



本資料は、中外製薬と戦略的アライアンスを締結しているエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社が12月11日（バーゼル発）に発表したプレスリリースの一部を和訳・編集し、参考資料として配布するものです。正式言語が英語のため、表現や内容は英文が優先されることにご留意ください。

原文は、<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-12-11>をご覧ください。

2022年12月20日

各位

クロバリマブ、生命にかかわりうる血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症に対し、4週ごとの皮下投与により疾患コントロールを達成

ロシュ社は12月11日、中国で実施された第III相COMMODORE 3試験の肯定的な新データを発表しました。本データによって、新規抗補体C5リサイクリングモノクローナル抗体クロバリマブの発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH：paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）に対する有効性および良好な忍容性が示されました。有効性に関し設定された二つの主要評価項目である輸血回避（TA：transfusion avoidance）および溶血コントロールはいずれも達成され、補体阻害剤による治療歴がなく、4週ごとにクロバリマブの皮下投与を受けたPNH患者の疾患コントロールが示されました¹。本データは、2022年12月10-13日に開催された米国血液学会（ASH：American Society of Hematology）総会で発表されました。

COMMODORE 3試験には、主要試験期間中にクロバリマブを4週ごとに皮下投与したPNH患者51例のデータが含まれています。試験結果により、疾患コントロールの指標である溶血コントロールおよびTAの二つの有効性に関する主要評価項目が達成されました。投与期間第5週から第25週までに溶血がコントロールされていた被験者の平均割合は78.7%（95% CI：67.8%、86.6%）でした¹。スクリーニング前24週間以内にTAを達成した被験者の割合（0.0%）とベースラインから25週までにTAを達成した被験者の割合（51.0%）の差は統計学的に有意でした（ $p < 0.0001$ ）¹。TAは、治験実施計画書に規定されたガイドラインに従って輸血が不要となった患者と定義されています。輸血の必要性は、PNHにおける補体調節異常に起因する溶血の重要な臨床的指標です^{2,3}。

また、溶血のコントロールが失われたことを示す指標となるブレイクスルー溶血について、ベースラインから25週目までに発生が認められた被験者の割合は3.9%（95% CI：0.7%、14.6%）であり、ヘモグロビン安定化を達成した被験者の割合は51%（95% CI：36.8%、65.1%）でした¹。FACIT-Fatigue Scaleでの評価により、クロバリマブ投与後2週間以内に疲労状態の急速かつ臨床的に意義のある改善が報告され、経時的に持続しました¹。安全性データ全般は、抗補体C5抗体および原疾患の既知の安全性プロファイルと同様であり、クロバリマブによる新たな安全性シグナルは特定されず忍容性は良好でした¹。

【参考情報】

抗補体C5リサイクリング抗体クロバリマブ、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象に、中国当局が優先審査指定（2022年8月10日プレスリリース）

https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20220810160000_1245.html?year=2022&category=

COMMODORE3 (YO42311) 試験について

COMMODORE 3 試験は、補体阻害剤による治療歴のない患者を対象として、クロバリマブの有効性、安全性、薬物動態および薬力学を評価する中国での第 III 相単群試験です⁴。本試験は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH：paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）患者 51 例を対象とし、クロバリマブを 4 週ごとに 24 週間皮下投与しました。本試験に登録された被験者には、負荷投与として 1 日目に静脈内投与を行い、その後、1 週目の 2 日目、2 週目、3 週目および 4 週目と 4 週間にわたりクロバリマブを週 1 回皮下投与しました。維持用量のための皮下投与は 5 週目に開始し、その後は 24 週間まで 4 週ごとに投与を継続しました。クロバリマブ投与 24 週間後、本剤によるベネフィットが得られた被験者は、引き続きクロバリマブの投与を受けることができます。

【参考：クロバリマブについて】

クロバリマブは、中外製薬が開発したリサイクリング抗体技術を用いた抗補体 C5 リサイクリング抗体です。リサイクリング抗体は、抗原結合部位に pH 依存性を持たせることで、1 分子の抗体が繰り返し抗原に結合し、一般的な抗体に比べて長時間にわたり効果を発揮するようデザインされています。本剤は、補体系で重要な役割を担う C5 を標的にすることで補体の活性化を制御するとともに、皮下注射による治療で患者さんおよび介護者の負担軽減をもたらすことが期待されています。クロバリマブは既存薬とは異なる部位で補体 C5 に結合することから、既存の抗体医薬品が結合しない特定の C5 遺伝子変異を有する患者さん（日本人 PNH 患者さんの約 3.5%）において有効な治療選択肢となり得ます⁵。

現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH：paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）に対し、抗補体 C5 抗体による治療から切り替えた患者さんを対象とした COMMODORE 1 試験、未治療の患者さんを対象とした COMMODORE 2 試験の 2 本の国際共同第 III 相臨床試験を実施しており、2023 年に両試験のデータが得られる見込みです。このほか、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS：atypical hemolytic uremic syndrome）、鎌状赤血球症（SCD：sickle cell disease）に対して臨床試験を実施しています。加えて、ループス腎炎に対する海外臨床試験の開始に向けて準備中です。

出典：

1. Liu H, et al. Results From the First Phase 3 Crovalimab (C5-Inhibitor) Study (COMMODORE 3): Efficacy and Safety in Complement Inhibitor-Naive Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Presentation at: ASH Annual Meeting and Exposition; 2022 Dec 10-13 Abstract #293.
2. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009; 113 (26): 6522–6527.
3. Olutogun T, et al. Complement-mediated haemolysis and the role of blood transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Blood Transfus. 2015 Jul;13(3):363-9.
4. COMMODORE 3 (NCT04654468). [Internet; cited December 2022] Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468>
5. Fukuzawa T, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. 2017; Sci Rep 7, 1080.

以上