サノフィ株式会社

スチムリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性（寒冷凝集素症）

Total number of pages: 119

目　　次

2.7.3 臨床的有効性（寒冷凝集素症） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **8**

1　　背景及び概観 **10**

1.1　　緒言 10
1.1.1　　背景 10
1.1.2　　疾患の生理病理学 10
1.1.3　　臨床像及びアンメットメディカルニーズ 11
1.1.4　　標的集団 12
1.1.5　　臨床開発プログラムの概観 12
1.2　　試験の方法 14
1.2.1　　試験の目的 14
1.2.2　　試験のデザイン 15
1.2.2.1　　併用禁止薬 17
1.2.2.2　　併用薬 17
1.2.2.3　　患者集団 18
1.2.3　　有効性の評価及びパラメータ 22
1.2.3.1　　評価期間並びに有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の定義 22
1.2.4　　データ解析の考察 25
1.2.4.1　　データの表示 26
1.2.4.2　　解析対象集団 26
1.2.4.3　　解析手法 26

2　　個々の試験結果の要約 **29**

2.1　　BIVV009-01 試験 Part C 29

2.1.1 有効性の結果 29
2.1.1.1 ヘモグロビン値の変化量 29
2.1.2 疾患関連バイオマーカーに及ぼすスチムリマブの影響 30
2.1.2.1 初期の網状赤血球反応 31
2.1.2.2 全体的な網状赤血球反応 31
2.1.2.3 C4 反応 31
2.1.2.4 C1q 反応 31
2.2 BIVV009-01 試験 Part E 32
2.2.1 有効性の結果 32
2.3 BIVV009-03 試験 Part A 32
2.3.1 有効性の結果 33
2.3.1.1 主要有効性評価項目の結果 33
2.3.1.2 副次有効性評価項目の結果 34
2.4 BIVV009-03 試験 Part B 35
2.4.1 有効性の解析 35
3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
3.1 試験対象集団 36
3.1.1 患者の内訳 36
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 39
3.1.2.1 人口統計学特性 39
3.1.2.2 既往歴及び基準値特性 43
3.1.2.3 その他の基準値特性 44
3.1.2.4 前治療及び併用薬／併用療法 46
3.1.2.5 コンプライアンス 47
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 47
3.2.1 主要有効性評価項目 47
3.2.1.1 感度分析 50
3.2.1.2 ヘモグロビン変化量の閾値別事後解析 52
3.2.2 副次有効性評価項目 53
3.2.2.1 総ビリルビン値のベースラインからの変化量 53
3.2.2.2 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 58
3.2.2.3 LDH 値のベースラインからの変化量 60
3.2.2.4 スチムリマブ初回投与前後の輸血 64

3.2.2.5 ヘモグロビン値のベースラインからの変化量 65
3.2.3 探索的評価項目 72
3.2.3.1 生活の質（Quality of life） 72
3.2.3.2 網状赤血球数 73
3.2.3.3 規定された症候性貧血の発現率 74
3.2.3.4 溶血のパラメータの正常化 74
3.2.4 薬力学的評価 75
3.3 部分集団における結果の比較 75
3.3.1 スチムリマブと人口統計学的特性又は他のベースライン特性との交互作用 75
3.3.1.1 BIVV009-03 試験における日本人患者 76
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
5 効果の持続、耐薬性 82
5.1 ヘモグロビン値の変化 82
5.2 総ビリルビン値の変化 83
5.3 FACIT-Fatigue スコアの変化 84
5.4 LDH 値の変化 86
5.5 輸血の必要性 86
5.6 網状赤血球数の変化 87
5.7 BIVV009-03 試験 Part B におけるその他の評価項目 88
5.8 治療効果の減弱 88
5.9 BIVV009-03 試験における 53 週間投与の有効性 88
5.9.1 BIVV009-03 試験の試験全体集団 88
5.9.2 BIVV009-03 試験の日本人患者 92
6 有効性の全般的結論 94
7 参 考 文 献 98
8 付録 100

表 目 次

表 1 - List of Phase 1/3 studies presented in the Summary of Clinical Efficacy and study status 14

表 2 - Key Inclusion/Exclusion Criteria 19

表 3 - Summary of disposition – All subjects (BIVV009-03 Part A) 37

表 4 - Patient Overview for BIVV009-01 Part C 38

表 5 - Summary of demographics and baseline characteristics – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 39

表 6 - Demographic Data (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part C 42

表 7 - Summary of transfusion history – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 45

表 8 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Composite estimand – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 49

表 9 - Summary of primary endpoint: components of treatment response - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 49

表 10 - Summary of primary endpoint: treatment response based on hemoglobin >= lower limit of normal - Composite estimand - sensitivity analysis – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 51

表 11 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Completer estimand - Sensitivity analysis – Subset of full analysis set (completer) (BIVV009-03 Part A) 51

表 12 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Per-protocol estimand - Sensitivity analysis – Per-protocol set (BIVV009-03 Part A) 52

表 13 - Summary of mean change from baseline in hemoglobin at treatment assessment timepoint by pre-specified threshold - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 52

表 14 - Summary of change from baseline in bilirubin (µmol/L) at treatment assessment timepoint (excluding subjects with Gilbert's syndrome) - Hypothetical estimand – MMRM –Full analysis set (BIVV009-03 Part A)54

表 15 - Summary of clinically meaningful response defined by hemoglobin increase and bilirubin normalization - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 58

表 16 - Summary of change from baseline in FACIT-Fatigue score at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand - MMRM - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 58

表 17 - Summary of change from baseline in lactate dehydrogenase (U/L) at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand – MMRM – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 61

表 18 - Summary of lactate dehydrogenase (U/L) ≤ 1.5xULN at treatment assessment timepoint - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 64

表 19 - Summary of transfusions by study period - Full Analysis Set – BIVV009-03 Part A 65

表 20 - Summary of change from baseline in hemoglobin (g/dL) at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand – MMRM – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 66

表 21 - Summary of hemoglobin (g/dL) and change from baseline at treatment assessment timepoint by response status - Observed - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 71

表 22 - Summary of FACIT-Fatigue score and change from baseline by visit – FAS (BIVV009-03 Part B) 85

表 23 - Summary of number of transfusions and units by study period – FAS (BIVV009-03 Part A/B) 86

表 24 - Listing of hemolytic endpoints by visit and at treatment assessment timepoint: observed (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A 101

表 25 - Listing of FACIT-Fatigue subscale scores (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A 103

表 26 - Listing of transfusions after first administration of BIVV009 (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A 106

表 27 - Listing of hemolytic parameters by visit (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A/B (data cutoff date: 11 July 2019) 106

表 28 - Listing of FACIT-Fatigue sub-scale scores (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part B (data cutoff date: 11 July 2019) 110

表 29 - Listing of on-study transfusions (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A/B (data cutoff date: 11 July 2019) 111

表 30 - Listing of hemolytic parameters by visit (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A+B (53w) . 111

表 31 - Listing of FACIT-Fatigue sub-scale scores (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A+B (53w) 116

表 32 - Listing of on-study transfusions (only Japanese patients) - BIVV009-03 Part A+B (53w) 119

図 目 次

図 1 - Plot of mean bilirubin (µmol/L) (+/- SE) by visit (excluding subjects with Gilbert's syndrome) – Observed (BIVV009-03 Part A) 55

図 2 - Plot of total bilirubin concentration by subjects (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part E 57

図 3 - Plot of mean FACIT-Fatigue score (+/- SE) by visit – Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A) 60

図 4 - Plot of mean lactate dehydrogenase (U/L) (+/- SE) by visit - Observed (BIVV009-03 Part A) 62

図 5 - Plot of LDH concentration by subjects (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part E 63

図 6 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Observed – Full analysis set (BIVV009 03 Part A) 67

図 7 - Plot of mean change from baseline in hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit – Observed – Full analysis set (BIVV009-03 Part A) 68

図 8 - Plot of hemoglobin concentration by patient (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part E 69

図 9 - Plot of hemoglobin (g/dL) by visit by response – observed (BIVV009-03 Part A) 72

図 10 - Plot of reticulocyte count concentration by subjects (As-Treated Population) – BIVV009 01 Part E 74

図 11 - Forest plot of treatment response and 95% CI by subgroups – Composite estimand - BIVV009-03 Part A 76

図 12 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit – Full Analysis Set – BIVV009-03 Part A/B 83

図 13 - Plot of mean total bilirubin (µmol/L) (+/- SE) by visit (excluding subjects with Gilbert's syndrome) – Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A/B) 84

図 14 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w]) 89

図 15 - Plot of mean change from baseline in hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w]) 90

図 16 - 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]) 91

略号と用語の定義

略号	定義
AE	adverse event／有害事象
AIHA	autoimmune hemolytic anemia／自己免疫性溶血性貧血
AMR	antibody-mediated rejection／抗体関連型拒絶反応
ANA	antinuclear antibody／抗核抗体
ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibody／抗好中球細胞質抗体
AP	alternative complement pathway／第 2 経路
ATC 分類	Anatomical Therapeutic Chemical Classification／解剖治療化学分類
BFU-E	burst-forming unit-erythroid／前期赤芽球系前駆細胞
BMI	body-mass index
BP	bullous pemphigoid／水疱性類天疱瘡
C1	complement component 1／補体第 1 成分
C1q	complement component 1, q subcomponent／補体第 1 成分 q サブコンポーネント
C1r	complement component 1, r subcomponent／補体第 1 成分 r サブコンポーネント
C1s	complement component 1, s subcomponent／補体第 1 成分 s サブコンポーネント
C1sC1INH	complex of C1s with C1 inhibitor／C1s と C1 インヒビターの複合体
C4	complement component 4／補体第 4 成分
CAD	cold agglutinin disease／寒冷凝集素症
CI	confidence interval／信頼区間
CFU-E	colony-forming unit-erythrocyte／後期赤芽球系前駆細胞
CIC	circulating immune complexes／循環免疫複合体
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
ds DNA	double stranded DNA／二本鎖 DNA
EOT	end-of-treatment／投与終了
EQ-5D-5L	5-level EuroQol-5 dimensions questionnaire
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

略号	定義
FACS	Fluorescent Activated Cell Sorter／蛍光活性化セルソーター
FAS	Full Analysis Set／最大の解析対象集団
IgM	immunoglobulin M／免疫グロブリン M
IQR	Interquartile range／四分位範囲
LDH	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal／基準範囲下限
LPD	lymphoproliferative disorder／リンパ増殖性疾患
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
PD	Pharmacodynamic／薬力学
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PGIS	Patient's Global Impression of (Fatigue) Severity
PK	Pharmacokinetic／薬物動態
PPS	Per-Protocol 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
ROTEM	Rotational Thromboelastometry／トロンボエラストグラフィー
SAE	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan
SD	standard deviation／標準偏差
SE	standard error／標準誤差
SF-12	12-item Short Form Survey
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
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　背景及び概観

1.1　緒言

1.1.1　背景

スチムリマブ（BIVV009、TNT009）は、古典的補体経路（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寒冷凝集素症（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。

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、スチムリマブにより溶血及び貧血が速やかに正常化することが示された(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、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。

1.1.2　疾患の生理病理学

CAD は、免疫グロブリン M（IgM）による CP 活性化により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。CP が活性化すると、慢性溶血が引き起こされる。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を抑制され、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。

1.1.3 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。また、近年のデータでは、CAD 患者に血栓塞栓症に関連するリスクの増大及び死亡率の上昇が示されている。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、医師及び患者報告アウトカム（FACIT-Fatigue スコア及び CAD 関連症候性貧血の重症度スコアを含む）を副次評価項目及び探索的評価項目として使用する。

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 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。続いて、通常は、C3d に単一特異的な直接抗グロブリン試験（DAT）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。

1.1.4 標的集団

スチムリマブは、CAD 患者の溶血抑制を目的とした CP 阻害薬である。

1.1.5 臨床開発プログラムの概観

CAD 患者を対象としたスチムリマブの臨床開発プログラムは 5 つの臨床試験から成る。

完了した臨床試験は以下のとおりである。

- BIVV009-01 試験
  本試験は、スチムリマブを初めてヒトに投与した、前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、以下の 4 つのパートから成る。
  - 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：補体関連疾患（CMD）患者を対象とした反復投与オープンラベル試験
  - Part E：現在、実施中（「実施中の臨床試験」を参照）。

  注:治験実施計画書の変更では本治験の Part C を完了した CAD 患者に対し再治療を行う Part D が設けられたが、Part D は実施されなかった。
- BIVV009-02 試験
  本試験は､健康被験者を対象にスチムリマブを反復投与した際の安全性､忍容性､薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価した第 1 相試験である。
- BIVV009-05 試験
  本試験は、日本人健康被験者を対象にスチムリマブを単回及び反復投与した際の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した第 1 相試験である。
- BIVV009-03 試験 Part A
  Part A は、直近の輸血歴のある（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血を受けたと定義）特発性

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ためのオープンラベル、単一群の主要な第 3 相臨床試験である。本試験の Part B は現在実施中である。

実施中の臨床試験は以下のとおりである。

- BIVV009-01 試験 Part E
  本パートは、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 患者を対象とした反復投与のオープンラベル試験である。

- BIVV009-03 試験 Part B
  本パートは、Part A を完了した CAD 患者を対象に、スチムリマブの安全性及び効果の持続性を評価するためのオープンラベル、単一群の主要な第 3 相長期継続投与臨床試験である。
  BIVV009-03 試験 Part B の利用可能な中間解析の結果から、スチムリマブの効果の持続性、長期の安全性及び忍容性を支持するデータが得られた。

- BIVV009-04 試験
  本試験は、直近の輸血歴のない（スクリーニング前 1 年間に 1 回以内の輸血を受け、かつスクリーニング前 6 か月間に輸血を受けていないと定義）症候性の特発性 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ためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、補助的な第 3 相臨床試験である。本試験への登録は継続中である。

本臨床的有効性の概要では、CAD 患者を対象とするスチムリマブの臨床試験で得られた有効性データを総合的に評価し、承認申請のための主要な第 3 相試験である BIVV009-03 試験 Part A から得られた有効性の結果に重点をおいた。また、第 1 相試験の BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E で得られた結果は有効性を裏付けるデータであった。BIVV009-01 試験は、CAD 患者に対して初めてスチムリマブを評価した臨床試験であった。BIVV009-01 試験の結果は、スチムリマブが FDA による Breakthrough Therapy 指定を裏付けるものであり、また、重要な BIVV009-03 試験（安全性及び有効性を評価する単一群試験）の結果を裏付けるものであった。第 3 相試験の BIVV009-03 試験 Part B から得られた利用可能な補助的な長期有効性データを 2.4 項及び 5 項に記載した。また、BIVV009-01 試験 Part E から得られた長期有効性データを 2.2 項及び 5 項に記載した。BIVV009-03 試験 Part B は現在実施中であるため、本申請時までに得られた利用可能なデータのみを提示する。現在実施中のプラセボ対照の BIVV009-04 試験は、より大きな患者集団で安全性データ及び有効性を裏付けるデータを収集するようデザインされた。また、4 名の CAD 患者を対象とした医師主導の NPP 試験において別途作成されたサマリーレポートからも有効性データが得られている。これらの 4 名の患者は BIVV009-01 試験 Part E で継続中であり、Part E で得られたデータを記載する。

なお、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、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。本中間解析の結果は 5.9 項に記載する。

1.2 試験の方法

CADに対するスチムリマブの有効性を評価するために本臨床的有効性の概要に含めた試験の主なデザインを表 1 に示す。本項には、BIVV009-03 試験と共に、スチムリマブのベネフィットーリスク評価に用いた臨床試験を記載した。スチムリマブの臨床開発プログラムとして実施した全ての臨床試験の一覧表を Module [5.2] に示す。なお、これらの試験の詳細なデザインは個々の治験総括報告書（CSR）に示す。

表 1 - List of Phase 1/3 studies presented in the Summary of Clinical Efficacy and study status

Study number (study part)	Study objectives	Treatment/ follow-up duration	Patients treated
Phase 1			
BIVV009-01 (Part C)	Assessment of safety and tolerability of BIVV009 in patients. The secondary objectives included evaluating the pharmacodynamics of sutimlimab with respect to CP function and evaluate the effect of sutimlimab on disease-related biomarkers.	4 weeks/ follow-up for 4 weeks after the last dose until the end of study visit on Day 53.	34 (10 with CAD)
BIVV009-01 (Part E)	Assessment of safety and tolerability of BIVV009 in patients. The secondary objectives included evaluating the pharmacodynamics of sutimlimab with respect to CP function and evaluate the effect of sutimlimab on disease-related biomarkers.	Up to two years/ 9 weeks follow-up after last study drug administration	4
Phase 3			
BIVV009-03 (Part A), (CARDINAL)	To determine whether BIVV009 administration results in a ≥ 2 g/dL increase in hemoglobin levels or increases hemoglobin to ≥ 12 g/dL and obviates the need for blood transfusion during treatment in patients with CAD who have a recent history of transfusion.	26 weeks/eligible patients received sutimlimab in Part B	24
BIVV009-03 (Part B), (CARDINAL)	To evaluate the long-term safety, durability of response and tolerability of BIVV009 in patients with CAD	24 months/ 9 weeks follow-up visit after last study drug administration	21

CAD = Cold Agglutinin Disease; CP = classical complement pathway

1.2.1 試験の目的

BIVV009-01 試験は、前向き、二重盲検、単施設、ランダム化、プラセボ対照の BIVV009 に対するヒト初回投与試験である。本試験は 4 つのパートから構成される。Part A は健康被験者を対象とした単回漸増投与試験、Part B は健康被験者を対象とした反復漸増投与試験、Part C は CMD（CAD、温式自己免疫性溶血性貧血［WAIHA］、水疱性類天疱瘡［BP］及び腎移植後の抗体関連型拒絶反応［AMR］

など）を有する患者を対象とした反復投与試験、Part E は過去にスチムリマブが投与された CAD 患者を対象とした試験であった。以下に、Part C 及び Part E のデザインのみを記載する。

BIVV009-01 試験 Part C は、CMD（CAD、WAIHA、BP 及び腎移植後の AMR など）を有する患者を対象に、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 回行なった試験である。BIVV009-01 試験 Part E は、CAD 患者が引き続きスチムリマブによる治療を受けることができるよう追加的に実施した試験であり、スチムリマブの安全性及び有効性をさらに評価した。Part C 及び Part E の主要目的は、スチムリマブの安全性及び忍容性の評価であった。Part C 及び Part E では有効性の主要評価項目を設定しなかった。Part C の副次目的は、疾患関連バイオマーカーに及ぼすスチムリマブの影響を評価することであった。

BIVV009-03 試験は、オープンラベルの単一群試験であり、直近の輸血歴がある（本試験への登録前 6 か月間に 1 回以上輸血を受けたと定義）特発性 CAD 患者を対象として、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。BIVV009-03 試験 Part A の主要目的は、スチムリマブの投与により、ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 以上増加又はヘモグロビン値が 12 g/dL 以上に増加し、かつ、投与期間中に輸血の必要性がなくなるかを評価することであった。Part B の主要目的は、CAD 患者におけるスチムリマブの長期にわたる安全性及び忍容性を評価することであった。また、Part B の副次目的は、CAD 患者にスチムリマブを長期投与した際の効果の持続性の評価することであった。

1.2.2 試験のデザイン

BIVV009-01 試験 Part C は、様々な CMD 患者を対象に単一コホートで実施した反復投与試験である。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。当該コホートには合計 34 名の患者が登録され、全員がスチムリマブを投与された。各 CMD の患者数は以下のとおりであった。

- BP：10 名
- CAD：10 名（うち 6 名が特発性 CAD）
- WAIHA：4 名
- 腎移植後の遅延型の活動性 AMR（急性又は慢性）：10 名

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。

BIVV009-03 試験は、オープンラベル、単一群の 2 つのパートで構成される試験であり、直近の輸血歴のある CMD の特発性 CAD 患者を対象として、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。

BIVV009-03 試験 Part A には、輸血歴のある（当該試験の登録前 6 か月間に 1 回以上輸血を受けた）特発性 CAD 患者 24 名が組み入れられた。試験に適格な患者には、Day 0、Day 7、その後は Week 25 までの 14 日間ごとにスチムリマブを約 60 分かけて静脈内投与した。予定された投与が行われなかった場合（投与期間枠を外れた場合、又は前回の投与から 17 日間を超過した場合）、追加の負荷投与を行うこととした。患者は Day 182（Week 26）に投与終了時（EOT）来院を実施した。

治験責任医師が医学的に必要と判断した場合、治験薬の初回投与前のスクリーニング／観察期間中に輸血を行ってもよいこととした。ただし、ベースライン来院（及び治験薬の初回投与）は、輸血後 7 日以降に実施することとした。

CAD 患者の赤血球輸血について一般に認められた基準又はガイドラインはないが、当該試験では、6 か月間の投与期間中に以下の輸血基準に該当する患者には、輸血を行うこととした。Part A の期間中に輸血を受けた患者は試験を中止することなく、BIVV009-03 試験 Part B への参加が可能であった。

Part A 又は Part B の期間中に、ヘモグロビン値が以下のいずれかの基準に合致する患者には輸血を行うこととした。

- ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満で、患者に症状が認められる。
- ヘモグロビン値が 7 g/dL 未満で、患者に症状は認められない。

併用禁止薬及び制限付きの併用可能薬の一覧を 1.2.2.1 項に示す。当該試験に参加している間は、併用可能薬、治験薬及び輸血以外の CAD 治療を禁止した。Part A では、併用可能薬、治験薬及び輸血以外の CAD 治療を受けた患者は本試験を中止し、ノンレスポンダーとしてカウントされた。これらの患者は Part B への参加を不適格とした。Part A の期間中に併用可能薬及び／又は輸血を受けた患者は本試験を中止することなく、Part B への参加が可能であった。

Part A の 6 か月間の投与期間終了後、患者は Part B（長期安全性、忍容性及び効果持続性を評価する継続投与試験）でスチムリマブの投与を継続した。Part B は、Part A の最終被験者の試験終了後 1 年にわたって実施する。Part B で併用可能薬又は輸血を受けた患者も本試験を継続できることとした。Part B では、上述の輸血基準に従って輸血を行った。

Part A と同様、Part B では患者は 2 週間ごとにスチムリマブを投与された。予定された投与が行われなかった場合（投与期間枠を外れた場合、又は前回の投与から 17 日間を超過した場合）、次回投与予定日の 1 週間前に予定外来院を実施し、スチムリマブの追加の負荷投与を行うこととした。

1.2.2.1 併用禁止薬

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E

基礎疾患に対する以下の薬剤の併用投与を禁止した。

- プレドニゾン換算 10 mg/日を超える全身性コルチコステロイド
- 全身性免疫抑制剤（AMR 患者が服用する免疫抑制剤を除く）
- エクリズマブ（又はその他の特異的補体系阻害剤）
- 投与開始前 3 か月以内のリツキシマブ（又はその他の特異的 CAD 治療薬）

BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B

他の臨床試験の治験薬に関しては、Day 0 以前では当該治験薬の半減期の 5 倍の期間又は 30 日間（いずれか長い方の期間）以内の投与を禁止し、また全試験期間を通して投与を禁止した。

リツキシマブの単剤療法及び併用療法（ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ又は細胞毒性薬などとの併用）を禁止した。また、Part A のみ、登録前 3 か月以内のリツキシマブの単独療法並びに登録前 6 か月以内のリツキシマブの併用療法（ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ又は細胞毒性薬などとの併用）を禁止した。本試験のその他の除外基準は、BIVV009-03 試験 Part A CSR の 8.3.2 項に記載した。

Part A のみ、患者はフォローアップ評価が完了するまで処方薬及び市販薬の使用を禁止することとした。ただし、治験責任医師又はその他の医師により有害事象（AE）の治療に必要と判断された場合はこの限りではないとした。

1.2.2.2 併用薬

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E

軽度の合併症（頭痛、ウイルス性の上気道感染など）に対する市販薬の併用は治験責任医師の判断により許可された。女性患者に対するホルモン避妊薬の併用も許可された（Part E の女性患者に対してはスクリーニングの 3 か月前まで）。

これら併用薬に加え、上記の併用禁止薬を除き、基礎疾患（高血圧など）に対する維持療法も医学的に必要と判断された場合は許可された。

Part C のみ、BP、CAD 又は WAIHA 患者のうち、緊急の医学的必要性があり、ワクチン接種からスチムリマブの投与開始まで 2 週間待機することのできない患者には、シプロフロキサシン（250 mg を 1 日 2 回）の投与が許可された。その場合でもワクチン接種を実施することとしたが、スチムリマブ投与開始までの待機期間を遵守しなくてもよいこととした。

BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B

過去 3 か月間の用量が安定している場合、エリスロポエチン及び／又はコルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）の 1 日 1 回投与の併用が許可された。また、ビタミン B12、葉酸及び鉄サプリメントについては、過去 4 週間の用量が安定している場合、併用が許可された。

全身吸収のリスクのない局所療法の併用を許可した。軽度の合併症（頭痛、ウイルス性の上気道感染など）に対する市販薬の併用は治験責任医師の判断により許可された。スクリーニングの 3 か月前までの用量が安定している場合、女性患者に対するホルモン避妊薬の併用が許可された。

1.2.2.3 患者集団

BIVV009-03 試験並びに BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E の主要な選択基準及び除外基準を表 2 に示す。

表 2 - Key Inclusion/Exclusion Criteria

Inclusion/Exclusion Criteria	BIVV009-03[a]	BIVV009-01 Part C[b]	BIVV009-01 Part E[c]
Inclusion Criteria			
Age and weight	Adult male and females >18 years with body weight ≥39 kg at Screening	Adult male and females >18 years	Adult male and females >18 years with body weight ≥39 kg at Screening
CAD Diagnosis	Confirmed diagnosis of primary CAD based on the following criteria: • Chronic hemolysis • Polyspecific direct antiglobulin test (DAT) positive • Monospecific DAT strongly positive for C3d • Cold agglutinin titer ≥ 64 at 4°C • IgG DAT ≤ 1+, and • No overt malignant disease	CAD, by medical history within the 3 months preceding enrollment and again at Screening	History of CAD and previously treated with sutimlimab in a sutimlimab clinical trial or NPP use. For patients currently being treated in a sutimlimab named patient program there should be evidence of treatment response For patients previously treated in a sutimlimab clinical trial or NPP not currently receving sutimlimab: • Prior evidence of treatment efficiency and hemoglobin 10.5 g/dL at Screening or Visit 1 (Day 1) or • Successful treatment of underlying malignancy or WAIHA as defined as either - Bone marrow biopsy without evidence of overt hematologic malignancy within the prior 3 months - IgG direct antiglobulin test with ≤1+ Screening visit
Blood transfusion and hemoglobin	History of at least one documented blood transfusion within 6 months of enrollment and Hemoglobin level ≤ 10.0 g/dL	Hemoglobin level ≤ 11.0 g/dL	

Inclusion/Exclusion Criteria	BIVV009-03[a]	BIVV009-01 Part C[b]	BIVV009-01 Part E[c]
Bilirubin and Ferritin	Bilirubin level above the normal reference range, including patients with Gilbert's Syndrome Ferritin levels above the lower limit of normal. Concurrent treatment with iron supplementation was permitted if the patient has been on a stable dose during the previous 4 weeks.	N/A	
CAD related signs and symptoms	Presence of one or more of the following CAD-related signs or symptoms within 3 months of Screening: • Symptomatic anemia defined as: - Fatigue - Weakness - Shortness of breath - Palpitations, fast heart beat - Light headedness, and/or - Chest pain • Acrocyanosis • Raynaud's syndrome • Hemoglobinuria • Disabling circulatory symptoms, and/or • Major adverse vascular event (including thrombosis)	N/A	Active hemolysis, with total bilirubin >ULN at the Screening Visit or Day 1.
Exclusion Criteria			
CAD disease	Cold agglutinin syndrome secondary to infection, rheumatologic disease, or active hematologic malignancy	Autoimmue disorder other than the complement-mediated disorders (BP, CAD, WAIHA, or AMR)	

Inclusion/Exclusion Criteria	BIVV009-03[a]	BIVV009-01 Part C[b]	BIVV009-01 Part E[c]
Concomitant therapy	Treatment with rituximab monotherapy within 3 months or rituximab combination therapies (eg, with bendamustine, fludarabine, ibrutinib, or cytotoxic drugs) within 6 months prior to enrollment. Concurrent treatment with corticosteroids other than a stable daily dose equivalent to ≤ 10 mg/day prednisone for previous 3 months. Erythropoietin deficiency. Concurrent treatment with erythropoietin is permitted if the patient has been on a stable dose for the previous 3 months		Concurrent or prior treatment within the 3 months immediately preceding the Screening Visit (although more remote prior treatment is permitted) with rituximab, azathioprine, or other immune-suppressive therapy (concurrent treatment with corticosteroids was allowed if on stable dose ≤10mg/day prednisone for previous 3 months). Concurrent or prior treatment within the 6 months immediately preceding the Screening Visit with rituximab combination therapy (e.g. fludarabine, bendamustine, cyclophosphamide, ibrutinib or any other cytotoxic drugs)
Other		Body weight >98 kg	Ferritin below the lower limit of normal. Concurrent therapy with iron supplementation was permitted if the patient has been on a stable dose for the previous 4 weeks Erythropoitein deficiency. Concurrent treatment with erythropoietin was permitted if the patient had been on a stable dose for the previous 6 weeks

a Protocol Version 5.0
b Protocol Version 11.0
c Protocol Version 15.0

1.2.3 有効性の評価及びパラメータ

1.2.3.1 評価期間並びに有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の定義

1.2.3.1.1 BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E では有効性の主要評価項目を設定しなかった。以下の評価項目は CAD 患者を対象とした Part C において探索的に検討された。

- CAD 患者の血清中寒冷凝集素価
- WAIHA 及び CAD 患者の血中ハプトグロビン（併せて、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、LDH 及びビリルビンなどの溶血を示す一般的な臨床検査パラメータ）
- CAD 及び WAIHA 患者の血清に曝露された正常ドナー赤血球への ex vivo C3b 沈着
- WAIHA 及び CAD 患者の血中 C3-DAT
- WAIHA 及び CAD 患者の血中トロンボエラストグラフィー（ROTEM）。本検査は、Medical University of Vienna（オーストリア）の臨床施設のみ実施した。
- WAIHA 及び CAD 患者の血中の C3d 結合赤血球の蛍光活性化セルソーター（FACS）。本検査は、Medical University of Vienna（オーストリア）の臨床施設のみ実施した。
- WAIHA 及び CAD 患者の血中エリスロポエチン
- WAIHA 及び CAD 患者の血中トランスフェリン
- WAIHA 及び CAD 患者の血中可溶性トランスフェリンレセプター
- WAIHA 及び CAD 患者の血中総鉄結合能
- WAIHA 及び CAD 患者の血体中鉄
- WAIHA 及び CAD 患者の血中フェリチン
- WAIHA 及び CAD 患者の血中前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）及び後期赤芽球系前駆細胞（CFU-E）
- CAD 患者の者の血中の抗赤血球 IgM

以下の評価項目は CAD 患者を対象とした Part E において探索的に検討された。

- 探索的補体系パラメータ（CH50、補体第 4 成分［C4］、C1s、補体第 1 成分 q サブコンポーネント［C1q］、循環免疫複合体［CIC-C1q］）
- 血清中寒冷凝集素価

- 血中ハプトグロビン（併せて、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、LDH 及びビリルビンなどの溶血を示す一般的な臨床検査パラメータ）
- 血中 C3-DAT
- 血中エリスロポエチン
- 血中トランスフェリン
- 血中鉄
- 血中フェリチン
- 血中 BFU-E 及び CFU-E
- 総鉄結合能
- 探索的凝固系パラメータ（フィブリン D ダイマー及びプロトロンビンフラグメント F1＋2）

ヘモグロビン、総ビリルビン、LDH 及び網状赤血球数は、溶血に関連する PD パラメータとして本臨床的有効性の概要に記載されている。その他の PD 解析結果は含まれず、本試験終了後に別途示す。また、Part C 及び Part E では輸血回数を探索的評価項目としていなかったが、両パートで評価された。

1.2.3.1.2 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（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。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 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

Part A の有効性の探索的評価項目は以下のとおりである。

- 治験薬投与後 5 週間以降の最初の輸血までの時間
- QoL 評価として、治療評価時点における 5-level EuroQol-5 dimensions questionnaire（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量の平均値
- QoL 評価として、EOT 時点における 12-Item Short Form Survey（SF-12®）のベースラインからの変化量の平均値
- EOT 時点における規定された症候性貧血の発現率
- 治療評価時点におけるヘモグロビン値 12 g/dL 以上の患者の割合
- 治験薬投与後 5 週間以降の血栓塞栓症の発現率
- 総ビリルビン値正常化までの時間の中央値
- LDH 値正常化までの時間の中央値
- ハプトグロビン値正常化までの時間の中央値
- ヘモグロビン値が 12 g/dL 以上になるまでの時間の中央値
- 治療評価時点におけるハプトグロビン値が正常であった患者の割合
- 治療評価時点における総ビリルビン値が正常であった患者の割合
- 治療評価時点における LDH 値が正常であった患者の割合

- EOT 時点における CAD の疾患負荷に対する患者の認識の変化を評価する Patient’s Global Impression of Change（PGIC）
- EOT時点における疲労の重症度に対する患者の認識の変化を評価する Patient's Global Impression of (Fatigue) Severity（PGIS）
- EOT 時点における日常生活に支障をきたす循環器症状の発現率
- EOT 時点における医療資源の総利用回数

Part A に関して実施した追加の事後解析を 1.2.4.3.5 項に示す。

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

Part B における EQ-5D-5L、SF-12、PGIS、PGIC 及び医療資源の総利用回数の解析は、本臨床的有効性の概要には記載せず、別の報告書に要約する予定である。

1.2.4 データ解析の考察

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B で用いた統計手法の簡潔な要約を以下に記載する。BIVV009-03 試験 Part A は主要な試験であり完了しているが、Part B は現在実施中である。したがって、両パートの解析はそれぞれの統計解析計画書（SAP）に記載され、結果についても別々に記載する。これら解析及び症例数に関する決定の詳細については、各試験の SAP に示す（Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Appendix 16.1.9]、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E CSR [Appendix 16.1.9]、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Appendix 16.1.9]、Module 5.3.5.2-2 Study BIVV009-03 Part B CSR [Appendix 16.1.9] ）。

1.2.4.1 データの表示

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E で得られた有効性の結果の要約を 2.1 項及び 2.2 項にそれぞれ示す。また、BIVV009-03 試験 Part A 及び Part B で得られた有効性の結果を 2.3 項及び 2.4 項に示す。

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E 並びに BIVV009-03 試験 Part A で得られたデータの併合は行わなかった。両試験の詳細な結果は 3 項に示す。

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長期試験である。両試験の詳細な有効性の結果は 5 項に示す。

1.2.4.2 解析対象集団

BIVV009-01 試験 Part C では、As-Treated 集団及び治験実施計画書に適合した集団（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。

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、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。

1.2.4.3 解析手法

1.2.4.3.1 有効性評価項目の解析—BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E

BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E では、全ての評価項目を記述的に解析した。

1.2.4.3.2 主要有効性評価項目の解析－BIVV009-03 試験 Part A

FAS の各患者を、主要評価項目の達成基準を満たす「レスポンダー」、又は達成基準を満たさない「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、有意水準を 5%とした両側検定で、真のレスポンダー率が 30%を超えることと同等となる。

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）。

主要評価項目の部分集団解析では、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別、ベースラインの体重（75 kg 未満、75 kg 以上）、試験登録前 12 か月間の輸血回数（2 回以下、3～4 回、4 回超）及び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）で層別し、解析を行った。これら解析では、各カテゴリーの患者数が 5 名未満の場合、分布を調整するためカットオフを変更することとした。

1.2.4.3.3 副次評価項目の解析－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。

治療評価時点におけるベースラインからの変化量の解析に用いた Hypothetical Estimand のモデルでは、Week 5 のスチムリマブ投与以降に患者が輸血又は併用禁止薬の投与を受けた場合、それ以降の評価項目の値は欠測とみなしたが、MMRM モデルではその他の全ての評価可能データを使用した。

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）。

1.2.4.3.4 有効性の探索的評価項目（BIVV009-03 試験 Part A のみ）

BIVV009-03 試験 Part A の探索的評価項目の解析については、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 8.7.3.4] に示す。

1.2.4.3.5 事後解析（BIVV009-03 試験 Part A のみ）

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。

- 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に関する閾値別（1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上、2 g/dL 以上、3 g/dL 以上）の患者数

- ベースラインからヘモグロビン値の変化量が 1 g/dL 以上であった患者数、ベースライン以降、50%を超える評価時点で総ビリルビン値が正常化した患者数、ヘモグロビン及び総ビリルビンの両方の基準を満たした患者数
- 治療評価時点の LDH 値が基準範囲上限（ULN）の 1.5 倍以下であった患者数
- 主要評価項目の達成基準を満たした患者数及び満たさなかった患者におけるヘモグロビン値の変化量のそれぞれの解析

1.2.4.3.6 有効性評価項目の解析－BIVV009-03 試験 Part B

BIVV009-03 試験 Part B では、全ての解析は 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、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。

上述の評価項目は、Week 27 から Week 77 まで連続変数のベースラインからの変化量を含め、来院ごとに記述統計量で要約された。

統合した試験期間（Parts A＋B）

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 か月間以上の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。

さらに、以下の連続変数の評価項目を FAS を用いて試験期間ごとに要約した。

- 輸血回数及び総輸血単位数
- 年間輸血回数及び年間輸血単位数

年間輸血回数及び年間輸血単位数については、Part B で得られた全データを集計した。これら項目の年間値は、以下の式を用いて患者ごとにに算出した。

$$\text{Annualized value} = \frac{\text{Number of events during the Study Period}}{\text{Total number of days during the Study Period}} \times 365.25$$

1.2.4.3.7 併合解析

併合解析は実施しなかった。

2　個々の試験結果の要約

2.1　BIVV009-01 試験 Part C

BIVV009-01 試験 Part C は、CMD 患者を対象とした、4 週間の第 1 相オープンラベルの反復投与試験である。本試験には、18歳以上の男性及び女性患者が登録された。本試験では、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。

Part C では、特発性 CAD に分類された 6 名の患者全員が女性であり、全ての CAD 患者 10 名のうち 2 名が男性であった。全 CAD 患者の平均年齢は 68.7 歳で、10 名中 9 名が白人であった。ベースライン特性及び人口統計学的特性を 3.1.2 項に示す。

2.1.1　有効性の結果

有効性データとして、CAD を有する患者（特発性 CAD 患者 6 名［リンパ増殖性疾患［LPD］の既往歴がある可能性はあったが、試験登録時に LPD の有無が不明であった患者］、続発性 CAD 患者 3 名［試験登録時に LPD と診断されていた患者又は LPD が認められた患者］、並びに WAIHA と CAD を併発している患者［混合式 AIHA］1 名）の結果のみを以下に示す。

なお、スクリーニング時の骨髄生検は必須としなかった。スチムリマブの proof of concept ための探索的解析では、様々な疾患関連バイオマーカー及び各疾患に特異的な臨床検査項目を用いて治験薬の効果を評価した。

CAD 患者に対して、ヘモグロビン値、LDH 値、総ビリルビン値及びハプトグロビン値の変化を評価した。疾患関連バイオマーカーとして、CH50、DAT C3d、赤血球上の FACS C3d、C4 及び網状赤血球数を測定した。これらは全て貧血若しくは溶血、又はその両方の指標である。スチムリマブ 10 mg/kg を投与した後、Day 1、Day 8、Day 15 及び Day 22 に 60 mg/kg を投与した際のこれらデータを以下に示す。

2.1.1.1　ヘモグロビン値の変化量

特発性 CAD に分類された 6 名の患者は Part C を完了した。6 名全員が重度 CAD 患者であり、6 名のベースラインのヘモグロビンの中央値は 7.7 g/dL（範囲：6.8～8.3 g/dL）であった。また、6 名全員に直近の輸血歴があり、投与開始前 1 か月間の輸血単位数の中央値は 2 単位であった（範囲：0～4 単位）。特発性 CAD 患者 6 名中 3 名は、血栓事象の既往があった。また、4 名は過去にリツキシマブ及び／又は細胞毒性薬が投与されていた。未承認ではあるが頻繁に使用される治療薬を使用しているにもかかわらず、4 名には CAD よる深刻な影響が持続していた。

特発性 CAD 患者 6 名のヘモグロビンの中央値は、7.7 g/dL（ベースライン）から 11.0 g/dL（スチムリマブの最終投与）まで増加し、変化量の中央値は 3.3 g/dL であった。6 名中 4 名においては、スチム

リマブ投与期間中のヘモグロビン値が 12 g/dL を超える値に増加した。スチムリマブ投与中に輸血を受けた患者はいなかった。

スチムリマブが完全にウォッシュアウトされた後、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。

続発性 CAD 患者に分類された 3 名は Part C を完了した。これら 3 名のベースラインのヘモグロビンの中央値は 7.9 g/dL（範囲：6.1～10.4 g/dL）であった。3 名中 1 名は、投与開始前 2 年間に 7 単位の輸血を受けていた。血栓塞栓症の既往を有する患者はいなかった。また、2 名は過去にリツキシマブ又は細胞毒性薬の投与を受けていた。全体として、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。スチムリマブの最終投与から 4 週間はヘモグロビン値が安定しており、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、ヘモグロビン値は 12 g/dL を超える値に増加した患者はいなかった。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。

混合式 AIHA は 1 名が登録され、Part C を完了した。当該患者はベースラインのヘモグロビン値は 9.3 g/dL であり、また、本試験への登録前 2 年間に 28 単位の輸血を受けていた。当該患者には血栓事象の既往はなかった。当該患者のヘモグロビン値は、EOT までに 0.6 g/dL の増加が認められた。スチムリマブの最終投与から 4 週間後にヘモグロビン値は 8.4 g/dL まで減少した。

2.1.2 疾患関連バイオマーカーに及ぼすスチムリマブの影響

様々なバイオマーカーを用いて、スチムリマブの薬力学的検討を行った。スチムリマブの分子標的である血中 C1s は、特発性 CAD 患者 6 名ではスチムリマブ投与後の値が投与前の 10%未満まで減少し、スチムリマブのウォッシュアウト後に投与前のレベルに戻った。その結果、特発性 CAD 患者では、主に溶血作用の指標として用いられる血清 CH50 活性がスチムリマブ投与期間中を通して効果的に阻害された。スチムリマブのウォッシュアウト後、ヘモグロビン値の減少と共に、CH50 値は投与前の値まで回復した。同様の C1s 減少は続発性 CAD 患者 3 名及び混合式 AIHA 患者 1 名にも認められた。続発性 CAD 患者 3 名中 2 名には CH50 値の増加が認められた。

血清 CP 活性の減少は、スチムリマブの単回投与を受けた患者において投与 1 時間後までに急速に最小値に到達し、その後 24 時間にわたって 90%を超える阻害が認められた。24 時間後時点で 2 回目の投与を受けなかった CAD 患者 2 名では、投与開始 96 時間後に CP 活性が一時的にベースライン値に戻った。スチムリマブ反復投与後は、血清 CP 活性阻害は維持された。CP 活性は 672 時間（最終投与後 4 週間後）に一時的に戻ることが示された。

特発性 CAD 患者において、増加した血清総ビリルビン値はスチムリマブ投与後 24 時間までに正常化又は顕著に減少し、スチムリマブのウォッシュアウト後は再び増加した。続発性 CAD 患者の 3 名中 2 名及び混合式 AIHA 患者 1 名においては、総ビリルビン値は基準範囲内を維持又は減少していた。LDH 値は、特発性 CAD 患者 5 名中 4 名において増加した。この 4 名中 3 名では、スチムリマブ投与後に LDH 値は減少し、正常化した。続発性 CAD 患者 3 名中 2 名及び混合式 AIHA 患者 1 名においては、LDH 値の減少は認められなかった。

ハプトグロビン値は、特発性 CAD 患者 5 名中 4 名で正常化した（他の 1 名はハプトグロビン値を正確に測定することができなかった）。続発性 CAD 患者 3 名及び混合式 AIHA 患者 1 名では、ハプトグロビン値にほとんど又は全く変化が認められなかった。

2.1.2.1 初期の網状赤血球反応

特発性 CAD 患者 6 名中 5 名において、網状赤血球数は最初のスチムリマブ 10 mg/kg の投与後 24 時間以内に顕著に増加した（他の 1 名は網状赤血球数を正確に測定することができなかった）。患者[redacted]は、スチムリマブ 10 mg/kg 投与から 60 mg/kg の初回投与までの期間が 4 日間であり、この間にスチムリマブは消失し、網状赤血球数はベースラインに戻った。60 mg/kg の初回投与後に網状赤血球数が増加したことから、スチムリマブは、a）特発性 CAD 患者に見られる網状赤血球増加を顕示し、b）寒冷凝集素による古典的経路破壊から網状赤血球を救済することが示唆される。

続発性 CAD 患者 3 名中 2 名では網状赤血球数は、最初のスチムリマブ 10 mg/kg の投与 24 時間後、急速に減少し、患者[redacted]では網状赤血球数は正常化した。

混合式 AIHA 患者 1 名では、網状赤血球数はベースラインで基準範囲を超えており、最初のスチムリマブ 10 mg/kg の投与 24 時間後にわずかに減少したが、この時点でも基準範囲を超えていた。

2.1.2.2 全体的な網状赤血球反応

特発性 CAD 患者 5 名中 4 名において、網状赤血球数はスチムリマブ 60 mg/kg の投与後 7 日以内に減少し、本試験中に基準範囲内のレベルに達した。これら 4 名では、網状赤血球数の減少が試験終了まで継続した。

続発性 CAD 患者 3 名中 2 名では、網状赤血球数は試験期間中を通して基準範囲内又は基準範囲を下回った。

混合式 AIHA 患者 1 名の網状赤血球数は、試験期間中を通して基準範囲を超えており、減少しなかった。

2.1.2.3 C4 反応

特発性 CAD 患者 6 名全員の C4 値は、スチムリマブ 60 mg/kg の初回投与後 7 日以内に基準範囲まで増加し、6 名中 5 名では、最終投与の 28 日後に減少した。

続発性 CAD 患者 3 名全員の C4 値は、スチムリマブ 60 mg/kg の初回投与後 15 日以内に基準範囲まで増加し、試験終了にかけてベースラインレベルまで減少した。

混合式 AIHA 患者 1 名の C4 値は、スチムリマブ 60 mg/kg の投与開始後 8 日間で増加し、試験期間を通して増加が維持されていたが、試験終了時点では減少していた。

2.1.2.4 C1q 反応

特発性 CAD 患者 6 名全員及び続発性 CAD 患者 3 名全員において、C1q 値は、スチムリマブ投与後も変化が認められなかった。

混合式 AIHA 患者 1 名の C1q 値は、試験期間中の大半でベースライン時の低値を持続していたが、試験終了前に急激に増加した。

2.2 BIVV009-01 試験 Part E

中間解析のデータカットオフ日の 2019 年 7 月 11 日時点で、3 名の患者は BIVV009-01 試験 Part E で実施中であった。1 名は、Grade 2 の非重篤な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）としてワンデンストローム･マクログロブリン血症（基本語［PT］）（報告された事象名 : worsening of morbus waldenstroem）のため本試験を中止した。当該患者には Part E に登録される前から当該疾患が認められており、それが悪化したため試験中止に至った。Part E に登録された 4 名全員が As-Treated 集団に含められた。

4 名とも、閉経後の白人女性であった。試験登録時の年齢の中央値は 73.5 歳（範囲：56～78 歳）、体重の中央値は 69.5 kg（範囲 : 63～81 kg）、body-mass index（BMI）は 24.4 kg/m^2（範囲 : 24～32 kg/m^2）であった。ベースラインでは、1 名は抗核抗体（ANA）陽性であった。また、4 名全員が抗好中球細胞質抗体（ANCA）検査、抗 Rho 抗体検査、抗 Sm 抗体検査、抗二本鎖 DNA（ds DNA）抗体検査、抗リン脂質抗体検査及び循環免疫複合体（CIC-C1q）検査で陰性であった。4 名全員が、NPP でのスチムリマブを含む治験薬の投与から 30 日以内の本パートへの登録を禁止する除外基準に抵触した。詳細は、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E tadashi CSR Section 9.4.1 に記載した。

2.2.1 有効性の結果

Part E の探索的な薬力学的評価項目には、疾患関連バイオマーカー（寒冷凝集素価、ハプトグロビン、並びに溶血の指標となる一般的な臨床検査項目［ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、LDH 及び総ビリルビン］）が含まれた。中間解析のデータカットオフ日までのこれら溶血の検査項目の実測値及びベースラインからの変化について以下に記載する。

投与から最初の 3 週間で、4 名全員のヘモグロビン値は増加し、溶血のバイオマーカーである総ビリルビン値及び LDH 値は減少した。ヘモグロビン値には臨床的に意味のある改善が認められ、ベースラインからの変化量の中央値は、Week 3 で 2.20 g/dL（範囲：1.3～3.8 g/dL）、Week 7 で 2.65 g/dL（範囲：2.4～4.5 g/dL）であった。3 名のヘモグロビン値は基準範囲内レベルとなった。網状赤血球数は、Week 1 で初めに増加し、その後はベースラインを下回る値に減少した。4 名中 3 名では、これら薬力学的評価項目の実測測値は、1 年間の治療期間を通して、また、中間解析のデータカットオフ日まで持続的に安定していた。

詳細な試験結果は 3 項に示す。

2.3 BIVV009-03 試験 Part A

BIVV009-03（CARDINAL）試験は、直近の輸血歴のある特発性 CAD 患者を対象として、スチムリマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相オープンラベル多施設共同試験であった。本試験で評価されたスチムリマブの用量は、ベースライン（Day 0）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）が用いられ、2 週間（±2 日）ごとに約 60 分かけて静脈内投与された。

主要評価項目はレスポンダー率とした。レスポンダーは、Week 5 から Week 26 までに輸血を受けず、Week 5 から Week 26 の期間に治験実施計画書で許可された CAD 治療以外の治療を受けず、かつ治療評価時点のヘモグロビン値（すなわち、Week 23、Week 25 及び Week 26 の平均値）が 12 g/dL 以上又はベースラインからの変化量が 2 g/dL 以上の患者と定義した。上述のいずれかの基準を満たさない患者はノンレスポンダーとした。

3 つの感度分析及び 1 つの部分集団解析を実施した。これら解析の結果は、主要解析の結果を裏付けるものであった。

Part A では、CAD と確定診断され、かつ本試験への登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血を受けた患者 24 名が組み入れられた。年齢の中央値は 71.5 歳で、62.5%が女性であった。

全体として、患者には中等度の CAD 症状及び関連する疾患特性が見られた。ベースラインで見られた Grade 2 以上の貧血症状は、疲労（Grade 2 : 7 名［29.2%］、Grade 3 : 1 名［4.2%］）、脱力（Grade 2 : 5 名［20.8%］）、息切れ（Grade 2 : 4 名［16.7%］、Grade 3 : 1 名［4.2%］）及び動悸（Grade 2 : 3 名［12.5%］）であった。

全体的に、ベースラインの総ビリルビン値、LDH 値及び網状赤血球数は高値であり、ヘモグロビン値及びハプトグロビン値は低値であった。ヘモグロビンの中央値は、8.65 g/dL（範囲 : 4.9～11.1 g/dL、基準値 : 施設基準値を使用）、総ビリルビンの中央値は 45.85 µmol/L（範囲 : 16.1～112.4 µmol/L、基準値 : 5.1～20.5 µmol/L）、LDH の中央値は 325 U/L（範囲 : 160～1040 U/L、基準値 : 120～246 U/L）、ハプトグロビンの中央値は 0.2 g/L（範囲 : 0.2～1.6 g/L、基準値 : 0.4～2.4 g/L）及び網状赤血球数の中央値は 115.7 x 10^9/L（範囲 : 27.7～301.0 x 10^9/L、基準値 : 施設基準値を使用）であった。ベースラインの平均 FACIT-Fatigue スコアは 32.50 ポイント（範囲 : 14.0～47.0 ポイント）であった。

2.3.1 有効性の結果

2.3.1.1 主要有効性評価項目の結果

上述したように、主要評価項目はレスポンダー率とした。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 名が複合的な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 の下限は 30%を超えた（レスポンダー率 : 54.2%、95% CI : 32.8%～74.4%）。

17 名（70.8%）の患者は、Week 5 から Week 26 まで輸血を受けなかった。治療評価時点において、ヘモグロビン値は、9 名（37.5%）の患者では正常化（12 g/dL 以上）し、15 名（62.5%）の患者では 2 g/dL 以上増加し、15 名（62.5%）の患者では 2 g/dL を超える増加又は正常化のいずれかが認められた。

結果の詳細を 3.2.1 項に示す。

2.3.1.2 副次有効性評価項目の結果

総ビリルビン値のベースラインからの変化量については、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結果が得られなかった患者を除いて評価した。なお、ジルベール症候群の遺伝子検査に同意した患者のうち、結果が陽性であった患者はいなかった。

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（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。治療評価時点の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～−33.84 µmol/L）であった。総ビリルビン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、2 回目の評価時点（Week 3）から治療評価時点まで維持され、補体介在性血管外溶血の抑制が示された。

ベースライン及び治療評価時点の FACIT-Fatigue 評価が得られた 17 名において、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。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 で見られ、Week 5 まで持続的に増加し、その後、治療評価時点まで維持された。

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。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、治療評価時点まで維持され、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。また、CAD 患者においては、LDH は全てが赤血球由来ではなく、LDH アイソザイムの更なる解析の結果、LDH は CAD における血管内溶血の正確な指標ではないことが示された。

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ていることが明らかになった。

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 名において、ヘモグロビンの平均値は、ベースラインでは 8.45 g/dL、治療評価時点では 11.63 g/dL であった。治療評価時点におけるヘモグロビンのベースラインからの変化量の調整平均は、2.6 g/dL（95% CI：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、Week 7 に最大値となり、その後は概して治療評価時点まで維持された。Week 3 以降、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、全ての評価時点で 2 g/dL を超えた。

Part A において、血栓塞栓症が認められた発現した患者はいなかった。

結果の詳細を 3.2.2 項に示す。

2.4 BIVV009-03 試験 Part B

BIVV009-03 試験 Part B は、直近の輸血歴のある特発性 CAD 患者を対象として、スチムリマブの安全性及び効果持続性を評価する第 3 相オープンラベル多施共同試験であった。本試験の Part A を完了した患者 22 名（主要評価項目の達成基準を満たさなかった 9 名も含む）が Part B に組入れられた。2019 年 7 月 11 日のカットオフ日時点で、21 名が Part B でスチムリマブを 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。

人口統計学的特性は Part A のベースラインで収集された。Part B でスチムリマブが 1 回以上投与された 21 名の年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：55～85 歳）であり、その多く（17 名、81.0%）は 65 歳以上であった。Part B でスチムリマブを投与された 21 名のうち、16 名（76.2%）は現地法に基づき人種が特定されず、2 名（9.5%）は白人、3 名（14.3%）はアジア人であった。多くの患者（15 名、71.4%）はヨーロッパで本試験に参加し、また、女性（14 名、66.7%）が大半を占めていた。

2.4.1 有効性の解析

BIVV009-03 試験 Part B は、CAD 患者の溶血に対して、スチムリマブを 26 週間以上投与した際のスチムリマブの効果持続性を評価するようにデザインされた。そのため、解析には記述統計量が用いられ、ヘモグロビン値及び総ビリルビン値については、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。

Part A と Part B の統合データから、総ビリルビン値の正常化の持続、ヘモグロビン値の増加及び FACIT-Fatigue スコアの改善が Part B 期間を通して認められたことにより裏付けられるように、スチムリマブの長期投与が溶血を持続的に抑制することが示唆された。中間解析報告書の結果を以下に要約する。

- ヘモグロビン値は、早期にベースラインから急速な増加が見られ、Part A（26 週間）及び Part B を通して維持された。Week 3 以降のヘモグロビンの平均値は 11 g/dL を超えて維持された。
- ベースラインの総ビリルビンの平均値は ULN の 3 倍であった。中間解析では、総ビリルビンの平均値の減少が Week 1 で見られ、Part B でも持続され、血管外溶血の減少又は抑制が示された。
- Part B で認められた LDH 値の減少は Part A でも認められており、Part A と同様に、データに大きなばらつきが認められた。
- Part B では、1 名が 2 単位の輸血を受けた。Part A 及び Part B の統合データによると、合計 11 名の患者が 1～23 単位の輸血を受けた。
- Part B の期間中、1 名に血栓塞栓症（深部静脈血栓症）が認められた。

結果の詳細を 5 項に示す。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、主要な試験である BIVV009-03 試験 Part A、並びに補助的な試験である BIVV009-01 試験 Part C及びPart Eから得られた詳細な結果を示す。BIVV009-03試験は国際的な多施設共同試験であり、BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E はオーストリアで実施された単施設試験である。

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

ほとんどの患者（24 名中 22 名）は BIVV009-03 試験 Part A を完了し、BIVV009-03 試験 Part B を継続中である。Part A を完了しなかった 2 名のうち 1 名（7.5 g 投与）は、試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）の肝癌により Week 32 に死亡に至ったため Part A を中止した。他の 1 名（6.5 g 投与）は、Day −8 から発現した投与前の重篤な有害事象（SAE）のリウマチ性多発筋痛のため Part A を中止した（表 3）。両患者とも、SAP に従いノンレスポンダーとみなされた。

全体として、BIVV009-01 試験 Part C では 34 名にスチムリマブが投与された。Part C では、10 名の CAD 患者にスチムリマブが投与された（特発性 CAD 患者 6 名、続発性 CAD 患者 3 名、混合式 AIHA 患者 1 名）（表 4）。6 名（WAIHA 患者 4 名、BP 患者 2 名）は Part C を早期中止した。WAIHA 患者の 1 名はスチムリマブの投与前に試験を中止したため、安全性解析対象集団には含めなかった。試験を中止した CAD 患者はいなかった。その他の詳細は、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 9.2] に示す。

中間解析のデータカットオフ日である 2019 年 7 月 11 日の時点で、3 名の患者が BIVV009-01 試験 Part E を実施中であった。1 名は、Grade 2 の非重篤な TEAE のワンデンストローム・マクログロブリン血症（報告された事象名：worsening of morbus waldenstroem）のため試験を中止した。試験中止に至った当該事象は、当該患者が Part E に組み入れられる前から認められ、悪化に至った。Part E に登録された 4 名全員は As-Treated 集団（スチムリマブを 1 回以上投与された全ての患者と定義）に含められた。その他の詳細は、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E CSR [Section 9.1] に示す。

表 3 - Summary of disposition – All subjects (BIVV009-03 Part A)

	Dose cohort		
	6.5g (N=17)	7.5g (N=7)	Total (N=24)
Number of subjects			
Screened			42
Safety Analysis Set (a)	17 (100.0%)	7 (100.0%)	24 (100.0%)
Full Analysis Set (b)	17 (100.0%)	7 (100.0%)	24 (100.0%)
Per-protocol Set (c)	16 (94.1%)	6 (85.7%)	22 (91.7%)
PK Analysis Set (d)	17 (100.0%)	7 (100.0%)	24 (100.0%)
PD Analysis Set (e)	17 (100.0%)	7 (100.0%)	24 (100.0%)
Completion status			
Completed Part A (f)	16 (94.1%)	6 (85.7%)	22 (91.7%)
Discontinued Part A early (g)	1 (5.9%)	1 (14.3%)	2 (8.3%)
Adverse event (h)	1 (5.9%)	0	1 (4.2%)
Lost to follow up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Lack of efficacy	0	0	0
Other	0	0	0
Continued into Part B	16 (94.1%)	6 (85.7%)	22 (91.7%)

NOTE: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort (or total) of the Safety Analysis Set.

(a) Safety Analysis Set is defined as all subjects who received at least 1 dose (including partial dose) of study drug.

(b) Full Analysis Set (FAS) is defined as all subjects who received at least 1 dose (including partial dose) of study drug.

(c) Per-protocol Set is defined as a subset of FAS who do not have any important protocol deviations impacting their efficacy assessments. Important protocol deviations are adjudicated.

(d) PK Analysis Set is defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug and have evaluable PK concentrations.

(e) PD Analysis Set is defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug and have at least 1 evaluable PD sample.

(f) Completed Part A means subjects did not discontinue prior to the Week 26 Visit in Part A.

(g) Discontinued Part A early means subjects terminated participation in Part A prematurely for any reason.

(h) Both treatment emergent or non-treatment emergent adverse events are included.

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; PD = pharmacodynamic

PGM=t-disposition.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-disposition_i.rtf (09OCT2019 14:45)

表 4 - Patient Overview for BIVV009-01 Part C

	Statistic	CAD (not classified) (N=3)	Primary CAD (N=6)	Secondary CAD (N=3)	Mixed AIHA & CAD (N=1)	CAD total (N=10)	BP (N=11)	WAIHA (N=5)	AMR (N=10)	Total (N=39)
As-Treated Population										
yes	n (%)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	1 (100)	10 (100)	10 (90.9)	4 (80.0)	10 (100)	34 (87.2)
no	n (%)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (12.8)
	Total	3	6	3	1	10	11	5	10	39
PP Population										
yes	n (%)	0 (0.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	1 (100)	8 (80.0)	8 (72.7)	1 (20.0)	10 (100)	27 (69.2)
no	n (%)	3 (100)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (27.3)	4 (80.0)	0 (0.0)	12 (30.8)
	Total	3	6	3	1	10	11	5	10	39

Percentages are based on Total
CAD=Cold Agglutinin Disease, AIHA=Autoimmune Hemolytic Anemia, BP=Bullous Pemphigoid, WAIHA=Warm Autoimmune Hemolytic Anemia, AMR=Antibody Mediated Rejection
Source: Module 5.3.5.2-4 BIVV009-01 Part C CSR, Section 14.1, Table 2.1.1

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学特性

BIVV009-03 試験 Part A の人口統計学的特性を表 5 に示す。全体で、年齢の中央値は 71.5 歳（範囲：55～85 歳）で、多くの患者は 65 歳以上（19 名、79.2%）、女性（15 名、62.5%）であった。現地法に基づき、18 名の患者の人種及び民族が報告されなかった。人種及び民族が報告された 6 名のうち、3 名は白人、3 名はアジア人であり、ヒスパニック系又はラテン系の患者はいなかった。治験実施計画書で規定されたとおり、ベースラインの体重は、6.5 g 投与の全患者が 75 kg 未満、7.5 g 投与の全患者が 75 kg 以上であった。

BIVV009-01 試験 Part C の人口統計学的特性を表 6 に示す。Part C の As-Treated 集団に含められた CAD 患者全体の平均年齢は 68.7 歳で、男性 2 名及び女性 8 名であった。特発性 CAD 患者は全て白人女性であり、平均年齢は 69.7 歳であった。

BIVV009-01 試験 Part E に組み入れられた 4 名全員が閉経後の白人女性であった。これら患者は 2006～2016 年に CAD と診断され、全員が Part E に組み入れられる前に NPP でスチムリマブが投与されていた。登録時の平均年齢は 70.3 歳（範囲：56～78 歳であった）。ベースラインでは、1 名が ANA 検査陽性であった。また、4 名全員が ANCA 検査、抗 Rho 抗体検査、抗 Sm 抗体検査、抗 ds DNA 抗体検査、抗リン脂質抗体検査及び CIC-C1q 検査で陰性であった。4 名全員が、NPP でのスチムリマブを含む治験薬の投与から 30 日以内の本パートへの登録を禁止する除外基準に準拠していた。

表 5 - Summary of demographics and baseline characteristics – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	Dose cohort		
	6.5 g (N=17)	**7.5 g (N=7)**	**Total (N=24)**
Age (years)			
n	17	7	24
Mean	71.8	70.1	71.3
SD	9.05	6.01	8.18
Median	72.0	70.0	71.5
Min, Max	55, 85	63, 77	55, 85
<65	3 (17.6%)	2 (28.6%)	5 (20.8%)
>=65	14 (82.4%)	5 (71.4%)	19 (79.2%)
Sex			
n	17	7	24
Female	11 (64.7%)	4 (57.1%)	15 (62.5%)
Male	6 (35.3%)	3 (42.9%)	9 (37.5%)
Race			
n	17	7	24
Asian	3 (17.6%)	0	3 (12.5%)

	Dose cohort		
	6.5 g (N=17)	**7.5 g (N=7)**	**Total (N=24)**
White	2 (11.8%)	1 (14.3%)	3 (12.5%)
Black or African American	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Not collected	12 (70.6%)	6 (85.7%)	18 (75.0%)
Ethnicity			
n	17	7	24
Hispanic/Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	5 (29.4%)	1 (14.3%)	6 (25.0%)
Not collected	12 (70.6%)	6 (85.7%)	18 (75.0%)
Geographic Location ([a])			
n	17	7	24
Europe	12 (70.6%)	5 (71.4%)	17 (70.8%)
North America	2 (11.8%)	1 (14.3%)	3 (12.5%)
Asia	3 (17.6%)	0	3 (12.5%)
Other	0	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Height (cm) ([b])			
n	17	7	24
Mean	163.5	172.7	166.2
SD	8.53	9.50	9.61
Median	164.0	169.0	166.5
Min, Max	146, 175	164, 187	146, 187
Weight (kg) ([b])			
n	17	7	24
Mean	60.2	86.1	67.8
SD	9.55	12.46	15.78
Median	61.0	82.5	66.5
Min, Max	40, 72	76, 112	40, 112
<75	17 (100.0%)	0	17 (70.8%)
>=75	0	7 (100.0%)	7 (29.2%)
BMI (kg/m^2)			
n	17	7	24
Mean	22.455	28.911	24.338
SD	2.8614	3.4265	4.2124
Median	22.860	28.890	23.685
Min, Max	17.31, 25.96	23.46, 33.06	17.31, 33.06

NOTE: 1: Age = year of informed consent – year of birth.
2: Percentages are based on the number of subjects with non-missing data in each dose cohort (or total) of the Full Analysis Set.
3: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug.

	Dose cohort		
	6.5 g (N=17)	7.5 g (N=7)	Total (N=24)

a Europe includes France, Germany, Italy, Norway and the United Kingdom. North America includes the United States. Asia includes Japan. Other includes Australia.

b Height and Weight at Baseline

PGM=t-dm-bl-char.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-dm-bl-char_i.rtf (09OCT2019 14:45)

表 6 - Demographic Data (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part C

	Statistic	Primary CAD (N=6)	Secondary CAD (N=3)	Mixed AIHA & CAD (N=1)	CAD total (N=10)	BP (N=10)	WAIHA (N=4)	AMR (N=10)	Total (N=34)
Age [years] at date of informed consent									
	Mean	69.7	64.3	76.0	68.7	73.8	61.0	54.5	65.1
	SD	7.66	5.51	NC	7.23	11.38	9.76	14.08	13.24
	Median	72.0	67.0	76.0	69.5	76.0	58.0	50.5	69.0
	Q1 / Q3	69.0 / 74.0	58.0 / 68.0	76.0 / 76.0	67.0 / 74.0	69.0 / 79.0	54.5 / 67.5	46.0 / 70.0	53.0 / 75.0
	Min / Max	55 / 76	58 / 68	76 / 76	55 / 76	47 / 88	53 / 75	36 / 77	36 / 88
	n	6	3	1	10	10	4	10	34
Gender									
male	n (%)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (100)	2 (20.0)	5 (50.0)	2 (50.0)	6 (60.0)	15 (44.1)
female	n (%)	6 (100)	2 (66.7)	0 (0.0)	8 (80.0)	5 (50.0)	2 (50.0)	4 (40.0)	19 (55.9)
	Total	6	3	1	10	10	4	10	34
Ethnic group									
Caucasian	n (%)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	4 (100)	10 (100)	32 (94.1)
Asian	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
African	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hispanic/ Latino	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	Total	6	3	1	10	10	4	10	34

Percentages are based on Total
CAD=Cold Agglutinin Disease, AIHA=Autoimmune Hemolytic Anemia, BP=Bullous Pemphigoid, WAIHA=Warm Autoimmune Hemolytic Anemia, AMR=Antibody Mediated Rejection
Revised from the source: Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR, Section 14.1, Table 2.2.1.1

3.1.2.2 既往歴及び基準値特性

BIVV009-03 試験 Part A

BIVV009-03 試験 Part A において、多く（8 名以上）報告された既往歴（器官別大分類［SOC］）は外科および内科処置（12 名［50.0%］）、感染症および寄生虫症（11 名［45.8%］）、心臓障害（11 名［45.8%］）、胃腸障害（11 名［45.8%］）、血管障害（10 名［41.7%］）、筋骨格系および結合組織障害（10 名［41.7%］）、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）（10 名［41.7%］）、代謝および栄養障害（9 名［37.5%］）、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害（8 名［33.3%］）であった。また、多く（5 名以上）に報告された既往歴（PT）は、高血圧（8 名［33.3%］）、肺塞栓症（5 名［20.8%］）、白内障（5 名［20.8%］）、及び胃食道逆流性疾患（5 名［20.8%］）であった。

概して、報告された既往歴の種類及び頻度は、高齢で併存疾患を多数持つ患者集団と同様であった。

1 名の患者は、過去 5 年間に非悪性の血液疾患に罹患していた。また、2 名は、過去 1 年間に血栓塞栓症（1 名は深部静脈血栓症、他の 1 名は肺塞栓症）に罹患していた。6 名（66.7%）は、過去 2 年間に CAD に関連して入院していた。

ベースラインでは、8 名（33.3%）に 1 件以上の血栓塞栓症の併発又は既往があり、最もよく見られた事象は肺塞栓症であった（5 名［20.8%］）。活動的な侵攻性のリンパ性悪性疾患を有する患者はいなかった。3 名には、過去の骨髄生検で上記以外の血液学的疾患が認められていた。13 名には、CAD 又は基礎疾患である LPD の治療として過去に免疫療法及び／又は化学療法を受けていた。ジルベール症候群の遺伝子検査に同意した21名のうち、結果が陽性であった患者はいなかった。その他の詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 9.4.2.2] に示す。

BIVV009-01 試験 Part C

BIVV009-01 試験 Part C では、34 名全員（100%）に 1 件以上の既往歴が報告された。多く報告された（As-Treated 集団の 34 名において 25%以上に発現）既往歴（SOC）は、血管障害（73.5%）、免疫系障害（58.8%）、外科および内科処置（52.9%）、代謝および栄養障害（44.1%）、血液およびリンパ系障害（41.2%）、皮膚および皮下組織障害（35.3%）、心臓障害（29.4%）、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）（29.4%）、内分泌障害（26.5%）、感染症および寄生虫症（26.5%）、神経系障害（26.5%）、並びに精神障害（26.5%）であった。

特発性 CAD 患者 6 名のうち 2 名（66%）には深部静脈血栓症の既往があり、続発性 CAD 患者 3 名のうち 2 名（66.7%）には薬剤過敏症の既往があった。CAD 患者 10 名のうち 5 名（50%）には、SOC の良性、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）に包含される事象が既往歴として 1 件以上認められた。

CAD 患者全体において、よく見られた塞栓及び血栓（SMQ）に包含される事象（PT）は、深部静脈血栓症（2/10 名［20%］）で、続いて脳血管発作（1/10 名［10%］）、肺塞栓症（1/10 名［10%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part E

BIVV009-01 試験 Part E では、登録時に 4 名全員に 1 件以上の既往歴が報告された。選択基準から予測されるように、4 名全員に冷式溶血性貧血の既往が認められた。また、骨粗鬆症、うつ病及び高血圧がそれぞれ 2 名に認められ、その他の事象はそれぞれ 1 名に報告された。2 名には、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）（SOC）に包含される事象が既往歴として認められた。また、1 名には肺塞栓症、他の 1 名には深部静脈血栓症が認められた。報告された既往歴の種類は、高齢の患者集団に予測されるものと同様であった。

3.1.2.3 その他の基準値特性

選択基準に合致して、BIVV009-03 試験 Part A の全ての患者には、試験登録前 3 か月間に CAD 症状が認められた。ベースラインで認められた Grade 2 以上の貧血症状は、疲労（Grade 2 : 7 名［29.2%］、Grade 3 : 1 名［4.2%］）、脱力（Grade 2 : 5 名［20.8%］）、息切れ（Grade 2 : 4 名［16.7%］、Grade 3 : 1 名［4.2%］）及び動悸（Grade 2 : 3 名［12.5%］）であった。Grade 2 以上の胸痛並びに頭部ふらふら感／失神寸前の状態が認められた患者はいなかった。ベースラインに認められたその他の CAD に関連する疾患特性は、先端チアノーゼ（3 名［12.5%］）、レイノー症候群（1 名［4.2%］）、ヘモグロビン尿（5 名［20.8%］）、及び日常生活に支障をきたす循環器症状（2 名［8.3%］）であった。全体として、日常生活に支障をきたす循環器症状を除き、貧血及び CAD の疾患特性はベースラインよりも Day −42 に多く見られた。Day −42 の評価には過去 3 か月以内に発現した症状が含まれる。

スクリーニング前 1 年間に、14 名（58.3%）は 1〜2 回、3 名（12.5%）は 3〜4 回、7 名（29.2%）は 5 回以上の輸血を受けた（表 7）。また、スクリーニング前 6 か月間に、15 名（62.5%）は 1〜2 回、5 名（20.8%）は 3〜4 回、4 名（16.7%）は 5 回以上の輸血を受けた。詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A [Section 9.4.3] を参照のこと。

CAD を有する患者集団で予測されるように、概して、ベースラインの総ビリルビン値、LDH 値及び網状赤血球数は高値であり、ヘモグロビン値及びハプトグロビン値は低値であった。ヘモグロビンの中央値は 8.65 g/dL（範囲：4.9〜11.1 g/dL、基準値：施設基準値を使用）、総ビリルビンの中央値は 45.85 µmol/L（範囲：16.1〜112.4 µmol/L、基準値：5.1〜20.5 µmol/L）、LDH の中央値は 325 U/L（範囲 : 160〜1040 U/L、基準値 : 120〜246 U/L）、ハプトグロビンの中央値は 0.2 g/L（範囲 : 0.2〜1.6 g/L、基準値 : 0.4〜2.4 g/L。ただし、0.2 g/L 未満の場合は 0.2 g/L とした）、並びに網状赤血球数は 115.7 x 10^9/L（範囲：27.7〜301.0 x 10^9/L、基準値：施設基準値を使用）であった。

BIVV009-01 試験 Part C では、患者全体の平均 eGFR 値は 70.9 mL/min/1.73m^2 であった。2 名（5.9%）（両者とも CAD 患者）にはベースラインで重度の貧血が認められた。1 名は特発性 CAD 患者（1/6 名［16.7%］）、他の 1 名は続発性 CAD 患者（1/3 名［33.3%］）であった。

特発性 CAD 患者 6 名におけるベースラインのヘモグロビンの中央値は 7.7 g/dL（範囲 : 6.8〜8.3 g/dL）であった。6 名全員に直近の輸血歴があり、投与開始前 1 か月間に受けた輸血単位数の中央値は 2 単位であった（範囲：0〜4 単位）。6 名中 3 名には血栓症の既往が認められた。また、4 名は過去にリ

ツキシマブ又は細胞毒性薬が投与されていた。未承認ではあるが頻繁に使用される治療薬を使用しているにもかかわらず、4 名には CAD よる深刻な影響が持続していた。

続発性 CAD 患者におけるベースラインのヘモグロビンの中央値は 7.9 g/dL（範囲：6.1～10.4 g/dL）であった。3 名中 1 名には直近の輸血歴があり、投与開始前 2 年間に受けた輸血単位数の中央値は 7 単位であった。血栓症の既往のある患者はいなかった。また、2 名が過去にリツキシマブ又は細胞毒性薬の投与を受けていた。

表 7 - Summary of transfusion history – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	Dose cohort		
	6.5g (N=17)	**7.5g (N=7)**	**Total (N=24)**
Within the last 1 year			
Number of transfusions			
n	17	7	24
Mean	4.3	6.0	4.8
SD	5.53	7.87	6.17
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 21	1, 23	1, 23
0	0	0	0
1-2	10 (58.8%)	4 (57.1%)	14 (58.3%)
3-4	3 (17.6%)	0	3 (12.5%)
>4	4 (23.5%)	3 (42.9%)	7 (29.2%)
Total volume transfused (unit)			
n ([a])	17	7	24
Mean	7.8	11.9	9.0
SD	11.22	14.51	12.08
Median	3.0	8.0	3.5
Min, Max	1, 42	2, 43	1, 43
Within the last 6 months			
Number of transfusions			
n	17	7	24
Mean	3.0	3.7	3.2
SD	4.33	3.15	3.97
Median	1.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 19	1, 9	1, 19
0	0	0	0
1-2	11 (64.7%)	4 (57.1%)	15 (62.5%)
3-4	4 (23.5%)	1 (14.3%)	5 (20.8%)
>4	2 (11.8%)	2 (28.6%)	4 (16.7%)
Total volume transfused (unit)			
n ([a])	17	7	24
Mean	5.4	7.9	6.1

	Dose cohort		
	6.5g (N=17)	7.5g (N=7)	Total (N=24)
SD	8.72	6.23	8.02
Median	2.0	8.0	3.0
Min, Max	1, 38	2, 18	1, 38

NOTE: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort (or total) of the Full Analysis Set.
a Number of subjects who had at least one transfusion.
PGM=t-sum-trf-hist.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-sum-trf-hist_i.rtf (09OCT2019 14:47)

3.1.2.4 前治療及び併用薬／併用療法

BIVV009-03 試験 Part A では、合計 15 名（62.5%）は、過去 5 年間にリツキシマブ（12 名［50.0%］）及び／又はイブルチニブ（1 名［4.2%］）、コルチコステロイド（10 名［41.7%］）、併用レジメン（6 名［25.0%］）、又はその他化学療法（5 名［20.8%］）を含む併用可能な前治療薬／前治療を受けていた、また、1 名（4.2%）はプラズマフェレーシスを受けていた。前治療として免疫吸着又は脾臓摘出術を受けた患者はいなかった。詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 9.4.5] を参照のこと。

試験期間中、全ての患者に 1 つ以上の併用薬が使用された。高頻度（患者の 25%以上）に使用されていた併用薬のうち、WHO の解剖治療化学分類（ATC 分類）のレベル 2 に分類される薬剤は、抗貧血製剤（15 名［62.5%］）、胃酸関連疾患用薬（15 名［62.5%］）、抗血栓薬（14 名［58.3%］）、鎮痛薬（12 名［50.0%］）、全身用抗菌薬（9 名［37.5%］）、ワクチン（7 名［29.2%］）、ビタミン（7 名［29.2%］）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（6 名［25.0%］）、ベータ遮断薬（6 名［25.0%］）、全身用副腎皮質ステロイド（6 名［25.0%］）、及び利尿薬（6 名［25.0%］）であった。治験実施計画書で禁止されている CAD 治療薬を使用していた患者はいなかった。

概して、使用されていた併用薬の種類及び頻度は、本試験対象集団の基礎疾患及び高齢で併存疾患を多数持つ患者集団と同様であった。

全ての患者は、過去 5 年間又は本試験中に髄膜炎菌ワクチンを 1 回以上、並びに肺炎連鎖球菌ワクチンを 1 回以上接種していた。24 名のうち 20 名は、過去 5 年間又は本試験中にインフルエンザ菌ワクチンを 1 回以上接種していたが、これは、補体欠損症患者のワクチン接種ガイドラインに沿ったものである。

BIVV009-01 試験 Part C の As-Treated 集団において、34 名全員は併用薬を使用していた。よく使用されていた ATC 分類レベル 2 の薬剤は、全身用副腎皮質ステロイド（21/34 名［61.8%］）、胃酸関連疾患用薬（19/34 名［55.9%］）、及び全身用抗菌薬（17/34 名［50%］）であった。

また、よく使用されていた ATC 分類レベル 3 の薬剤は、全身用副腎皮質ステロイド、単剤（21/34 名［61.8%］）、消化性潰瘍と胃食道逆流用薬（17/34 名［50%］）、及びキノロン系抗菌薬（16/34 名［47.1%］）であった。

CAD 患者の 80%には抗貧血製剤が使用されていた。また、ほとんどの患者はビタミン B12 及び葉酸を使用していた。

BIVV009-01 試験 Part C では、ほとんどの患者（85.3%）が髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎連鎖球菌ワクチンの接種を受けていた。

BIVV009-01 試験 Part E では、全ての患者が試験期間中に 1 つ以上の併用薬を使用していた。中間解析のデータカットオフ時点で、4 名全員が ATC 分類レベル 2 の鎮痛薬を併用していた。また、ATC 分類レベル 2 の全身用抗菌薬、並びに抗炎症及び抗リウマチ製剤がそれぞれ 3 名に使用されていた。1 名の患者は、スチムリマブ最終投与の 17 日後、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。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。ATC 分類レベル 2 の抗悪性腫瘍薬、抗血栓薬及び全身用副腎皮質ステロイドはそれぞれ 1 名の患者に併用された。

3.1.2.5 コンプライアンス

BIVV009-03 試験 Part A では、患者のコンプライアンスを治験実施計画書で定められた投与回数に対する実際の投与回数の割合として評価した。全ての患者のコンプライアンスは 85%以上であった。10 名（41.7%）に、1 回以上の投与スケジュールの不遵守が認められた。詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 9.5] を参照のこと。

BIVV009-01 試験 Part C では、34 名のコンプライアンスは全体的に高かった。3 名には、1 回目と 2 回目の治験薬投与のみが行われた。2 名には、予定の投与スケジュールから 24 時間逸脱して 2、3、4 及び 5 回目の治験薬投与が行われた。1 名には、予定の投与スケジュールから 24 時間逸脱して 5 回目の治験薬投与が行われた。1 名には、用量不足で 2 回以上投与された。上記以外の患者は、計画どおり 5 回の投与を受けた。

BIVV009-01 試験 Part E では、スチムリマブの投与は全て試験実施施設で実施されたため、コンプライアンスは投薬記録に記録されている。詳細は、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E CSR [Section 9.5] を参照のこと。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要有効性評価項目

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間に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 8 ）。

17 名（70.8%）は、Week 5 から Week 26 までの期間に輸血を受けず、また、併用が禁止されている CAD 治療薬を使用した患者はいなかった。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 9 ）。

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 名は治療効果は認められず、2 名は早期に試験を中止した。治療効果が確認された 6 名のうち、4 名にはヘモグロビン値が 1 g/dL 以上の増加し、臨床的に意味のあるヘモグロビンの増加が見られた。また、1 名には、治療評価時点でヘモグロビン値が 2 g/dL 以上増加し、12 g/dL 以上に達し、Week 15 以降に輸血は受けなかった。他の 1 名は、ヘモグロビン値が 11.0 g/dL から治療評価時点には 11.83 g/dL まで増加し、輸血を受けなかった。

早期に試験を中止した 2 名のうち、1 名は、治験薬との因果関係のない致死的な悪性腫瘍及び胃腸出血のためスチムリマブを 2 回投与した後に試験を中止した。他の 1 名は、投与開始前に発現した AE のためスチムリマブを 6 回投与した後に試験を中止した。当該患者は、Week 3 にヘモグロビン値及び総ビリルビン値が改善したが、次の投与は前回の投与から 17 日以上遅れて実施され、ヘモグロビン値は減少し、2 回の輸血を受けた。

3 名の患者には、臨床的に意味のある反応が認められなかった。これはヘモグロビン値が減少したこと、総ビリルビン値が正常化しなかったこと、及び／又は FACIT-Fatigue スコア少し若しくは最小限の改善であったことの基づき判断されたが、これらの患者は BIVV009-03 試験 Part B で治療を継続することを選択した。

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、試験を中止した 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 に参加した。

詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 10.1.1] に示す。

表 8 - 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 9 - 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%)
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

Components	BIVV009 (N=24)
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)

3.2.1.1 感度分析

BIVV009-03 試験 Part A において、3 つの感度分析を実施し、主要評価項目の結果の頑健性を検討した。その結果、全ての感度分析により主要評価項目の結果が裏付けられた。これら解析では 95% CI の下限値は 30%を超えていた。

- 感度分析 1 では、ヘモグロビンの正常化を、ヘモグロビン値が 12 g/dL 以上となった場合ではなく基準範囲下限（LLN）以上となった場合と定義した。その結果、レスポンダー率は 58.3%（95% CI：36.6%～77.9%）であった（表 10 ）。
- 感度分析 2 は、FAS の患者のうち、少なくとも Week 23 までに治療を完了し、Week 23、Week 25 及び Week 26 の少なくとも 1 時点で評価可能なヘモグロビン値を有する患者を対象とした。レスポンダー率は 59.1%（95% CI：36.4%～79.3%）であった（表 11 ）。
- 感度分析 3 は、PPS（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認められない患者）の患者を対象とした。レスポンダー率は 59.1%（95% CI：36.4%～79.3%）であった（表 12 ）。

表 10 - Summary of primary endpoint: treatment response based on hemoglobin >= lower limit of normal - Composite estimand - sensitivity analysis – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)
Number of subjects responded	
Yes	14 (58.3%)
No	10 (41.7%)
95% CI for responder proportion (a)	(36.6%, 77.9%)

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-lln.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-pri-trt-resp-comp-est-lln_i.rtf (09OCT2019 14:46)

表 11 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Completer estimand - Sensitivity analysis – Subset of full analysis set (completer) (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=22)
Number of subjects responded	
Yes	13 (59.1%)
No	9 (40.9%)
95% CI for responder proportion (a)	(36.4%, 79.3%)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set who complete treatment through Week 23 and have at least 1 evaluable hemoglobin value from Weeks 23, 25, and 26.

(a) 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson exact method.

Abbreviation: CI = confidence interval.

PGM=t-eff-pri-trt-resp-comp-est-cmp.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-pri-trt-resp-comp-est-cmp_i.rtf (09OCT2019 14:46)

表 12 - Summary of primary endpoint: Treatment response - Per-protocol estimand - Sensitivity analysis – Per-protocol set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=22)
Number of subjects responded	
Yes	13 (59.1%)
No	9 (40.9%)
95% CI for responder proportion (a)	(36.4%, 79.3%)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in the Per-Protocol 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-pprt.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-pri-trt-resp-comp-est-pprt_i.rtf (09OCT2019 14:46)

3.2.1.2 ヘモグロビン変化量の閾値別事後解析

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 13 ）。

表 13 - Summary of mean change from baseline in hemoglobin at treatment assessment timepoint by pre-specified threshold - Full Analysis Set (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)

3.2.2 副次有効性評価項目

3.2.2.1 総ビリルビン値のベースラインからの変化量

BIVV009-03 試験 Part A では、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結果が得られなかった患者を除いた患者に対して、総ビリルビン値のベースラインからの変化量を評価した。ジルベール症候群の遺伝子検査に同意した患者のうち、結果が陽性であった患者はいなかった。3 名の患者からは本遺伝子検査への同意が得られなかった。総ビリルビンの基準範囲は 5.1～20.5 µmol/L であった。

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（ULN の 2.7 倍）、治療評価時点では 15.48 µmol/L（ULN の 0.8 倍）であり、39.78 µmol/L の減少が認められた。MMRM 解析を用い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（ベースラインからの減少）であり、95%CI は−42.52～−33.48 µmol/L であった（表 14）。図 1 に示したように、総ビリルビン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、2 回目の評価時点（Week 3）から治療評価時点（Week 26）まで ULN 未満で維持され、補体介在性血管外溶血の抑制が示された。

表 14 - Summary of change from baseline in bilirubin (µmol/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.

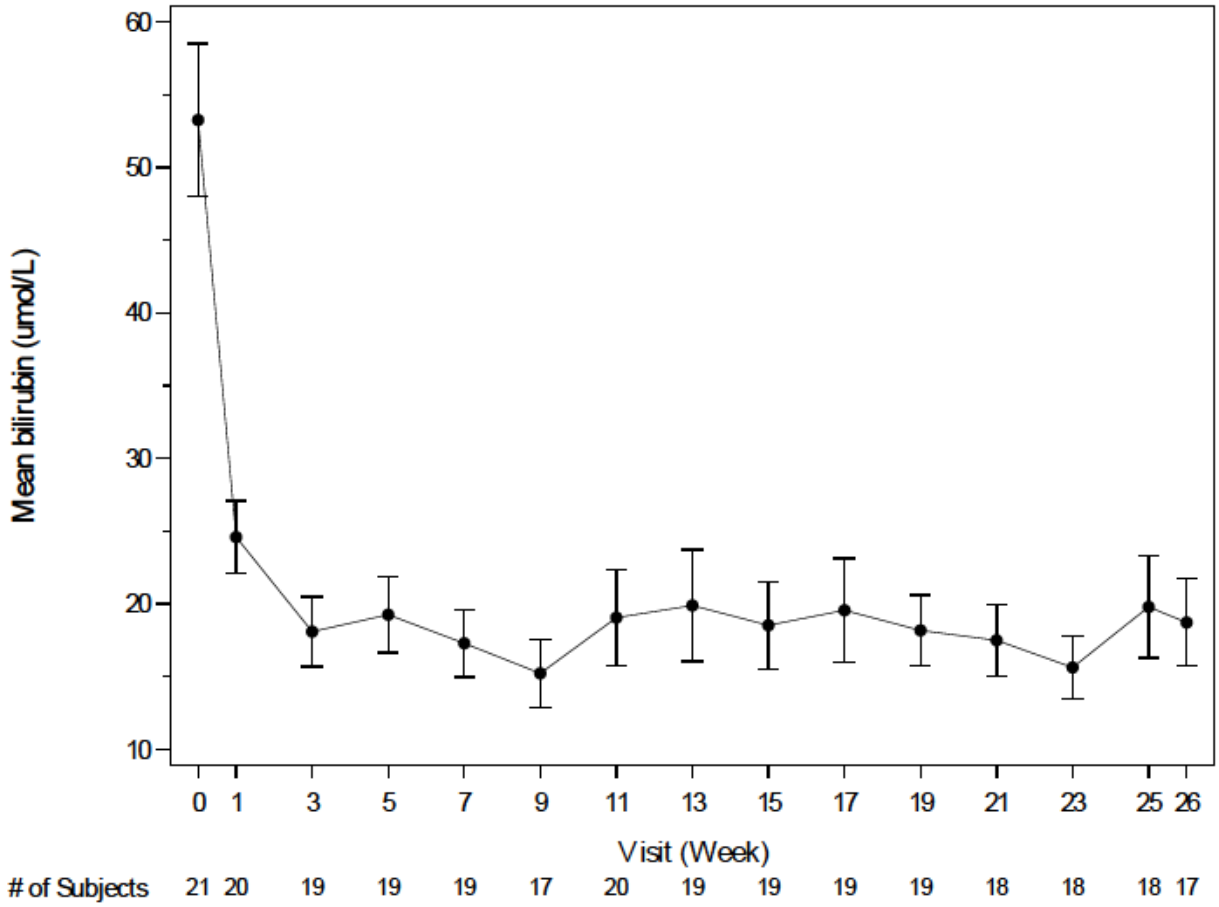
5: Summaries are based on the Full Analysis Set excluding subjects with Gilbert's syndrome (or subjects with unknown Gilbert's syndrome test results).

(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)

図 1 - Plot of mean bilirubin (µmol/L) (+/- SE) by visit (excluding subjects with Gilbert's syndrome) – Observed (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.
2: Summaries are based on the Full Analysis Set excluding subjects with Gilbert's syndrome (or subjects with unknown Gilbert's syndrome test results).
Abbreviation: SE = Standard error.
PGM=f-mean-bili-byvisit-excl-gilb.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/f-mean-bili-byvisit-excl-gilb_i.rtf (09OCT2019 14:44)

BIVV009-01 試験 Part C では、血管外溶血のバイオマーカーである総ビリルビン値は特発性 CAD（LPD の既往歴がある可能性はあったが、試験登録時に LPD の有無が不明であった患者）として分類された CAD 患者 5 名で高値を示した。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。評価可能な総ビリルビン値が得られた特発性 CAD 患者 5 名全員では総ビリルビン値が減少し、スチムリマブ 60mg/kg の初回投与から 14 日以内に正常化した。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。患者 [redacted] では血漿中スチムリマブ濃度が維

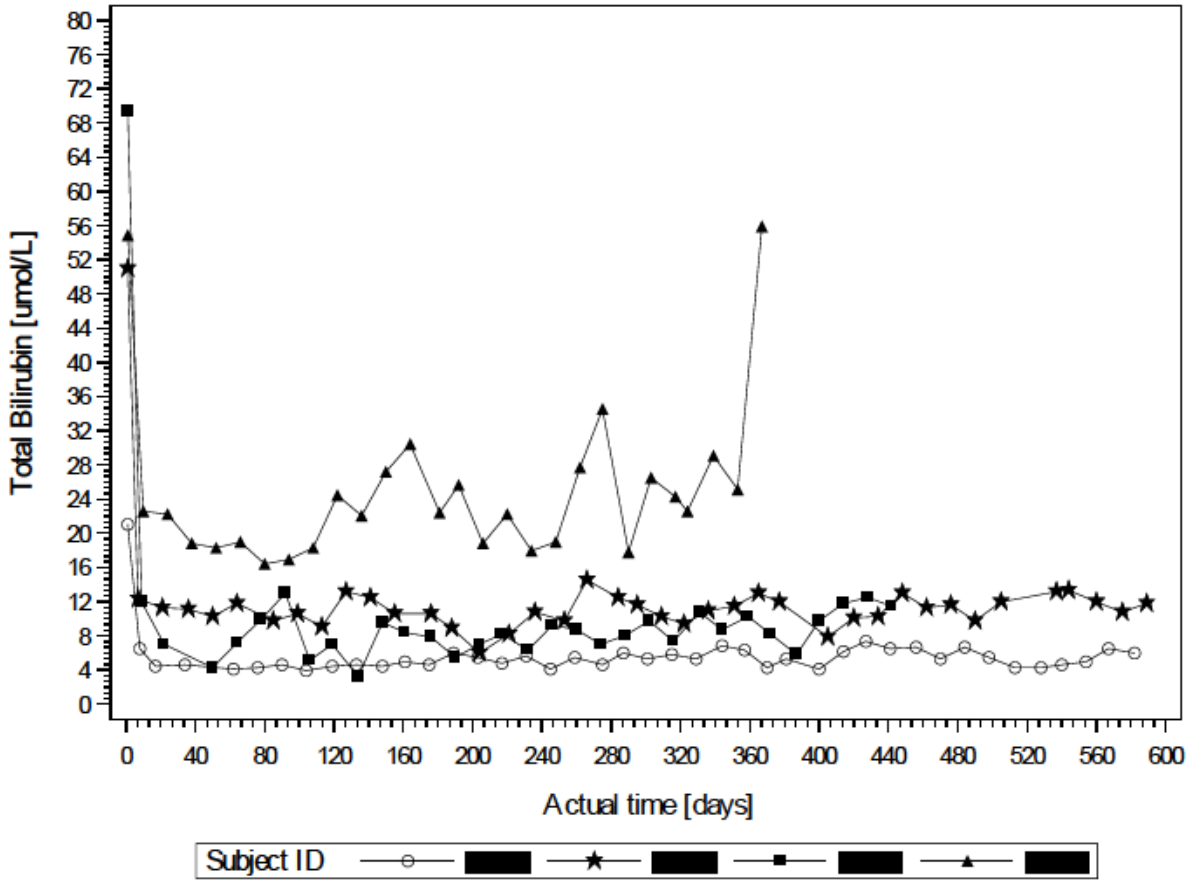
持されていたため、試験終了時点（60 mg/kg の最終投与の 28 日後）でも総ビリルビン値は正常であった。

続発性 CAD 患者（試験登録時に LPD と診断されていた患者又は LPD が認められた患者）3 名のうち 2 名では、ベースラインの総ビリルビン値が基準範囲を超えていた。他の 1 名では、試験期間を通して総ビリルビン値の増加が維持されていた。患者 [redacted] では、スチムリマブの初回投与後、総ビリルビン値は減少し、試験期間を通して基準範囲内で維持された。別の続発性CAD患者（患者番号[redacted]）1 名はベースラインの総ビリルビン値は基準範囲内であったが、試験終了時点（60 mg/kg の最終投与の 28 日後）で基準範囲を超えた、。

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（図 2）。患者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] では、Day 7 からカットオフ日まで総ビリルビン値は基準範囲内を維持されたが、患者 [redacted] では、試験を中止する前に総ビリルビン値に大きな変動が見られた。

図 2 - Plot of total bilirubin concentration by subjects (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part E



Note 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E is 11 July 2019.
PGM=f-conc-bili.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-01e/interim1/dev/f-conc-bili_i.rtf (04OCT2019 19:03)

3.2.2.1.1 事後解析（BIVV009-03 試験 Part A のみ）

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に、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（表 15）。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 15 - Summary of clinically meaningful response defined by hemoglobin increase and bilirubin normalization - Full Analysis Set (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)

3.2.2.2 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 ポイントであり、平均で 13.03 ポイントの増加が認められた。MMRM 解析を用いた治療評価時点の 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（ベースラインからの増加）であり、その 95%CI は 8.00～13.70 ポイントであった（表 16 ）。

なお、FACIT-fatigue スコアの 3～10 ポイントの増加は臨床的に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（IQR：5.00～15.50 ポイント）(8)。図 3 に示したように、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。

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 16 - 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

	BIVV009 (N=24)	
	Actual Value	**Change from baseline**
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.

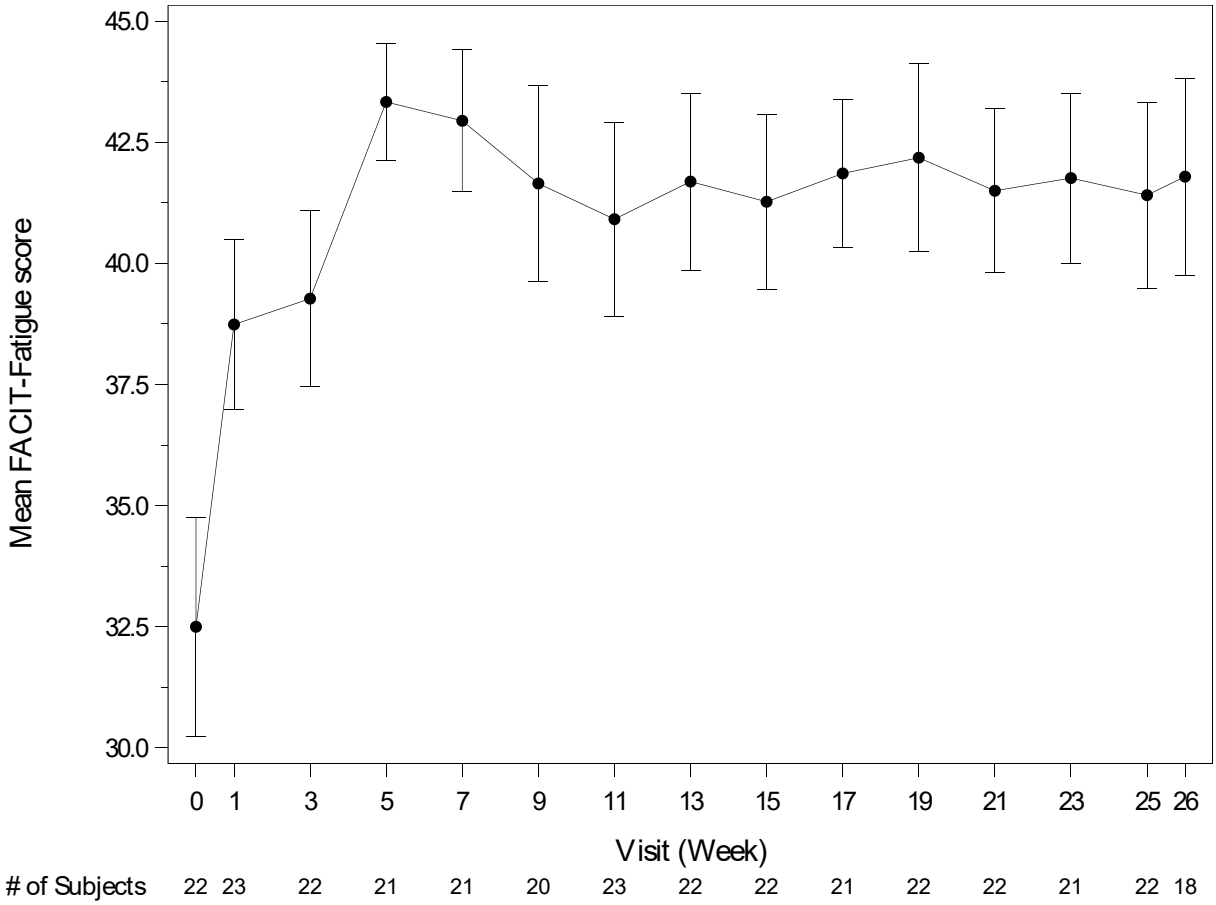
4: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

(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)

図 3 - Plot of mean FACIT-Fatigue score (+/- SE) by visit – 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-facitot-byvisit.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/f-mean-facitot-byvisit_i.rtf (20SEP2019 20:52)

3.2.2.3 LDH 値のベースラインからの変化量

LDH の基準値範囲は 120～246 U/L であった。BIVV009-03 試験 Part A では、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。MMRM 解析を用いた治療評価時点の 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（ベースラインからの減少）であり、その 95% CI は−218.47～−35.42 U/L であった（表 17）。図 4 に示したように、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。

表 17 - 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
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.

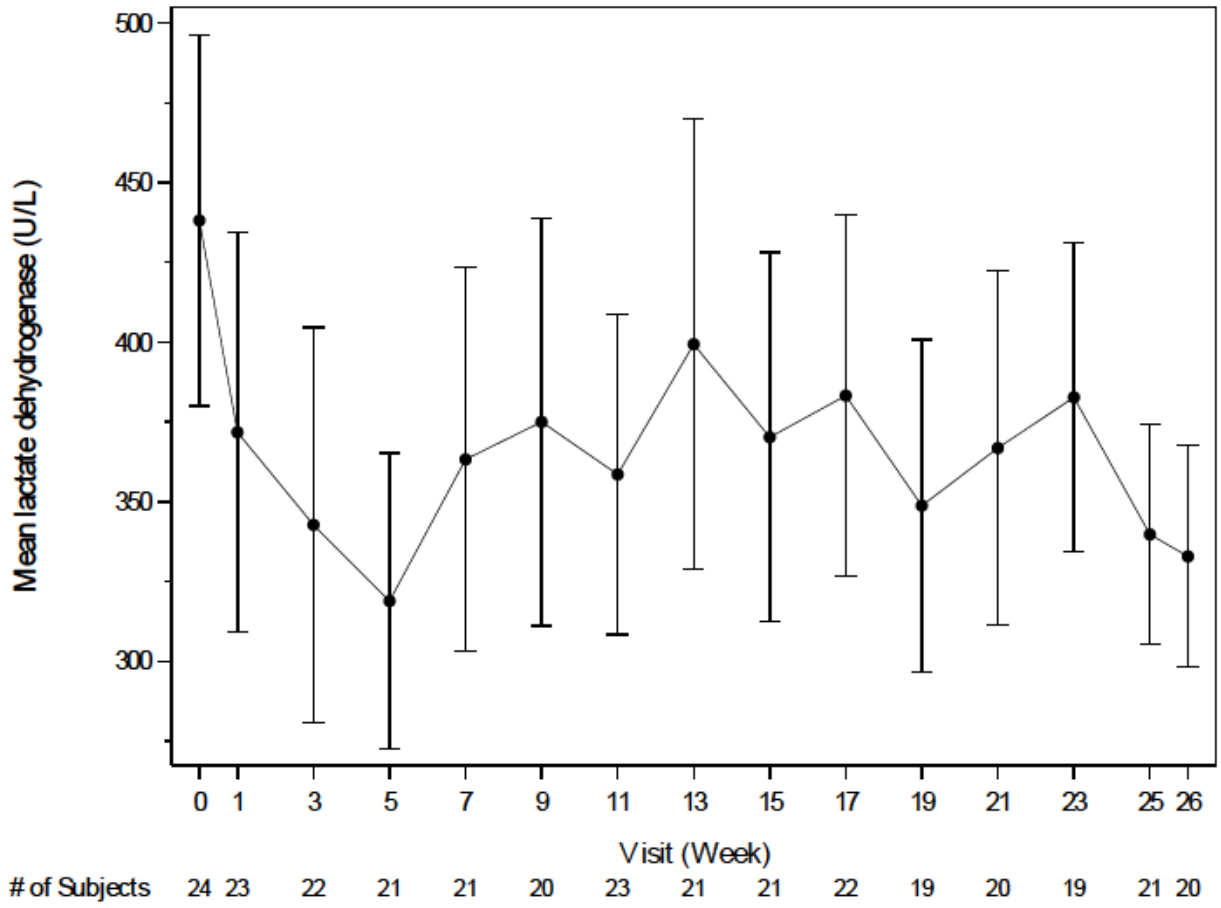
4: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

(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)

図 4 - Plot of mean lactate dehydrogenase (U/L) (+/- SE) by visit - Observed (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-ldh-byvisit.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/f-mean-ldh-byvisit_i.rtf (20SEP2019 20:53)

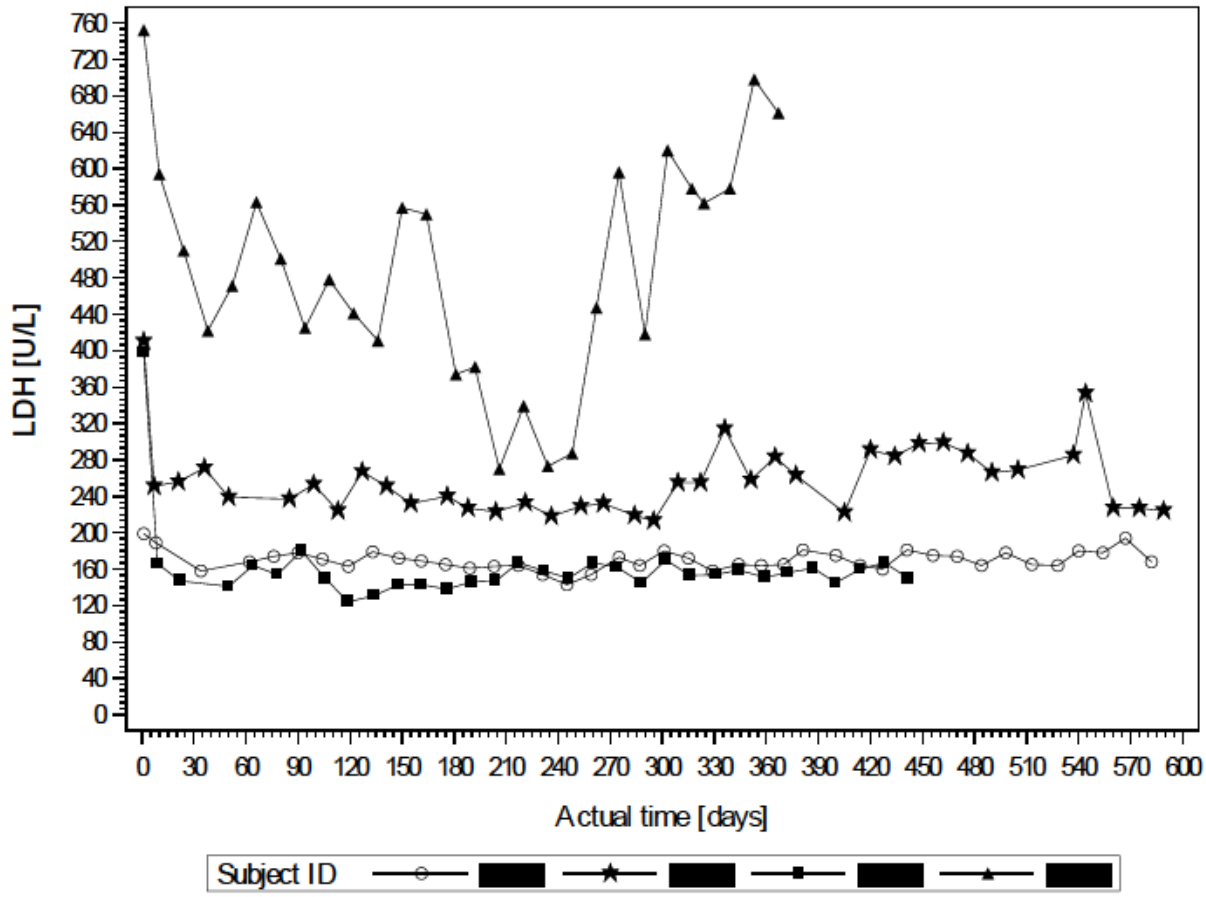
BIVV009-01 試験 Part C では、特発性 CAD 患者 5 名中 4 名はベースラインの LDH 値が高値であった（特発性 CAD 患者の他の 1 名［患者 [redacted]］では、採取後の ex vivo 用サンプルが溶血及び凝集していたため、LDH 値を正確に測定することができなかった）。特発性 CAD 患者 4 名には LDH 値の減少が見られ、そのうち 3 名ではスチムリマブ投与後に LDH 値が正常化した。4 名中 3 名では、スチムリマブのウォッシュアウト後（60 mg/kg の最終投与の 28 日後）の試験終了時点で LDH 値のわずかな増加が見られ、溶血の再発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

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（患者 [redacted]）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試験終了時点に増加した。

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（図 5）。Week 3 までは、LDH 値の変化量の平均値は−215.7 ± 53.59 U/L（範囲：−251～−154 U/L）であった。患者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] では、LDH 値がベースラインのレベル未満で安定しており、それぞれの患者では、しばしば ULN（250 U/L）を下回っていた。患者 [redacted] の LDH 値はより大きな変動が見られたが、試験を中止するまではベースラインレベルを下回って安定していた。

図 5 - Plot of LDH concentration by subjects (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part E



Note 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E is 11 July 2019.
PGM=f-conc-ldh.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-01e/interim1/dev/f-conc-ldh_i.rtf (04OCT2019 19:03)

3.2.2.3.1 事後解析（BIVV009-03 試験 Part A のみ）

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(9)。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 18 ）。

表 18 - Summary of lactate dehydrogenase (U/L) ≤ 1.5xULN at treatment assessment timepoint - Full Analysis Set (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)

3.2.2.4 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（表 19 ）。

- 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、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。

表 19 - Summary of transfusions by study period - Full Analysis Set – BIVV009-03 Part A

	BIVV009 (N=24)	
	Study period	
	Before Week 5	**From Week 5 to Week 26(a)**
Number of transfusions per subject		
n	24	23
Mean	0.3	0.9
SD	0.62	2.75
Median	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 2	0, 13
0	19 (79.2%)	17 (70.8%)
1	3 (12.5%)	3 (12.5%)
2	2 (8.3%)	1 (4.2%)
3	0	1 (4.2%)
4	0	0
>4	0	1 (4.2%)

NOTE : Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
(a) Subjects who discontinued study before having 5 weeks of BIVV009 study drug administration were excluded from summary.
PGM=t-transfusion-sum-by-period.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-transfusion-sum-by-period_x.rtf (04NOV2019 21:56)

3.2.2.5 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は 2.6 g/dL であり、その 95% CI は 0.74～4.46 g/dL であった（表 20 ）。図 6 及び図 7 に示すように、ヘモグロビンの平均値の増加は Week 1 から見られ（平均で 1.21 g/dL の増加）、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で持続していた。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。

10名は投与間隔が17日を超え、6名には貧血の再発が見られた。そのうちの4名（治験薬投与後5週間以降に輸血を受けた患者：[redacted]、[redacted]、[redacted]、並びにヘモグロビン値が減少したが治験薬投与後5週間以降に輸血を受けなかった患者：[redacted]）では投与間隔が17日を超えたのは1回であった。他の2名では投与間隔が17日を超えたのは2回で、うち1名（患者[redacted]）は2回とも輸血を受け、別の1名（患者[redacted]）は、1回はヘモグロビン値が減少したが輸血を受けず、もう1回は輸血を受けた。

表 20 - Summary of change from baseline in hemoglobin (g/dL) at treatment assessment timepoint - Hypothetical estimand – MMRM – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)	
	Actual Value (g/dL)	Change from baseline (g/dL)
Baseline		
n	24	
Mean	8.59	
SD	1.610	
Median	8.65	
25th, 75th	8.10, 9.60	
Min, Max	4.9, 11.1	
Treatment Assessment Timepoint		
n	17	17
Baseline Mean	8.45	
Mean	11.63	3.18
SD	2.007	1.962
Median	11.83	2.80
25th, 75th	11.10, 13.10	2.23, 4.63
Min, Max	5.9, 13.8	-0.1, 6.8
Treatment Assessment Timepoint under MMRM (a)		
LS Mean		2.60
SE		0.431
95% CI of LS Mean		0.74, 4.46

NOTE 1: Any value post-transfusion (after Week 5) OR after receiving protocol-prohibited CAD 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.

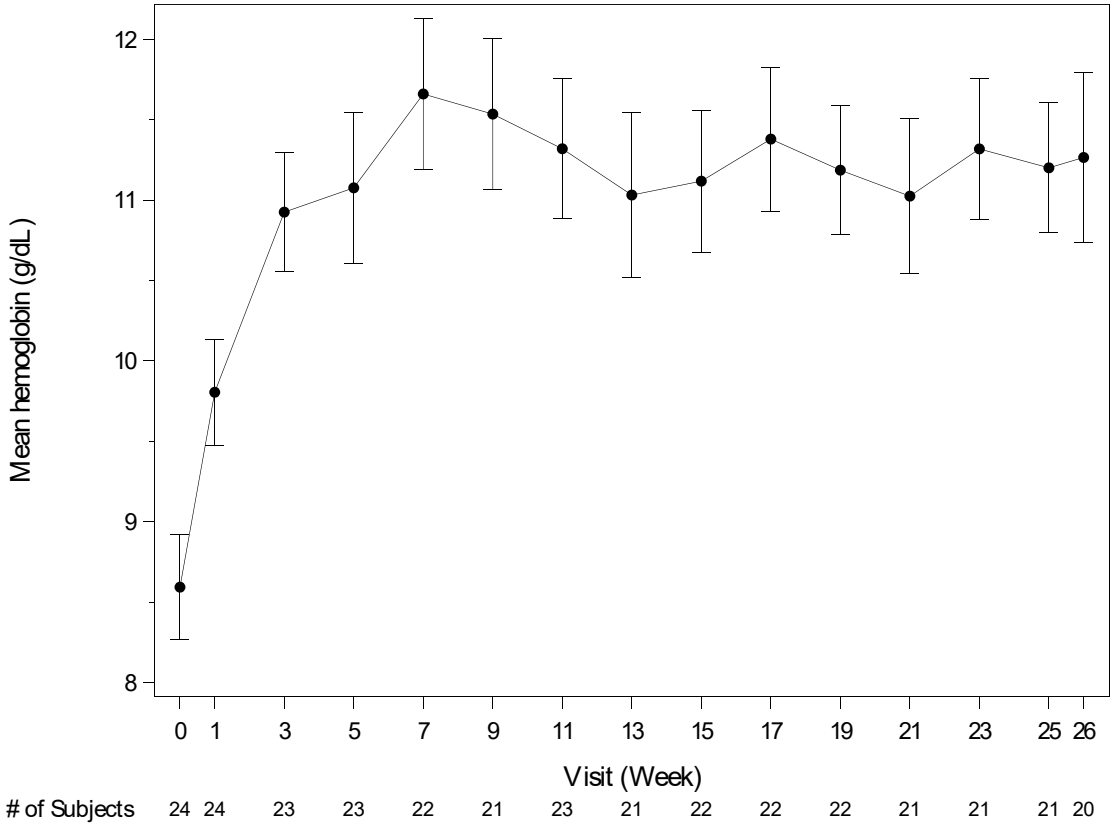
4: The treatment assessment timepoint is defined as the average of the values from the Week 23, 25, and 26 visits. In the case of any missing value at any of those visits, it will be calculated as the average of the available values, unless no value is available from all three visits.

(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.

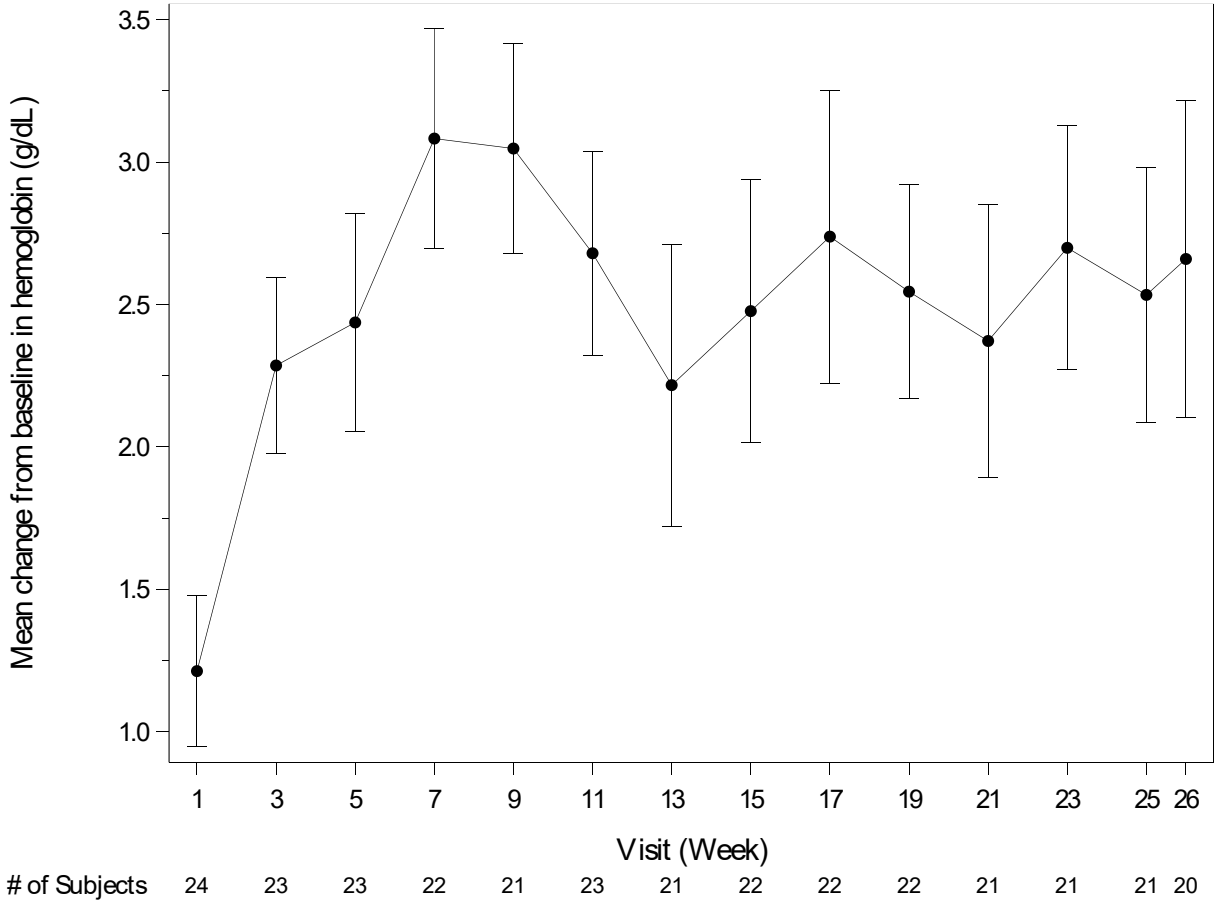
PGM=t-eff-sec-chg-hgb-at-tap-hypo.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-eff-sec-chg-hgb-at-tap-hypo_x.rtf (14OCT2019 15:44)

図 6 - 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)

図 7 - Plot of mean change from baseline in hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit – Observed – Full analysis set (BIVV009-03 Part A)



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

BIVV009-01 試験 Part C では、全体として、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、ヘモグロビン増加の中央値は 3.3 g/dL であった。6 名中 4 名には、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た。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。

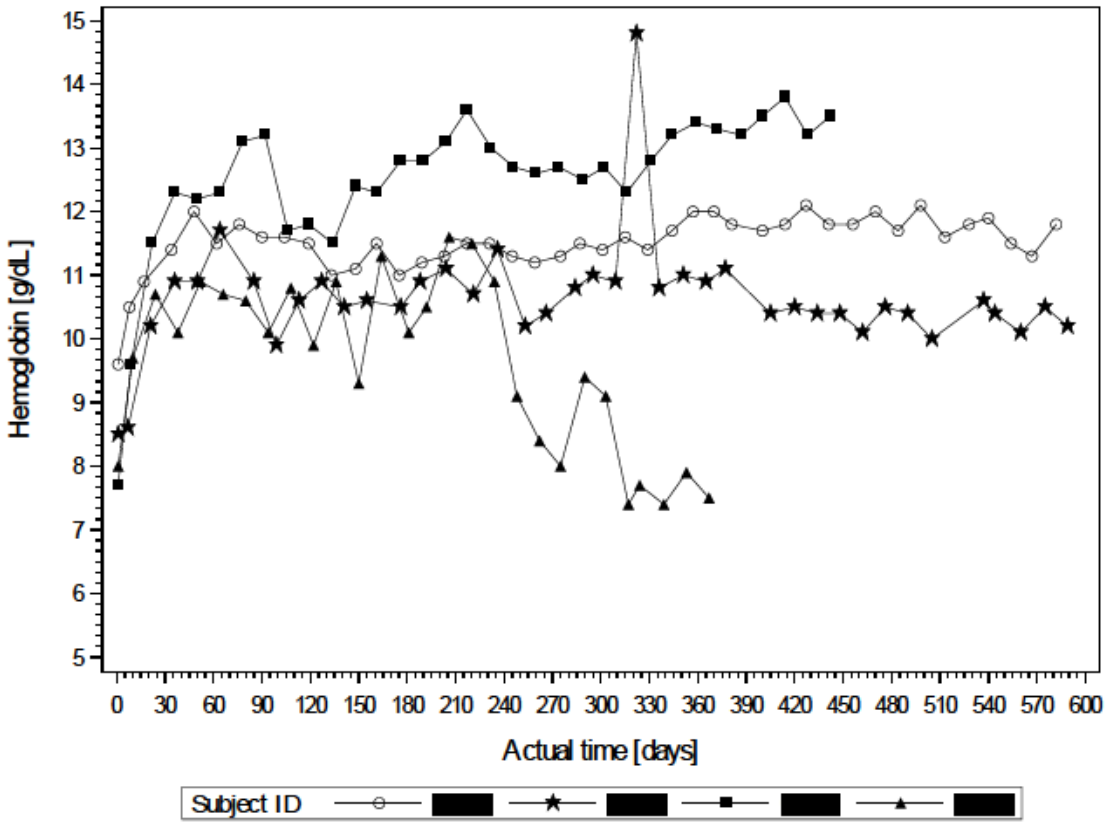
スチムリマブの完全なウォッシュアウト後、6 名全員のヘモグロビン値は減少し、その中央値は 10.7 g/dL（範囲：8.7～10.9 g/dL）であった。

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。

混合式 AIHA 患者 1 名は Part C に登録され、完了した。当該患者のベースラインのヘモグロビン値は 9.3 g/dL であり、輸血に依存していたが、本試験開始前の 7 か月間は輸血を受けていなかった。当該患者に血栓事象の既往歴はなかった。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 の 4 名の患者におけるベースラインから中間解析のデータカットオフ日までのヘモグロビンの変化量を図 8 に示す。これら 4 名全員のベースラインのヘモグロビン値は LLN（12 g/dL）を下回り、その中央値は 8.25 g/dL（範囲：7.7～9.6 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（範囲：0.1～1.9 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（範囲：1.3～3.8 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（12 g/dL 超）となった。AE により試験を中止した 1 名（患者 [redacted]）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 8 - Plot of hemoglobin concentration by patient (As-Treated Population) – BIVV009-01 Part E



Note 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E is 11 July 2019.
PGM=f-conc-hemog.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-01e/interim1/dev/f-conc-hemog_i.rtf (04OCT2019 19:03)

3.2.2.5.1 レスポンダーとノンレスポンダー間でのヘモグロビン値の比較（BIVV009-03試験Part A）

事後解析では、ヘモグロビン値の変化を主要評価項目の達成基準を満たした患者（レスポンダー）と満たさなかった患者（ノンレスポンダー）とに分けて評価した（表 21）。治療評価時点のヘモグロビンの平均値は、レスポンダー及びノンレスポンダーのいずれもベースラインから増加した。レスポンダーでは、治療評価時点のヘモグロビンの平均値は 12.3 g/dL（中央値 : 12.4 g/dL、範囲 : 9～14 g/dL）であり、変化量の平均値は 3.9 g/dL（中央値：3.5 g/dL、範囲：2～7 g/dL）であった。ノンレスポンダーでは、治療評価時点のヘモグロビン値の平均値は 9.8 g/dL（中央値：10.0 g/dL、範囲：6～13 g/dL）であり、変化量の平均値は 0.7 g/dL（中央値：1.0 g/dL、範囲：−1～2 g/dL）であった。

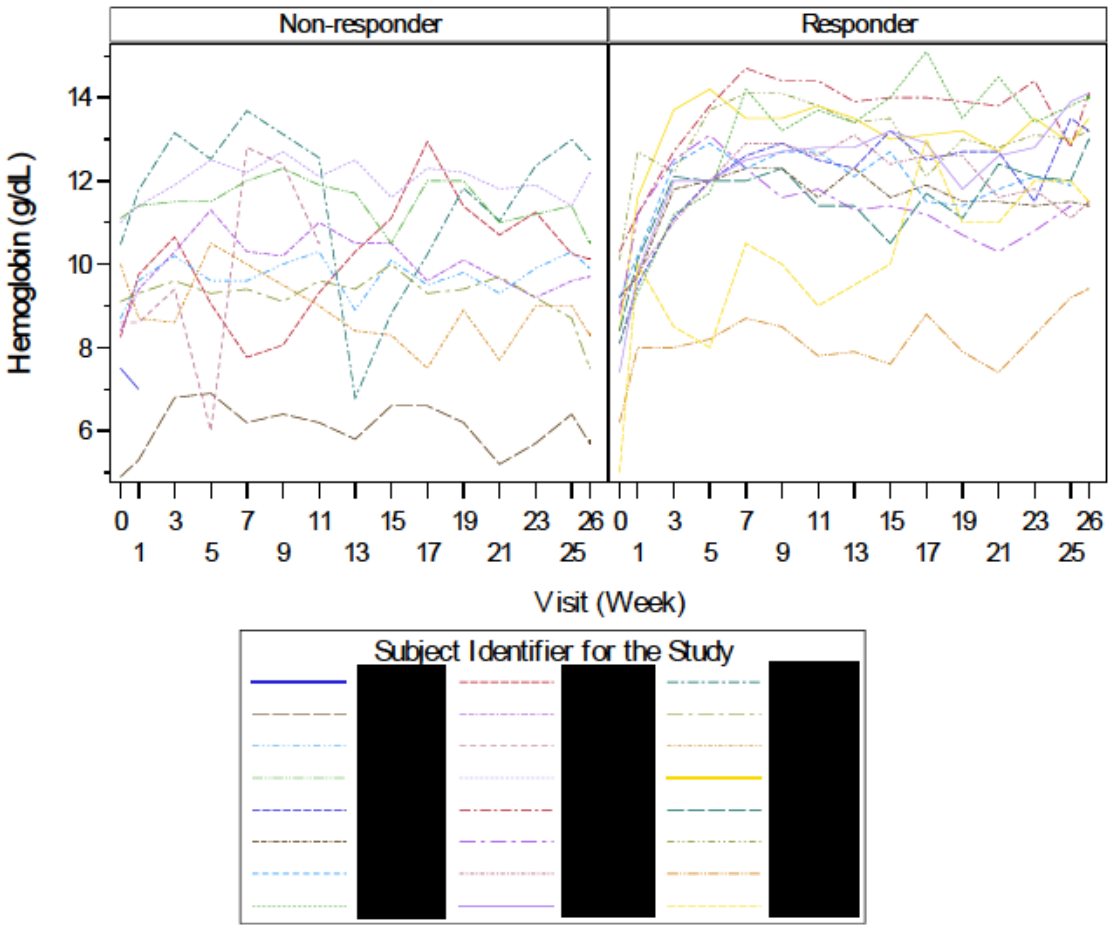
主要評価項目を満たした患者（レスポンダー）、並びに主要評価項目を満たさなかった患者（ノンレスポンダー）の個々のヘモグロビン値の経時的変化を図 9 に示す。概して、レスポンダーではヘモグロビン値の変化が均一的であったが、ノンレスポンダーでは、様々な測定時点でヘモグロビン値が増加したものの、経時的にはばらつきが見られた。

表 21 - Summary of hemoglobin (g/dL) and change from baseline at treatment assessment timepoint by response status - Observed - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A)

	BIVV009 (N=24)	
	Responder (N=13)	**Non-responder (N=11)**
Baseline		
n	13	11
Mean	8.3	8.9
SD	1.47	1.78
Median	8.4	8.7
25th, 75th	8.1, 9.2	8.3, 10.5
Min, Max	5, 10	5, 11
Value at treatment assessment timepoint		
n	13	9
Baseline Mean	8.3	9.1
Mean	12.3	9.8
SD	1.35	2.04
Median	12.4	10.0
25th, 75th	11.5, 13.3	8.8, 11.0
Min, Max	9, 14	6, 13
Change from baseline at treatment assessment timepoint		
n	13	9
Mean	3.9	0.7
SD	1.56	1.25
Median	3.5	1.0
25th, 75th	2.8, 4.9	-0.1, 1.3
Min, Max	2, 7	-1, 2

NOTE: 1: A responder is a subject who meets 1) Hgb at treatment assessment timepoint >= 12g/dL or Hgb change from baseline >= 2g/dL; and 2) free of transfusion during Week 5 to Week 26; and 3) did NOT receive protocol prohibited CAD medication. A non-responder is a subject who fails any of the above 3 criteria, or has missing response status.
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.
3: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of the study drug.
Abbreviation: HgB = hemoglobin; SD = standard deviation
PGM=t-sum-hgb-tat-resp.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/t-sum-hgb-tat-resp_x.rtf (07NOV2019 16:53)

図 9 - Plot of hemoglobin (g/dL) by visit by response – observed (BIVV009-03 Part A)



PGM=f-eff-hgb-by-resp-subj.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/f-eff-hgb-by-resp-subj_i.rtf (14OCT2019 15:42)

3.2.3 探索的評価項目

3.2.3.1 生活の質（Quality of life）

BIVV009-01 試験 Part C 又は Part E では、EQ-5D-5L、SF-12、PGIC 及び PGIS の評価を行わなかった。

BIVV009-03 試験 Part A では、投与期間中、EQ-5D-5L の平均インデックススコアは改善した。臨床的に意味のある平均スコアの増加は Week 7（13.75 ポイントの改善）、Week 19（16.60 ポイントの改善）で更に増加し、その後は Week 26（16.75 ポイントの改善）まで維持された。最も大きく改善したのは、移動の程度及び普段の活動であった。

SF-12 の身体的及び精神的健康スコアにおいて臨床的に意味のある増加は、Week 26 で見られた（それぞれ 5.37 ポイント及び 4.37 ポイント）。Week 26 の SF-12 サブスケールスコアの平均増加は、全体健康感で 5.47 ポイント、身体機能で 6.39 ポイント、日常役割機能（身体）で 7.14 ポイント、活力で 12.91 ポイントであった。投与期間中、その他のサブスケールはベースラインと同程度であった。

Week 5 に PGIC を完了した多くの患者ではスコアが大きく又は非常に大きく改善し、概して Week 26 までの来院時にも同様の改善が見られた。詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 10.3.7] に示す。

Week 26 では、多くの患者（88.2%）の PGIS で評価した疲労の程度は軽度又は中等度であった。詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 10.3.8] に示す。

3.2.3.2 網状赤血球数

BIVV009-03 試験 Part A では、ベースライン及び Week 26 の網状赤血球のデータが得られた 17 名の治療評価時点の網状赤血球数の平均値は、ベースラインから 54.92 x 10^9/L 減少した。Week 1 から Week 5 までに網状赤血球数が減少した後、Week 15 まで正常化し、ベースライン値よりも低値となった。網状赤血球数の低値は、概して Week 26 まで持続し、ヘモグロビン値と矛盾しなかった。詳細は Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 10.3.3] に示す。

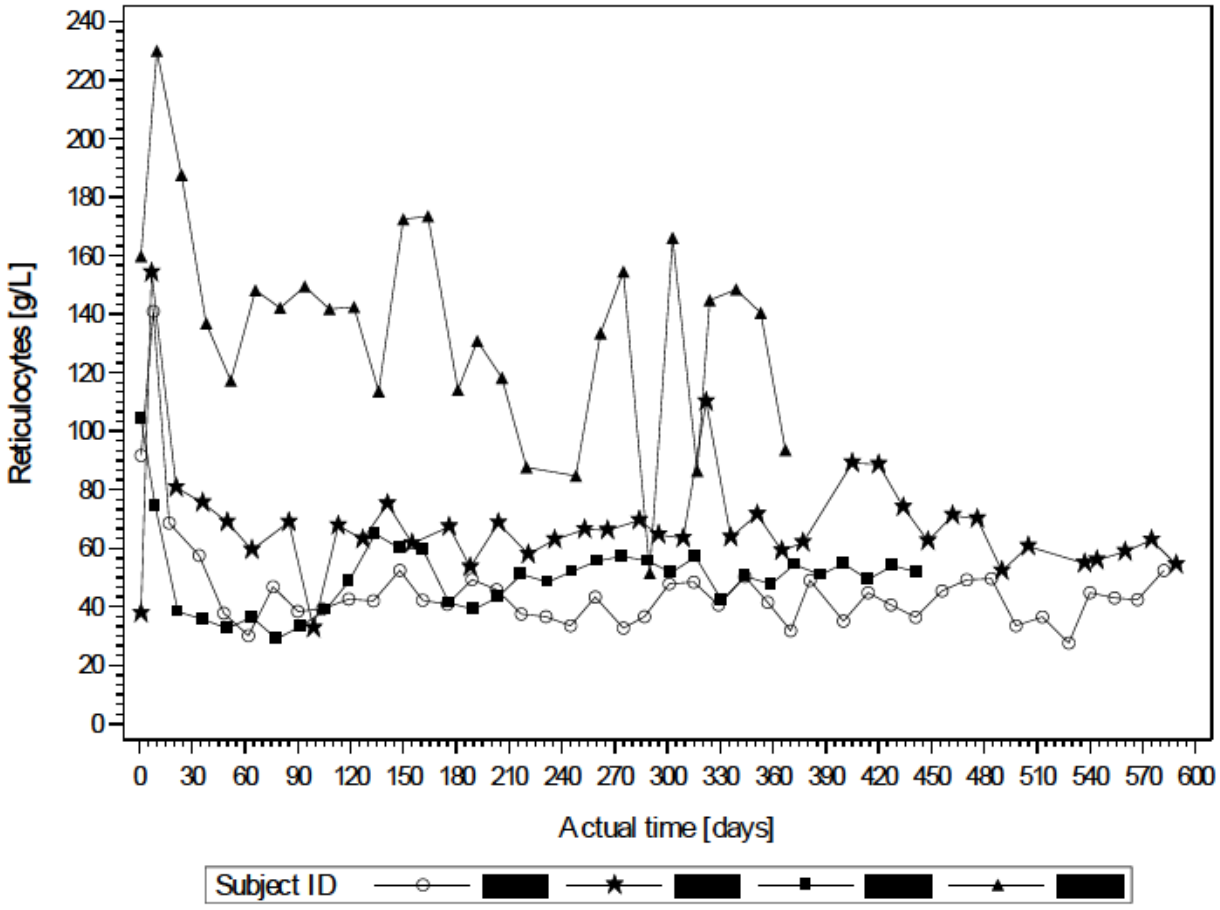
BIVV009-01 試験 Part C において、特発性 CAD 患者 5 名の網状赤血球数は、最初のスチムリマブ 10 mg/kg の投与後 24 時間以内に顕著に増加した（特発性 CAD 患者の他の 1 名では、採取後の ex vivo 用サンプルが溶血及び凝集したため、網状赤血球数を正確に測定することができなかった）。特発性 CAD 患者 5 名のうち、4 名の網状赤血球数は、スチムリマブ 60 mg/kg の投与後 7 日以内に減少し、試験期間中に基準範囲内となった。患者 [redacted] では、網状赤血球数は、スチムリマブ 60 mg/kg の初回投与の 19 日後のエリスロポエチン療法開始と共に増加した。一方、スチムリマブ 60 mg/kg の初回投与の 21 日後にエリスロポエチン療法を受けた患者 [redacted] では、網状赤血球数が増加しなかった。4 名では、網状赤血球数の減少が試験終了まで持続した。

続発性 CAD 患者 2 名の網状赤血球数は、最初のスチムリマブ 10 mg/kg 投与の 24 時間後、急速に減少した。患者 [redacted] では網状赤血球数が正常化した。

混合式 AIHA 患者 1 名の網状赤血球数は、試験期間を通して基準値範囲を超えており、減少しなかった。スチムリマブ 60 mg/kg の 5 回目及び最終投与の 2 日後にエリスロポエチン療法が開始後、網状赤血球数が顕著に増加した。

BIVV009-01 試験 Part E では、Day 0～Day 7 に網状赤血球の平均値は急速に増加した（図 10）。その後、数週間でベースライン値以下まで急速に減少した。患者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の網状赤血球数は、中間解析のデータカットオフ日までの多くの時点で 110 x 10^9/L（ULN）を下回っていた。患者 [redacted] の網状赤血球数はより大きな変動が見られたが、ベースラインの 160 x 10^9/L 付近又はそれ未満で維持された。

図 10 - Plot of reticulocyte count concentration by subjects (As-Treated Population) – BIVV009 01 Part E



Note 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E is 11 July 2019.
PGM=f-conc-reti.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-01e/interim1/dev/f-conc-reti_i.rtf (04OCT2019 19:04)

3.2.3.3 規定された症候性貧血の発現率

BIVV009-01 試験 Part C 又は Part E では本評価項目の評価は実施しなかった。

BIVV009-03 試験 Part A で、Week 26 に改善が認められた貧血症状は、疲労（10 名［52.6%］）、脱力（10 名［52.6%］）、息切れ（9 名［47.4%］）、動悸（6 名［31.6%］）、胸痛（2 名［10.5%］）であった。Week 26 までに、疲労の発現率はベースラインの 75.0%から 26.3%、脱力の発現率はベースラインの 62.5%から 15.8%、息切れの発現率はベースラインの 54.2%から 15.8%、動悸の発現率はベースラインの 29.2%から 0%まで減少した。これらの症状の緩和と共に、ベースラインで Grade 2 であった症状の重症度も Grade 1 まで低下した。Grade 3 又は 4 の症状は報告されなかった。

3.2.3.4 溶血のパラメータの正常化

BIVV009-01 試験 Part C 又は Part E では本評価項目の評価は実施しなかった。

BIVV009-03 試験 Part A では、輸血前の試験期間中のいずれかの来院時に、17 名（85.0%）には総ビリルビン値の正常化、11 名（68.8%）には LDH 値の正常化、並びに 12 名（54.2%）にはハプトグロビン値が正常化が見られた。総ビリルビン値の正常化は、LDH 値及びハプトグロビン値の正常化よりも早く確認された。最初の正常化までの時間の中央値は、総ビリルビンでは 9.0 日（95% CI : 8～22 日）、LDH で 63.5 日（95% CI : 21～176 日）、ハプトグロビンで 50.0 日（95% CI : 22～評価不能）であった。詳細は、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 10.3.5.2] に示す。

3.2.4 薬力学的評価

スチムリマブは、セリンプロテアーゼである補体第 1 成分 s サブコンポーネント（C1s）の阻害剤であり、補体第 1 成分 q サブコンポーネント（C1q）及び別のセリンプロテアーゼの補体第 1 成分 r サブコンポーネント（C1r）と共に、CP の補体第 1 成分である C1 複合体を形成する。

CP の阻害機序と一致して、スチムリマブ投与により、CP 活性が著しく低下し、健康被験者及び患者の C1s 及び CH50 値が著しく低下した。CP 活性、C1s 及び C1s と C1 インヒビターの複合体（C1sC1INH）の平均値を解析した結果、ベースラインの CP 活性にかかわらず、スチムリマブ 60 mg/kg の週 1 回投与後に全ての患者集団でほぼ完全な阻害が認められた。ほぼ完全な阻害は、最終投与（60 mg/kg の週 1 回投与を 4 回実施）の 3 週間後も維持された。本薬の特異性と一致して、健康被験者で検討されたいずれの用量においても血清中第 2 経路（AP）濃度に変化は見られなかった。また、C1q の非酵素的機能もスチムリマブの影響を受けなかった。貪食作用を促進する補体系の維持管理機能（アポトーシス細胞の排除など）は重要であることから、この所見は特に関連性が高いことが考えられる。

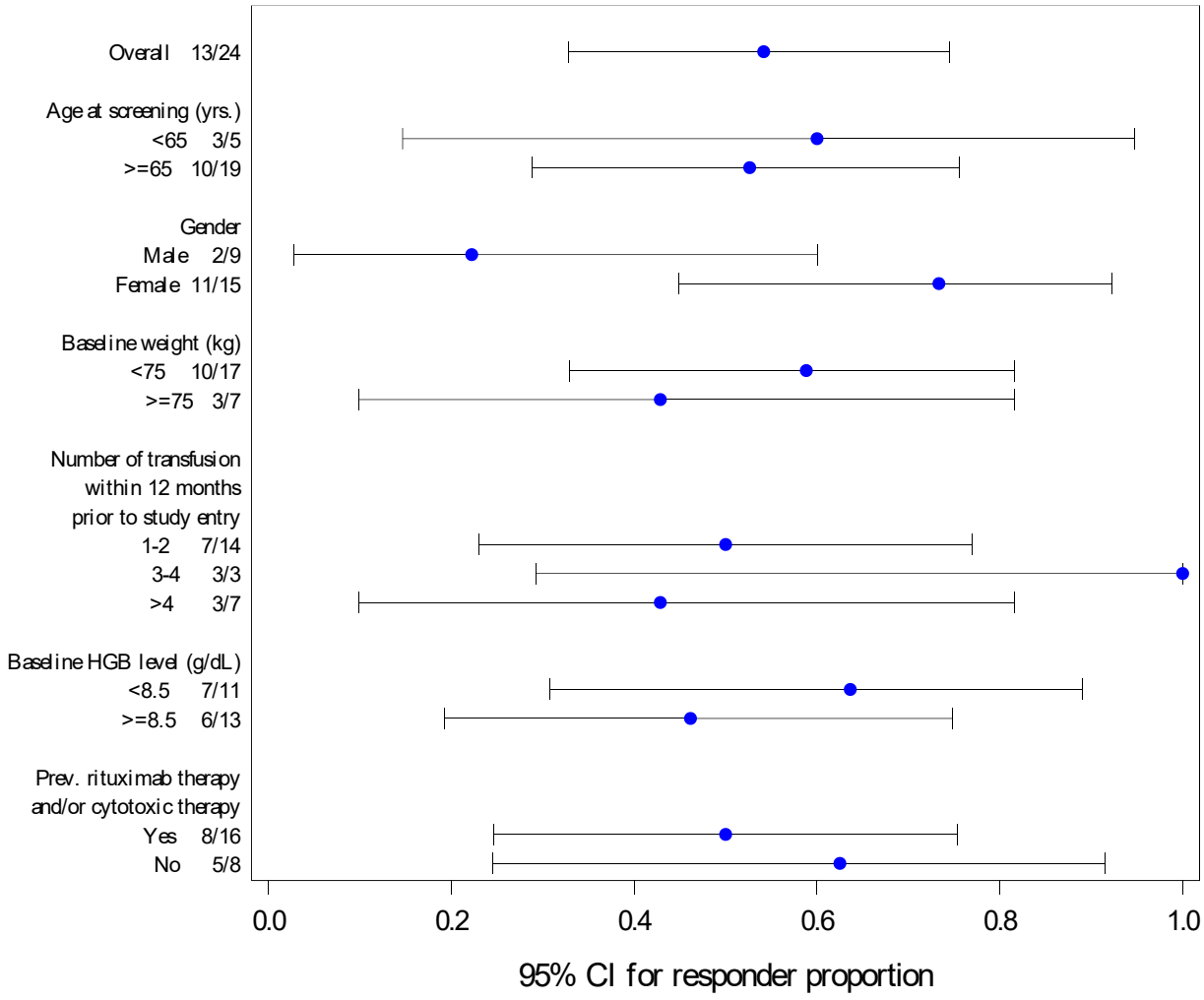
補体 C4 は、ある特定の感染症の消失において重要な役割を有している。C4 の低値は、CAD 患者などの自己免疫疾患及び膠原血管病と関連がある。BIVV009-01 試験 Part C 及び BIVV009-03 試験では、ベースラインの C4 値は全ての CAD 患者で基準範囲未満（<0.15 g/dL）であったが、スチムリマブの初回投与後、速やかに基準範囲（0.15～0.45 g/L）まで増加した。詳細は、Module 2.7.2 [Section 3.2] に示す。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 スチムリマブと人口統計学的特性又は他のベースライン特性との交互作用

BIVV009-03 試験 Part A の主要評価項目について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別及び体重（75 kg 未満、75 kg 以上）などの内因性要因で層別した部分集団解析を行った。これら部分集団解析では、反応に重要な違いは認められなかった（図 11）。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、5 回以上）、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。

図 11 - Forest plot of treatment response and 95% CI by subgroups – Composite estimand - BIVV009-03 Part A



PGM=f-eff-pri-subgrp-comp-est-forest.sas
OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/csr_a/dev/f-eff-pri-subgrp-comp-est-forest_i.rtf (20SEP2019 20:52)

3.3.1.1 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。

3.3.1.1.1 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（Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Appendix 16.2.4.22.1]）。

主要有効性評価項目

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（表 26）。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（表 24）。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

総ビリルビン値のベースラインからの変化量

日本人患者の評価時点ごとの総ビリルビン値を表 24 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの FACIT-Fatigue スコアを表 25 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとのLDH値を表24に示す。

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

日本人患者の輸血状況を表26に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとのヘモグロビン値を表24に示す。

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。

3.3.1.1.2 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

日本人患者の評価時点ごとのヘモグロビン値を表 27 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの総ビリルビン値を表 27 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの FACIT-Fatigue スコアを表 28 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの LDH 値を表 27 に示す。

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夜間ヘモグロビン尿症と比較して、LDH値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

日本人患者の輸血状況を表 29 に示す。

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　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

主要な試験である第 3 相 BIVV009-03 試験 Part A で得られた有効性の結果から、スチムリマブを体重 75 kg 未満の患者には 6.5 g、そして体重 75 kg 以上の患者には 7.5 g を、最初の 2 回（Day 0 及び Day 7）は週 1 回投与し、その後は 14 日（±2 日）ごとに投与した際に、CAD 患者では全ての有効性評価項目において臨床的に意味のある改善が示された。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、血管外溶血を完全に抑制することによる総ビリルビン値の正常化及びヘモグロビン値の顕著な増加であることが示された。

さらに、BIVV009-01 試験 Part E でも BIVV009-03 試験 Part A と同じ用量が用いられた。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、並びに総ビリルビン値及び LDH 値にベースラインからの減少が認められ、患者に持続的なベネフィットが示された。

総ビリルビン値に対する持続的な効果、ヘモグロビン値の増加及び FACIT-Fatigue スコアの改善が 69 週間の投与期間を通して維持されたことからも明らかなように、スチムリマブの当該用量を用いた長期投与により、血管外溶血を持続的に抑制することが BIVV009-03 試験 Part B のデータから示唆された。

以上のことから、CAD 患者における推奨用法及び用量は、体重が 75 kg 未満の患者には 6.5 g、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 回投与とする。これは、上記用量を用いて実施した主要な第 3 相試験及び補助的な BIVV009-01 試験 Part E から得られた有効性の結果により裏付けられる。

5　効果の持続、耐薬性

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：54.43～85.00 週間）であった。

BIVV009-03 試験 Part B では、2019 年 7 月 11 日の時点で、Part A を完了した患者 22 名のうち 21 名（主要評価項目の達成基準を満たさなかった 9 名を含む）が投与を中断することなく、そのまま Part B に移行し、スチムリマブが 1 回以上投与され、さらに安全性解析対象集団及び FAS に含められた。Part B は 26 週間以上にわたる有効性及び安全性を確立するためにデザインされ、その有効性データは 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て収集されるため、Part A で使用した有効性評価項目の統計解析を実施しなかった。したがって、記述統計量が用いられ、ヘモグロビン値及び総ビリルビン値については、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。

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。

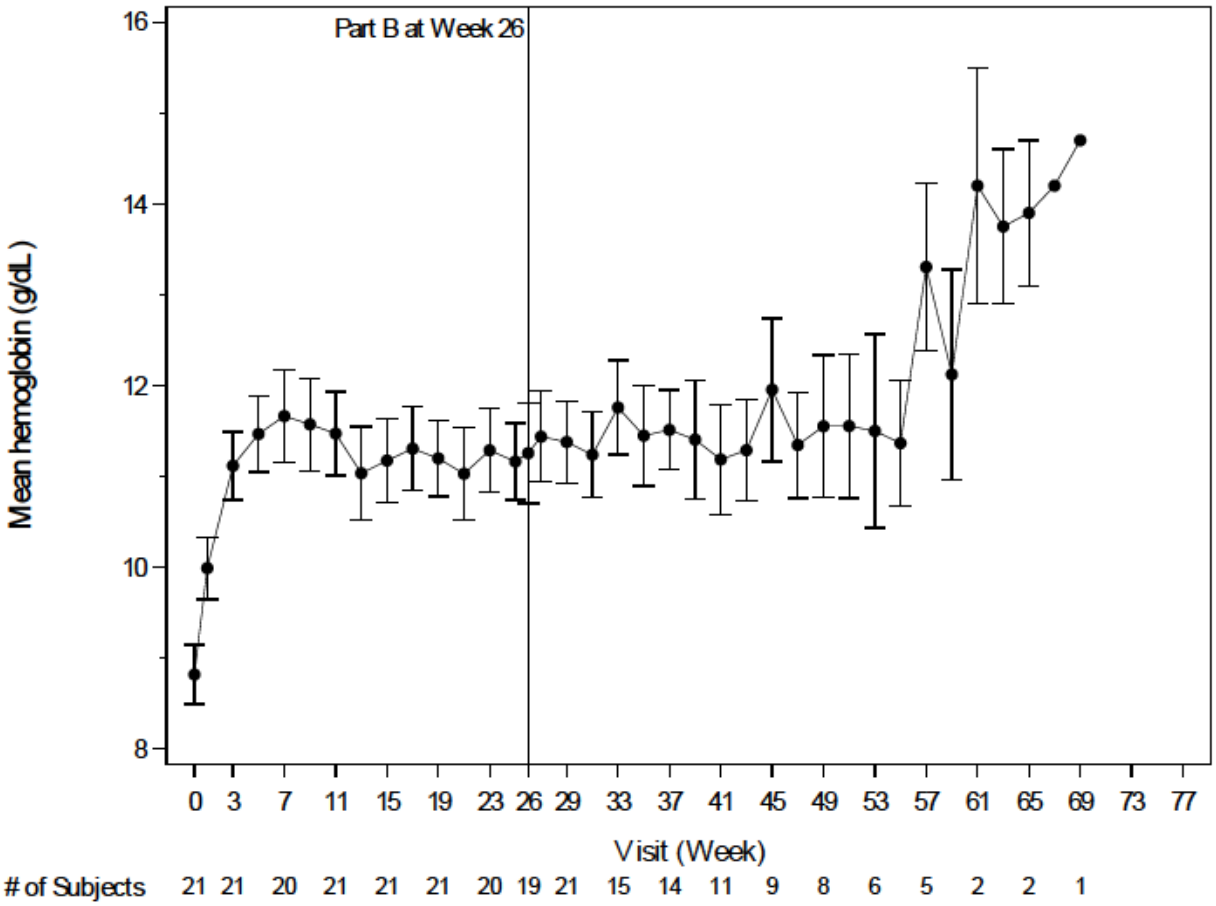
5.1　ヘモグロビン値の変化

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 未満であり、その中央値は 8.25 g/dL（範囲：7.7～9.6 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（範囲：0.1～1.9 g/dL）であった。また、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、その中央値は 2.20 g/dL（範囲：1.3～3.8 g/dL）であった。Week 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 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（12 g/dL 超）となった。AE により試験を中止した 1 名（患者 [redacted]）に見られた試験中止前のヘモグロビン値減少を除き、その他の患者では、ヘモグロビン値は Week 5 以降に安定した改善が見られた。結果的に、これら 4 名のヘモグロビン値は、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。

BIVV009-03 試験 Part B では、ヘモグロビン値の変化量の平均値は、早期にベースラインから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 1.17 g/dL、Week 3 では 2.30 g/dL であった。ヘモグロビンの平均値は、Part A（26 週間）及び Part B を通して 11 g/dL を超えて維持された。

Part A と Part B の統合データにおける来院別のヘモグロビンの平均値のプロットを図 12 に示す。

図 12 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit – Full Analysis Set – BIVV009-03 Part A/B



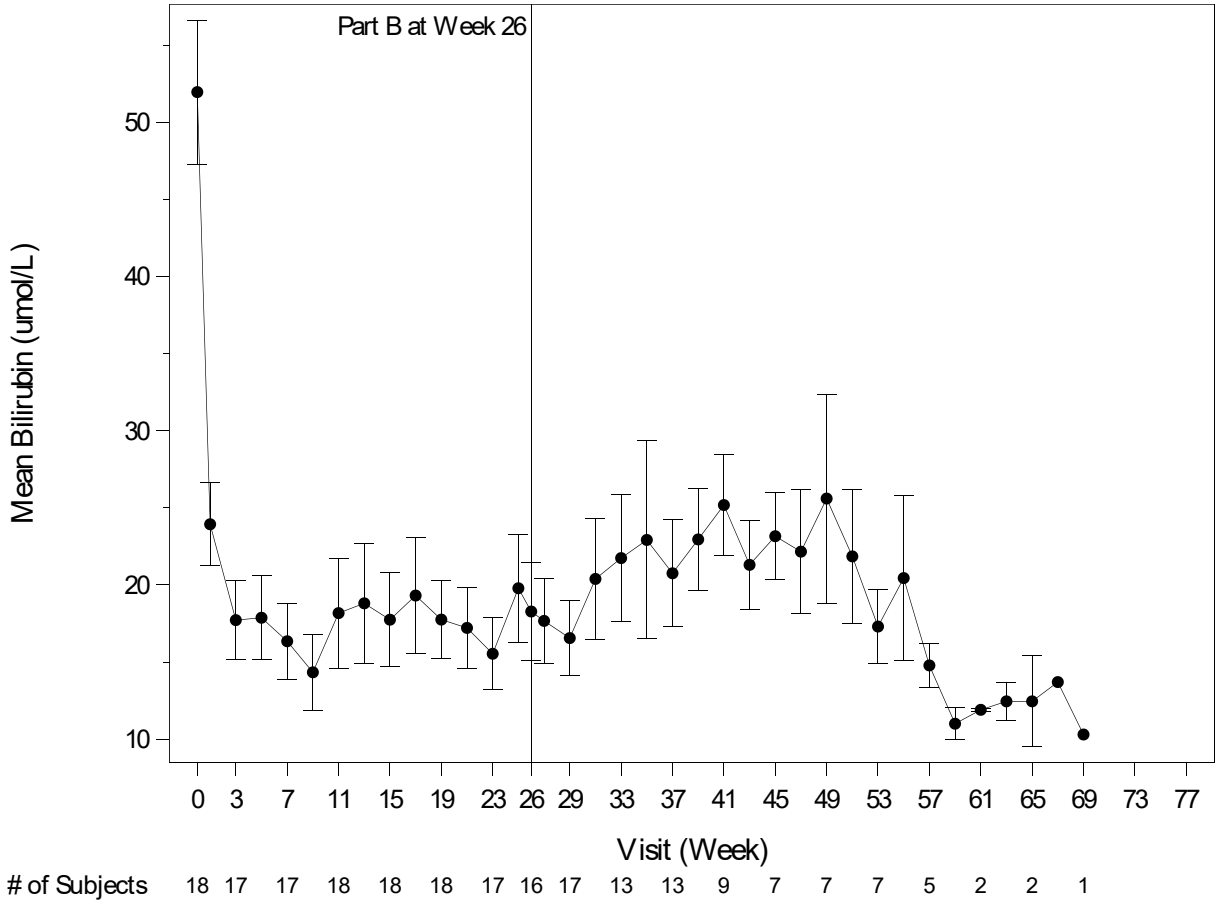
NOTE: 1: Week 0 is the baseline. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug in Part A.
2: By-visit efficacy summaries are presented through 12 months during Part B (up to the Week 77 visit). Data beyond the Week 77 visit are presented in the listings.
Abbreviation: SE = standard error
Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
PGM=f-mean-hgb-byvisit-comb.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/interim_b/dev/f-mean-hgb-byvisit-comb_i.rtf (07OCT2019 19:20)

5.2 総ビリルビン値の変化

BIVV009-01 試験 Part E では、投与の最初の 2 週間で 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。患者[redacted]、[redacted]及び[redacted]では、Day 7 からカットオフ日まで総ビリルビン値は基準範囲内を維持されたが、患者[redacted]では、試験を中止する前に総ビリルビン値に大きな変動が見られた。

BIVV009-03 試験 Part B では、ベースラインの総ビリルビンの平均値は ULN の 3 倍であった。図 13 に示したように、データが得られた患者では、総ビリルビンの平均値の減少が Week 1 で見られ、Part B でも持続され、血管外溶血の減少又は抑制が示された。

図 13 - Plot of mean total bilirubin (µmol/L) (+/- SE) by visit (excluding subjects with Gilbert's syndrome) – Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A/B)



NOTE: 1: Summaries are based on the Full Analysis Set excluding subjects with Gilbert's syndrome (or subjects with unknown Gilbert's syndrome test results).
2: Week 0 is the baseline. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug in Part A.
3: By-visit efficacy summaries are presented through 12 months during Part B (up to the Week 77 visit). Data beyond the Week 77 visit are presented in the listings.
Abbreviation: SE = standard error
Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
PGM=f-mean-bili-byvisit-exgilb-comb.sas
OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/interim_b/dev/f-mean-bili-byvisit-exgilb-comb_i.rtf (07OCT2019 19:19)

5.3 FACIT-Fatigue スコアの変化

BIVV009-01 試験 Part E では FACIT-Fatigue の評価を行わなかった。

BIVV009-03 試験 Part B の Week 39 及び Week 51 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を表 22 に示す。データが得られた患者では、ベースラインからの改善が認められた。

表 22 - Summary of FACIT-Fatigue score and change from baseline by visit – FAS (BIVV009-03 Part B)

	BIVV009 (N=21)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Baseline		
n (a)	20	
Mean	32.50	
SD	11.161	
Median	38.00	
Min, Max	14.0, 47.0	
Week 39		
n (a)	10	10
Baseline mean	30.30	
Mean	37.70	7.40
SD	15.254	20.140
Median	43.00	8.50
Min, Max	5.0, 52.0	-36.0, 38.0
Week 51		
n (a)	7	7
Baseline mean	29.43	
Mean	43.57	14.14
SD	9.964	15.170
Median	46.00	12.00
Min, Max	23.0, 52.0	-2.0, 38.0
Week 63		
n (a)	2	2
Baseline mean	16.00	
Mean	48.00	32.00
SD	1.414	4.243
Median	48.00	32.00
Min, Max	47.0, 49.0	29.0, 35.0

NOTE: 1: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first administration of study drug in Part A.

2: By-visit efficacy summaries are presented through 12 months during Part B (up to the Week 77 visit). Data beyond the Week 77 visit are presented in the listings.

3: Higher FACIT-Fatigue subscale scores denote better QOL. Score ranges from 0-52.

(a) n = number of subjects in the Full Analysis Set with a completed questionnaire. A questionnaire is considered completed if at least 7 of the 13 items were answered by the subject.

Abbreviations: QOL = quality of life

Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.

PGM=t-qs-sum-facitot.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/interim_b/dev/t-qs-sum-facitot_x.rtf (07OCT2019 19:23)

5.4 LDH 値の変化

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。患者[redacted]、[redacted]及び[redacted]では、LDH 値がベースラインのレベル未満で安定しており、それぞれの患者では、しばしば ULN（250 U/L）を下回っていた。患者[redacted]の LDH 値ではより大きな変動が見られたが、試験を中止するまではベースラインレベルを下回って安定していた。

BIVV009-03 試験 Part B では、Part A と同様に、LDH 値に大きな変動が見られたが、概してベースラインよりも改善が見られた。LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、Week 27（21 名）では−92.2 U/L（範囲：−863～449 U/L）、Week 39（11 名）では−12.6 U/L（範囲：−288～254 U/L）であった。

5.5 輸血の必要性

2019 年 7 月 11 日の時点で、BIVV009-01 試験 Part E で継続中の 3 名のうち輸血を受けた患者はいなかった。ワンデンストローム・マクログロブリン血症の AE により試験を中止した 1 名は、スチムリマブの最終投与の 17 日後以降、複数回の輸血を受けた。

BIVV009-03 試験 Part A では、6 名の患者が Week 5 の後に 1 回以上の輸血を受けた。Part B では、これら患者のうち輸血を受けた患者はいなかった。Week 5 までに 5 名が輸血を受けたが、そのうち 4 名はそれ以降の Part A の期間及び Part B において輸血を受けなかった。他の 1 名は Week 5 までに 1 回、さらに Part A の期間中に 3 回の輸血を受けたが、Part B では輸血を受けなかった。Part B の期間中に、1 名の患者が 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 の統合データによると、合計 11 名の患者が 1～23 単位の輸血を受けていた（表 23）。

表 23 - Summary of number of transfusions and units by study period – FAS (BIVV009-03 Part A/B)

	BIVV009 (N=21)		
		Combined study period	
	Part B Study Period	After the first 5 weeks of study drug administration	Including the first 5 weeks of study drug administration
Number of transfusions ([a])			
n	21	21	21
Mean	0.0	1.0	1.1
SD	0.22	2.85	2.88
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 1	0, 13	0, 13
0	20 (95.2%)	15 (71.4%)	13 (61.9%)
1	1 (4.8%)	4 (19.0%)	6 (28.6%)
2	0	0	0
3	0	1 (4.8%)	0
4	0	0	1 (4.8%)
>4	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)

	BIVV009 (N=21)		
		Combined study period	
	Part B Study Period	After the first 5 weeks of study drug administration	Including the first 5 weeks of study drug administration
Total transfusion units ([a])			
n	1	6	8
Mean	2.0	5.5	5.0
SD		8.60	7.43
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	2, 2	1, 23	1, 23
Annualized number of transfusions ([b])			
n	21	21	21
Mean	0.09	1.38	1.40
SD	0.405	3.912	3.523
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 1.9	0.0, 17.3	0.0, 15.3
0	20 (95.2%)	15 (71.4%)	13 (61.9%)
>0-1	0	1 (4.8%)	3 (14.3%)
>1-2	1 (4.8%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)
>2-3	0	1 (4.8%)	0
>3-4	0	0	0
>4	0	2 (9.5%)	2 (9.5%)
Annualized transfusion units ([b])			
n	1	6	8
Mean	3.71	7.62	6.29
SD		11.395	8.863
Median	3.71	2.47	2.19
Min, Max	3.7, 3.7	1.9, 30.7	1.8, 27.1

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

a Number of transfusions and total transfusion units include data up to 12 months in Part B (up to the Week 77 visit).

b Annualized number of transfusions and annualized transfusion units include all data in Part B. Annualized values are calculated as follows: (Number of events during the Study Period)/(Number of days during the Study Period) x 365.25

Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.

PGM=t-sum-trf-comb.sas OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/interim_b/dev/t-sum-trf-comb_i.rtf (07OCT2019 19:24)

5.6　網状赤血球数の変化

BIVV009-01 試験 Part E では、Day 0～Day 7 の期間に網状赤血球数は急速に増加した。その後、数週間でベースライン以下にまで急速に減少した。60 mg/kg の初回投与後に網状赤血球数が増加したことから、スチムリマブは、a）特発性 CAD 患者に見られる網状赤血球増加を顕示し、b）寒冷凝集素による古典的経路破壊から網状赤血球を救済することが示唆される。

BIVV009-03 試験 Part B では、網状赤血球数は、ベースラインから Part A の終了まで減少し（平均：−41.67 x 10^9/L、範囲：−212.4～110.1 x 10^9/L）、その後は Week 39 まで比較的安定していた（平均：−29.98 x 10^9/L、範囲：−214.7～63.5 x 10^9/L）。Part B では、ヘモグロビンの反応に適切なレベルで、網状赤血球数はベースラインを下回る値を維持していた。

5.7 BIVV009-03 試験 Part B におけるその他の評価項目

Part B の期間中、1 名に血栓塞栓症（深部静脈血栓症）が認められた。

5.8 治療効果の減弱

BIVV009-03 試験 Part A では、10 名の患者の投与間隔が 17 日を超え、うち 6 名では、ベースラインと同程度のヘモグロビン値を有する貧血の再発が確認された。また、これら 6 名のうち 4 名は投与間隔が 17 日を超えたのは 1 回であり、この 4 名には治験薬投与後 5 週間以降に輸血を受けた 3 名とヘモグロビン値が減少したが治験薬投与後 5 週間以降に輸血を受けなかった 1 名が含まれている。他の 2 名は投与間隔が 17 日を超えたのが 2 回であり、うち 1 名は 2 回とも輸血を受け、他の 1 名は、1 回はヘモグロビン値が減少したが輸血を受けず、もう 1 回は輸血を受けた。

BIVV009-01 試験 Part C では、最終投与後に 28 日間のウォッシュアウト期間を設けた。ウォッシュアウト期間、特発性 CAD 患者 6 名の CP の薬力学的パラメータ（C1s、CH50 活性）は投与前の値に戻った。また、総ビリルビン値及びヘモグロビン値もベースライン値に戻り、溶血が再発し、その結果貧血が再発した。1 名（患者 [redacted]）では、血漿中スチムリマブ濃度が維持されていたため、これらの値はベースライン値までは戻らなかった。

5.9 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。

5.9.1 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。

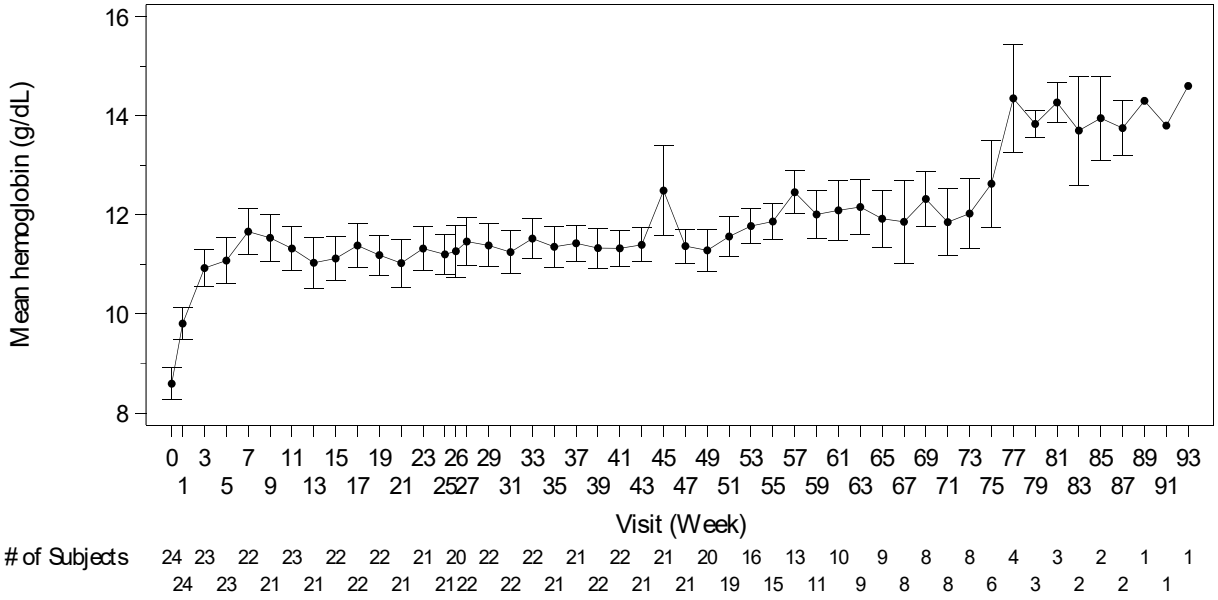
2020 年 1 月 16 日時点で、22 名全員が Part B で試験を継続中であった。しかし、6.5 g が投与された 1 名は、複数の非重篤な TEAE（消化不良、チアノーゼ、嚥下障害、及びびらん性胃炎）のため、投与を中止し、試験を中止した。2020 年 1 月 16 日時点で、当該患者は試験終了時来院が行われていなかったため、試験継続中とみなされた。

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 14）。

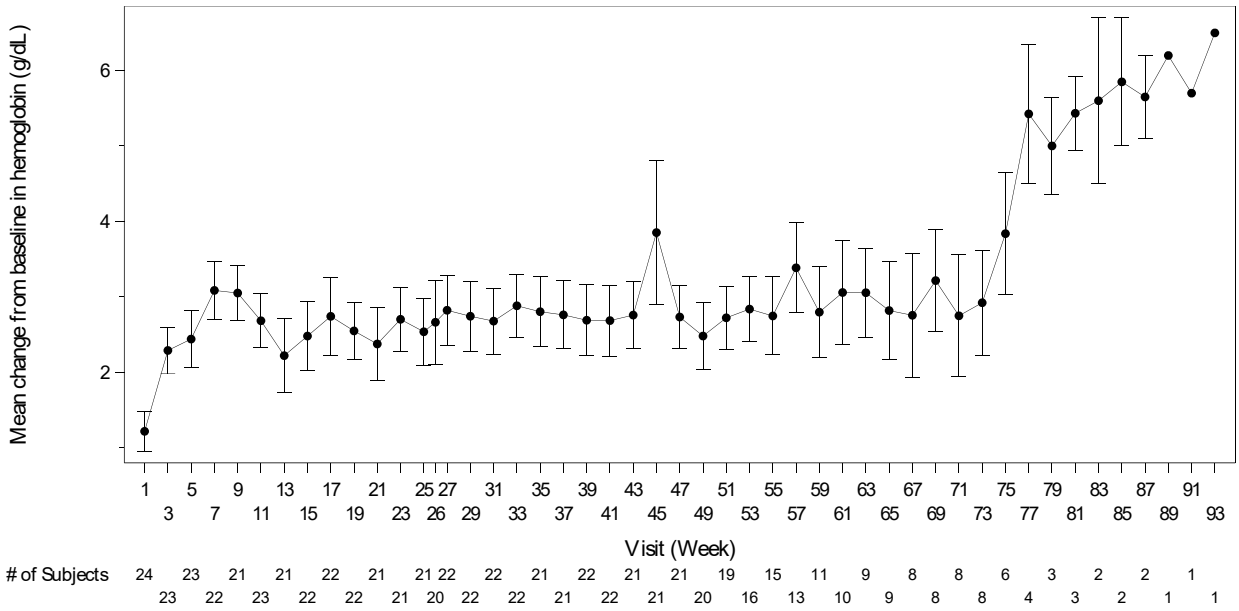
図 14 - Plot of mean hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w])



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 15 ）。

図 15 - Plot of mean change from baseline in hemoglobin (g/dL) (+/- SE) by visit - Full Analysis Set (BIVV009-03 Part A+B [53w])



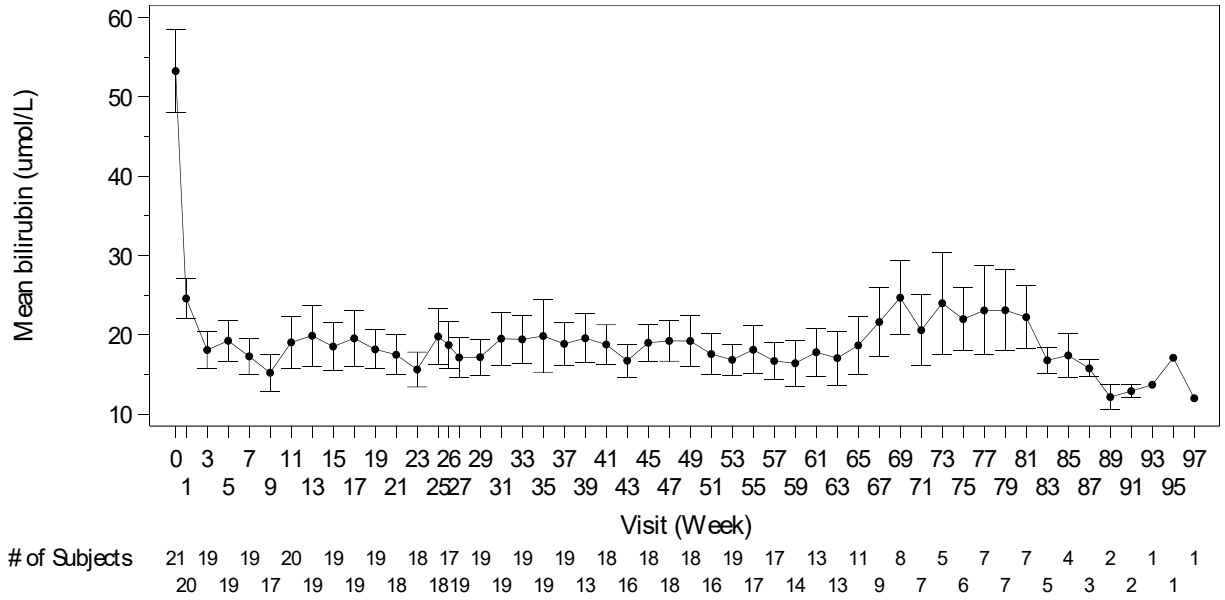
NOTE: 1: Data cutoff date is 16 January 2020.
2: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of BIVV009 in Part A.
Abbreviations: SE = standard error
PGM=f3-mean-hgb-basechg-byvisit-comb.sas
OUT=/sasdata/bivv009/bivv009-03/pmda/dev/f3-mean-hgb-basechg-byvisit-comb_x.rtf (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 16 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 16 - 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(10)(11)(12)(13)(14)。

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。

5.9.2 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

日本人患者の評価時点ごとのヘモグロビン値を表30に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの総ビリルビン値を表 30 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの FACIT-Fatigue スコアを表 31 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの LDH 値を表 30 に示す。

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

日本人患者の輸血状況を表 32 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとのハプトグロビン値を表 30 に示す。

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

日本人患者の評価時点ごとの網状赤血球数を表 30 に示す。

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。

6　有効性の全般的結論

CAD 治療の目標は、根本にある溶血性貧血を治療し、治療の負担を軽減することである。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。本疾患の患者は QoL の低下をもたらす重度の溶血及びそれに続く貧血に苦しみ、そして、血栓塞栓症のリスクの増加及び死亡率の増加が見られる。輸血は悪化した症候性貧血の重度の症状を管理するため行われるが、発作性夜間ヘモグロビン尿症とは異なり、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。また、炎症性疾患又は骨髄機能不全が併発している場合、より頻繁に輸血が必要となる可能性がある。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ではなく、予測不能かつ効果の遅延を引き起こす可能性がある。CAD 治療の目的のひとつは、溶血に起因する症状を速やかに、効果的かつ持続的にコントロールすることである。新規作用機序により、スチムリマブの頑健で一貫した臨床的に意味のあるベネフィットが示されている。主要な試験である第 3 相試験及び補助的な試験により、CAD 患者におけるスチムリマブのベネフィットが明らかにされた。スチムリマブは、CAD 患者に対して溶血に関連する複数の指標に対して速やかにかつ臨床的に意味のある改善をもたらした。

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。CAD 患者においてアンメットメディカルニーズが存在するため、本試験では患者全員にスチムリマブが投与されるように、単一群のオープンラベル試験としてデザインされた。本試験はオープンラベルであり、また、限られた患者数で試験を実施することを考慮し、主要評価項目については高い閾値を設定した。主要評価項目の達成基準は、Week 5 から治療評価時点までの間に輸血を受けなかったこと、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 を超える増加が見られ、さらに、併用が禁止されている CAD 治療薬を使用していなかったこととした。主要評価項目の 95% CI の下限値が 30%を超えた場合、本試験は成功したとみなした。

BIVV009-03 試験 Part A には、24 名患者が組み入れられ、そのうち 22 名は Part A の 6 か月間のスチムリマブ投与を完了し、Part B に移行した。試験集団の多くは女性（62.5%）及び高齢者であり、年齢の中央値は 71.5 歳であった。患者には直近の輸血歴があり、スクリーニング前 6 か月間の輸血回数の中央値は 2 回であった。溶血性貧血の患者集団で予想されるように、概して、患者の総ビリルビン値、LDH 値及び網状赤血球数は高値であり、ヘモグロビン値及びハプトグロビン値は低値であった。患者の 62.5%は、スクリーニング前 5 年以内に CAD に対する前治療を受けていた。

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。

治療評価時点では、主要評価項目の基準を満たした患者のヘモグロビンの平均値は 12.3 g/dL（3.9 g/dL の増加）であり、基準を満たさなかった患者のヘモグロビンの平均値は 9.8 g/dL（0.7 g/dL の増加）であった。

主要評価項目の達成基準を満たさなかった患者 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 で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(8)(15)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。溶血（ビリルビン）、貧血（ヘモグロビン）及び疲労（FACIT-Fatigue）に関連する臨床的有効性評価において、スチムリマブの最初の数回の投与で速やかに、かつ臨床的に顕著な改善が確認された。

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であり、2019 年 7 月 11 日に完了した）において直近の輸血歴のある CMD である特発性 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ようデザインされた。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。Part B のデータカットオフ日の時点で、22 名中 21 名がスチムリマブの投与を受けており、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 B のデータは、Part B の期間中、スチムリマブが溶血を抑制し続けたことを示していた。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。

補助的な BIVV009-01 試験 Part C には、CAD 患者 10 名が組み入れられたが、本パートの終了後、特発性 CAD 患者 6 名に特に頑健な治療効果が認められた。Part C では、CAD 患者及び混合式 AIHA 患者の総ビリルビン値はベースラインでは高値であったが、スチムリマブの初回投与後に減少し、正常となった。ほとんどの CAD 患者ではベースラインの LDH 値は高値であり、スチムリマブのウォッシュアウト後、ほとんどの患者で LDH 値が増加する傾向が見られ、溶血の再発が示唆された。ヘモグロビンの中央値は EOT まで増加したが、スチムリマブのウォッシュアウト後、ヘモグロビン値は減少した。本試験では、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。特発性 CAD 患者（LPD の既往歴がある可能性はあったが、試験登録時に LPD の有無が不明であった患者）に、最も顕著な改善が見られた。

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。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、Week 3 では 2.38 ± 1.118 g/dL、Week 7 では 3.05 ± 0.995 g/dL であった。ヘモグロビン値のベースラインからの増加は 4 名全員に見られ、うち 3 名のヘモグロビン値は、Week 7 までに基準範囲（12 g/dL 超）となった。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、総ビリルビン値の速やかな正常化並びに LDH 値のベースラインからの顕著な減少に関するベネフィットの持続が見られた。Part E におけるスチムリマブ投与の再開後に、血液学的パラメータ及び溶血マーカーに見られた臨床的に意味のある改善は、本試験の Part C の同じ患者に見られた改善と類似しており、長期間にわたり薬力学的反応が維持されていることが示された。

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 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。

以上のことから、上述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 の近位部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。

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。

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. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage. 2002;24(6):547-61.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Wyrwich KW. Minimal important difference thresholds and the standard error of measurement: is there a connection? J Biopharm Stat. 2004;14(1):97-110.

8　付録

サノフィ株式会社

スチムリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 144

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

目　　次 2

表 目 次 8

略号と用語の定義 10

1　　背景及び概観 12

1.1　　緒言 12

1.2　　公表文献 12

1.3　　類薬の安全性情報 13

1.4　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 14

1.5　　規制当局との対面助言等の経緯 14

2　　医薬品への曝露 15

2.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15

2.1.1　　安全性評価に使用した試験 15

2.1.1.1　完了した試験 15

2.1.1.2　実施中の臨床試験 16

2.1.1.3　追加の臨床データ 16

2.1.1.4　併合方法 21

2.1.2　　評価方法 21

2.1.2.1　安全性評価項目及びその定義 21

2.1.2.2　データ解析の検討 22

2.2　　全般的な曝露状況 29

2.2.1　　患者及び被験者の内訳 29

2.2.1.1　CAD 患者 29

2.2.1.2　健康被験者 31

2.2.1.3　その他の CMD 患者 31

2.2.2 曝露状況 32
2.2.2.1 CAD 患者 33
2.2.2.2 健康被験者 35
2.2.2.3 その他の CMD 患者 36

2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 36

2.3.1 人口統計学的特性 36
2.3.1.1 CAD 患者 36
2.3.1.2 健康被験者 38
2.3.1.3 その他の CMD 患者 39

2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性 40
2.3.2.1 CAD 患者 40
2.3.2.2 健康被験者 41
2.3.2.3 その他の CMD 患者 41

2.3.3 その他の関連するベースライン特性 42
2.3.3.1 CAD 患者 42
2.3.3.2 健康被験者 43
2.3.3.3 その他の CMD 患者 43

2.3.4 関連する併用薬 43
2.3.4.1 CAD 患者 43
2.3.4.2 健康被験者 44
2.3.4.3 その他の CMD 患者 44

3 有害事象 46

3.1 CAD 患者 46

3.1.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約 46

3.1.2 試験治療下で発現した有害事象の要約 48

3.1.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度別の要約 48
3.1.3.1 試験治療下で発現した有害事象の治験薬との因果関係別の要約 51

3.1.4 試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約 51
3.1.4.1 試験治療下で発現した重篤な有害事象の治験薬との因果関係別の要約 52
3.1.4.2 死亡 54

3.1.5 その他の重大な有害事象 54
3.1.5.1 投与中止に至った有害事象 54

3.1.6 特に注目すべき有害事象の要約 55
3.1.6.1 血栓塞栓症の要約 55

3.1.6.2 投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象の要約 56
3.1.6.3 発現時期別の試験治療下で発現した有害事象の要約 57
3.1.6.4 試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象の要約 57
3.1.6.5 試験治療下で発現した感染症の有害事象の要約 58
3.1.6.6 試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象の要約 59

3.2 健康被験者 60
3.2.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約 60
3.2.2 試験治療下で発現した有害事象の要約 61
3.2.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度別の要約 61
3.2.3.1 試験治療下で発現した有害事象の治験薬との因果関係別の要約 61
3.2.4 試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約 62
3.2.4.1 死亡 62
3.2.5 その他の重大な有害事象 62
3.2.5.1 投与中止に至った有害事象 62
3.2.6 特に注目すべき有害事象の要約 63
3.2.6.1 投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象の要約 63
3.2.6.2 試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象の要約 63
3.2.6.3 試験治療下で発現した感染症の有害事象の要約 63
3.2.6.4 試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象の要約 64

3.3 その他の CMD 患者 64
3.3.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約 64
3.3.2 試験治療下で発現した有害事象の要約 65
3.3.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度別の要約 66
3.3.3.1 試験治療下で発現した有害事象の治験薬との因果関係別の要約 66
3.3.4 試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約 66
3.3.4.1 死亡 67
3.3.5 その他の重大な有害事象 67
3.3.5.1 投与中止に至った有害事象 67
3.3.6 特に注目すべき有害事象の要約 67
3.3.6.1 血栓塞栓症の要約 67
3.3.6.2 投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象の要約 67
3.3.6.3 試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象の要約 68
3.3.6.4 試験治療下で発現した感染症の有害事象の要約 69
3.3.6.5 試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象の要約 69

3.4 個別有害事象の文章による説明 69

4 臨床検査値の評価 70

4.1 血液学的検査 70
4.1.1 CAD 患者 70
4.1.2 健康被験者 71
4.1.3 その他の CMD 患者 71

4.2 臨床生化学検査 73
4.2.1 CAD 患者 73
4.2.2 健康被験者 74
4.2.3 その他の CMD 患者 74

4.3 全身性エリテマトーデスのバイオマーカー 75
4.3.1 CAD 患者 75
4.3.2 健康被験者 76
4.3.3 その他の CMD 患者 76

4.4 免疫原性の結果 77
4.4.1 CAD 患者 77
4.4.2 健康被験者 77
4.4.3 その他の CMD 患者 77

4.5 スチムリマブに関連する有害事象 78

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 80

5.1 バイタルサイン 80
5.1.1 CAD 患者 80
5.1.2 健康被験者 80
5.1.3 その他の CMD 患者 81

5.2 身体的所見 81

5.3 心電図 81
5.3.1 CAD 患者 81
5.3.2 健康被験者 81

5.3.3 その他の CMD 患者 82
5.4 その他のパラメータ 82
6 特別な患者集団及び状況下における安全性 83
6.1 内因性要因 83
6.1.1 試験治療下で発現した有害事象の年齢別の要約 83
6.1.2 試験治療下で発現した有害事象の性別の要約 83
6.1.3 試験治療下で発現した有害事象の人種別の要約 84
6.1.3.1 日本人集団における安全性 84
6.1.4 試験治療下で発現した有害事象の肝機能障害別の要約 88
6.1.5 試験治療下で発現した有害事象の腎機能障害別の要約 88
6.1.6 試験治療下で発現した有害事象の心血管障害別の要約 88
6.2 外因性要因 89
6.2.1 試験治療下で発現した有害事象の地理的地域別の要約 89
6.3 薬物相互作用 89
6.4 妊娠及び授乳時の使用 89
6.5 過量投与 90
6.6 薬物乱用 90
6.7 離脱症状及び反跳現象 92
6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 92
6.9 追加の臨床安全性データ 94
6.9.1 BIVV009-04 試験 Part A 及び B 94
6.9.1.1 患者の内訳 94
6.9.1.2 曝露状況 94
6.9.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 94
6.9.1.4 有害事象 95
6.9.2 BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間） 96
6.9.2.1 患者の内訳 96
6.9.2.2 曝露状況 97
6.9.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 97
6.9.2.4 有害事象 97

6.9.2.5 臨床検査値の評価 100
6.9.2.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 100
6.9.2.7 日本人集団における安全性 100

7 市販後データ 105

8 公表文献の安全性データ 106

9 全体的な安全性の結論 107

10 参考文献 109

11 補足情報 111

12 付録 112

12.1 依存及び薬物乱用に関連する可能性がある有害事象の検索用語 112

12.2 有害事象に関する一覧表 113

表 目 次

表 1 - List of studies evaluated in the summary of clinical safety and study status 17

表 2 - Pools for Integrated Analyses 22

表 3 - CAD: Summary of disposition - Safety Analysis Set 30

表 4 - All BIVV009 exposure: Overall extent of exposure - Safety Analysis Set 32

表 5 - CAD: Overall extent of exposure - Safety Analysis Set 34

表 6 - CAD: Summary of demographic and baseline characteristics - Safety Analysis Set 37

表 7 - CAD: Overall summary of treatment-emergent adverse events - Safety Analysis Set 47

表 8 - CAD: CTCAE Grade 3 以上の試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約 - 安全性解析対象集団 49

表 9 - CAD: 治験薬と因果関係ありと判断された試験治療下で発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT）の要約 - 安全性解析対象集団 53

表 10 - CAD: 投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約 - 安全性解析対象集団 56

表 11 - スチムリマブに関連する有害事象の要約 （BIVV009-03 試験 Part A）- 安全性解析対象集団 78

表 12 - Overall summary of treatment-emergent adverse events（Study BIVV009-03）- Safety Analysis Set (Japanese Patients) 85

表 13 - 試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験）- 安全性解析対象集団（日本人患者） 86

表 14 - 治験薬と因果関係ありと判断された試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験）- 安全性解析対象集団（日本人患者） 87

表 15 - Overall summary of treatment-emergent adverse events（Study BIVV009-03 Part A+B 53 weeks）- Safety Analysis Set (Japanese Patients) 102

表 16 - 試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験 Part A+B 53 週間）- 安全性解析対象集団（日本人患者） 102

表 17 - 治験薬と因果関係ありと判断された試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験 Part A+B 53 週間）- 安全性解析対象集団（日本人患者） 104

表 18 - 試験治療下で発現した重篤な有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-01 試験 Part C）- As-Treated 集団 114

表 19 - 試験治療下で発現した重篤な有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-01 試験 Part E）- As-Treated 集団 114

表 20 - 試験治療下で発現した重篤な有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-03 試験 Part A）- 安全性解析対象集団 119

表 21 - 試験治療下で発現した重篤な有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-03 試験 Part B）- 安全性解析対象集団 124

表 22 - 試験治療下で発現した重篤な有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-03 試験 Part A+B 53 週間）- 安全性解析対象集団 127

表 23 - 死亡した患者の一覧表（BIVV009-01 試験 Part C）- As-Treated 集団 137

表 24 - 死亡した患者の一覧表（BIVV009-03 試験 Part A）- 安全性解析対象集団 138

表 25 - 投与中止に至った有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-01 試験 Part C）- As-Treated 集団 139

表 26 - 投与中止に至った有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-01 試験 Part E）- As-Treated 集団 140

表 27 - 投与中止に至った有害事象が認められた被験者の一覧表（BIVV009-02 試験）- 安全性解析対象集団 141

表 28 - 投与中止に至った有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-03 試験 Part A）- 安全性解析対象集団 142

表 29 - 投与中止に至った有害事象が認められた患者の一覧表（BIVV009-03 試験 Part A+B 53 週間）- 安全性解析対象集団 143

略号と用語の定義

略号	定義
ADA	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ADL	activities of daily living／日常生活動作
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event／有害事象
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome／非典型溶血性尿毒症症候群
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	renal allograft antibody-mediated rejection／同種腎移植抗体関連型拒絶反応
ANA	anti-nuclear antibodies／抗核抗体
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical／解剖治療化学
AV	atrioventricular／房室
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
C1-INH	C1-esterase inhibitor ／C1 エステラーゼインヒビター
C1s	complement component 1, s subcomponent／補体第 1 成分 s サブコンポーネント
C2	complement component 2／補体第 2 成分
C4	complement component 4／補体第 4 成分
CAD	cold agglutinin disease／寒冷凝集素症
CIC	circulating immune complex／循環免疫複合体
CMD	complement-mediated disorder／補体関連疾患
CNS	central nervous system／中枢神経系
CP	classical complement pathway／古典的補体経路
CS	clinically significant／臨床的に意味がある
CSR	clinical study report／治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
DNA	deoxyribonucleic acid／デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram／心電図
eCRF	electronic Case Report Form／電子的な症例報告書

略号	定義
ePPND	enhanced pre- and post-natal development／拡充型出生前及び出生後の発生
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FIH	First-in-human
GGT	gamma glutamyl transferase／γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAE	hereditary angioedema／遺伝性血管性浮腫
HLGT	high level group term／高位グループ語
HLT	high level term／高位語
ISS	integrated summary of safety
ITP	immune thrombocytopenia purpura／免疫性血小板減少症
LLT	lowest level term／下層語
mAb	monoclonal antibody／モノクローナル抗体
MAD	multiple-ascending dose／反復漸増投与
MAVE	major adverse vascular event／主要血管性有害事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MedDRA SMQ	Standardized MedDRA Queries／MedDRA 標準検索式
NCS	not clinically significant／臨床的に意味がない
NHV	normal healthy volunteer／健康被験者
NOAEL	no observed adverse effect level／無毒性量
NPP	named patient program／指定患者プログラム
PCSA	potentially clinically significant abnormalities
PNH	paroxsymal nocturnal hemoglobinuria／発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term／基本語
RNP	ribonucleoprotein／リボ核タンパク
SAD	single-ascending dose／単回漸増投与
SAP	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD	standard deviation／標準偏差
SLE	systemic lupus erythematosus／全身性エリテマトーデス
Sm	anti-Smith antibody／抗 Sm 抗体
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
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　背景及び概観

1.1　緒言

スチムリマブ（BIVV009、TNT009）は、古典的補体経路（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）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寒冷凝集素症（CAD）を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投与レジメンは、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、予測不能かつ遅発性の効果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予防し、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、輸血の回避並びに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 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表 1 に示す。

1.2　公表文献

Embase ツール（www.embase.com）を用いて MEDLINE 及び EMBASE データベースで一般的な文献検索を包括的に実施し、2019 年 7 月 11 日までの公表文献を考慮した。検索対象は申請者が開発している本剤及び関連製剤の以下の同義語を 1 つ以上含むあらゆる文献とした：BIVV009、BIVV-009、TNT009、TNT-009、CP 阻害剤、C1s 阻害剤、TNT003、スチムリマブ、及び安全性。安全性情報を特定するために、検索語として、以下を含む安全性用語と共に上記のスチムリマブの名称／同義語を用

いた：副作用、薬物相互作用、毒性又は中毒、妊娠中の曝露及び有害事象を伴わない転帰（中絶を含む）、授乳中の曝露、環境又は職務上の曝露、コンパッショネート提供、登録制の使用、有効性の欠如又はワクチン無効、薬物耐性又は薬剤耐性、リスクファクター又はリスク評価、無症候性過量投与、乱用又は誤用、有害事象を伴わない投薬過誤又は機器を含むニアミス、病原体の感染疑い、適応外使用、自殺、死亡又は致死的転帰、及び重要な非臨床の安全性結果。文献の表題、抄録、記述子及びデータベース文書内のその他のフィールドで上記の用語を検索した。検索は、言語又は公表文献の種類を制限せずに実施した。スチムリマブに関連する可能性のある公表文献及び学会抄録を検索した。特定された全ての公表文献は、申請者が実施した臨床及び非臨床試験の結果に関連しており、これらを本申請資料の適切な箇所に示す。公表された科学文献、未公表の原稿又は学会抄録から、スチムリマブに関する新たな又は重大な安全性所見は特定されなかった。

1.3　類薬の安全性情報

スチムリマブは、CP 特異的セリンプロテアーゼである C1s を標的とする First-in-class の CP 阻害剤である。CP を選択的に標的とし阻害する薬剤は承認されていないが、他の補体経路の成分を標的とする薬剤は承認されている。

組換え又は精製された内因性ヒト血漿タンパク質C1エステラーゼインヒビター（C1-INH）（Berinert®、Cinryze®及び Ruconest®など）は、遺伝性血管浮腫を伴う先天性 C1-INH 欠損患者に対する補充療法として用いられている。Berinert®、Cinryze®及び Ruconest®は、遺伝性血管性浮腫（HAE）患者への投与後に発現し、凝固線溶系に対する C1-INH の多面的作用に起因する、重篤な動脈及び静脈血栓塞栓イベントのリスク上昇が警告されている(2)。スチムリマブは補体経路の成分の欠損に対する補充療法ではなく、CP を特異的に阻害することから、スチムリマブ投与では同様のリスクは予想されない。CAD 及び免疫性血小板減少症（ITP）に対するスチムリマブの臨床試験では、凝固パネルデータを収集している。

終末補体阻害剤であるソリリス®（Eculizumab）及びユルトミリス®（Ravulizumab-cwvz）は、補体タンパク質 C5 に特異的に結合し、最終的に終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制する。Eculizumab は溶血抑制を目的として発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、補体関連血栓性微小血管障害の抑制を目的として非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身性重症筋無力症及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者の治療に適応される。Ravulizumab-cwvz は PNH 及び aHUS の成人患者の治療に適応される。Eculizumab 及び Ravulizumab-cwvz はいずれも市販されているが、投与された患者で生命を脅かす又は致死的な髄膜炎菌感染が発現したことにより、重篤な髄膜炎菌感染に対して米国では Black box warning、EU では Inverted black triangle warning が出されている(3)(4)(5)。3 つの補体経路全てに対して共通の遠位経路を阻害する終末補体阻害剤とは異なり、スチムリマブは CP を標的として近位で阻害し、代替経路及びレクチン経路を機能的に阻害しないため、スチムリマブ存在下で宿主免疫防御及び終末 CP の下流の活性を保持できる。CP の阻害により莢膜形成細菌に感染する潜在的リスクがあるため、臨床開発プログラムの全ての試験では、実施国のガイドラインに従い、髄膜炎菌及び肺炎連鎖球菌などの

莢膜形成細菌、及びヘモフィルス属インフルエンザ菌に対するワクチン接種を組入れ条件とし、臨床試験において感染症を慎重に評価した。

スチムリマブと同一の作用機序を有する化合物は承認されていないため、スチムリマブに関連する化合物に対する安全性情報の文献レビューは実施しなかった。

1.4　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性情報は Module 2.4 非臨床試験の概括評価に示す。スチムリマブで特定された非臨床安全性／シグナルはない。Module 2.6.3 薬理試験概要表で示すように、マウス IgG2a CP 阻害剤である TNT005 を用いて細菌のオプソニン化試験を実施した。これらのデータから、特異的な抗莢膜抗体を含有する全血中での髄膜炎菌及び肺炎連鎖球菌の死滅は TNT005 によって妨げられないことが示唆されている。

非臨床薬理試験に関する情報は、Module 2.6.2 薬理試験の概要文に示す。血清中の CP 阻害の持続時間は用量依存性であり、用量を増加すると血清中の CP 阻害の持続時間が延長した。

1.5　規制当局との対面助言等の経緯

スチムリマブを含有する医薬品はいずれの国でも承認されていない。

臨床開発プログラムのデータに基づき、スチムリマブの安全性に対する懸念に関して規制当局によって取られた措置はない。

スチムリマブに関する規制当局との詳細な経緯については、Module 1.13 に示す。

2　医薬品への曝露

2.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.1.1 安全性評価に使用した試験

臨床的安全性の概要のデータカットオフ日（CAD：2019 年 7 月 11 日、ITP：2019 年 4 月 11 日）時点で、スチムリマブの臨床開発プログラムには以下の 6 試験が含まれている。

安全性の併合解析の主な焦点である CAD を有する成人患者（18 歳以上）の治療のための臨床開発プログラムには、完了した第 1 相オープンラベル試験 BIVV009-01（Part C）、実施中の第 1 相オープンラベル継続投与試験 BIVV009-01（Part E）、完了した第 3 相オープンラベル試験 BIVV009-03（Part A）及び実施中の第 3 相オープンラベル継続投与試験 BIVV009-03（Part B）が含まれる（表 1）。健康被験者（NHV）及びその他の補体関連疾患（CMD）（水疱性類天疱瘡［BP］、温式自己免疫性溶血性貧血［WAIHA］及び同種腎移植抗体関連型拒絶反応［AMR］）患者における安全性データは、CAD 患者を対象として実施中のプラセボ対照試験（BIVV009-04）の盲検下データに加えて、CAD 患者集団で特徴付けられる安全性プロファイルを裏付けるものと考えた。

スチムリマブの臨床開発プログラムに含まれる 6 試験（BIVV009-01、BIVV009-02、BIVV009-03、BIVV009-04、BIVV009-05 及び BIVV009-201）の要約を表 1 に示す。これらの臨床試験のデザイン、解析及び結果に関する更なる詳細は、各試験の治験実施計画書、統計解析計画書（SAP）及び Module 5.3 の各治験総括報告書（CSR）に示す。

2.1.1.1 完了した試験

BIVV009-01（Part A）：NHV を対象とした第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、First-in-human（FIH）、単回漸増投与（SAD）試験。本試験の最終被験者の来院日は 2015 年 10 月 23 日であり、CSR は 2019 年 7 月 23 日に確定された。

BIVV009-01（Part B）：NHV を対象とした第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、FIH 反復漸増投与（MAD）試験。本試験の最終被験者の来院日は 2015 年 12 月 10 日であり、CSR は 2019 年 7 月 23 日に確定された。

BIVV009-01（Part C）：CAD、BP、WAIHA 及び AMR を含む CMD 患者を対象とした第 1 相、オープンラベル、反復投与試験。本試験の最終患者の来院日は 2017 年 3 月 10 日であり、CSR は 2019 年 7 月 4 日に確定された。

BIVV009-02：NHV を対象とした第 1 相、二重盲検、反復投与試験。本試験の最終被験者の来院日は 2017 年 5 月 31 日であり、CSR は 2019 年 6 月 25 日に確定された。

BIVV009-05：日本人 NHV を対象とした第 1 相、オープンラベル、単回及び反復投与試験。本試験の最終被験者の来院日は 2018 年 8 月 10 日であり、CSR は 2019 年 6 月 5 日に確定された。

BIVV009-03（Part A）：直近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する特発性 CAD 患者を対象とした第 3 相、オープンラベル、単一群試験。本試験の最終患者の来院日は 2019 年 7 月 11 日であり、中間解析のためのデータカットオフ日と同日であった。

2.1.1.2 実施中の臨床試験

BIVV009-01（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）でスチムリマブ投与歴のある CAD 患者を対象とした第 1 相、オープンラベル、反復投与試験。本試験の中間解析のためのデータカットオフ日は 2019 年 7 月 11 日であった。

BIVV009-201（Part A 及び B）：慢性 ITP 患者を対象とした第 1 相、オープンラベル、反復投与試験。本試験の中間解析のためのデータのカットオフ日は 2019 年 4 月 11 日であった。

BIVV009-03（Part B）：直近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有し、BIVV009-03 試験 Part A を完了した特発性 CAD 患者を対象とした第 3 相、オープンラベル、単一群試験。本試験の中間解析のためのデータカットオフ日は 2019 年 7 月 11 日であった。また、安全性及び忍容性を評価するために、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行った。本試験のデータは併合解析には含まれていないが、中間解析のためのデータカットオフ日である 2020 年 1 月 16 日までの患者の内訳、人口統計学的特性、曝露及び有害事象（AE）等を、追加の臨床安全性データとして 6.9.2 項に示す。

BIVV009-04（Part A 及び B）：直近の輸血歴のない（前年の輸血は 1 回以下で、登録前 6 か月間は輸血を受けていない）特発性 CAD 患者を対象とした第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験。本試験のデータは併合解析には含まれていないが、本試験の中間解析のためのデータカットオフ日である 2019 年 7 月 11 日までの盲検下での患者の内訳、人口統計学的特性、曝露及び AE を、追加の臨床安全性データとして 6.9.1 項に示す。

2.1.1.3 追加の臨床データ

最初の BIVV009-01 試験を実施した医師が、独立した NPP を実施した。NPP では、BIVV009-01 試験 Part C に参加し、スチムリマブによる治療効果が認められ、スチムリマブ投与完了後に溶血性貧血が再発した患者に対して、治験依頼者が提供したスチムリマブを継続的に投与した。BIVV009-01 試験と同じ治験実施医療機関で臨床治療を実施したが、安全性及び有効性をモニタリングするための採血頻度は減らした。そのため、併合解析には、NPP で得られたデータ及び報告書を含めていない。報告書（Module 5.3.5.2-5 [Named Patient Program Study Report]）は、NPP を実施した医師が作成した。

表 1 - List of studies evaluated in the summary of clinical safety and study status

Study	Patient Population	Study Design	Treatment and duration	Number of patients/subjects evaluated for safety[a]	Status at submission
BIVV009-01 Part A/B	**Part A/B**: Normal healthy volunteer (NHVs), vaccinated against encapsulated bacterial pathogens Males/females ≥18 years of age, inclusive	**Part A**: FIH, Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, SAD study in NHVs treated with placebo or sutimlimab 0.3, 1, 3, 10, 30, 60, or 100 mg/kg. Subjects were randomized to treatment with sutimlimab or placebo in a ratio of 3:1 **Part B**: FIH, Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, MAD study in NHVs treated with placebo or sutimlimab 30 or 60 mg/kg once weekly for 4 weeks. Subjects were randomized to sutimlimab or placebo in a 6:2 ratio. **Primary Objective (Part A/B)**: Evaluate the safety and tolerability of sutimlimab in humans	**Part A:** **Treatment**: One day, single dose **Duration**: Single dose of study treatment on Day 0 and safety follow-up through Day 14. **Part B**: **Treatment**: Four weeks (weekly dosing) **Duration**: Multiple doses of study treatment once weekly for 4 weeks and safety follow-up through Day 35.	**Part A:** 48 subjects; sutimlimab: 36 subjects; placebo: 12 subjects **Part B**: 16 subjects; sutimlimab: 12 subjects; placebo: 4 subjects	**Part A/B**: Complete, Full CSR
BIVV009-02	NHVs, vaccinated against encapsulated bacterial pathogens Males/females ≥18 years of age, inclusive	Phase 1, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and tolerability of multiple doses of sutimlimab 75 mg/kg in healthy male/female subjects. Subjects were randomized to placebo or sutimlimab in a 3:1 ratio **Primary Objective**: Evaluate the safety and tolerability of multiple doses of sutimlimab in humans	**Treatment**: 75 mg/kg x 4 (60-minute infusions on days 1, 8, 22, and 36) **Duration**: Days 1, 8, 22, 36 with safety follow-up on Day 50. Additional PK/ADA sampling on Days 64 and 92	Sutimlimab: 18 subjects Placebo: 6 subjects	Complete, Full CSR

Study	Patient Population	Study Design	Treatment and duration	Number of patients/subjects evaluated for safety[a]	Status at submission
BIVV009-05 (Part A/B)	**Part A/B**: Healthy Japanese volunteers who have lived outside of Japan for less than 5 years and whose parents and grandparents are all Japanese Males/females 20 to 55 years	Randomized, open-label study. **Part A**: Cohorts (6 subjects per cohort) were randomized to receive a single dose of sutimlimab 30, 60, or 100 mg/kg by IV infusion **Part B**: Subjects stratified by body weight to receive sutimlimab by IV infusion on Days 1, 8, and 22 **Primary Objective**: Evaluate the PK of a single dose of sutimlimab (**Part A**) and multiple doses of sutimlimab (**Part B**) in healthy Japanese subjects	**Part A:** **Treatment**: Single dose of either: 30 mg/kg, 60 mg/kg, or 100 mg/kg **Duration**: Single dose with safety and tolerability assessed through Day 64 **Part B**: **Treatment**: Multiple doses of sutimlimab 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 kg on Days 1, 8, and 22 **Duration**: Multiple doses of sutimlimab with safety and tolerability assessed through Day 85	**Part A**: Total: 18 subjects 30 mg/kg: 6 subjects 60 mg/kg: 6 subjects 100 mg/kg: 6 subjects **Part B**: Total: 12 subjects 6.5 g: 9 subjects 7.5 g: 3 subjects	Complete, Full CSR
BIVV009-03	**Part A**: Adult patients with CAD who are symptomatic, have a hemoglobin ≤10 g/dL during screening, and received at least 1 transfusion during the 6 months prior to study entry **Part B**: Patients who completed Part A of the study and were able and willing to enter Part B	Pivotal, open-label, Phase 3, single-arm, multi-center study in CAD patients who are symptomatic, have a hemoglobin ≤10 g/dL during screening, and received at least 1 transfusion during the 6 months prior to study entry. **Primary Objective (Part A)**: Determine whether sutimlimab administration resulted in a ≥2 g/dL increase in hemoglobin levels or increases hemoglobin to ≥12 g/dL and obviated the need for blood transfusion during treatment in patients with CAD who had a recent history of blood transfusion. **Primary Objective (Part B)**: Evaluate the long-term safety and tolerability of sutimlimab in patients with CAD	**Part A**: **Treatment**: 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 kg of sutimlimab (60-minute infusions on days 0, 7, 21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, and 175) **Duration**: Treatment for 6 months (26 weeks). **Part B**: **Treatment**: 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 kg of sutimlimab every 2 weeks **Duration**: Treatment with biweekly sutimlimab administrations for 2 years after last patient out of Part A. Safety follow-up continues for 9 weeks after the last study drug administration.	**Part A**: 24 **Part B**: 21	**Part A**: Complete, Full CSR **Part B**: Ongoing, Interim CSR (data cut-off date of 11 July 2019)

Study	Patient Population	Study Design	Treatment and duration	Number of patients/subjects evaluated for safety[a]	Status at submission
BIVV009-01 Part C	Patients with various complement-mediated disorders (BP, CAD, WAIHA, late, active AMR [acute or chronic]) and vaccinated against encapsulated bacterial pathogens Males/females ≥18 years of age, inclusive	Phase 1, open-label, multi-dose administration of sutimlimab 60 mg/kg in patients with CMDs including BP, WAIHA, and AMR **Primary Objective**: Evaluate the safety and tolerability of sutimlimab in humans with complement-mediated disorders	**Treatment:** Single dose (10 mg/kg) and subsequent weekly doses x 4 (60 mg/kg) **Duration**: Patients were dosed on Days 0, 4, 11, 18, and 25 with safety follow-up for 4 weeks after the last dose until the end of study visit on Day 53.	**BP:** 10 patients **WAIHA:** 4 patients **AMR:** 10 patients **CAD:** 10 patients	Complete, Full CSR
BIVV009-01 Part E	CAD patients previously treated successfully with sutimlimab within the scope of a BIVV009 clinical trial or named patient program use Males/females ≥18 years of age, inclusive	Open-label, Phase 1, extension part in a subset of patients with CAD who were previously treated with sutimlimab in another clinical study or named patient use **Primary Objective**: Evaluate the safety and tolerability of sutimlimab in humans with CAD	**Treatment**: 5.5 grams of sutimlimab, followed by patients who weigh less than 75 kg receive fixed doses of 6.5 grams of sutimlimab and patients who weigh 75 kg or more receive fixed doses of 7.5 grams of sutimlimab **Duration**: Patients dosed on Day 0, Week 1, and every 2 weeks thereafter until the last visit. Safety follow-up continues for 9 weeks after the last dose of study drug administration	As of cut-off: 4 patients	Interim CSR, Ongoing (data cut-off date of 11 July 2019)
BIVV009-04 (Part A/B)	Symptomatic CAD patients who have a hemoglobin ≤10 g/dL and who have not received a recent transfusion (ie, ≤1 transfusion during the previous year and no transfusion during the 6 months prior to enrollment). Males/females ≥ 18 years old	**Part A**: Supportive, randomized, double-blind, placebo-controlled study designed to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of sutimlimab in patients with symptomatic primary CAD who have a hemoglobin ≤10 g/dL and who have not received a recent transfusion. Up to 40 patients will be randomized 1:1 to receive an IV infusion of sutimlimab or placebo. **Part B**: Following completion of dosing in Part A, patients will roll into the long-term safety and durability of response extension phase and receive sutimlimab in an open-label manner.	**Part A**: **Treatment**: 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 kg of sutimlimab on Day 0, 7 and ever 2 weeks for remainder of study. Patients who miss a dose in Part A or B (ie, outside the dosing window or >17 days since last dose) should return to the site for an unscheduled visit to receive another loading dose prior to their next scheduled visit. **Duration**: Treatment on Days 0, 7, 21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, and 175. End-of-treatment visit on Day 182 (Week	**Part A**: 27 patients	Ongoing, No CSR, limited data included in this summary document (data cut-off date of 11 July 2019)

Study	Patient Population	Study Design	Treatment and duration	Number of patients/subjects evaluated for safety[a]	Status at submission
			26). **Part B**: **Treatment**: Biweekly dosing with 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 kg of sutimlimab. **Duration**: a minimum of 52 weeks of biweekly administration of sutimlimab after last patient out from Part A with 9-weeks follow-up after last dose of study drug.		
		Primary Objective (Part A): Determine whether sutimlimab administration results in a ≥1.5 g/dL increase in hemoglobin level and avoidance of transfusion in patients with primary CAD without a recent history of blood transfusion. **Primary Objective (Part B):** Evaluate long-term safety and tolerability of sutimlimab in patients with CAD.			
BIVV009-201 (Part A/B)	**Part A/B**: Adult males/females≥ 18 years of age with chronic ITP	Open-label, multicenter, Phase 1 study of multiple doses of sutimlimab in up to 16 patients who have chronic ITP. **Part A:** Open-label study with 21 week treatment period. **Part B:** Open-label long-term treatment for patients who benefited from sutimlimab in Part A. Patients who experience an insufficient response to sutimlimab during Part B of the study may receive concomitant therapy for ITP if combination therapy provides benefit. **Primary Objective**: Evaluate the safety and tolerability of multidose sutimlimab in adult patients with chronic ITP.	**Part A**: **Treatment**: 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 mg of sutimlimab on Day 0, 7 and then every 2 weeks for remainder of study **Duration**: 11-dose treatment period, 9-week safety follow-up/washout period. **Part B**: **Treatment**: 6.5 grams if <75 kg or 7.5 grams if ≥75 kg of sutimlimab every 2 weeks. **Duration**: Sutimlimab administration continues biweekly for up to 52 weeks with 9-week safety follow-up after last dose of study drug.	**Part A**: 8 **Part B**: 4	Ongoing, No CSR, limited data included in this summary document (data cut-off date of 11 April 2019)

AMR – renal allograft antibody-mediated rejection; BP – bullous pemphigoid; CAD - cold agglutinin disease; CSR - clinical study report; ITP - immune thrombocytopenia; MAD - multiple-ascending dose; NHV - normal healthy volunteer; PK/ADA - pharmacokinetic/anti-drug antibody; SAD – single-ascending dose; WAIHA – warm autoimmune hemolytic anemia

a Data cut-off date for studies BIVV009-01 Part E (ongoing), BIVV009-03 Parts A (completed) and B (ongoing), and BIVV009-04 (ongoing), Parts A and B was 11 July 2019. Data cut-off date for ongoing study BIVV009-201 was 11 April 2019.

2.1.1.4 併合方法

安全性の併合解析では主に、BIVV009-01 試験 Part C（特発性 CAD、続発性 CAD 及び混合式自己免疫性溶血性貧血［AIHA］患者を含む）、BIVV009-01 試験 Part E、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び B（特発性 CAD 患者）で BIVV009 を投与された CAD 患者に着目した。

NHV 及びその他の CMD 患者から得られた安全性データは、CAD 集団における安全性プロファイルを裏付けるものと考えられる。

本臨床的安全性の概要では、完了した又は実施中の 5 試験から得られたデータを、表 2 に示す患者／被験者集団に従い、以下の併合解析集団について示す。

- CAD 患者（BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B）
- その他の患者／被験者集団の補助的な安全性データ：
  - NHV（BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験）
  - その他の CMD 患者（BIVV009-01 試験 Part C の CAD 患者以外の患者、BIVV009-201 試験）

BIVV009-04 試験は第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。本試験は実施中であり、データの盲検性が維持されていることから、本試験の中間データは、CAD 患者における安全性の併合データには含めない。本試験の患者の内訳、曝露量、人口統計学的特性及び AE データを含む重要な安全性情報は 6.9.1 項に簡潔に示す。

全ての併合解析の結果及び付録を Module 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書に示す。各試験の CSR は Module 5.3 に示す。

2.1.2 評価方法

安全性データの併合解析及び部分集団解析に関する統計手法、定義及びデータの取り扱い規則の詳細を Module 5.3.5.3-1 ISS: Statistical Analysis Plan に示す。BIVV009-01 試験、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験、BIVV009-03 試験及び BIVV009-201 試験から得られた併合データの主な統計手法及び考慮すべき事項を以下に示す。

2.1.2.1 安全性評価項目及びその定義

完了した又は実施中の 5 試験における以下の評価データを、スチムリマブの安全性を評価するための併合解析用に、患者／被験者集団ごとに併合した：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）、死亡、既往歴、併用療法、臨床検査データ（全身性エリテマトーデス［SLE］パネル、血液学的検査及び血清生化学検査）、ECG 並びにバイタルサイン。臨床検査値異常は、試験期間中に Potentially clinically significant abnormalities（PCSA）が 1 件以上認められ、ベースラインから悪化した患者／被験者数及びその割合を求めることにより評価した。スチムリマブの免疫原性（抗薬物抗体［ADA］）データは BIVV009-01 試験 Part A、B 及び C、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験の各 CSR に示す。

完了した試験又は完了した Part から得られたデータに関する詳細は Module 5.3 に示す。

2.1.2.2 データ解析の検討

併合解析の結果は、患者／被験者の内訳で規定する場合を除き、表 2 に示す患者／被験者集団別に述べる。

表 2 - Pools for Integrated Analyses

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	Phase 3 dosing regimen[a]	
	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) on Days 1, 8, and 22	
Patients with other CMDs	BIVV009-01 Part C (WAIHA/BP/AMR) BIVV009-201 ITP Parts A and B	First dose (10 mg/kg) and subsequent weekly dosing × 4 (60 mg/kg) 5.5 g or Phase 3 dosing regimen[a]	• WAIHA • BP • AMR • ITP

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

a Subjects who weigh less than 75 kg will receive fixed doses of 6.5 grams of BIVV009 and subjects who weigh 75 kg or more will receive fixed doses of 7.5 grams of BIVV009 on Day 0, Week 1, and every 2 weeks thereafter until the last visit at which study drug is administered.

2.1.2.2.1 解析対象集団

併合解析の解析対象集団は、臨床試験又は臨床試験 Part で治験薬を 1 回以上（全量又は一部）投与された全ての患者／被験者とした。

3 つの安全性解析対象集団を以下のように定義した。

- CAD 安全性解析対象集団：BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを 1 回以上（全量又は一部）投与された全ての CAD 患者、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを 1 回以上（全量又は一部）投与された全ての患者を含む。BIVV009-01 試験 Part C の CAD 患者には特発性 CAD、続発性 CAD 及び混合式 AIHA 患者が含まれる。
- NHV 安全性解析対象集団:BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブ又はプラセボを 1 回以上（全量又は一部）投与された全ての NHV を含む。
- その他の CMD 安全性解析対象集団：BIVV009-201 試験 Part A 及び B の ITP 患者、並びに BIVV009-01 試験 Part C の BP、WAIHA 又は AMR 患者のうち、スチムリマブを 1 回以上（全量又は一部）投与された全ての患者を含む。

2.1.2.2.2 一般的な統計手法

Study day

2 つの Study day を以下のように定義した。

1. Study day は、各試験における治験薬初回投与日に相対する日と定義した。事象の発現／消失日は、事象発現日が初回投与日以降の場合は「事象発現日 − 初回投与日 + 1」、事象発現日が初回投与日より前の場合は「事象発現日 − 初回投与日」として算出した。一部の患者において試験 Part の間隔があいていたが、この Study day の定義は、間隔の有無にかかわらず有効とした。
2. Study day は、各試験 Part における治験薬初回投与日に相対する日と定義した。この Study day は、BIVV009-01 試験 Part E 及び BIVV009-201 試験 Part B でのみ用いた。

臨床的安全性の概要の SAP に従い、他に規定のない限り、不完全な日付は補完して Study day を算出した。

ベースライン

ベースラインは、各試験における治験薬（スチムリマブ又はプラセボ）の初回投与前の直近の値と定義した。

試験の複数 Part（BIVV009-01 試験 Part C［CAD 患者］及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B、BIVV009-201 試験 Part A 及び B）に参加した患者については、ベースライン値は試験の最初の Part における治験薬初回投与前の直近の値と定義した。

患者／被験者の内訳

患者／被験者の内訳を試験及び試験 Part、及び併合解析では患者／被験者集団別に要約した。早期中止の主な理由（例：AE、死亡又はその他）を含め、試験を完了又は中止した患者／被験者数及びその割合を集計した。

曝露状況

治験薬の曝露は治験薬の投与期間（週）、治験薬の総投与回数、合計曝露人年及びスチムリマブ総投与量（g）で示し、スチムリマブが投与された全ての患者／被験者、及び併合解析では患者／被験者集団による安全性解析対象集団別に要約した。

各患者／被験者における治験薬の総投与回数は、各試験の投与回数から算出した。

治験薬の投与期間（週単位）を次のように定義した：（治験薬の最終投与日 − 治験薬の初回投与日 + 15）/7。

データカットオフ時点で実施中の試験（BIVV009-01 試験 Part E、BIVV009-201 試験 Part A 及び B、BIVV009-03 試験 Part B）でスチムリマブ投与を継続している患者については、治験薬の投与期間（週）を次のように定義した：（データカットオフ日 − 治験薬の初回投与日 + 1）/7。

BIVV009-01 試験 Part C から Part E に移行した CAD 患者又は BIVV009-201 試験 Part A から Part B に移行した ITP 患者では Part の間隔があいており、この期間は曝露量の算出から除外した。間隔があいた患者の治験薬の投与期間は、各 Part（BIVV009-01 試験 Part C 及び E、又は BIVV009-201 試験 Part A 及び B）における治験薬の投与期間の合計として算出し、各試験 Part における治験薬の投与期間は上記の定義に従って算出した。

治験薬の合計曝露人年は、治験薬の投与期間の合計を 365.25 で割って算出した。

スチムリマブの総投与量（g）は、患者／被験者ごとの実投与量の合計とした。各来院時の実投与量は次のように算出した：（総投与量／処方総量）× 割り当てられた用量。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を要約した。

患者／被験者のベースラインの疾患特性データは、各試験で収集方法が異なるため、併合解析には含めない。ベースラインの疾患特性の詳細は、完了した試験の CSR 又は実施中の試験の中間報告書（該当する場合）にそれぞれ示す。

前治療薬及び併用薬

併用薬は、治験薬初回投与前に開始し、試験期間中継続した薬剤、又は治験薬初回投与後に開始した薬剤を含む治験薬初回投与日以降に投与された薬剤と定義した。試験 Part の間隔があいていた患者

の場合、この期間に投与された薬剤は、その後の試験 Part で治験薬投与を再開した後に薬剤の投与を継続した場合を除き、集計表には含めなかった。

WHO drug enhanced dictionary（B3 GLOBAL March 2018 version）を用いて併用薬をコード化した。

併用薬を使用した患者／被験者数及びその割合を要約した。

有害事象

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて、AE を分類した。併合解析では MedDRA 第 21.0 版を用いた。

安全性の併合解析では、AE に関する全ての解析を、試験治療下での発現を原則として実施した。AE の発現日（及び分かる場合は時間）が治験薬初回投与後であった場合、試験治療下で発現したとみなした。試験 Part（BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-201 試験 Part A 及び B）の間隔があいた患者では、最初の試験 Part の最終来院日／安全性フォローアップ来院日から次の試験 Part の治験薬初回投与日までの間に発現した AE は、試験治療下で発現したとはみなさなかった。

発現日が一部又は完全に不明である場合の試験治療下での発現を判断するアルゴリズムは、Integrated summary of Safety（ISS）SAP に示している。

TEAE の解析には通常、患者／被験者の試験の最終来院又は安全性フォローアップの終了のいずれか早い時点（又は中止／追跡不能／データカットオフ日）までの全ての事象を含めた。

TEAE は通常、発現割合（安全性解析対象集団の患者／被験者のうち、事象を 1 回以上発現した患者／被験者の割合と定義）に基づいて解析した。

要約では、1 つの SOC 又は PT で 1 件以上の事象が発現した患者／被験者は、当該 SOC 又は PT で 1 回計上された。特に規定のない限り、割合（%）は特定の試験又は該当する全ての安全性解析対象集団における患者／被験者数に基づいて算出した。

有害事象の重症度

BIVV009-05 試験を除くすべての試験では、治験責任医師が、有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade を用いて AE を分類した。NHV を対象としたオープンラベルの単回及び反復投与試験である BIVV009-05 試験では、治験責任医師が AE を「軽度」、「中等度」又は「重度」の重症度に分類した。

BIVV009-05 試験では、以下の定義に基づいて AE の重症度を評価した。

軽度	被験者／ボランティアにほとんど自覚がない症状又は被験者／ボランティアが不快にならない症状。行動や機能に影響しなかった。処方薬は症状の緩和には通常不要だが、被験者／ボランティアの性質のために投与された可能性がある。
中等度	被験者／ボランティアを不快にするほどの重症度の症状。日常生活の行動に影響があった。被験者／ボランティアは試験継続が可能。症状に対する治療が必要な場合があった。
重度	重度の不快感がある症状。被験者／ボランティアの日常生活が不能又は重大な影響を与えた症状。重症度により治験薬の投与中止に至った可能性がある。症状の治療が行われた又は被験者／ボランティアが入院した可能性がある。

CTCAE Grade を用いた試験において、CTCAE v4.03 に記載されていない AE が発現した場合は、以下の 5 段階評価を用いた。

Grade 1	軽症。症状がない又は軽度の症状がある。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。
Grade 2	中等症。最小限／局所的／非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作（ADL）の制限。
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。活動不能／動作不能。身の回りの ADL の制限。
Grade 4	生命を脅かす。緊急処置を要する。
Grade 5	AE による死亡。

CAD 及びその他の CMD 患者の安全性解析対象集団で認められた Grade 3 以上の TEAE について、SOC 及び PT 別に要約した。NHV の安全性解析対象集団で認められた Grade 3 以上又は重度（BIVV009-05 試験の場合）の TEAE についても、SOC 及び PT 別に要約した。重症度が不明の AE は、集計表では Grade 3 以上又は重度として集計した。患者／被験者は、各 SOC 及び PT で最も重度な重症度に基づき、当該 SOC 及び PT で 1 回計上された。

有害事象の治験薬との因果関係

治験実施計画書で規定されるカテゴリー及び定義に従い、治験責任医師が治験薬との因果関係に関して AE を分類した。併合解析のために、各治験実施計画書で規定されている因果関係のカテゴリーを「因果関係あり」又は「因果関係なし」にマッピングした（以下のアルゴリズム参照）。治験薬との因果関係別の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に示した。因果関係が不明の AE は、集計表では「因果関係あり」として集計した。患者／被験者は、各 SOC 及び PT で最も高い関連性に基づき、当該 SOC 及び PT で 1 回計上された。

有害事象の関連性マッピングのアルゴリズム

Relationship (integrated)	**BIVV009-01 Part A/B/C/E**	**BIVV009-02**	**BIVV009-03**	**BIVV009-05**	**BIVV009-201**
因果関係あり	Probable Possible Related	Probable Possible	Probable Possible	Related	Probable Possible
因果関係なし	Unlikely Unrelated Not Related	Unlikely Unrelated	Unrelated	Not Related	Unrelated

重篤な有害事象

治験責任医師は、死亡、差し迫った死亡リスク（生命を脅かす）、入院又は入院期間の延長、永続的又は重大な障害／機能不全又は先天性異常／出生性欠損に至ったと報告された AE を SAE として分

類した。治験責任医師の判断により、患者／被験者を危機にさらしたり、上記の転帰に至らぬように処置を必要としたその他の医学的に重要な事象も SAE に該当する可能性があった。

投与中止又は試験中止に至った有害事象

投与中止又は試験中止に至った AE の一覧を示した。AE 記録の「Action Taken with Study Drug」の項目で「Study drug permanently discontinued」（又は「Drug Withdrawn」）として報告された、あるいは早期投与中止又は試験中止に至った AE として記録された AE を含めた。

注目すべき有害事象

投与開始後 24 時間以内に発現した有害事象

BIVV009-03 試験、BIVV009-04 試験、BIVV009-05 試験及び BIVV009-201 試験では、投与開始後 24 時間以内に発現した AE を電子的な症例報告書（eCRF）で特定した。BIVV009-01 試験 Part A、B、C 及び E、並びに BIVV009-02 試験では明確には特定していなかったが、AE 発現日／時刻、及び投与日／時刻に基づいて、投与開始後 24 時間以内に発現した AE を特定した：（AE 発現日／時刻－AE 発現前の投与日／時刻）。

投与開始後 24 時間以内に発現した AE の発現割合を SOC 及び PT 別に要約した。

発現時期別の有害事象

CAD 安全性解析対象集団における TEAE の発現割合（SOC 及び PT）を、5 週未満／5～15 週未満／15～25 週未満等の期間を用いて、AE の発現時期別に示した。

AE を AE 発現日に従って時期別に分類した。ある時期に発現し、別の時期まで持続した AE は、発現日の時期でのみ計上した。

各時期において、当該時期に発現した AE の発現割合に加えて、当該時期に AE をフォローした患者数も示した。

各 SOC 又は PT において、患者は各時期で 1 回のみ計上されたが、時期全体では複数回計上された可能性がある。例えば、24 週間の試験期間中の Week 12 に AE が発現した患者は、患者数では 5 週未満、5～15 週未満及び 15～25 週未満で計上されるが、1 件以上の TEAE を発現した患者数及び特定の SOC 及び PT を発現した患者数では 5～15 週未満でのみ計上された。

感染症

感染症は、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に基づいて収集した。

臨床検査値の評価

Potentially Clinically Significant Laboratory Abnormalities（PCSA）

臨床検査値異常は、試験期間中に PCSA に該当する臨床検査値が 1 件以上認められ、ベースラインから悪化した患者／被験者数及びその割合で評価した。臨床的に意味を持つ可能性があるレベルは、可能であれば CTCAE（v4.03 2010）の Grade 2 以上の閾値に基づき、又は申請者の Safety and Benefit Risk

Management group により定義された（Module 5.3.5.3-1 ISS SAP [Table 3]、[Table 4]）。割合は、各臨床検査項目においてベースライン後の値を 1 つ以上有する患者／被験者を基に算出した。規定外来院で収集したデータもこれらの解析に含めた。

1 件以上の PCSA が認められた患者／被験者の一覧では、試験期間中の臨床検査値（血液学的検査値及び生化学検査値）を示した。

全身性エリテマトーデスパネル

SLE に関する臨床検査は、試験期間を通して陰性の値を示した患者／被験者及びスチムリマブ投与後のいずれかの時点で 1 つ以上陽性の値を示した患者／被験者の数及び割合を、パネル全体で評価した。割合は、スチムリマブ投与前に全ての SLE パネルのパラメータがいずれも陰性であり、ベースライン後の評価が 1 回以上行われた患者／被験者数に基づいて算出した。以下に示す SLE パラメータについて、スチムリマブ投与後の値が全て陽性（又は陰性）であった患者／被験者数、又はスチムリマブ投与後に陰性の値を 1 つ以上（又は陽性の値を 1 つ以上）示した患者／被験者数によって要約した：抗核抗体（ANA）、マルチプレックス法による抗二本鎖デオキシリボ核酸（DNA）抗体、抗 Sm 抗体（Sm）、抗リン脂質抗体、Anti-Ro（SS-A）抗体、Anti-La/SSB（SS-B）抗体、抗リボ核タンパク（RNP）抗体及び C1q 循環免疫複合体（CIC）。

抗薬物抗体

完了した試験又は試験 Part（BIVV009-01 試験 Part A、B 及び C、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B）から得られた ADA データを一覧表で示した。実施中の試験又は試験 Part（BIVV009-201 試験、BIVV009-01 試験 Part E、BIVV009-03 試験 Part B）、及び BIVV009-03 試験 Part A における ADA データは、データカットオフ日時点で入手できていなかった。免疫原性に関する詳細は、Module 2.7.2 臨床薬理の概要に示す。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

ベースライン後の臨床的に意味を持つ可能性があるバイタルサインの異常について、評価した患者／被験者数、及び Module 5.3.5.3-1 ISS SAP [Section 8.1] に事前に規定した外れ値基準に該当した患者／被験者数及びその割合を要約した。

身体所見

併合解析に含めたほとんどの臨床試験では、身体検査中に認められた新たな臨床的に意味がある異常は AE として報告されたため、身体検査データは正式に解析しなかった。

心電図

ベースラインと比較して、心電図（ECG）の臨床的に意味がない（NCS）又は臨床的に意味がある（CS）異常が認められた患者／被験者数及びその割合をシフトテーブルで示す。併合解析では、ECG

の全体的な判断を「正常」、「異常（NCS）」又は「異常（CS）」にマッピングした（Module 5.3.5.3-1 ISS SAP [Table 6]）。ECG の異常（CS）は AE として報告された。

特別な集団における安全性

CAD 安全性解析対象集団における TEAE を内因性要因（年齢、性別、人種、肝機能障害、腎機能障害及び心血管障害の既往歴）、及び外因性要因（地理的地域）別に要約した。肝機能障害、腎機能障害及び心血管障害の既往歴は、事前に選択した MedDRA 標準検索式（MedDRA SMQ）の高位グループ語（HLGT）又は高位語（HLT）に基づいて定義した（Module 5.3.5.3-1 ISS SAP [Section 9]）。

以下の内因性要因について、TEAE を要約した。

- 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）
- 肝機能障害の既往歴（あり／なし）
- 腎機能障害の既往歴（あり／なし）
- 心血管障害の既往歴（あり／なし）

また、地理的地域別（欧州、北米、日本、その他）に TEAE を要約した。

2.2 全般的な曝露状況

併合安全解析で要約した臨床試験 5 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、NHV 96 名）にスチムリマブを投与し、22 名の被験者にプラセボを投与した。さらに、BIVV009-04 試験で 27 名の患者が投与を受けている。本試験は実施中であり、データは中間解析には含まないが、6.9.1 項に要約する。

2.2.1 患者及び被験者の内訳

2 試験（BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B）で 34 名の CAD 患者にスチムリマブを投与し、3 試験（BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験 Part A 及び B）で 96 名の NHV にスチムリマブを投与し、2 試験（BIVV009-201 試験 Part A 及び B、BIVV009-01 試験 Part C）で 32 名のその他の CMD 患者にスチムリマブを投与した（Module 5.3.5.3-2 ISS: Tables, Listings, Figures [Appendix 1.1]）。

2.2.1.1 CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B においてスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）の内訳を表 3 に要約する。34 名中 10 名は BIVV009-01

試験、24 名は BIVV009-03 試験に参加した。早期に試験を中止した患者は 34 名中 3 名（8.8%）であり、AE による中止が 2 名、死亡による中止が 1 名であった。

BIVV009-01 試験では、CAD 患者 10 名にスチムリマブを投与した（Part C：10 名、Part E：4 名［Part C の患者の部分集団］）。10 名の患者はいずれも（100.0%）Part C を完了した。本試験の継続投与 Part である Part E の 4 名中、3 名（75.0%）は 2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ日時点で試験を継続しており、1 名（25.0%）は非重篤な TEAE（PT：ワルデンストローム・マクログロブリン血症［報告用語：Worsening of Morbus Waldenstroem］）により試験を早期に中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.1]、[Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 1.4.36.4]）。

BIVV009-03 試験では、CAD 患者 24 名にスチムリマブを投与した（Part A：24 名、Part B：21 名［Part A の患者の部分集団］）。大多数の患者（24 名中 22 名［91.7%］）が Part A を完了した。治験薬投与及び試験を早期に中止した患者は 2 名（8.3%）であり、1 名はスクリーニング期間中に発現したリウマチ性多発筋痛（治験薬投与前の SAE）により治験薬投与及び試験を早期に中止し、他の 1 名はイチョウ出血及び肝癌の TESAE により治験薬投与を中止し、肝癌に起因する死亡により Day 32 に試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.1]、[Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 1.4.36.4]、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 15.3.3] Narratives）。2019 年 7 月 11 日時点で、21 名が本試験の継続投与 Part である Part B に移行し、1 回以上スチムリマブ投与を受けており、試験を継続していた。さらに、データカットオフ日時点で、1 名が Part A を完了して Part B に移行したが、Part B ではまだスチムリマブ投与を受けていなかったため、Part B の安全性解析対象集団及び CAD 安全性解析対象集団の併合解析に含めなかった。

表 3 - CAD: Summary of disposition - Safety Analysis Set

	Study BIVV009-01 (N=10)		Study BIVV009-03 (N=24)		Total BIVV009 (CAD) (d)
	Part C (CAD)	Part E	Part A	Part B	(N=34)
Number of subjects dosed (a)	10	4	24	21	34
Completion status					
Completed (b)	10 (100.0%)	0	22 (91.7%)	0	7 (20.6%)
Ongoing	0	3 (75.0%)	0	21 (100.0%)	24 (70.6%)
Discontinued prematurely (c)	0	1 (25.0%)	2 (8.3%)	0	3 (8.8%)
Adverse Event	0	1 (25.0%)	1 (4.2%)	0	2 (5.9%)
Death	0	0	1 (4.2%)	0	1 (2.9%)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019

2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease

3: The CAD Safety Analysis Set is defined as all subjects who received at least one dose (full or partial) of BIVV009 in BIVV009-03 (Part A and/or B) and all CAD subjects who received at least one dose (full or partial) of BIVV009 in BIVV009-01 Part C and/or E.

(a) Subjects who received at least one dose of BIVV009 in each part of each study. Percentages are based on this number.

(b) Completed means subjects completed End of Study Visit or End of Treatment Visit for a given study part without early termination.

	Study BIVV009-01 (N=10)		Study BIVV009-03 (N=24)		Total BIVV009 (CAD) (d)
	Part C (CAD)	Part E	Part A	Part B	(N=34)

(c) Discontinued early means subjects terminated participation in the study prematurely for any reason.
(d) If a subject participated in both parts of the study, the last disposition status is presented.
PGM=t-sum-disp-cad.sas OUT=/sasdata/bivv009/scs/interim1/dev/t-sum-disp-cad_i.rtf (31OCT2019 2:56)

2.2.1.2 健康被験者

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B においてスチムリマブを投与された NHV 96 名（NHV 安全性解析対象集団）の内訳を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.2] に要約する。これらの被験者のうち、54 名はスチムリマブの単回投与、42 名はスチムリマブの反復投与を受けた。大多数の被験者（96 名中 93 名［96.9%］）が投与を完了した。スチムリマブの単回投与を受けた 54 名は全て（100.0%）試験を完了した。スチムリマブの反復投与を受けた 42 名中 39 名（92.9%）は試験を完了し、1 名（2.4%）は治験実施計画書違反、1 名（2.4%）は追跡不能、1 名（2.4%）は治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された第一度房室（AV）ブロックの TEAE により試験を早期に中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.2]、[Appendix 1.4.36.2]、[Appendix 1.4.36.4]）。さらに、これらの試験では NHV 22 名にプラセボを投与し、1 名（4.5%）が同意撤回により早期に中止した。NHV を対象とした全ての試験は完了した。

2.2.1.3 その他の CMD 患者

BIVV009-01 試験 Part C、BIVV009-201 試験 Part A 及び B においてスチムリマブを投与されたその他の CMD 患者 32 名（その他の CMD 安全性解析対象集団）の内訳を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.3] に要約する。32 名中 24 名は BIVV009-01 試験 Part C、8 名は BIVV009-201 試験 Part A、4 名は BIVV009-201 試験 Part B に参加した。

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された患者 24 名の内訳は、WAIHA が 4 名、BP が 10 名及び AMR が 10 名であった。WAIHA 患者 4 名中 3 名（75.0%）が治験実施計画書で定義した中止基準により早期に中止した（2 名：治療不成功、1 名：急性溶血の TEAE）（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.3]、[Appendix 1.4.36.3]、[Appendix 1.4.36.4]）。BP 患者 10 名中 8 名（80.0%）が試験を完了した。1 名（10.0%）は追跡不能、他の 1 名（10.0%）は心臓疾患の既往歴を有しており、治験薬最終投与 28 日後に心不全の TESAE に起因する死亡により早期に中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.38.2]、[Appendix 1.4.38.3]、[Appendix 1.2.13.3]、[Appendix 1.2.13.4]、[Appendix 1.3.6.3]）。AMR 患者 10 名はいずれも（100.0%）試験を完了した。BIVV009-01 試験 Part C は完了した。

BIVV009-201 試験では、ITP 患者 8 名にスチムリマブを投与した（Part A：8 名、Part B：4 名［Part A の患者の部分集団］）。Part A の 8 名中 5 名（62.5%）が試験を完了した。1 名（12.5%）は 2019 年 4 月 11 日のデータカットオフ日時点で Part A で投与を継続しており、他の 1 名（12.5%）は医師の判断により早期に中止、その他の 1 名（12.5%）は「その他」の理由（患者は治験薬投与中も重度の血小

板減少症に対する救済治療が必要であり、早期中止来院時に同意を撤回した）により早期に中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.3]）。本試験の継続投与 Part である Part B に移行した 4 名（100.0%）はいずれも、2019 年 4 月 11 日のデータカットオフ日時点で投与を継続していた。

2.2.2 曝露状況

CAD、NHV 及びその他の CMD 安全性解析対象集団におけるスチムリマブの全体の曝露状況を、治験薬投与期間（週）、治験薬累積投与期間、曝露人年、スチムリマブ投与回数の合計及びスチムリマブ累積投与量別に要約し、表 4 に示す。全試験の患者／被験者 162 名におけるスチムリマブ投与期間の中央値は 5.14 週間（範囲：2.1～90.3 週間）であり、ほとんどの患者／被験者が 5 週間以上 15 週間未満であった。162 名中 10 名（6.2%）（いずれも CAD 患者）が 55 週間以上スチムリマブの投与を受けた。スチムリマブの合計曝露人年は 38.6 年であり、投与回数の中央値は 4.0 回（範囲：1～48 回）、スチムリマブの総投与量の中央値は 17.1 g（範囲：0～275 g）であった。

表 4 - All BIVV009 exposure: Overall extent of exposure - Safety Analysis Set

	BIVV009			
	CAD (N=34)	NHV (N=96)	Other CMD (N=32)	Total BIVV009 (N=162)
Duration of study treatment (weeks) (a)				
>0 to <5 weeks	1 (2.9%)	57 (59.4%)	5 (15.6%)	63 (38.9%)
5 to <15 weeks	7 (20.6%)	39 (40.6%)	23 (71.9%)	69 (42.6%)
15 to <25 weeks	0	0	0	0
25 to <35 weeks	7 (20.6%)	0	0	7 (4.3%)
35 to <45 weeks	6 (17.6%)	0	2 (6.3%)	8 (4.9%)
45 to <55 weeks	3 (8.8%)	0	2 (6.3%)	5 (3.1%)
55 to <65 weeks	5 (14.7%)	0	0	5 (3.1%)
65 to <75 weeks	3 (8.8%)	0	0	3 (1.9%)
75 to <85 weeks	0	0	0	0
85 to <95 weeks	2 (5.9%)	0	0	2 (1.2%)
>=5 weeks	33 (97.1%)	39 (40.6%)	27 (84.4%)	99 (61.1%)
>=15 weeks	26 (76.5%)	0	4 (12.5%)	30 (18.5%)
>=25 weeks	26 (76.5%)	0	4 (12.5%)	30 (18.5%)
>=35 weeks	19 (55.9%)	0	4 (12.5%)	23 (14.2%)
>=45 weeks	13 (38.2%)	0	2 (6.3%)	15 (9.3%)
>=55 weeks	10 (29.4%)	0	0	10 (6.2%)
>=65 weeks	5 (14.7%)	0	0	5 (3.1%)
>=75 weeks	2 (5.9%)	0	0	2 (1.2%)
>=85 weeks	2 (5.9%)	0	0	2 (1.2%)

	BIVV009			
	CAD (N=34)	NHV (N=96)	Other CMD (N=32)	Total BIVV009 (N=162)
n	34	96	32	162
Mean	39.21	3.67	10.28	12.44
SD	24.405	1.925	14.449	19.042
Median	38.36	2.14	5.29	5.14
Min., Max.	3.1, 90.3	2.1, 7.1	2.3, 53.6	2.1, 90.3
Total number of subject-years exposed to study treatment (b)	25.5	6.8	6.3	38.6
Total number of administrations				
n	34	96	32	162
Mean	20.9	2.1	6.8	7.0
SD	12.16	1.33	6.48	9.74
Median	20.0	1.0	5.0	4.0
Min., Max.	2, 48	1, 4	2, 26	1, 48
Total BIVV009 dose (grams) (c)				
n	34	96	32	162
Mean	134.1	9.9	36.2	41.2
SD	80.19	9.14	48.56	65.06
Median	143.8	5.8	20.4	17.1
Min., Max.	14, 275	0, 32	5, 170	0, 275

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019; Data cutoff date for BIVV009-201 is 11 April 2019.

2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, NHV= normal healthy volunteers, CMD=complement–mediated disorders.

3: Total BIVV009 (NHV) is BIVV009 Single dose and BIVV009 Multiple doses combined (excluding placebo).

4: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.

(a) Duration of study treatment (weeks) is defined as (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 15)/7 for subjects who completed or early terminated from a given study, or (date of data cutoff – date of first dose of study drug + 1)/7 for ongoing subjects. The gap between BIVV009-01 Part C (CAD) and E (or BIVV009-201 Part A and B) is excluded.

(b) Total number of subject-years exposed to BIVV009 is calculated as the sum of duration of study treatment in days/365.25.

(c) The total BIVV009 doses (grams) is the summation of all doses administered for each subject. The assigned dose in mg/kg is multiplied by weight (kg) on the dosing day and further divided by 1000 for obtaining the dose in grams.

NOTE: Footnotes are on the last page.

PGM=t-ovrl-ext-exp-all.sas OUT=/sasdata/bivv009/scs/interim1/dev/t-ovrl-ext-exp-all_i.rtf (31OCT2019 2:56)

2.2.2.1 CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）におけるスチムリマブの全体の曝露状況を表 5 及び Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.3.2] に要約する。これらの患者におけるスチムリマブ曝露期間の中央値は 38.36 週間（範囲：3.1～90.3 週間）であり、多くの患者（34 名中 19 名［55.9%］）が 35 週間以上スチムリマブの投与を受けた。34 名中 10 名（29.4%）が 55 週間以上スチムリマブの投与を受けた。スチムリマブの合計曝露人年は 25.5 年であり、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。

BIVV009-01 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名（Part C：10 名、Part E：4 名［Part C の患者の部分集団］）におけるスチムリマブ曝露期間の中央値は 5.5 週間（範囲：5.3～90.3 週間）であり、10 名全て（100%）が 5 週間以上スチムリマブの投与を受けた。本試験の Part C 及び E におけるスチムリマブの合計曝露人年は 6.5 年であり、投与回数の中央値は 5.0 回（範囲：5～48 回）、スチムリマブの総投与量の中央値は 19.1 g（範囲：14～275 g）であった。

BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名におけるスチムリマブ曝露期間の中央値は 39.29 週間（範囲：3.1～70.6 週間）であり、患者の大半（24 名中 15 名［62.5%］）が 35 週間以上投与を受けた。本試験におけるスチムリマブの合計曝露人年は 19.0 年であり、投与回数の中央値は 21.0 回（範囲：2～36 回）、スチムリマブの総投与量の中央値は 150.0 g（範囲：15～270 g）であった。

表 5 - CAD: Overall extent of exposure - Safety Analysis Set

	Study		Total
	BIVV009-01 C (CAD) & E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	BIVV009 (CAD) (N=34)
Duration of study treatment (weeks) (a)			
>0 to <5 weeks	0	1 (4.2%)	1 (2.9%)
5 to <15 weeks	6 (60.0%)	1 (4.2%)	7 (20.6%)
15 to <25 weeks	0	0	0
25 to <35 weeks	0	7 (29.2%)	7 (20.6%)
35 to <45 weeks	0	6 (25.0%)	6 (17.6%)
45 to <55 weeks	0	3 (12.5%)	3 (8.8%)
55 to <65 weeks	1 (10.0%)	4 (16.7%)	5 (14.7%)
65 to <75 weeks	1 (10.0%)	2 (8.3%)	3 (8.8%)
75 to <85 weeks	0	0	0
85 to <95 weeks	2 (20.0%)	0	2 (5.9%)
>=5 weeks	10 (100.0%)	23 (95.8%)	33 (97.1%)
>=15 weeks	4 (40.0%)	22 (91.7%)	26 (76.5%)
>=25 weeks	4 (40.0%)	22 (91.7%)	26 (76.5%)
>=35 weeks	4 (40.0%)	15 (62.5%)	19 (55.9%)
>=45 weeks	4 (40.0%)	9 (37.5%)	13 (38.2%)
>=55 weeks	4 (40.0%)	6 (25.0%)	10 (29.4%)
>=65 weeks	3 (30.0%)	2 (8.3%)	5 (14.7%)
>=75 weeks	2 (20.0%)	0	2 (5.9%)
>=85 weeks	2 (20.0%)	0	2 (5.9%)
n	10	24	34
Mean	34.07	41.35	39.21
SD	38.066	16.471	24.405
Median	5.50	39.29	38.36
Min., Max.	5.3, 90.3	3.1, 70.6	3.1, 90.3

	Study		
	BIVV009-01 C (CAD) & E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	Total BIVV009 (CAD) (N=34)
Total number of subject-years exposed to study treatment (b)	6.5	19.0	25.5
Total number of BIVV009 administrations			
n	10	24	34
Mean	19.4	21.6	20.9
SD	19.00	8.32	12.16
Median	5.0	21.0	20.0
Min., Max.	5, 48	2, 36	2, 48
Total BIVV009 dose (grams) (c)			
n	10	24	34
Mean	104.7	146.4	134.1
SD	115.75	58.74	80.19
Median	19.1	150.0	143.8
Min., Max.	14, 275	15, 270	14, 275

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.

2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease

3: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.

(a) Duration of study treatment (weeks) is defined as (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 15)/7 for subjects who completed or early terminated from a given study, or (date of data cutoff – date of first dose of study drug + 1)/7 for subjects ongoing in BIVV009-01 Part E or BIVV009-03 Part B. The gap between BIVV009-01 Part C (CAD) and E is excluded.

(b) Total number of subject-years exposed to study treatment is calculated as the sum of duration of study treatment in days/365.25.

(c) The total BIVV009 dose is the summation of all doses administered for each subject. The assigned dose in mg/kg is multiplied by weight (kg) on the dosing day and further divided by 1000 for obtaining the dose in grams.

PGM=t-ovrl-ext-exp-cad.sas OUT=/sasdata/bivv009/scs/interim1/dev/t-ovrl-ext-exp-cad_i.rtf (31OCT2019 2:56)

2.2.2.2　健康被験者

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名（NHV 安全性解析対象集団）におけるスチムリマブの全体の曝露状況を表 4 及び Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.3.3] に要約する。これらの被験者におけるスチムリマブ曝露期間の中央値は 2.14 週間（範囲 : 2.1～7.1 週間）であり、全ての被験者が 1 週間以上投与を受けた。スチムリマブの合計曝露人年は 6.8 年であり、投与回数の中央値は 1.0 回（範囲：1～4 回）、スチムリマブ総投与量の中央値は 5.8 g（範囲：0.02～32.48 g）であった。

スチムリマブ単回投与を受けた NHV 54 名における曝露期間の中央値は 2.14 週間（範囲：2.1～2.1 週間）であり、全ての被験者が 1 週間以上投与を受けた。スチムリマブの合計曝露人年は 2.2 年であった。単回投与のため、予定したとおり、スチムリマブ投与回数の中央値は 1.0 であった。スチムリマブ総投与量の中央値は 2.3 g（範囲：0.02～8.68 g）であった。

スチムリマブ反復投与を受けた NHV 42 名における曝露期間の中央値は 5.14 週間（範囲：2.1～7.1 週間）であり、大多数の被験者（42 名中 39 名［92.9%］）が 5 週間以上投与を受けた。スチムリマブ

の合計曝露人年は 4.5 年であり、投与回数の中央値は 4.0 回（範囲：1～4 回）、総投与量の中央値は 19.5 g（範囲：5.81～32.48 g）であった。

プラセボ投与を受けた NHV 22 名における曝露期間の中央値は 2.14 週間（範囲：2.1～7.1 週間）であり、22 名中 10 名（45.5%）が 5 週間以上投与を受けた。プラセボの合計曝露人年は 1.7 年であり、投与回数の中央値は 1.0 回（範囲：1～4 回）であった。

2.2.2.3 その他の CMD 患者

BIVV009-01 試験 Part C のその他の CMD 患者 24 名、並びに 2019 年 4 月 11 日のデータカットオフ日時点での BIVV009-201 試験 Part A 及び B の ITP 患者 8 名（その他の CMD 安全性解析対象集団）における、スチムリマブの全体の曝露状況を表 4 及び Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.3.4] に要約する。

BIVV009-01 試験 Part C の WAIHA 患者 4 名におけるスチムリマブの曝露期間の中央値は 2.29 週間（範囲：2.3～5.3 週間）であり、3 名が 1 週間以上～3 週間未満、1 名が 5 週間以上～15 週間未満投与を受けた。これらの患者におけるスチムリマブの合計曝露人年は 0.2 年であり、投与回数の中央値は 2.0 回（範囲：2～5 回）、総投与量の中央値は 5.6 g（範囲：5～24 g）であった。

BP 患者 10 名におけるスチムリマブの曝露期間の中央値は 5.29 週間（範囲 : 5.1～5.4 週間）であり、全ての患者が 5 週間以上投与を受けた。これらの患者におけるスチムリマブの合計曝露人年は 1.0 年であり、投与回数の中央値は 5.0 回（範囲：5～5 回）、総投与量の中央値は 18.8 g（範囲：16～25 g）であった。

AMR 患者 10 名におけるスチムリマブ曝露期間の中央値は 5.29 週間（範囲 : 5.3～5.3 週間）であり、全ての患者が 5 週間以上投与を受けた。これらの患者におけるスチムリマブの合計曝露人年は 1.0 年であり、投与回数の中央値は 5.0 回（範囲：5～5 回）、総投与量の中央値は 20.5 g（範囲：13～24 g）であった。

BIVV009-201 試験の ITP 患者 8 名におけるスチムリマブの曝露期間の中央値は 22.93 週間（範囲：3.1～53.6 週間）であり、半数の患者が 35 週間以上投与を受けた。これらの患者におけるスチムリマブの合計曝露人年は 4.0 年であり、投与回数の中央値は 12.0 回（範囲：2～26 回）、総投与量の中央値は 90.0 g（範囲：11～170 g）であった。

2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1 人口統計学的特性

2.3.1.1 CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）の人口統計学的特性を表 6 に要約する。CAD 安全性解析対象集団におけるベースラインの平均年齢は 70.5 歳（範囲：55～85 歳）であり、大部分の患者（34 名中 27 名［79.4%］）は 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳

未満の患者はいなかった。患者の大半（34 名中 23 名［67.6%］）は女性であった。過半数の患者（34 名中 18 名［52.9%］）では人種は収集しなかったが、人種を収集した患者のうち白人は 34 名中 12 名（35.3%）、アジア人は 34 名中 4 名（11.8%）であった。大部分の患者が欧州（34 名中 27 名［79.4%］）で登録された。

BIVV009-01 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名（Part C：10 名、Part E：4 名［Part C の患者の部分集団］）の平均年齢は 68.7 歳（範囲：55～76 歳）であり、8 名（80.0%）が 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の患者はいなかった。大部分の患者（10 名中 8 名［80.0%］）は女性であった。1 名（10.0%）を除き、いずれも白人であり、全ての患者が欧州で登録された。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名の平均年齢は 71.3 歳（範囲：55～85 歳）であり、24 名中 19 名（79.2%）が 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の患者はいなかった。患者の大半（24 名中 15 名［62.5%］）は女性であった。多くの患者（24 名中 18 名［75.0%］）では人種は収集しなかった。患者の大半（24 名中 17 名［70.8%］）は欧州で登録された。

表 6 - CAD: Summary of demographic and baseline characteristics - Safety Analysis Set

	Study		Total
	BIVV009-01 C (CAD) & E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	BIVV009 (CAD) (N=34)
Age (years) (a)			
n	10	24	34
Mean	68.7	71.3	70.5
SD	7.23	8.18	7.89
Median	69.5	71.5	70.5
Min, Max	55, 76	55, 85	55, 85
<65 years	2 (20.0%)	5 (20.8%)	7 (20.6%)
>=65 years	8 (80.0%)	19 (79.2%)	27 (79.4%)
Gender			
n	10	24	34
Male	2 (20.0%)	9 (37.5%)	11 (32.4%)
Female	8 (80.0%)	15 (62.5%)	23 (67.6%)
Race			
n	10	24	34
White	9 (90.0%)	3 (12.5%)	12 (35.3%)
Black or African American	0	0	0
Asian	1 (10.0%)	3 (12.5%)	4 (11.8%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0

	Study		Total
	BIVV009-01 C (CAD) & E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	BIVV009 (CAD) (N=34)
Not collected	0	18 (75.0%)	18 (52.9%)
Ethnicity			
n	10	24	34
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	0	6 (25.0%)	6 (17.6%)
Not collected	10 (100.0%)	18 (75.0%)	28 (82.4%)
Height (cm)			
n	10	24	34
Mean	163.20	166.18	165.31
SD	7.451	9.606	9.020
Median	162.50	166.50	164.10
Min, Max	150.0, 177.0	146.0, 187.0	146.0, 187.0
Weight (kg)			
n	10	24	34
Mean	68.80	67.76	68.07
SD	9.229	15.778	14.035
Median	71.25	66.45	68.25
Min, Max	55.6, 79.9	40.2, 112.4	40.2, 112.4
BMI (kg/m^2)			
n	10	24	34
Mean	25.90	24.34	24.80
SD	3.780	4.213	4.098
Median	25.53	23.69	24.45
Min, Max	21.1, 32.8	17.3, 33.1	17.3, 33.1
Geographic location (b)			
n	10	24	34
Europe	10 (100.0%)	17 (70.8%)	27 (79.4%)
North America	0	3 (12.5%)	3 (8.8%)
Asia	0	3 (12.5%)	3 (8.8%)
Other	0	1 (4.2%)	1 (2.9%)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease
3: Percentages are based on number of subjects with non-missing data in the Safety Analysis Set.
4: Baseline is defined as the last value prior to the first dose of study drug in a given study.
(a) Age at time of initial informed consent in the study.
(b) Geographic location at entry of the study in BIVV009-01 Part C (CAD) and BIVV009-03 Part A. Europe includes Austria, Germany, France, United Kingdom, Italy, and Norway. North America includes the United States. Asia includes Japan. Other countries include Australia.
PGM=t-sum-demg-cad.sas OUT=/sasdata/bivv009/scs/interim1/dev/t-sum-demg-cad_i.rtf (31OCT2019 2:56)

2.3.1.2 健康被験者

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名（NHV 安全性解析対象集団）の人口統計学的特性を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.2] に要約する。平均年齢は 35.1 歳（範囲：19～59 歳）であり、全ての被験者が 65 歳未満であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の被験者はいなかった。被験

者の大半（96 名中 68 名［70.8%］）は男性であった。過半数の被験者（96 名中 55 名［57.3%］）は白人であった。被験者は欧州及び北米で均等に登録された（96 名中各 48 名［50.0%］）。

スチムリマブ単回投与を受けた NHV 54 名の平均年齢は 34.8 歳（範囲：19～59 歳）であり、全ての被験者が 65 歳未満であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の被験者はいなかった。被験者の大半（54 名中 33 名［61.1%］）は男性であった。被験者の大半（54 名中 34 名［63.0%］）は白人であり、多くの被験者（54 名中 36 名［66.7%］）は欧州で登録された。

スチムリマブ反復投与を受けた NHV 42 名の平均年齢は 35.6 歳（範囲：21～56 歳）であり、全ての被験者が 65 歳未満であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の被験者はいなかった。大部分の被験者（42 名中 35 名［83.3%］）は男性であった。被験者の半数は白人（42 名中 21 名［50.0%］）であり、大半（42 名中 30 名［71.4%］）が北米で登録された。

プラセボ投与を受けた NHV 22 名の平均年齢は 34.5 歳（範囲：23～52 歳）であり、全ての被験者が 65 歳未満であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の被験者はいなかった。大部分の被験者（22 名中 18 名［81.8%］）が男性であった。被験者の大半（22 名中 15 名［68.2%］）は白人であり、被験者の多く（22 名中 16 名［72.7%］）は欧州で登録された。

2.3.1.3　その他の CMD 患者

BIVV009-01 試験 Part C のその他の CMD 患者 24 名、並びに BIVV009-201 試験 Part A 及び B の ITP 患者 8 名（その他の CMD 安全性解析対象集団）における人口統計学的特性を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.3] に要約する。

スチムリマブの投与を受けた WAIHA 患者 4 名の平均年齢は 61.0 歳（範囲：53～75 歳）であり、1 名（25.0%）が 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の患者はいなかった。患者の男女比は均等であった（4 名中各 2 名［50.0%］）。全ての患者は白人であり、欧州で登録された。

スチムリマブの投与を受けた BP 患者 10 名の平均年齢は 73.8 歳（範囲：47～88 歳）であり、9 名（90.0%）が 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の患者はいなかった。患者の男女比は均等であった（10 名中各 5 名［50.0%］）。大多数の患者（10 名中 9 名［90.0%］）は白人であり、全ての患者は欧州で登録された。

スチムリマブの投与を受けた AMR 患者 10 名の平均年齢は 54.5 歳（範囲：36～77 歳）であり、3 名（30.0%）が 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の患者はいなかった。患者の大半（10 名中 6 名［60.0%］）は男性であった。全ての患者は白人であり、欧州で登録された。

スチムリマブの投与を受けた ITP 患者 8 名の平均年齢は 42.6 歳（範囲：27～65 歳）であり、1 名（12.5%）が 65 歳以上であった。治験実施計画書で規定された年齢の基準に従い、18 歳未満の患者はいなかった。患者の大半（8 名中 6 名［75.0%］）は女性であった。患者の半数（8 名中 4 名［50.0%］）は白人であり、大部分の患者（8 名中 7 名［87.5%］）は北米で登録された。

2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性

2.3.2.1 CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、並びに BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）の既往歴及び手術歴を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.7] に要約する。34 名中 32 名（94.1%）に 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。患者の 25.0%以上で報告されたの既往歴又は手術歴事象（SOC）は、血液およびリンパ系障害（34 名中 16 名［47.1%］）、胃腸障害（34 名中 15 名［44.1%］）、筋骨格系および結合組織障害、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）、外科および内科処置、血管障害（34 名中各 14 名［41.2%］）、心臓障害（34 名中 13 名［38.2%］）、感染症および寄生虫症（34 名中 12 名［35.3%］）、代謝および栄養障害（34 名中 11 名［32.4%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（34 名中 10 名［29.4%］）であった。患者の 10.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（PT）は、冷式溶血性貧血、高血圧（34 名中各 10 名［29.4%］）、肺塞栓症（34 名中 6 名［17.6%］）、白内障、胃食道逆流性疾患、骨粗鬆症（34 名中各 5 名［14.7%］）、甲状腺機能低下症、薬物過敏症、関節痛、変形性関節症、子宮摘出、深部静脈血栓症（34 名中各 4 名［11.8%］）であった。既往歴又は手術歴事象（PT）の多くは、患者 1 名のみで報告された。

BIVV009-01 試験でスチムリマブの投与を受けた患者 10 名（Part C：10 名、Part E：4 名［Part C の患者の部分集団］）でそれぞれ 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。患者 10 名のうち 25.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（SOC）は、血液およびリンパ系障害（10 名［100.0%］）、胃腸障害、免疫系障害、筋骨格系および結合組織障害、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）、精神障害、血管障害（各 4 名［40.0%］）、内分泌障害、神経系障害（各 3 名［30.0%］）であった。患者の 25.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（PT）は、冷式溶血性貧血（10 名中 10 名［100.0%］）、甲状腺機能低下症（10 名中 3 名［30.0%］）であった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブの投与を受けた患者 22 名でそれぞれ 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。患者 24 名のうち 25.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（SOC）は、外科および内科処置（12 名［50.0%］）、心臓障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症（各 11 名［45.8%］）、筋骨格系および結合組織障害、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）、血管障害（各 10 名［41.7%］）、代謝および栄養障害（9 名［37.5%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（8 名［33.3%］）、眼障害（7 名［29.2%］）、血液およびリンパ系障害、肝胆道系障害害、腎および尿路障害（6 名［25.0%］）であった。患者の 25.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（PT）は高血圧（24 名中 8 名［33.3%］）のみであった。

全体として、CAD 患者で報告された既往歴又は手術歴事象の種類は、多数の併存疾患を有する高齢な患者集団と同様である。

2.3.2.2 健康被験者

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名（NHV 安全性解析対象集団）の既往歴及び手術歴を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.8] に要約する。96 名中 59 名（61.5%）の被験者で 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。被験者 96 名のうち 10.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、外科および内科処置（24 名［25.0%］）、免疫系障害（18 名［18.8%］）、眼障害（15 名［15.6%］）であった。被験者の 10.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（PT）は、近視（14 名［14.6%］）、季節性アレルギー（13 名［13.5%］）であった。

スチムリマブ単回投与を受けた NHV 54 名中 31 名（57.4%）で 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。被験者 54 名のうち 10.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、免疫系障害、外科および内科処置（各 12 名［22.2%］）であった。被験者の 10.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（PT）は季節性アレルギー（54 名中 8 名［14.8%］）のみであった。

スチムリマブ反復投与を受けた NHV 42 名中 28 名（66.7%）で 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。被験者 42 名のうち 10.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、眼障害（13 名［31.0%］）、外科および内科処置（12 名［28.6%］）、免疫系障害及び傷害、中毒および処置合併症（各 6 名［14.3%］）であった。被験者の 10.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（PT）は、近視（42 名中 12 名［28.6%］）、季節性アレルギー（42 名中 5 名［11.9%］）であった。

プラセボ投与を受けた NHV 22 名中 13 名（59.1%）で 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。被験者 22 名のうち 10.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、免疫系障害（5 名［22.7%］）、傷害、中毒および処置合併症（4 名［18.2%］）、外科および内科処置（3 名［13.6%］）であった。被験者の 10.0%以上で報告された既往歴又は手術歴事象（PT）は、手骨折（22 名中 3 名［13.6%］）のみであった。

全体として、NHV で報告された既往歴及び手術歴事象は、健康被験者集団でよく認められるものである。

2.3.2.3 その他の CMD 患者

スチムリマブを投与された BIVV009-01 試験 Part C のその他の CMD 患者 24 名、並びに BIVV009-201 試験 Part A 及び B の ITP 患者 8 名（その他の CMD 安全性解析対象集団）における既往歴及び手術歴を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.9] に要約する。全てのその他の CMD 患者で 1 件以上の既往歴又は手術歴事象が認められた。

WAIHA 患者 4 名のうち 50.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、血液およびリンパ系障害（4 名［100.0%］）、血管障害（3 名［75.0%］）、免疫系障害、外科および内科処置（各 2 名［50.0%］）であった。患者の 50.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（PT）は、高血圧（3 名［75.0%］）、冷式溶血性貧血、温式溶血性貧血（各 2 名［50.0%］）であった。

BP 患者 10 名のうち 40.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、皮膚および皮下組織障害（10 名［100.0%］）、血管障害（8 名［80.0%］）、代謝および栄養障害（7 名［70.0%］）、

心臓障害、免疫系障害、感染症および寄生虫症、神経系障害、外科および内科処置（各 4 名［40.0%］）であった。患者の 40.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（PT）は、 類天疱瘡（10 名中 10 名［100.0%］）、高血圧（10 名中 7 名［70.0%］）であった。

AMR 患者 10 名のうち 40.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、免疫系障害、外科および内科処置、血管障害（各 10 名［100.0%］）、代謝および栄養障害（5 名［50.0%］）、心臓障害、感染症および寄生虫症（各 4 名［40.0%］）であった。患者の 40.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（PT）は、移植拒絶反応、腎移植、高血圧（各 10 名［100.0%］）であった。

ITP 患者 8 名のうち 40.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（SOC）は、外科および内科処置、血管障害（各 4 名［50.0%］）であった。患者の 40.0%以上で報告された既往歴及び手術歴事象（PT）は、脾摘、高血圧（各 4 名［50.0%］）であった。

全体として、その他の CMD 患者で報告された既往歴事象の種類及び発現割合は、原疾患及び患者の人口統計学的特性と同様である。

2.3.3 その他の関連するベースライン特性

2.3.3.1 CAD 患者

CAD 特有の前治療薬、症状及び合併症（例：血栓塞栓症）を含む CAD 患者の既往歴特性は、個々の試験の CSR に要約し、併合解析には含まない。BIVV009-01 試験 Part C の CSR には、塞栓症及び血栓症の既往歴、最近のリンパ腫又は低悪性度リンパ増殖性障害の既往歴、ベースラインの重症貧血の有無、治験薬初回投与前の CAD に関連する貧血症状、輸血又は CAD 治療歴の有無に関する評価を含めた。BIVV009-03 試験 Part A の CSR には、過去の CAD に関連する疾患特性、癌病歴、輸血歴、血栓塞栓症の既往歴、CAD に関連する前治療、及び予防接種歴に関する評価を含めた。詳細は各試験の CSR（Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 10.2.2]、[Section 10.2.4]、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 9.4.2.2]、[Section 9.4.3]、[Section 9.4.5.1]、[Section 9.4.6]）に示す。

BIVV009-01 試験 Part C の CAD 患者 10 名中 3 名（30.0%）に最近のリンパ腫の所見、8 名（80.0%）に試験登録前の輸血、9 名（90.0%）に CAD の治療歴、2 名（20.0%）にベースラインに重症貧血が認められた。CAD 患者 10 名中 3 名（30.0%）に、深部静脈血栓症（10 名中 2 名［20.0%］）、脳血管発作（10 名中 1 名、10.0%）、肺塞栓症（10 名中 1 名［10.0%］）を含む塞栓症及び血栓症の既往歴が認められた。

BIVV009-03 試験 Part A の CAD 患者 24 名中、1 名（4.2%）に過去 5 年以内の非悪性血液疾患、2 名（8.3%）に 1 年以内の血栓塞栓症の既往歴（深部静脈血栓症 1 名及び肺塞栓症 1 名）、16 名（66.7%）に過去 2 年以内の CAD に関連する入院が認められた。24 名中 8 名（33.3%）に、ベースラインにそれぞれ 1 件以上の未回復又は回復した血栓塞栓症の既往歴が認められ、最も多く報告された事象は肺塞栓症（24 名中 5 名［20.8%］）であった。侵襲性のリンパ性悪性疾患が継続している患者はいなかった。24 名中 3 名（12.5%）で、過去の骨髄生検時にその他の血液疾患の既往歴が報告された。24 名中 13 名（70.8%）が CAD に対する薬物療法を受けていた。

2.3.3.2 健康被験者

一般的に NHV を対象とした試験では、その他の既往歴を最小限収集した。詳細は個々の試験の CSR（Module 5.3.3.1 [Study BIVV009-01 Part A/Part B]、[Study BIVV009-02] 及び[Study BIVV009-05]）に示す。

2.3.3.3 その他の CMD 患者

併合解析には特有の既往歴の特性は含めなかった。BIVV009-01 試験 Part C の CSR には、塞栓症及び血栓症の既往、予防接種歴、並びにベースラインの重症貧血の有無に関する評価を含めた。

WAIHA 患者 4 名中 1 名（25.0%）に脳血管発作（1 名［25.0%］）を含む 1 件以上の血栓症又は塞栓症の既往歴が認められた。4 名中 1 名（25.0%）はベースライン以前に、髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎連鎖球菌に対する予防接種を受けていた。ベースラインに重症貧血は認められなかった。

BP 患者 10 名中 3 名（30.0%）に、深部静脈血栓症（2 名［20.0%］）、末梢動脈閉塞性疾患、動脈閉塞性疾患及び肺塞栓症（各 1 名［10.0%］）を含む 1 件以上の血栓症又は塞栓症の既往歴が認められた。10 名中 1 名（10.0%）はベースライン以前に、髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎球菌に対する予防接種を受けていた。ベースラインに重症貧血は認められなかった。

AMR 患者 10 名中 2 名（20.0%）に、末梢動脈閉塞性疾患及び動脈ステント挿入（各 1 名［10.0%］）を含む 1 件以上の血栓症又は塞栓症の既往歴が認められた。ベースラインに重症貧血は認められなかった。

ITP 患者を対象とする BIVV009-201 試験では、現在、追加の既往歴の特性は報告されていない。

2.3.4 関連する併用薬

2.3.4.1 CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）の併用薬を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.4] に要約する。解剖治療化学（ATC）分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：抗貧血剤（34 名中 24 名［70.6%］）、抗血栓剤（34 名中 16 名［47.1%］）、全身性抗菌剤（34 名中 17 名［50.0%］）、全身性コルチコステロイド（34 名中 11 名［32.4%］）、全身性抗癌剤（34 名中 2 名［5.9%］）、全身性抗ウイルス剤（34 名中 5 名［14.7%］）、ワクチン（34 名中 11 名［32.4%］）、免疫抑制剤（34 名中 1 名［2.9%］）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーは、鎮痛剤及び胃酸関連疾患治療薬（34 名中各 18 名［52.9%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E の患者 10 名における、ATC 分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：抗貧血剤（8 名［80.0%］）、抗血栓剤（2 名［20.0%］）、全身性抗菌剤（4 名［40.0%］）、全身性コルチコステロイド（4 名［40.0%］）、抗癌剤（2 名［20.0%］）、全身性抗ウイルス剤（2 名［20.0%］）、ワクチ

ン（1 名［10.0%］）、免疫抑制剤（0 名）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーは、鎮痛剤及び精神刺激剤（10 名中各 5 名［50.0%］）であった。

BIVV009-03 試験 Part A 及び B の患者 24 名における、ATC 分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：抗貧血剤（16 名［66.7%］）、抗血栓剤（14 名［58.3%］）、全身性抗菌剤（13 名［54.2%］）、全身性コルチコステロイド（7 名［29.2%］）、抗癌剤（0 名）、全身性抗ウイルス剤（3 名［12.5%］）、ワクチン（10 名［41.7%］）、免疫抑制剤（1 名［4.2%］）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーは、胃酸関連疾患治療薬（24 名中 15 名［62.5%］）及び鎮痛剤（24 名中 13 名［54.2%］）であった。

全体として、CAD 患者で報告された併用薬の種類及び使用頻度は、原疾患、多数の併存疾患を有する患者集団の人口統計学的特性と同様である。

2.3.4.2 健康被験者

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名（NHV 安全性解析対象集団）の併用薬を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.5] に要約する。96 名中 22 名（22.9%）が 1 つ以上の併用薬を使用した。多く使用された ATC 分類レベル 2 による併用薬のカテゴリーは、性ホルモン及び生殖系調節剤（96 名中 7 名［7.3%］）、鎮痛剤（96 名中 6 名［6.3%］）、甲状腺療法（96 名中 4 名［4.2%］）であった。

スチムリマブ単回投与を受けた NHV 54 名中 14 名（25.9%）が 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による 2 名以上の被験者が使用した併用薬のカテゴリーは、性ホルモン及び生殖系調節剤（54 名中 5 名［9.3%］）、甲状腺療法（54 名中 3 名［5.6%］）、鎮痛剤、全身性抗菌剤（54 名中各 2 名［3.7%］）であった。

スチムリマブ反復投与を受けた NHV 42 名中 8 名（19.0%）が 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による 2 名以上の被験者が使用した併用薬のカテゴリーは、鎮痛剤（42 名中 4 名［9.5%］）、性ホルモン及び生殖系調節剤（42 名中 2 名［4.8%］）であった。

プラセボ投与を受けた NHV 22 名中 10 名（45.5%）が 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による 2 名以上の被験者が使用した併用薬のカテゴリーは、鎮痛剤（22 名中 7 名［31.8%］）のみであった。

全体として、併用薬の使用率は低く、併用薬の種類及び使用頻度は一般的な NHV 集団と同様である。

2.3.4.3 その他の CMD 患者

BIVV009-01 試験 Part C のその他の CMD 患者 24 名、並びに BIVV009-201 試験 Part A 及び B の ITP 患者 8 名（その他の CMD 安全性解析対象集団）の併用薬を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.2.6] に要約する。

WAIHA 患者 4 名はいずれも 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：全身性抗菌剤（1 名［25.0%］）、全身性コルチコステロイド（4 名［100.0%］）、全身性抗ウイルス剤（0 名）、ワクチン（0 名）、免疫抑制剤（0 名）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーは、胃酸関連疾患治療薬、代替血液及び灌流液（各 3 名［75.0%］）、抗血栓剤（2 名［50.0%］）であった。

BP 患者 10 名はいずれも 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：全身性抗菌剤（4 名［40.0%］）、全身性コルチコステロイド（4 名［40.0%］）、全身性抗ウイルス剤（0 名）、ワクチン（1 名［10.0%］）、免疫抑制剤（1 名［10.0%］）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーは、抗血栓剤（7 名［70.0%］）、レニンアンジオテンシン系作用剤及び胃酸関連疾患治療薬（各 6 名［60.0%］）、カルシウムチャネル阻害剤（5 名［50.0%］）であった。

AMR 患者 10 名はいずれも 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：全身性抗菌剤（10 名［100.0%］）、全身性コルチコステロイド（10 名［100.0%］）、全身性抗ウイルス剤（2 名［20.0%］）、ワクチン（0 名）、免疫抑制剤（10 名［100.0%］）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーは、カルシウムチャネル阻害剤（8 名［80.0%］）、レニンアンジオテンシン系作用剤、β 遮断薬（各 7 名［70.0%］）、利尿剤、胃酸関連疾患治療薬（各 6 名［60.0%］）であった。

ITP 患者 8 名はいずれも 1 つ以上の併用薬を使用した。ATC 分類レベル 2 による、適応症及び治験薬の作用機序に起因する注目すべき薬剤のカテゴリーの割合は以下のとおりであった：全身性抗菌剤（4 名［50.0%］）、抗出血剤（6 名［75.0%］）、全身性コルチコステロイド（6 名［75.0%］）、全身性抗ウイルス剤（1 名［12.5%］）、ワクチン（0 名）、免疫抑制剤（0 名）。患者の 50.0%以上が使用した併用薬のその他のカテゴリーはなかった。

全体として、その他の CMD 患者で報告された併用薬の種類及び使用頻度は、原疾患、多数の併存疾患を有する患者集団の人口統計学的特性と同様である。

3　有害事象

3.1　CAD 患者

3.1.1　試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、2019 年 7 月 11 日時点の TEAE の要約を表 7 に示す。34 名中 32 名（94.1%）の患者にそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 315 件の TEAE が発現した。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 が 1 件以上発現した患者は、34 名中 17 名（50.0%）であった。Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した患者は 34 名中 13 名（38.2%）であり、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上発現した患者は 34 名中 6 名（17.6%）であった。34 名中 12 名（35.3%）の患者に合計 27 件の TESAE が認められた。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 TESAE が 1 件以上発現した患者は 34 名中 1 名（2.9%）であり、感染症の TESAE が 1 件以上発現した患者は 34 名中 6 名（17.6%）であった。TEAE によりスチムリマブ投与を中止及び／又は試験を中止した患者は 34 名中 2 名（5.9%）であり、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 名は胃腸出血及び肝癌の TESAE により治験薬投与を中止し、肝癌の TESAE により死亡したため、Day 32 に試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.1]、[Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 1.4.36.4]）。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における、2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を表 7 に示す。10 名中 8 名（80.0%）の患者にそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 119 件の TEAE が発現した。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 が 1 件以上発現した患者は 10 名中 5 名（50.0%）であった。Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した患者は 10 名中 3 名（30.0%）であり、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上発現した患者は 10 名中 2 名（20.0%）であった。10 名中 3 名（30.0%）の患者に合計 5 件の TESAE が認められ、10 名中 2 名（20.0%）で感染症の TESAE が 1 件以上発現した。10 名中 1 名（10.0%）が TEAE（PT：ワルデンストローム・マクログロブリン血症）によりスチムリマブ投与又は試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.1]、[Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 1.4.36.4]）。死亡した患者はいなかった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における、2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を表 7 に示す。全ての患者に 1 件以上の TEAE が認められ、合計 196 件の TEAE が発現した。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 が 1 件以上発現した患者は 24 名中 12 名（50.0%）であった。Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した患者は 24 名中 10 名（41.7%）であり、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上発現した患者は 24 名中 4 名（16.7%）であった。24 名中 9 名（37.5%）の患者に合計 22 件の TESAE が認められた。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 TESAE が 1 件以上発現した患者は 24 名中 1 名（4.2%）であり、感染症の TESAE が 1 件以上発現した患者は 24 名中 4 名（16.7%）であった。24 名中 1 名（4.2%）が胃腸出血及び肝癌の TESAE によりスチムリマブ投与を中止し、肝癌の TESAE により死亡したため、Day 32 に試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.1.4.1]、[Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 1.4.36.4]、[Appendix 1.4.38.1]、[Appendix 1.4.38.3]）。

表 7 - CAD: Overall summary of treatment-emergent adverse events - Safety Analysis Set

	Study		Total
	BIVV009-01 C (CAD) & E (N=10)	**BIVV009-03 (N=24)**	**BIVV009 (CAD) (N=34)**
Total number of TEAEs	119	196	315
Number of subjects with at least 1 TEAE	8 (80.0%)	24 (100.0%)	32 (94.1%)
Number of subjects with at least 1 related TEAE (a)	5 (50.0%)	12 (50.0%)	17 (50.0%)
Number of subjects with at least 1 CTCAE Grade >=3 TEAE	3 (30.0%)	10 (41.7%)	13 (38.2%)
Number of subjects with at least 1 CTCAE Grade >=3 TEAE infection	2 (20.0%)	4 (16.7%)	6 (17.6%)
Total number of TESAEs	5	22	27
Number of subjects with at least 1 TESAE	3 (30.0%)	9 (37.5%)	12 (35.3%)
Number of subjects with at least 1 related TESAE (a)	0	1 (4.2%)	1 (2.9%)
Number of Subjects with at least 1 TESAE infection	2 (20.0%)	4 (16.7%)	6 (17.6%)
Total number of TEAE within 24 hours of start of infusion	3	6	9
Number of subjects with at least 1 TEAE within 24 hours of start of infusion	3 (30.0%)	6 (25.0%)	9 (26.5%)
Total number of TESAE within 24 hours of start of infusion	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TESAE within 24 hours of start of infusion	0	0	0
Number of subjects who discontinued study drug and/or withdraw from the study due to TEAE	1 (10.0%)	1 (4.2%)	2 (5.9%)
Number of deaths	0	1 (4.2%)	1 (2.9%)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, TEAE=treatment-emergent adverse event, TESAE=treatment-emergent serious adverse event, CTCAE=common terminology criteria for Adverse events.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
5: AEs with missing severity assessment are included in CTCAE Grade >=3.
6: TEAE infections are identified as TEAEs within the system organ class of Infections and Infestations.
(a) Related includes causality categories with “Possible”, “Probable”, and “Related”. AEs with the relationship missing are included in Related.
PGM=t-ovrl-teae-cad.sas OUT=/sasdata/bivv009/scs/interim1/dev/t-ovrl-teae-cad_i.rtf (31OCT2019 2:56)

3.1.2　試験治療下で発現した有害事象の要約

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、2019 年 7 月 11 日時点の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.27] に示す。34 名中 32 名（94.1%）に合計 315 件の TEAE が認められた。患者の 25%以上で発現した TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（19 名［55.9%］）、胃腸障害（17 名［50.0%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（16 名［47.1%］）、血管障害（14 名［41.2%］）、傷害、中毒および処置合併症、皮膚および皮下組織障害（各 11 名［32.4%］）、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害（各 9 名［26.5%］）であった。患者の 10%以上で発現した TEAE（PT）は、上咽頭炎（6 名［17.6%］）、背部痛、下痢、疲労、悪心（各 5 名［14.7%］）、貧血、便秘、浮動性めまい、転倒、胃腸炎、頭痛、高血圧、尿路感染（各 4 名［11.8%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における TEAE の要約（SOC 及び PT）を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.27] に示す。10 名中 8 名（80.0%）に合計 119 件の TEAE が認められた。患者の 25%以上で発現した TEAE（SOC）は、神経系障害、血管障害（各 5 名［50.0%］）、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、皮膚および皮下組織障害（各 4 名［40.0%］）であった。患者の 20%以上で発現した TEAE（PT）は、上咽頭炎、背部痛、浮動性めまい（各 4 名［40.0%］）、疲労、悪心（各 3 名［30.0%］、便秘、頭痛、尿路感染、血腫、寝汗、肺炎、発疹、レイノー現象、回転性めまい、嘔吐（各 2 名［20.0%］）であった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における TEAE の要約（SOC 及び PT）を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.27] に示す。全ての患者に 1 件以上の TEAE が認められ、合計 196 件の TEAE が認められた。患者の 25%以上で発現した TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（15 名［62.5%］）、胃腸障害（13 名［54.2%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（12 名［50.0%］）、傷害、中毒および処置合併症、血管障害（各 9 名［37.5%］）、臨床検査、皮膚および皮下組織障害（各 7 名［29.2%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（6 名［25.0%］）であった。患者の 10%以上で発現した TEAE（PT）は、下痢、高血圧（各 4 名［16.7%］）、貧血、転倒、胃腸炎、錯乱状態、チアノーゼ、上気道感染（各 3 名［12.5%］）であった。

全体として、CAD 患者で報告された TEAE の種類及び発現割合は、高齢で、原疾患及び多数の併存疾患を有する患者集団と同様である。

3.1.3　試験治療下で発現した有害事象の重症度別の要約

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、Grade 3 以上の TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 8 に示す。CAD 患者 34 名中 13 名（38.2%）に Grade 3 以上の TEAE が 25 件認められた。貧血を除き、Grade 3 以上の TEAE の多くは、それぞれ 1 名の患者で発現した。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（34 名中 6 名［17.6%］）であり、当該 SOC における 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、ウイルス感染（34 名

中各 1 名［2.9%］）であった。Grade 3 以上の TEAE が発現したその他の 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）（34 名中各 2 名［5.9%］）、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、血管障害（34 名中各 1 名［2.9%］）であった。これらの SOC における Grade 3 以上の TEAE（PT）は、貧血（34 名中 2 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、空気塞栓症（34 名中各 1 名［2.9%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における、Grade 3 以上の TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 8 に示す。10 名中 3 名（30.0%）に合計 4 件の Grade 3 以上の TEAE が認められ、TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（2 名［20.0%］）、傷害、中毒および処置合併症（1 名［10.0%］）であった。Grade 3 以上の TEAE（PT）は、肺炎、肺敗血症、尿路感染、関節脱臼（各 1 名［10.0%］）であった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における、Grade 3 以上の TEAE の要約を表 8 に示す。24 名中 10 名（41.7%）に合計 21 件の Grade 3 以上の TEAE が認められ、TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（4 名［16.7%］）、血液およびリンパ系障害、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 名［8.3%］）、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、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、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、血管障害（各 1 名［4.2%］）であった。24 名中 2 名（8.3%）で Grade 3 以上の貧血の TEAE が認められたが、Grade 3 以上のその他の TEAE はいずれも 1 名（4.2%）で発現した。

表 8 - CAD: CTCAE Grade 3 以上の試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term n (%)	BIVV009-01C(CAD)&E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	Total BIVV009(CAD) (N=34)
Total number of TEAEs with CTCAE Grade >=3	4	21	25
Number of subjects with at least 1 TEAE with CTCAE Grade >=3	3 (30.0)	10 (41.7)	13 (38.2)
血液およびリンパ系障害	0	2 (8.3)	2 (5.9)
貧血	0	2 (8.3)	2 (5.9)
心臓障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
冠動脈狭窄	0	1 (4.2)	1 (2.9)
眼障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
網膜剥離	0	1 (4.2)	1 (2.9)
硝子体出血	0	1 (4.2)	1 (2.9)

System organ class Preferred term n (%)	BIVV009-01C(CAD)&E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	Total BIVV009(CAD) (N=34)
胃腸障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
胃腸出血	0	1 (4.2)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.2)	1 (2.9)
炎症	0	1 (4.2)	1 (2.9)
肝胆道系障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
急性胆嚢炎	0	1 (4.2)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	4 (16.7)	6 (17.6)
丹毒	0	1 (4.2)	1 (2.9)
大腸菌性敗血症	0	1 (4.2)	1 (2.9)
肺炎	1 (10.0)	0	1 (2.9)
肺敗血症	1 (10.0)	0	1 (2.9)
気道感染	0	1 (4.2)	1 (2.9)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (4.2)	1 (2.9)
尿路感染	1 (10.0)	0	1 (2.9)
ウイルス感染	0	1 (4.2)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	1 (4.2)	2 (5.9)
関節脱臼	1 (10.0)	0	1 (2.9)
創傷	0	1 (4.2)	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
関節痛	0	1 (4.2)	1 (2.9)
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）	0	2 (8.3)	2 (5.9)
肝癌	0	1 (4.2)	1 (2.9)
腎細胞癌	0	1 (4.2)	1 (2.9)
神経系障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
パーキンソニズム	0	1 (4.2)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
皮膚潰瘍	0	1 (4.2)	1 (2.9)
血管障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)
空気塞栓症	0	1 (4.2)	1 (2.9)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, TEAE=treatment-emergent adverse event, CTCAE=common terminology criteria for adverse events.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
5: Subjects are counted once if they report multiple events in the same system organ class or preferred term.
6: AEs with missing severity assessments are included in this table.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_s_t_g3_j_i.rtf (07JAN2020 0:18)

3.1.3.1　試験治療下で発現した有害事象の治験薬との因果関係別の要約

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、スチムリマブとの因果関係別の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.13] に示す。治験責任医師により因果関係が判断されていない TEAE は、スチムリマブと因果関係ありとして本解析に含めた。CAD 患者 34 名中 17 名（50.0%）に、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 が、合計 32 件認められた。患者の 10%以上で発現したスチムリマブと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、血管障害（各 4 名［11.8%］）であった。その他の因果関係ありと判断された TEAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態（3 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、神経系障害（各 2 名［5.9%］）、臨床検査、筋骨格系および結合組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各 1 名［2.9%］）であった。スチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、高血圧（3 名［8.8%］）、チアノーゼ、注入に伴う反応、浮動性めまい（各 2 名［5.9%］）、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、蒼白（各 1 名［2.9%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における、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（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.13] に示す。患者 10 名中 5 名（50.0%）に、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 が、合計 12 件認められた。最も多く認められたスチムリマブと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（10 名中 3 名［30.0%］）であり、最も多く認められたスチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（PT）は浮動性めまい（2 名［20.0%］）であった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における、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（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.13] に示す。患者 24 名中 12 名（50.0%）に、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 が、合計 20 件認められた。最も多く認められたスチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（SOC）は血管障害（24 名中 3 名［12.5%］）であり、最も多く認められたスチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（PT）は高血圧（3 名［12.5%］）であった。

3.1.4　試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.30] に示す。SAE が認められた患者については、BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B の CSR に叙述する。34 名中 12 名（35.3%）で合計 27 件の TESAE が認められた。比較的多く

認められた TESAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（34 名中 6 名［17.6%］）、血液およびリンパ系障害、胃腸障害、肝胆道系障害、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）（34 名中各 2 名［5.9%］）であった。TESAE（PT）はいずれも 1 名（2.9%）で発現した。BIVV009-03 試験の患者 1 名（2.9%）が、Day 18 に発現した胃腸出血の TESAE によりスチムリマブ投与を中断し、Day 22 に発現した肝癌の TESAE により試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 1.4.36.4]）。これらの TESAE は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。患者は Day 32 に肝癌により死亡した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.38.1]、[Appendix 1.4.38.3]）。感染症の TESAE を 3.1.4.1 項に要約する。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.30] に示す。10 名中 3 名（30.0%）で 1 件以上の TESAE が合計 5 件認められた。感染症および寄生虫症（SOC）の TESAE が 2 名（20.0%）に合計 3 件（肺炎、肺敗血症、尿路感染）認められ、傷害、中毒および処置合併症（SOC）の TESAE が 1 名（10.0%）に合計 2 件（関節脱臼、脊椎骨折）認められた。TESAE の一覧表を表 18（Part C）及び表 19（Part E）に示す。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.30] に示す。24 名中 9 名（37.5%）で 1 件以上の TESAE が合計 22 件認められた。比較的多く認められた TESAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（24 名中 4 名［16.7%］）、血液およびリンパ系障害、胃腸障害、肝胆道系障害、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）（24 名中各 2 名［8.3%］）であった。TESAE（PT）はいずれも 1 名（4.2%）で認められた。TESAE の一覧表を表 20（Part A）及び表 21（Part B）に示す。

全体として、CAD 患者 34 名で報告された 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る。重篤な感染症は、主に感染症のリスク因子を有する患者で認められた。

3.1.4.1　試験治療下で発現した重篤な有害事象の治験薬との因果関係別の要約

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、スチムリマブとの因果関係別の TESAE（SOC 及び PT）の要約を表 9 に示す。34 名中 1 名（2.9%）の患者に、BIVV009-03 試験において、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 1 件の TESAE（感染症および寄生虫症 SOC のウイルス感染）が認められた。BIVV009-01 試験 Part C 及び E の患者 10 名では、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 TESAE は認められなかった。

表 9 - CAD: 治験薬と因果関係ありと判断された試験治療下で発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT）の要約 - 安全性解析対象集団

	BIVV009-01C(CAD)&E (N=10)		BIVV009-03 (N=24)		Total BIVV009(CAD) (N=34)	
System organ class Preferred term n (%)	**Related**	**Unrelated**	**Related**	**Unrelated**	**Related**	**Unrelated**
Total number of TESAEs	0	5	1	21	1	26
Number of subjects with at least 1 TESAE by highest relationship	0	3 (30.0)	1 (4.2)	8 (33.3)	1 (2.9)	11 (32.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (5.9)
貧血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
溶血性貧血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
心臓障害	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
冠動脈狭窄	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
眼障害	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
網膜剥離	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
硝子体出血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
胃腸障害	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (5.9)
胃腸出血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
鼡径ヘルニア	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
炎症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (5.9)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
胆石症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	0	2 (20.0)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (2.9)	5 (14.7)
丹毒	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
大腸菌性敗血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
肺炎	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
肺敗血症	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
気道感染	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
レンサ球菌性敗血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
尿路感染	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
ウイルス感染	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
関節脱臼	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
脊椎骨折	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)

System organ class Preferred term n (%)	BIVV009-01C(CAD)&E (N=10)		BIVV009-03 (N=24)		Total BIVV009(CAD) (N=34)	
	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
関節痛	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
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）	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (5.9)
肝癌	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
腎細胞癌	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
神経系障害	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)
パーキンソニズム	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.9)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Related includes causality categories with "Possible", "Probable", or "Related". Unrelated includes causality categories with "Unlikely", "Unrelated", or "Not Related". AEs with the relationship missing are included in "Related".
5: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
6: Subjects are counted once for each system organ class and preferred term based on the most related event within that system organ class and preferred term, respectively.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD 2019 JP JPN/REPORT/PGM/ae socpt rel iss s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_iss_s_t_sae_j_i.rtf (07JAN2020 0:18)

3.1.4.2 死亡

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名中 1 名（2.9%）が試験の報告期間中に死亡した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.38.1]、[Appendix 1.4.38.3]）。BIVV009-03 試験 Part A において、[redacted]歳の[redacted]性患者が Day 22 に肝癌と診断され、この TESAE により試験を中止した。肝癌の TESAE は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。患者は Day 32 に肝癌（進行癌）により死亡した。死亡した患者については、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 15.3.3] に叙述する。

死亡の一覧表を表 24 に示す。

3.1.5 その他の重大な有害事象

3.1.5.1 投与中止に至った有害事象

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名中 2 名（5.9%）が TEAE によりスチムリマブ投与を中止又は試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.36.1]、[Appendix 14.36.4]）。BIVV009-01 試験 Part E では、10 名中 1 名（10.0%）が基礎疾患の悪化に起因するワルデンストローム・マクログロブリン血症の非重篤な TEAE により試験を中止した。BIVV009-03 試験 Part A では、24 名中 1 名（4.2%）が Day 18 に発現した胃腸出血の TESAE により治験薬投与を中断し、Day 22 に診断された肝癌の TESAE により治験薬投与及び試験を中止した。患者は肝癌の TESAE により Day 32 に死亡した。さらに、BIVV009-03 試験 Part A の他の 1 名（4.2%）が、治験薬初回投与前の Day −8（スクリーニング期間中）

に発現したリウマチ性多発筋痛の SAE により治験薬投与及び試験を中止した。CAD 患者で認められた投与中止又は試験中止に至った AE はいずれも、治験責任医師によりスチムリマブとは因果関係なしと判断された。治験薬投与中止又は試験中止に至った AE が発現した患者については、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E [Section 15.3.3] 及び Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 15.3.3] に叙述する。

治験薬投与中止又は試験中止に至った AE の一覧表を表 26（BIVV009-01 試験 Part E）及び表 28（BIVV009-03 試験 Part A）に示す。

3.1.6 特に注目すべき有害事象の要約

スチムリマブの臨床開発プログラムのいずれの治験実施計画書でも、特に注目すべき AE は事前に定義しなかった。疾患特有の合併症（例：CAD 患者における血栓塞栓症）、スチムリマブ投与に伴う作用機序に起因する潜在的リスク（例：感染症及び SLE の発現）、又は mAb のクラスエフェクト（例：過敏症反応）による特に注目すべき事象のカテゴリーについて以下に示す。

3.1.6.1 血栓塞栓症の要約

自然史研究から得られた新たなデータでは、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高いことが示されている。他の溶血性障害と同様に、溶血を示す臨床検査値を有する 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連し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)。最近の後ろ向きコホート解析では、血栓塞栓症の発現割合はマッチングされた対照コホートでは 1000 人年あたり 27 であったのに対し、CAD 患者では 1000 人年あたり 52.1 であった(7)。

CAD 安全性解析対象集団における AE 一覧表並びに SOC 及び PT 別の TEAE の要約の包括的な評価において、BIVV009-01 試験 Part C 及び E では血栓塞栓症は特定されず、BIVV009-03 試験 Part A 及び B では試験治療下で発現した血栓塞栓症として深部静脈血栓症が 1 件、投与開始前の血栓塞栓症として虚血性脳卒中及び脳幹部虚血の 2 件が特定された。

BIVV009-03 試験 Part A 及び B では、治験依頼者の安全性及び臨床開発を担当した医師が、標準的な主要血管性有害事象（MAVE）に従って AE 一覧表を医学的に判断し、血栓塞栓症を表す AE を特定した。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 A のスクリーニング期間中に、患者 2 名に血栓塞栓症の SAE が認められた。1 名は心房細動の既往歴があり、投与前に Grade 3 の虚血性脳卒中の SAE が認められた。他の 1 名は肺塞栓症の既往歴があり、投与前に Grade 2 の脳幹部虚血の SAE が認められた。これらの AE はいずれもスチムリマブ初回投与前に発現したため、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。Part B では、血栓塞栓症の既往歴のない患者 1 名で、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。この深部静脈血栓症は、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断され、治験薬に対する処置は行われなかった。これらの血栓塞栓症については、Module

5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 11.3.4.4] 及び Module 5.3.5.2-2 Study BIVV009-03 Part B CSR [Section 11.3.4.4] に要約する。

3.1.6.2　投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象の要約

スチムリマブ投与の安全性及び忍容性に関する潜在的な問題を特定するために、スチムリマブ投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE を解析した。BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 10 に示す。CAD 患者 34 名中 9 名（26.5%）で、投与開始後 24 時間以内に以下を含む合計 9 件の TEAE が発現したが、いずれも非重篤であった：注入に伴う反応（34 名中 2 名［5.9%］）、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、静脈破裂（34 名中各 1 名［2.9%］）。注入に伴う反応、紫斑及び血圧上昇とスチムリマブとの因果関係は、治験責任医師により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。患者 2 名で発現した 2 件の注入に伴う反応の TEAE は、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性が示唆された。

注入に伴う反応、注入部位血管外漏出及び静脈破裂はスチムリマブ投与中に発現し、投与が一時中断された。いずれもスチムリマブの投与を再開し、完了した。冷感はスチムリマブ投与中に発現したが、投与は中断されなかった。空気塞栓症（報告用語：dyspnea probably due to air embolism）はスチムリマブ投与中に発現し、投与が中断された。投与は再開されなかったため完了しなかったが、次の来院時にはスチムリマブ投与を再開し、その後の全ての来院時には投与を完了した。胆石症、紫斑及び血圧上昇はスチムリマブ投与中には発現せず、投与は中断されなかった。血圧上昇はスチムリマブ投与完了の約 1 時間後に発現した。

CAD 患者において、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性を示唆する非重篤な事象が認められたが、スチムリマブ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事象は特定されなかった。

表 10 - CAD: 投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term n (%)	BIVV009-01C(CAD)&E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	Total BIVV009(CAD) (N=34)
Total number of TEAEs within 24 hours after the start of infusion	3	6	9
Number of subjects with at least 1 TEAE within 24 hours after the start of infusion	3 (30.0)	6 (25.0)	9 (26.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	1 (4.2)	2 (5.9)
冷感	0	1 (4.2)	1 (2.9)
注入部位血管外漏出	1 (10.0)	0	1 (2.9)
肝胆道系障害	0	1 (4.2)	1 (2.9)

System organ class Preferred term n (%)	BIVV009-01C(CAD)&E (N=10)	BIVV009-03 (N=24)	Total BIVV009(CAD) (N=34)
胆石症	0	1 (4.2)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (8.3)	2 (5.9)
注入に伴う反応	0	2 (8.3)	2 (5.9)
臨床検査	0	1 (4.2)	1 (2.9)
血圧上昇	0	1 (4.2)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	0	1 (2.9)
紫斑	1 (10.0)	0	1 (2.9)
血管障害	1 (10.0)	1 (4.2)	2 (5.9)
空気塞栓症	0	1 (4.2)	1 (2.9)
静脈破裂	1 (10.0)	0	1 (2.9)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-01 Part E and BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, TEAE=treatment-emergent adverse event.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
5: Subjects are counted once if they report multiple events in the same system organ class or preferred term.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_s_t_after24hinf_j_i.rtf (07JAN2020 0:18)

3.1.6.3　発現時期別の試験治療下で発現した有害事象の要約

CAD 安全性解析対象集団における発現時期別の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.26] に示す。CAD 患者 34 名のうち、各期間で 1 件以上の TEAE が発現した患者数は 2～21 名であり、各期間に追跡した患者数に基づく発現割合にばらつきがみられた。溶血性貧血又は貧血の TEAE は 5 週未満の期間では報告されなかったが、貧血事象は各期間に均等に分布していた。感染症および寄生虫症の SOC で 1 件以上の TEAE が発現した患者の割合は、各期間でおおむね同程度であった。2 名（5.9%）の患者に、スチムリマブ投与後 5 週以内に、注入に伴う反応が各 1 件認められた。スチムリマブ投与後 5 週以降では、注入に伴う反応の TEAE は認められなかった。入手したデータの評価では、CAD 安全性解析対象集団において、TEAE の発現時期に関する傾向は認められなかった。

3.1.6.4　試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象の要約

アレルギー型の過敏症反応は、mAb 療法の既知のリスクである(8)。BIVV009-03 試験の治験実施計画書第 4.0 版、BIVV009-04 試験の治験実施計画書第 5.0 版及び BIVV009-201 試験の治験実施計画書第 4.0 版以降、スチムリマブ投与に関連する CTCAE Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が患者に認められた場合、当該事象は SAE として報告された。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を示唆する重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、AE 一覧表を包括的に評価した。スチムリマブの投与時刻は毎回記録されたが、全ての TEAE の明確な発現時刻は記録

されなかった。したがって、スチムリマブ投与と TEAE 発現の正確な時間的関連は判断することができなかった。

BIVV009-01 試験 Part C では、スチムリマブ投与に関連した過敏症又はアナフィラキシー反応に関する TEAE は認められなかった。

BIVV009-01 試験 Part E では、非重篤な TEAE として Grade 1 の発疹が発現した。この事象は治験責任医師により因果関係ありと判断され、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性が示唆された。

BIVV009-03 試験 Part A では、24 名中 2 名（8.3%）で非重篤な TEAE として注入に伴う反応が各 1 件認められた。いずれの事象も治験責任医師によりスチムリマブとおそらく因果関係ありと判断された。1 件の TEAE は、Day 1 にスチムリマブ初回投与開始後 24 時間以内に発現した。他の 1 件の TEAE は、Day 22 にスチムリマブの 3 回目の投与開始後 24 時間以内に発現した。これらの TEAE に対し治験薬投与を一時的に中断したが、その後投与を再開し、同日中に完了した。いずれの患者もスチムリマブ投与及び試験を継続し、注入に伴う反応の TEAE は再発しなかった。他の患者 1 名で非重篤な TEAE として Grade 1 の紅斑が認められ、スチムリマブとの因果関係は、治験責任医師により関連する可能性があると判断された。2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ日時点で BIVV009-03 試験 Part B において持続していた紅斑に起因する治験薬に対する処置は行われなかった。この紅斑の TEAE は、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性が示唆された。

CAD 患者においてスチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性を示唆する非重篤事象が認められたが、スチムリマブ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事象は特定されなかった。

潜在的な過敏症又はアレルギー反応の可能性がある AE の一覧表に対する医学的評価の考察及び関連する叙述を、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.3.1.3.2]、[Section 11.3.2]、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E CSR [Section 11.3.4.3]、[Section 15.3.3]、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 11.3.4.3]、[Section 15.3.3]、Module 5.3.5.2-2 Study BIVV009-03 Part B CSR [Section 11.3.4.3]、[Section 15.3.3] に示す。

3.1.6.5　試験治療下で発現した感染症の有害事象の要約

CP 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。CP の補体成分が先天的に欠損している患者では、様々な莢膜形成細菌による感染リスクが高くなる(9)(10)(11)(12)。市販されている終末補体阻害剤である Eculizumab 及び Ravulizumab-cwvz の添付文書(3)(4)では、髄膜炎菌感染リスクが上昇すると警告されており、これは、C5 の阻害により、莢膜形成細菌に対する宿主防御に不可欠な細胞膜傷害性複合体の生成が妨げられるためであると考えられる。CP の機能及び CP の補体成分が先天的に欠損している又は補体阻害剤を投与された患者から得られたエビデンスに基づき、スチムリマブ投与に伴う潜在的リスクには、莢膜形成細菌による感染を含む感染症の発症が含まれる。

感染症の TEAE は、感染症および寄生虫症の SOC に含まれる全ての TEAE と定義した。CAD 安全性解析対象集団の 34 名中 6 名（17.6%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上認められ、6 名（17.6%）に Grade 3 以上の感染症の TESAE が 1 件以上認められた（表 7）。2 名以上に発現した感染症の TEAE は、上咽頭炎（34 名中 6 名［17.6%］）、胃腸炎、尿路感染（34 名中各 4 名［11.8%］）、上気道感染（34 名中 3 名［8.8%］）、膀胱炎、口腔ヘルペス、肺炎、気道感染、ウイルス感染（34 名中各 2 名［5.9%］）であった。

感染症の TESAE は以下のとおりであった：

- 尿路感染（病原微生物不明）：BIVV009-01 試験 Part E の患者 1 名
- 肺炎（病原微生物不明）及び肺敗血症（原因菌不明）：BIVV009-01 試験 Part E の患者 1 名
- ブドウ球菌性創感染及びレンサ球菌性敗血症：BIVV009-03 試験 Part A の患者 1 名
  丹毒（病原微生物不明）：BIVV009-03 試験 Part B の患者 1 名（上記の Part A と同一患者）
- 大腸菌性敗血症：BIVV009-03 試験 Part B の患者 1 名
- 気道感染（病原微生物不明）2 件：BIVV009-03 試験 Part A の患者 1 名
- ウイルス感染（病原ウイルス不明）：BIVV009-03 試験 Part B の患者 1 名

全体として、CAD 患者における感染症の傾向は、高齢で、多数の併存疾患を有する患者集団（長期の免疫調節療法を受けた患者も含む）と同様であった。莢膜形成細菌（大腸菌、化膿連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌など）による感染も含め重篤な感染症が認められたが、多くの場合原因菌は同定されなかった。髄膜炎菌感染、髄膜炎及び治験実施計画書で規定されたワクチン特有の細菌による感染症は、AE 一覧表の医学的評価及びグローバル安全性データベースから得られた情報からは確認されなかった。重篤な感染症が発現した患者の大多数は、感染症の潜在的なリスク因子を有していた。

感染症に関する詳細な考察及び関連する叙述を Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009 01 Part C CSR [Section 11.3.1.3.3]、[Section 11.3.2]、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E CSR [Section 11.3.4.4]、[Section 15.3.3]、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 11.3.4.1]、[Section 15.3.3]、Module 5.3.5.2-2 Study BIVV009-03 Part B CSR [Section 11.3.4.1]、[Section 15.3.3] に示す。

3.1.6.6　試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象の要約

CP 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。免疫複合体クリアランスにおける C1 複合体の役割、及び C1 複合体の成分（C1q、C1s 及び C1r）が先天的に欠損している患者で発現が報告されている表現型を考慮すると、理論的には、CP の阻害は SLE 又は CIC 疾患のリスクを上昇させる可能性がある(10)(13)(14)(15)。しかし、C1 の薬理学的阻害は必ずしも C1 の先天的欠損と同じではない。CP 成分（C1q、C1r、C1s、補体第 4 成分［C4］及び補体第 2 成分［C2］）の同型及び異種の遺伝的欠損は、SLE 感受性の増加と関連している。C1q、C4 又は C1r/C1s が欠損している患者における SLE の発現率はそれぞれ 90%～93%、75%又は 50%～57%である(12)(13)。

CP の先天的欠損による SLE の発症機序は、免疫複合体処理、アポトーシス細胞残屑のクリアランス、及び自己抗体の形成に寄与する可能性がある自己抗原に対する B 細胞介在性免疫寛容の制御が正常に機能しないことに起因すると考えられている(14)(15)。
SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症を示している可能性のある重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、TEAE 一覧表のデータを包括的に評価した。個々の試験における SLE 及び自己免疫性事象に関する考察を、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.3.1.3.4]、Module 5.3.5.2-3 Study BIVV009-01 Part E CSR [Section 11.3.4.1]、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 11.3.4.2]、Module 5.3.5.2-2 Study BIVV009-03 Part B CSR [Section 11.3.4.2] に示す。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E では、SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症に関連した TEAE は特定されなかった。

BIVV009-03 試験 Part A では、膝痛及び両肩痛の既往歴を有する患者 1 名（4.2%）にスチムリマブ初回投与前の Day −8 に Grade 3 のリウマチ性多発筋痛の SAE が認められ、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。その後 Grade 3 の関節痛の TESAE が認められたが、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。当該患者は治験薬投与を中止し（最終投与は Day 65）、投与前に発現したリウマチ性多発筋痛の SAE により、Day 127 に試験を中止した。

BIVV009-03 試験 Part B では、多発性硬化症及び視神経炎の既往歴を有するグラチラマー酢酸塩投与中の患者 1 名に 2 件の Grade 1 の多発性硬化症再発（非重篤な TEAE）が認められたが、同日中に回復した。いずれの事象も治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。医学的な評価の結果、これら 2 件の TEAE の発現日及び消失日は同一であり、追加の問い合わせを行っている（2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点）。2020 年 1 月 16 日のデータカットオフ時点のデータでは、当該患者に 1 件の Grade 1 の多発性硬化症再発（非重篤な TEAE）及び 1 件の Grade 1 のメニエール病（非重篤な TEAE）が同日（Day 194）に発現したと変更された。これらの TEAE はいずれも発現日と同日中に消失し、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。2020 年 1 月 16 日のデータカットオフ時点までの試験期間中、当該患者に新たに多発性硬化症再発が認められたという報告はなく、スチムリマブの投与を継続した。

全体として、CAD 患者では SLE の発症に関連した TEAE は認められなかった。自己免疫疾患の AE が認められたが、これらの事象は同様の症状の既往歴を有する患者で発現した、及び／又はスチムリマブ初回投与前に発現した。

3.2 健康被験者

3.2.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名における TEAE の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.2] に示す。96 名中 31 名（32.3%）の被験者にそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 47 件の TEAE が発現した。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 が 1 件以上発現した被験者は、96 名中 11 名（11.5%）であった。Grade 3 以上の TEAE が発現した被験者はいなかった。TESAE 又は死亡は認められなかった。スチムリマブ反復投与群にランダム化された 1 名（1.0%）が TEAE（PT：第一度房室ブロック）により試験を中止した（3.2.5.1 項、Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.36.2]、[Appendix 1.4.36.4]）。

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験でプラセボを投与された NHV 22 名の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.2] に示す。22 名中 11 名（50.0%）の被験者に 1 件以上の TEAE が認められ、合計 22 件の TEAE が発現した。治験責任医師によりプラセボと因果関係ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した被験者は、22 名中 3 名（13.6%）であった。Grade 3 以上の TEAE が発現した被験者はいなかった。TESAE、死亡又は TEAE による治験薬投与中止は認められなかった。

3.2.2　試験治療下で発現した有害事象の要約

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された 96 名のうち 1 件以上の TEAE を発現した NHV における、TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.28] に示す。96 名中 31 名（32.3%）に合計 47 件の TEAE が認められた。NHV の 10%以上で発現した TEAE（SOC）は感染症および寄生虫症（11 名［11.5%］）のみであった。当該 SOC 内で最も多く発現した PT は上咽頭炎（5 名［5.2%］）であった。NHV の 10%以上で発現した TEAE（PT）はなかった。最も多く発現した TEAE（PT）は頭痛（96 名中 7 名［7.3%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験でプラセボを投与された NHV 22 名における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.28] に示す。22 名 11 名（50.0%）に合計 22 件の TEAE が認められた。NHV の 10%以上で発現した TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（5 名［22.7%］）、筋骨格系および結合組織障害（4 名［18.2%］）、神経系障害（3 名［13.6%］）であった。NHV の 10%以上で発現した TEAE（PT）は、頭痛（3 名［13.6%］）、上咽頭炎（3 名［13.6%］）であった。

全体として、NHV で報告された TEAE の種類及び発現割合は、健康な試験対象集団と同様である。

3.2.3　試験治療下で発現した有害事象の重症度別の要約

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名及びプラセボを投与された NHV 22 名における、Grade 3 以上の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.8] に示す。NHV では Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

3.2.3.1　試験治療下で発現した有害事象の治験薬との因果関係別の要約

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名における、スチムリマブとの因果関係別の TEAE（SOC 及び PT）の要

約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.14] に示す。NHV 96 名中 11 名（11.5%）に、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 1 件以上の TEAE が認められ、合計 12 件発現した。スチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、頭痛、緊張性頭痛、上咽頭炎（96 名中各 2 名［2.1%］）、回転性めまい、腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、全身性そう痒症、鼻炎、口腔咽頭痛（96 名中各 1 名［1.0%］）であった。BIVV009-02 試験において治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された ALT 増加の TEAE に関する簡潔な説明を Module 5.3.3.1-2 Study BIVV009-02 CSR [Section 12.3] に、BIVV009-01 試験 Part A 及び B において治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE に関する簡潔な説明を Module 5.3.3.1-1 Study BIVV009-01 Parts A and B CSR [Section 11.2.2.2] に示す。

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験でプラセボを投与された NHV 22 名における、治験薬との因果関係別の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.14] に示す。22 名中 3 名（13.6%）に、治験責任医師によりプラセボと因果関係ありと判断された TEAE が合計 4 件発現した。プラセボと因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、上咽頭炎、頭痛、咳嗽、口腔咽頭痛（22 名中各 1 名［4.5%］）であった。

3.2.4　試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、並びに BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名及びプラセボを投与された NHV 22 名における TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.31] に示す。NHV では TESAE は認められなかった。

3.2.4.1　死亡

スチムリマブ又はプラセボを投与され、死亡した NHV はいなかった。

3.2.5　その他の重大な有害事象

3.2.5.1　投与中止に至った有害事象

NHV 安全性解析対象集団の被験者 96 名中 1 名（1.0%）が TEAE により治験薬投与及び試験を中止した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.36.2]、[Appendix 1.4.36.4]）。この 1 名は、BIVV009-02 試験において、スチムリマブ初回投与後に、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された第一度 AV ブロックの非重篤な TEAE により試験を中止した。その後、本事象は、心臓専門医により治験薬投与前に認められた血管迷走神経反応に起因すると判断され、Day 15 に回復した。この事象については、Module 5.3.3.1-2 Study BIVV009-02 CSR [Section 14.3.3] に叙述する。

治験薬投与中止又は試験中止に至った AE の一覧表を表 27（BIVV009-02 試験）に示す。

3.2.6 特に注目すべき有害事象の要約

3.2.6.1 投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象の要約

NHV 安全性解析対象集団を対象として、スチムリマブ投与の安全性及び忍容性に関する潜在的な問題を特定するために、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE を解析し、Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.17] に示す。スチムリマブを投与された NHV 96 名中 11 名（11.5%）で投与開始後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められ、以下に示す合計 11 件の TEAE が発現した：頭痛（5 名［5.2%］）、緊張性頭痛（2 名［2.1%］）、回転性めまい、腹痛、悪心、口腔咽頭痛（各 1 名［1.0%］）。治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE のうち 7 件は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断されたが、スチムリマブの投与に関連する過敏症反応の可能性が示唆された TEAE はなかった。

プラセボを投与された NHV 22 名中 2 名（9.1%）で治験薬投与開始後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められ、以下に示す合計 2 件の TEAE が発現した：筋骨格痛及び頭痛（各 1 名［4.5%］）。

3.2.6.2 試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象の要約

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を示唆する重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、AE 一覧表を包括的に評価した。スチムリマブの投与時刻は毎回記録されたが、全ての TEAE の明確な発現時刻は記録されなかった。したがって、スチムリマブ投与と TEAE 発現の正確な時間的関連は判断することができなかった。

BIVV009-01 試験 Part A では、被験者 1 名でスチムリマブの初回の唯一の投与から 12 日後に、非重篤な TEAE として Grade 2 の全身性そう痒症、及び非重篤な TEAE として Grade 1 の蕁麻疹が認められた。いずれの事象も治験責任医師によりスチムリマブとおそらく因果関係なしと判断された。

BIVV009-01 試験 Part B では、被験者 1 名でスチムリマブの 4 回目の最終投与から 8 日後に、非重篤な TEAE として Grade 1 の全身性そう痒症が認められた。この TEAE とスチムリマブとの因果関係は、治験責任医師により関連する可能性があると判断された。

スチムリマブを投与された NHV において、重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーを示唆する TEAE は認められなかった。

潜在的な過敏症又はアレルギー反応に関する AE 一覧表に対する医学的評価の考察及び関連する叙述を各試験の CSR（Module 5.3.3.1）に示す。

3.2.6.3 試験治療下で発現した感染症の有害事象の要約

感染症の TEAE は、感染症および寄生虫症の SOC に含まれる全ての TEAE と定義した。NHV 安全性解析対象集団においてスチムリマブを投与された 96 名中 11 名（11.5%）で、感染症および寄生虫症の SOC の TEAE が認められた（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.28]）。感染症および寄生虫症の SOC で多く認められた TEAE は上咽頭炎（96 名中 5 名［5.2%］）、ウイルス性気道感染（96 名中 2 名［2.1%］）であった。各 1 名（1.0%）で認められたその他の TEAE は気管支炎、膀胱炎、麦粒腫、鼻炎、副鼻腔炎、外陰膣真菌感染であった。

プラセボを投与された NHV 22 名中 5 名（22.7%）で感染症および寄生虫症の SOC の TEAE が認められ、上咽頭炎（3 名［13.6%］）、胃腸炎（2 名［9.1%］）であった。

NHV において感染症の非重篤な TEAE が認められたが、感染症の種類及び発現割合は健康な試験集団で認められたものと同様である。

3.2.6.4　試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象の要約

SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症を示している可能性のある重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、TEAE 一覧表のデータを包括的に評価した。スチムリマブ又はプラセボが投与された NHV において、SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症に関連した TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.28]）。

3.3　その他の CMD 患者

3.3.1　試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された WAIHA 患者 4 名における TEAE の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.3] に示す。全ての患者で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 12 件の TEAE が発現した。4 名中 1 名（25.0%）でスチムリマブ投与開始後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められた。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、Grade 3 以上の TEAE 及び Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。TESAE が発現した又は死亡した患者はいなかった。4 名中 1 名（25.0%）が溶血の非重篤な TEAE により治験薬投与及び試験を中止した。

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された BP 患者 10 名における、2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.3] に示す。10 名中 9 名（90.0%）で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 37 件の TEAE が発現した。10 名中 3 名（30.0%）でスチムリマブ投与開始後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められた。10 名中 2 名（20.0%）で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 が、1 名（10.0%）で Grade 3 以上の TEAE が認められた。10 名中 1 名（10.0%）が死亡し、この患者では死に至った 1 件の心不全の TESAE が認められた。当該 TESAE は治験責任医師によりスチムリマブとおそらく因果関係なしと判断された（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.35.2]、[Appendix 1.4.35.3]、[Appendix 1.4.38.2]、[Appendix 1.4.38.3]）。

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された AMR 患者 10 名における、2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.3] に示す。全ての患者で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 19 件の TEAE が発現した。10 名中 2 名（20.0%）でスチムリマブ投与開始後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められた。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、Grade 3 以上の TEAE 及び Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。データカットオフ時点で、TESAE が発現した、TEAE によりスチムリマブ投与又は試験を中止した、又は死亡した患者はいなかった。

BIVV009-201 試験でスチムリマブを投与された ITP 患者 8 名における、2019 年 4 月 11 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.3] に示す。8 名中 7 名（87.5%）で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 52 件の TEAE が発現した。8 名中 4 名（50.0%）でスチムリマブ投与開始後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められた。8 名中 4 名（50.0%）で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 が 1 件以上発現し、3 名（37.5%）で Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められた。8 名中 2 名（25.0%）で TESAE が合計 3 件認められ、そのうち 1 名の TESAE は、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。データカットオフ時点で、TEAE によりスチムリマブ投与又は試験を中止した患者はいなかった。

3.3.2　試験治療下で発現した有害事象の要約

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された WAIHA 患者 4 名における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.29] に示す。全ての患者で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 12 件の TEAE が発現した。TEAE が最も多く発現した SOC は、血液およびリンパ系障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態（各 2 名［50.0%］）であった。最も多く発現した TEAE（PT）は、悪心、疲労（4 名中各 2 名［50.0%］）であった。1 名（25.0%）で溶血が認められた。

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された BP 患者 10 名における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.29] に示す。10 名中 9 名（90.0%）で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 37 件の TEAE が発現した。TEAE が最も多く発現した SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、神経系障害、皮膚および皮下組織障害（各 4 名［40.0%］）であった。最も多く発現した TEAE（PT）は、疲労及び上咽頭炎（各 3 名［30.0%］）、浮動性めまい、そう痒症、頭痛（各 2 名［20.0%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブを投与された AMR 患者 10 名における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.29] に示す。全ての患者で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 19 件の TEAE が発現した。TEAE が最も多く発現した SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態（5 名［50.0%］）であった。最も多く報告された TEAE（PT）は、末梢性浮腫、頭痛（10 名中各 3 名［30.0%］）であった。

BIVV009-201 試験でスチムリマブを投与された ITP 患者 8 名における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.29] に示す。8 名中 7 名（87.5%）で 1 件以上の TEAE が認められ、合計 52 件の TEAE が発現した。TEAE が多く発現した SOC は、感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各 5 名［62.5%］）、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害、皮膚および皮下組織障害（各 4 名［50.0%］）であった。最も多く発現した TEAE（PT）は口腔咽頭痛（3 名［37.5%］）であった。血小板増加症及び血小板減少症の TEAE が各 1 名（12.5%）で認められた。

全体として、TEAE の種類及び発現割合は、適応症、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同様である。

3.3.3　試験治療下で発現した有害事象の重症度別の要約

BIVV009-01 試験 Part C、BIVV009-201 試験でスチムリマブを投与されたその他の CMD 患者（その他の CMD 安全性解析対象集団）における、Grade 3 以上の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.9] に示す。

スチムリマブを投与された WAIHA 患者において、Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

スチムリマブを投与された BP 患者 10 名中 1 名（10.0%）で、Grade 3 以上の TEAE として、死に至った Grade 5 の心不全の TESAE が認められた（3.3.4.1 項）。

スチムリマブを投与された AMR 患者において、Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

スチムリマブを投与された ITP 患者 8 名中 3 名（37.5%）で、以下に示す Grade 3 以上の TEAE が合計 5 件認められた：発熱、咳嗽、片頭痛、硬膜動静脈瘻、血小板減少症（8 名中各 1 名［12.5%］）。

3.3.3.1　試験治療下で発現した有害事象の治験薬との因果関係別の要約

BIVV009-01 試験パート C、BIVV009-201 試験でスチムリマブを投与されたその他の CMD 患者（その他の CMD 安全性解析対象集団）における、スチムリマブとの因果関係別の TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.15] に示す。

スチムリマブを投与された WAIHA 患者において、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE は認められなかった。

スチムリマブを投与された BP 患者 10 名中 2 名（20.0%）で、以下を含む、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE が合計 2 件認められた：尿路感染、浮動性めまい（各 1 名［10.0%］）。

スチムリマブを投与された AMR 患者において、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE は認められなかった。

スチムリマブを投与された ITP 患者 8 名中 4 名（50.0%）で、以下を含む、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE が合計 13 件認められた：血小板増加症、悪心、注入部位疼痛、細菌性気管支炎、ウイルス性上気道感染、注入に伴う反応、ANA 陽性、関節痛、片頭痛、結節性紅斑、そう痒症（各 1 名［12.5%］）。

3.3.4　試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約

BIVV009-01 試験 Part C、BIVV009-201 試験でスチムリマブを投与されたその他の CMD 患者（その他の CMD 安全性解析対象集団）における TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.32] に示す。

スチムリマブを投与された WAIHA 患者において、TESAE は認められなかった。

スチムリマブを投与された BP 患者 10 名中 1 名（10.0%）で、死に至った心不全の TESAE が認められた（3.3.4.1 項）。

スチムリマブを投与された AMR 患者において、TESAE は認められなかった。

スチムリマブを投与された ITP 患者 8 名中 2 名（25.0%）で、以下に示す 3 件の TESAE が認められた：血小板減少症、片頭痛、硬膜動静脈瘻。スチムリマブの直近の投与から 4 週後に血小板減少症の

TESAE が発現したが、スチムリマブ投与再開により回復した。ITP 患者 1 名で、片頭痛の TESAE の精密検査中に硬膜動静脈瘻の TESAE が認められ、その後、BIVV009-201 試験期間中に待機手術で治療した。これらの事象について、Module 5.3.3.2-1 [Study BIVV009-201] に叙述する。

3.3.4.1　死亡

スチムリマブを投与された WAIHA 患者、AMR 患者又は ITP 患者で死亡は報告されなかった。

BP 患者 10 名中、心疾患の既往歴を有する 1 名（10.0%）が、治験薬最終投与から 28 日後の Day 51 に心不全により死亡した（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.38.2]、[Appendix 1.4.38.3]）。心不全の TESAE は、治験責任医師により治験薬とおそらく因果関係なしと判断された。TESAE 及び死亡した経緯について、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.3.2] に叙述する。

死亡の一覧表を表 23 に示す。

3.3.5　その他の重大な有害事象

3.3.5.1　投与中止に至った有害事象

スチムリマブを投与された AMR 患者又は ITP 患者において、TEAE により投与を中止した患者はいなかった（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.3]）。WAIHA 患者 1 名が、Day 9 に発現した Grade 2 の溶血の非重篤な TEAE により治験薬投与を中止した。本 TEAE は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。また、BP 患者 1 名が死亡により早期に試験を中止した。この患者は、Grade 5 の心不全の TESAE が認められ、治験薬最終投与から 28 日後に睡眠中に死亡した。本 TEAE は、治験責任医師によりスチムリマブとおそらく因果関係なしと判断された。

治験薬投与中止又は試験中止に至った AE の一覧表を表 25 に示す。

3.3.6　特に注目すべき有害事象の要約

3.3.6.1　血栓塞栓症の要約

CAD 患者及び ITP 患者では、血栓塞栓症のリスクが高いことが報告されている(16)(17)。血栓塞栓症はスチムリマブに関連する潜在的な安全性の問題ではないが、血栓塞栓症の可能性を示唆する AE を特定するために、CMD 安全性解析対象集団における AE 一覧表及びその他の TEAE（SOC 及び PT）の要約を包括的に評価した。

スチムリマブを投与された WAIHA 患者、BP 患者、AMR 患者又は ITP 患者において、血栓塞栓症は認められなかった（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.29]）。BP 患者 1 名が睡眠中に死亡し（原因不明）、心不全の TESAE と報告された（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.38.2]、[Appendix 1.4.38.3]）。

3.3.6.2　投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象の要約

その他の CMD 安全性解析対象集団における、投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.18] に示す。

WAIHA 患者 4 名中 1 名（25.0%）で、投与開始後 24 時間以内に 1 件の悪心の TEAE が認められた。

BP 患者 10 名中 3 名（30.0%）で、投与開始後 24 時間以内に以下を含む合計 7 件の TEAE が認められた：浮動性めまい（2 名［20.0%］）、疲労、上咽頭炎、鼻炎、四肢痛、頭痛（各 1 名［10.0%］）。

AMR 患者 10 名中 2 名（20.0%）で、投与開始後 24 時間以内に以下を含む合計 2 件の TEAE が認められた：鼻炎、頭痛（各 1 名［10.0%］）。

ITP 患者 8 名中 4 名（50.0%）で、投与開始後 24 時間以内に以下を含む合計 8 件の TEAE が認められた：洞性徐脈、消化不良、悪心、注入部位疼痛、注入に伴う反応、湿性咳嗽、そう痒症（各 1 名［12.5%］）。

その他の CMD 患者において、投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE のうち以下を含む 6 件が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：悪心（患者 1 名で 2 件、うち 1 件はスチムリマブの初回投与後に発現）、浮動性めまい、注入に伴う反応、注入部位疼痛（各 1 件）。ITP 患者 1 名で治験薬投与開始後 24 時間以内にそう痒症及び注入に伴う反応が認められ、スチムリマブ投与に伴う過敏症反応の可能性が示唆された。

その他の CMD 患者において、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した TEAE により、治験薬投与を中止した患者はいなかった。

3.3.6.3　試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象の要約

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を示唆する重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、AE 一覧表を包括的に評価した。スチムリマブの投与時刻は毎回記録されたが、全ての TEAE の明確な発現時刻は記録されなかった。したがって、スチムリマブ投与と TEAE 発現の正確な時間的関連は判断することができなかった。

WAIHA 患者、BP 患者又は AMR 患者において、呼吸困難、そう痒症及び末梢性浮腫の TEAE が認められた。医学的評価の結果、WAIHA 患者、BP 患者又は AMR 患者において、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応を示唆する TEAE は認められなかった。TEAE の医学的評価の考察を Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.3.1.3.2] に示す。

スチムリマブを投与された ITP 患者 8 名中 1 名（12.5%）に、初回投与開始後 24 時間以内にそう痒症（非重篤な TEAE）、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注入に伴う反応（非重篤な TEAE）が認められた。これらの TEAE と治験薬との因果関係は、いずれも治験責任医師により関連する可能性があると判断され、スチムリマブに関連する過敏症反応の可能性が示唆された（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.34.3]、[Appendix 1.4.34.4]）。これらの事象に関して Module 5.3.3.2-1 [Study BIVV009-201] に叙述する。他の ITP 患者ではアレルギー性咳嗽が認められたが、治験責任医師は季節性アレルギーに起因すると判定した。他の ITP 患者では Day 225 に注入部位疼痛が非重篤な TEAE として認められ、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が、スチムリマブに対する過敏症反応の可能性は低かった。他の ITP 患者では Day 180 に発疹の非重篤な TEAE が認められたが、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断され、3 日後に回復した。

全体として、その他の CMD 患者においてスチムリマブの投与に関連する過敏症反応の可能性を示唆する非重篤な TEAE が認められたが、重篤な過敏症反応又はアナフィラキシー反応は特定されなかった。

3.3.6.4 試験治療下で発現した感染症の有害事象の要約

感染症の TEAE は、感染症および寄生虫症の SOC に含まれる全ての TEAE と定義した。

WAIHA 患者では感染症の TEAE は認められなかった。

BP 患者 10 名中 4 名（40.0%）で以下を含む感染症の TEAE が 1 件以上認められた：上咽頭炎（3 名［30.0%］）、鼻炎、尿路感染（各 1 名［10.0%］）。BP 患者 1 名は尿失禁、失見当識、多発ニューロパチー及び 2 型糖尿病の既往歴を有する ■歳の■性であり、尿路感染の TEAE が 2 件認められた。このうち 1 件の TEAE はスチムリマブ初回投与と同日に発現し、治験責任医師によりスチムリマブとおそらく因果関係なしと判断された。他の 1 件の TEAE は、治験薬の最終投与である 5 回目の投与から 11 日後に発現し、スチムリマブとの因果関係は、治験責任医師により関連する可能性があると判断された。BIVV009-01 試験 Part C における上記の事象及びその他の感染症の TEAE に関する更なる考察を、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.2.2]、[Section 11.3.1.3.3] に示す。

AMR 患者 10 名中 1 名（10.0%）で感染症の TEAE（鼻炎）が認められた。

ITP 患者 8 名中 5 名（62.5%）で以下を含む感染症の TEAE が 1 件以上認められた：副鼻腔炎及びウイルス性上気道感染（各 2 名［25.0%］）、細菌性気管支炎、ウイルス性胃腸炎、上咽頭炎（各 1 名［12.5%］）。ITP 患者 1 名で感染症の TEAE が 2 件（細菌性気管支炎及びウイルス性上気道感染の非重篤な TEAE）認められ、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。

その他の CMD 患者において、感染症の TESAE は認められなかった。

3.3.6.5 試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象の要約

SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症を示している可能性のある重篤及び非重篤な TEAE を特定するために、TEAE 一覧表のデータを包括的に評価した。ITP 患者 8 名中 1 名（12.5%）で ANA 陽性（RNP の臨床検査値陽性）の非重篤な TEAE が認められ、治験薬投与を中断した。治験実施計画書に従ったスチムリマブの最終投与は行われなかったが、SLE パネルの結果が正常化するまでモニターするために、患者は試験を継続した。この TEAE とスチムリマブとの因果関係は、治験責任医師により関連する可能性があると判断された。この患者では、新たな自己免疫疾患の発症を示唆するその他の TEAE は認められなかった。この事象について Module 5.3.3.2-1 [Study BIVV009-201] に叙述する。

その他の CMD 患者において、自己免疫疾患の発症又は自己免疫障害の基礎疾患の悪化の可能性を示唆するその他の TEAE は認められなかった。

3.4 個別有害事象の文章による説明

本臨床的安全性の概要で参照している全ての患者／被験者の叙述は、Module 5.3.3.1、5.3.3.2 及び 5.3.5.2 の各 CSR に、CSR が完成していない実施中の試験については各項に示す。

4　臨床検査値の評価

スチムリマブの全ての臨床試験において、血液学的検査及び生化学検査の臨床検査値を評価した。要約統計量、全臨床検査結果の一覧表、実測値／ベースラインからの変化の考察、ベースラインからの変動、及び PCSA 値の試験特有の解析について事前に規定し、各試験の CSR に示した。

全体として、完了したいずれの試験においても、スチムリマブによる治療効果の指標として予測されたもの又は基礎疾患の徴候によるもの以外の血液学的検査、血液生化学検査及び SLE パラメータにおける平均値、ベースラインからの変化及び基準範囲外の値に、臨床的に意味のある変動又は傾向は認められなかった。

4.1　血液学的検査

4.1.1　CAD 患者

ベースラインからの悪化を示す PCSA に該当する血液学的検査値の併合解析において、CAD 患者における PCSA に該当する血液学的検査値の発現割合が 20.0%以上であったパラメータは、ヘマトクリット、ヘモグロビン、リンパ球数、白血球数及び好中球数であった。これらのパラメータはいずれも、ベースライン後により基準範囲外低値へ変動した。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与され、1 つ以上のベースライン後の測定値を有する CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、PCSA に該当する血液学的検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.4] に示す。患者の 20%以上で認められた PCSA に該当する血液学的検査値は、ヘマトクリット 30%以下（32 名中 18 名［56.3%］）、リンパ球数 0.8×10^9/L 未満（34 名中 18 名［52.9%］）、ヘモグロビン 10 g/dL 以下（34 名中 16 名［47.1%］）、白血球数 3.0×10^9/L 未満、好中球数 1.5×10^9/L 未満（34 名中各 7 名［20.6%］）であった。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における PCSA に該当する血液学的検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.4] に示す。患者の 20%以上で認められた血液学的検査値は、ヘマトクリット 30%以下（9 名中 8 名［88.9%］）、ヘモグロビン 10 g/dL 以下（10 名中 8 名［80.0%］）、リンパ球数 0.8×10^9/L 未満（10 名中 5 名［50.0%］）、白血球数 3.0×10^9/L 未満（10 名中 2 名［20.0%］）であった。概して、PCSA に該当するヘモグロビン低値又はヘマトクリット低値の患者では、これらの低値は一時的又は断続的であり、その後改善した。ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の断続的な低下は、溶血性貧血の基礎疾患によるものであると予期できる。
BIVV009-01 試験の患者 1 名（10.0%）で、Part E の Day 317 から PCSA に該当するヘモグロビン及びヘマトクリットの低値が認められ、ワルデンストローム・マクログロブリン血症の悪化の TEAE により試験を中止するまで断続的に持続した。この患者では、Part E の Day 324 に発現したワルデンストローム・マクログロブリン血症に起因する貧血の TEAE も認められた。ヘモグロビンの値及び傾向に関

する考察を Module 5.3.5.2 Study BIVV009-01 Part C 及び E の CSR に示す。PCSA に該当するリンパ球数及び白血球数の低値は概して単独で一時的又は回復期間を含む断続的であった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における PCSA に該当する血液学的検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.4] に示す。患者の 20%以上で認められた PCSA に該当する血液学的検査値は、リンパ球数 0.8×10^9/L 未満（24 名中 13 名［54.2%］）、ヘマトクリット 30%以下（23 名中 10 名［43.5%］）、ヘモグロビン 10 g/dL 以下（24 名中 8 名［33.3%］）、好中球数 1.5×10^9/L 未満（24 名中 6 名［25.0%］）、白血球数 3.0×10^9/L 未満（24 名中 5 名［20.8%］）であった。ヘモグロビン値に関する考察を Module 5.3.5.2 Study BIVV009-03 Parts A 及び B の CSR に示す。PCSA に該当するリンパ球数、白血球数及び好中球数の低値は、単独で一時的、回復期間を含む断続的、若しくは基準範囲下限を下回る又は PCSA の低値の基準に合致するスクリーニング／ベースライン値と一致していた。CAD 患者 4 名で 1 件以上の貧血の TEAE が認められ、CAD 患者 1 名で 1 件以上の溶血性貧血の TEAE が認められた。これら 5 名の患者ではいずれも、PCSA に該当するヘモグロビン値又はヘマトクリット値が 1 つ以上認められた。

全体として、PCSA に該当する血液学的検査値の多くは、スクリーニング／治験薬投与前の評価、根底にある併存疾患又は疾患の徴候と一致していたか、単独で一時的又は断続的であった。

4.1.2 健康被験者

NHV を対象とした臨床試験において、絶対値、ベースラインからの平均変化量及び変動に基づく血液学的検査パラメータに、臨床的に意味のある明らかな傾向は認められなかった。各測定時点において、個々の被験者で基準範囲外のパラメータが散発的に認められた。スチムリマブを投与され、1 つ以上のベースライン後の測定値を有する NHV 96 名における、PCSA に該当する血液学的検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.5] に示す。NHV 1 名に、スクリーニングに PCSA に該当する好中球数低値が認められ、Day 1 から Day 15 の治療終了時評価（スクリーニング［Day −14］の好中球数より低値を示した唯一の評価時点）まで継続した。また、Day 8 及び Day 15 の白血球数が PCSA に該当する低値であった。

全体として、スチムリマブを投与された NHV において、血液学的検査パラメータに臨床的に意味のある明らかな傾向は認められなかった。

4.1.3 その他の CMD 患者

全体として、BIVV009-01 試験 Part C の CSR に示したとおり、WAIHA 患者、BP 患者及び AMR 患者において、血液学的検査の平均値、ベースラインからの変化及び変動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。BP 患者では末梢好酸球数がわずかに上昇したが、臨床的に重要な差ではなかった。末梢好酸球増加症は BP 患者の 50%～60%に発症し、疾患の重症度と相関し(18)、病因に関与する可能性がある(19)。スチムリマブを投与され、1 つ以上のベースライン後の測定値を有するその他の CMD 患者（WAIHA、BP、AMR 及び ITP）における、PCSA に該当する血液学的検査パラメ

ータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.6] に示す。患者の 20%以上を閾値として、多く認められた PCSA を以下に示す。

WAIHA 患者 4 名で多く認められた PCSA は、ヘモグロビン低値（10 g/dL 以下、4 名中 4 名［100.0%］）、ヘマトクリット低値（30%以下、3 名中 2 名［66.7%］）、リンパ球数低値（0.8×10^9/L 未満、4 名中 2 名［50.0%］）、好中球数高値（13.5×10^9/L 超、4 名中 1 名［25.0%］）であった。4 名中 1 名で貧血の TEAE が認められた。また、他の 1 名では、投与中止及び試験の早期中止に至った溶血の TEAE が認められた。

BP 患者 10 名で多く認められた PCSA は、ヘモグロビン低値（10 g/dL 以下、3 名［30.0%］）、ヘマトクリット低値（30%以下、2 名［20.0%］）であった。1 名では、試験終了時に PCSA に該当する原因不明の好酸球数上昇が認められ、好酸球増加症（非重篤な TEAE）を有していた。上述のとおり、BP 患者では末梢好酸球増加症が認められ、疾患重症度と相関する可能性がある。

AMR 患者 10 名で多く認められた PCSA は、リンパ球数低値（0.8×10^9/L 未満、4 名［40.0%］）、ヘモグロビン低値（10 g/dL 以下、3 名［30.0%］）、ヘマトクリット低値（30%以下、2 名［20.0%］）、白血球数低値（3.0×10^9/L 未満、2 名［20.0%］）であった。単独で一時的であった他の PCSA に比べて、PCSA に該当するヘモグロビン及びヘマトクリット低値は持続した。腎移植患者における貧血の有病率は 30%～40%と比較的高い(20)。PCSA に該当するリンパ球数及び白血球数低値は、一時的であったか、スチムリマブ投与前も PCSA 低値であった患者で認められた。

ITP 患者 8 名で多く認められた PCSA は、血小板数低値（75×10^9/L 以下、6 名［75.0%］）、血小板数高値（700×10^9/L 以上、2 名［25.0%］）、ヘモグロビン低値（10 g/dL 以下、2 名［25.0%］）、白血球数高値（16×10^9/L 以上、2 名［25.0%］）であった。PCSA に該当する血小板数高値が認められた患者では、スチムリマブを投与していない期間の血小板数は PCSA に該当する低値であり、スチムリマブ投与再開時に他の ITP 治療薬を併用していた。1 名では点状出血及び挫傷（非重篤な TEAE）が認められ、その後血小板増加症（非重篤な TEAE）が認められ、「トロンボポエチンに続発」と報告された。PCSA に該当する血小板数低値は、投与終了後に予定された又は計画されたスチムリマブのウォッシュアウト期間中にしばしば発現したが、スチムリマブに対する臨床反応が安定していない又は弱い患者で認められた。スチムリマブのウォッシュアウト期間中に PCSA に該当する血小板数低値を示した患者 1 名では、血小板減少症の TESAE が認められた。PCSA に該当するヘモグロビン低値が持続した患者 1 名では貧血の TEAE が認められ、「結節性紅斑による急性炎症に続発」と報告された。

全体として、その他の CMD 患者における PCSA に該当する血液学的検査値は、基礎疾患の徴候、併存疾患又は投与前評価と一致していたか、単独で一時的又は断続的であった。

4.2　臨床生化学検査

4.2.1　CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与され、1 つ以上のベースライン後の測定値を有する CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、PCSA に該当する生化学検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.1] に示す。患者の 20%以上で認められた PCSA に該当する生化学検査値は、血中尿素窒素（BUN）10.7 mmol/L 以上、直接ビリルビン 1.5×基準範囲上限（ULN）超（24 名中各 7 名［29.2%］）、総ビリルビン 1.5×ULN 超（34 名中 9 名［26.5%］）であった。基準範囲外の総ビリルビン値は、CAD で見られる血管外、場合によっては血管内の溶血過程の結果であると予期できる。PCSA に該当する直接ビリルビン高値は、単独、一時的又は治験薬投与前に PCSA に該当する直接ビリルビン高値を示していた患者で認められた。

BIVV009-01 試験 Part C 及び E でスチムリマブを投与された CAD 患者 10 名における、PCSA に該当する生化学検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.1] に示す。患者の 20%以上で認められた PCSA に該当する生化学検査値は、総ビリルビン 1.5×ULN 超（4 名［40.0%］）、クレアチニン 1.5×ULN 超、グルコース 8.9 mmol/L 超（各 2 名［20.0%］）であった。BIVV009-01 試験 Part C 及び E では BUN を評価しなかったため、PCSA に該当する BUN 高値の患者はいなかった。PCSA に該当するクレアチニン及びグルコース高値は一時的であった。

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 24 名における、PCSA に該当する生化学検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.1] に示す。患者の 20%以上で認められた PCSA に該当する生化学検査値は、BUN 10.7 mmol/L 以上、直接ビリルビン 1.5×ULN 超（各 7 名［29.2%］）、総ビリルビン 1.5×ULN 超（5 名［20.8%］）であった。スクリーニング期間中に PCSA に該当する BUN 及びクレアチニン高値を示した患者 2 名では、PCSA に該当する BUN 及びクレアチニン高値がベースライン後も持続し、スクリーニング期間中の最高値（原因不明）よりも断続的に高かった。患者 1 名では Grade 2 の血中クレアチニン増加（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因果関係なしと判断された。この患者では、PCSA に該当する BUN 高値は Day 22 からデータカットオフ日前の最終評価（Day 414）まで持続し、PCSA に該当するクレアチニン高値は Day 234 からデータカットオフ日まで持続した。その他の患者では、関連する AE は認められなかった。PCSA に該当する BUN 高値の多くは一時的かつ単独、又は回復期を含む断続性であった。患者 1 名で Grade 2 の ALT 増加（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因果関係なしと判断された。この患者では、Day 162 の評価時に PCSA に該当する ALT 高値（190 U/L）が認められたが、次の来院の Day 175 には基準範囲内の 30 U/L に低下した。

全体として、PCSA に該当する生化学検査値の多くは、スクリーニング／治験薬投与前の評価、根底にある併存疾患又は疾患の徴候と一致していたか、一時的で単独又は断続的であった。

4.2.2 健康被験者

NHV を対象とした臨床試験において、生化学検査パラメータに臨床的に意味のある明らかな傾向は認められなかった。各測定時点において、個々の被験者で基準範囲外のパラメータが散発的に認められた。スチムリマブを投与され、1 つ以上のベースライン後の測定値を有する NHV 96 名における、PCSA に該当する生化学検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.2] に示す。スチムリマブを投与された NHV 8 名に PCSA に該当する生化学検査値が 1 つ以上認められた。PCSA に該当する生化学検査値の多くは単独の所見であった。NHV 1 名で、スクリーニング、ベースライン及びベースライン後の各評価時に PCSA に該当するビリルビン高値（原因不明）が認められ、Day 2、8 及び 15 に上昇した。

BIVV009-02 試験でスチムリマブ 75 mg/kg を投与された被験者 1 名で、Grade 1 の ALT 増加（非重篤な TEAE）が認められ、治験薬との因果関係は、関連する可能性があると判断された。この被験者は試験を継続し、試験での評価をすべて完了したが、この TEAE により治験薬の最終投与は受けなかった。この被験者の ALT 値は基準範囲外であったが、ALT 高値の PCSA 基準には該当しなかった。当該事象については、Module 5.3.3.1-2 Study BIVV009-02 CSR [Section 12.1.3]、[Section 12.3] に詳述する。

全体として、スチムリマブを投与された NHV において、PCSA に該当する生化学検査値に臨床的に意味のある明らかな傾向は認められなかった。

4.2.3 その他の CMD 患者

スチムリマブを投与され、1 つ以上のベースライン後の測定値を有するその他の CMD 患者（WAIHA、BP、AMR 及び ITP）における、PCSA に該当する生化学検査パラメータの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.3] に示す。患者の 20%以上を閾値として、多く認められた PCSA を以下に示す。

WAIHA 患者 4 名で最も多く報告された PCSA は、総ビリルビン高値（1.5×ULN 超、3 名［75.0%］）及びグルコース高値（8.9 mmol/L 超、1 名［25.0%］）であった。

BP 患者 10 名で最も多く報告された PCSA は、グルコース高値（8.9 mmol/L 超、3 名［30.0%］）であった。

AMR 患者 10 名で多く認められた PCSA は、クレアチニン高値（1.5×ULN 超、7 名［70.0%］）、グルコース高値（8.9 mmol/L 超、4 名［40.0%］）であった。

ITP 患者 8 名で多く認められた PCSA は、グルコース高値（8.9 mmol/L 超、3 名［37.5%］）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（2.5×ULN 超、7 名中 2 名［28.6%］）であった。PCSA に該当する GGT 高値を示した患者のうち 1 名では、断続的に改善する原因不明の高値が持続した。関連する TEAE は認められず、同時期の ALT、AST 値は ULN よりも断続的に高値であったが、PCSA 基準には該当しなかった。

全体として、その他の CMD 患者における PCSA に該当する生化学検査値は、単独又は一時的であるか、基礎疾患の徴候（すなわち、溶血を伴う WAIHA 患者におけるビリルビン上昇又は腎同種移植患者におけるクレアチニン上昇）と一致していた。

4.3　全身性エリテマトーデスのバイオマーカー

スチムリマブの作用機序、及び CP 成分が先天的に欠損している患者における SLE の発症率の増加を考慮し、スチムリマブの臨床開発プログラムの全ての試験デザインに、SLE に関連する標準的な臨床バイオマーカー（例えば、抗二本鎖 DNA 抗体）を含めた。各試験では、所定の中央又現地の検査機関の SLE パネルテストに含まれるパラメータに基づき、様々な SLE パラメータを評価した。報告された SLE の発症との潜在的な関連性に基づき、臨床的安全性の概要における併合解析では、以下の SLE パラメータを選択した：ANA、マルチプレックス法による抗二本鎖 DNA 抗体、Sm、抗リン脂質抗体、Anti-Ro（SS-A）抗体、Anti-La/SSB（SS-B）抗体、抗 RNP 抗体及び CIC。陽性の予測値は集団やパラメータによって異なるため、自己免疫疾患の臨床徴候及び症状を伴わない場合の SLE パネル自己抗体陽性の臨床的有用性及び予測値は不明である(21)(22)(23)。

4.3.1　CAD 患者

BIVV009-01 試験パート C 及び E、BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された CAD 患者 34 名（CAD 安全性解析対象集団）における、全ての SLE 複合パラメータに基づく SLE パネルの結果の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.10] に示す。34 名中 15 名はスチムリマブ投与前の結果が全て陰性又は欠測しており、19 名はスチムリマブ投与前の SLE パラメータが 1 つ以上陽性であった。13 名はスチムリマブ投与前の結果が全て陰性であり、投与後に 1 回以上評価を受けた。13 名のうち大半（10 名［76.9%］）は、スチムリマブ投与後の結果が全て陰性であった。BIVV009-03 試験の 3 名（23.1%）は、スチムリマブ投与後に 1 つ以上の SLE パラメータが陽性であり、SLE パネルの最終評価時にも陽性であった。BIVV009-01 試験 Part C 又は E で、ベースラインでは全ての SLE パラメータが陰性であった 8 名のうち、ベースライン後に 1 つ以上の SLE パラメータが陽性となった患者はいなかった。

各 SLE パネルの結果を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.7] に示す。Sm、抗リン脂質抗体、Anti-Ro／SSA 抗体又は Anti-La/SSB 抗体がベースラインでは陰性で、ベースライン後に陽性となった CAD 患者はいなかった。ANA、マルチプレックス法による抗二本鎖 DNA 抗体、抗 RNP 抗体及び CIC がベースラインでは陰性で、ベースライン後に陽性となった CAD 患者はそれぞれ 1〜3 名であった。ANA、マルチプレックス法による抗二本鎖 DNA 抗体、及び Anti-Ro／SSA 抗体がベースラインでは 1 つ以上陽性で、ベースライン後に 1 つ以上陰性となった患者はそれぞれ 1 名であった。BIVV009-03 試験 Part B の CAD 患者 1 名で多発性硬化症再発の TEAE が認められたが、入手可能であった Part A の治療終了時（Day 184）の評価までの結果からは、ベースライン後の SLE パネル結果に変化は認められなかった。膝痛及び肩痛の既往歴を有する CAD 患者 1 名で Day −8 にリウマチ性多発筋痛（投与前の SAE）が認められ、治験薬投与及び試験を中止した。この患者では、ANA が Day −42 では陰性であったが、均一なパターンで陽性に移行し、Day 127 の治療終了時評価での抗体価は 1:160 であった。この患者ではまた、Anti-La/SSB 抗体及び抗 RNP 抗体が Day −28 ではボーダーラインであったが、ベースライン後に陰性となった。この事象に関して、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 15.3.3] に叙述する。

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。リウマチ性多発筋痛（治験薬投与前の SAE）が発現した 1 名を除き、ベースライン後に陽性から陰性又は陰性から陽性へ移行したことに関連した臨床徴候又は症状は認められなかった。しかしながら、リウマチ性多発筋痛は炎症性マーカーに依存する臨床的及び放射線学的診断であり、既知の SLE パネルバイオマーカーはない(24)。スチムリマブを投与された CAD 患者において、SLE パネルの結果の連続モニタリングでは臨床的予測値は観測されなかった。

4.3.2 健康被験者

BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験 Part A 及び B でスチムリマブを投与された NHV 96 名（NHV 安全性解析対象集団）における、全ての複合 SLE パラメータに基づく SLE パネルの結果の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.11] に示す。96 名中 84 名はスチムリマブ投与前の結果が全て陰性又は欠測しており、12 名はスチムリマブ投与前の SLE パラメータが 1 つ以上陽性であった。スチムリマブ投与前の結果が陰性で、ベースライン後の評価を受けた被験者 83 名中 81 名（97.6%）はベースライン後の結果が全て陰性であり、2 名（2.4%、スチムリマブ単回投与群及び反復投与群で各 1 名）はベースライン後の値が 1 つ以上陽性であった。スチムリマブ単回投与群の 1 名（1.2%）では、ベースライン後の最後の値が陽性であった。

プラセボを投与された NHV 22 名中 20 名は治験薬投与前の結果が陰性、2 名は陽性であった。治験薬投与前の結果が陰性で、ベースライン後の評価を受けた NHV 20 名は、ベースライン後の結果がいずれも陰性であった。

SLE 又は他の自己免疫疾患の発症に関連した TEAE が認められた被験者はいなかった。全体として、スチムリマブを投与された NHV において、陰性から陽性又は陽性から陰性への断続的な変化が認められたものの、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。

4.3.3 その他の CMD 患者

BIVV009-01 試験 Part C 及び BIVV009-201 試験でスチムリマブを投与されたその他の CMD 患者（その他の CMD 安全性解析対象集団）における、全ての複合 SLE パラメータに基づく SLE パネルの結果の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.12] に示す。

WAIHA 患者 4 名中 3 名はスチムリマブ投与前の結果が全て陰性又は欠測しており、1 名はスチムリマブ投与前の SLE パラメータが 1 つ以上陽性であった。スチムリマブ投与前の結果が陰性で、ベースライン後の評価を受けた患者 3 名は、ベースライン後の結果がいずれも陰性であった。

BP 患者 10 名ではスチムリマブ投与前の結果がいずれも陰性であり、1 名（10.0%）でベースライン後に陽性であった。

AMR 患者 10 名中 9 名でスチムリマブ投与前の結果が陰性、1 名で陽性であった。10 名全員がベースライン後の評価を受け、8 名が陰性、1 名がいずれかの時点で陽性、1 名が最終評価時に陽性であった。

ITP 患者 8 名中 2 名でスチムリマブ投与前の結果が陰性、6 名で陽性であった。スチムリマブ投与前の結果が陰性で、ベースライン後の評価を受けた患者 2 名は、2 名共にいずれかの時点で陽性、1 名が最終評価時に陽性であった。

全体として、スチムリマブを投与されたその他の CMD 患者において、臨床的相関のない陰性から陽性又は陽性から陰性への断続的な変化が認められたものの、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。

4.4 免疫原性の結果

スチムリマブの ADA に関するデータは第 1 相試験（BIVV009-01 試験 Part A／B／C、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験 Part B）から入手できる。

BIVV009-01 試験 Part A／B／C、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験 Part B において、試験治療下で発現した 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）が認められた患者／被験者のうち、スチムリマブに関連する過敏症又はアナフィラキシー反応に関する TEAE が認められた患者／被験者はいなかった。全体として、ADA 陽性によるスチムリマブ投与の安全性プロファイルへの臨床的影響は認められなかった。ADA の評価は探索的であり、臨床的意義は明らかではない。

免疫原性データの要約を Module 2.7.2 に示す。1 つ以上の ADA 結果が陽性であった患者／被験者を TEAE と共に一覧表に示す（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.5.16]）。

4.4.1 CAD 患者

BIVV009-01 試験 Part C の CAD 患者から得られた ADA に関するデータについて、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.6] で考察する。特発性 CAD 患者 1 名では、スチムリマブ投与後の治療終了時評価の ADA 検査結果が陽性であった。この患者では複数の非重篤な TEAE が報告されたが、治験責任医師により治験薬とおそらく因果関係なしと評価され、ADA 検査結果が陽性となる前に回復した。患者は合計 5 回のスチムリマブ投与を受け、試験を完了した。この患者における TEAE から、過敏症反応は示唆されなかった。

4.4.2 健康被験者

ADA に関するデータは、NHV を対象として実施した試験の CSR に示す。全体として、数名の NHV でスチムリマブ投与後の ADA 検査結果が陽性であったが、スチムリマブ投与の安全性プロファイルへの臨床的影響は認められなかった（Module 5.3.3.1 の各 CSR 参照）。

4.4.3 その他の CMD 患者

その他の CMD（WAIHA、BP 及び AMR）患者から得られた ADA に関するデータについて、Module 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 11.6] で考察する。AMR 患者 3 名では、スチムリマブ投与後の治療終了時評価の検査結果が ADA 陽性であった。3 名中 1 名ではベースラインの ADA 検査結

果も陽性であったが、抗体価は治療終了時評価で上昇していた。全体として、WAIHA、BP 又は AMR 患者において、ADA 陽性によるスチムリマブ投与の安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

4.5 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いて特定され、その後、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 の一次評価は、BIVV009-03 試験 Part A において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 の医学的判定に基づいて行った。

CAD 患者 24 名中 9 名（37.5%）に、治験責任医師によりスチムリマブと関連する可能性がある又はおそらく関連ありと判定された TEAE が合計 13 件認められた（表 11、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 16.2.7.6]）。これらの事象のうち、因果関係判定が欠測していたものはなかった。13 件中 2 件は以下に示す事象を伴い、スチムリマブ投与と関連している可能性が低いため、利用可能なデータの医学的レビューにおいて、これらの TEAE を ADR に含めることは支持されていない。

- 1 件の適用部位出血の TEAE は外圧及び外傷に関連しており、患者の血小板数は、断続的に基準範囲下限を下回った投与前の値と比較して安定したままであった。
- 1 件の末梢性浮腫の TEAE は、他の 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。末梢性浮腫の TEAE は翌日に回復した。

また、医学的レビューに従い、血圧上昇及び高血圧は医学的概念が共通であるため、ADR の最終的な特定に際してこれらの TEAE を 1 つの PT（高血圧）とした。

ADR は全て非重篤かつ Grade 1 又 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。

BIVV009-03 試験 Part A で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全ての事象については、Module 5.3.5.2-1 Study BIVV009-03 Part A CSR [Section 15.3.3] に叙述する。

表 11 - スチムリマブに関連する有害事象の要約 （BIVV009-03 試験 Part A）- 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term n (%)	Number of subjects (N=24)
傷害、中毒および処置合併症	
注入に伴う反応	2 (8.3)
血管障害	
高血圧	2 (8.3)
心臓障害	
チアノーゼ	1 (4.2)
胃腸障害	
腹部膨満	1 (4.2)

System organ class Preferred term n (%)	Number of subjects (N=24)
感染症および寄生虫症	
細菌性膀胱炎	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	
腱炎	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻漏	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	1 (4.2)

MedDRA Version 21.0
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_adr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_adr_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 0:18)

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン

5.1.1　CAD 患者

CAD 患者における、PCSA に該当するバイタルサインの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.4] に示す。CAD 患者 34 名のうち、PCSA に該当する収縮期血圧上昇又は収縮期血圧低下が、それぞれ 6 名（17.6%）又は 8 名（23.5%）に認められた。PCSA に該当する拡張期血圧上昇又は拡張期血圧低下が、それぞれ 6 名（17.6%）又は 10 名（29.4%）に認められた。PCSA に該当する心拍数上昇又は心拍数低下が、それぞれ 6 名（17.6%）又は 13 名（38.2%）に認められた。PCSA に該当するバイタルサイン値の多くは、投与前の評価又は基礎疾患の既往歴（高血圧又は低血圧の既往歴）と一致していた。高血圧の既往歴のない CAD 患者 1 名で血圧上昇の TEAE が認められ、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が、治療の必要はなく、高血圧の PCSA 基準には該当しなかった。34 名中 4 名（11.8%）で高血圧の TEAE、1 名（2.9%）で本態性高血圧症の TEAE が認められ、多くは高血圧又は他の心臓疾患の既往歴を有する患者で発現した。これらの患者 5 名中 3 名で 1 件以上認められた高血圧の TEAE は、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。このうち 3 名では PCSA に該当する高血圧値が 1 回又は複数回認められたが、1 名では PCSA に該当する高血圧値は認められなかった。他の患者 1 名ではベースライン後に PCSA に該当する高血圧値が複数回認められたが、いずれもスチムリマブ投与前の最初のスクリーニング評価時（Day −50）の血圧値より低かった。

データカットオフ日時点で、平均体温、収縮期又は拡張期血圧、心拍数若しくは呼吸数に、投与期間を通して明らかな傾向は認められなかった。一部の患者で高血圧の TEAE 又は PCSA に該当する血圧上昇／低下が認められたが、各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したことを示す臨床的に一貫性のある意味のある傾向は認められなかった。

5.1.2　健康被験者

NHV における、PCSA に該当するバイタルサインの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.5] に示す。幾らかの被験者で PCSA に該当する収縮期血圧又は拡張期血圧、心拍数の上昇又は低下が認められたが、PCSA に該当するバイタルサイン値は、スクリーニング又は他の評価時の値とおおむね一致していた。被験者を 5 分間仰臥位で安静にさせた後に血圧を測定したため、血圧は予想よりも低くなる可能性がある。注目すべき体温及び呼吸数は認められなかった。AE を伴うバイタルサインの変化も認められなかった。医学的レビューの結果、PCSA に該当するバイタルサイン値の多くは、スチムリマブ投与前の評価と一致していたか、認められたのは 2 回以下であった。概して、心拍数の変化に伴う臨床的に意味のある血圧の変化は認められず、同様に、血圧の変化に伴う臨床的に意味のある心

拍数の変化は認められなかった。全体として、バイタルサインデータに臨床的に意味のある明らかなパターン又は傾向は認められなかった。

5.1.3 その他の CMD 患者

その他の CMD 安全性解析対象集団の患者における、PCSA に該当するバイタルサインの要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.6] に示す。各疾患の患者 0～5 名で PCSA に該当する心拍数又は血圧の値が認められた。BP 患者 10 名中 1 名（10.0%）で高血圧の AE が 1 件認められたが、AE の発現日は報告されなかったため、TEAE であるかは不明である。この患者では PCSA に該当する低血圧が 2 回認められたが、PCSA に該当する高血圧は認められなかった。AMR 患者 10 名中 1 名（10.0%）は高血圧の既往歴を有しており、高血圧の TEAE が 1 件認められた。この患者では収縮期血圧及び拡張期血圧が上昇したが、PCSA に該当する血圧値は認められなかった。ITP 患者 1 名では PCSA に該当する心拍数上昇が認められた。この患者では貧血の TEAE 及び PCSA に該当するヘモグロビン低値が同時に発現し、これらが心拍数上昇の主な原因であった。その他の CMD 患者における PCSA に該当するバイタルサイン所見の多くは一時的であり、投与前の値又は基礎疾患の既往歴と一致していた。全体として、バイタルサインデータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.2 身体的所見

2.1.2.2.2 項に示したとおり、併合解析に含めたほとんどの臨床試験では、身体検査中に認められた新たな臨床的に意味がある異常は AE として報告されたため、身体検査データは正式に解析しなかった。TEAE として報告された身体的所見を 3 項に要約する。

5.3 心電図

5.3.1 CAD 患者

CAD 患者における ECG のベースラインからの変化に対する臨床的解釈の要約を 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.1] に示す。スチムリマブを投与された CAD 患者 34 名中 27 名がベースラインの ECG が正常であり、かつベースライン後に 1 回以上 ECG を測定した。27 名中 11 名（40.7%）でベースライン後に ECG が異常に転じたが、臨床的に重要ではないと判断された。ベースラインの ECG が正常であり、ベースライン後に 1 回以上 ECG を測定した CAD 患者においては、異常かつ臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化は認められなかった。

全体として、スチムリマブを投与された CAD 患者において、ECG 所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.3.2 健康被験者

NHV における ECG のベースラインからの変化に対する臨床的解釈の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.2] に示す。スチムリマブを投与された NHV 96 名中 44 名がベースラインの ECG が正常

であり、且つベースライン後に 1 回以上 ECG を測定した。44 名中 36 名（81.8%）でベースライン後に ECG が異常に転じたが、臨床的に重要ではないと判断された。

スチムリマブを投与された被験者 1 名でベースラインからの ECG の変化が認められ、異常かつ臨床的に重要であると判断された。Day 8 に「異常- PR 延長、第一度 AV ブロック」と診断され、第一度 AV ブロックの TEAE として報告された（Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.7.2]、[Appendix 1.4.34.2]、[Appendix 1.4.34.4]）。この PR 間隔延長はスチムリマブの 2 回目の投与前に認められたため、試験を早期に中止した。治療することなく 1.5 時間以内に回復し、後日、心臓専門医によりスチムリマブ投与前に認められた血管迷走神経反応に続発すると評価された。当該 TEAE は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

プラセボを投与された NHV 22 名中 8 名がベースラインの ECG が正常であり、かつベースライン後に 1 回以上 ECG を測定した。8 名中 4 名（50.0%）でベースライン後に ECG が異常に転じたが、臨床的に重要ではないと判断された。プラセボを投与された NHV において、異常かつ臨床的に重要であると判断されたベースラインからの変化は認められなかった。

全体として、スチムリマブ又はプラセボを投与された NHV において、ECG 所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.3.3 その他の CMD 患者

その他の CMD 安全性解析対象集団の患者における、ECG のベースラインからの変化に対する臨床的解釈の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.6.3] に示す。ベースラインの ECG が正常であり、かつベースライン後に 1 回以上 ECG を測定した WAIHA 患者 3 名、BP 患者 5 名、AMR 患者 4 名及び ITP 患者 5 名中、それぞれ 2 名（66.7%）、2 名（40.0%）、1 名（25.0%）及び 2 名（40.0%）でベースライン後に ECG が異常に転じたが、臨床的に重要ではないと判断された。その他の CMD 安全性解析対象集団において、ベースラインからの ECG の変化が認められ、異常かつ臨床的に重要であると判断された患者はいなかった。

全体として、スチムリマブを投与されたその他の CMD 患者において、ECG 所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.4 その他のパラメータ

該当しない。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、内因性要因（年齢、性別、人種、腎機能障害、心血管障害及び肝機能障害の既往歴）、外因性要因（地理的地域）を含む部分集団別の TEAE の解析を用いて、スチムリマブの安全性について述べる。データは CAD 安全性解析対象集団の患者のみについて示す。内因性要因及び外因性要因別の解析では、各コホートの患者数が少ないため、コホート間での比較及び結論には限界がある。

6.1　内因性要因

6.1.1　試験治療下で発現した有害事象の年齢別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の年齢別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.19] に示す。34 名中 27 名（79.4%）が 65 歳以上、7 名（20.6%）が 65 歳未満であった（2.3.1.1 項）。65 歳未満の全ての患者でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 70 件発現した。65 歳以上の患者 27 名中 25 名（92.6%）でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 245 件発現した。心臓障害（SOC）の TEAE はいずれも 65 歳以上の患者で発現した。筋骨格系および結合組織障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、65 歳以上の患者（22.2%）よりも 65 歳未満の患者（42.9%）で高かった。

全体として、年齢の各部分集団の患者で認められた TEAE の発現割合及び種類に、特有のパターンは認められなかった。

6.1.2　試験治療下で発現した有害事象の性別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の性別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.20] に示す。34 名中 11 名（32.4%）が男性、23 名（67.6%）が女性であった（2.3.1.1 項）。男性の全ての患者でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 88 件発現した。女性患者 23 名中 21 名（91.3%）でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 227 件発現した。以下を含む TEAE（SOC）は、女性患者よりも男性患者で発現割合が高かった：血液およびリンパ系障害（男性：27.3%、女性：8.7%）、心臓障害（男性：18.2%、女性：4.3%）、肝胆道系障害（男性：18.2%、女性：4.3%）、皮膚および皮下組織障害（男性：45.5%、女性：26.1%）。以下を含む TEAE（SOC）は、男性患者よりも女性患者で発現割合が高かった：感染症および寄生虫症（女性：69.6%、男性：27.3%）、傷害、中毒および処置合併症（女性：39.1%、男性：18.2%）、筋骨格系および結合組織障害（女性：34.8%、男性：9.1%）、血管障害（女性：47.8%、男性：27.3%）。4 名以上の患者で認められた TEAE に関して、高血圧、尿路感染、胃腸炎、上咽頭炎、便秘、悪心及び背部痛が発現した患者はいずれも女性であった。

性別の TEAE の発現割合には若干の違いがみられたものの、これらの違いの多くは患者の性に起因するパターンと一致していた（すなわち、女性患者では尿路感染、男性患者では心疾患のリスクが高

い）。CAD 患者の併合データセットの性別による部分集団間に、認められた AE の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

6.1.3 試験治療下で発現した有害事象の人種別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の人種別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.21] に示す。各国の規制の違いにより、CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名中 18 名（52.9%）では、人種に関する情報が収集されなかった。人種に関する情報が収集された 16 名中 12 名が白人、4 名がアジア人であった。白人患者 12 名中 10 名（83.3%）でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 147 件発現した。全てのアジア人患者でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 21 件発現した。

過半数の患者で人種が収集されず、人種の各部分集団の患者数が少なかったため、人種の部分集団間で意味のある比較を行うには限界があった。しかし、入手したデータでは、人種の部分集団別の TEAE の発現割合及び種類に、明らかな傾向は認められなかった。

6.1.3.1 日本人集団における安全性

本項では、BIVV009-03 試験 Part A 及び B に登録された日本人 CAD 患者におけるスチムリマブの安全性について示す。BIVV009-03 試験 Part B は実施中であるため、中間解析のためのデータカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で得られた結果を示す。登録された日本人患者数が少ないため、データは表形式ではなく叙述形式で示す。

患者の内訳及び曝露状況

BIVV009-03 試験 Part A では合計 3 名の日本人患者（[redacted]歳の[redacted]性、[redacted]歳の[redacted]性、及び[redacted]歳の[redacted]性）が登録された。いずれも体重が 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。

2019 年 7 月 11 日時点で、3 名全員が BIVV009-03 試験 Part A を完了し、本試験の継続投与 Part である Part B に移行し、スチムリマブ投与を受けている。Part A 及び B での曝露期間はそれぞれ 50.57 週間、50.43 週間、及び 31.29 週間であり、総投与量はそれぞれ 169.0 g、169.0 g、及び 110.5 g であった。

有害事象

BIVV009-03 試験でスチムリマブを投与された日本人 CAD 患者 3 名における、2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を表 12、TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 13 、スチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 14 に示す。

全ての患者に 1 件以上の TEAE が認められた。日本人患者に認められた TEAE は、Part B で発現した 1 件の Grade 3 のウイルス感染（TESAE）を除き、全て Grade 1 又は Grade 2 であり、非重篤であった。TESAE が認められた患者は、一時的にスチムリマブ投与を中止したが再開し、回復した。このウイルス感染の TESAE は、治験責任医師によりスチムリマブと関連する可能性があると判断された。この患者には、ウイルス感染（TESAE）の直前に 1 件の Grade 1 のウイルス感染（非重篤な TEAE）、

また、1 件の Grade 2 の細菌性膀胱炎（非重篤な TEAE）も認められた。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関連する可能性があると判断された。他の日本人患者 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、スチムリマブと因果関係なしと判断された。

感染症の TEAE は日本人患者 3 名中 2 名に認められた。このうち 1 名には 1 件の Grade 1 のウイルス感染（非重篤な TEAE）、1 件の Grade 3 のウイルス感染（TESAE）及び 1 件の Grade 2 の細菌性膀胱炎（非重篤な TEAE）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関連する可能性があると判断された。この患者では 1 件の Grade 2 の足部白癬（非重篤な TEAE）及び 1 件の Grade 2 の外耳炎（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因果関係なしと判断された。他の日本人患者 1 名には 1 件の Grade 1 の上咽頭炎（非重篤な TEAE）及び 1 件の Grade 1 の胃腸炎（非重篤な TEAE）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因果関係なしと判断された。

2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点で、日本人 CAD 患者において、投与中止又は試験中止に至った AE は認められなかった。

日本人患者 1 名は慢性腎臓病と腎性貧血の既往歴を有し、スクリーニング中の BUN 及びクレアチニンが高値を示していたが、試験期間中に BUN 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、これらの値は、スチムリマブ投与期間中に治験薬投与開始前の値まで断続的に低下した。概して、臨床検査値の評価、バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目において、日本人 CAD 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。

全体として、BIVV009-03 試験 Part A 及び B（2019 年 7 月 11 日時点）における TEAE、TESAE 及び臨床検査値を含む安全性評価項目に関して、日本人患者と試験全体集団（安全性解析対象集団）との間に顕著な違いは認められなかった。日本人患者数は少なく、結果の解釈は限られているが、現時点で入手した日本人患者 3 名に関する情報に基づき、日本人患者と試験全体集団（安全性解析対象集団）の安全性データに明らかに異なる傾向は見られなかった。

表 12 - Overall summary of treatment-emergent adverse events（Study BIVV009-03）- Safety Analysis Set (Japanese Patients)

n (%)	**BIVV009-03 (N=3)**
Total number of TEAEs	16
Number of subjects with at least 1 TEAE	3 (100)
Number of subjects with at least 1 related TEAE (a)	2 (66.7)
Number of subjects with at least 1 CTCAE Grade >=3 TEAE	1 (33.3)
Number of subjects with at least 1 CTCAE Grade >=3 TEAE infection	1 (33.3)
Total number of TESAEs	1
Number of subjects with at least 1 TESAE	1 (33.3)

n (%)	BIVV009-03 (N=3)
Number of subjects with at least 1 related TESAE (a)	1 (33.3)
Number of Subjects with at least 1 TESAE infection	1 (33.3)
Total number of TEAE within 24 hours of start of infusion	1
Number of subjects with at least 1 TEAE within 24 hours of start of infusion	1 (33.3)
Total number of TESAE within 24 hours of start of infusion	0
Number of subjects with at least 1 TESAE within 24 hours of start of infusion	0
Number of subjects who discontinued study drug and/or withdraw from the study due to TEAE	0
Number of deaths	0

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event, TESAE=treatment-emergent serious adverse event, CTCAE=common terminology criteria for Adverse events.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
5: AEs with missing severity assessment are included in CTCAE Grade >=3.
6: TEAE infections are identified as TEAEs within the system organ class of Infections and Infestations.
(a) Related includes causality categories with “Possible”, “Probable”, and “Related”. AEs with the relationship missing are included in Related.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overall_b03_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overall_b03_jp_s_t_i.rtf (13DEC2019 5:54)

表 13 - 試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験）- 安全性解析対象集団（日本人患者）

System organ class Preferred term n(%)	BIVV009-03 (N=3)
Total number of TEAEs	16
Number of subjects with at least 1 TEAE	3 (100)
眼障害	1 (33.3)
白内障	1 (33.3)
胃腸障害	2 (66.7)
上腹部痛	1 (33.3)
便秘	1 (33.3)
痔核	1 (33.3)
悪心	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)
倦怠感	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)
細菌性膀胱炎	1 (33.3)
胃腸炎	1 (33.3)
上咽頭炎	1 (33.3)

System organ class Preferred term n(%)	BIVV009-03 (N=3)
外耳炎	1 (33.3)
足部白癬	1 (33.3)
ウイルス感染	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)
挫傷	1 (33.3)
臨床検査	1 (33.3)
血圧上昇	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)
湿性咳嗽	1 (33.3)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
5: Subjects are counted once if they report multiple events in the same system organ class or preferred term.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03_jp_s_t_j_i.rtf (13DEC2019 5:54)

表 14 - 治験薬と因果関係ありと判断された試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験）- 安全性解析対象集団（日本人患者）

System organ class Preferred term n(%)	BIVV009-03 (N=3)
Total number of TEAEs	4
Number of subjects with at least 1 TEAE	2 (66.7)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)
細菌性膀胱炎	1 (33.3)
ウイルス感染	1 (33.3)
臨床検査	1 (33.3)
血圧上昇	1 (33.3)

NOTE 1: Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
2: Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.
3: Percentages are based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
4: Related includes causality categories with “Possible”, “Probable”, and “Related”. AEs with the relationship missing are included in Related.
5: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
6: Subjects are counted once for each system organ class and preferred term based on the most related event within that system organ class and preferred term, respectively.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03_jp_s_t_rel_j_i.rtf (13DEC2019 5:54)

6.1.4　試験治療下で発現した有害事象の肝機能障害別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の肝機能障害の既往歴（有／無）別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.22] に示す。34 名中 5 名（14.7%）は肝機能障害の既往歴があり、29 名（85.3%）は肝機能障害の既往歴がなかった。肝機能障害の既往歴のある全ての患者でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 69 件発現した。肝機能障害の既往歴のない患者 29 名中 27 名（93.1%）でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 246 件発現した。以下を含む TEAE（SOC）は、肝機能障害の既往歴のない患者よりも既往歴のある患者で高かった：血液およびリンパ系障害（有：60.0%、無：6.9%）、胃腸障害（有：100.0%、無：41.4%）、代謝および栄養障害（有：40.0%、無：3.4%）、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）（有：40.0%、無：3.4%）、精神障害（有：40.0%、無：6.9%）、皮膚および皮下組織障害（有：60.0%、無：27.6%）。肝癌の致死的な TESAE が、肝機能障害の既往歴のある患者で報告された。ALT 増加の TEAE が、肝機能障害の既往歴のない患者で報告された。肝機能障害の既往歴のある患者は、概して多数の併存疾患をもつ患者集団であった。

全体として、肝機能障害の既往歴（有／無）別の TEAE の発現割合及び種類に、明らかな傾向は認められなかった。

6.1.5　試験治療下で発現した有害事象の腎機能障害別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の腎機能障害の既往歴（有／無）別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.25] に示す。34 名中 3 名は腎機能障害の既往歴があり、31 名は腎機能障害の既往歴がなかった。腎機能障害の既往歴のある全ての患者でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 35 件発現した。腎機能障害の既往歴のない患者 31 名中 29 名（93.5%）でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 280 件発現した。腎細胞癌の TESAE が、腎機能障害の既往歴のある患者で発現した。血中クレアチニン増加の TEAE は、腎機能障害の既往歴のない患者で報告された。

全体として、腎機能障害の既往歴（有／無）別の TEAE の発現割合及び種類に、明らかな傾向は認められなかった。

6.1.6　試験治療下で発現した有害事象の心血管障害別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の心血管障害の既往歴（有／無）別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.24] に示す。34 名中 9 名は心血管障害の既往歴があり、25 名は心血管障害の既往歴がなかった。心血管障害の既往歴のある全ての患者でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 133 件発現した。心血管障害の既往歴のない患者 25 名中 23 名（92.0%）でそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 182 件発現した。以下を含む TEAE（SOC）は、心血管障害の既往歴のない患者よりも既往歴のある患者で高かった：心臓障害（有：22.0%、無：4.0%）、血管障害（有：55.6%、無：36.0%）。

全体として、入手したデータからは、心血管障害の既往歴（有／無）別の TEAE の発現割合及び種類に、明らかな傾向は認められなかった。

6.2 外因性要因

6.2.1 試験治療下で発現した有害事象の地理的地域別の要約

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名における TEAE（SOC 及び PT）の地理的地域別の要約を Module 5.3.5.3-2 ISS [Appendix 1.4.23] に示す。全体として、患者の多くが欧州で登録され、他の部分集団の患者数がごく少数であったため、明確な結論を導き出すことはできなかった。地理的地域別の TEAE の発現割合及び種類に明らかな傾向は認められなかった。

6.3 薬物相互作用

生物学的療法では、分解及び排泄の機序に基づき正式な薬物相互作用試験は通常実施されないため、スチムリマブの正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。スチムリマブの臨床試験の患者において、スチムリマブとの薬物相互作用の可能性を示唆する TEAE は認められなかった。

6.4 妊娠及び授乳時の使用

スチムリマブがヒトの妊娠、胚又は胎児の発達に影響を及ぼすかどうかは明らかにされていない。妊婦又は授乳婦における安全性に関する非臨床所見の要約を Module 2.6.6 毒性試験の概要文 [Section 6.1] に示す。

スチムリマブを投与された女性患者／被験者又はスチムリマブを投与された男性患者／被験者のパートナーの女性の妊娠は、グローバル安全性データベースにおいて、報告及び追跡された。スチムリマブの臨床試験に参加する女性及び男性患者／被験者は、試験期間中及び治験実施計画書で規定した安全性フォローアップ期間（第 3 相試験では 9 週間）中、規定の避妊要件に従う必要があった。試験期間中、妊娠の可能性のある全ての女性患者／被験者を対象に、治験実施計画書に従って妊娠検査を実施した。

2019 年 7 月 11 日時点で得られた事象に関するグローバル安全性データベースのクエリーに基づき、スチムリマブのいずれの臨床試験でも妊娠の報告はなかった。

スチムリマブが投与後に母乳中に移行又は全身に吸収されるかどうかは明らかにされていない。多くの薬剤及び免疫グロブリンが母乳中に移行すること、また、乳児にスチムリマブの副作用が発現する可能性は明らかにされていないことから、授乳中の女性は試験に参加していない。

妊婦又は授乳婦におけるスチムリマブの安全性に関するデータは限られている。

6.5　過量投与

スチムリマブは高い親和性及び特異性で、ヒト及びヒト以外の霊長類の C1s と結合する。レクチン経路に関連するプロテアーゼである MASP-1 及び MASP-2 に対する親和性はない。NHV の生体内では、スチムリマブは 10 μg/mL 以上の血清薬物濃度で CP を完全に阻害することができる。補体系の酵素カスケードの動力学的特性により、濃度-反応関係は特有の急勾配を示す。この性質は、段階的な阻害度を測定することは難しく、また、スチムリマブ濃度を 10 μg/mL の閾値を超えて増加させると、阻害は強くならず、阻害時間が延長することを意味する。mAb 治療薬のオフターゲット効果によるヒトへの安全性リスクは概して低いと考えられる。これまでに実施された非臨床及び臨床試験のデータに基づく、過量投与又は意図的な過量投与のリスク増加のエビデンスはない。毒性試験では、評価した最高用量（180 mg/kg/週）までのスチムリマブ投与から、毒性は認められなかった。したがって、過量投与の潜在的なリスクは低いと考えられる。

スチムリマブの臨床開発プログラムの全ての試験では、治験実施計画書で規定した過量投与をグローバル安全性データベースに報告する必要があった。過量投与の定義は、各試験の治験実施計画書に記載されている。2019 年 7 月 11 日時点で得られた事象に関するグローバル安全性データベースのクエリーに基づき、スチムリマブのいずれの臨床試験でも過量投与の報告はなかった。

6.6　薬物乱用

全体として、動物を用いた毒性又は薬理試験では、スチムリマブの依存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傾向を評価するための試験は実施しなかった。その理由を以下に詳述する。

スチムリマブは CP 特異的セリンプロテアーゼ（C1s）に結合して阻害するヒト化 IgG4 mAb である。スチムリマブの分子量は約 145 kDa であり、血液脳関門を通過する可能性は低い。一般的に、治療薬分子が脂溶性で分子量が 400～600 Da 未満である場合を除いて、脳への移行は限定的である(25)。類似した mAb の文献データを考慮し、脳脊髄液中のスチムリマブの濃度は極めて低く、乱用傾向の可能性は極めて限定的と考えられる(26)。mAb には活性代謝物がなく、同定された規制薬物の前駆体ではない。mAb は分解によりペプチド断片及び個々のアミノ酸に代謝され、内因性の異化作用に従うことが一般的に認識されており、これらのペプチド断片及びアミノ酸には大きな影響を与える生物活性はない。したがって、スチムリマブの分解産物による薬物依存性及び乱用傾向の可能性は極めて低いと考えられる。

スチムリマブを用いた非臨床の反復投与毒性試験では、カニクイザルに最大 180 mg/kg/週を 26 週間静脈内投与したときに、中枢神経系（CNS）に機能的又は解剖病理学的影響は認められなかった。スチムリマブに関連した異常行動の臨床的徴候又は CNS 組織の病理学的所見は認められなかった。拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）に関する試験においてスチムリマブを最大 180 mg/kg/週静脈内投与したときに、妊娠サル及び生後 3 か月まで観察した出生児において、CNS の機能的影響や解剖病理学的所見は認められなかった。また、スチムリマブを投与された妊娠サルからの出生児における機

能発達評価（握力、眼反射、姿勢緊張誘発［股関節の外転運動、膝関節の屈曲、足趾の屈曲、肩関節の外転運動、肘の屈曲、指の屈曲、頭部の伸展］、背屈誘発［手首、足首］、モロ反射、ビルトアップ、正向反射、うつ伏せからの姿勢変化、抱擁/把握反射、視覚的追尾、吸啜反射、哺乳反射、嘴反射、瞳孔反応、眉間反射及びリップスマッキング行動）の結果は対照群と同様であり、スチムリマブに関連する影響は認められなかった。26 週の反復投与毒性試験では、無毒性量（NOAEL）C_{max}（11700 µg/mL）は、スチムリマブが介在する CP 活性阻害の *ex vivo* IC_{90}（22.3 µg/mL）を上回った。

mAb の血液脳関門通過は限定的であり、脳中の曝露はごくわずかであることから、スチムリマブでは薬物乱用性評価試験は実施しなかった。スチムリマブには既知の薬物中毒作用など、意図的な過量投与、乱用又は違法使用を引き起こす特性は知られていないため、違法目的でのスチムリマブの乱用の可能性は低いと考えられる。

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 mAb であるため、薬物乱用及び依存は予期されない。

依存性及び薬物乱用傾向に関連する可能性がある TEAE を特定するために、全ての併合解析グループの AE データを包括的にレビューした。12.1 項に示すように、TEAE を事前に規定した 3 つのカテゴリー又はクラスターに分類した。以下の検索用語によって特定した全ての TEAE を申請者の安全性チームが評価し、依存又は薬物乱用傾向を示唆する事象を特定した。

多幸症関連用語：

CAD 患者 34 名中 4 名（11.8%）に浮動性めまいの TEAE が認められた。全ての浮動性めまいの事象は BIVV009-01 試験 Part C 及び E の患者で認められたが、投与開始後 24 時間以内には発現しなかった。34 名中 2 名（5.9%）に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浮動性めまいの TEAE がそれぞれ 1 件以上認められた。患者 1 名では、スチムリマブ投与後 15 週以降（Week 45～55 未満）に浮動性めまいの TEAE が 1 件以上認められた。

その他の CMD 安全性解析対象集団の BP 患者 10 名中 2 名（20.0%）に合計 3 件の浮動性めまいの TEAE が認められた。このうち 2 件の浮動性めまいの TEAE は、投与開始後 24 時間以内に発現した。2 名中 1 名で認められた 1 件の浮動性めまいの TEAE は、治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係ありと評価され、他の 1 名で認められた 2 件の浮動性めまいの TEAE はいずれも、治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係なしと判断された。

注意力障害、認知障害、気分障害及び精神運動障害の事象を示す主観的反応用語：

CAD 患者 34 名中、65 歳未満の女性患者 1 名（2.9%）で治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係なしと判断された精神疲労の TEAE が 1 件発現したが、投与開始後 24 時間以内には発現しなかった。

CAD 患者 34 名中 1 名（2.9%）で、スチムリマブ投与後 85～95 週の間に原因不明の不眠症の TEAE が 1 件認められ、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。

解離性／精神病性用語：

CAD 患者 34 名中 2 名（5.9%）に錯乱の TEAE がそれぞれ 1 件認められ、いずれも治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。このうち 1 件の事象は原因不明であり、他の 1 件の事象は「パーキンソン病に起因する夜間の混乱」と報告された。

AE 一覧表及び臨床試験データの包括的なレビューに従い、スチムリマブの安全性プロファイルは報酬効果又はその他の乱用関連行動を示唆していない。スチムリマブのいずれの臨床試験においても、スチムリマブの乱用（PT：薬物乱用）は報告されなかった。スチムリマブの化学的特性及び作用機序並びに入手した臨床試験データに基づいて、スチムリマブは乱用の可能性がなく、統制薬物とみなす必要はない。

6.7 離脱症状及び反跳現象

CP 関連疾患の基礎疾患病理学に基づいて、スチムリマブの投与中止により、特に CAD 患者において、潜在する CP 関連疾患プロセス並びに関連する臨床徴候及び症状が再発する可能性がある。Part B の長期継続フェーズの適格性を判断するために、Part A のウォッシュアウト期間中に血小板減少症の再発を観察した 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ために特別にデザインされていない。入手したデータでは、BIVV009-01 試験 Part C でスチムリマブ投与を中止後、又は BIVV009-03 試験でスチムリマブ投与を中断後に、一部の CAD 患者で溶血が再発し、ヘモグロビンがベースライン値まで低下した。現在入手しているデータに基づき、スチムリマブ投与中止後の反跳現象のリスクを示す十分なエビデンスはない。

6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

スチムリマブの自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対する潜在的な影響を評価するためにデザインされた試験はない。データを医学的に評価し、感覚、協調運動又は認知障害に関連する可能性があるスチムリマブ投与に関連する AE（浮動性めまい、傾眠状態、失神寸前の状態、失神、転倒、傾眠、疲労及び低血糖を含む）を特定した。

スチムリマブを投与された患者／被験者において、傾眠状態、失神寸前の状態又は低血糖の TEAE は認められなかった。CAD 患者では、基礎疾患の過程及び結果として生じる貧血により、ベースラインに疲労が多く報告されている。

スチムリマブを投与された患者／被験者で認められた事前に規定した AE を、安全性対象集団別に以下に要約する。これらの AE はいずれも重篤とは判断されなかった。CAD 患者 2 名における 2 件の浮動性めまい及び BP 患者 1 名における 1 件の浮動性めまいの TEAE が、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。

CAD 安全性解析対象集団

CAD 安全性解析対象集団の患者 34 名中 4 名（11.8%）に浮動性めまいの TEAE が認められた。浮動性めまいの事象はいずれも BIVV009-01 試験 Part C 及び E の患者で認められたが、投与開始後 24 時間以内には発現しなかった。34 名中 2 名（5.9%）に、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浮動性めまいの TEAE がそれぞれ 1 件以上発現した。患者 1 名では、スチムリマブ投与後 15 週以降（Week 45～55 未満）に浮動性めまいの TEAE が 1 件以上認められた。

心血管障害の既往歴のない男性患者 1 名（2.9%）で、「寒い中働いた後」に発現した 1 件の失神の TEAE 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投与とおそらく因果関係なしと判断された。当該事象はスチムリマブ投与開始後 24 時間以内ではなく、投与後 5～15 週未満に発現した。

患者 4 名（11.8%）で転倒の TEAE がそれぞれ 1 件以上認められ、うち 3 名は 65 歳以上であった。これらの患者のうち 1 名では「パーキンソン病による転倒」が 3 件認められ、他の 1 名では「偶発的な転倒」が報告された。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投与と因果関係なしと判断され、スチムリマブ投与開始後 24 時間以内に発現しなかった。

患者 5 名（14.7%）で疲労の TEAE が合計 5 件認められ、うち 4 名は 65 歳以上であった。いずれの事象も治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係なしと判断された。

65 歳未満の女性患者 1 名（2.9%）で治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係なしと判断された精神疲労の TEAE が 1 件認められたが、投与開始後 24 時間以内には発現しなかった。

NHV 安全性解析対象集団

NHV では、精神活動の障害を示唆する TEAE は認められなかった。

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の BP 患者 10 名中 2 名（20.0%）に浮動性めまいの TEAE が合計 3 件認められた。3 件中 2 件は投与開始後 24 時間以内に発現した。2 名中 1 名で認められた 1 件の浮動性めまいの TEAE は、治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係ありと判断され、他の 1 名で認められた 2 件の浮動性めまいの TEAE は、いずれも治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係なしと判断された。

疲労の TEAE は、ITP 患者 8 名中 2 名（25.0%、各 1 件）、AMR 患者 10 名中 2 名（20.0%、各 1 件）、BP 患者 10 名中 3 名（30.0%、各 1 件）、WAIHA 患者 4 名中 2 名（50.0%、各 1 件）で認められた。疲労の TEAE はいずれも治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。いずれの事象でも、他の原因は特定されなかった。

全体として、スチムリマブが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす又は精神機能を低下させることは、データからは示唆されなかった。

6.9　追加の臨床安全性データ

6.9.1　BIVV009-04 試験 Part A 及び B

BIVV009-04（Part A 及び B）は直近の輸血歴（前年の輸血が 1 回以下で、組入れ前 6 か月間には輸血を受けていない）のない CAD 患者を対象とした第 3 相、補助的、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験のデータは併合解析には含めていないが、2019 年 7 月 11 日のデータのカットオフ日までの内訳、曝露量及び AE データを、追加の臨床的安全性データとして以下に要約する。ただし、本試験は実施中であるためデータの盲検は維持されている。意図しない盲検解除を避けるため、本試験の盲検化されたデータ及び非盲検のデータを併せて 1 つの欄に示す。

6.9.1.1　患者の内訳

BIVV009-04 試験における治験薬投与を受けた特発性 CAD 患者 27 名（Part A：27 名、Part B：9 名［Part A の患者の部分集団］）における、2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ日時点での内訳を Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Appendix 16.2.1] に要約する。Part A で投与を受けた患者 27 名中 17 名（63.0%）が試験を継続中であり、9 名（33.3%）が Part A を完了し、9 名全員が本試験の継続投与 Part である Part B に移行した。データカットオフ日時点で 1 名（3.7%）が、治験薬初回投与後に発現した先端チアノーゼ及びレイノー症候群の TEAE に関する不安により同意を撤回したため、Part A を早期に中止した。この患者は、本試験のプラセボ対照二重盲検 Part である Part A で中止したため、治験薬の割り付けに関する盲検は維持されている。

6.9.1.2　曝露状況

特発性 CAD 患者 27 名（安全性解析対象集団）における、本試験のデータカットオフ日時点での治験薬の曝露状況を、治験薬の投与期間（週）、治験薬投与回数の合計及び治験薬の総投与量別に Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.5.1] に要約する。治験薬投与期間の中央値は 15.43 週間（範囲：0.1～59.4 週間）であり、大半の患者（27 名中 16 名［59.3%］）の投与期間は 15 週間以上であった。治験薬投与回数の中央値は 9.0 回（範囲：1.0～32.0 回）であり、治験薬総投与量の中央値は 58.50 g（範囲：6.5～208.0 g）であった。

6.9.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

BIVV009-04 試験 Part A 及び B で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 27 名（Full Analysis Set）の人口統計学的特性を Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.1] に要約する。平均年齢は 68.4 歳（範囲：46～88 歳）であり、大半の患者（27 名中 17 名［63.0%］）は 65 歳以上であった。患者の多く（27 名中 21 名［77.8%］）は女性であった。人種は多くの患者（27 名中 19 名［70.4%］）で収集されなかった。人種を収集した患者のうち、アジア人は 27 名中 6 名（22.2%）、白人は 2 名（7.4%）であった。患者の大半（27 名中 17 名［63.0%］）は欧州で登録された。

27 名中 3 名（11.1%）が 1 件以上の血栓塞栓事象（一過性脳虚血発作、肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含む）の既往歴を有していた（Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.2]）。27 名中 19 名（70.4%）が、過去 5 年以内に CAD に対する 1 つ以上の前治療（リツキシマブ、化学療法剤、その他の併用療法［例：ベンダムスチン／リツキシマブ又はフルダラビン／リツキシマブ］を含む）を受けていた（Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.3]）。27 名中 12 名（44.4%）が過去 5 年以内にリツキシマブの投与を受けていた。治験薬の初回投与前に認められた CAD に関連する貧血症状を（Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.4]）に要約する。最も多く認められた症状は疲労であり、大多数の患者が試験参加前 3 か月（88.9%）及びベースライン（77.8%）に疲労を報告した。治験薬の初回投与前に認められた CAD に関連するその他の疾患特性を（Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.5]）に要約する。患者の大半（59.3%）は試験参加前 3 か月以内に先端チアノーゼの既往歴を有していたが、多くの患者は試験参加前 3 か月以内（70.4%）又はベースライン（81.5%）にレイノー症候群の既往歴は有していなかった。過去 1 年以内の輸血回数の中央値は 0 回（範囲：0～1 回）であり、患者 1 名は過去 1 年以内の輸血回数が 1～2 回であった（Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.7]）。既往歴及び前治療薬／併用薬を（Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.4.10]、[Section 16.2.4.11]）に示す。

6.9.1.4 有害事象

AE は MedDRA 第 21.0 版の SOC 及び PT を用いて分類し、AE の重症度は CTCAE 第 4.03 版に基づいて評価する。AE は発現日が治験薬の初回投与以降である場合 TEAE とみなす。

6.9.1.4.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

BIVV009-04 試験 Part A 及び B で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 27 名（安全性解析対象集団）における TEAE の要約を Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.7.1] に示す。27 名中 20 名（74.1%）に TEAE がそれぞれ 1 件以上認められ、合計 114 件の TEAE が発現した。27 名中 8 名（29.6%）に、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE が 1 件以上認められた。27 名中 5 名（18.5%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められ、27 名中 2 名（7.4%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上認められた。27 名中 3 名（11.1%）に合計 6 件の TESAE が認められ、そのうち 1 名（3.7%）に感染症の TESAE が 1 件以上認められた。いずれの TESAE も治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ日時点で、TEAE により治験薬投与又は試験を中止した患者又は死亡した患者はいなかった。

6.9.1.4.2 試験治療下で発現した有害事象の要約

BIVV009-04 試験 Part A 及び B で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 27 名における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.7.2] に示す。27 名中 20 名（74.1%）に合計 114 件の TEAE が認められた。患者の 25%以上で発現した TEAE（SOC）は、胃腸障害（27 名中 12 名［44.4%］）、感染症および寄生虫症（27 名中 10 名［37.0%］）、血液およびリンパ系障害（27

名中 7 名［25.9%］）であった。患者の 10%以上で発現した TEAE は、下痢（6 名［22.2%］）、貧血、レイノー現象（各 3 名［11.1%］）であった。全体的に、TEAE の種類及び発現割合は、高齢で、原疾患及び多数の併存疾患を有する患者集団と一致していた。

6.9.1.4.2.1 試験治療下で発現した有害事象の治験薬との関連性別の要約

BIVV009-04 試験 Part A 及び B の特発性 CAD 患者 27 名における、治験薬との因果関係が治験責任医師により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 の要約を Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.7.3] に示す。27 名中 8 名（29.6%）に、合計 27 件の治験薬と因果関係ありと判断された TEAE が認められた。治験責任医師により治験薬と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（27 名中 3 名［11.1%］）、心臓障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、血管障害（27 名中各 2 名［7.4%］）、耳および迷路障害、免疫系障害、腎および尿路障害（27 名中各 1 名［3.7%］）であった。治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、チアノーゼ、高血圧（27 名中各 2 名［7.4%］）、回転性めまい、下痢、消化不良、口の錯感覚、胸部不快感、注射部位そう痒感、季節性アレルギー、帯状疱疹、上気道感染、ヘモグロビン尿、そう痒症、皮膚病変、中毒性皮疹、低血圧（27 名中各 1 名［3.7%］）であった。重篤又は治験薬の投与中止又は試験中止に至った、治験薬と因果関係ありと判断された事象はなかった。

6.9.1.4.3 試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約

BIVV009-04 試験 Part A 及び B で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 27 名における TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.1-1 Study BIVV009-04 [Section 16.2.7.4]に示す。27 名中 3 名（11.1%）に TESAE が合計 6 件認められた。TESAE（SOC）は血液およびリンパ系障害、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、血管障害（27 名中各 1 名［3.7%］）であった。TESAE（PT）は貧血、医療機器関連感染、変形性関節症、四肢壊死、レイノー現象（27 名中各 1 名［3.7%］）であった。治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TESAE、治験薬投与中止又は試験中止に至った TESAE はなかった。これらの TESAE について Module 5.3.5.1-1 [Study BIVV009-04]に叙述する。

6.9.2 BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）

BIVV009-03 試験の完了した Part A 及び実施中の Part B 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（Part A+B［53 週間］）した時点で中間解析を行った。中間解析のためのデータのカットオフ日（2020 年 1 月 16 日）までのデータを以下に要約する。

6.9.2.1 患者の内訳

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）において、治験薬投与を受けた直近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する特発性 CAD 患者 24 名の 2020 年 1 月 16 日のデータカットオフ日時点での内訳を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Appendix 16.2.1] に要約

する。Part A で投与を受けた患者 24 名中 22 名（91.7%）が Part A を完了し、本試験の継続投与 Part である Part B に移行した。Part A では、1 名が肝癌の TESAE により試験を中止し、他の 1 名が治験薬初回投与前の Day −8 に発現したリウマチ性多発筋痛の SAE により治験薬投与及び試験を中止した。データカットオフ日時点で、22 名全員が試験を継続中であった。Part B では、1 名が投与を中止しているものの、データカットオフ時点で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したが、非重篤な TEAE（PT：消化不良、チアノーゼ、嚥下障害、びらん性胃炎）により治験薬投与及び試験を中止したため、投与中止に至った TEAE が認められた患者には含まれている。

6.9.2.2 曝露状況

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名（安全性解析対象集団）における、本試験のデータカットオフ日時点での治験薬の曝露状況を、治験薬の投与期間（週）、治験薬投与回数の合計及び治験薬の総投与量別に Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.5.1] に要約する。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）であり、治験薬投与回数の中央値は 34.5 回（範囲：2.0～50.0 回）であった。

6.9.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名（Full Analysis Set）の人口統計学的特性を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.4.1] に要約する。患者の年齢は 55～85 歳であり、中央値は 71.5 歳であった。

6.9.2.4 有害事象

6.9.2.4.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名（安全性解析対象集団）における TEAE の要約を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.7.1] に示す。24 名（100.0%）の患者にそれぞれ 1 件以上の TEAE が認められ、合計 281 件の TEAE が発現した。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 が 1 件以上発現した患者は、24 名中 9 名（37.5%）であった。Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 件以上発現した患者は 24 名中 6 名（25.0%）であった。24 名中 12 名（50.0%）に合計 30 件の TESAE が認められ、そのうち 5 名（20.8%）に感染症の TESAE が 1 件以上認められた。TEAE により治験薬投与を中止又は試験を中止した患者は 2 名（8.3%）であり、1 名は胃腸出血及び肝癌の TESAE により治験薬投与及び試験を中止し、肝癌の TESAE により死亡した。他の 1 名は非重篤な TEAE（PT：消化不良、チアノーゼ、嚥下障害、びらん性胃炎）により治験薬投与及び試験を中止した。

6.9.2.4.2 試験治療下で発現した有害事象の要約

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名（安全性解析対象集団）における TEAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.7.2] に示す。患者 24 名（100.0%）に合計 281 件の TEAE が認められた。患者の 15%以上で発現した TEAE は、下痢、上咽頭炎（各 5 名［20.8%］）、貧血、悪心、高血圧（各 4 名［16.7%］）であった。全体的に、TEAE の種類及び発現割合は、高齢で、原疾患及び多数の併存疾患を有する患者集団と一致していた。

6.9.2.4.2.1 試験治療下で発現した有害事象の治験薬との関連性別の要約

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名（安全性解析対象集団）における、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（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.7.5] に示す。24 名中 9 名（37.5%）に、合計 23 件の治験薬と因果関係ありと判断された TEAE が認められた。2 名以上に発現した治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された TEAE（PT）は、チアノーゼ、注入に伴う反応（各 2 名［8.3%］）であった。

6.9.2.4.3 試験治療下で発現した重篤な有害事象の要約

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名（安全性解析対象集団）における TESAE（SOC 及び PT）の要約を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.7.6] に、TESAE（PT）の一覧表を表 22 に示す。24 名中 12 名（50.0%）に TESAE が合計 30 件認められ、そのうち 5 名（20.8%）に 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%）に認められた 1 件のウイルス感染の TESAE は、治験責任医師によりスチムリマブと関連する可能性があると判断され、治験薬投与中断に至った。2 名に投与中止に至った SAE が認められた。患者 1 名が Day 22 に診断された肝癌の TESAE により、Day 32 に死亡した。本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治験薬と因果関係なしと判断された。

6.9.2.4.4 その他の重大な有害事象

6.9.2.4.4.1 投与中止に至った有害事象

患者 24 名中 1 名（4.2%）が胃腸出血及び肝癌の TESAE により治験薬投与を中止し、肝癌の TESAE により死亡した。他の 1 名（4.2%）が投与開始前に発現したリウマチ性多発筋痛の SAE により治験薬投与及び試験を中止した。投与中止又は試験中止に至った AE はいずれも、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。また、別の 1 名が非重篤な TEAE（PT：消化不良、チアノーゼ、嚥下障害、びらん性胃炎）により試験を中止した。治験薬投与中止又は試験中止に至った AE の

一覧表を表 29 及び Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 16.2.7.11] に示す。

6.9.2.4.5 特に注目すべき有害事象の要約

血栓塞栓症

患者 1 名に血栓塞栓症の 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因果関係なしと判断された。

投与開始後 24 時間以内に試験治療下で発現した有害事象

患者 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 名以上に発現した TEAE は注入に伴う反応（2 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おそらく因果関係ありと判断された。血圧上昇の TEAE は、治験責任医師によりスチムリマブと関連する可能性があると判断された。

試験治療下で発現した過敏症及びアナフィラキシーの有害事象

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特定されなかった。患者 3 名にスチムリマブ投与に関連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 名では注入に伴う反応及び呼吸困難、他の 1 名では注入に伴う反応、別の 1 名では紅斑が認められた。

試験治療下で発現した感染症の有害事象

患者 24 名中 18 名（75.0%）に合計 57 件の感染症の TEAE が認められた。このうち 6 名（25.0%）に合計 9 件の Grade 3 以上の感染症の 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。

ウイルス感染を除く感染症の TESAE は以下のとおりであった：

- 胆石症及び胆道仙痛の既往歴を有し、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 における単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憎悪後の丹毒（病原微生物不明）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、データベース又は統計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（化膿レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌及びブドウ球菌種など）による他の重篤な感染症が認められた。感染症の TEAE の発現割合及び種類は、試験対象集団の人口統計学的特性、既往歴及び前治療薬／併用薬の使用から考えられるものとおおむね同様であった。感染症に関する詳細は、Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 11.3.4.1] に示す。

試験治療下で発現した SLE 及び自己免疫疾患の有害事象

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ところ、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。

6.9.2.5　臨床検査値の評価

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名における臨床検査値の要約を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 11.4] に示す。臨床検査値の変動の多くは、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は、スチムリマブの投与が血液学的検査、臨床生化学検査又は凝固パネルの値に悪影響を及ぼすことは示唆されなかった。

6.9.2.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された特発性 CAD 患者 24 名におけるバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の要約を Module 5.3.5.2-6 Study BIVV009-03 Part A+B (53 weeks) CSR [Section 11.5] に示す。バイタルサイン又は ECG に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

6.9.2.7　日本人集団における安全性

本項では、BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）で治験薬を投与された日本人 CAD 患者におけるスチムリマブの安全性について示す。登録された日本人患者数が少ないため、データは表形式ではなく叙述形式で示す。

患者の内訳及び曝露状況

合計 3 名の日本人患者が BIVV009-03 試験 Part A を完了し、全ての患者が Part B に移行した。Part A+B（53 週間）での 2020 年 1 月 16 日時点での曝露期間はそれぞれ 78.14 週間、79.14 週間、及び 59.29 週間であり、スチムリマブの総投与量はそれぞれ 254 g、260 g、及び 195 g であった。

有害事象

BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）でスチムリマブを投与された日本人 CAD 患者 3 名における、2020 年 1 月 16 日のデータカットオフ時点の TEAE の要約を表 15、TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 16、スチムリマブと因果関係ありと判断された TEAE（SOC 及び PT）の要約を表 17 に示す。

3 名全ての日本人患者に 1 件以上の TEAE が認められ、2 名に TESAE が認められた。ほとんどの TEAE は Grade 1 又は Grade 2 であった。2 件の Grade 3 の TEAE（ウイルス感染及び便潜血陽性）が認められ、いずれも TESAE として報告された。Grade 3 のウイルス感染が認められた 1 名は、一時的にスチムリマブ投与を中止したが再開し、本事象から回復した。このウイルス感染の TESAE は、治験責任医師によりスチムリマブと関連する可能性があると判断された。この患者には Grade 1 のウイルス感染（非重篤な TEAE）及び Grade 2 の細菌性膀胱炎（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関連する可能性があると判断された。Grade 3 の便潜血陽性の TESAE が認められた 1 名は、下部内視鏡検査のために入院したが、最終診断は不明であった。この便潜血陽性の TESAE は、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された。他の日本人患者 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、スチムリマブと因果関係なしと判断された。

3 名全ての日本人患者に感染症の TEAE が認められた。このうち 1 名には Grade 1 及び 3 のウイルス感染（いずれも治験責任医師によりスチムリマブと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因果関係なしと判断された）、Grade 2 の外耳炎（治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された）、Grade 2 の膀胱炎（治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された）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因果関係なしと判断された）、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因果関係なしと判断された）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因果関係なしと判断された）が認められた。投与開始後 24 時間以内に、2 名の患者にそれぞれ 1 件の TEAE（治験責任医師によりスチムリマブと関連する可能性があると判断された Grade 1 の血圧上昇、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係なしと判断された Grade 1 の便秘）が発現した。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、死亡及び投与中止又は試験中止に至った TEAE は認められなかった。

現在入手した情報からは、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。

表 15 - Overall summary of treatment-emergent adverse events（Study BIVV009-03 Part A+B 53 weeks）- Safety Analysis Set (Japanese Patients)

n (%)	Total (N=3)
Total number of TEAEs	28
Subjects with at least one TEAE	3 (100)
Subjects with at least one related TEAE	2 (66.7)
Subjects with at least one TEAE grade 3 or higher	2 (66.7)
Subjects with at least one TEAE infection of grade 3 or higher	1 (33.3)
Total number of TEAE thromboembolic events	0
Subjects with at least one TEAE thromboembolic event	0
Total number of TEAEs within 24 hours after the start of infusion	2
Subjects with at least one TEAE within 24 hours after the start of infusion	2 (66.7)
Total number of TESAEs	2
Subjects with at least one TESAE	2 (66.7)
Subjects with at least one related TESAE	1 (33.3)
Subjects with at least one TESAE infection	1 (33.3)
Subjects who discontinued treatment and/or the study due to an AE	0
Number of deaths	0

NOTE: 1: Data cutoff date is 16 January 2020.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
3: AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE or related TESAE. AEs with an Investigator's causality assessment of "Possible" or "Probable" are considered "Related".
4: Severities are based on CTCAE V4.03 grades or the following grading scale: 1 = Mild; 2 = Moderate; 3 = Severe; 4 = Life threatening; 5 = Death.
5: AEs with missing severity assessment are included in the TEAE grade 3 or higher.
6: Thromboembolic events are medically adjudicated.
7: TEAE infections are identified as TEAEs within the system organ class of Infections and Infestations.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; AE = adverse event
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overall_b03w53_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overall_b03w53_jp_s_t_i.rtf (02APR2020 3:22)

表 16 - 試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約（BIVV009-03 試験 Part A+B 53 週間）- 安全性解析対象集団（日本人患者）

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=3)
Total number of TEAEs	28
Subjects with at least one TEAE	3 (100)
眼障害	1 (33.3)
白内障	1 (33.3)
胃腸障害	3 (100)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=3)
上腹部痛	1 (33.3)
便秘	2 (66.7)
痔核	2 (66.7)
悪心	1 (33.3)
歯周病	1 (33.3)
口内炎	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)
倦怠感	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	3 (100)
膀胱炎	1 (33.3)
細菌性膀胱炎	1 (33.3)
胃腸炎	1 (33.3)
上咽頭炎	2 (66.7)
外耳炎	1 (33.3)
足部白癬	1 (33.3)
ウイルス感染	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)
節足動物咬傷	1 (33.3)
挫傷	1 (33.3)
臨床検査	2 (66.7)
血圧上昇	1 (33.3)
便潜血陽性	1 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)
顎関節症候群	1 (33.3)
生殖系および乳房障害	1 (33.3)
不正子宮出血	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)
湿性咳嗽	1 (33.3)

NOTE: 1: Data cutoff is 16 January 2020.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
3: Events are coded using MedDRA/J version 21.0.
4: Subjects are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03w53_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03w53_jp_s_t_j_i.rtf (02APR2020 3:22)

表 17 - 治験薬と因果関係ありと判断された試験治療下で発現した有害事象（SOC 及び PT）の要約
（BIVV009-03 試験 Part A+B 53 週間）- 安全性解析対象集団（日本人患者）

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=3)
Total number of related TEAEs	4
Subjects with at least one related TEAE	2 (66.7)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)
細菌性膀胱炎	1 (33.3)
ウイルス感染	1 (33.3)
臨床検査	1 (33.3)
血圧上昇	1 (33.3)

NOTE: 1: Data cutoff date is 16 January 2020.
2: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
3: Events are coded using MedDRA/J version 21.0.
4: Subjects are counted once for each system organ class and preferred term based on the most related event within that system organ class and preferred term respectively.
5: AEs with an Investigator's causality assessment of "Possible" or "Probable" are considered "Related". AEs with missing causality assessment are counted as related.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03w53_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03w53_jp_s_t_rel_j_i.rtf (21OCT2020 1:55)

BIVV009-03 試験の中間解析において、2020 年 1 月 16 日時点での直近の輸血歴を有する CAD 患者におけるスチムリマブの安全性プロファイルを、BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）でスチムリマブ投与を受けた 24 名の患者で評価した。スチムリマブの忍容性は良好であった。AE の種類及び発現割合は、概して原疾患、報告された既往歴及び高齢で多数の併存疾患を有する患者集団と同様であった。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き、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。

7　市販後データ

該当しない。

8　公表文献の安全性データ

文献レビューでは臨床試験に関する論文又は抄録は特定されなかった（基準については1.2項参照）。

9　全体的な安全性の結論

CAD 患者を対象とした第 3 相試験の患者数が少なかったため、併合安全性データセットには、BIVV009-01 試験 Part A、B、C 及び E、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験、BIVV009-201 試験並びに BIVV009-03 試験の安全性データを含めた。併合安全性データセットにおいて、スチムリマブを投与された CAD 患者 34 名のスチムリマブ投与期間の中央値は 38.36 週間、曝露量は 25.5 人年であった。また、スチムリマブを投与された NHV 及びその他の CMD 患者を加えた併合安全性データセットにおける、全患者のスチムリマブ投与期間の中央値は 5.14 週間、曝露量は 38.6 人年であった。スチムリマブの臨床開発プログラムの曝露期間及び安全性データは、スチムリマブの安全性に関する包括的な評価を支持している。患者／被験者は毎週又は隔週で来院することにより試験期間を通して十分に追跡されたため、スチムリマブの安全性プロファイルを十分にモニタリングすることができた。

臨床開発プログラムで得られた 2019 年 7 月 11 日の中間データカットオフ（BIVV009-201 試験［ITP］では 2019 年 4 月 11 日）時点で完了していた試験のデータ及び併合解析に含めた安全性データから、スチムリマブの安全性に関する確実な評価を行うことが可能である。CAD 患者、NHV、並びに BP、WAIHA、AMR 及び ITP を含むその他の CMD 患者におけるスチムリマブ投与の安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は概して良好であった。比較的多く認められた TEAE 及び治験薬と因果関係ありと判断された TEAE の評価は、CAD 患者又はその他の CMD 患者に対するプラセボ対照群が設定されなかったため、限定的であった。大多数の TEAE は、治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係なしと判断された。CAD 患者全体で、1 件の TESAE が治験責任医師によりスチムリマブ投与と因果関係ありと判断された。本臨床開発プログラムにおいて 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投与と因果関係なしと判断された事象によるものであり、1 件の肝癌の TESAE（[redacted]歳の患者、Day 32 に進行がんにより死亡）及び 1 件の心不全の TESAE（心疾患の既往歴を有する [redacted]歳の BP 患者、スチムリマブ最終投与の 28 日後に発現）であった。

スチムリマブの投与に関連する潜在的な安全性及び忍容性の問題を特定するため、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。CAD 患者において投与開始後 24 時間以内に発現し、因果関係ありと判断された TEAE は、注入に伴う反応、紫斑及び血圧上昇であった。このうち、患者 2 名に各 1 件認められた注入に伴う反応の TEAE は、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性が示唆された。CAD 患者又はその他の CMD 患者及び NHV において、スチムリマブ投与に関連する過敏症反応の可能性を示唆する非重篤な事象が認められたが、スチムリマブ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事象は特定されなかった。

BIVV009-03 試験 Part A の CAD 患者 24 名中で認められた ADR は、注入に伴う反応及び高血圧（各 2 名、8.3%）、チアノーゼ、腹部膨満、細菌性膀胱炎、腱炎、鼻漏、紅斑（各 1 名、4.2%）であった。

CP の近位部を長期間薬理学的に阻害したときのリスクは、現時点で不明である。CP 成分が先天的に欠損している患者は、様々な莢膜形成病原体による感染症のリスクが高い。全体として、CAD 患者における感染症のパターンは、高齢で、一部の患者が長期的な免疫調節療法を受けていた多数の併存

疾患をもつ患者集団と一致していた。莢膜形成細菌（例：大腸菌、化膿連鎖球菌、黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌）による感染症も含む重篤な感染症が CAD 患者で認められたが、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特異的な細菌による感染症は認められなかった。重篤な感染症が認められた患者の大多数は、感染症の潜在的なリスク因子を有していた。

全体として、CAD 患者を含むスチムリマブを投与された患者／被験者において、SLE の発症に関連した TEAE は認められなかった。自己免疫疾患の AE が認められたが、これらの事象は同様の症状の既往を有する患者で発現したか、スチムリマブ初回投与前に発現した。臨床試験中に、明らかな臨床症状を伴わない SLE パラメータの変化が認められた。SLE パネルの定期的なモニタリングは有益ではないと考えられるため、スチムリマブ投与中の患者では実施していない。

内因性要因（年齢、性別、人種若しくは肝機能障害、腎機能障害又は心血管障害の既往歴）別の部分集団において、TEAE の発現割合及び種類に明らかな傾向は認められなかった。

PCSA に該当する臨床検査値異常は、基礎疾患又はスクリーニング／ベースライン値とおおむね一致していたか、一時的／断続的であった。5 試験（BIVV009-04 試験を除く）において、血液生化学的検査、血液学的検査又は ECG 所見の異常に関する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で、高血圧の既往歴の悪化又は新たに診断された高血圧事象が報告された。

CAD 患者 34 名のコホート（曝露量：25.5 人年）を含む臨床開発プログラムの安全性データから、スチムリマブの忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容範囲内であり、現時点で承認された治療法がない CAD 患者における溶血抑制及び ITP などのその他の CMD 患者における継続的な治験使用に有益であるというベネフィット・リスク評価が示された。

10　参考文献

1. Jager U, D'sa S, Schorgenhofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C, 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. Levi M, Cohn DM, Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3:38-43.
3. Soliris (eculizumab) injection for intravenous use [US package insert]. Boston (MA): Alexion Pharmaceuticals, Inc; 06/2019.
4. Ultomiris (ravulizumab-cwvz) injection for intravenous use [US package insert]. Boston (MA). Alexion Pharmaceuticals, Inc; 12/2018.
5. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(27):734-7.
6. Broome C, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylsma 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(S1):928.
7. Bylsma LC, Ording AG, Froslev 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. Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:(S2):S161-81.
9. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. 1991;4(3):359-95.
10. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(4):585-93.
11. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev. 2010;23(4):740-80.
12. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. Ann NY Acad Sci. 2009;1173;108-23.
13. Macedo AC, Isaac L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. Frontiers in Immunol. 2016;7:1-7.
14. Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, et al. Early components of the complement classical activation pathway in human systemic autoimmune diseases. Frontiers in Immunol. 2016;7(36):1-22.
15. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res. 2002;4(S3):S279-93.

16. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia. J Hematol Thrombo Dis. 2015;3:1-9.
17. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. 2010;95(7):1167-75.
18. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. Br J Dermatol. 2018;179(5):1141-7.
19. Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease. Front Med (Lausanne). 2018;5:201.
20. Yabu JM, Winkelmayer WC. Posttransplantation anemia: Mechanisms and Management. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(7):1794-801.
21. Hervier B, Rimbert M, Colonna F, Hamidou MA, Audrain M. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies—a retrospective monocentric study. Rheumatology. 2009;48(8):964-7.
22. Soto ME, Hernandez-Becerril N, Perez-Chiney AC, Hernandez-Rizo A, Telich-Tarriba JE, Juarez-Orozco LE, et al. Predictive value of antinuclear antibodies in autoimmune diseases classified by clinical criteria: Analytical study in a specialized health institute, one year follow-up. Results Immunol. 2015;5:13-22.
23. Grygiel-Gorniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. Rheumatologia. 2018;56(4):243-8.
24. Milchert M. Brzosko M. Diagnosis of polymyalgia rheumatica usually means a favourable outcome for your patient. Indian J Med Res. 2017;145(5):593-600.
25. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24(9):1759-71.
26. Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. AAPS J. 2010;12(1):33-43.

11　補足情報

該当しない。

12　付録

サノフィ株式会社

スチムリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。