

当社のプレスリリースには医療用医薬品や開発品の情報を含むものがありますが、これらは医療用医薬品や開発品のプロモーション、広告を目的とするものではありません。

2024年4月17日

報道関係者各位

アレクシオンファーマ合同会社

希少疾患「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）」に対し、C5 阻害剤と併用投与する 世界初の経口薬「ボイデヤ[®]」を発売

持続する貧血・疲労感、定期的な輸血など患者さんのアンメットニーズに対する治療を提供

アレクシオンファーマ合同会社（本社：東京都港区、社長：笠茂公弘 以下「アレクシオンファーマ」）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬としてボイデヤ[®]【一般名：ダニコパン、以下「ボイデヤ」】の販売を2024年4月17日（水）より開始いたしましたのでお知らせします。

PNH は、血管内溶血として知られる血管内の赤血球破壊と、白血球および血小板の活性化を特徴とする稀な重度の血液疾患であり、血栓症を引き起こし、臓器障害や早期死亡に至る可能性があります¹⁻³。C5 阻害剤のウルトミス[®]【一般名：ラプリズマブ（遺伝子組換え）、以下「ウルトミス」】またはソリス[®]【一般名：エクリスマブ（遺伝子組換え）、以下「ソリス」】は、補体 C5 を阻害して終末補体を抑制することで症状および合併症を軽減し、PNH 患者さんの生存率への影響が期待できます³⁻⁶。C5 阻害剤を投与下の PNH 患者さんの約 10～20%に臨床的に問題となる血管外溶血が顕在化し、持続的な貧血症状や定期的な輸血が必要となることがあります^{1,7,8,9-11}。

本剤は、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能または効果とし、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 C5 阻害剤と併用して投与されます¹²。ボイデヤは、C5 阻害剤のウルトミスまたはソリスと併用投与する薬剤として開発されたファースト・イン・クラスの経口補体 D 因子阻害剤であり、C5 阻害剤の治療中に臨床的に問題となる血管外溶血が生じる特定の PNH 患者さん（約 10～20%）のニーズに対応しています^{7,8}。



ボイデヤ[®]錠 50mg

アレクシオンファーマ合同会社 社長の笠茂公弘は次のように述べています。「2008 年に東京オフィスを開設して以来 15 周年を迎えた当社は、『すべての希少疾患をもつ人々に人生を変える治療法と希望を届ける』というパーパスを掲げ、より早く、より多くの患者さんのニーズに応えるよう務めてまいりました。2010 年に当社は、いち早く PNH の革新的治療薬を上市・提供してまいりました。このたび、新たな治療選択肢をお届けできることを嬉しく思います。C5 阻害剤へ併用投与されるボイデヤは、すでに確立された治療を継続しながら、血管外溶血による QOL 低下を含む症状をもつ一部の PNH 患者さんのアンメットニーズに、これらの症状を改善することで応え得る治療といえます。ボイデヤが、これまで以上に PNH をもつ患者さんとそのご家族のより良い生活に寄与できることを願っています。」

ボイデヤの承認は、[国際共同第 III 相臨床試験（ALPHA 試験）](#) から得られた肯定的な結果に基づいています。同試験における 12 週間の主要評価期間の結果については、[Lancet Haematology](#) 誌に掲載されています。

国際共同第 III 相臨床試験（ALPHA 試験）では、ヘモグロビンが 9.5 g/dL 以下かつ網状赤血球数が $120 \times 10^9/L$ 以上と定義した臨床的に問題となる血管外溶血を示す PNH 患者さんを対象に、ウルトミスまたはソリスにボイデヤを併用した際の有効性および安全性を評価しました。その結果、プラセボ群と比較した投与 12 週時点のヘモグロビンのベースラインからの変化量という主要評価項目を達成したほか、輸血回避および慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-Fatigue）スコアの変化量を含む「主な副次評価項目」を達成しました⁷。国際共同第 III 相臨床試験（ALPHA 試験）の結果において、

安全性と忍容性に新たな懸念は認められませんでした。本試験で最も多く報告された有害事象は頭痛、悪心、関節痛および下痢でした⁷。

ボイデヤは、日本において厚生労働省から PNH の患者さんの治療に対して希少疾病用医薬品に指定されており、2024 年 1 月 18 日に PNH 患者さんの治療薬として製造販売承認を取得し、2024 年 4 月 17 日に薬価収載されました。ボイデヤは、日本が世界初の承認・発売国となります。

製品概要

製品名	ボイデヤ [®] 錠 50mg
一般名	ダニコパン
効能又は効果*	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、C5 阻害剤と併用して投与すること。 本剤は、補体 D 因子のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、補体介在性の感染防御機能の一部を阻害すると考えられるため、髄膜炎菌感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴を確認し、接種が確認できない場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までにワクチンを接種すること。
用法及び用量*	通常、成人には、C5 阻害剤との併用において、ダニコパンとして 1 回 150mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1 回 200mg まで増量することができる。
製造販売承認日	2024 年 1 月 18 日
薬価基準収載日	2024 年 4 月 17 日
発売日	2024 年 4 月 17 日
製造販売元	アレクシオンファーマ合同会社

*効能又は効果に関連する注意並びに用法及び用量に関連する注意は、本剤の電子添文をご覧ください。

補足

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）について

PNH は、生命を脅かす可能性のある稀で慢性的な進行性の血液疾患です。本疾患は、血管内の赤血球破壊（血管内溶血としても知られている）のほか、白血球および血小板の活性化を特徴とし、血栓症を引き起こす可能性があります¹⁻³。

PNH は、出生後いつでも起こり得る後天的な遺伝子変異に起因し、その結果、血球表面上の保護を担う重要なタンパク質が欠損した異常な血球が産生されます。これらの欠損したタンパク質によって、免疫系の一部であり感染に対する身体の防御に不可欠な補体系が、これらの異常な血球を攻撃したり、破壊したり、活性化したりするようになります¹。PNH を抱えた生活は身体を消耗させる可能性があり、その徴候および症状には、血栓、腹痛、嚥下困難、勃起不全、息切れ、過度の疲労、貧血、暗色尿などがあります^{1,9,13}。

臨床的に問題となる血管外溶血について

C5 阻害剤を投与された PNH 患者さんでは、血管外で赤血球が除去される血管外溶血が生じることがあります^{14,15}。補体 C5 を阻害することにより溶血を免れ循環できるようになることから、溶血を免れた PNH 型赤血球が補体によって標識され脾臓や肝臓で貪食され血管外溶血が生じると考えられています^{1,3,5}。血管外溶血が生じている患者さんの一部では、持続的な貧血を呈し、輸血が必要となる場合があります¹⁴⁻¹⁷。C5 阻害剤を投与下の特定の PNH 患者さんでは臨床的に問題となる血管外溶血が生じ、その結果貧血症状が持続し、輸血が必要となる場合があります^{1,9-11}。

ボイデヤ®（一般名：ダニコパン）について

ボイデヤはファースト・イン・クラスの経口補体 D 因子阻害剤です。本薬は、補体カスケードの増幅に重要な役割を担う補体系タンパク質である補体 D 因子を選択的に阻害することで作用します。ボイデヤは、米国食品医薬品局よりブレイクスルーセラピーの指定を、欧州医薬品庁より Priority Medicines (PRIME) の指定を受けています。また、本薬は米国、欧州、日本において、PNH の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けています。

ボイデヤは、臨床的に問題となる血管外溶血を示す特定の PNH 成人患者さんを対象に C5 阻害剤であるウルトミス®（一般名：ラプリズマブ）または、ソリス®（一般名：エクリズマブ）との併用薬として米国で承認されています。日本においても特定の PNH 患者さんを対象とする C5 阻害剤の併用投与として承認されています。また、アレクシオンは、本薬の地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性に対する単独療法を評価する第 II 相臨床試験を実施中です。

国際共同第 III 相臨床試験（ALPHA 試験）について

ALPHA 試験は、臨床的に問題となる血管外溶血を示す PNH 患者さんを対象として、C5 阻害剤であるソリスまたはウルトミスにボイデヤを併用した際の有効性および安全性を評価する優越性試験としてデザインされた国際共同第 III 相臨床試験です。二重盲検プラセボ対照反復投与試験として、ソリスまたはウルトミスを投与中の患者さんをボイデヤまたはプラセボ（2：1）に無作為に割り付け 12 週間投与しました。2022 年 6 月 28 日時点で、無作為化された 63 人の患者さんが 12 週間の主要評価期間を完了または投与を中止した後に、事前に規定した中間解析を実施しました。12 週目にプラセボと C5 阻害剤の投与を受けていた患者さんはボイデヤとソリスまたはウルトミスに切り替え、ボイデヤとソリスまたはウルトミスの投与を受けていた患者さんはさらに 12 週間投与を継続しました。両投与期（24 週間）を完了した患者さんは、選択肢として、2 年間の長期継続投与期に参加し、ソリスまたはウルトミスに加えてボイデヤの投与を継続しました。本試験の非盲検投与期間は継続中です^{7,18}。

アレクシオンファーマ合同会社について

アレクシオンファーマ合同会社は、2021 年のアストラゼネカとアレクシオン・ファーマシューティカルズとの統合により生まれた、アストラゼネカグループの希少疾患部門アレクシオン・アストラゼネカ・レアディーズ（本部：米国マサチューセッツ州ボストン）の日本法人です。アレクシオンは 30 年以上にわたり、希少疾患のリーダーとして、患者さんの生活を一変させるような治療薬を発見、開発、販売することで、希少疾患ならびに深刻な症状の患者さんとご家族への貢献に注力しています。アレクシオンは、補体カスケードの新規分子と標的を対象に研究を行っており、血液、腎臓、神経、代謝性疾患、心臓、眼科、および急性期の治療薬を開発し、世界 50 カ国以上で患者さんに提供しています。

アレクシオンファーマ合同会社に関する詳細については <https://www.alexionpharma.jp/> を、日本におけるサステナビリティ活動は <https://alexionpharma.jp/sustainability> をご覧ください。YouTube は https://www.youtube.com/@alexionpharma_japan をご覧ください。

アストラゼネカについて

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ医薬品企業であり、主にオンコロジー領域、希少疾患領域、循環器・腎・代謝疾患、呼吸器・免疫疾患からなるバイオフarma領域において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。英国ケンブリッジを本拠地として、当社は 100 カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。詳細については <https://www.astrazeneca.com> または、ソーシャルメディア [@AstraZeneca](https://www.instagram.com/AstraZeneca)（英語のみ）をフォローしてご覧ください。

References

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
2. Griffin M, et al. Significant hemolysis is not required for thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2019;104(3):e94-e96.

3. Hillmen P, et al. The Complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.
4. Lee JW, et al. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(7):851-861.
5. Kulasekararaj AG, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022;109(3):205-214.
6. Kulasekararaj AG, et al. P812: Long-term complement inhibition and survival outcomes in Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an interim analysis of the ravulizumab clinical trials. *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):706-707.
7. Lee JW, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2023;10(12):E955-E965.
8. Kulasekararaj AG, et al. Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. Presented at: European Hematology Association (EHA) Hybrid Congress. 8-11 June 2023; Frankfurt, Germany. Abs PB2056.
9. Kulasekararaj AG, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
10. Lee JW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
11. Röth A, et al. Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors receiving ravulizumab and eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study [abstract]. ECTH 2019. Glasgow, UK ed. Glasgow, UK2019.
12. *Voydeya* (danicopan) Japanese prescribing information; January 2024
13. Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism on patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.
14. Brodsky RA. A complementary new drug for PNH. *Blood*. 2020;135(12):884-885.
15. Risitano AM, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
16. Berentsen S, et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719873321.
17. Kulasekararaj AG, et al. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. *Am J Hematol*. 2021;96(7):E232-235.
18. ClinicalTrials.gov. Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA). NCT Identifier: NCT04469465. Available [here](#). Accessed December 2023.

お問い合わせ先
アレクシオンファーマ合同会社
コミュニケーション部 船津 Email : japancommunications@alexion.com