*³ ランダム化パートへの登録終了後に追加されたコホートのため、データカットオフ日時点では登録例なし

解析対象: 安全性解析対象例; [ランダム化パート] 本剤群 44 例、エクリズマブ群 42 例、[非ランダム化パート] コホート 1; 1 例、コホート 2; 21 例、コホート 3; 10 例、コホート 4; 6 例

有効性解析対象例; [ランダム化パート] 本剤群 44 例、エクリズマブ群 42 例、[非ランダム化パート] コホート 2; 19 例、コホート 3; 9 例、コホート 4; 6 例

主な登録基準: ランダム化パート; 体重 40kg 以上、18 歳以上、エクリズマブの投与を承認された用法及び用量 (900mg を 2 週に 1 回) で 24 週以上受け、スクリーニング時の LDH 値が ULN の 1.5 倍以下

非ランダム化パート; 体重 40kg 以上 (各コホート共通)

コホート 1. 12 週間以上エクリズマブを投与されており、スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以下

2. 16 週間以上ラブリズマブを投与されており、スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以下

3. 1 回 > 900mg 又は 2 週に 1 回より高い頻度でエクリズマブの投与を 12 週間以上受けており、スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以下

4. C5 遺伝子多型 (例: Arg885) が判明しており、エクリズマブ又はラブリズマブでコントロール不良である

方 法：[ランダム化パート]

対象患者を本剤群又はエクリズマブ群に1：1の割合でランダムに割り付けた（層別因子：ランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血歴〔あり、なし〕）。

本剤群；体重が40kg以上100kg未満の患者には、1日目に1,000mgを60分（±10分）かけて点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680mgを皮下投与した。体重が100kg以上の患者には、1日目に1,500mgを90分（±10分）かけて点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1,020mgを皮下投与した。

エクリズマブ群；エクリズマブの最終投与から2週間後より、1回900mgを2週ごとに点滴静注した。

両群とも24週間を主要投与期間とし、その後（25週の来院時以降）は継続投与期間（最長5年間）として本剤（本剤群は本剤を継続投与、エクリズマブ群は本剤に切替え）の投与を継続した。

[非ランダム化パート]

全例に、ランダム化パートの本剤群と同じ用法及び用量で本剤を投与した。

24週間を主要投与期間とし、その後（25週の来院時以降）は継続投与期間（最長5年間）として本剤の投与を継続した。

主要評価項目：○安全性 [ランダム化パート] [非ランダム化パート]

有害事象等

探索的評価項目：○有効性*¹ [ランダム化パート] [非ランダム化パート]

ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成*²した患者の平均割合、ベースラインから25週まで輸血*³回避を達成した患者の割合、ベースラインから25週までに溶血発作*⁴が発現した患者の割合、ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化*⁵した患者の割合等

*¹本試験は当初、本剤の有効性の検証を可能にする十分な検出力を担保する200例の患者をランダム化パートに登録する予定であったが、実施可能性の理由から有効性の評価を探索的目的に変更し、ランダム化パートへの登録を終了した

*²溶血コントロール達成：LDH値（中央測定）がULNの1.5倍以下と定義

*³輸血：次のいずれかに該当した場合に濃厚赤血球輸血が推奨された；(1)ヘモグロビン値が9g/dL以下で、かつ治験責任医師が臨床的に輸血が必要であると判断する重症度の徴候・症状が認められる、(2)臨床的な徴候又は症状の有無は問わずヘモグロビン値が7g/dL以下

*⁴溶血発作：投与期間中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後にULNの2倍以上に上昇した状況で、血管内容血の症状又は徴候（疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ〔呼吸困難〕、貧血〔ヘモグロビン値10g/dL未満〕、主要血管事象〔血栓症を含む〕、嚥下障害、勃起不全）のうち少なくとも1つが新たに発現又は悪化がみられた場合と定義

*⁵ヘモグロビン濃度の安定化：輸血を受けることなくヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上低下しないことと定義

試験結果 [ランダム化パート]：

患者背景；人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、本剤群とエクリズマブ群でそれぞれ、年齢中央値（範囲）が42.0歳（21～81歳）、49.0歳（22～85歳）、男性が46.7%、50.0%、体重中央値（範囲）は80.0kg（45.2～120.0kg）、75.1kg（47.2～126.4kg）、アジア人が20.0%、15.9%、白人が75.6%、72.7%、PNHの診断から登録までの期間中央値（範囲）は6.3年（0.0～26.8年）、10.4年（0.8～28.0年）、ベースラインのLDH値の平均値（標準偏差）はULNの1.1倍（0.28倍）、1.0倍（0.24倍）、ヘモグロビン値の中央値（範囲）は112.5g/L（72.0～153.0g/L）、106.5g/L（68.0～144.0g/L）、スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球の輸血歴ありは22.7%、25.0%、PNHクローンサイズ中央値（範囲）は単球が88.6%（13.8%～100.0%）、96.3%（7.6%～99.9%）、顆粒球が66.5%（1.7%～92.4%）、67.9%（2.2%～97.8%）、赤血球が44.6%（2.6%～100.0%）、46.5%（1.3%～100.0%）であった。

安全性；主要投与期間において、副作用の発現率は本剤群で31.8%（14/44例）、エクリズマブ群で0%（0/42例）であった。本剤群で2例以上に認められた副作用は、3型免疫複合体型反応7例（15.9%）、注入に伴う反応6例（13.6%）、注射に伴う反応3例

(6.8%)であった。両群とも重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

全投与期間（本剤投与 1 日目からデータカットオフ日又は本剤投与中止のいずれか早いほうまでの期間）において、副作用の発現率は本剤群で 31.8%（14/44 例）、切替え群で 45.7%（16/35 例）であった。本剤群で継続投与期間に新たに発現した副作用はなかった。切替え群で 2 例以上に認められた副作用は、3 型免疫複合体型反応 8 例（22.9%）、注射に伴う反応 5 例（14.3%）、注入に伴う反応 4 例（11.4%）であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は、切替え群で 1 例（2.9%）に 3 型免疫複合体型反応が報告された。本剤群で 1 例が結腸直腸癌により死亡したが、本剤との関連はないと判断された。

本剤群 44 例全例に免疫複合体が認められた。免疫複合体の形成によるⅢ型過敏症反応に該当する有害事象の発現率は、主要安全性評価期間において 15.9%（7/44 例）で、発現した事象はいずれも 3 型免疫複合体型反応（15.9%）であった。よくみられた器官大分類別のⅢ型過敏症反応の症状は、筋骨格系および結合組織障害（11.4%）、皮膚および皮下組織障害（11.4%）であった。

免疫原性；＜継続投与期間を含む全投与期間（データカットオフ日：2022 年 11 月 16 日）＞
本剤投与により ADA が発現した患者は、本剤群で 13.6%（6/44 例）、本剤投与切替え後のエクリズマブ群で 11.4%（4/35 例）であった。

本剤群において本剤投与後 ADA 発現が誘導された 6 例のうち、1 例は一過性の ADA 発現を示し、4 例は持続性の ADA 発現を示した。ベースライン時に ADA 発現が認められた 1 例は、投与後も ADA の titer 値の上昇がみられ、本剤投与後に ADA 発現が増強した。本剤切替え後のエクリズマブ群に発現した 4 例の ADA はすべて本剤投与後に発現が誘導され、4 例中 1 例が一過性の ADA 発現を、3 例は持続性の ADA 発現を示した。

有効性；探索的評価項目であるベースラインから 25 週まで*1 の溶血コントロールを達成した患者（LDH 値が ULN の 1.5 倍以下）の平均割合は、主要投与期間における本剤群で 92.9%（95%CI：86.62～96.39）、エクリズマブ群で 93.7%（95%CI：87.26～97.04）（オッズ比*2 0.88、95%CI：0.28～2.77）、継続投与期間の本剤切替え群*3 で 95.6%（95%CI：87.32～98.58）であった。ベースラインから 25 週まで*1 輸血回避を達成した患者の割合は、主要投与期間における本剤群で 79.5%（95%CI：63.06～90.13）、エクリズマブ群*4 で 78.4%（95%CI：61.34～89.58）（輸血回避を達成した患者の割合の調整群間差*5：1.8%、95%CI：-16.67～19.94）、継続投与期間の本剤切替え群*3 で 82.1%（95%CI：62.42～93.23）であった。

*1 主要投与期間の本剤群とエクリズマブ群は 2 週以降 25 週までを評価期間とした

*2 オッズ比（ピアスカイ群/エクリズマブ群）は、投与群、評価時点（2 週、3 週、4 週、5 週から 25 週まで 2 週に 1 回）、ランダム化前 12 カ月以内の濃厚赤血球輸血歴（あり、なし）及びベースライン時点の LDH 値を説明変数として、logit リンク関数を用いた一般化推定方程式（GEE）のモデル（共分散構造は一次自己回帰）を用いて推定した

*3 本剤切替え群は、データカットオフ日の 24 週間以上前に継続投与期間に移行し、エクリズマブから本剤による治療に切り替えた患者 28 例で評価した

*4 エクリズマブ群の 1 例は 25 週の前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した

*5 調整群間差（ピアスカイ群-エクリズマブ群）は、割り付け前 12 カ月前の輸血歴の有無を層別化因子とした Mantel-Haenszel 法により算出された

試験結果 [非ランダム化パート]：

安全性；全投与期間（データカットオフ日 2022 年 11 月 16 日まで）において、副作用は 38 例中 15 例（39.5%）に認められた。内訳は、コホート 2 が 10 例（47.6%、10/21 例）、コホート 3 が 3 例（30.0%、3/10 例）、コホート 4 が 2 例（33.3%、2/6 例）であった。2 例以上に認められた副作用は、コホート 2 で 3 型免疫複合体型反応 5 例（23.8%）、注射に伴う反応 4 例（19.0%）、注入に伴う反応及び悪心が各 2 例（9.5%）、コホート 3 で 3 型免疫複合体型反応 2 例（20.0%）であった。重篤な副作用は 4 例（10.5%）に認められ、4 例全例で 3 型免疫複合体型反応が報告された。内訳は、コホート 2 が 3 例（14.3%、3/21 例）、コホート 3 が 1 例（10.0%、1/10 例）であった。そのほか、コホート 2 では敗血症及び軸索型ニューロパチーが各 1

例報告された。敗血症の1例は、投与中止に至った。死亡は報告されなかった。

免疫原性；全投与期間（データカットオフ日：2022年11月16日）において、本剤投与により誘導又は増強された ADA は、ラブリズマブから本剤に切り替えた患者（コホート2）で21例中6例（28.6%）、高用量のエクリズマブ治療から本剤に切り替えた患者（コホート3）で10例中1例（10.0%）、既知のC5遺伝子多型を有する患者（コホート4）で6例中3例（50.0%）に検出された。本剤投与後 ADA 発現がみられた全例において本剤投与後に ADA 発現が誘導され、持続的な ADA 発現を示した。

有効性；探索的評価項目である溶血コントロールを達成した患者の平均割合は、コホート2で95.8%（95%CI：89.11～98.43）、コホート3で91.0%*（95%CI：71.49～97.60）、コホート4で58.3%*（95%CI：29.68～82.22）、輸血回避を達成した患者の割合は、それぞれ11/19例、3/9例、3/6例であった。

* 本評価項目の解析方法は、評価時点（2週、3週、4週から25週まで2週に1回）の各評価時点でLDH値がULNの1.5倍以下であった患者の平均割合を算出すると設定されており、10例未満の場合に要求される該当例数の表示は難しいため、10例未満のコホートにおいても平均割合(%)を提示した。なお、コホート4の6例中3例で5週から25週までのLDHがULNの1.5倍以下であった（単発にULNの1.66倍に上昇した1例を含む）。

（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（発作性夜間ヘモグロビン尿症）

発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する本剤の使用実態下における免疫複合体反応の発現割合を把握することを主な目的とする。

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

一般使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）

発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する本剤の使用実態下における免疫複合体反応の発現割合を把握することを主な目的とする。

（7）その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤

一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え)

補体 (C5) 阻害剤

一般名：ジルコプランナトリウム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁾

クロバリマブは補体 C5 に pH 依存的に結合し、C5 が C5a と C5b に開裂する反応を阻害する。これにより、補体の活性化が阻害され、終末補体複合体 C5b-9 (膜侵襲複合体：membrane attack complex；MAC) の生成が抑制されることにより、PNH 患者における補体介在性の血管内容血を抑制すると考えられる。

クロバリマブに適用された 3 つの抗体技術

① pH 依存的抗原結合技術¹⁾

クロバリマブは相補性決定部位 (CDR) に変異を導入し、pH7.4 の環境における C5 に対する結合親和性を向上させるとともに、pH 依存的に pH5.8 の酸性環境になると C5 を解離するように設計されている。

② 表面電荷改良技術^{1), 2)}

クロバリマブは免疫複合体の表面電荷の最適化により、細胞膜表面のマイナス電荷による静電効果で細胞内への取込みが促進されるように設計されている。

③ FcRn 結合改良技術^{1), 17)}

クロバリマブは Fc 領域に改変を導入し、エンドソーム内の FcRn への親和性を向上させている。これにより抗体の多くがリソソームにおける分解を免れるように設計されている。

本剤のリサイクリングメカニズム¹⁾

① 血漿中での pH 依存的な抗原との結合

クロバリマブは血管コンパートメントの正常 pH である pH7.4 において、C5 に強く結合するように設計されている。

② 抗原と結合した抗体のエンドサイトーシス

2 つの C5 分子に結合したクロバリマブは、表面電荷の最適化により、効率的に細胞内へ取り込まれると考えられる。

③ 細胞内での pH 依存的な抗原の解離

エンドソームの酸性環境で、クロバリマブからの C5 の解離し、リソソーム内での C5 の分解を促進すると考えられる。

④ FcRn との結合による抗体リサイクル

胎児性 Fc 受容体 (FcRn) への結合を高める技術により、クロバリマブがリサイクルされて血漿に戻ることを促進されると考えられる。

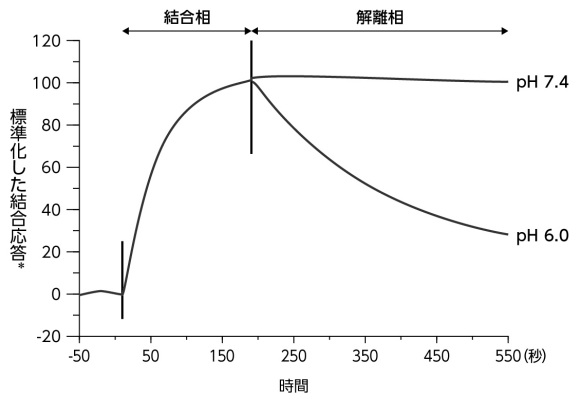
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*での試験

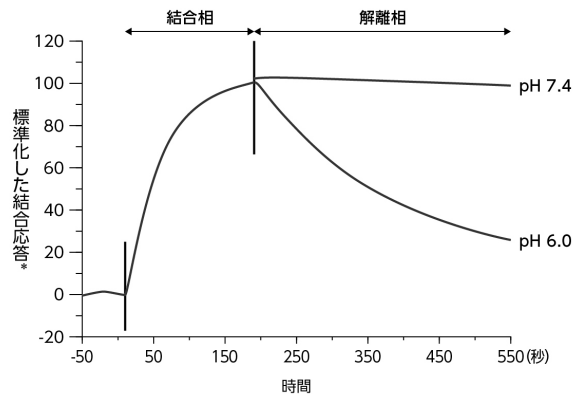
①クロバリマブの C5 に対する結合親和性 (ヒト及びカニクイザル) (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒト C5 及びカニクイザル C5 に対するクロバリマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により測定した。解離定数 (K_D) は、ヒト C5 では $1.72 \times 10^{-10} \text{mol/L}$ 、カニクイザル C5 では $2.00 \times 10^{-10} \text{mol/L}$ であった。pH7.4 と pH6.0 の条件下でのクロバリマブのヒト C5 及びカニクイザル C5 からの解離速度は以下のとおりであった。

pH7.4 及び pH 6.0 におけるクロバリマブのヒト C5 からの解離のセンサーグラム



pH7.4 及び pH 6.0 におけるクロバリマブのサル C5 からの解離のセンサーグラム

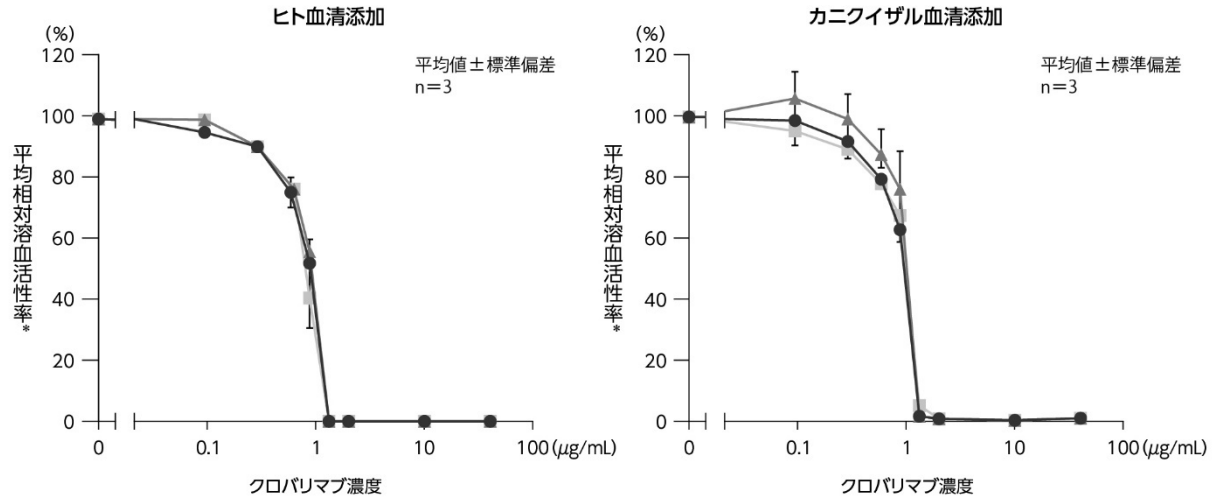


*pH 7.4 での C5 結合応答を 100 として標準化した (n=3)

②補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害活性 (ヒト及びカニクイザル) (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト及びカニクイザルの血清を用いたニワトリ赤血球溶血アッセイにより、クロバリマブの補体阻害活性を評価した。クロバリマブのヒト及びカニクイザル血清における 50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 0.834 μ g/mL 及び 0.958 μ g/mL であった。

ヒト及びカニクイザルの血清中補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害作用



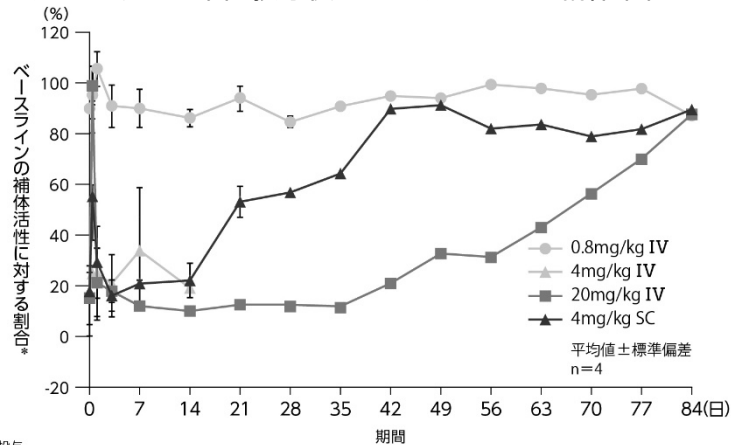
* 1回目試験 (■)、2回目試験 (▲) 及び3回目試験 (●) における各濃度のクロバリマブによる赤血球溶血の平均相対溶血率 (%:クロバリマブ非存在下で観察された値に対する比×100として算出) を表す。

2) *in vivo*での試験

①クロバリマブ投与による補体活性の評価 (カニクイザル)²⁰⁾

雄カニクイザルにクロバリマブを 0.8、4 又は 20mg/kg 単回静脈内投与、並びに 4mg/kg 単回皮下投与し、ニワトリ赤血球溶血アッセイを用いて投与動物の血漿中補体活性を評価した。本薬 0.8mg/kg の単回静脈内投与では補体活性の阻害は認められなかったが、本薬 4 及び 20mg/kg の単回静脈内投与ならびに 4mg/kg の単回皮下投与では補体活性の阻害が認められた。用量及び投与経路別のクロバリマブが補体活性を阻害した期間は以下のとおりであった。

クロバリマブ単回投与後のカニクイザルの補体活性



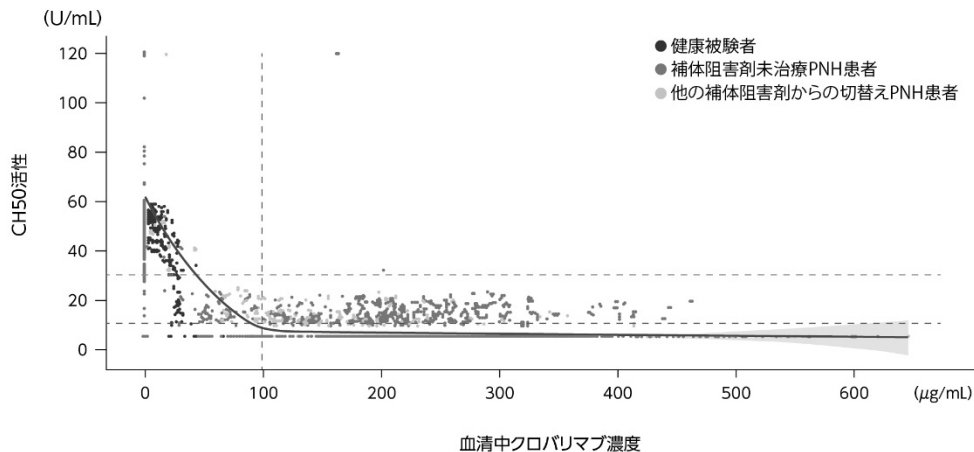
IV: 静脈内投与, SC: 皮下投与
*ベークスラインの補体活性を100%とした。

3) 臨床薬理試験

① 血清中クロバリマブ濃度と補体活性の関係 (日本人を含む外国人データ) ²¹⁾

第 I / II 相試験 (BP39144 試験 [n = 59])、第 III 相試験 (BO42162 試験 [n = 204]、BO42161 試験 [n = 89] 及び YO42311 試験 [n = 51]) で得られたデータに基づき、血清中クロバリマブ濃度とリポソーム免疫測定法を用いた補体活性 CH50 との関係を検討したところ、以下のとおりであった。なお、血清中クロバリマブ濃度の減少 (2 時点以上連続して血清中クロバリマブ濃度が 100 μg/mL 未満) 及び LDH 値の上昇 (ULN の 2 倍超) が認められたすべての PNH 患者で、CH50 値が 30U/mL 超に上昇したことから、補体活性を完全に阻害する CH50 値の閾値を 30U/mL と設定した。血清中クロバリマブ濃度が 100 μg/mL 以上では、99.9%の患者の CH50 値が閾値を下回った。

血清中クロバリマブ濃度と補体活性の関係



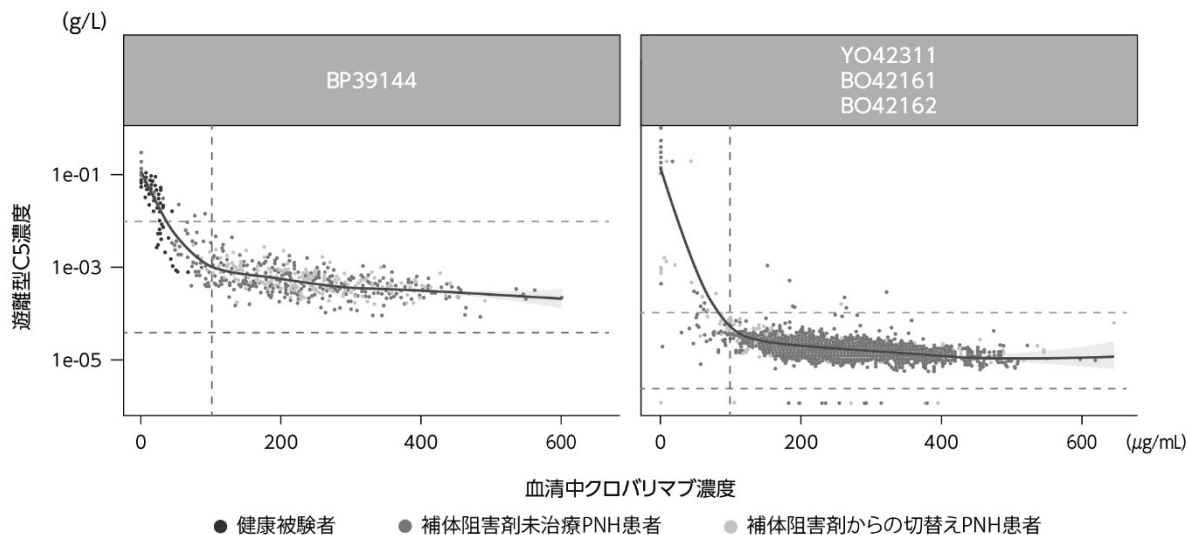
曲線は局所推定散布図平滑化回帰で、網掛け部分は 90%CI を示す。
破線 (水平下) は定量下限を示す。
破線 (水平上) は補体活性の完全阻害を表す閾値を示す。
破線 (垂直) は完全な C5 阻害に至ると予想される血清中クロバリマブ濃度の閾値 (100 μg/mL) を示す。

② 血清中クロバリマブ濃度と遊離型 C5 濃度の関係 (日本人を含む外国人データ) ²¹⁾

第 I / II 相試験 (BP39144 試験 [n = 59])、第 III 相試験 (BO42162 試験 [n = 204]、BO42161 試験 [n = 89] 及び YO42311 試験 [n = 51]) で得られたデータに基づき、血清中クロバリマブ濃度と遊離型 C5 濃度の関係を検討したところ以下のとおりであった。なお、血清中クロバリマブ濃度の減少 (2 時点以上連続して血清中クロバリマブ濃度が 100 μg/mL 未満) 及び LDH 値の上昇 (ULN の 2 倍超) が認められたすべての PNH 患者で、遊離型 C5

濃度が 0.0001g/L 超に上昇したことから、補体活性を完全に阻害する遊離型 C5 濃度の閾値を 0.0001g/L と設定した。ただし、BP39144 試験では異なる遊離型 C5 測定法を使用したため、遊離型 C5 濃度について補体活性を完全に阻害する閾値を 0.001g/L と設定した。血清中クロバリマブ濃度が 100 μ g/mL 以上では、99.7%の患者での遊離型 C5 濃度が閾値を下回った。

血清中クロバリマブ濃度と遊離型 C5 濃度の関係



BP39144 試験では、それ以降の試験とは異なる遊離型 C5 測定法を使用したため、定量下限や補体活性の完全阻害を表す閾値が異なることから別々のパネルにて表示した。
 曲線は局所推定散布図平滑化回帰で、網掛け部分は 90%CI を示す。
 破線（水平下）は定量下限を示す。
 破線（水平上）は補体活性の完全阻害を表す閾値を示す。
 破線（垂直）は完全な C5 阻害に至ると予想される血清中クロバリマブ濃度の閾値（100 μ g/mL）を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間²²⁾

国際共同第 I / II 相試験（BP39144 試験）の第 II 相試験パートにおいて、補体阻害剤未治療 PNH 患者（パート 2 及びパート 4a 群）に本剤を投与したとき、リポソーム免疫測定法を用いた補体価（CH50）は本剤初回点滴静注終了直後にすべての患者で定量下限（10 U/mL）付近又は未満だった。エクリズマブ治療を受けていた PNH 患者（パート 3 及びパート 4b 群）では、本剤投与開始前にエクリズマブの曝露があったため、本剤投与前から CH50 が抑制されていた。CH50 の完全阻害は、未治療患者及び切替え患者のいずれにおいても、主要投与期間（20 週間）及び非盲検継続投与期間を通して維持された。

また、遊離型 C5 濃度の平均値（標準偏差）は、パート 2 及びパート 4a 群においてベースライン時はそれぞれ 0.133 (0.0367) g/L 及び 0.156 (0.0675) g/L、初回点滴静注終了直後又は投与 2 時間後は 0.001g/L 未満に低下し、パート 3 及びパート 4b 群においてベースライン時はそれぞれ 0.375 (0.143) g/L 及び 0.424 (0.160) g/L、初回点滴静注終了直後は 0.001g/L 未満であった。いずれの群も遊離型 C5 濃度平均値は、本剤の主要投与期間（20 週間）を通して 0.001 g/L 未満又は付近であった。

なお、切替え患者（パート 3 及びパート 4b 群）のベースライン時において、CH50 が抑制されていたにもかかわらず遊離型 C5 濃度が検出された。遊離型 C5 濃度の測定法はエクリズマブでなくクロバリマブ非結合の C5 を検出しており、切替え患者の本剤投与前の検体においては遊離型 C5 濃度は総 C5 濃度相当として検出されたと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

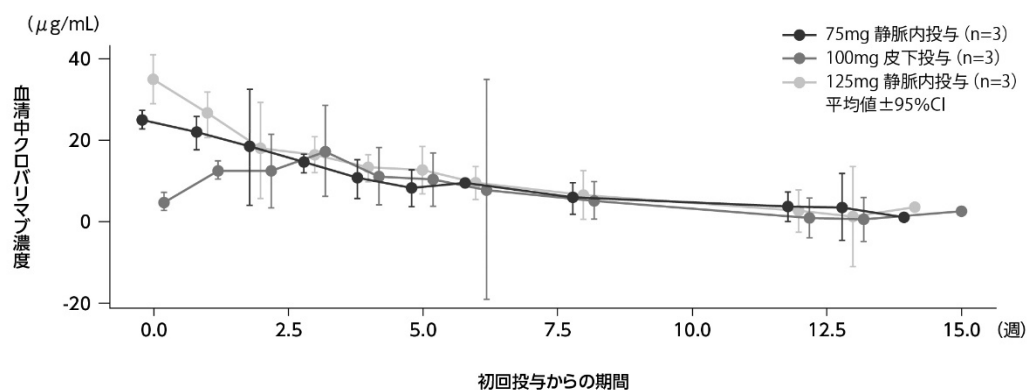
(1) 治療上有効な血中濃度

血清中クロバリマブ濃度が約 $100 \mu\text{g/mL}$ を超えると補体活性が阻害された。
 (「VI-2 (2) 3) 臨床薬理試験」参照)

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験 (BP39144 試験、第 I 相試験パート) (外国人データ)²³⁾
 健康成人男性 15 例 (本剤群 9 例、プラセボ群 6 例) を対象に、クロバリマブの薬物動態を評価した。本剤 75mg、125mg を単回静脈内投与、100mg を単回皮下投与した際の血清中クロバリマブ濃度の推移、ならびに母集団薬物動態解析より算出した薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人男性における単回投与時の血清中クロバリマブ濃度の推移



100mg 皮下投与群において、投与 6 週目で血清中クロバリマブ濃度が 1 例分欠測したため 2 例の平均値をプロットした。

単回投与時の薬物動態パラメータ (各群 N=3)

	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (day)	AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)
75mg 静脈内投与	28.5 ± 1.95	0.0424 (0.0417~0.500)	844 ± 183
125mg 静脈内投与	47.3 ± 17.8	0.0840 (0.0424~2.00)	962 ± 236
100mg 皮下投与	15.6 ± 3.30	18.1 (4.00~19.1)	672 ± 160

C_{\max} 、 AUC_{last} : 平均値±標準偏差、 T_{\max} : 中央値 (最小値~最大値)

注) 承認された効能又は効果: 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (「V-1. 効能又は効果」参照)

承認された用法及び用量: 通常、クロバリマブ (遺伝子組換え) として、患者の体重を考慮し、1 日目に 1 回 1,000 又は 1,500mg を点滴静注し、2、8、15 及び 22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680 又は 1,020mg を皮下投与する。
 (「V-3. 用法及び用量」参照)

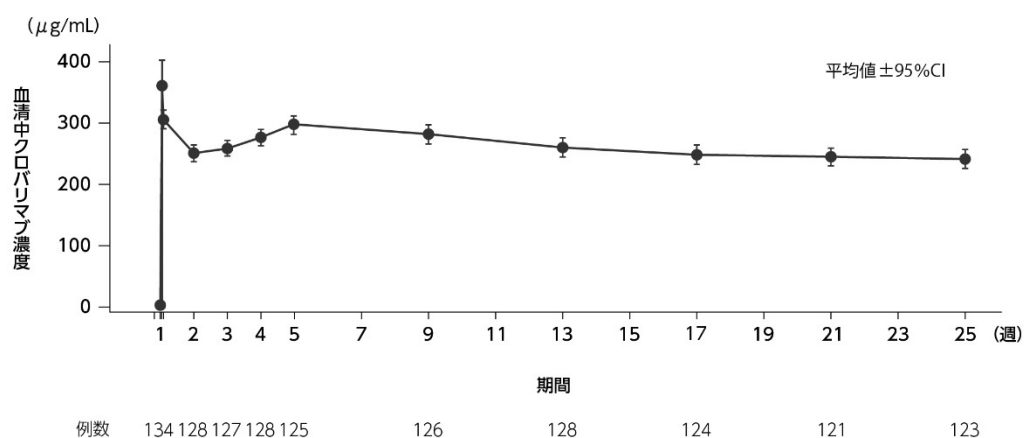
2) PNH 患者を対象とした反復投与試験

① 補体阻害剤未治療の PNH 患者を対象とした試験 (B042162 試験) (日本人及び外国人データ)²⁴⁾

補体阻害剤未治療の PNH 患者 135 例 (日本人 2 例) に、本剤を 1 日目に 1 回 1,000mg (体重 40kg 以上 100kg 未満の患者) 又は 1,500mg (体重 100 kg 以上の患者) を点滴静注し、2、8、15、22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg (体重 40kg 以上 100kg 未満の患者) 又は 1,020mg (体重 100kg 以上の患者) を皮下投与した際の血清中クロバリマブ濃度の推移、ならびに母集団薬物動態解析より算出した薬物動態パラメータは以下

のとおりであった。

補体阻害剤未治療 PNH 患者における反復投与時の血清中クロバリマブ濃度トラフ値の推移



母集団薬物動態解析より算出した定常状態の薬物動態パラメータ

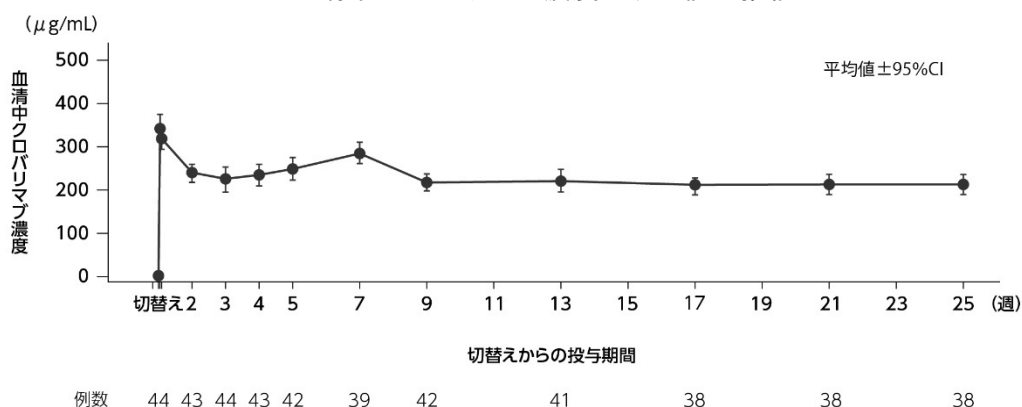
$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{max, ss}$ (day)	$AUC_{\tau, ss}$ (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{28\text{day}, ss}$ (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (days)
303 \pm 86.7	8.20 (5.29~11.2)	7,810 \pm 2,260	7,810 \pm 2,260	241 \pm 72.7	56.1 \pm 23.4

平均値 \pm 標準偏差、 T_{max} のみ中央値 (範囲)、n=135

② エクリズマブにから本剤に切り替えた PNH 患者を対象とした試験 (B042161 試験) (日本人及び外国人のデータ)²⁵⁾

エクリズマブによる治療歴のある PNH 患者 45 例 (日本人 5 例) に、本剤を 1 日目に 1 回 1,000mg (体重 40kg 以上 100kg 未満の患者) 又は 1,500mg (体重 100 kg 以上の患者) を点滴静注し、2、8、15、22 日目に 1 回 340mg、29 日目以降は 4 週ごとに 1 回 680mg (体重 40kg 以上 100kg 未満の患者) 又は 1,020mg (体重 100kg 以上の患者) を皮下投与した際の血清中クロバリマブ濃度の推移、ならびに母集団薬物動態解析より算出した薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

エクリズマブから本剤に切り替えた PNH 患者における反復投与時の血清中クロバリマブ濃度トラフ値の推移



母集団薬物動態解析より算出した定常状態の薬物動態パラメータ

C _{max, ss} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max, ss} (day)	AUC _{τ, ss} (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)	AUC _{28day, ss} (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)	C _{trough, ss} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (days)
269 \pm 80.0	8.68 (7.00~11.5)	6,910 \pm 2,060	6,910 \pm 2,060	213 \pm 65.5	68.2 \pm 35.4

平均値 \pm 標準偏差、T_{max}のみ中央値（範囲）、n=44

(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

該当資料なし

2) 併用薬の影響

他の抗 C5 抗体製剤の共存下で血清中クロバリマブ濃度が一過性に低下することがある。
 (「VII-11. その他」参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析における一次吸収速度定数 (ka) は 0.126/日 (90%CI : 0.105~0.176/日) であった。

(「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

終末相半減期 (t_{1/2}) の母集団平均値は 53.1 日 (90%CI : 47.7~58.6 日) と推定された。

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析におけるクリアランスは、0.0791L/日 (90%CI : 0.0678~0.0872L/日) と推定された。

(「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照)

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析における分布容積は、中心コンパートメントで 3.23L (90% CI : 3.16~3.29L)、末梢コンパートメントで 2.32L (90% CI : 2.02~2.67L) と推定された。

(「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法²⁶⁾

一次消失過程（クリアランス [CL]）及び皮下投与時の一次吸収過程を含む線形 2-コンパートメントモデルにより母集団薬物動態解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因²⁶⁾

第 I/II 相試験 (BP39144 試験)、第 III 相試験 (BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験) から得られた健康成人 9 例、未治療患者 210 例及び他の補体 C5 阻害剤からの切替え PNH 患者 211 例で得られた計 6,115 ポイントの血清中クロバリマブ濃度を用いて、母集団薬物動態モデルを構築した。

最終モデルに含まれた共変量は、ka (一次吸収速度定数) に対する年齢、CL、CLs (切替え患者で認められた免疫複合体形成による一過性の時間依存的に減少するクリアランス)、中心及び末梢コンパートメント間のクリアランス (Q)、中心コンパートメントの分布容積 (V_2) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_3) に対する体重 (体重の共変量効果を説明するアロメトリー係数として、CL、CLs 及び Q に固定パラメータとして 0.75 を組み込み、 V_2 及び V_3 には推定パラメータとして 0.684 を組み込んだ)、CL に対する免疫原性の影響であった。年齢、体重及び免疫原性の影響を調整した後、薬物動態パラメータに統計学的に有意に影響を及ぼすその他の共変量は認められなかった。

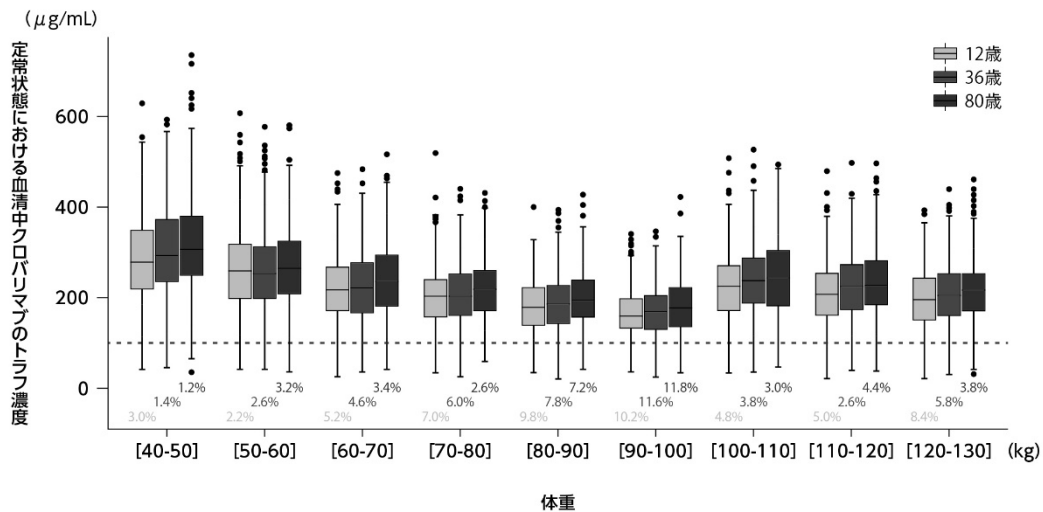
本母集団薬物動態解析の結果、クロバリマブの薬物動態は線形であり、標的介在性の非線形性は示唆されなかった。第 III 相試験における皮下投与後の定常状態における $T_{max,ss}$ の母集団中央値は 7.27~8.74 日であった。バイオアベイラビリティ (F) の母集団平均値は 83.0% (90% CI : 69.6~92.0%) と推定された。クロバリマブの分布容積の母集団平均値は、中央コンパートメントで 3.23 L (90% CI : 3.16~3.29 L)、末梢コンパートメントで 2.32 L (90% CI : 2.02~2.67 L) であった。分布容積が血漿容積に近いことから、クロバリマブは主に血漿中に分布すると考えられた。エクリズマブ又はラブリズマブによる影響が消失した際の CL の母集団平均値は 0.0791L/日 (90%CI : 0.0678~0.0872L/日) と推定された。終末相半減期 ($t_{1/2}$) の母集団平均値は 53.1 日 (90%CI : 47.7~58.6 日) と推定された。

なお、母集団薬物動態解析において、体重 112 kg (体重分布の 97.5 パーセンタイル) の患者では体重 75 kg (参照体重) の患者と比較し、クロバリマブの CL 及び分布容積がそれぞれ 35.1%及び 31.6%増加した。一方、体重 47kg (体重分布の 2.5 パーセンタイル) の患者では、体重 75kg の患者と比較し、クロバリマブのクリアランス及び分布容積がそれぞれ 29.6%及び 27.4%低下した*。これらの結果、体重が重い患者は軽い患者と比較してクロバリマブの曝露量の低下が想定されたことから、体重の影響を補正するため体重 100 kg 以上の患者には、本剤を 1 日目に 1,500 mg 点滴静注し、29 日目以降は 1,020 mg を 4 週ごとに皮下投与を維持投与する用法及び用量が第 I/II 相試験 (BP39144 試験) で検討され、第 III 相試験 (BO42161 試験及び BO42162 試験) で採用された。

母集団薬物動態解析の最終モデルを用いたシミュレーションの結果、本用法及び用量により 90%を超える患者で定常状態時の血清中クロバリマブのトラフ濃度 ($C_{trough,ss}$) がいずれの体重区分においても補体活性を完全に阻害する濃度 (約 100 μ g/mL) を上回るよう維持される²⁷⁾。

* シミュレーションにおける体重 112kg 及び 47kg の患者の推定クリアランス及び推定分布容積は、体重 75kg (参照体重) の患者の CL=0.0791 (L/day)、 V_2 = 3.23 (L)として母集団薬物動態解析より算出された

承認された用法及び用量におけるPNH患者集団の体重別 $C_{trough, ss}$ のシミュレーション



破線（水平）は $100 \mu\text{g/mL}$ を示す。各ボックスプロット下の数値は $100 \mu\text{g/mL}$ を下回る患者の割合を示す。ボックス内の横線は中央値を、ボックスの両端は 25 及び 75 パーセンタイルを示す。箱ひげは第一四分位に四分位範囲 (IQR) の 1.5 倍を引いた値より大きい最小値、あるいは第三四分位に IQR の 1.5 倍を加えた値より小さい最大値まで線を引いている。ひげの両端外のデータは点としてプロットした。

4. 吸収²⁶⁾

第 I/II 相試験 (BP39144 試験)、第 III 相試験 (BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験) で得られた健康成人 9 例 (日本人 0 例)、及び PNH 患者 421 例 (日本人 29 例) の計 6,115 ポイントの血清クロバリマブ濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、皮下投与時のバイオアベイラビリティの母集団平均値は 83.0% (90%CI: 69.6~92.0%) と推定された。
(「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照)

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 (カニクイザル)

カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験 (10、100mg/kg/週) において、クロバリマブの胎盤通過が認められ、100mg/kg/週群においては出生児における CH50 の低下が認められた²⁸⁾。

(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」参照)

(3) 乳汁への移行性

クロバリマブの乳汁移行性は検討していないが、一般的にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。

(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

クロバリマブの組織分布に関する検討は実施していない。クロバリマブをカニクイザルに単回静脈内投与したときの定常状態時の分布容積 (V_{ss}) は、69.5~71.8mL/kg であった。 V_{ss} は IgG 抗体として典型的な範囲内であり、血漿容量を上回り、一部は組織に分布していることが示唆された²⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

IgG 抗体は主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受け、その後体内から除去又は再利用される^{30), 31)}ため、クロバリマブも同様の代謝を受けると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

IgG 抗体は主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受ける。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わる^{30), 31)}。クロバリマブの体内からの排泄に関しても、他の IgG 抗体と同様であると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

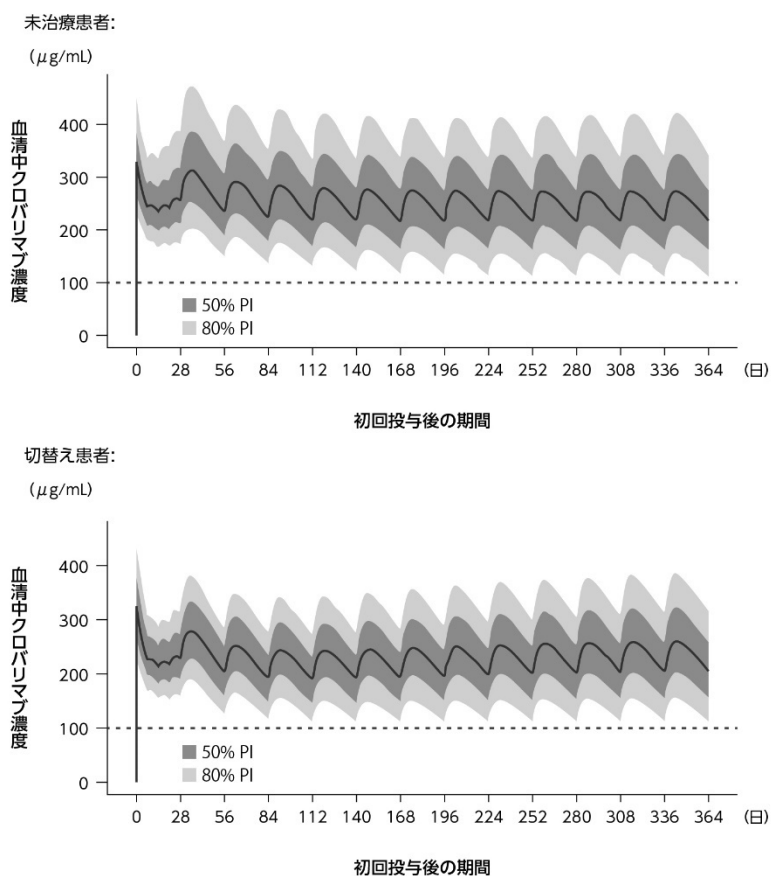
該当資料なし

11. その他

本剤と他の抗 C5 抗体製剤 (エクリズマブ又はラブリズマブ) はそれぞれ C5 上の異なるエピトープに結合することから、両抗体が循環血中に存在する場合、両抗体が C5 によって架橋された免疫複合体を形成し、血清中クロバリマブ濃度が一過性に低下することがある³²⁾。

母集団薬物動態解析において構築された最終モデルでは、免疫複合体形成によるクリアランスへの一過性の影響が組み込まれた。クロバリマブの承認された用法及び用量投与時の未治療及び切替え PNH 患者における予測 PK プロファイルのシミュレーション結果は以下のとおりであった²⁶⁾。

承認された用法及び用量投与時の未治療及び切替え患者における予測薬物動態プロファイル



破線は補体活性阻害の閾値 $100 \mu\text{g/mL}$ を示す。実線はシミュレーションした集団の中央値、薄い灰色範囲は 80% 予測区間、濃い灰色範囲は 50% 予測区間を示す。

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 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、9.1.2、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 原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。また、必要に応じて追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 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 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその介助者に十分説明し、同意を得てから投与すること。

〈解説〉

- 1.1 本剤の作用機序から、髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測され、他の抗C5抗体製剤では死亡例が報告されている。したがって緊急治療を要する場合等を除き、原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種するとともに、患者に髄膜炎菌感染症の初期症状を理解させ、緊急時に十分に措置できる医療施設と連携するなど、髄膜炎菌感染症について適切な処置が行える管理下で本剤を投与する必要があることから設定した。
- 1.2 本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、本剤が適切に使用されるよう設定した。

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 本剤の作用機序から、髄膜炎菌感染症の症状を悪化させるおそれがあり、本剤の臨床試験においても除外していたため設定した。
- 2.2 医療用医薬品の一般的な注意として設定した。
本剤の投与にあたっては、本剤に含まれる成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認する必要がある。
「Ⅳ－2（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

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 他の抗 C5 抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5 抗体製剤の投与を開始する際に、本剤と他の抗 C5 抗体製剤が補体 C5 の異なるエピトープに結合することにより複合体が一過性に形成され、Ⅲ型過敏症反応である免疫複合体反応を引き起こすおそれがある。使用する抗 C5 抗体製剤を切り替えた患者では、切替え後 30 日程度は皮膚、関節、腎機能等を注意深く観察すること。[5.4、11.1.3 参照]
- 8.2 本剤に対する抗体が産生され、曝露量及び有効性の低下に至るおそれがある。本剤投与中は重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く観察すること。[15.1 参照]
- 8.3 本剤の投与を中止した後他の補体阻害剤による治療を開始しない患者では、重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察すること。[5.3 参照]
- 8.4 在宅自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - 8.4.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその介助者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - 8.4.2 Infusion reaction、注射に伴う全身反応等の重大な副作用があらわれることがあるため、患者又はその介助者に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。[11.1.1-11.1.4 参照]
 - 8.4.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
 - 8.4.4 使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。

<解説>

- 8.1 抗 C5 抗体製剤を切り替えた際にⅢ型過敏症反応である免疫複合体反応の発現が想定される。当該事象の発現について十分な観察を促すために設定した。
- 8.2 本剤の臨床試験の結果より、本剤に対する抗体が産生された場合に、曝露量及び有効性の低下に至る場合があることが示唆された。本剤投与中に重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等が十分に観察されるよう設定した。
- 8.3 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では、本剤を含む補体阻害剤の投与を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから設定した。
- 8.4 在宅自己注射に関しての留意事項を設定した。在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施し、医師の管理指導のもとで実施すること。

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

髄膜炎菌を保菌する場合等に、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがある。[1.1、5.1、11.1.1 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、5.1、11.1.1、11.1.2 参照]

<解説>

- 9.1.1 髄膜炎菌感染症の罹患リスクが高い可能性があることから設定した。
- 9.1.2 本剤の作用機序から、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌等の感染リスクも上昇する可能性があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(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。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験（10、100mg/kg/週）において、本薬の胎盤通過が認められ、100mg/kg/週群においては出生児における補体活性の低下が認められた²⁸⁾。

<解説>

非臨床試験において、本薬の胎盤通過及び出生児における補体活性の低下が認められており、臨床試験での十分な使用経験がないことから設定した。

(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。本薬のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、一般的にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。

<解説>

本剤のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、一般にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られていること、臨床試験での使用経験がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

体重 40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

体重 40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

<解説>

本剤の臨床試験における高齢者の使用経験は限られているため設定した。

7. 相互作用

(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
設定されていない

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、急激に重症化することがあり、死亡に至るおそれもある。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症等を予防できない場合もあることから、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、嘔吐、傾眠、精神症状、筋肉痛、斑・点状出血、発疹、羞明、痙攣等）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、5.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 感染症（2.1%）

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症又は敗血症があらわれることがある。[5.1、9.1.2 参照]

11.1.3 免疫複合体反応（17.8%^{注）}）

他の抗 C5 抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5 抗体製剤の投与を開始する際に、一過性に形成される免疫複合体による反応（関節痛等の筋骨格系および結合組織障害、発疹等の皮膚および皮下組織障害、発熱、無力症、疲労、腹部不快感、頭痛等）があらわれることがある。腎機能に影響を及ぼすおそれもあることから、観察を十分に行うこと。[5.4、8.1 参照]

注) 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）において、使用する抗 C5 抗体製剤を切り替えた 185 例における発現頻度を記載した。

11.1.4 Infusion reaction、注射に伴う全身反応（16.0%）

静脈内又は皮下への投与中もしくは投与後にアレルギー反応又は過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、頭痛、筋肉痛等の様々な程度の症状があらわれることがある。重篤なアレルギー反応が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

<解説>

発現頻度は、PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BO42162 試験 [COMMODORE 2 試験] 及び BO42161 試験 [COMMODORE 1 試験]）の結果に基づき記載した。なお、Ⅲ型過敏症反応である免疫複合体反応については、使用する抗 C5 抗体製剤を切り替えた患者 185 例における発現頻度を記載した。

11.1.1 国際共同第 I / II 相試験（BP39144 試験 [COMPOSER 試験]）で本剤が投与された 44 例、ならびに国際共同第Ⅲ相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験で本剤が投与された 377 例において、髄膜炎菌感染症の報告はなかった。しかし、本剤の作用機序から、本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測されることから設定した。

11.1.2 本剤の投与により、播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症又は敗血症があらわれることがあることから設定した。重篤な感染症は原疾患である PNH を含む患者の基礎疾患の悪化につながる可能性がある。本剤投与中は感染症の徴候及び症状に十分に留意し、観察を行うこと。

<感染症の発現状況（有害事象）>

国内外で実施された PNH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）において、有害事象として重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）が本剤投与群で 6.1%（23/377 例）に認められた。非重篤を含むすべての感染症の内訳は以下のとおりである。

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計 (n=377)
すべての感染症および寄生虫症	44 (11.7%)	114 (30.2%)	18(4.8%)	1 (0.3%)	177 (46.9%)
COVID-19	31 (8.2%)	28 (7.4%)	2 (0.5%)	0	61(16.2%)
上気道感染	7 (1.9%)	44(11.7%)	3 (0.8%)	0	55(14.6%)*
尿路感染	8 (2.1%)	10 (2.7%)	4 (1.1%)	0	22 (5.8%)
上咽頭炎	8 (2.1%)	9 (2.4%)	0	0	17 (4.5%)
インフルエンザ	7 (1.9%)	2 (0.5%)	0	0	9 (2.4%)
肺炎	0	3 (0.8%)	4 (1.1%)	0	7 (1.9%)
咽頭炎	0	6 (1.6%)	0	0	6 (1.6%)
気管支炎	1 (0.3%)	5 (1.3%)	0	0	6 (1.6%)
胃腸炎	0	4 (1.1%)	0	0	4 (1.1%)
感染	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	0	4 (1.1%)
ウイルス感染	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0	4 (1.1%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.8%)
消化管感染	3 (0.8%)	0	0	0	3 (0.8%)
結膜炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
蜂巣炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.5%)
気道感染	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)
鼻炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
膀胱炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
敗血症	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
皮膚感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
四肢膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
菌血症	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
コロナウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
デング熱	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
憩室炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
感染性小腸結膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性膣炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
せつ	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
歯肉膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
歯肉炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
下気道感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
爪感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
爪真菌症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
中耳炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
急性中耳炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
歯冠周囲炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
RS ウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性気道感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
全身性細菌感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
癩風	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
膣感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計 (n=377)
外陰陰炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

MedDRA version 25.1.

*Grade 情報が 1 例で欠失しているため、n=376 で算出

- 11.1.3 本剤の臨床試験成績に基づき、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。本剤は他の抗 C5 抗体製剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）とは異なる C5 エピトープに結合するため、他の抗 C5 抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗 C5 抗体製剤の投与を開始する際に、免疫複合体反応が引き起こされる可能性がある。抗 C5 抗体製剤の切替え後最初の数週間は綿密な観察を行い、免疫複合体反応を疑わせる所見（血管炎、紫斑、そう痒、関節痛等の初期症状）が認められた場合は、重症度に応じた処置を行うこと。

<免疫複合体反応の主な症状>

国内外で実施された PNH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）では、関節痛等の筋骨格系および結合組織障害、発疹等の皮膚及び皮下組織障害、発熱、無力症、疲労、腹部不快感、頭痛等が報告された。臨床試験では報告されていないが、一般的にはリンパ節腫脹や脾腫に伴う圧痛、糸球体腎炎の臨床検査所見が認められる場合もある。

<免疫複合体反応の発現状況（有害事象）>

国内外で実施された PNH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）において、有害事象として他の抗 C5 抗体製剤から本剤に切り替えた患者の 17.8%（33/185 例）に免疫複合体反応が認められた。このうち 2 例ではエクリズマブ又はラブリズマブから本剤に切り替えた際と、本剤の投与中止後にラブリズマブに切り替えた際とで、2 回発現した。

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計 (n=185)
すべての症状	10 (5.4%)	11 (5.9%)	12 (6.5%)	33 (17.8%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.2%)	6 (3.2%)	9 (4.9%)	21 (11.4%)
関節痛	6 (3.2%)	4 (2.2%)	7 (3.8%)	17 (9.2%)
筋肉痛	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	6 (3.2%)
四肢痛	0	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.2%)	10 (5.4%)	4 (2.2%)	20 (10.8%)
発疹	3 (1.6%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)	11 (5.9%)
紅斑	0	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)
点状出血	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.6%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)	10 (5.4%)
発熱	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	7 (3.8%)
無力症	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
疲労	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)
神経系障害	1 (0.5%)	2 (1.1%)	5 (2.7%)	8 (4.3%)
頭痛	0	2 (1.1%)	3 (1.6%)	5 (2.7%)
胃腸障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
上腹部痛	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)
悪心	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血管障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血管炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)

MedDRA version 25.1.

- 11.1.4 本剤の臨床試験成績に基づき、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。主に、本剤の投与中もしくは投与後 24 時間以内に Infusion reaction（点滴静注に伴うアレルギー反応又は過敏症反応 [アナフィラキシー反応] 等）や、注射に伴う全身反応（皮

下投与に伴う頭痛、筋肉痛等）があらわれることがあらわれることがある。本剤の点滴静注は、本剤 1,000mg を投与する患者には 60±10 分、1,500mg を投与する患者には 90±10 分かけて点滴静注し、緊急時に十分な対応ができるよう、投与開始から投与終了後にかけて、患者の状態を十分に観察すること。Infusion reaction、注射に伴う全身反応が認められた場合には、本剤の投与を中断し、重症度に従って適切な処置を行うこと。アナフィラキシー反応があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、再開しないこと。

< Infusion reaction、注射に伴う全身反応の主な症状 >

国内外で実施された PNH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）では、頭痛、発疹、浮動性めまい、そう痒症、紅斑、悪心等が報告された。

< Infusion reaction、注射に伴う全身反応の発現状況（有害事象） >

国内外で実施された PNH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（BO42162 試験、BO42161 試験及び YO42311 試験）において、有害事象として 16.4%（62/377 例）に Infusion reaction、注射に伴う全身反応が認められた。

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計 (n=377)
すべての症状	36 (9.5%)	24 (6.4%)	2 (0.5%)	62 (16.4%)
傷害、中毒および処置合併症	35 (9.3%)	19 (5.0%)	1 (0.3%)	55 (14.6%)
注入に伴う反応*1	24 (6.4%)	16 (4.2%)	0	40 (10.6%)
注射に伴う反応*2	17 (4.5%)	6 (1.6%)	1 (0.3%)	24 (6.4%)
免疫系障害	1 (0.3%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	7 (1.9%)
過敏症	0	4 (1.1%)	1 (0.3%)	5 (1.3%)
4型過敏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)
胃腸障害	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
下痢	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

MedDRA version 25.1.

*1 点滴静注に伴う反応

*2 皮下投与に伴う全身反応

※ 国際共同第Ⅲ相試験（BO42162 試験及び BO42161 試験）では、治験責任（分担）医師により Infusion related reaction と判断された有害事象（局所反応と全身反応のいずれも含む）を、多施設共同第Ⅲ相試験（YO42311 試験）では、MedDRA version 25.1 の基本語（PT）が「注入に伴う反応」の有害事象を集計した。また、F.ホフマン・ラ・ロシュ社による AEGT「Anaphylaxis and hypersensitivity」（MedDRA コード 6170）に該当する有害事象（ただし、MedDRA PT「3型免疫複合体型反応」を除く）を集計した。

(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		頭痛、浮動性めまい
胃腸		悪心、下痢、腹痛
血液・リンパ	白血球数減少、好中球数減少	血小板数減少、血管外溶血
筋骨格		関節痛、筋肉痛
皮膚		発疹
その他		疲労、浮腫、注射部位反応、無力症、発熱

<解説>

PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BO42162 試験 [COMMODORE 2 試験] 及び BO42161 試験 [COMMODORE 1 試験]）の結果に基づき設定した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

国際共同第Ⅲ相試験（COMMODORE 1、2 試験）及び多施設共同第Ⅲ相試験（COMMODORE 3 試験）のいずれかで認められた副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）の発現状況は以下のとおりであった。

（国際共同第Ⅲ相試験（B042162 試験及び B042161 試験）では 2022 年 11 月 16 日、多施設共同第Ⅲ相試験（Y042311 試験）では 2022 年 8 月 10 日を臨床カットオフ時点）

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	合計	B042161 試験 (エクリズマブ既治療)		B042162 試験 (未治療)		YO42311 試験 (未治療)
	n=377	本剤群 (n=82)	切替え群* (n=35)	本剤群 (n=141)	切替え群* (n=68)	本剤群 (n=51)
すべての副作用	163 (43.2%)	29 (35.4%)	16 (45.7%)	49 (34.8%)	25 (36.8%)	44 (86.3%)
臨床検査	65 (17.2%)	1 (1.2%)	0	17 (12.1%)	8 (11.8%)	39 (76.5%)
白血球数減少	37 (9.8%)	0	0	17 (12.1%)	7 (10.3%)	13 (25.5%)
好中球数減少	36 (9.5%)	0	0	16 (11.3%)	4 (5.9%)	16 (31.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (4.2%)	0	0	0	0	16 (31.4%)
抱合ビリルビン増加	16 (4.2%)	0	0	0	0	16 (31.4%)
血中ビリルビン増加	13 (3.4%)	0	0	0	0	13 (25.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (2.9%)	0	0	0	0	11 (21.6%)
血小板数減少	8 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)	2 (2.9%)	5 (9.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.9%)	1 (1.2%)	0	0	0	6 (11.8%)
血中非抱合ビリルビン増加	4 (1.1%)	0	0	0	0	4 (7.8%)
リンパ球数減少	3 (0.8%)	0	0	0	0	3 (5.9%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (3.9%)
補体成分 C3 増加	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (3.9%)
血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
血中フィブリノゲン減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
体重増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	53 (14.1%)	15 (18.3%)	7 (20.0%)	23 (16.3%)	6 (8.8%)	2 (3.9%)
注入に伴う反応	38 (10.1%)	10 (12.2%)	4 (11.4%)	20 (14.2%)	2 (2.9%)	2 (3.9%)
注射に伴う反応	23 (6.1%)	8 (9.8%)	5 (14.3%)	6 (4.3%)	4 (5.9%)	0
免疫系障害	36 (9.5%)	15 (18.3%)	8 (22.9%)	0	11 (16.2%)	2 (3.9%)
3型免疫複合体型反応	33 (8.8%)	14 (17.1%)	8 (22.9%)	0	11 (16.2%)	0
過敏症	3 (0.8%)	1 (1.2%)	0	0	0	2 (3.9%)
感染症および寄生虫症	26 (6.9%)	3 (3.7%)	1 (2.9%)	3 (2.1%)	0	19 (37.3%)
上気道感染	14 (3.7%)	0	0	2 (1.4%)	0	12 (23.5%)
上咽頭炎	5 (1.3%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	3 (5.9%)
尿路感染	5 (1.3%)	0	0	0	0	5 (9.8%)
COVID-19	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
菌血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
敗血症	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
膣感染	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	合計	BO42161 試験 (エクリズマブ既治療)		BO42162 試験 (未治療)		YO42311 試験 (未治療)
	n=377	本剤群 (n=82)	切替え群* (n=35)	本剤群 (n=141)	切替え群* (n=68)	本剤群 (n=51)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (3.7%)	4 (4.9%)	1 (2.9%)	5 (3.5%)	1 (1.5%)	3 (5.9%)
発熱	4 (1.1%)	0	0	1 (0.7%)	0	3 (5.9%)
疲労	3 (0.8%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	1 (1.5%)	0
注射部位反応	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
無力症	2 (0.5%)	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0
浮腫	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
胃腸障害	13 (3.4%)	3 (3.7%)	1 (2.9%)	2 (1.4%)	2 (2.9%)	5 (9.8%)
悪心	4 (1.1%)	3 (3.7%)	0	0	0	1 (2.0%)
下痢	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
歯痛	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (3.9%)
腹痛	2 (0.5%)	0	0	0	2 (2.9%)	0
胃腸の炎症	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
歯肉腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
消化不良	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
直腸出血	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
便秘	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	12 (3.2%)	1 (1.2%)	0	3 (2.1%)	1 (1.5%)	7 (13.7%)
発疹	4 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (1.4%)	1 (1.5%)	0
ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
ヘノッホ・シェーンライ イン紫斑病	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
紫斑	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
神経皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
水疱	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
脱毛症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
点状出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
斑状出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
慢性蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	10 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.4%)	1 (1.5%)	5 (9.8%)
好中球減少症	5 (1.3%)	0	0	0	0	5 (9.8%)
血管外溶血	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	2 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (1.5%)	0
溶血	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
神経系障害	9 (2.4%)	3 (3.7%)	0	2 (1.4%)	4 (5.9%)	0
頭痛	5 (1.3%)	2 (2.4%)	0	1 (0.7%)	2 (2.9%)	0
浮動性めまい	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
傾眠	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
軸索型ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織 障害	8 (2.1%)	2 (2.4%)	2 (5.7%)	2 (1.4%)	1 (1.5%)	1 (2.0%)
関節痛	4 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (2.9%)	1 (0.7%)	0	1 (2.0%)
筋肉痛	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.5%)	0
関節炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	合計	BO42161 試験 (エクリズマブ既治療)		BO42162 試験 (未治療)		YO42311 試験 (未治療)
	n=377	本剤群 (n=82)	切替え群* (n=35)	本剤群 (n=141)	切替え群* (n=68)	本剤群 (n=51)
筋痙縮	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	5 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (5.9%)
鼻出血	2 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.0%)
咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
鼻閉	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
変色痰	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
扁桃肥大	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	5 (1.3%)	1 (1.2%)	0	2 (1.4%)	0	2 (3.9%)
高尿酸血症	2 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.0%)
高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
高血糖	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
食欲減退	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
	4 (1.1%)	0	0	1 (0.7%)	0	3 (5.9%)
肝機能異常	3 (0.8%)	0	0	1 (0.7%)	0	2 (3.9%)
肝不全	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
血管障害	3 (0.8%)	1 (1.2%)	2 (5.7%)	0	0	0
クリオグロブリン血症	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
血腫	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
高血圧	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.8%)	1 (1.2%)	0	0	0	2 (3.9%)
月経障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
重度月経出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
膺分泌物	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
動悸	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
発作性夜間血色素尿症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
精神障害	2 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (2.0%)
不安	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
不眠症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
眼障害	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0

MedDRA version 25.1.

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 混濁、変色又は微粒子がある場合は使用しないこと。

14.1.2 1日目の点滴静注を行う際には、本剤を100又は250mLの日局生理食塩液に加え、希釈すること。

14.1.3 投与2日目以降の皮下投与は、本剤を希釈せずに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注

(1) 目安として、本剤1,000mgを投与する患者には60分、1,500mgを投与する患者には90分かけて点滴静注する。他の補体(C5)阻害剤から本剤に切り替える場合、他の補体(C5)阻害剤の投与が予定されていた日に本剤の投与を開始すること。[7.参照]

(2) 投与には、0.2µmインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 皮下投与

(1) 注射部位は原則として腹部とし、1箇所あたり1バイアルを投与する。注射箇所は毎回変更し、同一箇所への反復投与は避けること。

(2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

患者が家庭で保管する場合、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温(30°C以下)で保管した場合、可能な限り速やかに冷蔵庫に入れ、再び室温で保管することは避けること。また、室温(30°C以下)での保管が7日を超えた場合には使用しないこと。

<解説>

14.1.1 調製前に目視により混濁、変色又は容易に認められる粒子がないことを確認し、異常が認められた場合には使用しないこと。

14.1.2 日局生理食塩液以外の溶剤については、溶解に関わるデータを取得していないので使用しないこと。

14.1.3 本剤の用法及び用量に基づき設定した。投与2回目以降は希釈せずに皮下投与で使用すること。

14.2.1 (1) アナフィラキシーショック等の過敏症が発現する可能性があるため、重症度や頻度を増やさないために、投与を緩徐に行い単位時間あたりの薬剤投与量を少なくする必要があるため設定した。

(2) 本剤は抗体製剤であり、凝集するおそれがあるので、インラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 皮下投与製剤の一般的な注意事項として設定した。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。

臨床試験においては下腹部への投与を推奨部位として規定した。腹部に投与する際にはへその周囲を避け、ほくろ、傷や怪我のあと、あざ、皮膚に圧痛がある部位、赤く硬くなっている部位、傷のある部位も避けること。

14.3 家庭での保存方法及び冷蔵庫から取り出し、やむを得ず室温保存した場合の使用可能な保存条件を記載した。(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照)。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BO42162試験及びBO42161試験)及び海外第Ⅲ相試験(YO42311試験)の補体阻害剤未治療の患者及び補体阻害剤による治療を受けていた患者において、本剤投与後に抗体産生が認められた患者は、補体阻害剤未治療の患者で191例中60例(31.4%)、補体阻害剤による治療を受けて

いた患者で 184 例中 43 例 (23.4%) であった。本剤を投与した患者 375 例中 20 例 (5.3%) において血清中クロバリマブ濃度の低下 (血清中クロバリマブ濃度が 2 回連続して 100 μ g/mL 未満) が認められ、いずれも抗体陽性例であった。このうち 11 例 (2.9%) において薬力学的活性の減弱 (遊離型 C5 濃度: 0.0001g/L 以上、補体価 [CH50]: 30U/mL 以上に上昇) が認められた³³⁾。[8.2 参照]

<解説>

本剤に対する抗体 (ADA) が産生されることがあり、曝露量及び有効性の低下に至るおそれがある。国内外で実施された PNH 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (COMMODORE 試験) において、ADA 陽性^{*1} が報告されている。また、曝露量や有効性の低下^{*2~5} が認められた症例も報告されている。ADA の初回発現までの期間の中央値 (範囲) は、本剤未治療群で 12.29 週 (1.1~59.9 週)、本剤切替え群で 13.43 週 (2.1~40.1 週) であった。

分類	発現頻度
ADA 陽性 ^{*1} 症例	27.5% (103/375 例)
未治療の PNH 患者	31.4% (60/191 例)
他の抗 C5 抗体製剤から切り替えた PNH 患者	23.4% (43/184 例)
上記のうち曝露量の低下 ^{*2} が認められた症例	5.3% (20/375 例)
上記のうち薬力学的活性 ^{*3} の減弱が認められた症例	2.9% (11/375 例) ^{*4}
上記のうち臨床効果の減弱 ^{*5} が認められた症例	1.6% (6/375 例)

*1 本剤の臨床試験において、以下のいずれかを満たす場合と定義

- ・ 本剤投与前には ADA 陰性又は不明であったが、本剤投与開始後の少なくとも 1 時点で ADA が陽性となった (治療により誘発された ADA 反応)
- ・ 本剤投与前より ADA 陽性であったが、本剤投与開始後の少なくとも 1 時点で抗体価が 4 倍超となった (治療により増強された ADA 反応)

*2 血清中クロバリマブ濃度が 2 回連続して 100 μ g/mL 未満に低下

*3 遊離型 C5 濃度が 0.0001 g/L 以上、補体価 [CH50] が 30 U/mL 以上に上昇

*4 このうち 2 例は一時的な薬力学的活性の減弱であったが、残りの 9 例では持続した薬力学的活性の減弱が認められた

*5 LDH が少なくとも 4 週間以上にわたり 3 回連続して ULN の 2 倍以上に上昇

(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³⁴⁾

クロバリマブはバイオテクノロジー応用医薬品であることから、医薬品規制調和国際会議 (ICH) S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」及び ICH M3 (R2) ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」を参考に、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (2 週間静脈内及び皮下投与毒性試験、4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験、26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験) の中で中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。その結果、本薬投与に関連した毒性は、各試験の最高用量 (静脈内投与で最大 160mg/kg/週又は 160mg/kg/2 週、皮下投与で最大 100mg/kg/週) まで認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾

単回投与毒性試験は実施していない。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (2 週間静脈内及び皮下投与毒性試験、4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験、26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験) の初回投与後の評価において、各試験の最高用量 (静脈内投与で最大 160 mg/kg/週又は 160 mg/kg/2 週、皮下投与で最大 100 mg/kg/週) まで本薬投与に関連した毒性変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (カニクイザル)³⁶⁾

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験として、2 週間静脈内及び皮下投与毒性試験、4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験、26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験を行った。本薬の薬理作用である補体活性の可逆的な阻害が認められたほか、本薬と抗薬物抗体 (ADA) との免疫複合体によると考えられる動脈炎や糸球体腎炎が認められ、4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験における無毒性量 (NOAEL) は 10mg/kg/週未満、26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験における無毒性量は 10 mg/kg/週であった。カニクイザルにおけるこれらの ADA との免疫複合体を介した変化はヒトの免疫反応を予測するものではないと考えられ、ヒトのリスク評価に影響する毒性学的所見は各試験の最高用量 (静脈内投与で最大 160mg/kg/週又は 160mg/kg/2 週、皮下投与で最大 100mg/kg/週) まで認められていないと判断された。26 週間反復投与毒性試験における皮下投与又は静脈内投与条件の最高投与量における曝露量 (Cmax 及び AUC) は、申請用法用量と同レジメンの国際共同第 III 相試験 (BO42162 試験) における臨床曝露量の 16 倍以上であった。

主要な反復投与毒性試験一覧

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
カニクイザル	4 週間 (17 週間回復)	静脈内	0、10、40、160 mg/kg/週	10 mg/kg/週未満
	21 週間	皮下	0、40 mg/kg/週	
カニクイザル	26 週間 (26 週間回復)	静脈内	160 mg/kg/2 週	10 mg/kg/週
		皮下	初回 100mg/kg 静脈内投与後、 0、10、40、100 mg/kg/週	

(3) 遺伝毒性試験³⁷⁾

ICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、本薬の遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験³⁸⁾

ICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、本薬はカニクイザルに交差反応性を示すがマウスやラットに交差反応性を示さないことから、げっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は実施していない。
本薬のカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において本薬投与に関連した増殖性変化、薬理作用以外の免疫調節作用や免疫毒性又は内分泌系への影響は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 (カニクイザル)³⁹⁾

① 受胎能に関する試験

性成熟カニクイザルを用いた 26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験において、雌雄の受胎能に対する影響を評価した。精子検査、月経サイクル、雌雄生殖器官の病理組織学的評価において、本薬投与に関連した毒性変化は検討した最高用量である皮下投与 100mg/kg/週又は静脈内投与 160mg/kg/2 週まで認められなかった。

② 拡張型出生前及び出生後の発生 (ePPND) 試験²⁸⁾

妊娠雌カニクイザルに、本薬を 100mg/kg の用量で初回 (妊娠 20 日目) に静脈内投与した後、10、100mg/kg の用量で週 1 回出産まで皮下投与し、胚・胎児発生、出産、出生後の生存、出生児の成長及び発達に及ぼす影響を評価した。妊娠 20 日目から出産までの本薬の投与は、検討した最高用量である 100mg/kg/週まで、胚・胎児発生、出産、出生後の生存、並びに出産後 6 カ月の観察期間における形態、身体、機能、免疫学的評価に基づいた出生児の成長及び発達に影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験 (カニクイザル)⁴⁰⁾

カニクイザルを用いた本薬の反復投与毒性試験 (2 週間静脈内及び皮下投与毒性試験、4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験、並びに 26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験) において、静脈内及び皮下投与後の局所忍容性は良好であった。なお、反復皮下投与後に投与部位に軽微から軽度の可逆的な炎症性変化が認められたが、蛋白質製剤の皮下投与による投与部位反応は一般に認められることから、本薬特異的な変化ではないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性⁴¹⁾

① 組織交差反応性試験 (ヒト及びカニクイザル) (*in vitro*)

カニクイザル及びヒト組織を用いた *in vitro* 組織交差反応性評価において、ヒトでは副腎、結腸、眼、卵管、小腸、胃、心臓、腎臓、肝臓、リンパ節、卵巣、膵臓、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺、尿管及び子宮で、カニクイザルでは卵巣及び子宮で、組織の血管壁内又は血管周囲に蛋白性物質の染色が認められた。この染色パターンは血漿中及び細胞外マトリックス中に存在する分泌型 C5 蛋白への交差反応性と一致するものと考えられた。

② ヒト血液適合性試験 (ヒト) (*in vitro*)

本薬は、ヒト血液に対して 17.2mg/mL まで溶血作用を示さず、検討した最高濃度である 172mg/mL まで凝集作用を示さなかった。

③ 幼若毒性試験

幼若毒性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ピアスカイ®注 340mg 生物由来製品、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：クロバリマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も遮光して保存すること。

<解説>

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

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

- ・ピアスカイ ハンドブック（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
- ・治療連絡カード（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
- ・ピアスカイ 在宅自己注射ガイド（中外製薬株式会社ホームページ <https://chugai-pharm.jp/product/pia/inj/> 参照）

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

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2024 年 2 月 6 日（中国）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピアスカイ注 340mg	2024 年 3 月 26 日	30600AMX00131	2024 年 5 月 22 日	2024 年 5 月 22 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

2024年3月26日～2032年3月25日（8年）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピアスカイ注 340mg	6399433A1022	6399433A1022	199285401	629928501

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

- ① 本製剤はクロバリマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（令和6年5月21日付保医発0521第1号使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について、令和7年5月30日付保医発0530第3号療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Fukuzawa T, et al. *Sci Rep* 2017; 7: 1080. (PMID : 28439081)
- 2) Sampei Z, et al. *PLoS One*. 2018; 13: e0209509. (PMID: 30592762)
- 3) 推奨用法・用量の設定根拠 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.8)
- 4) 国際共同第I/II相試験 (BP39144試験 [COMPOSER試験]) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1.1、2.7.6.1.2)
- 5) 国際共同第III相試験 (BO42162試験 [COMMODORE 2試験]) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1.3)
- 6) 国際共同第III相試験 (BO42161試験 [COMMODORE 1試験]) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1.4)
- 7) 海外第III相試験 (YO42311試験 [COMMODORE 3試験]) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1.5、2.7.6.1.6)
- 8) 国際共同第I/II相試験 (BP39144試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.4、2.7.4.8)
- 9) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) における薬力学 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2)
- 10) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) における薬力学 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.3.2)
- 11) Röth A, et al. *Blood*. 2020; 135: 912-20. (PMID : 31978221)
- 12) Röth A, et al. *Eur J Haematol*. 2023; 111: 300-10. (PMID : 37321625)
- 13) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.3.3.4、2.7.4.2.1.3)
- 14) 社内資料 : BO42162試験 治験実施計画書 第6版
- 15) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.3、2.7.3.3.5、2.7.4.2.1.3)
- 16) 薬理試験、まとめ (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.1)
- 17) Maeda A, et al. *MAbs*. 2017; 9: 844-53. (PMID: 28387635)
- 18) クロバリマブの標的に対する結合親和性 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 19) 補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害活性 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 20) クロバリマブ投与による補体活性の評価 (2024年3月承認、CTD2.6.2.2.3)
- 21) 曝露量と薬力学の関係 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 22) 国際共同第I/II相試験 (BP39144試験) における薬力学 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2)
- 23) 国際共同第I/II相試験 (BP39144試験) における薬物動態 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
- 24) 国際共同第III相試験 (BO42162試験) における薬物動態 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1)
- 25) 国際共同第III相試験 (BO42161試験) における薬物動態 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.3.1)
- 26) 母集団薬物動態 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 27) 内因性要因の影響, 体重 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.5.1)
- 28) カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 29) 分布 (2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 30) Dirks NL, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 633-59. (PMID:20818831)
- 31) Keizer RJ, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 493-507. (PMID:20608753)
- 32) 薬物-標的-薬物複合体 (DTDC) (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6.2)
- 33) 免疫原性 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.7)

- 34) 安全性薬理試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.4)
- 35) 単回投与毒性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.2)
- 36) 反復投与毒性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.3)
- 37) 遺伝毒性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.4)
- 38) がん原性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.5)
- 39) 生殖発生毒性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.6)
- 40) 局所刺激性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.7)
- 41) その他の毒性試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.6.8)

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

本邦における効能又は効果・用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果は「V-1. 効能又は効果」、用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照。

主要国における承認取得状況

国名	初回承認年月	効能又は効果	用法及び用量
米国 (2024年6月)	2024年 6月	1 INDICATIONS AND USAGE PIASKY is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 13 years and older with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and body weight of at least 40 kg.	2.2 Recommended Dosage Regimen The recommended dosage regimen consists of one loading dose administered by intravenous (IV) infusion (on Day 1), followed by four additional weekly loading doses administered by subcutaneous (SUBQ) injection (on Days 2, 8, 15, and 22). The maintenance dose starts on Day 29 and is then administered every 4 weeks by subcutaneous injection. Administer doses based on the patient's actual body weight. The dosing schedule is allowed to occasionally vary within 2 days of the scheduled administration day (except at Day 1 and Day 2). If this occurs, the subsequent dose should be administered according to the regular schedule. Modification of the maintenance dose is required if the patient's body weight changes to become consistently greater than or lower than 100 kg during the course of therapy. (一部抜粋)
EU (2025年4月)	2024年 8月	4.1 Therapeutic indications Piasky as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 12 years of age or older with a weight of 40 kg and above with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): • In patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity.	4.2 Posology and method of administration Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haematological disorders. <u>Posology</u> The recommended dosing regimen consists of one loading dose administered by intravenous infusion (on Day 1), followed by

国名	初回承認年月	効能又は効果	用法及び用量
		<p>・ In patients who are clinically stable after having been treated with a complement component 5 (C5) inhibitor for at least the past 6 months.</p>	<p>four additional weekly loading doses administered by subcutaneous injection (on Days 2, 8, 15, and 22). The maintenance dose starts on Day 29 and is then administered every 4 weeks by subcutaneous injection. The doses to be administered are based on the patient's body weight. For patients switching from treatment with another complement inhibitor, the first intravenous loading dose of Piasky should be administered at the time of the next scheduled complement inhibitor administration (see section 4.4 for additional information related to switching between complement component 5 [C5] inhibitor treatments). The administration of the additional subcutaneous loading doses and maintenance doses of Piasky will follow as per the schedule.</p> <p style="text-align: right;">(一部抜粋)</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本における使用上の注意の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

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。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験（10、100mg/kg/週）において、本薬の胎盤通過が認められ、100mg/kg/週群においては出生児における補体活性の低下が認められた。²⁸⁾

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。本薬のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、一般的にヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。

<FDA（米国添付文書：2024年6月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on PIASKY use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Human IgG antibody is known to cross the placenta and its transport increases

as pregnancy progresses and peaks during the third trimester; therefore, PIASKY may be transmitted from the mother to the developing fetus. There are risks to the mother and fetus associated with untreated PNH in pregnancy (*see Clinical Considerations*). In an enhanced pre- and postnatal development study, no adverse developmental outcomes were observed when monkeys were exposed to crovalimab-akkz during the period of organogenesis through parturition at doses that produced maternal exposures 14-times the exposures at the maximum recommended human dose (MRHD), (*see Data*).

The 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 risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 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, thrombosis, infections, bleeding, miscarriages, and increased maternal mortality, and adverse fetal outcomes, including fetal death and premature delivery.

Data

Animal data

In an enhanced pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys were given an intravenous loading dose of crovalimab-akkz 100 mg/kg on gestation day (GD) 20 followed by weekly subcutaneous injections of up to 100 mg/kg up to parturition. The dams and infants were then observed untreated for 6 months. There were no adverse effects of crovalimab-akkz on pregnancy or on the viability, growth, and development of the infants up to 100 mg/kg at exposures 14-times the human exposure at the MRHD, based on area under the concentration-time curve (AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of crovalimab-akkz in either human or animal milk, the effects on the breastfed child or on milk production. Endogenous IgG and monoclonal antibodies are transferred in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to crovalimab-akkz is unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with PIASKY and for 9 months after the final dose.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本における使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びEUのSPCにおける記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

体重 40kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年6月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of PIASKY for the treatment of PNH have been established in pediatric patients 13 years and older with a body weight 40 kg. Use of PIASKY for this indication in pediatric patients is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults along with additional pharmacokinetic, pharmacodynamic, efficacy and

	<p>safety data in pediatric patients aged 13 to 17 years [<i>see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of PIASKY have not been established in pediatric patients less than 13 years of age and in those with body weight < 40 kg.</p>
EUのSPC (2025年4月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>No dose adjustment of crovalimab is required in paediatric patients 12 years of age or older with body weight \geq 40 kg. The safety and efficacy of crovalimab in children less than 12 years of age and children with body weight < 40 kg have not yet been established. No data are available.</p>

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) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

- ・適正使用ガイド
- ・ピアスカイハンドブック
- ・治療連絡カード

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/pia/inj/>

