

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ

中外製薬株式会社

ピアスカイ説明会

2024 年 6 月 27 日

イベント概要

[企業名] 中外製薬株式会社

[企業 ID] 4519

[イベント言語] JPN

[イベント種類] その他の発表

[イベント名] ピアスカイ説明会

[決算期]

[日程] 2024 年 6 月 27 日

[ページ数] 67

[時間] 13:00 – 14:19
(合計：79 分、登壇：41 分、質疑応答：38 分)

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 3 名
筑波大学医学医療系 医療科学・血液内科 教授
小原 直 (以下、小原)
ピアスカイ ライフサイクルリーダー 三浦 久美 (以下、三浦)

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

広報 IR 部長

宮田 香絵（以下、宮田）

[アナリスト名]*

モルガン・スタンレーMUFG 証券

村岡 真一郎

シティグループ証券

山口 秀丸

大和証券

橋口 和明

野村證券

松原 弘幸

ゴールドマン・サックス証券

周 智

BofA 証券

豆ヶ野 剛一

JP モルガン証券

若尾 正示

*質疑応答の中で発言をしたアナリスト、または質問が代読されたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本

050-5212-7790

米国

1-800-674-8375

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス

support@scriptsasia.com



登壇

宮田：本日はご多用の中、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へご出席いただき、誠にありがとうございます。

私は、本日の進行を務めます、広報 IR 部の宮田です。よろしくお願いいたします。

本日は、会場講演および Zoom ウェビナーの併用にて実施いたします。

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 | |

3

本日の会次第は、会場スクリーン、Web 画面およびプレゼン資料 3 ページ目にお示ししております。こちらの内容に沿ってご説明申し上げます。

本日は、特別講師として、筑波大学、医学医療系、医療科学・血液内科教授、小原直先生をお招きしております。

皆様には、本日のプレゼンテーション資料とともに、小原先生のご略歴をお送りしておりますので、お時間の都合上、この場での先生のご紹介は省略させていただきます。なお、各講演前に画面キャプチャーの時間を設けますので、ご希望の方はご対応ください。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



ご質問は、プレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。Q&A は 30 分を想定しておりますので、ぜひ積極的にご質問を頂戴できればと存じます。なお、プレゼンテーション中は、皆様の音声はミュートとなっておりますので、ご了承ください。

それでは、中外製薬、ピアスカイ ライフサイクルリーダー、三浦より、ピアスカイの概要についてご説明申し上げます。冒頭少し静止いたしますので、画面キャプチャーをご希望の方はこの機会をご利用ください。三浦さん、カメラのほうをお願いします。では、よろしくお願いします。



The slide features a large, stylized illustration of a hand reaching out from the right side, set against a background of soft, overlapping pink and purple waves. On the left, a small red bird logo is positioned above the product name. The text is arranged in a clean, professional layout with various font sizes and weights to emphasize key information. A red circular badge with white text is placed near the product name. At the bottom right, a white box contains the company name and presenter information.

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、創薬、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

三浦：私、中外製薬株式会社、ピアスカイ ライフサイクルリーダー、三浦と申します。よろしくお願いいたします。私からは、製品概要について簡単にご説明をさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

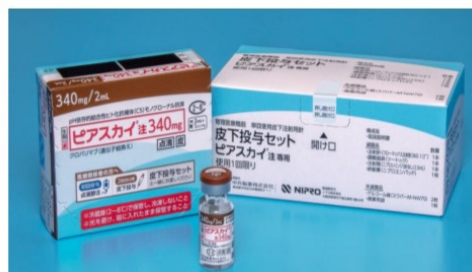
ピアスカイ®（一般名：クロバリマブ） 基本情報

- 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
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



5

ピアスカイは、弊社が開発しましたリサイクリング抗体技術を用いた pH 依存的結合性ヒト化抗補体（C5）モノクローナル抗体となります。当社の創薬開発拠点であるシンガポールの CPR で開発された初の抗体であり、当社が創製した抗体医薬品として五つ目の抗体となります。

国内では、2024 年、本年 5 月に発売となっており、この発売は世界初ということになります。欧米も国内とほぼ同時期に製造販売承認を申請しておりまして、米国については 6 月 20 日に承認を取得しております。

適応症は、発作性夜間ヘモグロビン尿症となります。

本疾患の溶血メカニズムおよび作用機序につきましては、後ほど小原先生からご説明がございますので割愛をさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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%で奏効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

7

本剤は、弊社が得意といたします抗体エンジニアリング技術を用いており、採用する三つの抗体技術をお示ししております。

1 点目が pH 依存的抗原結合技術（リサイクリング抗体技術）となります。本剤は相補性決定部位（CDR）に変異を導入しまして、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おります。

また 2 点目としまして、表面電荷改良技術を採用しております。免疫複合体の表面電荷の最適化によって、細胞膜表面のマイナス電荷による制限効果で細胞内への取り込みが促進されるように設計をしております。

3 点目としましては、FcRn 結合改良技術を導入してございまして、Fc 領域に改変を導入することで、エンドソーム内の FcRn への親和性を向上させ、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をしております。

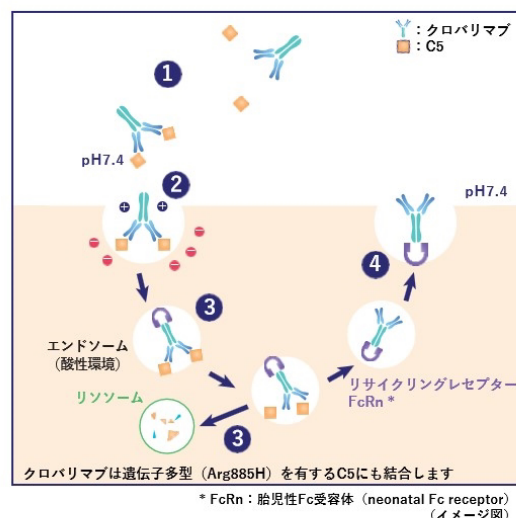
また、別の特徴的なこととしまして、補体 C5α 鎖におけるヘテロ接合型変異による多型が存在しており、日本人の約 3%で既存薬剤が奏効不良との報告がございます。本剤は、β 鎖のほうに結合することにより、変異を有する患者様に対しても有効性が期待されております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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。



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。]

8

こちらはクロバリマブのリサイクリングメカニズムとなります。

血漿中で抗原と結合いたします。その際に、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をしております。また、C5 に結合したクロバリマブが表面電荷の最適化により、効率的に細胞内に取り込まれると考えられております。

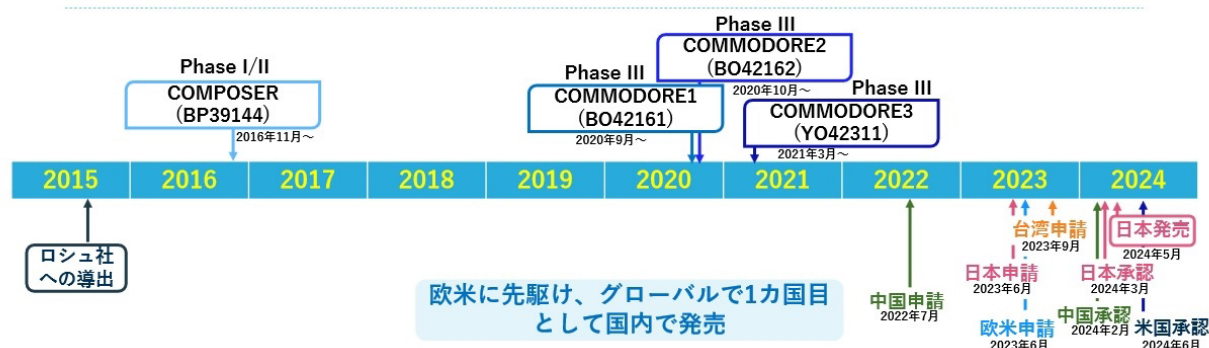
3 点目としましては、エンドソーム内での酸性環境で、クロバリマブから C5 が解離し、リソソーム内で C5 の分離を促進いたします。また、FcRn との結合を高める技術によって、クロバリマブがリサイクリングされて血漿に戻ることを促進されることが考えられております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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



9

こちらは開発の経緯となります。

このリサイクリング抗体技術を用いた抗体としましては、既に発売されております抗IL-6レセプター抗体、エンスプリングに続いて2剤目となります。このエンスプリングの開発に続きまして、このリサイクリング抗体技術を用いた抗体を開発しようということで、対象とする抗原を検討しましたところ、この補体C5を選択するということで開発を開始しております。

その背景としましては、投与頻度や投与量の低減、あるいは皮下投与の開発等によって利便性を改善し、患者さんのQOLの向上が期待されるということ、また結合するC5のエピトープをβ鎖とすることで、既存のC5抗体の奏功不良例への治療薬を提供することができるのではないかということなどを期待したことによります。

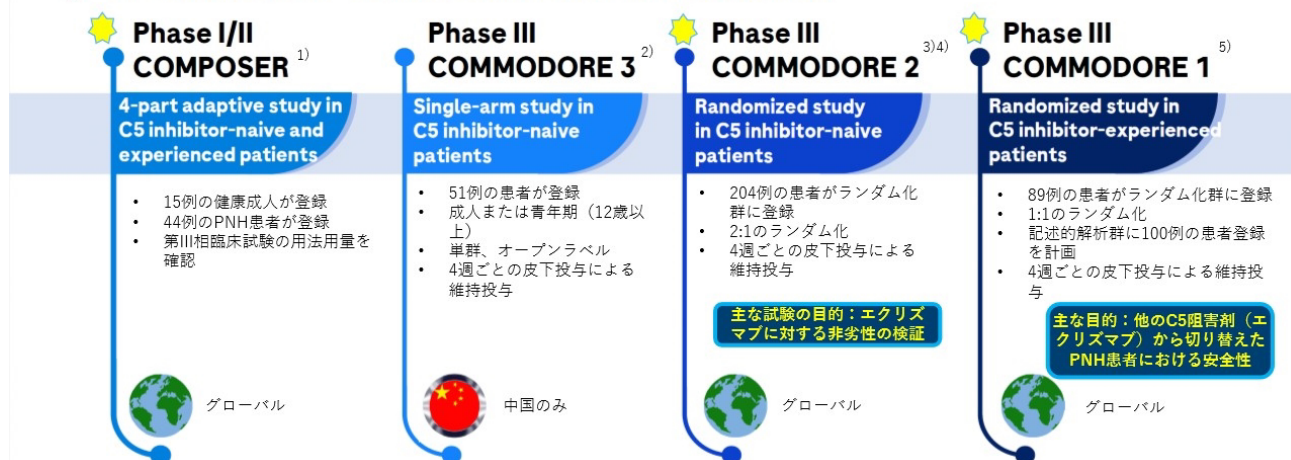
なお、本剤はRoche社との共同開発を2015年より開始しております。その後、グローバルでこれらの臨床試験を実施しております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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: C5 inhibitor 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）

10

実施しました臨床試験としましては、こちらに記載しております4試験になります。

黄色の星を付けております3試験が、今回承認申請で評価された対象試料となります。

本日、小原先生からご紹介いただきます試験結果につきましては、右側の二つ、COMMODORE 1、COMMODORE 2試験を中心に説明いたします。

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、本剤への切替える必要性を慎重に判断すること。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

本剤の効能効果ですが、発作性夜間ヘモグロビン尿症となります。

効能または効果に関連する注意事項としては、上の3点は抗C5抗体として共通の注意事項となりますが、本剤としては4点目、他の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恐れがあることから、本剤への切り替えの必要性を慎重に判断するという点が加えられています。こちらの背景につきましては、後ほど臨床試験の結果の中でも触れさせていただきます。

ピアスカイ®

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日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目
	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			
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）

12

用法用量は、クロバリマブとして患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000mgまたは1,500mgを点滴静注し、2、8、15および22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680mgまたは1,020mgを皮下投与するというものになります。

こちらの下の表や投与スケジュールとして参考に記載させていただいております図などを参考にいただければ、よりご理解いただけるかと思います。

こちらは患者の体重を考慮しということになっておりまして、体重40キロ以上の患者さんであれば、小児の方も投与可能ということになっております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

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

13

本剤の開発意義ですが、国内PNHの患者さん初の皮下投与のC5阻害剤として新たな治療の選択肢を提供できると考えております。主にはこちらに記載しております3点です。

まず、4週に1回の皮下投与による利便性の向上としまして、既存薬に対して投与頻度、通院頻度の低減や定期的な点滴のための治療に係る時間の低減により、患者様および介護者の方々の治療負担や医療現場の負担の軽減をしようと考えております。

2点目としまして、既存のC5抗体の治療に反応しないC5遺伝子多型を有する患者様に対しても有効ということで、これらの患者さんに対して幅広い治療機会の提供ができると考えております。

また3点目としましては、体重40kg以上であれば年齢に制限なく投与可能であるということで、国内では初めて15歳未満のPNH患者さんに対する治療機会も提供しようと考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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/>

14

こちらは、発売と同時に開設しております疾患啓発サイトになります。

こちらは本日ご登壇いただきます小原先生にご監修をいただいております。患者団体、PNH 倶楽部様とも協働し、本サイトを立ち上げてきておりますけれども、本サイトによりまして、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としてお役立てできればと考えております。

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

サポート

日本

050-5212-7790

米国

1-800-674-8375

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス

support@scriptsasia.com

本製品概要のまとめはこちらになります。

繰り返しとなりますけれども、弊社が開発しましたリサイクリング抗体技術を用いた pH 依存的結合性ヒト化抗補体モノクローナル抗体となります。

以下 3 点です。皮下投与の C5 阻害剤として、新たな治療選択肢を提供し、この皮下投与ということで、患者様あるいは介護者に治療の負担、医療現場の負担を軽減しうるということ。また遺伝子多型を有する患者様、15 歳未満で体重 40 キロ以上の患者様、それぞれに新たな治療を提供しうる薬剤であるということをご紹介します。

以上、製品概要のまとめとなります。ありがとうございました。

宮田：ありがとうございました。続きまして、小原直先生より、ピアスカイの臨床的位置付けについてご説明いただきます。冒頭少し静止いたしますので、画面キャプチャーをご希望の方はこの機会をご利用ください。それでは、よろしくお願いいたします。

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

16

小原：よろしくお願いいたします。筑波大学、血液内科の小原と申します。本日は、発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態、それからピアスカイの臨床的位置付けということでお話しさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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 |

17

私の COI です。

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

18

本日は、三つに分けてお話しします。まず、PNH の疾患についてということと、それから、それに関わる補体、免疫の 1 要素である補体についての基本的なところをご紹介します。その後、ピアスカイの臨床試験の紹介と、最後にわれわれの施設で治験を行っておりますので、そのうちの 1 例についてお話しさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



PNHとは？

P N H

aroxysmal（発作性）
octurnal（夜間）
emoglobinuria（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、補体介在性血管内容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。

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 P4より作成 20

まず、補体と PNH についてであります。

PNH は、日本語にしますと発作性夜間ヘモグロビン尿症という非常に長い名前が付いております。その病態本体といたしましては、PIGA と呼ばれる遺伝子が造血幹細胞に後天的に変異が入って、その変異を持った造血細胞が増殖して造血を担ってくるということによって発症する、造血幹細胞の疾患であるということになります。

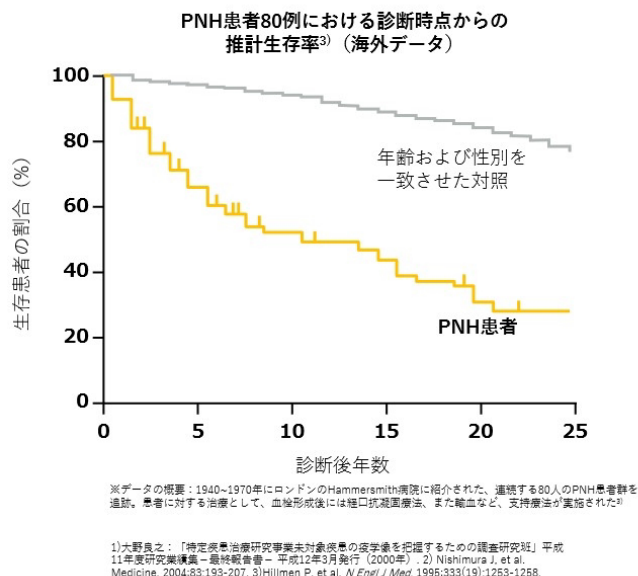
非常に稀な疾患ではありますが、他の造血不全の疾患として、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群と呼ばれる疾患と相互に移行するということが知られていて、また稀ですけれども急性白血病に移行することがあると、そういう非常に多様な病態を取る疾患であります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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。



21

PNH はかなり稀な疾患であります。20 年ぐらい前のちょっと古いデータですけれども、日本での調査では、100 万人中 3.6 人というデータがあります。現在ではもう少し医療現場での認識が高まっていて、もう少し多いのではないかと思います。

現在、この PNH に対して抗補体療法を受けている方は 1,000 人ほどいらっしゃいますので、経過観察の方を含めると、大体 10 万人に 1 人ぐらいはいるかなと考えます。

発症時の平均年齢、診断時の平均年齢は大体 40 歳代、40 歳前後と言われています。比較的若い方から、かなり高齢な方まで発症する、診断されるということで、非常に発症年齢が幅広い疾患であります。

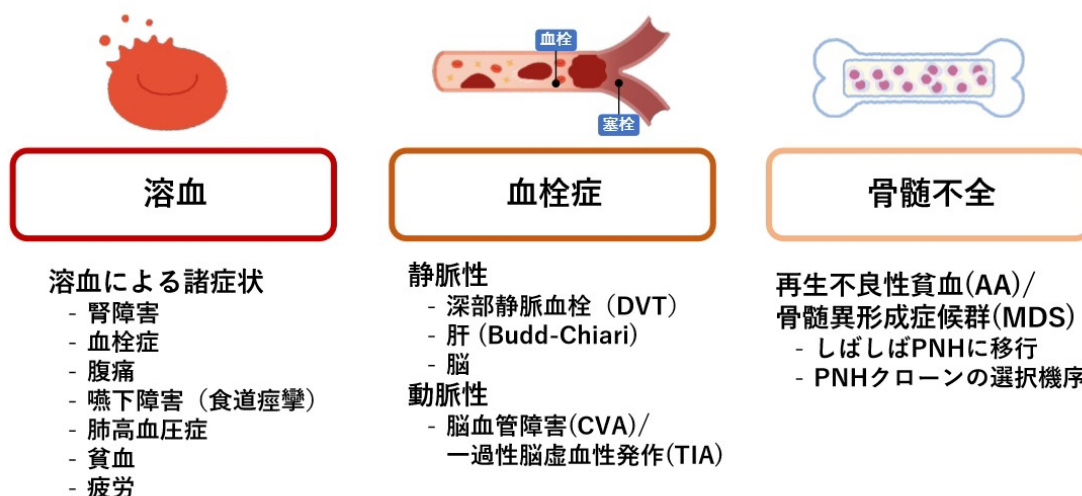
PNH は良性疾患ではありますが、いろいろな合併症等を起こすということで、現在、抗補体療法が出現してくる前までは、かなり予後の悪い疾患でありました。大体 10 年ぐらいの間に半分程度の方が合併症、主に血栓症や腎不全ですが、そういう合併症で亡くなっていたという形になります。

頻度が低い疾患で、かなり長期にわたる治療が必要ですので、指定難病にされています。患者さんに関しては治療費の補助が出るということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

PNHの3大徴候¹⁾



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. 22

PNH は三つ主な兆候があります。

一つは溶血です。血液が溶けてしまって、貧血および溶血に伴って腎障害、血栓症、またそれに伴って腹痛などの消化管障害や、それから肺障害といったような、いろいろなさまざまな症状が出てくるといふ疾患であります。

また、より特徴的な、あるいは命に関わる合併症として血栓症があります。こちらは静脈、動脈とも起こりうる血栓症で、PNH の死因の大きな要因の一つということになります。

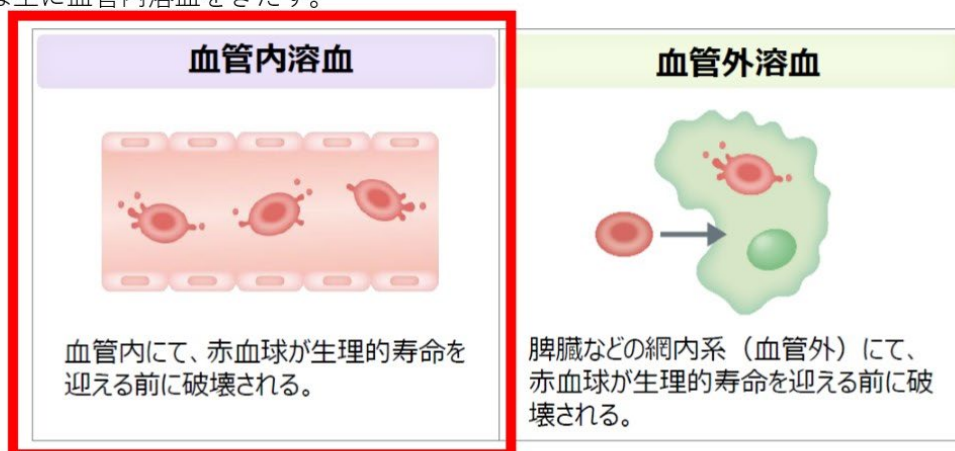
それから、骨髄不全です。赤血球のみならず、白血球、血小板、3系統全て減少するというようなことがしばしば起こります。また、そういうような造血不全の疾患と親戚で相互に移行すると言われている疾患でございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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。



医療情報科学研究所編 病気がみえる vol.5 第2版, メディックメディア, 2017, p.64.65 より作成

23

溶血性貧血の一つがPNH なわけですが、溶血は血管内溶血と血管外溶血、二つ大きく分けられます。赤血球が破壊される疾患、寿命を迎える前に破壊される疾患が溶血です。

PNH は主に血管内溶血の疾患であります。血管を流れている間に、補体によって破壊されていくというのが血管内溶血です。一方で血管外溶血というのは、脾臓もしくは肝臓でのマクロファージといった、古い細胞を食べる細胞によって破壊されるのは血管外溶血であります。

二つ溶血の種類がありますが、どちらかというとな血管内溶血のほうが症状は重篤で、非常に臓器障害が多いという特徴があります。PNH は血管内の非常に重篤になる場合もある溶血の一つであるということが言えます。

PNH は発作性夜間ヘモグロビン尿症という、夜間という奇妙な名前が付いているわけですが、それは朝起きたときにヘモグロビン尿、尿が非常に赤いとか、あるいは黒い、そういうようなことが当初気付かれて、そういう名前が付いたという歴史的な背景があります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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

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年度改訂版から作成

24

では、なぜ夜間という、夜の間にそういう溶血が進んでしまうのかということですが、こちらに関してはあまりよく分かっていないのですが、説としては二つあります。

寝ている間に呼吸回数が減ると CO₂ が蓄積しますので、そうするとアシドーシスが酸性に傾きます。補体活性というのは酸性になると非常に活性が亢進するという性質がありますので、寝ている間に溶血が亢進するのではないかとということ。

もう一つは、腸管蠕動です。腸管蠕動が睡眠時に低下しますので、その間、腸管の中の、腸内細菌の毒素が一部吸収されて、それに伴って補体活性が亢進するのではないかとということが言われています。

また、夜寝る間は飲水、排尿はあまりないので、早朝には濃縮されますので、黒い、赤いといった尿の色が目立つのではないかとされています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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



Rother RP, et al. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1266-1264.
Hill A, et al. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-192.
Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427.
Parker C, et al. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.

25

PNH、発作性夜間ヘモグロビン尿症という名前がありますが、病気の本体としては、発作性というわけではないです。基本的には慢性的に溶血が進行していくという疾患で、何かのきっかけで突然起こるとか、そのような疾患ではないです。

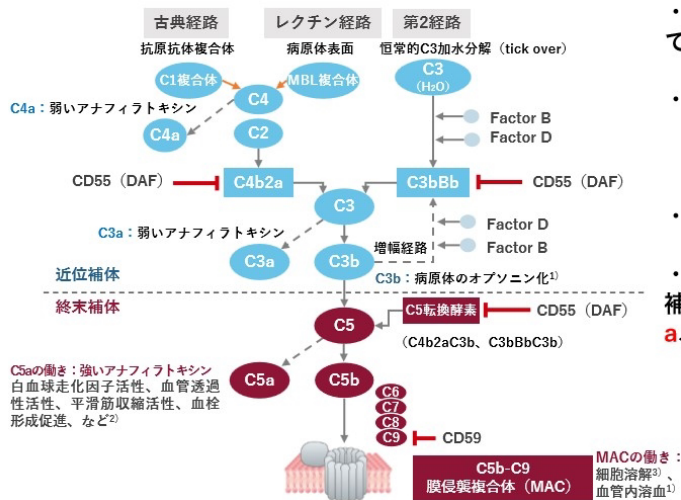
ただ、感染やワクチンなどをきっかけに、発作として溶血が亢進するということはあります。また夜間とは限らなくて、何らかのきっかけ、あるいは感染などを契機として、ヘモグロビン尿、おしっこの中に血液、ヘモグロビンが混ざるといような、そのような発作が起きてくるということが、夜間ではないということでもあります。

また、さまざまな症状を呈していきますので、ヘモグロビン尿、つまり尿の色だけが特徴的ということとは限らないといような、名前に関するさまざまな誤解というのがいくつかあるということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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)

1) 植田康敬, 日本補体学会, FOCUS補体シリーズ第4号, 2018:18-23. 2) 富田敏行, ほか, 血球止血誌, 2021: 32: 695-707. 3) 岩富伸隆, 日本補体学会, FOCUS補体シリーズ第1号, 2018:2-5.

26

PNH は補体によって血球が破壊されるという病気です。

まず、補体というのは、基本的に免疫を司るタンパクの一つと、タンパクの免疫のシステムの一つということが言えます。補体は、もともと抗体を補助するという事で名前が付いた、そういうタンパクですが、非常に重要な働きをしているということが知られています。

生物の中でもいろいろ保存されたシステムということがあります。

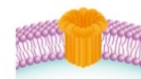
補体は、いくつかの多くの因子、主に C1 から C9 といった多くの因子が次々と反応を起こして、免疫を司っていくというような特徴があります。主なものは C という名前、Compliment、補体という名前から C という名前が付いていて、C1 から C9 という名前が付いているということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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

著者: 岸田 日本補体学会 FOCUS補体シリーズ第1回, 2018.2-5.

27

補体の役割は主に三つあります。

まず一つはオプソニン化と呼ばれるものですが、補体が病原体に取りついて、目印となって、それを目印に白血球の一つ、あるいはマクロファージといったような細胞が病原体をやっつけるというような働きをしています。

もう一つは、炎症の誘導です。炎症を起こす、つまり白血球を呼び寄せて、病原体のところで白血球によってそれを排除するというような働きをしています。

もう一つ、PNHに直接関係してくるんですが、膜侵襲複合体と呼ばれるものがあります。補体が全部反応すると、このような筒みたいなものを細胞膜につくって、それを元に病原体が破壊されていく、直接破壊されていくということになります。

しかしながら、この膜侵襲複合体は、自分の細胞を攻撃するような、補体というのはどの細胞も膜侵襲複合体をつくって攻撃するような、そういうようなシステムになっていますので、自分の細胞は攻撃されないように生体には補体からの防御機構が備わっています。病原体には防御機構がないので攻撃される、そういうシステムになっています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

CD59とCD55は補体の攻撃から自身の細胞を防御している

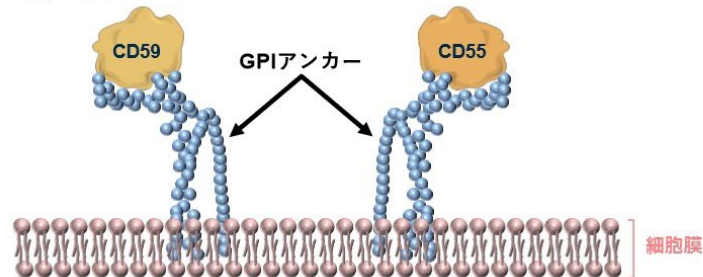
CD59 (MIRL)

- 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

Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427.

28

そのシステムで重要なのが、CD55、59 と呼ばれるタンパクであります。このタンパクは、それぞれ補体の反応から生体を守るというような働きをしています。これらの CD55、59 というのは GPI アンカーと呼ばれるような、鎖みたいなのがつながっていて、細胞膜の表面にくっ付いているということになります。

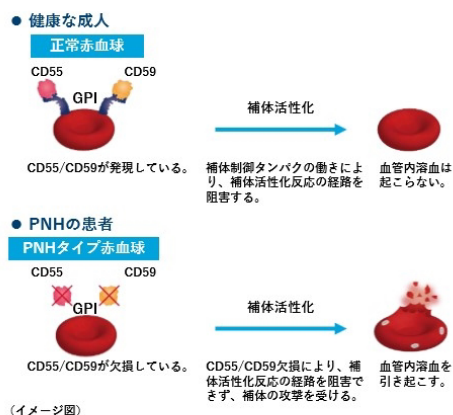
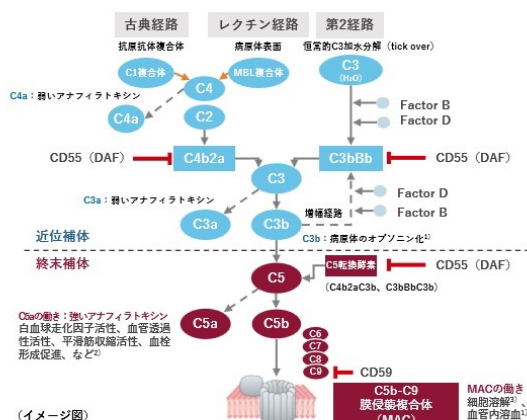
PNH の場合は、この GPI アンカーが形成できなくなるというような遺伝子異常が起きてくるということになって、補体から細胞を守る CD55、59 が細胞表面にくっ付くことができなくなるというような、そういうことによって補体から自身の細胞が攻撃されるというようなことになっていると、それによって症状が出てくるということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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。



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) 植田隆俊. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第4回. 2018;18-23. 3) 富田敬行. 他. 血証止血. 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

29

先ほどお出ししましたように、補体の経路は今、いろいろなタンパク質が次々と反応してって、最終的に膜侵襲複合体と呼ばれる病原体を攻撃するものができてくるわけです。

健康な方というのは、この CD55、59 が細胞表面にありますので、こういう補体の反応があったとしても、細胞表面にアタックされても攻撃されないのが問題はないですが、PNH の患者さんは、この GPI と呼ばれる鎖みたいなのものがなくなっているの、補体が活性化すると赤血球が攻撃されて、溶血が起こるというシステムになっています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

PNHで起こる症状

溶血によって起こる主な症状

ヘモグロビン尿



貧血



黄疸



溶血によって起こる主な合併症

→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



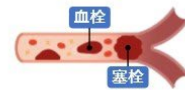
肺高血圧症



嚥下困難・嚥下痛



血栓症



発作性夜間ヘモグロビン尿症（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 より作成
http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Paroxysmal_nocturnal_hemoglobinuria.pdf (2024年5月21日アクセス)

30

PNHで起こる症状は、先ほどお出ししましたが、細かく言いますと、例えばヘモグロビン尿です。血液の溶血した成分が尿に出てきて、おしっこの色が赤くなる、あるいはひどい場合には黒くなるというような形になります。

あとは貧血、それからそれに伴う黄疸です。さらに腎臓からヘモグロビンが排泄されていく過程で腎臓が障害されていきますので、腎臓、腎疾患、腎臓が悪くなる。急性、慢性どちらもありますが、腎臓が悪くなる。あるいは血管が収縮したりとか障害されていきますので、肺の血管がやられると肺高血圧という形になって呼吸不全だったりとか、あるいは消化管の筋肉、血管がやられていくことになると、腹痛あるいは嚥下困難といったようなことが出てきます。

さらに重要なのが、血管がやられることで、その表面に血栓がつくりやすくなって、血栓症が起きやすくなる。脳梗塞、心筋梗塞といったような重大な血栓症が起きてくるという場合もあるということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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

西村 純一 / 大阪大学

植田 康敬 / 大阪大学

神田 善伸 / 自治医科大学

小山 大輔 / 福島県立医科大学

七島 勉 / 福島県立医科大学

木下 タロウ / 大阪大学

石山 謙 / 金沢大学

中尾 眞二 / 石川県赤十字血液センター

後藤 明彦 / 東京医科大学

池添 隆之 / 福島県立医科大学

上野 志貴子 / 熊本大学

川口 辰哉 / 熊本保健科学大学

小原 直 / 筑波大学

櫻井 政寿 / 慶應義塾大学

宮坂 尚幸 / 東京医科歯科大学

金倉 譲 / 住友病院

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

31

PNHは希少疾患ですが、全国で多く診ている先生方を集めて、定期的に参照ガイドというのを作成しています。最新のものは数年前に改訂された形になりますので、それをもとに診断などについてお話ししていきます。

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> 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※

※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。

- 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。

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)・2023.p.4

32

PNHの診断基準です。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



いろいろと細かく書いていますけれども、重要なのは GPI です。GPI アンカー型タンパクの欠損した赤血球が検出されるということになります。それに伴って溶血所見があるというのが PNH の診断基準です。

溶血所見の目安は、血清の LDH と呼ばれる値を使って行っていくということになります。その他さまざまありますが、この二つが非常に重要な診断のための所見になります。

重症度と抗補体療法が検討される場合

軽 症	下記以外	指定難病の 認定基準
中 等 症	以下のいずれかを認める 溶血 ・ 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 ・ 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 ・ 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}	

※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どを指す。
※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 右心カテテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が25mmHg以上

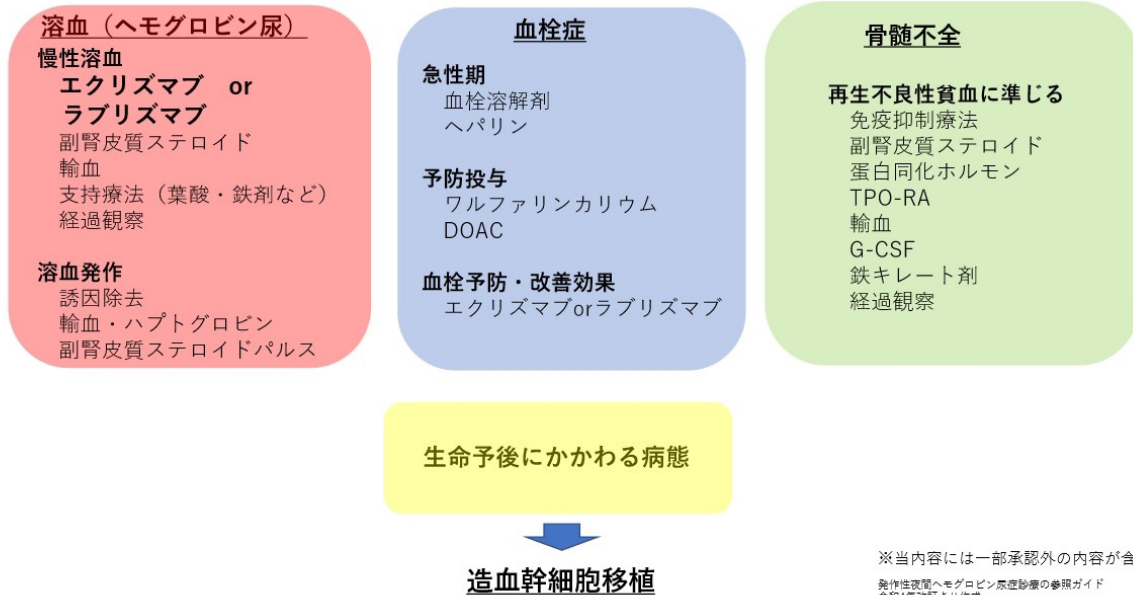
発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド（令和4年度改訂版）より作成 33

PNH は軽症、中等症、重症、3段階で重症度が分かれていきますが、中等症以上の方が指定難病ということで、国から認定された上で治療費の補助が出てくるという形になります。いろいろとさまざまな症状とか細かいところありますが、3段階中の中等症、重症ということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

PNHの病態別治療方針



34

病態別、PNH は非常にさまざまな多彩な病態、病状を呈してきますので、さまざまな治療、それに応じた治療をやっていくということになります。

血栓症とかがあれば血栓溶解、あるいは予防的な血栓の予防をする。あるいは骨髄不全、汎血球減少、全ての血球が減ってくるようであれば、それに応じた治療をやるということになりますが、溶血、貧血をメインとしたような症状の場合は、C5、補体を抑制するお薬として、既存のお薬として二つあります。エクリズマブ、ラブリズマブ、この二つを使って溶血を抑制していくというのが主流であったという形になります。

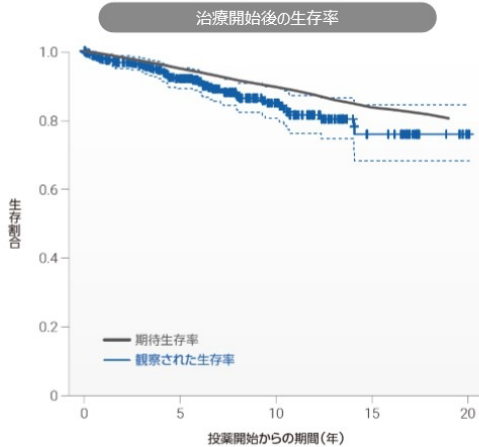
サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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。



Reprinted from Blood., 143(12), Kelly RJ, Holt M, Vidler J, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria., 1157-1166., Copyright (2024) The American Society of Hematology, with permission from Elsevier.

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、ラブリズマブ）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。ラブ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 Kaplan-Meier 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（凍干剤）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隔てて14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。
- ラブリズマブ
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、ラブリズマブ（凍干剤）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週間後に1回3,000～3,600mg、以降の週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注する。

- 1) Kelly RJ, et al. Blood. 2011; 117: 6786-92.
2) Kelly RJ, et al. Blood. 2024; 143(12): 1157-1166.
【本論文の著者にはRoche社より資金提供を受けた著者が含まれる。】

35

エクリズマブ、ラブリズマブが出現して十数年たちますが、それによって PNH の患者さんの予後、それから症状、臓器不全に関しては劇的に改善したということが言えます。

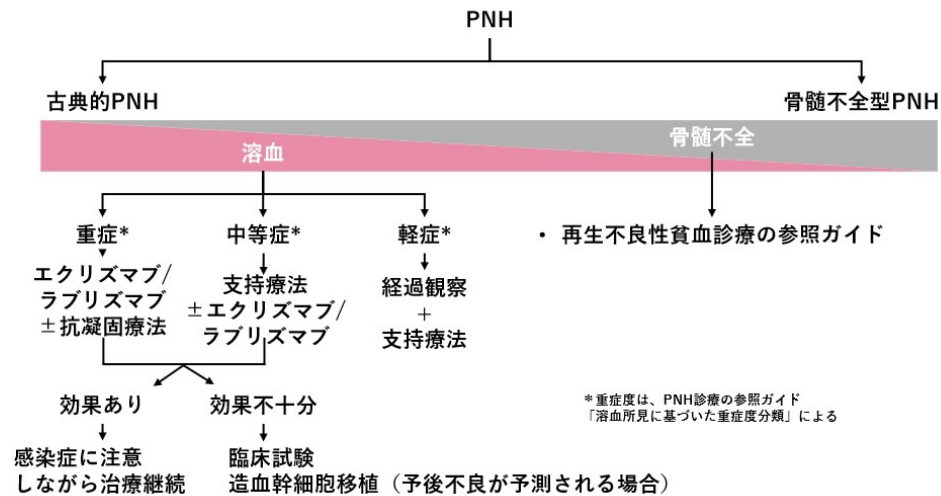
その予後についてデータがこちらです。こちらは英国のデータですけれども、期待される予後、生存曲線というのはこちらの黒いラインです。PNH の患者さんは、それに遜色しない予後を確認することができるようになったということになります。エクリズマブ、ラブリズマブによってそれが確保できるようになったということになります。

これらのお薬が登場する前は、半数の方が10年で亡くなっていたということを考えると、非常に高い効果が得られることができていたということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

PNHの治療フローチャート



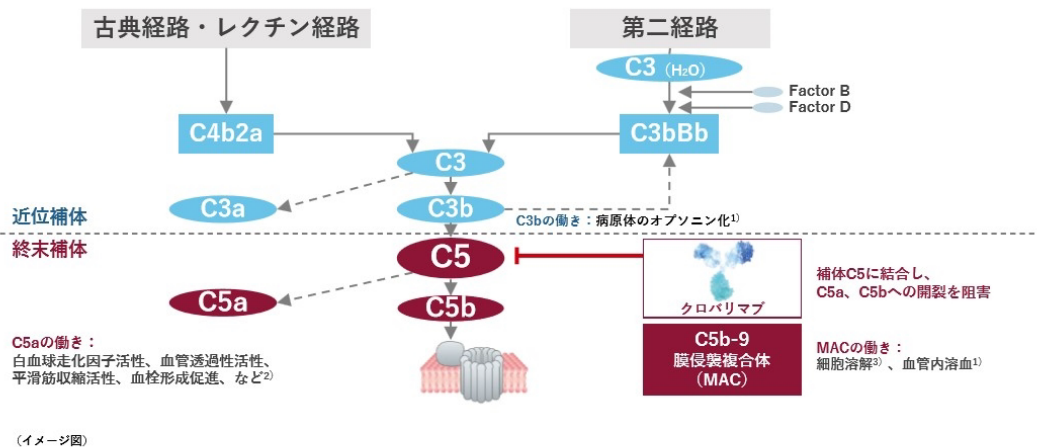
発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ、発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版

36

ということでPNHの治療では、溶血を主体とするとエクリズマブ、ラブリズマブを使った治療を行っていくというのが現在の標準治療ということになります。

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）

承認時評価資料：真実試験、まとの、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) 宮田敬行、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、

38

次に、ピアスカイの臨床試験のご紹介をしていきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

クロバリマブ（ピアスカイ）ですけれども。クロバリマブは補体の経路の中の C5 と呼ばれるところを阻害していくということになります。補体の経路はいくつかあるタンパクが次々と反応していくんですが、C5 のところからその先は膜侵襲複合体というのが形成されていきます。それによって赤血球が破壊されていくわけですが、その前の段階で抗体によって抑えるということで、溶血を防いでいくという作用のお薬ということになります。

国際共同第Ⅲ相試験
(BO42162試験 [COMMODORE 2試験])

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

～未治療患者対象～

39

臨床試験のうち二つをご紹介します。そのうちの一つ目ですけれども、未治療患者さんを対象とした COMMODORE 2 試験についてご紹介いたします。

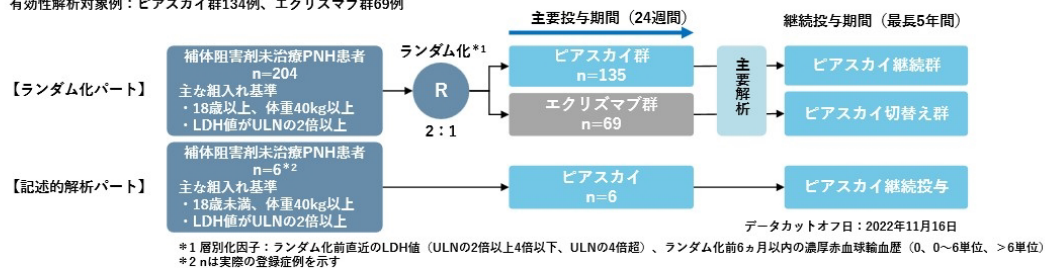
サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



- 【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日目は以降は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日目は以降は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日目に以降は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

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42162試験）

40

こちらはちょっとビジーなスライドですが、未治療の方を二つに分けています。ピアスカイ群とエクリズマブ群、2対1に分けていて、その後、継続投与でエクリズマブ群の方はピアスカイに移行するという形になります。

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：
- リボ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、かつ治療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〕、嘔下障害、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

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42162試験）

41

評価項目ですけれども、溶血のコントロールを達成した患者さん、あるいは輸血回避を達成した患者さんになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

試験方法はちょっとビジーですが、お手元の資料をご覧になっていただければと思います。

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

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			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)	骨髄異形成症候群の既往歴、例 (%)	あり	6 (4.4)	6 (8.7)
	中央値 (範囲)	36.0 (18~76)	38.0 (17~78)		なし	129 (95.6)	63 (91.3)
年齢群*1、例 (%)	18歳未満	0	2 (2.9)	主要血管事象の既往歴、例 (%)	あり	21 (15.6)	10 (14.5)
	18歳以上65歳未満	122 (90.4)	58 (84.1)		なし	114 (84.4)	59 (85.5)
	65歳以上	13 (9.6)	9 (13.0)	濃厚赤血球の輸血歴*2、例 (%)	あり	103 (77.4)	50 (73.5)
性別、例 (%)	男性	77 (57.0)	35 (50.7)		なし	30 (22.6)	18 (26.5)
	女性	58 (43.0)	34 (49.3)	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)
人種、例 (%)	アジア人	86 (63.7)	51 (73.9)		中央値 (範囲)	3.75 (0.0~43.5)	3.00 (0.0~41.0)
	白人	45 (33.3)	16 (23.2)	PNH顆粒球	平均値 (SD)	55.77 (26.72)	61.74 (29.50)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (2.2)	1 (1.4)	クローンサイズ (%)	中央値 (範囲)	60.32 (0.83~96.09)	74.58 (1.30~95.21)
	不明	1 (0.7)	1 (1.4)	PNH単球	平均値 (SD)	84.80 (16.16)	88.08 (15.81)
地域、例 (%)	その他のアジア太平洋地域	83 (61.5)	48 (69.6)	クローンサイズ (%)	中央値 (範囲)	90.79 (42.54~99.95)	95.12 (41.49~99.92)
	欧州	36 (26.7)	12 (17.4)	PNH赤血球	平均値 (SD)	29.13 (17.50)	43.20 (24.85)
	中南米	12 (8.9)	2 (2.9)	クローンサイズ (%)	中央値 (範囲)	25.13 (3.48~96.02)	44.63 (0.11~88.87)
	日本	2 (1.5)	3 (4.3)	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)
	北米	2 (1.5)	4 (5.8)		中央値 (範囲)	85.00 (63.0~135.0)	87.00 (58.0~810.0)*4
	アフリカ及び中東	0	0	ベースラインのLDH値 (×ULN) *3	平均値 (SD)	7.57 (3.38)	7.77 (3.54)
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)	7.00 (2.0~16.3)	7.74 (2.0~20.3)
	中央値 (範囲)	66.10 (42.0~140.3)	62.20 (47.0~122.0)	SD: 標準偏差			
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)	*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			
	中央値 (範囲)	2.56 (0.0~48.5)	2.93 (0.0~31.0)	*2 スクリーニング前12か月以内の濃厚赤血球輸血			
再生不良性貧血の既往歴、例 (%)	あり	53 (39.3)	26 (37.7)	*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			
	なし	82 (60.7)	43 (62.3)	*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

承認時評価資料: 国際共同第III相試験 (BO42162試験)

44

患者さんの背景です。

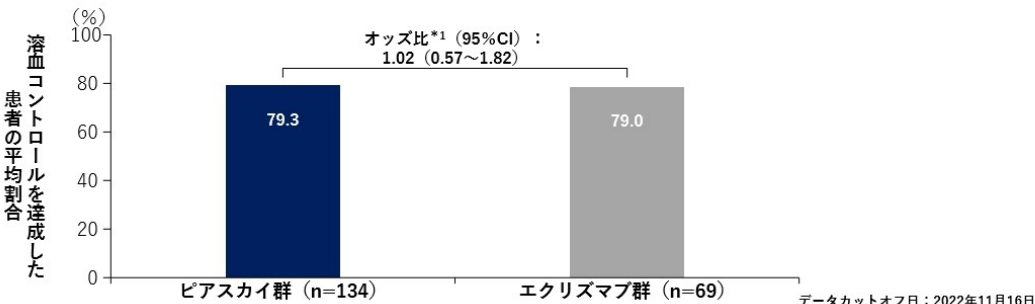
患者背景はピアスカイ群、エクリズマブ群で、年齢、性別、人種、それから PNH の血球の割合などなどを考えると、あまり大きな差はなかったということになります。

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

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。



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。

*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か月以内の濃厚赤血球輸血 (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線形方程式 (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³⁾

承認時評価資料: 国際共同第III相試験 (BO42162試験) 1) 社内資料: BO42162試験治験実施計画書第6版

45

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



結果です。

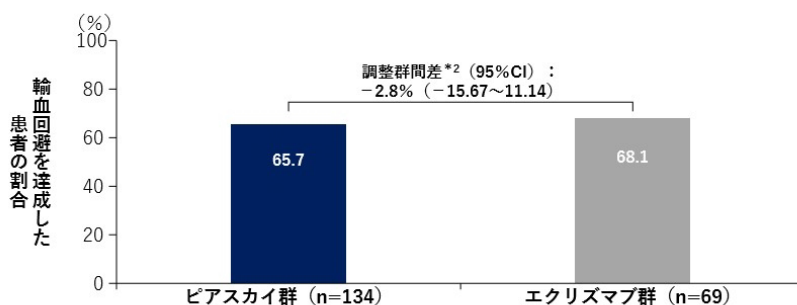
5 週から 25 週まで溶血コントロールを達成した患者さんの割合ということになります。ピアスカイ群 134 名、エクリズマブ群 69 名で比較していますけれども、大きな差はなかったと。既存のエクリズマブと非劣性が証明できたという形になります。

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

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か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か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⁾

承認時評価資料: 国際共同第III相試験 (BO42162試験)、1) 社内資料: BO42162試験 治療実施計画書 第6版

46

輸血を回避できた患者さんの割合です。

25 週、半年の間で輸血を回避した患者さんが、エクリズマブ群とピアスカイ群、ピアスカイ群が 65.7%、エクリズマブ群が 68.1%ですので、大きな差はないということになりました。

サポート

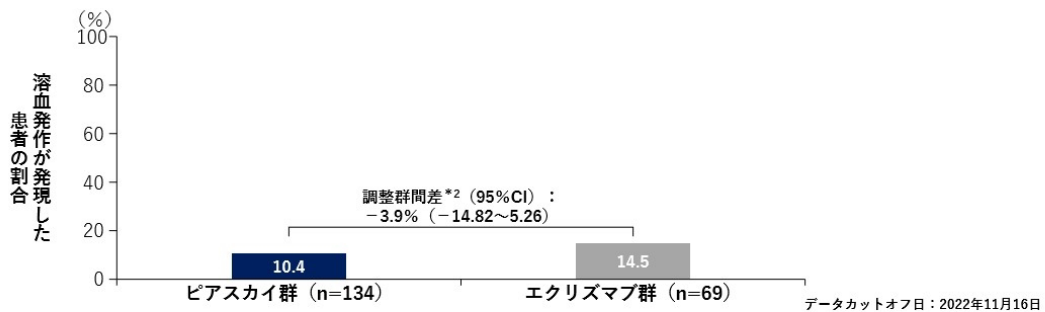
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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ヵ月以内の濃厚赤血球輸血症 (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基づき、20%を非劣性マージンとして設定した¹⁾

承認時評価資料: 国際共同第III相試験 (BO42162試験) 1) 社内資料: BO42162試験治験実施計画書第6版

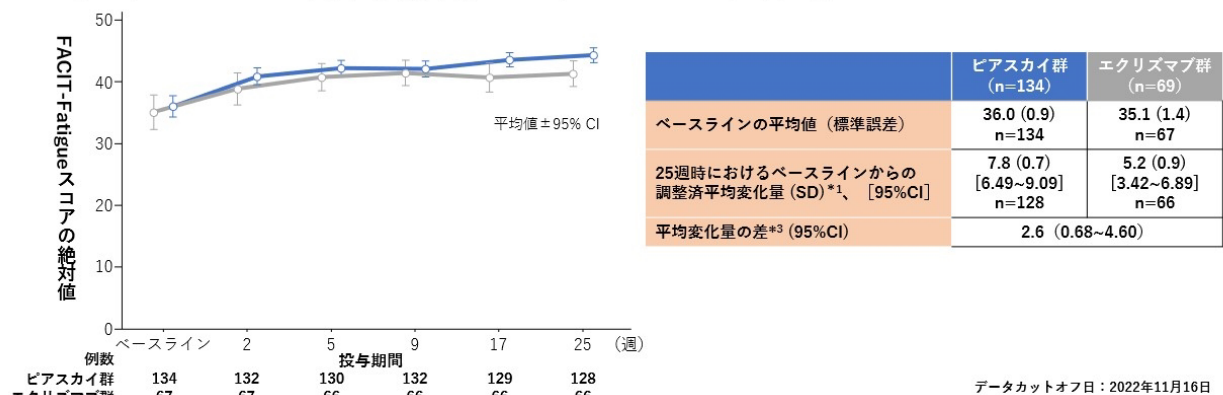
47

溶血発作、PNH はワクチン、それから感染者あるいは手術を契機として溶血が非常に亢進していきますが、溶血発作と言いますが、そういう患者さんの割合もエクリズマブ群とピアスカイ群で大きな差はなかったということになります。

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。



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」で記述の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)
^{*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症 (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

承認時評価資料: 国際共同第III相試験 (BO42162試験) 1) 社内資料: BO42162試験治験実施計画書第6版
 1) Cella D, et al. J Patient Rep Outcomes. 2023; 7: 63. [本論文の著者にはF. Hoffmann-Ls 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。]

48

患者さんの症状の改善がこちらで示しています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

FACIT-Fatigue スコアというのが、患者さんの生活の質、症状、だるさ、倦怠感などのだるさなどをスコアリングしたものですけれども、こちらに関してもエクリズマブ群は灰色ですが、エクリズマブ群とピアスカイ群で大きな差はなかったということになります。

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

■ 安全性

- 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

49

安全性です。

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

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)		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%)	胃腸障害		
感染症および寄生虫症			下痢	10 (7.4%)	0
上気道感染	11 (8.1%)	9 (13.0%)	一般・全身障害および 投与部位の状態		
COVID-19	11 (8.1%)	4 (5.8%)	発熱	12 (8.9%)	7 (10.1%)
尿路感染	2 (1.5%)	4 (5.8%)	臨床検査		
代謝および栄養障害			好中球数減少	17 (12.6%)	7 (10.1%)
低カリウム血症	15 (11.1%)	9 (13.0%)	白血球数減少	16 (11.9%)	7 (10.1%)
高尿酸血症	11 (8.1%)	6 (8.7%)	神経系障害		
低カルシウム血症	8 (5.9%)	7 (10.1%)	頭痛	11 (8.1%)	3 (4.3%)
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			

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

承認時評価資料：国際共同第III相試験 (BO42162試験)

50

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



安全性、エクリズマブやピアスカイ、いずれも補体を抑制するようなお薬であります。補体、免疫によく関係していますので感染症というのが大きな問題になる可能性があるわけですが、

特に髄膜炎菌の感染症が問題になるわけですが、髄膜炎菌の感染症に関してはなかった。その他、エクリズマブ群と比較して大きな差は出ていないということになります。

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

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

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42162試験）

51

こちらも重篤な有害事象に関しては、ピアスカイ群とエクリズマブ群で大きな差は出ていないということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (BO42162試験)

52

投与中止・死亡に至った患者さんはいます。

投与中止に至った患者さんは、エクリズマブ群で1例、ピアスカイ群で1例いたという形になりますが、特に試験薬との関係性はないということになります。死亡に至った例というのも心筋梗塞、虚血性脳卒中とありますが、いずれも関連はないのではないかと認識されています。

■ 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～

53

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同第Ⅲ相試験
(BO42161試験 [COMMODORE 1試験])

ランダム化パート

主要投与期間（24週間）

継続投与期間（最長5年間）

ランダム化*1

R

1:1

ピアスカイ群
n=45

エクリズマブ群
n=44

主
要
結
果
分
析

ピアスカイ継続群

ピアスカイ切替え群

非ランダム化パート

ピアスカイ
n=38

ピアスカイ継続投与

※1 層別化因子：ランダム化前12か月以内の濃厚赤血球輸血歴（あり、なし）、
※2 ランダム化パートへの登録終了後に追加されたコホートのため、データカットオフ日時点では該当例なし

データカットオフ日：2022年11月1日

- 【 目 的 】 補体阻害剤による治療のある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
発症後視覚神経ロビリン酸症における痛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食の合計4回点滅静注し、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回の間隔で点滅静注する。」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】

承認提供件資料：國際井筒第三相討論（BO42161試驗）

54

こちらは24週行って、その後、継続投与としてピアスカイに切り替えというような、エクリズマブ群はピアスカイに切り替えということになっています。

試験方法はお手元の資料をご覧ください。

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食後の合計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

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42161試験）

57

まず、安全性です。

ピアスカイ群、エクリズマブ群とも有害事象の頻度に関しては、あまり大きな差はありませんでした。投与中止に至った有害事象も特になしということになります。

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)		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%)	胆道系障害		
感染症および寄生虫症			高ビリルビン血症	1 (2.3%)	0
肺炎	1 (2.3%)	1 (2.4%)	傷害、中毒および処置合併症		
上咽頭炎	1 (2.3%)	0	皮膚裂傷	1 (2.3%)	0
腎盂腎炎	0	1 (2.4%)	神経系障害		
尿路感染	1 (2.3%)	0	一過性脳虚血発作	0	1 (2.4%)
血液およびリンパ系障害			生殖系および乳房障害		
好中球減少症	1 (2.3%)	0	子宮頸部上皮異形成	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			

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食後の合計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

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42161試験）

58

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

こちらも髄膜炎菌感染が非常に大きな問題になるわけですが、髄膜炎菌感染に関してはどちらも無いということになります。その他、重篤な感染症もあまり大きなものはなかったと言えます。

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

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。

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（凍干剤組換え）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

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42161試験）

59

投与中止・死亡に至った有害事象です。

こちらの試験のときは、どちらも投与中止に至った方はいなかったということになります。死亡も報告がないということでもあります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

 **SCRIPTS**
Asia's Meetings, Globally

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

60

次に、有効性です。切り替え群の有効性であります。

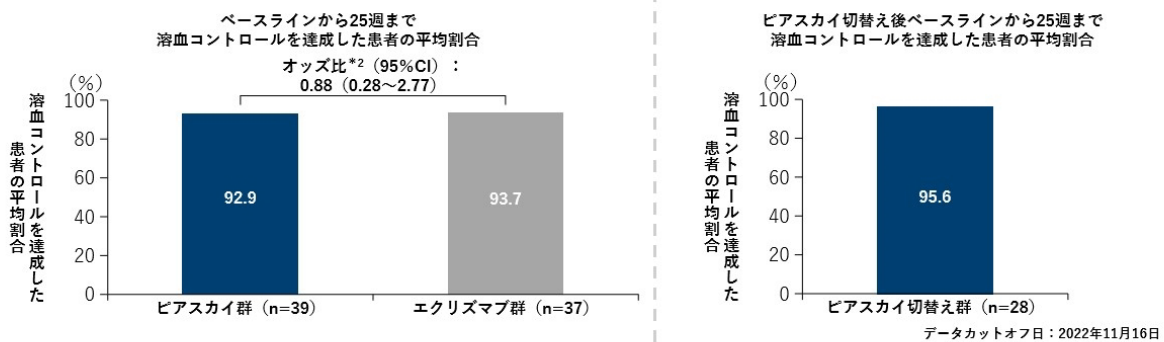
有効性

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。



*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か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対するエクリズマブの薬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食後の合計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】

承認時評価資料：国際共同第III相試験 (BO42161試験)

61

溶血コントロールを達成した患者さんの割合も、エクリズマブおよびピアスカイ群で、どちらも大きな差はなかったということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

エクリズマブ群は25週の後、ピアスカイ群に切り替えています、そちらも非常に高い有効率を示しているということになります。

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

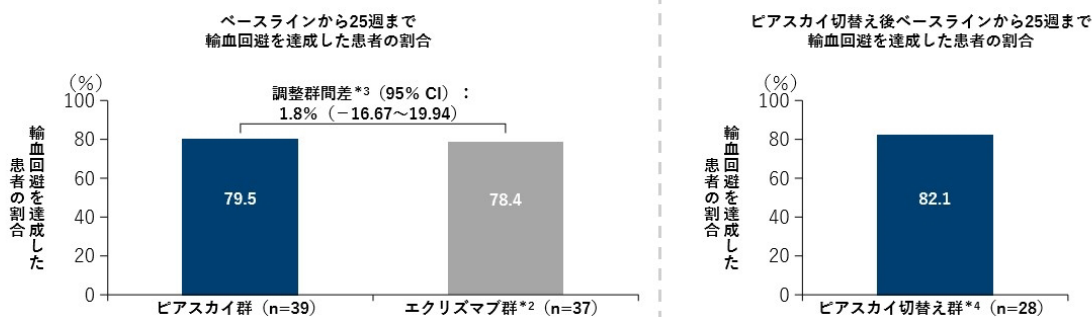
有効性

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。



*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週の前輸血を受けて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か月以内の濃厚赤血球輸血の有無を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された データカットオフ日: 2022年11月16日

*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

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 (凍干剤) 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食の合計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】

承認時評価資料: 国際共同第III相試験 (BO42161試験)

62

輸血回避に関しても同様であります。ピアスカイ群、エクリズマブ群とも同様の、非常に高い効果を示しているということになります。

■ 免疫複合体反応 (抗C5抗体製剤を切り替えた場合)

63

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



43

切り替えの場合、既存のエクリズマブ、ラブリズマブからピアスカイに切り替えた場合に注意すべきものとして、免疫複合体反応というものがあります。

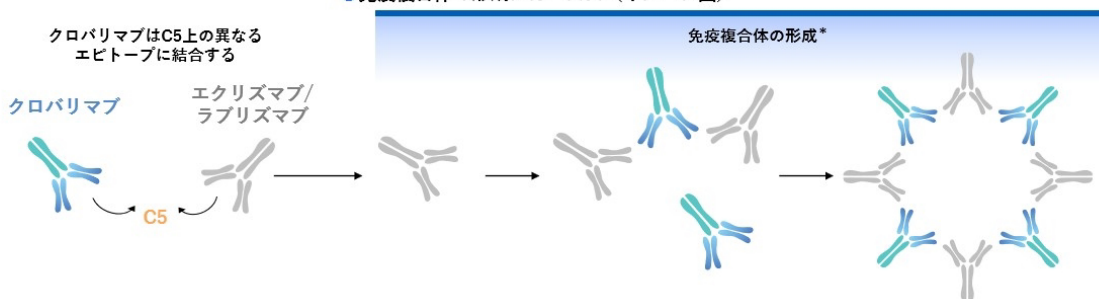
免疫複合体反応（抗C5抗体製剤を切り替えた場合）

- 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ことが考えられる。

● 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

64

こちらは、エクリズマブ、ラブリズマブとクロバリマブ（ピアスカイ）とで、どちらも C5 をターゲットにした抗体ですけれども、結合部位が二つで異なるということがあります。異なりますと、一つの C5 のタンパクに、ピアスカイ、あるいはエクリズマブどちらも結合するというような現象が起きてくるということになります。

そうすると、このように手をつないだように大きな免疫複合体が形成してくる場合がある。これによって例えば皮膚障害だとか腎障害、そういったものが起きてくるのではないかというようなことが懸念されます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO42161試験）、承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO42162試験）、承認時参考資料：海外第Ⅲ相試験（YO42311試験）、承認時評価資料：安全性評価の対象とした試験の概要、承認時評価資料：安全性データの併合方法と提示方法

65

こちらでは、安全性の解析が行われています。

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.

承認時評価資料：Ⅲ型過敏症反応

66

この免疫複合体反応の発現頻度です。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

ピアスカイに切り替えた群になりますが、やはり数パーセントのところに出てくるということになります。Grade 1 から 3 のところで、Grade 4 はもちろんありませんが、1 から 3 というところで合計十数パーセントの免疫複合体反応が出てくる可能性があるということになります。

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

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）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
発作性夜間へモクロヒン薬型における溶血抑制に対するエクリズマブの薬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合計4回点注し、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〕

承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO42161試験）

67

免疫複合体による臨床症状は、皮膚症状です。紅斑あるいは点状出血、発疹といったような皮膚障害、あるいは神経障害、あるいは腎障害といったようなものが考えられるということになります。が、いずれも既存のエクリズマブ、ラブリズマブが血中濃度からなくなっていくと、こういう免疫複合体反応も消失していくと考えられますので、非常に重大になるということはありませんかとは考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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。

症例提供：筑波大学 小原 重 69

最後に、治験に参加した症例についてご紹介いたします。

症例は 50 歳代の男性であります。非常に病歴の長い方で、診断されたのが 26 年前ということになります。このときは LDH が 3,000 以上で、いろいろな試験が行われて PNH と診断されています。

その後、軽症だったので無治療で経過観察されていたんですけども、やはり徐々に貧血あるいは LDH が増悪傾向になったということで、抗補体療法の適用と考えられたということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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	260×10^4 / μ L
Hb	7.9 g/dL
Ht	25.7 %
MCV	98.8 fL
MCH	30.4 pg
MCHC	30.7 %
PLT	12.8×10^4 / 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+

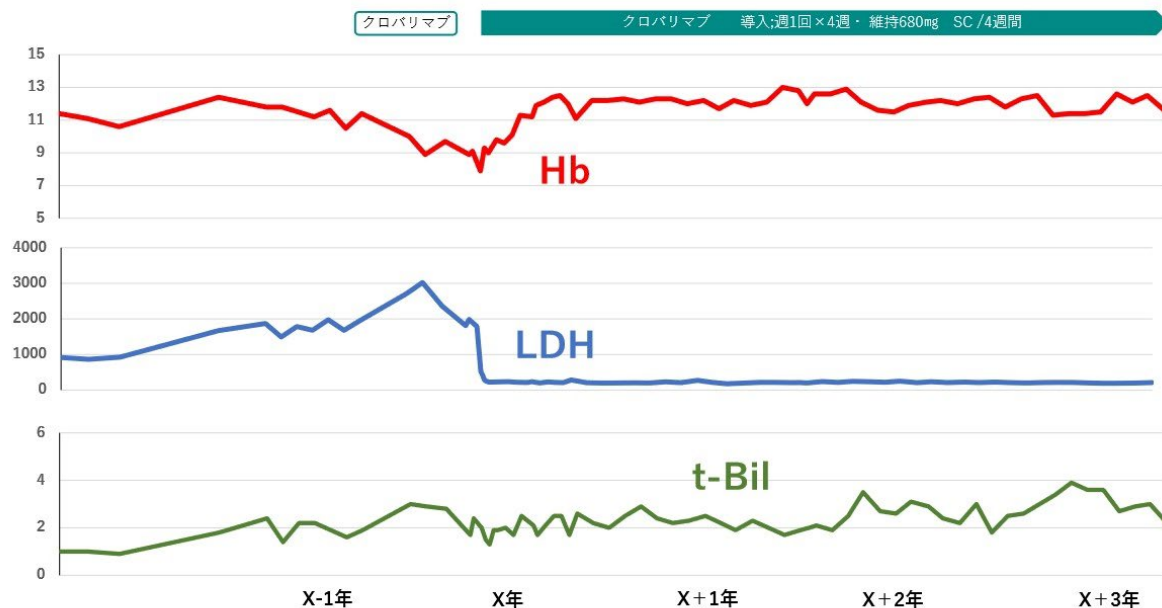
PNH血球	
PNH型赤血球	42.94%
PNH型顆粒球	88.64%

※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。

70

クロバリマブ（ピアスカイ）を開始する前は、ヘモグロビン 7.9 それから LDH が約 2,000 というような状況であります。尿潜血は 3+、ヘモグロビン尿がちゃんとあったという形であります。

クロバリマブ投与後の治療経過



※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。

71

治療経過です。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

クロバリマブを投与する前は、ヘモグロビン、LDH は非常に高かったですが、クロバリマブを導入してからは、ヘモグロビンは上昇して、LDH は速やかにほぼ正常範囲内に近いところへ下がったと。その後、ずっと大きな問題なく経過しているというような形であります。

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	ベグセタコプラン	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、ベ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

72

日本で現在使用可能な PNH の治療薬がこちら一覧で示しています。

C5 をターゲットにしたのが、ピアスカイそれからエクリズマブ、ラブリズマブということになります。初回治療としては使用できるのが現在この三つですけれども、既存治療としては、エクリズマブ、ラブリズマブが主流だったわけですが、その後、現在はピアスカイも使えるようになったということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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

73

本剤は、エクリズマブ、ラブリズマブが点滴静注というような形になるのに対して、クロバリマブ（ピアスカイ）は皮下注射のお薬ということになります。投与方法が今までのお薬とだいぶ違うということで、考えられるのがこちらに示します。

投与方法についての患者さんの選択肢が広がります。点滴が嫌だとか、そういう患者さんもいらっしゃいますので、そういう方に関しては非常によいのではないかと思います。

それから、あまり触れませんでした。C5の遺伝子多型があると、エクリズマブ、ラブリズマブが無効であります。結合部位が違いますので、そういう患者さんにも投与が可能ということが言えます。

それから、皮下注射ですのですぐ終わりますので、投与時間、在院時間を短縮できるということで、PNHは非常に慢性疾患で、長期にわたって治療が必要ということで、日常生活をちゃんと行う必要があるということもあって、多忙な患者さんには非常に朗報であると言えます。

維持期において静脈注射の必要がないというのは、例えば血管があまりない方、点滴がしにくい方というのはある一定数いらっしゃいます。そういう方はより良いのではないかと思います。

あとは、大きな病院の点滴室は常に混んでいます。患者さんの待ち時間も非常に長いわけですが、皮下注射にすることによって投与時間が短くなって、他の患者さんの待ち時間を軽減できるのではないかなという期待があるということが言えます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

以上です。どうもご清聴ありがとうございました。

宮田：ありがとうございました。

サポート

日本	050-5212-7790	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



質疑応答

宮田 [M]：それでは、これより質疑応答に移らせていただきます。

大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問はお一人2問までとさせていただきます。ご協力をよろしくお願いいたします。

なお、ご質問内容の音声はプレゼンテーションとともに、後日、当社 Web サイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。

村岡 [Q]：ありがとうございます。モルガン・スタンレーの村岡と申します。小原先生、教えてください。

いろいろな新薬のプロファイルをまとめていただいたのは大変勉強になりました。これプラス、今後出てくるイプタコパンも込みで、先生がどういうふうにお薬を使い分けていくのか。

先生のところは多分たくさんのお患者さんを診ていらっしゃると思うので、既存のお患者さんのスイッチをしたらどれぐらいの方を、例えばピアスカイを使いたいのかとか、新規に見つかったお患者さんだったらどういう使い方、治療の仕方、その中でピアスカイを位置付けようと考えていらっしゃるのか。できれば何割ぐらいのお患者さんにこれを使いたいとかといったように教えていただくと助かります。

小原 [A]：ピアスカイ、皮下注射というメリットを享受できるお患者さんというのは、先ほどスライドをお示ししましたように、忙しい方とか、点滴をどうしても嫌がるお患者さんという形になるかと思います。そういうお患者さんには積極的に提示しようかなとは思っています。

現在、われわれの施設で22例ほどPNHの治療を行っていますが、そのうち治験の方が5名います。さらに1~2名ほど新規に切り替えようかなと思っていますので、近々どのようになるか予想というのはなかなか難しいわけですが。実感としましては、PNHで治療しているC5抗体を使用しているお患者さんの3~4割は治療される可能性があるのではないかと考えています。

最近承認されましたイプタコパンだとか、そういうようなお薬、難治性に対するお薬もあるんですけども、難治性の方はイプタコパンだとか、ダニコパンといった他のお薬を併用することになるかと思います。こちらのお薬に関しては、数百人とかそういうレベルはあまり想定されていないのではないかと考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ダニコパンに関しては、恐らく当面数十人レベルで行くのではないかと。pegセタコプランに関しても数十人レベルで行くのではないかとはいえます。

イプタコパンは内服薬ですので、まだ読めないところがありますが、内服薬は飲み忘れということになると、PNHの場合は溶血発作を起こしてくるという可能性があるのです。内服のコンプライアンスがあまりよろしくない方は、あまり適応にはならないのではないかと。点滴のほうが、注射のほうが確実であるということはあるかと思いますが、そういう方はピアスカイであれば4週に1回で済みますし、ラブリズマブであれば8週に1回という形になりますので、そういうところは、継続される方はかなり継続で、そのままいくのではないかとはいえます。

村岡 [Q]：ありがとうございます。やはり先生の中で飲み忘れリスクというのはかなり気になる要素でしょうか。

小原 [A]：そうですね、はい。

村岡 [Q]：そうすると、ちょっと意地悪な質問でもありますが、ピアスカイは月1回で済むじゃないですか。この頻度がこれだけ長いと来院忘れみたいなことって、それはあまりリスクにはならないでしょうか。

小原 [A]：4週1回だと、われわれの経験ですと来院忘れはほとんどいないと思います。一つは、やはり難病という認識が患者さんにありますので、多くの患者さんは発見が遅れたという方が結構多いので、そういう認識が高い患者さんが多いということ。それから、難病指定になっていて手帳とかを毎回お見せするので、来院を忘れるというのはあまりないのではないかとはいっています。

村岡 [Q]：ありがとうございます。先生は先ほど、3~4割ぐらいがクロバリマブの対象になるのかなと、かなり大きな数字をおっしゃってくださってびっくりしたんですけれども。なぜならば免疫複合体の件、あれがあると患者さんはヘジテートするのかなと思ったんですが、先生の感触としてはそうでもないですか。皮下注射の使いよさというのはかなり評価されていますか。

小原 [A]：われわれは治験患者さんが5人いらっしゃるんですけれども、免疫複合体反応があった方は幸いいらっしゃいませんでした。免疫複合体反応は、恐らく湿疹とか経過観察、あるいはステロイドの塗り薬などで対応できる方がほとんどではないかと推測しています。

あるいは時間が経つと血中に残っていったラブリズマブ、エクリズマブといったお薬はだんだん減っていきますので、収束していくだろう。大体1カ月、長くても1~2カ月で収束するのではないかと考えられるので、起こるかもしれませんが、治療選択としてそれがすごく障害になるかという、あまりそういうことは考えてはいないという形になります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



村岡 [M]：分かりました。ありがとうございます。

山口 [Q]：どうもありがとうございました。シティグループの山口と申します。

プレゼンの中でもあったのですが、患者さんは少ないですが、遺伝子多型の話がございましたが、これは日本では3%ということでしたが、民族差があるのかないのか。それは今の治療では既に治療する前から分かっているのかどうか、あるいは治療してから分かって、慌てて切り替えるようなのか。あるいは治療上それは結構トピックスになっているのかどうかを最初をお願いします。

小原 [A]：遺伝子多型は民族差が多少あるとは言われています。日本では3~4%ではないかと言われていますが、世界中でいろいろ調べられたというわけではないですけれども、多少民族差があって、日本人は比較的多い可能性があると思います。

これがスクリーニング検査で遺伝子多型を調べているわけではないので、例えば治療前にあるかどうかというのは現在の診療で知ることはできないということになります。遺伝子多型の方にエクリズマブ、ラブリズマブを投与すると、全く下がらないと。LDHとか溶血が全く治まらないということになるので、大体1~2回投与すると、まあそうかなという形になります。

効く方は、エクリズマブ、ラブリズマブは溶血が非常に治まって効果があるという形になるので、遺伝子多型があるかどうかという推測は結構容易だと思います。そういう方には、ピアスカイというのは非常にいい適応にはなると思います。

遺伝子多型は検査できないというわけではないですけれども、スクリーニング検査するのは遺伝子検査になるので、コストとかいろいろな面で、あとは頻度という面では、まだ現実的ではないのかなと思います。

山口 [Q]：先ほどの方の質問ともかぶるんですが、既存の治療患者さんで、ラブリズマブで、例えばメンテナンスで長くやっておられる方は、落ち着いていれば、あえて変えるインセンティブはないのかなと思って伺いましたんですけれども。

それでもオプションの一つ、皮下注のほうがいいよというので変わる方もおられるかもしれませんが、この辺はいかがでしょうか。

小原 [A]：治療効果の安定性って結構バラエティーがあるんですけれども。非常に安定している方は8週に1回、点滴のときだけ来るといような形になっている施設が多いのではないかと思います。忙しい方で、毎月というのはもう嫌です、あまり好まないというような方は、そのまま既存治療、ラブリズマブのほうが多分いいだろうとは思いますが。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



点滴時間、1時間ちょっと待っているのが嫌だ、あるいは点滴室の前で待っているのが嫌だという
ような方はピアスカイは対象にはなるのではないかと、その患者さんのライフスタイルとかご希望で
かなり変えることができてくるということが非常に大きいかなと思います。

山口 [M]：ありがとうございます。

佐賀 [Q]：フリーライターの佐賀です。ありがとうございました。私も関連の質問ですけれども。

今まで C5 を使っている 900 人から 1,000 人、この患者さんは全国的にはほとんどもうラブリズマ
ブという、そういうデータは何かありますか。

小原 [A]：これは他社のデータも含めてという形になるので、正確な数字は今お話しできないです
が、95%以上はラブリズマブだと思います。

佐賀 [Q]：分かりました。2 点目ですけれども、溶血発作に関して詳しくお聞かせいただきたいん
ですけれども。これは、ちらっとワクチンとか、あるいは飲み薬の飲み忘れとありましたけれど
も、これのきっかけと、それから溶血発作で何が問題になるのか。それから、これを発作というぐ
らいなので、これは自然に治まるのか、その辺を詳しくお聞かせをお願いします。

小原 [A]：溶血発作は、補体の活性が亢進するような状況で起きます。その補体が活性するような
亢進というのは、例えば感染症が一番ケースとしては多いかと思います。あとは手術です。つまり
免疫が必要な状況になると溶血が亢進していくという形になります。最近ではワクチンです。コロ
ナのワクチンは、mRNA ワクチンは炎症をかなり惹起する作用が強いので、PNH の場合は、治療
している方も、治療していない方も問題になるというような形になります。

そういうことで、いろいろなきっかけで溶血発作が起きてきます。起きやすい方は、例えばちょっ
とした風邪でも貧血に結構なると。溶血発作が起きると、程度問題は多少ありますけれども、ひど
い場合はかなり貧血があつという間に亢進して、輸血を何単位かしなくてはいけなくなったりと
か、あるいは腎不全になったりとか、急性腎不全になったりとか、そういうような注意が必要に
なってくるという形になります。

患者さんが自覚するのはかなり進んでからとか、あつという間になるという場合もありますので、
非常に注意が必要ということになるかと思います。

佐賀 [Q]：本日お示しいただいた臨床試験で、溶血発作の頻度が出ていますけれども、これは先生
の今までの実臨床のご経験の頻度と大体相違はないですか。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



小原 [A] : 溶血発作も治療中の溶血発作は軽いのも含めてという形になるので、軽いのを含めると大体ああいう形になるかなとは思いますが。

橋口 [Q] : 大和証券の橋口と申します。

先ほど、3~4割の方ぐらいはこのピアスカイでいけるのではないかとおっしゃっていたと思うんですけど、既存の人の切り替えのハードルも含めてということだと思います。新規の患者さんだとどんなふうに考慮されるのか。そんなにたくさん新規の患者さんが来るような疾患ではないのかもしれませんが、最初に抗補体療法を導入するときはどういうふうな選択になりそうですか。

小原 [A] : 3~4割って、将来的にという形があって、すぐに例えば既存の方1,000人のうち300、400ということはあまり考えていないんですが。だんだんと説明していくうちに、そういうことも考える方が出てくるかなという意味もあります。

初発の方に関しては、恐らくフラットで提示していくということになります。点滴で8週間に1回がいいですか、あるいは点滴で2週間に1回というのもあります。あるいは皮下注射で4週間に1回というのもありますという形で選んでいただいてという、もう本当にフラットでそういう形になるのではないかとはいえます。

あまり来たくないという方は8週に1回でいいですという形になりますし、すぐ終わるのであれば、4週に1回でもいいですという方も、そこは結構時間とか頻度がトレードオフになりますので、何とも言えないところではありますが。患者さんは大体4週に1回来る疾患が結構多いと思いますので、そういう方はもしかするとトントンになるかもしれないとか、やってみないと分からないなというところはあるですね。

橋口 [Q] : どっちがどれぐらいという感触はまだつかみかねているということですか。

小原 [A] : はい。感触はまだ分かりませんが、治験の紹介とかをしたときには、皮下注射で4週1回だったらいいですよという方は結構いらっしゃるんです。圧倒的にどちらかとはあまりならないのではないかとはいっています。

橋口 [Q] : 有効性、安全性に関して違いというのはあまりお感じになっていらっしゃらないという理解でいいですか。

小原 [A] : ほぼ変わらないと思っています。

松原 [Q] : 野村証券、松原と申します。よろしくお願いします。2点お願いします。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



一つ目が、イプタコパンですけれども、先ほどのご説明の中で服薬アドヒアランスの問題で、少し服薬が進まないのではないかというお話があったと思うんですけれども。一方で、PNH は難病という認識があって、手帳を有するということがあるというお話もあったと思うんですけれども。そういった意味で、このイプタコパンが今後普及していかないかもしれないというところを、もう一度ご説明いただけますでしょうか。

小原 [A]：イプタコパン、進まないというわけではないかとは思っています。懸念点として内服忘れということがあるかなということでございます。

初発から内服だけでコントロールできるという PNH のお薬が現在まで初めてということになりますので、その予想というのがなかなかしづらいというところがあります。

内服薬は、やはり内服忘れというのがどうしても避けられないというところがあります。100%というのはなかなか難しいというところがあります。PNH の場合は難病ということもあったりとか、非常に難しい病気であるという認識が患者さんはされていることがあるので、例えば血圧のお薬だとかというのに比べると、アドヒアランスという点ではかなり良くなるという予想はしています。やってみないと分からないというのが正直なところとご理解いただければいいかなと思います。

ただ、PNH の病態として、膜侵襲複合体を抑制するというのが一番基本になるかと思いたすので、恐らく今後の当面の治療のコンセンサスというのは、C5 をまずは抑制した上でということになる可能性が高いと、まだそういう形になるのではないかと思います。内服は非常に便利に見えるのですが、劇的にイプタコパンに流れていくということは予想しづらいという意味があります。以上です。

松原 [Q]：よく分かりました。ありがとうございます。二つ目が、スライドの中に予後不良の患者さんでは造血幹細胞移植が行われていると書かれていたんですけれども。この C5、C3 とか、他の薬剤を使って造血幹細胞移植をする患者さんの割合はどれぐらいいるのかというところと、まず初めの処方として、造血幹細胞移植をしない理由はドナーが足りないとか、そういったところが理由になるのでしょうか。

小原 [A]：エクリズマブ、ラブリズマブをやっていて、治療がある程度効いている患者さんで、造血幹細胞移植を行うというのはほぼないと思います。造血幹細胞移植を行う対象として一番考えられるのは、造血不全というのが強い患者さん、つまり白血球とか血小板もすごい低い方という方は、血小板、白血球にはエクリズマブ、ラブリズマブは効きませんので、抗補体療法は効きません

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ので、そういう方は何らかの造血を刺激するお薬をしないとイケないという形になります。その究極な形が造血幹細胞移植という形になります。

現在 PNH と診断されている方で造血幹細胞移植を行うのは、ほぼ造血不全、再生不良性貧血と診断されるようなそういう方ではないかと思います。

造血幹細胞移植は非常にリスクの高い治療です。エクリズマブ、ラブリズマブに比べると、かなりリスクが高い治療になります。大体 1~2 年で 1~2 割の死亡は覚悟しないとイケないというような治療になります。そういうことを考えると、エクリズマブ、ラブリズマブの効果というのは、ほとんどの方は効果が認められますので、溶血がメインの症状の方は、まずは抗補体療法をやっていくというのがコンセンサスかと思います。

周 [Q]：どうもありがとうございます。ゴールドマン・サックスの周です。

小原先生にお伺いしたいと思います。遺伝多型のある方でも効果が得られたということですが、今回の試験で全体的に何パーセント、何名ぐらいの方で対象になったのでしょうか。これがまず 1 点目の確認です。

三浦 [A]：私から回答させていただきます。今回の Phase III 試験の中では、6 名の患者様に入らせていただいております。

周 [Q]：ありがとうございます。2 点目の質問ですが、今回、非劣性の試験デザインだということで、非劣性を示したということで、すごくいい結果だなと思うんですが、その中でもやはり治療効果が得られていない方というのが一定数いらっしゃるかなという結果だったと思います。

その場合に何が足りないのかというところを考えた場合に、先生が期待している今後の創薬標的だったり、分子だったりというのは何かあるでしょうか。以上です。よろしくお願いします。

小原 [A]：エクリズマブ、ラブリズマブもそうですが、効かない方というのは一定数います。その原因は非常に多岐にわたるんですが、代表的なのは、やはり造血不全が強い方、造血そのものが悪いので、溶血を抑えてもあまり上がってこない方が一つ考えられます。

もう一つは、腎臓が悪い方で腎性貧血がある方、エリスロポエチンがあまりないので貧血が改善してこない方というのが中に含まれたりとか、それからあとは、抗補体療法のお薬そのものの効きが多少よくないのではないかと、いろいろあるとは思いますが。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



大体 1～2 割程度は効きが悪いかなという方が出てくるのは、エクリズマブ、ラブリズマブとも同じかなと思います。その点はピアスカイもほぼ同じではないかと思います。以上です。

周 [Q]：ありがとうございます。今のご回答にフォローアップでお伺いしたいんですけども。その場合に、例えば造血不全が強めの方、腎性貧血が強めの方という場合は、もう今後もなかなかそこに対して全般的に治療効果を上げるというような取り組みは難しいという考えなのか、それとも何かしら併用薬と一緒にうまく使うことで、そこでも治療効果が上げられるとお考えなのか、すみません、確認をお願いします。

小原 [A]：その原因によっていろいろ対策はあるものもあります。腎性貧血であれば、エリスロポエチンを投与するとか、HIF-PH 阻害剤といって、エリスロポエチンを刺激するようなお薬を投与するという方はいらっしゃいます。私の患者さんでもいます。それから、造血が悪ければ再生不良性貧血の治療も併用してという方もいらっしゃると思います。

あとは、C5 抗体を使っていると血管内容血ではなくて血管外溶血に移行するという場合が一部ございますので、そういう方は先ほども出てきたようなイブタコパンだとか、新規の他の抗体の薬剤を使うという場合もあるかなと思いますので、残りの効きが悪い 1～2 割の方というのは、その病態を把握して検討していくというのがかなり重要な、しかもいろいろな種類が出てくるということになるかと思います。

周 [M]：大変よく分かりました。ありがとうございました。

豆ヶ野 [Q]：お世話になります。BofA 証券の豆ヶ野と申します。よろしくお願いします。

2 点ありまして、まず 1 点目ですけれども、ラブリズマブは 8 週に 1 回ということで、今回、ピアスカイは 4 週に 1 回の皮下投与ということですので。先ほどの先生のお話をお伺いしていますと、患者さんの来院頻度ですけれども、8 週に 1 回でも最初はやはり副作用の懸念とか、その辺のチェックもあると思いますので、2 週に 1 回とか 4 週に 1 回とか来院されるのかなと思うので、あまり 8 週に 1 回のラブリズマブのメリットはないのかなと感じたんですが、その辺りを教えていただけますでしょうか。よろしくお願いします。

小原 [A]：確かに抗補体療法を開始した当初は、大体 2 週間後とか 4 週間後に来ていただいて、私の場合も当面、しばらくは 8 週に 1 回の投与でも 4 週に 1 回来ていただいているという方が多いんですけれども。本当に安定している方は大体 8 週に 1 回来てもらうという形にしています。つまり点滴投与の日だけ来てもらうという、そのときに血液検査をすれば十分かなというような、そういう方も結構いらっしゃるんですね。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



PNH の治療効果はいろいろあるんですけれども、不安定な方もある程度いるんですが、非常に安定している方というのは、もう 8 週 1 回でも十分というような方は結構いらっしゃると思います。

豆ヶ野 [Q]：なるほど。ありがとうございます。2 点目ですけれども、私もイプタコパンの件で確認させていただきたいんですけれども。臨床試験の結果を見ると、経口剤とはいえ結構効いているように思いました。そっちのほうに流れるのではないのかなと思っていたんですけれども。

先ほど先生のお話をお伺いしていると、C5 を抑えることは結構大事だという話があったと思いますし、そういったことを考えると、今の C5 の抗体でも有効性的には結構十分なのかなと。臨床の求める水準というか、有効性を求める水準というのを知りたいんですけれども。C5 の抗体、今ぐらいの有効性が出ていれば、あえてコンプライアンスが気になる経口剤に変える必要はないのかなとは思ったんですが、その辺りを教えていただけますか。すみません、お願いします。

小原 [A]：非常に鋭いご指摘かと思います。現在のラブリズマブ、エクリズマブの治療としては、治療効果だけを見れば、基本的にはあまり多くの、少なくとも 8 割ぐらいの患者さんはかなり満足できるという形になるかと思います。ピアスカイも恐らくそういう形になるかなと思います。

なのでそういう方、8 週に 1 回点滴していればもう確実に抑えられるという方が内服に流れると、みんなが内服に流れるかということ、あまりそういうふうには考えにくいかなということはありません。

イプタコパンがある程度考えられるかなというのは、例えばやはり内服のほうがいいです。やはり刺されるのは嫌ですというような方、あるいは血管がもうあまりないですというような方はよい適応になるのではないかと思います。

それから、先ほど申し上げましたように血管外溶血が非常に強い方、治療効果として血管外溶血が問題になるような方というのは試してもいいかもしれないということにはなるとは思いますが。多くの、圧倒的に C5 抗体で十分な治療効果が得られている方が今の通院スタイルを積極的に変えるかということ、患者さんもそういう人はあまりいないのかなと考えているという次第であります。

イプタコパンは内服ですので、そのメリットというのは十分あるかなと思いますので、ある程度切り替えは進んでいく可能性はあるかもしれませんと思います。ただ、イプタコパンは非常に高額なお薬ですので、全ての院外薬局が対応できるかということ、多分そうはならないというところがあるので、そういう不便さというものはあるかもしれないと思っています。

豆ヶ野 [M]：非常によく分かりました。ありがとうございました。

若尾 [Q]：JP モルガンの若尾です。すみません、同じような質問になって申し訳ないです。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



今のご質問された方のところと同じになってしまうんですが、イプタコパンの、そうしますと有効性に関しては、先生から見られて、こちらの臨床データに関してはそんなに驚くべきものではなかったと理解してよろしいですか。やはりこの有効性を見たときに、これのほうがいいのかなと、多くの人が多分思ったと思いますので、ここの部分だけコメントいただけますと非常に助かります。

小原 [A]：イプタコパンは非常に高い有効性を挙げています。恐らく副作用という点でも非常に素晴らしいものだなと、治験データからは拝見しています。なのですが、C5 抗体との差というのが、有効性の差というのが直接比較ではないので、そこがまず一つまだ分からないなというところがあります。なので、イプタコパンで出ているデータそのものだけで切り替えるということは、多分あまりならないのではないかと思います。

そこには恐らく患者さんの希望、それから血管外溶血があるのかどうか、あるいは病院、薬局がその処方に対応できるのかどうかということを踏まえて多少切り替えていくという形になるのではないかと思います。素晴らしいデータだとは思いますが、ある程度想定内というところはあるかなとは思います。

若尾 [M]：よく分かりました。ありがとうございます。

橋口 [Q]：度々申し訳ございません。大和証券、橋口です。

エクリズマブとの比較において、8 週に 1 回の 1 時間の点滴と 4 週に 1 回の皮下注でどちらがいいですかというのは患者さんによるというお話があったと思うんですが。皮下注射ですと、他の疾患の治療薬だと自己注射、自宅でされているケースも結構あると思うんです。自宅でやれるんだったらそれが一番いいような気がしたんですけれど。

この疾患の場合は、お話を聞いていて思ったのは、ある程度定期的に通院してもらって検査をするということが必要なのか、その辺り、自己注射についての抵抗感とか、どれぐらい慣習があるかというところ、日本と海外でも違うと思いますし、われわれは海外の売上についても興味があるので、その辺りをもう少しコメントいただけないでしょうか。

小原 [A]：皮下注射の将来的なメリットとしては、ご指摘のとおり自己注射ができるということになるかと思います。ピアスカイは、2cc 掛ける 2 回の治療、皮下注射なので、自己注射は十分将来可能ではないかと思います。若い方はそういう形に多分移行していきだろうと思います。

そうしますと、非常に安定している方は、例えばもう月 1 回は自分の家でやって、採血、血液検査は 3 カ月に 1 回でいいよとか、そういう形になる可能性もあるかなとは思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

多少不安定な方月 1 回来てもらうということはあるかとは思いますが、そこは患者さんによって多少違ってくると思います。

橋口 [Q]：この 3 カ月に 1 回ぐらい来院すればいいかなという人は、1,000 人いらっしゃる中でどれぐらいいいそうですか。

小原 [A]：なかなか病院のスタンスによっても違うのではないかと思います。非常に安定しているという方は、ラブリズムマブだけの経験で、8 週間に 1 回でいいという一定している方は半分ぐらいいますので、結構な割合の患者さんが長期の感覚でいいよという形になるのではないかと思います。

橋口 [M]：ありがとうございました。

村岡 [Q]：モルガン・スタンレーの村岡と申します。2 度目、ありがとうございます。

これは思い付きのような質問であれですが、このピアスカイ、クロバリマブは、今後、aHUS の適応の追加も進めていると思うんですけど。すみません、先生の診ていらっしゃる疾患なのかどうか分かりませんが、もし先生が aHUS の患者さんとかもいっぱい診ていらっしゃるのであれば、aHUS のデータは出ていませんが、治療における使いやすい薬剤の位置付けってどういうふうに考えていらっしゃいますでしょうか。

小原 [A]：aHUS は、私現在診ている方はいません。いませんが、いい適応にはなるかとは思いますが。ただ、aHUS は発症当初はかなり重篤な場合で見つかる場合が多くて、結構な期間入院という形になりますので。それが退院した後、定期的に必要になるかどうかというところも含めて、多分検討が必要になるかと思うので、単純にいい適応になるかということはまだ言えないかなと思います。ただ、病態の理屈上は C5 を抑えることで病気を抑えるということは可能ですので、将来的にこちらと並んで提案できるという状況になるかもしれないと思います。

村岡 [Q]：ありがとうございます。あと三浦さんに質問ですが、先ほど出てきた自己注射の開発スケジュールは、今どのぐらいのイメージで考えていらっしゃるでしょうか。

三浦 [A]：国内の自己注射に関しましては、当局との対応のほうでは自己注射が可能になる方向での対応は進めてきております。ですが、日本では 14 日処方制限のことがございますので、4 週間に一度の治療薬が現状提供できないということもあって、現在は自己投与ができない状況にはなっております。

本剤は、やはり皮下投与ということで患者様のメリットのことを考えますと、できるだけそういったところも広げていきたいとは考えております。当局とはそのような形で採用を進めてきておりま

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



すが、完全に在宅自己投与を許容にするということに関しては、もう少し手続き等が必要になってきます。そちらを進めた上で、基本的には14日処方1年後に解禁になるということがございますので、そちらのタイミングを目指していければとは思っておりますが、まだ最終的なプロセスには至っておりませんので、そういった状況ということでご理解いただければと思います。

村岡 [Q]：分かりました。つまりちょうど1年後に、うまくいけば自己注射が可能になっている可能性はあるということですか。

三浦 [A]：はい。

村岡 [M]：ありがとうございます。

佐賀 [Q]：すみません。フリーライターの佐賀です。

生存率に関してですが、海外はお示しいただきましたけれども、国内で何かデータはあるのでしょうか。

小原 [A]：国内での全生存率の最近のデータは実はないです。なので、これから収集していくという形にはなろうかと思います。

サガ [M]：ありがとうございました。

宮田 [M]：ありがとうございました。ご質問がないようですので、質疑応答セッションを終了とさせていただきます。

以上をもちまして、中外製薬、ピアスカイ説明会を終了いたします。

追加でご質問がある方につきましては、別途、広報 IR 部までお問い合わせください。番号およびメールアドレスはプレゼンテーション資料の最後のページに記載されております。

なお、会場の皆様には机の上に、Zoom からご参加の皆様には Zoom 上にアンケートを準備しております。次回以降の参考とさせていただきたく、ご協力をお願い申し上げます。

本日は、お忙しい中ご参加くださいまして、誠にありがとうございました。これにて失礼いたします。

[了]

脚注

1. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

サポート

日本	050-5212-7790	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、SCRIPTS Asia 株式会社（以下、「当社」という）は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて利用者の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して利用者が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com