



Roche ロシュ グループ

TOP INNOVATOR
TOPi 2030

pH依存的結合性ヒト化抗補体（C5）モノクローナル抗体

「ピアスカイ[®]注」説明会

中外製薬株式会社

2024年6月27日



重要な注意事項

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び将来に関する見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

Agenda

01

ピアスカイ®注340mg 製品概要

中外製薬 ピアスカイ ライフサイクルリーダー
三浦 久美

02

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に
おけるピアスカイ®の臨床的位置付け

筑波大学医学医療系 医療科学・血液内科 教授
小原 直 先生

03

質疑応答



ピアスカイ[®]注340mg 製品概要

日本標準商品分類番号 876399

pH依存的結合性ヒト化抗補体(C5)モノクローナル抗体

薬価基準収載

ピアスカイ[®]注340mg

新発売

クロバリマブ(遺伝子組換え)点滴静注・皮下注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

® 登録商標

中外製薬株式会社
ピアスカイ ライフサイクルリーダー
三浦 久美

ピアスカイ®（一般名：クロバリマブ） 基本情報

- 中外製薬が開発したリサイクリング抗体®技術を用いて創製したpH依存的結合性ヒト化抗補体（C5）モノクローナル抗体
- 当社のシンガポールの創薬開発拠点（Chugai Pharmabody Research Pte. Ltd.）で開発された初の抗体で、当社が創製した抗体医薬品として5つ目の上市品
- 国内では、2023年6月に製造販売承認申請し、2024年3月に承認（中国に次ぎ2カ国目）、2024年5月に発売（世界初）。
- 欧米も国内とほぼ同時期に製造販売承認申請し、米国は、2024年6月に承認。中国は、2024年2月承認。台湾含め、その他の当局の承認審査も進行中。
- 適応症：発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

PIASKY

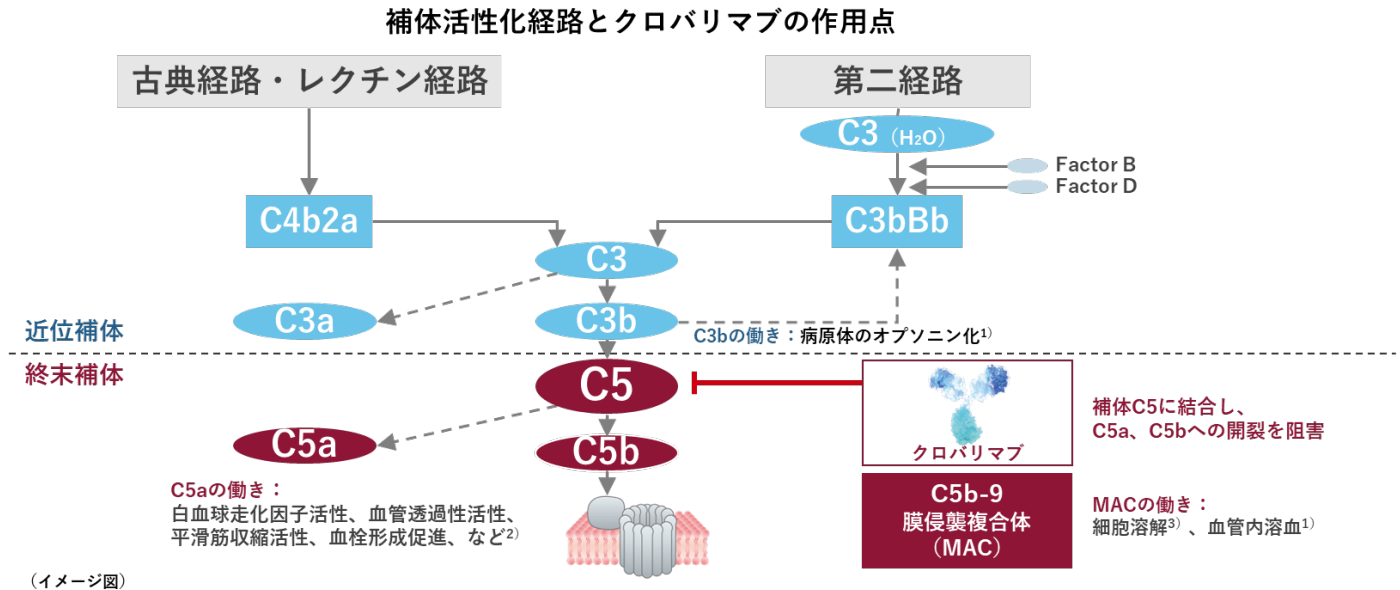
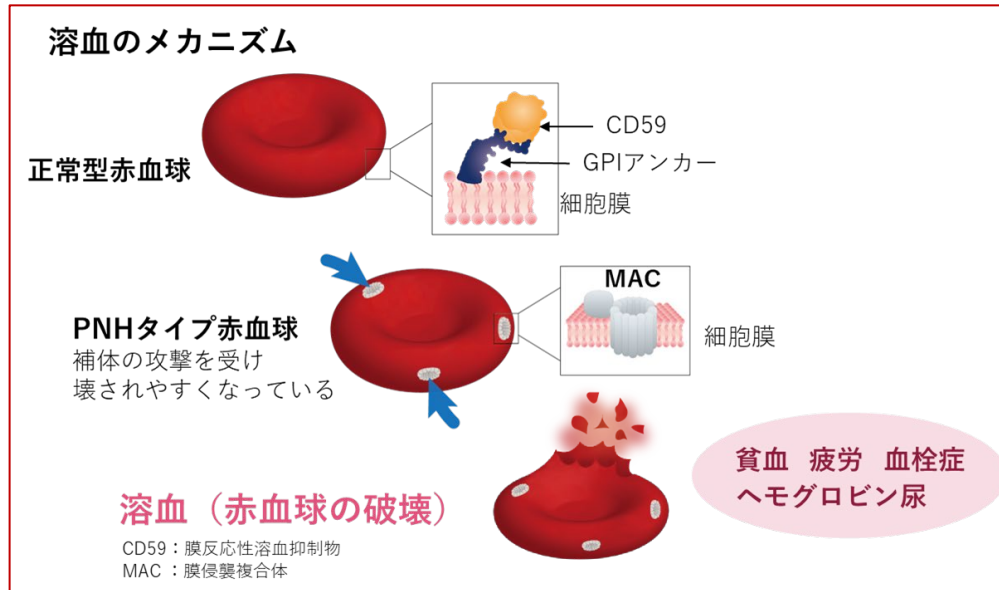
PIA：クロバリマブに導入している等電点(pI)調整技術を発展させた表面電荷改良技術に由来

SKY：Superior Kinetics antibody Y開発コードに由来。抗体技術の導入による本剤の特性に由来



発作性夜間ヘモグロビン尿症の溶血メカニズム、作用機序

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



発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版

1) 植田康敬. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第4回. 2018:18-23.、
2) 宮田敏行, ほか. 血栓止血誌. 2021 ; 32 : 695-707.、 3) 若宮伸隆. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第1回. 2018:2-5.

採用する3つの抗体技術と既存の抗C5抗体と異なるC5認識部位

■ pH依存的抗原結合技術（リサイクリング抗体技術）^{1),2)}

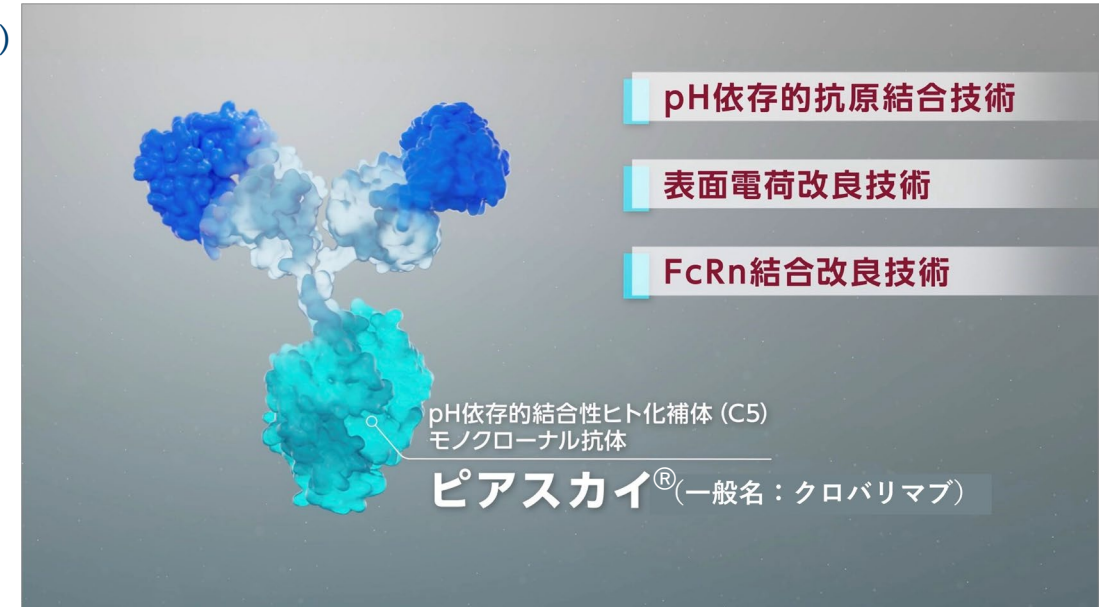
クロバリマブは相補性決定部位（CDR）に変異を導入し、pH7.4の環境におけるC5に対する結合親和性を向上させるとともに、pH5.8の酸性環境になるとC5を解離するように設計されている。

■ 表面電荷改良技術^{1),2)}

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

■ FcRn結合改良技術¹⁻³⁾

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



(イメージ図)

✓ 補体C5のβ鎖に位置するMG1ドメイン（20-124）を認識

補体C5α鎖におけるヘテロ接合型変異（c.2654G→A）によるp.Arg885His多型が存在し、既存の抗C5抗体が認識するエピトープ近傍に変異が存在することから日本人の約3%で奏功不良との報告がある⁴⁾。本剤はβ鎖に結合し¹⁾、変異を有する患者さんにも有効性が期待される。

1) Fukuzawa T, et al. : Sci Rep. 2017; 7: 1080. [本論文の著者には中外製薬株式会社の社員が含まれる。]

2) Sampei Z, et al. : PLoS One. 2018; 13: e0209509. [本論文の著者は全員中外製薬株式会社の社員である。]

3) Maeda A, et al. : MAbs. 2017; 9: 844-853. [本試験は中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本論文の著者には中外製薬株式会社の社員が含まれる。]

4) Nishimura J, et al. N Engl J Med 2014; 370: 632-39

クロバリマブのリサイクリングメカニズム¹⁾²⁾

① 血漿中で抗原と結合

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

② 抗原と結合した抗体のエンドサイトーシス

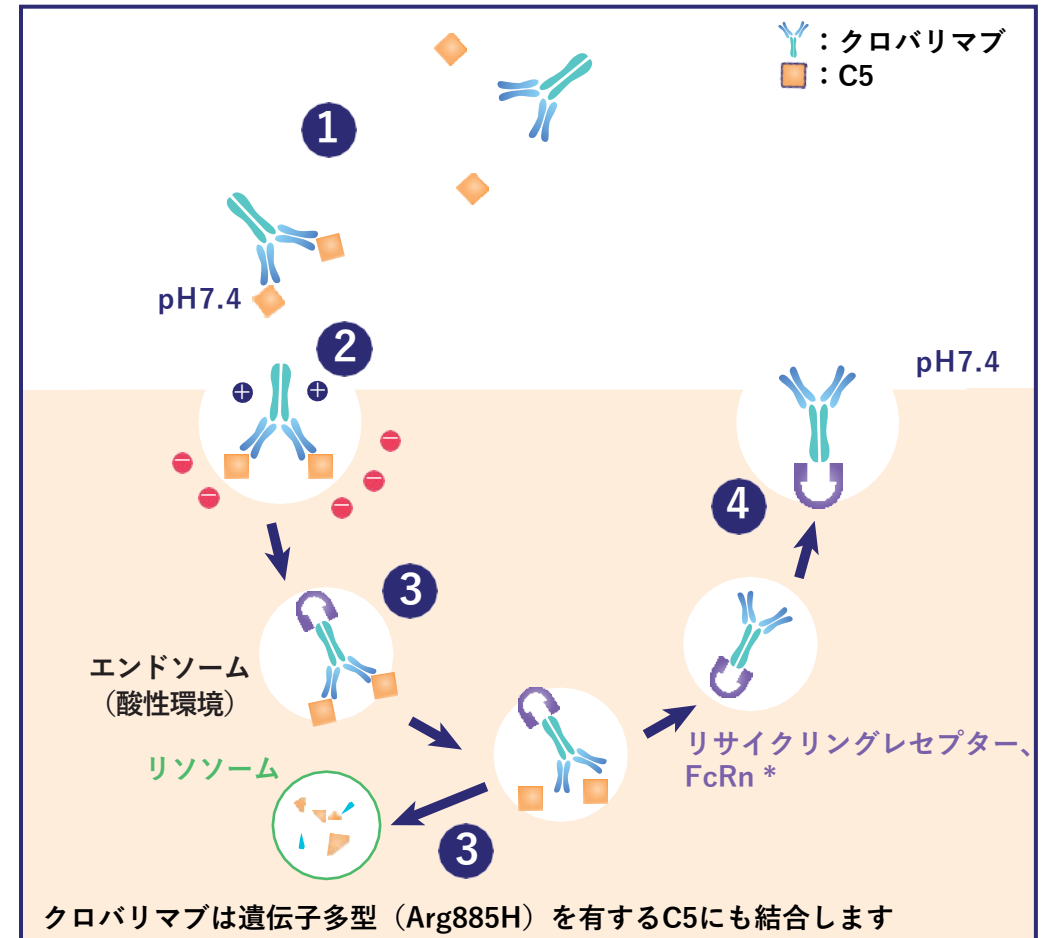
C5分子に結合したクロバリマブは、表面電荷の最適化により、効率的に細胞内へ取り込まれると考えられる。

③ エンドソーム内で抗原を解離

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

④ FcRnとの結合による抗体リサイクル

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

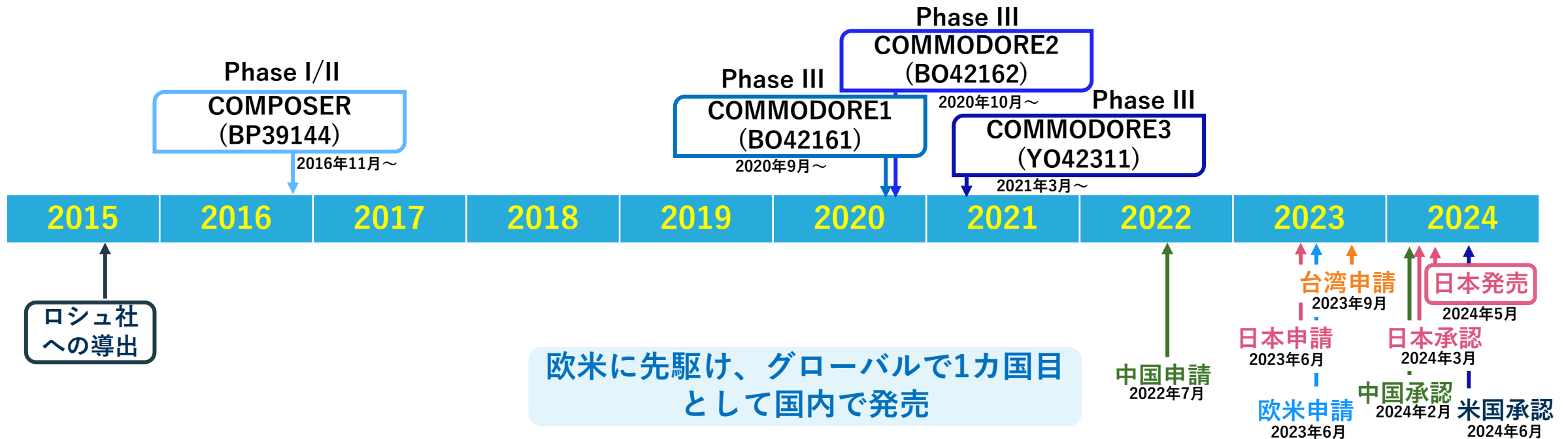


* FcRn : 胎児性Fc受容体 (neonatal Fc receptor) (イメージ図)

1) Fukuzawa T, et al. : Sci Rep. 2017; 7: 1080. [本論文の著者には中外製薬株式会社の社員が含まれる。]
2) Sampei Z, et al. : PLoS One. 2018; 13: e0209509. [本論文の著者は全員中外製薬株式会社の社員である。]

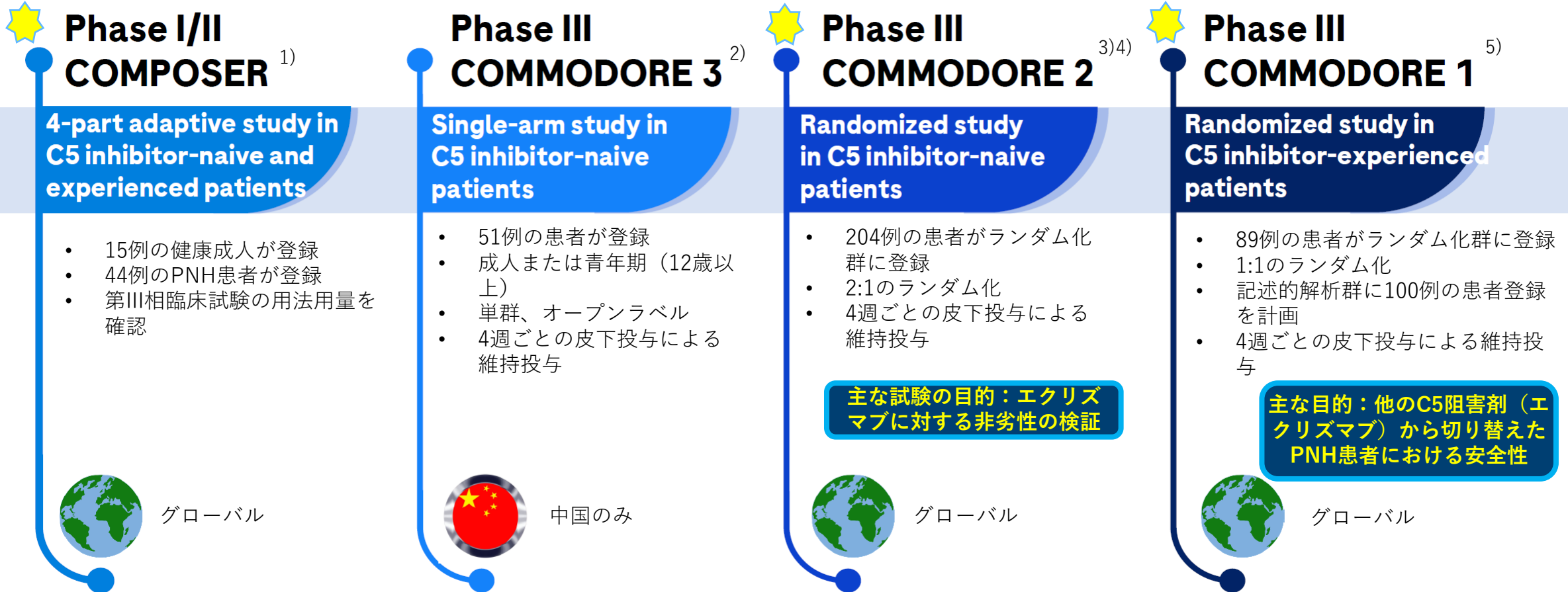
開発の経緯

- リサイクリング抗体技術を用いた抗体として、エンスプリング®（抗IL-6R抗体）に続き開発開始
- リサイクリング機能を効果的に発揮しうる抗原として補体C5を選択
 - ✓ 投与頻度や投与量の低減、あるいは皮下投与での開発等により利便性を改善し、患者さんのQoLの向上を期待
 - ✓ 結合するC5のエピトープをβ鎖とすることで、既存抗C5抗体の奏功不良例への治療薬の提供を期待
- ロシュ社との共同開発により、2016年、グローバルでの臨床試験を開始



PNHにおける臨床試験

4本の臨床試験において、合計400例以上のPNH患者を対象に評価



1) 承認時評価資料：国際共同第 I / II 相試験（BP39144試験）、2) 承認時参考資料：海外第III相臨床試験（YO42311試験）、3) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（BO42162試験）、4) Röth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. Am J Hematol. 2024; 1-10. [本論文の著者にはエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社の社員が含まれる。]、5) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（BO42161試験）

効能又は効果

効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

効能又は効果に関連する注意

- 本剤は、補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。原則として本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。
- 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。
- 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることも含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。
- 他の抗C5抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。

用法及び用量

用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意











1回あたりの本剤の投与量及び投与方法は、下表を参考にすること。

| 体重 | 1日目 | 2、8、15及び22日目 | 29日目以降、4週に1回 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 40kg以上100kg未満 | 1,000mg 点滴静注 | 340mg 皮下投与 | 680mg 皮下投与 |
| 100kg以上 | 1,500mg 点滴静注 | 340mg 皮下投与 | 1,020mg 皮下投与 |

予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を投与し、以降の投与は規定通りに行うこと。

ピアスカイ®注 340mg. 電子添文. 2024年5月（第2版）

【参考】投与スケジュール

| ~2週間前 | 1週目 | | 2週目 | 3週目 | 4週目 | 5週目 | 6週目 | 7週目 | 8週目 | 9週目 | 10週目 | 11週目 |
|---------------------|-------------------------|--|--|--|--|---|--|-----|-----|--|------|------|
| | 1日目 | 2日目 | 8日目 | 15日目 | 22日目 | 29日目以降、4週に1回 | | | | | | |
| 髄膜炎菌に対する ワクチンの接種 | 体重 40kg以上 100kg未満 | 点滴静注 1,000mg  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 680mg (2バイアル [2mLx2])  | | | 皮下投与 680mg (2バイアル [2mLx2])  | | |
| | 体重 100kg以上 | 点滴静注 1,500mg  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 340mg (1バイアル [2mL])  | 皮下投与 1,020mg (3バイアル [2mLx3])  | | | 皮下投与 1,020mg (3バイアル [2mLx3])  | | |

【参考】投与対象について

体重40kg以上の患者さんが
投与対象（体重40kg未満の
小児等を対象とした臨床試
験は実施していない）

本剤開発の意義：PNH治療への貢献

国内PNHの患者さんへ初の皮下投与のC5阻害剤として新たな治療の選択肢を提供

4週に1回*の皮下投与による利便性の向上

4週に1回の皮下投与により患者及び介助者の治療負担及び医療現場の負担を軽減しうる
・ 既存薬に対し、投与頻度・通院頻度の低減や定期的な点滴のための治療にかかる時間の低減

C5遺伝子多型を有する患者に対する幅広い治療機会の提供

既存の抗C5抗体の治療に反応しないC5遺伝子多型**を有する患者に対しても有効

補体阻害剤として、国内で初めて15歳未満のPNH患者に対する治療機会の提供***

体重40kg以上であれば年齢に制限なく投与可能である

*：維持投与期における投与頻度

**：C5遺伝子多型の発現は日本人の約3%¹⁾

***：小児に対しては臨床試験における使用経験は限られている

1) Nishimura J, et al. N Engl J Med 2014; 370: 632-39



よりよい明日のために。知ろう、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）のこと。

総合監修：

筑波大学医学医療系 医療科学・血液内科 教授 小原直 先生



患者団体「PNH倶楽部」と協働し、患者さんとそのご家族に知って頂きたい・必要な情報はもちろん、身近な方にPNHという疾患を紹介・説明する際にお役立ていただける一般の方向けの疾患啓発サイトを目指し、作成いたしました。

（閲覧：2024年6月）

<https://www.chugai-pharm.co.jp/ptn/oshiete-pnh/>

製品概要のまとめ

広がる選択肢、思い描く未来へ。

— 中外独自のリサイクリング抗体[®]技術 —



- 中外製薬が開発したリサイクリング抗体技術を用いて創製したpH依存的結合性ヒト化抗補体（C5）モノクローナル抗体
- PNHの患者さんへ皮下投与のC5阻害剤として新たな治療の選択肢を提供する
- 4週に1回の皮下投与製剤により、患者及び介助者の治療負担及び医療現場の負担を軽減しうる
- C5遺伝子多型を有する患者さんや15歳未満で体重40kg以上の患者さんへ新たな治療を提供しうる

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）におけるピアスカイ®の臨床的位置付け



筑波大学医学医療系
医療科学・血液内科 教授

小原 直

COI開示

演題発表内容に関連し、発表者が開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- ① 顧問： なし
- ② 株保有・利益： なし
- ③ 特許使用料： なし
- ④ 講演料： ノバルティスファーマ、アレクシオンファーマ、ヤンセンファーマ、旭化成
協和キリン、Sobi、中外製薬
- ⑤ 原稿料： アレクシオンファーマ合同会社、ノバルティスファーマ
- ⑥ 受託研究・共同研究費： アレクシオンファーマ、協和キリン
- ⑦ 奨学寄付金： なし
- ⑧ 寄付講座所属： なし
- ⑨ 贈答品などの報酬： なし
- ⑩ 企業や営利を目的とした団体の被雇用者である： なし
- ⑪ 試料・薬剤などの提供： なし
- ⑫ 適応外使用： なし

1. 補体・PNHについて
2. ピアスカイ臨床試験紹介
3. 症例紹介

1. 補体・PNHについて

2. ピアスカイ臨床試験紹介

3. 症例紹介

PNHとは？

Paroxysmal（発作性）

Nocturnal（夜間）

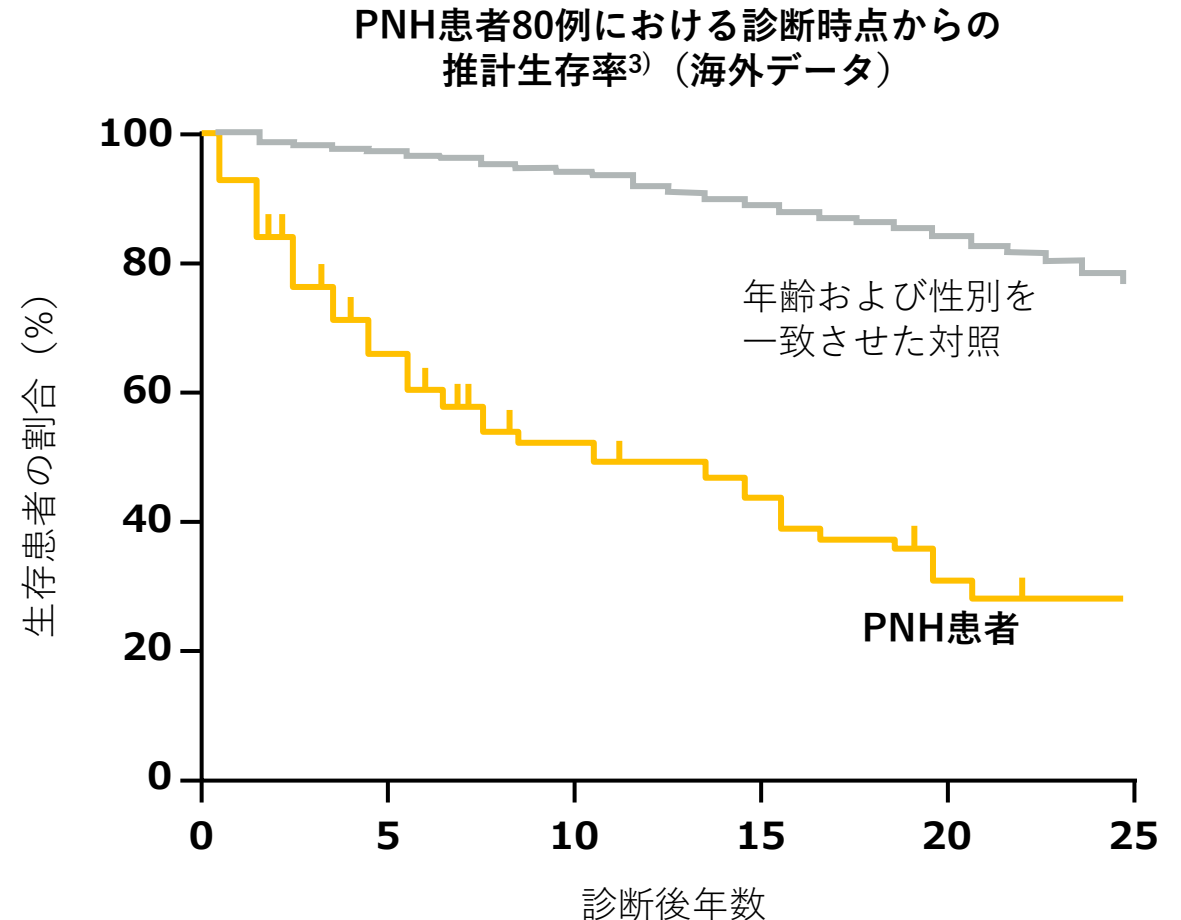
Hemoglobinuria（ヘモグロビン尿症）

【定義（疾患概念）】

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）は、PIGAを含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子に変異を有する造血幹細胞がクローン性に拡大して生じる、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血（aplastic anemia: AA）を代表とする後天性骨髄不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNHに特徴的な合併症である。また稀ではあるが、急性白血病への移行もある。

PNHは、生命にかかわる可能性がある進行性疾患である

- 有病率：3.6/100万人¹⁾
（日本で抗補体療法を受けているのは約900-1000人。経過観察を含めると実質は10万人に1人くらい？）
- 診断時の平均年齢²⁾：
 - 32.8歳（海外データ）
 - 45.1歳（国内データ）
- 支持療法を受けているPNH患者の35%は診断から5年以内に死亡
- 日本人PNH患者の約5人に1人は診断されてから10年以内に死亡
- 進行性疾患：慢性の補体介在性の溶血を特徴とする
- 指定難病。治療が必要な患者には医療費補助がある。



※データの概要：1940~1970年にロンドンのHammersmith病院に紹介された、連続する80人のPNH患者群を追跡。患者に対する治療として、血栓形成後には経口抗凝固療法、また輸血など、支持療法が実施された³⁾

1)大野良之：「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班」平成11年度研究業績集-最終報告書-平成12年3月発行（2000年）. 2) Nishimura J, et al. Medicine. 2004;83:193-207. 3) Hillmen P, et al. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258.

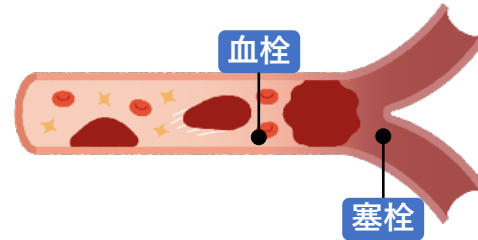
PNHの3大徴候¹⁾



溶血

溶血による諸症状

- 腎障害
- 血栓症
- 腹痛
- 嚥下障害（食道痙攣）
- 肺高血圧症
- 貧血
- 疲労



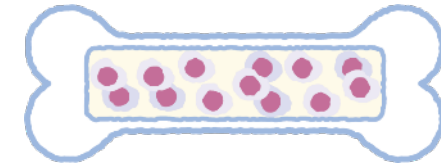
血栓症

静脈性

- 深部静脈血栓（DVT）
- 肝（Budd-Chiari）
- 脳

動脈性

- 脳血管障害（CVA）/
一過性脳虚血性発作（TIA）



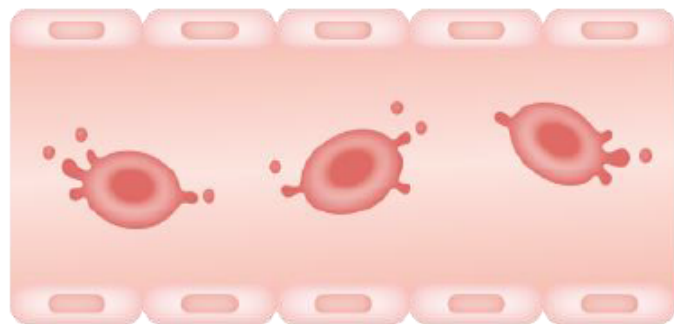
骨髄不全

- ### 再生不良性貧血（AA）/ 骨髄異形成症候群（MDS）
- しばしばPNHに移行
 - PNHクローンの選択機序

溶血性貧血による血管内溶血と血管外溶血

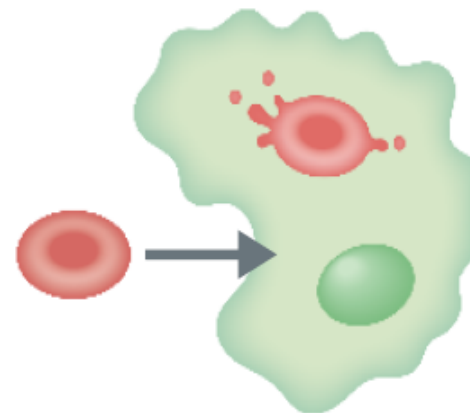
- 溶血性貧血では、**赤血球破壊**に伴う様々な所見がみられる。
- 血管内溶血と血管外溶血の所見は共通のものが多いが、**ヘモグロビン尿**、**尿中ヘモジデリン**は**血管内溶血**に特有である。
- PNHは主に血管内溶血をきたす。

血管内溶血



血管内にて、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される。

血管外溶血



脾臓などの網内系（血管外）にて、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される。

なぜ、夜間か

- ① 睡眠時に呼吸回数低下 → CO₂蓄積 → アシドーシス
→ 補体活性亢進
- ② 睡眠時に腸管蠕動低下 → LPS（ポリサッカライド；エンドトキシン）吸収亢進
→ 補体活性経路（レクチン経路など）活性亢進

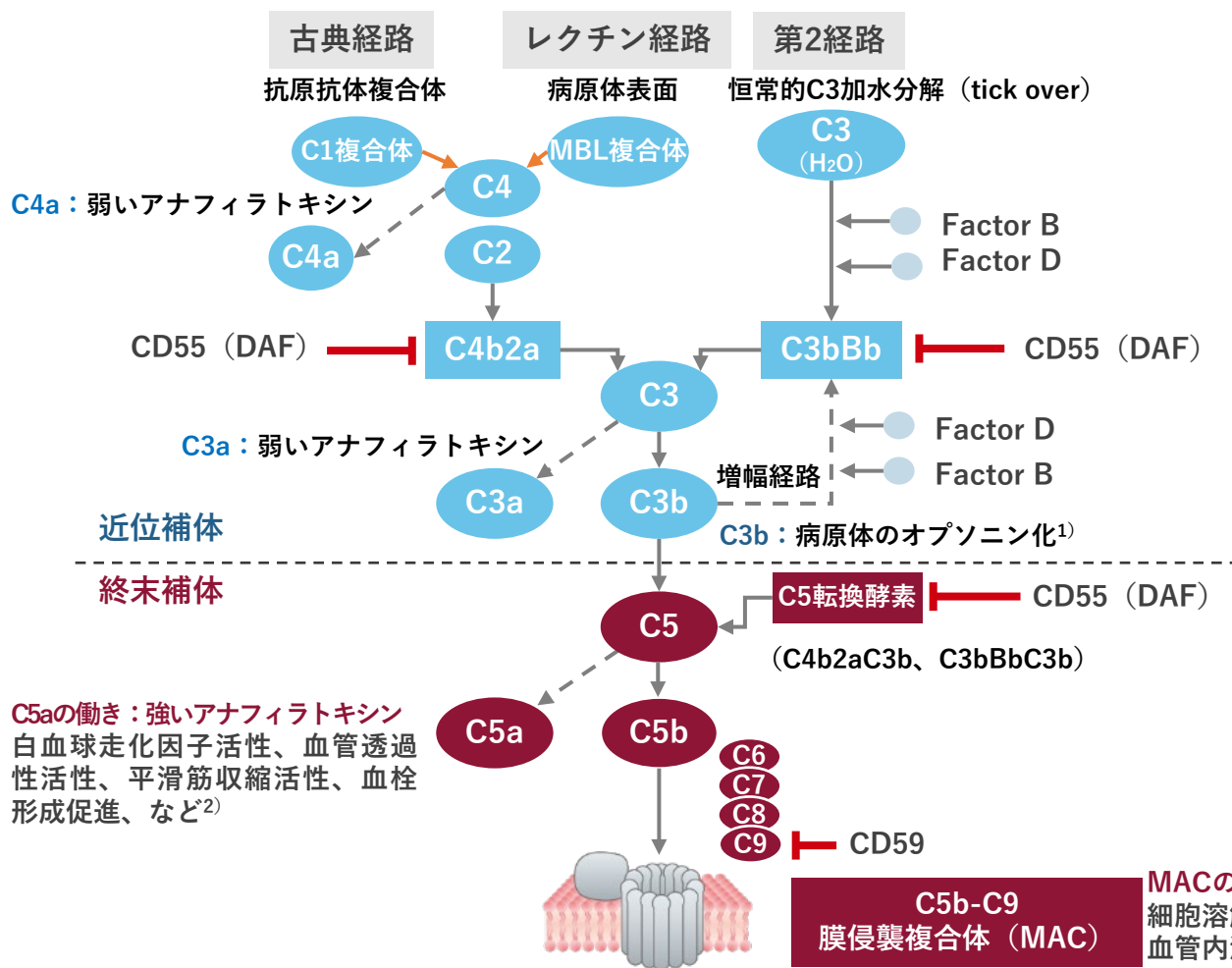
※夜間に飲水や排尿が少なく、早朝尿が濃縮されることが多いのでより目立つから、とも

PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）に関する誤解

- **発作性**ではない
 - PNHの特徴は慢性溶血で、急性発作が発現することがある
- **夜間**とは限らない
 - PNH患者では1日のうち時刻を問わず溶血発作が発現することがある
- 常に**ヘモグロビン尿**を伴うとは限らない
 - 約75%の患者では受診時にヘモグロビン尿が発現していない



補体系とは



- 100年以上前に抗体の働きを**補助する**タンパク質として同定

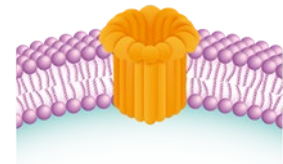
- 生物進化の中で保存された免疫システムである

- 構成因子がカスケード反応を起こして生体防御に働く

- 主要な補体因子はC1-9まで番号が付されている。補体活性化時に生じる分解産物は分子量が小さいほうに**a**、大きいほうに**b**が付されている (C3a、C3bなど)

補体の役割

- ① オプソニン化（病原体に目印をつける）
- ② 炎症の誘導（白血球を呼び寄せる）
- ③ 膜侵襲複合体（直接病原体を殺す）



⇒ 自身の細胞も攻撃されるので
生体には**防御機構**が備わる

CD59とCD55は補体の攻撃から自身の細胞を防御している

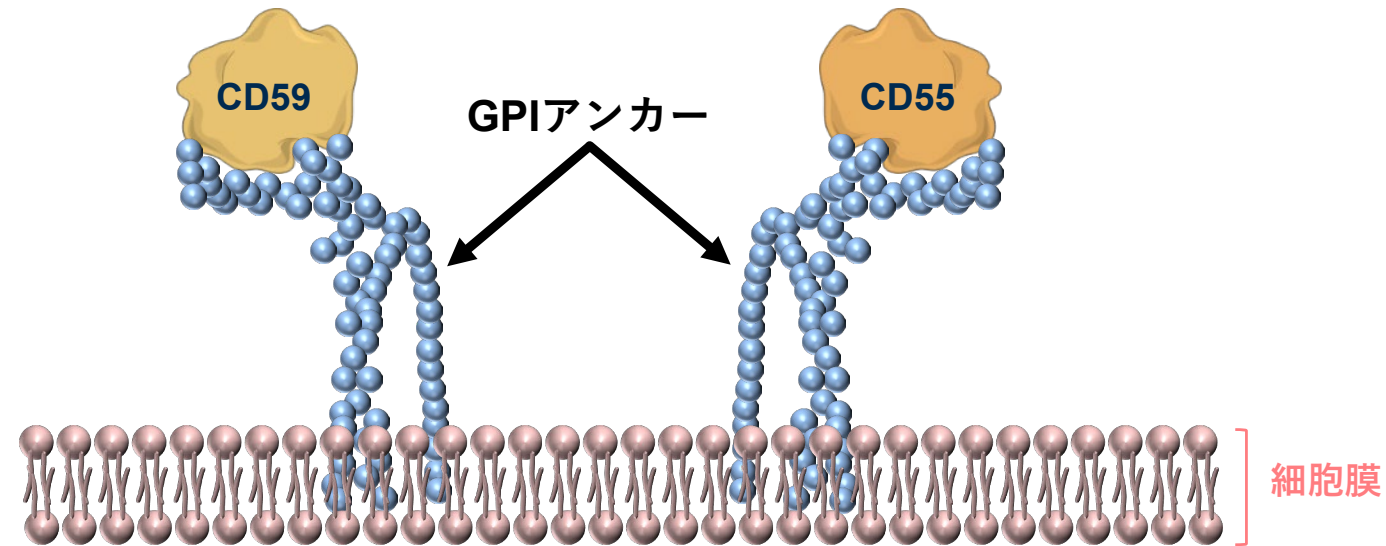
CD59 (MIRL)

- 補体介在性溶血から赤血球を守る
- 膜侵襲複合体の集合を阻害する

CD55 (DAF)

- C3分解酵素を阻害し、補体カスケードを減弱させる

(イメージ図)

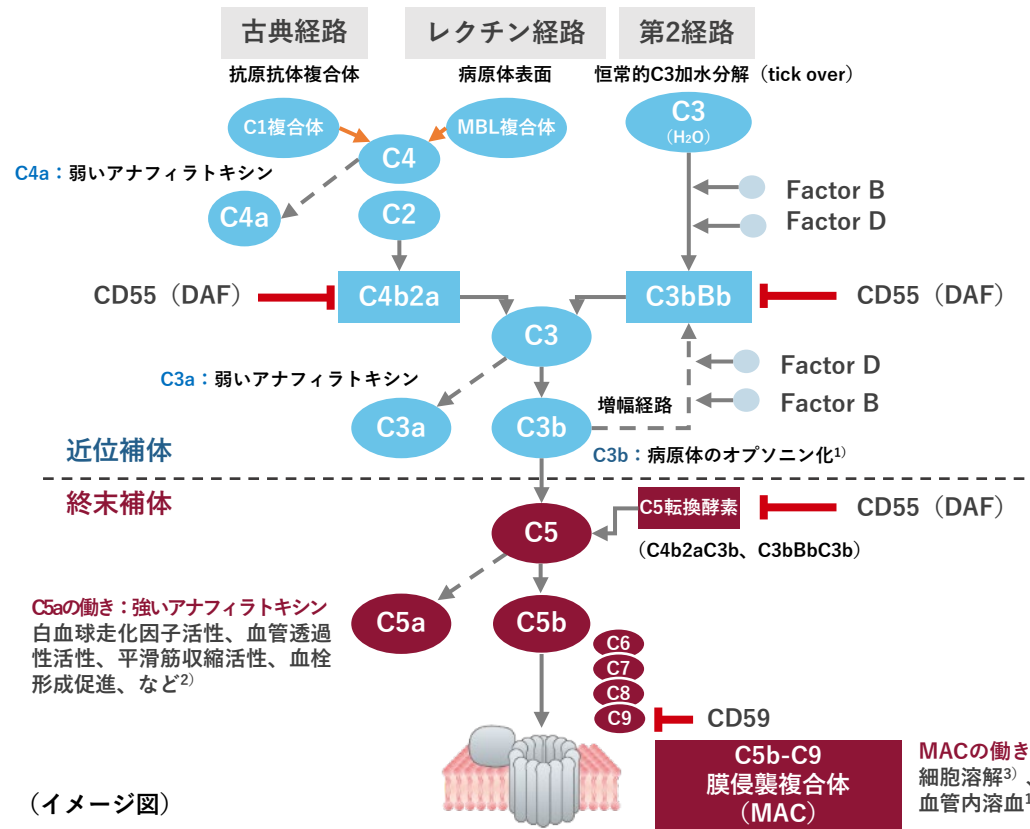


*PIGA*遺伝子はGPIアンカーをコードする
⇒ PNH細胞ではCD59とCD55の提示が欠損

GPI : グリコシルホスファチジルイノシトール、GPI-AP : GPIアンカー型タンパク、DAF: decay-accelerating factor、MIRL: membrane inhibitor of reactive lysis

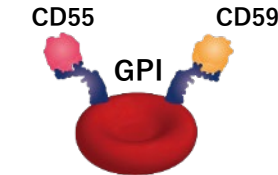
補体活性化経路からみるPNHの溶血機序

- *PIGA*遺伝子などの後天的な体細胞変異が生じることで増大したPNHタイプ赤血球は、補体制御タンパク質であるCD55およびCD59を欠損しているため、補体による攻撃を受け血管内溶血を起こすと考えられている¹⁾。
- PNHの溶血機序にはC5の活性化を主とする“終末補体経路”に關与するCD59の欠損が特に重要であると考えられている。



● 健康な成人

正常赤血球



CD55/CD59が発現している。

補体活性化

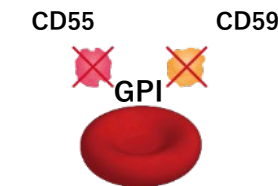


補体制御タンパクの働きにより、補体活性化反応の経路を阻害する。

血管内溶血は起こらない。

● PNHの患者

PNHタイプ赤血球



CD55/CD59が欠損している。

補体活性化



CD55/CD59欠損により、補体活性化反応の経路を阻害できず、補体の攻撃を受ける。

血管内溶血を引き起こす。

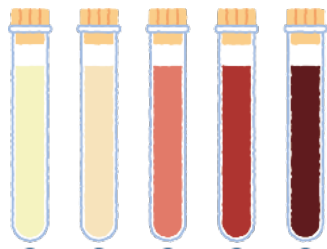
(イメージ図)

1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版、
 2) 植田康敬. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第4回. 2018:18-23、 3) 宮田敏行, 他. 血栓止血誌. 2021 ; 32 : 695-707、 4) 若宮伸隆. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第1回. 2018:2-5

PNHで起こる症状

溶血によっておこる主な症状

ヘモグロビン尿



貧血



黄疸



溶血によっておこる主な合併症

→ヘモグロビンと血管のなかの一酸化窒素 (NO) とが結合し、血管や筋肉が硬くなることで、様々な合併症があらわれる。

慢性腎臓病



急性腎臓病



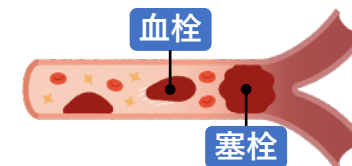
肺高血圧症



嚥下困難・嚥下痛



血栓症



発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 〔令和4年度改訂版・概要〕

責任者

保仙 直毅 / 大阪大学

メンバー (R4年度改訂分)

高森 弘之 / 大阪大学

木下 タロウ / 大阪大学

川口 辰哉 / 熊本保健科学大学

西村 純一 / 大阪大学

石山 謙 / 金沢大学

小原 直 / 筑波大学

植田 康敬 / 大阪大学

中尾 眞二 / 石川県赤十字血液センター

櫻井 政寿 / 慶應義塾大学

神田 善伸 / 自治医科大学

後藤 明彦 / 東京医科大学

宮坂 尚幸 / 東京医科歯科大学

小山 大輔 / 福島県立医科大学

池添 隆之 / 福島県立医科大学

金倉 譲 / 住友病院

七島 勉 / 福島県立医科大学

上野 志貴子 / 熊本大学

三谷 絹子 / 獨協医科大学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班

研究代表者 三谷 絹子

令和5年(2023年)3月

PNHの診断基準

• A.検査所見

以下の1) かつ2) を満たす。

- 1) **グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型膜蛋白の欠損赤血球 (PNHタイプ赤血球) の検出と定量において、PNHタイプ赤血球(II型+III型)が1%以上。**
- 2) **血清LDH値が正常上限の1.5倍以上。**

<診断のカテゴリー> Definite : Aを満たすもの。

• B.補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

- 1) 貧血および白血球、血小板の減少
- 2) 溶血所見としては、血清LDH値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値 上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。
- 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
- 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
- 5) 骨髄赤芽球増加 (骨髄は過形成が多いが低形成もある)
- 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
- 7) 直接クームス試験が陰性※

※直接クームス試験は、エクリズマブまたはラブリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併したPNH患者では陽性となることがある。

• C.参考所見

- 1) 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
 - (1) 古典的PNH
 - (2) 骨髄不全型PNH
 - (3) 混合型PNH※
- 2) PNH Definiteは、臨床的PNHと同義語であり、溶血所見が明らかでない微少PNHタイプ血球陽性の骨髄不全症 (subclinical PNH) とは区別される。

※混合型 PNH とは、古典的PNH と骨髄不全型PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮したりする場合に便宜的に用いる。

重症度と抗補体療法が検討される場合

| | |
|-------|---|
| 軽 症 | 下記以外 |
| 中 等 症 | 以下のいずれかを認める 溶血 <ul style="list-style-type: none">中等度溶血※1、または時に溶血発作※2を認める |
| 重 症 | 以下のいずれかを認める 溶血 <ul style="list-style-type: none">高度溶血※3、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作※2を繰り返す定期的な輸血を必要とする※4 溶血に伴う以下の臓器障害・症状 <ul style="list-style-type: none">血栓症またはその既往を有する（妊娠を含む※5）透析が必要な腎障害平滑筋調節障害：日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難）肺高血圧症※6 |

指定難病の 認定基準

※1 中等度溶血の目安は、血清LDH値で正常上限の3～5倍程度

※2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。

※3 高度溶血の目安は、血清LDH値で正常上限の8～10倍程度

※4 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

※5 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。

※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が25mmHg以上

PNHの病態別治療方針

溶血（ヘモグロビン尿）

慢性溶血

エクリズマブ or
ラブリズマブ

副腎皮質ステロイド

輸血

支持療法（葉酸・鉄剤など）

経過観察

溶血発作

誘因除去

輸血・ハプトグロビン

副腎皮質ステロイドパルス

血栓症

急性期

血栓溶解剤

ヘパリン

予防投与

ワルファリンカリウム

DOAC

血栓予防・改善効果

エクリズマブorラブリズマブ

骨髄不全

再生不良性貧血に準じる

免疫抑制療法

副腎皮質ステロイド

蛋白同化ホルモン

TPO-RA

輸血

G-CSF

鉄キレート剤

経過観察

生命予後にかかわる病態



造血幹細胞移植

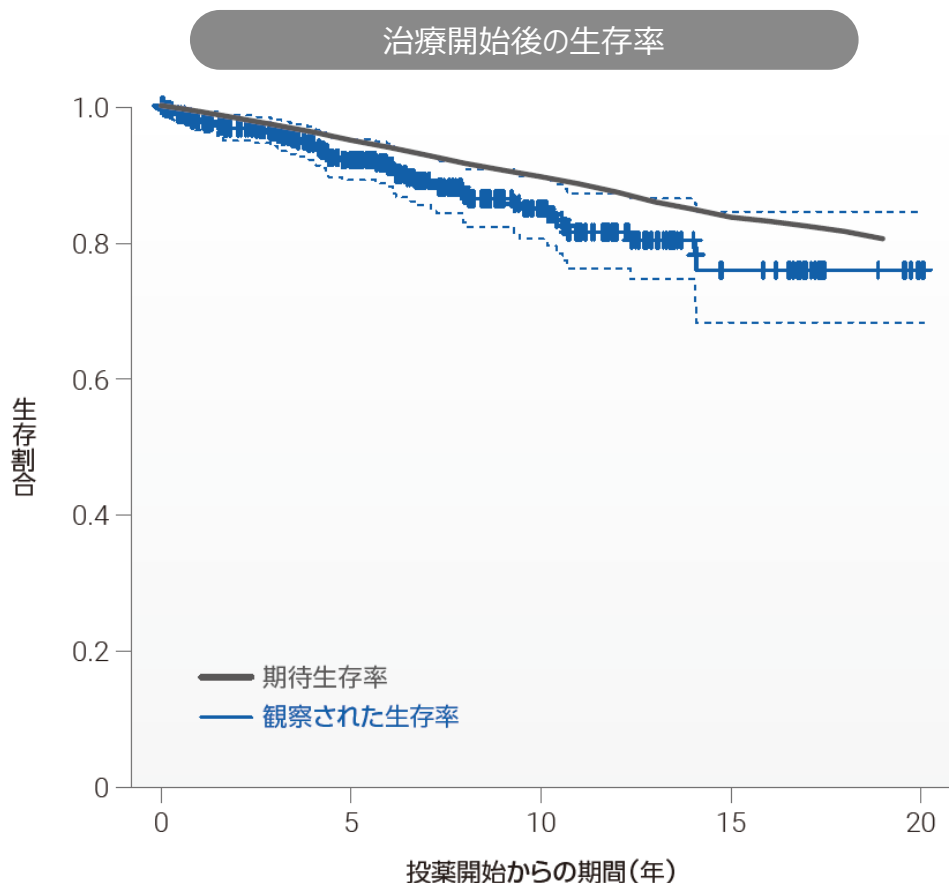
※当内容には一部承認外の内容が含まれます。

発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド
令和4年改訂より作成

C5阻害剤登場後のPNH予後

■ 英国PNHレジストリデータにおけるC5阻害薬治療開始後の生存率への影響（海外データ）

- C5阻害薬による治療を受けたPNH患者（同種骨髄移植実施患者、免疫抑制を有する患者は除く）における10年累積相対生存率は0.9585（95%CI：0.8912-1.007）、19年累積相対生存率は0.9624（95%CI：0.8317-1.0562）であった。

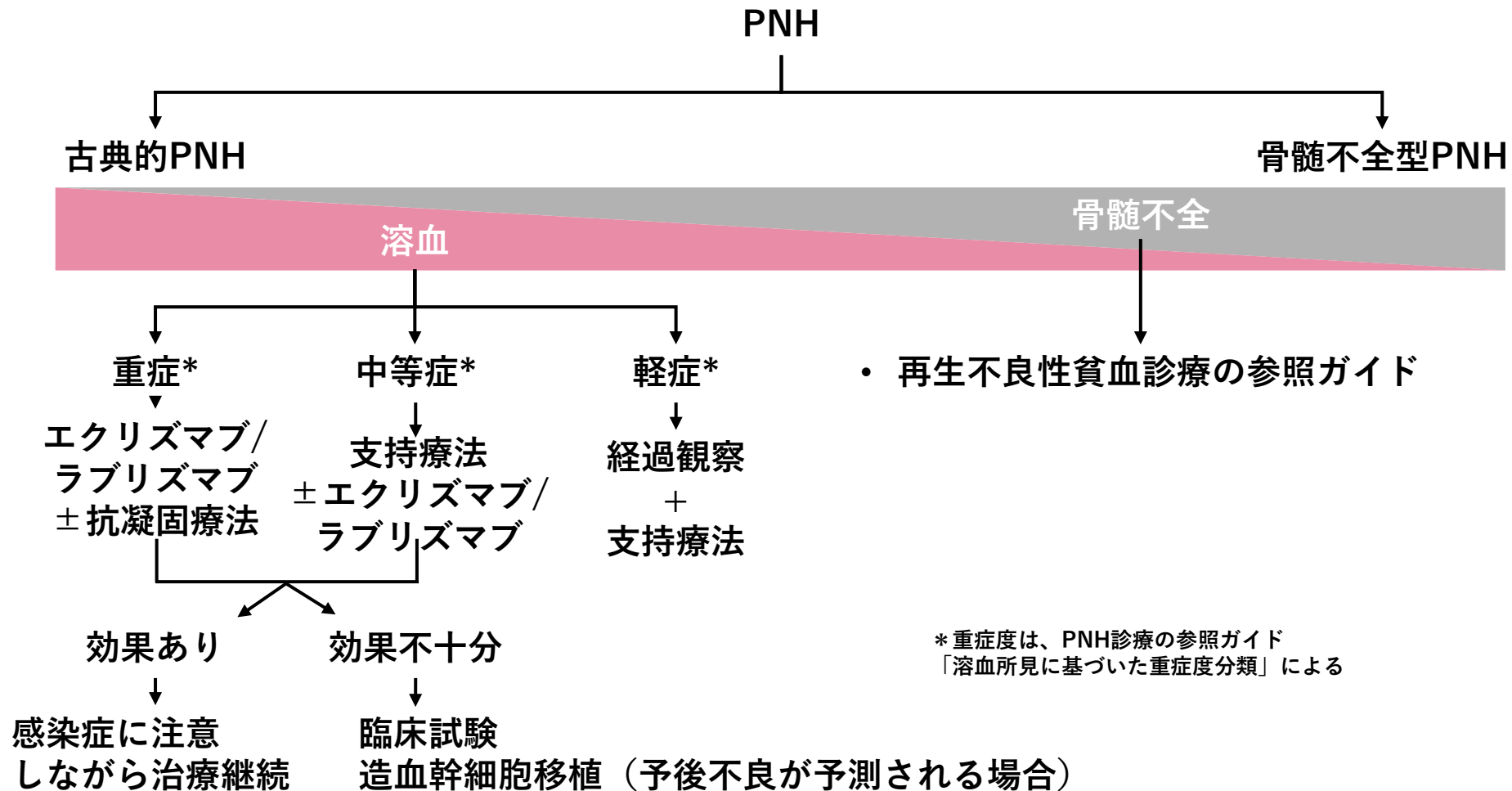


試験概要

- 【目的】 C5阻害薬による治療を受けた患者における生存率の改善及び持続的な効果について検討する。
- 【対象】 2002年5月～2022年7月までの間に、英国にてC5阻害薬（エクリズマブ、ラプリズマブ）による治療を受けたPNH患者：509例
- 【方法】 エクリズマブは600mg/週を4回点滴静注し、さらに1週間後に900mgを投与した。その後は14日ごとに900mgを継続投与した。投与直前の患者状態により補体制御への影響が示唆された患者においては、1,200mgを14日ごとに投与した。ラプリズマブは患者の体重に応じて点滴静注され、その後は2週間後、8週間後に投与された。C5阻害薬による治療開始後のPNHコホートにおける全生存期間（OS）に対する生存割合はカプランマイヤー法により推定し、英国のHuman mortality database（1841-2020年）に含まれる健康な一般集団よりPNHコホートと年齢と性別が同等とみなせる集団を抽出し、抽出された集団における期待生存率を基にPNHコホートの一般集団に対する相対生存率を算出した。相対生存率及び期待生存率は、Ederer II法を用いて推定した。
- 【Limitation】 本研究は英国の2つのリファレンスセンターにて審査を受けた患者における後方視的研究である。

- **エクリズマブ**
6. 用法及び用量 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉
通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。
- **ラプリズマブ**
6. 用法及び用量 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉
通常、成人には、ラプリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注する。

PNHの治療フローチャート



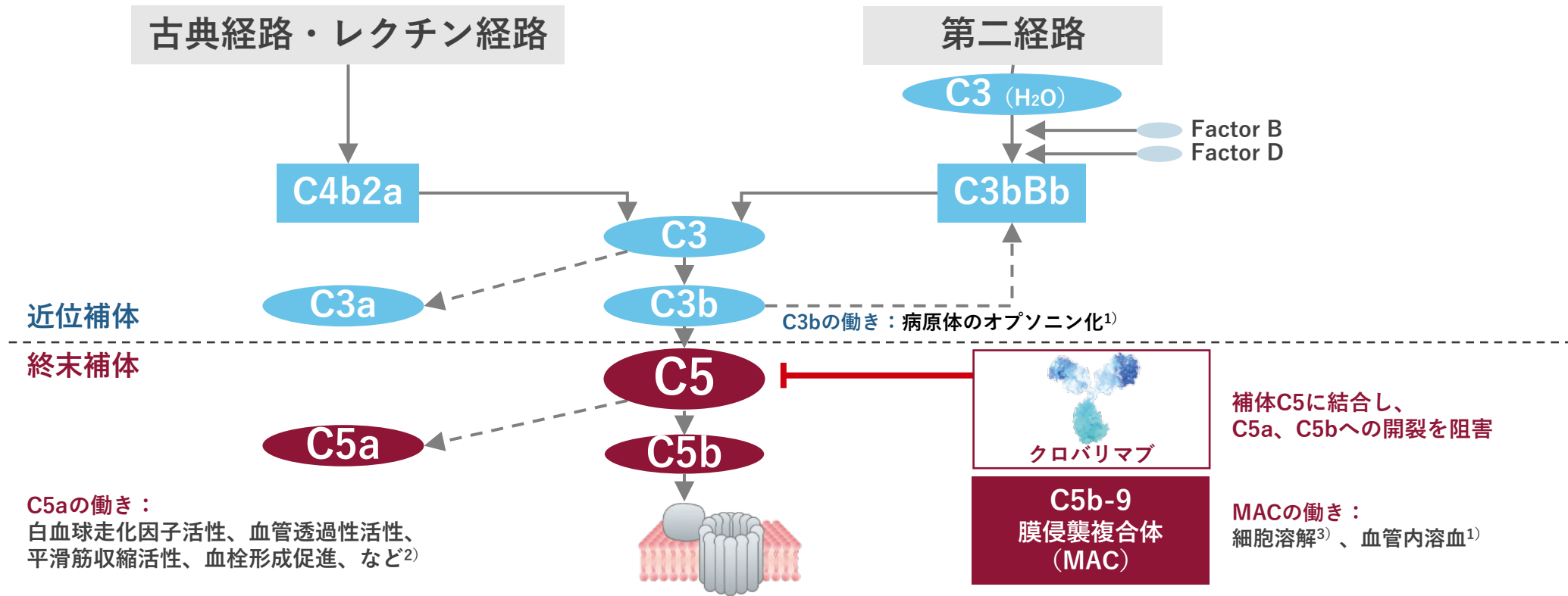
1. PNHについて

2. ピアスカイ臨床試験紹介

3. 症例紹介

補体活性化経路とクロバリマブ（ピアスカイ）の作用点

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



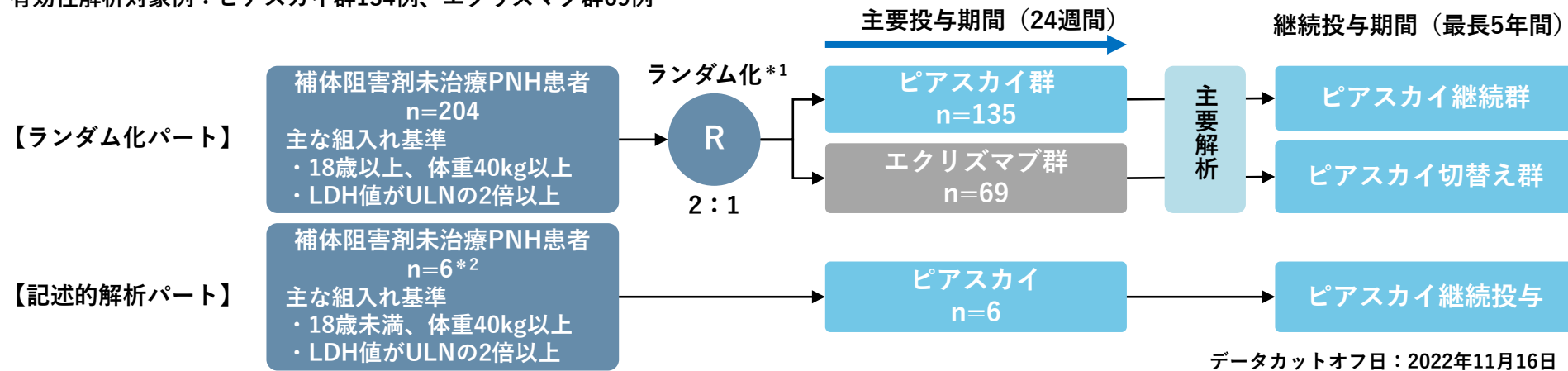
(イメージ図)

■ **国際共同第III相試験**
(BO42162試験 [COMMODORE 2試験])

～未治療患者対象～

試験方法

- 【目的】補体阻害剤による治療歴のないPNH患者を対象として、エクリズマブに対するピアスカイの有効性の非劣性を検証する。また安全性を評価する。
- 【デザイン】ランダム化パート：国際共同、ランダム化、非盲検、実薬対照
記述的解析パート：国際共同、非盲検
- 【対象】ランダム化パート：18歳以上、体重40kg以上の補体阻害剤未治療PNH患者204例 [ピアスカイ群135例（日本人2例）、エクリズマブ群69例（日本人3例）]
記述的解析パート：18歳未満、体重40kg以上の補体阻害剤未治療PNH患者6例
- 【解析対象*】安全性解析対象例：ピアスカイ群135例、エクリズマブ群69例
有効性解析対象例：ピアスカイ群134例、エクリズマブ群69例



*1 層別化因子：ランダム化前直近のLDH値（ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超）、ランダム化前6ヵ月以内の濃厚赤血球輸血歴（0、0～6単位、>6単位）
*2 nは実際の登録症例を示す

- 【方法】[ランダム化パート] 対象患者をピアスカイ群又はエクリズマブ群に2：1の割合でランダムに割り付けた。
ピアスカイ群：体重40kg以上100kg未満の患者には、1日目に1,000mgを60分（±10分）かけて点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680mgを皮下投与した。体重100kg以上の患者には、1日目に1,500mgを90分（±10分）かけて点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1,020mgを皮下投与した。
エクリズマブ群：1日目、8日目、15日目、22日目に1回600mgを点滴静注し、29日目以降2週ごとに1回900mgを点滴静注した。
24週間を主要投与期間とし、その後（25週の来院時以降）は継続投与期間（最長5年間）としてピアスカイ（ピアスカイ群はピアスカイ継続投与、エクリズマブ群はピアスカイに切替え）の投与を継続した。
- [記述的解析パート] 全例に、ランダム化パートのピアスカイ群と同じ用法及び用量でピアスカイを投与した。
24週間を主要投与期間とし、その後（25週の来院時以降）は継続投与期間（最長5年間）としてピアスカイの投与を継続した。
- [全患者] 試験薬投与開始前の髄膜炎菌に対するワクチンの接種を必須とした。また、髄膜炎菌に対するワクチン接種前又は接種2週間以内に試験薬を投与する場合には抗菌剤を投与した。

* ランダム化パート

試験方法②

- 【評価項目】 主要評価項目： [ランダム化パート]
- ・5週から25週までの溶血コントロールを達成^{*1}した患者の平均割合<検証的な解析項目>
 - ・ベースラインから25週まで輸血^{*2}回避を達成した患者の割合<検証的な解析項目>
- 副次的評価項目： [ランダム化パート]
- ・ベースラインから25週までに溶血発作^{*3}が発現した患者の割合
 - ・ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化^{*4}した患者の割合
 - ・ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上の患者）
- 安全性評価項目： [ランダム化パート] [記述的解析パート]
- ・有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等
- その他の評価項目：
- ・リポソーム免疫測定法で測定した補体活性（CH50）の経時変化
 - ・ピアスカイ投与患者における遊離型C5濃度の経時変化 等

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

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

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

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

データカットオフ日：2022年11月16日

試験方法③

【解析計画】○有効性

有効性解析対象集団：

[ランダム化パート] エクリズマブに対するピアスカイの非劣性を評価する主要解析の解析対象集団は、割り付けられた試験薬を1回以上投与され、初回投与後にLDH値（中央測定）が1回以上測定されたすべてのランダム化された患者とした。

主要投与期間を完了後にエクリズマブからピアスカイに切り替えたピアスカイ切替え群における有効性については、データカットオフ日の24週間以上前にピアスカイに切り替え、LDH値（中央測定）が1回以上測定された患者を有効性解析対象集団とした。

[記述的解析パート] ピアスカイを1回以上投与され、初回投与後にLDH値（中央測定）が1回以上測定されたすべての患者を有効性解析対象集団とした。

解析方法：

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

2つの主要評価項目についていずれも非劣性が検証された場合、事前に規定した以下の順序に従って、その他の有効性評価項目の検定を行うこととし2つの主要評価項目及びすべての副次的評価項目（FACIT-Fatigueを除く）で非劣性が示された場合は優越性の検定も行うこととした。検定の順序は以下のとおりである；

| 評価項目 | 検定の種類 |
|--|-------|
| ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合*1 | 非劣性 |
| 5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合*1 | 非劣性 |
| ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合*2 | 非劣性 |
| ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合*2 | 非劣性 |
| ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合 | 優越性 |
| 5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の割合 | 優越性 |
| ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合 | 優越性 |
| ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合 | 優越性 |
| ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量（18歳以上）*2 | 非劣性 |
| ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量（18歳以上） | 優越性 |

*1 主要評価項目、*2 副次的評価項目

データカットオフ日：2022年11月16日

試験方法④

【解析計画】 <主要評価項目の解析方法及び非劣性マージンの設定根拠>

- ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合：
調整群間差（ピアスカイ群－エクリズマブ群）は、ランダム化前のLDH値（ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超）及びランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴（0、0～6単位、>6単位）を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された。調整群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が検証されることとした。非劣性マージン-20%は、未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較において、登録前12カ月間の輸血歴で調整後のエクリズマブ投与群とエクリズマブ未治療患者の差は38.5%であり、この差の50%以上を保つ値として設定された。
- 5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合：
オッズ比（ピアスカイ群/エクリズマブ群）は、投与群、評価時点（5週から25週まで2週に1回）、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴（0、0～6単位、>6単位）及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式（GEE）のモデル（共分散構造は一次自己回帰）により算出された。エクリズマブ群に対するピアスカイ群のオッズ比における95%CIの下限が0.2を上回った場合に非劣性が検証されることとした。非劣性マージン0.2は、未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験の溶血コントロールにおけるプラセボに対するエクリズマブのオッズ比（OR_{Recu/pbo}）を24.6と算出し、この治療効果の50%以上を保つ値として設定された。

<副次的評価項目の解析及び非劣性マージンの設定根拠>

- ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合：
調整群間差は輸血回避を達成した患者の割合と同様の解析方法を用いて算出し、群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合に非劣性が示されることとした。非劣性マージン20%は、未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき設定した。
- ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合：
調整群間差は輸血回避を達成した患者の割合と同様の解析方法を用いて算出し、群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が示されることとした。非劣性マージン-20%は未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき設定した。
- ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上）：
平均変化量の差は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時点のFACIT-Fatigueスコア、ランダム化前直近のLDH値（ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超）及び6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴（0、0～6単位、>6単位）を説明変数とした反復測定混合効果モデル（MMRM）（共分散構造は無構造）により算出された。FACIT-Fatigueの非劣性の検定は、その他すべての有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の非劣性及び優越性が示された場合に実施するよう計画された。しかし、事前に規定された検定の順序に従い、「ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合」においてエクリズマブに対するピアスカイの優越性が認められなかったため、FACIT-Fatigueの非劣性の検定は実施されず、評価は記述的なものとした。

○安全性

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は、ピアスカイの投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。

解析方法：

ランダム化パートのピアスカイ群及びエクリズマブ群、ならびに記述的解析パートに分けて記述的に要約した。ランダム化パートのピアスカイ群及びエクリズマブ群の安全性の要約には、主要投与期間（主要安全性評価期間）のデータを含めた。その他のすべての安全性の解析には、データカットオフ日時点までに得られたすべてのデータを含めた。

患者背景 [ランダム化パート]

| | | ピアスカイ群 n=135 | エクリズマブ群 n=69 |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 年齢*1 (歳) | 平均値 (SD) | 40.5 (15.2) | 41.9 (16.0) |
| | 中央値 (範囲) | 36.0 (18~76) | 38.0 (17~78) |
| 年齢群*1、例 (%) | 18歳未満 | 0 | 2 (2.9) |
| | 18歳以上65歳未満 | 122 (90.4) | 58 (84.1) |
| | 65歳以上 | 13 (9.6) | 9 (13.0) |
| 性別、例 (%) | 男性 | 77 (57.0) | 35 (50.7) |
| | 女性 | 58 (43.0) | 34 (49.3) |
| 人種、例 (%) | アジア人 | 86 (63.7) | 51 (73.9) |
| | 白人 | 45 (33.3) | 16 (23.2) |
| | 黒人又はアフリカ系 アメリカ人 | 3 (2.2) | 1 (1.4) |
| | 不明 | 1 (0.7) | 1 (1.4) |
| 地域、例 (%) | その他のアジア 太平洋地域 | 83 (61.5) | 48 (69.6) |
| | 欧州 | 36 (26.7) | 12 (17.4) |
| | 中南米 | 12 (8.9) | 2 (2.9) |
| | 日本 | 2 (1.5) | 3 (4.3) |
| | 北米 | 2 (1.5) | 4 (5.8) |
| | アフリカ及び中東 | 0 | 0 |
| ベースラインの体重 (kg) | 平均値 (SD) | 68.32 (15.76) | 67.13 (15.26) |
| | 中央値 (範囲) | 66.10 (42.0~140.3) | 62.20 (47.0~122.0) |
| PNHの診断から 登録までの期間 (年) | 平均値 (SD) | 5.22 (7.42) | 4.97 (5.91) |
| | 中央値 (範囲) | 2.56 (0.0~48.5) | 2.93 (0.0~31.0) |
| 再生不良性貧血の 既往歴、例 (%) | あり | 53 (39.3) | 26 (37.7) |
| | なし | 82 (60.7) | 43 (62.3) |

| | | ピアスカイ群 n=135 | エクリズマブ群 n=69 |
|----------------------------|----------|---------------------|----------------------|
| 骨髄異形成症候群の 既往歴、例 (%) | あり | 6 (4.4) | 6 (8.7) |
| | なし | 129 (95.6) | 63 (91.3) |
| 主要血管事象の 既往歴、例 (%) | あり | 21 (15.6) | 10 (14.5) |
| | なし | 114 (84.4) | 59 (85.5) |
| 濃厚赤血球の輸血歴*2、 例 (%) | あり | 103 (77.4) | 50 (73.5) |
| | なし | 30 (22.6) | 18 (26.5) |
| 濃厚赤血球輸血の 単位数*2 (単位) | 平均値 (SD) | 6.47 (8.27) | 6.63 (8.70) |
| | 中央値 (範囲) | 3.75 (0.0~43.5) | 3.00 (0.0~41.0) |
| PNH顆粒球 クローンサイズ (%) | 平均値 (SD) | 55.77 (26.72) | 61.74 (29.50) |
| | 中央値 (範囲) | 60.32 (0.83~96.09) | 74.58 (1.30~95.21) |
| PNH単球 クローンサイズ (%) | 平均値 (SD) | 84.80 (16.16) | 88.08 (15.81) |
| | 中央値 (範囲) | 90.79 (42.54~99.95) | 95.12 (41.49~99.92) |
| PNH赤血球 クローンサイズ (%) | 平均値 (SD) | 29.13 (17.50) | 43.20 (24.85) |
| | 中央値 (範囲) | 25.13 (3.48~96.02) | 44.63 (0.11~88.87) |
| ベースラインの ヘモグロビン値 (g/L) | 平均値 (SD) | 87.18 (14.06) | 99.69 (87.86) |
| | 中央値 (範囲) | 85.00 (63.0~135.0) | 87.00 (58.0~810.0*4) |
| ベースラインの LDH値 (× ULN) *3 | 平均値 (SD) | 7.57 (3.38) | 7.77 (3.54) |
| | 中央値 (範囲) | 7.00 (2.0~16.3) | 7.74 (2.0~20.3) |

SD：標準偏差

*1 「治験実施計画書 第3版」で記述的解析パートが設定されるまで、ランダム化パートにて12歳以上の患者を登録していたため、エクリズマブ群に18歳未満の患者が2例登録された

*2 スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球輸血

*3 ベースラインのLDH値は、スクリーニング時に測定したすべてのLDH値と1日目の初回投与前に測定したLDH値の平均値

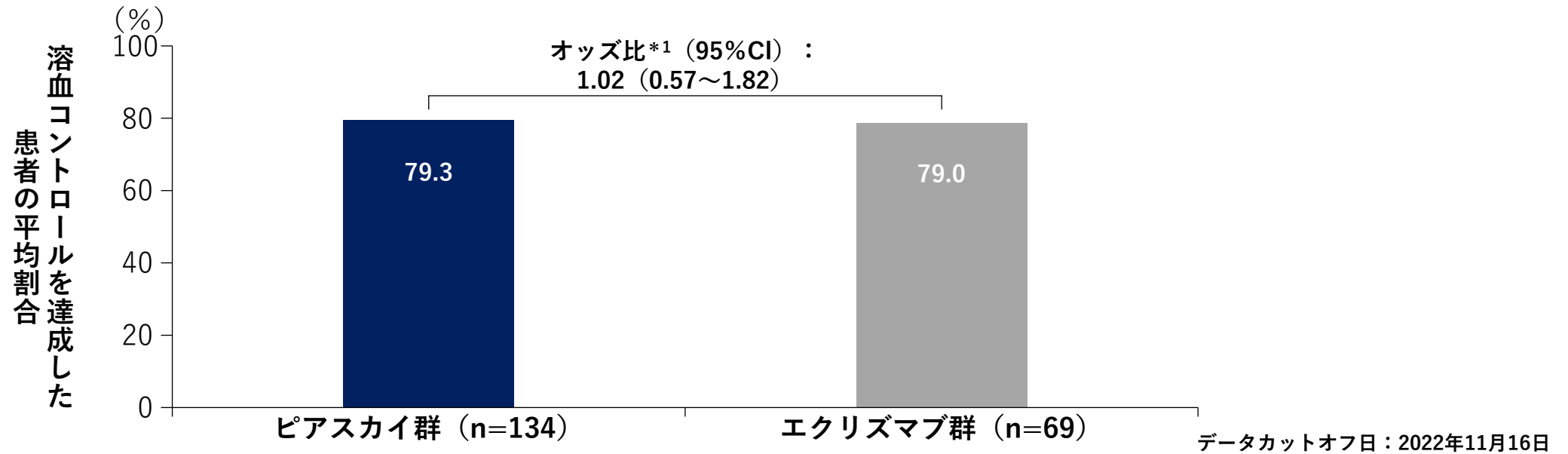
*4 ヘモグロビン値の最大値である810g/Lは誤ったデータ入力によるものであった

データカットオフ日：2022年11月16日

有効性 [ランダム化パート] <主要解析>

5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合 [主要評価項目] <検証的な解析結果>

- 5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合は、ピアスカイ群で79.3% (95%CI : 72.86~84.48)、エクリズマブ群で79.0% (95%CI : 69.66~85.99) であった。オッズ比*¹ (ピアスカイ群/エクリズマブ群) は1.02 (95%CI : 0.57~1.82) で、95%CIの下限は事前に規定した非劣性マージンの0.2*²を上回った。



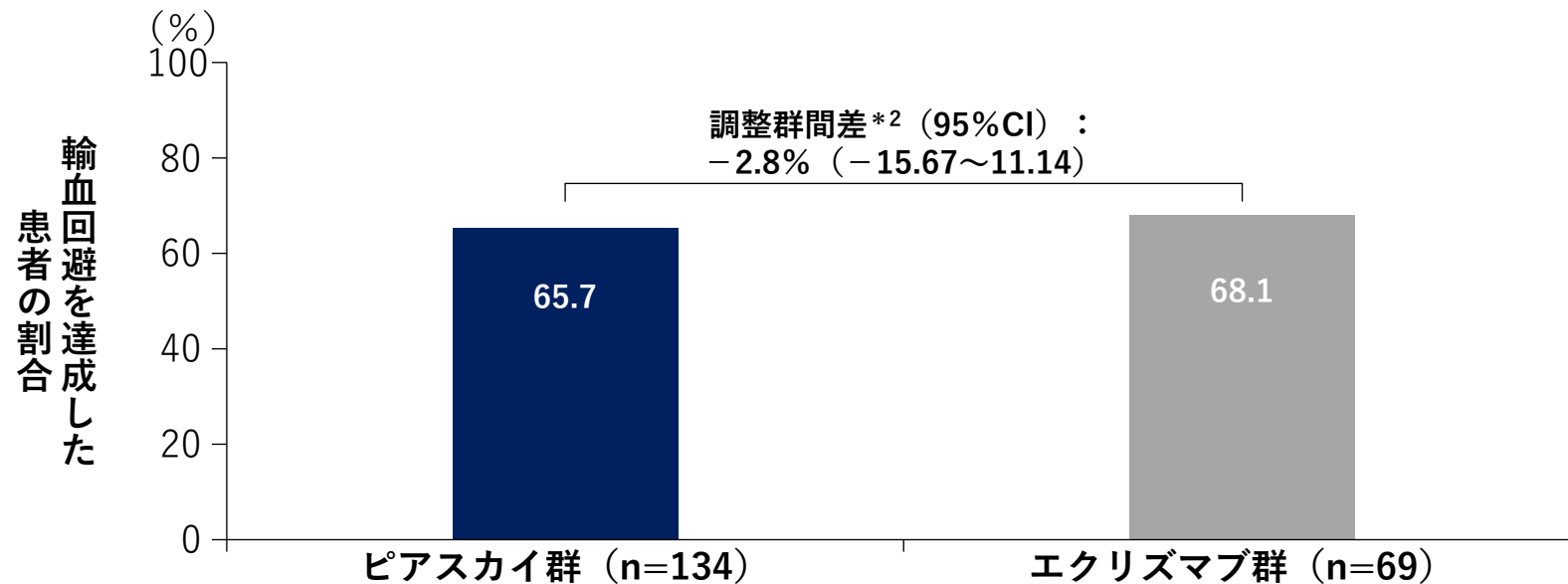
溶血コントロールと輸血回避のいずれの主要評価項目においても、95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン (溶血コントロール: 0.2、輸血回避: -20%) を上回り、エクリズマブに対するピアスカイの非劣性が検証された。なお、本試験においてピアスカイのエクリズマブに対する非劣性の検証は、有効性の2つの主要評価項目を達成することとした。

*1 オッズ比 (ピアスカイ群/エクリズマブ群) は、投与群、評価時点 (5週から25週まで2週に1回)、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (0、0~6単位、>6単位) 及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式 (GEE) のモデル (共分散構造は一次自己回帰) を用いて算出された
*2 未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験の溶血コントロールにおけるプラセボに対するエクリズマブのオッズ比 (OR_{Recu/pbo}) を24.6と算出し、この治療効果の50%以上を保つものとして0.2を非劣性マージンとして設定した¹⁾

有効性 [ランダム化パート] <主要解析>

ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合 [主要評価項目] <検証的な解析結果>

- ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合*¹は、ピアスカイ群で65.7% (88/134例、95%CI: 56.91~73.52)、エクリズマブ群で68.1% (47/69例、95%CI: 55.67~78.53) であった。輸血回避を達成した患者の割合の調整群間差*²は-2.8% (95%CI: -15.67~11.14) で、95%CIの下限は事前に規定した非劣性マージンの-20%*³を上回った。



データカットオフ日: 2022年11月16日

溶血コントロールと輸血回避のいずれの主要評価項目においても、95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン (溶血コントロール: 0.2、輸血回避: -20%) を上回り、エクリズマブに対するピアスカイの非劣性が検証された。なお、本試験においてピアスカイのエクリズマブに対する非劣性の検証は、有効性の2つの主要評価項目を達成することとした。

2つの主要評価項目及びすべての副次的評価項目 (FACIT-Fatigueを除く) で非劣性が示された場合、本評価項目より規定された順に優越性の検定を行うこととされていた。しかし、本評価項目においてエクリズマブに対するピアスカイの優越性は示されなかったため、検定が終了した (Mantel-Haenszel法)

*¹ ピアスカイ群の1例は25週より前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定

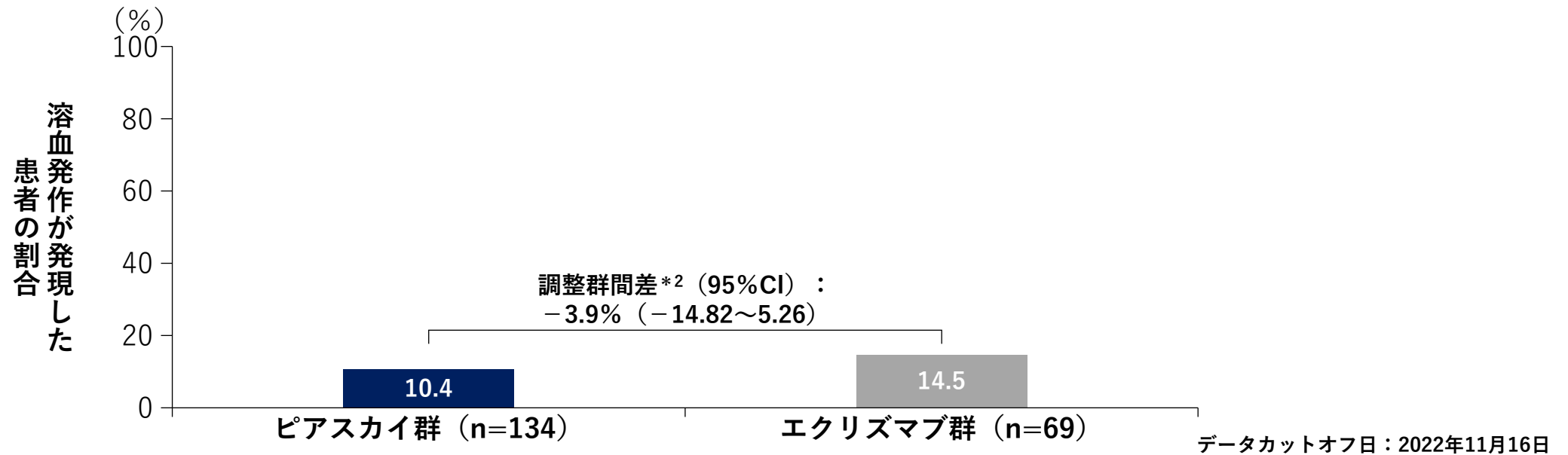
*² 調整群間差 (ピアスカイ群-エクリズマブ群) は、ランダム化前のLDH値 (ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超) 及びランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (0、0~6単位、>6単位) を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された

*³ 未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較において、登録前12カ月間の輸血歴で調整後のエクリズマブ投与群とエクリズマブ未治療患者の差は38.5%であり、この差の50%以上を保つ値として-20%を非劣性マージンとして設定した¹⁾

有効性 [ランダム化パート] <主要解析>

ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合 [副次的評価項目]

- ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合*¹は、ピアスカイ群で10.4% (14/134例)、エクリズマブ群で14.5% (10/69例)であった。溶血発作が発現した患者の割合の調整群間差*²は-3.9% (95%CI: -14.82~5.26)で、95%CIの上限は事前に規定した非劣性マージンである20%*³を下回った。



*¹ ピアスカイ群の4例及びエクリズマブ群の1例は25週より前に溶血発作を発現せずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして溶血発作が発現したと仮定

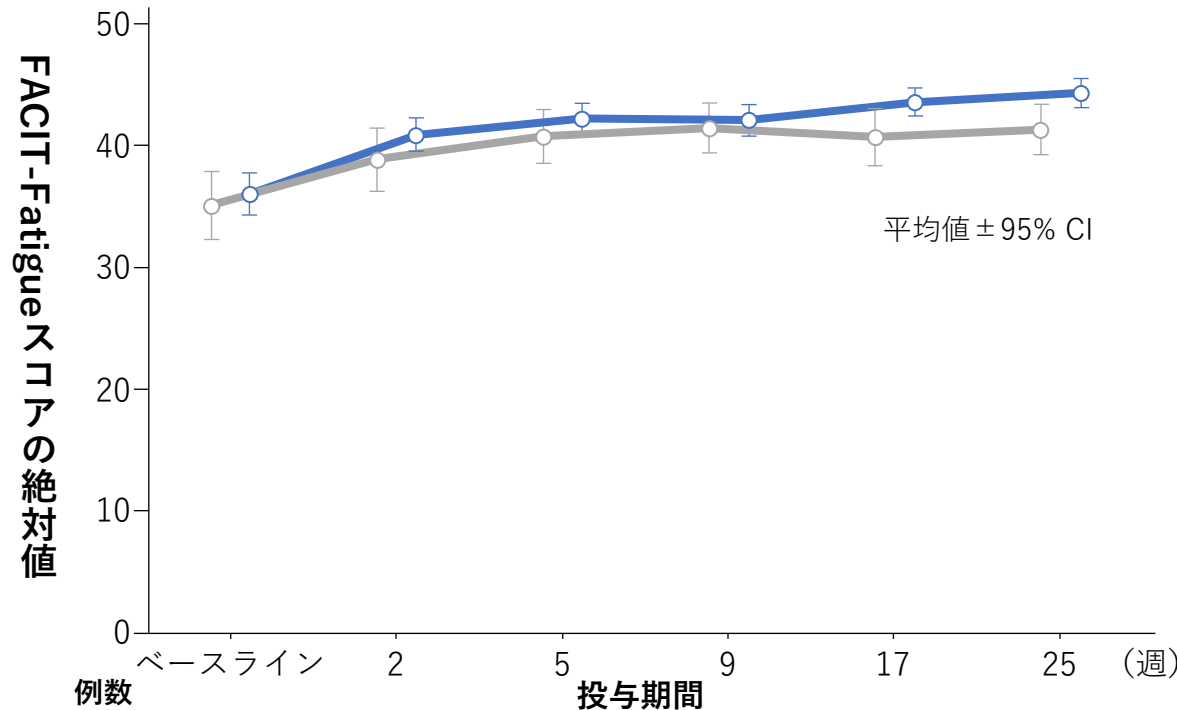
*² 調整群間差 (ピアスカイ群-エクリズマブ群) は、ランダム化前のLDH値 (ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超) 及び6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (0、0~6単位、>6単位) を層別化因子としたMantel-Haensze法により算出された

*³ 未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき、20%を非劣性マージンとして設定した¹⁾

有効性 [ランダム化パート] <主要解析>

ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量 (18歳以上の患者)*1 [副次的評価項目]

- ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコア*2の調整済平均変化量は、ピアスカイ群7.8 (95%CI: 6.49~9.09)、エクリズマブ群5.2 (95%CI: 3.42~6.89)、平均変化量の差*3は2.6 (95%CI: 0.68~4.60)であった。



| | ピアスカイ群 (n=134) | エクリズマブ群 (n=69) |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|
| ベースラインの平均値 (標準誤差) | 36.0 (0.9) n=134 | 35.1 (1.4) n=67 |
| 25週時におけるベースラインからの調整済平均変化量 (SD)*1、 [95%CI] | 7.8 (0.7) [6.49~9.09] n=128 | 5.2 (0.9) [3.42~6.89] n=66 |
| 平均変化量の差*3 (95%CI) | 2.6 (0.68~4.60) | |

| 例数 | ベースライン | 2 | 5 | 9 | 17 | 25 (週) |
|---------|--------|-----|-----|-----|-----|--------|
| ピアスカイ群 | 134 | 132 | 130 | 132 | 129 | 128 |
| エクリズマブ群 | 67 | 67 | 66 | 66 | 66 | 66 |

データカットオフ日: 2022年11月16日

FACIT-Fatigueの非劣性の検定は、その他すべての有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の非劣性及び優越性が示された場合に実施するよう計画された。しかし、事前に規定された検定の順序に従い、「ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合」においてエクリズマブに対するピアスカイの優越性が認められなかったため、FACIT-Fatigueの非劣性検定は実施されず、評価は記述的なものとした

*1 「治験実施計画書 第3版」で記述的解析パートが設定されるまで、ランダム化パートにて12歳以上の患者を登録していたため、エクリズマブ群に18歳未満の患者が2例登録された。FACIT-Fatigueスコアは18歳以上の患者のみで収集され、ピアスカイ群では134例、エクリズマブ群では18歳未満の患者2例を除いた67例で評価された。
 *2 FACIT-Fatigueスコアの合計の範囲は0~52であり、スコアが高いほど疲労の程度が低いことを示す (臨床的意義のある変化量の閾値: ≥ 5)¹⁾
 *3 平均変化量の差は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時点のFACIT-Fatigueスコア、ランダム化前直近のLDH値 (ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超) 及び6ヵ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (0、0~6単位、>6単位) を説明変数とした反復測定混合効果モデル (MMRM) (共分散構造は無構造) を用いて算出された

■ 安全性

- 安全性解析対象例
ピアスカイ群135例、エクリズムブ群69例

安全性 [主要安全性評価期間*1] [ランダム化パート]
主な有害事象 (いずれかの群で発現率5%以上)

| | ピアスカイ群 (n = 135) | エクリズマブ群 (n = 69) |
|---------------|---------------------|---------------------|
| すべての有害事象 | 105 (77.8%) | 55 (79.7%) |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 上気道感染 | 11 (8.1%) | 9 (13.0%) |
| COVID-19 | 11 (8.1%) | 4 (5.8%) |
| 尿路感染 | 2 (1.5%) | 4 (5.8%) |
| 代謝および栄養障害 | | |
| 低カリウム血症 | 15 (11.1%) | 9 (13.0%) |
| 高尿酸血症 | 11 (8.1%) | 6 (8.7%) |
| 低カルシウム血症 | 8 (5.9%) | 7 (10.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| 注入に伴う反応 | 21 (15.6%) | 9 (13.0%) |
| 注射に伴う反応 | 7 (5.2%) | 0 |

| | ピアスカイ群 (n = 135) | エクリズマブ群 (n = 69) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| 胃腸障害 | | |
| 下痢 | 10 (7.4%) | 0 |
| 一般・全身障害および 投与部位の状態 | | |
| 発熱 | 12 (8.9%) | 7 (10.1%) |
| 臨床検査 | | |
| 好中球数減少 | 17 (12.6%) | 7 (10.1%) |
| 白血球数減少 | 16 (11.9%) | 7 (10.1%) |
| 神経系障害 | | |
| 頭痛 | 11 (8.1%) | 3 (4.3%) |

MedDRA version 25.1.

*1 ピアスカイ群はピアスカイの投与開始日から投与中止日、試験中止日又は25週のピアスカイ投与前の最終評価日のいずれか早い方まで、エクリズマブ群はエクリズマブの投与開始日から投与中止日、試験中止日又はエクリズマブ投与からピアスカイへの切替え前の最終評価日のいずれか早い方までの期間を主要安全性評価期間とした

データカットオフ日：2022年11月16日

安全性 [主要安全性評価期間*1] [ランダム化パート] 重篤な有害事象

| | ピアスカイ群 (n=135) | エクリズマブ群 (n=69) |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| 重篤な有害事象 | 14 (10.4%) | 9 (13.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (3.0%) | 5 (7.2%) |
| COVID-19 | 1 (0.7%) | 1 (1.4%) |
| 肺炎 | 2 (1.5%) | 0 |
| 中枢神経系感染 | 0 | 1 (1.4%) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.7%) | 0 |
| 敗血症 | 0 | 1 (1.4%) |
| 結核 | 0 | 1 (1.4%) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (1.4%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (2.2%) | 3 (4.3%) |
| 再生不良性貧血 | 2 (1.5%) | 1 (1.4%) |
| 血小板減少症 | 1 (0.7%) | 1 (1.4%) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 1 (1.4%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (2.2%) | 0 |
| 鼻出血 | 2 (1.5%) | 0 |
| 気道出血 | 1 (0.7%) | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.7%) | 1 (1.4%) |
| 心不全 | 0 | 1 (1.4%) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.7%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.7%) | 1 (1.4%) |
| 発熱 | 1 (0.7%) | 1 (1.4%) |

| | ピアスカイ群 (n=135) | エクリズマブ群 (n=69) |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.7%) | 1 (1.4%) |
| 骨髄異形成症候群 | 0 | 1 (1.4%) |
| 甲状腺癌 | 1 (0.7%) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (0.7%) | 0 |
| 小腸出血 | 1 (0.7%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (1.4%) |
| 慢性胆嚢炎 | 0 | 1 (1.4%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.7%) | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (0.7%) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (1.4%) |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 1 (1.4%) |
| 神経障害 | 1 (0.7%) | 0 |
| 感情障害 | 1 (0.7%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.7%) | 0 |
| ヘノッホ・シェーンライン | 1 (0.7%) | 0 |
| 紫斑病 | 1 (0.7%) | 0 |
| 血管障害 | 1 (0.7%) | 0 |
| 血液量減少性ショック | 1 (0.7%) | 0 |

MedDRA version 25.1.

*1 ピアスカイ群はピアスカイの投与開始日から投与中止日、試験中止日又は25週のピアスカイ投与前の最終評価日のいずれか早い方まで、エクリズマブ群はエクリズマブの投与開始日から投与中止日、試験中止日又はエクリズマブ投与からピアスカイへの切替え前の最終評価日のいずれか早い方までの期間を主要安全性評価期間とした

データカットオフ日：2022年11月16日

安全性 [主要安全性評価期間*1] [ランダム化パート] 投与中止・死亡に至った有害事象

● 投与中止に至った有害事象

本試験の主要安全性評価期間において、試験薬の投与中止に至った有害事象はピアスカイ群で135例中1例（0.7%）、エクリズマブ群で69例中1例（1.4%）にみられた。ピアスカイ群の1例はGrade 4の血小板減少症で、試験薬との関連ありと判断された。エクリズマブ群の1例はGrade 5の虚血性脳卒中で、試験薬との関連はないと判断された。

● 死亡に至った有害事象

本試験の主要安全性評価期間において、ピアスカイ群で135例中2例（1.5%）、エクリズマブ群で69例中1例（1.4%）の死亡が認められた。ピアスカイ群の2例は気道出血及び心筋梗塞が各1例、エクリズマブ群の1例は虚血性脳卒中で、いずれも試験薬との関連はないと判断された。

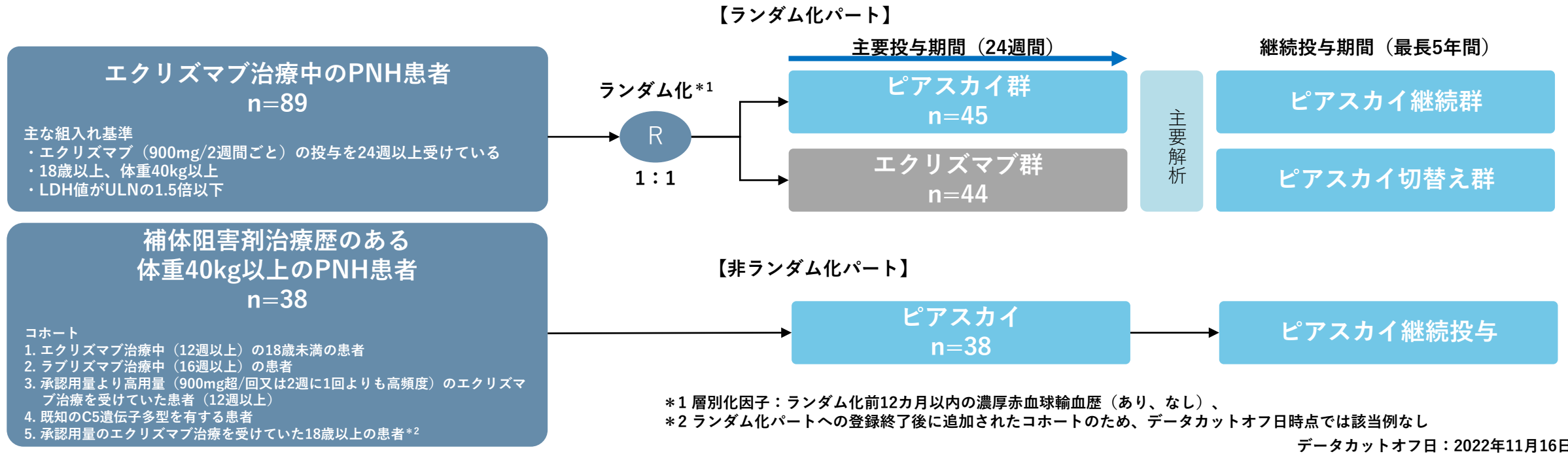
*1 ピアスカイ群はピアスカイの投与開始日から投与中止日、試験中止日又は25週のピアスカイ投与前の最終評価日のいずれか早い方まで、エクリズマブ群はエクリズマブの投与開始日から投与中止日、試験中止日又はエクリズマブ投与からピアスカイへの切替え前の最終評価日のいずれか早い方までの期間を主要安全性評価期間とした

データカットオフ日：2022年11月16日

■ **国際共同第III相試験**
(BO42161試験 [COMMODORE 1試験])

～既治療患者からの切り替え～

試験方法



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

【試験デザイン】 ランダム化パート：国際共同、ランダム化、非盲検、実薬対照
非ランダム化パート：国際共同、非ランダム化、非盲検

【解析対象】 安全性解析対象例：[ランダム化パート] ピアスカイ群44例、エクリズマブ群42例
[非ランダム化パート] コホート1；1例、コホート2；21例、コホート3；10例、コホート4；6例
有効性解析対象例：[ランダム化パート] ピアスカイ群44例、エクリズマブ群42例
[非ランダム化パート] コホート2；19例、コホート3；9例、コホート4；6例

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

試験方法②

- 【評価項目】 主要評価項目： ○安全性
 [ランダム化パート]、[非ランダム化パート]
 ・有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等
 ・注射部位反応， Infusion related reaction、過敏症及び感染（髄膜炎菌性髄膜炎を含む）の発現率及び重症度
 ・エクリズマブ又はラブリズマブからピアスカイに切り替えた患者における免疫複合体形成による臨床症状の発現

- 探索的評価項目： ○有効性*1
 [ランダム化パート] <主要投与期間>、[非ランダム化パート]
 ・ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成*2した患者の平均割合
 ・ベースラインから25週まで輸血*3回避を達成した患者の割合
 ・ベースラインから25週までに溶血発作*4が発現した患者の割合
 ・ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化*5した患者の割合
 ・ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量（18歳以上の患者）等
 [ランダム化パート] <継続投与期間のピアスカイ切替え群>
 ・ピアスカイ切替え後ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成*2した患者の平均割合
 ・ピアスカイ切替え後ベースラインから25週まで輸血*3回避を達成した患者の割合
 ・ピアスカイ切替え後ベースラインから25週までに溶血発作*4が発現した患者の割合
 ・ピアスカイ切替え後ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化*5した患者の割合
 ・ピアスカイ切替え後ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量 等

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

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

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

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

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

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

データカットオフ日：2022年11月16日

試験方法③

【解析計画】

○安全性

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は、ピアスカイの投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。

解析方法：

すべての安全性の評価項目を、投与された治療別に記述的に解析した。ランダム化パートのピアスカイ群及びエクリズマブ群の安全性の要約では、主要投与期間（主要安全性評価期間）のデータのみを含めた。その他のすべての安全性の解析には、データカットオフ日時点までに得られたすべてのデータを含めた。

○有効性

有効性解析対象集団：

[ランダム化パート] 有効性解析対象集団は、データカットオフ日の24週間以上前に登録され、割り付けられた試験薬を1回以上投与され、初回投与後にLDH値（中央測定）が1回以上測定されたすべてのランダム化された患者とした。主要投与期間を完了後にエクリズマブからピアスカイへ切り替えた患者（ピアスカイ切替え群）については、データカットオフ日の24週間以上前にピアスカイに切り替え、LDH値（中央測定）が1回以上測定された患者を有効性解析対象集団とした。

[非ランダム化パート] 有効性解析対象集団には、ピアスカイを1回以上投与され、初回投与後にLDH値（中央測定）が1回以上測定されたすべての患者を含めた。

解析方法：

[ランダム化パート] 本試験の有効性評価項目の解析はすべて探索的かつ記述的なものであり、正式な統計学的検定は実施せずに、要約統計量を群別に示し、患者の割合を95%CIとともに示した。溶血コントロールを達成した患者の平均割合は、投与群、評価時点（2週、3週、4週、5週から25週まで2週に1回）、ランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血歴（あり、なし）及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式（GEE）のモデル（共分散構造は一次自己回帰）を用いてオッズ比（ピアスカイ群/エクリズマブ群）を推定した。輸血回避を達成した患者の割合の調整群間差（ピアスカイ群-エクリズマブ群）はランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血歴の有無を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された。

[非ランダム化パート] 評価項目の結果は記述的であり、正式な統計学的検定は実施しなかった。

データカットオフ日：2022年11月16日

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

安全性 [主要評価項目] 安全性の概要

[ランダム化パート] [主要安全性評価期間] *1

| | ピアスカイ群 (n=44) | エクリズマブ群 (n=42) |
|------------------|------------------|-------------------|
| 有害事象 | | |
| 有害事象 | 34 (77.3%) | 28 (66.7%) |
| Grade 3*2以上の有害事象 | 8 (18.2%) | 1 (2.4%) |
| 重篤な有害事象 | 6 (13.6%) | 1 (2.4%) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 |
| 用量変更又は休薬に至った有害事象 | 1 (2.3%) | 0 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 |

*1 ピアスカイ群はピアスカイ投与1日目から25週の投与前の最終評価日又は試験中止のいずれか早い方までの期間、エクリズマブ群はエクリズマブ投与1日目からピアスカイに切り替える前の最終評価日又は試験中止日のいずれか早い方までの期間、*2 NCI CTCAE v5

本試験の主要安全性評価期間において、ピアスカイ群の77.3%、エクリズマブ群の66.7%で有害事象が認められました。主な有害事象（ピアスカイ群の発現率上位3事象、3事象目は同率）は3型免疫複合体型反応（ピアスカイ群15.9%、エクリズマブ群0、以下同順）、発熱（15.9%、2.4%）、COVID-19（13.6%、16.7%）、注入に伴う反応（13.6%、0）でした。重篤な有害事象はピアスカイ群の13.6%、およびエクリズマブ群の2.4%に認められました。投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められませんでした。

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

データカットオフ日：2022年11月16日

安全性 [主要評価項目]
重篤な有害事象 [ランダム化パート] [主要安全性評価期間] *1

| | ピアスカイ群 (n=44) | エクリズマブ群 (n=42) |
|-------------------|------------------|-------------------|
| 重篤な有害事象 | 6 (13.6%) | 1 (2.4%) |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 肺炎 | 1 (2.3%) | 1 (2.4%) |
| 上咽頭炎 | 1 (2.3%) | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 1 (2.4%) |
| 尿路感染 | 1 (2.3%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| 好中球減少症 | 1 (2.3%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| 発熱 | 1 (2.3%) | 0 |

| | ピアスカイ群 (n=44) | エクリズマブ群 (n=42) |
|---------------|------------------|-------------------|
| 胆道系障害 | | |
| 高ビリルビン血症 | 1 (2.3%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| 皮膚裂傷 | 1 (2.3%) | 0 |
| 神経系障害 | | |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (2.4%) |
| 生殖系および乳房障害 | | |
| 子宮頸部上皮異形成 | 1 (2.3%) | 0 |

MedDRA version 25.1.

*1 ピアスカイ群はピアスカイ投与1日目から25週の投与前の最終評価日又は試験中止のいずれか早い方までの期間、エクリズマブ群はエクリズマブ投与1日目からピアスカイに切り替える前の最終評価日又は試験中止日のいずれか早い方までの期間

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

データカットオフ日：2022年11月16日

安全性 [主要評価項目]

投与中止・死亡に至った有害事象

● 投与中止に至った有害事象 [ランダム化パート]

本試験の主要安全性評価期間において、ピアスカイ群及びエクリズマブ群ともに試験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験のピアスカイ群の全投与期間にピアスカイの投与中止に至った有害事象は認められなかった。エクリズマブ群でピアスカイに切替え後の期間にピアスカイの投与中止に至った有害事象は3型免疫複合体型反応が1例（2.9%）に認められた。

● 死亡に至った有害事象 [ランダム化パート]

本試験の主要安全性評価期間においては、両群とも死亡は報告されなかった。

全投与期間では、ピアスカイ群で1例が結腸直腸癌により死亡したが、ピアスカイとの関連はないと判断された。

データカットオフ日：2022年11月16日

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

有効性

- 有効性解析対象例
[ランダム化パート] ピアスカイ群44例、エクリズマブ群42例

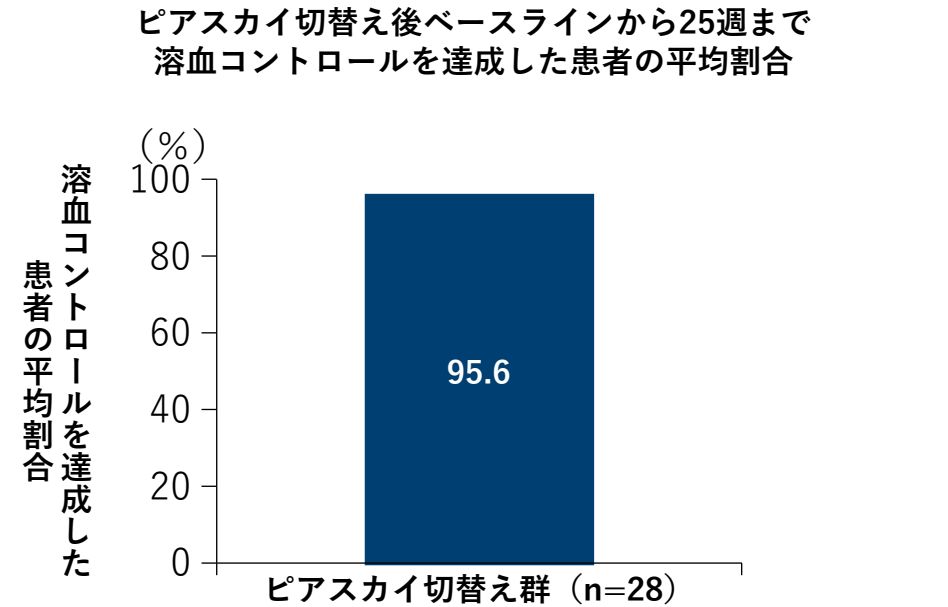
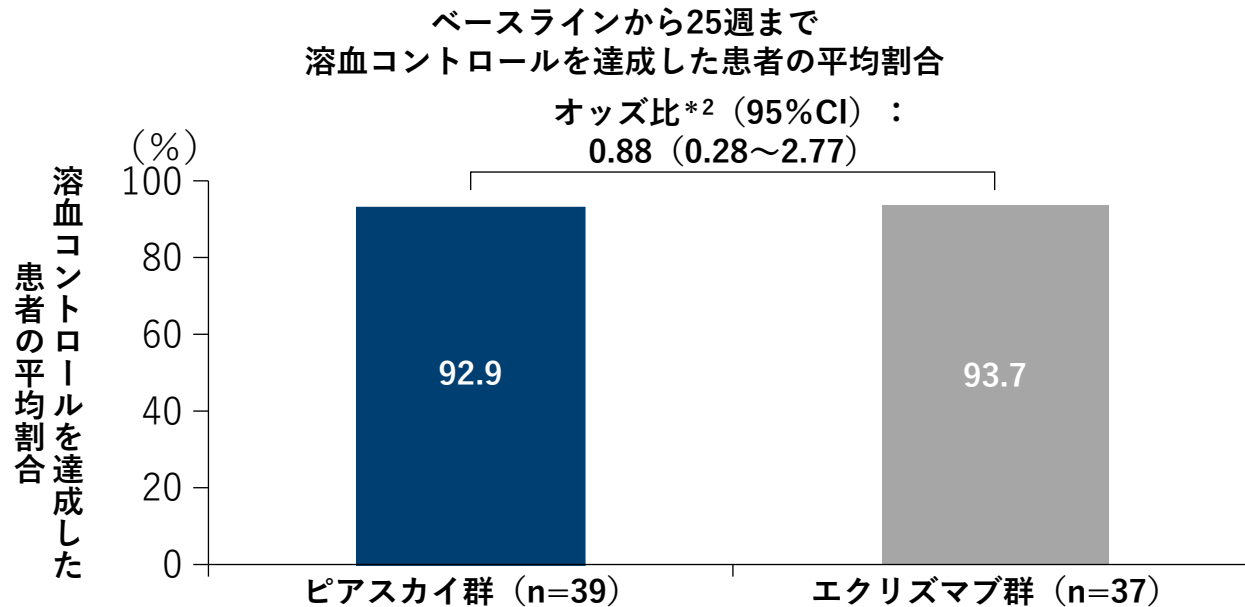
有効性

溶血コントロールを達成した患者の平均割合

<主要投与期間：ベースラインから25週まで>

<継続投与期間のピアスカイ切替え群：ピアスカイ切替え後ベースラインから25週まで> [探索的評価項目] [ランダム化パート]

- ベースラインから25週まで*1の溶血コントロールを達成した患者（LDH値がULNの1.5倍以下）の平均割合は、主要投与期間におけるピアスカイ群で92.9%（95%CI：86.62～96.39）、エクリズマブ群で93.7%（95%CI：87.26～97.04）（オッズ比*2 0.88、95%CI：0.28～2.77）であった。
- 継続投与期間のピアスカイ切替え群*3における切替え後ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合は、95.6%（95%CI：87.32～98.58）であった。



データカットオフ日：2022年11月16日

*1 主要投与期間のピアスカイ群とエクリズマブ群は2週以降25週までを評価期間とした

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

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

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

有効性

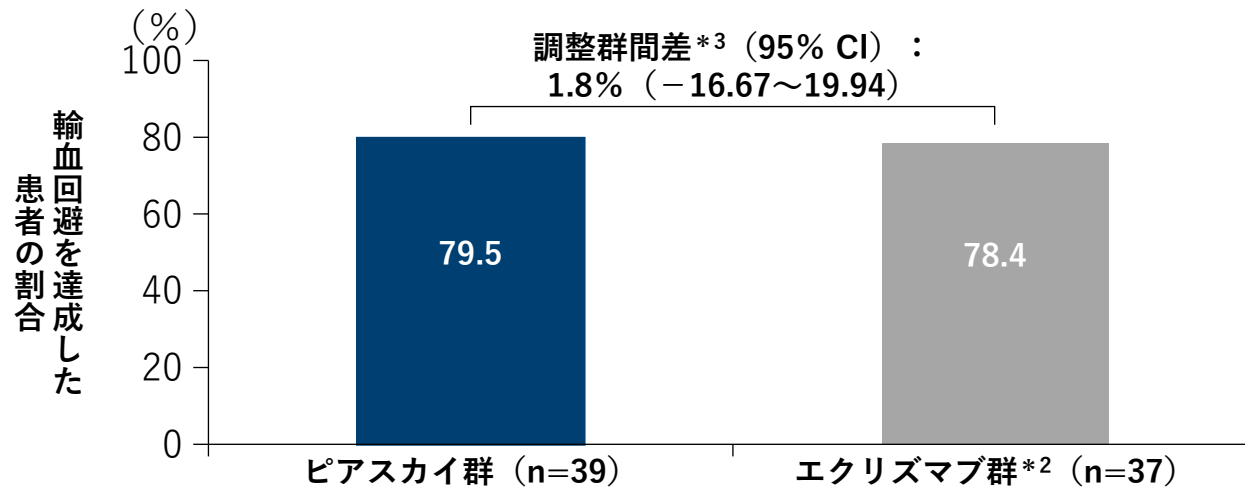
輸血回避を達成した患者の割合

<主要投与期間：ベースラインから25週まで>

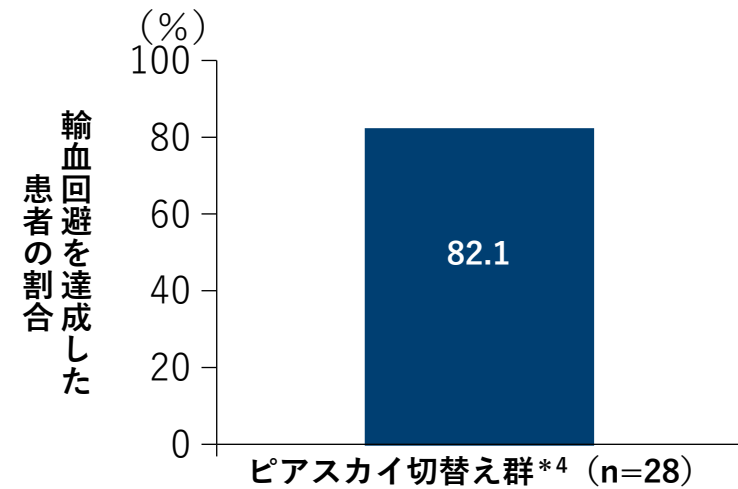
<継続投与期間のピアスカイ切替え群：ピアスカイ切替え後ベースラインから25週まで> [探索的評価項目] [ランダム化パート]

- ベースラインから25週まで*1輸血回避を達成した患者の割合は、主要投与期間におけるピアスカイ群で79.5% (95%CI : 63.06~90.13)、エクリズマブ群*2で78.4% (95%CI : 61.34~89.58) (輸血回避を達成した患者の割合の調整群間差*3 : 1.8%、95%CI : -16.67~19.94)であった。
- 継続投与期間のピアスカイ切替え群*4における切替え後ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合は、82.1% (95%CI : 62.42~93.23)であった。

ベースラインから25週まで
輸血回避を達成した患者の割合



ピアスカイ切替え後ベースラインから25週まで
輸血回避を達成した患者の割合



*1 主要投与期間のピアスカイ群とエクリズマブ群は2週以降25週までを評価期間とした

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

*3 調整群間差 (ピアスカイ群-エクリズマブ群) は、ランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血歴の有無を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された

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

データカットオフ日：2022年11月16日

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後 (初回投与から4週間後) から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。 [エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂 (第6版、用量変更) より]

- **免疫複合体反応**
(抗C5抗体製剤を切り替えた場合)

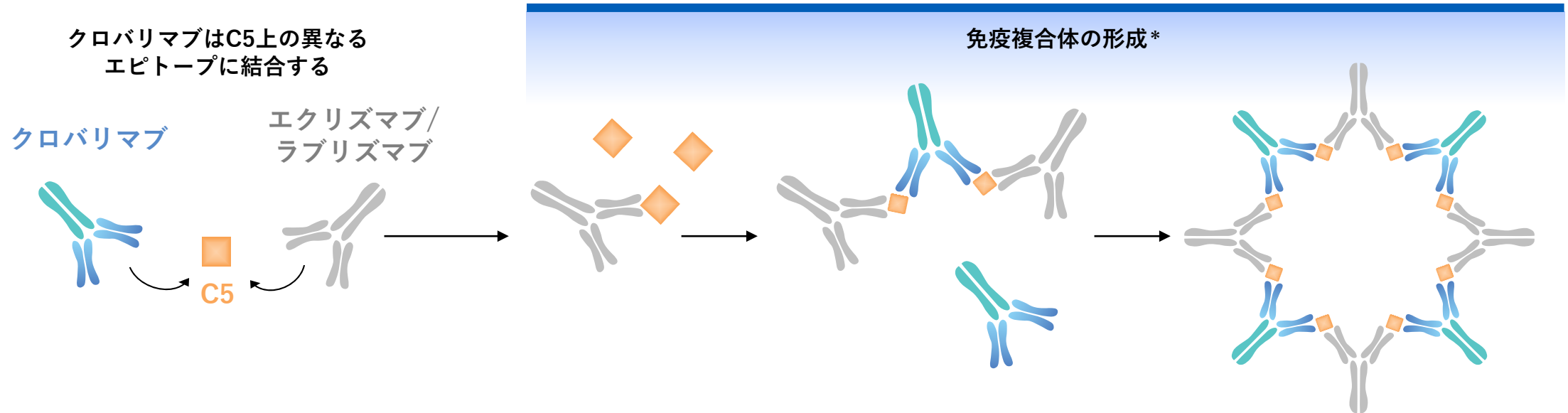
免疫複合体反応（抗C5抗体製剤を切り替えた場合）

- 他の抗C5抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗C5抗体製剤の投与を開始する際に、免疫複合体反応があらわれることがある。
- 抗C5抗体製剤の切替え後30日程度は注意深く観察し、皮膚、関節、リンパ節／脾臓、腎臓等に所見が認められた場合には、適切な処置を行うことが重要である。

● 発現機序

クロバリマブは他の抗C5抗体製剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）とは異なるC5エピトープに結合するため、両者が循環血中に存在すると、免疫複合体が一時的に形成され、組織への沈着によりIII型過敏症反応である免疫複合体反応が引き起こされると考えられる。

● 免疫複合体の形成メカニズム（イメージ図）



* 免疫複合体は本剤-C5-エクリズマブ/ラブリズマブの分子数によって大きさが異なり、本剤4分子C5 8分子、エクリズマブ/ラブリズマブ4分子からなる最大サイズの免疫複合体を形成することがある

Röth A, et al. Blood. 2020; 135 : 912-920.

[本試験はF. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本論文の著者にはF. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社、Genentech社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]、Nishimura J, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2023;113:904-15. [本試験はF. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本論文の著者にはF. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社から資金提供を受けた者が含まれる。] より作成

ピアスカイ安全性併合解析概要

| | |
|----|--|
| 目的 | 国内外で実施された第Ⅲ相試験（COMMODORE 1試験*1、COMMODORE 2試験*2、COMMODORE 3試験*3）の主要安全性評価期間の結果からエクリズマブと比較したピアスカイの安全性を示すとともに、PNH患者にピアスカイを投与したときの安全性を包括的に評価する。 |
| 対象 | ピアスカイの投与を1回以上受けたすべてのPNH患者377例（下表参照） |
| 方法 | 各試験のベースラインからデータカットオフ日*4までの安全性データを併合した解析結果を示した。併合したデータは投与群（エクリズマブ又はピアスカイ）別に示し、さらにピアスカイ群は補体阻害剤による治療歴の有無（未治療又は切替え）別及び合計（未治療＋切替え）の3群に分けて示した（下表参照）。 |

- *1 COMMODORE 1試験（BO42161試験）：切替えPNH患者を対象として、ピアスカイの安全性、薬物動態、薬力学及び有効性をエクリズマブと比較する非盲検ランダム化国際共同第Ⅲ相試験
 *2 COMMODORE 2試験（BO42162試験）：未治療のPNH患者を対象として、ピアスカイの有効性及び安全性をエクリズマブと比較する非盲検ランダム化国際共同第Ⅲ相試験
 *3 COMMODORE 3試験（YO42311試験）：未治療の12歳以上の中国人PNH患者を対象として、ピアスカイの有効性、安全性、薬物動態、薬力学を評価する単群多施設共同第Ⅲ相試験
 *4 [各試験のカットオフ日] COMMODORE 1試験：2022年11月16日、COMMODORE 2試験：2022年11月16日、COMMODORE 3：2022年8月10日

併合解析の安全性解析対象集団（併合解析集団）

| エクリズマブ群 (n=111) | ピアスカイ (未治療)群 (n=192) | ピアスカイ (切替え)群 (n=185) | ピアスカイ (全体)群 (n=377) |
|----------------------|--|--|----------------------|
| COMMODORE 2試験 (n=69) | COMMODORE 2試験 [ランダム化パート] (n=135) [非ランダム化パート] (n=6) | | ピアスカイ (未治療)群 (n=192) |
| | COMMODORE 3試験 (n=51) | | |
| COMMODORE 1試験 (n=42) | | COMMODORE 1試験 [ランダム化パート] (n=44) [非ランダム化パート] (n=38) | ピアスカイ (切替え)群 (n=185) |
| | | COMMODORE 2試験 (n=68) COMMODORE 1試験 (n=35)*5 | |

- *5 エクリズマブ投与を24週間以上受けた後にピアスカイに切り替えた患者。なお、エクリズマブ群において主要投与期間中にエクリズマブの投与を受け、その後ピアスカイの投与に切り替えた患者は、エクリズマブ群とピアスカイ（切替え）群にそれぞれ1回ずつ、2回カウントした。

免疫複合体反応（抗C5抗体製剤を切り替えた場合）
発現頻度 [ピアスカイ切替え群]

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

| MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | 合計 (n=185) |
|---------------------------|----------|-----------|-----------|---------------|
| すべての有害事象 | 9 (4.9%) | 11 (5.9%) | 13 (7.0%) | 33 (17.8%) |
| 免疫系障害 | 9 (4.9%) | 11 (5.9%) | 13 (7.0%) | 33 (17.8%) |
| 3型免疫複合体型反応 | 9 (4.9%) | 11 (5.9%) | 13 (7.0%) | 33 (17.8%) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 軸索型ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |

MedDRA version 25.1.

安全性 [主要評価項目]

エクリズマブ又はラブリズマブからピアスカイに切り替えた患者における
免疫複合体形成による臨床症状の発現 [非ランダム化パート] つづき

- 免疫複合体の形成によるIII型過敏症反応に該当する有害事象の発現率は、コホート2（ラブリズマブ既治療）で23.8%（5例）、コホート3（高用量エクリズマブ既治療）で20.0%（2例）であり、発現した事象はいずれも3型免疫複合体型反応であった。

● 免疫複合体形成に伴うIII型過敏症反応に該当する有害事象と関連臨床症状（器官大分類別）の発現率（全投与期間*1）

| | コホート1 18歳未満 エクリズマブ既治療 (n=1) | コホート2 ラブリズマブ 既治療 (n=21) | コホート3 高用量*2エクリズマブ 既治療 (n=10) | コホート4 C5遺伝子多型 保有 (n=6) |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| III型過敏症反応に該当する有害事象 | 0 | 5 (23.8%) | 2 (20.0%) | 0 |
| 3型免疫複合体型反応 | 0 | 5 (23.8%) | 2 (20.0%) | 0 |
| 関連臨床症状 | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 3 (14.3%) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 1 (4.8%) | 0 | 0 |
| 点状出血 | 0 | 1 (4.8%) | 0 | 0 |
| 発疹 | 0 | 1 (4.8%) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (4.8%) | 1 (10.0%) | 0 |
| 軸索型ニューロパチー | 0 | 1 (4.8%) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 |
| 着色尿 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 |

MedDRA version 25.1.

*1 評価期間はピアスカイ投与1日目からデータカットオフ日又はピアスカイ投与中止のいずれか早い方までの期間（継続投与期間を含む） *2 900mg超/回又は2週に1回よりも高頻度

データカットオフ日：2022年11月16日

エクリズマブの用法及び用量

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制に対するエクリズマブの国内承認用法及び用量は「通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。」です。[エクリズマブの電子化された添付文書2023年8月改訂（第6版、用量変更）より]

1. PNHについて

2. ピアスカイ臨床試験紹介

3. 症例紹介

症例

【症 例】 クロバリマブ導入時（X年）50歳代

【家族歴】 特記事項なし 【既往歴】 糖尿病

【現病歴】

X-27年、近医で貧血を指摘され、鉄剤を処方されていた。

X-26年、貧血が改善しないため、当院紹介受診。LDH3979，クームス陰性、Ham試験陽性、砂糖水試験陽性、CD59陰性赤血球46.47%からPNHと診断。

自覚症状・貧血は比較的軽度でLDH値も1000以下で推移していたため、経過観察されていた。

X-1年になってLDH・貧血が徐々に増悪傾向となった。

X年、頻繁にヘモグロビン尿を自覚するようになり、抗補体療法の適応と考えられた。

※重要な注意事項：これは一つの事例であり、すべての患者さんが同様な経過をたどる訳ではありません。

クロバリマブ開始前

| 血算 | |
|--------|------------------------------|
| WBC | 4000 / μ L |
| Seg | 58 % |
| Lym | 29.2 % |
| Eosino | 0.4 % |
| Mono | 11.0 % |
| Baso | 0.6 % |
| RBC | 260 $\times 10^4$ / μ L |
| Hb | 7.9 g/dL |
| Ht | 25.7 % |
| MCV | 98.8 fL |
| MCH | 30.4 pg |
| MCHC | 30.7 % |
| PLT | 12.8 $\times 10^4$ / μ L |
| 網状赤血球 | 253200 / μ L |

| 生化学検査 | |
|--------------|----------------|
| AST | 52 U/L |
| ALT | 32 U/L |
| LDH | 1985 U/L |
| T-Bil | 2.4 mg/dL |
| D-Bil | 0.5 mg/dL |
| γ GTP | 38 U/L |
| TP | 7.1 g/dL |
| Alb | 4.7 g/dL |
| BUN | 7.4 mg/dL |
| Cre | 0.64 mg/dL |
| Na | 143 mmol/L |
| K | 3.9 mmol/L |
| Cl | 106 mmol/L |
| D-dimer | 0.3 μ g/mL |
| ハプトグロビン | 検出感度以下 |

| 尿所見 | |
|-----|-------|
| 比重 | 1.008 |
| pH | 7.0 |
| Glu | 1+ |
| 尿蛋白 | - |
| 尿潜血 | 3+ |

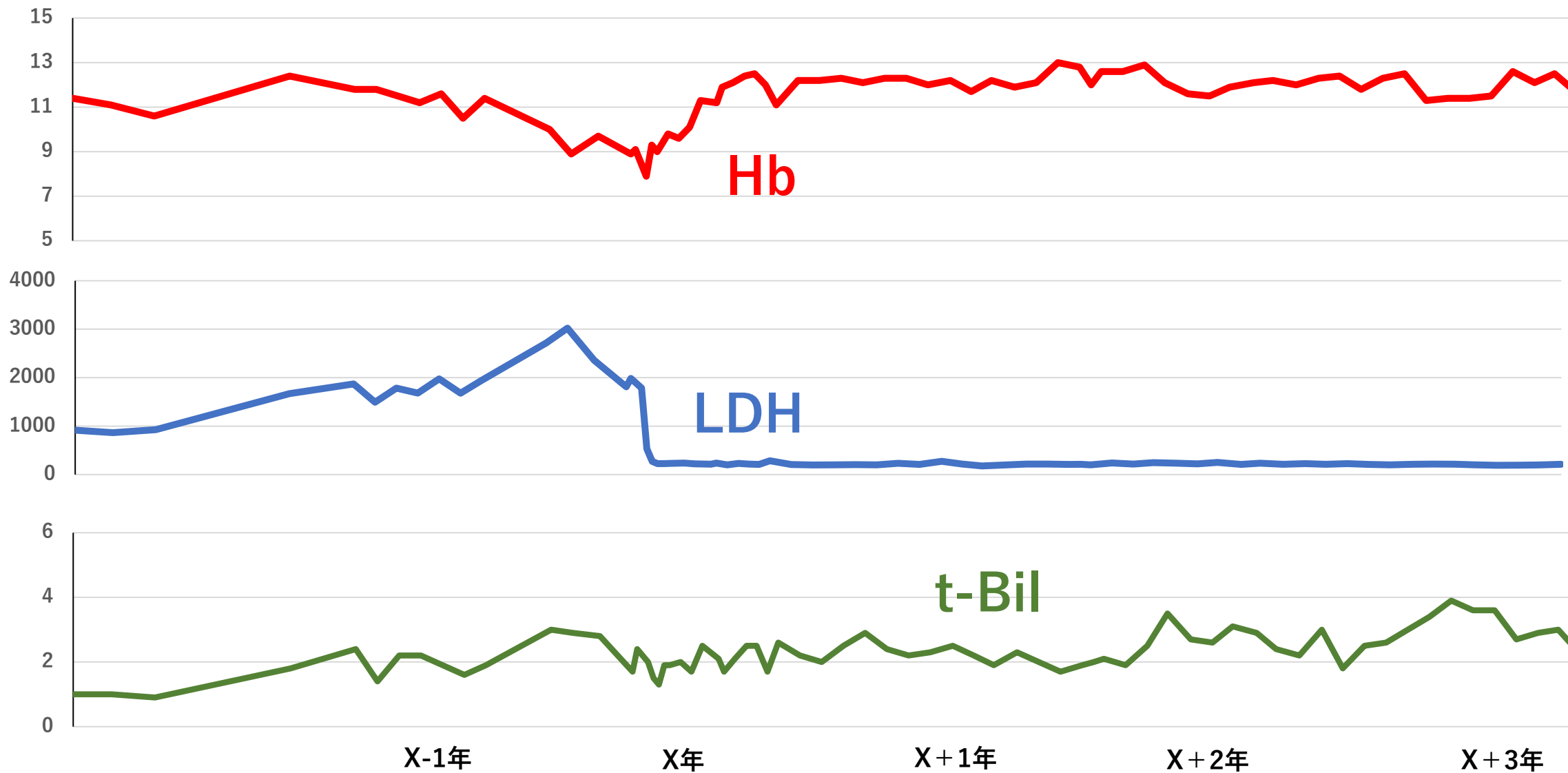
| PNH血球 | |
|---------|--------|
| PNH型赤血球 | 42.94% |
| PNH型顆粒球 | 88.64% |

※重要な注意事項：これは一つの事例であり、すべての患者さんが同様な経過をたどる訳ではありません。

クロバリマブ投与後の治療経過

クロバリマブ

クロバリマブ 導入;週1回×4週・維持680mg SC /4週間



※重要な注意事項：これは一つの事例であり、すべての患者さんが同様な経過をたどる訳ではありません。

日本で使用可能なPNH治療薬

| | クロバリマブ (ピアスカイ®) | エクリズマブ | ラブリズマブ | ペグセタコプラン | ダニコパン |
|----------------|---|---|---|--|--|
| 日本での販売開始 発売 | 2024年5月 | 2010年6月 | 2019年9月 | 2023年9月 | 2024年4月 |
| 薬効分類名 | pH依存的結合性ヒト化抗補体 (C5) モノクローナル抗体 | 抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤 | 抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤 | 補体 (C3) 阻害剤 | 補体D因子阻害剤 |
| 用法及び用量 | 通常、クロバリマブ (遺伝子組換え) として、患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000又は1,500mgを点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680又は1,020mgを皮下投与する。 | 通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後 (初回投与から4週間後) から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。 | 通常、成人には、ラブリズマブ (遺伝子組換え) として、患者の体重を考慮し、1回2,400~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000~3,600mg、以降8週ごとに1回3,000~3,600mgを点滴静注する。 | 通常、成人には、ペグセタコプランとして1回1080mgを週2回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1回1080mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。 | 通常、成人には、補体 (C5) 阻害剤との併用において、ダニコパンとして1回150mgを1日3回食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、1回200mgまで増量することができる。 |

抗補体C5抗体

本剤への期待

- 投与方法について患者さんの選択肢が広がる
- C5遺伝子多型の患者さんに投与可能
- 1回あたりの投与時間・在院時間を短縮する可能性がある（多忙な患者さんには朗報）
- 維持期において静脈注射の必要がなくなる（血管を探しにくい患者さんには朗報）
- 点滴室の負荷の軽減



ご清聴ありがとうございました。

お問い合わせ先

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当 : 佐藤、横山、香西、宮澤、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当 : 櫻井、島村、横山、吉村、山田、池ヶ谷

創造で、想像を超える。