

PEGASUS試験の要約：発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした ペグセタコプランとエクリズマブの16週間の比較試験

この文書をお読みいただくにあたって

- 研究者は、薬が安全かどうか、研究対象の症状を持つ人々に有益な変化や**副作用**をもたらすかどうかを見極めるために、多くの種類の研究結果を確認する必要があります。
- PEGASUS試験はペグセタコプランという薬の研究のひとつであり、この文書は、研究成果を公開する取り組みの一環として、発表された論文を要約し作成されたものです。
- PEGASUS試験の目的、内容、結果を、試験に参加していただいた患者さんを中心とする、医学の専門家ではない皆様に、出来る限りわかりやすい言葉で正しくお伝えします。
- PEGASUS試験は2018年6月に開始され、2019年11月に終了しました。
- この要約には、試験開始から16週間の結果が含まれています。
- PEGASUS試験の対象者は成人で以下の基準を満たしていました：
 - **発作性夜間ヘモグロビン尿症（以下、PNH）**の診断を受けていたこと
 - エクリズマブ治療を受けていたが、効果が不十分であったこと
 - **ヘモグロビン**値が低いこと
- あなたが聞き慣れない用語は、この文書中に**赤い太字で表示**されます。また最後のページでこれらの用語の解説が記載されています。

PNHとはどんな疾患でしょうか？

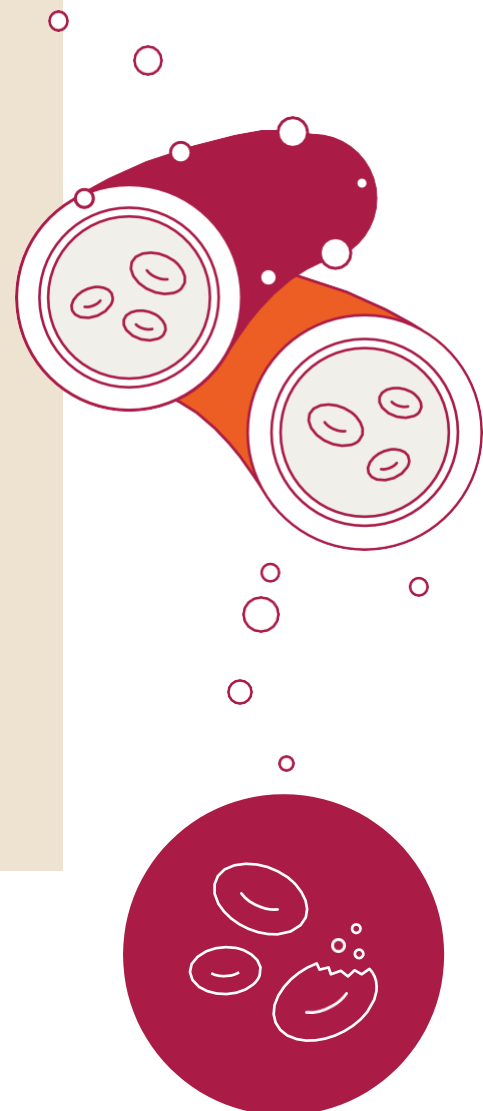
- PNHは、**免疫系**（身体の自然な防御システム）が**赤血球**を攻撃し、破壊する原因不明のまれな血液疾患です。
- PNHでは**赤血球**が破壊されます。これを**溶血**といいます。溶血は、血液中の乳酸脱水素酵素（LDH）、ヘモグロビン、網状赤血球の量によって知ることができます。ヘモグロビンとLDHは赤血球内のタンパク質です。PNH患者さんでは、溶血によりヘモグロビン値が低下し、LDH値が上昇します。
- 網状赤血球**は未熟な赤血球です。**溶血**発作中は、破壊された**赤血球**を補充するために、網状赤血球の値が上昇します。
- 赤血球**が少なすぎることを**貧血**といいます。貧血になると、体内に酸素を運ぶのに十分な赤血球がなくなり、疲労（極度の疲れ）、息切れ、頭痛が起こることがあります。貧血は血液中のヘモグロビンの値または量によって測定されます。
- PNHは溶血や貧血といった症状を多く引き起こします。

なぜ治験が必要だったのでしょうか？

- 成人**PNH**患者さんの治療にペグセタコプランが使用できるようになる前は、治療薬がエクリズマブとラブリズマブの2種類しかありませんでした。
- エクリズマブとラブリズマブは補体第5成分（C5）をブロック（阻害）する補体C5阻害薬です。血管内容血を止めますが、血管外溶血が目立つように（顕在化）することがあります。そのため、エクリズマブとラブリズマブの投与を受けている患者さんの中には、貧血や疲労が続き、頻繁に輸血が必要な方もいます。
- エクリズマブとラブリズマブの投与では、病院で医療従事者が点滴静注します。エクリズマブは2週間に1回、ラブリズマブは8週間に1回投与されます。

治験の目的は何でしたか？

- 本治験の目的は、エクリズマブ投与にもかかわらず貧血が認められる成人PNH患者さんを対象に持続する溶血を止めるのにペグセタコプラン投与がどの程度有効かをエクリズマブ投与と比較検討することでした。



この研究でどんなことを調べたのでしょうか？

ペグセタコプランとエクリズマブは異なる方法で投与されました



ペグセタコプラン

患者自身で週2回、
自宅で最大60分間
皮下に注射しました。



エクリス“マブ”

参加者の通常用量で
継続し、病院で医療従
事者が35分間の静脈
注射を行いました

- ・ エクリズマブはPNHに対する現在の標準治療です。エクリズマブは、補体C5阻害薬です。
- ・ ペグセタコプランは、補体第3成分（C3）を阻害する初めてのお薬です。
- ・ PEGASUS試験では、ペグセタコプランが成人**PNH**患者さんに有効かどうか、また安全かどうかが検証されました。
- ・ この研究では、ペグセタコプランとエクリズマブという**PNH**治療に使用される薬剤が2つのグループに分けて比較されました。
- ・ 研究者は様々な解析方法を用いて、2つのグループの結果に差があるかどうかを調べました。

どのような方がこの研究に参加したのでしょうか？

PEGASUS試験には11カ国の
PNH患者さんが参加しました。



18+

成人(18歲以上)

研究開始時、これらの人々は…

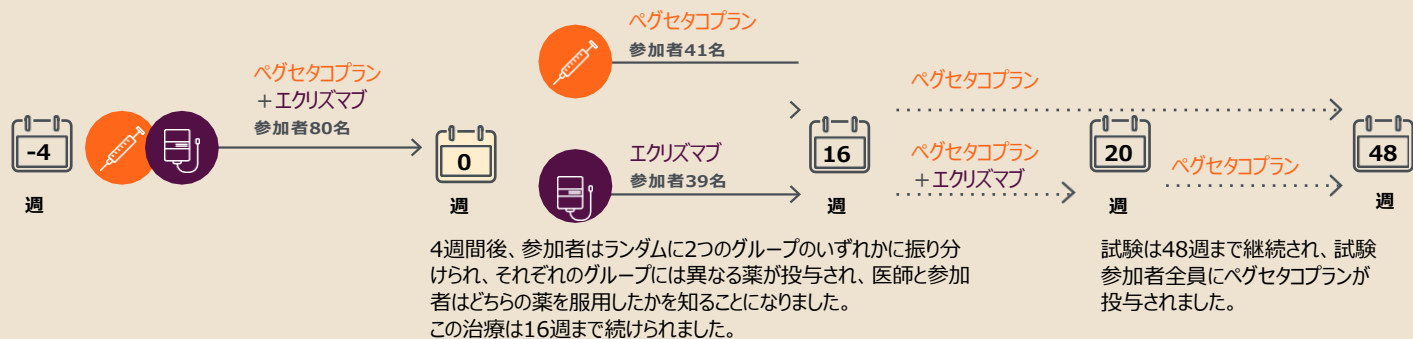


少なくとも3か月間
同じ量の**エクリズマブ**
を投与し、十分な効果が
得られなかった



血中**ヘモグロビン**値
10.5 g/dL未満の
貧血

少なくとも半数の参加者が試験開始前の1年間に4回以上**輸血**されていました。



研究の最初の4週間は、全員が両方の薬を投与されました。

研究の結果はどのようなものだったのでしょうか？

ベグセタコプラン エクリズマブ
参加者41名 参加者39名

この研究では、次のことが調べられました：

- 治療16週後の**ヘモグロビン**値の変化
- 使用した薬の**副作用**

ヘモグロビン値(g/dL)	ベースラインの平均値	8.69	8.68
ヘモグロビン値(g/dL)	治療16週後の平均値	+2.37	-1.47

ヘモグロビン値はベグセタコプランを投与した人では上昇しましたが、エクリズマブを投与した人では上昇しませんでした。エクリズマブで十分な効果が得られないPNH患者さんに対して、ベグセタコプランはエクリズマブよりも16週間投与後のヘモグロビン値が優位に改善しました。

この研究は、次のようなことも調べられました：

- 輸血**を回避した人の数。（輸血は破壊された**赤血球**を補うために必要な対応です。）
- 絶対網状赤血球数（ARC）**で測定される**網状赤血球**レベルの変化。（網状**赤血球**とは未熟な**赤血球**のことです。網状**赤血**は**免疫系**によって破壊された**赤血球**の代わりに、体ではより多くの新しい**赤血球**が作られます。）
- 乳酸脱水素酵素（LDH）**のレベルの変化。LDHは血液および体内組織に存在する酵素です。**赤血球**が破壊されると**LDH**が血液中に放出されます。**PNH**患者では**LDHの値**が高いことが多く見られます。
- FACIT Fatigue Scaleスコアと呼ばれる尺度を用いて測定した**疲労**の変化です。このスコアは、**疲労**の度合いを点数化したもので、**疲労**が少ないほど、FACITのスコアは高くなります。

16週間後

	ベグセタコプラン 参加者41名	エクリズマブ 参加者39名	非劣性	
ARC (×10 ⁹ /L)	-136	28	✓	ベグセタコプランはエクリズマブより悪くはありませんでした。
輸血を回避した人の数	35	6	✓	ベグセタコプランはエクリズマブより悪くはありませんでした。
LDH (U/L)	-15	-10	—	LDHで非劣性を示すことができなかったため、非劣性は検討しませんでした。

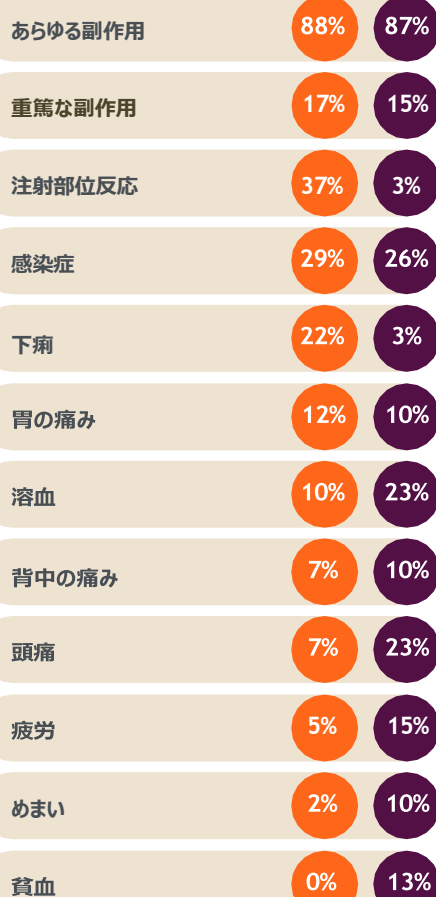
FACIT Fatigue Scaleスコアは**非劣性**試験を実施していないため、この指標について2つの治療法の比較を行うことはできません。16週終了時、ベグセタコプラン投与群ではFACIT Fatigue Scaleスコアが9.2点改善し、エクリズマブ投与群では2.7点低下しました。

どのような副作用ありましたか？

16週間で**副作用**があった人

pegセタコبران エクリズマブ
参加者41名 参加者39名

いずれの治療群においても、少なくとも10%の人が次のような報告をしています。



- **副作用**とは、医療製品の使用に伴う好ましくない経験のことです。
- **重篤な副作用**とは、病院を受診する必要があったり、追加の治療が必要であったり、生命を脅かすような副作用のことです。
- 3人が試験中に重篤な**溶血**のためpegセタコبران投与を中止しました。
- pegセタコبرانを投与した参加者の88%に副作用が認められました。
- エクリズマブを投与した参加者の87%に副作用が認められました。
- 全体的な副作用と全体的な重篤な副作用の頻度は、この試験では各グループで大きな差はありませんでした。

研究者によって報告された主な結論は何でしょうか？

- エクリズマブが効果不十分な患者さんに対して、pegセタコبرانは、エクリズマブよりも成人PNH患者さんの溶血レベルを低下させました。
- 本試験での全体的な副作用と全体的な重篤な副作用の頻度は、各グループで大きな差はありませんでした。

試験の結果から何が分かりますか？

- エクリズマブ投与にもかかわらず貧血が続く成人PNH患者さんにおいて、pegセタコبران投与は溶血を減少させました。これは、ヘモグロビンE、ARC、および輸血の必要性が改善したことによって示されました。
- また、pegセタコبرانの投与を受けた参加者の1/3以上でヘモグロビン値が正常値に回復しました。
- pegセタコبرانの投与を受けた参加者は、エクリズマブの投与を受けた参加者と比較して貧血が改善し、疲労感が軽減しました。
- pegセタコبران投与中の副作用は、主に注射部位の軽度の皮膚刺激と軽度の下痢でした。

用語集

絶対網赤血球数（ARC）	血液中の未熟な赤血球の数を測定する検査。網状赤血球の数が多いと、PNHの徴候である可能性があります。これは、免疫によって破壊された赤血球の代わりに、体がより多くの新しい赤血球を作っているためです。
貧血	酸素を運ぶための健康な赤血球、つまりヘモグロビンが不足している状態。貧血になると、疲れやすくなったり、体がだるくなったりします。
疲労	ここでは、疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体活動能力の減退状態を意味します。
ヘモグロビン	赤血球の中にある重要なタンパク質で、体中の他の細胞に酸素を運びます。ヘモグロビンは糊のようなもので、酸素に「くっつき」、酸素を肺から他の組織に運ぶのです。また、二酸化炭素のような老廃物にも「くっつき」、体外に排出するのを助ける役割もあります。
溶血	免疫系が赤血球を危険なウイルスや細菌であるかのように攻撃することで起こります。赤血球が破壊されるとヘモグロビンが放出されます。溶血はPNHの症状の多くを引き起こします。
免疫	病気や感染症などの危険から身体を守るために使用される、高度な自然防御ネットワークです。
乳酸脱水素酵素（LDH）	血液および心臓、腎臓、脳、肺などの体内組織に存在する酵素です。赤血球が破壊されると、血液中にLDHが放出される。PNH患者では、しばしばLDHの値が高くなります。
非劣性	試験結果に適用される数学的検定で、新しい治療法や薬剤が対照薬より悪くないことを示すために考案されました。使用される差の量は試験ごとに異なり、試験デザインの一部となります。
発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）	赤血球が体内の免疫システムによって破壊されるまれな疾患です。
タンパク質	体内で多くの重要な役割を果たす分子で、細胞の「働き者」と考えることができます。タンパク質は、身体の器官や組織の構造、機能、調節に必要です。
赤血球	一般的な血液細胞の一種。ヘモグロビンという重要な分子を使い、酸素を体中に運ぶ仕事を担当します。
網状赤血球	網状赤血球は未熟な、または若い赤血球です。網状赤血球が多いとPNHの徴候である可能性があります。これは、免疫システムによって破壊された赤血球の代わりに、新しい赤血球を作るためです。
副作用	試験薬の使用に伴う好ましくない経験です。
重篤な副作用	病院を受診する必要があったり、追加の治療が必要であったり、生命を脅かすような副作用を意味します。
輸血	血管に静脈ラインを挿入し、ドナーからの健康な血液を投与するプロセスのことです。輸血は、手術や怪我によって失われた血液を補うため、あるいは体内で血液をうまく作れない場合に血液を供給するために行われます。

この治験結果の原著論文はどこで閲覧できますか？

ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌（The New England Journal of Medicine）に掲載されている原著論文「発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプランとエクリズマブとの比較（Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）」は登録すると無料でご覧いただけます：

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029073>

この『治験結果のお知らせ』の元となった原著論文はどこで閲覧できますか？

フューチャー・レア・ディゼイズ誌（Future Rare Diseases）に掲載されている原著論文「PEGASUS試験の平易な文言での要約、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたペグセタコプランとエクリズマブの16週間の比較試験（Plain language summary of PEGASUS, a study comparing pegcetacoplan with eculizumab for 16 weeks in people with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）」は無料でご覧いただけます。

<https://www.futuremedicine.com/doi/epdf/10.2217/frd-2023-0005>

重要なお知らせ

アペリス・ファーマシューティカルズがこの治験を実施しました。

この平易な言語による要約は、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌の結果のみを記載したものであり、この薬に関する知識のすべてを表しているわけではありません。他の研究では異なる結果が得られている可能性があります。この治験に参加された方で、2021年にニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン（The New England Journal of Medicine）に掲載された結果についてご質問がある場合は、治験実施医療機関の医師またはスタッフにご相談ください。**症状、検査結果、および/または症状に対する治療選択肢に関する疑問については、常に医師に相談してください。**

この『治験結果のお知らせ』の元となった原著論文の著者は？

Morag Griffin¹, Jeff Szer², Ilene Weitz³, Alexander Röth⁴, Britta Höchsmann⁵, Jens Panse⁶, Kensuke Usuki⁷, Peter Hillmen⁷⁺, Jean-Jacques Kiladjian⁸, Carlos de Castro⁹, Hisakazu Nishimori¹⁰, Lisa Tan¹¹, Pascal Deschatelets¹², Cedric Francois¹², Federico Grossi¹², Temitayo Ajayi¹², Antonio Risitano¹³ & Régis Peffault de la Tour¹⁴

著者の所属

¹Department of Haematology, St. James's University Hospital, Leeds, UK; ²Department of Clinical Haematology, Peter MacCallum Cancer Center and Royal Melbourne Hospital, Melbourne, VIC, Australia; ³Jane Anne Nohl Division of Hematology, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, USA; ⁴Department of Hematology, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany; ⁵Institute of Transfusion Medicine, University of Ulm and Institute of Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, German Red Cross Blood Transfusion Service and University Hospital Ulm, Ulm, Germany; ⁶Department of Oncology, Hematology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; ⁷Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ⁸Centre d'Investigations Cliniques, Paris, France; ⁹Department of Medicine, Division of Hematologic Malignancies and Cellular Therapy, Duke University, Durham, NC, USA; ¹⁰Department of Hematology and Oncology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan; ¹¹Lisa Tan Pharma Consulting, Cambridge, UK; ¹²Apellis Pharmaceuticals, Waltham, MA, USA; ¹³Hematology and BMT Unit, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino, Italy; ¹⁴French Reference Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Paris, Paris, France; + Peter Hillmen は治験時には St. James's University Hospital に所属していましたが、現在はアペリス・ファーマシューティカルズに所属しています。

この治験結果のお知らせをご覧いただき
どうもありがとうございました。