血液疾患である「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）」患者を対象に crovalimab（クロバリマブ）の安全性および有効性を評価した長期試験

本試験の正式標題は本概要の最後をご参照ください。

本概要について

これは、臨床試験（ここでは「試験」とします）の結果に関する概要です。以下の方に向けて書かれています：

- 一般の方
- 本試験に参加された方

本概要は、作成時点でわかっている情報に基づいて書かれています。

本試験は 2017 年 5 月に開始され、本概要には 2020 年 1 月および 2021 年 11 月に収集し、分析した一部の結果が含まれています。ここでは、試験の初期パート（試験に参加した患者さんに 20 週間投与した後：「主要投与期」）、および試験の継続パート（試験に参加した患者さんに約 3 年間投与した後：「継続投与期」）の結果について述べます。本概要作成時点では試験は継続中であり、医師はまだ本剤の長期的なリスクと効果に関する情報を収集しています。

薬剤のリスクや効果のすべては、1 つの試験ではわかりません。すべてを理解するには、多くの試験にたくさんの方々に参加していただく必要があります。本試験の結果は、同じ薬剤に関する他の試験から得られた結果と異なる場合があります。本剤は、この試験で初めて人に使用されました。

したがって、この概要のみで意思決定する必要はありません。いつでも担当医師とご相談のうえ、治療を決めていただけます。

目次

1. 本試験に関する一般情報
2. 本試験の参加者
3. 今までに実施されたこと
4. 現在までの試験結果について
5. 今までに認められている副作用
6. この試験は研究にどのように役立っているか
7. 他の試験の計画について
8. さらに詳しい情報について

用語

- PNH：発作性夜間ヘモグロビン尿症
- エクリズマブ：C5 阻害剤
- 溶血：赤血球の破壊

本試験に参加してくださった方々への謝辞

本試験に参加してくださった方々のおかげで、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）および試験した薬剤「crovalimab（クロバリマブ）」に関する重要な疑問を解決することができました。

本試験に関する主な情報

- 本試験は、クロバリマブが PNH 患者さんにとってどの程度安全かを評価するために実施されました。
  - PNH に対して、このようなタイプの薬剤による治療を受けたことがない患者さんもいました。
  - PNH に対して、本試験参加前に、「エクリズマブ」という、よく似たタイプの薬剤による治療を受けていた患者さんもいました。
- 本試験では、すべての患者さんにクロバリマブを投与しました。患者さんを用量や投与間隔が異なる群に割り付けて投与を行いました。結果は、次の異なる 2 つの時点で収集し、分析しました。
  - 試験に参加した患者さんに 20 週間投与した後：「主要投与期」
  - 試験に参加した患者さんに約 3 年間投与した後：「継続投与期」
- 本試験には、6 ヵ国から 44 名の PNH 患者さんが参加しています。
- 約 3 年間、患者さんにクロバリマブを投与した後、以下のことが示されました：
  - 患者さんの 32%（本試験参加 44 名中 14 名）に、医師がクロバリマブによるものと判断した副作用が認められました。
  - 患者さんの約 5%（本試験参加 44 名中 2 名）に、医師がクロバリマブによるものと判断した重大な副作用が認められました。
  - 患者さんの 80～100%において、継続投与期の各受診時点で、乳酸脱水素酵素（LDH－赤血球が壊れた時に血中に増加するタンパク質）濃度が、本試験で規定した「高値」よりも一貫して下回っていました。LDH 高値は、赤血球の破壊が起きている可能性を示しています。
  - 患者さんの 79～88%において、継続投与期の 24 週間隔 8 回の時点すべてで、ヘモグロビン（赤血球の中にある測定可能なタンパク質で、赤血球が異常に破壊された場合に濃度が下がります）濃度は安定が維持されました。
  - 患者さんの 83～92%において、継続投与期の 24 週間隔 8 回の時点すべてで、輸血が必要ありませんでした。
- クロバリマブを 10～20 週間投与した後、PNH に対して今まで薬剤の投与を受けたことがない患者さんでは、クロバリマブ投与開始前よりも疲労感が減少し、できる日常活動が増加し、全体的に改善（「生活の質」が改善）しました。
  - 本試験参加前に、エクリズマブによる治療を受けていた患者さんでは、クロバリマブ投与期間中、疲労感、日常活動、および生活の質に変化はみられませんでした。
- 本概要作成時点では、長期の追跡調査が継続されています。

1. 本試験に関する一般情報

この試験はなぜ実施されているのですか？

PNH は、赤血球が破壊（溶血）されて起こる血液疾患です。

PNH は血液細胞の遺伝子に変化（変異）が起こって生じます。この変異によって、体内のあるタンパク質が赤血球を破壊し、その結果、貧血（ヘモグロビン濃度低値－後述）およびその他の問題が起こります。それによって疲労感、頭痛、息切れ、食欲不振、運動や集中力の低下、胃痛または胸痛がみられることがあります。溶血によって非常に多くの赤血球が破壊されると、ドナーから血液の補充（輸血）が必要となることがあります。PNH 患者さんでは、血液が凝固しやすくなっているおそれもあります。

医師は、以下の項目について血液検査を行い、PNH 患者さんの赤血球細胞がどの程度破壊されているかを評価します。

- 乳酸脱水素酵素（LDH－赤血球が壊れた時に血中に増加するタンパク質）
  LDH 高値は、赤血球の破壊が起きている可能性を示しています。
- ヘモグロビン（血液を赤色にし、肺から全身に酸素を運ぶ役割を持つ赤血球中のタンパク質）ヘモグロビン値が低い場合、赤血球が破壊されている可能性を示しています。

PNH は、「C5 阻害剤」とよばれる薬剤で治療できます。このタイプの薬剤は、赤血球が破壊される一因となっているタンパク質の 1 つ、C5 をブロック（阻害）します。すでに PNH の治療薬として承認されている C5 阻害剤によって、多くの患者さんの症状や PNH による影響が減少しています。現在使用できる C5 阻害剤の多くが静脈に注射する（静脈内投与）ものであり、そのため、患者さんは治療のために受診または通院する必要があります。さらに、これらの C5 阻害剤は、特定の遺伝子変異を持つ患者さんでは効果がないことがあります。C5 阻害剤を使用していても、薬剤が C5 というタンパク質を完全にブロックできずに、赤血球が破壊され続ける患者さんもいます。これを「ブレイクスルー溶血」と言います。

したがって、PNH の治療において、今もなお、新たな、そして改善された治療薬が必要とされています。

クロバリマブは新しい C5 阻害剤であり、医師によってまたは病院で最初に投与した後は、自宅で皮膚の下に投与（皮下注射）することが可能です。PNH 患者さんは、自宅で注射（患者さん本人または介護者によって投与）することができ、医療機関で注射してもらうこともできます。注射にかかる時間はほんの数分です。

本試験では、以下のような PNH 患者さんにおいて、クロバリマブがどの程度安全で、どの程度効果があるかを評価したいと思っています。

- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん、または
- 本試験参加前にエクリズマブという C5 阻害剤による治療を受けていた患者さん

本試験では、参加した患者さんが経験した副作用とその重症度によって安全性を評価しました。副作用とは、クロバリマブの投与を受けている間に患者さんに起こった医学的問題（めまいを感じる、など）のことです。本試験ではさらに、患者さんの血中 LDH およびヘモグロビン濃度を測定し、どれだけの患者さんでブレイクスルー溶血が発生しているか、または輸血が必要かを確認することによって、有効性も評価しました。また、質問票を用いて、クロバリマブの投与を受けている間、患者さんがどの程度効果を感じているかを評価しました。

試験しているお薬は何ですか？

ここでは、**クロバリマブ**という薬剤について試験しています。

- 名称は、croh（クローン性疾患）VA（血管）lih-mab（モノクローナル抗体）に由来します。
- クロバリマブは、C5 阻害剤と呼ばれる薬剤の 1 つです。
- 赤血球を破壊する体内のタンパク質の 1 つ、C5 を阻害することによって作用します。
- クロバリマブによって、溶血および溶血が原因で起きる問題が減少します。その結果、患者さんの日常生活が改善し、より多くのことができるようになります。

どのようなことを調べたいのでしょうか？

本試験は、どれだけの患者さんが試験中に副作用を経験したか、またその重症度を確認することによって（セクション 5「今までに認められている副作用」を参照）、クロバリマブがどの程度安全かを評価するために実施されています。また、溶血防止効果とその影響についても調べたいと考えています。

今回、答えを出したい主な疑問点は以下のとおりです：

1. クロバリマブの投与を受けている間にどのくらいの患者さんが副作用を経験しましたか？
2. クロバリマブの投与を受けている間にどのくらいの患者さんが重大な副作用を経験しましたか？

クロバリマブの有効性に関して答えを出したい、その他の疑問点は以下のとおりです：

3. クロバリマブの投与を受けた患者さんの血中 LDH 濃度はどのように変化しましたか？
4. クロバリマブの投与を受けた患者さんの血中ヘモグロビン濃度はどのように変化しましたか？
5. クロバリマブの投与を受けた患者さんでは、どのくらいの患者さんで輸血が不要でしたか？
6. クロバリマブの投与を受けている間、どのくらいの患者さんにブレイクスルー溶血が発生しましたか？
7. クロバリマブの投与を受けている間、患者さんの「生活の質」はどのように変化しましたか？（改善または悪化しましたか？）

どのような試験ですか？

本試験は**「第 I/II 相試験」**で、クロバリマブに関する最初の試験となります。

本試験は 4 つのパートに分かれていました。本概要には、PNH 患者さんを対象にしていることから、**パート 2、3、4** の結果が含まれています。

- **パート 1** では少数の健康な人にクロバリマブを投与し、クロバリマブについてさらに調べるため、また、どのような影響があるかを調べるため、医学的検査を実施しました。
    - このパートでは、クロバリマブが人において安全かどうかを調べ、次のパートで安全に使用できる用量を調べました。
    - PNH 患者さんではなく健康な人を対象としていたため、**本概要ではパート 1 の結果は示していません**。
- **パート 2** では、少数の PNH 患者さんにクロバリマブを投与しました。PNH に対して、今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さんを対象としました。
    - このパートでは、今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない PNH 患者さんにおいてクロバリマブが安全かどうかを調べました。
- **パート 3** では、少数の PNH 患者さんに異なる用量のクロバリマブを異なる間隔で投与しました。本試験参加前にエクリズマブという C5 阻害剤による治療を受けていた患者さんを対象としました。
    - このパートでは、今までエクリズマブによる治療を受けていた PNH 患者さんにおいてクロバリマブが安全かどうかを調べ、今後のパート 4 に用いる最適な用量を調べました。
- **パート 4** では、2 つのグループの PNH 患者さんが参加しました：

    1. 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん（**グループ A**）
    2. 本試験参加前に、PNH に対してエクリズマブによる治療を受けていた患者さん（**グループ B**）

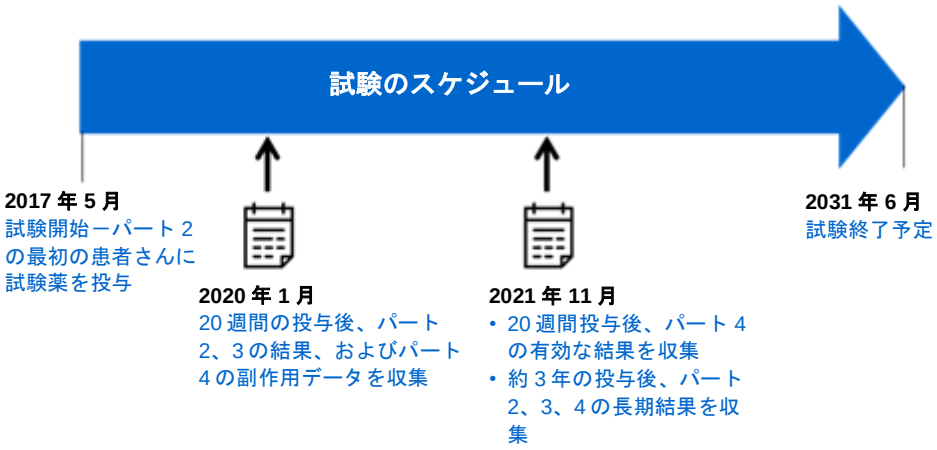
        - **パート 4** では、パート 3 でもっとも効果があり安全であったクロバリマブの用量と投与スケジュールを、今後の試験で用いる前に、さらに多くの PNH 患者さんで**検討しました**。
- 本試験の結果は、異なる 2 つの時点で収集し、分析しました。
    - 患者さんに 20 週間、クロバリマブを投与した後：「主要投与期」
    - 試験に参加した患者さんに約 3 年間投与した後：「継続投与期」つまり、試験早期のパート（主要投与期）に参加した患者さんが、20 週間の投与が終了したあともクロバリマブの投与を受けたということです。試験では、クロバリマブが長期投与でどの程度安全かを調べました。また、長期投与による身体への影響も検討しました。

試験のパート 3 では、「**ランダム化**」を行いました。「ランダム化」とは、3 つの用量のうち、患者さんにどの用量を投与するか、偶然によって決定する方法です。どの用量を投与するかランダムに選択することによって、各投与グループにおける患者さんのタイプ（年齢、人種など）が同じようになると考えられます。パート 3 の各群で検討された異なる用量を除いて、治療のその他の特徴はグループ間で同じでした。

試験のすべてのパートは「**オープンラベル**」で実施しています。これは、この試験に参加した医師および患者さんすべてが、クロバリマブを投与していること、およびその用量を知っている状態で試験が行われたことを意味します。

試験はいつ、どこで実施されていますか？

本試験は 2017 年 5 月に開始され、本概要には 2021 年 11 月までの結果が含まれています。本概要作成時点では、さらに多くの情報が収集され続けています。



本試験は継続中です。図中のマーク（📝）は、この概要に含まれる情報がいつ収集されたか（2020 年 1 月ー試験開始から約 32 ヵ月後、つまりほぼ 3 年後。2021 年 11 月ー試験開始から約 4 年 6 ヵ月後）を示しています。

本試験は、欧州およびアジアの 6 ヵ国、試験実施施設 15 ヵ所で実施されています。下の地図は試験が実施されている国を示しています。

- フランス
- ドイツ
- イタリア
- ハンガリー
- 日本
- 韓国

ea

2. 本試験の参加者

本試験には、PNH 患者さん 44 名が参加しています。**パート 2** が 10 名、**パート 3** が 19 名、**パート 4** が 15 名です。44 名のうち 43 名の患者さんが、20 週間の治療を完了した後もクロバリマブの投与を継続し、本試験の継続投与期に含まれています。ここでは患者さんの詳細について述べます。

試験に参加した患者さんの年齢は、29 歳から 74 歳の範囲でした。44 名のうち 31 名（70%）が男性、13 名（30%）が女性でした。

試験参加条件は以下のとおりでした：

- PNH 患者さん
- 18 歳から 75 歳
- PNH に対して、今までに「C5 阻害剤」と呼ばれる薬剤による治療を受けたことがない（**パート 2**、および**パート 4** のグループ A）、または
- 本試験参加前、エクリズマブという C5 阻害剤による治療を 3 ヵ月以上受けていた（**パート 3**、および**パート 4** のグループ B）
- *髄膜炎菌*による感染症に対するワクチンを接種している

次の場合は試験に参加できませんでした：

- 本試験参加前、抗体医薬品に対してアレルギーや生命を脅かすような反応（アナフィラキシー）を呈したことがある
- 試験参加前 1 年未満に脾臓摘出術を受けた
- 試験参加前に髄膜炎菌性髄膜炎になったことがある

試験のパート 2、3、または 4 を完了し、クロバリマブの投与によって利益があると医師が判断した患者さんは、継続投与期に参加できました。

3. 今までに実施されたこと

試験期間中、44 名すべてにクロバリマブを投与しました。患者さんを、クロバリマブの用量や投与間隔が異なるグループに割り付けました。

投与グループは以下のとおりです：

- **パート 2**（PNH に対して、今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん 10 名）
  - パート 2 の患者さんにはすべて同じ用量でクロバリマブを 20 週間投与しました
- **パート 3**（エクリズマブによる治療を受けたことがある患者さん 19 名）
  - 患者さんをさらに小さな 3 群に割り付け、各群に異なる用量および投与間隔でクロバリマブを 20 週間投与しました（グループ A、B、C）
- **パート 4**（PNH に対して、今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん 8 名（グループ A）と、今までエクリズマブによる治療を受けていた患者さん 7 名（グループ B）の合計 15 名）
  - 患者さんにはすべて同じ用量および投与間隔でクロバリマブを 20 週間投与しました。パート 4 の用量および投与間隔は、パート 1、2、3 の結果に基づいて選択しました。

継続投与期中は、パート 2、3、4 の患者さんすべてに同じ用量のクロバリマブを約 3 年間投与しました。

各群の人数と用法・用量を下の表に示します。

主要投与期中、クロバリマブは最初、静脈内に注射しました（静脈内投与）。初回の投与量は、「負荷用量（loading dose）」と呼ばれます。この表では、本試験の各群における負荷用量を示しました。

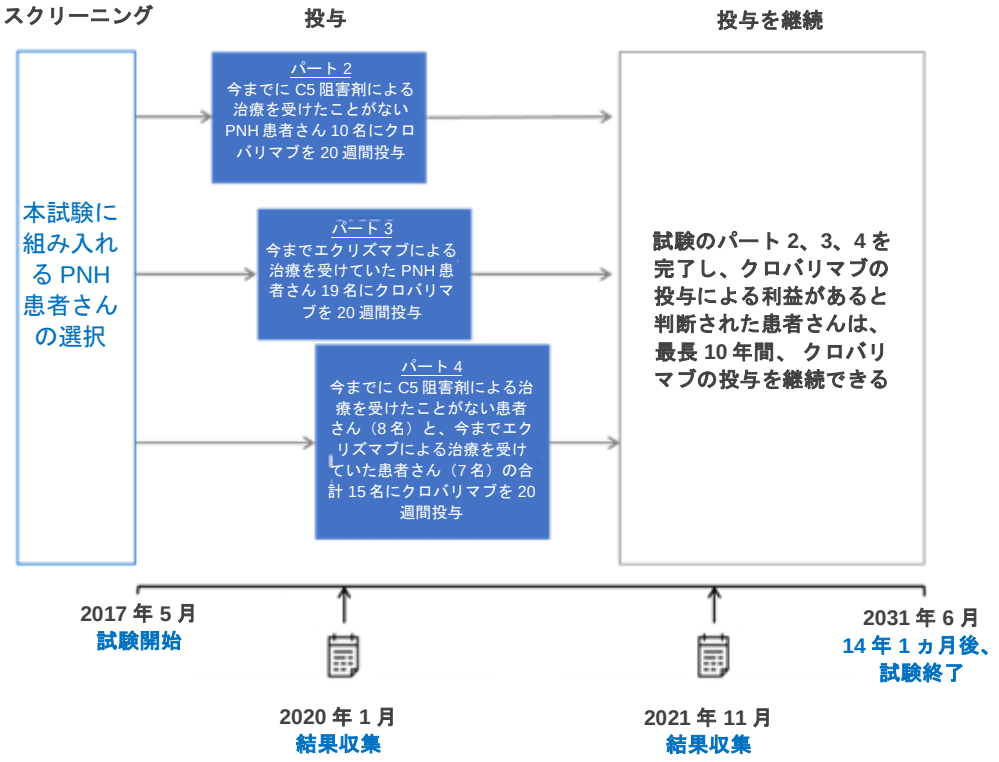
	パート 2	**パート 3**			**パート 4**	
		グループ A	**グループ B**	**グループ C**	**グループ A**	**グループ B**
クロバリマブを投与した患者数	10	7	6	6	8	7
投与頻度と負荷用量	1 日目に 375 mg 8 日目に 500 mg 22 日目に 1000 mg	1 日目に 1000 mg			1 日目 1000 mg を静脈内投与、その後、2 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 340 mg を皮下投与	

負荷投与後、クロバリマブを皮下注射しました。その後の投与量は「維持用量（maintenance dose）」と呼ばれます。この表では、本試験の各グループにおける維持用量を示しました。

	パート 2	パート 3			パート 4	
		グループ A	グループ B	グループ C	グループ A	グループ B
クロバリマブを投与した患者数	10	7	6	6	8	7
投与頻度と維持用量	29 日目から 170 mg を週 1 回	8 日目から 170 mg を週 1 回 8 週間、それ以降は 4 週間隔で 680 mg	8 日目から 340 mg を 2 週間隔	8 日目から 170 mg を週 1 回	29 日目から 680 mg（体重 40～100 kg の場合）または 1020 mg（体重 100 kg を超す場合）を 4 週間隔	

継続投与期間中、すべての患者さんにクロバリマブ 680 mg（体重が 40～100 kg の場合）、または 1020 mg（体重が 100 kg を超す場合）を 4 週間隔で皮下注射しました。

本試験で実施されたこと、そして今後の予定に関する詳細を次の図に示します。



図中のマーク（📝）は、この概要に含まれる情報がいつ収集されたか（2020 年 1 月ー試験開始から約 32 ヵ月、つまりほぼ 3 年後。2021 年 11 月ー試験開始から約 4 年 6 ヵ月後）を示しています。
試験に参加した患者さんが本剤の投与を受けることを中止した場合でも、患者さんの健康を確認するために、6 ヵ月間は試験実施施設と連絡を取り続けていただきます。

4. 現在までの試験結果について

本試験では、今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない PNH 患者さん（**パート 2** および**パート 4** のグループ A）、本試験参加前にエクリズマブによる治療を受けていた患者さん（**パート 3** および**パート 4** のグループ B）を対象に、短期間（主要投与期における 20 週にわたる投与）および長期間（継続投与期における約 3 年にわたる投与）において、クロバリマブがどの程度安全で、どの程度効果があるかを検討しました。

質問 1. クロバリマブの投与を受けている間にどのくらいの患者さんが副作用を経験しましたか？

- 患者さんの 32%（本試験参加 44 名中 14 名）に、医師がクロバリマブの長期投与（約 3 年間）によるものと判断した副作用が認められました。
- 副作用の詳細はセクション 5 で述べます。

質問 2. クロバリマブの投与を受けている間にどのくらいの患者さんが重大な副作用を経験しましたか？

生命を脅かすようなもの、病院での治療が必要なもの、または悪い状態が続くようなものを「重大な副作用」としました。

- 長期投与（約 3 年間）では、患者さんの約 5%（本試験参加 44 名中 2 名）に、医師がクロバリマブによるものと判断した重大な副作用が認められました。
- 医師がクロバリマブによるものと判断した重大な副作用は以下のとおりです：
    - 「ブレイクスルー溶血」：C5 阻害剤で C5 が完全には阻害されず、赤血球の破壊が生じている状態
    - 上気道感染症
- ブレイクスルー溶血および上気道感染症はそれぞれ患者さんの 2%にみられました（本試験参加 44 名中 1 名ずつ）。

質問 3. クロバリマブの投与を受けた患者さんの血中 LDH 濃度はどのように変化しましたか？

PNH 患者さんの治療では、LDH 濃度を本試験で規定した「高値」より下回ることを目標としています。

主要投与期間中（最初の 20 週）：
- **パート 2** の患者さん 10 名（100%）すべてにおいて、LDH 濃度はクロバリマブ投与開始後すぐに低下しました。

  - クロバリマブ投与開始の約 1 ヵ月後に血中 LDH 濃度を測定したところ、10 名中 8 名（80%）の LDH 濃度が本試験で規定した「高値」を下回っていました。LDH 濃度は、本試験に参加している患者さんが 20 週間のクロバリマブの投与を受けている間の各来院時に毎回測定しました。患者さんの 70～90%において、合計 10 回の各来院（1～2 週間隔の来院）時に、LDH 濃度は安定を維持しており、本試験で規定した「高値」を下回っていました。
- **パート 3** では、エクリズマブによる治療を受けていた患者さん 19 名中 6 名（32%）において、クロバリマブ投与開始前の LDH 濃度が本試験で規定した「高値」よりも高い濃度でした。
  - この 6 名（100%）すべてにおいて、クロバリマブ投与開始後すぐに LDH 濃度が本試験で規定した「高値」を下回りました。
  - パート 3 の他の患者さん（19 名中 13 名）すべて（68%）において、クロバリマブ開始後、LDH 濃度は安定または低下しました。
  - このような LDH 濃度の改善は、PNH に対するエクリズマブの効果を妨げるような遺伝子変異を持つ患者さん 2 名でもみられました。
- PNH に対して、今までに C5 阻害薬による治療を受けたことがない**パート 4、グループ A** の患者さん 8 名すべてにおいて、クロバリマブ投与開始前の LDH 濃度は本試験で規定した「高値」よりも高い濃度でした。
  - この 8 名すべて（100%）において、クロバリマブ投与開始後すぐに（22 日目までに）、LDH 濃度が本試験で規定した「高値」を下回りました。
  - その後、8 名すべてにおいて、最長 20 週目まで LDH 濃度は安定、および本試験で規定した「高値」を下回り続けました。ただし、1 名では 29 日目に LDH 濃度が上昇し、本試験で規定した「高値」よりも一時的に高くなりました。これは、肺へ空気を運ぶ管が腫れる感染症（気管支炎）のため溶血が増加したことが原因でした。
- エクリズマブによる治療を受けていた**パート 4、グループ B** の患者さん 7 名すべてにおいて、クロバリマブ投与開始前の LDH 濃度は、本試験で規定した「高値」を下回っており、最長 20 週の投与期間中、安定を維持していました。

継続投与期間中（約 3 年間）：

- LDH 濃度は、本試験に参加した患者さんの来院時、毎回測定しました。通常、患者さんは 8 週間隔、最大 26 回来院しました。本試験に参加し、検査した患者さん 43 名において、各来院時の LDH 濃度は全般的に安定、および本試験で規定した「高値」を下回ったままでした。
  - 継続投与中の各来院時、本試験に参加した患者さんの 80～100%において、LDH 濃度が本試験で規定した「高値」を下回りました。

質問 4.　クロバリマブの投与を受けた患者さんの血中ヘモグロビン濃度はどのように変化しましたか？

PNH 患者さんでは、溶血のためにヘモグロビン濃度が低値になることが多いです。
主要投与期間中（最初の 20 週）：

- **パート 2** の患者さんでは、クロバリマブ投与開始後、ヘモグロビン濃度が上昇し、その後、安定しました。患者さんの 10 名中 8 名（80%）では、20 週間のクロバリマブ投与期間中、ヘモグロビン濃度が安定していました。
- **パート 3** の患者さんでは、クロバリマブ投与開始後、ヘモグロビン濃度が安定していました。患者さんの 19 名中 12 名（63%）では、20 週間のクロバリマブ投与期間中、ヘモグロビン濃度が安定していました。
- **パート 4** では、PNH に対して今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん 8 名中 5 名（63%）、およびエクリズマブによる治療を受けていた患者さん 7 名中 5 名（71%）において、20 週間のクロバリマブ投与期間中、ヘモグロビン濃度は安定していました。

継続投与期間中（約 3 年間）：
ヘモグロビン濃度は、複数の期間において測定しました。各期間は 24 週（または 6 ヵ月）とし、合計で最大 8 回測定しました。本試験に参加した患者さんの 79～88%において、クロバリマブ投与期間中、ヘモグロビン濃度は安定を維持していました。これは、この全期間中で最低（ヘモグロビン濃度が安定していた患者さんの割合）が 79%、最高が 88%であったということです。

質問 5.　クロバリマブの投与を受けた患者さんでは、どのくらいの患者さんで輸血が不要でしたか？

主要投与期間中（最初の 20 週）：
- **パート 2** では、患者さんの 10 名中 8 名（80%）において、20 週間のクロバリマブ投与期間中、輸血が必要ありませんでした。
- **パート 3** では、患者さんの 19 名中 14 名（74%）において、20 週間のクロバリマブ投与期間中、輸血が必要ありませんでした。
- **パート 4** では、PNH に対して今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん 8 名中 5 名（63%）、およびエクリズマブによる治療を受けていた患者さん 7 名中 6 名（86%）において、20 週間のクロバリマブ投与期間中、輸血が必要ありませんでした。

継続投与期間中（約 3 年間）：
- どのくらいの患者さんに 1 回以上の輸血が必要であったかを、複数の期間にわたって評価しました。各期間は 24 週（または 6 ヵ月）とし、合計で最大 8 回評価しました。すべての患者さんの 83～92%において、約 3 年間のクロバリマブ投与期間中、輸血が必要ありませんでした。これは、この全期間中で最低（輸血が必要なかった患者さんの割合）が 83%、最高が 92%であったということです。

質問 6.　クロバリマブの投与を受けている間、どのくらいの患者さんにブレイクスルー溶血が発生しましたか？

「ブレイクスルー溶血」とは、C5 阻害剤で C5 が完全には阻害されず、赤血球の破壊が生じている状態を言います。

主要投与期間中（最初の 20 週）：

- **パート 2** の患者さん 10 名で、ブレイクスルー溶血が発生した患者さんはいませんでした（0%）。
- **パート 3** では、患者さんの 19 名中 2 名（11%）でブレイクスルー溶血が発生しました。

- **パート 4** の患者さん 15 名で、ブレイクスルー溶血が発生した患者さんはいませんでした（0%）。

継続投与期間中（約 3 年間）：

- 患者さん 43 名中 5 名（12%）でブレイクスルー溶血が発生しました。

質問 7.　クロバリマブの投与を受けている間、患者さんの「生活の質」はどのように変化しましたか？（改善または悪化しましたか？）

患者さんが投与または検査を受けに試験施設を受診するたびに質問票に記入してもらうことによって、試験薬投与期間中、患者さんがどのように感じているか（「生活の質」の測定）の評価を行っています。この質問票では、疲労感はどの程度か、入浴、家事、または仕事などの日常活動を正常に行えていると感じるかどうか、などを尋ねています。回答をスコア化し、患者さんが改善しているかまたは悪化しているか、経時的に観察しています。

- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん（**パート 2**）では、最初 10 週間の投与後、投与開始前よりも疲労感が減少し、できる日常活動が増加し、全体的に改善しました。
- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがある患者さん（**パート 3**）では、最初 20 週の投与期間中、疲労感、日常活動、全体的な感じ方に対するスコアに変化はみられませんでした。
- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん（**パート 4 のグループ A**）では、20 週間のクロバリマブ投与後、投与開始前よりも疲労感が減少し、できる日常活動が増加しました。今までにエクリズマブによる治療を受けていた患者さん（**パート 4 のグループ B**）では、最初 20 週の投与期間中、疲労感、日常活動、全体的な感じ方に対するスコアに変化はみられませんでした。

このセクションでは、本試験の主な結果のみを示しています。他のすべての結果に関する情報は、本概要最後に記載のウェブサイト（セクション 8 参照）にアクセスしてください。

5.　今までに認められている副作用

副作用とは、クロバリマブの投与を受けている患者さんにおいて、本試験期間中に起こった医学的問題（めまいを感じるなど）のことです。

- 試験を担当した医師は、ここで述べている副作用は投与に関連したと考えました。
- 本試験に参加した患者さんすべてに同じ副作用が認められたわけではありません。
- 副作用には軽症から非常に重症なものまであり、患者さんによってさまざまです。
- ここに報告した副作用は、この 1 つの試験で認められたものであると認識することが重要です。他の試験や、添付文書に記載されている副作用とは異なることがあります。

以下のセクションでは、重大な、および一般的な副作用について述べます。

重大な副作用

生命を脅かすようなもの、病院での治療が必要なもの、または悪い状態が続くようなものを「重大な副作用」としました。

試験期間中：

- 長期間（約 3 年の投与期間中）では、患者さんの 5%（本試験参加 44 名中 2 名）に、医師がクロバリマブによるものと判断した重大な副作用が認められました。
- 医師がクロバリマブによるものと判断した重大な副作用は以下のとおりです：
    - 「ブレイクスルー溶血」：C5 阻害剤で C5 が完全には阻害されず、赤血球の破壊が生じている状態ブレイクスルー溶血は患者さんの 2%（本試験参加 44 名中 1 名）に認められました。
    - 上気道感染症も患者さんの 2%（本試験参加 44 名中 1 名）に認められました。

一般的な副作用

長期間（約 3 年の投与期間中）では、本試験に参加した患者さんの 44 名中 14 名（約 32%）に、医師がクロバリマブによるものと判断した副作用が認められました。

試験期間中、クロバリマブによる副作用のために投与を中止しなければならなかった患者さんはいませんでした。

これらの副作用を以下の表に示します。2 つ以上の副作用が認められた患者さんもいました。この場合は、表の複数の行に含まれます。

長期間（約 3 年の投与期間中）：

本試験で報告された副作用 [a]	総計 44 名
頭痛	7% （44 名中 3 名）
ウイルス感染症	5% （44 名中 2 名）
かゆみを伴う皮膚の赤い膨らみ（蕁麻疹）	5% （44 名中 2 名）
赤血球の破壊（溶血）	5% （44 名中 2 名）

[a] 本表では、2 名以上で認められた副作用のみを掲載しています

クロバリマブに変更する前に、PNH に対して他の C5 阻害剤（エクリズマブなど）による治療を受けていた患者さんでは、副作用として上肢や下肢に軽症または中等症の発疹が認められたり、関節痛を伴うことがあります。本試験では、クロバリマブ投与前にエクリズマブによる治療を受けていた患者さんの 26 名中 2 名（8%）にこのような副作用が認められました。これはクロバリマブ投与 6〜9 日後に発現し、数週間持続しました。この 2 名では、ステロイド、抗ヒスタミン薬、および抗菌薬による治療を行いました。皮疹および関節痛は、クロバリマブ投与を変更することなく消失しました。

6.　この試験は研究にどのように役立っているか

ここでお伝えした情報は、PNH に関する 1 件の試験に参加された患者さん 44 名から得られたものです。これらの結果は、研究者が PNH について、そしてクロバリマブについて知識を深めるのに役立ちました。

本試験では、クロバリマブの投与を受けた PNH 患者さんの約 32%に本剤に関連した副作用が認められましたが、重大な副作用はありませんでした。また、以下のことも示されました：

- 約 3 年間のいずれの時点においても、本試験でクロバリマブの投与を受けた患者さんの 80～100%で、LDH 濃度が本試験で規定された「高値」を下回って維持されました。
- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さんでは、クロバリマブ投与開始後すぐに LDH 濃度が低下しました。
    - 本試験参加前にエクリズマブによる治療を受けていた患者さんでは、LDH 濃度が本試験で規定した「高値」まで低下、または下回りました。また、その値よりも下回った濃度で安定が維持されました。
        - このような LDH 濃度の改善は、エクリズマブの効果を妨げるような遺伝子変異を持つ患者さん 2 名でもみられました。
- ヘモグロビン濃度は、今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さんで上昇し、本試験参加前にエクリズマブによる治療を受けていた患者さんで安定が維持されました。
- 約 3 年間のいずれの時点においても、クロバリマブの投与期間中、患者さんの 83～92%では輸血が必要ありませんでした。
- 本試験の患者さん 43 名中 5 名（12%）では、クロバリマブ投与期間中にブレイクスルー溶血が発生しました。
- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん（パート 2、およびパート 4 のグループ A）では、10～20 週のクロバリマブ投与後、生活の質が改善し、本試験参加前にエクリズマブによる治療を受けていた患者さん（パート 3、およびパート 4 のグループ B）では、20 週間のクロバリマブ投与に切り替えた後、エクリズマブの投与を受けていた間に達成されていた生活の質の改善が維持されました。

本試験で得られたクロバリマブに関する知見は、エクリズマブと直接比較することはできません。エクリズマブは、本試験では検討していない薬剤だからです。

1 つの試験だけでは、薬剤の安全性や有効性についてすべて知ることは不可能です。すべてを理解するには、多くの試験にたくさんの方々に参加していただく必要があります。本試験の結果は、本剤に関する他の試験から得られた結果と異なる場合があります。

- **したがって、この概要のみで意思決定する必要はありません。いつでも担当医師とご相談のうえ、治療を決めていただけます。**

7. 他の試験の計画について

さらに大規模な PNH 患者さんを対象としたクロバリマブに関する試験が複数実施されています。これらの試験では、クロバリマブとエクリズマブを比較しています。また、以下のような患者さんを対象に、どの程度効果があり、どの程度安全かを比較しています：

- 今までに C5 阻害剤による治療を受けたことがない患者さん（COMMODORE 2 試験および COMMODORE 3 試験）、および
- 本試験参加前に他の C5 阻害剤による治療を受けている患者さん（COMMODORE 1 試験）

これら他の試験に関する詳細は、以下のウェブサイトをご参照ください。

- COMMODORE 1 試験：https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584
- COMMODORE 2 試験：https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092
- COMMODORE 3 試験：https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468

8. さらに詳しい情報について

本試験に関して、さらに詳しい情報をご覧になりたい方は、以下のウェブサイトをご参照ください。

- https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635
- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002128-10

本試験の結果をさらに知りたい方は、以下の標題の科学論文をご参照ください：「The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria（発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する補体 C5 阻害剤クロバリマブ）」論文著者は以下のとおりです：Alexander Röth, Jun-ichi Nishimura, Zsolt Nagy, Julia Gaàl-Weisinger, Jens Panse、他。 本論文は、学術誌「Blood」（第 135 巻：912～920 ページ）に掲載されています。
「Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): Long-term results from the Phase I/II COMPOSER trial（発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に対するクロバリマブ投与：第 I/II 相 COMPOSER 試験の長期結果）」論文著者は以下のとおりです： Alexander Röth, Satoshi Ichikawa, Yoshikazu Ito, Jin Seok Kim, Zsolt Nagy、他。本論文は、学術誌「European Journal of Haematology」（2023;111:300-310）に掲載されています。
https://doi.org/10.1111/ejh.14011

この試験に関するご質問の問い合わせ先：

本概要をご覧になって、さらにご質問がある方：

- 以下の宛先にお問い合わせください。

  中外製薬株式会社

  mail: clinical-trials@chugai-pharm.co.jp
  Tel: フリーダイヤル 0120-049699

  上記フリーダイヤルは中外製薬の製品に関する問合せ窓口番号となりますので、電話でのお問合せの際には「クロバリマブの【治験結果の説明文書】に関する問合せ」である旨を最初にご説明ください。

本試験に参加され、結果についてご質問がある方：

- 試験実施施設の医師またはスタッフにお問い合わせください。

ご自分の治療についてご質問がある方：

- ご自分の担当医師にお問い合わせください。

本試験の責任者および資金提供について

本試験の責任者および資金提供は F. Hoffmann-La Roche Ltd（本社：スイス、バーゼル）および中外製薬株式会社（本社：日本、東京）です。

本試験の正式標題およびその他の識別情報

本試験の正式標題は、「Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria（健康ボランティアおよび発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたクロバリマブの安全性、有効性、薬物動態、および薬力学を評価する試験）」です。

この試験は、「COMPOSER 試験」と呼ばれています。

- 治験実施計画書番号： BP39144
- ClinicalTrials.gov 識別番号：NCT03157635
- EudraCT 番号：2016-002128-10