

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B因子阻害剤
イプタコパン塩酸塩水和物カプセル

ファビハルタ[®]カプセル200mg

FABHALTA[®] capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1カプセル中イプタコパン塩酸塩水和物 225.80mg (イプタコパンとして 200mg)
一般名	和名: イプタコパン塩酸塩水和物 (JAN) 洋名: Iptacopan Hydrochloride Hydrate (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6月24日 薬価基準収載年月日: 2024年8月15日 販売開始年月日: 2024年8月15日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売: ノバルティス 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	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL: 0120-003-293 受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/

®: 登録商標

本 IF は 2024 年 8 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。

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

専用アプリ「添文ナビ[®]」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987443410067

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(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、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	8
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	8
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	8
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	8
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	8
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	8
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	9
I-6 RMP の概要	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	9
II. 名称に関する項目	4	V-3 用法及び用量	10
II-1 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	10
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(2) 洋名	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	4	V-5 臨床成績	11
II-2 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名 (命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	12
(2) 洋名 (命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	13
(3) ステム	4	(4) 検証的試験	16
II-3 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	16
II-4 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	22
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	22
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療の使用	22
III. 有効成分に関する項目	5	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	22
III-1 物理化学的性質	5	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	22
(1) 外観・性状	5	(7) その他	22
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(3) 吸湿性	5	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2 薬理作用	23
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	23
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	30
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	31
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII-1 血中濃度の推移	31
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	31
IV-1 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	34
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	34
(3) 識別コード	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	35
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	35
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	35
IV-2 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	35
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(4) クリアランス	35
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	36
(3) 熱量	7	(6) その他	36
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	7	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	36
IV-4 力価	7	(1) 解析方法	36
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	(2) パラメータ変動要因	36
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	7		
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	8		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	8		
IV-9 溶出性	8		
IV-10 容器・包装	8		

VII-4	吸収	36	(4) がん原性試験	54
VII-5	分布	37	(5) 生殖発生毒性試験	54
	(1) 血液-脳関門通過性	37	(6) 局所刺激性試験	55
	(2) 血液-胎盤関門通過性	37	(7) その他の特殊毒性	55
	(3) 乳汁への移行性	37		
	(4) 髄液への移行性	37		
	(5) その他の組織への移行性	37		
	(6) 血漿蛋白結合率	37		
VII-6	代謝	38	X. 管理的事項に関する項目	56
	(1) 代謝部位及び代謝経路	38	X-1 規制区分	56
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	38	X-2 有効期間	56
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39	X-3 包装状態での貯法	56
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	39	X-4 取扱い上の注意	56
VII-7	排泄	39	X-5 患者向け資材	56
VII-8	トランスポーターに関する情報	40	X-6 同一成分・同効薬	56
VII-9	透析等による除去率	40	X-7 国際誕生年月日	56
VII-10	特定の背景を有する患者	40	X-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	56
VII-11	その他	41	X-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	56
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		42	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
VIII-1	警告内容とその理由	42	X-11 再審査期間	56
VIII-2	禁忌内容とその理由	42	X-12 投薬期間制限に関する情報	56
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	43	X-13 各種コード	57
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	43	X-14 保険給付上の注意	57
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	43	XI. 文献	58
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	43	XI-1 引用文献	58
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	43	XI-2 その他の参考文献	58
	(2) 腎機能障害患者	44	XII. 参考資料	59
	(3) 肝機能障害患者	44	XII-1 主な外国での発売状況	59
	(4) 生殖能を有する者	44	XII-2 海外における臨床支援情報	61
	(5) 妊婦	44	XIII. 備考	64
	(6) 授乳婦	44	XIII-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	64
	(7) 小児等	44	(1) 粉碎	64
	(8) 高齢者	45	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	64
VIII-7	相互作用	45	XIII-2 その他の関連資料	64
	(1) 併用禁忌とその理由	45		
	(2) 併用注意とその理由	45		
VIII-8	副作用	46		
	(1) 重大な副作用と初期症状	46		
	(2) その他の副作用	46		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	47		
VIII-10	過量投与	47		
VIII-11	適用上の注意	47		
VIII-12	その他の注意	47		
	(1) 臨床使用に基づく情報	47		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	47		
IX. 非臨床試験に関する項目		48		
IX-1	薬理試験	48		
	(1) 薬効薬理試験	48		
	(2) 安全性薬理試験	48		
	(3) その他の薬理試験	49		
IX-2	毒性試験	50		
	(1) 単回投与毒性試験	50		
	(2) 反復投与毒性試験	50		
	(3) 遺伝毒性試験	52		
			(4) がん原性試験	54
			(5) 生殖発生毒性試験	54
			(6) 局所刺激性試験	55
			(7) その他の特殊毒性	55
			X. 管理的事項に関する項目	56
			X-1 規制区分	56
			X-2 有効期間	56
			X-3 包装状態での貯法	56
			X-4 取扱い上の注意	56
			X-5 患者向け資材	56
			X-6 同一成分・同効薬	56
			X-7 国際誕生年月日	56
			X-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	56
			X-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	56
			X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
			X-11 再審査期間	56
			X-12 投薬期間制限に関する情報	56
			X-13 各種コード	57
			X-14 保険給付上の注意	57
			XI. 文献	58
			XI-1 引用文献	58
			XI-2 その他の参考文献	58
			XII. 参考資料	59
			XII-1 主な外国での発売状況	59
			XII-2 海外における臨床支援情報	61
			XIII. 備考	64
			XIII-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	64
			(1) 粉碎	64
			(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	64
			XIII-2 その他の関連資料	64
			〈別紙〉	
			1) 補体 (C5) 阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を 対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C12302/APPLY- PNH 試験) における副作用の種類別発現状況一覧	65

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma/blood concentration-time curve	血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24時間）
AUC0-168h	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to 168h)	血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～168時間）
AUCinf	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to the last quantifiable concentration sampling time)	血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug plasma/blood concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	bile salt export pump	-
BTH	breakthrough hemolysis	ブレイクスルー溶血
C3	complement components 3	補体成分3
C5	complement components 5	補体成分5
Cb/Cp	blood to plasma concentration ratio	血液/血漿濃度比
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CM	cardiomyocyte	心筋細胞
Cmax	maximal drug plasma/blood concentration	最高血漿/血液中薬物濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	cytochromeP450	チトクロームP450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FB	complement factor B	補体B因子
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
fu	fraction unbound in plasma	血漿中非結合画分
H&E	hematoxylin and eosin	ヘマトキシリン-エオジン
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HEK	human embryonic kidney (cell)	ヒト胎児腎臓（細胞）
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC50	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	inhibition constant	阻害定数
kinact	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LPS	lipopolysaccharide	リポ多糖
MAC	membrane attack complex (C5b-9)	膜侵襲複合体（C5b-9）
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
MAVE	major adverse vascular event	主要血管イベント
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水

PD	pharmacodynamics	薬力学
PE	phycoerythrin	フィコエリスリン
PG	proteoglycan	プロテオグリカン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia式を用いて心拍数で補正したQT間隔
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SAF	safety set	安全性解析対象集団
T1/2	elimination half life	消失半減期
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	thyroxine	サイロキシン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma/blood concentration following drug administration	最高血漿/血液中薬物濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UCREA	urinary creatinine	尿クレアチニン
UGT	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit normal	基準値上限
UTP	urinary total protein	尿中総タンパク質
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

イプタコパン塩酸塩（販売名：ファビハルタ®カプセル）は、スイス・Novartis 社で創薬された補体 B 因子阻害剤である。イプタコパンは補体 B 因子の活性部位に結合してその活性を阻害することで、C3 転換酵素の C3 から C3b への分解を阻害して補体第二経路の活性化を阻害する。これにより、C3 の増幅回路の活性化、C3 フラグメントによる細胞のオプソニン化、並びに C5 転換酵素及び膜侵襲複合体（MAC）の形成が阻害される。イプタコパンは、PNH 型赤血球に対して MAC 形成阻害及びオプソニン化阻害により血管内溶血及び血管外溶血の両方を抑制する。

本剤の開発では、補体（C5）阻害剤投与下で活動性溶血を有する PNH 患者を対象に本剤を追加投与した外国第Ⅱ相試験（X2201 試験）、及び補体阻害剤未治療で活動性溶血を有する PNH 患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（X2204 試験）が開始された。X2201 試験及び X2204 試験の中間解析の結果、補体（C5）阻害剤による治療歴の有無によらず、本剤 200mg 1 日 2 回投与による血管内溶血及び血管外溶血の抑制が示され、安全性及び忍容性が確認された。これらの結果を踏まえ、補体（C5）阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性を評価する実薬対照の検証試験である国際共同第Ⅲ相試験（C12302/APPLY-PNH 試験）、補体阻害剤未治療で溶血及び貧血を有する PNH 患者を対象とする単群試験である国際共同第Ⅲ相試験（C12301/APPOINT-PNH 試験）が行われた。C12302/APPLY-PNH 試験及び C12301/APPOINT-PNH 試験の主要評価期終了時解析の結果、C12302/APPLY-PNH 試験でイプタコパン 200mg 1 日 2 回単独投与の有効性及び安全性が確認され、これと一貫性のある結果が C12301/APPOINT-PNH 試験で示された。これらのことから、米国では 2023 年 12 月、欧州では 2024 年 5 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を適応症として承認を取得した。なお、本剤は欧米では 2020 年に PNH に対する希少疾病用医薬品として指定され、米国では 2020 年に Breakthrough Therapy にも指定されている。

C12302/APPLY-PNH 試験には日本からも参加し、主要評価期終了時解析の結果、全体集団と日本人集団の有効性、安全性及び薬物動態に大きな違いはなかったことから、日本では 2024 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を適応症として承認された。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」であり、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。用法及び用量は「通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、既存の補体阻害剤と異なる作用機序を有する経口投与可能な低分子の補体 B 因子阻害剤である。本剤は、補体 B 因子の活性部位に結合してその活性を阻害することで補体第二経路の活性化を阻害し、C3 増幅回路の活性化、オプソニン化、並びに C5 転換酵素及び MAC 形成を阻害する。
（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. 本剤は、PNH 型赤血球に対して MAC 形成阻害及びオプソニン化阻害により血管内溶血及び血管外溶血の両方を抑制する。
（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. 本剤は補体第二経路関連疾患モデルに対し、疾患の進行又は発症を抑制した（*in vivo*）。
（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

4. 補体（C5）阻害剤投与下で貧血を有するPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C12302/APPLY-PNH試験）で、以下の2つの主要評価項目は、いずれも本剤群の補体（C5）阻害剤群に対する優越性が検証された。（2022年9月26日データカットオフ）
- ・無輸血でDay126～168にHb値のベースラインから2g/dL以上の増加と定義する奏効の有無：
推定群間差〔95%信頼区間〕は80.2%〔71.2, 87.6〕であった（未調整の両側p値<0.0001、Firth補正を用いたロジスティック回帰モデル）。
 - ・無輸血でDay126～168にHb値12g/dL以上と定義する奏効の有無：
推定群間差〔95%信頼区間〕は67.0%〔56.4, 76.9〕であった（未調整の両側p値<0.0001、Firth補正を用いたロジスティック回帰モデル）。
（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）
5. 重大な副作用として、髄膜炎菌感染症、重篤な感染症が注意喚起されている。
（「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-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	参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：ファビハルタを服用される発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんへ、ファビハルタ患者安全性カード（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和6年8月14日付 保医発0814第7号） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2024年8月時点）

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>21.1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2. 日本人での投与経験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。</p> <p>21.3. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p>

（理由）

- ・RMPに関しては「I-6. RMPの概要」の項参照
- ・使用成績調査（全例調査）に関しては「V-5.（6）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」の項参照。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用情報についての説明を受け、承認条件に基づく全例調査が実施されている薬剤であることを確認した医師が在籍している施設及び当該施設から交付された処方箋を受け取った薬局に本剤の納品を行う（「V-5.（6）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」の項参照）

I-6. RMP の概要

RMP の概要 (2024 年 8 月)

1.1. 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】
<ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎菌感染症 感染症（肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外） 本剤投与中止後の重篤な溶血 	該当なし
1.2. 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

2. 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（CLNP023C11401 調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 患者向け資材（ファビハルタを服用される発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんへ、ファビハルタ患者安全性カード）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

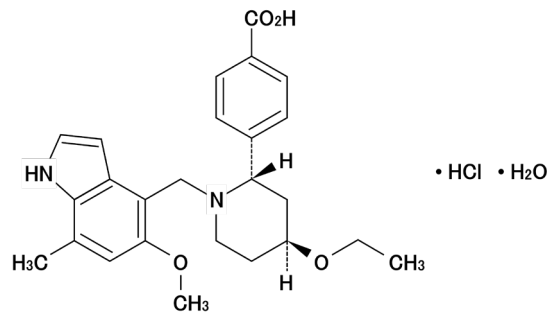
II-1. 販売名

- (1) 和名 ファビハルタ®カプセル 200mg
- (2) 洋名 FABHALTA® capsules 200mg
- (3) 名称の由来 補体 B 因子阻害剤 (fab : factor B inhibitor) と補体第二経路 (alta : alternative complement pathway) の強い関係を表している

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) イプタコパン塩酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Iptacopan Hydrochloride Hydrate (JAN)
iptacopan (r-INN)
- (3) ステム 補体受容体拮抗薬/補体阻害剤 : -copan

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₅H₃₀N₂O₄ • HCl • H₂O
分子量 : 476.99

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-{(2*S*,4*S*)-4-Ethoxy-1-[(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl}benzoic acid monohydrochloride monohydrate (JAN)

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

記号番号 (開発コード) : LNP023

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～薄い帯紫赤白色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25±0.2℃)

溶媒	溶解度 (g/100mL)
水	0.9
pH 1.0 0.1N 塩酸	<0.1
pH 2.0 0.01N 塩酸	0.4
pH 2.0 リン酸	0.8
pH 4.5 酢酸緩衝液	2.8
pH 6.8 リン酸緩衝液	2.9
アセトニトリル/水混液 (2/8 v/v)	5.0
アセトニトリル/水混液 (1/1 v/v)	>10
メタノール	>10
1-メチル-2-ピロリドン	>10
ジメチルスルホキシド	>10

各種溶媒に対する溶解度 (37±0.5℃)

溶媒	溶解度 (g/100mL)
水	1.1
pH 1.0 0.1N 塩酸	0.1
pH 2.0 0.01N 塩酸	0.4
pH 1.2 模擬胃液	0.1
pH 4.5 酢酸緩衝液	2.1
pH 6.8 リン酸緩衝液	1.9
pH 6.5 FaSSIF (絶食時模擬腸液)	1.2
pH 5.8 FeSSIF (摂食時模擬腸液)	1.3

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性がある。0～95%RH の範囲で約 1.16%の総質量の増加を示した。

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

融点：認められなかった (198℃付近で分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.9 及び 3.7 (両性イオン)

(6) 分配係数

n-オクタノール/0.1N 塩酸 : 0.91 (37℃)

(7) その他の主な示性値

特になし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態 又は照射量	保存期間 又は照射量	結果
長期保存 試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	36 ヶ月 (継続中)	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	6 ヶ月	規格内であった
苛酷試験	50°C/<30% RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	1 ヶ月	規格内であった
		無包装	1 ヶ月	規格内であった
	50°C/75% RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	1 ヶ月	規格内であった
		無包装	1 ヶ月	規格内であった
	60°C/<30% RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	1 ヶ月	規格内であった
		無包装	1 ヶ月	規格内であった
	60°C/75% RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	1 ヶ月	規格内であった
		無包装	1 ヶ月	規格内であった
光安定性 試験	－	無包装	120 万 lux・h, ≥200W h/m ²	規格内であった
	－	無包装	240 万 lux・h, ≥400W h/m ²	規格内であった

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法等
定量法：液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ファビハルタカプセル 200mg	
性状	外観	微黄色不透明の硬カプセル	
	内容物	白色～薄い帯紫赤白色の粉末	
外形			
大きさ (約)		長径：21.7mm 短径：7.6mm 質量：0.32g	

(3) 識別コード

表示部位：カプセル、PTP シート
表示内容：NVR LNP200

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ファビハルタカプセル 200mg
有効成分	1 カプセル中 イブタコパン塩酸塩水和物 225.80mg (イブタコパンとして 200mg)
添加剤	カプセル本体にゼラチン、三二酸化鉄、酸化チタン含有

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. カ価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び分解生成物である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ファビハルタ®カプセル 200mg の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装 ^{a)}	24 ヶ月 (継続中)	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装 ^{a)}	6 ヶ月	規格内であった
光安定性試験	-	無包装	120 万 lux・h, ≥200W・h/m ²	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

a) ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-9. 溶出性	試験法：回転バスケット法 試験液：0.01mol/L 塩酸試液 500mL 回転数：100 回転/分 測定法：紫外可視吸光度測定法
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	14 カプセル [14 カプセル (PTP) ×1]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔
IV-11. 別途提供される資材類	該当しない
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 発作性夜間ヘモグロビン尿症

(解説)

本剤は、補体（C5）阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C12302/APPLY-PNH 試験）の成績より、本剤が PNH 患者の補体介在性の溶血を良好にコントロールすることが示され、忍容性及び安全性は良好であったことから、効能又は効果を「発作性夜間ヘモグロビン尿症」と設定した（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

V-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。[17.1.1 参照]
- 5.2 本剤は、補体 B 因子に結合して第二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、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までにそれらの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、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1 参照]

(解説)

- 5.1 補体（C5）阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした C12302/APPLY-PNH 試験の成績より、本剤の有効性及び安全性が評価されたことから設定した。
- 5.2 補体阻害剤は、その作用機序から莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症のリスクがある。本剤の臨床試験は各試験の治験実施計画書に基づき髄膜炎菌、肺炎球菌、及びインフルエンザ菌のワクチン接種下で実施していた（治験薬初回投与の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種することとした。肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンも、実施国又は地域で使用可能であれば接種することとした）。そのため、莢膜形成細菌による感染症は本剤投与ではまれであったが、ワクチン接種が感染症の発現率、臨床経過に影響を与えた可能性がある。それを踏まえ、莢膜形成細菌による重篤な感染症リスクを軽減するために、ワクチン接種による予防を行うことを注意喚起するため、設定した。

V-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、成人にはイプタコパンとして1回 200mg を1日2回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

PNH 患者を対象に本剤の有効性と安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験) での本剤の用法及び用量は、PNH 患者を対象とした外国第Ⅱ相試験 (X2201 試験、X2204 試験) の中間解析の結果及び母集団薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 解析の結果に基づき、200mg 1日2回に設定した。

C12302/APPLY-PNH 試験で本剤 200mg 1日2回単独投与の臨床的及び統計学的に意味のある有効性が認められたこと、忍容性は良好で安全性に大きな問題が認められなかったこと、第Ⅱ相試験の有効性及び安全性成績、並びに C3 フラグメント陽性の PNH 型赤血球の推移の結果から本剤による血管外溶血抑制が裏付けられたことを踏まえて設定した。さらに、補体第二経路活性のバイオマーカーの母集団 PK/PD 解析結果から至適用法及び用量が 200mg 1日2回であったこと、投与忘れの影響の検討結果、母集団 PK 解析や A2105 試験の結果から本剤の臨床的意義のあるような PK の変化に影響を及ぼす患者背景因子がなかったこと、PNH 患者データでの LDH 値及び Hb 値の曝露反応解析で補体 (C5) 阻害剤の治療歴の有無を問わず 200mg 1日2回のときに最大効果が得られると推測されたことから、本剤 200mg 1日2回が血管内溶血及び血管外溶血の両方を持続的に抑制するために適切であることが支持された。

V-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) 阻害剤の中止に伴う溶血のリスクを低減するため、前治療薬との投与間隔を考慮すること。 [17.1.1 参照]

・エクリズマブ (遺伝子組換え) から切り替える場合、エクリズマブ (遺伝子組換え) の最終投与 1 週間後を目安に本剤の投与を開始すること。

・ラブリズマブ (遺伝子組換え) から切り替える場合、ラブリズマブ (遺伝子組換え) の最終投与 6 週間後を目安に本剤の投与を開始すること。

(解説)

他の補体阻害剤と同様に、本剤を投与中止した場合に PNH 型赤血球に対する補体阻害効果が消失することにより溶血が生じるリスクがあることを踏まえ、以下の理由により注意を設定した。

7.1 本剤への切替え時に、前治療薬と本剤への曝露をある程度重複させることで、前治療の中止に伴う溶血のリスクを低減するよう注意喚起するため。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内第I相	X1102	健康成人男性被験者 30 例 (本剤群 24 例、プラセボ群 6 例) ・ コホート 1：10 例 ・ コホート 2：10 例 ・ コホート 3：10 例	単施設 ランダム化 盲検 プラセボ対照 用量漸増	安全性 PK PD	・ コホート 1 本剤 25mg 又はプラセボを単回経口投与 (1 日目) ・ コホート 2 本剤 100mg 又はプラセボを単回経口投与 (1 日目) ・ コホート 3 本剤 400mg 又はプラセボを単回経口投与 (1 日目)	◎
外国第I相	X2101	健康成人被験者：100 例 ・ パート 1： 健康成人被験者 56 例 (本剤群 42 例、プラセボ群 14 例)	単施設 ランダム化 単回/反復投与：盲検 プラセボ対照 用量漸増 食事の影響： 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー	安全性 最大耐量 PK 食事の影響 PD	本剤 5、10、25、50、100、200、400mg 又はプラセボを単回経口投与 (1 日目)	◎
		・ パート 2： 健康成人被験者 32 例 (本剤群 24 例、プラセボ群 8 例)			本剤 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 2 回で 14 日間反復経口投与 (14 日目は朝のみ 1 回投与)	
		・ パート 3： 健康成人被験者 12 例 (食後/空腹時群 6 例、空腹時/食後群 6 例)			本剤 100mg を空腹時又は食後 (高脂肪食摂取後) に単回経口投与 (1 日目、7 日目)	
	A2101	健康成人男性被験者 6 例	単施設 非盲検	PK 安全性	[¹⁴ C] イブタコパン 100mg を単回経口投与 (1 日目)	○
	A2104	健康成人被験者 56 例 ・ コホート 1：18 例 ・ コホート 2：21 例 ・ コホート 3：17 例	単施設 非盲検 2 期 固定投与順	薬物相互作用 (本剤の PK に及ぼすクロピドグレル、シクロスポリンの影響、ジゴキシン及びロスバスタチンの PK に及ぼす本剤の影響) 安全性	・ コホート 1 単独投与期：本剤 100mg を単回経口投与 (1 日目) 併用投与期：本剤 100mg を単回経口投与 (7 日目) + クロピドグレルを反復経口投与 (6 日目 300mg、7~10 日目 75mg) ・ コホート 2 単独投与期：本剤 100mg を単回経口投与 (1 日目) 併用投与期：本剤 100mg を単回経口投与 (6 日目) + シクロスポリンを反復投与 (6~9 日目 175mg 1 日 2 回) ・ コホート 3 単独投与期：ジゴキシン/ロスバスタチン 0.25mg/10mg をカクテルで経口投与 (1 日目) 併用投与期：ジゴキシン/ロスバスタチン 0.25mg/10mg をカクテルで経口投与 (17 日目) + 本剤 200mg を 1 日 2 回で反復経口投与 (12~26 日目)	○
	A2105	肝機能障害患者 22 例 正常肝機能被験者 16 例	単施設 非盲検 並行群間比較	PK (肝機能障害の影響) 安全性	本剤 200mg を単回経口投与 (1 日目)	◎

外国 第Ⅰ相	A2107	健康成人被験者 32 例 ・ コホート 1 : 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) ・ コホート 2 : 12 例 (本剤群 9 例、プラセボ群 3 例) ・ コホート 3 : 12 例 (本剤群 9 例、プラセボ群 3 例)	単施設 ランダム化 盲検 プラセボ対照 用量漸増	QT リスク延長 の評価 安全性 PK	・ コホート 1 本剤 400mg 又はプラセボを単 回経口投与 (1 日目) ・ コホート 2 本剤 800mg 又はプラセボを単 回経口投与 (1 日目) ・ コホート 3 本剤 1200mg 又はプラセボを 単回経口投与 (1 日目)	◎
外国 第Ⅱ相	X2201	補体 (C5) 阻害剤投与下で 活動性溶血を有する PNH 患 者 16 例 ・ コホート 1 : 10 例 ・ コホート 2 : 6 例	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性 PK	・ コホート 1 本剤 200mg を 1 日 2 回で経口 投与+エクリズマブを静脈内投 与 ・ コホート 2 本剤 50mg を 1 日 2 回で経口 投与 (15 日目から 200mg 1 日 2 回へ増量可) +エクリズマブ を静脈内投与	○
	X2204	補体阻害剤未治療で活動性溶 血及び貧血を有する PNH 患 者 13 例 ・ 本剤 25/100mg 群 : 7 例 ・ 本剤 50/200mg 群 : 6 例	多施設共同 ランダム化 非盲検 非対照	有効性 安全性 PK	・ 本剤 25/100mg 群 本剤 25mg を 1 日 2 回で、30 日目から 100mg を 1 日 2 回で 経口投与 (17 日目から 100mg 1 日 2 回へ増量可) ・ 本剤 50/200mg 群 本剤 50mg を 1 日 2 回で、30 日目から 200mg を 1 日 2 回で 経口投与 (17 日目から 200mg 1 日 2 回へ増量可)	○
国際 共同 第Ⅲ相	C12302	補体 (C5) 阻害剤投与下で 貧血を有する PNH 患者 97 例 (日本人 9 例) ・ 本剤群 : 62 例 (日本人 6 例) ・ 補体 (C5) 阻害剤群 : 35 例 (日本人 3 例)	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	・ 本剤群 主要評価期～継続投与期 : 本剤 200mg を 1 日 2 回で経口投与 ・ 補体 (C5) 阻害剤群 主要評価期 : エクリズマブ又は ラブリズマブを静脈内投与 継続投与期 : 本剤 200mg を 1 日 2 回で経口投与	◎
	C12301	補体阻害剤未治療で溶血及び 貧血を有する PNH 患者 40 例 (日本人の治験薬投与開始 症例はなし)	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性	本剤 200mg を 1 日 2 回で経口 投与	◎

◎ : 評価資料、○ : 参考資料

(2) 臨床薬理試験
QT/QTc 評価試験

外国第Ⅰ相試験 (A2107 試験) ¹⁾

外国人健康成人被験者 24 例に本剤 400mg、800mg 及び 1200mg を単回経口投与した結果、QTcF 間隔への影響は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

① 外国第Ⅱ相試験 (X2201 試験)²⁾

目的：補体 (C5) 阻害剤を投与中の PNH 患者を対象に、本剤を追加投与したときの最長 3.5 年の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
実施国	フランス、ドイツ、イタリア
対象	補体 (C5) 阻害剤 (エクリズマブ) 投与下で活動性溶血を有する PNH 患者 16 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ フローサイトメトリーで、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) を欠損する赤血球又は顆粒球 (PNH 型血球) のクローンサイズが 10%以上であることにより PNH と確定診断された、18 歳以上 80 歳以下の男女 ・ 本剤の投与開始前 3 ヶ月間以上にわたり一定のレジメンで補体 (C5) 阻害剤の投与を受けている患者 ・ LDH 値が基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以上の患者 (コホート 1)、又は LDH 値が ULN の 1.25 倍以上かつ血中 Hb 値が 10.5g/dL 未満の患者 (コホート 2) ・ 髄膜炎菌、肺炎球菌、及びインフルエンザ菌に対するワクチンを、本剤の投与開始の 4 週間以上に前に接種している患者 (髄膜炎菌・血清型 A、C、Y、W-135、肺炎球菌、インフルエンザ菌は必須、髄膜炎菌・血清型 B は各国又は地域で使用可であれば接種)。ワクチン接種から 4 週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、抗生物質の予防投与を開始すること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄不全を示す臨床検査所見 (網状赤血球数 $60 \times 10^9/L$ 未満、血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満、又は好中球数 $1 \times 10^9/L$ 未満) を認める患者 ・ 遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる患者 ・ 造血幹細胞移植の既往がある患者 ・ 反復する髄膜炎、ワクチン接種後の髄膜炎菌感染症、又は反復する重度の細菌感染症の既往歴がある患者 ・ 治験薬投与開始前 2 週間以内に活動性感染症に罹患していた又は罹患が疑われた患者 ・ 免疫抑制剤を本剤投与開始前 8 週間以内に使用した患者 (ただし、用法及び用量が本剤投与開始前 3 ヶ月間一定であれば組入れ可) ・ 全身性副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 10mg/日以上) を本剤投与開始前 4 週間以内に使用した患者
試験方法	<p>本試験は、用量別の 2 つのコホート (コホート 1、コホート 2) で構成され、両コホートともスクリーニング期、主要評価期 (13 週間)、継続投与期 (約 2~3 年間)、漸減期、追跡調査期の 5 期で構成された。</p> <p>スクリーニング期： 前治療として投与されていた補体 (C5) 阻害剤の静脈内投与を同一の用法及び用量で継続し、本剤の投与開始前 3 ヶ月間以上にわたり一定の用法及び用量で投与されていることとした。また、登録基準に従いワクチン接種を完了し、すべての適格性が確認された患者は主要評価期へ移行した。</p> <p>主要評価期： Day 1 に本剤の経口投与を開始した。本剤の用法及び用量は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コホート 1：本剤 200mg を 1 日 2 回で経口投与した ・ コホート 2：本剤 50mg を 1 日 2 回で経口投与を開始し、15 日目から又はそれ以降 (継続投与期終了まで) に LDH 値が基準範囲外又はベースラインから 60%以上の減少が認められない場合は 200mg 1 日 2 回へ増量可とした。 <p>継続投与期： 主要評価期に本剤投与のベネフィット (溶血マーカーの改善と定義) が得られた患者は継続投与期へ移行し、主要評価期と同じ用法及び用量で本剤の投与を継続した。本剤の投与開始 2 年後以降は、いつでも継続投与期を完了でき、継続試験 (C12001B 試験) へ移行できることとした。</p> <p>漸減期： 継続試験に移行せず、本試験で本剤の投与を終了する患者は漸減期へ移行し、両コホートとも、本剤 25mg を 1 日 1 回で 7 日間投与した後、本剤 10mg を 1 日 1 回で 7 日間投与した。</p> <p>追跡調査期： 本剤の最終投与から 2 週後に最終来院で安全性及び有効性を、最終投与から 30 日後に電話で安全性を評価した。</p> <p>補体 (C5) 阻害剤 (静脈内投与) の用法及び用量は、本剤の投与開始の 3 ヶ月前から 6 ヶ月後まで変更不可とした。本剤の投与開始から 6 ヶ月後以降は、活動性溶血がみられず安定した患者では補体 (C5) 阻害剤の減量又は中止を可とした。</p>
主要評価項目	Week 13 の LDH 値

結 果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> 16例がコホート1（10例）又はコホート2（6例）に組み入れられた。治験薬を投与された16例全例が安全性解析対象集団（SAF）及びPD解析対象集団に含まれた。 有効性の解析対象集団はPD解析対象集団とした。 <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 反復測定混合効果モデル（MMRM）で推定したWeek 13のLDH値の最小二乗平均値〔95%信頼区間〕は、コホート1（本剤200mg 1日2回+補体（C5）阻害剤を6ヵ月以上投与後、本剤200mg 1日2回単独投与）で189U/L〔-15.8, 394.7〕、コホート2（本剤50mg又は200mg 1日2回+補体（C5）阻害剤を6ヵ月以上投与後、本剤200mg 1日2回単独投与）で391U/L〔106.4, 674.8〕であった。 Week 13のLDH値のベースラインからの変化量の平均値〔90%信頼区間〕は、全体で-251.43U/L〔-361.88, -140.98〕であった。
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象はSAF16例全例（100.0%）に発現し、副作用は6例（37.5%）に発現した。3例以上に発現した有害事象は、発熱及び頭痛各5例（31.3%）、無力症及び高トリグリセリド血症各4例（25.0%）、貧血、排尿困難、不眠症、鼻漏及び血小板減少症各3例（18.8%）であった。2例以上に発現した副作用は、無力症、排尿困難及びそう痒症各2例であった。 重篤な有害事象は6例（37.5%）に発現した。内訳は、舌扁平上皮癌及び口腔内扁平上皮癌、基底細胞癌及び穿通性大動脈潰瘍、リンパ増殖性障害、頭蓋内出血、尿路感染、膀胱ポリープ及び膀胱移行上皮癌が各1例であった。このうち、リンパ増殖性障害は副作用と判断された。 投与中止に至った有害事象は2例（12.5%）に発現した。内訳は、リンパ増殖性障害及び口腔内扁平上皮癌各1例であった。 死亡に至った有害事象は3例に発現した。内訳は、敗血症性ショック及びリンパ増殖性障害、全身健康状態悪化、口腔内扁平上皮癌が各1例であった。このうち、リンパ増殖性障害は副作用と判断された。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。」である。

② 外国第Ⅱ相試験（X2204試験）²⁾

目的：補体阻害剤（補体（C5）阻害剤等）未治療のPNH患者を対象に、本剤を約2年間投与したときの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照
実施国	韓国、シンガポール、マレーシア、台湾
対象	補体阻害剤（補体（C5）阻害剤等）未治療で活動性溶血を有するPNH患者13例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> フローサイトメトリーで、GPIを欠損する赤血球又は顆粒球（PNH型血球）のクローンサイズが10%以上であることによりPNHと確定診断された18歳以上の男女 本剤の投与開始前3ヵ月以内に補体阻害剤による治療歴がない患者 LDH値がULNの1.5倍以上の患者 Hb値が10.5g/dL未満の患者 髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを、本剤の投与開始の4週間以上前に接種している患者。ワクチン接種から4週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、抗生物質の予防投与を開始することとした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与開始前3ヵ月以内に補体阻害剤（補体（C5）阻害剤等）による治療歴がある患者 骨髄不全を示す臨床検査所見（網状赤血球数 $60 \times 10^9/L$ 未満、血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満又は好中球数 $1 \times 10^9/L$ 未満）を認める患者 遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる患者 造血幹細胞移植の既往がある患者 反復する髄膜炎、ワクチン接種後の髄膜炎菌感染症、又は反復する重度の細菌感染症の既往歴がある患者 治験薬投与開始前2週間以内に活動性感染症に罹患していた又は罹患が疑われた患者 免疫抑制剤を本剤投与開始前8週間以内に使用した患者（ただし、用法及び用量が本剤投与開始前3ヵ月間一定であれば組入れ可） 全身性副腎皮質ステロイドを使用している患者（ただし、用量がランダム化前4週間以上一定であれば組入れ可）

試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期、主要評価期（低用量期：4週間、高用量期：8週間）、継続投与期（96週間）、漸減期、追跡調査期の5期で構成された。</p> <p>スクリーニング期： 登録基準に従いワクチン接種を完了し、すべての適格性が確認された患者は主要評価期へ移行した。Day 1に本剤 25/100mg 群又は本剤 50/200mg 群に1：1の比でランダム化し、本剤の経口投与を開始した。</p> <p>主要評価期： 本剤の用法及び用量は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤 25/100mg 群：低用量期に本剤 25mg、高用量期（Day 30～）に本剤 100mg を1日2回で経口投与した。ただし、Day 15までにLDH値がベースラインから40%以上減少しなかった場合はDay 17から100mg 1日2回に早期増量することとした。早期増量患者でDay 29までのLDH値もベースラインから40%以上減少しなかった場合は高用量期に200mg を1日2回で投与することとした。 本剤 50/200mg 群：低用量期に本剤 50mg、高用量期（Day 30～）に本剤 200mg を1日2回で経口投与した。ただし、Day 15までにLDH値がベースラインから40%以上減少しなかった場合はDay 17から200mg 1日2回に早期増量することとした。200mg 1日2回以上への増量は不可とした。 <p>継続投与期： 主要評価期に本剤投与のベネフィット（溶血マーカーの改善と定義）が得られた患者は継続投与期へ移行し、高用量期と同じ用法及び用量で本剤を投与した。継続投与期の完了後、継続試験（C12001B試験）への移行を可とした。</p> <p>漸減期： 主要評価期に本剤投与のベネフィットが得られなかった患者及び継続試験に移行しない患者は漸減期へ移行し、本剤 25mg を1日1回で7日間投与した後、本剤 10mg を1日1回で7日間投与した。</p> <p>追跡調査期： 本剤の最終投与から7日後に試験終了時来院で安全性及び有効性を、最終投与から30日後に電話で安全性を評価した。</p>
主要評価項目	Week 12までの奏効（LDH値のベースラインから60%以上の減少又はULN未満への減少）の有無、ベースラインからの変化率/変化量
結	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 13例が本剤 25/100mg 群（7例）又は本剤 50/200mg 群（6例）にランダム化された。治験薬を投与された13例全例が最大の解析対象集団（FAS）、PK解析対象集団、及びPD解析対象集団に含まれた。 有効性の解析対象集団はPD解析対象集団とした。 <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目の解析の対象となった12例（本剤 25/100mg 群7例、本剤 50/200mg 群5例）全例でWeek 12までに奏効が認められた。奏効患者の内訳は、LDH値のベースラインから60%以上の減少が12例、ULN未満への減少が9例（本剤 25/100mg 群5例、本剤 50/200mg 群4例）であった。 Week 12のLDH値のベースラインからの変化率の平均値[90%信頼区間]は、本剤 25/100mg 群で-86.17% [-93.49, -78.85]、本剤 50/200mg 群で-85.92% [-96.52, -75.31]であった。
果	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は、FAS13例中9例（69.2%）に発現し、副作用は5例（38.5%）に発現した。本剤 25/100mg 群（FAS7例）及び本剤 50/200mg 群（FAS6例）では、有害事象がそれぞれ4例（57.1%）及び5例（83.3%）に、副作用がそれぞれ2例及び3例に発現した。2例以上に発現した有害事象は、全体で頭痛4例（30.8%）、発熱3例（23.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、上気道感染、腹部不快感、腹痛、咳嗽及び口腔咽頭痛各2例（15.4%）であり、本剤 25/100mg 群で発熱、上気道感染、腹部不快感、腹痛、咳嗽及び口腔咽頭痛各2例（28.6%）、本剤 50/200mg 群で頭痛3例（50.0%）であった。2例以上に発現した副作用は、頭痛2例（本剤 50/200mg 群2例）、血中アルカリホスファターゼ増加2例（本剤 25/100mg 群及び本剤 50/200mg 群各1例）であった。 重篤な有害事象は報告されなかった。 投与中止に至った有害事象は1例（7.7%）に発現した。その内訳は、本剤 50/200mg 群に発現した頭痛1例で副作用と判断された。この症例はDay 2（低用量期）に頭痛を認め、本剤の投与を中止した。 死亡に至った有害事象は報告されなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」であり、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。用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして1回 200mg を1日2回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験)³⁾

目的：補体 (C5) 阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に、本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性を評価し、本剤の補体 (C5) 阻害剤に対する優越性を検証する。また、本剤の安全性及び忍容性を補体 (C5) 阻害剤と比較する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較
実施国	日本、ブラジル、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、オランダ、スペイン、台湾、イギリス、米国
対象	補体 (C5) 阻害剤 (エクリズマブ又はラブリズマブ) 投与下で貧血 (Hb 値 10g/dL 未満) を有する PNH 患者 97 例 (日本人患者 9 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 高感度フローサイトメトリーで赤血球及び白血球 (顆粒球又は単球) の PNH クローンサイズが 10%以上であることにより PNH と確定診断された 18 歳以上の男女 ランダム化前 6 ヶ月間以上にわたり、一定のレジメン (用量及び投与間隔) で補体 (C5) 阻害剤 (エクリズマブ又はラブリズマブ) の投与を受けている患者 平均 Hb 値が 10g/dL 未満の患者：スクリーニング前 4 ヶ月間の 2 回以上の測定記録 (既往歴データ) により確認かつスクリーニング中及びランダム化前の中央検査機関の評価により確認 髄膜炎菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している患者。過去に接種を受けていない場合又はブースター接種が必要な場合には、治験薬初回投与の 2 週間以上前にワクチンを接種することとした。ワクチン接種から 2 週間以内に治験薬の投与を開始する必要がある場合は、抗生物質の予防投与を開始することとした。 肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している患者 (各国又は地域で使用可能な場合)。過去に接種を受けていない場合には、治験薬初回投与の 2 週間以上前にワクチンを接種することとした。ワクチン接種から 2 週間以内に本剤の投与を開始する必要がある場合は、抗生物質の予防投与を開始することとした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> エクリズマブの投与間隔が 11 日以下の患者、又はラブリズマブの投与間隔が 8 週未満の患者 骨髄不全を示す臨床検査所見 (網状赤血球数 $100 \times 10^9/L$ 未満、血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満又は好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満) を認める患者 遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる患者 造血幹細胞移植の既往がある患者 髄膜炎菌や肺炎球菌等の莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある患者 治験薬投与開始前 14 日以内に活動性かつ全身性の細菌、ウイルス (COVID-19 を含む) 又は真菌感染症に罹患していた患者 免疫抑制剤又は血液学的状態に対して使用する全身性副腎皮質ステロイド (1mg/kg 未満) の用法及び用量が、スクリーニング前のそれぞれ 8 週間、4 週間に一定でない患者
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期 (最長 8 週間、組入れに必要なワクチン接種のための期間延長は可)、主要評価期 (24 週間)、継続投与期 (24 週間) の 3 期で構成された。</p> <p>スクリーニング期：</p> <p>前治療として投与されていた補体 (C5) 阻害剤の静脈内投与を同一の用法及び用量で継続した。また、登録基準に従いワクチン接種を完了することとした。すべての適格性が確認された患者を本剤群又は補体 (C5) 阻害剤群に 8 : 5 でランダム化した。ランダム化では前治療の補体 (C5) 阻害剤の種類及びランダム化前 6 ヶ月間の輸血の有無を層別因子とした。</p> <p>主要評価期：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤群は、補体 (C5) 阻害剤の静脈内投与から本剤 200mg 1日2回の経口投与に切り替えた。本剤の投与開始日 (Day 1) は、前治療がエクリズマブ (2 週間隔投与) の患者はその最終投与の 7~8 日後、前治療がラブリズマブ (8 週間隔投与) の患者はその最終投与の 41~43 日後とした。 補体 (C5) 阻害剤群は、ランダム化後の補体 (C5) 阻害剤の初回投与日を Day 1 とし、ランダム化前と同じ一定の用法及び用量で投与を継続した。 <p>継続投与期：</p> <p>主要評価期終了後、継続投与期への移行に同意した両群の患者には、主要評価期の本剤群と同じ用</p>

試験方法	法及び用量（200mg 1日2回）で本剤を経口投与した。継続投与期の完了後、継続試験（C12001B試験）への移行を可とした。									
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無輸血^{a)}で Day 126～168^{b)}に Hb 値のベースラインから 2g/dL 以上の増加^{b)}と定義する奏効の有無 ・ 無輸血^{a)}で Day 126～168^{b)}に Hb 値 12g/dL 以上^{b)}と定義する奏効の有無 <p>a) Day 14～168 に輸血を受けておらず、かつ治験実施計画書に規定した以下の輸血基準に該当しない場合と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血基準 <ul style="list-style-type: none"> 以下のいずれかに該当する場合に、赤血球輸血を実施することとした： <ul style="list-style-type: none"> ➢ Hb 値が 9g/dL 以下で、かつ輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められる ➢ 臨床徴候又は症状の有無を問わず、Hb 値が 7g/dL 以下である <p>b) Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上</p>									
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血回避（無輸血^{a)}）、Hb 値のベースラインからの変化量（Day 126～168 の来院時の平均）、網状赤血球数のベースラインからの変化量（Day 126～168 の来院時の平均）、LDH 値の対ベースライン比^{b)}（Day 126～168 の来院時の平均）、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（Day 126～168 の来院時の平均）、臨床的 BTH^{c)}の発現（Day 1～168）、MAVE^{d)}（血栓症を含む）の発現（Day 1～168） <p>a) Day 14～168 に輸血を受けておらず、かつ治験実施計画書に規定した以下の輸血基準に該当しない場合と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血基準 <ul style="list-style-type: none"> 以下のいずれかに該当する場合に、赤血球輸血を実施することとした： <ul style="list-style-type: none"> ➢ Hb 値が 9g/dL 以下で、かつ輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められる ➢ 臨床徴候又は症状の有無を問わず、Hb 値が 7g/dL 以下である <p>b) 対数変換値</p> <p>c) 以下の 2 つの臨床基準（Hb 値、徴候又は症状）のいずれかを満たし、かつ血管内容血の臨床検査基準（LDH 値）を満たす場合と定義した。</p> <p><臨床的 BTH 溶血の定義></p> <table border="1" data-bbox="363 1010 1445 1218"> <thead> <tr> <th colspan="2">臨床基準</th> <th>臨床検査基準</th> </tr> <tr> <th>Hb 値</th> <th>徴候又は症状</th> <th>LDH 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2g/dL 以上の減少（直近の評価、又は 15 日以内の評価との比較）</td> <td>肉眼的ヘモグロビン尿、疼痛発作、嚥下障害、又は PNH に関連するその他の重大な臨床的徴候又は症状</td> <td>ULN の 1.5 倍を超え、かつ直近の 2 回の評価と比較して増加している場合</td> </tr> </tbody> </table> <p>d) 以下に該当するものが MAVE と定義された。</p> <p>急性末梢性血管閉塞、切断（非外傷性、非糖尿病性）、脳動脈閉塞/脳卒中、脳静脈閉塞、皮膚血栓症、壊疽（非外傷性、非糖尿病性）、肝静脈/門脈血栓症（バッド・キアリ症候群）、腸間膜/内臓動脈血栓症又は梗塞、腸間膜/内臓静脈血栓症又は梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、血栓性静脈炎/深部静脈血栓症、一過性脳虚血発作、不安定狭心症等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性 	臨床基準		臨床検査基準	Hb 値	徴候又は症状	LDH 値	2g/dL 以上の減少（直近の評価、又は 15 日以内の評価との比較）	肉眼的ヘモグロビン尿、疼痛発作、嚥下障害、又は PNH に関連するその他の重大な臨床的徴候又は症状	ULN の 1.5 倍を超え、かつ直近の 2 回の評価と比較して増加している場合
臨床基準		臨床検査基準								
Hb 値	徴候又は症状	LDH 値								
2g/dL 以上の減少（直近の評価、又は 15 日以内の評価との比較）	肉眼的ヘモグロビン尿、疼痛発作、嚥下障害、又は PNH に関連するその他の重大な臨床的徴候又は症状	ULN の 1.5 倍を超え、かつ直近の 2 回の評価と比較して増加している場合								
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の解析対象集団は FAS とした。 <p>FAS：ランダム化された全患者（誤ってランダム化された患者を除く）。Intent-to-treat の原則に従い、ランダム化時の層を考慮して、ランダム化された群に基づき解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性の解析対象集団は SAF とした。 <p>SAF：治験薬を 1 回以上投与された全患者。実際に投与された治験薬（割り付けられた治験薬が 1 回以上投与された場合はその治験薬、割り付けられた治験薬が 1 回も投与されなかった場合は最初に投与された治験薬）に基づき解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全患者が 24 週間の主要評価期を終了した時点で主要評価期終了時解析を実施した。 （主要評価期終了時解析：データカットオフ 2022 年 9 月 26 日） ・ 全患者が 48 週間の評価期を終了した時点で試験終了時解析を実施した。 （試験終了時解析：データカットオフ 2023 年 3 月 6 日） <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目の解析には、ランダム化の層別因子による層ごとに条件付けられ、治療に加え共変量として性別、年齢（45 歳以上か否かの指示変数）、ベースラインの Hb 値（9g/dL 以上か否かの指示変数）をモデルに含めた、条件付きロジスティック回帰モデルを使用し、オッズ比の推定値、95%CI 及び両側 p 値を示した。 									

<p>解析方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2つの主要評価項目の同時検定の多重性を調整するために、均等に重みを与えた重み付き並べ替え検定を実施した。 奏効患者がいずれかの群でほとんど又は全くいない場合は、Firth's penalized maximum likelihood method を用いたロジスティック回帰モデルを使用することとした。モデルには、治療に加え共変量としてランダム化の層、性別、年齢（45歳以上か否かの指示変数）、ベースラインの Hb 値（9g/dL 以上か否かの指示変数）を含めた。 また、補助的解析として、共通の切片を持つロジスティック回帰モデルを用いた周辺標準化法により各群の奏効の周辺割合^{a)}、周辺割合^{a)}の群間差及び群間比の推定を実施した。 奏効患者がいずれかの群でほとんど又は全くいない場合は、このロジスティック回帰モデルに対して Firth's penalized maximum likelihood method を適用した。95%CI は bootstrap 法を用いて算出した。 試験中止による Hb データの欠測について、Day14 以降の輸血又は輸血基準への該当は治療不成功とみなされることから、当該患者でのその後の Hb データの欠測は主要解析に影響を及ぼさない。上記以外の患者については、本剤群では copy reference を用いて、補体（C5）阻害剤群では missing at random（MAR）に従って補完した。間欠的な欠測データは、両群とも MAR に従って補完した。補完後の Hb 値が 7g/dL 超、9g/dL 以下で症状の情報が欠測の場合は、臨床徴候又は症状が認められるものと仮定し、輸血基準を満たすと判断することとした。 <p>a) 奏効確率の集団平均であり、共変量の調整や欠測値の補完が考慮された奏効割合と解釈できる。</p> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 輸血回避（無輸血）：主要評価項目の解析と類似の解析を実施した。ロジスティック回帰モデルには、共変量としてランダム化の層、性別、年齢（45歳以上か否かの指示変数）、ベースラインの Hb 値（9g/dL 以上か否かの指示変数）を含め、オッズ比の推定値、95%CI 及び両側 p 値を示した。また、周辺標準化法により各群の無輸血の周辺割合、周辺割合の群間差及び群間比の推定を実施した。無輸血患者がいずれかの群でほとんど又は全くいない場合には、ロジスティック回帰モデルに対して Firth's Penalized maximum likelihood method を適応した。 Hb 値のベースラインからの変化量、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量、網状赤血球数のベースラインからの変化量：ランダム化の層、年齢（45歳以上か否かの指示変数）、性別、投与群、各項目のベースライン値、時点を固定効果、投与群と時点及び時点と各項目のベースライン値を交互作用項とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。非構造化共分散行列を用いて、患者内の時点間の相関をモデル化した。Hb 値のベースラインからの変化量では、輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし、両群ともに MAR に従って欠測値を補完した。 LDH 値の対ベースライン比：対数変換した LDH 値の対ベースライン比に対して、ランダム化の層、年齢（45歳以上か否かの指示変数）、性別、投与群、対数変換したベースラインの LDH 値、時点を固定効果、投与群と時点及び時点と対数変換したベースラインの LDH 値を交互作用項とした MMRM を用いて解析した。非構造化共分散行列を用いて、患者内の時点間の相関をモデル化した。対数変換は自然対数（底 e）に変換する方法を採用した。結果は逆対数変換し、幾何平均値で示した。 臨床的 BTH の発現：負の二項モデルを用いて、調整年間発現率を算出した。モデルには、要因として投与群を、共変量として性別、年齢（45歳以上か否かの指示変数）、ベースラインの Hb 値（9g/dL 以上か否かの指示変数）、オフセット変数として log [Day1 から試験完了時点又は主要評価期終了時点のいずれか早い時点までの期間（年）] を含めた。いずれかの群でイベントの発現頻度が低く、モデルが収束しない、または有効な推定値が得られない場合は、投与群のみを要因とした負の二項モデルを適応した。このモデルでも収束しない、または有効な推定値が得られない場合は、要因として投与群を含むポアソンモデルを適用した。事象が発現しない治療群があり率比を算出できない場合は、発現率の群間差と対応する p 値で示した。 MAVE（血栓症を含む）の発現：負の二項モデルを用いて、調整年間発現率を算出した。モデルには要因として投与群を、オフセット変数として log [Day1 から試験完了時点又は主要評価期終了時点のいずれか早い時点までの期間（年）] を含めた。このモデルで収束しない、または妥当な推定値が得られない場合は、投与群を要因とするポアソンモデルを適用した。いずれかの群でイベントが発現せず発現率の率比を算出できない場合は発現率の群間差と対応する p 値で示した。 <p>[多重性の調整]</p> <p>2つの主要評価項目及び副次評価項目について、事前に規定したグラフィカル手順に従い、多重性を調整した。2つの主要評価項目のうち、少なくとも1つの主要評価項目の仮説を棄却できた場合に優越性が検証できたとし、副次評価項目の仮説検定に進むことができることとした。各々の仮説検定の有意水準は、グラフィカル手順により明示される α の伝搬規則（propagation rule）に従って決定され、試験全体の有意水準は片側 0.025 ($\alpha=0.025$) に保たれた。2つの主要評価項目の検定の有意水準はそれぞれ $1/2\alpha$ とし、一方の仮説が棄却された場合に、$1/2\alpha$ の 10%を他方の仮説に分配できた。</p>
-------------	---

・ 97 例が本剤群 (62 例、うち日本人 6 例) 又は補体 (C5) 阻害剤群 (35 例、うち日本人 3 例) にランダム化された。治験薬を投与された 97 例全例が FAS 及び SAF に含まれた。

[主要評価項目]

- ・ 無輸血で Day126~168 に Hb 値がベースラインから 2g/dL 以上の増加と定義する奏効の有無：奏効が得られた患者の割合 (周辺割合) のモデルに基づく推定群間差は 80.2% [95%CI : 71.2, 87.6] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値 < 0.0001、Firth 補正を用いたロジスティック回帰モデル、検証的解析結果]。モデルで推定した奏効患者の周辺割合は、本剤群 82.3% [95%CI : 73.4, 90.2]、補体 (C5) 阻害剤群 2.0% [95%CI : 1.1, 4.0] であった。
- ・ 無輸血で Day126~168 に Hb 値 12g/dL 以上と定義する奏効の有無：奏効が得られた患者の割合 (周辺割合) のモデルに基づく推定群間差は 67.0% [95%CI : 56.4, 76.9] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値 < 0.0001、Firth 補正を用いたロジスティック回帰モデル、検証的解析結果]。モデルで推定した奏効患者の周辺割合は、本剤群 68.8% [95%CI : 58.4, 78.9]、補体 (C5) 阻害剤群 1.8% [95%CI : 0.9, 4.0] であった。
- ・ 2 つの主要評価項目はいずれも、補体 (C5) 阻害剤群に対する本剤群の優越性が検証された。

奏効の基準 投与群	n/M	周辺割合 (95% CI) ^{a)}	周辺割合の差 (95% CI) ^{a)}	周辺割合の比 (95% CI) ^{a)}	多重性に関して未調整	
					オッズ比 (95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
無輸血 (#) で Hb 値のベースラインから 2g/dL 以上の増加 (\$) :						
本剤群 (62 例)	51/60	82.3 (73.4, 90.2)	80.2 (71.2, 87.6)	40.20 (20.73, 74.82)	338.25 (25.07, 4564.14)	<0.0001
補体 (C5) 阻害剤群 (35 例)	0/35	2.0 (1.1, 4.0)				
無輸血 (#) で Hb 値 12 g/dL 以上 (\$) :						
本剤群 (62 例)	42/60	68.8 (58.4, 78.9)	67.0 (56.4, 76.9)	38.22 (16.87, 78.63)	495.74 (24.41, 10066.53)	<0.0001
補体 (C5) 阻害剤群 (35 例)	0/35	1.8 (0.9, 4.0)				

n = 非欠測データに基づき奏効が得られた患者数

M = 奏効に関する変数が非欠測である投与群の患者数 (評価可能な患者数)

a) ランダム化の層、性別、年齢 (45 歳以上か否かの指示変数)、ベースラインの Hb 値 (9g/dL 以上か否かの指示変数) を因子とする Firth 補正を用いた共通の切片を持つロジスティック回帰モデル。95% CI は bootstrap 法を用いて算出した。

b) ランダム化の層、性別、年齢 (45 歳以上か否かの指示変数)、ベースラインの Hb 値 (9g/dL 以上か否かの指示変数) を因子とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰モデル。

: Day 14~168。無輸血とは、輸血を受けておらず、かつ治験実施計画書に規定した輸血基準に該当しない場合を指す。

\$: Day 126~168 に評価 (規定された 4 回のうち 3 回以上)

- ・ FAS の日本人集団では、観察データに基づく解析で、無輸血で Day 126~168 に Hb 値のベースラインから 2g/dL 以上の増加が認められた患者は、本剤群で 6 例中 4 例、補体 (C5) 阻害剤群では 3 例中 0 例であった。無輸血で Day 126~168 に Hb 値 12g/dL 以上が認められた患者は、本剤群で 6 例中 3 例、補体 (C5) 阻害剤群では 3 例中 0 例であった。

[副次評価項目]

- ・ 輸血回避 (無輸血) : 無輸血の患者の周辺割合のモデルに基づく推定群間差は 68.9% [95%CI : 51.4, 83.9] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値 < 0.0001、条件付きロジスティック回帰モデル、検証的解析結果]。無輸血の患者の周辺割合は、本剤群 94.8% [95%CI : 88.1, 100.0]、補体 (C5) 阻害剤群 25.9% [95%CI : 11.6, 42.4] であった。観察データに基づく、評価可能患者のうち無輸血の患者は、本剤群で 62 例中 59 例、補体 (C5) 阻害剤群で 35 例中 14 例であった。
- ・ Hb 値のベースラインからの変化量 : Day126~168 の Hb 値のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差は +3.66g/dL [95%CI : 3.20, 4.12] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値 < 0.0001、MMRM、検証的解析結果]。Hb 値のベースラインからの変化量は、本剤群 +3.60g/dL [95%CI : 3.33, 3.88]、補体 (C5) 阻害剤群 -0.06g/dL

結
果

有効性

<p>有効性</p>	<p>[95%CI : -0.45, 0.34] であった。観察データ（輸血後の Hb データを含む）に基づく Hb の平均値でも一貫した結果が得られた。本剤の治療効果は早期の Day 7 にはみられ、Day 168 まで維持された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数のベースラインからの変化量：Day126～168 の網状赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差は$-116.15 \times 10^9/L$ [95%CI : $-132.04, -100.26$] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値<0.0001、MMRM、検証的解析結果]。網状赤血球数の変化量の調整平均値は、本剤群$-115.81 \times 10^9/L$ [95%CI : $-126.40, -105.23$]、補体 (C5) 阻害剤群 $0.34 \times 10^9/L$ [95%CI : $-13.04, 13.72$] であった。 ・ LDH 値の対ベースライン比：Day126～168 の LDH 値の対ベースライン比の調整幾何平均値の群間比は 0.99 [95%CI : 0.89, 1.10] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性は検証されなかった [未調整の両側 p 値$=0.8361$、MMRM、検証的解析結果]。LDH 値の対ベースライン比の調整幾何平均値は、本剤群 0.96 [95%CI : 0.90, 1.03]、補体 (C5) 阻害剤群 0.98 [95%CI : 0.89, 1.07] であった。 ・ FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量：Day126～168 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均値の群間差は$+8.29$ [95%CI : 5.28, 11.29] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値<0.0001、MMRM、検証的解析結果]。FACIT-Fatigue スコアの変化量の調整平均値は、本剤群$+8.59$ [95%CI : 6.72, 10.47]、補体 (C5) 阻害剤群$+0.31$ [95%CI : $-2.20, 2.81$] であった。 ・ 臨床的 BTH の発現：臨床的 BTH は、主要評価期 (Day1～168) に本剤群で 62 例中 2 例、補体 (C5) 阻害剤群で 35 例中 6 例に発現した。Day1～168 の臨床的 BTH の調整年間発現率の群間比は 0.10 [95%CI : 0.02, 0.61] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性が検証された [未調整の両側 p 値$=0.01183$、負の二項モデル、検証的解析結果]。臨床 BTH の調整年間発現率は本剤群 0.07 [95%CI : 0.02, 0.31]、補体 (C5) 阻害剤群 0.67 [95%CI : 0.26, 1.72] であった。 ・ MAVE (血栓症を含む) の発現：MAVE は、主要評価期 (Day1～168) に本剤群で 62 例中 1 例に発現した。Day1～168 の MAVE の調整年間発現率は、本剤群 0.03 [95%CI : 0.00, 0.25]、補体 (C5) 阻害剤群 0 であった。調整年間発現率の群間比は推定できず、群間差は 0.03 [95%CI : $-0.03, 0.10$] であり、本剤群の補体 (C5) 阻害剤群に対する優越性は検証されなかった [未調整の両側 p 値$=0.31731$、ポアソンモデル、検証的解析結果]。 <p>(主要評価期終了時解析：データカットオフ 2022 年 9 月 26 日)</p>
<p>結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤群 62 例、全体 96 例中、有害事象はそれぞれ 58 例 (93.5%)、85 例 (88.5%) に発現し、副作用は 17 例 (27.4%)、21 例 (21.9%) に発現した。 ・ 本剤群 62 例において発現率 5%以上の有害事象は、COVID-19 18 例 (29.0%)、頭痛 12 例 (19.4%)、下痢 10 例 (16.1%)、上咽頭炎 9 例 (14.5%)、悪心 8 例 (12.9%)、関節痛及び尿路感染各 7 例 (11.3%)、ブレイクスルー溶血及び血中乳酸脱水素酵素増加各 6 例 (9.7%)、腹痛 5 例 (8.1%)、高血圧、発熱、浮動性めまい及び不眠症各 4 例 (6.5%) であった。 ・ 全体 96 例における発現率 5%以上の有害事象は、COVID-19 26 例 (27.1%)、頭痛 14 例 (14.6%)、下痢及び上咽頭炎各 12 例 (12.5%)、悪心 11 例 (11.5%)、関節炎、尿路感染及びブレイクスルー溶血各 7 例 (7.3%)、血中乳酸脱水素酵素増加及び高血圧各 6 例 (6.3%)、腹痛、発熱、血小板減少症及び嘔吐各 5 例 (5.2%) であった。 ・ 本剤群 62 例における重篤な有害事象は、9 例 (14.5%) に発現した。その内訳は、COVID-19、蜂巣炎、腎盂腎炎、敗血症性ショック、シェードモナス性尿路感染、基底細胞癌、骨髄異形成症候群、一過性脳虚血発作、横紋筋融解症、洞結節機能不全及び卵巣嚢胞各 1 例 (1.6%) であった。 ・ 全体 96 例における重篤な有害事象は、13 例 (13.5%) に発現した。その内訳は、COVID-19、蜂巣炎、腎盂腎炎、敗血症性ショック、シェードモナス性尿路感染、全身性感染、基底細胞癌、骨髄異形成症候群、一過性脳虚血発作、横紋筋融解症、洞結節機能不全、卵巣嚢胞、血小板数減少、膵石症及び門脈血栓症各 1 例 (1.0%) であった。 ・ 投与中止に至った有害事象は、本剤群及び全体のいずれにも報告されなかった。 ・ 死亡に至った有害事象は、本剤群及び全体のいずれにも報告されなかった。 ・ 荚膜形成細菌による感染症は、本剤群で 4 例、全体で 6 例に発現した。 ・ 荚膜形成細菌による感染症の内訳は、本剤群ではヘモフィルス性気管支炎及びよう (同一患者に発現)、シェードモナス性尿路感染、蜂巣炎及び大腸菌性膀胱炎が各 1 例に発現した。これらの 4 例のほか、全体では大腸菌性膀胱炎及び中耳炎が各 1 例に発現した。 ・ 全体で 6 例に発現した事象のうち、重篤な事象はシェードモナス性尿路感染及び蜂巣炎で、その他の事象はいずれも非重篤であった。高度の事象は蜂巣炎、中等度の事象はシェードモナス性尿路感染及び大腸菌性膀胱炎 (本剤群) で、その他の事象はいずれも軽度であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止や休薬を要する事象はなかった。ようは未回復、その他の事象は回復した。 ・ 日本人集団での有害事象は本剤群 6 例中 6 例 (100%)、全体 9 例中 9 例 (100%) に発現した。 ・ 重篤な有害事象は、本剤群 6 例中 1 例 (16.7%)、全体 9 例中 1 例 (11.1%) に発現し、事象は基底細
	<p>安全性</p>

結果	安全性	<p>胞癌であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は報告されなかった。 <p>(試験終了時解析：データカットオフ 2023年3月6日)</p>
----	-----	--

② 国際共同第Ⅲ相試験 (C12301/APPOINT-PNH 試験) ⁴⁾

目的：補体阻害剤未治療で溶血及び貧血を有する PNH 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
実施国	日本、中国、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、マレーシア、韓国、シンガポール、イギリス
対象	補体阻害剤（補体（C5）阻害剤等）未治療で溶血（LDH 値が正常値上限の 1.5 倍超）及び貧血（Hb 値 10g/dL 未満）を有する PNH 患者 40 例（日本人の治験薬投与開始症例はなし）
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期（最長 8 週間、組入れに必要なワクチン接種のための期間延長は可）、主要評価期（24 週間）、継続投与期（24 週間）の 3 期で構成された。</p> <p>スクリーニング期： 登録基準に従いワクチン接種を完了し、すべての適格性が確認された患者は主要評価期に移行した。</p> <p>主要評価期： Day 1 に本剤 200mg 1 日 2 回の経口投与を開始した。</p> <p>継続投与期： 主要評価期終了後、継続投与期への移行に同意した患者には、主要評価期と同じ用法及び用量（200mg 1 日 2 回）で本剤を経口投与した。継続投与期の完了後、継続試験（C12001B 試験）への移行を可とした。</p>
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> 安全性の解析対象集団は SAF とした。 SAF：治験薬を 1 回以上投与された全患者 全患者が 48 週間の評価期を終了した時点で試験終了時解析を実施した。 <p>(試験終了時解析：データカットオフ 2023年4月18日)</p>
結果	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> SAF40 例中、有害事象は 37 例（92.5%）に発現し、副作用は 17 例（42.5%）に発現した。 発現率 5%以上の有害事象は、頭痛 12 例（30.0%）、COVID-19 9 例（22.5%）、上気道感染 7 例（17.5%）、下痢 6 例（15.0%）、腹痛、便秘、鉄欠乏、発熱、嘔吐各 3 例（7.5%）、アミラーゼ増加、無力症、ブレイクスルー溶血、C-反応性蛋白増加、白内障、胸痛、結膜炎、挫傷、アレルギー性皮膚炎、鼻出血、疲労、重度月経出血、高脂血症、高血圧、インフルエンザ、脂質異常、鼻閉、悪心、四肢痛、関節周囲炎、尿管結石症、霧視各 2 例（5.0%）であった。 重篤な有害事象の発現率は 20.0%（8/40 例）であった。2 例以上に発現した事象は COVID-19（2 例）であった。その他、ブレイクスルー溶血（COVID-19 と同一患者に発現）、細菌性肺炎、2 型糖尿病、白内障、肺炎、悪性黒色腫及び感染が各 1 例に発現した。肺炎及び感染は治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止や休薬に至った事象はなかった。悪性黒色腫は未回復であったものの、その他の事象はいずれも回復した。 投与中止に至った有害事象は報告されなかった。 死亡に至った有害事象は報告されなかった。 荚膜形成細菌による感染症は、2 例に細菌性肺炎及びブドウ球菌皮膚感染が発現した。細菌性肺炎は重篤かつ高度で、治験薬との関連なしと判断された。ブドウ球菌皮膚感染は非重篤かつ中等度で、治験薬との関連ありと判断された。いずれも治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した。 <p>(試験終了時解析：データカットオフ 2023年4月18日)</p>

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」であり、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。用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

2) 安全性試験	該当資料なし
(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	「V-5. (6) 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」の項参照
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	特定使用成績調査 (C11401 調査) : 実施中 PNH 患者における本剤の使用実態下で安全性及び有効性を確認する。 「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	特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

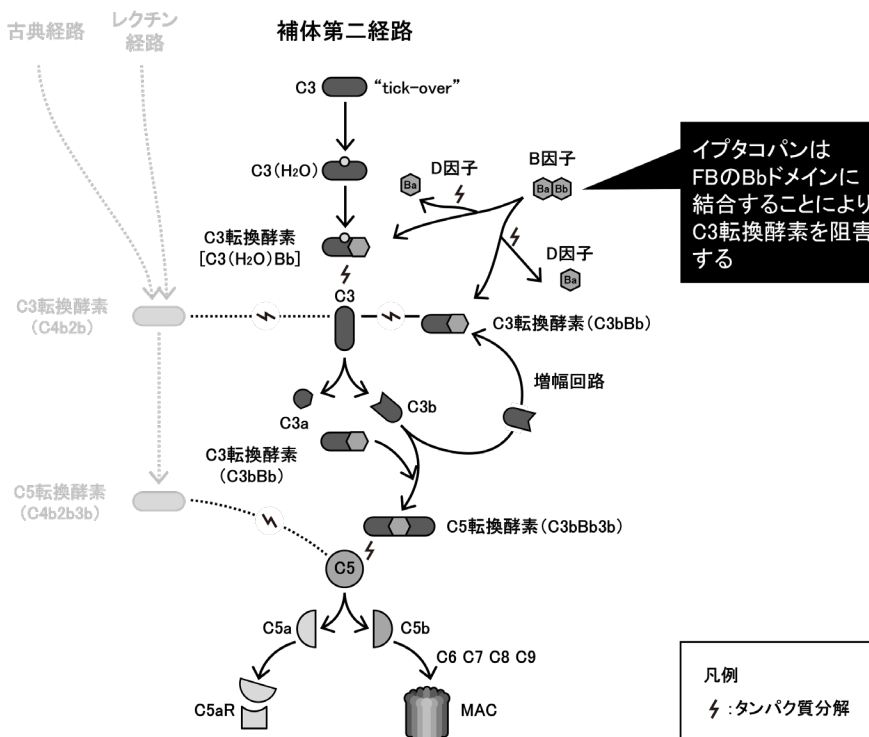
該当しない

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イブタコパンは、補体 B 因子 (FB) を阻害する補体阻害剤である。FB は、C3 及び C5 転換酵素の触媒作用に重要であり、3 つの補体活性化経路 (古典経路、レクチン経路、第二経路) のうち補体第二経路の主要なプロテアーゼである。イブタコパンは FB の活性部位に結合してその活性を阻害することで、C3 転換酵素による C3 の C3a と C3b への分解を阻害して補体第二経路の活性化を阻害する。これにより、C3 の増幅回路の活性化、C3 フラグメントによる細胞のオプソニン化、C5 転換酵素及び MAC の形成、並びにカスケード反応に伴って生じるアナフィラトキシン C3a 及び C5a の生成が阻害される⁵⁾。一方、イブタコパンは古典経路及びレクチン経路から合流した C3 増幅も抑制するが、これらのカスケード反応に直接影響しない。

イブタコパンは PNH 型赤血球に対し、MAC の形成を阻害することで血管内溶血を抑制し、C3 フラグメントのオプソニン化を阻害することで血管外溶血を抑制すると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 補体 B 因子への結合作用 (*in vitro*)⁶⁾

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動法によりヒト FB の触媒ドメインに対するイブタコパン (0.0003~100 μ M) の競合結合アッセイを実施した結果、イブタコパンは標識リガンドの FB への結合を阻害し、その 50%阻害濃度 (IC₅₀) は 9.6nM (4ng/mL) であった。

2) 補体第二経路活性化の阻害作用

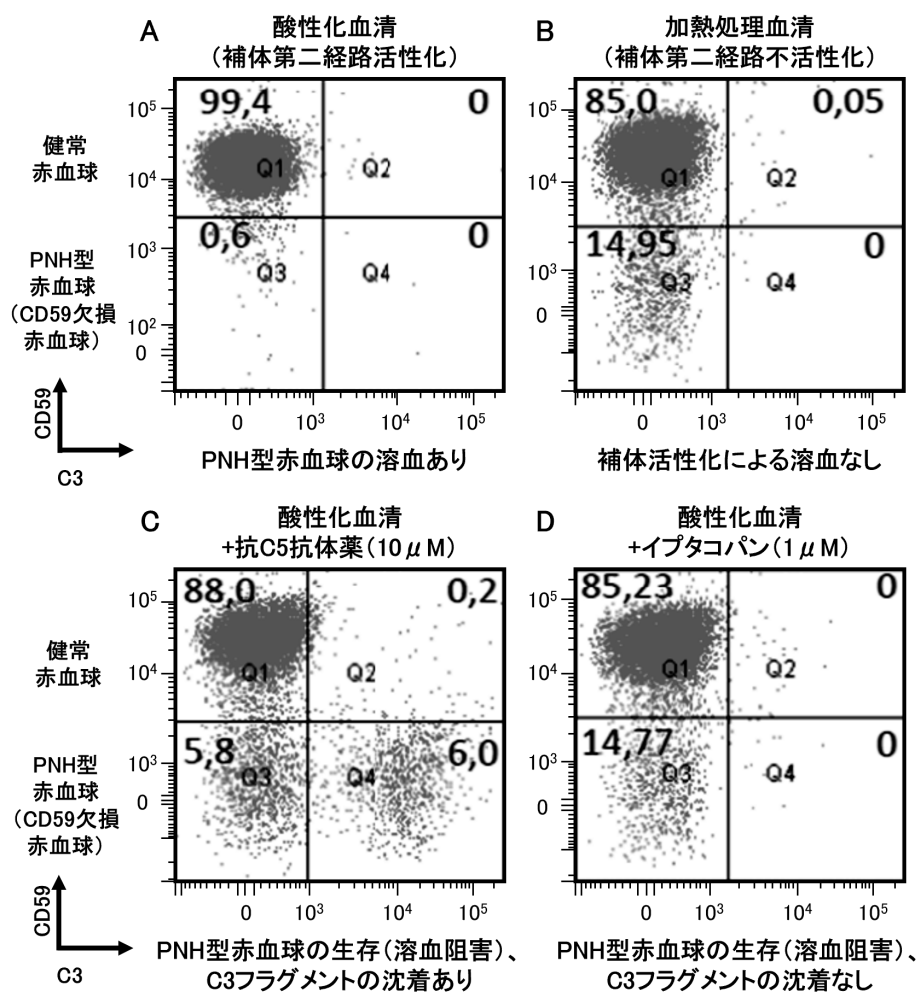
① C3 フラグメント沈着及び MAC 形成阻害作用 (*in vitro*)⁶⁾

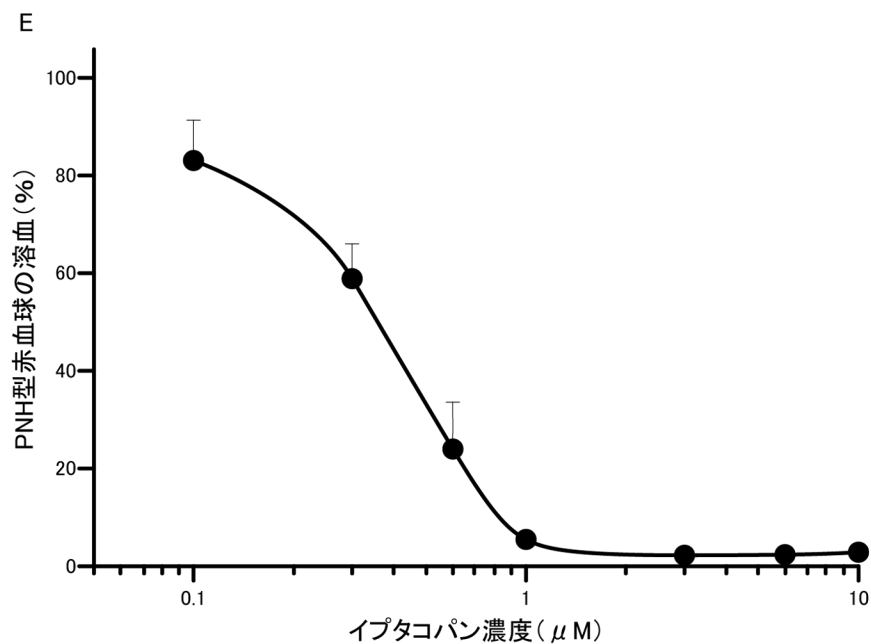
- ・ 50%マウス血清を用いたアッセイで、イブタコパンはザイモザン刺激により誘導された補体第二経路の活性化を阻害した。さらに、ザイモザンへの C3 フラグメントの沈着を阻害し、その IC₅₀ は 110nM (50ng/mL) であった。
- ・ 50%ヒト血清又は 50%ヒト全血を用いたアッセイで、イブタコパンはザイモザン刺激により誘導した MAC の形成を阻害し、その IC₅₀ は 50%ヒト血清で 120nM (50ng/mL) 又は 130nM (50ng/mL)、50%ヒト全血で 220nM

(93ng/mL) あった。

② PNH 患者由来赤血球の溶血及び C3 フラグメント沈着阻害作用 (*in vitro*)^{5,7)}
 PNH 患者から採取した血液を用いて、フローサイトメトリーにより生存赤血球を検出し、溶血の有無及び C3 フラグメントの沈着 (オプソニン化) を評価した。その結果、イプタコパン (1 μ M) の添加により PNH 型赤血球の溶血及び赤血球表面への C3 フラグメントの沈着が阻害された。イプタコパンは濃度依存的に溶血を阻害し、その IC₅₀ は 400nM であった。

イプタコパンの PNH 患者由来赤血球の溶血及び C3 フラグメント沈着阻害作用





〔試験方法：A～D〕

健常人由来血清に PNH 患者 (n=3) から採取した赤血球及び補体阻害剤 (イプタコパン又は補体 (C5) 阻害剤) を添加した後、補体第二経路活性化の目的で血清を酸性化し、37°C、24 時間インキュベーションした。蛍光標識した PE 標識抗 CD59 抗体 (CD59-PE) 及び FITC 標識抗 C3 抗体 (C3-FITC) を用いて、フローサイトメトリーにより生存赤血球を検出し、溶血の有無と赤血球表面への C3 フラグメントの沈着を評価した。対照として、阻害剤非存在下で、補体第二経路不活化の目的で加熱処理した血清及び酸性化処理した血清を用いて同様に評価した。

〔試験方法：E〕

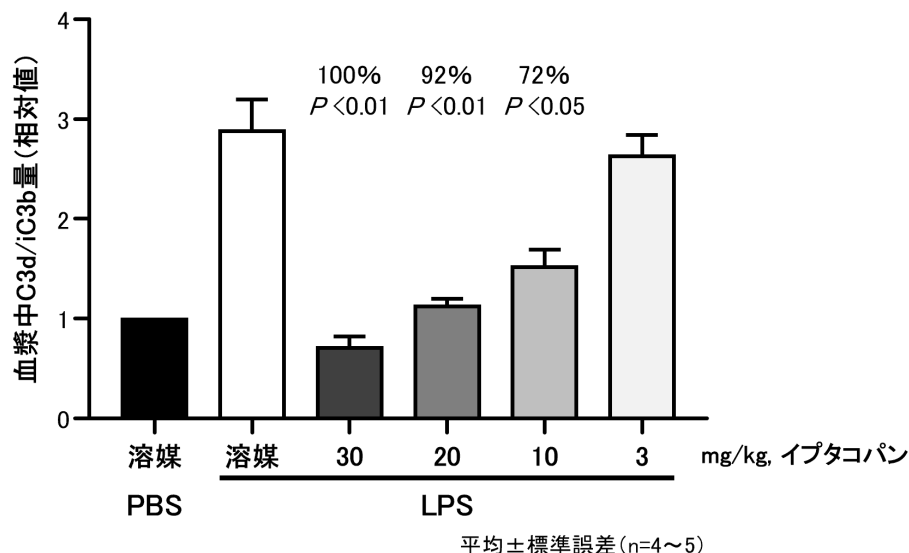
D の測定条件下 [酸性化血清 (補体第二経路活性化)、イプタコパン添加] におけるイプタコパンの用量反応関係を分析した。

縦軸：インキュベーション前のベースラインからの生存赤血球の変化率

③ 補体第二経路活性化モデルにおける補体第二経路活性化阻害作用
(マウス)^{5,8)}

リポ多糖 (LPS) の腹腔内投与によって補体第二経路を活性化したマウスモデルにイプタコパン (3~30mg/kg) を単回経口投与した結果、血漿中 C3 フラグメント (C3d 及び iC3b) 量の増加を抑制し、補体第二経路の活性化を用量依存的に阻害した。血漿中濃度から算出したイプタコパン単回経口投与による補体第二経路活性化阻害作用の IC50 は、560nM (236ng/mL) であった。

補体第二経路活性化マウスモデルにおけるイプタコパンの補体第二経路活性化阻害作用



[試験方法]

雌 C57BL/6 マウス (7 週齢、n=4~5/群) に LPS (50µg) を腹腔内投与し、LPS 投与後 3.5 時間にイプタコパン (3、10、20 及び 30mg/kg) を強制経口投与し、イプタコパン投与後 4 時間 (LPS 投与後 7.5 時間) に血漿を採取した。対照として、LPS の代わりにリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を腹腔内投与しイプタコパンの代わりに溶媒 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween80) を経口投与した陰性対照群 (PBS/溶媒群) と LPS 及び溶媒を投与した陽性対照群 (LPS/溶媒群) を設定し、イプタコパン投与群と同じ時間に血漿を採取した。血漿中 C3d/iC3b はウェスタンブロット法により検出して蛍光強度を測定した。

縦軸：PBS/溶媒を投与した対照群の蛍光強度に対する相対値

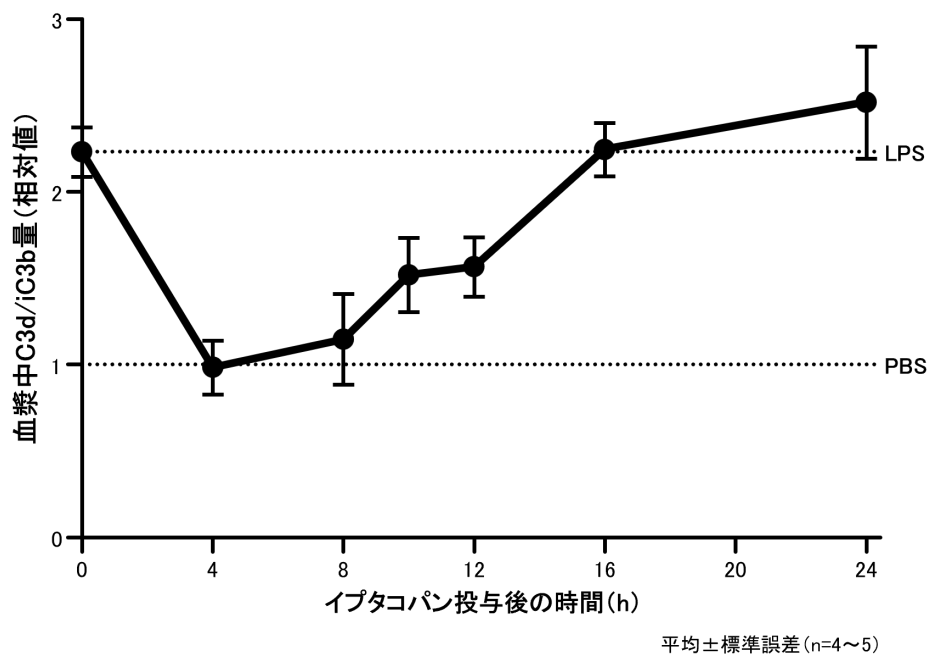
検定方法：Student's t-test, vs. PBS/溶媒群

%：LPS/溶媒群での C3 フラグメント増加量に対するイプタコパン群での阻害率

補体第二経路活性化モデルにおける検討 (マウス)^{5,8)}

LPS の腹腔内投与によって補体第二経路を活性化したマウスモデルにイプタコパン (30mg/kg) を単回経口投与し、作用持続時間を投与後 24 時間まで評価した結果、投与後 4 時間に血漿中 C3 フラグメント (C3d 及び iC3b) 量の増加に対する最大抑制作用が認められ、陽性対照群に対する阻害率は 101%であった。この阻害率は投与後 8 時間で 80%以上を維持し、投与後 16 時間で 0%となりベースラインに戻った。

補体第二経路活性化マウスモデルにおけるイプタコパンの補体第二経路活性化阻害作用



[試験方法]

雌 C57BL/6 マウス (7 週齢、n=4~5/群) に LPS (50 μ g) を腹腔内投与し、LPS 投与から血漿採取までの時間を全群ですべて 7.5 時間になるようにしてイプタコパン (30mg/kg) 経口投与後 4、8、10、12、16 及び 24 時間に血漿を採取した。対照として、LPS の代わりに PBS を腹腔内投与しイプタコパンの代わりに溶媒 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween80) を経口投与した陰性対照群 (PBS/溶媒群) と LPS 及び溶媒を投与した陽性対照群 (LPS/溶媒群) を設定し、イプタコパン投与群と同じ時間に血漿を採取した。血漿中 C3d/iC3b はウェスタンブロット法により検出して蛍光強度を測定した。

縦軸：PBS/溶媒を投与した対照群の蛍光強度に対する相対値

PBS の点線：陰性対照群 (PBS/溶媒群) の基準値：1

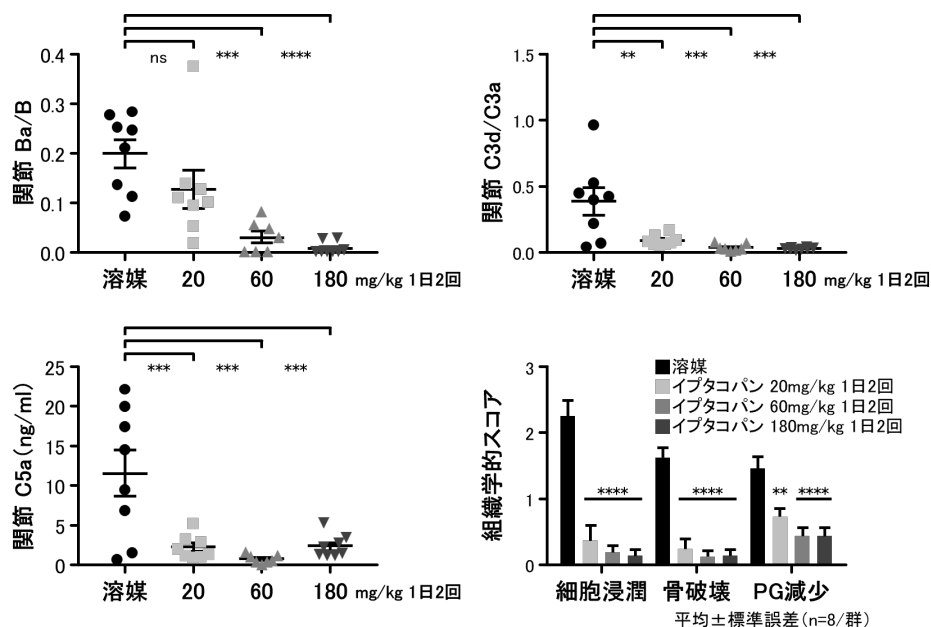
LPS の点線：陽性対照群 (LPS/溶媒群) の相対値

④ 補体第二経路関連疾患モデルにおける検討

i) 関節炎モデルに及ぼす影響 (マウス)^{5,8)}

関節炎を自然発症するマウス血清を移入することにより作製した関節炎マウスモデルに、イブタコパン (20、60 及び 180mg/kg) を 1 日 2 回で経口投与した結果、すべての用量群で前肢関節内の補体活性化産物 (Ba、C3d 及び C5a) 量が減少し、関節での補体活性化を抑制した。さらに、後肢関節の病理組織学的解析では、すべての用量群で炎症性細胞の浸潤、骨破壊及びプロテオグリカン (PG) の減少が抑制され、疾患の進行を抑制することが示された。

関節炎マウスモデルにおけるイブタコパンの影響



[試験方法]

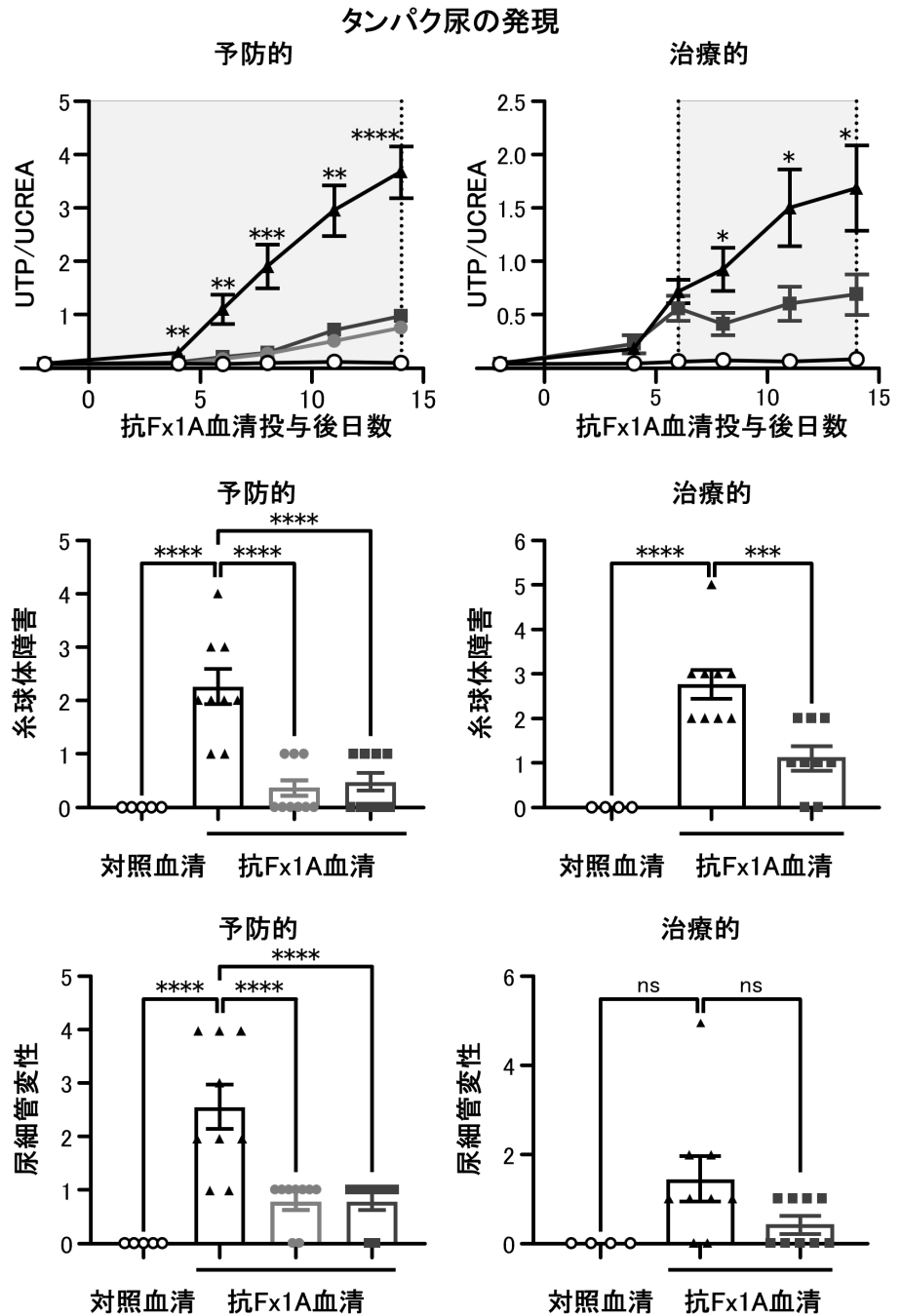
K/BxN マウスの血清 (150 μ L) を C57BL/6 マウス (n=8/群) に静脈内投与して関節炎を惹起させ、溶媒 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween80) 又はイブタコパン (20、60 及び 180mg/kg) を 1 日 2 回 (12 時間間隔) で強制経口投与した。溶媒及びイブタコパンの投与は K/BxN 血清投与前 1 時間から開始し、6 日目 (試験終了日) まで続した。イブタコパン投与 1、4、5 及び 6 日目に後肢の炎症症状を観察してスコア化した [関節炎スコア、後肢中足部及び関節: 0 (所見なし)、1 (発赤を伴う軽度の腫脹)、2 (より広範囲の腫脹)、3 (強直又は重度の腫脹) の 4 段階評価]。6 日目に前肢を採取して関節内の Ba、C3d 及び C5a 量を測定し、また後肢を採取して切片化し病理組織学的解析 (H&E 染色及びサフラニン O 染色) を行い、炎症性細胞浸潤、骨破壊及び PG の減少をスコア化した [組織学的スコア: 0 (所見なし) ~3 (重度の変化)]。

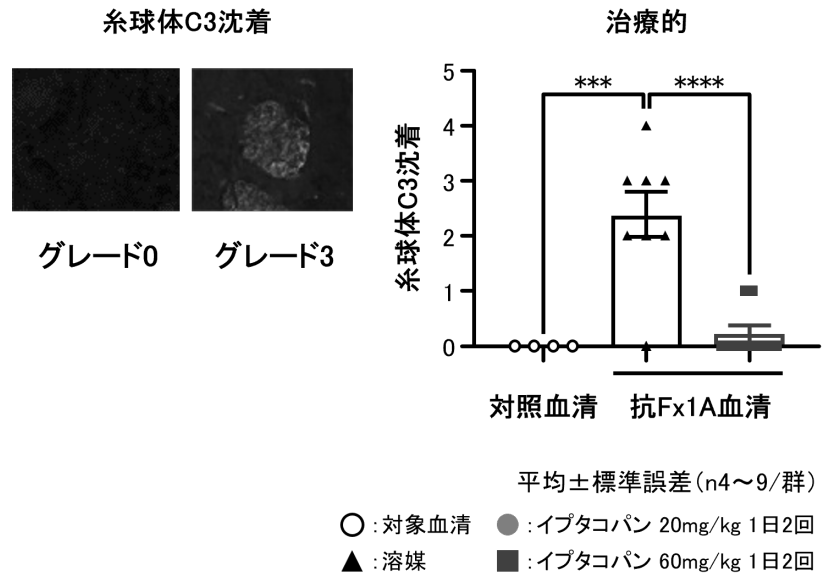
** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ 、**** : $p < 0.0001$ vs. 溶媒 (Dunnnett の多重比較検定)

ii) 受動的ヘイマン腎炎モデルに及ぼす影響 (ラット)⁹⁾

ラット尿細管上皮タンパク質 Fx1A に対する抗体を含有したヒツジ血清を投与して作製した受動的ヘイマン腎炎ラットモデルに、イブタコパン (20 及び 60mg/kg) を 1 日 2 回で発症前から予防的に経口投与したとき、疾患の発症を抑制することが示された。また、タンパク尿の発現後からイブタコパン (60mg/kg) を 1 日 2 回で治療的に経口投与したとき、疾患の進行を抑制することが示された。イブタコパンを投与したほとんどのラットで糸球体への C3 沈着がみられなかった。

受動的ヘイマン腎炎ラットモデルにおけるイブタコパンの影響





〔試験方法〕

ヒンジ抗ラット Fx1A 血清 (5mL/kg) を雄 Sprague-Dawley 系ラット (7 週齢、n=9/群) に静脈内投与し、受動的ヘイマン腎炎を誘導させた。予防的投与として Day 0 の抗 Fx1A 血清投与前 1 時間から溶媒 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween80) 又はイブタコパン (20 及び 60mg/kg) を 1 日 2 回 (12 時間間隔) で強制経口投与を開始し、day 14 (試験終了日) まで継続した。治療的投与として day 6 から溶媒 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween80) 又はイブタコパン (60mg/kg) を 1 日 2 回 (12 時間間隔) で強制経口投与を開始し、day 14 (試験終了日) まで継続した。抗 Fx1A 血清投与 2 日前及び投与後 day 4、6、8、11 及び 13 (治療的投与) 又は day 14 (予防的投与) に尿を採取してクレアチニン、アルブミン及び総タンパク質を測定し、タンパク尿の発現を尿中総タンパク質 (UTP) と尿クレアチニン (UCREA) の比率で示した。治療的投与では抗 Fx1A 血清投与後 day 14、予防的投与では抗 Fx1A 血清投与後 day 15 に腎臓を摘出して切片化し病理組織学的解析を行った。H&E 染色した組織切片から腎炎の重症度 [糸球体障害 (糸球体肥大、基底膜及びポーマン囊の肥厚並びにポドサイト肥大/円形化) 及び尿細管変性] をスコア化して評価した。また、抗 C3 抗体で免疫染色した組織切片から糸球体への C3 沈着を組織学的染色像に基づくグレードを基準にスコア化して評価した。腎炎を発症しない陰性対照として対照血清を静脈内投与し、同様に評価した (n=4~5)。

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ 、**** : $p < 0.0001$ vs.溶媒 (Dunnett の多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2) -③」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

1) 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験 (X1102 試験)¹⁰⁾

日本人健康成人男性被験者 24 例に本剤 25、100 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中薬物動態 (PK) パラメータ及び血漿中イブタコパン濃度推移は以下のとおりであり、AUCinf、AUClast 及び Cmax は用量比を下回った。

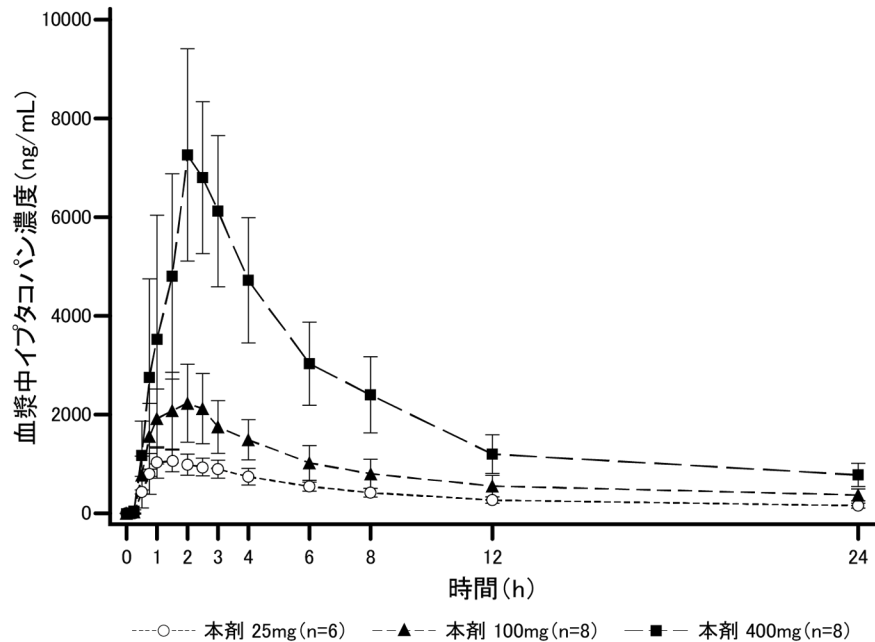
日本人健康成人被験者に本剤 25、100 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	25mg n=8	100mg n=8	400mg n=8
Cmax (ng/mL)	1160 ± 254	2460 ± 735	7990 ± 1360
AUCinf (ng・h/mL)	12500 ± 3300	28700 ± 9170	73500 ± 14300 ^{a)}
AUClast (ng・h/mL)	12400 ± 3240	28300 ± 8930	78300 ± 23600
Tmax (h)	1.50 (1.00~3.00)	1.75 (1.00~2.50)	2.25 (1.00~3.00)
T1/2 (h)	13.2 ± 2.15	15.1 ± 3.64	24.7 ± 15.6

平均値±標準偏差、Tmax は中央値 (最小値~最大値)

a) n=7

日本人健康成人被験者に本剤 25、100 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中イブタコパン濃度推移 (平均値±標準偏差)



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

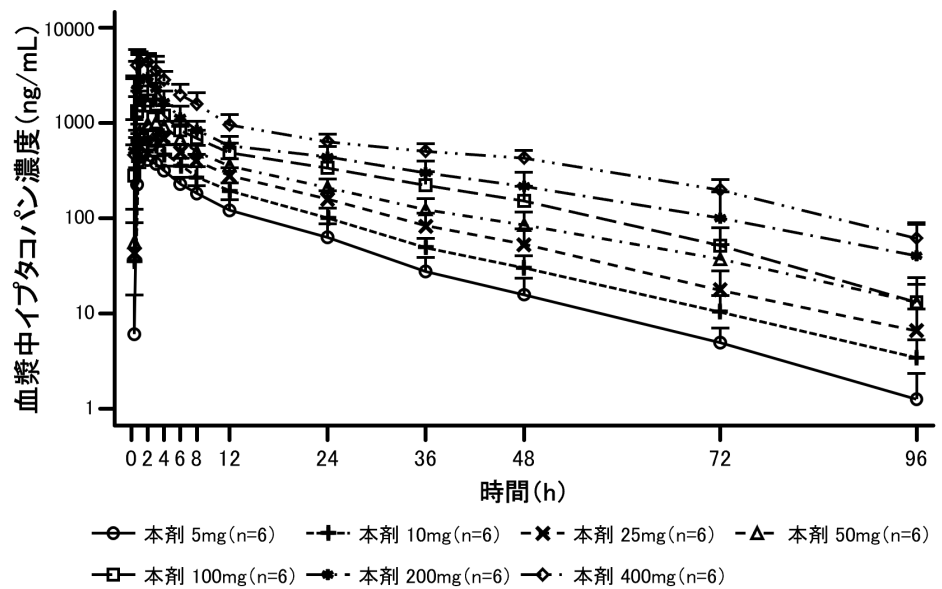
2) 健康被験者を対象とした単回投与試験 (X2101 試験、外国人のデータ)¹¹⁾
 健康成人被験者 42 例に本剤 5、10、25、50、100、200 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ及び血漿中イブタコパン濃度推移は以下のとおりであり、AUCinf 及び Cmax は用量比を下回った。

健康成人被験者に本剤 5～400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	50mg n=6	100mg n=6	200mg n=6	400mg n=6
Cmax (ng/mL)	466 ±70.3	714 ±136	994 ±211	1370 ±155	1980 ±459	3230 ±844	5070 ±1310
AUCinf (ng・h/mL)	5300 ±1280	8440 ±2080	12700 ±2910	17500 ±3730	25600 ±8050	36500 ±12100	61200 ±15800
Tmax (h)	1.01 (0.767～ 2.48)	1.00 (0.750～ 1.52)	1.13 (0.750～ 2.50)	1.26 (0.733～ 3.00)	1.00 (0.750～ 2.00)	1.13 (0.500～ 2.50)	1.25 (0.750～ 2.50)
T1/2 (h)	14.0±2.37	15.2±2.21	15.5±5.18	18.4±5.12	13.5±2.58	18.0±10.0	17.3±3.05

平均値±標準偏差、Tmax は中央値 (最小値～最大値)

健康成人被験者に本剤 5～400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中イブタコパン濃度推移 (平均値+標準偏差)



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

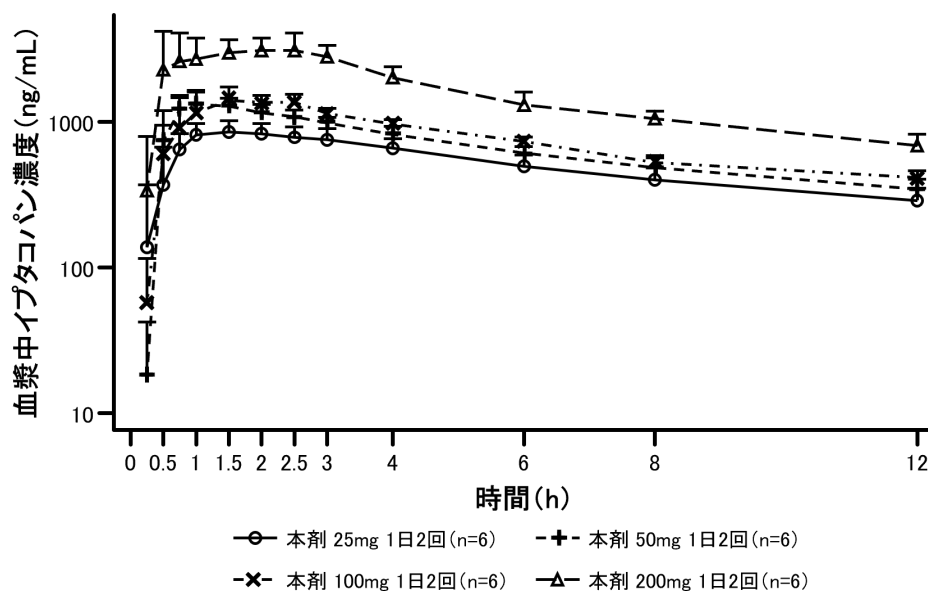
3) 健康被験者を対象とした反復投与試験 (X2101 試験、外国人のデータ)¹¹⁾
 健康成人被験者 24 例に本剤 25、50、100 及び 200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したときの血漿中 PK パラメータ及び血漿中イブタコパン濃度推移は以下のとおりであり、AUCtau 及び Cmax は用量比を下回ったが、100mg 及び 200mg 間では概ね用量に比例して曝露量が増加した。また、本剤 200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したとき、トラフ濃度の推移から投与約 5 日目で定常状態に達し、投与 14 日目の累積率は約 1.4 であった。

健康成人被験者に本剤 25~200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したときの血漿中 PK パラメータ

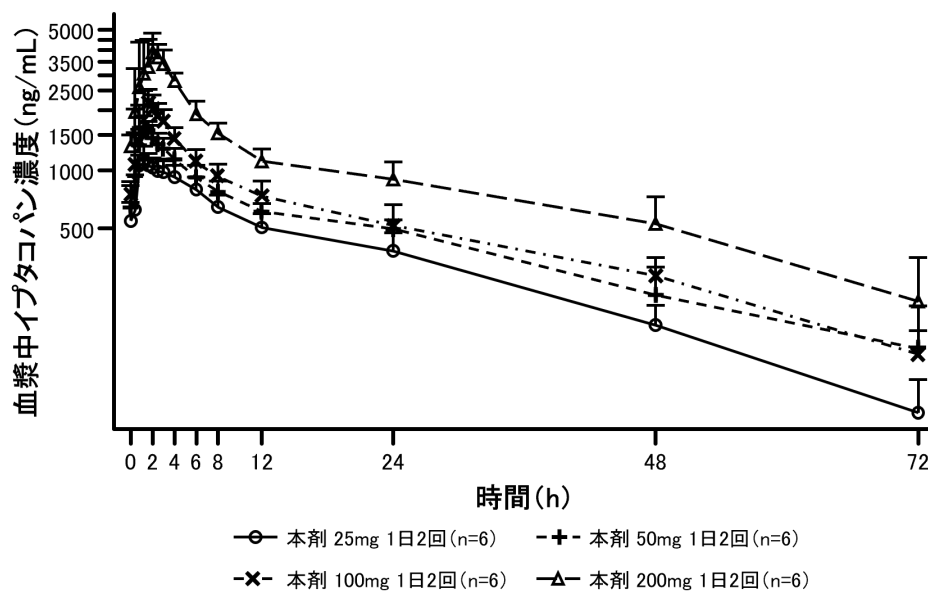
PK パラメータ	日	25mg n=6	50mg n=6	100mg n=6	200mg n=6
Cmax (ng/mL)	Day 1	894 ± 162	1400 ± 261	1510 ± 280	3750 ± 1010
	Day14	1100 ± 167	1530 ± 267	2250 ± 421	4120 ± 1090
AUCtau (ng · h/mL)	Day 1	6140 ± 967	8060 ± 942	8970 ± 1100	19000 ± 3490
	Day14	9150 ± 1330	11500 ± 1350	14400 ± 1870	25600 ± 4300
Tmax (h)	Day 1	1.24 (0.983~2.93)	1.00 (0.733~1.50)	1.75 (1.48~2.50)	0.875 (0.500~2.45)
	Day14	1.51 (0.983~2.03)	1.49 (1.00~3.00)	1.50 (0.750~2.50)	2.02 (0.750~3.00)
T1/2 (h)	Day 1	6.88 ± 1.06	6.88 ± 1.64	5.96 ± 1.26	5.66 ± 2.30
	Day14	18.4 ± 5.50	23.8 ± 9.77	22.4 ± 2.98	25.0 ± 11.0

平均値±標準偏差、Tmax は中央値（最小値～最大値）

健康成人被験者に本剤 25~200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したときの Day1 の血漿中イブタコパン濃度推移（平均値+標準偏差）



健康成人被験者に本剤 25~200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したときの Day14 の血漿中イブタコパン濃度推移（平均値+標準偏差）



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康被験者を対象とした食事の影響試験 (X2101 試験、外国人のデータ)¹¹⁾

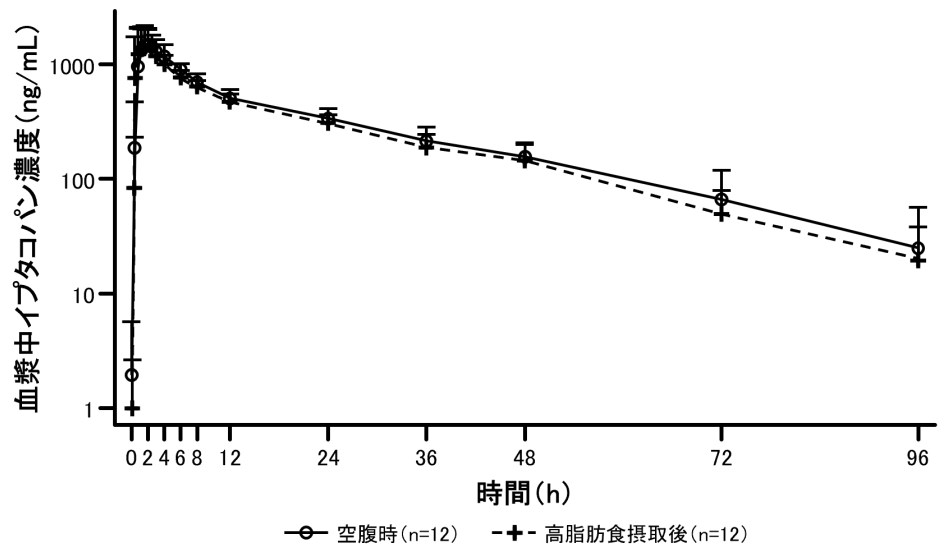
健康成人被験者 12 例に本剤 100mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ及び血漿中イブタコパン濃度推移は以下のとおりであり、高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの AUCinf、AUClast 及び Cmax は空腹時投与と比較してそれぞれ 11%、10%及び 3%減少した。この変動は生物学的同等性の基準 (0.8~1.25) の範囲内であり、イブタコパンの曝露量は食事による影響を受けなかった。

健康成人被験者に本剤 100mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	空腹時 n=12	高脂肪食摂取後 n=12
Cmax (ng/mL)	1850 ± 501	1820 ± 670
AUCinf (ng · h/mL)	26900 ± 7720	23600 ± 5430
AUClast (ng · h/mL)	25700 ± 6410	23000 ± 4980
Tmax (h)	1.76 (0.750~4.00)	1.26 (0.750~4.00)
T1/2 (h)	17.8 ± 7.07	16.1 ± 4.63

平均値±標準偏差、Tmax は中央値 (最小値~最大値)

健康成人被験者に本剤 100mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中イブタコパン濃度推移 (平均値+標準偏差)



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。」である。

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

① ジゴキシンの併用薬の影響

薬物間相互作用試験 (A2104 試験、外国人のデータ) ¹²⁾

健康成人被験者 17 例に本剤 200mg を 1 日 2 回 15 日間反復経口投与し、投与 6 日目にジゴキシンの (P-gp 基質) 0.25mg 及びロスバスタチン (OATP 基質) 10mg を単回投与したとき、ジゴキシンの単回投与時に対する本剤併用時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.08 [0.94, 1.24]、1.00 [0.90, 1.11] 及び 1.02 [0.93, 1.12] であり、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は本剤との併用により変化しなかった。ロスバスタチンの単回投与時に対する本剤併用時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.00 [0.87, 1.15]、1.03 [0.92, 1.16] 及び 1.01 [0.91, 1.12] であり、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は本剤との併用により変化しなかった。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (X1102 試験) ¹⁰⁾、外国人健康被験者を対象とした外国第 I 相試験 (X2101 試験) ¹¹⁾ でのイブタコパンの PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した。

(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

日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (X1102 試験) ¹⁰⁾

日本人健康成人男性被験者 23 例に本剤 25、100 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときのイブタコパンの見かけのクリアランス (CL/F) は、それぞれ 2.12±0.513、3.80±1.21 及び 5.63±1.10L/h (平均値±標準偏差) であった。

健康被験者を対象とした外国第 I 相試験 (X2101 試験、外国人のデータ) ¹¹⁾

健康成人被験者 6 例に本剤 200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したときの定常状態におけるイブタコパンの CL/F は、7.96±1.07L/h (平均値±標準偏差) であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(5) 分布容積

日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (X1102 試験)¹⁰⁾

日本人健康成人男性被験者 23 例に本剤 25、100 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときのイプタコパンの見かけの分布容積 (V_z/F) は、それぞれ 39.5 ± 8.34、79.7 ± 21.7 及び 155 ± 47.3L (平均値 ± 標準偏差) であった。

健康被験者を対象とした外国第 I 相試験 (X2101 試験、外国人のデータ)¹¹⁾

健康成人被験者 6 例に本剤 200mg を 1 日 2 回で反復経口投与したときの定常状態におけるイプタコパンの V_z/F は、288 ± 141L (平均値 ± 標準偏差) であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

吸収のラグ時間がある一次速度過程の吸収及び消失を伴う 1 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

PNH 患者を対象とした 2 つの外国第 II 相試験 (X2201 試験及び X2204 試験) と 2 つの国際共同第 III 相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験及び C12301/APPOINT-PNH 試験)、並びに C3 腎症患者を対象とした第 II 相試験 (X2202 試験) 及び IgA 腎症患者を対象とした第 II 相試験 (X2203 試験) より得られた 234 例 (PNH 患者 159 例、IgAN 患者 48 例、C3 腎症患者 27 例) 2439 点の血漿中濃度データを用いて母集団 PK 解析を行い、体重、性別、年齢、民族 (日本人、中国人、他のアジア人及びアジア人以外)、腎機能 (ベースライン eGFR)、疾患/適応症、PNH 患者タイプ [補体 (C5) 阻害剤投与中の患者、補体阻害剤 (補体 (C5) 阻害剤等) 未治療の患者及び非 PNH 患者] の共変量がイプタコパンの曝露量に及ぼす影響について検討した。その結果、年齢、性別、疾患/適応症及び PNH 患者タイプはイプタコパンの PK パラメータに対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。一方、体重、民族 (中国人) 及びベースライン eGFR は CL/F に影響することが示されたが、モデルによるシミュレーションの結果、体重及び腎機能 ($eGFR: 34.3 \sim 132.0 \text{ mL/min/1.73m}^2$) はイプタコパンの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。また、民族的要因について、日本人患者の曝露量は中国人、他のアジア人及びアジア人以外の患者の曝露量と同程度であった¹³⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」であり、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。用法及び用量は「通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考: マウス、ラット、イヌ>

マウス、ラット及びイヌに [¹⁴C] イプタコパン (10mg/kg) 又はイプタコパン (10 又は 30mg/kg) を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、マウス (雄 n=2) で 46%、ラット (雄 n=2~3) で 40~68%、イヌ (雄 n=3) で 60%であった。

2) 吸収部位

該当資料なし

3) 吸収率 (A2101 試験、外国人のデータ)¹⁴⁾

健康成人男性被験者 6 例に [¹⁴C] イプタコパン 100mg を単回経口投与したときの総放射能の尿中累積排泄率 (24.8%) 及び未変化体を除く便中累積排泄率 (45.8%) から、イプタコパンのヒトでの吸収率は投与量の 70.6%以上と推定さ

れた。

4) 腸肝循環

該当資料なし

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイプタコパンとして1回200mgを1日2回経口投与する。」である。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考:ラット>

雄の白色 (Wistar Hannover) 又は有色 (Long-Evans) ラットに [14C] イプタコパン 10mg/kg を単回経口投与したときの組織分布を定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) で検討した結果、[14C] イプタコパン由来放射能は脳を除いて広範囲の組織に分布し、投与後 2 時間までの白色ラットにおける脳内放射能濃度は血液中放射能濃度の 1.4~2.2%であった。雄雌の有色ラットに [14C] イプタコパン 10mg/kg を単回経口投与したとき、[14C] イプタコパン由来放射能の脳への分布は認められなかった。

(「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

1) 血球への移行性 (*in vitro*のデータ)¹⁵⁾

イプタコパン (10、100、1000 及び 10000ng/mL) の血液/血漿濃度比 (Cb/Cp) はそれぞれ 0.600、0.649、0.998 及び 2.14 であり、Cb/Cp は濃度依存性を示した。

2) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:ラット>

雄の白色 (Wistar Hannover) 又は有色 (Long-Evans) ラット (n=8) に [14C] イプタコパンを 10mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 168 時間までの [14C] イプタコパン由来放射能の組織分布を QWBA により検討した。また、雄雌の有色 (Long-Evans) ラット (雄雌各 n=7) に [14C] イプタコパンを 10mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 336 時間までの [14C] イプタコパン由来放射能の組織分布を QWBA により検討した。

[14C] イプタコパン由来放射能は脳を除いて広範囲の組織に分布し、ほとんどの組織で速やかに消失した。白色ラットでは、投与後 2 時間までに各組織中の総放射能は Cmax に到達したが、そのうち総放射能 Cmax の組織/血液比が 3 倍を超えていたのは肝臓のみであった。白色ラットにおける投与後 2 時間までの脳内放射能濃度は血液中放射能濃度の 1.4~2.2%であった。有色ラットでは、イプタコパンが眼組織のメラニンに対して親和性を有し、その結合が可逆的であることが示された。

(6) 血漿蛋白結合率

*in vitro*のデータ¹⁵⁾

イプタコパン (1000 及び 10000ng/mL) の血漿蛋白結合率はそれぞれ 93.0 及び 74.6%であり、イプタコパンは全身循環血中で B 因子に結合することにより濃度依存的な血漿蛋白結合を示した。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位
主として肝臓

2) 代謝経路

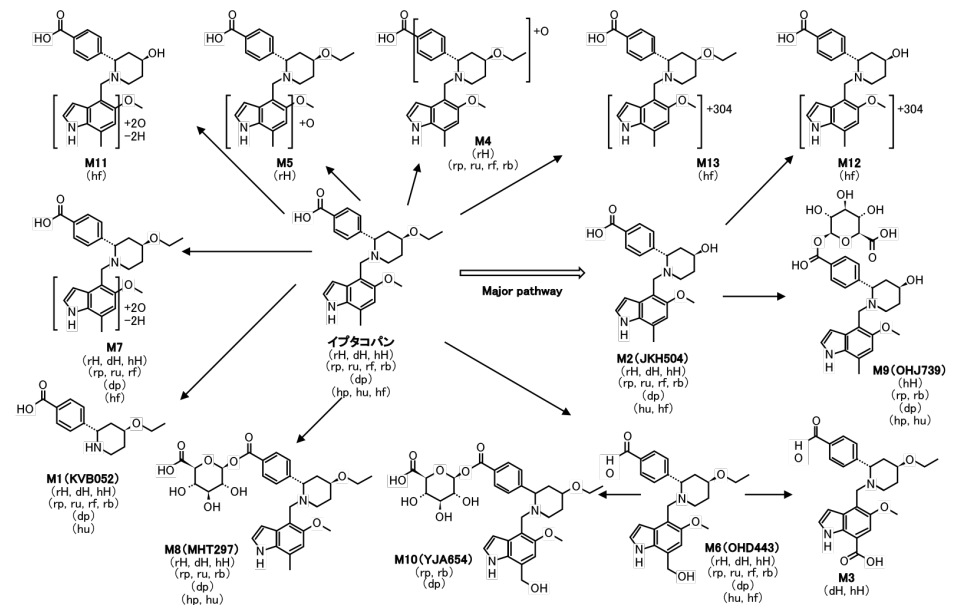
in vitro のデータ¹⁶⁾

ヒト肝細胞におけるイプタコパンの代謝物は、N-脱アルキル化 (M1)、O-脱エチル化 (M2 及び M9)、C-酸化 (M3、M4、M5、M6 及び M7)、水酸化 (M4、M5 及び M6) 及びグルクロン酸抱合 (M8 及び M9) であった。これらの代謝物のうち M1、M2 及び M6 は、ヒト肝細胞における主要な一次酸化代謝物として同定された。また、ヒト肝細胞を用いた代謝プロファイルから、生成した代謝物の 50%以上が酸化的代謝物であることが示された。

外国人のデータ (A2101 試験)¹⁴⁾

健康成人男性被験者 6 例に [¹⁴C] イプタコパン 100mg を単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体であるイプタコパンであり、血漿中総放射能の AUC0-48h の 83.0%であった。主な血漿中代謝物は M8 及び M9 であり、それぞれ AUC0-48h の 8.05%及び 5.17%であった。

イプタコパンの推定代謝経路



rH:ラット肝細胞, dH:イヌ肝細胞, hH:ヒト肝細胞, rp:ラット血漿, ru:ラット尿, rf:ラット糞, rb:ラット胆汁, dp:イヌ血漿, hp:ヒト血漿, hu:ヒト尿, hf:ヒト糞便

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 代謝酵素及び寄与率 (*in vitro* のデータ)¹⁶⁾

ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト酵素分子種を用いた *in vitro* 試験では速度論的解析を行った結果、イプタコパンの酸化的代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP2C8 (寄与率: 98%) であり、CYP2D6 (寄与率: 2%) もわずかに関与することが示された。

ヒト酵素発現系 (UGT 分子種) 及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験ではアシルグルクロン酸抱合代謝物 (M8 及び M8c) への代謝速度とミクロソーム中の UGT 特異的マーカー酵素活性との相関を検討した結果、直接的なグルクロン酸抱合代謝に関与する主要な UGT 分子種は UGT1A1 (相関係数: 0.83) であることが示された。

2) 代謝酵素阻害作用 (*in vitro*のデータ)¹⁷⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、イプタコパンは最大 100 μmol/L まで、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の可逆的阻害を示さず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の時間依存的な阻害は示さなかったが、CYP2C8 に対しては時間依存的な阻害作用 ($K_i=179\mu\text{mol/L}$, $k_{\text{inact}}=0.0702\text{min}^{-1}$) を示した。

ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト UGT 分子種を用いた *in vitro* 試験では、イプタコパンは最大 100μmol/L まで UGT1A1 に対して阻害作用を示さなかった。

3) 代謝酵素誘導作用 (*in vitro*のデータ)¹⁷⁾

ヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、イプタコパンは CYP3A4 に対して弱い誘導作用 (100μmol/L で陽性対照による誘導作用の 20%未満) を示したが、CYP2B6 及び CYP2C9 を誘導しなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

*in vitro*のデータ

ヒト血漿中の主代謝物である M8 及び M9 並びにヒト便中の主代謝物である M2 の薬理活性の強さは、未変化体であるイプタコパンと比べて 1/150~1/27 であった。

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

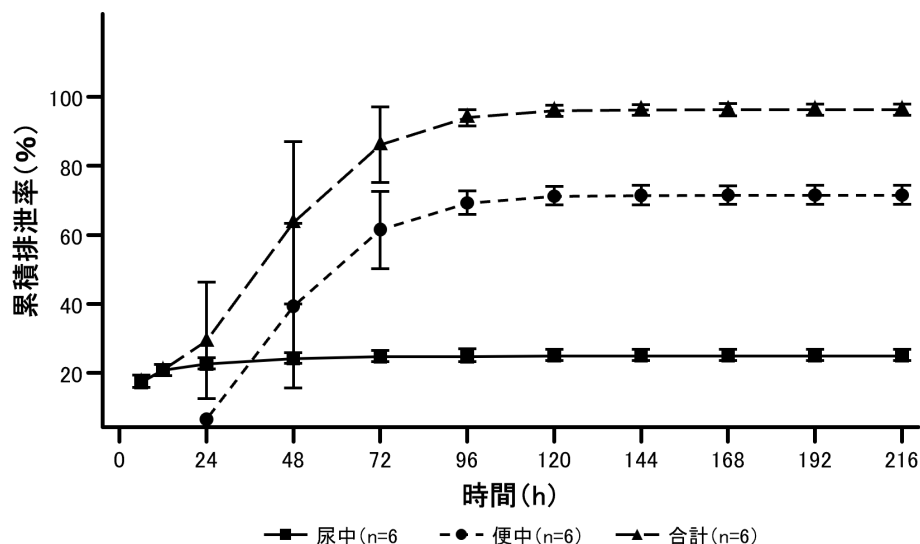
肝代謝及び胆汁中排泄を介した便中排泄、腎臓を介した尿中排泄

2) 排泄率及び排泄速度

外国人のデータ (A2101 試験)¹⁴⁾

健康成人男性被験者 6 例に [¹⁴C] イプタコパン 100mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までの尿中及び便中への総放射能の累積排泄率 (平均値) は、それぞれ投与量の 24.8%及び 71.5%であり、投与量の 96%以上が排泄された。

健康成人被験者に [¹⁴C] イプタコパン 100mg を単回経口投与したときの尿中及び便中への総放射能の累積排泄率 (平均値±標準偏差)



また、健康成人男性被験者 6 例に [¹⁴C] イプタコパン 100mg を単回経口投与したときの投与後 96 時間までに排泄された尿中及び便中の代謝物を検討した結果、未変化体として投与量の 17.9%が尿中に、16.8%が便中に排泄された。尿中には主な代謝物として M1 (N-脱アルキル化) 及び M9 がそれぞれ投与量の 3.82%及び 1.60%排泄され、便中には主な代謝物として M2 (O-脱エチル化)

及び M7（二酸化及び脱水素化）がそれぞれ投与量の 26.7%及び 8.32%排泄された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

VII-8. トランスポーターに関する情報

*in vitro*のデータ

イブタコパンは排出トランスポーターである P-gp、BCRP 及び MRP2、並びに肝取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。一方、肝取込みトランスポーターである OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 の基質ではないことが示された。

また、イブタコパンは P-gp ($K_i=27.7\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 ($K_i=24.9\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3 ($K_i\geq 392.7\mu\text{mol/L}$)、OAT3 ($K_i=173\mu\text{mol/L}$ 又は $183.3\mu\text{mol/L}$)、MATE1 ($K_i=400\mu\text{mol/L}$ 又は $327.1\mu\text{mol/L}$)、OCT1 ($K_i=321\mu\text{mol/L}$ 又は $396.6\mu\text{mol/L}$) 及び OCT2 ($K_i=359\mu\text{mol/L}$) に対して阻害作用を示した。一方、BCRP、MRP2、BSEP、OAT1 及び MATE2-K に対しては明らかな阻害作用を示さなかった。阻害が認められたトランスポーターの K_i ($24.9\sim 400\mu\text{mol/L}$) はいずれも PNH 患者に本剤 200mg 1 日 2 回で反復経口投与したときの定常状態での C_{max} ($8\sim 12\mu\text{mol/L}$) に比べ大きく、臨床濃度でこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者¹⁸⁾

腎機能（ベースライン eGFR）を共変量とし、腎機能障害がイブタコパンのクリアランスに及ぼす影響を母集団 PK 解析にて評価した結果、ベースライン eGFR はイブタコパンの CL/F に統計的に有意な共変量であり、ベースライン eGFR の低下に伴い曝露量は増加した。ベースライン eGFR $34.3\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の患者（母集団 PK 解析に使用した患者の 5 パーセントイル）の AUC_{0-24h} は eGFR $87.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の患者（50 パーセントイル）に比べ 38%大きいと予測され、eGFR が 25、75 及び 95 パーセントイルの患者の AUC_{0-24h} はいずれも 50 パーセントイルの患者に比べ 15%未満の変化であり、腎機能が正常な患者と比較して軽度（eGFR 60 以上、 $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）又は中等度（eGFR 30 以上、 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）の腎機能障害患者でイブタコパンのクリアランスに臨床的に重要な差は認められなかった。なお、重度の腎機能障害の患者及び透析患者については評価を行っていない。さらに、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における曝露量を評価した結果、腎機能が正常な患者（98 例）、軽度（eGFR 60 以上、 $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）（45 例）、中等度（eGFR 30 以上、 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）（17 例）及び重度（eGFR $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）（1 例）の腎機能障害患者におけるイブタコパンの AUC_{tau} の平均値は、それぞれ 32100、37500、43800 及び $47000\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 C_{max} 平均値はそれぞれ 3940、4480、5170 及び $5610\text{ng}/\text{mL}$ と推定された。なお、透析患者については評価を行っていない。

2) 肝機能障害患者（A2105 試験、外国人のデータ）¹⁹⁾

正常肝機能被験者 16 例及び肝機能障害患者 22 例 [軽度（Child-Pugh 分類 A）8 例、中等度（Child-Pugh 分類 B）8 例、重度（Child-Pugh 分類 C）6 例] に本剤 200mg を単回経口投与したときのイブタコパンの血漿中 PK パラメータは以下のとおりであり、各 PK パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間は重度肝機能障害患者と正常肝機能被験者間の C_{max} (0.765~1.10) を除き、生物学的同等性の基準 (0.8~1.25) の範囲内であった。その一方、血漿中の非結合型のイブタコパンについて、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者で C_{max} はそれぞれ 1.38 倍、1.67 倍及び 2.11 倍に増加した。また、AUC_{inf} はそれぞれ 1.48 倍、1.58 倍及び 3.71 倍に増加した。

正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に本剤 200mg を単回経口投与したときのイブタコパンの血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	被験者群	n	平均値±標準偏差	正常肝機能被験者に対する 幾何平均比 [90%信頼区間]
Cmax (ng/mL)	正常肝機能被験者	16	3580 ± 812	-
	軽度肝機能障害患者	8	3750 ± 1260	1.04 [0.893, 1.22]
	中等度肝機能障害患者	8	3310 ± 741	0.952 [0.816, 1.11]
	重度肝機能障害患者	6	3340 ± 825	0.919 [0.765, 1.10]
AUC last (ng · h/mL)	正常肝機能被験者	16	53600 ± 12400	-
	軽度肝機能障害患者	8	53800 ± 14400	1.03 [0.880, 1.21]
	中等度肝機能障害患者	8	55000 ± 17000	1.01 [0.861, 1.19]
	重度肝機能障害患者	6	60700 ± 19400	1.03 [0.851, 1.25]
AUCinf (ng · h/mL)	正常肝機能被験者	16	53700 ± 12400	-
	軽度肝機能障害患者	8	53900 ± 14400	1.03 [0.880, 1.22]
	中等度肝機能障害患者	8	55100 ± 17200	1.01 [0.861, 1.19]
	重度肝機能障害患者	6	61000 ± 19600	1.03 [0.853, 1.25]
AUC0-168h (ng · h/mL)	正常肝機能被験者	16	53500 ± 12300	-
	軽度肝機能障害患者	8	53500 ± 14200	1.03 [0.877, 1.20]
	中等度肝機能障害患者	8	54400 ± 16500	1.01 [0.859, 1.18]
	重度肝機能障害患者	6	59600 ± 18800	1.02 [0.845, 1.23]

正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に本剤 200mg を単回経口投与したときの非結合型イブタコパンの血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	被験者群	n	平均値±標準偏差	正常肝機能被験者に対する 幾何平均比 [90%信頼区間]
Cmax (ng/mL)	正常肝機能成人	16	746 ± 246	-
	軽度肝機能障害患者	8	1,070 ± 647	1.38 [1.11, 1.71]
	中等度肝機能障害患者	8	1,150 ± 477	1.67 [1.35, 2.08]
	重度肝機能障害患者	6	1,470 ± 266	2.11 [1.63, 2.73]
AUClast (ng · h/mL)	正常肝機能成人	16	3,920 ± 1,050	-
	軽度肝機能障害患者	8	5,970 ± 2,740	1.48 [1.26, 1.73]
	中等度肝機能障害患者	8	5,980 ± 2,600	1.58 [1.35, 1.85]
	重度肝機能障害患者	6	14,300 ± 4,180	3.72 [3.09, 4.47]
AUCinf (ng · h/mL)	正常肝機能成人	16	3,930 ± 1,050	-
	軽度肝機能障害患者	8	5,980 ± 2,740	1.48 [1.27, 1.73]
	中等度肝機能障害患者	8	5,990 ± 2,600	1.58 [1.35, 1.85]
	重度肝機能障害患者	6	14,300 ± 4,180	3.71 [3.08, 4.47]

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、用法」及び用量は「通常、成人にはイブタコパンとして1回 200mg を1日2回経口投与する。」である。

VII-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

VIII-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、9.1.1、9.1.2、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、髄膜炎菌等の重篤な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、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で本剤を投与すること。
- 1.1.4 髄膜炎菌等の莢膜形成細菌による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、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 B 因子に結合して補体第二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る。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、患者に髄膜炎菌感染症のリスク及び初期症状を周知徹底させる必要がある。本剤投与にあたり十分に注意する事項として類薬の記載を参考に設定した（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 1.2 本剤投与により、溶血の抑制、ヘモグロビン値の改善等、PNH の症状の改善が認められた。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発症や本剤投与中止時の重篤な急性溶血発作の誘発が懸念される。したがって、本剤は、PNH 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のみ投与される必要がある。また、本剤による治療は、溶血症状に対する治療であり、PNH に対する根治的な治療法ではないことを含めて、本剤の有効性と安全性を患者又はその家族に説明する必要がある。類薬の記載も参考に設定した。

VIII-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。] [11.1.1 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。] [11.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1、2.2 本剤は、補体活性化経路の一つである補体第二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が発現することがある。したがって、髄膜炎菌感染症に罹患している患者及び肺炎球菌、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は、本剤投与により症状を悪化させるおそれがあることから設定した（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤

な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

VIII-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。

VIII-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。

VIII-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溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者では、本剤の最終投与から最低2週間は、溶血に付随する臨床症状及びその徴候〔LDH値の上昇を伴うヘモグロビン（Hb）値の急激な減少、疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、呼吸困難、主要血管事象（血栓症）、嚥下障害又は勃起不全等〕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 本剤投与により、総コレステロール、LDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質異常症があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に血液検査を実施すること。

（解説）

- 8.1 他の補体阻害剤と同様に、本剤の投与を中止することにより溶血が発現するおそれがある。補体（C5）阻害剤投与下で貧血を有するPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C12302/APPLY-PNH試験）では、24週の主要評価期終了時までには本剤投与中止後に溶血は認められなかった。しかしながら、PNHの疾患特性及び本剤の作用機序より本剤投与中止後の重篤な溶血が発現する可能性を否定できないため、本剤投与中止後の重篤な溶血のリスクを低減するため、投与中止後は溶血の徴候及び症状を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行う必要があることから設定した。
- 8.2 国際共同第Ⅲ相試験（C12302/APPLY-PNH試験）における脂質パラメータ（総コレステロール値、LDLコレステロール値及びトリグリセリド値）について、平均値は基準値の範囲内であるものの、基準値上限を超えた患者の割合は本薬投与群で高い傾向が認められた。本剤投与により高LDLコレステロール血症等の脂質異常症が発現するリスクが上昇する懸念があるため、本剤投与中は定期的に血液検査を実施する必要があることから設定した。

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。〔1.1、5.2、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）による感染症が悪化するおそれがある。〔1.1、5.2、11.1.1、11.1.2参照〕

（解説）

- 9.1.1 本剤は、補体活性化経路の一つである補体第二経路を阻害するため、髄膜炎菌による重篤な感染症の発現リスクが上昇する可能性がある。髄膜炎菌による感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれがあることから設定した（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.2 本剤は補体活性化経路の一つである補体第二経路を阻害するため、感染症を発症しやすくなる可能性がある。また、感染症が悪化するおそれがあり、その中でも莢膜形成細菌による感染症が悪化するおそれがあることから設定した（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-2. 効能又は効果

に関連する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度 (eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害のある患者
患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強されるおそれがある。 [16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 重度の腎機能障害 (eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満) を有する患者については、母集団薬物動態解析において本剤の曝露量が増加する可能性が示された。臨床試験に組み入れられた重度の腎機能障害を有する患者は 1 例であり薬物動態及び安全性の評価には限界があることから、これらの患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察する必要があると考え設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。非結合型の血中イブタコパン濃度が上昇し、本剤の副作用が増強されるおそれがある。 [16.6.2 参照]

(解説)

9.3 肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した第 I 相試験 (A2105 試験) において、肝機能正常患者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では本剤の総濃度は同程度であったものの非結合型濃度が高値となる傾向が認められた。国際共同第 III 相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験) に肝機能障害を有する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者は組み入れられておらず肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合の薬物動態及び安全性は不明であるため、これらの患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察する必要があると考え設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、臨床用量の 5.4 倍の曝露 (AUC) で、着床前及び着床後胚死亡率の高値、並びに生存胎児数の低値が認められている。

(解説)

9.5 妊婦に対する本剤投与の影響を適切に評価できる臨床試験結果はないが、雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、着床前及び着床後胚死亡率の高値、並びに生存胎児数の低値が認められているため、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よう設定した。

(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。本剤の母乳中への移行は不明である。

(解説)

9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は不明であり、哺乳中の児又は乳汁産生に対する影響に関するデータはないことから、授乳婦では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よう設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児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

設定されていない

VIII-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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8を阻害する薬剤 クロピドグレル等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP2C8 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1及び OATP1B3を阻害する薬剤 シクロスポリン等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の CYP2C8 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

CYP2C8 を阻害する薬剤、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤

薬物動態学的薬物相互作用試験（A2104 試験）において、CYP2C8、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤との併用により本剤の曝露量が増加する可能性が示されたことを踏まえて設定した。

・ クロピドグレル

薬物間相互作用試験（A2104 試験、外国人のデータ）¹²⁾

健康成人被験者 18 例にクロピドグレル（CYP2C8 阻害剤）を投与初日に 300mg、2 日目から 75mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、2 日目に本剤 100mg を単回投与したとき、本剤の単独投与時に対するクロピドグレル併用時のイブタコパンの Cmax、AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.05 [0.97, 1.14]、1.33 [1.26, 1.40] 及び 1.36 [1.28, 1.45] であり、AUClast 及び AUCinf はクロピドグレルとの併用によりそれぞれ 33%及び 36%増加した。

・ シクロスポリン

薬物間相互作用試験（A2104 試験、外国人のデータ）¹²⁾

健康成人被験者 20 例にシクロスポリン（OATP1B1/1B3 阻害剤）175mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、1 日目に本剤 100mg を単回投与したとき、本剤の単独投与時に対するシクロスポリン併用時のイブタコパンの Cmax、AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.41 [1.35, 1.47]、1.46 [1.39, 1.52] 及び 1.50 [1.42, 1.59] であり、AUClast 及び AUCinf はシクロスポリンとの併用によりそれぞれ 46%及び 50%増加した。

CYP3A4 の基質となる薬剤および CYP2C8 の基質となる薬剤

In vitro 試験において CYP3A4 の誘導作用及び CYP2C8 の阻害作用を示し、臨床用量において本剤が CYP3A4 及び CYP2C8 を介した薬物相互作用を示す可能性があることから設定した。（「VII-6. (2) 代謝に關与する 酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）

これら以外の薬剤と本剤の薬物相互作用について検討した試験は「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照。

VII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、5.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、2.2、5.2、9.1.2 参照]

(解説)

11.1.1、11.1.2 本剤は補体活性化経路の一つである補体第二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るため設定した。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「V-2. 効能又は効果に關連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害	血小板数減少	—	—
胃腸障害	—	下痢、腹痛、悪心	—
感染症および寄生虫症	—	上気道感染、尿路感染、気管支炎	細菌性肺炎
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	蕁麻疹

(解説)

11.2 本剤の企業中核データシートに記載の副作用及び臨床試験結果に基づき設定した。副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（C12302/APPLY-PNH 試験）の副作用集計結果に基づき設定し、当該集計結果で認められていない事象については頻度不明とした。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>1) 補体 (C5) 阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験) における副作用の種類別発現状況一覧 別紙参照</p>
VIII-10. 過量投与	<p>設定されていない</p> <p>設定されていない</p> <p><参考> 過量投与に関する臨床試験データは限られている。臨床試験では、数人の患者に対して本剤 1 日最大 800mg を反復投与したが、十分に許容された。健康被験者に対して 1,200mg を単回投与したが、十分に忍容性が認められた。過量投与が疑われる場合には、一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。</p>
VIII-11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>14.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号) に則り、設定した。</p>
VIII-12. その他の注意	<p>(1) 臨床使用に基づく情報</p> <p>設定されていない</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報</p> <p>設定されていない</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-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

試験項目	試験系 (n)	投与経路	投与量又は濃度	結果
心血管系に及ぼす影響				
hERG 電流阻害作用	hERG チャネル発現 HEK293 細胞 (3)	<i>in vitro</i>	3~1000 μ M	IC50=414.9 μ M
hERG チャネル細胞膜移行 (トラフィッキング) 阻害作用	hERG チャネル発現 HEK293 細胞 (3 又は \geq 3)	<i>in vitro</i>	0.1~300 μ M	300 μ M まで阻害作用は認められなかった。
心筋カリウム又はカルシウムチャネル (hKir2.1、hKvLQT1/hminK、hKv4.3、hCav1.2) 阻害作用	hKir2.1、hKvLQT1/hminK、hKv4.3、hCav1.2 発現哺乳類細胞 (3 又は \geq 3)	<i>in vitro</i>	3~300 μ M	IC50 > 300 μ M
心筋ナトリウムチャネル hNav1.5 阻害作用	hNav1.5 発現細胞	<i>in vitro</i>	~50 μ M	IC50 > 50 μ M
心筋収縮力	成人及び若年ドナー由来心筋細胞 (CM) (\geq 5)	<i>in vitro</i>	10、30、100 μ M	成人ドナー由来 CM : 30 及び 100 μ M で収縮トランジェントの振幅が溶媒対照に対してそれぞれ 26%及び 31%増加、10~100 μ M で収縮/弛緩キネティクスへの影響は認められなかった。若年ドナー由来 CM : 収縮力に対する作用にばらつきが認められた。収縮/弛緩キネティクスへの影響は認められなかった。
カルシウムトランジェント	成人及び若年ドナー由来 CM (\geq 5)	<i>in vitro</i>	成人ドナー由来 CM : 10、30、100 μ M 若年ドナー由来 CM : 3、10 μ M	カルシウムトランジェントの振幅及びキネティクスへの影響は認められなかった。
血管拡張作用	ラット及びイヌの胸部大動脈及び腸間膜動脈のリング標本 (\geq 3)	<i>in vitro</i>	1、3、10、30、100 μ M	100 μ M まで弛緩反応は認められなかった。
心血管機能 (テレメトリー法)	ラット (雄 8)	経口	0、1000mg/kg (単回)	血圧、心拍数及び体温への影響は認められなかった。
	ビーグル犬 (雄 3)	経口	0、600mg/kg (単回)	600mg/kg : 血圧低下 (最大-26mmHg、-23%)、心拍数増加 (最大+40bpm、+43%)
	イヌ (雄 4)	経口	0、50、100、200、600mg/kg (漸減)	600mg/kg : 血圧低下 (最大-35mmHg、-33%)、心拍数増加 (最大+69bpm、+71%)、1 例で総末梢抵抗低下 (最大-28mmHg*min/L、-51%) 200mg/kg : 血圧低下 (最大-22mmHg、-21%)、心拍数増加 (最大+47bpm、+50%)、1 例で総末梢抵抗低下 (最大-21mmHg*min/L、-39%) 100mg/kg : 血圧低下 (最大-15mmHg、-15%)、

心血管機能 (テレメトリー法)	イヌ (雄 4)	経口	0、50、100、200、600mg/kg (漸減)	心拍数増加 (最大+36bpm、+38%)、1例で総末梢抵抗低下 (最大-21mmHg*min/L、-38%) 50mg/kg : 1例で血圧低下 (最大-21mmHg、-22%)、総末梢抵抗低下 (最大-10mmHg*min/L、-19%)
	ビーグル犬 (雄 4)	経口	0、15、50、300mg/kg (単回)	300mg/kg : 血圧低下に伴う心拍数増加、並びに RR 及び PR 間隔の短縮が認められた。
心電図測定、心エコー、ホルモン測定、バイオマーカー (レニン 及び NT-proBNP) 測定、病理組織学的評価、心臓及び大動脈組織の遺伝子発現解析	主試験 : 幼若イヌ (雌雄 4/群) [0、30mg/kg/日 (雌 4)、150mg/kg/日 (雄 1、雌 3)] 及び 若齢成熟イヌ (雌 4/群) 回復性試験 : 幼若イヌ (雄 1、雌 2) 及び 若齢成熟イヌ (雌 3/群)	経口	主試験 : 0、30、150mg/kg/日 (2週間) + 回復性試験 : 0、150mg/kg/日 (1週間)	幼若イヌ及び若齢成熟イヌ 150mg/kg/群 : 心拍数増加、収縮力増加 (QA 間隔の短縮) 及び血圧低下、並びにこれらの変化と関連した心機能変化が心エコー検査で認められた。 心エコー検査では心収縮力増加及び血行動態の異常が認められ、幼若イヌでは若齢成熟イヌと比較して影響がより顕著であった (幼若イヌ 30mg/kg/日以上群 : 拡張期心室中隔厚及び左室後壁厚の増加、150mg/kg/日群 : 左室中部での血流の折り返し及び僧帽弁前葉の収縮期前方運動)。 幼若イヌ及び若齢成熟イヌのすべての投与量で甲状腺/副甲状腺重量の増加があり (関連する病理組織学的所見なし)、若齢成熟イヌに比べて幼若イヌでより顕著に認められた。 若齢成熟イヌ 150mg/kg/日群及び幼若イヌ 30mg/kg/日以上群 : 心臓及び大動脈では用量依存的な遺伝子発現の変化が認められた。
心電図及び心拍数	カニクイザル (雄 3)	経口	10、50、100、300、600mg/kg (漸増)	300mg/kg 以上 : 用量依存的な QTc 間隔の延長 [300mg/kg で 20ms (8%) 600mg/kg で 44ms (18%) 延長] が認められた。 600mg/kg まで心拍数への影響は認められなかった。
中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響				
中枢神経系 (Irwin 変法)	Wistar 系ラット (雄 6/群)	経口	0、112、770 mg/kg ^{a)} (単回)	770 mg/kg まで行動及び体温への影響は認められなかった。
呼吸器系			0、100、1000mg/kg (単回)	1000mg/kg まで呼吸機能への影響は認められなかった。

a) : 製剤分析の結果に基づいて投与量を調整

(3) その他の薬理試験 | 該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施していないが、イプタコパンの急性毒性についてはイヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験における用量漸増投与試験相及びサルを用いた用量漸増投与試験の成績から評価した。

動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ビーグル犬 (雄 3)	経口	50、 100、 300、 600、 1000	>1000	100mg/kg 以上：心拍数の用量 依存的な増加 300mg/kg 以上：嘔吐の用量依 存的な発現 600mg/kg 以上：流涎の用量依 存的な発現 1000mg/kg：フィブリノゲン、 アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ (AST)、アルカリ ホスファターゼ (ALP)、総ビ リルビン及びクレアチンキナー ゼ (CK) の高値
カニクイザ ル (雄 3)	経口	10、50、 100、 300、600	>600	10mg/kg 以上：好中球数の増 加、リンパ球数及び好酸球数の 減少 300mg/kg 以上：QTc 間隔の用 量依存的な延長 600mg/kg：アラニンアミノト ランスフェラーゼ (ALT) 及び AST の上昇、総ビリルビンの増 加

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与 期間	投与経路 投与量 (mg/kg/日)	性別、n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
Wistar系ラット	2 週間	経口 0、100、 300、1000	雄 5	1000	100mg/kg/日以上：好中球数の高値 1000mg/kg/日：甲状腺重量の高値
	4 週間	経口 0、100、 300、1000	主試験： 雄 10、雌 10 回復性試 験： 雄 6、雌 6	300	100mg/kg/日以上：総ビリルビン及び直接ビリルビンの 高値、甲状腺重量の高値 (雌) 300mg/kg/日以上：蛋白尿 (雄) 1000mg/kg/日：蛋白尿 (雌)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の高値 (雌)、甲状腺の濾胞細胞肥大 (雌)、炎症性細胞浸潤を伴うハーダー腺の変性/再生 性変化 (雌雄) 回復性：4 週間の休薬により回復又は回復傾向が認め られた。
	13 週間	経口 0、50、 150、500	主試験： 雄 10、雌 10 回復性試 験： 雄 5、雌 5	雄：150 雌：500	死亡：150mg/kg/日群の雌 1 例が投与過誤により死亡 50mg/kg/日以上：トリヨードサイロニン (T3) 及びサイロキシン (T4) の高値、前立腺重量の高 値 (雄) 500mg/kg/日：流涎、甲状腺重量の高値 (雄)、 甲状腺の濾胞細胞肥大、精巣の精細管変性 (雄)、総精子数、精子運動率、精子速度及び 異常精子数の変動 (雄) 回復性：前立腺重量の変化を除き、いずれの変 化も 8 週間の休薬により回復又は回復傾向が認め られた。

Wistar系ラット	26週間	経口 0、50、 150、750	主試験： 雄20、雌20 回復性試験： 雄10、雌10	750	死亡：投与期間中又は回復性試験中に 750mg/kg/日群の雌雄各2例、150mg/kg/日群の 雄2例、50mg/kg/日群の雌1例が死亡・瀕死 (いずれも投薬に関連した死因は特定されず) 50mg/kg/日以上：体重増加量の低値(雄)、体 重増加量の高値(雌)、尿蛋白陽性、甲状腺/上 皮小体重量の高値、精巣重量の高値(雄) 150mg/kg/日以上：クレアチニンの低値 (雄)、甲状腺濾胞細胞肥大の重症度及び発現頻 度の増加 750mg/kg/日：流涎、摂餌量の高値(雌)、 ALP及び総ビリルビンの高値、クレアチニンの 低値(雌)、T3及びT4の高値、TSHの高値 (雌)、甲状腺の大型化(雄)、前立腺のKi67 陽性細胞の増加(雄) 回復性：27週間の休薬による回復性が認められ た。
ビーグル犬	2週間	経口 0、100、 300、1000	0~300mg/kg/ 日群：雄3 1000mg/kg/ 日群：雄2	300	死亡：1000mg/kg/日群の1例が死亡(死因は特 定できなかったが、投薬に関連したものと考え られた)。 100mg/kg/日：脾臓/体重比及び脾臓/脳重量比の 低値 100mg/kg/日以上：脾臓重量の低値 300mg/kg/日以上：流涎、嘔吐、振戦、頭部攣 縮、心拍数増加、網状赤血球数及び平均赤血球 容積の低値、甲状腺の濾胞細胞肥大 1000mg/kg/日：鎮静・動作緩慢、体重及び摂餌 量の減少、好中球数及びリンパ球数の低値、フ ィブリノゲンの高値、ALT、AST、ALP、総ビ リルビン、CK、クレアチニン、尿素、マグネシ ウム、リン及び重炭酸塩の高値、ナトリウム、 クロール、カリウム、アルブミン、総蛋白及び カルシウムの低値、甲状腺/上皮小体重量の低値
	4週間	経口 0、15、 50、300	主試験： 雄3、雌3 回復性試験： 雄2、雌2	50	15mg/kg/日：ビリルビンの高値(雄) 15mg/kg/日以上：心拍数増加、T4の用量依存的 な低値、甲状腺重量の低値、甲状腺の用量依存 的な濾胞細胞肥大 50mg/kg/日以上：ビリルビンの高値(雌) 300mg/kg/日：体重減少、ビリルビンの高値 (雄)、甲状腺の小型化(雌)、精巣及び精巣上 体重量の低値、心臓の心筋細胞の変性/壊死、精 巣の生殖細胞剥離(雄)、精子減少及び精巣上 体管内細胞残屑(雄)、胆管過形成及びクッパ ー細胞色素沈着(雌) 回復性：4週間の休薬により回復又は回復傾向 が認められた。
	13週間	経口 0、5、30、 150	主試験： 雄3、雌3 回復性試験： 雄2、雌2	雄：5 雌：30	5mg/kg/日以上：総テストステロン及びアンドロ ステンジオンの用量依存的な高値、甲状腺重量 の高値(雌) 30mg/kg/日以上：流涎(雄)、甲状腺重量の高 値(雄)、腸間膜リンパ節のリンパ系細胞枯 渇、精細管変性及び精巣上体管腔細胞残屑 (雄)、甲状腺の濾胞細胞肥大(雌) 150mg/kg/日：体重増加量及び摂餌量の低値、 心拍数増加、血小板数の高値(雌)、前立腺、 精巣及び精巣上体重量の高値(雄)、脾臓のリ ンパ系細胞枯渇(雌)、下顎リンパ節のリンパ 系細胞枯渇(雄)、甲状腺の濾胞細胞肥大 (雄)、肝臓での胆管過形成及び単細胞壊死、肝

ビーグル犬	13 週間	経口 0、5、30、 150	主試験： 雄 3、雌 3 回復性試験： 雄 2、雌 2	雄：5 雌：30	細胞及びクッパー細胞色素沈着（雌雄）、骨髄での顆粒球比率及び顆粒球/赤芽球比の高値（雄）、骨髄での赤芽球比率の低値（雄）、好中球数、白血球数、赤血球系パラメータ及び血小板数の低値（雄）、好中球数の低値（雌）、単球数及びフィブリノゲンの高値（雌）、グロブリン及び総蛋白の高値、アルブミン/グロブリン比の低値 回復性：8 週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。
	39 週間	経口 0、5、30、 150	主試験： 雄 4、雌 4 回復性試験： 雄 2、雌 2	雄：5 雌：30	死亡：5mg/kg/日群の雄 1 例が投与過誤による誤嚥に関連した一般状態の悪化が認められたため、150mg/kg/日群の回復性試験群の雄 1 例が投薬関連である可能性が考えられる骨髄線維症を伴う重度の非再生性貧血を原因とする一般状態不良が認められたため安楽処死した。 5mg/kg/日以上：抗原惹起後の一次応答（IgM 及び IgG 抗体価）の低下、甲状腺重量の高値（雄）、甲状腺の濾胞細胞肥大（雄） 30mg/kg/日以上：嘔吐、T3 の高値（雄）、補体第二経路活性完全阻害、抗原惹起後の二次応答の低下（雌）、前立腺重量の高値、精細管変性及び精巣上体管管腔細胞残屑（雄） 150mg/kg/日：心拍数増加、PR 及び QT 間隔の短縮、TSH の高値（雄）、甲状腺重量の高値（雌）、精巣重量の低値（雄）、クッパー細胞の色素沈着（ヘモジデリン）、甲状腺の濾胞細胞肥大（雌） 回復性：27 週間の休薬により回復性が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

1) ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌 (TA98 及び TA100) を代謝活性化系存在下及び非存在下でイプタコパン 5、15、50、150 及び 500µg/well の用量で 3 日間処理した結果、イプタコパンの遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

また、ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA97a 及び TA102) を代謝活性化系存在下及び非存在下でイプタコパン 5、16、50、160、500、1600 及び 5000µg/plate の濃度で処理した結果、いずれの菌株でも復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、イプタコパンは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

2) ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験 (*in vitro*)

EB ウイルスを遺伝子導入した TK6 細胞を代謝活性化系非存在下ではイプタコパン 179.7~500.0µg/mL の濃度で 20 時間処理し、代謝活性化系存在下ではイプタコパン 125.0~500.0µg/mL の濃度で 3 時間処理した結果、いずれの試験条件でも小核を有する細胞の増加は認められず、イプタコパンは染色体構造異常誘発性及び異数性誘発性を示さなかった。

3) ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験 (*in vitro*)

培養ヒトリンパ球をイプタコパン 300~459µg/mL の濃度で、代謝活性化系存在下及び非存在下で 3 時間処理+21 時間回復、並びに 24 時間処理+24 時間回復とする実験 1 と、代謝活性化系存在下及び非存在下で 3 時間処理+21 時間回復とする実験 2 を実施した。実験 1 の結果、短時間処理法の代謝活性化系非存在下では 300、400 及び 459µg/mL 濃度で、代謝活性化系存在下では 300 及び 459µg/mL 濃度で、媒体対照群に比較して小核を有する二核細胞の発現頻度の統計学的に有意な増加が認められたが、いずれも背景値の範囲内の変動であった。実験 2 の結果、いずれの条件でも小核を有する細胞の発現頻度に媒体対照群との差は認められず、実験 1 の結果に再現性がみられなかったことから、イプタコパンは小核誘発性を示さなかった。

4) ラットを用いた小核試験 (*in vivo*)

Wistar 系ラット (雌雄各 6/群) にイプタコパン 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した結果、4 週間反復投与後の末梢血では細胞増殖の指標とした網状赤血球数及び小核を有する網状赤血球の発現頻度に対照群との差は認められず、イプタコパンは小核誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験

1) ラットを用いた 104 週間がん原性試験

Wistar 系ラット（雌雄各 50/群）にイプタコパン 0、150、300 及び 750mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した結果、750mg/kg/日群で死亡率の増加が認められたが、死因は高濃度かつ高容量の投与液が逆流したこと、又はこの系統のラットにおける一般的な変化によるものであり、腫瘍性病変の増加はみられず、イプタコパンのがん原性を示唆する変化は認められなかった。

2) rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験

rasH2 トランスジェニックマウス（雌雄各 25/群）にイプタコパン 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を 26 週間反復経口投与した結果、いずれの用量でも生存率への影響、腫瘍性病変の増加はみられず、イプタコパンのがん原性を示唆する変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種 (性別、n/群)	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雄受胎能	Wistar 系ラット (雄 25)	116日間 (交配前 13 週間、交配期間中及び剖検前日まで)	経口 0、50、 150、750	雄受胎能及び初期胚発生：750
雌受胎能・初期胚発生	Wistar 系ラット (雌 24)	最長 35 日間 (交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日まで)	経口 0、100、 300、1000	雌受胎能及び初期胚発生：300
胚・胎児発生	Wistar 系ラット (雌 24)	妊娠 6～17日	経口 0、100、 300、1000	母動物及び胎児：1000
胚・胎児発生 (用量設定)	NZW ウサギ (雌 6)	妊娠 7～20日	経口 0、50、 300、600	母動物：300 胎児：600
胚・胎児発生	NZW ウサギ (雌 20)	妊娠 7～20日	経口 0、100、 250、450	母動物：250 胎児：450
出生前及び出生後の発生	Wistar 系ラット (雌 22)	妊娠 6 日から授乳 21 日まで	経口 0、100、 300、1000	母動物及び出生児：1000
幼若動物を用いた毒性試験 (用量設定)	ビーグル犬 (雄 0～4、雌 1～4)	生後 28日又は 31日から 8 週間	経口 0、5、30、 150、300、 600 ^a	-
幼若動物を用いた毒性試験	ビーグル犬 (雌雄 各 5)	生後 28日又から 52 週間	経口 0、5、30、 150	雌雄：5

a：600mg/kg/日の用量で雌 1 例に生後 29 日から 2 日間投与したが、忍容性が認められなかったため生後 31 日に安楽死処分した。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

①ラット (雄受胎能)

投薬に関連した死亡・瀕死例は認められなかった。精巣及び精巣上体に病理組織学的変化はみられず、交配能、授胎能及び受胎率に投薬の影響は認められなかった。

②ラット (雌受胎能・初期胚発生)

死亡・瀕死例は認められなかった。性周期、交尾率及び受胎率に投薬に関連した影響は認められなかった。1000mg/kg/日群では、着床前胚死亡率、早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット

投薬に関連した死亡は認められなかった。最高用量 1000mg/kg/日群でも母動物の一般状態及び体重に異常がみられず、胎児の発生に毒性変化は認められなかった。

②ウサギ（用量設定）

600mg/kg/日群の 1 例を一般状態不良（体重減少及びほぼ無摂食）のため安楽死処分し、死因は投薬に関連した体重減少であると考えられた。600mg/kg/日群では、母動物の体重及び体重増加量、並びに摂餌量の低値が認められた。

③ウサギ

投薬に関連した死亡は認められなかった。450mg/kg/日群では、母動物の体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。投薬に関連した胎児の異常及び変異は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

投薬に関連した死亡は認められなかった。いずれの用量でも母動物の分娩又は哺育状況への影響、あるいは出生児の生存、身体的発達、行動及び生殖能への影響は認められなかった。

4) 幼若動物を用いた毒性試験

①イヌ（用量設定）

600mg/kg/日群の雌 1 例を 2 日間投与後に一般状態不良のため安楽死処分した。300mg/kg/日までの用量で 8 週間反復経口投与した結果、150mg/kg/日以上の群では心電図の変化（心拍数増加及び RR 間隔短縮）が、300mg/kg/日群では心臓及び肺で病理組織学的変化が認められた。

②イヌ

投薬に関連した死亡は認められなかった。30mg/kg/日以上群では、精巣、甲状腺及び肝臓の病理組織学的変化、心臓重量の高値、大動脈の鉍質沈着が、150mg/kg/日群では心拍数増加が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験（*in vitro*、マウス）

BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞株を用いたニュートラルレッド取り込み法（3T3 NRU）によりイプタコパンの光毒性を検討した結果、イプタコパンの光毒性係数は 7.0 であり、弱い光毒性を有することが示唆された。

BALB/cByJ 系マウス（雌 6/群）にイプタコパン 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を 3 日間反復経口投与し、投与 60～90 分後に疑似太陽光を用いて 10J/cm² の紫外線 A を照射し、投与期間中の一般状態、耳介及び尾の局所反応の観察、両耳介、両耳介リンパ節及び腹部皮膚の重量測定、リンパ節総細胞数の計数を実施した結果、1000mg/kg/日までの用量で光毒性反応を示唆する変化は認められなかった。

2) 免疫毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各 3/群）にイプタコパン 0、5、30 及び 150mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、30mg/kg/日以上群で腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び脾臓のリンパ系細胞枯渇が認められた。一方、ビーグル犬（雌雄各 4/群）にイプタコパン 0、5、30 及び 150mg/kg/日を 39 週間反復経口投与したとき、最高用量 150mg/kg/日までリンパ系組織にリンパ系細胞枯渇は認められず、またすべての用量で抗原惹起後の抗体応答（IgM 及び IgG 抗体価）の軽微な低下が認められたが、IgM 及び IgG 抗体応答は保たれていると考えられた。以上の結果から、イプタコパンの免疫系に対する臨床的意義のある作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：ファビハルタ®カプセル 200mg 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：イプタコパン塩酸塩水和物 劇薬										
X-2. 有効期間	36 ヶ月										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない										
X-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 ファビハルタを服用される発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんへ、ファビハルタ患者安全性カード（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材） 「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」の項参照										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 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）、ペグセタコプラン、ダニコパン、クロバリマブ										
X-7. 国際誕生年月日	2023年12月5日（米国）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準記載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ファビハルタ®カプセル 200mg</td> <td>2024年6月24日</td> <td>30600AMX00147000</td> <td>2024年8月15日</td> <td>2024年8月15日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日	ファビハルタ®カプセル 200mg	2024年6月24日	30600AMX00147000	2024年8月15日	2024年8月15日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日							
ファビハルタ®カプセル 200mg	2024年6月24日	30600AMX00147000	2024年8月15日	2024年8月15日							
X-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										
X-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										
X-11. 再審査期間	8年：2024年6月24日～2032年6月23日										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2025年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。										

X-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 処理コード
ファビハルタ® カプセル 200mg	3999064M1020	3999064M1020	129708901	622970801

X-14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間を記載すること。

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 社内資料：QT/QTc 評価試験 (A2107 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.6.1) | [20240091] |
| 2) 社内資料：外国第Ⅱ相試験 (X2201 試験、X2204 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6_4.2.2) | [20240142] |
| 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6-4.1.1) | [20240096] |
| 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (C12301/APPOINT-PNH 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6-4.2.1) | [20240140] |
| 5) Schubart A, et al : PNAS. 2019; 116: 7926-7931 | [20240093] |
| 6) 社内資料： <i>In vitro</i> 活性の検討 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2-2.1) | [20240092] |
| 7) 社内資料： <i>In vitro</i> PNH 患者由来赤血球の溶血及び C3 沈着の阻害作用の検討 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2-2.2.1) | [20240143] |
| 8) 社内資料： <i>In vivo</i> 薬理試験 (マウス) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2-2.3) | [20240144] |
| 9) 社内資料： <i>In vivo</i> ラット受動的ヘイマン腎炎モデルの検討 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2-2.3.2.2) | [20240094] |
| 10) 社内資料：日本人健康被験者を対象とした単回投与試験 (X1102 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.2.1) | [20240082] |
| 11) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした単回又は反復投与試験及び食事の影響試験 (X2101 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.2.2) | [20240083] |
| 12) 社内資料：薬物間相互作用試験 (A2104 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.5.1) | [20240090] |
| 13) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-3.1.7) | [20240145] |
| 14) 社内資料：マスバランス試験 (A2101 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.2.3) | [20240086] |
| 15) 社内資料：血球移行性及び血漿蛋白結合 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.1.1) | [20240084] |
| 16) 社内資料：代謝 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.1.2) | [20240085] |
| 17) 社内資料： <i>In vitro</i> 試験 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-3.4.1) | [20240095] |
| 18) 社内資料：腎機能障害 (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-3.3.7) | [20240087] |
| 19) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (A2105 試験) (2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.4.1) | [20240089] |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2024 年 7 月現在、ファビハルタ®カプセルは米国、欧州、中国、アラブ首長国連邦、マカオで PNH に対する治療薬として承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、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。

4. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

6. 用法及び用量

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国における承認状況（2024 年 7 月時点）

販売会社	Novartis
販売名	FABHALTA®（イプタコパン）カプセル、経口用
剤形・規格	硬カプセル剤 200mg
承認年月	2023 年 12 月
効能又は効果	FABHALTA は、成人発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療に適応される。
用法及び用量	<p>FABHALTA の推奨用量は、200mg を 1 日 2 回、食事に関係なく経口投与である。カプセルは開けたり、割ったり、嚙んだりしないで服用する。</p> <p>飲み忘れ できるだけ早く（次の予定量の直前であっても）1 回分を服用し、次の通常の服用時間に再開するよう指導すること。</p> <p>補体（C5）阻害剤（エクリズマブ、ラブリズマブ）から FABHALTA への切り替え患者 他の PNH 療法の突然の中止に伴う溶血の潜在的リスクを低減するために： <ul style="list-style-type: none"> ・エクリズマブから変更する患者では、エクリズマブの最終投与から 1 週間以内に FABHALTA を開始する。 ・ラブリズマブから変更する場合は、ラブリズマブの最終投与から 6 週間以内に FABHALTA を開始する。 他の PNH 療法後の FABHALTA の開始時期に関する情報は無い。</p>

（2024 年 3 月改訂）

欧州における承認状況（2024 年 7 月時点）

販売会社	Novartis Europharm Limited
販売名	FABHALTA 200 mg hard capsules
剤形・規格	硬カプセル剤 200mg
承認年月	2024 年 5 月
効能又は効果	溶血性貧血を有する成人発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者の治療における単剤療法
用法及び用量	<p>1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p>医療従事者は、溶血のリスクを最小化するために、投与スケジュールを遵守することの重要性を PNH 患者に指導すること。</p> <p>飲み忘れた場合は、できるだけ早く（次の投与予定日の直前であっても）1 回分を服用し、その後、通常の投与スケジュールを再開するよう患者に指導すること。数回連続して投与できなかった患者には、溶血の潜在的な徴候や症状がないか観察する必要がある。</p> <p>PNH は長期治療が必要な疾患である。臨床的に必要な場合を除き、本剤の投与を中止することは推奨されない。</p>

	<p>補体（C5）阻害剤（エクリズマブ、ラブリズマブ）又は他の PNH 治療薬から FABHALTA に切り替えた患者</p> <p>突然の治療中止による溶血の潜在的リスクを軽減するために：</p> <ul style="list-style-type: none">- エクリズマブからの切り替えの場合、FABHALTA の投与はエクリズマブの最終投与から 1 週間以内に開始する。- ラブリズマブからの切り替えの場合、FABHALTA の投与はラブリズマブの最終投与から 6 週間以内に開始する。 <p>エクリズマブおよびラブリズマブ以外の補体阻害剤からの切り替えは検討されていない。</p>
--	--

(2024 年 5 月作成)

X II-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

本邦における本剤の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、臨床用量の 5.4 倍の曝露（AUC）で、着床前及び着床後胚死亡率の高値、並びに生存胎児数の低値が認められている。

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。本剤の母乳中への移行は不明である。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2024年3月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from clinical trials with FABHALTA use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with untreated PNH in pregnancy. The use of FABHALTA in pregnant women or women planning to become pregnant may be considered following an assessment of the risks and benefits. In animal reproduction studies, oral administration of iptacopan to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 4 to 6-times the human exposure (based on AUC) at the maximum recommended human dose (MRHD) of 200 mg twice daily did not induce embryo or fetal toxicity. 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 defects, 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><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> PNH in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including worsening cytopenias, thrombosis, infections, bleeding, miscarriages, increased maternal mortality, and adverse fetal outcomes, including fetal death and premature delivery.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In an embryo-fetal development study in rats, oral administration of iptacopan during organogenesis did not cause embryo-fetal toxicity when given up to the highest dose of 1,000 mg/kg/day, which corresponds to 4-times the MRHD based on AUC. In an embryo-fetal development study in rabbits, oral</p>

	<p>administration of iptacopan during organogenesis did not cause embryo-fetal toxicity when given up to the highest dose of 450 mg/kg/day, which corresponds to 6-times the MRHD based on AUC.</p> <p>In a pre- and postnatal development study in rats, oral administration of iptacopan during gestation, parturition, and lactation did not cause adverse effects in offspring when given up to the highest dose of 1,000 mg/kg/day, which corresponds to 4-times the MRHD based on AUC.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of iptacopan or its metabolite in either human or animal milk, the effects on the breastfed child or on milk production. Since many medicinal products are secreted into human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, breastfeeding should be discontinued during treatment and for 5 days after the final dose.</p>
<p>欧州の添付文書 (2024年5月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There are no or limited amount of data from the use of iptacopan in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at exposures between 2- and 8-fold the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). PNH in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including worsening cytopenias, thrombotic events, infections, bleeding, miscarriages and increased maternal mortality, as well as adverse foetal outcomes, including foetal death and premature delivery. The use of iptacopan in pregnant women or women planning to become pregnant may only be considered following a careful assessment of the risk and benefits, if necessary.</p> <p>Breast-feeding It is unknown whether iptacopan is excreted in human milk. There are no data on the effects of iptacopan on the breast-fed newborn/infant or on milk production. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from FABHALTA therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p>Fertility There are no data on the effect of iptacopan on human fertility. Available non-clinical data do not suggest an effect of iptacopan treatment on fertility.</p>

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年3月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients with PNH have not been established.
欧州の添付文書 (2024年5月)	Children and adolescents Do not give FABHALTA to children or adolescents below 18 years of age. No data are available on the safety and effectiveness of FABHALTA in this age group.

XIII. 備考

X III-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

X III-2. その他の関連資料

1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

①医療従事者向け資料

- ・「適正使用ガイド」

URL : <https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/fabhalta/document/#TG>

②患者向け資料

- ・「ファビハルタ®を服用される発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんへ」

URL : <https://www.product.gan-kisho.novartis.co.jp/patientinfo/pdf/fab-pnh>

- ・「ファビハルタ®患者安全性カード」

URL : <https://www.product.gan-kisho.novartis.co.jp/patientinfo/pdf/fab-card>

別紙

1) 補体 (C5) 阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C12302/APPLY-PNH 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	本剤継続群 N=62 n (%)	全体 N=96 n (%)
発現例数	17 (27.4)	21 (21.9)
血液およびリンパ系障害	3 (4.8)	3 (3.1)
血小板減少症	2 (3.2)	2 (2.1)
好中球減少症	1 (1.6)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.6)	1 (1.0)
洞性徐脈	1 (1.6)	1 (1.0)
耳および迷路障害	1 (1.6)	1 (1.0)
聴力低下	1 (1.6)	1 (1.0)
眼障害	1 (1.6)	1 (1.0)
眼瞼痙攣	1 (1.6)	1 (1.0)
胃腸障害	9 (14.5)	9 (9.4)
悪心	4 (6.5)	4 (4.2)
下痢	3 (4.8)	3 (3.1)
上腹部痛	1 (1.6)	1 (1.0)
腹痛	1 (1.6)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	1 (1.0)
口腔障害	1 (1.6)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2)	2 (2.1)
疲労	1 (1.6)	1 (1.0)
熱感	1 (1.6)	1 (1.0)
口渇	1 (1.6)	1 (1.0)
肝胆道系障害	1 (1.6)	1 (1.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (1.6)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	5 (8.1)	6 (6.3)
肺炎	2 (3.2)	2 (2.1)
感染性水疱	0	1 (1.0)
気管支炎	1 (1.6)	1 (1.0)
上咽頭炎	1 (1.6)	1 (1.0)
上気道感染	1 (1.6)	1 (1.0)
尿路感染	1 (1.6)	1 (1.0)
臨床検査	4 (6.5)	7 (7.3)
血小板数減少	1 (1.6)	4 (4.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.6)	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.0)
アミラーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.0)
血中アルブミン増加	1 (1.6)	1 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	1 (1.0)
血中コレステロール増加	1 (1.6)	1 (1.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.6)	1 (1.0)
ジヒドロテストステロン減少	1 (1.6)	1 (1.0)
リパーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.0)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.6)	1 (1.0)
好中球数減少	1 (1.6)	1 (1.0)
好中球百分率減少	1 (1.6)	1 (1.0)
血小板数増加	1 (1.6)	1 (1.0)
体重増加	1 (1.6)	1 (1.0)
白血球数減少	1 (1.6)	1 (1.0)

対象例数	本剤継続群 N=62 n (%)	全体 N=96 n (%)
発現例数	17 (27.4)	21 (21.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.8)	3 (3.1)
関節痛	3 (4.8)	3 (3.1)
背部痛	1 (1.6)	1 (1.0)
筋痙縮	1 (1.6)	1 (1.0)
筋肉痛	1 (1.6)	1 (1.0)
神経系障害	6 (9.7)	7 (7.3)
頭痛	4 (6.5)	5 (5.2)
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (1.0)
頭部不快感	1 (1.6)	1 (1.0)
感覚鈍麻	1 (1.6)	1 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.6)	1 (1.0)
精神障害	1 (1.6)	1 (1.0)
睡眠障害	1 (1.6)	1 (1.0)
腎および尿路障害	2 (3.2)	2 (2.1)
着色尿	1 (1.6)	1 (1.0)
蛋白尿	1 (1.6)	1 (1.0)
尿異常	1 (1.6)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	1 (1.0)
月経困難症	1 (1.6)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	2 (2.1)
ざ瘡	1 (1.6)	1 (1.0)
脱毛症	1 (1.6)	1 (1.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.6)	1 (1.0)
多汗症	1 (1.6)	1 (1.0)
点状出血	0	1 (1.0)
紅斑性皮疹	1 (1.6)	1 (1.0)
斑状皮疹	1 (1.6)	1 (1.0)
血管障害	2 (3.2)	2 (2.1)
ほてり	2 (3.2)	2 (2.1)
高血圧	1 (1.6)	1 (1.0)

MedDRA version 25.1

データカットオフ：2023年3月6日

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

FAB00001ZG0002 (HD_AR)