

適正使用ガイド

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

ピアスカイ[®] 注 340mg

 **PiaSky[®]**
(crovalimab)

クロバリマブ (遺伝子組換え) 点滴静注・皮下注

® 登録商標

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]
 - 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 1.1.2 原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。また、必要に応じて追加接種を考慮すること。
 - 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
 - 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、当該感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその介助者に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

はじめに

本適正使用ガイドは、ピアスカイ®注340mg（以下、本剤）による治療を安全かつ適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与開始後に特に注意していただきたいこと、発現する可能性のある重大な副作用とその対策について解説したものです。最新の電子化された添付文書（電子添文）、医薬品リスク管理計画書（RMP）及び本適正使用ガイドを熟読いただき、本剤の適正なご使用にお役立てください。

本剤（一般名：クロバリマブ〔遺伝子組換え〕）は、中外製薬株式会社が開発したリサイクリング抗体®（Recycling Antibody®）技術¹⁾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です。本剤は補体第5成分（C5）に結合し、C5がC5aとC5bに開裂する反応を阻害します。C5の開裂が阻害されると、終末補体複合体C5b-9（膜侵襲複合体〔membrane attack complex; MAC〕）の生成が阻止されることにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; 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¹⁾。また、本剤はpH依存的にC5に結合することに加え、抗体の表面電荷改良技術及び胎児性Fc受容体（FcRn）結合改良技術によって、C5の阻害及び抗体のリサイクリング効率を向上させるように設計されています²⁾。本剤は、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の皮下投与^{*,3)}を可能としています。

本剤は、F. ホフマン・ラ・ロシュ社との共同開発により、健康成人及びPNH患者を対象とした国際共同第I/II相試験（BP39144試験:COMPOSER試験）⁴⁾、未治療のPNH患者を対象に本剤のエクリズマブに対する非劣性を評価した非盲検ランダム化国際共同第III相試験（BO42162試験:COMMODORE 2試験）⁵⁾、補体阻害剤による治療を受けていた患者を対象に、本剤に切り替えた患者とエクリズマブを継続した患者を比較した非盲検ランダム化国際共同第III相試験（BO42161試験:COMMODORE 1試験）⁶⁾、未治療の中国人PNH患者を対象とした海外第III相試験（YO42311試験:COMMODORE 3試験、海外データ）⁷⁾が実施されました。これらの試験成績から、ピアスカイは2024年3月、本邦において製造販売承認を取得しました（効能又は効果:発作性夜間ヘモグロビン尿症）。

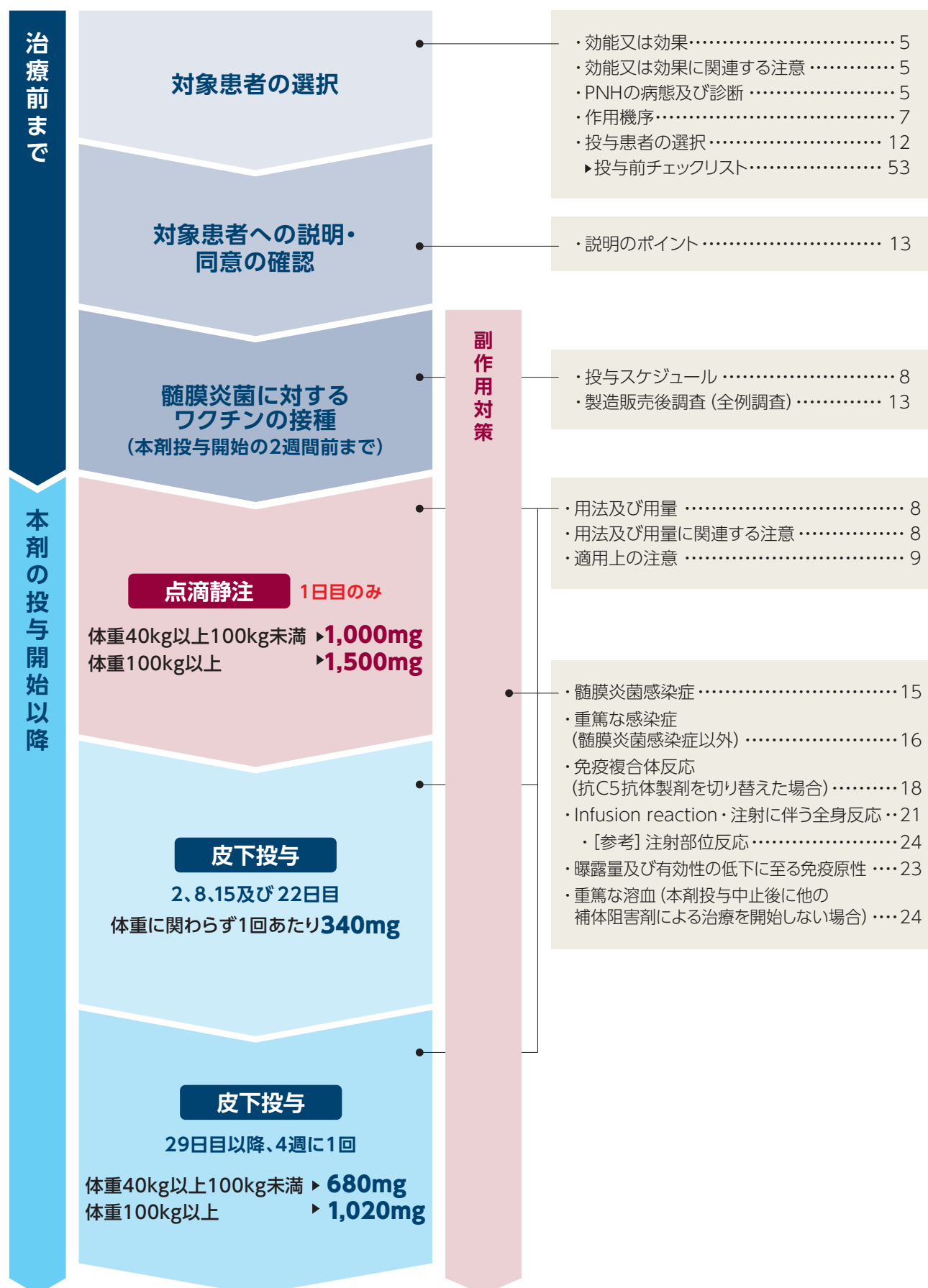
本剤の投与においては、髄膜炎菌感染症をはじめとする重篤な感染症等の副作用に十分な注意が必要です。最新の電子添文、RMPとともに本適正使用ガイドを熟読の上、本剤を適正にご使用いただきますようお願いいたします。

* 6. 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。

Contents

効能又は効果	5
効能又は効果	5
効能又は効果に関連する注意	5
PNHの病態及び診断	5
作用機序	7
用法及び用量	8
用法及び用量	8
用法及び用量に関連する注意	8
適用上の注意	9
在宅自己注射適用までの流れ	11
投与患者の選択	12
患者への説明	13
説明のポイント	13
注意を要する副作用とその対策	14
髄膜炎菌感染症	15
重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）	16
免疫複合体反応（抗C5抗体製剤を切り替えた場合）	18
Infusion reaction・注射に伴う全身反応	21
曝露量及び有効性の低下に至る免疫原性	23
重篤な溶血（本剤投与中止後に他の補体阻害剤による治療を開始しない場合）	24
[参考] 注射部位反応	24
副作用の発現状況一覧	25
臨床試験の成績	28
補体阻害剤による治療歴のないPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 （BO42162試験：COMMODORE 2試験）	28
補体阻害剤による治療歴のあるPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 （BO42161試験：COMMODORE 1試験）	34
補体阻害剤による治療歴のない中国人PNH患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 （YO42311試験：COMMODORE 3試験）	42
Q&A	45
参考文献	51
治療の流れと関連資料のご紹介	52
投与前チェックリスト	53

治療スケジュールと注意事項



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

5.効能又は効果に関連する注意

- 5.1** 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。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、18.1 参照]
- 5.2** 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。
- 5.3** 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることも含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.3 参照]
- 5.4** 他の抗C5抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。[8.1、11.1.3 参照]

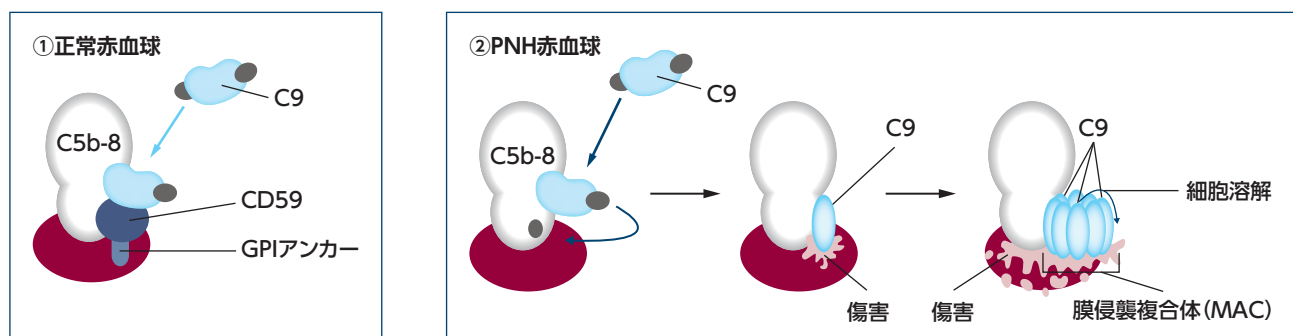
ピラスカイ®注 340mg, 電子添文, 2025年6月改訂 (第3版)

PNHの病態及び診断

病態

発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:PNH)は、後天性かつクローン性の造血幹細胞疾患です。PNHでは、造血幹細胞におけるPIGAを含むグリコシルホスファチジルイノシトール(glycosylphosphatidylinositol;GPI)アンカー合成に関わる遺伝子の体細胞変異獲得に伴い、造血幹細胞に由来する血液細胞(赤血球、顆粒球、単球、血小板及びリンパ球)において補体制御蛋白であるCD55及びCD59を含むすべてのGPIアンカー型膜蛋白が欠損しています⁸⁾⁹⁾。CD59は細胞表面上での終末補体複合体C5b-9(膜侵襲複合体[membrane attack complex;MAC])の形成を阻害することで、補体を介した赤血球及び血小板の傷害を阻止しているため、赤血球におけるCD59の欠損が補体介在性の血管内溶血を引き起こし、その結果、貧血、ヘモグロビン尿及び生命を脅かす血栓塞栓症を発症する可能性が生じます。

補体溶血のメカニズム¹⁰⁾



(イメージ図)

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.

診断

PNHの診断フローチャート¹⁰⁾



血清乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH) 値上昇、網赤血球数の増加や血清ハプトグロビン値の低下など、血管内溶血を疑う所見を認めた場合は、フローサイトメトリー法によるPNHタイプ血球のスクリーニングを行うことが推奨されています¹⁰⁾。「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）」においては、「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)*1が1%以上」かつ「血清LDH値が正常上限の1.5倍以上」であれば臨床的PNHと診断できると定義されています¹⁰⁾。

*1 PNHタイプ赤血球 (Ⅱ型) : GPIアンカー型蛋白が部分欠損、PNHタイプ赤血球 (Ⅲ型) : GPIアンカー型蛋白が完全欠損

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。

PNH診断基準¹⁰⁾

A. 検査所見

以下の1)かつ2)を満たす。

- 1) グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型膜蛋白の欠損赤血球 (PNHタイプ赤血球) の検出と定量において、PNHタイプ赤血球 (Ⅱ型+Ⅲ型) が1%以上。
 - 2) 血清LDH値が正常上限の1.5倍以上。
- <診断のカテゴリー> Definite: Aを満たすもの。

B. 補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

- 1) 貧血及び白血球、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。

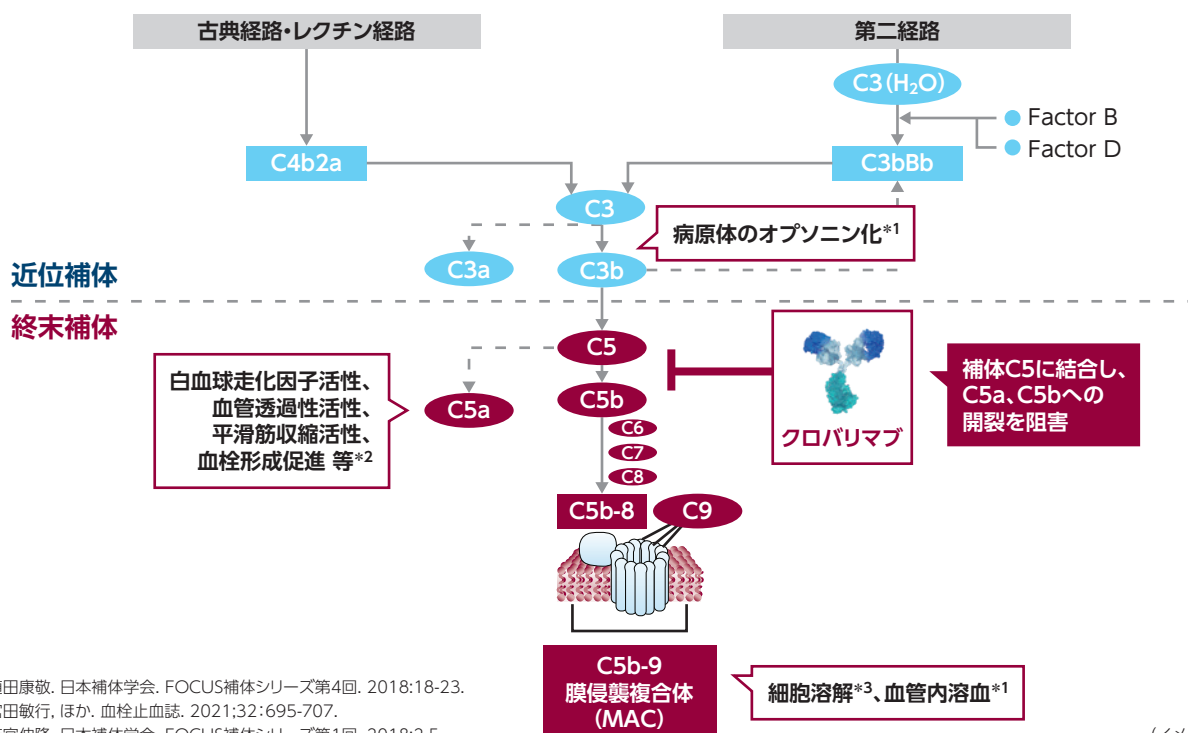
C. 参考所見

- 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小PNHタイプ血球陽性の骨髄不全症 (subclinical PNH) とは区別される。

作用機序

クロバリマブ(以下、本薬)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、PNH患者における終末補体複合体C5b-9(膜侵襲複合体[membrane attack complex;MAC])の生成を介した血管内溶血が抑制されと考えられます¹⁾。

補体活性化経路と本薬の作用点



*1 植田康敬. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第4回. 2018:18-23.

*2 宮田敏行, ほか. 血栓止血誌. 2021;32:695-707.

*3 若宮伸隆. 日本補体学会. FOCUS補体シリーズ第1回. 2018:2-5.

(イメージ図)

本薬のリサイクリングメカニズム¹⁾²⁾

①血漿中でのpH依存的な抗原との結合

本薬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ます。

②抗原と結合した抗体のエンドサイトーシス

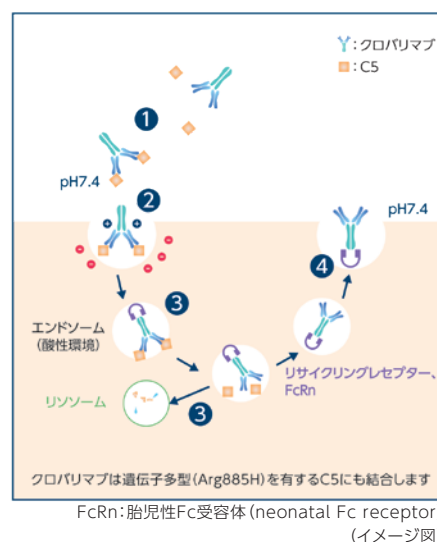
2つのC5分子に結合した本薬は、表面電荷の最適化により、効率的に細胞内へ取り込まれると考えられます。

③細胞内でのpH依存的な抗原の解離

エンドソームの酸性環境において、C5は本薬から遊離し、リソソーム中で分解されと考えられます。

④FcRnとの結合による血漿中への抗体リサイクル

FcRnへの結合を高める技術により、本薬が血漿に戻ることが促進されと考えられます。



本薬はリサイクリング抗体®技術により機能的半減期が延長され、補体活性を持続的に抑制すると考えられます¹⁾。一方で、体内から消失するまでの期間も長く、本剤の投与終了後もおよそ1年程度は、重篤な感染症等の副作用に十分な注意が必要と考えられます。

健康成人及びPNH患者を対象とした国際共同第I/II相試験 (BP39144試験) (53例) 及び第III相試験 (BO42162試験、BO42161試験及びYO42311試験) (377例) において、本薬の終末相半減期は53.1日 (90%信頼区間: 47.7~58.6日) と推定されています¹²⁾。また、一般的な薬剤の血漿中からの消失には終末相半減期の4~5倍の期間を要すると推定されています。

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。

ピアスカイ®注 340mg. 電子添文. 2025年6月改訂 (第3版)

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。[14.2.1 参照]

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

予定日に投与量の全量又は一部を投与できなかった場合は、可能な限り速やかに直近の投与回における不足分のみを投与し、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. 2025年6月改訂 (第3版)

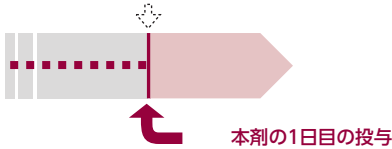
投与スケジュール

- 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の接種を行うようにしてください。
- 他の補体阻害剤から本剤に切り替える場合、他の補体阻害剤の投与が予定されていた日に本剤の1日目の投与を開始してください。
- 8日目以降の投与予定日は前後2日以内で変更することができます。変更後の次の投与は規定通りに行うようにしてください。
- 予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに直近の投与回における不足分のみを投与し、以降の投与は規定通りに行うようにしてください（P.48 QA8を参照）。

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

● 他の補体阻害剤から本剤に切り替える場合

エクリズマブ又はラブリズマブの投与予定日



適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 混濁、変色又は微粒子がある場合は使用しないこと。

14.1.2 1日目の点滴静注を行う際には、本剤を100又は250mLの日局生理食塩液に加え、希釈すること。

14.1.3 投与2日目以降の皮下投与は、本剤を希釈せずに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注

(1) 目安として、本剤1,000mgを投与する患者には60分、1,500mgを投与する患者には90分かけて点滴静注する。他の補体 (C5) 阻害剤から本剤に切り替える場合、他の補体 (C5) 阻害剤の投与が予定されていた日に本剤の投与を開始すること。[7. 参照]

(2) 投与には、0.2 μ mインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 皮下投与

(1) 注射部位は原則として腹部とし、1箇所あたり1バイアルを投与する。注射箇所は毎回変更し、同一箇所への反復投与は避けること。

(2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位 (傷、発疹、発赤、硬結等) には注射しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

患者が家庭で保管する場合、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温 (30℃以下) で保管した場合、可能な限り速やかに冷蔵庫に入れ、再び室温で保管することは避けること。また、室温 (30℃以下) での保管が7日を超えた場合には使用しないこと。

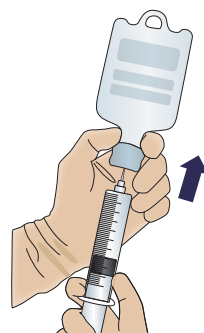
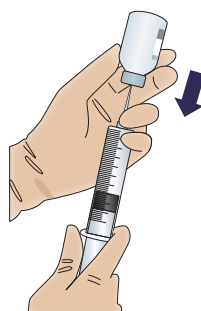
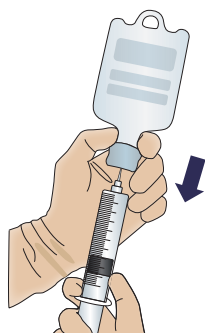
ピアスカイ®注 340mg. 電子添文. 2025年6月改訂 (第3版)

薬剤調製時の注意

- 投与前に微粒子や変色がないかを目視で確認し、外観上の異常があった場合には使用しないでください。
- 本剤を振ったり、撪拌したり、凍らせたりしないでください。
- 調製後は直ちに使用してください。調製後に直ちに使用できない場合は偶発的な汚染による微生物増殖によるリスクを避けるため、保存時間は24時間を超えないようにしてください。
- 投与溶液の推奨保管温度は2～8℃としています。室温で保管する場合は調製後4時間以内にご使用ください。
- 本剤と閉鎖式薬剤移送装置 (CSTD) の適合性は評価されていません。
- バイアルは1回使い切りとし、再使用しないでください。

点滴静注 1日目のみ

- ① 本剤の調製は適切なサイズの滅菌シリンジ及び注射針を使用し、無菌的に行います。
- ② シリンジと注射針を用いて、日局生理食塩液の輸液バッグ100又は250mLから本剤の投与量分の生理食塩液を抜き取り、抜き取った生理食塩液は廃棄します。
- ③ 新たなシリンジと注射針を用いて、バイアルから本剤を投与量分抜き取り、輸液バッグに注入します。
- ④ 本剤を注入した輸液バッグを20回程度静かに混合します。空の輸液バッグを用いた適合性試験は実施されていないため、予め生理食塩液が充填された輸液バッグを使用してください。
注：激しく振らないでください。



点滴静注

日局生理食塩液の用量別（100mL又は250mL）に本剤の採取量を下表に示します。

本剤の投与量 (mg) [体重]	本剤の採取量 (mL)*	調製後の濃度 (mg/mL)	調製後の投与量 (生理食塩液+本剤) (mL)	希釈倍率	本剤の 使用バイアル数 (本)
日局生理食塩液 100mLを用いる場合					
1,000 [40kg以上、100kg未満]	5.88	10	100	17	3
1,500 [100kg以上]	8.82	15	100	11.3	5
日局生理食塩液 250mLを用いる場合					
1,000 [40kg以上、100kg未満]	5.88	4	250	42.5	3
1,500 [100kg以上]	8.82	6	250	28.3	5

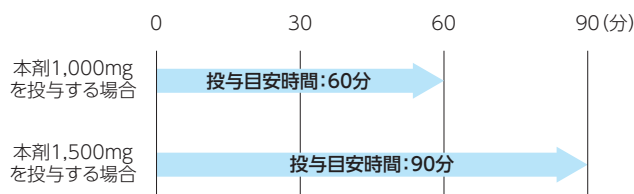
* 臨床試験においては本剤の採取量に関して、小数点第2位の用量が測定できないシリンジを使用の際は、小数点第1位まで繰り上げて使用することを許容していました（例 5.88mL⇒5.9mLに読み替えて使用）。

薬剤投与時の注意

点滴静注 1日目のみ

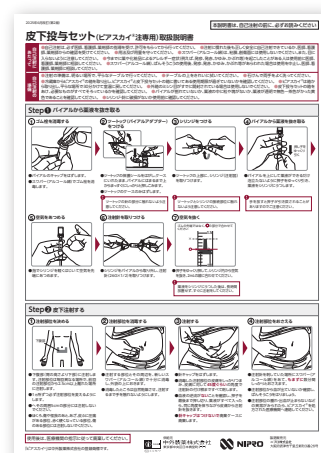
- 本剤1,000mgを投与する患者には60±10分、1,500mgを投与する患者には90±10分かけて点滴静注します。
- 投与には、0.2μmインラインフィルターを使用してください。

● 投与目安時間

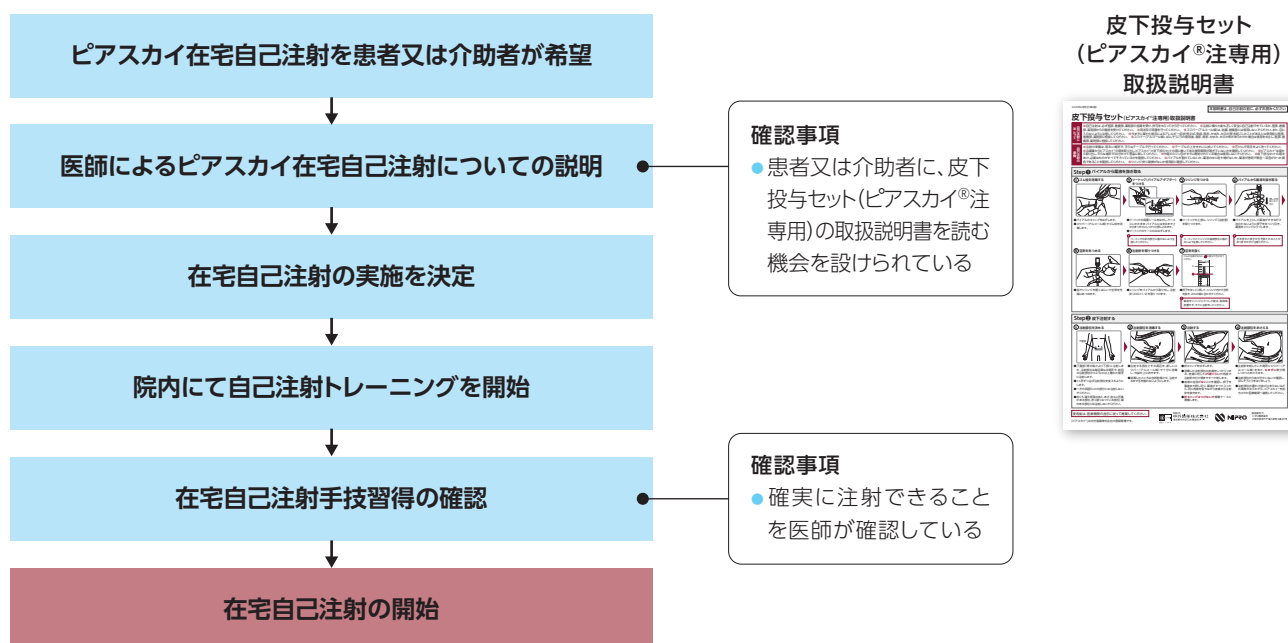


皮下投与 2回目(2日目)以降

- 注射部位は原則として腹部とし、1箇所あたり1バイアルを投与します。注射箇所は毎回変更し、同一箇所への反復投与は避け、1回ごとに2.5cm以上離すようにしてください。
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないでください。
- 投与の前に、皮下投与セット（ピアスカイ®注専用）取扱説明書も必ずご確認ください。
- 投与時の痛みを軽減するために、投与前に本剤を冷蔵庫から取り出し、30分程かけて常温に戻してください。



在宅自己注射適用までの流れ



<在宅自己注射適用に関する注意>

- 患者又は介助者が医療機関から自宅に本剤を持ち帰る場合には、凍らせた保冷剤を入れた保冷バッグをご用意いただくよう予めお伝えください。また、本剤は必ず保冷バッグに入れて持ち運び、帰宅後は箱に入った状態のまま、すぐに冷蔵庫に入れるようご指導ください。
また、家庭内では、本剤及び皮下投与セットは子どもの手の届かない場所に保管するようご指導ください。
- 使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供してください。
- 決められた用法及び用量からの逸脱や不適切な自己注射手技等、在宅自己注射の継続が困難であると判断された場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど、適切な対応を行ってください。
- 副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又は介助者にご指導ください。



<保管に関する注意>

- 本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管してください。やむを得ず室温(30℃以下)で保管した場合は、可能な限り速やかに冷蔵庫に入れ、再び室温で保管することは避けてください。また、室温(30℃以下)での保管が7日を超えた場合には使用しないでください。(P.50 QA14参照)

投与患者の選択

本剤の投与に際しては患者の状態を事前にご確認ください。P.53に投与前チェックリストを掲載していますので、ご活用ください。

投与対象の患者

フローサイトメトリー法等により確定診断された発作性夜間ヘモグロビン尿症

投与禁忌の患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ピアスカイ®注 340mg, 電子添文, 2025年6月改訂(第3版)

ワクチン接種状況の確認

髄膜炎菌に対するワクチン	未接種の場合は、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してください。 接種済みの場合は、接種証明書等にて接種年月をご確認ください。 ※髄膜炎菌に対するワクチンは5年ごとを目安に追加接種することが推奨されています。詳細は各ワクチンの電子化された添付文書等をご確認ください。
肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチン	接種状況を確認し、必要に応じて接種を検討してください。

慎重に投与すべき患者

髄膜炎菌感染症の既往のある患者	髄膜炎菌を保菌する場合等に、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがあります。
感染症の患者又は 感染症が疑われる患者	特に莢膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性があります。

留意すべき患者

妊婦又は妊娠している 可能性のある女性	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 非臨床試験において、クロバリマブの胎盤通過や出生児における補体活性の低下が認められています。(P.48 QA10参照)
授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。クロバリマブのヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明ですが、一般的にヒトIgGはヒト乳汁中に移行することが知られています。
小児	臨床試験における使用経験は限られており、安全性は確立していません。 本剤投与中は十分な経過観察を行ってください。
高齢者	一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。

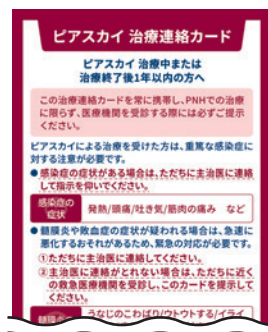
患者への説明

本剤の治療を開始される患者やその介助者に対して、本剤投与前に治療法や本剤の有効性、起こり得る副作用とその対策等、治療上のリスクとベネフィットについて十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。説明用の冊子もご活用ください。また、患者向けWEBサイトについてもご紹介ください。

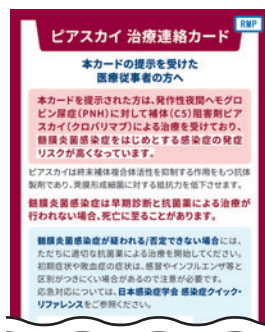
PIASKY Handbook
(ピアスカイ ハンドブック)



治療連絡カード



(オモテ)



(ウラ)

ピアスカイによる発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の治療を受けられている
患者さん・ご家族の方へ
(患者向けWEBサイト)



※ 各患者向け資料については
ピアスカイ製品情報
(中外製薬ウェブサイト)
にてご確認ください。



説明のポイント

治療について

- 本剤は疾病を完治させる薬剤ではないこと、本剤の投与を中止した後に他の補体阻害剤による治療を開始しない場合には、重篤な血管内容血が生じるおそれがあることをご説明いただき、患者が自己の判断で治療を中止することがないようにご指導ください。
- 将来挙児を希望する可能性のある女性患者に対しては、産科医と連携しプレコンセプションケアの実施をご検討ください¹⁰⁾。(P.48 QA10参照)

副作用について

- 本剤投与により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ため、原則としてワクチンの定期接種が必要となることをご説明ください。
- 髄膜炎菌感染症等の本剤に特徴的な副作用と、早期発見の重要性についてご説明ください。いつもと違う症状がみられた場合は、速やかに処方医に報告するようご指導いただくとともに、緊急時の対応について患者又は介助者とよく話し合ってください。
- 本剤投与中は、本剤による治療を受けていることや、本剤処方医の連絡先を記載した治療連絡カードを常に携帯し、医療機関受診時には必ず提示するようご指導ください。
- 本剤処方時には毎回必ず、患者が治療連絡カードを携帯していることを確認し、所持していない場合には再度治療連絡カードをご提供ください。
- 本剤投与中には、必要に応じて追加の来院や検査、治療が必要になる場合があることをご説明ください。

情報収集と個人情報について

- 本剤は法令に従って製造販売後調査(全例調査)を実施しており、使用状況及び安全性情報については、省令等に基づき、本剤の診療領域に関連する医療機関や行政に提供される可能性があることをご説明ください。
- 副作用発現状況等の情報の一部は中外製薬が運営する医療関係者向けサイトに公表されることがありますが、個人を特定できないように管理されます。

注意を要する副作用とその対策

重要なリスク	症状又は徴候	
髄膜炎菌感染症	初期徴候として、発熱、頭痛、項部硬直、嘔吐、傾眠、精神症状、筋肉痛、斑・点状出血、発疹、羞明、痙攣等	▶ P.15
重篤な感染症(髄膜炎菌感染症以外)	播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染症、インフルエンザ菌感染症等による全身症状の悪化、臓器障害等	▶ P.16
免疫複合体反応 (抗C5抗体製剤を切り替えた場合)	関節痛、発疹、発熱、無力症、疲労、腹部不快感、頭痛等	▶ P.18
Infusion reaction・ 注射に伴う全身反応	主に投与中もしくは投与後24時間以内にあらわれるアレルギー反応又は過敏症反応(アナフィラキシーを含む)、頭痛、筋肉痛等	▶ P.21
曝露量及び有効性の低下に至る 免疫原性	臨床効果の減弱(血管内溶血、LDH値の上昇等)	▶ P.23
重篤な溶血(本剤投与中止後に他の補体 阻害剤による治療を開始しない場合)	疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ(呼吸困難)、貧血(ヘモグロビン値の低下)、主要血管事象、嚥下障害、勃起不全等	▶ P.24

本剤での治療中に、感染症等を起因として補体系が過剰に活性化され、血管内溶血の急性増悪 (break through hemolysis ; BTH) が生じる可能性もあります。本剤投与中は副作用の発現有無に関わらず、患者の状態を注意深く観察してください。

髄膜炎菌感染症

髄膜炎菌感染症は、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあり、死亡に至るおそれもあることから、本剤の投与に際しては、以下に示すような初期徴候の十分な観察が必要です。

初期徴候¹³⁾⁻¹⁶⁾

- 発熱
- 頭痛
- 項部硬直（うなじが硬直し、下あごが胸につかないくらいに強い抵抗を生じる状態）
- 悪心・嘔吐
- 傾眠、意識障害（反応が乏しく目を開けなくなる）
- 精神症状（興奮やおかしなふるまい）
- 筋肉痛
- 斑・点状出血、発疹
- 羞明（普通の明るさでもまぶしく感じ、目を開けているのが辛い症状）
- 痙攣

発現頻度

国内外で実施されたPNH患者を対象とした国際共同第I/II相試験（BP39144試験）（44例）及び第III相試験（BO42162試験、BO42161試験及びYO42311試験）（377例）において、髄膜炎菌感染症は報告されませんでした。しかし、本剤の作用機序から、発症リスクが高まる可能性があります。

対処法

- 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してください。
 - ▶ 過去5年以内に髄膜炎菌に対するワクチンを接種していない場合、免疫抑制状態の患者に対しては、初回接種から8週以上間隔をあけた後、2回目を接種することが推奨されています。また、5年ごとを目安に追加接種することが推奨されています^{17) 18)}。
 - ▶ 国内既承認の4価髄膜炎菌ワクチンは血清型A/C/Y及びW-135以外に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできないため、血清型B群に対するワクチン（国内未承認）の接種もご検討ください¹⁰⁾。
- 緊急治療が必要で、本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチン接種を完了できない場合には、接種完了後少なくとも2週間が経過するまで適切な抗菌剤の予防投与を検討してください。
- 髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症・重症化するリスクがあります。患者又は介助者に対し、髄膜炎菌感染症のリスクについて十分な説明を行うとともに、初期徴候が疑われた場合の対応についてご指導ください。
 - ▶ 患者に対し治療連絡カードを提供し、常に携帯するとともに他の医療機関を受診する際には提示するようにご指導ください。また、処方医の受診時にもカードの所持を確認し、携帯していない場合には新しいカードを提供してください。
 - ▶ 初期徴候を認めた場合には、直ちに処方医に連絡するようご指導ください。また、連絡が取れなかった場合に受診する連携医療機関を予めご確認ください。キノロン系抗菌薬を手持ち用として処方し、早期の受診が困難な場合には、内服開始の上受診するよう指導することもご検討ください¹⁰⁾。
 - ▶ 本剤を処方する医療機関において、診療端末に警告が表示されるようにする等の周知手段をご検討ください¹⁰⁾。
- 髄膜炎菌感染症が疑われる場合は、受診時に血液培養2セットを実施するとともに、エンピリック治療としてセフトリアキソン等の感受性のある静注抗菌薬を速やかに開始してください¹⁰⁾。
- 髄膜炎菌が特定された場合には、標準治療を行ってください。また、本剤の投与が髄膜炎菌感染症の症状を悪化させるおそれがあるため、状況に応じて本剤の継続可否をご検討ください。髄膜炎菌感染症に罹患している患者に対する本剤の投与は禁忌となります。
- 髄膜炎菌感染症の発生に際しては、国立感染症研究所による「侵襲性髄膜炎菌感染症発生時対応ガイドライン」¹⁹⁾を参考に、2次感染予防のための対策もご検討ください。

重篤な感染症(髄膜炎菌感染症以外)

本剤の投与により、肺炎球菌、インフルエンザ菌、淋菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症又は敗血症があらわれることがあります。重篤な感染症は原疾患であるPNHを含む患者の基礎疾患の悪化につながる可能性があります。本剤投与中は感染症の徴候及び症状に十分に留意し、観察を行ってください。

発現頻度

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、有害事象として重篤な感染症(髄膜炎菌感染症以外)が本剤投与群で6.1%(23/377例)に認められました。非重篤を含むすべての感染症の内訳は以下のとおりです。

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計 (n=377)
すべての感染症および寄生虫症	44 (11.7%)	114 (30.2%)	18 (4.8%)	1 (0.3%)	177 (46.9%)
COVID-19	31 (8.2%)	28 (7.4%)	2 (0.5%)	0	61 (16.2%)
上気道感染	7 (1.9%)	44 (11.7%)	3 (0.8%)	0	55 (14.6%)*
尿路感染	8 (2.1%)	10 (2.7%)	4 (1.1%)	0	22 (5.8%)
上咽頭炎	8 (2.1%)	9 (2.4%)	0	0	17 (4.5%)
インフルエンザ	7 (1.9%)	2 (0.5%)	0	0	9 (2.4%)
肺炎	0	3 (0.8%)	4 (1.1%)	0	7 (1.9%)
咽頭炎	0	6 (1.6%)	0	0	6 (1.6%)
気管支炎	1 (0.3%)	5 (1.3%)	0	0	6 (1.6%)
胃腸炎	0	4 (1.1%)	0	0	4 (1.1%)
感染	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	0	4 (1.1%)
ウイルス感染	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0	4 (1.1%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.8%)
消化管感染	3 (0.8%)	0	0	0	3 (0.8%)
結膜炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
蜂巣炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.5%)
気道感染	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)
鼻炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
膀胱炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
敗血症	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
皮膚感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
四肢膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
菌血症	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
コロナウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
デング熱	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計 (n=377)
憩室炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
感染性小腸結膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性膣炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
せつ	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
歯肉膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
歯肉炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
下気道感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
爪感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
爪真菌症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
中耳炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
急性中耳炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
歯冠周囲炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
RSウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性気道感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
全身性細菌感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
癩風	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
膣感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
外陰膣炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

有害事象名はMedDRA version 25.1., GradeはNCI CTCAE v5.0に基づく

*Grade情報が1例で欠失しているため、n=376で算出

承認時評価資料：感染症および寄生虫症

対処法

- 患者又は介助者に対し、重篤な感染症リスクについて十分な説明を行うとともに、基本的な感染対策（手洗いや手指消毒、うがい等）を行うようご指導ください。
- 肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、必要に応じて接種を検討してください。
- 患者又は介助者に対し、初期徴候があらわれた場合や、髄膜炎や敗血症等が疑われた場合の対応についてご指導ください。
- 感染症が疑われる場合には、十分な鑑別診断を行うとともに、徴候及び症状に応じた標準治療を行ってください。重症の状態が1週間以上持続する場合や、緊急処置を要する場合には、本剤の継続可否をご検討ください。（髄膜炎菌感染症に対する対処法についてはP.15をご参照ください。）

免疫複合体反応(抗C5抗体製剤を切り替えた場合)

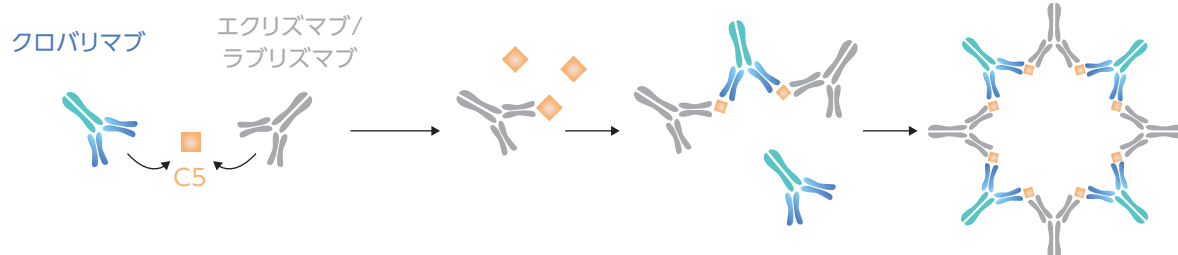
他の抗C5抗体製剤使用患者が本剤の投与を開始する際、あるいは本剤使用患者が他の抗C5抗体製剤の投与を開始する際に、免疫複合体反応があらわれることがあります。抗C5抗体製剤の切替え後30日程度は注意深く観察し、皮膚、関節、リンパ節／脾臓、腎臓等に所見が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

発現機序

本剤は他の抗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ます。

免疫複合体の形成メカニズム

クロバリマブはC5上の異なる
エピトープに結合する



(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ります。

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: 904-915.

[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

主な症状^{13) 20)}

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)で、合計2例以上に認められた症状は下表のとおりです。臨床試験では報告されていませんが、一般的にはリンパ節腫脹や脾腫に伴う圧痛、糸球体腎炎の臨床検査所見が認められる場合もあります。

MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計 (n=185)
すべての症状	10 (5.4%)	11 (5.9%)	12 (6.5%)	33 (17.8%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.2%)	6 (3.2%)	9 (4.9%)	21 (11.4%)
関節痛	6 (3.2%)	4 (2.2%)	7 (3.8%)	17 (9.2%)
筋肉痛	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	6 (3.2%)
四肢痛	0	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.2%)	10 (5.4%)	4 (2.2%)	20 (10.8%)
発疹	3 (1.6%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)	11 (5.9%)
紅斑	0	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)
点状出血	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.6%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)	10 (5.4%)
発熱	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	7 (3.8%)
無力症	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
疲労	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)
神経系障害	1 (0.5%)	2 (1.1%)	5 (2.7%)	8 (4.3%)
頭痛	0	2 (1.1%)	3 (1.6%)	5 (2.7%)
胃腸障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)
上腹部痛	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)
悪心	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血管障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)
血管炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)

有害事象名はMedDRA version 25.1., GradelはNCI CTCAE v5.0に基づく

承認時評価資料:Ⅲ型過敏症反応

発現頻度

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ました。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回発現しました。

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%)

有害事象名はMedDRA version 25.1., GradelはNCI CTCAE v5.0に基づく

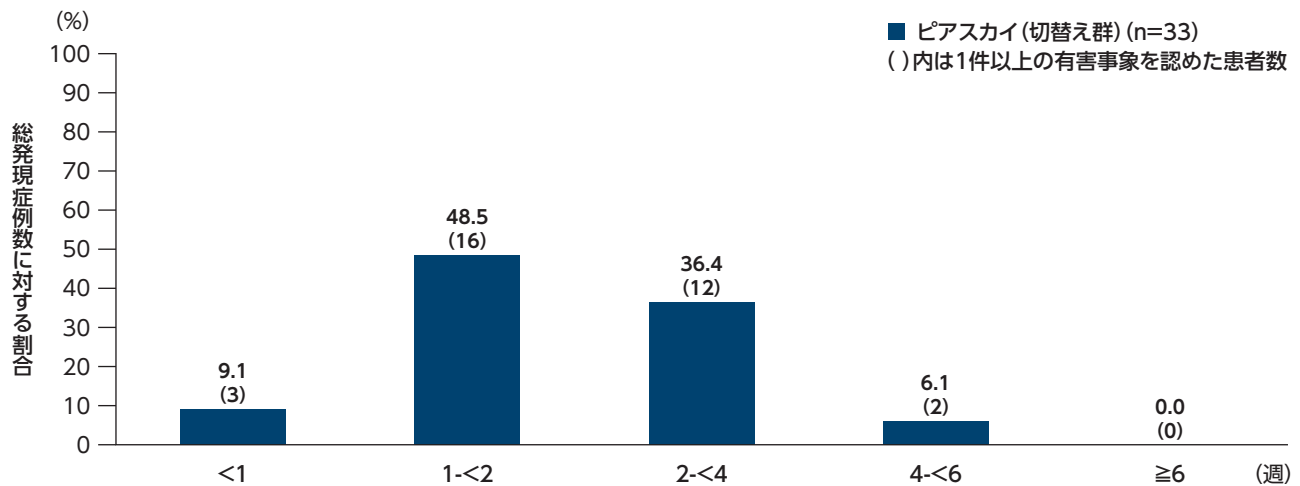
承認時評価資料:Ⅲ型過敏症反応

免疫複合体反応(抗C5抗体製剤を切り替えた場合)

発現時期

免疫複合体反応の初回発現までの期間の中央値(範囲)は1.57週(0.7~4.4週)でした。また、持続期間の中央値(範囲)は1.86週(0.4~34.1週)でした。

初回発現までの時間(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]の併合解析)(n=185)



承認時評価資料:Ⅲ型過敏症反応

対処法

- 使用する抗C5抗体製剤を切り替える患者については、免疫複合体反応が発現する可能性があるため、切替え後30日程度は十分な観察を行ってください。
 - ▶ 特に最初の数週間は、必要に応じて来院の間に電話による有害事象の確認を行うこともご検討ください。
 - ▶ 徴候及び症状の観察に加え、特に皮膚異常に焦点を当てた理学的検査等の実施をご検討ください。
- 免疫複合体反応を疑わせる所見(血管炎、紫斑、そう痒、関節痛等の初期症状)が認められた場合は、重症度*に応じた処置を行ってください。

参考:臨床試験における管理ガイドライン(血清病と血清病様反応)

Grade 1又は2の徴候又は症状	- 関節痛に対しては、鎮痛薬及び非ステロイド性抗炎症薬を投与してください。 - そう痒及び発疹に対しては、抗ヒスタミン薬及び外用コルチコステロイド剤を投与してください。 - 腎機能のモニタリングを行い、尿検査を実施してください。
Grade 3又は4の徴候又は症状	- 高熱(例:体温38.5℃超)、より重度の関節炎及び関節痛、より広範囲の発疹(広範囲の血管炎性皮疹を含む)等、より重度の徴候又は症状にはメチルプレドニゾン1~2mg/kg(又は相当量のグルコルチコイド)の経口又は静脈内投与を行ってください。グルコルチコイドは多くの場合速やかに減量を開始することができ、総投与期間は1週間未満となることが一般的と考えられます。中止により症状が再発する場合には、グルコルチコイドを再開し、より緩徐に減量を開始してください。 - 腎機能のモニタリングを行い、尿検査を実施してください。

Wener MH. Serum sickness and serum sickness-like reactions UpToDate.(Last updated: May 27, 2022.)

* 血清病の重症度分類

Grade	重症度
1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
2	中等度の関節痛; 発熱、皮疹、蕁麻疹; 抗ヒスタミン薬を要する
3	高度の関節痛又は関節炎; 広範な皮疹; 副腎皮質ステロイドや静脈内輸液を要する
4	生命を脅かす; 陽圧呼吸又は人工呼吸を要する
5	死亡

承認時評価資料:管理に関するガイドライン
有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用、改変

Infusion reaction・注射に伴う全身反応

主に本剤の投与中もしくは投与後24時間以内に、Infusion reaction（点滴静注に伴うアレルギー反応又は過敏症反応〔アナフィラキシー反応〕等）や、注射に伴う全身反応（皮下投与に伴う頭痛、筋肉痛等）があらわれることがあります。重篤なアレルギー反応が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

主な症状²¹⁾

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）で合計2例以上に認められた症状は下表のとおりです。

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	合計 (n=377)
すべての症状	55 (14.6%)
神経系障害	34 (9.0%)
頭痛	31 (8.2%)
浮動性めまい	3 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.4%)
注射部位紅斑	3 (0.8%)
倦怠感	2 (0.5%)
注射部位疼痛	2 (0.5%)
発熱	2 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	10 (2.7%)
発疹	5 (1.3%)
そう痒症	3 (0.8%)
紅斑	3 (0.8%)

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	合計 (n=377)
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.6%)
筋肉痛	2 (0.5%)
四肢痛	2 (0.5%)
胃腸障害	5 (1.3%)
悪心	3 (0.8%)
腹痛	2 (0.5%)

MedDRA version 25.1.

承認時評価資料：Infusion related reaction、注射部位反応

発現頻度

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16.4%（62/377例）にInfusion reaction・注射に伴う全身反応が認められました。

MedDRA 器官別大分類 MedDRA 基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計 (n=377)
すべての症状	36 (9.5%)	24 (6.4%)	2 (0.5%)	62 (16.4%)
傷害、中毒および処置合併症	35 (9.3%)	19 (5.0%)	1 (0.3%)	55 (14.6%)
注入に伴う反応 ^{*1}	24 (6.4%)	16 (4.2%)	0	40 (10.6%)
注射に伴う反応 ^{*2}	17 (4.5%)	6 (1.6%)	1 (0.3%)	24 (6.4%)
免疫系障害	1 (0.3%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	7 (1.9%)
過敏症	0	4 (1.1%)	1 (0.3%)	5 (1.3%)
4型過敏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)
胃腸障害	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
下痢	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

有害事象名はMedDRA version 25.1.、GradeはNCI CTCAE v5.0に基づく

*1 点滴静注に伴う反応

*2 皮下投与に伴う全身反応

※国際共同第Ⅲ相試験（BO42162試験及びBO42161試験）では、治験責任（分担）医師によりInfusion-Related Reactionsと判断された有害事象（局所反応と全身反応のいずれも含む）を、海外第Ⅲ相試験（YO42311試験）では、MedDRA version 25.1.の基本語（PT）が「注入に伴う反応」の有害事象を集計しました。また、F.ホフマン・ラ・ロシュ社によるAEGT [Anaphylaxis and hypersensitivity]（MedDRAコード6170）に該当する有害事象（ただし、MedDRA PT「3型免疫複合体型反応」を除く）を集計しました。

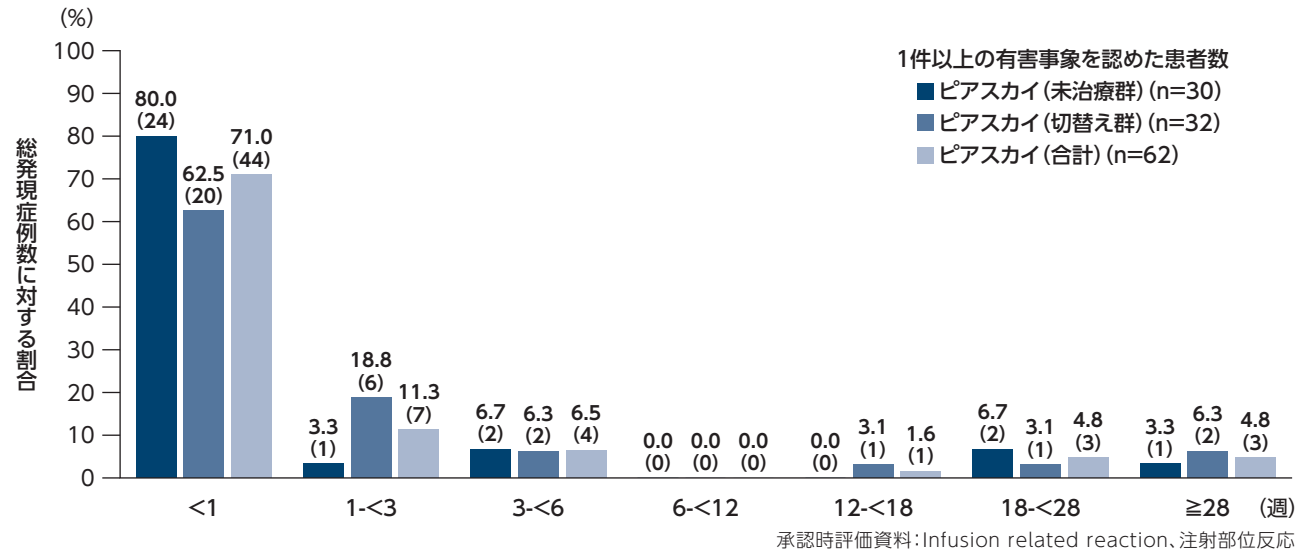
承認時評価資料：Infusion related reaction、注射部位反応

発現時期

Infusion reaction・注射に伴う全身反応の初回発現までの期間*の中央値(範囲)は、0.14週(0.1～52.1週)でした。

*本剤投与開始からInfusion reaction・注射に伴う全身反応の初回発現までの期間。なお、臨床試験においては、本剤投与中又は投与後24時間以内に発現し、本剤の点滴又は注射に関連すると判断された有害事象をInfusion-Related Reactions又は注射部位反応として収集しました。

初回発現までの時間(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]の併合解析)(n=377)



対処法

- 本剤の点滴静注は、本剤1,000mgを投与する患者には60±10分、1,500mgを投与する患者には90±10分かけて点滴静注してください。また、緊急時に十分な対応ができるよう、投与開始から投与終了後にかけて、患者の状態を十分に観察してください。
- Infusion reaction・注射に伴う全身反応が認められた場合には、本剤の投与を中断し、重症度*に従って適切な処置を行ってください。
- アナフィラキシー反応があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、再開しないでください。

参考：臨床試験における管理ガイドライン (Infusion-related reaction)

Grade 1-3の症状又は徴候	・本剤の投与は、症状がGrade 1以下に回復するまで一時的に中断してください。通常診療に従い、支持療法を実施してください。 ・症状が完全に消失するまで患者をモニタリングしてください。
Grade 4の症状又は徴候	・本剤の投与は中止し、再開しないでください。通常診療に従い、支持療法を実施してください。 ・症状が完全に消失するまで患者をモニタリングしてください。

* Infusion related reaction の重症度分類

Grade	重症度
1	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない
2	治療又は点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液）には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する
3	遷延（例：症状に対する治療及び/又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する
4	生命を脅かす；緊急処置を要する
5	死亡

承認時評価資料: 管理に関するガイドライン
有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用、改変

曝露量及び有効性の低下に至る免疫原性

本剤に対する抗体（ADA）が産生されることがあり、曝露量及び有効性の低下に至るおそれがあります。本剤投与中はLDH、CH50を定期的に測定の上、重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く観察してください。本剤投与下で重篤な血管内溶血が認められた場合は、免疫原性の可能性も考慮し、LDH、CH50の推移を確認した上で、後述する対処法に従って本剤の投与継続の可否をご検討ください。

発現頻度

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、下表のとおりADA陽性*1が報告されました。また、曝露量の低下や臨床効果の減弱*2-5が認められた症例も報告されました。

分類	発現頻度	
ADA陽性*1症例	27.5% (103/375例)	
未治療のPNH患者	31.4% (60/191例)	
他の抗C5抗体製剤から切り替えたPNH患者	23.4% (43/184例)	
上記のうち曝露量の低下*2が認められた症例	5.3% (20/375例)	
上記のうち薬力学的活性の減弱*3が認められた症例	2.9% (11/375例)*4	
上記のうち臨床効果の減弱*5が認められた症例	1.6% (6/375例)	

*1 以下のいずれかを満たす場合と定義

・本剤投与前にはADA陰性又は不明であったが、本剤投与開始後の少なくとも1時点でADAが陽性となった（治療により誘発されたADA反応）
・本剤投与前よりADA陽性であったが、本剤投与開始後の少なくとも1時点で抗体価が4倍超となった（治療により増強されたADA反応）

*2 血清中クロバリマブ濃度が2回連続して100µg/mL未満に低下

*3 遊離型C5濃度が0.0001g/L以上、補体価（CH50）が30U/mL以上に上昇

*4 2例では一時的な薬力学的活性の減弱、残りの9例では持続した薬力学的活性の減弱が認められた

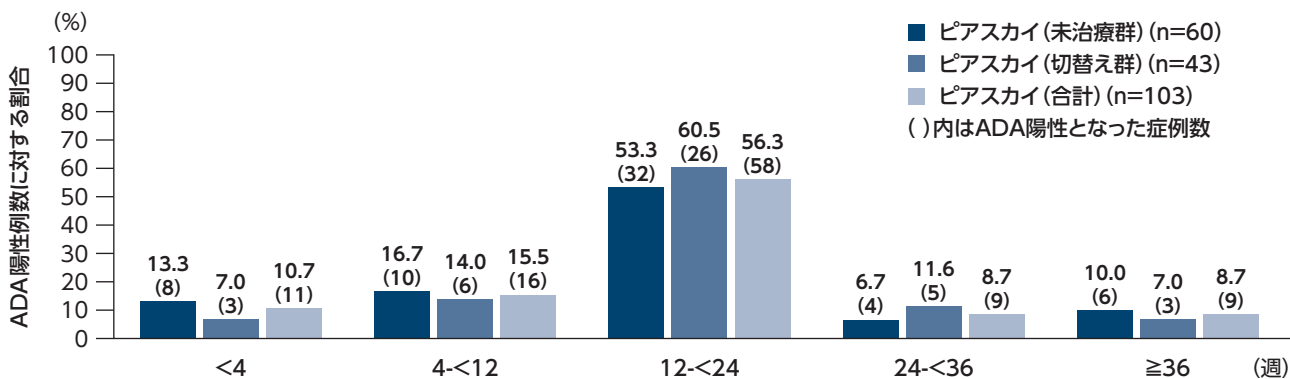
*5 LDH値が少なくとも4週間以上にわたり3回連続して正常上限（ULN）の2倍以上に上昇

承認時評価資料：免疫原性

発現時期

ADA陽性となるまでの期間の中央値（範囲）は、本剤（未治療）群で12.29週（1.1～59.9週）、本剤（切替え）群で13.43週（2.1～40.1週）でした。なお、臨床効果の減弱は、投与開始1年以内に発現しましたが、本剤投与中は時期を問わず発現する可能性があり、注意が必要です。

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）の併合解析におけるベースライン後にADA陽性となるまでの期間（n=375）



承認時評価資料：免疫原性

対処法

- 本剤投与中は血管内溶血及びそれに付随する臨床症状と併せて、LDH値やCH50を指標とした本剤による補体活性抑制効果の変化を注意深く観察してください。
- 本剤による治療開始後にLDH値がULNの1.5倍以下に低下した後、もしくは29日目以降に以下のすべてを満たした場合には、投与継続の可否をご検討ください。
 - ▶ 特定可能な誘因（感染エピソード等）がなく、血管内溶血の症状又は徴候*のうち少なくとも1つの新規発現又は悪化がみられた
 - ▶ 4週間以上持続的にLDH値がULNの2倍以上に上昇している

* 疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビン値の低下）、主要血管事象（MAVE: 血栓性静脈炎／深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、腎静脈血栓症、急性末梢血管閉塞、腸間膜／内臓静脈の血栓症又は梗塞、腸間膜／内臓動脈の血栓症又は梗塞、肝静脈／門脈血栓症〔バッドキアリ症候群〕、脳動脈閉塞／脳血管発作、脳静脈閉塞、腎動脈血栓症、壊疽〔非外傷性、非糖尿病性〕、切断〔非外傷性、非糖尿病性〕、皮膚血栓症のいずれかの事象）、嚥下障害、勃起不全

重篤な溶血（本剤投与中止後に他の補体阻害剤による治療を開始しない場合）

抗C5抗体製剤の作用機序及びPNHの性質から、重篤な血管内溶血が発生する可能性があります。本剤の投与を中止した後に、他の補体阻害剤による治療を開始しない場合には、重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察してください。

主な徴候及び症状²²⁾

LDHの高値、ヘモグロビン値の突然の低下、あるいは疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、主要血管事象（血栓症含む）、嚥下障害又は勃起不全 等

発現頻度

国内外で実施されたPNH患者を対象とした国際共同第I/II相試験（BP39144試験）（44例）及び第III相試験（BO42162試験、BO42161試験及びYO42311試験）（377例）において、27例の患者が本剤の投与を中止しました。これらの症例において、追跡情報が得られた期間内（他の補体阻害剤への切替えが行われた場合には、以降の期間を除く）に、重篤な溶血は確認されませんでした。臨床試験において被験治療中止後の追跡情報は十分に得られない場合が多い点に考慮が必要です。

対処法

- 本剤投与中止後の重篤な溶血のリスクについて患者に十分に説明し、患者判断で投与を中止しないようご指導ください。
- 他の補体阻害剤に切り替えることなく本剤の投与を中止する場合は、重篤な血管内溶血の徴候及び症状について注意深く観察してください。

[参考] 注射部位反応

本剤の皮下投与により局所性の反応があらわれることがあります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

主な症状²³⁾

注射部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位不快感 等

発現頻度

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0.5%（2/377例）に10件の注射部位反応が認められました。

※国際共同第III相試験（BO42162試験及びBO42161試験）では、治験責任（分担）医師により注射部位反応と判断された有害事象、海外第III相試験（YO42311試験）では、MedDRA version 25.1.1の基本語（PT）が「注射部位反応」の有害事象（ただし、Infusion reaction・注射に伴う全身反応に該当する有害事象を除く）を集計しました。

発現時期

注射部位反応の発現までの期間の中央値（範囲）は3.79週（0.3～28.1週）でした。また、持続期間は9件が1週間未満、1件が1週間以上2週間未満で、いずれも軽快又は回復しました。

副作用の発現状況一覧

国際共同第Ⅲ相試験（BO42162試験及びBO42161試験）及び海外第Ⅲ相試験（YO42311試験）のいずれかで認められた副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）の発現状況は下表のとおりです。

MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語	合計	BO42161試験 (エクリズマブ既治療)		BO42162試験 (未治療)		YO42311試験 (未治療)
	n=377	本剤群 (n=82)	切替え群* (n=35)	本剤群 (n=141)	切替え群* (n=68)	本剤群 (n=51)
すべての副作用	163 (43.2%)	29 (35.4%)	16 (45.7%)	49 (34.8%)	25 (36.8%)	44 (86.3%)
臨床検査	65 (17.2%)	1 (1.2%)	0	17 (12.1%)	8 (11.8%)	39 (76.5%)
白血球数減少	37 (9.8%)	0	0	17 (12.1%)	7 (10.3%)	13 (25.5%)
好中球数減少	36 (9.5%)	0	0	16 (11.3%)	4 (5.9%)	16 (31.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (4.2%)	0	0	0	0	16 (31.4%)
抱合ビリルビン増加	16 (4.2%)	0	0	0	0	16 (31.4%)
血中ビリルビン増加	13 (3.4%)	0	0	0	0	13 (25.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (2.9%)	0	0	0	0	11 (21.6%)
血小板数減少	8 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)	2 (2.9%)	5 (9.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.9%)	1 (1.2%)	0	0	0	6 (11.8%)
血中非抱合ビリルビン増加	4 (1.1%)	0	0	0	0	4 (7.8%)
リンパ球数減少	3 (0.8%)	0	0	0	0	3 (5.9%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (3.9%)
補体成分C3増加	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (3.9%)
血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
血中フィブリノゲン減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
体重増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	53 (14.1%)	15 (18.3%)	7 (20.0%)	23 (16.3%)	6 (8.8%)	2 (3.9%)
注入に伴う反応	38 (10.1%)	10 (12.2%)	4 (11.4%)	20 (14.2%)	2 (2.9%)	2 (3.9%)
注射に伴う反応	23 (6.1%)	8 (9.8%)	5 (14.3%)	6 (4.3%)	4 (5.9%)	0
免疫系障害	36 (9.5%)	15 (18.3%)	8 (22.9%)	0	11 (16.2%)	2 (3.9%)
3型免疫複合体型反応	33 (8.8%)	14 (17.1%)	8 (22.9%)	0	11 (16.2%)	0
過敏症	3 (0.8%)	1 (1.2%)	0	0	0	2 (3.9%)
感染症および寄生虫症	26 (6.9%)	3 (3.7%)	1 (2.9%)	3 (2.1%)	0	19 (37.3%)
上気道感染	14 (3.7%)	0	0	2 (1.4%)	0	12 (23.5%)
上咽頭炎	5 (1.3%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	3 (5.9%)
尿路感染	5 (1.3%)	0	0	0	0	5 (9.8%)
COVID-19	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
菌血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
敗血症	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
腔感染	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (3.7%)	4 (4.9%)	1 (2.9%)	5 (3.5%)	1 (1.5%)	3 (5.9%)
発熱	4 (1.1%)	0	0	1 (0.7%)	0	3 (5.9%)
疲労	3 (0.8%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	1 (1.5%)	0
注射部位反応	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
無力症	2 (0.5%)	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0
浮腫	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0

注意を要する副作用とその対策

副作用の発現状況一覧

副作用の発現状況

MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語	合計	BO42161試験 (エクリズマブ既治療)		BO42162試験 (未治療)		YO42311試験 (未治療)
	n=377	本剤群 (n=82)	切替え群* (n=35)	本剤群 (n=141)	切替え群* (n=68)	本剤群 (n=51)
胃腸障害	13 (3.4%)	3 (3.7%)	1 (2.9%)	2 (1.4%)	2 (2.9%)	5 (9.8%)
悪心	4 (1.1%)	3 (3.7%)	0	0	0	1 (2.0%)
下痢	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
歯痛	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (3.9%)
腹痛	2 (0.5%)	0	0	0	2 (2.9%)	0
胃腸の炎症	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
歯肉腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
消化不良	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
直腸出血	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
便秘	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	12 (3.2%)	1 (1.2%)	0	3 (2.1%)	1 (1.5%)	7 (13.7%)
発疹	4 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (1.4%)	1 (1.5%)	0
ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
ヘンッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
紫斑	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
神経皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
水疱	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
脱毛症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
点状出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
斑状出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
慢性蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	10 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.4%)	1 (1.5%)	5 (9.8%)
好中球減少症	5 (1.3%)	0	0	0	0	5 (9.8%)
血管外溶血	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	2 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (1.5%)	0
溶血	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
神経系障害	9 (2.4%)	3 (3.7%)	0	2 (1.4%)	4 (5.9%)	0
頭痛	5 (1.3%)	2 (2.4%)	0	1 (0.7%)	2 (2.9%)	0
浮動性めまい	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
傾眠	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
軸索型ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.1%)	2 (2.4%)	2 (5.7%)	2 (1.4%)	1 (1.5%)	1 (2.0%)
関節痛	4 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (2.9%)	1 (0.7%)	0	1 (2.0%)
筋肉痛	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.5%)	0
関節炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
筋痙攣	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0

MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語	合計	BO42161試験 (エクリズマブ既治療)		BO42162試験 (未治療)		YO42311試験 (未治療)
	n=377	本剤群 (n=82)	切替え群* (n=35)	本剤群 (n=141)	切替え群* (n=68)	本剤群 (n=51)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (5.9%)
鼻出血	2 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.0%)
咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
鼻閉	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
変色痰	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
扁桃肥大	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	5 (1.3%)	1 (1.2%)	0	2 (1.4%)	0	2 (3.9%)
高尿酸血症	2 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.0%)
高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
高血糖	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
食欲減退	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (1.1%)	0	0	1 (0.7%)	0	3 (5.9%)
肝機能異常	3 (0.8%)	0	0	1 (0.7%)	0	2 (3.9%)
肝不全	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
血管障害	3 (0.8%)	1 (1.2%)	2 (5.7%)	0	0	0
クリオグロブリン血症	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
血腫	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
高血圧	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.8%)	1 (1.2%)	0	0	0	2 (3.9%)
月経障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
重度月経出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
腔分泌物	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
動悸	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
発作性夜間血色素尿症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
精神障害	2 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (2.0%)
不安	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
不眠症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
眼障害	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.3%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.3%)	0	1 (2.9%)	0	0	0

MedDRA version 25.1.

*主要投与期間にエクリズマブが投与され、主要解析後に本剤に切り替えた患者

BO42162試験及びBO42161試験データカットオフ日: 2022年11月16日、YO42311試験データカットオフ日: 2022年8月10日
承認時評価資料: 副作用の集計 (併合解析集団)

臨床試験の成績

補体阻害剤による治療歴のないPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BO42162試験:COMMODORE 2試験) (日本人を含む海外データ) (検証試験)⁵⁾²⁴⁾

5) 承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(BO42162試験)

24) Röth A, et al.: Am J Hematol. 2024; 99: 1768-1777.

[利益相反: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社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、
中外製薬株式会社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]

試験概要

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。
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
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(Arm A):体重40kg以上100kg未満の患者には、1日目に1,000mgを60分(±10分)かけて点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680mgを皮下投与した。 体重100kg以上の患者には、1日目に1,500mgを90分(±10分)かけて点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1,020mgを皮下投与した。 エクリズマブ群(Arm B):1日目、8日目、15日目、22日目に1回600mgを点滴静注し、29日目以降2週ごとに1回900mgを点滴静注した。 24週間を主要投与期間とし、その後(25週の来院時以降)は継続投与期間(最長5年間)としてピアスカイ(ピアスカイ群はピアスカイ継続投与、エクリズマブ群はピアスカイに切替え)の投与を継続した。 【記述的解析パート】 全例に、ランダム化パートのピアスカイ群と同じ用法及び用量でピアスカイを投与した。(Arm C) 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】 主要投与期間(24週間) 継続投与期間(最長5年間) 補体阻害剤未治療PNH患者 n=204 ランダム化*1 2:1 ピアスカイ群 Arm A n=135 エクリズマブ群 Arm B n=69 主要解析 ピアスカイ継続群 ピアスカイ切替え群 【記述的解析パート】 補体阻害剤未治療PNH患者 n=6*2 ピアスカイ Arm C n=6 ピアスカイ継続投与 *1 層別化因子:ランダム化前直近のLDH値(ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超)、ランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血(0、0~6単位、>6単位) *2 nは実際の登録例数を示す
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

評価項目	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、かつ治験責任医師が臨床的に輸血が必要であると判断する重症度の徴候・症状が認められる、(2)臨床的な徴候又は症状の有無は問わずヘモグロビン値が7g/dL以下 *3 溶血発作：投与期間中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後にULNの2倍以上に上昇した状態で、血管内溶血の症状又は徴候(疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ[呼吸困難]、貧血[ヘモグロビン値10g/dL未満]、主要血管事象[血栓症を含む]、嚥下障害、勃起不全)のうち少なくとも1つが新たに発現又は悪化がみられた場合と定義 *4 ヘモグロビン濃度の安定化：輸血を受けることなくヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上低下しないことと定義																						
解析計画	○有効性 有効性解析対象集団： [ランダム化パート]エクリズマブに対するピアスカイの非劣性を評価する主要解析の解析対象集団は、割り付けられた試験薬を1回以上投与され、初回投与後にLDH値(中央測定)が1回以上測定されたすべてのランダム化された患者とした。 主要投与期間を完了後にエクリズマブからピアスカイに切り替えたピアスカイ切替え群における有効性については、データカットオフ日の24週間以上前にピアスカイに切り替え、LDH値(中央測定)が1回以上測定された患者を有効性解析対象集団とした。 [記述的解析パート] ピアスカイを1回以上投与され、初回投与後にLDH値(中央測定)が1回以上測定されたすべての患者を有効性解析対象集団とした。 解析方法： [ランダム化パート]エクリズマブに対するピアスカイの非劣性の検証は、有効性の2つの主要評価項目においていずれも非劣性が示されることによって達成されることとした。2つの主要評価項目についていずれも非劣性が検証された場合、事前に規定した以下の順序に従って、その他の有効性評価項目の検定を行うこととし、2つの主要評価項目及びすべての副次的評価項目(FACIT-Fatigueを除く)で非劣性が示された場合は優越性の検定も行うこととした。検定の順序は以下のとおりである； <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th><th>検定の種類</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合*1</td><td>非劣性</td></tr> <tr> <td>5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合*1</td><td>非劣性</td></tr> <tr> <td>ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合*2</td><td>非劣性</td></tr> <tr> <td>ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合*2</td><td>非劣性</td></tr> <tr> <td>ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合</td><td>優越性</td></tr> <tr> <td>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</td><td>優越性</td></tr> <tr> <td>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</td><td>優越性</td></tr> <tr> <td>ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合</td><td>優越性</td></tr> <tr> <td>ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量(18歳以上)*2</td><td>非劣性</td></tr> <tr> <td>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)</td><td>優越性</td></tr> </tbody> </table> *1 主要評価項目、*2 副次的評価項目 <主要評価項目の解析方法及び非劣性マージンの設定根拠> ・ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合： 調整群間差(ピアスカイ群-エクリズマブ群)は、ランダム化前のLDH値(ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超)及びランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴(0、0～6単位、>6単位)を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された。調整群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が検証されることとした。非劣性マージン-20%は、未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較において、登録前12カ月間の輸血歴で調整後のエクリズマブ投与群とエクリズマブ未治療患者の差は38.5%であり、この差の50%以上を保つ値として設定された。 ・5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合： オッズ比(ピアスカイ群/エクリズマブ群)は、投与群、評価時点(5週から25週まで2週に1回)、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴(0、0～6単位、>6単位)及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式(GEE)のモデル(共分散構造は一次自己回帰)により算出された。エクリズマブ群に対するピアスカイ群のオッズ比における95%CIの下限が0.2を上回った場合に非劣性が検証されることとした。非劣性マージン0.2は、未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験の溶血コントロールにおけるプラセボに対するエクリズマブのオッズ比(OR_{Recu/pbo})を24.6と算出し、この治療効果の50%以上を保つ値として設定された。	評価項目	検定の種類	ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合*1	非劣性	5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合*1	非劣性	ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合*2	非劣性	ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合*2	非劣性	ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合	優越性	5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合	優越性	ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合	優越性	ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合	優越性	ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量(18歳以上)*2	非劣性	ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量(18歳以上)	優越性
評価項目	検定の種類																						
ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合*1	非劣性																						
5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合*1	非劣性																						
ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合*2	非劣性																						
ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合*2	非劣性																						
ベースラインから25週までに輸血回避を達成した患者の割合	優越性																						
5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合	優越性																						
ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合	優越性																						
ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合	優越性																						
ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量(18歳以上)*2	非劣性																						
ベースラインから25週までのFACIT-Fatigue スコアの平均変化量(18歳以上)	優越性																						

解析計画

<副次的評価項目の解析及び非劣性マージンの設定根拠>

・ベースラインから25週までに溶血発作が発現した患者の割合:

調整群間差は輸血回避を達成した患者の割合と同様の解析方法を用いて算出し、群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合に非劣性が示されることとした。非劣性マージン20%は、未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき設定した。

・ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合:

調整群間差は輸血回避を達成した患者の割合と同様の解析方法を用いて算出し、群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が示されることとした。非劣性マージン-20%は未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較に基づき設定した。

・ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量(18歳以上):

平均変化量の差は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時点のFACIT-Fatigueスコア、ランダム化前直近のLDH値(ULNの2倍以上4倍以下、ULNの4倍超)及び6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴(0、0~6単位、>6単位)を説明変数とした反復測定混合効果モデル(MMRM)(共分散構造は無構造)により算出された。FACIT-Fatigueの非劣性の検定は、その他すべての有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の非劣性及び優越性が示された場合に実施するよう計画された。しかし、事前に規定された検定の順序に従い、「ベースラインから25週まで輸血回避を達成した患者の割合」においてエクリズマブに対するピアスカイの優越性が認められなかったため、FACIT-Fatigueの非劣性の検定は実施されず、評価は記述的なものとした。

○安全性

安全性解析対象集団:

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

解析方法:

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

(データカットオフ日:2022年11月16日)

診断及び主要な組入れ基準

すべての群における主な選択基準:

- 補体阻害剤による治療歴がなく、スクリーニング時の体重が40kg以上である
- ランダム化又は登録前6カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球(顆粒球又は単球のクローンサイズが10%以上)の評価で確認されたPNHの診断の記録がある
- スクリーニング時のLDH値がULNの2倍以上である
- スクリーニング前3カ月以内にPNHに関連する徴候又は症状のうち1つ以上を発現:疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ(呼吸困難)、貧血(ヘモグロビン濃度10g/dL未満)、主要血管事象の既往(血栓症を含む)、嚥下障害、勃起不全、PNHによる濃厚赤血球輸血歴
- スクリーニング時に血小板数が30,000/mm³以上であり、臨床検査の7日以内に輸血を受けていない
- スクリーニング時の好中球絶対数が500/ μ L超である
- 試験薬投与開始前3年未満に髄膜炎菌血清型A群、C群、W群及びY群に対するワクチンの接種を受けている*1

すべての群における主な除外基準:

- 登録前のヘモグロビン濃度が7g/dL以下であるか、又はヘモグロビン濃度が7g/dL超かつ9g/dL以下であり貧血の徴候及び症状を合併している
- 妊娠中又は授乳中であるか、もしくは試験期間中、本剤の最終投与後46週間(約10.5カ月間)以内に妊娠する意向がある

*1 臨床試験における国内での運用: 本邦において補体欠乏症を有する患者に適用されるガイドライン及び標準治療はないことから、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴がない場合は、同意取得後、原則試験薬投与開始の少なくとも2週間前までに接種することとした。また、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴があるが、試験薬投与開始前3年以内に接種していない場合は、同意取得後に追加接種することとした。また、以降5年ごとを目安に追加接種することを推奨した

患者背景[ランダム化パート]

		ピアスカイ群 n=135	エクリズマブ群 n=69例
年齢*1 (歳)	平均値 (SD)	40.5 (15.2)	41.9 (16.0)
	中央値 (範囲)	36.0 (18~76)	38.0 (17~78)
年齢群*1、例 (%)	18歳未満	0	2 (2.9)
	18歳以上65歳未満	122 (90.4)	58 (84.1)
	65歳以上	13 (9.6)	9 (13.0)
性別、例 (%)	男性	77 (57.0)	35 (50.7)
	女性	58 (43.0)	34 (49.3)
人種、例 (%)	アジア人	86 (63.7)	51 (73.9)
	白人	45 (33.3)	16 (23.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (2.2)	1 (1.4)
	不明	1 (0.7)	1 (1.4)
地域、例 (%)	その他のアジア太平洋地域	83 (61.5)	48 (69.6)
	欧州	36 (26.7)	12 (17.4)
	中南米	12 (8.9)	2 (2.9)
	日本	2 (1.5)	3 (4.3)
	北米	2 (1.5)	4 (5.8)
	アフリカ及び中東	0	0
ベースラインの体重 (kg)	平均値 (SD)	68.32 (15.76)	67.13 (15.26)
	中央値 (範囲)	66.10 (42.0~140.3)	62.20 (47.0~122.0)
PNHの診断から登録までの期間 (年)	平均値 (SD)	5.22 (7.42)	4.97 (5.91)
	中央値 (範囲)	2.56 (0.0~48.5)	2.93 (0.0~31.0)
再生不良性貧血の既往歴、例 (%)	あり	53 (39.3)	26 (37.7)
	なし	82 (60.7)	43 (62.3)
骨髄異形成症候群の既往歴、例 (%)	あり	6 (4.4)	6 (8.7)
	なし	129 (95.6)	63 (91.3)
主要血管事象の既往歴、例 (%)	あり	21 (15.6)	10 (14.5)
	なし	114 (84.4)	59 (85.5)
濃厚赤血球の輸血歴*2、例 (%)	あり	103 (77.4)	50 (73.5)
	なし	30 (22.6)	18 (26.5)
濃厚赤血球輸血の単位数*2 (単位)	平均値 (SD)	6.47 (8.27)	6.63 (8.70)
	中央値 (範囲)	3.75 (0.0~43.5)	3.00 (0.0~41.0)
PNH顆粒球クローンサイズ (%)	平均値 (SD)	55.77 (26.72)	61.74 (29.50)
	中央値 (範囲)	60.32 (0.83~96.09)	74.58 (1.30~95.21)
PNH単球クローンサイズ (%)	平均値 (SD)	84.80 (16.16)	88.08 (15.81)
	中央値 (範囲)	90.79 (42.54~99.95)	95.12 (41.49~99.92)
PNH赤血球クローンサイズ (%)	平均値 (SD)	29.13 (17.50)	43.20 (24.85)
	中央値 (範囲)	25.13 (3.48~96.02)	44.63 (0.11~88.87)
ベースラインのヘモグロビン値 (g/L)	平均値 (SD)	87.18 (14.06)	99.69 (87.86)
	中央値 (範囲)	85.00 (63.0~135.0)	87.00 (58.0~810.0*4)
ベースラインのLDH値 (× ULN)*3	平均値 (SD)	7.57 (3.38)	7.77 (3.54)
	中央値 (範囲)	7.00 (2.0~16.3)	7.74 (2.0~20.3)

SD:標準偏差

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

*2 スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球輸血

*3 スクリーニングから1日目の本剤投与前までに測定されたすべてのLDH値の平均値

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

有効性[ランダム化パート]＜主要解析＞(データカットオフ日:2022年11月16日)

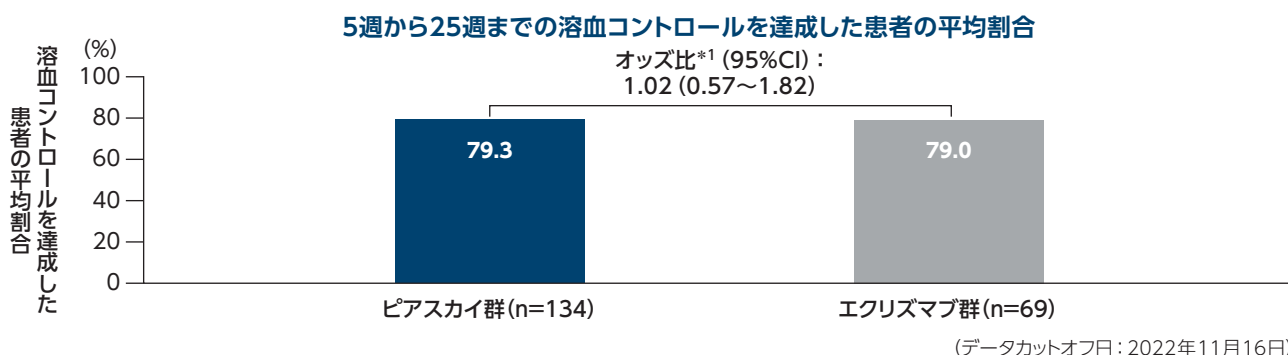
溶血コントロールと輸血回避のいずれの主要評価項目(検証的な解析項目)においても、95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン(溶血コントロール:0.2、輸血回避:-20%)を上回り、エクリズマブに対するピアスカイの非劣性が検証された。なお、本試験においてピアスカイのエクリズマブに対する非劣性の検証は、有効性の2つの主要評価項目を達成することとした。

●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

●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[ランダム化パート][主要評価項目]＜検証的な解析項目＞

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。

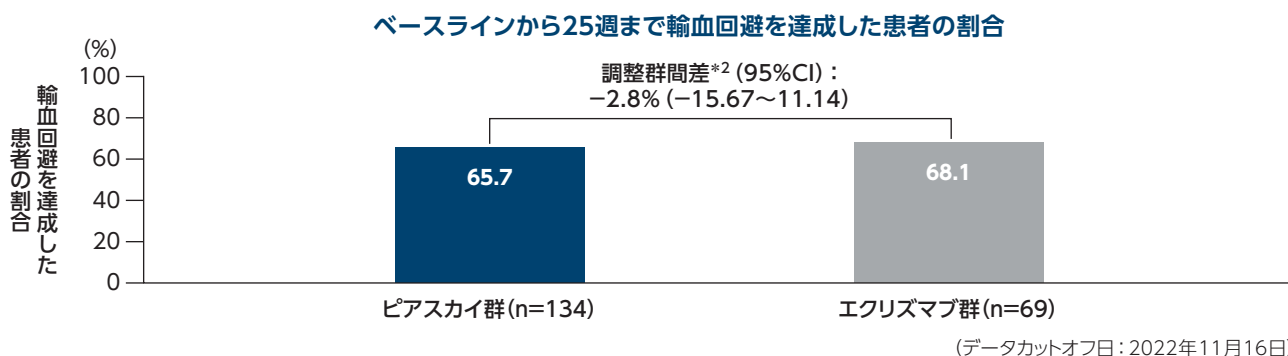


*1 オッズ比(ピアスカイ群/エクリズマブ群)は、投与群、評価時点(5週から25週まで2週に1回)、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化前6カ月以内の濃厚赤血球輸血歴(0、0~6単位、>6単位)及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式(GEE)のモデル(共分散構造は一次自己回帰)を用いて算出された

*2 未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験の溶血コントロールにおけるプラセボに対するエクリズマブのオッズ比(OR_{Recu/pbo})を24.6と算出し、この治療効果の50%以上を保つものとして0.2を非劣性マージンとして設定した²⁵⁾

●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[ランダム化パート][主要評価項目]＜検証的な解析項目＞

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。



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

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

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

*3 未治療のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験におけるエクリズマブ群のデータと、国際PNHレジストリのエクリズマブ未治療患者との比較において、登録前12カ月間の輸血歴で調整後のエクリズマブ投与群とエクリズマブ未治療患者の差は38.5%であり、この差の50%以上を保つ値として-20%を非劣性マージンとして設定した²⁵⁾

安全性[主要安全性評価期間*1][ランダム化パート](データカットオフ日:2022年11月16日)

● 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

● 安全性の概要

	ピアスカイ群 (n=135)	エクリズマブ群 (n=69)
有害事象		
有害事象	105 (77.8%)	55 (79.7%)
Grade 3*2以上の有害事象	24 (17.8%)	17 (24.6%)
重篤な有害事象	14 (10.4%)	9 (13.0%)
投与中止に至った有害事象	1 (0.7%)	1 (1.4%)
用量変更又は休薬に至った有害事象	5 (3.7%)	3 (4.3%)
死亡に至った有害事象	2 (1.5%)	1 (1.4%)
副作用		
副作用	45 (33.3%)	24 (34.8%)
重篤な副作用	4 (3.0%)	1 (1.4%)
投与中止に至った副作用	1 (0.7%)	0
用量変更又は休薬に至った副作用	1 (0.7%)	0

- ▶ 主な有害事象(各群において発現率5%以上)はピアスカイ群で注入に伴う反応21例(15.6%)、好中球数減少17例(12.6%)、白血球数減少16例(11.9%)、低カリウム血症15例(11.1%)、発熱12例(8.9%)、上気道感染、COVID-19、高尿酸血症、頭痛各11例(8.1%)、下痢10例(7.4%)、低カルシウム血症8例(5.9%)、注射に伴う反応7例(5.2%)、エクリズマブ群で上気道感染、低カリウム血症、注入に伴う反応各9例(13.0%)、低カルシウム血症、発熱、好中球数減少、白血球数減少各7例(10.1%)、高尿酸血症6例(8.7%)、COVID-19、尿路感染各4例(5.8%)であった。
- ▶ 重篤な有害事象は、ピアスカイ群で肺炎、再生不良性貧血、鼻出血各2例、COVID-19、腎盂腎炎、血小板減少症、気道出血、心筋梗塞、発熱、甲状腺癌、小腸出血、注入に伴う反応、感情障害、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、血液量減少性ショック各1例、エクリズマブ群でCOVID-19、中枢神経系感染、敗血症、結核、尿路感染、再生不良性貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症、心不全、発熱、骨髄異形成症候群、慢性胆嚢炎、虚血性脳卒中各1例であった。
- ▶ 試験薬の投与中止に至った有害事象はピアスカイ群で血小板減少症1例、エクリズマブ群で虚血性脳卒中1例であった。
- ▶ 死亡に至った有害事象はピアスカイ群で気道出血、心筋梗塞各1例、エクリズマブ群で虚血性脳卒中1例で、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

*2 NCI CTCAE v5.0

補体阻害剤による治療歴のあるPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BO42161試験:COMMODORE 1試験) (日本人を含む海外データ)^{6) 26)}

6) 承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(BO42161試験)

26) Scheinberg P, et al.: Am J Hematol. 2024; 99: 1757-1767.

[利益相反: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社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]

試験概要

目 的	補体阻害剤による治療歴のあるPNH患者を対象として、エクリズマブに対するピアスカイの安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する。
対 象	ランダム化パート: エクリズマブ(900mg/2週間ごと)の投与を24週間以上受けている、LDH値がULNの1.5倍以下、18歳以上、体重40kg以上のPNH患者89例 ピアスカイ群45例(日本人5例)、エクリズマブ群44例(日本人4例) 非ランダム化パート: 補体阻害剤による治療歴のある体重40kg以上のPNH患者38例(日本人8例) コホート1. エクリズマブによる治療を受けていた18歳未満の患者(体重40kg以上):1例^{*1} 2. ラプリズマブによる治療を受けていた患者(年齢を問わない):21例(日本人3例) 3. 承認用量より高い用量^{*2}のエクリズマブによる治療を受けていた患者(年齢を問わない):10例 4. 既知のC5遺伝子多型を有する患者(年齢を問わない):6例(日本人5例) 5. 承認用量のエクリズマブによる治療を受けていた18歳以上の患者:0例^{*3} [全患者] 試験薬投与と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。 *1 本患者はデータカットオフ日の約2週間前に登録されたため、安全性や有効性を適切に評価するのに十分な試験期間が確保されていなかった *2 900mg超/回又は2週に1回よりも高頻度 *3 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なし
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1:1の割合でランダムに割り付けた。 ピアスカイ群(Arm A): 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(Arm B): エクリズマブの最終投与から2週間後より、1回900mgを2週ごとに点滴静注した。 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。 [非ランダム化パート] 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。(Arm C) 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。 【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) エクリズマブ治療中のPNH患者 n=89 主な組入れ基準 ・エクリズマブ(900mg/2週間ごと)の投与を24週以上受けている ・18歳以上、体重40kg以上 ・LDH値がULNの1.5倍以下 ランダム化^{*1} 1:1 ピアスカイ群 Arm A n=45 → ピアスカイ継続群 エクリズマブ群 Arm B n=44 → ピアスカイ切替え群 【非ランダム化パート】 補体阻害剤治療歴のある体重40kg以上のPNH患者 n=38 コホート 1. エクリズマブ治療中(12週以上)の18歳未満の患者 2. ラプリズマブ治療中(16週以上)の患者 3. 承認用量より高用量(900mg超/回又は2週に1回よりも高頻度)のエクリズマブ治療を受けていた患者(12週以上) 4. 既知のC5遺伝子多型を有する患者 5. 承認用量のエクリズマブ治療を受けていた18歳以上の患者^{*2} ピアスカイ Arm C n=38 → ピアスカイ継続投与 *1 層別化因子:ランダム化前12カ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なし

エクリズマブの用法及び用量

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

[エクリズマブの電子化された添付文書2025年4月改訂(第8版、効能変更)より]

評価項目	主要評価項目 ○安全性 [ランダム化パート]、[非ランダム化パート] ・有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 等 ・注射部位反応、Infusion-Related Reactions、過敏症及び感染(髄膜炎菌性髄膜炎を含む)の発現率及び重症度 ・エクリズマブ又はラブリズマブからピラスカイに切り替えた患者における免疫複合体形成による臨床症状の発現 探索的評価項目 ○有効性*1 [ランダム化パート]<主要投与期間>、[非ランダム化パート] ・ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成*2した患者の平均割合 ・ベースラインから25週まで輸血*3回避を達成した患者の割合 ・ベースラインから25週までに溶血発作*4が発現した患者の割合 ・ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化*5した患者の割合 ・ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量(18歳以上の患者) 等 [ランダム化パート]<継続投与期間のピラスカイ切替え群> ・ピラスカイ切替え後ベースラインから25週までの溶血コントロールを達成*2した患者の平均割合 ・ピラスカイ切替え後ベースラインから25週まで輸血*3回避を達成した患者の割合 ・ピラスカイ切替え後ベースラインから25週までに溶血発作*4が発現した患者の割合 ・ピラスカイ切替え後ベースラインから25週までヘモグロビン濃度が安定化*5した患者の割合 ・ピラスカイ切替え後ベースラインから25週までのFACIT-Fatigueスコアの平均変化量 等 *1 本試験は当初、本剤の有効性の検証を可能にする十分な検出力を担保する200例の患者をランダム化パートに登録する予定であったが、実施可能性の理由から有効性の評価を探索的目的に変更し、ランダム化パートへの登録を終了した *2 溶血コントロール達成: LDH値(中央測定)がULNの1.5倍以下と定義 *3 輸血: 次のいずれかに該当した場合に濃厚赤血球輸血が推奨された:(1)ヘモグロビン値が9g/dL以下で、かつ治験責任医師が臨床的に輸血が必要であると判断する重症度の徴候・症状が認められる、(2)臨床的な徴候又は症状の有無は問わずヘモグロビン値が7g/dL以下 *4 溶血発作: 投与期間中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後にULNの2倍以上に上昇した状況で、血管内溶血の症状又は徴候(疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ[呼吸困難]、貧血[ヘモグロビン値10g/dL未満]、主要血管事象[血栓症を含む]、嚥下障害、勃起不全)のうち少なくとも1つが新たに発現又は悪化がみられた場合と定義 *5 ヘモグロビン濃度の安定化: 輸血を受けることなくヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上低下しないことと定義
解析計画	○安全性 安全性解析対象集団: 安全性解析対象集団は、ピラスカイの投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。 解析方法: すべての安全性の評価項目を、投与された治療別に記述的に解析した。ランダム化パートのピラスカイ群及びエクリズマブ群の安全性の要約では、主要投与期間(主要安全性評価期間)のデータのみを含めた。その他のすべての安全性の解析には、データカットオフ日時点までに得られたすべてのデータを含めた。 ○有効性 有効性解析対象集団: [ランダム化パート]有効性解析対象集団は、データカットオフ日の24週間以上前に登録され、割り付けられた試験薬を1回以上投与され、初回投与後にLDH値(中央測定)が1回以上測定されたすべてのランダム化された患者とした。主要投与期間を完了後にエクリズマブからピラスカイへ切り替えた患者(ピラスカイ切替え群)については、データカットオフ日の24週間以上前にピラスカイに切り替え、LDH値(中央測定)が1回以上測定された患者を有効性解析対象集団とした。 [非ランダム化パート]有効性解析対象集団には、ピラスカイを1回以上投与され、初回投与後にLDH値(中央測定)が1回以上測定されたすべての患者を含めた。 解析方法: [ランダム化パート]本試験の有効性評価項目の解析はすべて探索的かつ記述的なものであり、正式な統計学的検定は実施せずに、要約統計量を群別に示し、患者の割合を95%CIとともに示した。溶血コントロールを達成した患者の平均割合は、投与群、評価時点(2週、3週、4週、5週から25週まで2週に1回)、ランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血歴(あり、なし)及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式(GEE)のモデル(共分散構造は一次自己回帰)を用いてオッズ比(ピラスカイ群/エクリズマブ群)を推定した。輸血回避を達成した患者の割合の調整群間差(ピラスカイ群-エクリズマブ群)は、ランダム化前12カ月以内の濃厚赤血球輸血歴の有無を層別化因子としたMantel-Haenszel法により算出された。 [非ランダム化パート]評価項目の結果は記述的であり、正式な統計学的検定は実施しなかった。

(データカットオフ日:2022年11月16日)

診断及び主要な組入れ基準

すべての群における主な選択基準:

- 補体阻害剤による治療歴があり、スクリーニング時の体重が40kg以上である
- ランダム化又は登録前6カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが10%以上）の評価で確認されたPNHの診断の記録がある
- 試験薬投与開始前3年未満に髄膜炎菌血清型A群、C群、W群及びY群に対するワクチンの接種を受けている*¹
- インフルエンザ菌b型及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けている*¹
- スクリーニング時に血小板数が30,000/mm³以上であり、臨床検査の7日以内に輸血を受けていない
- スクリーニング時の好中球絶対数が500/μL超である

ランダム化群における主な選択基準:

- 同意説明文書への署名時点で18歳以上である
- PNHに対して承認された用法・用量（900mgを2週ごと）に従ってエクリズマブの投与を少なくとも24週間受けた記録がある
- スクリーニング時のLDH値がULNの1.5倍以下である

非ランダム化群における主な選択基準:

コホート1

- 同意説明文書への署名時点で18歳未満である*²
- 試験薬初回投与開始日（1日目）の前に少なくとも12週間にわたってエクリズマブの投与を受けた記録がある
- スクリーニング時のLDH値がULNの2倍以下である

コホート2

- 試験薬初回投与開始日（1日目）の前に少なくとも16週間にわたってラブリズマブの投与を受けた記録がある
- スクリーニング時のLDH値がULNの2倍以下である

コホート3

- 1回あたり900mgを超えるか、2週ごとより高い頻度でエクリズマブの投与を試験薬初回投与開始日（1日目）の前に少なくとも12週間受けた記録がある
- スクリーニング時のLDH値がULNの2倍以下である

コホート4

- C5遺伝子多型（例：Arg885）が確認され、エクリズマブ又はラブリズマブによる溶血コントロールが不良であると治験責任医師が判断している

すべての群における主な除外基準:

- 登録前のヘモグロビン濃度が7g/dL以下であるか、又は登録前のヘモグロビン濃度が7g/dL超かつ9g/dL以下であり貧血の徴候及び症状を合併している
- 妊娠中又は授乳中であるか、もしくは治験期間中、本剤の最終投与後46週間（約10.5カ月間）以内に妊娠する意向がある

*¹ 臨床試験における国内での運用：本邦において補体欠乏症を有する患者に適用されるガイドライン及び標準治療はないことから、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴がない場合は、同意取得後、原則試験薬投与開始の少なくとも2週間前までに接種することとした。また、髄膜炎菌に対するワクチンの接種歴があるが、試験薬投与開始前3年以内に接種していない場合は、同意取得後に追加接種することとした。また、以降5年ごとを目安に追加接種することを推奨した。インフルエンザ菌b型及び肺炎球菌に対するワクチンについては、特に小児への本剤投与に際し接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討することとした

*² コホート1以外のコホートでは年齢の基準は設けなかった

※ エクリズマブのPNHにおける承認された用法及び用量については、最新の電子化された添付文書をご確認ください。

患者背景[ランダム化パート]

		ピアスカイ群 n=45	エクリズマブ群 n=44
年齢 (歳)	平均値 (SD)	44.4 (15.6)	49.5 (14.8)
	中央値 (範囲)	42.0 (21~81)	49.0 (22~85)
年齢群、例 (%)	18歳未満	0	0
	18歳以上65歳未満	40 (88.9)	37 (84.1)
	65歳以上	5 (11.1)	7 (15.9)
性別、例 (%)	男性	21 (46.7)	22 (50.0)
	女性	24 (53.3)	22 (50.0)
人種、例 (%)	アジア人	9 (20.0)	7 (15.9)
	白人	34 (75.6)	32 (72.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (4.4)	1 (2.3)
	不明	0	4 (9.1)
地域、例 (%)	その他のアジア太平洋地域	3 (6.7)	3 (6.8)
	欧州	30 (66.7)	29 (65.9)
	中南米	7 (15.6)	7 (15.9)
	日本	5 (11.1)	4 (9.1)
	北米	0	1 (2.3)
	アフリカ及び中東	0	0
ベースラインの体重 (kg)	平均値 (SD)	77.01 (17.47)	76.54 (18.03)
	中央値 (範囲)	80.00 (45.2~120.0)	75.10 (47.2~126.4)
PNHの診断から登録までの期間 (年)	平均値 (SD)	8.03 (6.56)	11.17 (7.05)
	中央値 (範囲)	6.34 (0.0~26.8)	10.43 (0.8~28.0)
再生不良性貧血の既往歴、例 (%)	あり	15 (33.3)	16 (36.4)
	なし	30 (66.7)	28 (63.6)
骨髄異形成症候群の既往歴、例 (%)	あり	0	0
	なし	45 (100.0)	44 (100.0)
主要血管事象の既往歴、例 (%)	あり	10 (22.2)	10 (22.7)
	なし	35 (77.8)	34 (77.3)
濃厚赤血球の輸血歴*1、例 (%)	あり	10 (22.7)	11 (25.0)
	なし	34 (77.3)	33 (75.0)
濃厚赤血球輸血の単位数*1 (単位)	平均値 (SD)	1.55 (3.72)	2.32 (5.43)
	中央値 (範囲)	0.00 (0.0~14.0)	0.00 (0.0~24.0)
PNH顆粒球クローンサイズ (%)	平均値 (SD)	54.87 (28.47)	61.71 (29.69)
	中央値 (範囲)	66.46 (1.66~92.37)	67.94 (2.16~97.76)
PNH単球クローンサイズ (%)	平均値 (SD)	80.84 (22.12)	86.62 (21.71)
	中央値 (範囲)	88.62 (13.83~99.96)	96.32 (7.60~99.89)
PNH赤血球クローンサイズ (%)	平均値 (SD)	50.09 (30.92)	54.71 (32.80)
	中央値 (範囲)	44.62 (2.62~99.98)	46.52 (1.26~100.00)
ベースラインのヘモグロビン値 (g/L)	平均値 (SD)	109.74 (19.96)	107.27 (17.66)
	中央値 (範囲)	112.50 (72.0~153.0)	106.50 (68.0~144.0)
ベースラインのLDH値 (× ULN)*2	平均値 (SD)	1.06 (0.28)	1.00 (0.24)
	中央値 (範囲)	1.01 (0.6~1.7)	0.96 (0.7~1.9)

SD: 標準偏差

*1 スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球輸血

*2 スクリーニングから1日目の本剤投与前までに測定されたすべてのLDH値の平均値

患者背景 [非ランダム化パート]

		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*3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)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	16.0 (NE)	45.5 (11.6)	35.5 (13.6)	58.2 (17.3)
	中央値 (範囲)	16.0 (16~16)	45.0 (27~70)	32.0 (20~58)	58.0 (38~80)
年齢群、 例 (%)	18歳未満	1 (100)	0	0	0
	18歳以上65歳未満	0	20 (95.2)	10 (100)	3 (50.0)
	65歳以上	0	1 (4.8)	0	3 (50.0)
性別、例 (%)	男性	1 (100)	12 (57.1)	4 (40.0)	2 (33.3)
	女性	0	9 (42.9)	6 (60.0)	4 (66.7)
人種、例 (%)	アジア人	0	11 (52.4)	0	6 (100)
	白人	1 (100)	9 (42.9)	6 (60.0)	0
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	1 (10.0)	0
	不明	0	1 (4.8)	3 (30.0)	0
地域、例 (%)	その他のアジア太平洋地域	0	7 (33.3)	0	1 (16.7)
	欧州	1 (100)	9 (42.9)	8 (80.0)	0
	中南米	0	0	1 (10.0)	0
	日本	0	3 (14.3)	0	5 (83.3)
	北米	0	1 (4.8)	1 (10.0)	0
	アフリカ及び中東	0	1 (4.8)	0	0
ベースラインの 体重 (kg)	平均値 (SD)	53.00 (NE)	69.22 (13.90)	67.95 (11.15)	65.88 (19.57)
	中央値 (範囲)	53.00 (53.0~53.0)	69.50 (46.0~91.0)	65.95 (48.1~82.0)	66.15 (44.0~89.2)
PNHの診断から 登録までの期間 (年)	平均値 (SD)	3.80 (NE)	12.31 (11.62)	11.39 (10.57)	5.34 (4.78)
	中央値 (範囲)	3.80 (3.8~3.8)	9.62 (0.6~50.3)	6.52 (0.8~27.1)	5.81 (0.1~13.0)
再生不良性貧血 の既往歴、例 (%)	あり	0	9 (42.9)	2 (20.0)	1 (16.7)
	なし	1 (100)	12 (57.1)	8 (80.0)	5 (83.3)
骨髄異形成症候群 の既往歴、例 (%)	あり	0	0	0	0
	なし	1 (100)	21 (100)	10 (100)	6 (100)
主要血管事象の 既往歴、例 (%)	あり	0	2 (9.5)	0	3 (50.0)
	なし	1 (100)	19 (90.5)	10 (100)	3 (50.0)
濃厚赤血球の 輸血歴*1、例 (%)	あり	0	3 (14.3)	4 (40.0)	3 (50.0)
	なし	1 (100)	18 (85.7)	6 (60.0)	3 (50.0)
濃厚赤血球輸血の 単位数*1 (単位)	平均値 (SD)	0.00 (NE)	0.57 (1.80)	1.80 (3.08)	14.00 (21.39)
	中央値 (範囲)	0.00 (0.0~0.0)	0.00 (0.0~8.0)	0.00 (0.0~8.0)	4.00 (0.0~54.0)
PNH顆粒球 クローンサイズ (%)	中央値 (範囲)	—	57.9 (1.2~95.6)	74.0 (7.7~94.1)	57.4 (19.3~86.5)
PNH単球 クローンサイズ (%)	中央値 (範囲)	—	87.8 (9.6~100.0)	91.8 (69.5~99.0)	87.2 (37.6~99.4)
PNH赤血球 クローンサイズ (%)	中央値 (範囲)	—	72.7 (1.9~100.0)	47.1 (16.9~94.4)	36.6 (8.5~48.1)
ベースラインの ヘモグロビン値 (g/L)	平均値 (SD)	149.00 (NE)	109.76 (20.02)	97.36 (19.47)	89.83 (19.50)
	中央値 (範囲)	149.00 (149.0~149.0)	108.00 (76.0~151.0)	103.50 (59.6~119.0)	83.00 (78.0~129.0)
ベースラインの LDH値 (× ULN) *2	平均値 (SD)	1.53 (NE)	1.00 (0.20)	0.98 (0.22)	7.80 (6.78)
	中央値 (範囲)	1.53 (1.5~1.5)	1.01 (0.6~1.4)	0.94 (0.7~1.3)	6.14 (1.8~20.7)

SD:標準偏差、NE:推定不能

*1 スクリーニング前12カ月以内の濃厚赤血球輸血

*2 スクリーニングから1日目の本剤投与前までに測定されたすべてのLDH値の平均値

*3 900mg超/回又は2週に1回よりも高頻度

※ エクリズマブのPNHにおける承認された用法及び用量については、最新の電子化された添付文書をご確認ください。

安全性[主要評価項目] (データカットオフ日:2022年11月16日)

● 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

● 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*3	0
副作用		
副作用	14 (31.8%)	0
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った副作用	0	0
用量変更又は休薬に至った副作用	0	0

▶ 主な有害事象 (各群において発現率5%以上) はピアスカイ群で発熱、3型免疫複合体型反応各7例 (15.9%)、COVID-19、注入に伴う反応各6例 (13.6%)、頭痛5例 (11.4%)、上気道感染、無力症、末梢性浮腫、注射に伴う反応、悪心、下痢、関節痛、発疹各3例 (6.8%) で、エクリズマブ群でCOVID-19 7例 (16.7%)、インフルエンザ、尿路感染各3例 (7.1%) であった。

▶ 重篤な有害事象は、ピアスカイ群で肺炎、上咽頭炎、尿路感染、好中球減少症、発熱、高ビリルビン血症、皮膚裂傷、子宮頸部上皮異形成各1例で、エクリズマブ群で肺炎、腎盂腎炎、一過性脳虚血発作各1例であった。

*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 v5.0

*3 継続投与期間において、ピアスカイ群で1例が結腸直腸癌により死亡したが、試験薬との関連はないと判断された

[ランダム化パート] <ピアスカイ安全性評価期間*1>

	ピアスカイ切替え群*2 (n=35)
有害事象	
有害事象	30 (85.7%)
Grade 3*3以上の有害事象	9 (25.7%)
重篤な有害事象	4 (11.4%)
投与中止に至った有害事象	1 (2.9%)
用量変更又は休薬に至った有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
副作用	
副作用	16 (45.7%)
重篤な副作用	1 (2.9%)
投与中止に至った副作用	1 (2.9%)
用量変更又は休薬に至った副作用	0

▶ 主な有害事象 (発現率5%以上) はCOVID-19 9例 (25.7%)、3型免疫複合体型反応8例 (22.9%)、注射に伴う反応5例 (14.3%)、注入に伴う反応4例 (11.4%)、関節痛、背部痛、頭痛各3例 (8.6%)、インフルエンザ、咽頭炎、発熱、無力症、挫傷、嚥下痛、筋痙攣、血小板減少症各2例 (5.7%) であった。

▶ 重篤な有害事象は、COVID-19、ブレイクスルー溶血、閉塞性膵炎、3型免疫複合体型反応各1例であった。

▶ 試験薬の投与中止に至った有害事象は3型免疫複合体型反応1例であった。

*1 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

*2 ピアスカイ切替え群は、24週間の主要投与期間の後、エクリズマブからピアスカイに切り替えた患者35例で評価した

*3 NCI CTCAE v5.0

[非ランダム化パート*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)	全体 (n=38)
有害事象					
有害事象	0	18 (85.7%)	10 (100%)	5 (83.3%)	33 (86.8%)
Grade 3*3以上の有害事象	0	9 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	14 (36.8%)
重篤な有害事象	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	9 (23.7%)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
用量変更又は休薬に至った有害事象	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (16.7%)	4 (10.5%)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
副作用					
副作用	0	10 (47.6%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)	15 (39.5%)
重篤な副作用	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)
投与中止に至った副作用	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.6%)
用量変更又は休薬に至った副作用	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)

- ▶ 主な有害事象(全体集団で発現率5%以上)は、COVID-19、発熱、3型免疫複合体型反応、頭痛各7例(18.4%)、上咽頭炎、筋肉痛、注入に伴う反応、注射に伴う反応各5例(13.2%)、末梢性浮腫、関節痛、悪心各4例(10.5%)、尿路感染、疲労、背部痛、四肢痛、腹痛、下痢、発疹、溶血各3例(7.9%)、上気道感染、4型過敏症、SARS-CoV-2検査陽性、耳痛、高血圧各2例(5.3%)であった。
- ▶ 重篤な有害事象は、コホート2で3型免疫複合体型反応3例、血管外溶血、溶血、感染、敗血症、ウイルス感染、胆管炎、急性胆管炎、軸索型ニューロパチー、尿路結石各1例、コホート3で3型免疫複合体型反応、自己免疫性溶血性貧血各1例であった。
- ▶ 試験薬の投与中止に至った有害事象はコホート2で敗血症1例であった。

*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

*3 NCI CTCAE v5.0

※ エクリズマブのPNHIにおける承認された用法及び用量については、最新の電子化された添付文書をご確認ください。

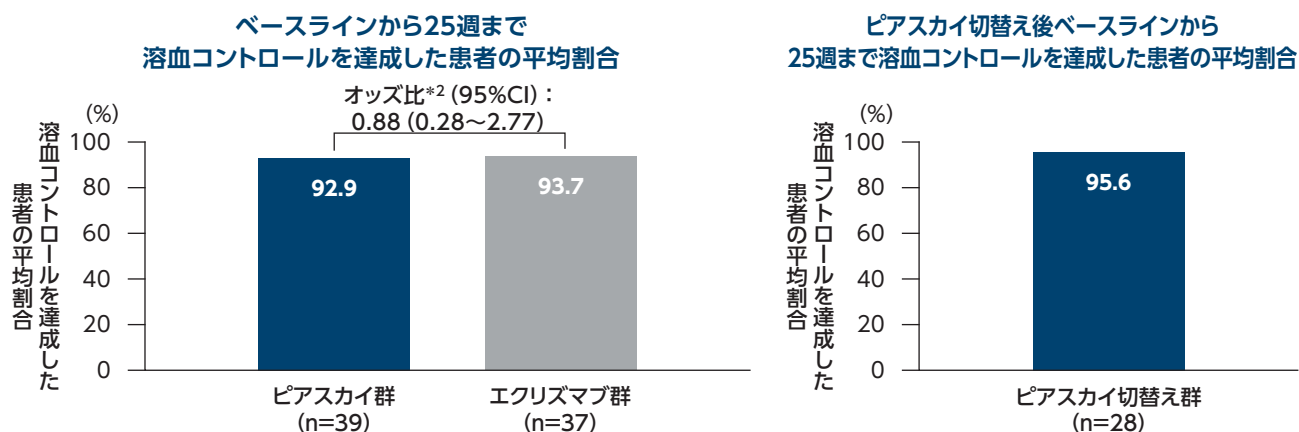
有効性 [ランダム化パート] (データカットオフ日: 2022年11月16日)

● 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

● 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]
 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。



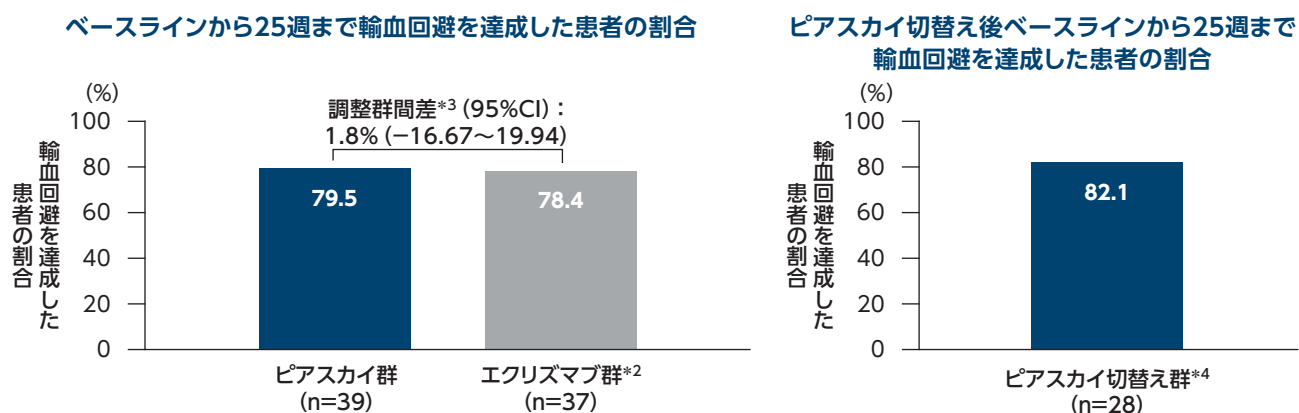
*1 主要投与期間のピアスカイ群とエクリズマブ群は2週以降25週までを評価期間とした

*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カ月以内の濃厚赤血球輸血歴 (あり、なし) 及びベースライン時点のLDH値を説明変数として、logitリンク関数を用いた一般化推定方程式 (GEE) のモデル (共分散構造は一次自己回帰) を用いて推定した

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

● 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]
 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週の前に輸血を受けずに試験を中止したため、保守的なアプローチとして輸血を受けたと仮定した

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

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

補体阻害剤による治療歴のない中国人PNH患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (YO42311試験:COMMODORE 3試験) (海外データ)⁷⁾²⁷⁾

7) 承認時参考資料: 海外第Ⅲ相試験 (YO42311試験)

27) Liu H, et al.: Am J Hematol. 2023; 98: 1407-1414.

[利益相反: 本試験はF. Hoffmann-La Roche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、Genentech社の社員、

F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]

試験概要

目 的	補体阻害剤による治療歴のないPNH患者を対象としてピアスカイの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価する。
対 象	<主要投与期間>51例 <継続投与期間>50例 (1例が24週間の投与を完了前に死亡のため試験を中止した。)
方 法	体重別に設定された用量に従い、体重が40kg以上100kg未満の患者には、初回負荷用量として1日目に1,000mgを静脈内投与し、その後、2、8、15及び22日目に340mgを皮下投与した。29日目以降は維持用量として680mgを4週ごとに皮下投与した。1,000mgの初回負荷用量は60分(±10分)かけて静脈内投与した。本試験では体重が100kg以上の患者は登録されなかった。 <主要投与期間> 本試験の主要投与期間は24週間とした。すべての患者が24週間の本剤の投与を完了した後に主要解析が実施された(データカットオフ日:2022年2月10日)。 <継続投与期間> 主要投与期間を完了した後に、治験責任医師によって本剤の臨床的ベネフィットが得られたと判断され、継続投与期間への登録を希望した患者が継続投与期間に移行した。本剤を継続投与した際の有効性及び安全性等を評価した(更新データのデータカットオフ日:2022年8月10日)。 対象 n=51 ・12歳以上 ・補体阻害剤未治療 スクリーニング (4週) 主要投与期間 (24週)* ピアスカイ群 n=51 主要解析 継続投与期間 ピアスカイ継続 * 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。
評 価 項 目	主要評価項目 <主要投与期間> ・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 ・ベースラインから25週までの期間及びスクリーニング前24週間に輸血^{*2}回避を達成した患者の割合の差 副次的評価項目 <主要投与期間> ・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 ・FACIT-Fatigueスコアのベースラインから25週までの変化量(18歳以上の患者) その他の評価項目 <主要投与期間> 安全性、薬物動態、免疫原性、バイオマーカー 等 <継続投与期間> ・25週から49週における有効性(溶血コントロールを達成^{*1}した患者の割合、輸血^{*2}回避を達成した患者の割合、溶血発作^{*3}を回避した患者の割合、ヘモグロビン濃度が安定化^{*4}した患者の割合、FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量[18歳以上]) ・25週から49週における安全性(有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値異常、ADA発現率) 等 ^{*1} 溶血コントロール達成:LDH値(中央測定)がULNの1.5倍以下と定義 ^{*2} 輸血:次のいずれかに該当した場合に濃厚赤血球輸血が推奨された:(1)ヘモグロビン値が9g/dL以下で、かつ治験責任医師が臨床的に輸血が必要であると判断する重症度の徴候・症状が認められる、(2)臨床的な徴候又は症状の有無は問わずヘモグロビン値が7g/dL以下 ^{*3} 溶血発作:投与期間中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後にULNの2倍以上に上昇した状況で、血管内溶血の症状又は徴候(疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ[呼吸困難]、貧血[ヘモグロビン値10g/dL未満]、主要血管事象[血栓症を含む]、嚥下障害、勃起不全)のうち少なくとも1つが新たに発現又は悪化がみられた場合と定義 ^{*4} ヘモグロビン濃度の安定化:輸血を受けることなくヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上低下しないことと定義
解 析 計 画	<主要投与期間> 試験の結果を肯定的に結論付けるためには、有効性の2つの主要評価項目の両方の達成を必要とした。1つ目の主要評価項目である溶血コントロールは、投与群、評価時点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により推定した平均割合の95%CIの下限が、事前に設定した閾値である60%を上回った場合に、本評価項目が達成されたと判断した。2つ目の主要評価項目である輸血回避の患者内比較では、事前に設定した両側第1種過誤確率を0.05とし、連続補正したMcNemar検定を用いた。輸血回避を達成した患者の割合の差を求め、その95%CIをWilson法により求めた。 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及びヘモグロビン濃度が安定化した患者の割合を求め、その95%CIをWilson法により求めた。FACIT-Fatigueの合計スコア(範囲:0~52、対象:18歳以上の患者)を平均値、標準偏差、中央値及び範囲を用いてベースライン及び投与後の来院時ごとに要約した。 安全性の評価には、ピアスカイの曝露、有害事象、標準的な臨床検査値、及びバイタルサインが含まれた。 <継続投与期間> 本更新における解析はすべて記述的なものとした。概して、有効性評価項目は間隔解析対象集団(interval analysis population:25週の投与後にLDH値が1回以上測定され、25週から49週の継続投与期間に本剤を1回以上投与されたすべての患者と定義された集団)に基づき25週から49週までの継続投与期間で解析した。LDH値に関連する有効性の評価項目は来院時ごとに解析した。輸血回避、溶血コントロール(各来院時のLDH値がULNの1.5倍以下)、溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化がみられた患者の割合を25週から49週までの来院ごとに求め、対応する95%CIを正確法(溶血コントロール)又はWilson法(輸血回避、溶血発作及びヘモグロビン濃度の安定化)により求めた。FACIT-Fatigueの合計スコア(範囲:0~52、対象:18歳以上の患者)とベースラインからの変化量を要約した。安全性の評価は、ベースラインからデータカットオフ日(2022年8月10日)までのデータを用いて記述的に解析した。

データカットオフ日:2022年8月10日
(主要解析のデータカットオフ日:2022年2月10日)

診断及び主要な組入れ基準

- 説明同意文書又はアセント文書の署名時に12歳以上
- スクリーニング時に体重40kg以上
- スクリーニング前6カ月以内に高感度フローサイトメトリーによる白血球（顆粒球又は単球のクローンサイズが10%以上）の評価で確認されたPNHの診断の記録がある
- スクリーニング時のLDH値（中央測定）がULNの2倍以上
- スクリーニング前12カ月以内の輸血回数が4回以上（診療記録に基づく）
- スクリーニング前3カ月以内のPNHに関連する徴候又は症状のうち1つ以上を発現：疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビン濃度10g/dL未満）、主要血管事象の既往（血栓症を含む）、嚥下障害、勃起不全、PNHによる濃厚赤血球輸血歴
- 試験薬初回投与開始日（1日目）前3年未満又は試験薬投与後7日以内に髄膜炎菌に対するワクチンを接種済み
- インフルエンザ菌b型及び肺炎球菌に対するワクチンを接種済み
- 妊娠可能な女性の場合は禁欲する（異性間性交を避ける）か避妊方法を用いることへ同意した

患者背景

	ピアスカイ群 (n=51)
年齢(歳)、中央値(範囲)	31 (15~58)
性別(女性)、例(%)	29 (57%)
体重(kg)、中央値(範囲)	60.0 (48.9~96.0)
PNHの診断から登録までの期間(年)、中央値(範囲)	7.1 (0.7~18.2)
PNHに関連した既往歴*1、例(%)	
再生不良性貧血	19 (37%)
骨髄異形成症候群	1 (2%)
腎機能障害*2	2 (4%)
主要血管事象	5 (10%)
ベースライン時の治療薬*3、例(%)	
抗凝固剤	6 (12%)
ステロイド/免疫抑制剤	26 (51%)
ヘモグロビン値(g/dL)、平均値(SD)	8.4 (1.0)
LDH値×ULN*4	9.3 (2.8)
>4×ULN	50 (98%)
濃厚赤血球輸血の単位数(単位)、中央値(範囲)	16 (8.0~50.5)
PNH顆粒球クローンサイズ*5、平均値(SD)	88.9 (13.7)
網赤血球数×10 ⁹ /L、平均値(SD)	217.9 (81.3)
血小板数×10 ⁹ /L、平均値(SD)	143.9 (80.7)
好中球数×10 ⁹ /L、平均値(SD)	2.70 (1.64)

SD：標準偏差

*1 登録又は本剤の初回投与前

*2 推定糸球体濾過速度が60mL/min未満

*3 ベースライン時まで中止された薬剤と継続中の薬剤が含まれる

*4 スクリーニングから1日目の本剤投与前までに測定されたすべてのLDH値の平均値

*5 スクリーニング前3カ月以内

有効性<主要投与期間*1>(データカットオフ日:2022年2月10日)

*1 主要解析のデータカットオフ日の24週間以上前に組み入れられた患者のみを含めた

溶血コントロールと輸血回避の主要評価項目のいずれも達成したため、ピアスカイの有効性は肯定的に結論付けられた。

●有効性解析対象例

ピアスカイ群51例

●5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合*1[主要評価項目]

5週から25週までの溶血コントロールを達成した患者の平均割合*1は78.7%(95%CI:67.8~86.6)で、95%CIの下限が事前に設定した閾値である60%*2を上回った。

*1 平均割合は、投与群、評価時点及びベースライン時点のLDH値を説明変数とし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

*2 事前に規定した成功基準は、95%CIの下限が60%以上であることとした

●ベースラインから25週までの期間及びスクリーニング前24週間に輸血回避を達成した患者の割合の差[主要評価項目]

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51.0%(95%CI:36.8~65.1)であった。スクリーニング前24週間に輸血回避を達成した患者の割合*1は0%(95%CI:0.0~8.7)で、輸血回避を達成した割合の差*2は51.0%(95%CI:34.3~65.1)で、統計学的に有意な差が認められた($P<0.0001$ 、連続補正したMcNemar検定)。

*1 診療記録のデータに基づく

*2 ベースラインから25週までの期間及びスクリーニング前24週間に輸血回避を達成した患者の割合の差を算出した。統計学的に有意な差が認められた($P<0.0001$ 、連続補正したMcNemar検定)

安全性<主要投与期間・継続投与期間を含む全投与期間>(データカットオフ日:2022年8月10日)

●安全性解析対象例

ピアスカイ群51例(うち、1例は主要投与期間の24週間の投与を完了前に試験を中止した)

●安全性の概要

	ピアスカイ群 (n=51)
有害事象	
有害事象	51 (100.0%)
Grade 3*1以上の有害事象	18 (35.3%)
重篤な有害事象	6 (11.8%)
投与中止に至った有害事象	0
用量変更又は休薬に至った有害事象	1 (2.0%)
死亡に至った有害事象	1 (2.0%)
副作用	
副作用	44 (86.3%)
重篤な副作用	1 (2.0%)
投与中止に至った副作用	0
用量変更又は休薬に至った副作用	1 (2.0%)

▶ 主な有害事象(発現率5%以上)は上気道感染26例(51.0%)、好中球数減少18例(35.3%)、抱合ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加各16例(31.4%)、白血球数減少14例(27.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加13例(25.5%)、 α ヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加11例(21.6%)、リンパ球数減少、体重増加各9例(17.6%)、尿路感染、好中球減少症各7例(13.7%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、高トリグリセリド血症各6例(11.8%)、高尿酸血症、発熱各5例(9.8%)、高コレステロール血症4例(7.8%)、血清フェリチン増加、上咽頭炎、歯肉腫脹、肝機能異常、月経障害、過敏症各3例(5.9%)であった。

▶ 重篤な有害事象は類腱腫、メラノサイト性母斑、血小板減少症、胆管結石、菌血症、硬膜下血腫、血小板数減少、乳房障害各1例であった。

▶ 死亡に至った有害事象は硬膜下血腫1例で、試験薬との関連はないと判断された。

*1 NCI CTCAE v5.0

Q1 臨床試験での日本における有害事象の発現状況について教えてください。

臨床試験において本剤が投与された日本人患者は、BO42162試験に5例、BO42161試験に17例（計22例）含まれ、その内訳は本剤（未治療）群が2例（BO42162試験のA群：2例）、本剤（切替え）群が20例（BO42162試験のB群：3例、BO42161試験のA群：5例、B群：4例、C群：8例）、エクリズマブ群（主要解析後に本剤に切り替えた患者）が7例（BO42162試験のB群：3例、BO42161試験のB群：4例）でした。有害事象は21例に認められ、このうち5例には重篤な有害事象が認められました。重篤な有害事象の発現状況は下表のとおりです。日本人部分集団の患者数は限られており全体集団との比較は困難であるものの、日本人部分集団に発現した事象の本剤との因果関係及び重症度、本剤の投与中止に至った有害事象がなかったこと等を踏まえると、日本人PNH患者においても本剤の忍容性は良好であると考えられました。

MedDRA器官別大分類 MedDRA基本語	未治療患者 (n=2)	切替え患者 (n=20)	合計 (n=22)
すべての重篤な有害事象	0	5 (25.0%)	5 (22.7%)
感染症および寄生虫症	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)
感染	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
上咽頭炎	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
全身性細菌感染	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
ブレイクスルー溶血	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
血管外溶血	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
発熱	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
腎および尿路障害	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
尿路結石	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
生殖系および乳房障害	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
子宮頸部上皮異形成	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)

MedDRA version 25.1.

承認時評価資料：日本人部分集団における重篤な有害事象の概要

Q2 本剤投与のためにワクチンを接種する場合、その費用は保険適用されますか。

4価髄膜炎菌ワクチンは保険適用されますが、予防接種法に基づく定期接種以外のワクチン（いわゆる任意の予防接種）については、原則的に全額患者の自己負担となります。患者の状態や生活環境、感染症の流行状況等から接種が望まれる場合のワクチン接種費用についてはソーシャルワーカーを交えてご相談ください。

Q3 予防接種に関して注意すべき点を教えてください。

＜初回接種に関する事項＞

- ワクチン接種から免疫獲得までには1～2週間程度を要するため、初めて補体阻害剤による治療を受ける患者に対しては、本剤投与開始の2週間前までにはワクチン接種を完了するようにご計画ください¹⁶⁾。
- ▶ 過去5年以内に髄膜炎菌に対するワクチンを接種していない場合、免疫抑制状態の患者に対しては、初回接種から8週以上間隔をあけた後、2回目を接種することが推奨されています。
- ▶ 国内既承認の4価髄膜炎菌ワクチンは血清型A/C/Y及びW-135以外に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできないため、血清型B群に対するワクチン(国内未承認)の接種もご検討ください¹⁰⁾。

＜他のワクチンとの接種間隔に関する事項＞

- 一般に複数のワクチンを同時に接種しても、その有効性に干渉はないとされていますが、13価結合型肺炎球菌ワクチンと髄膜炎菌結合型ワクチンの同時接種で、一部の血清型の肺炎球菌に対する抗体価の上昇が減弱することも報告されており、同時接種を避けることが望ましい場合もあります²⁸⁾。

異なる種類のワクチンを接種する際の接種間隔のルール²⁹⁾

- ・ 複数の生ワクチンを接種する場合、接種間隔を27日以上空けてください。
- ・ 生ワクチン以外のワクチンの組み合わせの場合、ワクチン接種の間隔に制限はありません。なお、新型コロナウイルスワクチンと他のワクチンとの同時接種については、特に医師が必要と認めた場合に可能です。

＜本剤投与開始以降の追加接種等に関する事項＞

- ワクチンにより感染症を完全に予防することはできないことに加え、ワクチンによる予防効果の持続期間にも留意が必要です。追加接種が必要となる時期等、詳細については各ワクチンの電子化された添付文書をご確認ください。
- 髄膜炎菌に対するワクチンは5年ごとを目安に追加接種することが推奨されています¹⁶⁾¹⁷⁾。
- ワクチンの接種が溶血発作の誘因となるおそれもあります¹⁰⁾。本剤投与中に追加接種や、新たなワクチンの接種を行う場合は患者の健康状態をよく確認した上で接種の可否を判断してください。なお、臨床試験においては、本剤投与の前後2日間は避けて接種することを推奨していました。

Q4 ワクチンを接種しても髄膜炎菌感染症を発症した症例は報告されていますか。

PNH患者を対象とした本剤の臨床試験における報告はありませんが、他の適応症を対象として実施中の国際共同試験においては報告されています。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症等を予防できない場合もあることから、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候の観察を十分に行ってください。

Q5 臨床試験においてInfusion reaction・注射に伴う全身反応に対する前処置等を行っていましたか。

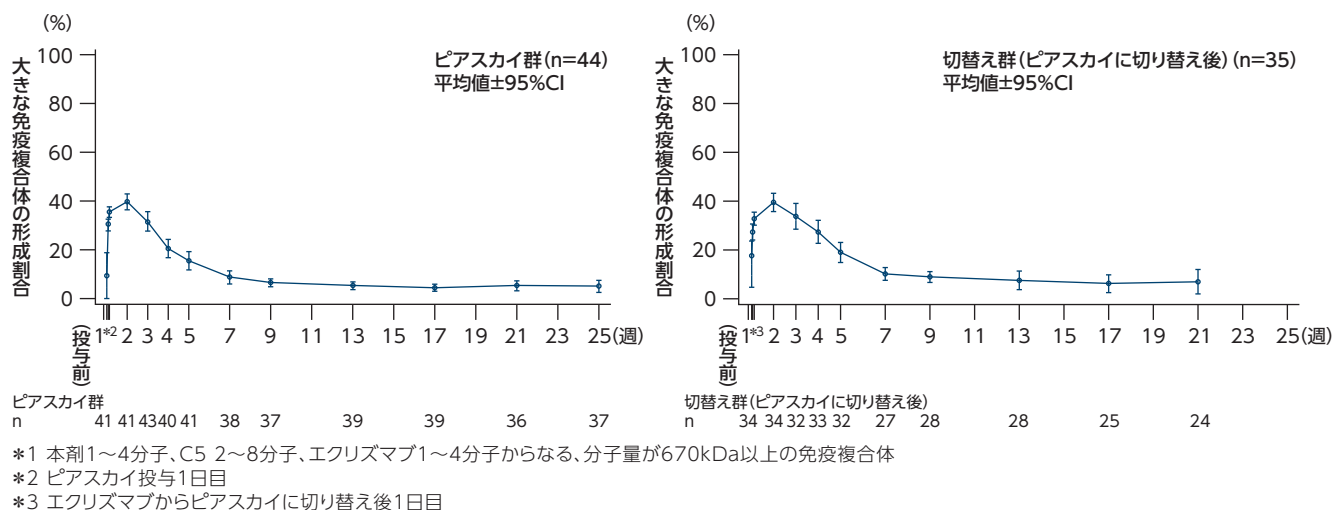
臨床試験において前処置の施行は規定していませんでしたが、静脈内投与時には点滴投与時間を遵守いただくとともに、本剤の静脈内投与及び最初の5回の皮下注射は、蘇生設備を直ちに利用できる臨床環境で行うよう規定していました。

本剤の点滴静注は、本剤1,000mgを投与する患者には60±10分、1,500mgを投与する患者には90±10分かけて行ってください。また、緊急時に十分な対応ができるよう、投与開始から投与終了後にかけて、患者の状態を十分に観察してください。

Q6 抗C5抗体製剤を切り替えた際に形成される大きな免疫複合体の推移について教えてください。

国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO42161試験）で、エクリズマブによる治療を受けていた患者において、大きな免疫複合体*1の平均形成割合は切替え後2週でおおよそ40%に達し、その後減少しました。

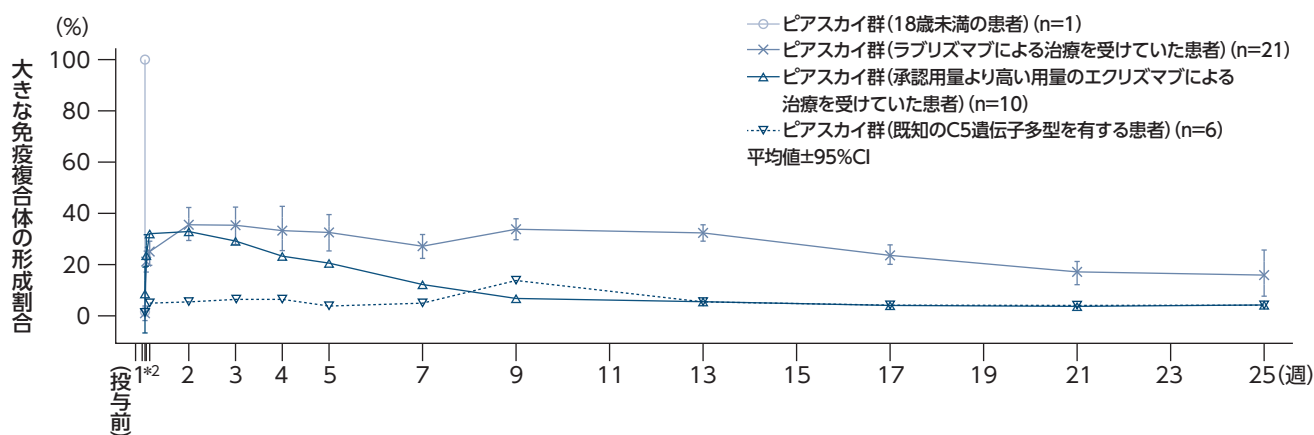
BO42161試験の本剤群（組み入れ時にエクリズマブから本剤に切り替えた群）、及び切替え群（主要解析後に本剤に切り替えた群）における大きな免疫複合体*1の形成割合の推移



承認時評価資料：薬物-標的-薬物複合体

また、同試験においてラブリズマブによる治療を受けていた患者では、大きな免疫複合体*1の平均形成割合は本剤に切替え後2週でおおよそ40%に達し、21週から減少しはじめたものの、25週においても検出されました。

BO42161試験の非ランダム化群における大きな免疫複合体*1の形成割合の推移



ピアスカイ群 (18歳未満の患者)	n	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ピアスカイ群 (ラブリズマブによる治療を受けていた患者)	n	20	19	20	17	18	17	18	16	17	16	16	14		
ピアスカイ群 (承認用量より高い用量のエクリズマブによる治療を受けていた患者)	n	10	8	9	9	9	7	9	9	9	8	8	7		
ピアスカイ群 (既知のC5遺伝子多型を有する患者)	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

*1 本剤1～4分子、C5 2～8分子、エクリズマブ1～4分子からなる、分子量が670kDa以上の免疫複合体
 *2 ピアスカイ投与1日目

承認時評価資料：薬物-標的-薬物複合体

※ エクリズマブのPNHにおける承認された用法及び用量については、最新の電子化された添付文書をご確認ください。

Q7

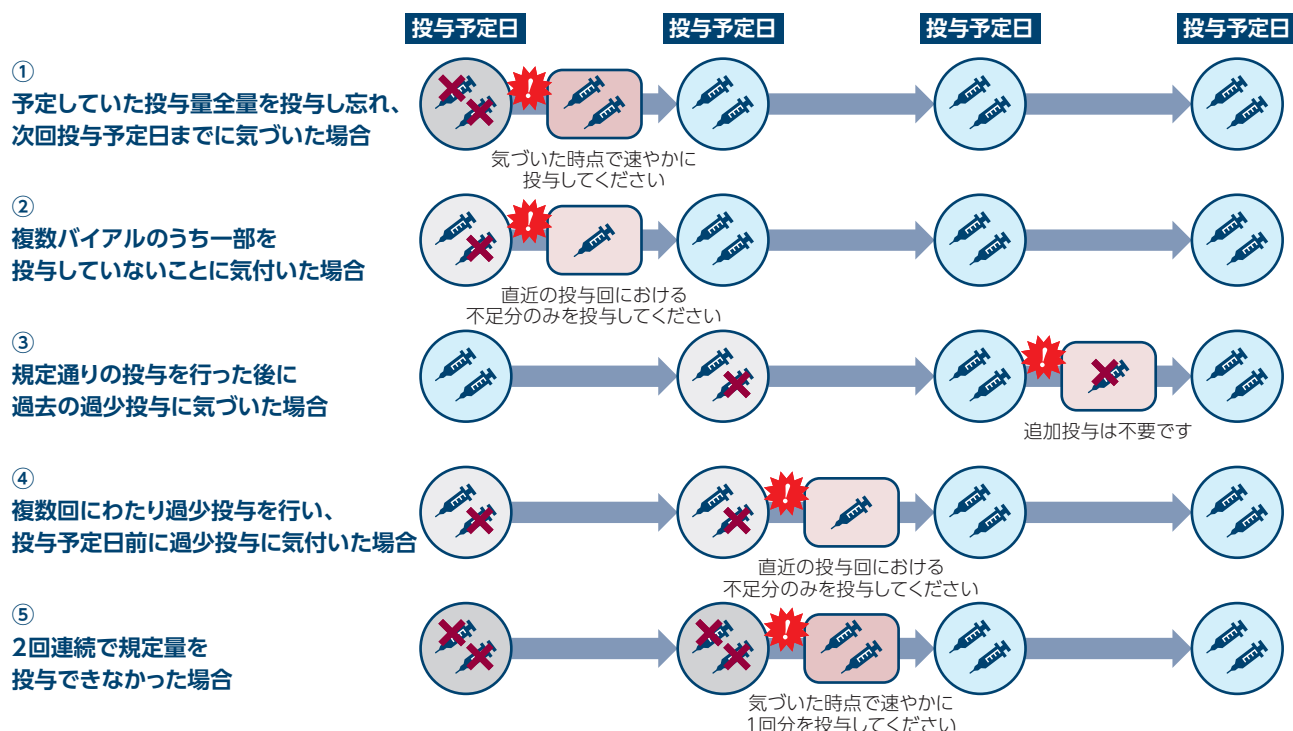
予定通りに投与ができなかった場合、以降の投与スケジュールを調整しなくてもよいのでしょうか。

予定された投与量の全量又は一部を投与できなかった場合、気づいた時点で可能な限り速やかに直近の投与回における不足分のみを投与し、その後は予め計画していたスケジュールに従って投与してください。

また、在宅自己注射を行っている患者が予定通りに投与できなかった場合は、医療機関へ連絡し、指示を仰ぐよう指導してください。

直近の投与回に投与していないことに前日に気がつき、各日1回分を2日間連続投与した場合において、本剤の血中濃度は規定通りに投与した場合と同等のレベルで推移すると予測されました。

予定通りに投与できなかった場合の、投与スケジュール及び投与量については以下をご参照ください。



※体重40kg以上100kg未満の患者さんは29日目以降は2バイアルずつ投与し、100kg以上の患者さんは3バイアルずつ投与します。
上記の例は、体重40kg以上100kg未満の患者さん29日目以降に関する状況の例ですが、100kg以上の患者さんの場合も参考としてください。

① 予定していた投与量全量を投与し忘れ、次回投与予定日までに気づいた場合

可能な限り速やかに直近の投与回における不足分（図示した事例では2バイアル分）を投与してください。
次回以降の投与は規定通り実施してください。

② 複数バイアルのうち一部を投与していないことに気付いた場合

可能な限り速やかに直近の投与回における不足分（図示した事例では1バイアル分）を投与してください。
次回以降の投与は規定通り実施してください。

③ 規定通りの投与を行った後に、過去の過少投与に気づいた場合

直近の投与予定日に規定量の投与ができている場合は、追加投与は不要です。
次回以降の投与は規定通り実施してください。

④ 複数回にわたり過少投与を行い、投与予定日前に過少投与に気付いた場合

投与し忘れた分をまとめて投与せず、可能な限り速やかに直近の投与回における不足分のみを投与してください。（図示した事例では、過去2回 合計2本分のバイアルが不足しているものの、直近の投与回における不足分1バイアルのみを気づいた時点での投与対応について示しています。）

⑤ 2回連続で規定量を投与できなかった場合

直近の投与回における不足分のみを可能な限り速やかに投与してください。（図示した事例では、過去2回、合計4本分のバイアルが不足しているものの、直近の投与回における不足分2バイアルのみを気づいた時点で投与してください。）

Q8 副作用等により治療を5週間以上中断した場合の再開方法を教えてください。

事象や重篤度を鑑み、本剤投与の可否を慎重にご検討いただき、治療再開が望ましい場合には、中断時に予定していた用法及び用量にて治療を再開してください。また、以降の投与も規定通りに行ってください。

なお、臨床試験においては、アナフィラキシー又はGrade 4以上の治療関連毒性（免疫複合体反応及び感染症を除く）の発現により投与を中止した場合には、本剤による治療を中止するよう規定していました。

Q9 患者の妊孕性に影響はありますか。

臨床におけるデータはありませんが、雌雄の受胎能に対する影響を、性成熟力ニクイザルを用いた26週間皮下及び静脈内投与毒性試験における精子検査、月経サイクル、雌雄生殖器官の病理組織学的評価に基づいて評価した結果、クロバリマブ投与に関連した毒性変化は検討した最高用量である静脈内投与160mg/kg/2週又は皮下投与100mg/kg/週でも認められませんでした。

Q10 患者の妊娠判明時の対応について教えてください。

妊娠判明時点で本剤による治療上の有益性が危険性を上回る場合には、本剤の投与を継続し、患者の判断で投与を中止することがないように、ご指導ください。また、以下の点に留意の上、患者の状態を慎重に観察するとともに、治療変更の可否を慎重にご検討ください。

- 非臨床試験において、クロバリマブの胎盤通過が認められ、出生児における補体活性の低下が認められています。新生児の補体活性を低下させる可能性が考えられるため、厳重な注意が必要です。
- 本剤からエクリズマブに変更する場合は、免疫複合体形成による影響に考慮が必要です。（P.47 QA6参照）

臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に投与した経験は非常に限られており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。将来挙児を希望する可能性のある女性患者に対しては、投与前に十分な情報提供を行ってください。

Q11 本剤投与中に手術を行う場合の注意点を教えてください。

補体系活性化による急性溶血発作や、静脈血栓症に対する適切なリスク管理を行ってください¹⁰⁾。本剤投与中の手術施行の報告は非常に限られており、周術期における本剤の有効性や安全性は確立していませんが、本剤投与中はLDH値やCH50のモニタリングにより、本剤による補体活性抑制効果が十分であることをご確認ください。

- 補体阻害剤の血中濃度が高く、手術の侵襲による補体活性化や血栓症リスクを凌駕することが期待されるタイミングで手術を設定することが望ましいと考えられます。
- 術後もLDH値やCH50を注意深くモニタリングし、急性溶血発作の徴候又は症状に注意してください。
- 「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」³⁰⁾ のリスク分類に準じて抗凝固療法を含む予防を考慮してください。

Q12 長期投与時の安全性データはありますか。

未治療及び他の抗C5抗体製剤から切り替えたPNH患者を対象とした国際共同第I/II相試験（BP39144試験）のパート2、3、4及びオープンラベル継続投与パートで本剤を長期投与した際の安全性解析の結果（n=44）が報告されています。

本剤（未治療）の患者の投与期間の中央値（範囲）は3.40年（0.9～4.4年）、投与回数の中央値（範囲）は83.5回（19～163回）でした。本剤（切替え）患者の投与期間の中央値（範囲）は2.88年（0.4～3.9年）、投与回数の中央値（範囲）は48.5回（11～129回）でした。

有害事象は44例中42例（95.5%）に認められ、主なものは上咽頭炎13例（29.5%）、上気道感染10例（22.7%）、発熱10例（22.7%）、気管支炎6例（13.6%）、無力症6例（13.6%）等でした。

重篤な有害事象は44例中14例（31.8%）に認められ、重篤な副作用として、本剤（未治療）患者では1例（5.6%）に1件（溶血発作）認められ、本剤（切替え）患者では1例（3.8%）に1件（上気道感染）認められました。

本剤の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

	未治療患者 (n=18)	切替え患者 (n=26)	合計 (n=44)
すべての有害事象	17 (94.4%)	25 (96.2%)	42 (95.5%)
死亡に至った有害事象	0	0	0
本剤の投与中止に至った有害事象	0	0	0
致死的転帰を伴う有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	6 (33.3%)	8 (30.8%)	14 (31.8%)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
重篤な副作用	1 (5.6%)	1 (3.8%)	2 (4.5%)
治療中止に至った有害事象	0	0	0
投与中断、用量調整に至った有害事象	1 (5.6%)	0	1 (2.3%)
副作用	4 (22.2%)	10 (38.5%)	14 (31.8%)
投与中止に至った副作用	0	0	0
本剤の用量変更又は休薬に至った副作用	0	0	0

【対象】健康成人（パート1）15例、PNH患者（パート2、3、4及びオープンラベル継続投与パート）44例

【方法】未治療のPNH患者を対象としたパート2では、1日目に375mg（静脈内）、8日目に500mg（静脈内）、22日目に1,000mg（静脈内）、36日目以降は週1回170mg（皮下）を、計20週間投与した。エクリズマブによる治療を受けていたPNH患者を対象としたパート3では患者を3群に割り付け、週1回170mgを8回皮下投与し9回目の投与（64日目）以降は維持用量として680mgを4週ごとに皮下投与（A群）、340mgを2週ごとに皮下投与（B群）、又は170mgを週1回皮下投与（C群）した。PNH患者を対象としたパート4では1日目に1,000mgを静脈内投与後、2、8、15及び22日目に340mgを皮下投与した。29日目以降は680mgを4週ごとに皮下投与した。いずれのパートでもベネフィットが得られた患者は、オープンラベル継続投与パートに参加できることとした。

承認時評価資料：長期投与時の安全性

Q13 腹部以外（上腕部等）への皮下投与も可能でしょうか。

臨床試験において本剤の投与部位は下腹部に規定されていました。実臨床においても、原則として腹部に投与してください。他の部位に投与した場合のデータはありません。

腹部に投与する際にはへその周囲5cm以内を避け、ほくろ、傷や怪我のあと、あざ、皮膚に圧痛がある部位、赤く硬くなっている部位、傷のある部位も避けるようにしてください。また、1回ごとに注射箇所を2.5cm以上離すようお願いいたします。

Q14 室温保管後の使用は可能ですか。

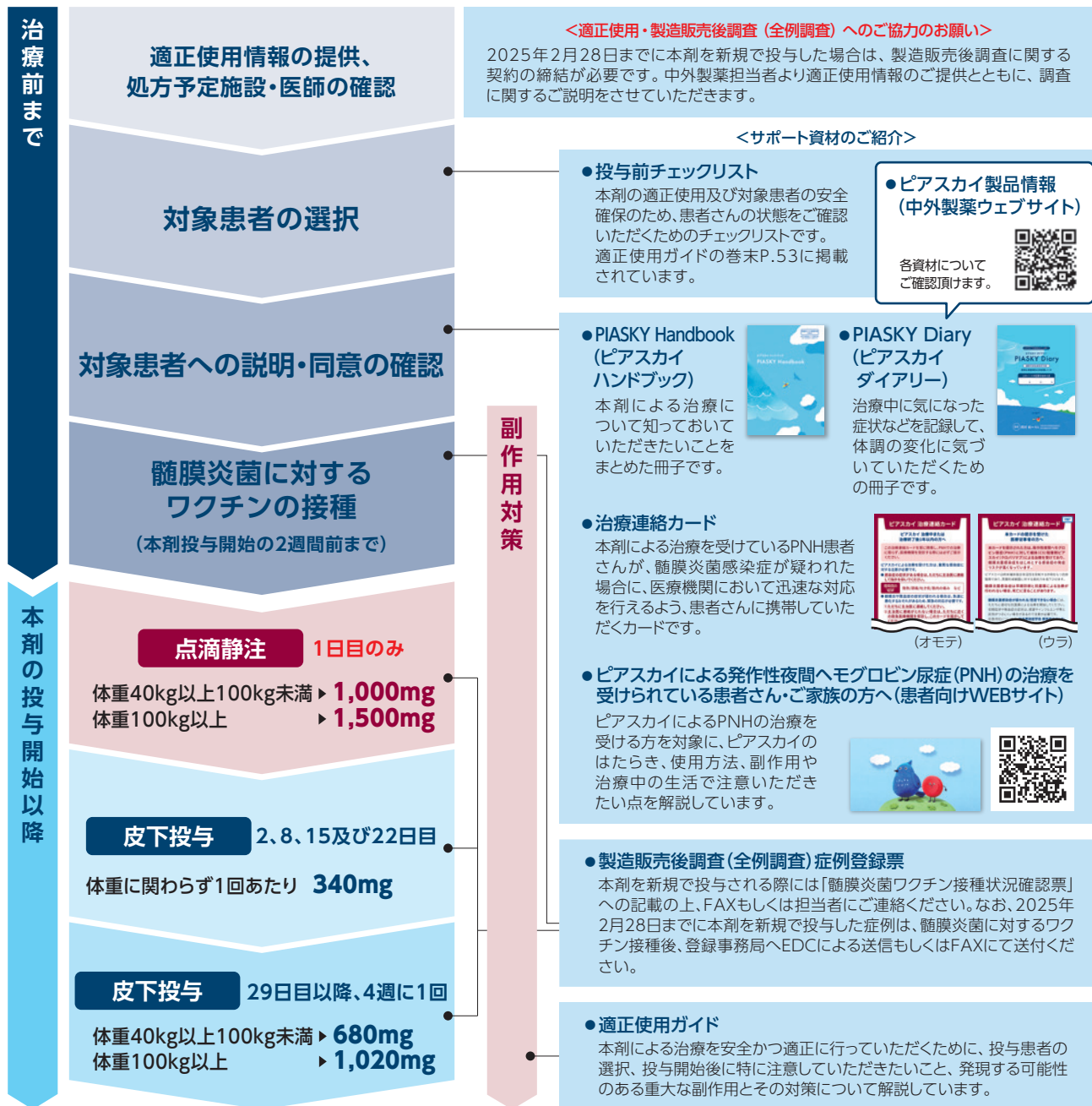
本剤の安定性は2～8℃での保存条件において確認されているため、定められた貯法に従い、2～8℃の条件を担保できる環境での保管をお願いいたします。やむを得ず放置せざるを得なかった場合で、室温（30℃以下）で保管した場合、7日以内では安定であることを確認していますが、可能な限り速やかに2～8℃に戻し、再び室温で保管することは避けてください。ただし、夏季など30℃を超える条件下に保管された場合には使用しないでください。また、2～8℃であっても個装箱を開封してしまった場合は、再保管することは避け、速やかに使用するか、廃棄してください。

- 1) Fukuzawa T, et al. : Sci Rep. 2017; 7: 1080. [利益相反：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. [利益相反：本論文の著者には中外製薬株式会社の社員が含まれる。]
- 3) 承認時評価資料：推奨用法・用量の設定根拠
- 4) 承認時評価資料：国際共同第I/II相試験 (BP39144試験)
- 5) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (BO42162試験)
- 6) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (BO42161試験)
- 7) 承認時参考資料：海外第III相臨床試験 (YO42311試験)
- 8) Takeda J, et al. : Cell. 1993; 73: 703-711.
- 9) Miyata T, et al. : N Engl J Med. 1994; 330: 249-255.
- 10) 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.
http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Paroxysmal_nocturnal_hemoglobinuria.pdf (2025年4月20日アクセス)
- 11) 承認時評価資料：薬理試験、まとめ
- 12) 承認時評価資料：PPKモデル
- 13) ピアスカイ®注 340mg. 電子添文. 2025年6月改訂 (第3版)
- 14) 一般社団法人 日本神経学会. 脳神経内科の主な病気.
https://www.neurology-jp.org/public/disease/zuimakuan_detail.html#z_02 (2025年4月20日アクセス)
- 15) 公益財団法人 日本眼科学会. 目の病気.
<https://www.nichigan.or.jp/public/disease/symptoms.html?catid=97> (2025年4月20日アクセス)
- 16) 一般社団法人 日本感染症学会. 感染症クイック・リファレンス 37 侵襲性髄膜炎菌感染症.
<https://www.kansensho.or.jp/ref/d37.html> (2025年4月20日アクセス)
- 17) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン第4版.
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_04.pdf (2025年4月20日アクセス)
- 18) Mbaeyi SA, et al. : MMWR Recomm Rep. 2020; 69: 1-41.
- 19) 国立感染症研究所実地疫学研究センター/国立感染症研究所感染症疫学センター/国立感染症研究所細菌第一部. 侵襲性髄膜炎菌感染症発生時対応ガイドライン [第二版].
<https://id-info.jihs.go.jp/other/060/index.html> (2025年4月20日アクセス)
- 20) 承認時評価資料：Ⅲ型過敏症反応
- 21) 承認時評価資料：Infusion related reaction、注射部位反応
- 22) 承認時評価資料：離脱症状及び反跳現象
- 23) 承認時評価資料：注射部位反応
- 24) Röth A, et al. : Am J Hematol. 2024; 99: 1768-1777.
[利益相反：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社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]
- 25) 社内資料：BO42162試験 治験実施計画書 第6版
- 26) Scheinberg P, et al. : Am J Hematol. 2024; 99: 1757-1767.
[利益相反：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社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]
- 27) Liu H, et al. : Am J Hematol. 2023; 98: 1407-1414. [利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche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、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社から謝礼金等の資金提供を受けた者が含まれる。]
- 28) 日本小児科学会. 日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する考え方 2020年11月24日改訂.
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/doji_sessyu20201112.pdf (2025年4月20日アクセス)
- 29) 通知「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」(2020年2月4日付).
<https://www.mhlw.go.jp/content/000620093.pdf> (2025年4月20日アクセス)
- 30) 日本循環器学会 他.：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版)

【監修】(50音順)

- 川口 辰哉 先生 熊本保健科学大学 保健科学部 医学検査学科 教授／熊本大学 医学部 血液・膠原病・感染症内科 客員教授
後藤 明彦 先生 練馬光が丘病院 血液難病疾患センター センター長／東京医科大学 血液内科学分野 客員教授
西村 純一 先生 大阪大学 大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 血液・腫瘍内科学 招聘教授
宮坂 尚幸 先生 東京科学大学 大学院歯医学総合研究科 歯医学系専攻 器官システム制御学講座 生殖機能協同学 教授

治療の流れと関連資材のご紹介



＜適正使用・製造販売後調査（全例調査）へのご協力をお願いします＞

2025年2月28日までに本剤を新規で投与した場合は、製造販売後調査に関する契約の締結が必要です。中外製薬担当者より適正使用情報のご提供とともに、調査に関するご説明をさせていただきます。

＜サポート資材のご紹介＞

●投与前チェックリスト

本剤の適正使用及び対象患者の安全確保のため、患者さんの状態をご確認いただくためのチェックリストです。適正使用ガイドの巻末P.53に掲載されています。

●ピアスカイ製品情報（中外製薬ウェブサイト）

各資材についてご確認ください。

●PIASKY Handbook（ピアスカイハンドブック）

本剤による治療について知っておいていただきたいことをまとめた冊子です。

●PIASKY Diary（ピアスカイダイアリー）

治療中に気になった症状などを記録して、体調の変化に気づいていただくための冊子です。

●治療連絡カード

本剤による治療を受けているPNH患者さんが、髄膜炎菌感染症が疑われた場合に、医療機関において迅速な対応を行えるよう、患者さんに携帯していただくカードです。

（オモテ） （ウラ）

●ピアスカイによる発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療を受けられている患者さん・ご家族の方へ（患者向けWEBサイト）

ピアスカイによるPNHの治療を受ける方を対象に、ピアスカイのはたらき、使用方法、副作用や治療中の生活で注意いただきたい点を解説しています。

●製造販売後調査（全例調査）症例登録票

本剤を新規で投与される際には「髄膜炎菌ワクチン接種状況確認票」への記載の上、FAXもしくは担当者にご連絡ください。なお、2025年2月28日までに本剤を新規で投与した症例は、髄膜炎菌に対するワクチン接種後、登録事務局へEDCによる送信もしくはFAXにて送付ください。

●適正使用ガイド

本剤による治療を安全かつ適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与開始後に特に注意していただきたいこと、発現する可能性のある重大な副作用とその対策について解説しています。

＜用法及び用量に関する注意事項＞

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を皮下投与してください。

← 1サイクル目 → ← 2サイクル目以降 (4週間に1回注射) →														
治療開始2週間前まで 髄膜炎菌に対するワクチンの接種		1週目		2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目	9週目	10週目	11週目	
		1日目	2日目	8日目	15日目	22日目	29日目以降、4週に1回							
	体重 40kg以上 100kg未満	点滴 静注	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与				皮下 投与			
		1,000mg	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	680mg (2バイアル [2mL×2])				680mg (2バイアル [2mL×2])		
	体重 100kg以上	点滴 静注	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与	皮下 投与				皮下 投与		
	1,500mg	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	340mg (1バイアル [2mL])	1,020mg (3バイアル [2mL×3])				1,020mg (3バイアル [2mL×3])			

投与前チェックリスト

本剤の適正使用及び対象患者の安全確保のため、患者の状態をご確認ください。また、治療上の必要性を十分検討の上、治療開始に先立ちインフォームドコンセントを取得してください。

赤色 : 本剤の投与は行わないでください

黄色 : 本剤投与前に必ずご確認ください

対象疾患

フローサイトメトリー法等により確定診断された発作性夜間ヘモグロビン尿症	☐ はい	☐ 左記以外⇒	承認された効能又は効果ではありません。他の治療法をご検討ください。
-------------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	-----------------------------------

投与禁忌の患者

髄膜炎菌感染症に罹患している	☐ いいえ	☐ はい⇒	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい⇒	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

ワクチン接種状況の確認

本剤投与開始の2週間以上前から過去5年以内に髄膜炎菌に対するワクチンを接種済み	☐ はい ↓		原則として本剤投与開始前にワクチンの接種を完了してください。
髄膜炎菌に対するワクチンの最新の接種年月 ※ 接種証明書等をご確認ください。	年 月	☐ いいえ⇒	☐ 緊急治療を要する患者であり、ワクチン接種後少なくとも2週間が経過するまで抗菌剤の予防投与を実施します。 ※ 該当する場合には必ずご確認ください。
肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンを接種済み	☐ はい	☐ いいえ⇒	過去に接種していない場合や、追加接種が必要な時期を迎えている場合には、接種を検討してください。

注意が必要な患者

髄膜炎菌感染症の既往がある患者	☐ いいえ	☐ はい⇒	髄膜炎菌を保菌する場合等に、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがあります。本剤投与の可否を慎重にご検討ください。
感染症又は感染症が疑われる患者	☐ いいえ	☐ はい⇒	特に莢膜形成細菌(肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症が悪化もしくは発症する可能性があります。本剤投与の可否を慎重にご検討ください。
妊婦又は妊娠している可能性がある女性	☐ いいえ	☐ はい⇒	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
授乳中の女性	☐ いいえ	☐ はい⇒	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
小児	☐ いいえ	☐ はい⇒	臨床試験における使用経験は限られており、安全性は確立していません。本剤投与中は十分な経過観察を行ってください。 ※ 体重40kg未満の患者に対する本剤の適用は承認の範囲外となります。
高齢者	☐ いいえ	☐ はい⇒	一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。

警告、禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

薬効分類	pH 依存的結合性ヒト化抗補体 (C5) モノクローナル抗体			日本標準商品分類番号	876399
販売名	ピアスカイ[®]注 340mg  PiaSky[®] (crovalimab) ® 登録商標			承認番号	30600AMX00131
				製造販売会社	中外製薬株式会社
				承認年月	2024年3月
				薬価基準収載年月	2024年5月
				販売開始年月	2024年5月
一般的名称	クロバリマブ (遺伝子組換え) Crovalimab (Genetical Recombination)	規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 ^{注1)}	貯法	2～8℃保存
				*有効期間	36箇月

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。

[5.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候 (発熱、頭痛、項部硬直等) に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。また、必要に応じて追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、当該感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその介助者に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピアスカイ注 340mg		
有効成分	1 バイアル (2.0mL) 中 クロバリマブ (遺伝子組換え) 注2)	340mg	
* 添加剤	1 バイアル (2.0mL) 中 L-ヒスチジン L-アルギニン塩酸塩 ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール注3) L-アスパラギン酸	9.4mg 42.2mg 1.0mg 適量	

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注3) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 製剤の性状

販売名	ピアスカイ注 340mg
剤形	注射剤 (バイアル)
性状	無色～帯褐黄色の液
pH	5.5～6.1
浸透圧比	0.9～1.2 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、18.1 参照]

5.2 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。

5.3 本剤投与により PNH 赤血球クローンが蓄積するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることも含め、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.3 参照]

5.4 他の抗 C5 抗体製剤から本剤へ切り替える場合、免疫複合体反応を引き起こすおそれがあることから、本剤への切替えの必要性を慎重に判断すること。[8.1、11.1.3 参照]

6. 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。

** 7. 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。[14.2.1 参照]

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

予定日に投与量の全量又は一部を投与できなかった場合は、可能な限り速やかに直近の投与回における不足分のみを投与し、以降の投与は規定通りに行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 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、本剤と他の抗 C5 抗体製剤が補体 C5 の異なるエピトープに結合することにより複合体が一過性に形成され、Ⅲ型過敏症反応である免疫複合体反応を引き起こすおそれがある。使用する抗 C5 抗体製剤を切り替えた患者では、切替え後 30 日程度は皮膚、関節、腎機能等を注意深く観察すること。[5.4、11.1.3 参照]

8.2 本剤に対する抗体が産生され、曝露量及び有効性の低下に至るおそれがある。本剤投与中は重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化等を注意深く観察すること。[15.1 参照]

8.3 本剤の投与を中止した後に他の補体阻害剤による治療を開始しない患者では、重篤な血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察すること。[5.3 参照]

**8.4 在宅自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

8.4.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性に対処法について患者又はその介助者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.4.2 Infusion reaction、注射に伴う全身反応等の重大な副作用があらわれることがあるため、患者又はその介助者に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。[11.1.1-11.1.4 参照]

8.4.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.4.4 使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌を保菌する場合等に、髄膜炎菌感染症を発症するおそれがある。[1.1、5.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすい可能性がある。[1.1、5.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験（10、100mg/kg/週）において、本薬の胎盤通過が認められ、100mg/kg/週群においては出生児における補体活性の低下が認められた。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁中への移行及び哺乳中の児における影響は不明であるが、一般的にヒトIgGはヒト乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等
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。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあり、死亡に至るおそれもある。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症等を予防できない場合もあることから、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、嘔吐、傾眠、精神症状、筋肉痛、斑・点状出血、発疹、羞明、痙攣等）の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、5.1、8.4.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 感染症（2.1%）

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症又は敗血症があらわれることがある。[5.1、8.4.2、9.1.2参照]

11.1.3 免疫複合体反応（17.8%^注）

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、一過性に形成される免疫複合体による反応（関節痛等の筋骨格系および結合組織障害、発疹等の皮膚および皮下組織障害、発熱、無力症、疲労、腹部不快感、頭痛等）があらわれることがある。腎機能に影響を及ぼすおそれもあることから、観察を十分に行うこと。[5.4、8.1、8.4.2参照]

注）発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BO42162試験及びBO42161試験）において、使用する抗C5抗体製剤を切り替えた185例における発現頻度を記載した。

11.1.4 Infusion reaction、注射に伴う全身反応（16.0%）

静脈内又は皮下への投与中もしくは投与後にアレルギー反応又は過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、頭痛、筋肉痛等の様々な程度の症状があらわれることがある。重篤なアレルギー反応が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[8.4.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経		頭痛、浮動性めまい
胃腸		悪心、下痢、腹痛
血液・リンパ	白血球数減少、好中球数減少	血小板数減少、血管外溶血
筋骨格		関節痛、筋肉痛
皮膚		発疹
その他		疲労、浮腫、注射部位反応、無力症、発熱

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 混濁、変色又は微粒子がある場合は使用しないこと。

14.1.2 1日目の点滴静注を行う際には、本剤を100又は250mLの日局生理食塩液に加え、希釈すること。

14.1.3 投与2日目以降の皮下投与は、本剤を希釈せずに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注

（1）目安として、本剤1,000mgを投与する患者には60分、1,500mgを投与する患者には90分かけて点滴静注する。他の補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える場合、他の補体（C5）阻害剤の投与が予定されていた日に本剤の投与を開始すること。[7.参照]

（2）投与には、0.2μmインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 皮下投与

（1）注射部位は原則として腹部とし、1箇所あたり1バイアルを投与する。注射箇所は毎回変更し、同一箇所への反復投与は避けること。

（2）皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

**14.3 薬剤交付時の注意

患者が家庭で保管する場合、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保管した場合、可能な限り速やかに冷蔵庫に入れ、再び室温で保管することは避けること。また、室温（30℃以下）での保管が7日を超えた場合には使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BO42162試験及びBO42161試験）及び海外第Ⅲ相試験（YO42311試験）の補体阻害剤未治療の患者及び補体阻害剤による治療を受けていた患者において、本剤投与後に抗体産生が認められた患者は、補体阻害剤未治療の患者で191例中60例（31.4%）、補体阻害剤による治療を受けていた患者で184例中43例（23.4%）であった。本剤を投与した患者375例中20例（5.3%）において血清クロバリマブ濃度の低下（血清クロバリマブ濃度が2回連続して100μg/mL未満）が認められ、いずれも抗体陽性例であった。このうち11例（2.9%）において薬力学的活性の減弱（遊離型C5濃度：0.0001g/L以上、補体価〔CH50〕：30U/mL以上に上昇）が認められた。[8.2参照]

20. 取扱い上の注意

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

2mL×1バイアル

**2025年6月改訂（第3版）

*2024年5月改訂（第2版）

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

〔文献請求先及び問い合わせ先〕 メディカルインフォメーション部

TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕

<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>



製造販売元



中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

 ロシュ グループ