

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。いつでも担当医師にご相談のうえ、治療を決めていただけます。

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。

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。患者さんの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カ国から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、どれだけの方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方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方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、どのくらいの方が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、どのくらいの方が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Ⅷ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。

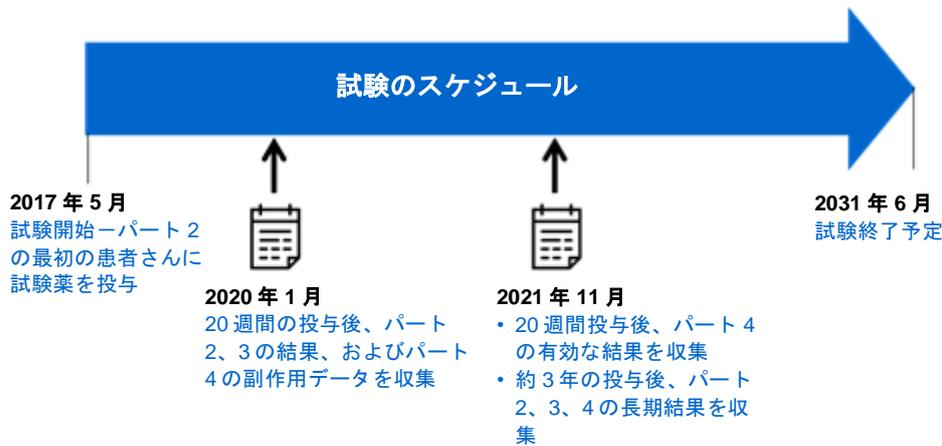
- **パート1**では少数の健康な人にクロバリマブを投与し、クロバリマブについてさらに調べるため、また、どのような影響があるかを調べるため、医学的検査を実施しました。
 - このパートでは、クロバリマブが人において安全かどうかを調べ、次のパートで安全に使用できる用量を調べました。
 - PNH患者さんではなく健康な人を対象としていたため、**本概要ではパート1の結果は示していません。**
- **パート2**では、少数のPNH患者さんにクロバリマブを投与しました。PNHに対して、今までにC5阻害剤による治療を受けたことがない患者さんを対象としました。
 - このパートでは、今までにC5阻害剤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—試験開始から約32ヵ月後、つまりほぼ3年後。2021年11月—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

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 ヶ月以上受けていた（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。

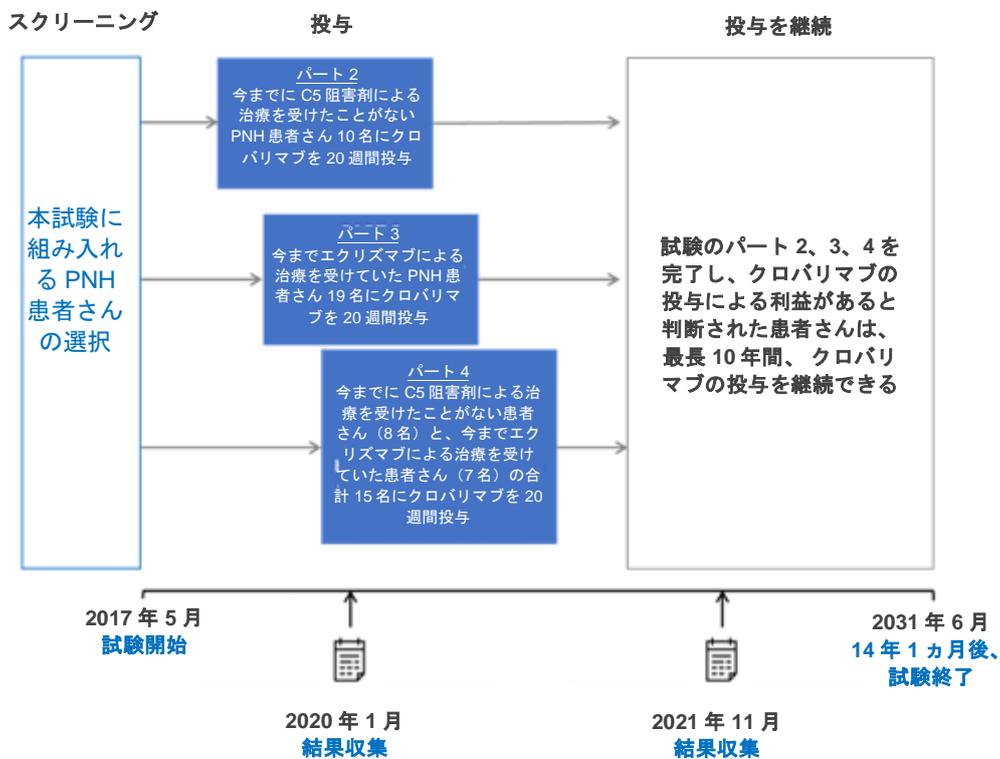
	パート2	パート3			パート4	
		グループA	グループB	グループC	グループA	グループB
クロバリマブを投与した患者数	10	7	6	6	8	7
投与頻度と負荷用量	1日目に375 mg 8日目に500 mg 22日目に1000 mg	1日目に1000 mg			1日目1000 mgを静脈内投与、その後、2日目、8日目、15日目、22日目に340 mgを皮下投与	

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 (罫) 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 - 試験開始から約 32 カ月、つまりほぼ 3 年後。2021 年 11 月 - 試験開始から約 4 年 6 カ月後) 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 カ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、疲労感ほどの程度か、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 Gaal-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