

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(C3)阻害剤
ペグセタコプラン皮下注製剤

エムパベリ[®]皮下注 1080mg

EMPAVELI[®] for Subcutaneous Injection 1080mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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
規格・含量	1 バイアル（20mL）中ペグセタコプラン 1080mg 含有
一般名	和名：ペグセタコプラン（JAN） 洋名：Pegcetacoplan（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：2023年3月27日 薬価基準収載年月日：未収載 販売開始年月日：未発売
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社 発売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-114-936 FAX：03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.asahikasei-pharma.co.jp

本 IF は 2023 年 4 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
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。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



(01)14987153016405

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—

(2020年4月改訂)

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て、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

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	1	8. トランスポーターに関する情報	40
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	41
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	41
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	42
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	42
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	43
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	44
5. 化学名(命名法)又は本質	4	8. 副作用	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	45
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	47
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	47
1. 剤形	6	2. 毒性試験	47
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	49
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	49
4. 力価	6	2. 有効期間	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	49
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	6. 同一成分・同効薬	49
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	49
10. 容器・包装	7	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	49
11. 別途提供される資材類	7	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	49
12. その他	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	50
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	50
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	50
3. 用法及び用量	8	14. 保険給付上の注意	50
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	51
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	51
VI. 薬効薬理に関する項目	35	2. その他の参考文献	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	35	XII. 参考資料	53
2. 薬理作用	35	1. 主な外国での発売状況	53
VII. 薬物動態に関する項目	37	2. 海外における臨床支援情報	55
1. 血中濃度の推移	37	XIII. 備考	58
2. 薬物速度論的パラメータ	38	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	58
3. 母集団(ポピュレーション)解析	39	2. その他の関連資料	58
4. 吸収	39		
5. 分布	39		
6. 代謝	40		
7. 排泄	40		

略 語 表

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-inf}	area under the drug concentration time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
GD	gestation day	妊娠日齢
GPI	glycophosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
ITC	isothermal titration calorimetry	等温滴定熱測定
ITT	intent-to-treat set	Intent-to-treat 解析対象集団
K _D	equilibrium binding constant	平衡結合定数
LASA	linear analog scale assessment	直線アナログスケール評価
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合モデル
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG40	polyethylene glycol (40kDa nominal molecular weight)	ポリエチレングリコール (名目分子量 40kDa)
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PIGA	phosphatidylinositol glucan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPD	post-partum day	出生後日
QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 Scale	European Organisation for Research and Treatment of Cancer の生活の質質問票（30 項目）による Core 30 基準
QOL	quality of life	生活の質
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_z/F	apparent total volume of distribution	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペグセタコプラシ（製品名：エムパベリ）は、補体カスケードの上流を阻害することにより発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の血管内容血及び血管外溶血の両方を制御する補体 C3（C3）阻害剤である。海外では 2021 年 5 月に米国において初めて承認され、2022 年 12 月現在、6 の国と地域で承認されている。

PNH は慢性的な補体介在性溶血を特徴とし、主にホスファチジルイノシトールグリカンクラス A（PIGA）遺伝子の体細胞変異によって誘発される。この遺伝子変異はグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）の生合成を阻害して成熟血液細胞表面の GPI アンカー型補体調節タンパク質を欠損させるため、細胞は補体による攻撃に曝されることになる¹⁾。PNH は生命を脅かす可能性のある、稀で慢性かつ後発性の血液疾患であり、補体を介した消耗性の溶血性貧血、骨髓機能不全及び血栓症のリスクを高める特徴がある。制御されていない補体活性化は、補体 C5（C5）依存的な膜侵襲複合体（MAC）を介する血管内容血、及び赤血球表面への C3 フラグメントの蓄積を介する血管外溶血を誘導する^{2,3)}。

PNH による疾病負荷は大きく、高頻度にみられる症状は疲労（80%）、呼吸困難（64%）及びヘモグロビン尿症（62%）である。PNH 患者の多くは、血栓塞栓症リスクの顕著な増加など、慢性的な溶血に起因する臨床的に重大な血液学的転帰をたどり、最終的には標的臓器が障害されて死に至る⁴⁾。PNH は 1 年間に 100 万人あたり 1~10 人の割合で発生し、診断年齢の中央値は 30 代前半であり、患者の男女比に差はなく、明らかな民族的又は地理的な傾向は認められない⁵⁾。日本での PNH の有病率は 100 万人あたり約 3.6 人と推定されている⁶⁾。

この度、日本人を含む国際共同第 III 相試験（PEGASUS 試験/APL2-302 試験）において、エクリズマブ治療でヘモグロビン（Hb）値が 10.5g/dL 未満の PNH 患者に対するペグセタコプラシの有効性及び安全性が評価されたことから、2023 年 3 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) ペグセタコプラシは、PNH における血管内容血及び血管外溶血の抑制が可能な世界初の C3 阻害剤である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) 国際共同第 III 相試験（PEGASUS 試験/APL2-302 試験）では、エクリズマブ治療で Hb 値が 10.5g/dL 未満の PNH 患者に対して、ペグセタコプラシは「無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量」において、エクリズマブに対する優越性が検証された（主要評価項目）。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- 3) ペグセタコプラシとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する自己投与可能な医薬品である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- 4) ペグセタコプラシの重大な副作用として、感染症（頻度不明）、髄膜炎菌感染症（頻度不明）、過敏症（2.5%）があらわれることがある。また、主な副作用（10%以上）として、注射部位紅斑が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMP の概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有

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	無

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に本剤の適正使用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

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】										
過敏症	髄膜炎菌感染症 重篤な感染症（髄膜炎菌を除く） 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		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>市販直後調査 特定使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </tbody> </table>		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	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査 特定使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供 患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	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（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供 患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供
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												
追加の医薬品安全性監視活動												
市販直後調査 特定使用成績調査												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
該当なし												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
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（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供 患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、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

エムパベリ皮下注 1080mg

(2) 洋名

EMPAVELI for Subcutaneous Injection 1080mg

(3) 名称の由来

Empathy、Empower

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペグセタコプラン（JAN）

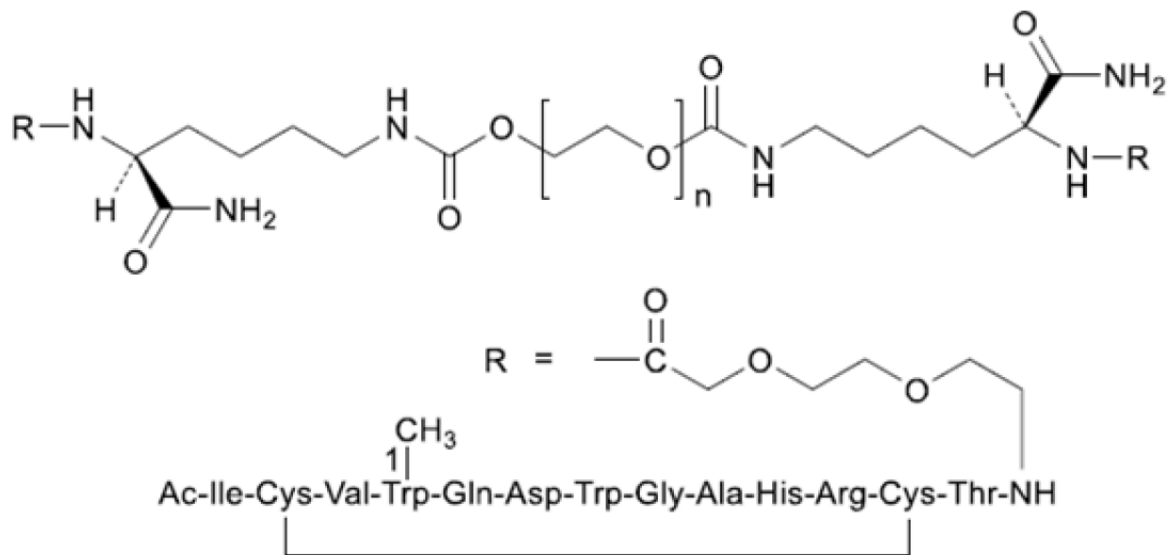
(2) 洋名（命名法）

Pegcetacoplan（JAN）

(3) ステム

-coplan

3. 構造式又は示性式



n は約 800～1100 である。

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4 (C_2H_4O)_n$

分子量：約 43,500（ペプチド部分：3872.35）

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：

ペグセタコプランは PEG 化ペプチド（分子量：約 43,500）であり、補体 C3 に結合する 2 本の同一の合成ペプチドが、C 末端リシンアミドの ϵ -アミノ基を介してポリエチレングリコール（分子量：約 39,600）の両端にそれぞれ結合している。ペプチド部分は 15 個のアミノ酸残基からなる。化学名は以下の通りである。

O,O'-ビス[(*S*²,*S*¹²-シクロ {*N*-アセチル-L-イソロイシル-L-システイニル-L-バリル-1-メチル-L-トリプトフィル-L-グルタミンル-L- α -アスパルチル-L-トリプトフィルグリシル-L-アラニル-L-ヒスチジル-L-アルギニル-L-システイニル-L-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-L-リシンアミド})-*N*^{6,15}-カルボニル]ポリエチレングリコール

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

APL-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又は僅かに色を帯びた粉末又は塊

(2) 溶解性

水及び緩衝液（4.1%ソルビトールを含む 10 mmol/L 酢酸緩衝液、pH 5.0）に非常に溶けやすく、エタノール及び 5%デキストロース溶液に溶けやすい。

(3) 吸湿性

25°C におけるペグセタコプランの吸湿性は、相対湿度 65%以下では 3%未満であり、相対湿度 85%では 6%以下である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：開始温度 56°C、終了温度 69°C であり、融解ピーク温度は 61.7°C

(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

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	-20±5°C	低密度ポリエチレン袋+	24 ヶ月
加速試験	5±3°C	アルミニウムラミネート袋（気密）	6 ヶ月

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：質量分析、サイズ排除クロマトグラフィー

定量法：逆相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

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：約 5.0

浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）：約 1

(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

1 バイアル（20mL）中

有効成分	ペグセタコプラン	1080mg
添加剤	ソルビトール	820mg
	氷酢酸	7.7mg
	酢酸ナトリウム三水和物	9.8mg
	注射用水	適量

(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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	—	塩化ブチルゴム栓で打栓	24 ヶ月	安定
加速試験	25°C	60% RH	されたガラスバイアル+ 紙箱	6 ヶ月	類縁物質の経時的増加が認められた

7. 調製法及び溶解後の安定性

- 1) 投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。
- 2) シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了すること。
(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

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

エムパベリ皮下注 1080mg 20mL [1 バイアル]

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

塩化ブチルゴム栓で打栓されたガラスバイアル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

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投与すること。
- 5.2 本剤は、補体 C3 及び C3b に結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ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。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種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 週間前までにそれらのワクチンを接種すること。[1.1、11.1.1、11.1.2、17.1.1 参照]

(解説)

- 5.1 国際共同第 III 相試験 (APL2-302 試験) では、C5 阻害剤であるエクリズマブによる治療を受けても Hb 値が 10.5g/dL 未満である PNH 患者を対象として本剤の有効性が実証されたことに基づき設定した。
- 5.2 本剤の企業中核データシート (CCDS) に基づき設定した。

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、ペグセタコプラシドとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の投与レジメンの選択は、日本人健康被験者を対象とした単回投与第 I 相試験 (APL2-102 試験) 及び外国人健康被験者を対象とした単回投与第 I 相試験 (APL-CP0713-1 試験)、並びに PNH 患者を対象とした第 I 相試験 [APL-CP0514 試験 (コホート 4)]、第 Ib 相試験 (APL2-CP-PNH-204 試験)、第 IIa 相試験 (APL2-202 試験) 及び第 III 相試験 (APL2-302 試験) によって裏付けられた。

APL-CP0514 試験 (コホート 4)、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の累積データから、270mg/日の用量での本剤単独投与により、多くの患者 (30 例中 22 例) で血液学的パラメータに臨床的に意味のある改善が認められることが示唆された。少数の患者 (30 例中 6 例) では、本剤の長期単独投与期間中に確実な臨床反応を維持するために 360mg/日の用量が必要であった [6 例中 1 例には、360mg/日投与に加えて 720mg を 4 日に 1 回投与 (ペグセタコプラシド 440mg/日相当) することを例外的に許可した]。

患者の毎日の服薬負担を軽減させ、投与遵守率を向上させるために、より少ない投与回数 (週 2 回) での有効性を検討した。APL2-302 試験の 16 週までのデータを含む 10 試験の併合データを用いた母集団薬物動態モデルでは、PNH 患者に本剤 1080mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量は、270mg 及び 360mg をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与したときに予想される曝露量の中間になることが確認された。APL2-302 試験での本剤の用法及び用量は 1080mg 週 2 回であった。曝露-反応解析では、本剤 270mg を 1 日 1 回及び本剤 1080mg を週 2 回、反復投与したときの曝露量は、いずれも PNH 患者での Hb 値の改善及び乳酸脱水素酵素 (LDH) 値のコントロールに有効であることが示された。ただし、270mg 1 日 1 回投与時の曝露量は、Hb 値に対する最大反応の 95%以上を引き起こす濃度、LDH 値に対する最大反応の 90%以上を引き起こす濃度に達すると予測される一方、1080mg 週 2 回投与時の曝露量はさ

らに効果が高く、Hb 値に対する最大反応の 99%以上、LDH 値に対する最大反応の 95%以上に達すると予測された。

<用量調節>

PNH 患者に対しては、個々の臨床効果に基づいて投与期間中に用量調節が必要な場合がある。裏付け 3 試験 (APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験) では、最小有効量であることが確認された 270mg/日を PNH 患者 30 例に皮下投与した。30 例中 6 例 (20%) は、長期の本剤単独投与期間中に確実な臨床効果を維持するために 360mg/日以上への用量調節を要した。APL2-302 試験の治験実施計画書では、臨床的に必要な場合 [LDH 値が基準値上限 (ULN) の 2 倍超の場合] には、1080mg を 3 日ごとへの増量を認めており、これによって、母集団薬物動態解析で予測された 360mg/日皮下投与時と同程度の曝露量が達成できる。

APL2-302 試験全期間では、15 例が本剤 1080mg を 3 日ごとに投与する用法及び用量へ増量した (2 例は無作為化投与期間中、13 例は非盲検投与期間中の増量)。他に治療の選択肢がないことも考慮すると、事後的に設定した基準に基づいて評価可能であった 12 例中 8 例にベネフィットが認められたことは意味のある結果である。また、ベネフィットが認められた 8 例中 4 例では 30 日以内に溶血が完全に消失しなかったが、PNH 患者で LDH 値をコントロールすることは臨床重要であるため、LDH 値を低下させることは臨床的に意味のあることである。したがって、本剤 1080mg 週 2 回の皮下投与で溶血を適切に管理できない場合は、増量の選択肢を提供すべきと考えた。本剤の皮下投与試験では、検討した用量で用量制限毒性は確認されなかった。1080mg 週 2 回の皮下投与で、Hb 値と LDH 値のいずれに対しても最大効果に近い効果が得られると考えられるため、この第 III 相試験及び予定する市販製剤での投与法は、血管内容血の制御 (LDH 値の反応) に加えて、貧血及び溶血全般のコントロール (Hb 値の反応) に関して適切である。

以上より、第 III 相試験で本剤 1080mg を週 2 回投与し、臨床的に判断された場合 (LDH 値が ULN の 2 倍超の場合) は本剤 1080mg を 3 日ごとに投与することを可能とした選択は、血管内容血の制御 (LDH 値の改善) だけでなく、Hb 値、網赤血球数及びビリルビン値の改善で示される血管外溶血の制御にも適切であった。

<日本人 PNH 患者における本剤の用法及び用量>

APL2-102 試験、APL-CP0713-1 試験及び APL2-302 試験の結果から、180mg を超える用量を単回皮下投与した場合及び 1080mg を週 2 回皮下投与した場合のペグセタコプランの曝露量に、日本人と外国人で意味のある差はないことが示された。APL2-302 試験の結果から、本剤の薬力学に日本人部分集団と全体集団で意味のある差はないことが示された。また、APL2-302 試験の結果から、48 週時点の Hb 値及びベースラインからの変化量は日本人部分集団と全体集団で一貫していることが示された。48 週時点の LDH の平均値は、全体集団と比較して日本人部分集団で低く、ベースラインからの変化量も大きいことが示された。これらの結果から、日本人の推奨用法及び用量も全体集団と同一とし、本剤として 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与することとした。

以上の結果及び CCDS に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」と設定した。

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 補体 (C5) 阻害剤から本剤に切り替える際は、補体 (C5) 阻害剤中止による溶血を抑えるため、本剤投与開始後 4 週間は補体 (C5) 阻害剤を併用すること。
- 7.2 投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに本剤を投与し、その後はあらかじめ定めた投与日に投与すること。

(解説)

- 7.1 本剤の CCDS に基づき設定した。
- 7.2 本剤の CCDS に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

Phase 試験 ID	試験の標題	日本人 外国人	対象	試験の 目的	被験者数	試験薬、用法・用量、 投与経路
第 I 相 APL- CP1014	健康被験者にペグセタコبرانを反復漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単一施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、反復漸増投与試験	外国人 (オーストラリア)	健康被験者	安全性 忍容性 薬物動態	20 例	コホート 1: ペグセタコبران (100mg/mL) を 0.3mL (計 30mg) 又はプラセボを連日皮下投与 コホート 2: ペグセタコبران (100mg/mL) を 0.9mL (計 90mg) 又はプラセボを連日皮下投与 コホート 3: ペグセタコبران (100mg/mL) を 1.8mL (計 180mg) 又はプラセボを連日皮下投与 コホート 4: ペグセタコبران (150mg/mL) を 1.8mL (計 270mg) 又はプラセボを連日皮下投与
第 I 相 APL2-CP- HV-401	健康被験者にペグセタコبرانを単回漸増静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	外国人 (オーストラリア)	健康被験者	安全性 忍容性 薬物動態	20 例	ペグセタコبران (200mg、600mg、1500mg 及び 2300mg) 又はプラセボを単回静脈内ボラス投与
第 I 相 APL- CP0713-1	健康被験者にペグセタコبرانを単回漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び血清中薬物動態を評価する単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験	外国人 (オーストラリア)	健康被験者	安全性 忍容性 血清中薬物動態	31 例	ペグセタコبران (45mg、90mg、180mg、360mg、720mg 及び 1440mg) 又はプラセボを単回皮下投与
第 I 相 APL2-101	健康被験者にペグセタコبرانを 3 種類の用法 (連日、週 2 回及び週 1 回) で	外国人 (オーストラリア)	健康被験者	薬物動態 安全性 忍容性	40 例	コホート 1: ペグセタコبران 360mg 又はプラセボを Crono Super PID ポンプ及び Neria 注入セットを用いて連日皮下投与

	投与した場合の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する28日間無作為化、投与レジメン比較試験（コホート1、2、及び3は二重盲検、プラセボ対照試験、コホート4及び5は非盲検試験でプラセボ対照は設定しない）					コホート2：ペグセタコブラン 1300mg 又はプラセボを FreedomEdge ポンプ 及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週2回皮下投与 コホート3：ペグセタコブラン 2600mg 又はプラセボを FreedomEdge ポンプ 及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週1回皮下投与 コホート4：ペグセタコブラン 1080mg を FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週2回皮下投与 コホート5：ペグセタコブラン 1080mg を携帯型持続注器を用いて週2回皮下投与
第I相 APL2-CP- PV-205	腎機能障害を有する被験者にペグセタコブラン 270mg を単回皮下投与した場合の薬物動態、忍容性、安全性及び血清中 C3 を評価する非盲検、非無作為化、並行群間試験	外国人 (ニュージーランド)	腎機能障害を有する被験者	薬物動態 忍容性 安全性 血清中 C3	16 例	ペグセタコブラン 270mg (100mg/mL) を計2回(1回につき 1.35mL) 腹部に皮下投与
第I相 APL2-102	健康被験者にペグセタコブランを単回漸増皮下投与した場合の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験（ブリッジング試験）	日本人	健康被験者	安全性 忍容性 薬物動態	20 例	4つのコホートにペグセタコブラン 180mg、360mg、720mg 及び 1440mg を単回皮下投与 プラセボ
第I相 APL- CP0514	エクリズマブ投与で貧血が持続するPNH患者にペグセタコブランを単回/反復皮下投与した場合の安全性、忍容	外国人 (米国)	エクリズマブ投与で貧血が持続するPNH患者	安全性 忍容性 薬物動態	延べ12例 (実数9例)	コホート1：ペグセタコブラン 25mg を単回皮下投与(Day 1)、少なくとも28日間の休薬期間後、ペグセタコブラン 5mg を28日間、連日皮下投与 コホート2：ペグセタコブラ

	性及び薬物動態を評価する非盲検、非無作為化、単回投与、反復漸増投与試験					ン50mgを単回皮下投与(Day 1) 少なくとも28日間の休薬期間後、ペグセタコプラシム30mgを28日間、連日皮下投与 コホート3：ペグセタコプラシム180mgを28日間、連日皮下投与 コホート4：ペグセタコプラシム270～440mg/日を上乗せ投与、最長2年間 ペグセタコプラシム単独投与：Day 252～626*に270～440mg/日の単独投与に移行
第Ib相 APL2-CP- PNH-204	エクリズマブによる治療歴がないPNH患者にペグセタコプラシムを反復漸増皮下投与した場合の安全性、忍容性、予備的有効性及び薬物動態の評価する非盲検、反復漸増投与、パイロット試験	外国人 (香港、マレーシア、ニュージーランド、タイ、米国)	エクリズマブによる治療歴がないPNH患者	安全性 忍容性 予備的有効性 薬物動態	延べ23例 (実数22例)	コホート1：ペグセタコプラシム180mg/日を皮下投与 コホート2：ペグセタコプラシム270mg/日又は360mg/日を皮下投与
第IIa相 APL2-202	エクリズマブによる治療歴がないPNH患者におけるペグセタコプラシム反復漸増皮下投与の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態の評価する非盲検、無作為化、反復漸増投与試験	外国人 (ブルガリア、セルビア共和国)	エクリズマブによる治療歴がないPNH患者	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	4例	ペグセタコプラシム270～360mg/日を皮下投与
第III相 APL2-302	エクリズマブを投与してもHb濃度が10.5g/dL未満のPNH患者を対象にエクリズマブと比較したペグセタコプラシムの有効性及び安全性の確立のための前向き、無作為化、多施	日本人及び外国人 (オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ロシア、韓国、スペイン、イギリス、米国)	エクリズマブを投与してもHb濃度が10.5g/dL未満のPNH患者	有効性 安全性	80例	ペグセタコプラシム1080mg週2回皮下投与を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラシム1080mg3日ごと皮下投与に増量可能 エクリズマブを試験前の用量で投与

	設共同、非盲 検、実薬対照比 較試験					
QT/QTc APL-EX20- CP-004	第 III 相試験 (APL2-302 試 験) 及び第 I 相試 験 (APL2-101 試 験) における心 電図パラメータ に対するペグセ タコプランの影 響評価の報告	APL2-302 試験 : 日本人 及び 外国人 (オーストラリ ア、ベルギー、 カナダ、フラン ス、ドイツ、ロ シア、韓国、ス 페인、イギリス 、米国) APL2-101 試験 : 外国人 (オーストラリ ア)	APL2-302 試験 : エクリズマブを 投与しても Hb 濃度が 10.5g/dL 未満の PNH 患者 APL2-101 試験 : 健康被験者	心電図パ ラメータ	APL2-302 試験 : 69 例 APL2-101 試験 : 40 例	APL2-302 試験 : ペグセタコプラ ン 1080mg 週 2 回皮下投与を 投与開始用量 とし、必要な 場合はペグセ タコプラ ン 1080mg 3 日 ごと皮下投与 に増量可能 エクリズマブ を試験前の用 量で投与 APL2-101 試験 : ペグセタコプラ ン 360mg 1 日 1 回皮下投与 ×4 週間 ペグセタコプラ ン 1300mg 週 2 回皮下投 与×4 週間 ペグセタコプラ ン 2600mg 週 1 回皮下投 与×4 週間 ペグセタコプラ ン 1080mg 週 2 回皮下投 与×4 週間
母集団 薬物動態 APL-EX20- CP-002	健康被験者、腎 機能障害を有す る被験者、PNH 患者におけるペ グセタコプラ ンの濃度-時間 プロファイル を特徴付ける ための薬物 動態モデル の開発	日本人 及び 外国人	健康被験者、腎 機能障害を有す る被験者、PNH 患者	母集団薬 物動態モ デル	239 例	—
母集団 曝露量- 反応 APL-EX20- CP-003	ペグセタコプラ ンによる治療 を受けた PNH 患者における Hb 及び LDH の曝露量- 反応モデル の開発	日本人 及び 外国人	PNH 患者	Hb 及び LDH の曝 露量-反 応モデル	115 例	—

※：治験実施計画書第 6 版改訂後、製剤及び投与方法を 1 日 1 回注射から自己投与ポンプを用いる 1 日 1 回投与に切り替えた。270mg を投与する際、製剤の濃度により、規定上、最大 280mg までの投与が可能であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ペグセタコプラ
ンとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2) 薬力学的試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(3) 用量反応探索試験

・海外第 I 相試験 (APL-CP0514 試験)⁷⁾ (海外データ)

目的	エクリズマブによる治療で貧血が改善されないPNH患者にpegセタコブランを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	第I相、非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与試験
対象	エクリズマブによる治療で貧血が改善されないPNH患者9例(延べ12例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・体重55kg超 ・エクリズマブが3ヵ月以上投与されている ・スクリーニング時にHb値が10g/dL未満又はスクリーニング前12ヵ月以内に輸血を受けたなど
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄移植歴 など
試験方法	<p>コホート1ではDay1にpegセタコブラン25mgが単回皮下投与され、28日間以上の休薬後、pegセタコブラン5mgが28日間1日1回皮下投与された。</p> <p>コホート2ではDay1にpegセタコブラン50mgが単回皮下投与され、28日間以上の休薬後、pegセタコブラン30mgが28日間1日1回皮下投与された。</p> <p>コホート3ではpegセタコブラン180mgが28日間1日1回皮下投与された。</p> <p>コホート4ではpegセタコブラン270mgが最長729日まで1日1回皮下投与されることとし、Day28以降、十分な臨床効果が得られないときには、治験依頼者と協議の上承認を得て、投与量を360mg/日まで増量可能とした。治験実施計画書第6版改訂後、製剤及び投与方法を1日1回注射から自己投与ポンプを用いる1日1回投与に切り替えた。270mgを投与する際、製剤の濃度により、規定上、最大280mgまでの投与が可能であった。</p>
評価項目	<p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与下で発現した有害事象 など <p><有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・LDH値のベースラインからの変化量 ・ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・Hb値のベースラインからの変化量 など
結果	<p><安全性評価項目></p> <p>反復投与期間及び追跡調査期間の副作用は62.5% (5/8例)に認められ、その内訳は注射部位硬結、注射部位疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各25.0% (2例)、腹部不快感、疲労、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、筋肉痛、四肢痛、灼熱感、全身紅斑、爪破損、点状出血、そう痒症各12.5% (1例)であった。</p> <p>重篤な有害事象は2例(貧血・下部消化管出血・膵炎・門脈血栓症・敗血症、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)、投与中止に至った有害事象は1例(不安・うつ病)認められた。</p> <p>本試験の反復投与期間及び追跡調査期間において死亡は認められなかった。</p> <p><有効性評価項目></p> <p>1) LDH値のベースラインからの変化量</p> <p>コホート4において、LDH値のベースラインからの変化量の平均値は、4週で-72.7 U/L、13週で-97.3 U/L、49週で-5.3 U/Lであった。</p> <p>2) ハプトグロビン値のベースラインからの変化量</p>

	<p>コホート 4 において、ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、4 週で 0.310g/L、13 週で 0.193g/L、49 週で -0.043g/L であった。</p> <p>3) Hb 値のベースラインからの変化量 コホート 4 において、Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、4 週で 2.72g/dL、13 週で 2.98g/dL、49 週で 3.45g/dL であった。</p>
--	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ペグセタコプラシドとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

・海外第 1b 相試験 (APL2-CP-PNH-204 試験)⁸⁾ (海外データ)

目的	エクリズマブによる治療歴のない PNH 患者にペグセタコプラシドを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	第 1b 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験
対象	PNH と診断された 18 歳以上の患者 22 例
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 体重 40kg 超 ・ BMI 38.0kg/m² 以下 ・ スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以上 ・ 最後の輸血をスクリーニング前 12 ヶ月以内に受けている <p style="text-align: right;">など</p>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ エクリズマブによる治療歴 <p style="text-align: right;">など</p>
試験方法	<p>コホート 1 ではペグセタコプラシド 180mg/日、コホート 2 では 270mg/日 (治療効果に基づき臨床的に必要な場合は最大 360mg/日まで増量可) が皮下投与された。</p> <p>コホート 1 の患者は、ペグセタコプラシド 180mg/日が最大 28 日間投与された。コホート 2 の患者は、非盲検の継続試験に移行する場合又はパート 2C に移行する場合、非盲検の継続試験への組入れが可能となるまで、ペグセタコプラシド 270mg/日が最大 364 日間投与された。コホート 2 では、治療効果に基づき臨床的に必要な場合は、ペグセタコプラシドの用量を最大 360mg/日まで増量可能とした。用量漸増は、患者毎に治験担当医師及び治験依頼者により承認され、実施された。ペグセタコプラシドは、単回もしくは 2 回のボーラス皮下投与、又は単回の皮下注入により投与された。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目> [主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ LDH 値のベースラインからの変化量 ・ ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・ Hb 値のベースラインからの変化量 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与下で発現した有害事象 <p style="text-align: right;">など</p>
結果	<p><有効性評価項目> [主要評価項目]</p> <p>1) LDH 値のベースラインからの変化量 コホート 2 において、LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で -2188.3 U/L、Day 85 で -2094.0 U/L、Day 365 で -2105.2 U/L であった。</p> <p>2) ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 コホート 2 において、ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 0.435g/L、Day 85 で 0.094g/L、Day 365 で 0.066g/L であった。</p>

	<p>3) Hb 値のベースラインからの変化量 コホート 2 において、Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 2.77g/dL、Day 85 で 3.45g/dL、Day 365 で 3.68g/dL であった。</p> <p><安全性評価項目> 副作用は 45.5% (10/22 例) に認められた。発現頻度が 5%以上であった副作用は注射部位紅斑 18.2% (4 例)、斑状丘疹状皮疹、低カリウム血症各 9.1% (2 例) であった。 重篤な有害事象は 6 例 (過敏症・会陰瘻、腹部新生物、血管内溶血・急性腎不全、関節脱臼、肺臓炎・溶血・発作性夜間ヘモグロビン尿症、急性胆嚢炎・溶血・腹痛)、投与中止に至った有害事象は 2 例 (腹部新生物、過敏症) 認められた。 本試験において死亡が 1 例 (再生不良性貧血) 認められた。</p>
--	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ペグセタコプランをとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

・海外第 IIa 相試験 (APL2-202 試験)⁹⁾ (海外データ)

目的	エクリズマブによる治療歴のない PNH 患者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	第 IIa 相、非盲検、無作為化、反復漸増投与試験
対象	PNH と診断された 18 歳以上の患者 4 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ スクリーニング前 12 ヶ月以内に輸血を受けている ・ スクリーニング時の血小板数 30000/mm³ 超かつ好中球絶対数 500/mm³ 超 ・ スクリーニング時の LDH 値が ULN の 2 倍以上 <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ エクリズマブによる治療歴 ・ 活動性の細菌感染症 ・ 遺伝性の補体欠損症 ・ 骨髄移植歴 ・ 重度の再生不良性貧血 ・ スクリーニング時に Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔の延長 (男性 450ms 超、女性 470ms 超と定義) <p style="text-align: right;">など</p>
試験方法	ペグセタコプラシ 270mg/日 (Day 29 以降、最大 360mg/日まで) が Day 1~364 に皮下投与された。
評価項目	<p><有効性評価項目> [主要評価項目] ・ LDH 値のベースラインからの変化量 ・ ハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・ Hb 値のベースラインからの変化量</p> <p><安全性評価項目> ・ 治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合</p> <p style="text-align: right;">など</p>
結果	<p><有効性評価項目> [主要評価項目] 1) LDH 値のベースラインからの変化量 LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で -2373.5 U/L、Day 85 で -2303.8 U/L、Day 365 で -2322.8 U/L であった。</p> <p>2) ハプトグロビン値のベースラインからの変化量</p>

	<p>ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 0.43g/L、Day 85 で 0.00g/L、Day 365 で 0.08g/L であった。</p> <p>3) Hb 値のベースラインからの変化量 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 2.58g/dL、Day 85 で 4.31g/dL、Day 365 で 5.27g/dL であった。</p> <p><安全性評価項目> 副作用は 50.0% (2/4 例) に認められ、その内訳は注射部位変色、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、めまい、紅斑各 25.0% (1 例) であった。 重篤な有害事象は 1 例 (肋骨骨折) 認められた。 本試験において、投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。</p>
--	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ペグセタコプランを週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・国際共同第 III 相試験 (PEGASUS 試験/APL2-302 試験)^{10,11)}

目的	エクリズマブ治療で Hb 値が 10.5g/dL 未満である PNH 患者に対して、ペグセタコプランを投与したときの有効性及び安全性を、エクリズマブ継続投与と比較する。
試験デザイン	前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照比較試験
対象	高感度フローサイトメトリーを用いて PNH と診断された 18 歳以上の男女で、スクリーニング来院前 3 ヶ月間にわたる一定用量のエクリズマブ治療にも関わらず Hb 値が 10.5g/dL 未満であった患者 80 例 (日本人 10 例を含む)
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 高感度フローサイトメトリーで PNH の初期診断が確定 ・ エクリズマブを投与中であり、エクリズマブの用量はスクリーニング来院前 3 ヶ月以上一定 ・ スクリーニング時の Hb 値が 10.5g/dL 未満 ・ スクリーニング時の網赤血球数が 1.0×ULN 超 ・ スクリーニング時の血小板数が 50000/mm³ 超 ・ スクリーニング時の好中球数が 500/mm³ 超 ・ 被験者がワクチンのノンレスポnderであるという記録がある場合を除き、Day 1 投与前 2 年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型及び B 型ワクチン、並びにインフルエンザ菌 b 型ワクチン接種歴がある、又はペグセタコプランの投与開始 14 日以内にワクチン接種を受けることに合意している ・ BMI が 35.0kg/m² 未満 <p style="text-align: right;">など</p>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day -28 (ペグセタコプラן初回投与) 前 1 週間以内に、活動性細菌感染が消失していない ・ スクリーニング前 4 週間以内に鉄、葉酸、ビタミン B₁₂、又はエリスロポエチン投与を受けた (用量が安定している場合は投与可能) ・ 遺伝性補体欠損症 ・ 骨髄移植歴 <p style="text-align: right;">など</p>
試験方法	<p>本試験の投与期間は、導入投与期間 [4 週間: -4 週~Day 1 (治験薬投与前)]、無作為化投与期間 (16 週間: Day 1~16 週) 及び非盲検投与期間 (32 週間) とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 導入投与期間には、本試験組入れ前の用法及び用量のエクリズマブ投与に加え、ペグセタコプラן 1080mg が週 2 回自己皮下投与された。 ・ 無作為化投与期間では、被験者をペグセタコプラן単独投与群 (ペグセタコプラן群) 又はエク

	<p>リズマブ単独投与群（エクリズマブ群）のいずれかの群に無作為に 1:1 で割り付けた。なお、層別無作為化には以下の層別因子を用いた。</p> <p>①Day -28 前 12 ヶ月以内の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）：4 回未満/4 回以上</p> <p>②スクリーニング時の血小板数：100000/mm³ 未満/100000/mm³ 以上</p> <p>・非盲検投与期間では、無作為化投与期間のペグセタコプラシム群はペグセタコプラシムを継続して投与し（ペグセタコプラシム継続群）、無作為化投与期間のエクリズマブ群はペグセタコプラシム投与に切り替えた（エクリズマブ/ペグセタコプラシム群）。なお、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群では、4 週間の非盲検導入投与期間（17～20 週）にエクリズマブ及びペグセタコプラシムを併用した後に、ペグセタコプラシム単独投与に切り替えた。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>〔主要評価項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量（検証的解析項目） <p>〔重要な副次評価項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・輸血回避割合：無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合 ・無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) スコアのベースラインからの変化量 <p>〔その他の副次評価項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・輸血をしない状態での Hb 値の改善割合：無作為化投与期間の 16 週時点で Hb 値がベースラインから 1g/dL 以上改善した被験者の割合 ・輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点で Hb 値が基準値下限（LLN）超となった被験者の割合 ・輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点で網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合 ・無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Day 1～16 週及び 4～16 週） ・無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の直線アナログスケール評価（LASA）スコアのベースラインからの変化量 ・無作為化投与期間の 16 週時点の European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の生活の質（QOL）質問票（30 項目）による Core 30 基準（QLQ-C30）スコアのベースラインからの変化量 ・17～48 週の Hb 値のベースラインからの変化量 ・17～48 週の網赤血球数のベースラインからの変化量 ・17～48 週の LDH 値のベースラインからの変化量 ・17～48 週の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 ・17～48 週の LASA スコアのベースラインからの変化量 ・非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（17～48 週及び 20～48 週） ・17～48 週の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合 <p style="text-align: right;">など</p> <p><薬力学評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化投与期間の 16 週時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量

	<p>・無作為化投与期間の 16 週時点の C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量</p> <p style="text-align: right;">など</p> <p><薬物動態評価項目></p> <p>・ペグセタコプランの薬物動態</p>
解析計画	<p><主要評価項目の解析></p> <p>主要評価項目は、Intent-to-treat (ITT) 集団（無作為化されたすべての被験者を含む集団）を対象に無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量とした。被験者が無作為化投与期間中に輸血を受けた場合又は試験中止となった場合は、輸血まで又は試験中止時までの Hb 値を解析対象とした。主要評価項目の解析は、16 週時点におけるペグセタコプラシ及びエクリズマブの Hb 値のベースラインからの変化量を求め、群間比較を反復測定による混合モデル (MMRM) を用いて評価した。また、両側 95%信頼区間 (CI) 及び p 値を算出した。主要評価項目の結果への輸血による影響を回避するため、初回輸血後のすべての値をデータから除外し、MMRM を用いて、ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。主要評価項目に対して、輸血で打ち切られた対照群のデータに基づくパターン補完及び Tipping Point 法に基づく補完の 2 種類の感度分析を実施した。</p> <p><重要な副次評価項目の解析></p> <p>重要な副次評価項目の解析は、非劣性検定に基づき評価した。階層的検定手順に従い重要な副次評価項目の検定を行った。非劣性が検証されない変数があった場合、その後のすべての検定を実施しないこととした。すべての重要な副次評価項目で非劣性が示された後に、輸血回避割合、無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量、LDH 値のベースラインからの変化量及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の有意性を評価した。無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、各評価項目のベースラインを共変量とし、ITT 集団及び改変 ITT (mITT) 集団 (ITT 集団のうち、無作為化投与期間の無作為化後 4 週の来院以降に治験薬の単独投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む集団) を対象としたこと以外は、主要評価項目の解析と同じ方法を用いて評価した。輸血回避割合については投与群別に示し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて投与群間比較を実施した。重要な副次評価項目の非劣性の達成要件は、輸血回避割合では群間差の 95%CI の下限値が非劣性マージンの-20%より大きい場合、網赤血球数では群間差の 95%CI の上限値が非劣性マージンの $10 \times 10^9/L$ より小さい場合、LDH 値では群間差の 95%CI の上限値が非劣性マージンの 20U/L より小さい場合、FACIT-Fatigue スコアでは群間差の 95%CI の下限値が非劣性マージンの-3 より大きい場合とした。</p> <p><その他の評価項目の解析></p> <p>その他の副次評価項目の解析では、ITT 集団を用いて 48 週時点までの実測値及びベースラインからの変化量を、無作為化投与期間及び治験期間全体の各来院ごとに投与群別に要約した。16 週までの無作為化投与期間における評価項目では、主要評価項目及び重要な副次評価項目と同様に、輸血によるデータの打ち切りを実施した。</p> <p>間接ビリルビン値、ハプトグロビン値、LASA スコア及び QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量は、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析と同様に MMRM を用いて評価した。輸血をしない状態での Hb 値の改善割合、輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合及び輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合については、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて群間差及び 95%CI を算出した。</p> <p>17~48 週の非盲検投与期間における評価項目では、輸血によるデータの打ち切りは実施せず、ITT 集団を用いて 48 週時点までの実測値及びベースラインからの変化量を、無作為化投与期間及び治験期間全体の各来院ごとに投与群別に要約した。</p> <p>サブグループ解析として、日本人集団における主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目について、記述統計量を示した。</p>

<安全性の解析>

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者を含む集団とした。全集団に加え、日本人集団についてのサブグループ解析も行った。

<薬力学の解析>

薬力学の解析は、ITT 集団のうち治験薬投与後に評価可能な薬力学測定値を1つ以上有するすべての被験者を含む集団 (PD 集団) を対象に実施した。PNH タイプ II+III 赤血球、C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球の実測値、無作為化投与期間の16週時点のベースラインからの変化量の記述統計量を各来院ごとに投与群別に示した。

<薬物動態の解析>

各評価時点のpegセタコプラン濃度の記述統計量を投与群別に要約した。平均 (±標準誤差) 濃度プロファイルを投与群別に評価時点ごとに線形グラフ及び片対数グラフにそれぞれプロットした。

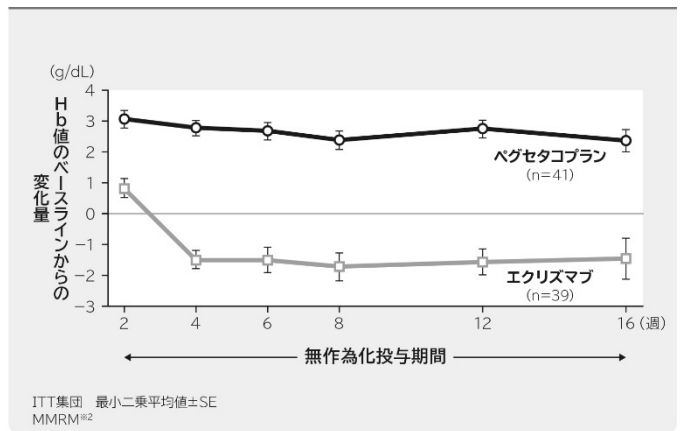
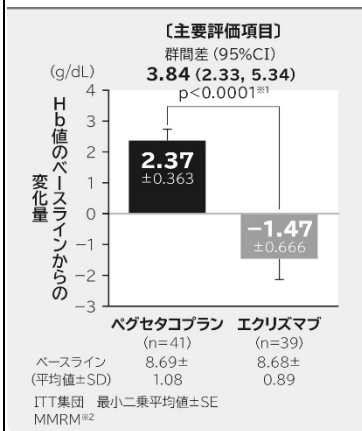
<有効性評価項目>

[主要評価項目]

1) 無作為化投与期間の16週時点のHb値のベースラインからの変化量 (検証的解析結果)

無作為化投与期間の16週時点のHb値のベースラインからの変化量はpegセタコプラン群 2.37g/dL、エクリズマブ群-1.47g/dL、群間差は3.84g/dL (95%CI : 2.33, 5.34) であり、pegセタコプラン群ではエクリズマブ群に比べてHb値を有意に改善し、pegセタコプラン群のエクリズマブ群に対する優越性が検証された。

結果



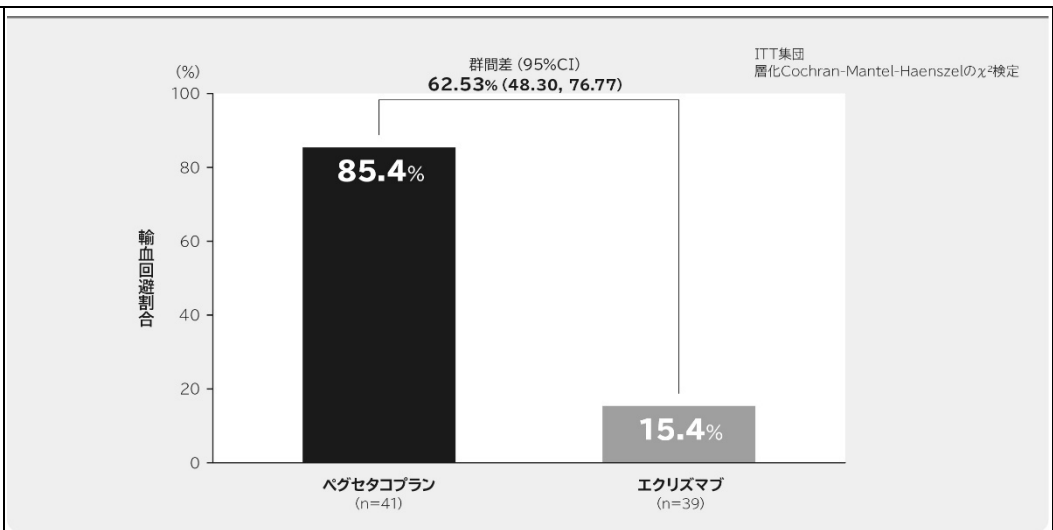
※1: 有意水準 $\alpha=0.05$

※2: 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

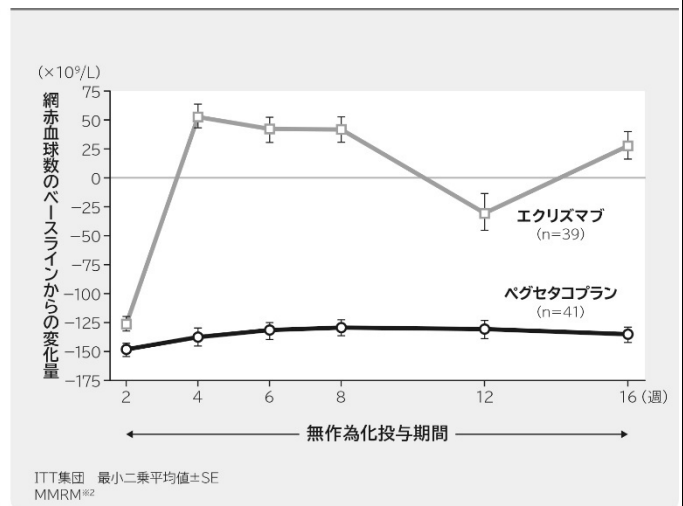
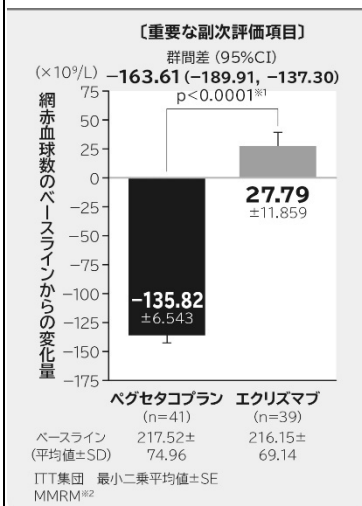
[重要な副次評価項目]

1) 輸血回避割合: 無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合

輸血回避割合はpegセタコプラン群 85.4%、エクリズマブ群 15.4%、群間差は 62.53% (95%CI : 48.30, 76.77) であり、95%CI の下限値が非劣性マージンの-20%より大きかったため、pegセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。



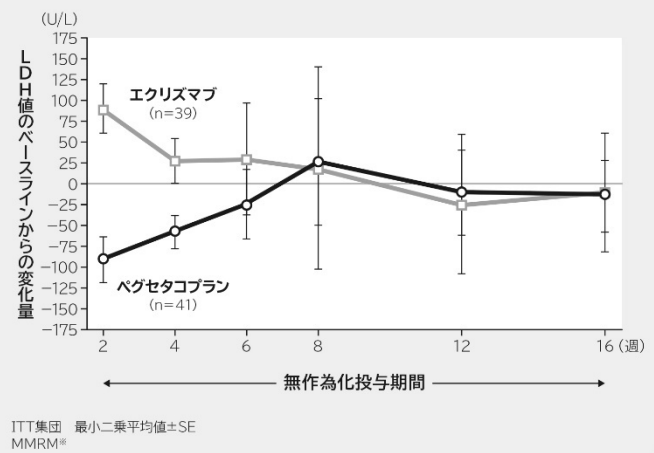
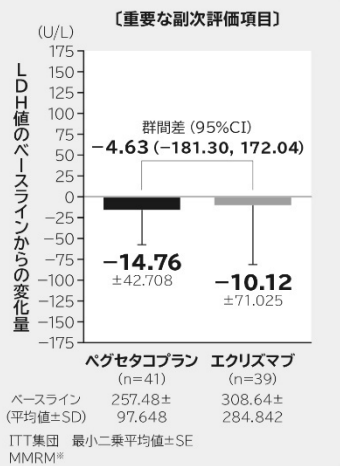
2) 無作為化投与期間の16週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
 無作為化投与期間の16週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量はペグセタコプラ群 $-135.82 \times 10^9/L$ 、エクリズマブ群 $27.79 \times 10^9/L$ 、群間差は $-163.61 \times 10^9/L$ (95%CI: $-189.91, -137.30$) であり、95%CI の上限値が非劣性マージンの $10 \times 10^9/L$ より小さかったため、ペグセタコプラ群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。



※1: 有意水準 $\alpha=0.05$

※2: 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

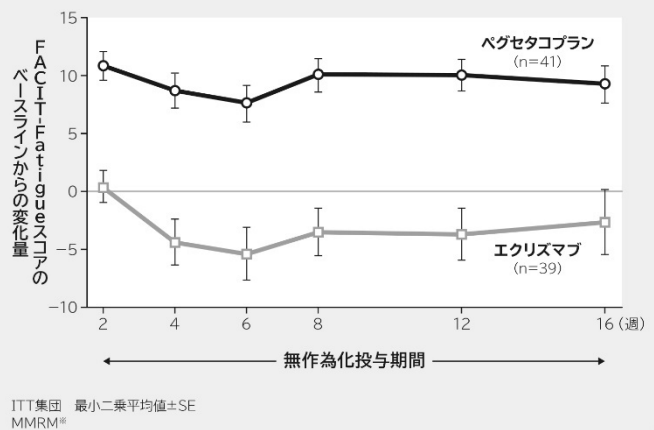
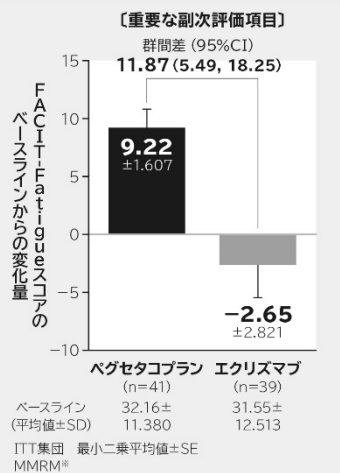
3) 無作為化投与期間の16週時点のLDH値のベースラインからの変化量
 無作為化投与期間の16週時点のLDH値のベースラインからの変化量はペグセタコプラ群 $-14.76U/L$ 、エクリズマブ群 $-10.12U/L$ 、群間差は $-4.63U/L$ (95%CI: $-181.30, 172.04$) であり、95%CI の上限値が非劣性マージンの $20U/L$ より大きかったため、ペグセタコプラ群のエクリズマブ群に対する非劣性は示されなかった。



※：ベースライン、層別因子、投与、来院及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

4) 無作為化投与期間の16週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量^{注)}
(参考情報)

無作為化投与期間の16週時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラン群9.22、エクリズマブ群-2.65、群間差は11.87 (95%CI : 5.49, 18.25)であった。

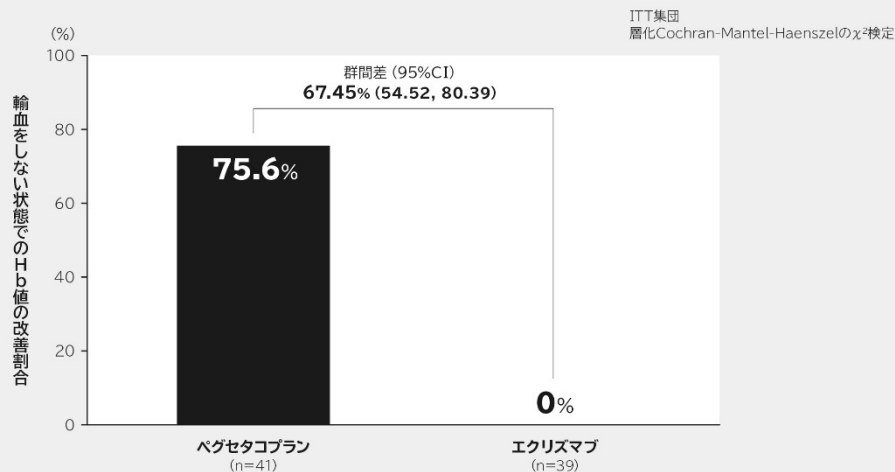


注) 事前に規定していた階層的検定手順に従い、非劣性の検証は実施しなかった。

※：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

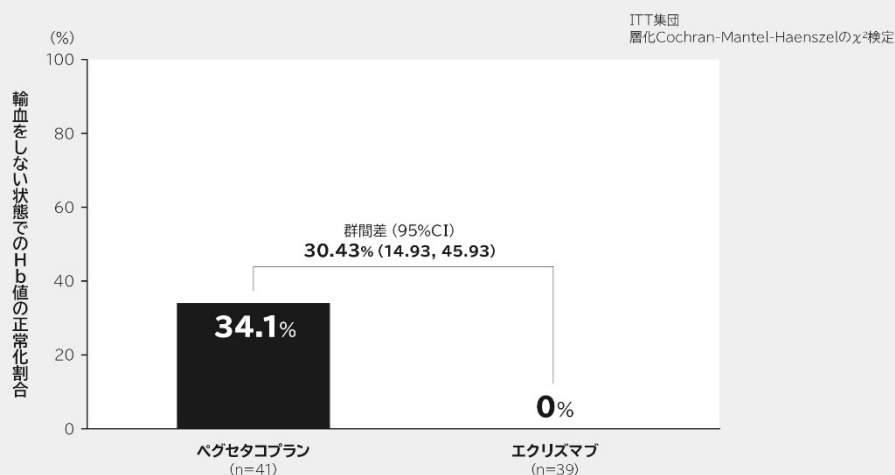
【その他の副次評価項目】

- 1) 輸血をしない状態でのHb値の改善割合：無作為化投与期間の16週時点でHb値がベースラインから1g/dL以上改善した被験者の割合
輸血をしない状態でのHb値の改善割合はペグセタコプラン群75.6%、エクリズマブ群0%、群間差は67.45% (95%CI : 54.52, 80.39)であった。



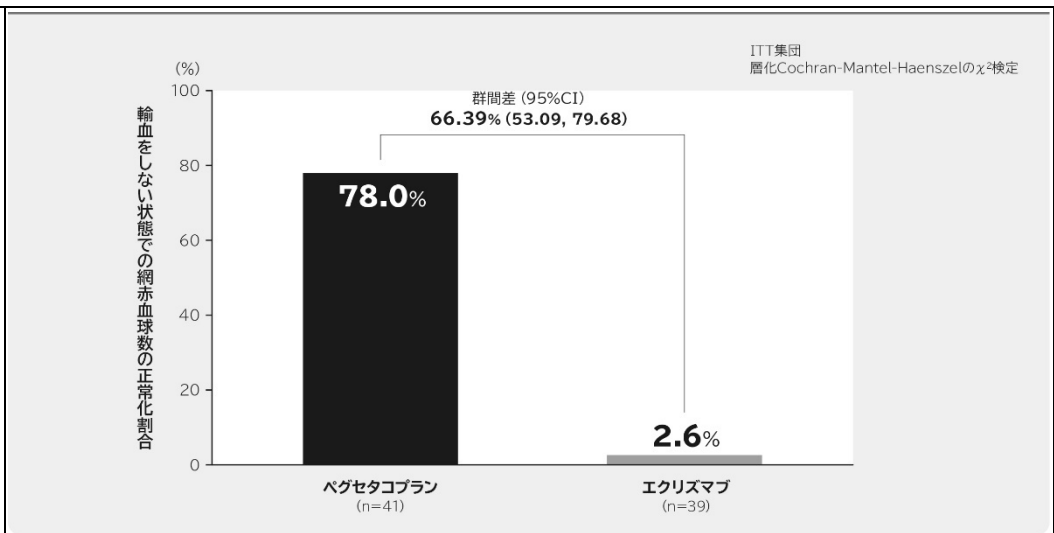
2) 輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点で Hb 値が LLN 超となった被験者の割合

輸血をしない状態での Hb 値の正常化割合はペグセタコプラン群 34.1%、エクリズマブ群 0%、群間差は 30.43% (95%CI : 14.93, 45.93) であった。



3) 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：無作為化投与期間の 16 週時点で網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合

輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合はペグセタコプラン群 78.0%、エクリズマブ群 2.6%、群間差は 66.39% (95%CI : 53.09, 79.68) であった。

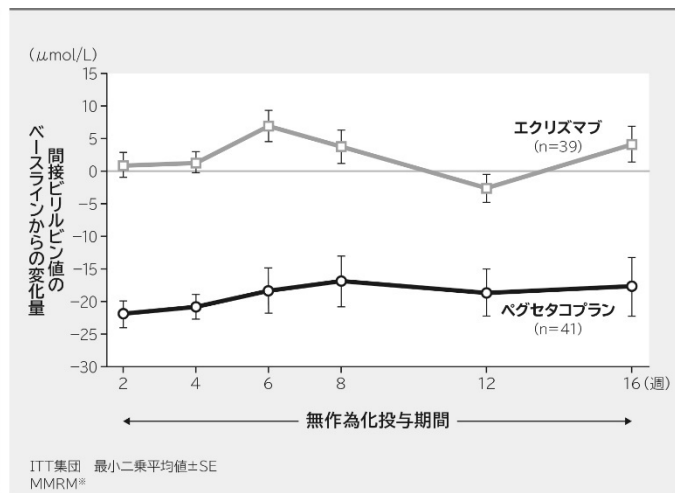
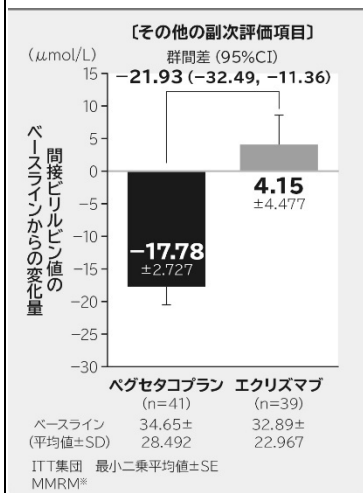


- 4) 無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位 (Day 1~16 週及び 4~16 週)
無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位において、平均値はペグセタコプラン群 0.6、エクリズマブ群 5.1、中央値はそれぞれ 0.0、3.0 であった。

ITT 集団

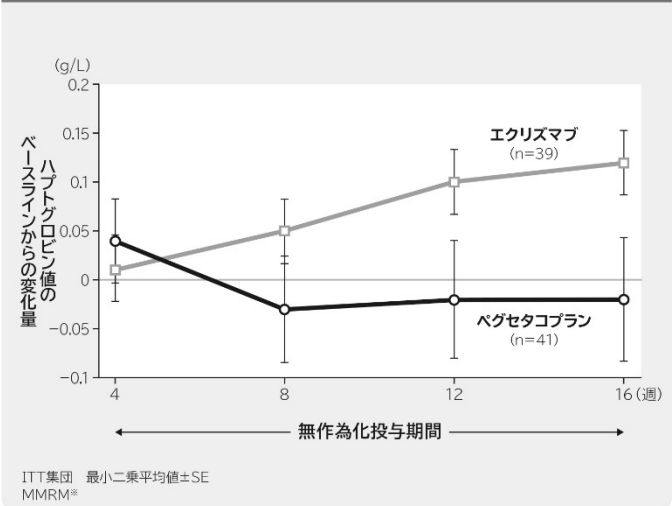
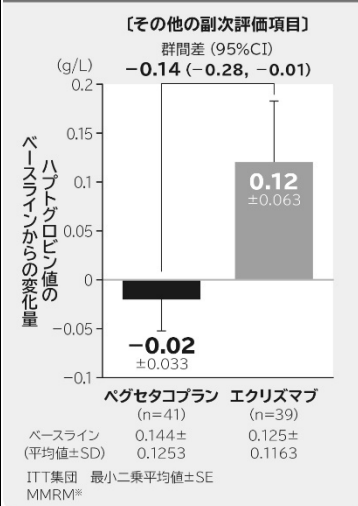
	ペグセタコプラン (n=41)	エクリズマブ (n=39)
総単位	26	198
平均値±SD	0.6±2.03	5.1±5.60
中央値 (範囲)	0.0 (0, 11)	3.0 (0, 27)

- 5) 無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量
無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-17.78μmol/L、エクリズマブ群 4.15μmol/L、群間差は-21.93μmol/L (95%CI : -32.49, -11.36) であった。



※：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

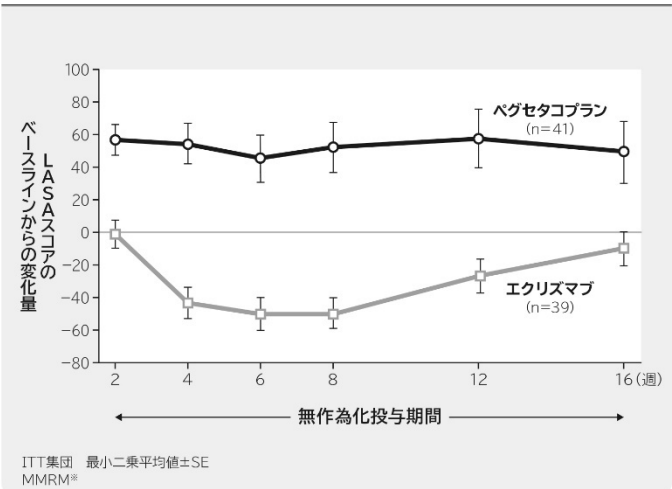
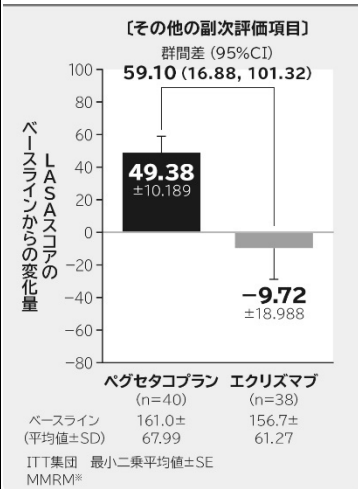
- 6) 無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量
無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-0.02g/L、エクリズマブ群 0.12g/L、群間差は-0.14g/L (95%CI : -0.28, -0.01) であった。



※：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

7) 無作為化投与期間の16週時点のLASAスコアのベースラインからの変化量 (参考情報)

無作為化投与期間の16週時点のLASAスコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラシ群49.38、エクリズマブ群-9.72、群間差は59.10 (95%CI: 16.88, 101.32)であった。



※：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

8) 無作為化投与期間の16週時点のQLQ-C30スコアのベースラインからの変化量 (参考情報)

無作為化投与期間の16週時点のQLQ-C30スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

ITT 集団

	最小二乗平均値±SE		群間差 (95%CI)
	ペグセタコプラシ (n=41)	エクリズマブ (n=39)	
全般的健康状態/QOL	15.91±3.635	-2.71±8.515	18.62 (0.12, 37.13)

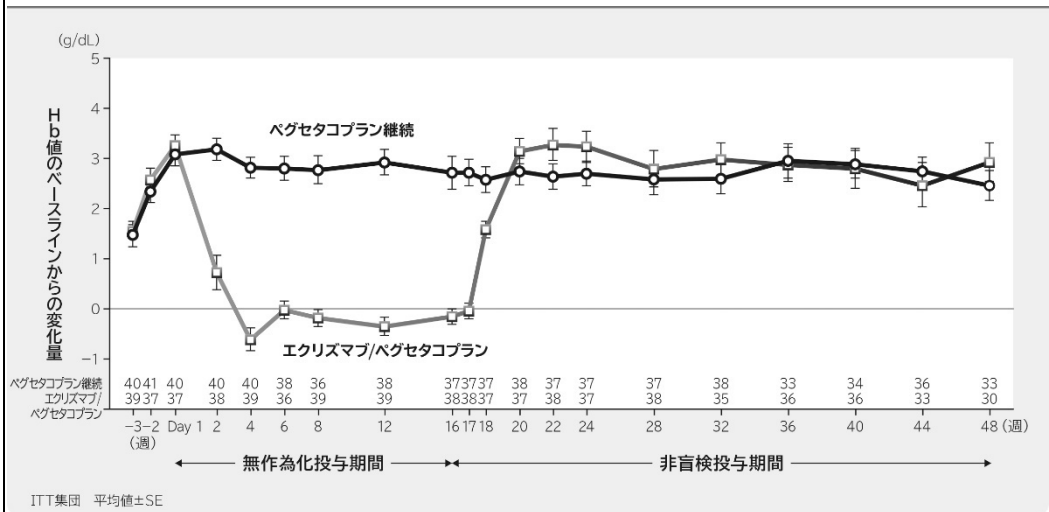
機能 スケール	身体機能	16.92±2.081	4.06±3.605	12.86 (4.86, 20.86)
	役割機能	15.39±3.930	-9.04±6.954	24.43 (8.84, 40.01)
	情緒機能	7.98±3.366	3.86±7.237	4.11 (-11.58, 19.80)
	認知機能	5.76±3.258	-3.80±6.420	9.56 (-4.52, 23.64)
	社会的機能	15.08±2.946	3.82±6.349	11.27 (-2.38, 24.92)
症状 スケール	疲労	-22.93±3.321	-2.18±6.644	-20.74 (-35.29, -6.19)
	悪心・嘔吐	-0.34±1.632	-0.33±3.876	-0.01 (-8.38, 8.35)
	疼痛	-0.74±4.323	2.01±7.841	-2.76 (-20.36, 14.85)
	呼吸困難	-20.12±3.488	-5.55±7.019	-14.57 (-29.90, 0.76)
	睡眠障害	-9.18±3.955	-9.50±7.090	0.32 (-15.67, 16.30)
	食欲減退	-3.76±3.357	4.19±7.009	-7.95 (-23.23, 7.33)
	便秘	2.98±3.248	1.19±8.129	1.79 (-15.70, 19.29)
	下痢	0.31±3.711	1.68±8.204	-1.38 (-19.28, 16.52)
	経済的困難	-6.82±3.853	0.58±6.297	-7.40 (-21.76, 6.95)

MMRM※

※：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び層別変数を固定効果、ベースラインのHb値を共変量、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル、被験者内相関に無構造の共分散行列を仮定、輸血による打ち切りありで解析した。

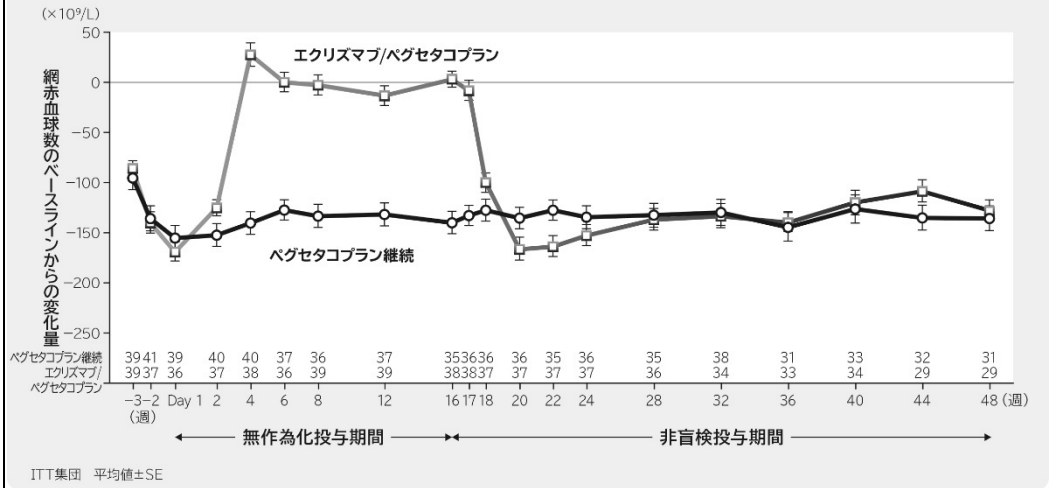
9) 17～48週のHb値のベースラインからの変化量

48週時点のHb値のベースラインからの変化量はpegセタコプラシム継続群 2.47g/dL、エクリズマブ/pegセタコプラシム群 2.93g/dL であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



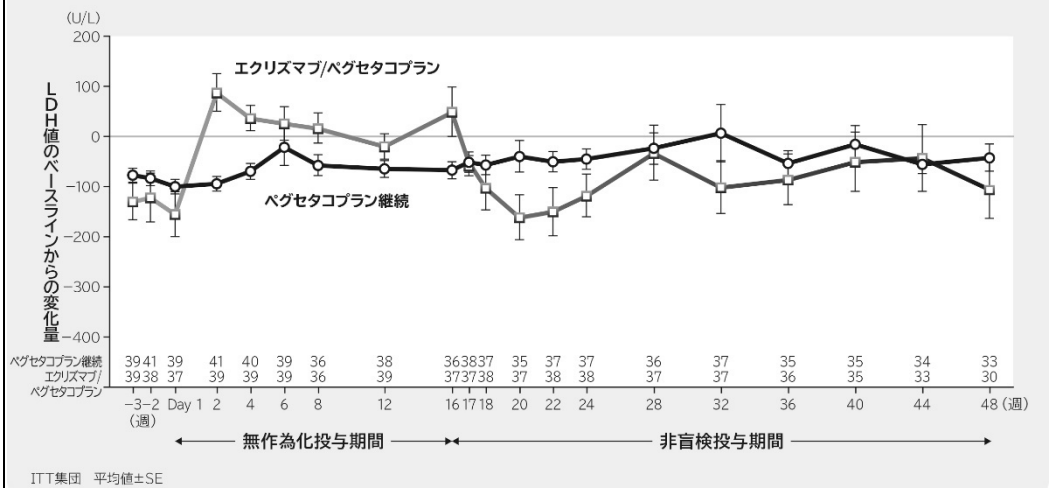
10) 17～48週の網赤血球数のベースラインからの変化量

48週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量はpegセタコプラシム継続群 $-135.64 \times 10^9/L$ 、エクリズマブ/pegセタコプラシム群 $-128.22 \times 10^9/L$ であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



11) 17~48 週の LDH 値のベースラインからの変化量

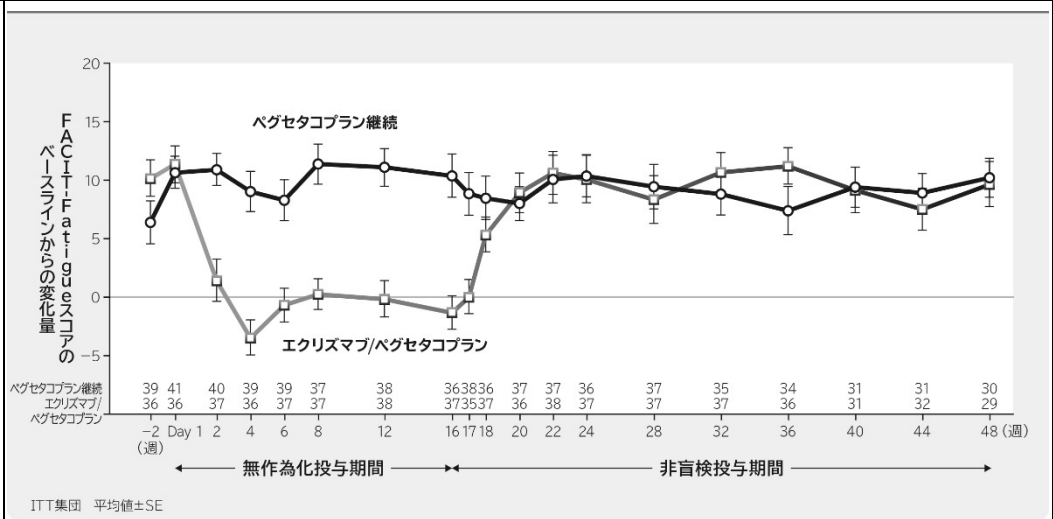
48 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量はpegcetacoplan継続群-41.53U/L、エクリズマブ/pegcetacoplan群-105.27U/L であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



12) 17~48 週の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

(参考情報)

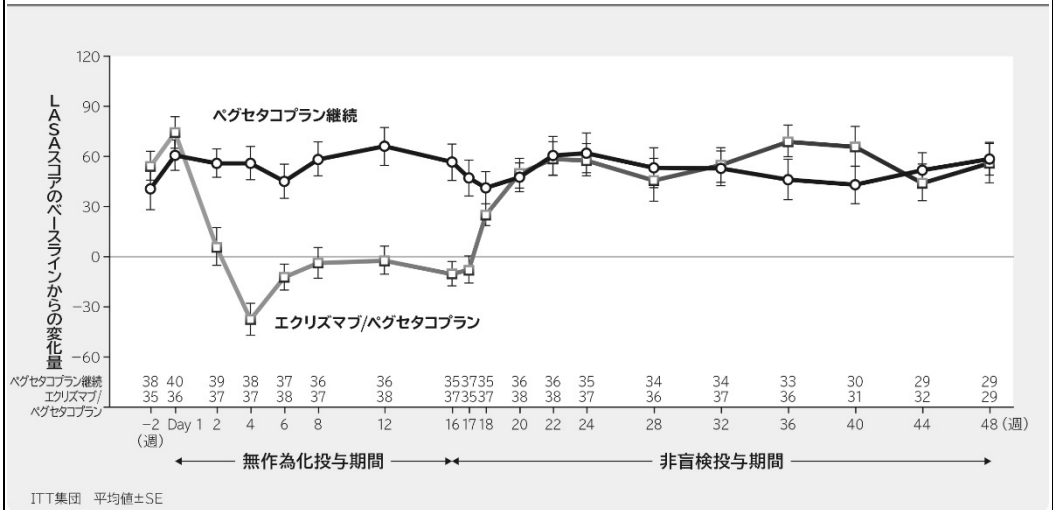
48 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量はpegcetacoplan継続群 10.14、エクリズマブ/pegcetacoplan群 9.62 であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



13) 17~48 週の LASA スコアのベースラインからの変化量

(参考情報)

48 週時点の LASA スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラシム継続群 58.66、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群 56.52 であり、全投与期間のベースラインからの推移は以下のとおりであった。



14) 非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位 (17~48 週及び 20~48 週)

非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位において、平均値はペグセタコプラシム継続群 1.79、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群 2.82、中央値はそれぞれ 0.0、0.0 であった。

ITT 集団

	ペグセタコプラシム継続 (n=38)	エクリズマブ/ペグセタコプラシム (n=39)
総単位	68	110
平均値±SD	1.79±4.674	2.82±8.300
中央値 (範囲)	0.0 (0, 18)	0.0 (0, 48)

15) 17~48 週の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量

(参考情報)

48 週時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

		ITT 集団			
		最小二乗平均値±SE			
		ペグセタコプラ ン継続 (n=30)	エクリズマブ/ ペグセタコプラ ン (n=28)		
全般的健康状態/QOL		18.89±17.635	13.99±22.912		
機能 スケ ール	身体機能	15.33±15.278	10.80±17.765		
	役割機能	16.67±27.334	20.11±27.595		
	情緒機能	10.28±18.657	5.36±17.005		
	認知機能	7.78±23.462	0.00±18.703		
	社会的機能	16.11±24.166	14.88±22.379		
症 状 ス ケ ール	疲労	-21.48±26.733	-23.75±29.506		
	悪心・嘔吐	-2.22±11.357	0.00±4.454		
	疼痛	0.56±27.849	3.45±20.596		
	呼吸困難	-17.78±29.985	-27.59±33.415		
	睡眠障害	-6.67±25.371	0.00±28.172		
	食欲減退	-7.78±14.339	-3.45±22.440		
	便秘	-1.11±22.289	-2.38±8.742		
	下痢	1.11±29.664	5.95±15.853		
	経済的困難	-15.56±24.343	-8.33±19.510		
日本人集団 ^{注)} (サブグループ解析)					
1) 無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量 日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の Hb 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラ ン群 2.39g/dL、エクリズマブ群-0.60g/dL であった。					
ITT 集団					
		全集団		日本人集団	
		ペグセタコ プラ ン (n=41)	エクリズマブ (n=39)	ペグセタコ プラ ン (n=5)	エクリズマブ (n=5)
ベースライン (g/dL)		8.69±1.075	8.68±0.886	7.81±0.644	7.70±0.788
16 週時点の変化量 (g/dL)		2.79±2.030	0.03±0.437	2.39±1.054	-0.60
平均値±SD					
2) 輸血回避割合 (無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合) 日本人集団における輸血回避割合はペグセタコプラ ン群 5 例中 5 例、エクリズマブ群 5 例中 1 例であった。					
ITT 集団					
		全集団		日本人集団	
		ペグセタコ プラ ン (n=41)	エクリズマブ (n=39)	ペグセタコ プラ ン (n=5)	エクリズマブ (n=5)
輸血回避割合 (%)		85.4 (35/41 例)	15.4 (6/39 例)	5/5 例	1/5 例
群間差 (95%CI) (%)		62.53 (48.30, 76.77)		36.96 (-5.55, 79.47)	
層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定					
3) 無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量 日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量 はペグセタコプラ ン群-89.00×10 ⁹ /L、エクリズマブ群-55.00×10 ⁹ /L であった。					

ITT 集団				
	全集団		日本人集団	
	ペグセタコ プラン (n=41)	エクリズマブ (n=39)	ペグセタコ プラン (n=5)	エクリズマブ (n=5)
ベースライン (×10 ⁹ /L)	217.52±74.964	216.15±69.136	155.00±31.024	184.00±39.115
16 週時点の変化量 (×10 ⁹ /L)	-142.75± 64.382	11.67± 43.321	-89.00± 22.192	-55.00
平均値±SD 4) 無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量 日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の LDH 値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-61.10U/L、エクリズマブ群-6.00U/L であった。				
ITT 集団				
	全集団		日本人集団	
	ペグセタコ プラン (n=41)	エクリズマブ (n=39)	ペグセタコ プラン (n=5)	エクリズマブ (n=5)
ベースライン (U/L)	257.48± 97.648	308.64± 284.842	234.50± 57.118	479.40± 627.489
16 週時点の変化量 (U/L)	-67.26± 105.020	-88.67± 195.711	-61.10± 14.354	-6.00
平均値±SD 5) 無作為化投与期間の 16 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 (参考情報) 日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラン群 5.60、エクリズマブ群 0.00 であった。				
ITT 集団				
	全集団		日本人集団	
	ペグセタコ プラン (n=41)	エクリズマブ (n=38)	ペグセタコ プラン (n=5)	エクリズマブ (n=5)
ベースライン	32.16±11.380	31.55±12.513	37.20±8.408	38.00±12.268
16 週時点の変化量	11.41±9.111	-5.83±3.251	5.60±5.550	0.00
平均値±SD 6) 無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量 日本人集団における無作為化投与期間の 16 週時点の間接ビリルビン値のベースラインからの変化量はペグセタコプラン群-6.59μmol/L、エクリズマブ群-1.90μmol/L であった。				
ITT 集団				
	全集団		日本人集団	
	ペグセタコ プラン (n=41)	エクリズマブ (n=39)	ペグセタコ プラン (n=5)	エクリズマブ (n=5)
ベースライン (μmol/L)	34.65±28.492	32.89±22.967	25.69±5.980	25.36±14.937
16 週時点の変化量 (μmol/L)	-22.03±22.488	1.13±13.011	-6.59±20.357	-1.90
平均値±SD 7) 無作為化投与期間の 16 週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量				

日本人集団における無作為化投与期間の16週時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量はペグセタコプラシム群-0.040g/dL、エクリズマブ群 0.400g/dLであった。

ITT 集団

	全集団		日本人集団	
	ペグセタコプラシム (n=41)	エクリズマブ (n=39)	ペグセタコプラシム (n=5)	エクリズマブ (n=5)
ベースライン (g/dL)	0.144±0.1253	0.125±0.1163	0.156±0.1590	0.154±0.1655
16週時点の変化量 (g/dL)	-0.012±0.1978	0.048±0.1778	-0.040±0.1918	0.400

平均値±SD

8) 17～48週のHb値のベースラインからの変化量

日本人集団における48週時点のHb値のベースラインからの変化量はペグセタコプラシム継続群 1.81g/dL、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群 3.24g/dLであった。

ITT 集団

	全集団		日本人集団	
	ペグセタコプラシム継続 (n=33)	エクリズマブ/ ペグセタコプラシム (n=30)	ペグセタコプラシム継続 (n=5)	エクリズマブ/ ペグセタコプラシム (n=5)
ベースライン (g/dL)	8.83±1.004	8.64±0.961	7.81±0.644	7.70±0.788
48週時点の変化量 (g/dL)	2.47±1.719	2.93±2.094	1.81±1.033	3.24±2.549

平均値±SD

9) 17～48週の網赤血球数のベースラインからの変化量

日本人集団における48週時点の網赤血球数のベースラインからの変化量はペグセタコプラシム継続群-89.00×10⁹/L、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群-114.00×10⁹/Lであった。

ITT 集団

	全集団		日本人集団	
	ペグセタコプラシム継続 (n=31)	エクリズマブ/ ペグセタコプラシム (n=29)	ペグセタコプラシム継続 (n=5)	エクリズマブ/ ペグセタコプラシム (n=5)
ベースライン (×10 ⁹ /L)	215.59± 74.085	222.24± 68.844	155.00± 31.024	184.00± 39.115
48週時点の変化量 (×10 ⁹ /L)	-135.64± 67.897	-128.22± 59.603	-89.00± 23.292	-114.00± 42.190

平均値±SD

10) 17～48週のLDH値のベースラインからの変化量

日本人集団における48週時点のLDH値のベースラインからの変化量はペグセタコプラシム継続群-53.90U/L、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群-337.00U/Lであった。

ITT 集団

	全集団		日本人集団	
	ペグセタコプラシム継続 (n=33)	エクリズマブ/ ペグセタコプラシム (n=30)	ペグセタコプラシム継続 (n=5)	エクリズマブ/ ペグセタコプラシム (n=5)
ベースライン (U/L)	264.20± 105.272	329.35± 309.249	234.50± 57.118	479.40± 627.489
48週時点の変化量 (U/L)	-41.53± 153.675	-105.27± 315.591	-53.90± 12.896	-337.00± 645.759

平均値±SD

11) 17～48 週の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

(参考情報)

日本人集団における 48 週時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量はペグセタコプラシム継続群 3.60、エクリズマブ/ペグセタコプラシム群 6.40 であった。

ITT 集団

	全集団		日本人集団	
	ペグセタコプラシム継続 (n=30)	エクリズマブ/ペグセタコプラシム (n=29)	ペグセタコプラシム継続 (n=5)	エクリズマブ/ペグセタコプラシム (n=5)
ベースライン	30.46±11.207	32.90±12.119	37.20±8.408	38.00±12.268
48 週時点の変化量	10.14±9.063	9.62±10.339	3.60±10.359	6.40±8.081

平均値±SD

注) 被験者数が限られていたことから、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して MMRM を用いた正式な統計解析を実施しなかった。

<安全性評価項目>

導入投与期間のペグセタコプラシム+エクリズマブ群における副作用は、ペグセタコプラシム関連副作用が 80 例中 46 例 (57.5%)、エクリズマブ関連副作用が 80 例中 4 例 (5.0%) に認められた。主なペグセタコプラシム関連副作用 (発現率 5%以上) は注射部位紅斑 25 例 (31.3%)、注射部位そう痒感、注射部位腫脹各 10 例 (12.5%)、注射部位反応 8 例 (10.0%)、注射部位硬結 5 例 (6.3%)、悪心、注射部位疼痛、頭痛各 4 例 (5.0%)、エクリズマブ関連副作用は白血球減少症、好中球減少症、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、筋肉痛、顎痛、睡眠障害各 1 例 (1.3%) であった。重篤な副作用は 1 例 (敗血症) 認められた。投与中止に至った副作用は認められなかった。

無作為化投与期間の副作用はペグセタコプラシム群 41 例中 16 例 (39.0%)、エクリズマブ群 39 例中 7 例 (17.9%) に認められた。主な副作用 (いずれかの群で発現率 5%以上) はペグセタコプラシム群で注射部位紅斑 6 例 (14.6%)、注射部位反応 4 例 (9.8%)、注射部位硬結 3 例 (7.3%)、注射部位腫脹 3 例 (7.3%)、エクリズマブ群で溶血 3 例 (7.7%)、頭痛 2 例 (5.1%)、背部痛 2 例 (5.1%) であった。重篤な副作用はペグセタコプラシム群で 1 例 (顔面麻痺) が認められた。投与中止に至った副作用はペグセタコプラシム群で 1 例 (溶血) 認められた。

非盲検投与期間のペグセタコプラシム単独投与中又はペグセタコプラシムの最終投与後 30 日以内に発現した副作用は 77 例中 34 例 (44.2%) に認められた。主な副作用 (発現率 5%以上) は注射部位紅斑 9 例 (11.7%)、注射部位硬結 5 例 (6.5%)、注射部位そう痒感、頭痛各 4 例 (5.2%) であった。重篤な副作用は 4 例 (腸管虚血、胆道性敗血症、過敏性肺臓炎、溶血性貧血) 認められた。投与中止に至った副作用は 3 例 (腸管虚血、過敏性肺臓炎、溶血性貧血) 認められた。

日本人集団 (サブグループ解析)

日本人集団における導入投与期間のペグセタコプラシム+エクリズマブ群における副作用は、ペグセタコプラシム関連副作用が 10 例中 9 例 (90.0%) 認められ、エクリズマブ関連副作用は認められなかった。ペグセタコプラシム関連副作用の内訳は注射部位紅斑 9 例 (90.0%)、注射部位硬結、注射部位腫脹 5 例 (50.0%)、注射部位そう痒感 3 例 (30.0%)、注射部位疼痛、補体成分 C3 増加各 2 例 (20.0%)、注射部位内出血、下痢、歯肉紅斑、歯肉そう痒症、悪心、頭痛、眼充血各 1 例 (10.0%) であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

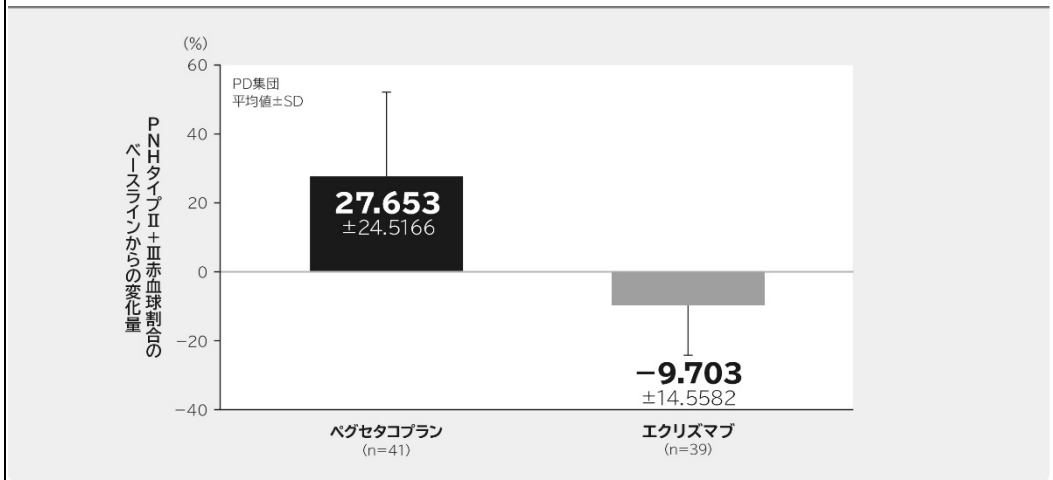
日本人集団における無作為化投与期間の副作用はペグセタコプラシム群 5 例中 4 例、エクリズマブ群 5 例中 1 例に認められ (以下同順)、その内訳は注射部位紅斑 4 例、0 例、注射部位腫脹 4 例、0 例、注射部位硬結 3 例、0 例、注射部位疼痛 1 例、0 例、腹痛 0 例、1 例であった。重篤な副作用

用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

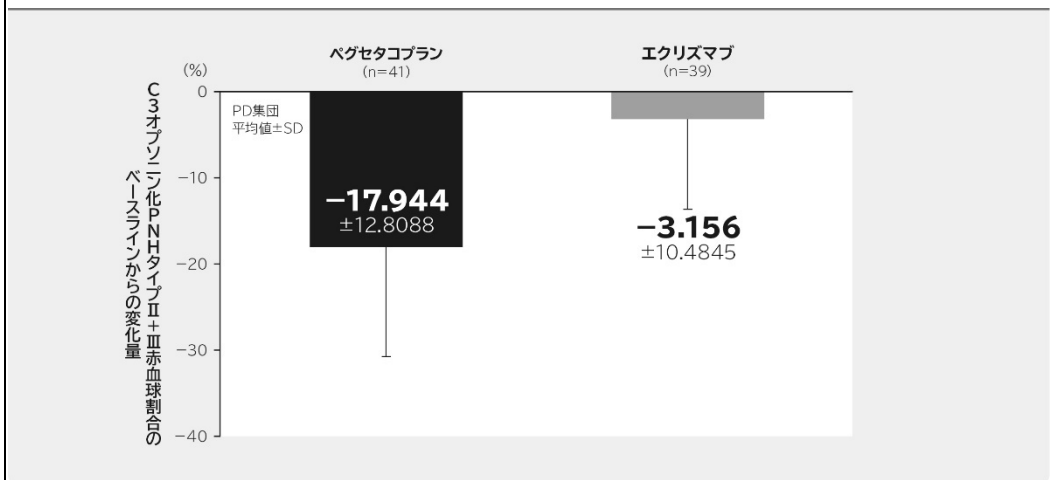
日本人集団における非盲検投与期間のペグセタコبران単独投与中又はペグセタコبرانの最終投与後 30 日以内に発現した副作用は 10 例中 7 例 (70.0%) に認められ、その内訳は注射部位硬結 5 例 (50.0%)、注射部位紅斑 4 例 (40.0%)、注射部位疼痛、注射部位そう痒感各 2 例 (20.0%)、注射部位腫脹、注射部位出血、倦怠感、下痢、頭痛、機械性蕁麻疹、高血圧各 1 例 (10.0%) であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

<薬力学評価項目>

- 1) 無作為化投与期間の 16 週時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
無作為化投与期間の 16 週時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量はペグセタコبران群 27.653%、エクリズマブ群-9.703%であった。



- 2) 無作為化投与期間の 16 週時点の C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
無作為化投与期間の 16 週時点の C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量はペグセタコبران群-17.944%、エクリズマブ群-3.156%であった。



<薬物動態評価項目>

PNH 患者にペグセタコبران 1080mg を週 2 回投与したとき、血清中ペグセタコبران濃度は初回投与から約 4~6 週間後に定常状態に達し、ペグセタコبرانの治療濃度は 48 週目まで維持さ

れた。

2) 安全性試験

「V.5.(4)1) 有効性検証試験」の項参照

(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

特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした全例調査）（実施前）

本剤が投与された発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

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. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

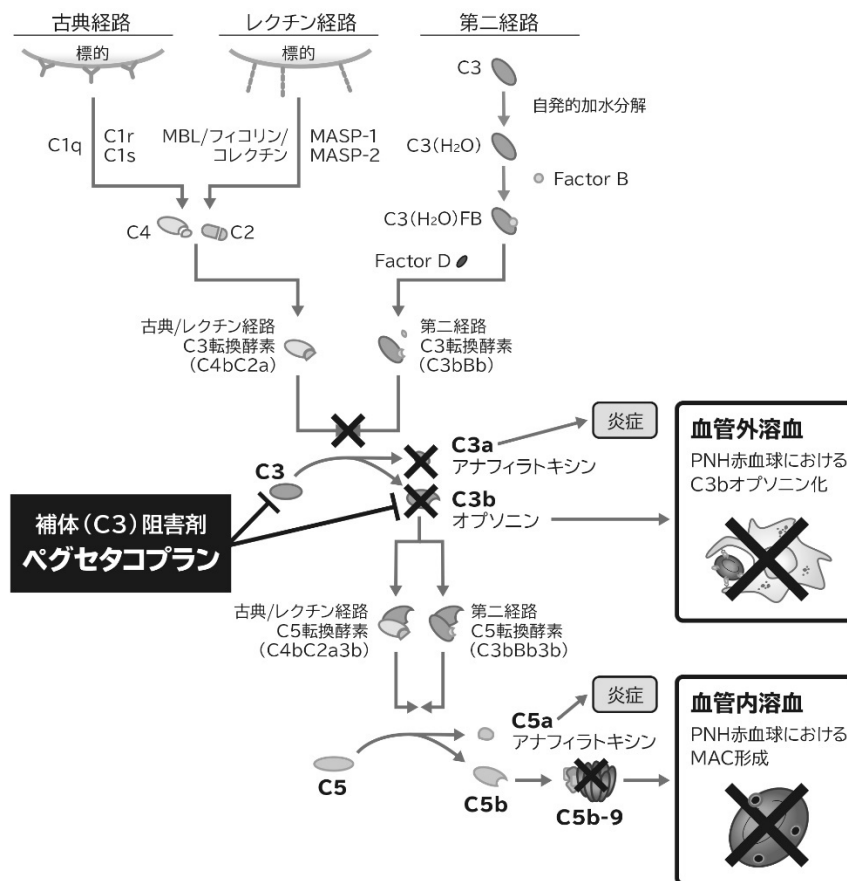
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ペグセタコプランは、補体 C3 タンパク質及びその活性化フラグメント C3b に高親和性で結合することにより、C3 の開裂と補体活性化の下流エフェクターの生成を調節する。PNH では、血管外溶血は C3b オプソニン化により促進されるが、血管内溶血は下流の MAC により介在される。ペグセタコプランは、補体カスケード上流で C3b 及び MAC 形成の両方に作用することにより補体カスケードを幅広く阻害し、その結果、血管外溶血及び血管内溶血を引き起こす機序を制御する¹²⁾。ペグセタコプランのこれらの機序は PNH 患者において、補体を介した溶血作用を持続的に減少させると考えられる。



Merle NS, et al. : Front Immunol 6 : 262, 2015

Dunkelberger JR, et al. : Cell Res 20 : 34, 2010

Berentsen S, et al. : Ther Adv Hematol 10 : 2040620719873321, 2019

Cho H. : Korean J Pediatr 58 : 239, 2015

Nesargikar PN, et al. : Eur J Microbiol Immunobiol (Bp) 2 : 103, 2012

Janeway CA, et al. : The Complement System and Innate Immunity. In Immunobiology :

The Immune System in Health and Disease 2001. New York : Garland Science.

Risitano AM, et al. : Front Immunol 10 : 1157, 2019

Zwarthoff SA, et al. : Front Immunol 9 : 1691, 2018 より作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) C3 及び C3b に対する結合親和性 (*in vitro*)¹³⁾

ペグセタコプランの C3 及び C3b に対する結合親和性は等温滴定熱測定 (ITC) により評価した。ペグセタコプランを透析したヒト C3 タンパク質又はヒト C3b タンパク質と共にチャンパーに注入し、結合エンタルピー測定後に平衡結合定数 (K_D) を算出した結果、ペグセタコプランの C3 及び C3b に対する結合親和性はそれぞれ 15.6、21.3nmol/L であった。また、ペグセタコプランと C3 及び C3b との間の結合化学量論値はそれぞれ 0.517、0.518 であり、これはペグセタコプラン 1 分子に C3 又は C3b の 2 分子、各ペプチドドメインに 1 分子が結合できることを示している。

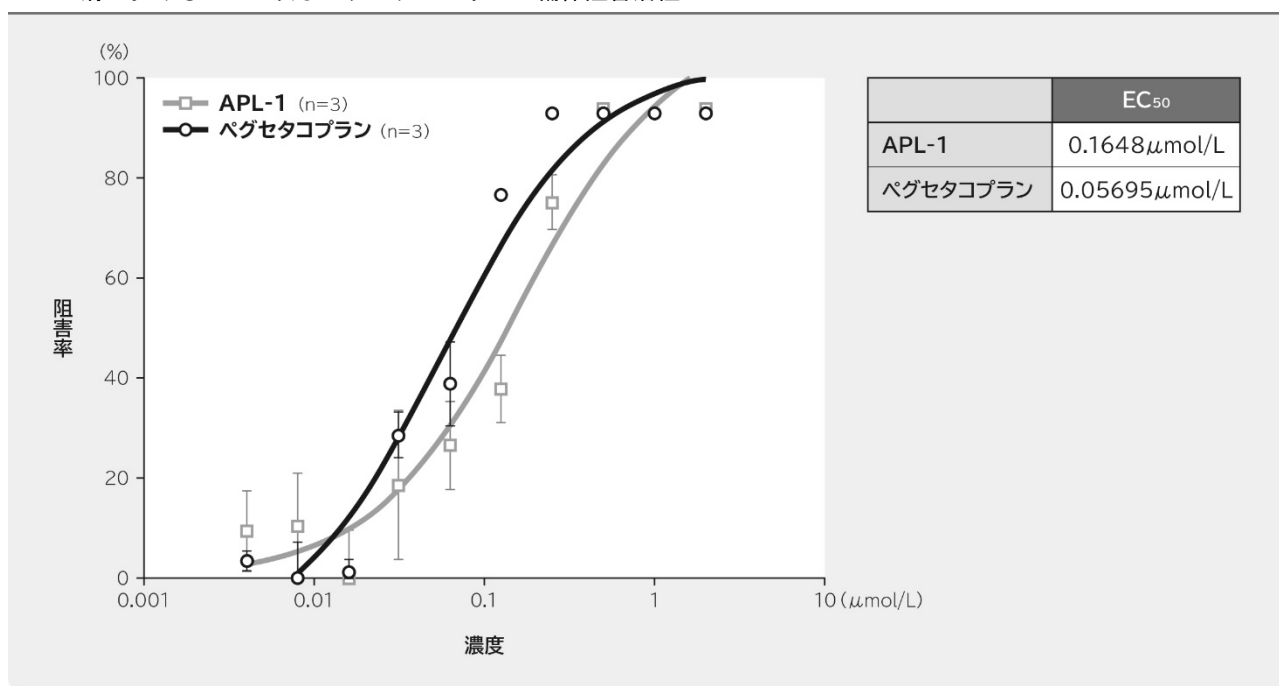
K_D 値及び結合化学量論値

	C3		C3b	
	K_D (nmol/L)	結合化学量論値	K_D (nmol/L)	結合化学量論値
ペグセタコプラン	15.6	0.517	21.3	0.518

2) 補体阻害活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

ペグセタコプランの *in vitro* 生物活性は酵素結合免疫吸着測定 (ELISA) に基づく Wieslab アッセイにより評価した。種々の濃度のペグセタコプランとあらかじめインキュベートしたヒト血清を第二補体経路の活性化物質を固定したマイクロウェル内に添加し、MAC 上のネオエピトープである C5b-9 の検出により補体活性化を吸光度として測定した結果、ペグセタコプランの *in vitro* での阻害活性 [50%効果濃度 (EC_{50})] は $0.05695\mu\text{mol/L}$ 、ペグセタコプランの C3 に対する結合特性を担っている非 PEG 化ペプチド配列 (APL-1) では $0.1648\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト血清における APL-1 及びペグセタコプランの補体阻害活性



(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」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

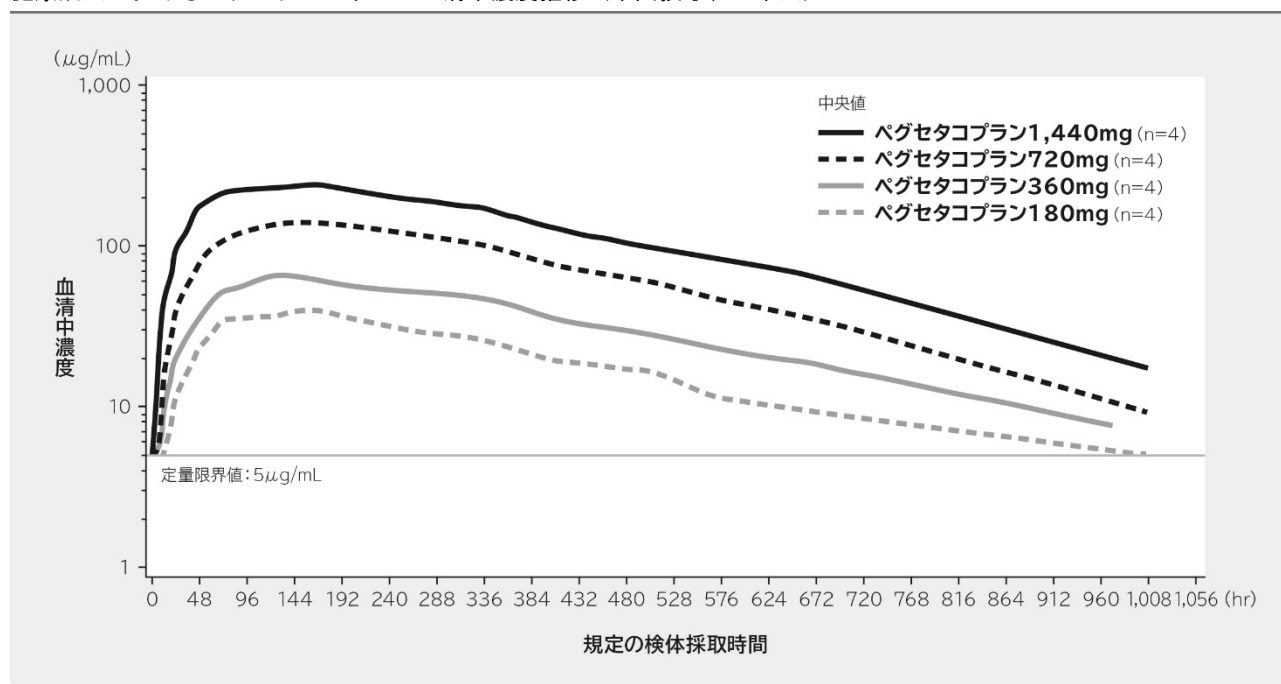
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人健康被験者：海外第 I 相試験（APL2-102 試験）¹⁵⁾

日本人健康成人 16 例にペグセタコプラン 180～1,440mg を単回皮下投与したときの血清中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人におけるペグセタコプランの血清中濃度推移（単回投与、日本人）



健康成人におけるペグセタコプランの薬物動態パラメータ（単回投与、日本人）

パラメータ	ペグセタコプランの用量			
	180mg (n=4)	360mg (n=4)	720mg (n=4)	1440mg (n=4)
C_{max} (µg/mL)	40 (11.6)	63 (26.5)	146 (6.4)	242 (25.6)
t_{max} (hr)	144 [120-168]	192 [120-241]	132 [120-168]	156 [72-168]
AUC_{0-inf} (µg · hr/mL)	18380 (8.9)	31980 (11.7)	67150 (11.1)	113700 (20.9)
$t_{1/2}$ (hr)	240.9 [211-268]	246 [233-257]	226 [90-287]	211 [197-244]
CL/F (mL/hr)	9.8 (9.5)	11.3 (12.8)	10.7 (11.4)	12.7 (23.0)
Vz/F (L)	3.38 (15.1)	3.98 (16.0)	2.94 (33.2)	3.93 (19.3)

幾何平均値 (%CV) 又は中央値 [範囲]

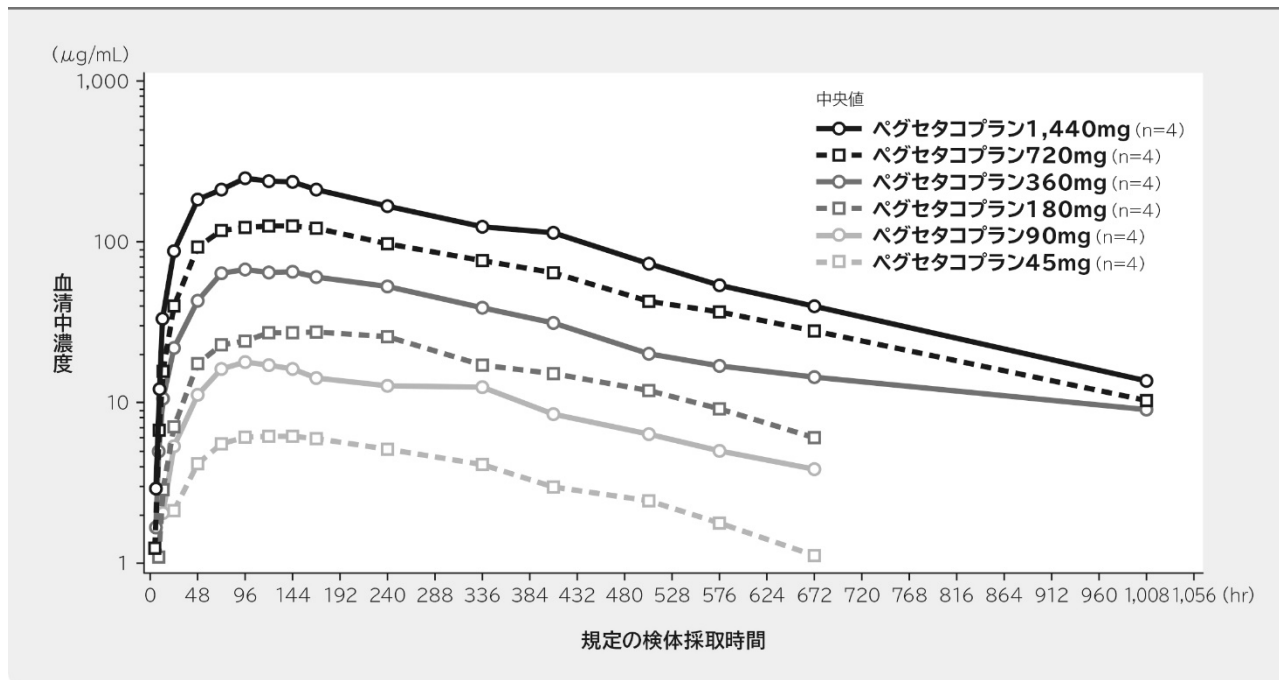
C_{max} : 最高血清中濃度 t_{max} : 最高濃度到達時間 AUC_{0-inf} : 時間 0 から無限時間までの濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$: 終末相消失半減期 CL/F : 見かけのクリアランス Vz/F : 見かけの分布容積 %CV : %変動係数

2) 外国人健康被験者：海外第 I 相試験（APL-CP0713-1 試験）¹⁶⁾

外国人健康成人 24 例において、ペグセタコプランは皮下投与後、緩やかに全身循環血中に吸収され、 t_{max} の中央値

は108～144時間（4.5～6.0日）であり、曝露量は用量比例的に増加した。

健康成人におけるペグセタコプランの血清中濃度推移（単回投与、外国人データ）



健康成人におけるペグセタコプランの薬物動態パラメータ（単回投与、外国人データ）

パラメータ	ペグセタコプランの用量					
	45mg (n=4)	90mg (n=4)	180mg (n=4)	360mg (n=4)	720mg (n=4)	1440mg (n=4)
C_{max} (µg/mL)	5.8 (34.1)	24.0 (36.4)	31.0 (9.3)	72.0 (26.3)	139 (11.6)	249 (19.6)
t_{max} (hr)	144 [72-168]	108 [96-168]	144 [96-408]	108 [96-144]	132 [96-144]	108 [72-144]
AUC_{0-inf} (µg · hr/mL)	2611 (28.8)	8096 (18.2)	13520 (7.4)	28930 (18.3)	59040 (12.4)	97320 (12.6)
$t_{1/2}$ (hr)	194 (17.9)	223 (18.3)	211 (20.4)	203 (10.1)	235 (6.3)	209 (4.4)
CL/F (mL/hr)	17.2 (28.8)	11.1 (18.2)	13.3 (7.4)	12.4 (18.3)	12.2 (12.4)	14.8 (12.6)
V_z/F (L)	4.8 (28.2)	3.5 (14.4)	4.04 (13.5)	3.64 (25.6)	4.13 (17.2)	4.45 (9.3)

幾何平均値 (%CV) 又は中央値 [範囲]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

皮下投与時のトランジットコンパートメントを有する吸収過程、静脈内投与時の中心コンパートメントへの直接投与及び一次消失過程を伴う1コンパートメントの母集団薬物動態モデル

(2) パラメータ変動要因

PNH患者では分布容積に意味のある差がなく、全身クリアランス（CL）が大きいため、健康被験者に比べてペグセタコプランの曝露量が低下すると予測された。ベースラインの体重はペグセタコプランのCL及び分布容積の有意な共変量であった。年齢、性別、アジア人種、民族（日本人）、ベースラインのクレアチニンクリアランス（CrCl）、ベースラインの総ビリルビン、ベースラインのアルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースライン値、エクリズマブの併用投与、並びに抗薬物抗体（ADA）は、ペグセタコプランの薬物動態パラメータに対し統計的に有意な影響を示さなかった。

4. 吸収

本剤は45～1440mgを皮下投与後、緩やかに全身循環血中に吸収され、 t_{max} の中央値は108～144時間（4.5～6.0日）であり、曝露量は用量比例的に増加した¹⁶⁾。（外国人データ）

PNH患者に本剤1080mgを週2回投与したとき、血清中ペグセタコプラン濃度は初回投与から約4～6週間後に定常状態に達し、ペグセタコプランの治療濃度は48週目まで維持された¹⁰⁾。

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>

妊娠中の雌性カニクイザルの器官形成期〔妊娠日齢（GD）20～50〕から妊娠中期（GD140）までペグセタコプランの28mg/kg/日又は5%デキストロースを1日1回皮下投与（合計約120回）した。母動物の血清試料は、GD140の3時点、胎児の血清試料はGD141の帝王切開後にそれぞれ採取した。血清中ペグセタコプラン濃度は、母動物に薬物投与後の全胎児でおおむね定量可能であった。GD141に検出された胎児の平均血清中濃度は、2.50 µg/mL（1.02～3.93 µg/mL）であり、母動物に投与したペグセタコプランは、低い濃度で胎盤に移行することが示された〔母動物の平均 C_{max} （1770 µg/mL）の1%未満〕。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

サルの拡充型出生前及び出生後の発生試験で出生後日（PPD）7及び14の母動物の左右乳腺から乳汁試料を採取した。母動物の血清中pegセタコبران濃度は、経時的に減少したものの、7及び28mg/kg/日群のPPD14及び28まで定量可能であった。母動物の乳汁中pegセタコبران濃度は、いずれの時点でも定量可能であり、PPD7及び14で同程度であった。PPD14の7及び28mg/kg/日群の左又は右の乳腺から採取した乳汁中のpegセタコبران濃度は、それぞれ19.9～712ng/mL及び53.4～499ng/mLであった。PPD14の左又は右の乳腺での乳汁/血清中濃度比は、1%未満であったことから、pegセタコبرانの乳汁中排泄は低いことが示された。また、出生時での血清中pegセタコبران濃度は定量下限（LLOQ）未満であった。

(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

該当資料なし

(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

pegセタコبرانの代謝は、そのポリエチレングリコール（PEG）化ペプチド構造により異化経路を介してペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる¹⁷⁾。

(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

該当資料なし

(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

母集団薬物動態解析の結果、PNH患者に本剤を反復皮下投与したとき、CLの推定平均値（%CV）は0.015L/時間（28%）、消失の有効半減期（ $t_{1/2}$ ）の中央値は8.0日である¹⁸⁾。また、カニクイザルを用いた放射性標識体試験の結果から、標識ペプチド部分の排泄の主要経路は尿中排泄であることが示唆された¹⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

pegセタコبرانは、検討した濃度（0.6～6mg/mL）でヒト肝細胞のCYP1A2、2B6及び3A4に対して明らかな誘導作用は示さず、これらのCYP基質である薬物の代謝を誘導する可能性が低いことを示した。また、pegセタコبرانは、検討した濃度（0.01～6mg/mL）でヒト肝ミクロソームのCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5活性に対して直接的又は代謝依存的な阻害は示さなかったことから、これらのCYP基質である薬物の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた²⁰⁾。

pegセタコبرانは、検討した濃度（0.06及び0.6mg/mL）で有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク（BCRP）の基質ではないこと、検討した濃度（0.6及び6mg/mL）でOAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3及びBCRPを阻害しないことが確認された²⁰⁾。

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（外国人データ）

重度の腎機能障害患者 8 例（CrCl が 30 mL/分未満）に本剤 270 mg^注 を単回皮下投与したときのペグセタコプランの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は対照被験者（CrCl が 60mL/分以上等）と概ね同様であった²¹⁾。なお、透析を必要とする末期腎疾患患者に対するペグセタコプラン使用に関するデータはない。

注) 本剤の用法及び用量は、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与である。

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるペグセタコプランの薬物動態に関する検討は行っていない。ペグセタコプランは主に異化経路を介して消失することから、肝機能障害がペグセタコプランの CL に影響しないと考えられる。

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、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を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、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、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の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、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種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 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、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家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）

- 1.1 本剤は、補体 C3 に結合して補体カスケードを幅広く阻害することにより、PNH による血管内溶血及び血管外溶血を抑制すると考えられる。その作用機序から、本剤投与例では肺炎球菌、髄膜炎菌、及びインフルエンザ菌などの莢膜形成細菌に対する自然免疫能が低下し、髄膜炎菌感染症などの発症リスクが高まることが推測されるため設定した。
- 1.2 本剤の有効性及び安全性を鑑みて設定した。

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。] [11.1.2 参照]
- 2.2 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に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.3 参照]

（解説）

- 2.1 本剤の CCDS に基づき設定した。
- 2.2 本剤の CCDS に基づき設定した。
- 2.3 医薬品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」の項参照

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」の項参照

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 本剤を中止した場合に重篤な溶血があらわれるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低 8 週間、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し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について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が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。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)

本剤の CCDS に基づき設定した。

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

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

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おそれがある。

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

(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

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

(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。妊娠カニクイザルに本剤 28mg/kg/日（ヒトの定常状態における C_{max} の 2.5 倍）を皮下投与したとき、流産及び死産が増加した。サルで胎児への移行が認められている。[9.4 参照]

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

(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。サルで乳汁移行が認められている。

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

(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)

本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られ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

(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 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。[1.1、2.2、5.2 参照]

11.1.2 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、2.1、5.2 参照]

11.1.3 過敏症（2.5%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。[2.3 参照]

(解説)

11.1.1 本剤を投与した臨床試験において、莢膜形成細菌による重篤な感染症の報告はないが、C5 阻害剤で治療された PNH 患者において、重篤な髄膜炎菌感染症が認められたとの報告もあることから、本剤の CCDS に基づき設定した。

11.1.2 本剤を投与した臨床試験において、莢膜形成細菌による重篤な感染症の報告はないが、C5 阻害剤で治療された PNH 患者において、重篤な髄膜炎菌感染症が認められたとの報告もあることから、本剤の CCDS に基づき設定した。

11.1.3 本剤の CCDS に基づき設定した。なお、副作用の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）

の48週間の成績に基づき設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
器官別大分類	10%以上	5-10%	5%未満
胃腸障害			下痢
一般・全身障害および 投与部位の状態	注射部位紅斑	注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、 注射部位反応	注射部位疼痛、 注射部位内出血
免疫系障害			過敏症 ^{注)}

注) 紅斑、機械性蕁麻疹、そう痒症

(解説)

本剤のCCDSに基づき設定した。なお、副作用の発現頻度は、国際共同第III相試験(APL2-302 試験)の48週間の成績に基づき設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

凝固検査パネルにシリカ試薬を使用すると、本剤との間に干渉作用が生じ、見かけ上、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)が延長するおそれがある。凝固検査パネルにはシリカ試薬を使用しないこと。

(解説)

本剤のCCDSに基づき設定した。

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 投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入部位は、腹部、大腿部、臀部、上腕部とし、順次変更すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.2.2 注入部位が2ヵ所の場合は、注入部位の間隔を8cm以上あけること。

14.2.3 シリンジポンプを用いて、約15~30分(注入部位が2ヵ所の場合)又は約30~60分(注入部位が1ヵ所の場合)かけて注入すること。シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合には、冷蔵庫内(2~8℃)で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するように指導すること。

(解説)

本剤のCCDSに基づき設定した。

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

国際共同第III相試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。[17.3.1 参照]

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床最大用量投与時の 0.06 倍及び 1.27 倍の曝露量で、全身の器官・組織のマクロファージの空胞化、脳脈絡叢及び滑膜の上皮細胞の空胞化、並びに腎臓の尿細管変性が認められた。これらの空胞化形成は、長鎖ポリエチレングリコール (PEG) の蓄積に関連した変化と考えられ、回復性があり機能障害は認められなかった。また、腎臓の尿細管変性について、腎機能障害の徴候は認められず、臨床的意義及び機能的影響は不明である。

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

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

1) *In vitro* 安全性薬理試験²²⁾

ペグセタコプラシブ又は PEG40 がヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャンネルを *in vitro* で阻害するか、遺伝子導入して安定的にヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャンネル遺伝子 (hERG) メッセンジャーリボ核酸 (mRNA) を発現しているヒト胎児腎臓 (HEK) 293 細胞を用いて評価した。その結果、300 μ mol/L の濃度範囲までペグセタコプラシブ及び PEG40 はヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャンネル電流振幅の減衰とわずかに関連したか又は全く関連が認められなかった。同様の結果はペグセタコプラシブ及び PEG40 の両者ともヒト血清アルブミンの存在下でも認められた。ペグセタコプラシブはヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャンネル阻害活性を有さず、したがって、ヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャンネル (I_{Kr}) 関連の不整脈リスクを有する可能性は低いと結論付けた。

2) *In vivo* 安全性薬理試験²³⁾

ペグセタコプラシブ及び PEG40 の *in vivo* 作用は覚醒下のカニクイザルを用いて遠隔測定法で評価した。サルにおけるペグセタコプラシブの比較的長期の半減期 (約 7.5 日) を考慮すると、ペグセタコプラシブ投与群間で必要とされるウォッシュアウト期間が長いため、ラテン方格クロスオーバー試験デザインは実用的ではなかった。長期のウォッシュアウト期間を避けつつ、その代わりに十分な匹数の動物を用いて、対照物質 (PEG40) 及びペグセタコプラシブ 2 用量における心血管及び呼吸器に対する作用を評価できる複合型デザインを利用した。単回皮下投与したペグセタコプラシブ (140mg/kg まで) 及び PEG40 (112mg/kg) は体温、血流動態、心電図及び呼吸パラメータに対して影響を及ぼさなかった。

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験^{24, 25)}

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別、n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
28 日間皮下投与毒性試験	ウサギ	皮下	28 日	ペグセタコプラシブ : 7、28、140 PEG40 : 112	雄・雌、各 6 匹/群	28	140mg/kg/日において、平均脾臓重量増加 (12~13%)、投与部位の炎症性細胞浸潤重症度増加、線維化及び出血の発現頻度及び程度増加、腎臓に軽微な尿細管変性が認められた。
	カニクイザル	皮下	28 日	ペグセタコプラシブ : 7、28、140 PEG40 : 112	雄・雌、各 3 匹/群	7	140mg/kg/日において、フィブリノーゲンの減少 (約 42%) が認められた。 28mg/kg/日において、腎臓に軽微~軽度の尿細管変性が認められた。

6ヵ月間 皮下投与 毒性試験	ウサギ	皮下	6ヵ月	ペグセタコブラン： 1、7、28 PEG40：26	雄・雌、 各6匹/群	—※	全投与量において、腎臓に軽微な尿細管 変性が認められた。
9ヵ月間 皮下投与 毒性試験	カニクイ ザル	皮下	9ヵ月	ペグセタコブラン： 1、7、28 PEG40：26	雄・雌、 各6匹/群	7	28mg/kg/日において、腎臓に尿細管変性 が認められた。 5検体で ADA の抗体価が確認された。

※：本試験における無毒性量は確定できなかった。

(3) 遺伝毒性試験²⁶⁻²⁸⁾

試験 項目	試験	投与 経路	投与 期間	検討濃度又は投与量	試験 結果
遺伝 毒性 試験	細菌を用いた <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>in vitro</i>	—	33、100、333、1000、3333、5000µg/plate (S9 代謝活性化系の存在下又は非存在下)	陰性
	哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 小核試験	<i>in vitro</i>	—	240、350、500µg/mL (S9 代謝活性化系の存在下又は非存在下)	陰性
	マウスを用いた <i>in vivo</i> 小核試験	静脈内	2日	500、1000、2000mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

ペグセタコブランはヒト及びヒト以外の霊長類においてのみ薬理活性を示すことから、げっ歯類を用いた試験は実施されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²⁹⁻³¹⁾

試験項目	動物	投与 経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別、n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	所見
胚・胎児発生に 関する予備試験	ラット	皮下	妊娠 6～17日	ペグセタコブラン： 1、3.5、7、28 PEG40：26.2	雌、 5匹/群	—	胚・胎児への影響は認められ なかった。
	ウサギ	皮下	妊娠 6～18日	ペグセタコブラン： 1、3.5、7、28 PEG40：26.2	雌、 6匹/群	—	胚・胎児への影響は認められ なかった。
	カニクイ ザル	皮下	妊娠 20～140日	ペグセタコブラン： 28	雌、 3又は5匹/群	—	胚・胎児への影響は認められ なかった。
拡充型出生前及 び出生後の発生 毒性試験	カニクイ ザル	皮下	妊娠 20～22日 から分娩	ペグセタコブラン： 7、28	雌、 19匹/群	7	28mg/kg/日において、流産6 匹、死産4匹が認められた。

(6) 局所刺激性試験

毒性試験で皮下投与部位の観察を行った。肉眼的及び病理組織学的検査を実施し、肉眼的に投与部位の反応は認められなかったことから、特化した局所刺激性試験は実施されなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：ペグセタコプラン

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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：エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2021年5月14日（米国）

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
エムパベリ 皮下注 1080mg	2023年3月27日	30500AMX00117000	薬価基準未収載	未発売

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

再審査期間 8 年：2023 年 3 月 27 日～2031 年 3 月 26 日

12. 投薬期間制限に関する情報

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
エムパベリ 皮下注 1080mg				

14. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Schrezenmeier H, et al. : Ann Hematol 99 : 1505, 2020 (PMID : 32390114)
- 2) Risitano AM, et al. : Blood 113 : 4094, 2009 (PMID : 19179465)
- 3) Risitano AM, et al. : Front Immunol 10 : 1157, 2019 (PMID : 31258525)
- 4) Schrezenmeier H, et al. : Haematologica 99 : 922, 2014 (PMID : 24488565)
- 5) Stern RM, et al. : Ther Adv Hematol 10 : 1, 2019 (PMID : 31534662)
- 6) 大野良之 : 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班, 平成 11 年度研究業績集 - 最終報告書 - 2000 年 3 月発行, <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/3542> (閲覧 : 2023 年 3 月)
- 7) 社内資料 : 外国人 PNH 患者を対象とした海外第 I 相試験 (APL-CP0514 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.6)
- 8) 社内資料 : 外国人 PNH 患者を対象とした海外第 Ib 相試験 (APL2-CP-PNH-204 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.11)
- 9) 社内資料 : 外国人 PNH 患者を対象とした海外第 IIa 相試験 (APL2-202 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.10)
- 10) 社内資料 : 外国人及び日本人 PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (APL2-302 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.9)
- 11) Hillmen P, et al. : N Engl J Med 384 : 1028, 2021 (PMID : 33730455)
- 12) Mastellos DC, et al. : Semin Hematol 55 : 167, 2018 (PMID : 30032754)
- 13) 社内資料 : 等温滴定熱測定 (ITC) 試験 (18XTPH-001 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料 : 酵素結合免疫吸着測定 (ELISA) に基づく Wieslab アッセイ (19CFPH-001 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 社内資料 : 日本人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (APL2-102 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.8)
- 16) 社内資料 : 外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (APL-CP0713-1 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.4)
- 17) Hyderey T, et al. : Drug Target Insights 13 : 1, 2019 (PMID : 31258325)
- 18) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (APL-EX20-CP-002 報告書) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.1)
- 19) 社内資料 : カニクイザルを用いた放射性標識体試験 (17MTX-001 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.6)
- 20) 社内資料 : 薬物動態学的薬物相互作用 (17COTX-001、17COTX-002 及び 17COTX-003 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.4.7)
- 21) 社内資料 : 外国人高度腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (APL2-CP-PV-205 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.7)
- 22) 社内資料 : 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 安全性薬理試験 (13ZTX-001 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.4)
- 23) 社内資料 : カニクイザルを用いた *in vivo* 安全性薬理試験 (13CATX005 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.4)
- 24) 社内資料 : ウサギを用いた反復投与毒性試験 (13CATX-003 及び 15CATX-003 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.3)
- 25) 社内資料 : カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (13CATX-004 及び 15CATX-004 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.3)
- 26) 社内資料 : 細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験 (13BTX-001、14BTX-001、19BTX-001、19BTX-002 及び 19BTX-003 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4)
- 27) 社内資料 : 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験 (13BTX-002 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4)
- 28) 社内資料 : マウスを用いた *in vivo* 小核試験 (13BTX-003 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4)
- 29) 社内資料 : ラットを用いた生殖発生毒性試験 (15MTX-001 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.7)

30) 社内資料：ウサギを用いた生殖発生毒性試験（15MTX-002 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.7）

31) 社内資料：カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（17CATX-001 及び 18CATX-001 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.7）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2021年5月に米国において初めて承認された。2022年12月時点、6の国と地域で承認されている。

国名	米国 (2021年5月承認)
会社名	Apellis Pharmaceuticals, Inc.
販売名	EMPAVELI
剤形・規格	Injection: 1,080 mg/20 mL (54 mg/mL) in a single-dose vial
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>EMPAVELI™ is indicated for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis</p> <p>Vaccinate patients against encapsulated bacteria, including <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, and <i>Haemophilus influenzae</i> type B at least 2 weeks prior to initiation of EMPAVELI therapy according to current ACIP guidelines [see Warnings and Precautions (5.1)].</p> <p>Provide 2 weeks of antibacterial drug prophylaxis to patients if EMPAVELI must be initiated immediately and vaccines are administered less than 2 weeks before starting therapy with EMPAVELI.</p> <p>Healthcare professionals who prescribe EMPAVELI must enroll in the REMS for EMPAVELI [see Warnings and Precautions (5.2)].</p> <p>2.2 Dosage</p> <p>The recommended dose of EMPAVELI is 1,080 mg by subcutaneous infusion twice weekly via a commercially available infusion pump with a reservoir of at least 20 mL.</p> <p><u>Dosage for patients switching to EMPAVELI from C5 inhibitors</u></p> <p>To reduce the risk of hemolysis with abrupt treatment discontinuation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients switching from eculizumab, initiate EMPAVELI while continuing eculizumab at its current dose. After 4 weeks, discontinue eculizumab before continuing on monotherapy with EMPAVELI. • For patients switching from ravulizumab, initiate EMPAVELI no more than 4 weeks after the last dose of ravulizumab. <p><u>Dose Adjustment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • For lactate dehydrogenase (LDH) levels greater than 2 × the upper limit of normal (ULN), adjust the dosing regimen to 1,080 mg every three days. • In the event of a dose increase, monitor LDH twice weekly for at least 4 weeks. <p><u>Missed Dose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer EMPAVELI as soon as possible after a missed dose. Resume the regular dosing schedule following administration of the missed dose. <p>2.3 Administration</p> <p>EMPAVELI is for subcutaneous infusion using an infusion pump.</p> <p>EMPAVELI is intended for use under the guidance of a healthcare professional. After proper training in subcutaneous infusion, a patient may self-administer, or the patient’s caregiver may administer EMPAVELI, if a healthcare provider determines that it is appropriate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refer to the EMPAVELI Instructions for Use and the infusion pump manufacturer’s instructions for full preparation and administration information.

	<ul style="list-style-type: none"> • Use aseptic technique when preparing and administering EMPAVELI. • Prior to use, allow EMPAVELI to reach room temperature for approximately 30 minutes. Keep the vial in the carton until ready for use to protect from light. • Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. EMPAVELI is a clear, colorless to slightly yellowish solution. Do not use if the liquid looks cloudy, contains particles, or is dark yellow. • Use a needleless transfer device (such as a vial adapter) or a transfer needle to fill the syringe. • Rotate infusion sites (i.e., abdomen, thighs, hips, upper arms) from one infusion to the next. Do not infuse where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid infusing into tattoos, scars, or stretch marks. • If multi-infusion sets are needed, ensure the infusion sites are at least 3 inches apart. • The typical infusion time is approximately 30 minutes (if using two infusion sites) or approximately 60 minutes (if using one infusion site). • Discard any unused portion.
--	--

国名	欧州 (2021 年 12 月承認)
会社名	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
販売名	ASPAVELI
剤形・規格	Each 20 mL vial contains 1080 mg of pegcetacoplan. Each mL contains 54 mg of pegcetacoplan.
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>ASPAVELI is indicated in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who are anaemic after treatment with a C5 inhibitor for at least 3 months.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Therapy should be initiated under the supervision of a healthcare professional experienced in the management of patients with haematological disorders. Self-administration and home infusion should be considered for patients who have tolerated treatment well in experienced treatment centres. The decision of a possibility of self-administration and home infusions should be made after evaluation and recommendation from the treating physician.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Pegcetacoplan can be given by a healthcare professional, or administered by the patient or caregiver following proper instruction.</p> <p>Pegcetacoplan is administered twice weekly as a 1080 mg subcutaneous infusion with a commercially available syringe system infusion pump that can deliver doses up to 20 mL. The twice weekly dose should be administered on Day 1 and Day 4 of each treatment week.</p> <p>PNH is a chronic disease and treatment with ASPAVELI is recommended to continue for the patient's lifetime, unless the discontinuation of this medicinal product is clinically indicated (see section 4.4).</p> <p><i>Patients switching to ASPAVELI from a C5 inhibitor</i></p> <p>For the first 4 weeks, pegcetacoplan is administered as twice weekly subcutaneous doses of 1080 mg in addition to the patient's current dose of C5 inhibitor treatment to minimise the risk of haemolysis with abrupt treatment discontinuation. After 4 weeks, the patient should discontinue C5 inhibitor before continuing on monotherapy with ASPAVELI.</p> <p><i>Dose adjustment for ASPAVELI</i></p> <p>The dosing regimen may be changed to 1080 mg every third day (e.g., Day 1, Day 4, Day 7, Day 10, Day 13, and so forth) if a subject has a lactate dehydrogenase (LDH) level greater than 2 x upper limit of normal. In the event of a dose increase, LDH should be monitored twice weekly for at least 4 weeks (see section 4.4).</p> <p><i>Missed dose of ASPAVELI</i></p> <p>If a dose of pegcetacoplan is missed, it should be administered as soon as possible, then the regular</p>

	<p>schedule should be resumed.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly (>65 years old)</i></p> <p>Although there were no apparent age-related differences observed in these clinical studies, the number of patients aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger subjects. There is no evidence indicating any special precautions are required for treating an elderly population.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>Severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) had no effect on the pharmacokinetics (PK) of pegcetacoplan; therefore, pegcetacoplan dose adjustment in patients with renal impairment is not necessary. There are no data available for the use of pegcetacoplan in patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>The safety and efficacy of pegcetacoplan have not been studied in patients with hepatic impairment; however, no dose adjustment is recommended, as hepatic impairment is not expected to impact clearance of pegcetacoplan.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of ASPAVELI in children with PNH aged 0 to <18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p>This medicinal product should not be used in children <12 years of age, as non-clinical safety data are not available for this age group.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>ASPAVELI should only be administered via subcutaneous administration using a commercially available syringe system infusion pump. This medicinal product can be self-administered. When self-administration is initiated, the patient will be instructed by a qualified healthcare professional in infusion techniques, the use of a syringe system infusion pump, the keeping of a treatment record, the recognition of possible adverse reactions, and measures to be taken in case these occur.</p> <p>ASPAVELI should be infused in the abdomen, thigh, or upper arms. Infusion sites should be at least 7.5 cm apart from each other. The infusion sites should be rotated between administration. Infusion into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard should be avoided. Infusion into tattoos, scars, or stretch marks should be avoided. The typical infusion time is approximately 30 minutes (if using two sites) or approximately 60 minutes (if using one site). The infusion should be started promptly after drawing this medicinal product into the syringe. Administration should be completed within 2 hours after preparing the syringe. For instructions on the preparation and infusion of the medicinal product, see section 6.6.</p>
--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

米国の添付文書	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are insufficient data on EMPAVELI use in pregnant women to inform 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 (<i>see Clinical Considerations</i>). The use of EMPAVELI may be considered following an assessment of the risks and benefits.</p> <p>Treatment of pregnant cynomolgus monkeys with pegcetacoplan at a subcutaneous dose of 28 mg/kg/day (2.9 times human exposure based on AUC) from the gestation period through parturition resulted in a statistically significant increase in abortions or stillbirths compared to controls (<i>see Data</i>).</p>
---------	---

	<p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of major birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether pegcetacoplan is secreted in human milk or whether there is potential for absorption and harm to the infant. There are no data on the effects of pegcetacoplan on milk production. Pegcetacoplan is present in milk of lactating monkeys (<i>see Animal Data</i>). Since many medicinal products are secreted into human milk, and because of the potential for serious adverse reaction in a breastfeeding child, breastfeeding should be discontinued during treatment and for 40 days after the last dose.</p>
欧州の添付文書	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>It is recommended that women of childbearing potential use effective contraception methods to prevent pregnancy during treatment with pegcetacoplan and for at least 8 weeks after the last dose of pegcetacoplan. For women planning to become pregnant, the use of ASPAVELI may be considered following an assessment of the risks and benefits (<i>see Pregnancy</i>).</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of pegcetacoplan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (<i>see section 5.3</i>).</p> <p>ASPAVELI is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether pegcetacoplan is excreted in human milk. The potential for absorption and harm to the breastfed infant is unknown. Animal data suggest a low excretion (less than 1%, not pharmacologically significant) of pegcetacoplan in monkey milk (<i>see section 5.3</i>). It is unlikely that a breastfed infant would have clinically relevant exposure.</p> <p>It is recommended to discontinue breast-feeding during pegcetacoplan treatment.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No animal or human data on the effect of pegcetacoplan on fertility are available. In toxicity studies, there were no microscopic abnormalities in male or female reproductive organs in monkeys (<i>see section 5.3</i>).</p>

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項に記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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。妊娠カニクイザルに本剤 28mg/kg/日（ヒトの定常状態における C_{max} の 2.5 倍）を皮下投与したとき、流産及び死産が増加した。サルで胎児への移行が認められている。[9.4 参照]</p>
--

<p>9.6 授乳婦</p> <p>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。サルで乳汁移行が認められている。</p>
--

(2) 小児等に関する記載

米国の添付文書	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness have not been established.</p>
---------	--

欧州の添付文書	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of ASPAVELI in children with PNH aged 0 to <18 years have not yet been established. No data are available. This medicinal product should not be used in children <12 years of age, as non-clinical safety data are not available for this age group.
---------	---

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項に記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
--

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

IFEMP202300002
PEG20-002-2306 作成