サノフィ株式会社

スチムリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 80

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　　製品開発の根拠 10

1.1　　申請適用 10

1.2　　背景及び根拠 10

1.2.1　　疾患の病態生理学 11

1.2.2　　臨床像及びアンメットメディカルニーズ 11

1.2.3　　臨床プログラム 12

1.2.4　　規制当局との対面助言等の経緯 13

2　　生物薬剤学に関する概括評価 15

3　　臨床薬理に関する概括評価 16

3.1　　薬物動態 16

3.1.1　　スチムリマブの体内動態 16

3.1.2　　薬物動態に影響する内因性及び外因性要因 16

3.2　　薬力学 17

3.3　　薬物動態／薬力学の関係 17

3.4　　免疫原性 17

3.5　　薬物動態及び薬力学の結論 18

4　　有効性の概括評価 19

4.1 緒言 19
4.2 試験デザイン及び方法 19
4.2.1 用法・用量 19
4.2.2 有効性評価及びパラメータ 20
4.2.2.1 BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B 20
4.2.2.2 BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E 21
4.2.3 統計学的事項 21
4.3 臨床試験プロブラムの全地域への適用可能性 23
4.4 有効性の結果 23
4.4.1 主要解析 23
4.4.1.1 ヘモグロビン閾値の事後解析 25
4.4.2 副次解析 26
4.4.2.1 総ビリルビン値のベースラインからの平均変化量 26
4.4.2.2 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 28
4.4.2.3 LDH 値のベースラインからの変化量 29
4.4.2.4 スチムリマブ初回投与前後の輸血 31
4.4.2.5 ヘモグロビン値のベースラインからの変化量 32
4.4.3 効果の持続 34
4.5 相互作用の影響 35
4.5.1 薬物－人口統計学及び薬物－疾患 35
4.5.1.1 BIVV009-03 試験における日本人患者 36
4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 39
4.6.1 BIVV009-03 試験における 53 週間投与の有効性 39
4.6.1.1 BIVV009-03 試験の試験全体集団 39
4.6.1.2 BIVV009-03 試験の日本人患者 43
4.7 有効性に関する考察及び結論 44
5 安全性の概括評価 47
5.1 緒言 47
5.2 臨床試験患者集団の定義 47
5.3 臨床試験における曝露状況 49

5.4 臨床試験における有害事象 50
5.4.1 試験治療下で発現した有害事象の概観 50
5.4.2 比較的よく見られる有害事象 50
5.4.3 治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE 51
5.4.4 重症度別 TEAE 52
5.5 死亡 52
5.6 重篤な有害事象 53
5.7 有害事象による中止 53
5.8 特に注目すべき有害事象 54
5.8.1 血栓塞栓症 54
5.8.2 投与後 24 時間以内に発現した有害事象 54
5.8.3 過敏症及びアナフィラキシー 55
5.8.4 感染症 56
5.8.5 自己免疫疾患及び SLE 57
5.9 スチムリマブに関連する有害事象 57
5.10 臨床検査データ 58
5.11 その他の安全性評価項目 58
5.12 交互作用効果 59
5.12.1 薬物ー人口統計学及び薬物ー疾患に関する相互作用 59
5.12.1.1 内因性要因 59
5.12.1.2 外因性要因 60
5.12.2 免疫原性 60
5.13 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 60
5.13.1 BIVV009-03 試験における 53 週間投与の安全性 61
5.13.1.1 BIVV009-03 試験の試験全体集団 61
5.13.1.2 BIVV009-03 試験における日本人患者 63
5.14 過量投与 64
5.15 依存性又は薬物乱用 64

5.16 反跳現象 64

5.17 市販後の使用経験 65

5.18 安全性に関する考察及び結論 65

6 ベネフィットとリスクに関する結論 67

6.1 治療の背景 67

6.1.1 疾患又は症状 67

6.1.2 現行の治療 67

6.2 ベネフィット 67

6.3 リスク 69

6.4 ベネフィット・リスク評価 70

7 参考文献 79

表 目 次

表 1 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Composite estimand – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 24

表 2 - Summary of primary endpoint: components of treatment response - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 24

表 3 - Summary of mean change from baseline in hemoglobin at treatment assessment timepoint by pre-specified threshold - Full Analysis Set (Study BIVV009-03 Part A) 26

表 4 - Summary of change from baseline in bilirubin (umol/L) at treatment assessment timepoint (excluding subjects with Gilbert's syndrome) - Hypothetical estimand – MMRM –Full analysis set (BIVV009-03 Part A)27

表 5 - Summary of clinically meaningful response defined by hemoglobin increase and bilirubin normalization - Full Analysis Set (Study BIVV009-03 Part A) 28

表 6 - Summary of change from baseline in FACIT-Fatigue score at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand - MMRM - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 29

表 7 - Summary of change from baseline in lactate dehydrogenase (U/L) at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand – MMRM – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 30

表 8 - Summary of lactate dehydrogenase (U/L) ≤ 1.5xULN at treatment assessment timepoint - Full Analysis Set (Study BIVV009-03 Part A) 31

表 9 - Pools for integrated analysis 48

表 10 - Adverse reactions reported for sutimlimab (N=24) 58

表 11 - Hemoglobin level (g/dL) at screening (Day−42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04 74

表 12 - Bilirubin level (µmol/L) at screening (Day −42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04 75

表 13 - FACIT-Fatigue score at baseline (Day 0) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04 76

図　目　次

図 1 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Observed – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)34

図 2 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w]) .. 40

図 3 - Plot of mean change from baseline in hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w]) 41

図 4 - Plot of mean total bilirubin (umol/L) (+/- SE) by visit (excluding subjects with Gilbert's syndrome) - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w]) 42

図 5 - Hemoglobin level (g/dL) at screening (Day−42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04 74

図 6 - Bilirubin level (µmol/L) at screening (Day −42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04..... 75

図 7 - FACIT-Fatigue score at baseline (Day 0) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04 76

図 8 - Forest plot of treatment response and 95% CI by subgroups - Composite estimand (Study BIVV009-03 Part A) 78

略号と用語の定義

略号	定義
AE	adverse event／有害事象
ADA	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction／スチムリマブに関連する有害事象
AIHA	autoimmune hemolytic anemia／自己免疫性溶血性貧血
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	antibody-mediated rejection／抗体関連型拒絶反応
AP	alternative pathway／第二経路
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BP	bullous pemphigoid／水疱性類天疱瘡
BUN	blood urea nitrogen／血中尿素窒素
C1	complement component 1／補体第 1 成分
C1s	complement component 1, s subcomponent／補体第 1 成分 s サブコンポーネント
C1s-C1INH	C1s-C1 inhibitor／C1s と C1 インヒビターの複合体
CAD	cold agglutinin disease／寒冷凝集素症
CH50	total classical complement hemolytic activity／血清補体価
CI	confidence interval／信頼区間
CMD	complement-mediated disorder／補体関連疾患
CP	classical complement pathway／古典的補体経路
CSR	clinical study report／治験総括報告書
DAT	direct antiglobulin test／直接抗グロブリン試験
DP	drug product／製剤
DS	drug substance／原薬
EC_{50}	half maximal (50%) effective concentration／50%効果濃度
ECG	Electrocardiogram／心電図
EMA	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EU	European Union／欧州連合
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set／最大の解析対象集団

略号	定義
FDA	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IgM	immunoglobulin M／免疫グロブリン M
IQR	iInterquartile range／四分位範囲
ITP	immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
LDH	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal／基準範囲下限
mAb	monoclonal antibody／モノクローナル抗体
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
NPP	named patient program／指定患者プログラム
PCSA	potentially clinically significant abnormalities
PD	Pharmacodynamics／薬力学
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per-Protocol Analysis Set／治験実施計画書に適合した集団
PT	preferred term／基本語
QoL	quality of life／生活の質
SAE	serious adverse event／重篤な有害事象
SD	standard deviation／標準偏差
SE	standard error／標準誤差
SLE	systemic lupus erythematosus／全身性エリテマトーデス
SOC	system organ class／器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event／試験治療下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event／試験治療下で発現した重篤な有害事象
TMDD	target mediated drug disposition／標的介在性薬物動態
ULN	upper limit of normal／基準範囲上限
WAIHA	warm autoimmune hemolytic anemia／温式自己免疫性溶血性貧血

1　製品開発の根拠

1.1　申請適用

スチムリマブは、成人の寒冷凝集素症（CAD）患者の溶血抑制を目的とした古典的補体経路（CP）阻害薬である。

1.2　背景及び根拠

スチムリマブ（BIVV009、TNT009）は、CP に特異的なセリンプロテアーゼである補体第 1 成分（C1）の s サブコンポーネント（C1s）を阻害することにより、CP を標的とする画期的なヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（mAb）である。スチムリマブは、生命を脅かす希少疾患である CAD に罹患している成人患者の溶血抑制を目的として開発されている。スチムリマブの予定される用法・用量は、ベースラインの患者の体重に応じて 6.5 g（体重 75 kg 未満の患者）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の患者）を最初の 2 回は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、1～2 時間かけて静脈内投与する。

現在、CAD の適応で承認されている治療法はない。CAD の臨床管理及び輸血方法に関するコンセンサスガイドラインは策定中であるが、現時点で統一された管理方法はなく、様々な標準治療法が存在する。CAD 患者は、通常、ステロイドや脾臓摘出による治療に反応せず、症状を最小限に抑え疾患を改善する支持療法によって管理されることが多い。重度の症候性貧血が認められる場合は輸血が行われるが、輸血した赤血球も溶血するため、その有用性には限界がある。一部の患者では、免疫抑制療法の単独使用又は細胞毒性療法との併用（例：フルダラビン又はベンダムスチン併用下又は非併用下でのリツキシマブの適応外使用）が適応外使用として報告されている。これらの治療法は、溶血性貧血に対して持続性がなく、予測不能かつ効果の遅延を引き起こす可能性がある。

CAD 患者を対象としたスチムリマブの第 1b 相臨床試験では、スチムリマブは溶血を速やかに治療又は抑制し、その後 3～5 週間以内に貧血を正常化させることが示された(1)。CAD 患者における溶血抑制を適応としたスチムリマブの承認申請のために、第 1b 相臨床試験の結果に基づき、スチムリマブの有効性及び安全性を検討するための検証試験である第 3 相臨床試験（BIVV009-03）が単一群、オープンラベル試験としてデザインされた。当該試験の主要評価項目は、ヘモグロビン値の改善、輸血の回避及び治験実施計画書で併用が禁止されている CAD 治療薬の使用の回避からなる複合評価項目であった。また、溶血及び貧血の臨床的に意味のあるその他の評価項目、並びに Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue スケールを副次評価項目とし、スチムリマブによる治療の臨床ベネフィットと潜在的リスクの全般的評価を行うこととした。その他の補助的な試験については 1.2.3 項で述べる。

1.2.1 疾患の病態生理学

CAD は、免疫グロブリン M（IgM）による CP の活性化に起因する自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の一種である。本疾患の特徴は寒冷凝集素と呼ばれる自己抗体の存在であり、この自己抗体は、通常、全ての赤血球の表面タンパクに存在する I 抗原と結合する。反応温度域に応じて自己抗体が結合すると赤血球が凝集し、先端チアノーゼやレイノー症候群などの症状が発現する。一般的に、寒冷凝集素は IgM アイソタイプであるため、CP の強力な活性化因子として作用する。そのため、慢性的な溶血は CAD の顕著な特徴であり、CP の活性化に起因し、疲労、脱力、浮動性めまい、胸痛などの貧血症状のほか、血栓塞栓症に関連している。補体が結合した赤血球は、肝臓のマクロファージによる貪食作用を介して、主に血管外溶血として血中から除去される。血管外溶血の活性を示すバイオマーカーは血中総ビリルビン値の増加である。また、補体の終末経路も活性化される場合があり、この場合、血管内溶血として細胞膜傷害複合体の形成による赤血球の破壊に至る。血管内溶血の活性を示すバイオマーカーは血中乳酸脱水素酵素（LDH）の増加である。スチムリマブは、古典的経路の近位部を活性化する C1s エステラーゼの活性を阻害する。C1s が阻害されると赤血球のオプソニン化及び補体活性が抑制され、赤血球を溶血による消失及び破壊から保護することが明らかになっている(2)。重度の急性溶血発作の患者を安定させるために赤血球輸血を必要とする場合があるが、全てのドナー赤血球上に寒冷凝集素の標的である I 抗原が広く存在しているため、輸血された赤血球に対する反応は一過性となる可能性がある。

「寒冷」という言葉は、CAD の病理学的特徴（溶血、貧血、先端チアノーゼ）が寒冷な気候又は低温にさらされたときのみに起こると誤解される表現である。しかし、CAD 患者には、外気温とは関係なく、慢性的な溶血及び貧血が発現する可能性がある。実際に、「寒冷」とは、検査室環境下において寒冷凝集素が正常な体温よりも低い体温で優先的かつ高い親和性で赤血球と結合し、凝集を引き起こすことを指しており、これは、CAD を「温式」自己免疫性溶血性貧血と区別するため、診断に利用されている抗体の特徴である。

周囲の温度が低いと症状は悪化するが、CAD 患者における寒冷凝集素の基本的な病理学的特徴は、これらの自己抗体が深部体温に近い温度で赤血球と結合することである。

1.2.2 臨床像及びアンメットメディカルニーズ

CAD における溶血は、重度の症候性貧血の原因となる。いずれの CAD 患者にも程度の差はあるものの、反復性の溶血発作を伴う慢性かつ持続性の補体介在性溶血が認められ、その結果、様々な程度の貧血並びに貧血に関連した徴候及び症状（疲労、息切れ、頭部ふらふら感、全身の脱力感等）が見られる。CAD の 病態生理学から予想されるように、CAD 患者の生活の質（QoL）は十分ではない。疲労は、通常の日常生活活動を妨げる最も顕著な症状である。疲労が及ぼす影響は、加齢（60 歳以上）により更に悪化する(3)。本申請では、QoL に及ぼす溶血性貧血の影響を評価するために、医師及び患者報告アウトカムを副次評価項目及び探索的評価項目（FACIT-Fatigue を含む）として使用する。

Stanford Health Care System に登録された CAD 患者の解析では、患者 1 名あたりの平均治療数（コルチコステロイド、免疫グロブリン療法［IVIG］、リツキシマブ、免疫抑制剤、抗悪性腫瘍薬及び生物

製剤）は 3.5 であった。また、CAD 患者の 3 分の 2 には初回治療後最初の 6 か月以内に重度の貧血が認められ、その半数の患者には最終治療後にも重度の貧血が認められた(4)。近年実施された電子カルテに基づく解析では、50%を超える CAD 患者は赤血球輸血を受けず、また、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満であった患者の 52%は 1 回以上の赤血球輸血を受けていた(5)。

他の溶血性疾患と同様に、臨床検査所見で溶血が認められた CAD 患者は、ベースラインの貧血レベルとは関係のない肺塞栓症や脳卒中などの生命を脅かす可能性がある血栓塞栓症のリスクが増大する(6)(7)。さらに、近年得られたデータから、CAD 患者の死亡リスクが顕著に増大することが示唆されている。CAD 患者の死亡時年齢は約 5 年低かった（P<0.001）(7)。

実際の臨床現場では、通常の血液検査で貧血及び赤血球の凝集が確認された場合に、まず CAD が疑われる。通常、C3d に単一特異的な直接抗グロブリン試験を実施し、診断を確定する。現在、CAD の適応で承認されている治療法はなく、CAD 患者には、依然として大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

1.2.3 臨床プログラム

臨床プログラムは、本申請時点で完了又は実施中の臨床試験 6 試験で構成される（本申請資料に用いた全ての試験の詳細な一覧については、Module [5.2]を参照）。

BIVV009-03 試験の Part A は、ヘモグロビン値が 10.0 g/dL 以下で直近の輸血歴がある（試験登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血を受けたと定義）CAD 患者を対象に、スチムリマブの有効性、安全性及び忍容性を評価するようデザインされた 26 週間のオープンラベル、単一群の主要な第 3 相試験であった。本試験の患者は CAD の臨床的な徴候又は症状が認められ、リンパ増殖性疾患を患っている可能性はあるものの、CAD に関連した明らかなリンパ増殖性疾患又はその他の血液学的悪性疾患は認められなかった。BIVV009-03 試験 Part B の利用可能な中間データから、効果の持続性、並びに長期的な安全性及び忍容性を裏付けるデータが得られた。

BIVV009-01 試験は、前向き、ヒト初回投与、ランダム化、プラセボ対照二重盲検試験であり、4 つのサブパートで構成され、3 つの治験総括報告書（CSR）（BIVV009-01 試験 Part A/B、BIVV009-01 試験 Part C、実施中の BIVV009-01 試験 Part E）で報告されている（Part A：健康被験者を対象とした単回漸増投与試験、Part B：健康被験者を対象とした反復漸増投与試験、Part C：腎臓同種移植後の抗体関連型拒絶反応［AMR］、水疱性類天疱瘡［BP］、温式自己免疫性溶血性貧血［WAIHA］及び CAD を含む補体関連疾患［CMD］の患者を対象としたオープンラベルの反復投与試験、Part E：スチムリマブの臨床試験又は指定患者プログラム［NPP］において過去にスチムリマブが投与された CAD 患者を対象としたオープンラベルの反復投与試験）。治験実施計画書の過去の改訂版では、本試験の Part C を完了した CAD 患者の再治療として「Part D」が設定されていたが、この Part D は実施されなかった。

BIVV009-02 試験は、健康被験者を対象にスチムリマブの反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する第 1 相試験であった。

BIVV009-05 試験は、日本人健康被験者を対象にスチムリマブの単回投与時及び反復投与時の安全性、忍容性及び PK/PD を評価する第 1 相試験であった。

BIVV009-201 試験は、免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象にスチムリマブの反復投与時の安全性、忍容性及び PK/PD を評価するオープンラベルの第 1 相試験であった。

BIVV009-04 試験は、ヘモグロビン値が 10.0 g/dL 以下で直近の輸血歴がない（すなわち、過去 1 年間の輸血が 1 回以下で、スクリーニング前 6 か月間に輸血を受けていない）症候性の CAD 患者を対象に、スチムリマブの有効性及び安全性を評価するようデザインされた、ランダム化、プラセボ対照の補助的な第 3 相二重盲検試験である。

本申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

なお、本申請資料には、BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B に組み入れられた日本人患者の成績を別途記載する。

BIVV009-03 試験において、最後の患者が Part A 及び Part B を通算して 53 週間投与（以下、「Part A+B（53 週間）」という）した時点で、安全性と忍容性に重点を置いた中間解析を実施した。本中間解析のデータカットオフ日は 2020 年 1 月 16 日であった。また、本中間解析は、スチムリマブを 53 週間以上投与した際の安全性及び効果の持続性のデータを得ることを目的としている。

1.2.4 規制当局との対面助言等の経緯

本申請資料は CAD の適応症を裏付けるものである。本資料の提出時点では、スチムリマブはいずれの規制当局からも CAD に対する製造販売承認の審査は完了しておらず、したがって、承認又は否認もされていない。本邦において、スチムリマブは 2019 年 3 月に「CAD 患者における溶血抑制」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品の指定を受け、また、欧米においては、CAD を含む AIHA に対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに、スチムリマブは米国における Breakthrough Therapy の指定を取得している。

本臨床開発プログラムは世界各国で実施しているため、医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、欧州連合（EU）の複数の規制当局、及びカナダ保健省のフィードバックを得て、本臨床開発プログラムに反映している。

本邦におけるスチムリマブの臨床開発プログラムについて、申請者は PMDA と協議を行い、以下の件のように合意した（詳細は Module [1.13] 参照）。

医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月）

- 申請者及び PMDA は[redacted]ことに合意した。

  - [redacted]
  - [redacted]

- 申請者は、[redacted]、PMDA から以下の見解を入手した。
  - [redacted]
  - [redacted]

医薬品[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月）

- 申請者は[redacted]について、PMDA から以下の見解を得た。
  - [redacted]

申請者は、本承認申請においてスチムリマブの「寒冷凝集素症における溶血抑制」の適応を取得する予定である。なお、本適応をさらに裏付けるための追加の情報を 6.4 項に示す。

2　生物薬剤学に関する概括評価

申請製剤（DP）はリン酸緩衝液中にスチムリマブ 50 mg/mL、塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 及び注射用水（溶剤として）を含む、無菌及び非発熱性の等張溶液（pH 6.1）である。投与に際しては本剤を希釈及び調製する。スチムリマブの原薬（DS）及び DP の製造過程（主にバイオリアクターのスケールアップにかかわるもの）は、臨床開発プログラムの進行に伴い進化している。主要な試験を含む各臨床試験で使用した DS 及び DP は、製造販売申請を行う DS 及び DP と解析上同様であった（Module 2.7.1 [1.1 項] ）。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理プログラムに関する方法及び結果についての要約は Module 2.7.2 に示す。

3.1　薬物動態

健康被験者、CAD 患者及びその他の CMD 患者におけるスチムリマブの薬物動態（PK）を評価した。第 1 相試験では頻回採血を実施し、第 3 相試験では少数時点の採血スケジュールで PK 用検体を採取した。母集団 PK 解析では、これらの頻回採血及び少数時点採血スケジュールにより得られた PK データを解析対象とし、定常状態における PK パラメータ並びにスチムリマブの PK に対する内因性及び外因性要因の影響を評価した。

3.1.1　スチムリマブの体内動態

スチムリマブは標的介在性薬物動態（TMDD）による非線形の PK を示す。スチムリマブは分布容積（5.8 L）が低値であることから主に循環系に分布することが示され、線形性及び非線形性を合わせ持つ経路によって消失する。推奨用法・用量により定常状態に達したとき、高濃度で標的分子が飽和状態又はそれに近い場合では緩徐な線形かつ非飽和性の消失過程によって消失し、低濃度では主に非線形性かつ飽和性の標的介在性消失経路によって消失する。線形性クリアランスによる定常状態での最終相消失半減期は 21 日であり、これは内因性 IgG の半減期とほぼ一致した。

健康被験者に対してスチムリマブを 3～100 mg/kg の用量範囲で 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、スチムリマブの平均曝露量は用量依存的に増加し、60 mg/kg 未満の用量範囲では用量比例性を超える曝露量の増加が認められた。Day 1 及び Day 8 に投与した後、隔週投与する用法・用量では 7 週目までに定常状態に達し、蓄積比は 2 倍未満であった。

スチムリマブ 6.5 g（体重 75 kg 未満の CAD 患者）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の CAD 患者）を約 1 時間かけて最初の 2 回は 1 週間に 1 回、その後は 2 週間に 1 回静脈内投与する用法・用量では、定常状態での平均トラフ濃度は 1382 µg/mL（6.5 g）及び 992 µg/mL（7.5 g）であった。

3.1.2　薬物動態に影響する内因性及び外因性要因

スチムリマブの PK に影響する主な内因性要因は体重であり、体重の減少に伴ってスチムリマブの曝露量は増加した。また、人種（日本人又は非日本人）もスチムリマブの PK に影響し、日本人被験者では非日本人被験者よりも C_{max} 及び C_{min} がわずかに高かったが、これは臨床的に大きな影響を与えるほどの差ではなかった。性別、人種、疾患の状態、年齢、肝機能（アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、ビリルビン）又は腎機能（推算糸球体濾過量）及び抗薬物抗体（ADA）の各共変量を検討したが、スチムリマブの PK に対する影響は認められなかった。

CAD 患者集団では､体重を除く PK の各共変量に関して用量調節は不要であると考えている｡なお､体重については、体重層別に基づく用法・用量を設定している。

3.2 薬力学

スチムリマブはセリンプロテアーゼである C1s の阻害薬である｡C1s は C1q サブコンポーネント（C1q）及び別のセリンプロテアーゼである C1r サブコンポーネント（C1r）とともに、補体系の古典的経路の最初の成分である C1 複合体を形成する。作用機序と一致する所見として、第 1 相試験ではスチムリマブにより血清中遊離 C1s、CP 活性、血清補体価（CH50）及び C1s と C1 インヒビターの複合体（C1s-C1INH）が低下し､30 mg/kg 以上の単回投与後おおむね 1 時間以内で最大効果が認められた後、ベースライン値（投与前値）に戻った。この薬力学効果の持続時間は用量依存的であり、ベースライン値に戻るまでの時間は用量が増加するに従って延長した。CAD 患者では、スチムリマブの投与により補体第 4 成分（C4）の値が 1 週間以内に基準値にまで上昇した。C4 は活性化 C1s による切断後、補体第 2 成分（C2）とともに古典的経路活性化を開始する最初のタンパク質である。作用機序と一致する所見として、スチムリマブは C1q 又は第二経路（AP）の総活性に影響しなかった。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

CAD 患者を対象とした主要な第 3 相試験において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるヘモグロビンの改善が認められた。BIVV009-03 試験での用法・用量により、ヘモグロビンに対する最大効果を得るのに適切なスチムリマブ曝露量が定常状態で認められた。ヘモグロビンに対する 50%効果濃度（EC_{50}）は 192 μg/mL であり、これは、ブレイクスルー溶血を回避するためのスチムリマブの目標トラフ濃度（C_{min}）100 μg/mL の約 2 倍であった。BIVV009-03 試験における定常状態での C_{min} 値は、EC_{50} 及び最低目標 C_{min} よりも高かった。また、実測データは、本試験での用法・用量でヘモグロビンへの効果が飽和することも示唆している。各モデルのヘモグロビン予想上昇量は 2.7 g/dL（時間一致モデル）及び 3.3 g/dL（縦断的モデル）であり、いずれも CAD 患者で臨床ベネフィットを得るための目標ヘモグロビン上昇量 2 g/dL を上回っている。BIVV009-03 試験での用法・用量によるビリルビンへの効果は速やかかつ完全で、スチムリマブの初回投与直後に認められた。投与後のビリルビン値はビリルビンの基準値（1.2 mg/dL 以下）以内に低下した。

3.4 免疫原性

臨床開発プログラムにおいて、第 1 相試験の免疫原性に関する結果から全般的なリスクを評価している。現在、第 3 相試験の免疫原性を評価するために ADA 測定法を改良中であり、スチムリマブの臨床開発プログラムにおいて、免疫原性を継続して評価している。

全試験（BIVV009-01 試験 Part A、PartB 及び PartC、BIVV009-02 試験並びに BIVV009-05 試験）を通して、ADA 陽性反応の発現率は 8.9%であり、ADA 陽性に対する用量又は投与スケジュールに及ぼす影響はなかった。ADA 陽性反応発現による PK/PD 又は安全性への影響が認められなかったことか

ら、スチムリマブの免疫原性のリスクは低いと考えられた。母集団 PK 解析では、PK パラメータへの ADA 関連の影響は認められず、ADA 陽性反応発現により患者が十分なスチムリマブ曝露量を達成できなくなる可能性は低いことが示唆された（5.12.2 項）。

3.5　薬物動態及び薬力学の結論

総合すると、上記の臨床薬理の結果は、体重層別に設定したスチムリマブの推奨用法・用量（75 kg 未満の患者は 6.5 g、75 kg 以上の患者は 7.5 g を 1～2 時間かけて最初の 2 回は週 1 回、その後は 2 週に 1 回静脈内投与）を支持している。この推奨用法・用量は、CAD 患者の大部分において、ブレイクスルー溶血回避のための目標濃度（100 µg/mL）を超える薬物濃度を維持し、標的介在性のスチムリマブの速やかな消失や PK に対する体重の影響を考慮に入れたものである。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本申請資料では、主要な第 3 相試験である BIVV009-03 試験における CAD 患者に対する有効性評価に着目する。BIVV009-01 試験 Part C 及び BIVV009-01 試験 Part E（中間データ）は、スチムリマブの有効性プロファイルの裏づけとなる情報を示すものである。また、BIVV009-03 試験 Part B の中間解析データはスチムリマブの効果の持続性を裏付けるものである。

各臨床試験の試験デザイン及び目的を Module 2.7.3 [1.2 項] に、また、臨床的有効性の概要に示した各試験とその進捗を Module 2.7.3 [表 1] に示す。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　用法・用量

用法・用量選択に関する詳細を Module 2.7.2 [1.1.6 項] に示す。

主要な第 3 相試験（BIVV009-03 試験 Part A）の用法・用量（体重 75 kg 未満の患者にはスチムリマブ 6.5 g、体重 75 kg 以上の患者は 7.5 g を最初の 2 回［Day 0 及び Day 7］は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回投与）は、第 1 相試験データの母集団 PK 解析に基づき選択した。

BIVV009-01 試験 Part C の全ての患者に、スチムリマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与した後、60 mg/kg の週 1 回投与を 4 回行なった。BIVV009-01 試験 Part B 及び Part C で検討を予定していた反復投与の用法・用量の最高用量は 60 mg/kg の週 1 回投与であった。この用法・用量は投与間隔を通じて持続的な阻害作用を示すと予想され、ヒト以外の霊長類で得られたより高い C_{max} と健康被験者を対象とした BVV009-01 試験 Part A の 100 mg/kg 単回投与後の C_{max} に基づく予測値との間に安全域が期待された。BIVV009-01 試験 Part C の CMD 患者では、この最長 4 週間にわたる持続的な CP の阻害作用により、これらの患者の疾患関連バイオマーカーの読み出しが可能になると予想された。

BIVV009-01 試験 Part E は、過去にスチムリマブの臨床試験又は NPP にてスチムリマブを投与された CAD 患者を対象に実施した単一コホートの反復投与試験である。Part E の全ての患者に、スチムリマブ 5.5 g（固定用量）を Visit 1（Day 0）、Visit 2（Day 7）、その後は 2 週間ごとに投与した。治験実施計画書バージョン 15.0（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に従い、体重に基づき投与量を増加した。すなわち、体重 75 kg 未満の患者にはスチムリマブ 6.5 g（固定用量）を、体重 75 kg 以上の患者には 7.5 g（固定用量）を Day 0 及び Day 7、その後は試験期間を通して 2 週間ごとに投与した。申請時には、過去の試験でスチムリマブが投与された 4 名が当該コホートに登録されていた。これら 4 名の全員にスチムリマブ 5.5 g が 1 回以上投与され、また、3 名は 6.5 g が 1 回以上投与され、2 名は 7.5 g も投与されていた。これらの 4 名は、Part E 登録前 42 日以内にスチムリマブの投与はなかった。生化学検査でブレイクスルー溶血が認められた場合、スチムリマブの追加の負荷投与が可能であった。

4.2.2 有効性評価及びパラメータ

4.2.2.1 BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B

BIVV009-03 試験 Part A の主要評価項目は、レスポンダーの基準を満たした患者の割合とした。Week 5 から Week 26（投与終了［EOT］）までの間に輸血を受けず、また、治験実施計画書で認められたもの以外の CAD 治療を受けず、さらに、ヘモグロビン値が以下のいずれかを満たした患者をレスポンダーとした。

- 治療評価時点のヘモグロビン値（Week 23、Week 25 及び Week 26 の平均値）が 12 g/dL 以上
- 治療評価時点のヘモグロビン値がベースライン（治験薬の初回投与前の最終ヘモグロビン値）から 2 g/dL 以上増加

この複合有効性評価項目は、スチムリマブの溶血抑制作用の臨床ベネフィットを評価することのできる頑健な指標である。BIVV009-03 試験 Part A では治験薬投与期間を 26 週間としたが、これはスチムリマブのように長期使用される治療薬の主要評価項目を適切に解析するのに十分であると考えられた。効果の持続性は BIVV009-03 試験 Part B で解析する。健康なヒト赤血球の代謝回転率及びスチムリマブの薬物動態に基づき、スチムリマブの溶血抑制作用によりヘモグロビン値が安定するまで、約 5 週間が必要と推定された。

多くの場合、CAD 患者の溶血は血管外で生じる。そこで、血管外溶血のバイオマーカーとして知られている総ビリルビン値の変化量を副次的評価項目として評価した。総ビリルビン値の評価の際には、溶血とは無関係な因子の交絡を防ぐために、ジルベール症候群が認められない患者のデータのみを使用した。また、CAD 患者では血管内溶血が頻繁に認められる（特に感染症などの合併症が見られる場合）ことから、血管内溶血を反映する LDH も副次評価項目とした。

疲労を評価するために FACIT-Fatigue スコアを用いた。本評価ツールは、貧血を含む慢性症状を有する患者の疲労を評価するためにバリデートされている。

BIVV009-03 試験 Part A の有効性の副次評価項目は以下のとおりである。

- 治療評価時点（Week 23、Week 25 及び Week 26 の平均）における総ビリルビン値のベースラインからの変化量の平均値（ジルベール症候群患者を除く）
- QoL の評価として、治療評価時点における FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値
- 治療評価時点における LDH 値のベースラインからの変化量の平均値
- 治験薬投与後 5 週間以降の輸血回数及び輸血単位数
- 治療評価時点におけるヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値

BIVV009-03 試験 Part B では、有効性の評価を副次目的とした。Part B の有効性の副次評価項目は以下のとおりである。

- ヘモグロビン
- 総ビリルビン
- QoL 評価（FACIT-Fatigue、EQ-5D-5L、SF-12、PGIS 及び PGIC）
- LDH
- 輸血の必要性
- ハプトグロビン
- EOT 時点における医療資源の総利用回数

探索的評価項目については、Module 2.7.3 [1.2.3.1 項] に示す。

レスポンダー率、バイオマーカー及び QoL を合わせて評価することで、CAD を特徴付ける徴候及び症状に対するスチムリマブの有効性について主要エビデンスを得ることができる。

4.2.2.2 BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E において、有効性の評価は主要目的ではなかった。

スチムリマブの proof of concept の探索的解析において、各疾患に特異的な様々な疾患関連バイオマーカー及び臨床検査パラメータにより治験薬の効果を測定した。CAD 患者では、ヘモグロビン、LDH、総ビリルビン、ハプトグロビンの変化量を評価し、CH50、DAT C3d、赤血球上の FACS C3d、C4 及び網状赤血球数を含む疾患関連バイオマーカー又は薬力学関連バイオマーカーを測定した。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E の探索的評価項目を Module 2.7.3 [1.2.3.1 項] に示す。

4.2.3 統計学的事項

解析対象集団

BIVV009-03 試験では、最大の解析対象集団（FAS）、安全性解析対象集団、治験実施計画書に適合した集団（PPS）、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団の 5 つの解析対象集団を定義した。

FAS は、治験薬を少なくとも 1 回（一部用量を含む）投与された全ての患者の集団と定義された。有効性解析は FAS を用いて実施された。安全性解析対象集団は FAS と同一であった。PPS は、FAS の患者のうち、有効性評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者の集団と定義された（Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR Appendix 16.1.1. Section 6.3 の定義を参照）。一部の有効性評価項目は PPS を用いて解析された。治験薬を少なくとも 1 回投与された患者のうち、評価可能な PK データを有する患者は PK 解析対象集団に含まれ、評価可能な PD データを有する患者は PD 解析対象集団に含まれた。

BIVV009-01 試験 Part C では、As-Treated 集団及び PPS の 2 つの解析対象集団を定義した。

PPS は主要な PK 解析集団及び有効性解析集団とし、As-Treated 集団の全患者のうち、以下の基準を満たす患者と定義した。

- 重要な選択基準を全て満たし、重要な除外基準のいずれにも抵触しない
- 重大な治験実施計画書の逸脱（治験薬投与違反など）が認められない

BIVV009-01 試験 Part E では、Part E において治験薬を少なくとも 1 回（全量又は一部用量）投与された全ての患者を As-Treated 集団と定義し、Part E の全ての解析に用いた。

<u>主要有効性評価項目の解析及び感度分析</u>

BIVV009-03 試験 Part A

FAS の各患者を、達成基準に基づき「レスポンダー」又は「ノンレスポンダー」に分類し、Clopper Pearson 法による正確な 95%信頼区間（CI）と共にレスポンダーの割合（レスポンダー率）を算出した。レスポンスを構成する血液学的評価では、Week 23、Week 25 及び Week 26（治療評価時点）の欠測でないヘモグロビンの平均値を用いた。3 回とも来院できなかった患者はノンレスポンダーとしてカウントされた。

30%以下のレスポンダー率には、臨床的に意義がないと判断したため、主要評価項目の達成基準は、Clopper-Pearson 法によるレスポンダー率の 95% CI の下限が 30%を超えることとした。すなわち、本達成基準は、有意水準両側 5%で、真のレスポンダー率が 30%を超えることと同等となる。検証する仮説は、H0：奏効率 30%以下、Ha：奏効率 30%超とした。

主要評価項目の主要解析は、評価データが欠測の場合はノンレスポンダーとみなす Composite Estimand に基づき実施した。Completer Estimand 及び PP Estimand に基づき感度分析を実施した（Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR Appendix16.1.9, Table 3）。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E では、すべての変数を記述法により解析した。

<u>副次有効性評価項目の解析及び感度分析</u>

BIVV009-03 試験 Part A

全ての副次評価項目（ヘモグロビン、総ビリルビン、LDH 及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量）は、治療評価時点のデータを Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）を用いて解析した。解析は、Hypothetical Estimand 及び De-facto Estimand に基づき実施した。また、その他の感度分析は多重代入法を用いて行った（Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR Appendix 16.1.9, Section 5.1.4.2 and Section 7.3）。

BIVV009-03 試験 Part B

BIVV009-03 試験 Part B では、全ての解析が FAS を用いて解析され、その要約及び一覧表のみが示された。有効性評価項目について正式な仮説検定は行われなかった。

LDH、ハプトグロビン、網状赤血球数、及び FACIT-Fatigue スコアを含む連続変数の評価項目、並びに血栓塞栓症の発現率及びブレイクスルー溶血の発現率を含むカテゴリーによる評価項目は、Week 27 から開始する Part B の期間について要約された。

ヘモグロビン及び総ビリルビンを含む連続変数の評価項目は、ベースライン／Day 0 から Week 77 の期間で来院日ごとに記述統計量を用いて要約した。Part B で 12 か月間を超えるフォローアップがされた患者については、Week 79 のデータを一覧表に示した。

<u>事後解析</u>

患者が主要評価項目の達成基準を満たしたか否かの評価とは別に、FAS におけるスチムリマブの有益な効果を更に評価するために追加解析を実施した。これらの追加解析から、主要評価項目の厳しい基準で定義した場合よりも、試験対象集団全体の有効性プロファイルを広く知ることができる（Module 2.7.3 [1.2.4.3.5 項]）。

4.3 臨床試験プログラムの全地域への適用可能性

本申請資料に含まれる主要な第 3 相試験は世界 11 か国で実施された。有効性に関する明らかな地域特異性の違いは認められなかった。

4.4 有効性の結果

各試験の結果は、Module 2.7.3 [2 項] 又は個々の CSR を参照のこと。

本有効性の概括評価では、CAD 患者又は混合式 AIHA 患者の結果に着目する。

4.4.1 主要解析

BIVV009-03 試験 Part A では、小規模な試験集団においてスチムリマブが意味のある有効性を示せるか検討するために、高いヘモグロビン閾値及び 26 週間の輸血回避で構成される複合評価項目を設けた。具体的な基準は、（1）Week 5 から治療評価点までの輸血を受けなかったこと、（2）治療評価時点のヘモグロビン値が 12 g/dL を超える値に達した又はベースラインから 2 g/dL を超える増加を示したこと、（3）禁止されている CAD 治療薬を使用しなかったことであった。この複合評価項目は、個々の患者における有効性の評価に用いる評価項目ではなく、また、BIVV009-01 試験 Part C 又は Part E では評価しなかった。

本試験は主要評価項目を達成した。FAS に含められた 24 名のうち、13 名は複合主要評価項目の達成基準を満たし、レスポンダー率の 95% CI の下限値は 30%を超えた（レスポンダー率：54.2%、95% CI：32.8%～74.4%）（表 1）。各基準の結果を表 2 に示す。

治療評価時点において、9 名（37.5%）はヘモグロビン値が正常化（12 g/dL 以上）し、15 名（62.5%）はベースラインから 2 g/dL 以上の増加が認められ、15 名（62.5%）は 2 g/dL 以上の増加又は正常化のいずれかが認められた（表 2）

事前に定めた基準を満たさなかった 11 名のうち、6 名は治療効果が確認され、3 名は治療効果が認められず、2 名は早期に試験を中止した。事前に定めた主要評価項目の達成基準を満たさなかった 11 名のうち、治療を中止した 2 名を除いた全員がスチムリマブによる治療を継続するために Part B に移行した。（Module 2.7.3 [3.2.1 項]）。

表 1 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Composite estimand – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)
Number of subjects responded	
Yes	13 (54.2%)
No	11 (45.8%)
95% CI for responder proportion[a]	(32.8%, 74.4%)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
2: Subjects with missing response are considered as non-responders.
a 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson exact method.
Abbreviation: CI = confidence interval.
PGM=t-eff-pri-trt-resp-comp-est.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-pri-trt-resp-comp-est_i.rtf (09OCT2019 14:45)

表 2 - Summary of primary endpoint: components of treatment response - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A)

Components	**BIVV009 (N=24)**
Subjects with either Hgb >=12 g/dL or increased >=2 g/dL from baseline at treatment assessment timepoint[a]	
Yes	15 (62.5%)
No	7 (29.2%)
Unknown	2 (8.3%)
Subjects with Hgb >=12 g/dL at treatment assessment timepoint[a]	
Yes	9 (37.5%)
No	13 (54.2%)
Unknown	2 (8.3%)
Subjects with Hgb increased >=2 g/dL from baseline at treatment assessment timepoint[a]	
Yes	15 (62.5%)
No	7 (29.2%)

Components	BIVV009 (N=24)
Unknown	2 (8.3%)
Subjects free of transfusions during Week 5 to Week 26 (EOT)[b]	
Yes	17 (70.8%)
No	6 (25.0%)
Unknown	1 (4.2%)
Subjects receiving no protocol prohibited CAD medications during Week 5 to Week 26 (EOT)[b]	
Yes	22 (91.7%)
No	0
Unknown	2 (8.3%)
Primary endpoint[c]	
Responder	13 (54.2%)
Non-responder	10 (41.7%)
Missing	1 (4.2%)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

2: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug.

3: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

4: Protocol prohibited CAD medications are medically adjudicated.

a The unknown status is defined as missing Hgb value at all visits of Week 23, 25 and 26.

b Subjects who discontinued prior to Week 23 are considered unknown.

c 'Responder' if a subject meets all three components; 'Non-responder' if a subject is known to fail any components; 'Missing' if otherwise.

Abbreviation: Hgb = hemoglobin; EOT = End of treatment.

PGM=t-eff-pri-trt-response.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-pri-trt-response_i.rtf (09OCT2019 14:46)

4.4.1.1 ヘモグロビン閾値の事後解析

主要評価項目の厳しい達成基準を満たさなかった患者の治療によるベネフィットの有無を評価するために、ヘモグロビン値について閾値別の事後解析を実施した。治療評価時点において、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、18 名（75.0%）には 1 g/dL 以上、15 名（62.5%）には 2 g/dL 以上、8 名（33.3%）には 3 g/dL 以上の増加が認められた（表 3）。

表 3 - Summary of mean change from baseline in hemoglobin at treatment assessment timepoint by pre-specified threshold - Full Analysis Set (Study BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)
Number of subjects with mean change from baseline in hemoglobin	
>=1 g/dL	18 (75.0%)
>=1.5 g/dL	15 (62.5%)
>=2 g/dL	15 (62.5%)
>=3 g/dL	8 (33.3%)

NOTE: 1: Percentage are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
2: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.
PGM=t-lb-hgb-chg-tat-fas.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-lb-hgb-chg-tat-fas_i.rtf (14OCT2019 18:49)

4.4.2 副次解析

4.4.2.1 総ビリルビン値のベースラインからの平均変化量

BIVV009-03 試験 Part A では、治療評価時点において 13 名（54.2%）に総ビリルビン値の正常化が見られた。ベースライン及び治療評価時点の総ビリルビン値が得られた 14 名において、総ビリルビンの平均値はベースラインでは 55.26 µmol/L（基準範囲上限［ULN］の 2.7 倍）、治療評価時点では 15.48 µmol/L（ULN の 0.8 倍）であった。治療評価時点における総ビリルビン値のベースラインからの変化量の調整平均は、−38.18 µmol/L（95% CI：−42.52～−33.48 µmol/L）であった（表 4）。総ビリルビンの平均値の減少はスチムリマブの初回投与後 Week 1 から見られ、Week 3 でほぼ最大の効果に達し、その後、治療評価時点まで比較的安定したレベルに達し、補体介在性血管外溶血の抑制が示された（Module 2.7.3 [図 1] ）。

BIVV009-01 試験 Part C では、特発性 CAD 患者 5 名の総ビリルビン値はベースラインにおいて高値を示したが、スチムリマブ 60 mg/kg の初回投与から 14 日以内に、全ての患者で減少及び正常化が見られた（他の 1 名の特発性 CAD 患者では、採取後の ex vivo 用サンプルが溶血及び凝集していたため、総ビリルビン値を正確に測定することができなかった）。60 mg/kg の最終投与の 28 日後、5 名中 4 名では、スチムリマブのウォッシュアウト後に総ビリルビン値が増加した。

混合式 AIHA 患者 1 名は、ベースラインの総ビリルビン値は基準範囲を超えていたが、スチムリマブ 60 mg/kg の初回投与から 8 日後に減少した。総ビリルビン値は試験終了時（60 mg/kg の最終投与の 28 日後）までは基準範囲を下回ったままであったが、試験終了時には中程度の増加が認められた。

BIVV009-01 試験 Part E では、投与の最初の 2 週間に 4 名全員の総ビリルビン値が急速に減少し、そのうち 3 名は Day 7 までに総ビリルビン値が基準範囲内となった（Module 2.7.3 [図 2] ）。

表 4 - Summary of change from baseline in bilirubin (umol/L) at treatment assessment timepoint (excluding subjects with Gilbert's syndrome) - Hypothetical estimand – MMRM –Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)	
	Actual Value (umol/L)	**Change from baseline (umol/L)**
Baseline		
n	21	
Mean	53.26	
SD	24.042	
Median	54.70	
25th, 75th	32.90, 65.00	
Min, Max	16.1, 112.4	
Treatment Assessment Timepoint		
n	14	14
Baseline Mean	55.26	
Mean	15.48	-39.78
SD	9.157	14.703
Median	13.67	-39.48
25th, 75th	9.23, 18.83	-54.40, -26.40
Min, Max	6.4, 39.8	-57.2, -16.3
Treatment Assessment Timepoint under MMRM[a]		
LS Mean		-38.18
SE		1.805
95% CI of LS Mean		-42.52, -33.84

NOTE 1: Any value post-transfusion (after Week 5) OR after receiving protocol-prohibited medication (after Week 5) is treated as missing in the hypothetical estimand.

2: Protocol prohibited CAD medications are medically adjudicated.

3: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug.

4: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

5: Summaries are based on the Full Analysis Set excluding subjects with Gilbert's syndrome (or subjects with unknown Gilbert's syndrome test results).

a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) using TOEPH covariance matrix is used with change from baseline as the dependent variable and baseline value and visits as independent variables.

Abbreviation: TOEPH = Heterogeneous Toeplitz; MMRM = mixed model for repeated measures; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

PGM=t-eff-sec-chg-bili-at-tap-hypo.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-sec-chg-bili-at-tap-hypo_i.rtf (09OCT2019 14:46)

4.4.2.1.1 事後解析（BIVV009-03 試験 Part A）

BIVV009-03 試験 Part A において、ヘモグロビン値の増加と総ビリルビン値の正常化の関係を検討するため、追加の事後解析を実施した。患者は、ヘモグロビン値の 1 g/dL 以上の増加と共に、50%を超える測定時点で総ビリルビン値の正常化が見られるか否かを評価された。この解析で 15 名（62.5%）

が両方の基準を満たし、20名（83.3%）にはヘモグロビン値が1 g/dL以上の増加が見られ、16名（66.7%）には50%を超える測定時点で総ビリルビン値の正常化が見られた（表5）。

表5 - Summary of clinically meaningful response defined by hemoglobin increase and bilirubin normalization - Full Analysis Set (Study BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)
Number of subjects with mean change from baseline in hemoglobin >=1 g/dL AND normalized total bilirubin for > 50% post-baseline visits	15 (62.5%)
Number of subjects with mean change from baseline in hemoglobin >=1 g/dL	20 (83.3%)
Number of subjects with normalized total bilirubin for >50% post-baseline visits	16 (66.7%)

NOTE: 1: Percentage are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
2: Mean change from baseline is calculated using all post-baseline data.
3: Normalized total bilirubin is defined as total bilirubin <=ULN.
4: Total bilirubin normalization is evaluated across all post-baseline visits with non-missing data.
PGM=t-lb-clin-resp-hgb-bili-fas.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-lb-clin-resp-hgb-bili-fas_i.rtf (14OCT2019 18:49)

4.4.2.2 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

BIVV009-03試験Part Aにおいて、ベースライン時及び治療評価時点のFACIT-Fatigueスコアが得られた17名のFACIT-Fatigueスコアの平均値は、ベースラインでは31.24ポイント、治療評価時点では44.26ポイントであった。治療評価時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の調整平均は、10.85ポイント（95% CI：8.00～13.70ポイント）であった（表6）。なお、FACIT-Fatigueスコアの3～10ポイントの増加は意味のあることと考えられ、患者の75%以上がこれを達成した（四分位範囲［IQR］：5.00～15.50ポイント）。FACIT-Fatigueスコアの平均値の増加はWeek 1から見られ、Week 5まで持続的に増加し、その後は治療評価時点（Week 26）まで維持された（Module 2.7.3 [3.2.2.2項] ）。

BIVV009-01試験Part C及びPart EではFACIT-Fatigueスコアの評価は実施しなかった。

表 6 - Summary of change from baseline in FACIT-Fatigue score at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand - MMRM - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)	
	Actual Value	**Change from baseline**
Baseline		
n	22	
Mean	32.50	
SD	10.627	
Median	36.00	
25th, 75th	23.00, 41.00	
Min, Max	14.0, 47.0	
Treatment Assessment Timepoint		
n	17	17
Baseline Mean	31.24	
Mean	44.26	13.03
SD	6.497	10.826
Median	46.50	12.33
25th, 75th	41.67, 50.00	5.00, 15.50
Min, Max	28.0, 51.0	-1.0, 36.7
Treatment Assessment Timepoint under MMRM[a]		
LS Mean		10.85
SE		1.447
95% CI of LS Mean		8.00, 13.70

NOTE 1: Any value post-transfusion (after Week 5) OR after receiving protocol-prohibited medication (after Week 5) is treated as missing in the hypothetical estimand.

2: Protocol prohibited CAD medications are medically adjudicated.

3: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug.

4: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) using TOEPH covariance matrix is used with change from baseline as the dependent variable and baseline value and visits as independent variables.

Abbreviation: TOEPH = Heterogeneous Toeplitz; MMRM = mixed model for repeated measures; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

PGM=t-eff-sec-chg-fac-at-tap-hypo.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-sec-chg-fac-at-tap-hypo_i.rtf (09OCT2019 14:46)

4.4.2.3 LDH 値のベースラインからの変化量

BIVV009-03 試験 Part A では、LDH の基準値範囲は 120～246 U/L であった。ベースライン及び治療評価時点の LDH 値が得られた 17 名において、LDH の平均値はベースラインでは 424.06 U/L（ULN の 1.7 倍）、治療評価時点では 301.91 U/L（ULN の 1.2 倍）であった。治療評価時点の LDH 値のベースラインからの変化量の調整平均は、−126.95 U/L（95% CI：−218.47～−35.42 U/L）であった（表 7 ）。LDH の平均値の減少はベースライン後の最初の評価時点（Week 1）で見られ、治療評価時点まで持続

し、補体介在性血管内溶血の抑制が示唆された。ただし、標準誤差（SE）は患者間のばらつきだけでなく、患者内の経時的なばらつきを反映していることに注意が必要である（Module 2.7.3 [3.2.2.3 項]）。

BIVV009-01 試験 Part C では、特発性 CAD 患者 5 名中 4 名はベースラインの LDH 値が高値であった（特発性 CAD 患者の他の 1 名では、採取後の ex vivo 用サンプルが溶血及び凝集していたため、LDH を正確に測定することができなかった）。特発性 CAD 患者 4 名には LDH 値の減少が見られ、そのうち 3 名ではスチムリマブ投与後に LDH 値が正常化した。4 名中 3 名では、スチムリマブのウォッシュアウト後（60 mg/kg の最終投与の 28 日後）の試験終了時点で LDH 値のわずかな増加が見られ、溶血の再発が示唆された。

BIVV009-01 試験 Part C では、続発性 CAD 患者 3 名では、ベースラインの LDH 値は高値であった。1 名では、スチムリマブ投与後に LDH 値が減少したが正常化は見られず、ウォッシュアウト後に再び増加した。続発性 CAD の他の 2 名では LDH 値の減少は見られなかった。混合式 AIHA 患者 1 名は、ベースラインの LDH 値が高値で、スチムリマブ投与後には減少したが、正常化は見られなかった。LDH 値は、スチムリマブのウォッシュアウト後の EOT 時点に増加した。

BIVV009-01 試験 Part E では、投与の最初の 3 週間で 4 名全員の LDH 値が急速に減少した（Module 2.7.3 [図 5]）。Week 3 までは、LDH 値の平均減少量は−215.7 ± 53.59 U/L（範囲：−251〜−154 U/L）であった。

表 7 - Summary of change from baseline in lactate dehydrogenase (U/L) at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand – MMRM – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)	
	Actual Value (U/L)	**Change from baseline (U/L)**
Baseline		
n	24	
Mean	438.13	
SD	284.601	
Median	325.00	
25th, 75th	221.50, 632.00	
Min, Max	160.0, 1040.0	
Treatment Assessment Timepoint		
n	17	17
Baseline Mean	424.06	
Mean	301.91	-122.15
SD	141.541	298.332
Median	240.33	-30.00
25th, 75th	211.33, 314.00	-236.00, 20.33
Min, Max	167.0, 610.0	-847.5, 417.3

	BIVV009 (N=24)	
	Actual Value (U/L)	Change from baseline (U/L)
Treatment Assessment Timepoint under MMRM (a)		
LS Mean		-126.95
SE		41.794
95% CI of LS Mean		-218.47, -35.42

NOTE 1: Any value post-transfusion (after Week 5) OR after receiving protocol-prohibited medication (after Week 5) is treated as missing in the hypothetical estimand.

2: Protocol prohibited CAD medications are medically adjudicated.

3: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug.

4: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

(a) Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) using TOEPH covariance matrix is used with change from baseline as the dependent variable and baseline value and visits as independent variables.

Abbreviation: TOEPH = Heterogeneous Toeplitz; MMRM = mixed model for repeated measures; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

PGM=t-eff-sec-chg-ldh-at-tap-hypo.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-sec-chg-ldh-at-tap-hypo_i.rtf (09OCT2019 14:46)

4.4.2.3.1 事後解析（BIVV009-03 試験 Part A）

LDH 値のばらつき並びに血清／血漿中 LDH には複数の由来があることから、スチムリマブによる血管内溶血の抑制の程度の指標として、治療評価時点に LDH 値が ULN の 1.5 倍以下に減少した患者の割合を評価するために解析を実施した。他の溶血性疾患では、ULN の 1.5 倍以下を血管内溶血の抑制と定義し使用している(8)。14 名（58.3%）の患者では、治療評価時点で ULN の 1.5 倍以下の LDH 値が確認された（表 8）。

表 8 - Summary of lactate dehydrogenase (U/L) ≤ 1.5xULN at treatment assessment timepoint - Full Analysis Set (Study BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)
Number of subjects with lactate dehydrogenase <= 1.5 x ULN at treatment assessment timepoint	14 (58.3%)

NOTE: 1: Percentage are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

2: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

Abbreviation: ULN = upper limit of normal

PGM=t-lb-ldh-lt1pt5uln-tat-fas.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-lb-ldh-lt1pt5uln-tat-fas_i.rtf (14OCT2019 18:48)

4.4.2.4 スチムリマブ初回投与前後の輸血

BIVV009-03 試験 Part A では、試験登録前 1 年間、スクリーニング期間中及び投与期間中に実施された輸血の頻度を調査した。

- 試験登録前：
  治験実施計画書で規定されているように、全ての患者（24 名）が試験登録前 6 か月間に 1 回以上輸血を受けた。これら 24 名の試験登録前 6 か月間の平均輸血回数は 3.2 回（中央値：2.0 回、範囲：1～19 回）であった。
- スクリーニング期間：
  6 週間のスクリーニング期間中の平均輸血回数は 1.7 回（中央値：1.0 回、範囲：0～8 回）であった。24 名中 15 名が 1 回以上の輸血を受けた。
- スチムリマブの初回投与～Week 5：
  スチムリマブ投与の最初の 5 週間の平均輸血回数は 0.3 回（中央値：0 回、範囲：0～2 回）であった。24 名中 5 名は 1 回以上輸血を受けたが、これら患者 5 名のうち Week 5 以降に輸血を受けた患者はいなかった。
- Week 5～Week 26：
  Week 5～Week 26 の期間の平均輸血回数は 0.9 回（中央値：0 回、範囲：0～13 回）であった。23 名中 6 名が 1 回以上輸血を受けた。

全体として、輸血回数及び輸血を受けた患者数の記述統計量から、初回投与から Week 5 までの期間及び Week 5 から Week 26 までの期間の輸血回数と輸血を受けた患者数は、試験登録前 6 か月間及びスクリーニング期間に比べて顕著に減少した。

BIVV009-01 試験 Part C では、スチムリマブ投与期間中に輸血を受けた患者はいなかった。BIVV009-01 試験 Part E では、患者 1 名が、スチムリマブ最終投与の 17 日後、有害事象（AE）により試験を中止するまでに 9 回の濃厚赤血球の輸血を受けた。本患者は、AE のため本試験を早期中止した。中間解析のデータカットオフ時点で、当該患者以外に、赤血球輸血を受けた患者はいなかった。

4.4.2.5　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量

BIVV009-03 試験 Part A において、ベースライン及び治療評価時点のヘモグロビン値が得られた 17 名のヘモグロビンの平均値は、ベースラインでは 8.45 g/dL、治療評価時点で 11.63 g/dL であった。MMRM 解析を用いた治療評価時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の調整平均（推定）は 2.6 g/dL であり、その 95% CI は 0.74～4.46 g/dL であった。ヘモグロビンの平均値の増加は Week 1 から見られ（図 1 及び Module 2.7.3 [図 7] ）、Week 7 に最大値となり、その後は Week 26 の治療評価時点まで概して高値を持続していた。Week 3 以降のヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は全ての評価時点で 2 g/dL 超であった。治療評価時点では、24 名中 18 名（75%）で臨床的に意味のあるヘモグロビン値の増加（1 g/dL 以上）が見られた。当該試験のほとんどの患者は、ベースラインと比べて貧血症状（疲労、脱力、息切れ、動悸及び胸痛）の改善が見られた。

BIVV009-01 試験 Part C の特発性 CAD 患者 6 名のヘモグロビンの中央値は、ベースラインの 7.7 g/dL からスチムリマブの最終投与時点では 11.0 g/dL に増加した。6 名中 4 名では、スチムリマブ投与期間

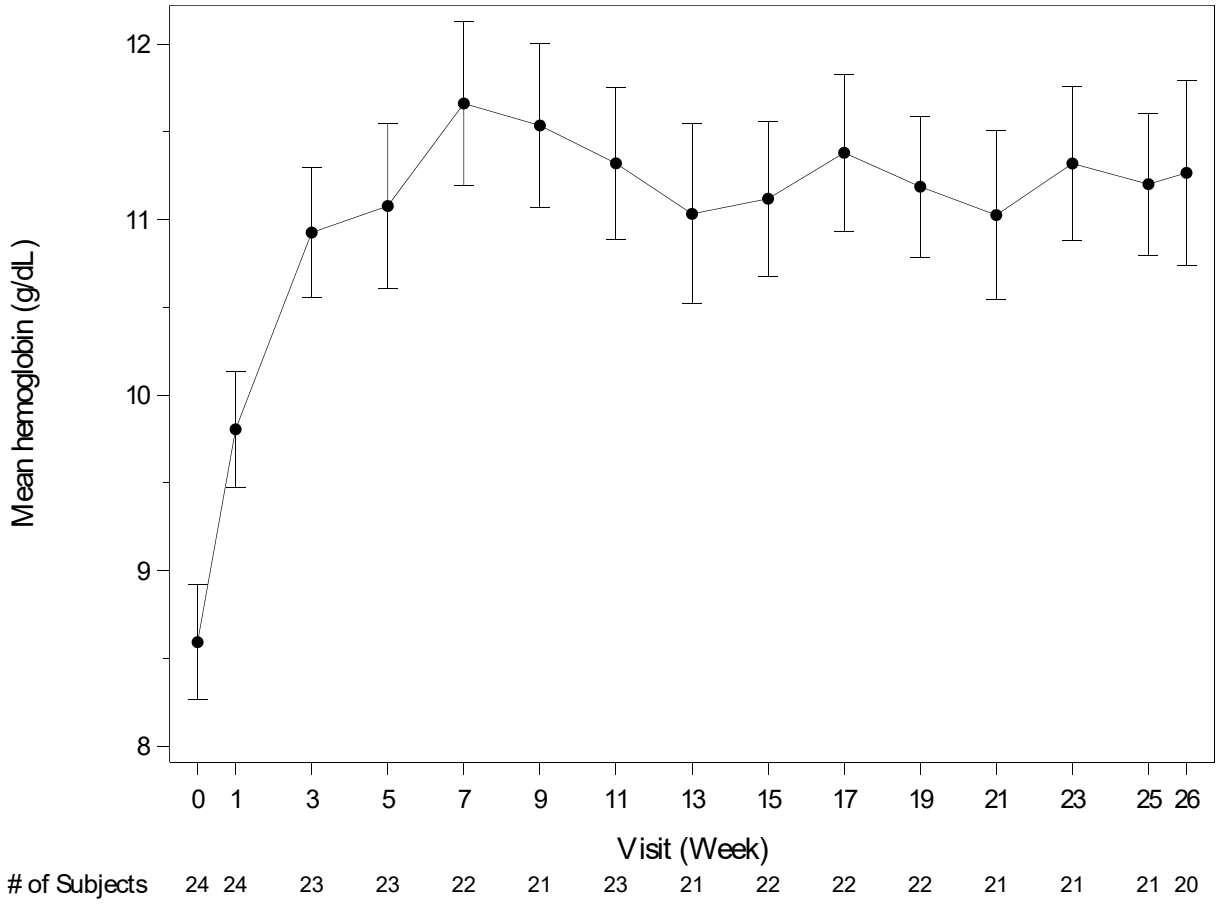
中、ヘモグロビン値は 12 g/dL を超える値に増加し、ヘモグロビン増加の中央値は 4.7 g/dL（範囲：3.8～5.0 g/dL）であった。スチムリマブの完全なウォッシュアウト後、6 名全員のヘモグロビン値は減少し、その中央値は 10.7 g/dL（範囲：8.7～10.9 g/dL）であった。

BIVV009-01 試験 Part C の続発性 CAD 患者では、EOT までに、ヘモグロビン増加の中央値は 1.5 g/dL（範囲：0.5～1.9 g/dL）であった。スチムリマブ最終投与の 4 週間後、ヘモグロビン値は安定しており、その中央値は 9.4 g/dL（範囲：8.5～10.6 g/dL）であった。スチムリマブ投与期間中、ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えて増加した患者はいなかった。

BIVV009-01 試験 Part C に組み入れられた混合式 AIHA 患者 1 名のヘモグロビン値は、ベースラインでは 9.3 g/dL であった。当該患者のヘモグロビン値は、EOT までにわずか 0.6 g/dL の増加が見られた。スチムリマブの最終投与の 4 週間後、ヘモグロビン値は 8.4 g/dL まで減少した。

BIVV009-01 試験 Part E では、4 名全員のベースラインのヘモグロビン値は基準範囲下限（LLN）を下回り、その中央値は 8.25 g/dL であった。Day 7 では、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の中央値は 1.30 g/dL であった。また、Week 3 の投与まで、4 名全員のヘモグロビン値はベースラインからの増加が見られ、その変化量の中央値は 2.20 g/dL であった。Week 7 までは、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の中央値は 2.65 g/dL（範囲：2.4～4.5 g/dL）であり、3 名のヘモグロビン値は基準範囲となった。AE により試験を中止した 1 名に見られた試験中止前のモグロビン値減少を除き、その他の患者では、ヘモグロビン値が Week 5 以降に安定した改善が見られた。結果的に、これら 4 名ではヘモグロビン値は、ベースラインから Week 53 まで平均 2 g/dL 以上の増加が見られた。

図 1 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Observed – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)



Note 1: Baseline (Week 0) is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug.
Abbreviation: SE = standard error
PGM=f-mean-hgb-byvisit.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/f-mean-hgb-byvisit_i.rtf (20SEP2019 20:53)

4.4.3 効果の持続

BIVV009-01 試験 Part E 及び BIVV009-03 試験 Part B は、スチムリマブの効果の持続性を裏付ける試験として現在実施中である。

BIVV009-01 試験 Part E では、中間解析のカットオフ日までのスチムリマブの投与回数の中央値は 36.5 回（範囲：28～43 回）、投与期間の中央値は 73.79 週間（範囲：54.43～85.0 週間）であった。

合計 22 名が BIVV009-03 試験 Part A を完了し、全員（主要評価項目の達成基準を満たさなかった 9 名を含む）が Part B に移行した。2019 年 7 月 11 日の時点で、21 名が Part B においてスチムリマブを 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び FAS に含められた。Part B は、CAD 患者に対する溶血抑制の持続性を検討することを目的とし、26 週間以上にわたる有効性データが収集された。したがって、記述統計量が用いられ、Part B で得られたデータと共に Part A で得られた有効性のデータも記載した。

2019 年 7 月 11 日時点で、Part B のスチムリマブの投与期間の中央値は 15.0 週間、投与回数の中央値は 8.0 回であった。Part A 及び Part B の統合データでは、中間解析のデータカットオフ日時点でスチムリマブの投与期間の中央値は 42.57 週間、投与回数の中央値は 22.0 回であった。

BIVV009-01 試験 Part E では、4 名全員のベースラインのヘモグロビン値は LLN を下回っていた。Week 3 までに 4 名全員のヘモグロビン値はベースラインから増加し、Week 9 後におおむね安定した。

BIVV009-03 試験 Part B では、ヘモグロビンの変化量の平均値は、Part A で認められたヘモグロビン増加が Part B のカットオフ日まで持続されていた。

BIVV009-01 試験 Part E と BIVV009-03 試験 Part B では、いずれも持続的な総ビリルビン値の減少が見られた。BIVV009-03 試験 Part B では、Week 1 から認められた総ビリルビン減少は Part B でも持続し、血管外溶血の持続的な抑制又は阻害が示された。

BIVV009-03 試験 Part B では、データが入手可能な患者において FACIT-Fatigue のベースラインからの改善が認められた。なお、BIVV009-01 試験 Part E では FACIT-Fatigue を評価しなかった。

BIVV009-01 試験 Part E では、最初の投与から 3 週間で 4 名全員の LDH 値が急速に減少し、4 名中 3 名ではベースライン値未満で安定化した。BIVV009-03 試験 Part B では、LDH 値は大きな変動が見られたが、概してベースラインを超える改善を示した。

BIVV009-03 試験 Part B では、1 名が 2 単位の輸血を受けた。当該患者は Part A では輸血を受けなかった。Part A と Part B の統合データでは、合計 11 名の患者が 1～23 単位の輸血を受けた。

BIVV009-01 試験 Part E では、Day 0 から Day 7 までに網状赤血球数が急速に増加し、その後の数週間でベースライン以下にまで急速に減少した。BIVV009-03 試験 Part B で認められた網状赤血球数の変動は Part A で認められた変動と同様であり、Part B における網状赤血球数は、ヘモグロビン応答に応じてベースライン未満で維持された。

4.5　相互作用の影響

4.5.1　薬物－人口統計学及び薬物－疾患

BIVV009-03 試験 Part A では、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別及び体重（75 kg 未満、75 kg 以上、全用量群を通じて 40 kg～112 kg）の複数の人口統計学的な部分集団で層別して、有効性の主要評価項目を評価した。これらの部分集団解析では、反応に重要な違いは認められなかった。また、BIVV009-03 試験 Part A では、試験登録前 12 か月間の輸血回数（2 回以下、3～4 回、4 回超）、ベースラインのヘモグロビン値（8.5 g/dL 未満、8.5 g/dL 以上）、並びに過去のリツキシマブ又は細胞毒性療法（有、無）を含む疾患重症度で層別した部分集団解析も実施した。内因性要因及び疾患重症度に基づいて治療効果を解析した結果、CI に重なりが見られた。

4.5.1.1　BIVV009-03 試験における日本人患者

本項には、BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B に登録された日本人患者について記載する。本申請時点で、BIVV009-03 試験 Part B は実施中であるため、カットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点の Part B のデータを示す（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]）。

なお、日本人患者数が少ないため、集計による要約は行わず、個々の患者の結果を記載する。

4.5.1.1.1　BIVV009-03 試験 Part A

合計 3 名の日本人患者が BIVV009-03 試験 Part A に登録された。これらの患者は、■歳の■性、■歳の■性、及び■歳の■性であった。3 名とも体重が 75 kg 未満であったため、スチムリマブ 6.5 g が投与された。

<u>主要有効性評価項目</u>

主要有効性評価項目の達成基準には、26 週間にわたるヘモグロビンの高い閾値及び輸血の回避が含まれていた。主要有効性評価項目の基準は、Week 5 から Week 26 までの間に輸血を受けず、治験実施計画書で認められたもの以外の CAD 治療を受けず、さらに、治療評価時点のヘモグロビン値が 12 g/dL 以上又はベースラインから 2 g/dL 以上増加していることとした。登録された日本人患者 3 名は、いずれも輸血の回避の要件を満たした。すなわち、3 名とも Week 5 から Week 26 までの期間に輸血を受けなかった。ヘモグロビンの増加に関して、日本人患者のうち 2 名は、治療評価時点においてベースラインから 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加が見られた（実測値［ベースラインからの変化量］：1 名は 11.47 g/dL［2.471 g/dL］、他の 1 名は 8.97 g/dL［2.771 g/dL］）。別の 1 名は、主要有効性評価項目のヘモグロビン値の基準を達成しなかったが、治療評価時点では 11.03 g/dL と比較的高値を維持していた。このため、登録された 3 名のうち 2 名（66.7%）が、主要評価項目の輸血の回避とヘモグロビン値の両方の基準を満たした。

<u>副次有効性評価項目</u>

総ビリルビン値のベースラインからの変化量

日本人患者 3 名の総ビリルビン値は減少し、溶血の改善傾向が見られた。日本人患者 3 名の総ビリルビン値の治療評価時点におけるベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ−16.3 µmol/L（26.0 µmol/L）、−13.1 µmol/L（21.7 µmol/L）及び−10.2 µmol/L（16.0 µmol/L）であった。

日本人患者 3 名全員が、ジルベール症候群の遺伝子検査の同意書に署名しなかったため、これらの患者の基礎疾患に関連する総ビリルビン値の変化があったかどうかは不明である。したがって、治験実施計画書に従い、日本人患者 3 名の総ビリルビン値データは副次有効性評価項目の総ビリルビン値の集計に含まれていない。

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

日本人患者 3 名の FACIT-Fatigue スコアの治療評価時点におけるベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、−1 ポイント（41 ポイント）、0.3 ポイント（47.3 ポイント）及び 4.3 ポイント（50.3 ポイント）であった。日本人患者 3 名のスコアは試験全体集団のスコアに比べて高いが、治療評価時点では試験全体集団のスコアと同程度であった。日本人患者の FACIT-Fatigue スコアは比較的安定していることから、治療評価時点で増加が見られなかったと考えられる。注目すべきこととして、1 名は FACIT-Fatigue スコアが 4.3 ポイント増加しており、これは臨床的に意味のある増加である。しかし、他の 2 名に改善は見られなかった。

試験全体集団の FACIT-Fatigue 評価のばらつきを考慮しても、日本人患者のデータは試験全体集団と同様であった。

LDH 値のベースラインからの変化量

日本人患者 3 名の LDH 値の治療評価時点におけるベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、91 U/L（253 U/L）、417 U/L（577 U/L）及び−64 U/L（240 U/L）であった。

試験全体集団では、ベースラインから LDH 値の減少が見られたが、LDH 値は患者間で大きなばらつきが見られた（SD：298.33、範囲：−847～417）。CAD は補体を介して活性化される血管外溶血に起因する疾患であり、LDH 値は血管内溶血に起因する発作性夜間ヘモグロビン尿症と比較して CAD では顕著な増加が見られないことが一般的に知られている。そのため、LDH 値は血管内溶血のマーカーであることから、CAD に対するビリルビンと同じ意義を担ってはいない。

日本人患者の LDH 値は変動が大きく、試験全体集団で見られる血管内溶血の結果と同様であった。

スチムリマブ初回投与後の輸血

日本人患者 3 名は、スチムリマブの初回投与の 5 週間以降に輸血を受けなかった。すなわち、Week 5 から Week 26 に輸血は受けなかった。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量

日本人患者 3 名のヘモグロビン値の治療評価時点におけるベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、2.471 g/dL（11.47 g/dL）、−0.07 g/dL（11.03 g/dL）、及び 2.771 g/dL（8.97 g/dL）であった。ヘモグロビンの増加に関して、日本人患者のうち 2 名に、治療評価時点において 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加が見られた（実測値［ベースラインからの変化量］：1 名は 11.47 g/dL［2.471 g/dL］、他の 1 名は 8.97 g/dL［2.771 g/dL］）。別の 1 名は、主要有効性評価項目のヘモグロビン値の基準を達成しなかった。当該患者のヘモグロビン値は、スクリーニング期（Day −28）では 9.20 g/dL、ベースラインでは 11.10 g/dL であった。当該患者は治療評価時点においても 11.03 g/dL という比較的高値を維持していた。

4.5.1.1.2 BIVV009-03 試験 Part B（カットオフ日：2019 年 7 月 11 日）

合計 3 名の日本人患者が BIVV009-03 試験 Part A を完了し、全員が Part B に登録された。データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で、Part A の Day 0 から起算して、それぞれの患者の Week 51、Week 49 及び Week 31 までのデータが収集された。

BIVV009-03 試験 Part B の結果を以下に示すが、評価時点は Part A の Day 0 から起算した時点で表記する。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量

3 名の日本人患者のうち、2 名に治療評価時点において 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加が見られた。データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点におけるこれら 2 名のヘモグロビン値のベースラインからの変化量（実測値［評価時点］）は、それぞれ、2.80 g/dL（11.80 g/dL［Week 51］）及び 3.50 g/dL（9.70 g/dL［Week 31］）であった。ベースラインのヘモグロビン値が 11.10 g/dL であった他の 1 名は、Week 49 において正常値を示した（12.00 g/dL）。3 名全ての日本人患者は Part B でスチムリマブの投与を継続している。

総ビリルビン値のベースラインからの変化量

データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点における日本人患者 3 名の総ビリルビン値のベースラインからの変化量（実測値［評価時点］）は、それぞれ、−16.8 µmol/L（25.5 µmol/L［Week 51］）、−19.8 µmol/L（15.0 µmol/L［Week 49］）、及び−7.7 µmol/L（18.5 µmol/L［Week 31］）であった。総ビリルビン値の改善傾向は、Part A の治療評価時点の後、Part B でスチムリマブの投与を継続している間も維持された。

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で、FACIT-Fatigue スコアについては Part B に移行した 2 名から利用可能なデータを得られた。他の 1 名は、Part B に移行してからの期間が短いため、FACIT-Fatigue データを利用することはできなかった

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアが 42 ポイントであった 1 名は、Week 39 では 41 ポイント及び Week 51 では 40 ポイントであった。ベースラインの FACIT-Fatigue スコアが 47 ポイントであった 1 名は、Week 39 では 48 ポイントであった。Part B でスチムリマブの投与を継続中も、疲労の改善傾向が持続していることが示された。

LDH 値のベースラインからの変化量

データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点における日本人患者 3 名の LDH 値のベースラインからの変化量（実測値［評価時点］）は、それぞれ、24 U/L（186 U/L［Week 51］）、186 U/L（346 U/L［Week 49］）及び 87 U/L（391 U/L［Week 31］）であった。CAD は補体を介して活性化される血管

外溶血に起因する疾患であり、血管内溶血に起因する発作性夜間ヘモグロビン尿症と比較して、LDHの顕著な増加が見られないことが一般的に知られている。

スチムリマブ初回投与後の輸血

日本人患者3名ともPart Bに移行後、輸血を受けなかった。

4.6　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

BIVV009-03試験Part A、長期フォローアップのBIVV009-03試験Part B及びBIVV009-01試験Part Eの有効性の結果から、体重75 kg未満の患者にはスチムリマブ6.5 g及び体重75 kg以上の患者には7.5 gを最初の2回（Day 0及びDay 7）は1週間に1回、その後は2週間に1回投与する用法・用量により、CAD患者の全ての有効性評価項目を通じて臨床的に意味のある改善が得られたことが確認された。全体として、BIVV009-03試験Part Bのデータは、総ビリルビン値に対する有益な効果、ヘモグロビン値の増加及びFACIT-Fatigueスコアの改善に基づいて、スチムリマブの長期投与が持続的に血管外溶血を抑制することを示唆している（Module 5.3.5.2-2 Study BIVV009-03 Part B CSR [Section 10]）。

要約すると、CADにおけるスチムリマブの推奨用法・用量は、体重75 kg未満の患者には6.5 g、体重75 kg以上の患者には7.5 gを最初の2回は週1回、その後は2週間に1回の投与である。このことは、主要な第3相試験の有効性の結果のほか、治療効果の速やかな発現及びEOT以降も認められる持続的な治療効果によって裏付けられている。

4.6.1　BIVV009-03試験における53週間投与の有効性

BIVV009-03試験において、最後の患者がPart A及びPart Bを通算して53週間投与（以下、「Part A+B［53週間］」という）した時点で中間解析を実施した。本中間解析のデータカットオフ日は2020年1月16日であった。本項にはWeek 53までの結果を中心に記載する。

4.6.1.1　BIVV009-03試験の試験全体集団

合計42名の患者がスクリーニングされた。うち24名はBIVV009-03試験Part Aに登録され、スチムリマブ（全量又は一部）を1回以上投与され、安全性解析対象集団及びFASに含まれた。

スチムリマブが投与された患者のうち、22名（91.7%）はPart Aを完了し（6.5 g投与の17名中16名［94.1%］及び7.5 g投与の7名中6名［85.7%］）、投与を中止することなくPart Bに移行した。Part Aを完了しなかった2名のうち、1名はスチムリマブ7.5 gが投与され、肝癌（死亡に至ったTESAE）のため試験を中止した。当該患者はDay 22に肝癌と診断され、投与中止後のDay 32に死亡に至った。他の1名はスチムリマブ6.5 gが投与され、Day −8に発現したリウマチ性多発筋痛（投与前SAE）のため試験を中止した。

2020年1月16日時点で、22名全員がPart Bで試験を継続中であった。しかし、6.5 gが投与された1名は、複数の非重篤なTEAE（消化不良、チアノーゼ、嚥下障害、及びびらん性胃炎）のため、投

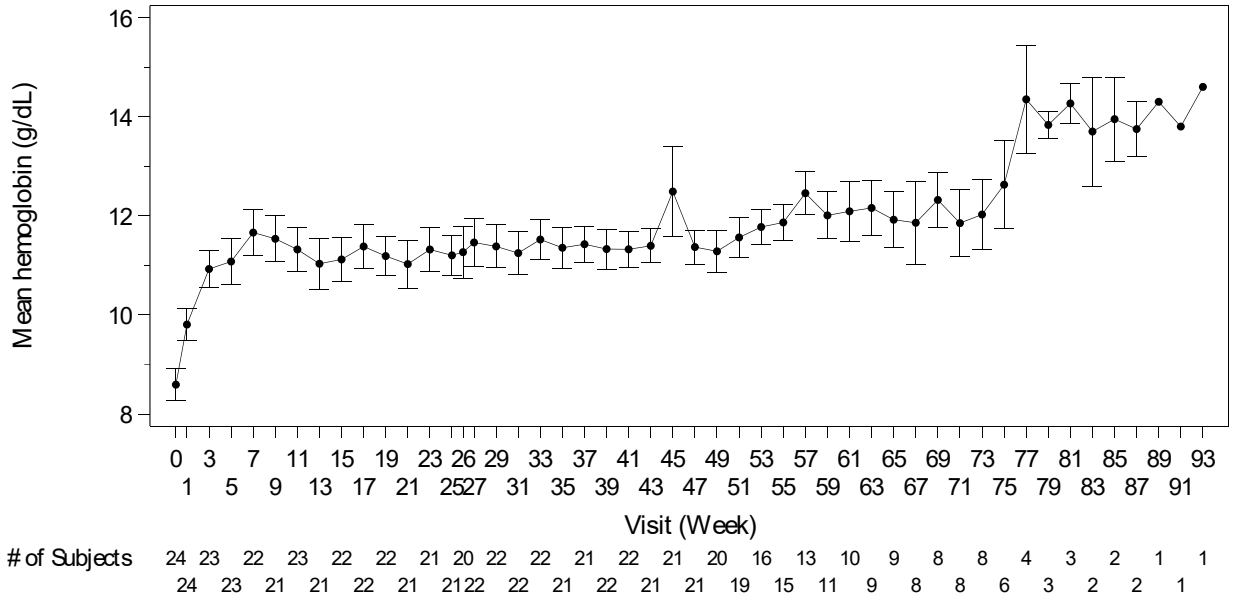
与を中止し、試験を中止した。2020 年 1 月 16 日時点で、当該患者は試験終了時来院が行われていなかったため、試験継続中とみなされた。

Part A+B（53 週間）では、スチムリマブの投与期間の中央値は 67.64 週間（範囲：3.1～99.1 週間）、投与回数の中央値は 34.50 回（範囲：2.0～50.0 回）であった。

<u>ヘモグロビン値のベースラインからの変化量</u>

ヘモグロビン値はベースラインからの急速な増加が見られた。ヘモグロビン値の変化量の平均値は Week 1 では 1.21 g/dL、Week 3 では 2.29 g/dL であった。その後、ヘモグロビン値の平均値は、Part A の期間中及び Part B の Week 53 まで 11 g/dL を超える値を示し、変化量は 2 g/dL を超えて維持していた（図 2）。

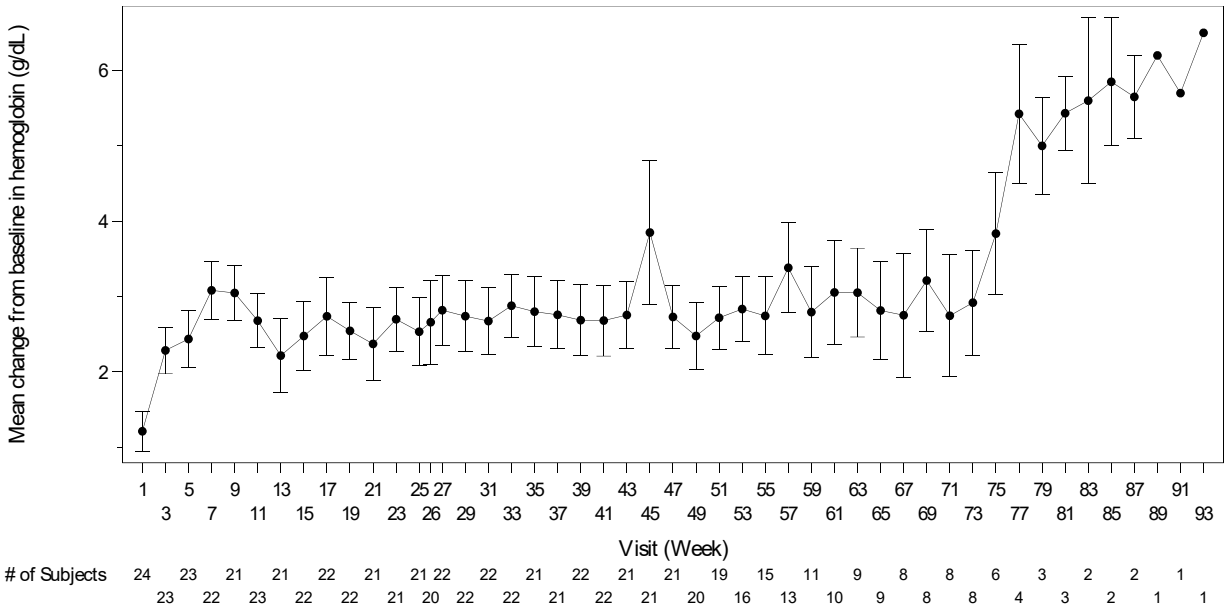
図 2 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w])



NOTE: 1: Data cutoff date is 16 January 2020.
2: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of BIVV009 in Part A.
Abbreviations: SE = standard error
PGM=f1-mean-hgb-byvisit-comb.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/pmda/dev/f1-mean-hgb-byvisit-comb i.rtf (31MAR2020 18:58)
Source: Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Interim CSR (Part A+B [53w]) Figure 1

Part A+B（53 週間）において、ヘモグロビン値の変化量の平均値は Week 1 から増加し Week 53 まで維持された（図 3 ）。

図 3 - Plot of mean change from baseline in hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w])



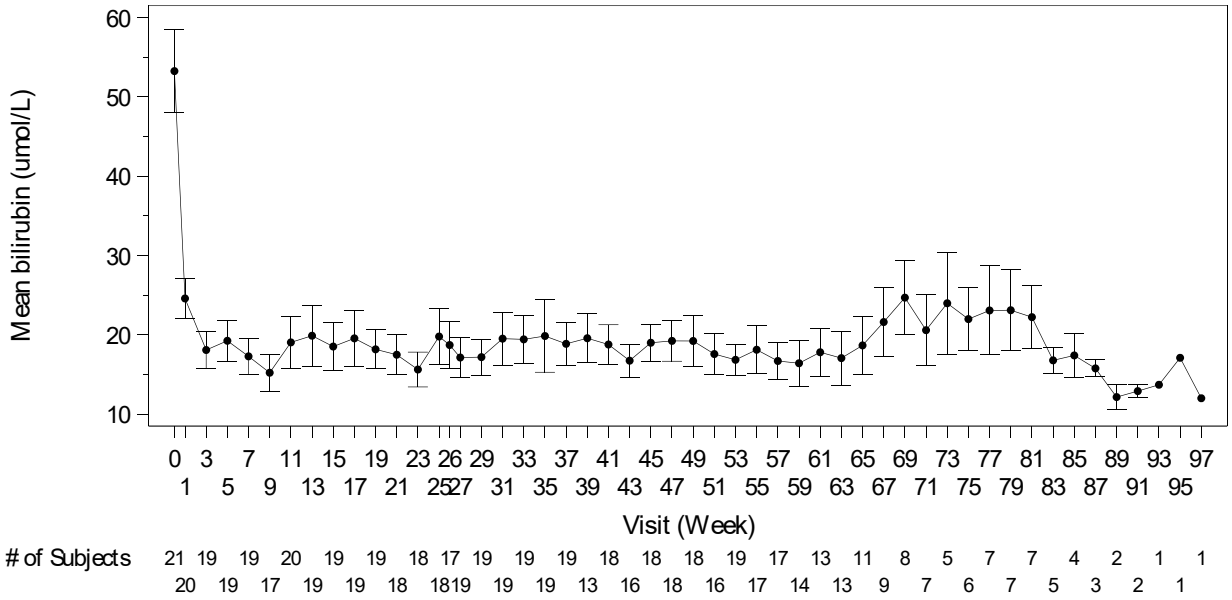
NOTE: 1: Data cutoff date is 16 January 2020.
2: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of BIVV009 in Part A.
Abbreviations: SE = standard error
PGM=f3-mean-hgb-basechg-byvisit-comb.sas
OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/pmda/dev/f3-mean-hgb-basechg-byvisit-comb_x.rtf (31MAR2020 18:58)
Source: Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Interim CSR (Part A+B [53w]) Appendix 16.2.8.2 (Figure 2)

<u>総ビリルビン値のベースラインからの変化量</u>

総ビリルビン値は、ジルベール症候群の遺伝子検査で陽性であった患者又は検査を実施しなかった患者を除いて解析した。

ベースラインでは、総ビリルビン値の平均値は 53.26 µmol/L であり、ULN の約 2.6 倍であった。図 4 に示すように、総ビリルビン値の平均値は Week 1 から減少し、Part B の Week 53 まで維持された。これは、血管外溶血の持続的な抑制又は阻害を示している。Week 26（Part A の終了時点）では、総ビリルビン値のベースラインからの変化量の平均値は−33.38 µmol/L であり、Week 53 までベースラインからの減少が維持された（Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値：−35.25 µmol/L）。

図 4 - Plot of mean total bilirubin (umol/L) (+/- SE) by visit (excluding subjects with Gilbert's syndrome) - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w])



NOTE: 1: Data cutoff date is 16 January 2020.
2: Summaries are based on the Full Analysis Set excluding subjects with Gilbert's syndrome (or subjects with unknown Gilbert's syndrome test results).
Abbreviations: SE = standard error
PGM=f2-mean-bili-byvisit-exgilb-comb.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/pmda/dev/f2-mean-bili-byvisit-exgilb-comb_i.rtf (31MAR2020 18:59)
Source: Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Interim CSR (Part A+B [53w]) Figure 3

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

データの利用可能な患者において、FACIT-Fatigue スコアの改善が認められた。

Week 26（Part A の終了時点）で利用可能なデータのある患者（17 名）の FACIT-Fatigue スコアの平均値は、ベースラインでは 32.12 ポイント、Week 26 では 42.53 ポイントであり、ベースラインからの変化量の平均値は 10.41 ポイントであった。この治療効果は Week 51 まで維持された。Week 51 で利用可能なデータのある患者（18 名）の FACIT-Fatigue スコアの平均値は 44.28 ポイントであり、ベースラインからの変化量の平均値は 11.44 ポイントであった。FACIT-Fatigue スコアが 3 ポイントを超える増加は臨床的に意味のあることと考えられる(9)(10)(11)(12)(13)。

LDH 値のベースラインからの変化量

Part A では、LDH 値はばらつきが大きかったものの、全体として LDH 値はベースラインに比べて改善が見られた。Week 26 の利用可能なデータのある患者（20 名）の LDH 値の平均値は、ベースラインでは 462.5 U/L（ULN の 1.9 倍）及び Week 26 では 332.9 U/L（ULN の 1.4 倍）であった。Week 53 の利用可能なデータのある患者（21 名）の LDH 値の平均値は 367.2 U/L（ULN の 1.5 倍）であり、ベースラインからの変化量の平均値は−87.0 U/L（範囲： −820～365 U/L）であった。

スチムリマブ初回投与前後の輸血

5名の患者はスチムリマブ初回投与後5週間（Week 5）以内に1回以上の輸血を受けた。このうち1名はPart A（Week 26まで）に3回を超える輸血を受けたが、Part Bでは輸血を受けなかった。他の4名はWeek 5以降に輸血を受けなかった。

7名の患者はWeek 5以降に輸血を受けた（3名はPart Aのみに、2名はPart A及びPart Bに、1名はPart AのWeek 5の前後に、1名はPart Bのみに輸血を受けた）。Part AのWeek 5以降に輸血を受けた6名のうち、1名はPart AのDay 64からDay 189までに13回の輸血を受けたが、Part BのDay 493（データカットオフ日時点で最後の利用可能なデータのある日）までは輸血を受けなかった。Part Bのみに輸血を受けた患者の輸血回数は合計5回（2単位の輸血を4回、1単位の輸血を1回）であった。

Part A+B（53週間）において、合計11名が輸血を受け、患者あたり輸血単位数の範囲は2～23単位であった。

全体として、輸血回数は時間と共に減少し、輸血の回避はWeek 26以降も維持された。

ハプトグロビン値のベースラインからの変化量

ハプトグロビン値の平均値の増加はWeek 1から見られ（22名、ベースラインからの変化量の平均値：0.17 g/L、範囲：0.0～1.4 g/L）、Week 53まで維持された（22名、ベースラインからの変化量：0.23 g/L、範囲：0.0～1.5 g/L）。

網状赤血球数のベースラインからの変化量

網状赤血球数の平均値はベースラインからWeek 26（17名、ベースラインからの変化量の平均値：−54.92 x 10^9/L、範囲：−216.4～82.0 x 10^9/L）まで減少し、Week 53（15名、ベースラインからの変化量の平均値：−49.80 x 10^9/L、範囲：−207.9～48.3 x 10^9/L）まで比較的安定していた。

4.6.1.2 BIVV009-03試験の日本人患者

合計3名の日本人患者がBIVV009-03試験Part Aを完了し、全員がPart Bに登録された。3名ともスチムリマブ6.5 gが投与された。データカットオフ日（2020年1月16日）時点の日本人患者の投与期間はそれぞれ78.14週間、79.14週間、及び59.29週間であった。

日本人患者数は少ないため、日本人患者のデータは集計による要約は行わず、Week 53までの個々の患者の結果を以下に示す。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量

Week 53における日本人患者のヘモグロビン値のベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、3.6 g/dL（12.6 g/dL）、0.90 g/dL（12.0 g/dL）、及び2.7 g/dL（8.9 g/dL）であった。

総ビリルビン値のベースラインからの変化量

Week 53 における日本人患者の総ビリルビン値のベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、−15.2 µmol/L（27.1 µmol/L）、−22.1 µmol/L（12.7 µmol/L）、及び−11.5 µmol/L（14.7 µmol/L）であった。3 名全員に Week 26 で見られた総ビリルビン値の改善傾向は Week 53 まで維持された。

なお、日本人患者 3 名全員がジルベール症候群の遺伝子検査の同意書に署名しなかったため、日本人患者の総ビリルビン値のデータは、試験全体集団の副次評価項目の解析に含まれなかった。

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

日本人患者のベースラインにおける FACIT-Fatigue スコアは、それぞれ、42 ポイント、47 ポイント、及び 46 ポイントであった。Week 51 では、それぞれ、40 ポイント、48 ポイント、及び 48 ポイントであった。3 名全員が期間を通して安定した FACIT-Fatigue スコアであった。

LDH 値のベースラインからの変化量

Week 53 における日本人患者の LDH 値のベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、50 U/L（212 U/L）、69 U/L（229 U/L）、及び 233 U/L（537 U/L）であった。試験全体集団においては、Week 53 では LDH 値の平均値はベースラインから減少したが、患者間のばらつきは大きかった（ベースラインからの変化量の SD: 299.09 U/L、範囲：−820～365 U/L）。日本人患者の LDH 値は試験全体集団でも見られたように、患者間のばらつきは大きかった。

スチムリマブ初回投与前後の輸血

日本人患者 3 名とも Week 5 から Week 53 まで輸血を受けなかった。

ハプトグロビン値のベースラインからの変化量

日本人患者 3 名は、ハプログロビン値がベースライン及び Week 53 でおおむね定量下限値を下回った。

網状赤血球数のベースラインからの変化量

Week 53 における日本人患者の網状赤血球数のベースラインからの変化量（実測値）は、それぞれ、−50 x 10^9/L（43 x 10^9/L）、9 x 10^9/L（47 x 10^9/L）、及び−8 x 10^9/L（128 x 10^9/L）であった。

4.7 有効性に関する考察及び結論

主要な BIVV009-03 試験 Part A は、CAD 患者を対象にスチムリマブの有効性及び安全性評価を裏付ける重要なデータが得られるようにデザインされた。本試験は主要評価項目を達成した。すなわち、54.2%の患者は厳しい基準を満たし、95% CI の下限値は 30%を超えた（95% CI：32.8%～74.4%）。また、治療評価時点では、62.5%の患者にはヘモグロビン値の 2 g/dL 以上の増加が見られ、37.5%の患者

のヘモグロビン値は 12 g/dL 以上であった。さらに、70.8%の患者は、Week 5 から Week 26（EOT）までの期間に輸血を受けなかった。感度分析により、これらの結果の頑健性が確認された。

主要評価項目の達成基準を満たさなかった 11 名のうち、6 名には総ビリルビン値の正常化、ヘモグロビン値の改善及び FACIT-Fatigue スコアの改善による評価で、疾患の臨床的に意味のある重要な改善が見られた。Part B への移行が適格な 22 名全員が Part B において試験を継続することを選択した。

また、副次有効性評価項目の解析から、スチムリマブのベネフィットは CP に関連する血管外溶血の完全な抑制により得られ、その結果、総ビリルビン値の正常化及びヘモグロビン値の実質的な増加がもたらされることが明らかとなった。重要なこととして、本試験では、FACIT-Fatigue スコアの平均値が 13.03 ポイント増加した。この値は、一般的に臨床的に意味があると判断される 3 ポイントの増加を超えた値である。また、疾病負担に関するその他の患者報告評価においても改善が認められ、これらの患者では QoL の低下を招く症状の多くが改善したことを示している。

BIVV009-01 試験 Part E の中間解析結果から、スチムリマブ 5.5～7.5 g を反復投与した場合、CAD 患者では最初の 3 週間で溶血のバイオマーカーが急速に減少し、ヘモグロビン値が改善したことが示唆された。54.43～85 週間の長期にわたり、ヘモグロビン値の臨床的に意味のある改善、総ビリルビン値及び LDH 値のベースラインからの減少に関するベネフィットの持続が見られた。

BIVV009-03 試験 Part B は、Part A（6 か月間の有効性及び安全性の主要な評価期間）において直近の輸血歴のある CMD の特発性 CAD の患者を対象として、スチムリマブの有効性／効果の持続性、安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた。Part A を完了した 22 名全員が、スチムリマブの長期安全性、忍容性及び効果の持続性を評価するために、長期延長の Part B に組み入れられた。本パートには、主要評価項目の達成基準を満たさなかった 9 名も含まれた。総ビリルビン値、ヘモグロビン値及び FACIT-Fatigue スコアへの効果は投与期間を通して維持された。Part B で輸血を受けたのは 1 名のみであった。

以上のことから、上記の評価項目によりスチムリマブの有効性を評価した結果、CAD 患者に大きなベネフィットをもたらすことが示された。現在、CAD に対して承認されている治療法がないことから、スチムリマブは疾病負担を顕著に低減すると期待される。現時点で CAD 治療として使用されている方法では、本疾患による高い死亡率、QoL の低下及び重い経済的負担を十分に解決することはできない。CP の上流を標的にするスチムリマブは、根本にある溶血及び臨床症状を治療する CAD の新規治療法として期待される。

また、日本人 CAD 患者に関しては、BIVV009-03 試験 Part A に 3 名の日本人患者が組み入れられ、いずれも輸血の回避の要件を満たした。すなわち、3 名とも Week 5 から Week 26 までの期間に輸血を受けなかった。ヘモグロビンの増加に関して、日本人患者のうち 2 名は、治療評価時点においてベースラインから 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加が見られた。他の 1 名は、主要有効性評価項目のヘモグロビン値の基準を達成しなかったが、治療評価時点では 11.03 g/dL と比較的高値を維持していた。このため、登録された 3 名のうち 2 名（66.7%）が、主要評価項目の輸血の回避とヘモグロビン値の両

方の基準を満たした。副次有効性評価項目に関しては、3名全員に総ビリルビン値のベースラインからの減少が見られた。FACIT-Fatigue スコアに関しては、3名中2名はベースラインで比較的高いスコアを示し、試験期間を通して高いスコアを維持していた。他の1名は、FACIT-Fatigue スコアで 4.3 ポイント増加し、臨床的に意味のある増加を示した。LDH 値は試験全体集団で見られる血管内溶血の当該測定値と同様に、日本人患者でも大きな変動が見られた。

BIVV009-03 試験 Part B では、カットオフ日時点（2019 年 7 月 11 日）で、日本人患者 3 名全員に総ビリルビン値のベースラインからの減少が見られた。ヘモグロビン値は 2 名にベースラインからの増加が見られた。また、3 名とも Part B に移行後に輸血を受けなかった。FACIT-Fatigue スコアでは安定又は改善が見られた。LDH 値は患者間のばらつきが大きく、また、経時的に変動した。

全体として、2019 年 7 月 11 日現在の BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B において、日本人患者に対するスチムリマブの有効性は、試験全体集団と比較して臨床的に意味のある違いは見られなかった。

Part B においても総ビリルビン値の持続的な正常化、ヘモグロビン値の増加、FACIT-Fatigue スコアの改善が維持されたことからもわかるように、BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）の結果からスチムリマブを長期投与した場合も溶血抑制が持続することが示唆された。日本人患者においては、LDH 値を除き、各有効性評価項目の傾向は、試験全体集団と臨床的に意味のある違いは見られなかった。LDH 値に関しては患者間のばらつきが大きかった。しかし、LDH は血管内溶血のバイオマーカーであることに注意が必要である。CAD は主に血管外溶血を特徴とするためビリルビンの方がより正確な指標である。日本人患者ではビリルビン値が減少していた。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

CAD、健康被験者、及び CAD 以外の CMD（以下、「その他の CMD」という）を有する患者を対象にスチムリマブの安全性を評価した。スチムリマブの安全性の評価には、完了又は実施中の 5 つの臨床試験（BIVV009-01 試験、BIVV009-02 試験、BIVV009-03 試験、BIVV009-05 試験及び BIVV009-201 試験）のいずれかの試験において、スチムリマブを 1 回以上投与された全ての患者／被験者を対象とした。現在実施中の輸血歴のない CAD 患者を対象とした第 3 相プラセボ対照二重盲検試験である BIVV009-04 試験から得られた安全性データは、本申請時点で盲検化されたままである。当該試験の主要な安全性情報は Module 2.7.4 [6.9 項] に示す。

統計解析計画書で考察したように、利用可能なスチムリマブの安全性データの概要を示すために、試験対象集団と疾患に基づきデータをプールし、併合データを示した。なお、第 3 相試験である BIVV009-04 試験は実施中であり、データが盲検化されたままであるため、当該試験の安全性データはいずれの併合解析にも含めなかった。また、その他の CMD 患者のデータは、疾患が異なることからプールはせず、併合解析において別途提示している。

安全性の併合解析では、完了した BIVV009-01 試験 Part C（特発性 CAD、続発性 CAD 及び混合式 AIHA 患者を含む）及び BIVV009-03 試験 Part A、並びに実施中の BIVV009-01 試験 Part E 及び BIVV009-03 試験 Part B においてスチムリマブが投与された CAD 患者に着目した。健康被験者及びその他の CMD 患者における安全性データは、CAD 患者集団で明らかとなった安全性プロファイルを裏付けるものとみなされた。臨床安全性データを提供する個々の試験の要約を Module 2.7.4 [2.1.1 項]に示す。予定される効能又は効果を裏付ける安全性データを提供する全臨床試験の一覧表を Module 5.2 に示す。

スチムリマブの安全性は、AE、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った AE、バイタルサイン、心電図及び臨床検査結果（全身性エリテマトーデス［SLE］パネル、血液学的検査及び血液生化学的検査）に基づき評価された。

5.2　臨床試験患者集団の定義

安全性の総合評価は、試験又は試験パートにおいてスチムリマブ（全量又は一部）が 1 回以上投与された全ての被験者又は患者のデータを併合した安全性プールデータを用いて評価された（表 9 ）。ただし、実施中のプラセボ対照二重盲検試験である BIVV009-04 試験の患者データは併合解析に含まれていない。

表 9 - Pools for integrated analysis

Population	Study	Dose regimens	Pooled groups for integrated analysis
Patients with CAD	Study BIVV009-01 Part C (CAD)	First dose (10 mg/kg) and subsequent weekly dosing × 4 (60 mg/kg)	• BIVV009-01 C (CAD) and E • BIVV009-03 • Total BIVV009 (CAD)
	Study BIVV009-01 Part E	Fixed doses of 5.5 g sutimlimab at Visit 1 (Week 0), Visit 2 (Week 1) and every 2 weeks thereafter. Under protocol Version 15.0 (17 April 2018), Phase 3 dosing regimen[a] used.	
	Study BIVV009-03 Parts A and B	Phase 3 dosing regimen[a]	
NHVs	Study BIVV009-01 Parts A and B	Placebo (Part A) single dose of sutimlimab 0.3, 1.0, 3, 10, 30, 60, or 100 mg/kg (Part B) multiple doses of sutimlimab 30 or 60 mg/kg administered weekly x 4	• Placebo • BIVV009 single dose • BIVV009 multiple doses • Total BIVV009 (NHV) (BIVV009 single dose and BIVV009 multiple doses combined)
	Study BIVV009-02	Placebo Multiple Doses: 75 mg/kg × 4	
	Study BIVV009-05 Part A and B	(Part A) single dose of sutimlimab 30, 60, or 100 mg/kg (Part B) multiple dose of sutimlimab 6.5 g (for subjects who weighed <75 kg) or 7.5 g (for subjects who weighed ≥75 kg or more) on Days 1, 8, and 22	
Patients with other CMDs	BIVV009-01 Part C (WAIHA/BP/AMR)	First dose (10 mg/kg) and subsequent weekly dosing × 4 (60 mg/kg)	• WAIHA • BP • AMR • ITP
	BIVV009-201 ITP Parts A and B	5.5 g or Phase 3 dosing regimen *	

AMR – antibody-mediated rejection (renal allograft); BP – bullous pemphigoid; CAD – cold agglutinin disease; CMD – complement-mediated disorder; ITP – immune thrombocytopenia purpura; NHV – normal healthy volunteers; WAIHA – warm autoimmune hemolytic anemia.

a Subjects who weigh <75 kg will receive fixed doses of sutimlimab 6.5 g and subjects who weigh ≥75 kg or more will receive fixed doses of sutimlimab 7.5 g on Day 0, Week 1, and every 2 weeks thereafter until the last visit at which study drug is administered.

CAD 安全性解析対象集団

CAD 安全性解析対象集団には、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E においてスチムリマブ（全量又は一部）が 1 回以上投与された全ての CAD 患者、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B においてスチムリマブ（全量又は一部）が 1 回以上投与された全ての患者を含めた。BIVV009-01 試験 Part C の CAD 患者群には、特発性 CAD 患者 6 名、続発性 CAD 患者 3 名及び混合式 AIHA 患者 1 名が含まれている。

NHV 安全性解析対象集団

NHV 安全性解析対象集団には、BIVV009-01 試験 Part A 及び Part B、BIVV009-02 試験並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び Part B においてスチムリマブ又はプラセボの全量又は一部が 1 回以上投与された全ての健康被験者を含めた。

その他の CMD 安全性解析対象集団

その他の CMD 安全性解析対象集団には、BIVV009-201 試験（ITP）の Part A 及び Part B、並びに BIVV009-01 試験 Part C においてスチムリマブ（全量又は一部）を 1 回以上投与された BP、WAIHA 又は AMR の全ての患者を含めた。

5.3 臨床試験における曝露状況

全体として、安全性の併合解析に用いた 5 つの臨床試験において、合計 162 名の患者／被験者（CAD 患者 34 名、その他の CMD 患者 32 名及び健康被験者 96 名）にスチムリマブが投与された。また、BIVV009-04 試験では 27 名にスチムリマブが投与され、そのデータは別途示す（Module 2.7.4[6.9 項]）。

BIVV009-01 試験 Part C（CAD 患者のみ）及び Part E、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B においてスチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のスチムリマブの曝露期間の中央値は 38.36 週間（範囲：3.1～90.3 週間）であり、半数を超える患者（19/34 名［55.9%］）はスチムリマブを 35 週間以上投与された。CAD 患者 34 名中 10 名（29.4%）は、スチムリマブを 55 週間以上投与された。スチムリマブの総曝露期間（人年）は 25.5 年であり、スチムリマブの投与回数の中央値は 20.0 回（範囲：2～48 回）、スチムリマブの総投与量の中央値は 143.8 g（範囲：14～275 g）であった（Module 2.7.4 [表 5]）。

BIVV009-01 試験 Part A 及び Part B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び Part B においてスチムリマブが投与された健康被験者 96 名（NHV 安全性解析対象集団）のスチムリマブの曝露期間の中央値は 2.14 週間（範囲：2.1～7.1 週間）であり、ほとんどの被験者がスチムリマブを 1 週間以上投与された。スチムリマブの総曝露期間（人年）は 6.8 年であり、スチムリマブの投与回数の中央値は 1.0 回（範囲：1～4 回）、スチムリマブの総投与量の中央値は 5.8 g（範囲：0.02～32.48 g）であった（Module 2.7.4 [2.2.2.2 項]）。

BIVV009-01 試験 Part C のその他の CMD 患者 24 名、並びに BIVV009-201 試験のデータカットオフ日（2019 年 4 月 11 日）時点の Part A 及び Part B の ITP 患者 8 名（その他の CMD 安全性解析対象集団）のスチムリマブの全般的な曝露状況を Module 2.7.4 [2.2.2.3 項] に要約する。

5.4 臨床試験における有害事象

5.4.1 試験治療下で発現した有害事象の概観

全体として、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E 並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B において、スチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のうち、32 名（94.1%）に 1 件以上の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が認められ、合計 315 件の TEAE が報告された。34 名中 17 名（50.0%）には治験責任医師によりスチムリマブとの関連ありと判断された TEAE が 1 件以上認められ、34 名中 13 名（38.2%）には Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められ、また、34 名中 6 名（17.6%）には Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上認められた。

34 名中 12 名（35.3%）には合計 27 件の試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）が認められ、34 名中 1 名（2.9%）には治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係ありと判断された TESAE が 1 件以上認められ（ウイルス感染）、34 名中 6 名（17.6%）には感染症の TESAE が 1 件以上認められた。34 名中 2 名（5.9%）は TEAE によりスチムリマブの投与又は試験を中止した。これら 2 名のうち、1 名はワルデンストローム・マクログロブリン血症の TEAE により試験を中止し、他の 1 名は胃腸出血の TESAE によりスチムリマブの投与を中止し、肝癌による死亡により試験を中止した（Module 2.7.4 [3.1.1 項]）。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E においてスチムリマブが投与された CAD 患者 10 名の TEAE の要約、並びに BIVV009-03 試験においてスチムリマブが投与された CAD 患者 24 名の TEAE の要約を、それぞれ Module 2.7.4 [3.1.1 項] に示す。

健康被験者及びその他の CMD 患者における TEAE については、Module 2.7.4 [3.2 項] 及び [3.3 項]で考察する。なお、スチムリマブが投与された健康被験者、WAIHA 患者又は腎移植後の AMR 患者には TESAE 又は死亡は認められなかった。また、ITP 患者にも死亡は認められなかった。BP 患者に試験の早期中止に至った死亡が確認された（5.5 項）。

5.4.2 比較的よく見られる有害事象

データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験において、スチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のうち、25%以上の患者に認められた TEAE（器官別大分類［SOC］）は、感染症および寄生虫症（19/34 名［55.9%］）、胃腸障害（17/34 名［50.0%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（16/34 名［47.1%］）、血管障害（14/34 名［41.2%］）、傷害、中毒および処置合併症（11/34 名［32.4%］）、皮膚および皮下組織障害（11/34 名［32.4%］）、並びに筋骨格系および結合組織障害及び神経系障害（各 9/34 名［26.5%］）であった。34 名うち 10%以上の患者に認められた TEAE（基本語［PT］）は、上咽頭炎（6/34 名［17.6%］）、

背部痛、下痢、疲労及び悪心（各 5/34 名［14.7%］）、貧血、便秘、浮動性めまい、転倒、胃腸炎、頭痛、高血圧及び尿路感染（各 4/34 名［11.8%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E においてスチムリマブが投与された CAD 患者 10 名の TEAE の要約、並びに BIVV009-03 試験においてスチムリマブが投与された CAD 患者 24 名の TEAE の要約をそれぞれ Module 2.7.4 [3.1.2 項] に示す。

全体として、CAD 患者で報告された TEAE の種類及び発現頻度は、高齢で併存疾患を複数持つ患者集団、基礎疾患及び併存疾患に見られるものと同様であった。

健康被験者及びその他の CMD 患者に比較的よく見られる AE については、Module 2.7.4 [3.2.2 項] 及び [3.3.2 項] で考察する。全体として、健康被験者に認められた AE の種類及び発現頻度は、一般的な健康被験者を対象とした試験集団と同様であった。また、その他の CMD 患者に認められた TEAE の種類及び発現頻度は、原疾患、患者の人口統計学的特性及びその他の併存疾患とおおむね一貫していた。

5.4.3　治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された TEAE

全体として、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験において、スチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のうち、17 名（50.0%）に治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE が 32 件認められた。34 名のうち 10%以上の患者に認められたスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE（SOC）は、皮膚および皮下組織障害及び血管障害（各 4/34 名［11.8%］）であった。治験薬との因果関係ありと判断されたその他の TEAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態（3/34 名［8.8%］）、心臓障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症、傷害、中毒および処置合併症、及び神経系障害（各 2/34 名［5.9%］）、臨床検査、筋骨格系および結合組織障害、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（各 1/34 名［2.9%］）であった。34 名においてスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、高血圧（3/34 名［8.8%］）、チアノーゼ、注入に伴う反応、浮動性めまい（各 2/34 名［5.9%］）、並びに腹部膨満、口内乾燥、口の錯感覚、適用部位出血、末梢性浮腫、発熱、膀胱炎、細菌性膀胱炎、上気道感染、ウイルス感染、血圧上昇、腱炎、平衡障害、鼻漏、脱毛症、紅斑、紫斑、発疹及び蒼白（各 1/34 名［2.9%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.3.1 項] ）。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E においてスチムリマブが投与された CAD 患者 10 名に認められた治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE の SOC 及び PT 別の要約、並びに BIVV009-03 試験においてスチムリマブが投与された CAD 患者 24 名に認められた治験責任医師によりスチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE の SOC 及び PT 別の要約を Module 2.7.4 [表 9] に示す。

健康被験者及びその他の CMD 患者に認められた治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE については、Module 2.7.4 [3.2.3.1 項] 及び [3.3.3.1 項] で考察する。

5.4.4　重症度別 TEAE

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験において、スチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のうち、13 名（38.2%）に Grade 3 以上の TEAE が 25 件認められた。Grade 3 以上の TEAE の発現割合が最も高かった SOC は感染症および寄生虫症（6/34 名［17.6%］）であり、この SOC に包含される TEAE（PT）は、丹毒、大腸菌性敗血症、肺炎、肺敗血症、気道感染、レンサ球菌性敗血症、尿路感染及びウイルス感染（各 1/34 名［2.9%］）であった。Grade 3 以上のその他の TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害、傷害、中毒および処置合併症、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（各 2/34 名［5.9%］）、並びに心臓障害、眼障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、肝胆道系障害、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、及び血管障害（各 1/34 名［2.9%］）であった。上記の SOC に包含される Grade 3 以上の TEAE（PT）は、貧血（2/34 名［5.9%］）、冠動脈狭窄、網膜剥離、硝子体出血、胃腸出血、炎症、急性胆嚢炎、関節脱臼、創傷、関節痛、腎細胞癌、肝癌、パーキンソニズム、皮膚潰瘍、及び空気塞栓症（各 1/34 名［2.9%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.3 項]）。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E においてスチムリマブが投与された CAD 患者 10 名に認められた Grade 3 以上の TEAE（SOC 及び PT 別）の要約、並びに BIVV009-03 試験においてスチムリマブが投与された CAD 患者 24 名に認められた Grade 3 以上の TEAE の要約をそれぞれ Module 2.7.4 [表 8] に示す。

健康被験者、WAIHA 患者又は腎移植後の AMR 患者において、Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。スチムリマブが投与された BP 患者 10 名のうち、1 名（10.0%）に Grade 3 以上の TEAE が認められた。当該事象は Grade 5 の心不全（TESAE）で、心臓に病歴のある高齢患者に認められ、患者は死亡に至った。スチムリマブが投与された ITP 患者 8 名のうち、3 名（37.5%）には Grade 3 以上の TEAE が合計 5 件認められ、それらは発熱、咳嗽、片頭痛、硬膜動静脈瘻及び血小板減少症（各 1/8 名［12.5%］）であった。健康被験者及びその他の CMD 患者における TEAE の重症度に関する詳細は、Module 2.7.4 [3.2.3 項] 及び [3.3.3 項] に示す。

5.5　死亡

全体として、CAD 安全性解析対象集団の 34 名のうち、1 名（2.9%）は試験の報告期間中に死亡した。BIVV009-03 試験 Part A では、1 名が肝癌（TESAE）のため Day 32 に死亡した。当該肝癌は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された（Module 2.7.4 [3.1.4.2 項]）。また、BIVV009-01 試験 Part C において、心臓の病歴のある BP 患者 1 名が心不全（致死的な TESAE）のため死亡した。当該心不全は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はおそらく関連なしと判断された。スチムリマブが投与された WAIHA 患者、AMR 患者若しくは ITP 患者、又はスチムリマブが投与された健康被験者において死亡は報告されなかった。詳細は、Module 2.7.4 [3.1.4.2 項] に示す。

5.6　重篤な有害事象

全体として、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験において、スチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のうち、12 名（35.3%）に TESAE が 27 件認められた。よく見られた TESAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（6/34 名［17.6%］）、血液およびリンパ系障害、胃腸障害、肝胆道系障害、並びに良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（各 2/34 名［5.9%］）であった。その他の TESAE（SOC）は、心臓障害、眼障害、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系および結合組織障害、並びに神経系障害（各 1/34 名［2.9%］）であった。TESAE の PT は、貧血、溶血性貧血、冠動脈狭窄、網膜剥離、硝子体出血、胃腸出血、鼡径ヘルニア、炎症、急性胆嚢炎、胆石症、丹毒、大腸菌性敗血症、肺炎、肺敗血症、気道感染、レンサ球菌性敗血症、尿路感染、ウイルス感染、ブドウ球菌性創感染、関節脱臼、脊椎骨折、関節痛、肝癌、腎細胞癌、並びにパーキンソニズム（各 1/34 名［2.9%］）であった。

全体として、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験において、スチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）のうち、1 名（2.9%）に治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係があると判断された TESAE が 1 件認められた（Module 2.7.4 [3.1.4.1 項]）。当該事象はウイルス感染で、BIVV009-03 試験 Part B の CAD 患者 1 名に報告された。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E において、スチムリマブが投与された CAD 患者 10 名に認められた TESAE（SOC 及び PT 別）の要約、並びに BIVV009-03 試験においてスチムリマブが投与された CAD 患者 24 名に認められた TESAE（SOC 及び PT 別）の要約をそれぞれ Module 2.7.4 [3.1.4 項] に示す。

全体として、CAD 患者 34 名に認められた TESAE は、基礎疾患の悪化、その他の併存疾患又は患者の人口統計学的特性と同様であった。重篤な感染症が報告されたが、その大部分は感染症のリスク因子を持つ患者に認められた。

健康被験者、WAIHA 又は腎移植後の AMR の患者集団において、TESAE は認められなかった。スチムリマブが投与された BP 患者 10 名のうち、1 名（10.0%）には Grade 5 の心不全（TESAE）が認められ、患者の死亡に至った。スチムリマブが投与された ITP 患者 8 名のうち、2 名（25.0%）には 3 件の TESAE が認められ、それらは血小板減少症、片頭痛及び硬膜動静脈瘻であった。その他の CMD 患者集団では、ITP 患者 1 名に 1 件の TESAE（片頭痛）が認められ、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。

5.7　有害事象による中止

全体として、CAD 安全性解析対象集団の 34 名のうち、2 名（5.9%）は TEAE によりスチムリマブの投与を中止又は試験を中止した。BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E の 10 名のうち、1 名（10.0%）は基礎疾患の悪化によるワルデンストローム・マクログロブリン血症の TEAE のため、試験を中止した。BIVV009-03 試験 Part A の 24 名のうち、1 名（4.2%）は、胃腸出血の TESAE により治験薬の投与を中止し、その後、死亡に至った TESAE（肝癌）により治験薬の投与及び試験を早期に中止した。さ

らに、BIVV009-03 試験 Part A の 1 名（4.2%）は、初回投与前のスクリーニング期（Day −8）に発現したリウマチ性多発筋痛の SAE により試験を中止した。CAD 患者において投与中止及び／又は試験中止に至った全ての AE は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.1 項] ）。

全体として、スチムリマブが投与された NHV 安全性解析対象集団の健康被験者 96 名のうち、1 名（1.0%）が TEAE により試験を中止した。当該事象は非重篤な Grade 1 の第一度房室ブロックの TEAE であった。スチムリマブが投与された腎移植後の AMR 患者又は ITP 患者においては、TEAE による投与中止は認められなかった。WAIHA 患者 1 名は非重篤な TEAE としての溶血により早期に試験を中止し、当該事象は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。BP 患者 1 名は、死亡により早期に試験を中止し、死亡に至った Grade 5 の心不全として TESAE を報告した。当該事象は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はおそらく関連なしと判断された。

5.8 特に注目すべき有害事象

臨床開発プログラムのいずれの試験においても、特に注目すべき AE を事前に規定しなかった。疾患特有の注目すべき事象（すなわち、CAD 患者における血栓塞栓症）、また、作用機序に起因するスチムリマブの潜在的リスク（全身性エリテマトーデス及び感染症の発症）、並びにモノクローナル抗体のクラスエフェクト（すなわち、過敏症及びアナフィラキシー）を評価するための他の AE カテゴリーについて、以下に詳細を記載する。

5.8.1 血栓塞栓症

自然史研究から得られた近年のデータにより、CAD 患者ではマッチングされた対照群と比較して、死亡及び血栓塞栓症のリスクが増大することが確認されている。他の溶血性障害と同様に、溶血の臨床検査所見がある CAD 患者は血栓塞栓症のリスクが高く、これには、患者のベースラインの貧血レベルとは関係のない、肺塞栓症や脳卒中などの生命を脅かす可能性がある血栓塞栓症が含まれる(6)。

CAD 安全性解析対象集団を対象に AE の一覧、並びに SOC 及び PT 別の TEAE の要約を包括的にレビューした結果、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E において血栓塞栓症は認められなかった。BIVV009-03 試験 Part A では、試験治療下で発現した血栓塞栓症は認められなかった。BIVV009-03 試験 Part B では、1 名に試験治療下で発現した血栓塞栓症として Grade 2 の非重篤な深部静脈血栓症が 1 件認められた。当該事象は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。さらに、BIVV009-03 試験 Part A のスクリーニング期間中に、2 件の投与前血栓塞栓症として虚血性脳卒中及び脳幹部虚血が報告された（Module 2.7.4 [3.1.6.1 項] ）。

5.8.2 投与後 24 時間以内に発現した有害事象

スチムリマブ投与に伴う潜在的な安全性及び忍容性の問題を特定するために、スチムリマブの投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE を解析した。全体として、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B でスチムリマブが投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性

解析対象集団）のうち、9 名（26.5%）に 24 時間以内に発現した TEAE が 9 件認められ、それらは、注入に伴う反応（2/34 名［5.9%］）、並びに冷感、注入部位血管外漏出、胆石症、血圧上昇、紫斑、空気塞栓症及び静脈破裂（各 1/34 名［2.9%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.6.2 項]）。注入に伴う反応は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はおそらく関連ありと判断され、紫斑及び血圧上昇は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。2 名に発現した 2 件の注入に伴う反応（TEAE）は、スチムリマブの投与に伴う潜在的な過敏症反応を示唆していた。

5.8.3 過敏症及びアナフィラキシー

アレルギー性過敏症反応は、モノクローナル抗体療法においてよく知られているリスクである。スチムリマブに対する過敏症又はアレルギー反応の可能性がある重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、全ての TEAE データの包括的なレビューを実施した（Module 2.7.4 [3.1.6.4 項]）。

BIVV009-03 試験 Part A では、2 名に非重篤な TEAE としてそれぞれ 1 件の注入に伴う反応が認められた。これらの事象はいずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はおそらく関連ありと判断された。他の CAD 患者 1 名には Grade 1 の非重篤な TEAE として紅斑が認められた。当該事象は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断され、中間解析のデータカットオフ時点では Part B で継続していた。これら 3 件の TEAE は、スチムリマブの投与に伴う潜在的な過敏症反応を示唆していた。

BIVV009-01 試験 Part C では、CAD を含むいずれの疾患群でも、スチムリマブの投与に伴う過敏症及び／又はアナフィラキシー反応に関連する TEAE は認められなかった。

BIVV009-01 試験 Part E では、CAD 患者 1 名に Grade 1 の非重篤な TEAE として発疹が報告された。当該事象は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連ありと判断され、スチムリマブの投与に伴う潜在的な過敏症反応が示唆された。

スチムリマブが投与された健康被験者 2 名には、スチムリマブの投与に伴う潜在的な過敏症反応を示唆する TEAE が合計で 3 件認められた。BIVV009-01 試験 Part A の健康被験者 1 名には全身性そう痒症及び蕁麻疹の TEAE が認められ、これらは治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係がおそらく関連なしと判断された。BIVV009-01 試験 Part B の他の健康被験者 1 名には全身性そう痒症の TEAE が 1 件認められ、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。

WAIHA 患者、BP 患者又は腎移植後の AMR 患者には、スチムリマブの投与に伴う過敏症反応を示唆する TEAE は認められなかった。スチムリマブが投与された ITP 患者 8 名のうち、1 名（12.5%）には、初回投与後 24 時間以内に非重篤な TEAE としてのそう痒症が認められ、また、スチムリマブの 3 回目の投与中に、治験薬の投与中断に至った非重篤な TEAE として注入に伴う反応（報告された事象名：infusion reaction characterized by dizziness, chest tightness, and facial flushing）が認められた。当該 ITP 患者に認められた TEAE はいずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断され、スチムリマブの投与に伴う潜在的な過敏症反応を示唆していた。

全体として、CAD 患者、健康被験者及びその他の CMD 患者において、スチムリマブの投与に伴う過敏症反応を示唆する非重篤な TEAE が認められたが、アナフィラキシー又は重篤な過敏症反応の報告は確認されなかった。

5.8.4 感染症

TEAE としての感染は、感染症および寄生虫症の SOC に包含される全ての TEAE と定義された。CAD 安全性解析対象集団の 34 名のうち、6 名（17.6%）には Grade 3 以上の TEAE としての感染症が 1 件以上認められ、6 名（17.6%）には TESAE としての感染症が 1 件以上認められた。2 名以上に認められた TEAE としての感染症は、上咽頭炎（6/34 名［17.6%］）、胃腸炎及び尿路感染（各 4/34 名［11.8%］）、上気道感染（3/34 名［8.8%］）、並びに膀胱炎、口腔ヘルペス、肺炎、気道感染及びウイルス感染（各 2/34 名［5.9%］）であった。

TESAE としての感染症は以下のとおりであった。

- BIVV009-01 試験 Part E の 1 名に認められた尿路感染（原因微生物不明）
- BIVV009-01 試験 Part E の 1 名に認められた肺炎（原因微生物不明）及び肺敗血症（原因微生物不明）
- BIVV009-03 試験 Part A の 1 名に認められたブドウ球菌性創感染及びレンサ球菌性敗血症。同患者の BIVV009-03 試験 Part B で認められた丹毒（原因微生物不明）
- BIVV009-03 試験 Part B の 1 名に認められた大腸菌性敗血症
- BIVV009-03 試験 Part A の 1 名に認められた 2 件の気道感染（原因微生物不明）
- BIVV009-03 試験 Part B の 1 名に認められたウイルス感染（原因微生物不明）

全体として、CAD 患者の感染症のパターンは、一部の患者が長期的な免疫調節療法を受けている高齢で併存疾患を多数もつ患者集団と同様であった。莢膜形成細菌（例：大腸菌、化膿性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌）を含む重篤な感染症が報告された一方、多くの場合、原因微生物を特定することはできなかった。髄膜炎菌感染、髄膜炎、又は治験実施計画書で規定されたワクチンに特異的な病原体による感染は、AE の医学的なレビュー及び広域の安全性データベースから利用可能な情報からは確認されなかった。重篤な感染症が見られた患者の大部分は、感染症に関する根本的な危険因子を持っていた（Module 2.7.4 [3.1.6.5 項]）。

健康被験者において感染症の非重篤な TEAE が報告された一方、感染症の種類及び発現頻度は健康被験者を対象とした他の試験集団で認められるものと同様であった。その他の CMD 患者又は健康被験者において、TESAE としての感染症は認められなかった。

5.8.5 自己免疫疾患及び SLE

SLE 又は他の自己免疫疾患の発現を示す可能性がある重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、全ての TEAE データの包括的なレビューを実施した。

BIVV009-03 試験 Part A では、自己免疫疾患の TEAE は認められなかった。BIVV009-03 試験 Part B では、多発性硬化症及び視神経炎の既往歴があり、グラチラマー酢酸塩の投与を受けていた 1 名に、Grade 1 の非重篤な TEAE として多発性硬化症再発が 2 件認められ、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E では、SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症が懸念される TEAE は認められなかった。

スチムリマブ又はプラセボが投与された健康被験者には、SLE 又はその他の自己免疫疾患の発現に関連する TEAE は認められなかった。

ITP 患者 8 名中 1 名（12.5%）に非重篤な TEAE として抗核抗体陽性が認められた。当該事象により治験薬の投与中断に至り、また、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。当該患者には関連する臨床症状は報告されず、新たな自己免疫疾患の発現を示唆するその他の TEAE も報告されなかった。抗リボ核タンパク質抗体価の上昇が認められたが、その後試験終了前に正常化した。

全体として、CAD 患者、健康被験者又はその他の CMD 患者において、SLE の発現に関連する TEAE は認められなかった。自己免疫疾患に関連する AE が報告されたが、これらの AE は同様の症状の既往がある患者に発現及び／又はスチムリマブの初回投与前に発現した。

5.9 スチムリマブに関連する有害事象

スチムリマブに関連する有害事象（ADR）は、最初に治験責任医師による AE とスチムリマブとの因果関係の判断に基づき特定し、続いて各事象の利用可能なデータの医学的評価に基づいて特定された。ADR の主要評価は、BIVV009-03 試験 Part A において認められた治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE について、医学的に判断し評価された（表 10 ）。

全体として、CAD 患者 24 名中 9 名（37.5%）には、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係がある（関連する可能性がある又はおそらく関連あり）と判断された TEAE が合計で 13 件認められた。これらの事象のうち、因果関係評価が欠測していたものはなかった。13 件中 2 件は、スチムリマブ投与と関連している可能性が低く、利用可能なデータの医学的評価では ADR として含められなかった。なお、2 件の事象は以下のとおりである。

- 外圧及び外傷に関連した適用部位出血（TEAE）。患者の血小板数は投与前値に比べて安定して推移し、断続的に LLN を下回った。
- 別の TEAE（注入に伴う反応）を治療するためのコルチコステロイド静脈内投与の 5 日後に発現した末梢性浮腫（TEAE）。末梢性浮腫は翌日に消失した。

また、医学的評価の結果、血圧上昇及び高血圧の TEAE は、医学的概念が共通しているため、ADR の最終的な特定に際には「高血圧」としての 1 つの PT に統合した。

いずれの ADR も非重篤で、Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬の投与中止又は試験の中止に至ったものはなかった。

表 10 - Adverse reactions reported for sutimlimab (N=24)

MedDRA* System Organ Class	MedDRA Preferred Term	Number of Subjects n(%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	Infusion Related Reaction	2 (8.3%)
VASCULAR DISORDERS	Hypertension	2 (8.3%)
CARDIAC DISORDERS	Cyanosis	1 (4.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	Abdominal Distension	1 (4.2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	Cystitis Bacterial	1 (4.2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	Tendonitis	1 (4.2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	Rhinorrhoea	1 (4.2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Erythema	1 (4.2%)

*MedDRA Version 21.0

PGM=t-teae-rel-soc-pt-adr.sas OUT=/sasdata/bivv009/scs/interim1/dev/t-teae-rel-soc-pt-adr_i.rtf (21NOV2019 22:56)

5.10　臨床検査データ

臨床検査値の評価の詳細な考察は、Module 2.7.4 [4 項] に記載する。

臨床検査データに関して、臨床的に意味のある違い又は変動は認められなかった。Potentially clinically significant abnormalities（PCSA）に該当する血液学的検査結果の大部分は、他のスクリーニング／投与前評価、基礎疾患又は併存疾患と同様であるか、又は一過性で単独の所見であった。スチムリマブが投与された CAD 患者では、SLE パネルテスト結果に経時的な変動の一貫したパターンは認められなかった。スチムリマブ投与後、様々な SLE パネルパラメータが陰性、境界又は陽性の間で変動したが、臨床的意義は不明であった。全体として、SLE パネルの結果に臨床的に意味のあるパターン又は傾向は認められなかった。臨床的な徴候及び症状がない場合、CAD 患者における SLE パネル結果の連続的モニタリングにベネフィットはないと考えられる。

5.11　その他の安全性評価項目

データカットオフ日時点において、平均体温、収縮期／拡張期血圧、心拍数又は呼吸数は、投与期間を通して明らかな傾向は認められなかった。一部の患者では高血圧の TEAE の報告又は PCSA に該当する血圧の高値／上昇の報告があったが、個々の患者データをレビューした結果、スチムリマブの投与が血圧に悪影響を及ぼすことを示す、臨床的につじつまの合う意味のある傾向は認められなかっ

た。バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目に関して、その他に臨床的に意味のある変動又は一貫した変動は認められなかった（Module 2.7.4 [5 項] ）。

5.12　交互作用効果

5.12.1 薬物－人口統計学及び薬物－疾患に関する相互作用

CAD 安全性解析対象集団において、TEAE の部分集団解析から、事前に定めた内因性／外因性要因に基づく安全性プロファイルには臨床的に関連する違いは認められなかった（Module 2.7.4 [6 項] ）。

5.12.1.1 内因性要因

CAD 安全性解析対象集団を対象に、事前に定めた以下の内因性要因に基づき、TEAE の発現割合に対する患者のベースライン特性の影響を評価した : 年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、アジア人、その他）、又は肝機能障害、腎機能障害及び心血管障害の既往歴。

CAD 安全性解析対象集団では、いずれの内因性要因の部分集団カテゴリーにおいても、安全性プロファイルに関する特定のパターンは認められなかった（Module 2.7.4 [6.1 項] ）。

5.12.1.1.1 BIVV009-03 試験における日本人患者

本項には、BIVV009-03 試験 Part A 及 Part B に登録された日本人患者の結果を記載する。BIVV009-03 試験 Part B は実施中であるため、中間解析のカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で得られた Part B の結果を用いる。

日本人患者数は少ないため、データは表形式ではなく叙述形式で示す。

5.12.1.1.1.1　BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B（カットオフ日：2019 年 7 月 11 日）

合計 3 名の日本人患者が BIVV009-03 試験 Part A を完了し、全員が Part B に移行した。データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で Part B は実施中である。これらの患者は、[redacted] 歳の[redacted]性、[redacted] 歳の[redacted]性、及び [redacted] 歳の[redacted]性であった。3 名とも体重が 75 kg 未満であったため、スチムリマブ 6.5 g が投与された。Part A と Part B の統合期間（2019 年 7 月 11 日時点）における各患者の曝露期間は 50.57 週間、50.43 週間及び 31.29 週間、スチムリマブの投与量は 169.0 g、169.0 g 及び 110.5 g であった。

全体として、日本人患者全員に 1 件以上の TEAE が認められた。Part B の 1 名に認められた Grade 3 のウイルス感染（TESAE）を除き、全ての事象は重症度が Grade 1 又は Grade 2 で非重篤あった。Grade 3 のウイルス感染（TESAE）が認められた患者はスチムリマブの投与を一時中止したが再開し、その後回復した。当該ウイルス感染（TESAE）は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。当該患者には TESAE としてのウイルス感染の直前に Grade 1 の非重篤な TEAE としてのウイルス感染が 1 件認められ、また、Grade 2 の非重篤な TEAE としての細菌性膀胱炎も 1 件認められた。いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。他の日本人患者には Grade 1 の非重篤な TEAE として血圧上昇が認められ、治験責

任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。日本人患者に認められたその他の TEAE はスチムリマブとの因果関係はないと判断された。

感染症（TEAE）は 2 名の日本人患者に認められた。1 名には、1 件の Grade 1 で非重篤な TEAE のウイルス感染、1 件の Grade 3 の TESAE のウイルス感染、及び 1 件の Grade 2 の非重篤な TEAE の細菌性膀胱炎が認められ、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。当該患者には 1 件の Grade 2 の非重篤な TEAE の足部白癬及び 1 件の Grade 2 の非重篤な TEAE の外耳炎も認められ、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。他の 1 名には 1 件の Grade 1 の非重篤な TEAE の上咽頭炎及び 1 件の Grade 1 の非重篤な TEAE の胃腸炎が認められ、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。

カットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で、日本人患者に死亡は認められず、また、治験薬投与の中止及び／又は試験の中止に至った TEAE も認められなかった。

日本人患者 1 名には慢性腎臓病と腎性貧血の既往歴があり、スクリーニン期の血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニンは高値を示し、試験期間中に BUN 値及びクレアチニン値はさらに増加した。これらに関連する AE は認められず、また、スチムリマブの投与期間中に投与前の値まで断続的減少した。全体として、臨床検査評価、バイタルサイン及び心電図（ECG）などの他の安全性評価項目において、日本人患者 3 名に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

5.12.1.2 外因性要因

CAD 安全性解析対象集団を対象に、地域（欧州、北米、日本及びその他）の外因性要因と TEAE 発現割合の部分集団解析を行った。

CAD 安全性解析対象集団では、地域の外因性要因に基づく安全性プロファイルの特定のパターンは認められなかった（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

5.12.2 免疫原性

BIVV009-01 試験 Part A～C、BIVV09-02 試験、及び BIVV009-05 試験において、試験治療下の ADA 陽性（治験薬投与による ADA 増加及び治験薬投与による ADA 発現）が確認された被験者／患者のうち、スチムリマブ投与に伴う過敏症又はアナフィラキシー反応に関連する TEAE が認められた被験者／患者はいなかった。全体として、入手可能なデータから判断すると、ADA 陽性反応はスチムリマブの安全性プロファイルに対して臨床的影響を与えないと考えられた。なお、追加の ADA 評価を実施中である。

免疫原性データの詳細を Module 2.7.4 [4.4 項] 及び Module 2.7.2 [4 項] に示す。

5.13　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

CAD 安全性解析対象集団を対象に、スチムリマブ初回投与から TEAE 発現までの時間ごとに TEAE の発現割合を解析した。

CAD 患者における注入に伴う反応がスチムリマブの投与開始後 5 週間以内に発現したこと以外に、CAD 安全性解析対象集団では、発現時期別の TEAE の種類及び発現頻度に関する特定のパターンは認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.6.3 項]）。

5.13.1 BIVV009-03 試験における 53 週間投与の安全性

BIVV009-03 試験において、最後の患者が Part A 及び Part B を通算して 53 週間投与（以下、「Part A+B［53 週間］」という）した時点で中間解析を実施した。中間解析のデータカットオフ日は 2020 年 1 月 16 日であった。本項には Week 53 までの結果を記載する。

5.13.1.1 BIVV009-03 試験の試験全体集団

直近の輸血歴のある CAD 患者を対象とした BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）において、データカットオフ日（2020 年 1 月 16 日）時点で、24 名の患者の安全性プロファイルが評価された。患者は 55～85 歳で、年齢の中央値は 71.5 歳であった。スチムリマブの投与期間の中央値は 67.64 週間であった。スチムリマブの忍容性はおおむね良好であった。認められた AE の種類及び発現頻度は、概して、高齢で併存疾患を複数持つ患者集団、基礎疾患及び併存疾患に見られるものと同様であった。主な安全性の結果は以下のとおりである。

- 1 名の患者が Day 22 に診断された肝癌（TESAE）のため Day 32 に死亡した。当該事象及び投与中止に至った他の TESAE（胃腸出血）は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。
- 24 名の患者（100%）に合計 281 件の TEAE が認められた。15%以上の患者に認められた TEAE（PT）は、下痢及び上咽頭炎（各 5/24 名［20.8%］）、並びに貧血、悪心及び高血圧（各 4/24 名［16.7%］）であった。
- 24 名中 12 名（50.0%）に合計 30 件の TESAE が認められ、うち 5 名（20.8%）には 1 件以上の感染症および寄生虫症（SOC）の TESAE が認められた。1 名（4.2%）には 1 件のウイルス感染（TESAE）が認められ、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断され、治験薬の投与中断に至った。2 名には投与中止に至った SAE が認められた。
- 24 名中 9 名（37.5%）に、合計 23 件のスチムリマブとの因果関係ありと判断された TEAE が認められた。2 名以上に認められた治験責任医師により因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、チアノーゼ及び注入に伴う反応（各 2/24 名［8.3%］）であった。
- 1 名の患者には 2 つの TESAE（肝癌及び胃腸出血）のため治験薬の投与を中止し、後に、肝癌（TESAE）のため死亡した。他の 1 名は投与開始前に発現したリウマチ性多発筋痛（SAE）のため治験薬の投与及び試験を中止した。別の 1 名は非重篤な TEAE（消化不良、チアノーゼ、嚥下障害、及びびらん性胃炎）により試験を中止した。

- 24 名中 18 名（75.0%）に合計 57 件の感染症（TEAE）が認められた。うち 6 名（25.0%）には合計 9 件の Grade 3 以上の感染症（TEAE）が認められ、尿路感染を除く全てが TESAE として報告された。大腸菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、及び化膿性レンサ球菌を含む莢膜形成細菌による感染症（TEAE）が報告された。ウイルス感染を除く、TESAE の感染症には以下のものが含まれた。

  - 胆石症及び胆道仙痛の既往歴があり、大腸菌性尿路感染症を伴う患者 1 名に認められた大腸菌性敗血症
  - 投与開始前の腸球菌性尿路感染症の SAE を伴う 1 名に認められた、Part A における鼠径ヘルニア手術後のブドウ球菌性創感染（黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌）及びレンサ球菌性敗血症（化膿レンサ球菌）、並びに Part B における慢性閉塞性肺疾患の増悪後の丹毒（原因微生物不明）及び肺炎球菌性敗血症を含む複数の TESAE
  - 投与開始前の市中感染性肺炎の SAE（Part A のデータベースロック後に特定されたため、データベース又は解析出力には含まれていない）を伴う 1 名に認められた 2 件の気道感染
  - 1 名に認められた原発性帯状疱疹

  髄膜炎及び髄膜炎菌感染は認められなかったが、莢膜形成細菌（化膿性レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌及びブドウ球菌種）による他の重篤な感染症が認められた。感染症（TEAE）の種類及び発現頻度は、試験対象集団の人口統計学的特性、既往歴及び前治療／併用薬の使用から考えられるものとおおむね一貫していた。
- 1 名の患者に血栓塞栓症（TEAE）として 1 件の深部静脈血栓症（医療機器関連血栓症）が認められたが、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。
- 自己免疫疾患を示す事象を特定するために全ての TEAE データをレビューした結果、多発性硬化症及び視神経炎の既往歴を有する 1 名に多発性硬化症再発が認められたが、治験薬投与を中止することなく回復した。
- スチムリマブ投与に関連する重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーを示唆する TEAE は特定されなかった。3 名にスチムリマブに対する過敏症反応の可能性を示唆する TEAE が認められた。このうち 1 名には注入に伴う反応及び呼吸困難が認められ、他の 1 名には注入に伴う反応が認められ、別の 1 名には紅斑が認められた。
- 24 名中 7 名（29.2%）に投与開始後 24 時間以内に合計 7 件の TEAE が認められた。2 名以上に認められた TEAE は注入に伴う反応（2/24 名［8.3%］）のみであった。2 件の注入に伴う反応は、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はおそらく因果関係ありと判断された。1 件認められた血圧上昇は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。

- 臨床検査値の変化の多くは、スチムリマブ投与に対する臨床反応又は原疾患である CAD の経過と一致していた。臨床検査値のデータから、スチムリマブの投与が血液学的検査、生化学的検査又は凝固パネルの値に悪影響を及ぼすとは考えられない。
- バイタルサイン及び ECG において、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.13.1.2 BIVV009-03 試験における日本人患者

日本人患者数は少ないため、日本人患者のデータは集計による要約は行わず、個々の患者の結果を以下に示す。

合計 3 名の日本人患者が BIVV009-03 試験 Part A を完了し、全員が Part B に登録された。データカットオフ日（2020 年 1 月 16 日）時点において、日本人患者のスチムリマブの投与期間は、それぞれ 78.14 週間、79.14 週間、及び 59.29 週間であり、投与量はそれぞれ 254 g、260 g、及び 195 g であった。

日本人患者 3 名全員に 1 件以上の TEAE が認められ、2 名には TESAE が認められた。ほとんどの TEAE は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の TEAE が 2 件（ウイルス感染及び便潜血陽性）認められ、いずれも TESAE として報告された。Grade 3 のウイルス感染が 1 名に認められ、当該患者は、一時的にスチムリマブの投与を中止したが再開し、本事象から回復した。本ウイルス感染は TESAE であり、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。当該患者には Grade 2 の細菌性膀胱炎（非重篤な TEAE）及び Grade 1 のウイルス感染（非重篤な TEAE）も認められ、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。また、Grade 3 の便潜血陽性（TESAE）が他の 1 名に認められ、当該患者は下部内視鏡検査のために入院したが、最終的な診断は不明であった。本便潜血陽性（TESAE）は、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。別の 1 名には 1 件の Grade 1 の血圧上昇（非重篤な TEAE）が認められ、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された。日本人患者で認められたその他の TEAE は、スチムリマブとの因果関係はないと判断された。

日本人患者全員に感染症（TEAE）が認められた。うち 1 名には、Grade 1 及び Grade 3 のウイルス感染（TEAE 及び TESAE、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された）、Grade 2 の細菌性膀胱炎（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された）、Grade 2 の足部白癬（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された）、Grade 2 の外耳炎（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された）、Grade 2 の膀胱炎（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された）が認められた。他の 1 名には Grade 1 の上咽頭炎（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された）並びに Grade 1 及び 2 の胃腸炎（いずれも、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された）が認められた。別の 1 名には Grade 1 の上咽頭炎（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された）が認められた。2 名には投与開始後 24 時間以内に、それぞれ 1 件の TEAE（治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係は関連する可能性があると判断された Grade 1 の血圧上昇、並びに治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はない

と判断された Grade 1 の便秘）が認められた。日本人患者に着目すべきその他の有害事象は認められなかった。

日本人患者において、死亡、並びに投与中止又は試験中止に至った TEAE は認められなかった。

現在入手可能な情報からは、その他の安全性評価項目においても日本人患者 3 名に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

5.14　過量投与

スチムリマブの PK/PD により、高用量のスチムリマブは潜在的な PD 作用を変化させないが、C1s 阻害作用の持続期間を長くする。mAb 治療薬のオフターゲット効果によるヒトの安全性リスクは、おおむね低いと考えられる。これまでに実施された非臨床試験及び臨床試験のデータに基づくと、過量投与のエビデンス、又は意図的な過量投与によるリスク増大のエビデンスは存在しない。そのため、過量投与の潜在的なリスクは低いと考えられる。

本開発プログラム中に、過量投与の事象は報告されなかった。全体として、スチムリマブ過量投与に関して、特有の安全性の問題は確認されなかった（Module 2.7.4 [6.5 項]）。

5.15　依存性又は薬物乱用

全体として、動物を用いた毒性又は薬理試験において、スチムリマブによる依存の可能性又は乱用傾向を示唆するエビデンスはなかったため、スチムリマブの薬物乱用の評価に特化した試験を実施しなかった。スチムリマブに既知の向精神作用はない。静脈内投与されるモノクローナル抗体として、薬物乱用及び依存が起こるとは予想されない。スチムリマブの臨床試験で報告された TEAE を検討した結果、スチムリマブの安全性プロファイルから報酬効果、中枢神経系の活性によるその他の乱用に関連する行動又は影響は示されていない（Module 2.7.4 [6.6 項]）。

スチムリマブの化学的特性及び作用機序、並びに利用可能な臨床試験データから判断すると、スチムリマブは乱用の可能性がなく、規制薬物とみなす必要はないと考えられる。

5.16　反跳現象

CP 関連疾患の基礎疾患病理学に基づくと、特に CAD 患者では、スチムリマブの投与中止により、基礎にある CP 関連疾患が再度進行する可能性があるほか、関連する臨床徴候及び症状が発現する可能性がある。長期延長フェーズである Part B の適格性を判断するために設けた Part A のウォッシュアウト期間中に、血小板減少症の再発が認められた BIVV009-201 試験を除き、本臨床開発プログラムは、スチムリマブが離脱症状又は反跳現象を引き起こす可能性を評価するようにデザインされていない。

利用可能なデータによると、BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブの投与を中止した後、又は BIVV009-03 試験でスチムリマブの投与を中断した後に、一部の CAD 患者に溶血が再発し、ヘモグロビン値がベースライン値まで戻った。

5.17　市販後の使用経験

スチムリマブはいずれの国でも販売されていない。

5.18　安全性に関する考察及び結論

全体として、完了した試験から得られたデータ、並びに中間解析のデータカットオフ日（2019 年 7 月 11 日、ただし BIVV009-201 試験は 2019 年 4 月 11 日）時点の併合解析データを含む臨床開発プログラムから得られた安全性データに基づくと、スチムリマブの投与は CAD 患者、健康被験者、並びに BP、WAIHA、AMR 及び ITP を含むその他の CMD 患者に対して、おおむね忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。ベネフィット・リスクは、現在、既承認の治療法がない CAD 患者の治療において良好であり、また、ITP などのその他の CMD 患者への継続的な治験使用でも良好である。比較的よく見られる AE 及び治験薬との因果関係がある判断された AE の評価は、CAD 患者又はその他の CMD 患者を対象としたプラセボ対照群の設定がなかったため限定的であった。CAD 患者において、ほとんどの TEAE は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断され、ウイルス感染の 1 件の TESAE が治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係があると判断された。本臨床開発プログラムで 2 名が死亡したが、いずれも治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された事象による死亡であった。

スチムリマブの投与に伴う潜在的な安全性及び忍容性の問題を特定するために、スチムリマブの投与開始 24 時間以内に発現した TEAE を解析した。CAD 患者においてスチムリマブの投与に伴う潜在的な過敏症反応を示唆する非重篤な事象が報告されたが、スチムリマブに伴う重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーを示唆する事象は確認されなかった。

古典的補体系の近位部を長期間にわたって薬理学的に阻害したときのリスクは、現時点では不明である。古典的補体経路に遺伝的欠損がある症例は、様々な莢膜形成細菌による感染症のリスクが高くなる。全体として、CAD 患者に見られる感染症のパターンは、一部の患者が長期的な免疫調節療法を受けていた高齢で併存疾患を多数もつ患者集団と同様であった。莢膜形成細菌（例：大腸菌、化膿性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌）を含む重篤な感染症が報告された一方、多くの場合、原因微生物を特定することはできなかった。髄膜炎菌感染、髄膜炎又は治験実施計画書で規定されたワクチンに特異的な病原体による感染は、AE の医学的なレビュー及び広域の安全性データベースから利用可能な情報からは確認されなかった。重篤な感染症が見られた患者の大部分は、感染症に関する基礎的な危険因子を持っていた。

全体として、CAD 患者には SLE の発現に関連する TEAE は認められなかった。自己免疫疾患の AE が報告されたが、これらの AE は同様の症状の既往がある患者に発現及び／又はスチムリマブの初回投与前に発現した。

内因性要因のいずれの部分集団（年齢、性別、人種、又は肝機能障害、腎機能障害若しくは心血管障害の既往歴）においても、TEAE の種類及び発現頻度に明らかな傾向は認められなかった。

確認された PCSA に該当する臨床検査値異常は、おおむね基礎疾患若しくはその他のスクリーニング／ベースライン値と同様、又は一過性／間欠的であった。5 試験（BIVV009-04 試験を除く）の実施中に、血液生化学的検査、血液学的検査又は心電図所見に関する異常については、特定のパターン又は傾向は認められなかった。スチムリマブが投与された一部の患者には、既存の高血圧の悪化又は新たに確認された高血圧が報告された。

本臨床開発プログラムから得られた安全性データ（CAD 患者 34 名のコホートにおける 25.5 人年の曝露を含む）により、スチムリマブは忍容性が良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、また、CAD 患者の治療及び ITP などのその他の CMD 患者の継続的な治験使用におけるベネフィット・リスク評価が良好で維持されていることが確認された。

また、日本人患者に関しては、BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B（2019 年 7 月 11 日現在）において、TEAE、TESAE 及び臨床検査評価を含む安全性評価項目に関しては、日本人患者と試験全体集団に大きな違いは認められなかった。日本人患者数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、3 名の日本人患者に関する現在入手可能な情報に基づくと、日本人集団と試験全体集団の間で安全性データに顕著に異なる傾向は認められなかった。

直近の輸血歴のある CAD 患者を対象とした BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）において、データカットオフ日（2020 年 1 月 16 日）時点で、24 名の患者の安全性プロファイルが評価された。スチムリマブの忍容性はおおむね良好であった。概して、認められた AE の種類及び発現頻度は、高齢で併存疾患を複数持つ患者集団、基礎疾患及び併存疾患に見られるものと同様であった。また、日本人患者数は少なかったものの、入手したデータに基づくと、日本人患者と試験全体集団の安全性プロファイルに違いは認められず、日本人患者における新たな安全性の懸念は特定されなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

CAD は、現在、既承認の治療法が存在しない、まれで重篤な疾患である。

CAD は重度の症候性貧血を伴うことで知られる溶血を特徴とし、近年のデータでは、患者に血栓塞栓症に関連するリスクが増大し、また、死亡率が高まるリスクがあることが示されている。患者は、程度の差はあるものの、反復性の溶血発作を伴う慢性的かつ持続的な補体介在性溶血を呈し、その結果、様々な程度の貧血、並びに疲労、息切れ、頭部ふらふら感、全身脱力などの貧血関連の徴候及び症状が生じる。病態生理学から予想されるように、CAD 患者は QoL が低い。輸血は重度の症候性貧血の管理に用いられるが、輸血された赤血球も溶血する可能性があるため、その有用性は限定的である。一部の患者では、免疫抑制療法の適応外使用が単独又は細胞毒性療法との併用（例：フルダラビン又はベンダムスチン併用下又は非併用下でのリツキシマブの適応外使用）で報告されている。これらの治療法は、溶血性貧血に対して持続性がなく、予測不能かつ効果の遅延を引き起こす可能性がある。

詳細は 1.2 項を参照のこと。

6.1.2　現行の治療

現在、CAD の適応で承認されている治療法はない。

6.2　ベネフィット

スチムリマブは CAD に対する初治療薬である。CAD の薬物療法の目的は、基礎となる溶血を抑制し疾病負担を軽減することである。

第 3 相試験及び補助的な試験から、CAD 患者におけるスチムリマブのベネフィットが裏付けられている。これらの患者において、スチムリマブは溶血性貧血に関連する全てのアウトカム指標において、速やかかつ臨床的に意味のある改善をもたらす。主要な試験では、主要目的が達成され、54.2%の患者（13/24 名）は治験実施計画書に定めるレスポンダーの定義を満たし、レスポンダー率の 95% CI の下限は 30%を上回っていた。また、62.5%の患者ではヘモグロビン値が 2 g/dL 増加し、また、37.5%の患者は治療評価時点のヘモグロビン値が 12 g/dL 以上であった。さらに、70.8%の患者は Week 5 から Wek 26（EOT）の期間に輸血を受けなかった。事前に定めた複合評価項目の達成基準を満たさなかった患者の多くには、臨床的に意味のある溶血性貧血の改善が認められた。CAD 患者における臨床経験から、スチムリマブは溶血及び貧血に関連する血液学的パラメータを正常化させることが確認された。

主要な試験である BIVV009-03 試験 Part A では、ヘモグロビンの増加、並びに総ビリルビン及び LDH の減少が Week 1 から見られ、EOT まで維持された。また、ほとんどの患者には、FACIT-Fatigue スコアに臨床的に意味のあるベースラインからの変化が見られ、その変化量の平均値は 13.03 ポイント（増加）であった。疾病負担に関するその他の患者報告評価においても改善が認められ、これらの患者の QoL の低下を招く症状の多くが改善したことを示した。

また、日本人 CAD 患者に関しては、BIVV009-03 試験 Part A に 3 名の日本人患者が組み入れられ、いずれも輸血の回避の要件を満たした。すなわち、3 名とも Week 5 から Week 26 までの期間に輸血を受けなかった。ヘモグロビンの増加に関して、日本人患者のうち 2 名は、治療評価時点において 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加が見られた。他の 1 名は、主要有効性評価項目のヘモグロビン値の基準を達成しなかったが、治療評価時点では 11.03 g/dL と比較的高値を維持した。このため、登録された 3 名のうち 2 名（66.7%）が、主要評価項目の輸血の回避とヘモグロビン値の両方の基準を満たした。副次有効性評価項目に関しては、3 名全員に総ビリルビン値のベースラインからの減少が見られた。FACIT-Fatigue スコアに関しては、3 名中 2 名はベースラインで比較的高いスコアを示し、試験期間を通して高いスコアを維持していた。他の 1 名は、FACIT-Fatigue スコアで 4.3 ポイント増加し、臨床的に意味のある増加を示した。LDH 値は試験全体集団で見られる血管内溶血の当該測定と同様に、日本人患者でも大きな変動が見られた。

補助的な試験である BIVV009-01 試験 Part C では、CAD 患者及び混合式 AIHA 患者においてベースラインの総ビリルビンは高値であったが、スチムリマブの初回投与後に減少及び正常化した。LDH 値はほとんどの CAD 患者においてベースラインで高値であり、LDH 値の増加傾向はスチムリマブのウォッシュアウト後もほとんどの CAD 患者に見られ、溶血の再発が示唆された。BIVV009-01 試験 Part C では、ヘモグロビンの中央値が EOT まで増加し、スチムリマブの完全なウォッシュアウト後にヘモグロビン値はベースラインに戻った。当該試験では、スチムリマブの投与期間中に輸血を受けた患者はいなかった。

これらの評価項目に基づく CAD に対するスチムリマブの有効性は、患者に大きなベネフィットをもたらす。現在、既承認の治療法がないことから、スチムリマブは疾病の負担を大幅に軽減すると考えられる。

現在の CAD 治療の枠組みでは、高い死亡率、低い QoL 及び重い経済的負担に十分に対処することができない。スチムリマブは CP の上流を標的とすることで、溶血や CAD の臨床症状全般を改善する新規治療の枠組みとなり得る。

BIVV009-03 試験の Part A+B（53 週間）で中間解析を実施した（データカットオフ日：2020 年 1 月 16 日）。Part B においても総ビリルビン値の持続的な正常化、ヘモグロビン値の増加、FACIT-Fatigue スコアの改善が維持されたことからもわかるように、BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）のデータからスチムリマブを長期投与した場合も溶血抑制が持続することが示唆された。日本人患者においては、LDH 値を除き、各有効性評価項目の結果に試験全体集団と臨床的に意味のある違いは見られなかった。LDH 値に関しては患者間のばらつきが大きかった。しかし、LDH は血管内溶血のバイオマー

カーであることに注意が必要である。CAD は主に血管外溶血を特徴とするためビリルビンの方がより正確な指標である。日本人患者ではビリルビン値が減少していた。

6.3 リスク

CAD 患者の治療において、スチムリマブはおおむね忍容性が良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。

全体として、CAD 患者における TEAE、SAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合は、高齢で併存疾患を多数もつ患者集団と同様であった。

長期間の補体阻害により、特に莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスクが増大する可能性があるが、適切な予防接種プログラムによりこのリスクを減らすことが可能である。スチムリマブは免疫監視機構であるレクチン経路及び代替経路には影響しないことから、莢膜形成細菌による感染症リスクは他の補体阻害薬よりも低い可能性がある。CAD 安全性解析対象集団において、34 名中 6 名（17.6%）に、莢膜形成細菌による感染症を含む、TESAE としての感染症が 1 件以上認められた。CAD 患者に認められた重篤な感染症の大部分は、感染症に関する他の危険因子を持つ患者に認められた。スチムリマブの臨床開発プログラムにおいて、髄膜炎菌感染、ワクチン関連病原体による感染症又は髄膜炎の TEAE は認められなかった。スチムリマブの臨床開発プログラムではワクチン接種の要件を設けた。

モノクローナル抗体の作用機序及びクラス効果によるスチムリマブのその他の潜在的なリスクには、重篤な過敏症及び／又はアナフィラキシー、並びに SLE の発現が含まれた。

CAD 患者では、スチムリマブ投与に伴う潜在的な過敏症反応を示唆する非重篤な事象が報告されたが、スチムリマブに伴う重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーを示唆する事象は確認されなかった。

全体として、CAD 患者には SLE の発現に関連する TEAE は認められなかった。自己免疫疾患の AE が報告されたが、これらの AE は同様の症状の既往がある患者に発現及び／又はスチムリマブの初回投与前に発現した。

BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B（2019 年 7 月 11 日現在）において、TEAE、TESAE 及び臨床検査評価を含む安全性評価項目に関しては、日本人患者と試験全体集団に大きな違いは認められなかった。日本人患者数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、3 名の日本人患者に関する現在入手可能な情報に基づくと、日本人集団と試験全体集団の間で安全性データに顕著に異なる傾向は認められなかった。

本臨床開発プログラムから得られた安全性データ（CAD 患者 34 名のコホートにおける 25.5 人年の曝露を含む）により、スチムリマブは忍容性が良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、また、CAD 患者の治療及び ITP などのその他の CMD 患者の継続的な治験使用におけるベネフィット・リスク評価が良好に維持されていることが確認された。

直近の輸血歴のある CAD 患者を対象とした BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）において、データカットオフ日（2020 年 1 月 16 日）時点で、24 名の患者の安全性プロファイルが評価された。スチムリマブの忍容性はおおむね良好であった。認められた AE の種類及び発現頻度は、概して、高齢で

併存疾患を複数持つ患者集団、基礎疾患及び併存疾患に見られるものと同様であった。莢膜形成細菌の TESAE 及び治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係があると判断された 1 件のウイルス感染の TESAE を含め、重篤な感染症が報告されたが髄膜炎菌による感染症は認められず、また、患者はしばしば感染症の危険因子を有していた。既存の自己免疫疾患の再発に関連する TEAE を有する患者が 1 名認められたが、SLE が発現した患者はいなかった。スチムリマブ投与に関連する重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーを示唆する TEAE は特定されなかった。3 名にスチムリマブに対する過敏症反応の可能性を示唆する TEAE が認められた。このうち 1 名には注入に伴う反応及び呼吸困難が認められ、他の 1 名には注入に伴う反応が認められ、別の 1 名には紅斑が認められた。また、日本人患者数は少なかったものの、入手したデータに基づくと、日本人患者と試験全体集団の安全性プロファイルに違いは認められず、日本人患者における新たな安全性の懸念は特定されなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

CAD は様々な症状を伴う複雑な CMD である。その最も顕著な症状は、補体介在性溶血に起因する徴候及び症状である。CAD 患者は疾病負担が大きく、徴候及び症状の再発率が高く、併存疾患の割合も高く、さらに、疾患管理が困難である。QoL は低いため、重大な経済的影響をもたらす。現在、利用可能な治療選択肢は限定的である。

CAD 治療の目的の 1 つは、溶血に起因する症状に対して速やかで効果が高く、持続的なコントロールを達成することである。スチムリマブは、CAD 患者において新規の作用機序により頑健で一貫性のある臨床的に意味のあるベネフィットを示し、また、安全性プロファイルは許容可能であった。

作用機序、市販されている他の補体阻害薬の安全性情報及びモノクローナル抗体のクラス効果に基づくスチムリマブ投与の潜在的なリスクには、髄膜炎菌感染などの重篤な感染症、重篤な過敏症及び／又はアナフィラキシー、並びに SLE の発現がある。CAD 患者では、ワクチンと関連のない莢膜形成細菌による感染症を含む重篤な感染症が報告されたが､髄膜炎菌による感染症は報告されなかった。重篤な感染症が認められた CAD 患者の大部分は、感染症に関する他の危険因子を持っていた。スチムリマブの臨床開発プログラムにおいて、スチムリマブの投与に伴う重篤な過敏症反応若しくはアナフィラキシーを示唆する事象、又は SLE の発現を示唆する TESAE は報告されなかった。CAD 患者に見られた TEAE、SAE 及び投与中止に至った TEAE の種類及び発現頻度は、高齢で併存疾患を多数持つ患者集団と同様であった。

また、日本人患者に関しては、BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B において日本人患者数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、3 名の日本人患者に関する現在入手可能な情報に基づくと、日本人集団と試験全体集団の間で有効性及び安全性データに顕著に異なる傾向は認められなかった。

全体として、スチムリマブの治療効果は速やかに発現し、ベースライン後の最初の測定時には認められ、これに伴い徴候及び症状が次第に改善するが、スチムリマブの投与を中止すると徴候及び症状は再発する。

スチムリマブは、CAD 患者に対して持続的な有効性を示す最初の治療薬である。スチムリマブは補体系の CP を阻害することで、主に CAD の溶血関連の臨床症状に対して高い有効性を示した。CAD 患者の治療において、スチムリマブはおおむね忍容性が良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。したがって、スチムリマブは CAD 患者の溶血抑制に対して肯定的なリスク・ベネフィットプロファイルを示し、また、CAD 患者の治療選択肢に大きな進歩をもたらすと考えられる。

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）の結果は、CAD 患者の溶血抑制におけるスチムリマブ投与の有益なベネフィット・リスクプロファイルを更に裏づけている。

なお、本申請において「寒冷凝集素症における溶血抑制」の適応を更に裏付けるために、追加の情報を以下に示す。

CAD では貧血の症状及び程度が重大であっても一般的には輸血が実施されない

重度で症候性貧血であるにもかかわらず、ドナー赤血球を含む全ての赤血球上に I 抗原が遍在するため、CAD 患者に対する輸血の有効性は限られている。したがって、CAD 患者への輸血は、輸血された赤血球が急速に溶血することで、溶血の負荷が更に高くなるほか、貧血又は患者症状の改善の効果の持続が制限される。このため、慢性的な輸血は、貧血の程度にかかわらず CAD では通常実施されない。後ろ向きの自然史研究では、CAD 患者の約 35%～49%が貧血であるにもかかわらず輸血を受けていなかった(4)。さらに、最近の 10 年間（2007～2018 年）の CAD 患者 903 名を対象とした後ろ向き解析では、ヘモグロビン値 8 g/dL 未満の CAD 患者のうち、1 回以上の輸血を受けたのは 52%の患者のみであることが示された。したがって、他の貧血疾患では輸血閾値を満たすヘモグロビン値であるにもかかわらず、CAD 患者にはしばしば輸血は行われない。

輸血は、貧血を一時的に軽減するために、CAD における支持療法として使用されることがある。しかし、輸血の実施状況は CAD 患者を治療する医療提供者によって様々である。さらに、輸血の決定は常にヘモグロビン値に基づくものではなく、疲労の症状又は併発している病状などの他の臨床的因子を考慮することが多い。AABB（以前の American Association of Blood Banks）の最近の赤血球輸血ガイドラインでは、急性反応、同種抗体の発現、ヘモクロマトーシスなどの輸血関連の合併症を避けるために、ほとんどの臨床シナリオにおいて輸血は、制限されたヘモグロビン閾値を用いて投与することが推奨されている(14)。

現在の日本の輸血ガイドラインでは、AIHA 患者に対する赤血球輸血に関して一般的なガイダンスが提供されているが、議論は限られており、CAD に対する輸血に関する具体的な勧告はない。具体的なガイダンスが不足しているのは、疾患が稀であること、CAD に対する既承認薬がないことによると考えられる。厚生労働省医薬局より 2019 年 3 月に公表された「血液製剤の使用指針」(15)には、CAD に対する具体的な治療上の留意点は記載されておらず、同種抗体の存在及び特異性並びに自己抗体の特異性に基づき選択された血液を考慮して、急速に進行する可能性のある生命を脅かす AIHA に対してのみ赤血球輸血が推奨されていることに留意することとしている。2013 年に改訂された「自己免疫

性溶血性貧血 診療の参照ガイド（平成 25 年度改訂版）」(16)では、温式抗体による AIHA の治療について、「患者血清中に同種抗体（不規則抗体）が存在することもあり、輸血を機に溶血の悪化を招く可能性もある。そのような理由で、AIHA 症例では輸血は決して安易には行わず、できる限り避けるべきとするのが一般論である。」と述べている。冷式抗体（CAD）を伴う AIHA に対する特定の輸血に関しては、輸血や輸液での温度管理が問題となることに言及する以外に、CAD 患者に対する輸血の勧告はない。CAD のための輸血に関するガイダンスが不足していることは、CAD 患者のための日本における標準治療は通常、定期的な赤血球輸血に依存していないことを強調し、CAD 集団全体にわたるアンメットメディカルニーズを広く浮き彫りにしている。

米国の血液専門医における赤血球輸血の実施状況に関して入手可能な情報が不足しているため、スポンサーは、米国の CAD 患者に適用される輸血の実施状況を評価することを目的として、電子医療記録データベースの縦断的、後ろ向き、観察的評価を実施した。本研究(5)では、Optum® de-identified Electronic Health Record データセットから遡及的に患者を同定した。2007 年 1 月～2018 年 9 月（研究期間）に 1 つ以上の AIHA に関連した医療情報のある成人患者、並びに医師メモから CAD に関連する用語が 3 つ以上記されていた成人患者が含まれていた。合計 903 名の CAD 患者が Optum EHR データベースから特定された。CAD 患者のうち、548 名（61%）は輸血を受けず、355 名（39%）は 1 回以上の赤血球輸血を受けた。輸血を受けた CAD 患者のうち、84% (n=297）は 2 回以上の赤血球輸血を受けた。ヘモグロビン値で分類した場合、ヘモグロビン値が 10 g/dL 超 12 g/dL 以下であった患者の 18%（19/108 名）、8 g/dL 以上 10 g/dL 以下の患者の 41%（88/216 名）、8 g/dL 未満の患者の 52%（222/428 名）は 1 回以上の赤血球輸血を受けた。赤血球輸血を受けなかったヘモグロビン値 12 g/dL 以下の患者 423 名（56%）のうち、21%（89/423 名）の患者のヘモグロビン値が 10 g/dL 超 12 g/dL 以下であり、30%（128/423 名）の患者では 8 g/dL 以上 10 g/dL 以下、並びに 49%（206/423 名）の患者では 8 g/dL 未満であった。全体として、CAD 患者は頻回な輸血を受けた集団ではない。ヘモグロビン値が著しく低下した（8 g/dL 未満）患者でも、その約半数（49%）は赤血球輸血を受けなかった。このデータは、しばしば重度の溶血性貧血が見られるにもかかわらず、CAD 患者はさほど輸血されていないことを示唆している。CAD 患者における輸血の使用は疾患の重症度を反映していない可能性があり、BIVV009-03 試験及び BIVV009-04 試験に登録された患者間の類似性を支持している。

要約すると、これらの追加情報は、「輸血の必要性」が必ずしも CAD と直接関連するわけではなく、むしろ基礎疾患と関連し、一過性の炎症過程に関連した急性溶血性発作に付随し、または疲労症状の緩和を意図した任意の区別であるという概念をさらに支持している。BIVV09-03 試験の治験実施計画書の適格基準は、輸血の必要性のある CAD を患者と定義したが、この基準は、BIVV009-04 試験には適用されなかった。BIVV009-03 試験の患者は厳密には輸血に依存していなかったが、過去 6 か月間に症候性貧血の重度の悪化を伴う溶血悪化を管理するために、1 回以上の輸血を受けていた。全ての患者がある時点で断続的な輸血が必要であるという CAD の既知の自然史を考慮すると、BIVV009-03 試験集団は BIVV009-04 試験集団と同様であり、広範な CAD 患者集団の代表であると考えられる。

BIVV009-03 試験集団と BIVV009-04 試験集団は類似している

BIVV009-03 試験と BIVV009-04 試験の選択基準は輸血歴に関して異なっていたが、試験登録時の貧血の程度（ヘモグロビン）、溶血の程度（ビリルビン）、並びに疲労症状の程度により示される疾患重症度の特徴を考慮すると、両試験集団は同様であった。両試験集団において、同様に低いヘモグロビン値とそれに対応する疲労のスコア、総ビリルビン値の上昇が類似していることを表 11 、表 12 、表 13 、図 5 、図 6 、図 7 に示す。ヘモグロビン及び総ビリルビンはスクリーニング時（Day −42）のデータが患者の初期値であり、FACIT-Fatigue スコアはベースライン（Day 0）のデータが患者の初期値である。慢性溶血性貧血で予想されるように、総ビリルビン値は高く、両集団間でばらつきが見られた。ヘモグロビン、総ビリルビン及びFACIT-Fatigueデータの信頼区間が重複しているため、BIVV009-03 試験及び BIVV009-04 試験では同様の集団であることが確認された。

表 11 - Hemoglobin level (g/dL) at screening (Day−42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04

Hemoglobin (g/dL)	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
Cardinal	24	8.59	1.462	5.6	11.3
Cadenza	27	8.90	1.733	0.8	10.5

Cardinal = Study BIVV009-03; Cadenza = Study BIVV009-04
Revised from the source: Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR Appendix 16.2.4.11, Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 Section 16.2.4.6.1

図 5 - Hemoglobin level (g/dL) at screening (Day−42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04

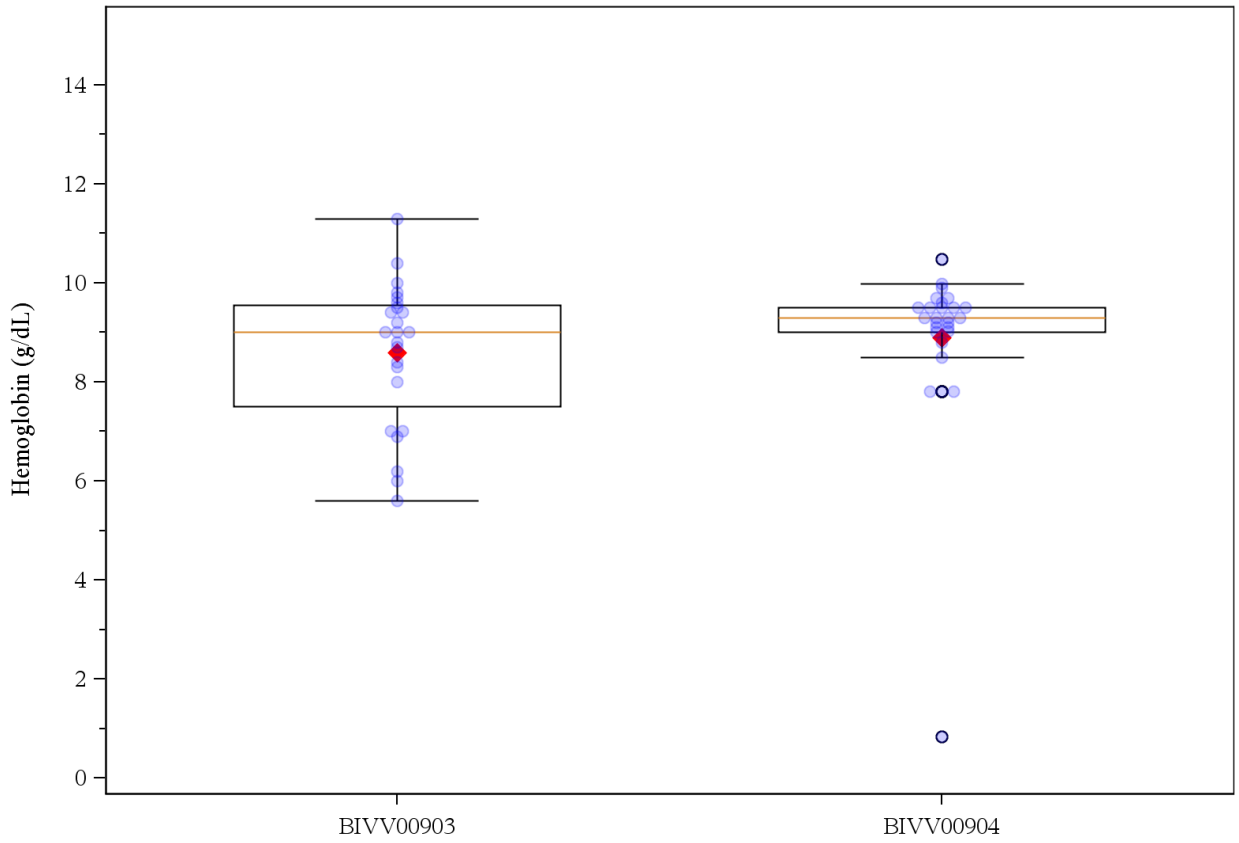


表 12 - Bilirubin level (µmol/L) at screening (Day −42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04

Bilirubin (µmol/L)	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
Cardinal	21*	53.91	36.363	18.8	164.8
Cadenza	27	38.66	13.009	17.4	68.0

* The summary statistics for bilirubin in this table is based on 21 subjects, excluding 3 subjects with positive or unknown Gilbert's syndrome.
Cardinal = Study BIVV009-03; Cadenza = Study BIVV009-04
Revised from the source: Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 Section 16.2.4.6.2

図 6 - Bilirubin level (µmol/L) at screening (Day −42) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04

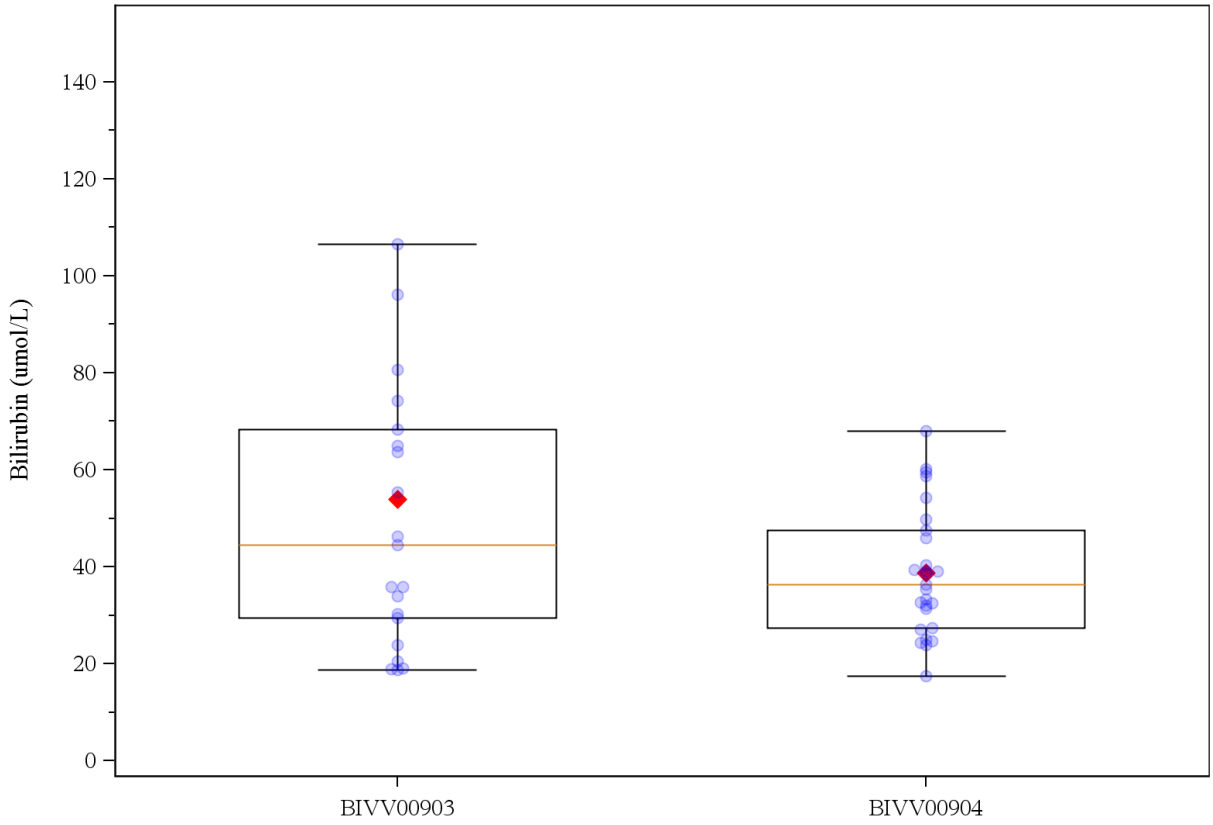
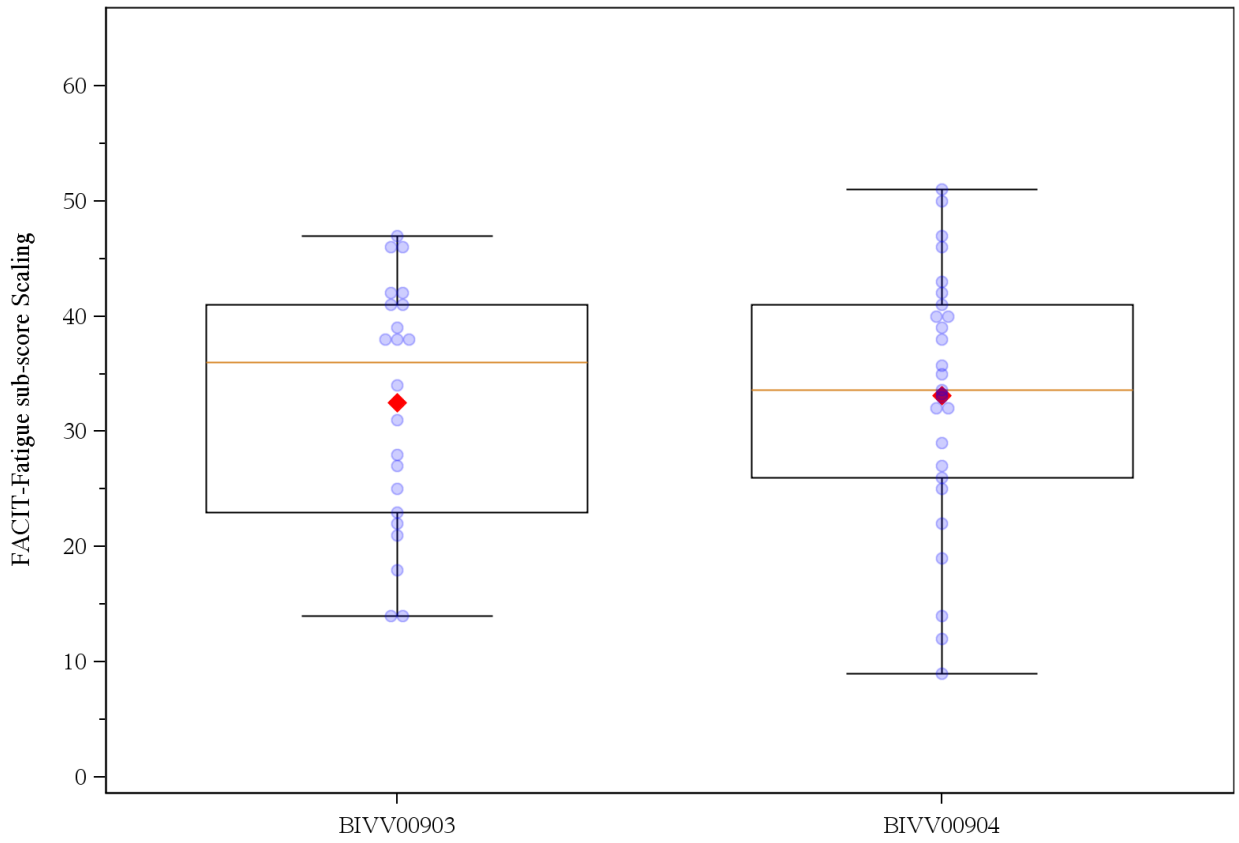


表 13 - FACIT-Fatigue score at baseline (Day 0) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04

FACIT-Fatigue score	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
Cardinal	22	32.50	10.627	14.0	47.0
Cadenza	27	33.13	11.190	9.0	51.0

Cardinal = Study BIVV009-03; Cadenza = Study BIVV009-04
Revised from the source: Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR Appendix 16.2.6.43, Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 Section 16.2.4.8

図 7 - FACIT-Fatigue score at baseline (Day 0) – Studies BIVV009-03 and BIVV009-04



これらのデータは、貧血の程度と症状のベースライン特性及び両試験に登録された患者間の重要な臨床的類似性を示している。

上述したように、貧血及び疲労に関する疾患のベースライン特性の重複を考慮すると、両試験集団の輸血データが異なっていることは注目に値するが、BIVV009-03 試験に登録された 24 名の患者では登録前の輸血回数がきわめて多様であることが明らかである。BIVV009-03 試験では、登録前 12 か月

間に広範な輸血歴を有する患者が組み入れられており、その内訳として、14 名は 12 か月間に 1～2 回、7 名は 12 か月間に 3～8 回の輸血を受け、さらに 3 名は登録前 12 か月間にそれぞれ 14 回、21 回及び 23 回の輸血を受けた。このことは、BIVV009-03 試験の患者の大半が頻回な輸血を受けておらず、必ずしも輸血が必要ではなかった可能性がある。BIVV009-04 試験では、登録された 27 名のうち、試験登録時のヘモグロビン値及び疲労症状スコアが BIVV009-03 試験の患者と同様であったにもかかわらず、前年に輸血を受けていたのは 1 名のみであった。輸血歴のばらつきに関する主な理由は、輸血された赤血球の急速な溶血のために、一般的には CAD 患者に対して輸血が回避されること、並びに CAD 患者に対して輸血するという決定が必ずしも貧血の重症度と関連していないためであると考えられる。発熱及び一過性の炎症反応に関連する急性溶血性発作は、CAD 患者において急激なヘモグロビン低下を引き起こす可能性がある。これらのことから、輸血の決定は一過性の併存疾患及び変動する疲労症状を管理する意図に基づいており、慢性 CAD の病態の重症度に基づいてはいない。したがって、輸血に関するばらつきを考慮すると、貧血の指標がより信頼性の高いベースラインの患者特性と考える。

要約すると、BIVV009-03 試験には日本人患者を含め、輸血を必要とする患者と必要としない患者が混在しており、広範な輸血歴をもつ患者が含まれていた。BIVV009-04 試験との真の類似性は、疾患の重症度、並びにベースラインのヘモグロビン値によりよく示されている。患者集団に提供される治療及び輸血は、単に地域の標準医療及び管理パラダイムを反映しており、2 つの別々の CAD 集団を示すものではない。

BIVV009-03 試験の結果、ここに示した輸血実施に関する追加情報、並びに BIVV009-04 試験の比較データに基づき、BIVV009-03 試験及び BIVV009-04 試験の 2 つの試験は CAD 全般に関する重要な臨床情報を提供するものと考える。最新の情報に基づき、スチムリマブは、最近の治療管理や輸血実施にかかわらず、CAD を有する幅広い患者集団に利益をもたらすことができると考える。効能又は効果に「直近の輸血歴のある」を追加することは適切ではなく、また、患者ケアの最善の利益にはならない。輸血が CAD 治療の中心であり、疾患の存在と重症度の指標であるとするのは誤った考え方である。

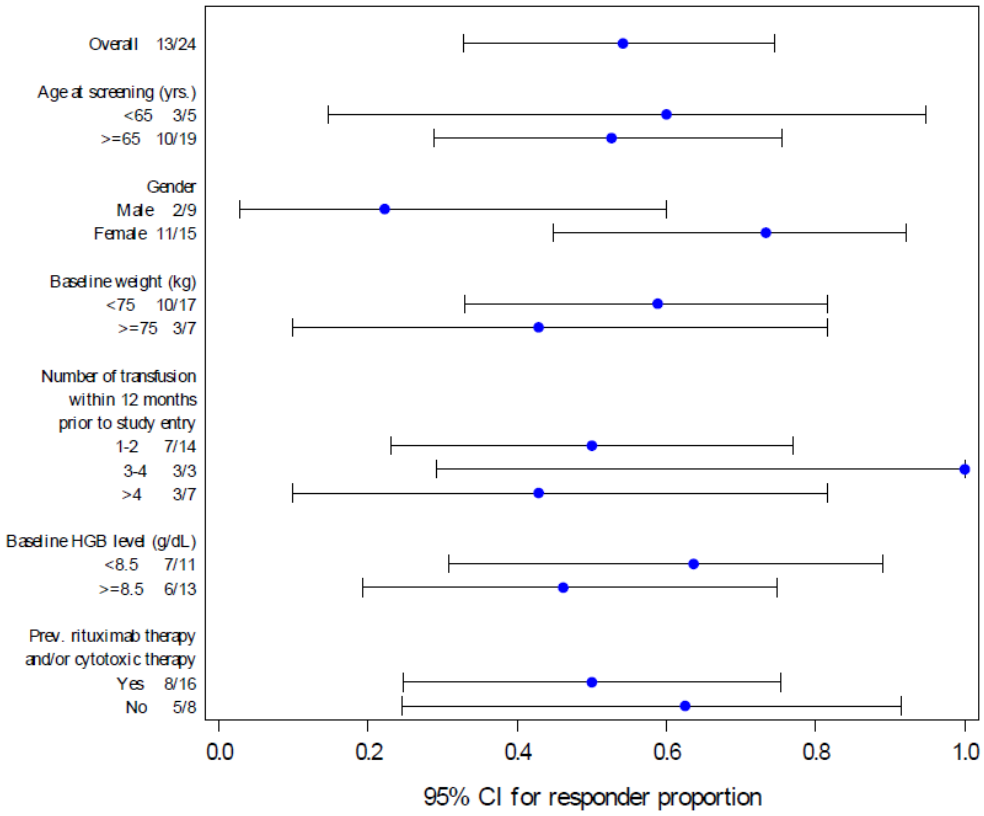
BIVV009-03 試験及び BIVV009-04 試験の患者の CAD における治療法の決定は輸血に基づくのではなく、臨床症状の程度に基づく

現在、CAD の治療として承認された治療法はないが、免疫抑制薬及び／又は化学療法の治療効果を検討するために実施された臨床試験では、被験者の適格性因子として輸血歴に焦点を当てていない。このような介入研究に登録された被験者の適格基準は、慢性溶血、寒冷凝集素価の上昇、及び直接抗グロブリン試験（DAT）の典型的なパターンの組み合わせによって定義されるように、輸血歴を考慮せずに、CAD と診断された症候性の患者に焦点を当てていたことは注目に値する(17)。免疫化学療法の併用を評価する試験では、適格基準は、患者の輸血の必要性を考慮せずに、貧血及び／又は CAD 症状（さらに、クローン性の異常細胞［主に B リンパ球］を検出するプロセス）が考慮された(18)(19)。これらの試験の試験責任医師は、CAD 集団の治療適応として貧血、溶血及び関連症状が重要な臨床的

決定因子であるとし、輸血歴については患者が治療を受けるべきかどうかを決める重要な因子ではないと判断した。

このように、輸血歴と治療上の考慮事項に関係性が見られないことは、BIVV009-03 試験でも示された。本試験に組み入れられた 24 名について部分集団解析を行った結果、輸血回数とレスポンダー率に関係性は見られなかった（図 8 ）。

図 8 - Forest plot of treatment response and 95% CI by subgroups - Composite estimand (Study BIVV009-03 Part A)



Source: Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 CSR Part A Figure 1

以上のように、CAD の特徴は慢性溶血であり、症候性貧血とその随伴症状に至る。定期的な輸血を含む管理方法は様々であり、併存疾患、一過性の臨床的特徴及び症状により決まる。治療歴は、当該希少疾患の集団を細分化するための信頼性の高く一貫した方法としては役に立たない。しかし、全ての CAD 患者は慢性貧血とその影響に苦しんでいるが、現在利用できる治療法はない。したがって、全ての CAD 患者の溶血を抑制するスチムリマブの適応は適切であると考える。

7 参考文献

1. Jäger U, D'sa S, Schörgenhofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C, Jilma-Stohlawetz P, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. Blood. 2019;133(9):893-901.
2. Shi J, Rose E, Singh A, Hussain S, Stagliano N, Parry G, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. Blood. 2014;123(26):4015-22.
3. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica. 2006;91(4):460-6.
4. Mullins M, Jiang X, Bylsma LC, Fryzek JP, Reichert H, Chen EC, et al. Cold agglutinin disease burden: a longitudinal analysis of anemia, medications, transfusions, and health care utilization. Blood Adv. 2017;1(13):839-48.
5. Su J, Punekar R, Arias JM, Jain N. Cold agglutinin disease transfusion practices in the United States: An electronic medical record-based analyses. Blood 2019;134(1):3690.
6. Broome C, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylama L, Fryzek J, et al. Incidence of thromboembolic events is increased in a retrospective analysis of a large cold agglutinin disease (CAD) Cohort (Abstract). 59th annual meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA. Blood. 2017;130:928.
7. Bylsma LC, Ording AG, Frøslev T, Mehnert F, Fryzek JP, Morales-Arias J, et al., The Occurrence and Survival of Cold Agglutinin Disease in Denmark. HemaSphere, 2018;2(S1):Abstract PS1131.
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L. Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Frontiers in Immunol. 2019;10(1157):1-24.
9. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important difference on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manag. 2002;24:547–561.
10. Wyrwich KW. Minimal important difference thresholds and the standard error of measurement: is there a connection? Journal of biopharmaceutical statistics. 2004;14(1):97–110.
11. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Aviña-Zubieta JA, Lacaille D, et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008;35(4):635-642.
12. Pouchot J, Kherani RB, Brant R, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S, et al. Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. Journal of clinical epidemiology. 2008;61(7):705-713.
13. Nordin A, Taft C, Lundgren-Nilsson A, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. BMC medical research methodology. 2016;16:62.

14. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK,et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):2025-2035. doi: 10.1001/jama.2016.9185.
15. 厚生労働省医薬・生活衛生局, 血液製剤の使用指針. 平成 31 年 3 月
16. 改訂版作成のためのワーキンググループ, 自己免疫性溶血性貧血　診療の参照ガイド（平成 25 年改訂版）. 平成 25 年（2013 年）3 月
17. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood. 2004;103(8):2925-8.
18. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2010;116(17):3180-4.
19. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood. 2017;130(4):537-41.