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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 76

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 4

1　　臨床試験報告書一覧表 5

2　　個々の試験の概要 12

2.1　BIVV009-01 試験 Part A 及び Part B（海外試験、評価資料） 12

2.1.1　概要 12

2.1.2　有害事象 16

2.2　BIVV009-02 試験（海外試験、参考資料） 22

2.2.1　概要 22

2.3　BIVV009-05 試験（海外試験、評価資料） 26

2.3.1　概要 26

2.3.2　有害事象 30

2.4　BIVV009-01 試験 Part C（海外試験、参考資料） 32

2.4.1　概要 32

2.5　BIVV009-01 試験 Part E（海外試験、参考資料） 40

2.5.1　概要 40

2.6　BIVV009-03 試験 Part A（国際共同試験、評価資料） 44

2.6.1　概要 44

2.6.2　有害事象 51

2.7　BIVV009-03 試験 Part B（国際共同試験、評価資料） 56

2.7.1　概要 56

2.7.2　有害事象 61

2.8　BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）（国際共同試験、評価資料） 65

2.8.1 概要 65
2.8.2 有害事象 70

表 目 次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 5
表 2 - 有効性及び安全性試験報告書 8
表 3 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- As-Treated Population - BIVV009-01 Part A 17
表 4 - 因果関係があると判断された TEAE - As-Treated Population - BIVV009-01 Part A 19
表 5 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- As-Treated Population - BIVV009-01 Part B 20
表 6 - 因果関係があると判断された TEAE - As-Treated Population - BIVV009-01 Part B 21
表 7 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-05 Part A 30
表 8 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-05 Part A 31
表 9 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-05 Part B 31
表 10 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A 51
表 11 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A 54
表 12 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part B 61
表 13 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part B 64
表 14 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A+B（53 週間）
..... 70
表 15 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A+B（53 週間）.... 75

1 臨床試験報告書一覧表

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a,b,c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports								
Safety, PK, PD	BIVV009-01 Part A and B [Module 5.3.3.1-1] [redacted] ([redacted], Austria) 1 center	Primary: assessment of safety and tolerability of sutimlimab Design: Part A: double-blind, randomized, placebo-controlled single ascending dose Part B: double-blind, randomized, placebo-controlled multiple ascending dose	Part A - 18 mg/mL in 10 mL glass vials - Single dose (0.3-100 mg/kg) - Intravenous Part B - 18 mg/mL in 10 mL glass vials - Weekly dosing x 4 (30 or 60 mg/kg) - Intravenous	Part A - Sterile saline for injection - Single dose - Intravenous Part B - Sterile saline for injection - 4 weekly doses - Intravenous	Part A - 48/48/48 - 26/22 - 45/2[d]/1/0 - 33.7 ± 9.44 (19-59) - Treatment group: 0.3 mg/kg: 3 1 mg/kg: 3 3 mg/kg: 6 10 mg/kg: 6 30 mg/kg: 6 60 mg/kg: 6 100 mg/kg: 6 - Placebo group: 12 Part B - 16/16/16 - 12/4 - 16/0[d]/0/0	Normal healthy volunteer (NHVs), vaccinated against encapsulated bacterial pathogens Males/females ≥ 18 years of age, inclusive	Part A - One day (single dose) Part B - Four weeks (weekly dosing)	Part A/B Completed Full

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a,b,c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
					- 27.7 ± 4.81 (22-41) - Treatment group: 30 mg/kg: 6 60 mg/kg: 6 - Placebo group: 4			
Safety, PK, PD	BIVV009-02 [Module 5.3.3.1-2] [redacted] ([redacted], USA) 1 center	Primary: to evaluate the safety and tolerability of multi-dose sutimlimab in healthy adults Design: randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group	- 18 mg/mL in 10 mL glass vials - 75 mg/kg x 4 - 60-minute infusions on days 1, 8, 22, and 36 - Intravenous	- 0.9% sodium chloride solution - 60-minute infusions on days 1, 8, 22, and 36 - Intravenous	- 24/24/20 - 23/1 - 9/14/1/0 - 34 ± 8.4 (21-49) - Treatment group: 18 - Placebo group: 6	NHVs, vaccinated against encapsulated bacterial pathogens Males/females ≥18 years of age, inclusive	36 days	Completed Full
Safety, PK, PD	BIVV009-05 Part A and B [Module 5.3.3.1-3] [redacted] ([redacted], USA) 1 center	Primary: to evaluate the pharmacokinetics of a single-dose and multi-dose sutimlimab in healthy Japanese subjects Design:	Part A - 18 mg/mL in 10 mL glass vials - Single dose of either: 30 mg/kg, 60 mg/kg, or 100 mg/kg - Intravenous Part B - 18 mg/mL in 10 mL glass vials	N/A	Part A - 18/18/18 - 16/2 - 0/0/18/0 - 38.0 ± 6.88 (26-53) - Treatment group: 30 mg/kg: 6 60 mg/kg: 6 100 mg/kg: 6 Part B	Healthy Japanese volunteers who have lived outside of Japan for less than 5 years and whose parents and grandparents are all	92 days (Part A) - 141 days (Part B)	Completed Full

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a,b,c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
		randomized, open label	- Multiple dose of either 6.5 grams of sutimlimab (for subjects who weigh less than 75 kg) or 7.5 grams of sutimlimab (for subjects who weigh 75 kg or more) - 60-minute infusions on days 1, 8, and 22 - Intravenous		-12/12/12 - 9/3 - 0/0/12/0 - 47.5 ± 9.05 (26-56) - Treatment group: 6.5 grams: 9 7.5 grams: 3	Japanese Males/females 20 to 55 years of age, inclusive		

a Randomized
b Treated
c Completed study drug according to Investigator (end-of-treatment form)
d African
M: male, F: female, C: Caucasian, B: Black, O: other, A: Asian/Oriental, SD: standard deviation, PGx: pharmacogenomic, NA: not available

表 2 - 有効性及び安全性試験報告書

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies								
Efficacy and safety	BIVV009-03 Part A [Module 5.3.5.2-1] [redacted] ([redacted], Germany) 16 centers	Primary: to determine whether sutimlimab treatment results in Hgb ≥12 g/dL at end of treatment (EOT) or Hgb increase ≥2 g/dL from baseline obviating the need for transfusion and CAD-prohibited medication between Weeks 5 and 26 in patients with primary CAD who have a recent history of blood transfusion Design: open-label, single arm, multicenter, Phase-3 study	- 18 or 50 mg/mL in 10 mL glass vials - 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 - 60-minute infusions on days 0, 7, 21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, and 175 - Intravenous	N/A	- 24/24/22 - 9/15 - 3/0/3/0 (18 not reported due to local laws) - 71.3 ± 8.18 (55-85) - Treatment group: 6.5 grams: 17 7.5 grams: 7	Adult patients with CAD Males/females ≥18 years of age	End-of-Treatment visit on Week 26 of study	Completed Full

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety and efficacy	BIVV009-03 Part B [Module 5.3.5.2-2] [redacted] ([redacted], Germany) 16 centers	Primary: to evaluate the long-term safety and tolerability of sutimlimab in patients with CAD Design: open-label, single arm, multicenter Phase-3 study	- 18 mg/mL in 10 mL glass vials - 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 - 60-minute infusions every 2 weeks - Intravenous	N/A	- 22/21/21 (at cut-off date) - 7/14 - 2/0/3/0 (16 not collected) - 71.7 ± 8.06 (55-85) - Treatment group: 6.5 grams: 15 7.5 grams: 6	Patients who completed Part A of the study and were able and willing to enter Part B	2 years following LPO in Part A Safety follow-up: 9 weeks after last drug administration	Ongoing Interim

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety and efficacy	BIVV009-03 Part A+B 53 weeks [Module 5.3.5.2-6] [redacted] ([redacted], Germany) 16 centers	Primary: Part A: to 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. Part B: to evaluate the long-term safety and tolerability of sutimlimab in patients with CAD. Design: open-label, single-arm, 2-part, Phase-3 study	- 18 or 50 mg/mL in 10 mL glass vials - 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 - 60-minute infusions on days 0 and 7 and every 2 weeks thereafter - Intravenous	N/A	- 24/24/22 (at cut-off date) - 9/15 - 3/0/3/0 (18 not reported due to local laws) - 71.3 ± 8.18 (55-85) - Treatment group: 6.5 grams: 17 7.5 grams: 7	Part A: Adult patients with CAD Males/females ≥18 years of age Part B: Patients who completed Part A of the study and were able and willing to enter Part B	Part A: End-of-Treatment visit on Week 26 of study Part B: 2 years following LPO in Part A Safety follow-up: 9 weeks after last drug administration	Ongoing Interim

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety and tolerability	BIVV009-01 Part E [Modeul 5.3.5.2-3] [redacted], Austria) 1 center	Primary: to evaluate the safety and tolerability of sutimlimab in humans Design: open label	- 18 mg/mL in 10 mL glass vials - Fixed doses of 5.5-7.5 g of sutimlimab at Visit 1 (Week 0), Visit 2 (Week 1), and every 2 weeks thereafter - Intravenous	N/A	- 4/4/3 (at cut-off date) - 0/4 - 4/0/0/0 - 70.3 ± 9.81 (56-78) - All patients were treated with sutimlimab	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	Long-term	Ongoing Interim
Safety, PK, PD	BIVV009-01 Part C [Moduel 5.3.5.2-4] [redacted], Austria) 1 center	Primary: assessment of safety and tolerability of sutimlimab Design: open label, single/multiple ascending dose study	- 18 mg/mL in 10 mL glass vials - Single test dose (10 mg/kg) and subsequent weekly doses x 4 (60 mg/kg) of sutimlimab - Intravenous	N/A	- 34/34/30 - 15/19 - 32/0/1/1 - 65.1 ± 13.24 (36-88) - All patients were treated with sutimlimab	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 old	26 days	Completed Full

a Enrolled
b Treated
c Completed study drug according to Investigator (end-of-treatment form), or ongoing patients from BIVV009-03 Part B, BIVV009-03 Part A+B 53 weeks, BIVV009-01 Part E, BIVV009-04, and BIVV009-201 studies

M: male, F: female, C: Caucasian, B: Black, O: other, A: Asian/Oriental, SD: standard deviation, Hgb: hemoglobin

2　個々の試験の概要

本概要では日本医薬品一般的名称（JAN)のスチムリマブ（遺伝子組換え）を使用しているが、本申請資料及び裏付けとなる臨床試験報告書では BIVV009 又は TNT009 と称されている。

2.1　BIVV009-01 試験 Part A 及び Part B（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.3.1-1]

2.1.1　概要

治験の標題：
健康被験者及び補体関連疾患患者を対象にスチムリマブ（遺伝子組換え）を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、及び薬力学を検討した第 1 相用量漸増試験

治験責任医師：Prof. Dr. [redacted]

治験実施医療機関：
Parts A 及び Part B は同一医療機関で実施：
[redacted]
Phone: [redacted]

公表文献：
該当なし（総括報告書作成時）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：	Part A：2015 年 6 月 29 日、Part B：2015 年 10 月 5 日
最初の被験者の投与日：	Part A：2015 年 7 月 13 日、Part B：2015 年 10 月 20 日
最後の被験者の投与終了日：	Part A：2015 年 10 月 9 日、Part B：2015 年 11 月 26 日
最後の被験者の完了日：	Part A：2015 年 10 月 23 日、Part B：2015 年 12 月 10 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的（治験実施計画書最終版 7.0、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：
主要目的：

- ヒトにおけるスチムリマブの安全性及び忍容性の評価

副次目的：

- スチムリマブの薬物動態（PK）の評価
- スチムリマブの古典的補体経路（CP）の機能に関する薬力学（PD）の評価
- 第 2 相試験での評価に最適な投与方法の決定

治験方法：

Part A 及び Part B は、前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。Part A は健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験、Part B は健康成人を対象とした用量漸増反復投与試験であった。

被験者数：

予定：Part A：健康被験者 48 名、Part B：健康被験者 16 名

評価：Part A：健康被験者 48 名、Part B：健康被験者 16 名

診断及び主要な選択／除外基準（治験実施計画書最終版 7.0、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：

Part A/B の選択基準

- 18 歳以上の健康男性及び女性被験者
- 女性被験者の場合、閉経後である、不妊手術を受けている、又は本試験の期間中及び試験終了日後 30 日間において有効性の高い避妊法実施の遵守に同意が得られる者
- 莢膜形成細菌（髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎球菌）に対するワクチン接種を受けているか、又はワクチン接種に同意が得られる者
- 試験内容を理解し、治験への参加に同意が得られる者
- 治験責任医師に協力し、治験期間中の規則に遵守し、治験実施計画書に関連する手順を全て完了することができる者

Part A/B の除外基準

- 被験者の安全性を脅かす可能性もしくは本試験への参加から得られるデータの質を損なう可能性のある臨床的に重大な病歴、又は進行中の慢性疾患に罹患している者
- 組入れ前 1 か月以内に、臨床的に重大な何らかの感染症に罹患している者
- 身体検査において臨床的に重要な異常所見、又は臨床検査値異常のある者
- 輸血過敏症、他の治療用タンパク製剤に対するアレルギーやアナフィラキシー反応の病歴がある者
- 薬物乱用、精神疾患、又は治験責任医師により治験手順に完全に従うことができないと判断された者
- 被験者の福祉又は試験結果に悪影響を与える可能性があると治験責任医師が判断した何らかの医薬品を試験開始前 2 週間以内に投与を受ける者（女性被験者のホルモン製剤による避妊を除く）
- 妊娠中（スクリーニング時、又は試験期間中の妊娠検査で陽性）又は授乳中の女性、妊娠可能な女性の場合、避妊の実行に関して信頼できないと判断される女性

除外基準の全項目は 5.3.3.1-1 Study BIVV009-01 Part A and Part B CSR [Section 8.2.2] に示す。

治験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：

治験薬：注射用無菌液剤としてのスチムリマブ、バッチ番号：[redacted]

Part A：単回投与（0.3～100 mg/kg）

Part B：週 1 回 4 回投与（30 mg/kg 、60 mg/kg）

投与期間：

Part A：1 日（単回投与）

Part B：4 週間（週 1 回投与）

対照薬、用法・用量、バッチナンバー：

対照薬（プラセボ）：無菌の注射用生理食塩水（市販品）

Part A：単回投与

Part B：週 1 回 4 回投与

評価基準：

安全性（主要評価項目）：

スチムリマブの全体的な安全性及び忍容性を以下で評価することとした。

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象
- 治験薬と関連のある有害事象による試験の早期中止
- スチムリマブの毒性について、1 つ又は複数の特定の標的臓器を示唆する治験薬と関連のある重篤又は非重篤な有害事象及び／又は臨床検査値異常

副次評価項目

薬物動態：

PK 評価項目：

- スチムリマブ濃度
- PK パラメータ
- スチムリマブに対する抗薬物抗体（ADAs）

PD 評価項目：

- 古典的補体経路 WIESLAB®

探索的古典的補体経路パラメータ：

- 補体系第 2 経路 WIESLAB
- CH50
- C4
- C1s
- C1sC1INH
- C1q
- CIC-C3d
- CIC-C1q
- ESRD 被験者の HLA 感作血清にさらされた単一抗原ビーズへの ex vivo HLA 抗体トリガーC3d 沈着

探索的凝固系パラメータ（Part B のみ）

- フィブリン D-ダイマー
- プロトロンビンフラグメント F1.2

統計手法：

ベースラインデータと安全性データについて記述統計量を用いて要約した。 有害事象の発現割合、経時的な臨床検査値の推移、基準範囲外の検査値の数、その他の安全性及びベースラインのパラメータは、投与群ごとに提示し、スチムリマブ投与を受けたすべての被験者のデータを併合し、プラセボ投与を受けた被験者のデータと記述的に比較した 。

Part A 及び Part B における PK 及び PD 解析の詳細な結果は別途 PK レポート（Report TNTH-PCS-100 [Appendix 16.1.13] ）に記載されている。

血清中スチムリマブの PK パラメータ及び種々の PD バイオマーカー（CP 活性、C1s、C1q 及び C1sC1INH 濃度）の PD パラメータをバリデーション済み Phoenix WinNonlin（バージョン 7.0）を用いて算出した。血清中スチムリマブ及び PD バイオマーカーの要約表及び図は、WinNonlin®で設定可能なソフトウェアアプリケーションである WinNonlin®AutoPilot Toolkit™（バージョン 7.0）、SigmaPlot®2004 及び Phoenix WinNonlin（バージョン 7.0）などのレポートツールを使用して作成した。相関関係を示す散布図は、R v.3.3.1 を用いて作成した。バリデーション済み Phoenix NLME を用いて、血清中スチムリマブのモデリングとシミュレーションを実行した。

結果の要約：

安全性の結果：

Part A 及び Part B では、計 48 名の健康被験者を対象にスチムリマブを静脈内投与した。単回投与では最大 100 mg/kg、反復投与では最大 60 mg/kg 週 1 回を合計 4 回投与した。重篤な有害事象（SAE）、SAE、有害事象（AE）により試験を中止した被験者、又はグレード 3 以上の AE は観察されなかった。すべての AE は重症度が軽度から中等度であった。 スチムリマブを投与された被験者で最も多く報告された AE（Part あたりの発現割合 ≥ 10.0%）は、鼻咽頭炎、頭痛、インフルエンザ様疾患、及び口腔咽頭痛であった。Part A では、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された AE が 48 名中 3 名（6.3%）に 4 件（頭痛、口腔咽頭痛、鼻炎、回転性めまい）報告され、すべてスチムリマブ群であった。
Part B では、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された AE が 7 名の被験者に計 7 件報告された。これらの AE のうち 5 件は、スチムリマブ群の 12 名中 5 名（41.7%）に認められ、その内訳は 2 名の被験者で鼻咽頭炎、及び 3 名の被験者でそれぞれ頭痛、腹痛、全身性そう痒症が各 1 件であった。臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、又は ECG 測定値に臨床的に意味のある傾向やパターンはなかった。

薬物動態及び薬力学の結果：

- スチムリマブを 0.3～100 mg/kg 単回静脈内投与したとき、スチムリマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}168}$）の平均値は 3～30 mg/kg の範囲では用量比例性を超える増加を示し、60～100 mg/kg の範囲ではほぼ用量に比例して増加した。
- 週 1 回の投与方法では、スチムリマブ濃度の飽和の閾値が約 100 µg/mL であることから、60 mg/kg 以上の投与で非線形の消失が飽和した。
- CP 活性の阻害、C1s 及び C1sC1INH 濃度の減少はほとんどの場合、投与後 12 時間以内に最大に達した。30 mg/kg 以上の用量で PD 効果が持続した。
- CP 活性の阻害では、急峻な濃度-効果関係が認められた。同様の相関関係が C1s 及び C1sC1INH においても認められた。CP 活性の 90%阻害（IC90）を示したスチムリマブ濃度は 63.9 µg/mL であった。
- CP 活性の急速な低下からも明らかなように、スチムリマブを 30 又は 60 mg/kg 週 1 回反復投与したとき、TNT009（BIVV009）の蓄積は限定的であった。スチムリマブ投与群では、CP 活性、C1s 及び C1sC1INH 濃度の急速な低下が認められた。この薬力学的効果はスチムリマブ投与群のほとんどの被験者において試験期間を通して維持された。
- いずれの用量においても C1q に対する影響は認められなかった。

有効性の結果：該当なし

結論：
First-in-human 試験である本試験の Part A 及び Part B ではそれぞれ、健康被験者を対象にスチムリマブ 0.3～100 mg/kg を単回静脈内投与、及び 30 又は 60 mg/kg を週 1 回反復静脈内投与したときの安全性／忍容性及び PK/PD の関係を評価した。この試験結果に基づき、スチムリマブを単回又は反復静脈内投与したときの CP 活性、C1 及び C1sCINH の阻害における薬物濃度-反応関係が確認された。健康被験者におけるスチムリマブの忍容性は良好であった。SAE 及び AE による試験の早期中止は認められず、すべての AE の重症度は軽度から中等度であった。Part A 及び Part B のスチムリマブ群では、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された AE は、頭痛及び鼻咽頭炎（それぞれ 2 名）、ならびに回転性めまい、鼻炎、口腔咽頭痛、腹痛、全身性そう痒症（それぞれ 1 名）であった。本試験の安全性及び PK/PD の結果は、補体関連疾患患者を対象に安全性及び有効性を評価する今後の試験の基盤を確立したといえる。

報告書の日付：2019 年 7 月 23 日

2.1.2 有害事象

全ての有害事象を表 3（Part A）及び表 5（Part B）、因果関係があると判断された有害事象を表 4（Part A）及び表 6（Part B）に示す。

表 3 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- As-Treated Population - BIVV009-01 Part A

System organ class Preferred term	TNT009 0.3 mg/kg (N=3)		TNT009 1 mg/kg (N=3)		TNT009 3 mg/kg (N=6)		TNT009 10 mg/kg (N=6)		TNT009 30 mg/kg (N=6)		TNT009 60 mg/kg (N=6)		TNT009 100 mg/kg (N=6)		TNT009 Total (N=36)		Placebo (N=12)		Total (N=48)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
Any class	0	0	1 (33.3)	1	3 (50.0)	5	0	0	0	0	2 (33.3)	2	5 (83.3)	9	11 (30.6)	17	5 (41.7)	7	16 (33.3)	24
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	4 (66.7)	6	5 (13.9)	7	1 (8.3)	1	6 (12.5)	8
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	3	3 (8.3)	3	1 (8.3)	1	4 (8.3)	4
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
鼻炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	3 (8.3)	3	2 (16.7)	2	5 (10.4)	5
頭痛	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	3 (8.3)	3	2 (16.7)	2	5 (10.4)	5
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	2	0	0	2 (4.2)	2
回転性めまい	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	2	0	0	2 (4.2)	2
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	1 (8.3)	1	2 (4.2)	2
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.1)	1
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (4.2)	2
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (4.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1

System organ class Preferred term	TNT009 0.3 mg/kg (N=3)		TNT009 1 mg/kg (N=3)		TNT009 3 mg/kg (N=6)		TNT009 10 mg/kg (N=6)		TNT009 30 mg/kg (N=6)		TNT009 60 mg/kg (N=6)		TNT009 100 mg/kg (N=6)		TNT009 Total (N=36)		Placebo (N=12)		Total (N=48)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.1)	1
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2	1 (2.8)	2	0	0	1 (2.1)	2
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1

NOTE 1: Percentages are based on number of subjects (N) in the As-Treated Population.
2: Events are coded using MedDRA Version 18.1
3: Adverse events not present prior to administration of Investigational medicinal product were summarized as Treatment emergent adverse events (TEAEs).
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_t01a_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_t01a_s_t_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

表 4 - 因果関係があると判断された TEAE - As-Treated Population - BIVV009-01 Part A

System organ class Preferred term	TNT009 0.3 mg/kg (N=3)		TNT009 1 mg/kg (N=3)		TNT009 3 mg/kg (N=6)		TNT009 10 mg/kg (N=6)		TNT009 30 mg/kg (N=6)		TNT009 60 mg/kg (N=6)		TNT009 100 mg/kg (N=6)		TNT009 Total (N=36)		Placebo (N=12)		Total (N=48)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
Any class	0	0	1 (33.3)	1	2 (33.3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (8.3)	4	0	0	3 (6.3)	4
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
回転性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
鼻炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
頭痛	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (2.1)	1

NOTE 1: Percentages are based on number of subjects (N) in the As-Treated Population.
2: Events are coded using MedDRA Version 18.1
3: Adverse events not present prior to administration of Investigational medicinal product were summarized as Treatment emergent adverse events (TEAEs).
4: Related includes causality categories with “Possible” and “Probable”.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_t01a_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_t01a_s_t_rel_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

表 5 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- As-Treated Population - BIVV009-01 Part B

	TNT009 30 mg/kg (N=6)		TNT009 60 mg/kg (N=6)		TNT009 Total (N=12)		Placebo (N=4)		Total (N=16)	
System organ class Preferred term	**n (%)**	**Event**	**n (%)**	**Event**	**n (%)**	**Event**	**n (%)**	**Event**	**n (%)**	**Event**
Any class	6 (100)	11	2 (33.3)	6	8 (66.7)	17	4 (100)	9	12 (75.0)	26
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	3 (25.0)	3	4 (100)	4	7 (43.8)	7
鼻咽頭炎	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (16.7)	2	2 (50.0)	2	4 (25.0)	4
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	2	2 (12.5)	2
気管支炎	0	0	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1
神経系障害	2 (33.3)	4	1 (16.7)	1	3 (25.0)	5	1 (25.0)	1	4 (25.0)	6
頭痛	2 (33.3)	4	1 (16.7)	1	3 (25.0)	5	1 (25.0)	1	4 (25.0)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (16.7)	2	1 (25.0)	1	3 (18.8)	3
インフルエンザ様疾患	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (16.7)	2	0	0	2 (12.5)	2
胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1	1 (6.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (25.0)	3	0	0	3 (18.8)	3
口腔咽頭痛	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (25.0)	3	0	0	3 (18.8)	3
胃腸障害	1 (16.7)	2	1 (16.7)	1	2 (16.7)	3	0	0	2 (12.5)	3
腹痛	1 (16.7)	2	0	0	1 (8.3)	2	0	0	1 (6.3)	2
下痢	0	0	1 (16.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	2	1 (6.3)	2
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	2	1 (6.3)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1	1 (6.3)	1
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1	1 (6.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1
全身性そう痒症	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1

NOTE 1: Percentages are based on number of subjects (N) in the As-Treated Population.
2: Events are coded using MedDRA Version 18.1
3: Adverse events not present prior to administration of Investigational medicinal product were summarized as Treatment emergent adverse events (TEAEs).
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_t01b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_t01b_s_t_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

表 6 - 因果関係があると判断された TEAE - As-Treated Population - BIVV009-01 Part B

System organ class Preferred term	TNT009 30 mg/kg (N=6) n (%)	Event	TNT009 60 mg/kg (N=6) n (%)	Event	TNT009 Total (N=12) n (%)	Event	Placebo (N=4) n (%)	Event	Total (N=16) n (%)	Event
Any class	4 (66.7)	4	1 (16.7)	1	5 (41.7)	5	2 (50.0)	2	7 (43.8)	7
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (16.7)	2	1 (25.0)	1	3 (18.8)	3
鼻咽頭炎	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (16.7)	2	1 (25.0)	1	3 (18.8)	3
神経系障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	1 (25.0)	1	2 (12.5)	2
頭痛	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	1 (25.0)	1	2 (12.5)	2
胃腸障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1
腹痛	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1
全身性そう痒症	1 (16.7)	1	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (6.3)	1

NOTE 1: Percentages are based on number of subjects (N) in the As-Treated Population.
2: Events are coded using MedDRA Version 18.1
3: Adverse events not present prior to administration of Investigational medicinal product were summarized as Treatment emergent adverse events (TEAEs).
4: Related includes causality categories with “Possible” and “Probable”.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_t01b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_t01b_s_t_rel_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

2.2 BIVV009-02 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-2]

2.2.1 概要

治験の標題：
健康被験者を対象としたスチムリマブ（遺伝子組換え）反復投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討：第 1 相用量確認試験

治験薬：
スチムリマブ

治験依頼者：
Bioverativ (前 True North Therapeutics, Inc.)

治験責任医師：
[redacted], DO（治験開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）, [redacted], MD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験終了時まで）

公表文献：
該当なし（総括報告書作成時）

治験期間：
最初の被験者の組入れ日：2017 年 1 月 30 日
最後の被験者の完了日：2017 年 5 月 31 日

開発のフェーズ：
第 1 相

目的：
主要目的：
- 健康成人被験者を対象にスチムリマブ反復投与後の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：
- 新たに最適化されたスチムリマブの投与レジメンにおける薬物動態（PK）を評価する。
- 古典的補体経路の機能に関して、新たに最適化されたスチムリマブの投与レジメンにおける薬力学（PD）を評価する。

治験方法：
本試験は、健康被験者を対象としたスチムリマブ反復投与の前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。合計 24 名の健康成人被験者を単一コホートとしてスチムリマブ又はプラセボに 3：1 の割り付け比でランダム化した。Day -28 からのスクリーニング期間中、被験者の治験組入れの適格性を評価し、該当者には Day 1 のランダム化及び治験薬初回投与の少なくとも 14 日前にワクチン接種を行った。被験者は Day 8、Day 22 及び Day 36 にも治験薬投与を受けた。PK/PD/探索的補体系評価のための試料は、初回投与（Day 1）後及び最終投与（Day 36）後 96 時間集中的に採取し、さらに、最終投与（Day 36）後 168 時間に採取した。安全性の観察と PK/PD/探索的補体系評価の試料採取は、Day 50 の最終観察日まで継続され、フォローアップの Day 64 及び Day 92（任意来院）においても実施した。

本試験では単一コホートを 2 つのグループに分け、各グループは約 3 日の間を空けて投与を行った。 グループ 1 は 4 名の被験者で構成され、そのうち 3 名はスチムリマブ、もう 1 名はプラセボを投与した。グループ 2 は残りの 20 名の被験者で構成され、15 名はスチムリマブ、5 名はプラセボを投与した。治験責

任医師がグループ 2 への投与の開始を判断した。

被験者数（予定及び評価）：
目標症例数は 2 つのグループで、合計約 24 名であった。24 名の被験者が組み入れられ、20 名の被験者が試験を完了した。本試験に組み入れられた 24 名の被験者を PD、PK/PD 及び安全性の解析対象集団とし、スチムリマブの投与を受けた 18 名を PK 解析対象集団とした。

診断及び主要な選択基準：
年齢が 18～50 歳、体格指数（BMI）が 18～32 kg/m^{2}の健康男性及び女性被験者。

治験薬、用法・用量、バッチ番号：
スチムリマブ（バッチ番号：[redacted]）又は対応するプラセボ（バッチ番号：[redacted]）のいずれかを、適切な点滴ポンプで約 60 分間かけて静脈内（IV）投与した。

観察期間：
スクリーニング期間：4 週間以内
投与期間：5 週間
投与後観察期間：2 週間
フォローアップの PK/PD/探索的補体系評価の血液試料採取：2～6 週間
計画された治験期間（最初の被験者のスクリーニングから最後の被験者のフォローアップのための来院まで）：約 17 週間

評価基準：
薬物動態：
可能な場合、以下の PK パラメータを算出した：時間 0 から投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）、投与後 168 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}168}$）、投与間隔（tau）の AUC（$AUC_{0\text{-}tau}$）、時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点（t_{last}）までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）、時間 0 から無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血中濃度（C_{max}）、トラフ血中濃度（C_{trough}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、定常状態での分布体積（V_{ss}）、AUC に基づく蓄積比（AR_{AUC}）及び C_{max} に基づく蓄積比（AR_{Cmax}）。

薬力学：
可能な場合、以下の PD パラメータを算出した：ベースライン値（B）、時間 0 から投与後 168 時間までのベースライン値の上下の時間反応曲線面積（$AUEC_Net_{0\text{-}168}$）、時間 0 から投与後 336 時間までのベースライン値の上下の時間反応曲線面積（$AUEC_Net_{0\text{-}336}$）、投与間隔での最大観測効果（336 時間; E_{max}）、投与間隔でのベースライン値からの最大変化（336 時間; BE_{max}）、投与間隔での最大観測効果時間（336 時間; tE_{max}）、投与間隔での最小効果（336 時間; E_{min}）、投与間隔でのベースライン値からの最小変化（336 時間; BE_{min}）、及び投与間隔での最小効果時間（336 時間; tE_{min}）。

安全性：
有害事象（AEs）、臨床検査値の評価、全身性エリテマトーデスパネルテスト、バイタルサインの測定値、心電図（ECG）及び身体検査

統計手法：
薬物動態：
スチムリマブの血漿中濃度及び算出された PK パラメータを一覧表及び記述統計量を用いて要約した。各被験者の血漿中スチムリマブ濃度及び平均血漿中スチムリマブ濃度を図に示した。
薬力学及び探索的評価：
PD パラメータ及び探索的エンドポイントは、必要に応じて一覧表及び記述統計量を用いて要約した。
安全性：
安全性データの正式な統計解析は計画されず、また実施されなかった。

要約－結論：
安全性の結果：
スチムリマブの 75 mg/kg 反復投与は健康被験者において安全であり、忍容性は良好であった。全体として、6 名の被験者（25.0%）に計 10 件の treatment-emergent AE（TEAE）が報告された。 報告されたすべての TEAE の重症度はグレード 1 /軽度と判断され、本治験の終了時までに自然に消失した。治験期間中、重度の AE 又は重篤な AE は報告されなかった。 ただし、スチムリマブを投与した 1 名の被験者は、第一度房室（AV）ブロック（基本語：第一度房室ブロック）の TEAE のため治験を中止したが、当該事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。治験薬との因果関係がおそらくありと判断された TEAE は報告されなかった。24 名中 2 名（8.3%）には、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された計 3 件のグレード 1 /軽度の TEAE が認められ、そのうち 2 件はプラセボ投与群であった。TEAE の発現割合に、治験薬投与に関連する傾向は見られなかった。本治験では併用薬は投与されなかった。

バイタルサイン、ECG 測定値及び臨床検査値に治験薬投与に関連する明らかな傾向は見られなかった。さらに、身体検査に臨床的に意味のある異常所見は認めなかった。TEAE として報告された 1 件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた被験者は、Day 36 のスチムリマブ最終投与を行わなかったが、治験は継続した。スチムリマブ投与群の 1 名の被験者には、PR 値の増加が認められ、グレード 1 /軽度の TEAE として報告された臨床的に意味のある第一度房室ブロックにより治験を中止した。これら 2 件の TEAE 以外に、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した他のバイタルサイン又は ECG 測定値及び臨床検査パラメータは認めなかった。 全体として、本治験で用いられた用法・用量の安全性リスクは低いと考えられた。

薬物動態の結果：
健康被験者に 75 mg/kg のスチムリマブを 60 分かけて単回及び反復点滴静注したときの血漿中スチムリマブの PK 及び様々なバイオマーカーの PD を評価した。75 mg/kg 単回投与後の C_{max} は 1872 µg/mL であった。 この値は、隔週で反復投与したとき、2724 µg/mL まで上昇し、約 46% 増加した。 $AUC_{0\text{-}168}$ は単回投与から反復投与で 1.8 倍増加した。定常状態におけるクリアランスは 14.2 mL/h であった。 V_{ss} は約 3〜4 L で、典型的な成人の血漿量にほぼ相当した。

最終投与後、終末相において非線形性がみられた。標的分子を介する消失過程が飽和したとき（すなわち隔週投与中）の $t_{1/2}$ は約 7 日間であった。本治験では初回投与 7 日後に 2 回目の投与が行われ、Day 1（初回投与）と Day 8（2 回目投与）の PK を比較して確認されたように、週 1 回の投与では蓄積が認められると考えられる。投与間隔が 1 週間を超える用法では、平均的な被験者で蓄積が最小限になると考えられる。これは、トラフ濃度の経時的な視覚的評価により確認された。
要約すると、スチムリマブを 75 mg/kg で単回及び反復投与（週 1 回及び 2 回目投与から隔週投与）したとき、単回投与後及び定常状態において予測可能で典型的な PK 及び PD プロファイルを示した。
ミカエリス・メンテンの動態が 100〜300 µg/mL 未満の濃度で認められたことから、2 週間間隔を超える投与では非線形過程がみられ、濃度が 100 µg/mL 未満に低下することが示された。

薬力学の結果：
スチムリマブを 75 mg/kg で単回投与したとき、最初のサンプリング時点（投与後 0.5 時間）において、

古典的補体経路（CP）、CH50、C1s、及び C1sC1INH 活性がほぼ完全に阻害された。90%を超える阻害が治験期間を通して観察され、Day 36 の最終投与後 2 週間まで維持された。スチムリマブの作用機序と一致した補体系第 2 経路（CAP）活性又は C1q 濃度に対するスチムリマブの識別可能な作用はなかった。さらに、健康被験者におけるスチムリマブ投与は、総 C4 の濃度に影響を与えなかった。C1s 活性の 50%阻害（EC_{50}）を示したスチムリマブ濃度は約 250~300 µg/mL であり、スチムリマブ濃度が 500~700 µg/mL を超えると一貫して抑制されたように見える。C1s 阻害は重要かつ持続的であり、スチムリマブが血漿中に存在するときは C1 及び関連する CH50 活性はほぼ完全に阻害された。効果は可逆的と考えられる。

結論：

- 健康被験者にスチムリマブを 75 mg/kg で単回及び反復投与したとき、安全であり、忍容性は良好であった。C1s 阻害による作用機序に関連したリスク（すなわち、自己免疫疾患、細菌感染症）は認められなかった。
- スチムリマブを反復投与したとき（Day 1、8、22 及び 36 に投与）、Day 1 と比較して Day 36 では C_{max} は約 46%増加し、$AUC_{0\text{-}168}$ は 1.8 倍に増加し、この投与方法でのスチムリマブの最小限の蓄積が示された。
- スチムリマブを 75 mg/kg で単回及び反復投与したとき、CP、CH50、C1s 及び C1sC1INH 活性がほぼ完全に阻害された。これらの阻害は投与後すぐに認められ、Day 36 の最終投与後 336 時間（2 週間）まで維持された。
- 健康被験者にスチムリマブを 75 mg/kg で単回及び反復投与したとき、補体第二経路（CAP）活性、血清中総 C4 濃度及び C1q 濃度に対しほとんど又は全く影響を与えなかった。
- EC_{50} を示したスチムリマブ濃度は約 250~300 µg/mL であり、スチムリマブ濃度が 500~700 µg/mL を超えると一貫して抑制された。スチムリマブ投与の中止後、作用は可逆的と考えられる。

2.3 BIVV009-05 試験（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.3.1-3]

2.3.1 概要

治験の標題：健康日本人被験者を対象にスチムリマブ（遺伝子組換え）を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した第 1 相試験

治験責任医師：

[redacted], MD

[redacted], [redacted].

[redacted], [redacted]

治験実施医療機関：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted] USA

公表文献：該当なし（総括報告書作成時）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 2 月 9 日

最後の被験者の完了日：2018 年 8 月 10 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的及び評価項目：

本試験の Part A 及び Part B の主要目的は、日本人健康被験者にスチムリマブを単回及び反復投与したときの薬物動態（PK）を評価することであった。

主要評価項目はスチムリマブ血漿濃度から得られた PK パラメータで、単回及び反復投与後の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、クリアランス（CL）、最高血漿中濃度（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）を含めた。

副次目的及び副次評価項目は以下の通り。

- 有害事象（AE）及び臨床検査値での臨床的に重大な異常、全身性エリテマトーデス（SLE）パネルテスト、バイタルサインの測定値、心電図（ECG）及び身体検査の所見を評価し、日本人健康被験者におけるスチムリマブの安全性及び忍容性を評価する 。
- Wieslab 補体アッセイでの CP 活性、CH50、及び総 C4 を測定し、日本人健康被験者にスチムリマブを投与したときの薬力学（PD）を評価する。

探索的目的及び探索的評価項目は以下の通り。

- 反復投与後の抗薬物抗体の発現の有無によりスチムリマブの免疫原性を評価する。
- 補体タンパク質 C1q 並びに C1s 濃度及び活性を評価し、日本人健康被験者における補体系の付加的なパラメータを評価する。

治験方法：

本試験は健康日本人被験者を対象にスチムリマブの安全性、忍容性及び PK/PD を評価するためにデザインされた第 1 相試験であった。

本試験は 2 つのパートから構成された：

Part A は、3 用量単回静脈内投与試験であった。合計 18 名（各用量コホートで 6 名ずつ）の健康日本人被験者を Day 1 に以下のいずれかの用量群にランダムに割り付けた。

- 30 mg/kg（コホート 1）
- 60 mg/kg（コホート 2）
- 100 mg/kg（コホート 3）

Part B は、2 用量反復静脈内投与試験であった。合計 12 名の健康日本人被験者を以下のように体重で層別化し、Day 1、Day 8 及び Day 22 にスチムリマブを静脈内投与した。

- 体重が 75 kg 未満の被験者：6.5 g（コホート 4）
- 体重が 75 kg 以上の被験者：7.5 g（コホート 5）

コホート 5 には体重 75 kg 以上の被験者が最低 3 名とした。

Part A 及び Part B のスクリーニングを同時に実施した。Part B の投与は、Part A の最後の被験者から Day 8 までの安全性データを入手し、いずれの被験者においても治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められない場合にのみ開始された。各 Part 内の用量コホートは同時に実施された。

被験者数（予定及び評価）：

合計 30 名の健康日本人被験者（Part A に 18 名、Part B に 12 名）を本試験に組み入れ、治験薬を投与した。

診断及び主要な選択基準：

海外在住期間が 5 年未満であり、両親及び祖父母が日本人である日本人健康被験者（20～55 歳）。

投与群：

Part A では、被験者はスチムリマブの 3 コホート（単回投与）のうち 1 つにランダムに割り付けられた。
Part B では、体重に基づき、被験者は 2 コホート（反復投与）のうち 1 つに割り付けられた。

観察期間：

各被験者の観察期間は、約 92 日間（Part A）から 141 日間（Part B）の範囲であるが、スクリーニング期間の長さによっては短くなる。

対照薬、用法・用量、バッチナンバー：該当なし

統計手法：

薬物動態：スチムリマブ濃度はバリデーション済みの分析法により測定した。PK パラメータはノンコンパートメント解析によって算出した；PK パラメータには AUC、CL、C_{max}、$t_{1/2}$ 及び t_{max} を含めた。Part 別及び用量コホート別に記述統計量、図及び一覧表を用いて要約した。

安全性：AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 21.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に分類し、発現割合、治験薬との因果関係及び重症度別に要約した。データは Part 別及び用量コホート別に要約した。重篤な有害事象（SAE）は一覧表で示した。併用薬は World Health Organization drug enhanced dictionary（WHODrug B3 Global March 2018）を用いてコード化した。臨床検査値及びバイタルサイン測定値のベースラインからの変化量は、Part 別及び用量コホート別に測定時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

薬力学：すべての PD バイオマーカーは、Part 別及び用量コホート別に基礎統計量、図及び一覧表を用いて要約した。

要約：

薬物動態の結果：

PK パラメータの幾何平均値

Cohort	$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$* (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)	Racc
30 mg/kg (N=6)	88065.59	788.77	84.46	20.91	2186.06	
60 mg/kg (N=6)	209719.73	1753.66	74.91	19.98	2241.20	
100 mg/kg (N=6)	563200.93	2556.17	172.48	12.87	3011.11	
6.5 g, Day 1 (N=9)	404393.99	2357.27	137.37	16.07	3071.63	
6.5 g, Day 22 (N=9)	1078337.49	3703.10	234.80	6.03	1885.11	1.64
7.5 g, Day 1 (N=3)	311694.57	2523.04	98.68	24.06	3261.25	
7.5 g, Day 22 (N=3)	679051.35	3366.79	162.36	11.04	2482.58	1.50

* Arithmetic mean

Source: BIVV009/BIVV009-05/CSR/T-PK-SUM-PARAM-A.SAS, BIVV009/BIVV009-05/CSR/T-PK-SUM-PARAM-B.SAS

AUC 及び C_{max} は用量依存的に増加した。$AUC_{0-\infty}$ の平均値は、30～60 mg/kg の範囲で用量に比例して増加したが、60～100 mg/kg の範囲では用量比例性を超える増加を示し、100 mg/kg 投与後にはクリアランスが低下し、$t_{1/2}$ が延長した。C_{max} の平均値は、30～100 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。

反復投与では、体重で層別化した 2 つの用量の PK パラメータは同程度であった。AUC_{0-168} に基づく蓄積率は 6.5 g 及び 7.5 g でそれぞれ 1.64 及び 1.50 であり、22 日間での 3 回投与で中程度の蓄積が示唆された。

薬力学の結果：

- 全ての用量において、CP 活性はスチムリマブ投与後 30 分以内に速やかかつ効果的に 90%を超えて阻害された。CP 活性阻害の持続時間は用量で差が認められ、用量依存的に活性阻害は持続した。
- CH50 値はスチムリマブ単回投与後 2 週間、及び反復投与後 2 か月間阻害された。
- C1q 濃度にスチムリマブ濃度に関連した変化は認められず、いずれの用量群においても C1q 濃度の減少は認められなかった。
- C1s 濃度は単回投与後 2 週までの間、及び反復投与後 85 日までの間減少した。C1s 阻害期間は用量に依存していた。

安全性の結果：

本試験の安全性プロファイルは、日本人男女の健康被験者を対象に単回投与 18 名及び反復投与 12 名で評価された。Part A の被験者は 26～53 歳（中央値 39 歳）、Part B の被験者は 26～56 歳（中央値 50 歳）であった。概してスチムリマブの忍容性は良好であった。主な安全性の結果を以下に示す；

- 試験期間中に死亡の報告はなかった。
- Part A では、4 名（22.2%）の被験者に計 4 件の TEAE が報告された。Part A の 2 名の被験者（11.1%）

に治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された 2 件の TEAE（いずれも緊張性頭痛）が報告された。Part B では、4 名（33.3%）の被験者に計 5 件の TEAE が報告された。Part B では治験薬との因果関係がありと判断された TEAE はなかった。

- Part A 及び Part B で報告されたすべての TEAE の重症度は軽度から中等度であった。Part A 及び Part B で重篤な TEAE（TESAE）の報告はなかった。
- 本試験で認められた TEAE の種類及び発現割合は、健康被験者を対象とした試験で想定されるものと同様であった。最もよく認められた TEAE（各 Part に 10%以上の発現割合）は、緊張性頭痛及びウイルス性上気道感染で、Part A 及び Part B のそれぞれ 2 名に認められた。
- 試験期間中に報告された感染症は健康被験者を対象とした試験と同様のパターンであった。
- Part A 及び Part B において、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者又は試験を中止した被験者はいなかった。
- スチムリマブ投与に起因するアナフィラキシー及び過敏症反応は見られなかった。しかし、Part A の 18 名中 2 名（11.1%）には治験薬の静脈内投与後 24 時間以内に 1 件以上の TEAE が認められた。これら 2 名に発現した TEAE は緊張性頭痛で、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。
- 自己免疫疾患の発症に関連する TEAE の報告はなかった。スチムリマブ投与後、いくつかの SLE パネルテストのパラメータにおいて、陽性から陰性、及び陰性から陽性へ変化が認められた。 AE として報告された SLE パネルの異常な結果はなかった。スチムリマブを投与された被験者における SLE パネルテストの評価はまだ探索的であり、臨床的意義は不明である。
- Part B で評価された 12 名中 3 名の被験者において、少なくとも 1 回スチムリマブを投与後に ADA 陽性を示した。ADA の評価はまだ探索的であり、臨床的意義は不明である。
- 血液学又は生化学検査の異常値において、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。
- 全体として、バイタルサイン、心電図又は身体検査の所見において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。

結論：

- 30 mg/kg 及び 60 mg/kg の用量群間の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の結果から、ほぼ用量に比例した曝露が認められた。反復投与では、体重で層別化した 2 用量の PK パラメータは同程度であり、中程度の蓄積が示唆された。
- 全ての用量において、平均 CP 活性、C1s 及び CH50 濃度は、投与直後にほぼ完全に阻害され、阻害期間は用量に依存していた。
- C4 又は C1q 濃度とスチムリマブ濃度に有意な相関は認められなかった。
- スチムリマブは健康日本人被験者において安全であり忍容性は良好であった。
- 治験責任医師により重度と判断された TEAE、SAE、死亡例、TEAE による治験薬の投与中止の報告はなかった。Part A の 2 名の被験者には、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された軽度の緊張性頭痛が報告された。莢膜形成細菌による重篤な感染、SLE 又は他の自己免疫疾患の発症に関連する TEAE は認められなかった。
- 血液学、生化学、血液凝固系検査、心電図、バイタルサイン及び身体検査において、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。試験期間中、いくつかの SLE パネルテストのパラメータにおいて、陽性から陰性、及び陰性から陽性へ変化がみられたが、臨床的に意味のある一貫

したパターン又は傾向は特定されなかった。スチムリマブ投与後の SLE パネルテスト及び ADA の評価はまだ探索的であり、臨床的意義は不明である。

報告書の日付：2019 年 6 月 5 日

2.3.2 有害事象

全ての有害事象を表 7（Part A）及び表 9（Part B）、因果関係があると判断された有害事象を表 8（Part A）に示す。Part B において因果関係があると判断された有害事象は認められなかった。

表 7 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-05 Part A

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-Part A-30mg/kg (N=6)	Cohort 2-Part A-60mg/kg (N=6)	Cohort 3-Part A-100mg/kg (N=6)	Total (N=18)
Total number of TEAEs	1	2	1	4
Subjects with at least 1 TEAE	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (22.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
麦粒腫	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
節足動物咬傷	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
神経系障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
緊張性頭痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort or overall in the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
3: Subjects are counted once if they report 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_b05a_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b05a_s_t_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

表 8 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-05 Part A

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-Part A-30mg/kg (N=6)	Cohort 2-Part A-60mg/kg (N=6)	Cohort 3-Part A-100mg/kg (N=6)	Total (N=18)
Total number of TEAEs	0	1	1	2
Number of subjects by highest relationship	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
神経系障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
緊張性頭痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort or overall in the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
3: Subjects are counted once for the most related event if they report multiple events in the same system organ class or preferred term.
4: Events with relationship missing are counted as related for this summary.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b05a_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b05a_s_t_rel_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

表 9 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-05 Part B

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 4-Part B-6.5g (N=9)	Cohort 5-Part B-7.5g (N=3)	Total (N=12)
Total number of TEAEs	4	1	5
Subjects with at least 1 TEAE	3 (33.3)	1 (33.3)	4 (33.3)
胃腸障害	1 (11.1)	0	1 (8.3)
食中毒	1 (11.1)	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (22.2)	0	2 (16.7)
ウイルス性上気道感染	2 (22.2)	0	2 (16.7)
神経系障害	1 (11.1)	0	1 (8.3)
頭痛	1 (11.1)	0	1 (8.3)
社会環境	0	1 (33.3)	1 (8.3)
職場でのストレス	0	1 (33.3)	1 (8.3)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort or overall in the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA Version 21.0.
3: Subjects are counted once if they report 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_b05b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b05b_s_t_j_i.rtf (25DEC2019 2:36)

2.4 BIVV009-01 試験 Part C（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-4]

2.4.1 概要

治験の標題

健康被験者及び補体関連疾患患者を対象にスチムリマブ（遺伝子組換え）を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を検討した第 1 相用量漸増試験

治験責任医師：

Prof. Dr. [redacted]

治験実施医療機関：

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted], Austria

公表文献：該当なし（総括報告書作成時）

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 11 月 9 日
最初の患者の投与日：2016 年 1 月 4 日
最後の患者の投与終了日：2017 年 2 月 17 日
最後の患者の完了日：2017 年 3 月 10 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- **ヒトにおけるスチムリマブの安全性及び忍容性の評価**

副次目的

- **スチムリマブの薬物動態（PK）の評価**
- **スチムリマブの古典的補体経路（CP）に関する薬力学（PD）の評価**
- **補体関連疾患患者における疾患関連バイオマーカーに対するスチムリマブの効果の評価**
- **さらなる臨床開発のための適応症の優先順位付け**
- **第 2 相試験での評価に最適な投与方法の決定**

治験方法：

Part C は補体関連疾患患者を対象とした反復投与（MD）試験であった。本試験の Part A 及び Part B が終了した後順次実施され、全ての患者にスチムリマブを投与した。

患者数：

予定：最大 50 名の水疱性類天疱瘡（BP）患者、寒冷凝集素症（CAD）患者、温式自己免疫性溶血性貧血（WAIHA）患者又は腎移植レシピエントにおける抗体関連型拒絶反応（AMR）（急性又は慢性）患者。

組入れ患者は計 34 名（CAD 患者 10 名、BP 患者 10 名、WAIHA 患者 4 名及び AMR 患者 10 名）であった。

診断及び主要な選択/除外基準（治験実施計画書第 11.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

選択基準：

- 18 歳以上の男性又は女性患者
- 女性被験者の場合、閉経後である、不妊手術を受けている、又は本試験の期間中及び試験終了日後 30 日間において有効性の高い避妊法実施の遵守に同意が得られる者
- 莢膜形成細菌（髄膜炎菌、インフルエンザ菌及び肺炎球菌）に対するワクチン接種を受けているか、又はワクチン接種に同意が得られる者
- 試験内容を理解し、治験への参加に同意が得られる者
- 治験責任医師に協力し、治験期間中の規則に遵守し、治験実施計画書に関連する手順を全て完了することができる者
- 下記の補体関連疾患のうちいずれかの病歴を有する者：
    - BP
    - CAD
    - WAIHA
    - AMR（急性又は慢性）
- CAD の場合、組入れ前 3 か月以内の病歴によるもので、スクリーニング時のヘモグロビン濃度が 11.0 g/dL 未満であること
- AMR の場合：
    - 腎移植の後 180 日以上経過してからの生検により判明した late AMR。
    - eGFR が 20 mL/min/1.73 m2 以上で機能している移植腎。
    - 移植腎生検における late AMR（急性又は慢性）の兆候。
        - AMR を示す指標分子（molecular AMR score >0.2）
        - Banff 2013 classification の基準による AMR と一致する形態学的及び免疫組織化学的所見
        - 拒絶反応プロセスと一致する形態学的所見：糸球体炎（g score >0）及び／又は尿細管周囲毛細管炎（ptc score >0）の所見
    - 移植腎生検時の血清中における単一抗原ビーズアッセイによる MFI 値 1000 超のドナー特異的抗体（DSA）の免疫グロブリン G（IgG）の検出。
    - シプロフロキサシン による抗生物質の予防的投与を定期的に受ける意思があり、受けることが可能。

除外基準：

- 急性又は慢性の活動性ウイルス、細菌、真菌、又はマイコバクテリア感染症、もしくは組入れ前 1 か月以内の病歴。
- 選択基準に記載された補体関連疾患以外の自己免疫疾患。
- 既知の悪性腫瘍（局所的に限定され、外科的に切除された皮膚の基底細胞癌、試験の補体関連疾患に関連のあるリンパ増殖性障害を除く）。
- 臨床的に意味のある肝胆汁性疾患。
- 投与部位過敏反応､他の治療用タンパクに対するアレルギー又はアナフィラキシー反応の既往。
- 薬物乱用、精神疾患、又は治験責任医師により治験手順に完全に従うことのできる可能性が低いと判断された他の理由
- 妊娠中（スクリーニング又は試験期間中の妊娠検査が陽性）、授乳中、あるいは妊娠可能な女性の場合、避妊の実行について信頼できないと判断された女性。
- 他の治験薬の同時使用、又は投薬開始 30 日以内に何らかの治験薬を使用した他の臨床試験への参加。
- 体重：98 kg 超。
- AMR 腎移植患者のみ；
    - 1 か月以内の移植片の急性機能不全
    - 1 か月以内の拒絶反応治療
    - 移植腎生検における T 細胞媒介性拒絶反応の形態学的又は分子的特徴
    - シプロフロキサシンに対する禁忌

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬：注射用無菌液剤としてのスチムリマブ

- 10 mg/kg 単回静脈内（IV）投与に続いて 60 mg/kg の週 1 回 4 週間投与

投与期間：

Day 0、Day 4*、Day 11、Day 18 及び Day 25 に投与

全体的な投与期間：最大 26 日間

*：治験実施計画書第 9 版における変更により、当初予定されていた Day 4 の初回維持用量 60 mg/kg 投与は、有害事象（AE）、定期的な生化学的検査及び血液学的検査のレビューにより、その後の投与が禁忌とならないことが示された場合、Day 0 の治験薬投与 24 時間後に変更された。Day 1 及び Day 2 の処置は省略され、その後の投与及び試験評価は Day 8、Day 15 及び Day 22 に行われた。

対照薬、用法・用量、バッチナンバー：

該当なし

評価基準：
主要評価項目：
安全性：
スチムリマブの全般的な安全性及び忍容性を以下の項目で評価することとした。

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象（SAE）
- 治験薬と関連のある AE による試験の早期中止
- スチムリマブの毒性に関する 1 つ以上の特定の標的臓器を示唆する治験薬と関連のある重篤または非重篤な有害事象及び／または臨床検査値異常

副次評価項目

薬物動態：

- スチムリマブ濃度
- PK パラメータ
- スチムリマブに対する抗薬物抗体（ADA）

薬力学：

- 古典的補体経路 WIESLAB®

探索的 補体経路パラメータ：

- 補体系第 2 経路 WIESLAB
- CH50
- C4
- C1s
- C1sC1INH
- C1q
- CIC-C3d
- CIC-C1q
- ESRD 患者からのヒト白血球抗原（HLA）感作血清に曝露された単一抗原ビーズへの ex vivo HLA 抗体トリガーC3d 沈着

探索的凝固系パラメータ：

- フィブリン D-ダイマー（WAIHA 及び CAD 患者）
- プロトロンビンフラグメント F1.2（WAIHA 及び CAD 患者）

疾患関連バイオマーカー：

- CAD 患者における血清中寒冷凝集素価
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中ハプトグロビン（併せて、溶血の臨床検査値パラメータ；例えば、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、乳酸脱水素酵素（LDH）、ビリルビンなど）

- CAD 及び WAIHA 患者の血清に曝露された正常ドナー赤血球（RBC）への ex vivo C3b 沈着
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中のシリアル C3-直接抗グロブリン試験（DAT）
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中の ROTEM; これはオーストリア Medical University of Vienna の治験実施医療機関のみで実施
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中の C3d がバインドされた RBC の蛍光標識細胞分取（FACS）；これはオーストリアの the Medical University of Vienna の臨床施設のみで実施
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中のエリスロポエチン
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中のトランスフェリン
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中の可溶性トランスフェリンレセプター
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中の総鉄結合能
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中の鉄
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中のフェリチン
- WAIHA 及び CAD 患者における血液検体中の BFU-E 及び CFU-E 数
- CAD 患者における血液検体中の抗 RBC 免疫グロブリン M（IgM）
- BP 患者における血清中抗 BP-180 力価
- BP 患者における血清中抗 BP-230 力価
- BP 患者の血清に曝露されたサル食道組織切片への ex vivo C3c 沈着
- BP 患者から採取した皮膚パンチ生検での C3 沈着及び IgG の直接免疫蛍光検出（オプション）
- Day 32 に AMR 患者から採取した腎移植での生検における拒絶反応の形態学的又は分子的特徴
    - 分子拒絶スコア
    - 分子 AMR スコア
    - 遺伝子発現マイクロアレイ主成分分析（分子顕微鏡®）
    - AMR 病変の病理組織学的スコア：AMR 患者からの腎移植生検の糸球体炎（g 0-3）; 尿細管周囲毛細管炎（ptc 0-3）; 移植糸球体症（cg 0-3）; C4 沈着（C4d）（0-3）
- AMR 患者における血清中 AMR の血清学的及び免疫学的パラメータ
    - IgG タイプ DSA の MFI
    - DSA の C1q-fixing 機能
    - DSA の C3-fixing 機能
    - 抗 HLA 抗体の B 細胞 ELISPOT アッセイ
    - 抗 HLA 抗体でコーティングされたスクリーニングビーズ評価による患者血清の古典的補体経路の全体的な活性（C3d-fixation 分析）
- AMR 患者における血清中腎機能パラメータ
    - eGFR
    - スポット尿タンパク：クレアチニン比

統計手法：

統計解析計画書（5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 16.1.9]）に規定したとおり、ベースラ

イン及び安全性データ、疾患関連バイオマーカー及び探索的分析パラメータ、基本的な PK 及び PD の解析を行った。全ての解析は記述統計で行った。結果は疾患別に要約した。

PK 及び PD の解析結果は 5.3.5.2-4 Study BIVV009-01 Part C CSR [Section 16.1.13]に示す。

結果の要約：

安全性の結果：

Part C では、計 34 名の患者を対象にスチムリマブを IV 投与した。10 mg/kg 単回投与と、それに続いて 60 mg/kg 週 1 回 4 週間の反復投与が行われた。全体で、34 名中 31 名（91.2%）の患者に計 99 件の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。最もよく認められた TEAE は、疲労、頭痛、末梢性浮腫、浮動性めまい及び悪心であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が 4 名（11.85%）の患者に報告された。4 名中 2 名は BP 患者、1 名は混合式 AIHA 患者、1 名は続発性 CAD 患者であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、脱毛症、紫斑、尿路感染、浮動性めまいであった。2 名の患者に SAE が認められた。1 名は脊椎骨折が認められた特発性 CAD 患者、もう 1 名は心不全が認められた BP 患者であった。これらの重篤な TEAE は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。BP 患者で治験薬最終投与約 4 週間後に認められた心不全による死亡を除き、すべての AE の重症度は軽度から中等度であった。WAIHA 患者 1 名が溶血の TEAE のため、また BP 患者の 1 名が心不全による死亡のため治験を早期に中止した。本治験において、スチムリマブ投与による感染症のリスク増大は示唆されなかった。3 名の患者に計 5 件のそう痒症（TEAE）が報告されたが、これらの TEAE で治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれない、もしくはおそらく関連ありと判断された事象はなかった。ループスまたは他の自己免疫疾患の発症に関連する TEAE は報告されなかった。

薬物動態の結果：

患者集団間で明らかな PK の違いは認められなかった。 単回投与（10 mg/kg）又は反復投与（60 mg/kg）したときの血清中 C_{max} 及び AUC 値は、患者集団間で同様であった。患者集団間のクリアランス（定常状態で 19.2～24.7 mL/h）も同様であった。

薬力学の結果：

患者集団間で CP 活性のベースライン値に差があり、CAD 及び WAIHA 患者集団のベースライン値は低く、変動が大きかった。 C1q 濃度は、患者集団間で類似していた。 CP 活性は、すべての患者集団において、試験期間を通してほぼ完全に阻害された。 C1s 及び C1sINH 活性は、すべての患者集団において、スチムリマブ結合によりほぼ完全に阻害された。 探索的曝露反応関係（PK/PD）解析では、いずれの患者集団においても、スチムリマブ濃度が 50～100 μg/mL を超えると、最大 CP 活性阻害を示し、C1s と C1sC1INH 活性もスチムリマブ結合により阻害することが示唆された。

バイオマーカー及び探索的パラメータの解析結果：

CAD 患者の有効性データは、特発性 CAD 患者 6 名、続発性 CAD 患者 3 名、及び混合式 AIHA 患者 1 名の結果を示している。特に、スチムリマブの分子標的である C1 の血中濃度は、特発性 CAD 患者 6 名において、スチムリマブ投与前の 10%以下に減少した。特発性 CAD 患者では治験期間を通して、CP 活性のほぼ完全な阻害に加えて、血清中 CH50 活性にも効果的な阻害を示した。C1s 濃度の同様の低下は、二次性 CAD 患者 3 名と混合式 AIHA 患者 1 名においても見られた。ただし、二次性 CAD 患者 2 名では CH50 濃度が増加した。溶血の疾患関連バイオマーカーであるヘモグロビン、ビリルビン、LDH は、特発性 CAD 患者において一貫して基準範囲又はほぼ基準範囲内に回復した。

AMR 患者のデータは 10 名から得られ、これらの患者では、ベースラインにおいて同種抗体誘発 CP 活性を伴う AMR の兆候が見られた。スチムリマブ投与は、すべての患者で血清中 CH50 活性を大幅かつ持続的

に阻害した。スチムリマブは、DSA の C3-fixing 機能を大幅に減少させたが、DSA の MFI または C1q-fixing 機能には影響しなかった。病理組織学的スコアに基づく C4 沈着（C4d）はスクリーニングから試験終了まで大幅に減少した。糸球体炎、尿細管周囲毛細管炎、移植糸球体症及び分子 AMR スコアの測定結果によれば、形態学的又は分子的特徴はスチムリマブ投与で本質的に変化しなかった。 スポット尿タンパクとクレアチニンの比及び腎機能は、スチムリマブ投与で本質的に変化しなかった。 eGFR は、試験開始時と終了時で同様であった。

BP 患者のデータは 10 名から得られた。スチムリマブは、投与期間中 CH50 を効果的に阻害した。循環血中抗 BP-180 抗体価及び抗 BP-230 抗体価は本質的に変化しなかった。生検データは、補体沈着（C3）の重要な減少及び真皮表皮接合部での IgG 減少を示した。

結論：

BIVV009-01 試験 Part C において、補体関連疾患を有する 34 名の男性又は女性患者でスチムリマブの安全性プロファイルを評価した。全体として、この試験で評価された補体関連疾患患者におけるスチムリマブの忍容性は良好であった。BP 患者 1 名に死亡が確認された。これは、治験薬最終投与の 4 週間後に発現した心不全による睡眠中の突然死であり、治験責任医師はスチムリマブとはおそらく関連なしと判断した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は脱毛症、紫斑、尿路感染及び浮動性めまいの 4 件で、それぞれ 1 名の患者で報告された。スチムリマブに関連すると評価された SAE は報告されなかった。試験期間中に報告された感染症のパターンは、スチムリマブ投与による重篤な感染のリスクの増加を示唆するものではなかった。治験薬投与に関連し、ループスまたは他の自己免疫疾患の発症に関連する潜在的な過敏症反応の TEAE は報告されなかった。

補体関連疾患（すなわち、BP、CAD、WAIHA、AMR）を有する患者を対象に、スチムリマブを単回（10 mg/kg）及び 60 mg/kg を週 1 回反復投与（60 分 IV 投与）したときの、血清中スチムリマブの PK 及び血清中 CP 活性、C1s、C1q 及び C1sC1INH 濃度の PD を評価した。

患者集団間で明らかなPKの違いは認められなかった。血清中Cmax 値は、患者集団間で同様であった。患者集団間のクリアランス（定常状態で19.2～24.7 mL/h）も同様であり、AUC値も同様であった。 分布容積は患者集団全体で類似しており、ヒト血液量と一致していた。

スチムリマブ投与後に観察された最小C1q濃度は、患者集団間（約80 µg/mL）で同様であった。 すべての患者集団において、平均CP活性、C1s及びC1sC1INH濃度プロファイルはほぼ完全な阻害を示し、60 mg/kgの最後の4回目投与後3週間にわたって維持された。探索的曝露反応関係（PK/PD）解析では、いずれの患者集団においても、スチムリマブ濃度が50～100 µg/mLを超えると、最大CP活性阻害を示し、C1sとC1sC1INH活性もスチムリマブ結合により阻害することが示唆された。

有効性データは、特発性 CAD 患者 6 名、二次性 CAD 患者 3 名、及び混合式 AIHA 患者 1 名の結果を示している。特に、スチムリマブの分子標的である C1s の血中濃度は、特発性 CAD 患者 6 名において、スチムリマブ投与前の 10%以下に減少した。特発性 CAD 患者では治験期間を通して、血清中 CH50 活性を効果的に阻害した。

AMR 患者 10 名からデータが得られ、これらの患者では、ベースラインにおいて同種抗体誘発 CP 活性を伴う AMR の兆候が見られた。スチムリマブ投与は、すべての患者で血清中 CH50 活性を大幅かつ持続的に阻害した。 スチムリマブは、DSA の C3-fixing 機能を大幅に減少させたが、DSA の MFI または C1q-fixing 機能には影響しなかった。病理組織学的スコアに基づく C4 沈着（C4d）はスクリーニングから試験終了まで大幅に減少した。糸球体炎、尿細管周囲毛細管炎、移植糸球体症及び分子 AMR スコアの測定結果によれば、形態学的又は分子的特徴はスチムリマブ投与で本質的に変化しなかった。 スポット尿タンパクとクレアチニンの比及び腎機能は、スチムリマブ投与で本質的に変化しなかった。 eGFR は、試験開始時と終了時で同様であった。

BP 患者 10 名からデータが得られ、全般的に補体活性（CH50）は投与期間中阻害された。循環血中抗 BP-180

抗体価及び抗 BP-230 抗体価は本質的に変化しなかった。生検データは、補体沈着（C3）の重要な減少及び真皮表皮接合部の IgG 減少を示した。

特発性 CAD 患者で観察された溶血関連バイオマーカーの正常化に関する反応が優れていたことから、補体関連疾患に対するスチムリマブのさらなる開発を実施することとした。

報告書の日付：2019 年 7 月 4 日

2.5 BIVV009-01 試験 Part E（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-3]

2.5.1 概要

治験の標題：健康被験者及び補体関連疾患患者を対象にスチムリマブ（遺伝子組換え）を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を検討した第 1 相用量漸増試験
（BIVV009-01 Part E Interim Clinical Study Report）

治験責任医師：Prof. Dr. [redacted], Austria

治験実施医療機関：[redacted], Austria

公表文献：該当なし

治験期間：
最初の患者の組入れ日：2017 年 10 月 12 日
最後の患者の完了日：（実施中）

開発のフェーズ：第 1 相

目的：
主要目的：
- ヒトにおけるスチムリマブの安全性及び忍容性を評価する

副次目的：
- スチムリマブの薬物動態（PK）を評価する
- 古典的補体経路（CP）機能に対するスチムリマブの薬力学（PD）を評価する
- 疾患関連バイオマーカーに対するスチムリマブの効果を評価する
- 今後の臨床開発のための適応症の優先順位を付ける
- 第 2 相試験での評価に適した用法・用量を決定する

治験方法：Part E は、過去に臨床試験又は指定患者プログラム（named patient program［NPP］）でスチムリマブによる治療効果が認められた CAD 患者を登録する継続投与試験である。

患者数：
投与：4 名
評価：
薬力学：4 名
安全性：4 名

診断及び主な選択／除外基準：寒冷凝集素症（CAD）の病歴を有し、過去にスチムリマブの臨床試験又はNPP でスチムリマブによる治療効果が認められた患者が登録された。スクリーニング時にスチムリマブが投与されていない場合は、スクリーニング時／Day 1 のヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL 以下であることとした。また、基礎疾患である悪性腫瘍又は温式自己免疫性溶血性貧血の治療が成功していることとした。

過去 3 か月間にリツキシマブ、アザチオプリン又はその他の免疫抑制療法（プレドニゾン 10 mg/day 以下に相当するコルチコステロイドを除く）を受けた患者、及び過去 6 か月間にリツキシマブ併用療法又はその他の細胞傷害性療法（例えば、フルダラビン、ベンダムスチン、シクロホスファミド、イブルチニブ）を受けた患者は除外した。フェリチン又はエリスロポエチンが異常低値の患者、若しくは、全身性エリテマトーデス（SLE）又はその他の自己免疫疾患の診断を受けている患者は除外した。

治験治療

治験薬：スチムリマブ

剤形：注射用無菌液剤としてのスチムリマブ（18 mg/mL）

投与経路：静脈内（IV）

用法・用量：試験期間中、スチムリマブ 5.5～7.5 g を Visit 1（Week 0）、Visit 2（Week 1）及びその後 2 週間ごとに IV 投与した。治験実施計画書第 11 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、患者に 1 回あたりスチムリマブ 5.5 g が投与され、第 15.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、Part E の患者の体重が 75 kg 未満の場合は固定用量 6.5 g、体重が 75 kg 以上の場合は固定用量 7.5 g が投与された。

ブレイクスルー溶血の兆候（前回の規定来院後にヘモグロビンの 2 g/dL 以上の急激な低下及び乳酸脱水素酵素（LDH）／ビリルビンの上昇、又はハプトグロビンの低下）が認められた患者には、追加のスチムリマブ負荷投与が可能であった。計画された投与が 2 日間を超えて行われなかった患者には、投与再開 1 週間後に追加の負荷投与を受けるための予定外の来院が設定された。

バッチ番号：要求に応じて入手可能

投与期間：未定（実施中、長期継続投与試験）

観察期間：治験薬の最終投与から最長 30 日間

評価基準：

PD：Wieslab Complement System, Classical Pathway の評価を含む副次評価項目

安全性：

以下の項目で評価する全般的なスチムリマブの安全性及び忍容性

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象（SAE）
- 治験薬と関連のある有害事象（AE）による試験の早期中止（ET）
- スチムリマブの毒性について、1 つ又は複数の特定の標的臓器を示唆する治験薬と関連のある重篤又は非重篤な有害事象及び／又は臨床検査値異常

PK：

- スチムリマブ濃度
- PK パラメータ
- スチムリマブに対する抗薬物抗体（ADAs）

薬物動態／薬力学用検体の採取：PK 用検体は、各投与来院時の投与前及び ET／試験終了（EOS）来院時に採取した。PD 用検体は、各投与来院時の投与前、ET／EOS 来院時及び安全性フォローアップ来院時に採取した。

統計手法：Part E の中間解析は、CAD に対する本申請適応を裏付けるために計画されている。全ての解析は記述的に行った。

要約：

薬力学の結果：

ベースラインのヘモグロビン濃度は 4 名全ての患者において基準範囲下限（12 g/dL）未満であり、ベースラインの中央値は 8.25 g/dL（範囲：7.7～9.6 g/dL）であった。ベースラインに対するヘモグロビン濃度上昇（中央値）は、Week 1 までに 1.30 g/dL（範囲：0.1～1.9 g/dL）、Week 3 までに 2.20 g/dL（範囲：1.3～3.8 g/dL）、Week 7 までに 2.65 g/dL（範囲：2.4～4.5 g/dL）であり、3 名の患者では 1 つ以上の評価されたヘモグロビン濃度が基準範囲（12 g/dL 超）に達した。AE による中止前にヘモグロビン濃度の低下が認められた 1 名を除き、4 名中 3 名に認められたヘモグロビン濃度の改善は、治験薬投与開始 5 週間後から安定した。Week 53 までの 4 名の患者のヘモグロビン濃度は、ベースラインから約 2 g/dL（中央値）改善した。

ビリルビン値は、4 名全ての患者において投与 2 週間で急速に低下し、このうち 3 名では Day 7 までに基準範囲内に回復した。3 名のビリルビン値は Day 7 から中間解析のカットオフ日まで基準範囲内で維持された。

LDH 値は、4 名全ての患者において投与 3 週間で急速に低下した。3 名の LDH 値は、ベースラインより低い値で安定した。個々の患者の値は基準範囲上限（250 U/L）未満にたびたび低下し、4 名全ての患者の LDH 値は、カットオフ日までベースライン値未満であった。

網状赤血球数は、4 名中 3 名の患者において Day 0 から Day 7 の間で急速に増加し、その後数週間で急速に減少した。3 名の網状赤血球数は、カットオフ日まで 110 x 10^9/L（基準範囲上限）を大きく下回っていた。

安全性の結果：

中間解析のためのカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）までの期間で、Part E における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。患者 1 名当たりのスチムリマブ総投与量の中央値は 222.25 g（範囲：170.0～259.5 g）であった。

カットオフ日時点で 4 名全ての患者に 1 件以上の TEAE が認められ、3 名に治験責任医師により治験薬と因果関係があると判断された 1 件以上の TEAE が認められた。4 名中 3 名に 1 件以上の重篤な TEAE（TESAE）が認められ、重症度は全て Grade 3 であり、死亡に至った患者はいなかった。

合計で 88 件の TEAE が認められ、多くの事象はそれぞれ 1 名の患者でのみ発現した。4 名全ての患者に、感染症および寄生虫症、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害（器官別大分類［SOC］）の事象が 1 件以上認められた。4 名全ての患者に認められた事象（基本語［PT］）は、上咽頭炎（感染症および寄生虫症）、背部痛（筋骨格系および結合組織障害）であった。2 名以上（50%以上）に認められた TEAE（SOC）は、耳および迷路障害、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、血管障害であった。

治験責任医師によりスチムリマブと因果関係があると判断された TEAE が、患者 3 名に合計 10 件認められた。スチムリマブと因果関係があると判断された TEAE のうち、浮動性めまいは 2 名に各 1 件認められたが、その他の事象は各 1 名に認められた。

Grade 3 の TESAE が、患者 3 名に合計 4 件認められた。1 名には、肺炎の TESAE に続いて肺敗血症の TESAE が認められた。他の 1 名には、複数回の非重篤な尿路感染の TEAE に続いて、入院が必要な Grade 3 の尿路感染の TESAE が認められた。残りの 1 名には、Grade 3 の関節脱臼の TESAE が認められた。

患者 1 名が 1 件の非重篤の事象により試験を中止した。当該事象は、既往歴として報告された疾患の悪化であった。

結論：

データカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点の中間データにおける、スチムリマブ（18 mg/mL）5.5～7.5 g を Day 0､Day 7 及びその後 2 週間ごとに IV 投与したときの長期間の PD 及び安全性プロファイルを、BIVV009-01 試験 Part E 登録時に 56～78 歳であった 4 名の女性 CAD 患者で評価した。

中間解析の結果から、CAD 患者にスチムリマブ 5.5～7.5 g を反復投与することにより、投与開始から最初の 3 週間で、溶血に関するマーカーが急速に低下し、ヘモグロビン濃度が改善することが示唆された。ヘモグロビン濃度に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上昇（中央値）は Week 3 までに 2.20 g/dL、Week 7 までに 2.65 g/dL であり、2 名の患者ではヘモグロビン濃度が基準範囲に達した。網状赤血球数は投与開始から 1 週間で増加し、その後ベースライン値未満まで減少した。これらの薬力学的マーカーの値は、4 名中 3 名の患者で 1 年以上の投与期間にわたってカットオフ日まで安定していた。本長期投与試験の中間解析の結果から、過去にスチムリマブの投与を受けていた患者において、スチムリマブの臨床的に意味のある薬力学的反応の持続性と最長 85 週間の投与期間にわたるベネフィットの持続性が示された。

スチムリマブ長期投与の忍容性はおおむね良好であり、中央値 73.79 週間（範囲：54.43～85.00 週間）の投与期間にわたり、新たな安全性についての懸念は認められなかった。カットオフ日時点で、本試験の Part E に登録された 4 名に、スチムリマブ 5.5～7.5 g を長期間 2 週間ごとに IV 投与したときの忍容性はおおむね良好であった。死亡は認められず、また、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係があると判断された TESAE、並びに、SLE 又はその他の自己免疫疾患の発症に関連する事象も認められなかった。重篤な感染症が認められたが、いずれにおいても原因菌として髄膜炎菌は特定されず、髄膜炎の事象も認められなかった。発疹の非重篤な TEAE が 1 名の患者で 1 件認められ、スチムリマブ投与に起因する過敏症反応の可能性が示唆された。過敏症に関連する可能性のある事象、感染症、又は治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係があると判断された TEAE により治験薬投与の中止に至った患者はいなかった。1 名の患者は、試験登録時に継続していた疾患の悪化の TEAE により、早期に試験を中止した。カットオフ日時点で、本長期投与試験の期間中に新たな安全性についての懸念は認められなかった。スチムリマブの予期された薬理学的効果を除き、最長 85 週間の投与期間では、その他の血液学的パラメータに対する明らかな影響は認められなかった。投与開始から最初の数週間で認められた溶血の指標であるビリルビン及び LDH が著しく低下したことを除いて、投与期間にわたって血液生化学的検査値に明らかな変化はみられなかった。カットオフ日時点で、スチムリマブの投与期間中にバイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

報告書の日付：2019 年 11 月 18 日

2.6 BIVV009-03 試験 Part A（国際共同試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-1]

2.6.1 概要

治験の標題：最近の輸血歴を有する特発性寒冷凝集素症患者を対象としたスチムリマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同オープンラベル試験

治験調整医師：

[redacted]
Germany

治験実施医療機関：22 施設で 1 名以上がスクリーニングされ、16 施設で 1 名以上が登録された。本試験は、米国、オーストラリア、ドイツ、フランス、イタリア、日本、ノルウェー及び英国の治験実施医療機関で実施した。オーストリア、オランダ及びベルギーではスクリーニングされたが、登録された患者はいなかった。日本では 3 施設で実施し、そのうち 2 施設で 1 名以上の患者が登録された。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2018 年 3 月 5 日

最後の患者の完了日：2019 年 7 月 11 日（Part A）

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

Part A の主要目的は、最近の輸血歴を有する寒冷凝集素症（CAD）患者にスチムリマブを投与することにより、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇又は 12 g/dL 以上にまで上昇し、治療中に輸血の必要性がなくなるかどうかを特定することである。

Part A の副次目的は以下のとおりであった。

有効性の目的：

- CAD 患者の溶血や貧血に関連する臨床イベント及び臨床検査値に及ぼすスチムリマブの作用を評価する
- CAD 患者の生活の質（QOL）に及ぼすスチムリマブの作用を評価する

安全性の目的：

- CAD 患者を対象にスチムリマブの全体的な安全性と忍容性を評価する

探索的目的：

- CAD の特定の合併症（先端チアノーゼ、レイノー症候群、ヘモグロビン尿、血栓塞栓症）に対するスチムリマブの作用を評価する
- CAD 患者における特定の疾患関連バイオマーカーに対するスチムリマブの作用を評価する
- スチムリマブの薬物動態（PK）を評価する

治験方法：

BIVV009-03 試験は 2 つのパートからなるオープンラベル単一群試験であり、Part A では最近の輸血歴を有する補体関連疾患である 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した。Part B は実施中であり、CAD 患者を対象として、スチムリマブの長期にわたる安全性、忍容性及び効果の持続性を確認する。

6 週間のスクリーニング／観察期間中に、患者の診断結果及び適格性を確認した。病歴（スクリーニング前 6 か月以内の輸血及びスクリーニング期間中の輸血を含む）を聴取し、身体診察を実施し、血液検体を約 2 週間おきに 3 回採取した。

スクリーニング／観察期間中、医学的に必要な場合、治験責任医師の判断により、患者は治験薬の初回投与前に輸血を受けることが可能であった。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 日間以上経過していることとした。

Part A

Part A には、最近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する CAD 患者 24 名が登録された。患者には、Day 0、Day 7、及びその後 2 週間ごとにスチムリマブを静脈内（IV）投与した。予定された投与から逸脱した（投与期間枠を過ぎた、又は前回の投与から 17 日超経過した）患者には、追加の負荷投与を行った。患者は Day 182（Week 26）に投与終了時（EOT）来院を行った。

CAD 患者に対する赤血球（RBC）輸血に関して一般的に認められている基準やガイドラインはないが、本試験のデータの一貫性と解釈を裏付けるために、治験実施計画書には多くの臨床医に受け入れられている基準を取り入れた。特定の患者に対する臨床診療又は治験責任医師の判断に関わらずに輸血を行うために、6 か月の治療期間中、以下の輸血基準に該当する患者に輸血を行った。Part A で輸血を受けた患者も、本試験への参加を中止することなく Part B への参加が可能であった。

Part A 又は Part B の期間中、ヘモグロビン濃度が以下の基準のいずれかに該当する患者に輸血を実施した。

- ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満で患者に症状がみられる、又は
- ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 未満で患者に症状がみられない

Part B

6 か月の治療期間が完了した後、適格な患者は、長期にわたる安全性及び効果の持続性を確認する継続試験である Part B に移行し、スチムリマブの投与を継続した。Part B は現在実施中である。

患者数：

予定：20 名

登録：24 名

投与：24 名

評価：

有効性／薬力学（PD）：24 名

安全性：24 名

PK：24 名

診断及び主な選択基準：

- 以下の基準により特発性 CAD の確定診断を受けている
  - 慢性溶血
  - 多特異性直接抗グロブリン試験（DAT）陽性
  - 単特異性 DAT で抗 C3d に対し強陽性
  - 寒冷凝集素価が 4°C で 64 以上
  - 免疫グロブリン（Ig）G DAT が 1+以下
  - 明白な悪性疾患がない
- 登録前 6 か月以内に 1 回以上の輸血歴の記録を有する
- ヘモグロビン濃度 10.0 g/dL 以下

治験治療

治験薬：スチムリマブ

剤形：10 mM リン酸ナトリウム緩衝液、140 mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80（Tween-80）及び注射用蒸留水と共に、18 mg/mL 又は 50 mg/mL のスチムリマブを含有する無菌液剤

投与経路：IV

用法・用量：Day 0 及び Day 7 に 6.5 g（体重 75 kg 未満の場合）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の場合）を単回投与し、その後 14 日間ごとに維持投与した。投与は約 60 分（±5 分）かけて行った。

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間：25 週間（Part A）

観察期間：26 週間

評価基準：

有効性／PD：

Part A の有効性の主要評価項目はレスポンダー率とした。Week 5 から Week 26（EOT）の間に輸血を受けず、かつ治験実施計画書で認められたもの以外の CAD に対する治療を受けなかった患者をレスポンダーとみなした。さらに、患者のヘモグロビン濃度が以下の基準のいずれかを満たしていることとした。

- ヘモグロビン濃度が治療評価時点（Week 23、25、26 の平均値と定義）で 12 g/dL 以上であった、又は
- ヘモグロビン濃度が治療評価時点でベースライン（治験薬の初回投与前に最後に測定したヘモグロビン濃度と定義）から 2 g/dL 以上上昇した

Part A の有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 治療評価時点（Week 23、25、26 の平均値と定義）での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）
- 治療評価時点での Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコアによって評価した QOL のベースラインからの変化の平均値
- 治療評価時点での乳酸脱水素酵素（LDH）のベースラインからの変化量の平均値
- 治験薬投与開始から 5 週間経過後の輸血回数と単位数
- 治療評価時点でのヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の平均値

安全性：

安全性は治験期間を通して評価した。安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）の発現割合
- 臨床検査パラメータのベースラインからの変化量
- 全身性エリテマトーデス（SLE）パネル結果のベースラインからの変化量
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- 心電図（ECG）データのベースラインからの変化
- 身体診察所見
- 重症度 Grade 3 以上（抗生物質の IV 投与が必要）の感染症の発現割合
- 血栓塞栓症の発現割合

PK：

- 血漿中スチムリマブ濃度
- PK パラメータ（ポピュレーション法を使用して算出）

PD：

- 主要な薬力学的評価項目：Wieslab-CP
- 探索的補体系測定：CH50、総 C4、C1q、C1s

薬物動態／薬力学用検体の採取及び生物学的分析法：

PK 及び PD 用血液検体は、全ての患者から、Day 0、7、21、35、49、63、77、91、105、119、133、147、161、175 の投与前及び投与 1 時間後（治験薬投与終了の 1 時間後）に採取した。PK 解析用の追加の血液検体は Day 182 の EOT 来院時に、又は患者が早期に試験への参加を中止した場合は早期中止（ET）時に採取した。

統計手法：

Full Analysis Set（FAS）は、治験薬を 1 回以上（全量でなくとも）投与された全ての患者とした。有効性解析は FAS を用いて実施した。治験薬を 1 回以上（全量でなくとも）投与された患者を安全性解析対象集団に含めた。本試験で FAS と安全性解析対象集団は同一であった。

有効性の主要評価項目：

FAS の各患者をレスポンダー（主要評価項目の基準を満たした）又はノンレスポンダー（主要評価項目の基準を満たさなかった）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率を算出した。

Week 5 から Week 23 の来院前に本試験への参加を中止した患者はノンレスポンダーとみなした。

レスポンダーに対する血液学的要素の評価には、Week 23、25、26 来院時（治療評価時点）の欠測していないヘモグロビン濃度の平均を使用した。3 回の来院全てで欠測となった患者はノンレスポンダーとして計数した。

30%以下のレスポンダー率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、この基準は有意水準を 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。

主要評価項目の主解析は、Composite Estimand に基づき、レスポンダー基準のいずれかを満たさなかった患者はノンレスポンダーとみなした。Completer Estimand 及び Per-protocol Estimand に基づき感度分析を実施した。

主要評価項目のサブグループ解析は、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 か月以内の輸血回数（2 回以下、3～4 回、4 回超）、ベースラインの

ヘモグロビン濃度（8.5 g/dL 未満、8.5 g/dL 以上）別に実施した。これらの解析で 5 名未満のカテゴリーがある場合は、分布を調整するためにカットオフを変更することができた。

有効性の副次評価項目：

全ての有効性の副次評価項目（治療評価時点でのヘモグロビン、ビリルビン、LDH、及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量）は、Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）を用いて解析した。解析は Hypothetical Estimand 及び De-facto Estimand に基づいて実施した。追加の感度分析として多重代入法を用いて行った。

安全性評価項目：

有害事象（AE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 21.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて分類した。TEAE 及び TESAE を発現割合、因果関係、重症度別に集計して示した。AE、SAE、試験の中止又は治験薬の投与中止に至った AE、及び全ての死亡例に関する患者の一覧表を示した。さらに、ブレイクスルー溶血及び感染（Grade 3 以上）に特化した要約表も示した。

臨床検査項目（有効性評価項目及び PD 評価項目を除く）、バイタルサイン及び ECG パラメータのベースラインからの変化量は、記述統計量を用いて経時的に要約した。

臨床的に重要な身体診察所見は、AE として報告された。

要約：

集団の特性：

本試験の Part A には 24 名の患者が登録され、そのうち 22 名は Part A における 6 か月間のスチムリマブ投与を完了し、Part B で投与を継続している。試験集団の大半が女性（62.5%）で、年齢の中央値が 71.5 歳の高齢者であった。患者は輸血歴があり、スクリーニング前 6 か月間の輸血回数の中央値は 2.0 回であった。溶血性貧血患者の集団で予想されるように、患者には一般的にビリルビン、LDH 及び網状赤血球の高値、並びにヘモグロビン及びハプトグロビンの低値が認められた。患者の 62.5%が、スクリーニング前 5 年以内に CAD に対する治療を受けていた。

有効性／薬力学の結果：

CAD 患者を対象に実施したオープンラベル単一群試験において、主要評価項目を達成した。本試験は高いアンメットニーズを有する患者を対象とした単一群試験であることを考慮して、重度の臨床症状の原因となる溶血性貧血の改善と一致する厳しい基準を主要評価項目として設定した。患者の 54.2%が、複合的な主要評価項目に設定した高い閾値を達成した。さらに、主要評価項目の基準を達成しなかった 11 名中 6 名に、ビリルビン値の正常化、ヘモグロビン濃度の改善及び FACIT- Fatigue の改善によって評価されたように、疾患の重要な臨床的に意味のある改善が認められた。溶血（ビリルビン）、貧血（ヘモグロビン）及び疲労（FACIT- Fatigue）に関連する臨床的な有効性評価項目は、最初の数回の投与により迅速かつ臨床的に意味のある改善を示した。Part A を完了した全ての患者（22/24 名）が Part B へ移行した。

主要評価項目

- 合計 13 名（54.2%、95%CI：32.8～74.4）の患者が主要評価項目の基準（95%CI の下限が 30%超）を達成した。さらに、3 つの感度分析（Per-Protocol［PP］集団、Week 23 より前に中止した患者を除外、カットオフとしてヘモグロビン濃度≥基準範囲下限［LLN］を使用）により結果の頑健性が裏付けられた。
  - 治療評価時点で、9 名（37.5%）の患者にヘモグロビン濃度の正常化（12 g/dL 以上）、15 名（62.5%）にヘモグロビン濃度の 2 g/dL 以上の上昇、15 名（62.5%）にヘモグロビン濃度の正常化又は 2 g/dL 以上の上昇が認められた。Week 5 以降の試験期間のいずれかの時点でヘモグロビン濃度の正常化（12 g/dL 以上）が認められた患者は 15 名（62.5%）であった。
  - 内因性要因及び疾患重症度に基づいて解析された治療効果は、主要評価項目の結果と一致していた。

副次評価項目

- ビリルビンは、ベースラインの 55.26 μmol/L（基準範囲上限［ULN］の 2.7 倍）から、治療評価時点では 15.48 μmol/L（ULN の 0.8 倍）に低下した。Week 3 以降、ビリルビンの平均値は ULN 未満で維持されていた。
- FACIT- Fatigue のスコアの調整平均は治療評価時点で 10.85 ポイント上昇し、Week 1 から改善が認められた。患者の 75%以上で、FACIT- Fatigue のスコアに意味のある改善が示された（四分位範囲［IQR］：5.00～15.50 ポイント）。
- LDH の平均値の低下は Week 1 から認められ、EOT まで持続した。治療評価時点で LDH が 1.5×ULN 以下の患者は 14 名（58.3%）であった。
- Week 5 から Week 26 の間に輸血を受けなかった患者は 17 名（70.8%）であった。
- ヘモグロビン濃度の平均値は、ベースラインでは 8.64 g/dL、治療評価時点では 11.26 g/dL であり、2.62 g/dL 上昇した。Week 5 以降のいずれかの時点でヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇した患者は 17 名（70.8%）、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇又は正常化した患者は 19 名（79.2%）であった。
- ヘモグロビン濃度の平均値の上昇は Week 1 から認められ、治療評価時点まで持続した。Week 3 以降のいずれの時点においてもヘモグロビン濃度の平均値はおおむね 11 g/dL を超え、ベースラインからの変化量は 2 g/dL 以上であった。治療評価時点でヘモグロビン濃度が 1 g/dL 以上上昇した患者は 18 名（75.0%）、1.5 g/dL 以上は 15 名（62.5%）、2 g/dL 以上は 15 名（62.5%）、3 g/dL 以上は 8 名（33.3%）であった。
- 治療評価時点で主要評価項目の基準を達成した患者のヘモグロビン濃度の平均値は 12.3 g/dL（3.9 g/dL 上昇）、達成しなかった患者のヘモグロビン濃度の平均値は 9.8 g/dL（0.7 g/dL 上昇）であった。

探索的評価項目

- Week 5 以降のいずれかの時点で、17 名（85.0%）の患者にビリルビンの正常化、11 名（68.8%）に LDH の正常化、12 名（54.2%）にハプトグロビンの正常化が認められた。治療評価時点で、LDH が 1.5×ULN 以下の患者は 14 名（58.3%）であった。ヘモグロビン濃度が 1 g/dL 以上上昇し、かつ、試験来院の 50%超でビリルビンの正常化が認められた患者は 15 名（62.5%）であった。
- Five level EuroQol – five dimensions questionnaire（EQ-5D-5L）、12-Item Short Form Survey（SF-12）、Patient's Global Impression of Change（PGIC）及び Patient's Global Impression of [Fatigue] Severity（PGIS）を含む患者報告による QOL 評価において改善が認められた。
- 貧血症状（疲労、脱力感、息切れ、動悸及び胸痛）の改善が認められた。ヘモグロビン尿の発現割合は低下した。
- 試験治療下で血栓塞栓症は認められなかった。
- その他の PD マーカー
  - IgG、IgM、IgA 及び IgD に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
  - CP 活性のほぼ完全な阻害が初回投与後に認められ、投与期間を通して持続した。これは CH50 の抑制の持続と一致していた。
  - C4 レベルはベースラインでは低かったが、スチムリマブ初回投与後、速やかに基準範囲内に回復した。

安全性の結果：

BIVV009-03 試験における最近の輸血歴を有する CAD 患者に対するスチムリマブの安全性プロファイルを、Part A の 24 名の患者で評価した。患者の年齢は 55～85 歳、中央値は 71.5 歳であった。スチムリマブ投与期間の中央値は 26.14 週間であった。スチムリマブの忍容性はおおむね良好であった。主な安全性の結果は以下のとおりである。

- 試験期間中、1 名が Day 32 に肝癌により死亡した。当該患者は Day 22 に肝癌と診断され、死亡とスチムリマブとの因果関係はないと判断された。

- 合計 124 件の TEAE が 22 名（91.7%）の患者で認められた。このうち 9 名（37.5%）に認められた 13 件の TEAE は、治験責任医師によりスチムリマブと因果関係があると判断された。患者 2 名に認められた TEAE は、上腹部痛、貧血、関節痛、錯乱状態、咳嗽、チアノーゼ、下痢、末梢性浮腫、転倒、胃腸炎、痔核、頭痛、注入に伴う反応、上咽頭炎及び上気道感染であった。3 名以上に認められた TEAE はなかった。
- スチムリマブと因果関係があると判断された TEAE は、注入に伴う反応が 2 名、チアノーゼ、腹部膨満、適用部位出血、末梢性浮腫、細菌性膀胱炎、血圧上昇、腱炎、鼻漏、紅斑及び高血圧がそれぞれ 1 名で認められた。これらの TEAE の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。
- 合計 16 件の TESAE が 7 名（29.2%）の患者で認められ、いずれも治験責任医師によりスチムリマブと因果関係はないと判断された。本試験で認められた TESAE の種類及び発現割合は、高齢で、多数の併存疾患を有する患者集団で予想されるものと類似しており、2 名以上で発現した TESAE はなかった。
- 合計 23 件の感染症の TEAE が 13 名の患者で認められた。このうち 2 名には重篤な感染症が認められ、1 名は鼠径ヘルニア手術後のレンサ球菌性敗血症及びブドウ球菌性創感染（Lichtenstein 法による手術後の感染性血腫）、他の 1 名は気道感染（2 件）であった。莢膜形成細菌（化膿レンサ球菌及びブドウ球菌種）による重篤な感染症は認められたが、髄膜炎又は髄膜炎菌による感染症の AE は認められなかった。感染症の TEAE の種類及び発現割合は、試験集団の人口統計学的特性、既往歴及び前治療薬／併用薬の使用とおおむね同様であった。
- 患者 1 名が胃腸出血及び肝癌の TESAE により治験薬の投与を中止し、その後肝癌の致死的な TESAE により試験を中止した。さらに他の 1 名が、治験薬投与前にリウマチ性多発筋痛の SAE が認められたため試験を中止した。
- スチムリマブ投与に関連するアナフィラキシーの TEAE は認められなかった。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 3 名の患者で認められ、注入に伴う反応が 2 件、紅斑が 1 件であった。これらの TEAE の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。
- 治験薬投与開始から 24 時間以内に、6 件の TEAE が 6 名（25.0%）の患者で認められた。2 名以上に認められた TEAE は、注入に伴う反応（2 名）のみであった。Grade 3 の空気塞栓症（おそらく空気塞栓症による呼吸困難）を除き、いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であった。治験薬投与開始から 24 時間以内に発現した TEAE のうち 3 件（注入に伴う反応 2 件、血圧上昇 1 件）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。
- SLE を含む自己免疫疾患を示唆する TEAE は認められなかった。1 名の患者は、Day −8 の治験薬投与前にリウマチ性多発筋痛の TESAE が認められたため、試験の中止に至った。当該患者は Day −42 時点では抗核抗体（ANA）陰性であったが、ベースライン後に ANA 陽性となった。SLE パネルパラメータにおけるその他の変動（ベースライン時に陰性からベースライン後に陽性、又はベースライン時に陽性からベースライン後に陰性）は、自己免疫疾患の臨床症状又は報告された TEAE と関連していなかった。
- ほとんどの臨床検査値異常及び変動は、スチムリマブ投与に対する臨床応答又は基礎疾患である CAD の経過によるものであった。以下に示す変動を除いて、変化量の平均値に臨床的に意味のあるパターンや傾向は認められなかった。これらのデータから、スチムリマブ投与により血液学、血液生化学及び凝固パネルの値に悪影響は与えないと考えられる。
  - リンパ球数及び血小板数については低値への変動が高値への変動より多く、好中球数については高値への変動が低値への変動より多く認められた。リンパ球数が 0.8×10^9 /L 未満であった 11 名を除き、変動に関連する Potentially clinically significant abnormalities（PCSA）が認められた患者はほとんどいなかった。多くの患者では、スクリーニング／ベースラインのリンパ球数は低値又は PCSA 低値であったが、それらは数週間持続しただけであった。血液学的検査値の PCSA と関連する TEAE は貧血のみであった。
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値の PCSA が認められた 1 名の患者で Grade 2 の

ALT 増加の TEAE が発現したが、次の来院までに回復した。

- バイタルサインに臨床的に意味のある明らかなパターンや傾向は認められなかった。
- ECG の変動に臨床的に意味のあるパターンや傾向は認められなかった。

PK の結果：

- スチムリマブ 6.5 g 又は 7.5 g を 4 回投与後、血漿中濃度（平均値）は Week 5 までに定常状態に達した。Population pharmacokinetics（PopPK）において、スチムリマブのトラフ濃度及びピーク濃度は、投与期間を通して一定であった。
- スチムリマブの血漿中濃度 - 時間プロファイルは投与期間を通して 2 用量群間で重複しており、体重による用量の層別が適切であったことを示している。
- 測定された血漿中濃度の変動係数（%CV）は、19.34～78.45%（6.5 g）及び 25.27～79.50%（7.5 g）であり、2 用量群間で類似していた。
- 26 週間の試験期間中、血漿中濃度が 100 μg/mL 未満であった患者は 2 名のみであり、20 μg/mL 未満の患者はいなかった。これは、BIVV009-01 試験及び BIVV009-02 試験のポピュレーション解析（Population PK report TNTH-CSC-103）からの予測と一致した。

結論：

BIVV009-03 試験の結果は、CAD 患者における溶血抑制にスチムリマブを使用したときの良好なリスクベネフィットプロファイルを裏付けている。

報告書の日付：2019 年 11 月 19 日

2.6.2 有害事象

全ての AE 及び因果関係があると判断された AE を表 10 及び表 11 に示す。

表 10 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=17)	Cohort 2-7.5g (N=7)	Total (N=24)
Total number of TEAEs	84	40	124
Subjects with at least one TEAE	16 (94.1)	6 (85.7)	22 (91.7)
血液およびリンパ系障害	2 (11.8)	1 (14.3)	3 (12.5)
貧血	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
溶血性貧血	1 (5.9)	0	1 (4.2)
心臓障害	2 (11.8)	0	2 (8.3)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
大動脈弁狭窄	1 (5.9)	0	1 (4.2)
冠動脈疾患	1 (5.9)	0	1 (4.2)
冠動脈狭窄	1 (5.9)	0	1 (4.2)
チアノーゼ	2 (11.8)	0	2 (8.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
三尖弁閉鎖不全症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
眼障害	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=17)	Cohort 2-7.5g (N=7)	Total (N=24)
光視症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
硝子体出血	0	1 (14.3)	1 (4.2)
胃腸障害	5 (29.4)	3 (42.9)	8 (33.3)
腹部膨満	1 (5.9)	0	1 (4.2)
上腹部痛	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
便秘	1 (5.9)	0	1 (4.2)
下痢	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
消化不良	1 (5.9)	0	1 (4.2)
胃炎	1 (5.9)	0	1 (4.2)
胃腸出血	0	1 (14.3)	1 (4.2)
痔核	2 (11.8)	0	2 (8.3)
鼠径ヘルニア	0	1 (14.3)	1 (4.2)
悪心	1 (5.9)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (23.5)	3 (42.9)	7 (29.2)
適用部位出血	1 (5.9)	0	1 (4.2)
無力症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
疲労	1 (5.9)	0	1 (4.2)
冷感	0	1 (14.3)	1 (4.2)
ヘルニア痛	0	1 (14.3)	1 (4.2)
炎症	0	1 (14.3)	1 (4.2)
末梢性浮腫	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
末梢腫脹	1 (5.9)	0	1 (4.2)
発熱	0	1 (14.3)	1 (4.2)
血管穿刺部位血腫	0	1 (14.3)	1 (4.2)
肝胆道系障害	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
急性胆嚢炎	0	1 (14.3)	1 (4.2)
胆石症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	10 (58.8)	3 (42.9)	13 (54.2)
腹部感染	0	1 (14.3)	1 (4.2)
気管支炎	0	1 (14.3)	1 (4.2)
細菌性膀胱炎	1 (5.9)	0	1 (4.2)
胃腸炎	2 (11.8)	0	2 (8.3)
感染	1 (5.9)	0	1 (4.2)
上咽頭炎	2 (11.8)	0	2 (8.3)
口腔ヘルペス	1 (5.9)	0	1 (4.2)
気道感染	1 (5.9)	0	1 (4.2)
ウイルス性気道感染	1 (5.9)	0	1 (4.2)
皮膚感染	0	1 (14.3)	1 (4.2)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (14.3)	1 (4.2)
上気道感染	2 (11.8)	0	2 (8.3)
尿路感染	1 (5.9)	0	1 (4.2)

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=17)	Cohort 2-7.5g (N=7)	Total (N=24)
ウイルス感染	0	1 (14.3)	1 (4.2)
ウイルス性上気道感染	1 (5.9)	0	1 (4.2)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (14.3)	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6)	2 (28.6)	5 (20.8)
背部損傷	1 (5.9)	0	1 (4.2)
挫傷	0	1 (14.3)	1 (4.2)
眼挫傷	1 (5.9)	0	1 (4.2)
転倒	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
注入に伴う反応	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
皮膚擦過傷	1 (5.9)	0	1 (4.2)
脊柱損傷	1 (5.9)	0	1 (4.2)
創傷	1 (5.9)	0	1 (4.2)
臨床検査	3 (17.6)	2 (28.6)	5 (20.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	1 (4.2)
血圧上昇	1 (5.9)	0	1 (4.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (14.3)	1 (4.2)
胸部Ｘ線異常	1 (5.9)	0	1 (4.2)
体重増加	1 (5.9)	0	1 (4.2)
代謝および栄養障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)
食欲減退	1 (5.9)	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6)	1 (14.3)	4 (16.7)
関節痛	2 (11.8)	0	2 (8.3)
変形性関節症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
骨粗鬆症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
腱炎	0	1 (14.3)	1 (4.2)
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）	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
基底細胞癌	1 (5.9)	0	1 (4.2)
肝癌	0	1 (14.3)	1 (4.2)
腎細胞癌	1 (5.9)	0	1 (4.2)
神経系障害	2 (11.8)	1 (14.3)	3 (12.5)
頭痛	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
パーキンソニズム	1 (5.9)	0	1 (4.2)
精神障害	2 (11.8)	1 (14.3)	3 (12.5)
錯乱状態	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
精神疲労	1 (5.9)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	2 (28.6)	5 (20.8)
気管支刺激	0	1 (14.3)	1 (4.2)

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=17)	Cohort 2-7.5g (N=7)	Total (N=24)
咳嗽	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
鼻出血	1 (5.9)	0	1 (4.2)
鼻閉	0	1 (14.3)	1 (4.2)
湿性咳嗽	0	1 (14.3)	1 (4.2)
気道うっ血	0	1 (14.3)	1 (4.2)
鼻漏	1 (5.9)	0	1 (4.2)
変色痰	0	1 (14.3)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)	2 (28.6)	4 (16.7)
湿疹	0	1 (14.3)	1 (4.2)
紅斑	0	1 (14.3)	1 (4.2)
過角化	1 (5.9)	0	1 (4.2)
皮膚刺激	0	1 (14.3)	1 (4.2)
皮膚潰瘍	1 (5.9)	0	1 (4.2)
うっ滞性皮膚炎	1 (5.9)	0	1 (4.2)
血管障害	2 (11.8)	1 (14.3)	3 (12.5)
空気塞栓症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
血腫	0	1 (14.3)	1 (4.2)
高血圧	1 (5.9)	0	1 (4.2)

NOTE: 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort (or total) of the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA version 21.0.
3: 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_b03a_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03a_s_t_j_i.rtf (25DEC2019 2:35)

表 11 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=17)	Cohort 2-7.5g (N=7)	Total (N=24)
Total number of TEAEs	9	4	13
Number of subjects by highest relationship	7 (41.2)	2 (28.6)	9 (37.5)
心臓障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)
チアノーゼ	1 (5.9)	0	1 (4.2)
胃腸障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)
腹部膨満	1 (5.9)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
適用部位出血	1 (5.9)	0	1 (4.2)
末梢性浮腫	0	1 (14.3)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	0	1 (4.2)
細菌性膀胱炎	1 (5.9)	0	1 (4.2)

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=17)	Cohort 2-7.5g (N=7)	Total (N=24)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
注入に伴う反応	1 (5.9)	1 (14.3)	2 (8.3)
臨床検査	1 (5.9)	0	1 (4.2)
血圧上昇	1 (5.9)	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (14.3)	1 (4.2)
腱炎	0	1 (14.3)	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)
鼻漏	1 (5.9)	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (14.3)	1 (4.2)
紅斑	0	1 (14.3)	1 (4.2)
血管障害	1 (5.9)	0	1 (4.2)
高血圧	1 (5.9)	0	1 (4.2)

NOTE: 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort (or total) of the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA version 21.0.
3: 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.
4: 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; AE = adverse event
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03a_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03a_s_t_rel_j_i.rtf (25DEC2019 2:35)

2.7 BIVV009-03 試験 Part B（国際共同試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-2]

2.7.1 概要

治験の標題：最近の輸血歴を有する特発性寒冷凝集素症患者を対象としたスチムリマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同オープンラベル試験

治験調整医師：

[redacted]

Germany

治験実施医療機関：22 施設で 1 名以上がスクリーニングされ、16 施設で 1 名以上が登録された。本試験は、米国、オーストラリア、ドイツ、フランス、イタリア、日本、ノルウェー及び英国の治験実施医療機関で実施した。オーストリア、オランダ及びベルギーではスクリーニングがされたが、登録された患者はいなかった。日本では 3 施設で実施し、そのうち 2 施設で 1 名以上の患者が登録された。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2018 年 3 月 5 日（Part A に登録された最初の患者）

最後の患者の完了日：2019 年 7 月 11 日（Part A）、実施中（Part B）

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

Part B の主要目的は、CAD 患者を対象に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る。

Part B の副次目的は、CAD 患者を対象にスチムリマブを長期投与したときの効果の持続性を調べることである。

治験方法：

BIVV009-03 試験は 2 つのパートからなる第 3 相オープンラベル単一群試験であり、補体関連疾患である CAD 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した。本試験には、最近（6 か月以内）の輸血歴を有し、活動性溶血が認められる症候性 CAD 患者が登録された。本試験の Part A は、安全性及び有効性を評価する 6 か月の主要なフェーズであり、2019 年 7 月 11 日に完了した。Part A の終了時に治験薬投与を受けていた患者は、スチムリマブの長期にわたる安全性、忍容性及び効果の持続性を評価するための継続試験である Part B に移行した。Part B は現在実施中である。

本試験に参加している間、患者は、併用可能薬、治験薬及び輸血以外の CAD の治療を禁止されていた。

Part B では、Part A と同様に、患者に 2 週間ごとにスチムリマブを投与した。予定された投与から逸脱した（投与期間枠を過ぎた、又は前回の投与から 17 日超経過した）患者には、追加の負荷投与を行った。

併用可能薬又は輸血による治療が必要な場合でも、本試験の Part A 及び Part B への参加は中止しないこととした。Part B の期間中、ヘモグロビン濃度が以下の基準のいずれかに該当する患者に輸血を行った。

- ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満で患者に症状がみられる、又は
- ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 未満で患者に症状がみられない

有害事象（AE）データの収集、並びに、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び抗薬物抗体（ADA）用検体を採取するための安全性フォローアップ来院は、早期に中止した患者を含む全ての患者を対象に、治験薬の最終投与から 9 週間後に行われた。また、患者にブレイクスルー溶血イベントが発現した場合も、PK、PD 及び ADA 用検体を採取した。

本試験の Part B は、Part A の最終患者の完了（LPO）から 12 か月*後に完了とする。その時点で Part B において治験薬投与を継続中の全ての患者を、治験薬の最終投与から 9 週間後の試験終了時（EOS）来院でフォローアップする。

*：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に BIVV009-03 試験 Part B の治験実施計画書を改訂し、投与期間を 1 年から 2 年に変更した。

患者数：

予定：22 名（Part A を完了した全ての患者）

登録：22 名

投与：21 名（本中間報告書のカットオフ日［2019 年 7 月 11 日］時点で、1 名は Part B での投与を受けていなかった）

評価：

有効性／PD：21 名

安全性：21 名

診断及び主な選択基準：

本試験の Part A には、最近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する CAD 成人患者 24 名が登録された。選択基準の全てに該当し、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者が登録に適格とされた。

本試験の Part A を完了し、Part B への参加が可能で参加する意思のある患者が登録された。合計 22 名の患者が適格であり、本試験の Part B への参加の継続が予定された。2019 年 7 月 11 日時点で、Part B への参加を継続していた 22 名中 21 名（6.5 g コホート 15 名、7.5 g コホート 6 名）に、Part B でスチムリマブが 1 回以上（全量又は全量でなくとも）投与されていた。本中間報告のカットオフ日時点で、1 名は Part B での投与を受けていなかった。

治験治療

治験薬：スチムリマブ

剤形：10 mM リン酸ナトリウム緩衝液、140 mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80（Tween-80）及び注射用蒸留水と共に、50 mg/mL のスチムリマブを含有する無菌液剤

投与経路：静脈内（IV）

用法・用量（Part A と同じ）：Day 0 及び Day 7 に 6.5 g（体重 75 kg 未満の場合）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の場合）を単回投与し、その後 14 日間ごとに維持投与した。投与は約 60 分（±5 分）かけて行った。

バッチ番号：

- 1 バイアルパッケージ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- 6 バイアルパッケージ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間：Part A の LPO から 12 か月間*

観察期間：

- Part A（Week 26 まで）
- Part B（Week 27 から Week 77*まで）

*：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に BIVV009-03 試験 Part B の治験実施計画書を改訂し、投与期間を 1 年から 2 年に変更した。

評価基準：

有効性／PD：

Part B の有効性評価項目は疾患活動性に関する以下のパラメータとした。

- ヘモグロビン濃度
- （総）ビリルビン
- 乳酸脱水素酵素（LDH）
- ハプトグロビン
- 網状赤血球数
- 輸血の必要性
- 規定された症候性貧血の発現割合（最終報告書で評価する）
- 血栓塞栓症の発現割合
- ブレイクスルー溶血イベントの発現割合
- 投与終了（EOT）時点での医療資源の総利用回数（最終報告書で評価する）
- 生活の質（QOL）の評価（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy［FACIT］-Fatigue のみ中間報告書でも評価し、five level EuroQol – five dimensions questionnaire［EQ-5D-5L］、12-Item Short Form Survey［SF-12］、Patient's Global Impression of [Fatigue] Severity［PGIS］及び Patient's Global Impression of Change［PGIC］は最終報告書で評価する）

安全性：

安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象（TESAE）の発現割合
- 臨床検査結果のベースラインからの変化量（最終報告書で評価する）
- 全身性エリテマトーデス（SLE）パネル結果のベースラインからの変化量（最終報告書で評価する）
- バイタルサインのベースラインからの変化量（最終報告書で評価する）
- 心電図（ECG）データのベースラインからの変化（最終報告書で評価する）
- 身体診察所見（最終報告書で評価する）
- 血清中疾患関連バイオマーカー（最終報告書で評価する）
- 重症度 Grade 3 以上（抗生物質の IV 投与が必要）の感染症の発現割合
- 血栓塞栓症の発現割合

PK：

Part B では 3 か月ごとに定期的に PK 検体を採取した。また、患者にブレイクスルー血液学的イベントが発現した場合、又は患者が早期に試験への参加を中止した場合にも検体を採取した。

PD：

Part B では 3 か月ごとに定期的に PD 検体を採取した。また、患者にブレイクスルー血液学的イベントが発現した場合、又は患者が早期に試験への参加を中止した場合にも検体を採取した。

統計手法：

Part B の患者は、Part A に登録された患者の部分集団である。輸血を受けた患者を含め Part A を完了した全ての患者は、Part B への参加が可能であった。併用禁止薬の投与を受けた患者を含め Part A で試験を中

止した患者は、Part B へ参加することは出来なかった。

Part B における検出力及び症例数の検討は行わなかった。患者は、Part A の EOT 来院後に Part B に登録された。

Full Analysis Set（FAS）は、Part B に登録され、治験薬を 1 回以上（全量でなくとも）投与された全ての患者とした。治験薬を 1 回以上（全量でなくとも）投与された患者を安全性解析対象集団に含めた。本試験では FAS と安全性解析対象集団は同一であった。

有効性評価項目：

有効性評価項目の解析（Part B の期間）

連続変数である評価項目（LDH、ハプトグロビン、網状赤血球数及び FACIT- Fatigue のスコア）及びカテゴリー変数である評価項目（血栓塞栓症の発現割合及びブレイクスルー溶血イベントの発現割合）は、Week 27 からの Part B の期間で要約した。

これらの評価項目は､連続変数である評価項目のベースラインからの変化量を含め､Week 27 から Week 77 までの期間で、来院毎に記述統計量を用いて要約した。ベースラインの要約は比較のために示した。Part B で 12 か月を超えてフォローアップされた患者における Week 79 以降のデータは、データー覧表に示した。

有効性評価項目の解析（Part A と Part B を併合した期間）

連続変数である評価項目（ヘモグロビン及びビリルビン）は、ベースライン／Day 0 から Week 77 来院までの期間で、来院毎に記述統計量を用いて要約した。要約表には、ベースラインからの変化量及び個々の要約統計量を含めた。Part B で 12 か月を超えてフォローアップされた患者における Week 79 以降のデータは、データー覧表に示した。

ヘモグロビン及びビリルビンの平均値は、折れ線グラフで、ベースライン／Day 0 を始点として経時的に示した。また、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値も、折れ線グラフで、ベースライン／Day 0 を始点として経時的に示した。

さらに、以下の連続変数である評価項目は FAS を用いて期間別に要約した。

- 輸血回数及び総単位数
- 年換算輸血回数及び年換算単位数

輸血回数及び総単位数は、Part B の期間及び併合した期間の両方について、Week 77 までのデータを要約した。Week 77 以降の全てのデータはデーター覧表に示した。

年換算輸血回数及び年換算単位数には、Part B の全てのデータを用いた。年換算値は以下の式を用いて患者ごとに算出した。

年換算値＝試験期間中のイベント数／試験期間の全日数 x 365.25

安全性評価項目：

全ての安全性データは安全性解析対象集団を用いて要約した。有害事象（AE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 21.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて分類した。TEAE 及び TESAE を発現割合、因果関係、重症度別に集計して示した。本中間報告書では、全ての AE 及び血栓塞栓症が認められた患者の一覧表を示した。

要約：

集団の特性：

本試験の Part A には、最近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する成人 CAD 患者 24 名が登録された。選択基準の全てに該当し、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者が登録可能であった。本試験の Part A を完了し、Part B への参加が可能で、参加する意思のある患者が登録された。Part A を完了した 22 名の患者全員が長期継続試験である Part B に登録された。Part B には、Part A を完了したが主要評価項目の基準を達成しなかった 9 名が含まれた。本試験の Part B のデータカットオフ日（2019 年 7 月 11 日）時点で、22 名中 21 名にスチムリマブが 1 回以上投与されていた。したがって、本中間報告

書では 21 名の患者のデータを基に解析した。本中間報告のカットオフ日時点で、1 名は Part B で治験薬の投与を受けていなかった。Part B の試験集団は、年齢の中央値が 72.0 歳で、ほとんどの患者が 65 歳以上（81.0%）であった。患者の多くは欧州（71.4%）で参加し、女性（66.7%）が多かった。Part B でのスチムリマブの投与期間の中央値は 15.0 週間、スチムリマブの投与回数の中央値は 8.0 回であった。

有効性の結果：

Part B では、スチムリマブの効果の持続性を確認した。データ全体から、Part B の期間中に認められたビリルビン値の正常化の持続、ヘモグロビン濃度の上昇、FACIT- Fatigue スコアの改善及び LDH 値の低下の持続によって示されたように、スチムリマブを長期投与することにより溶血抑制が持続することが示唆された。

安全性の結果：

最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、Part B でスチムリマブを 1 回以上投与された 21 名の患者で評価した。患者の年齢の中央値は 72.0 歳で、65 歳以上（81.0%）の患者が多かった。患者の多くは欧米（71.4%）から参加し、女性（66.7%）が多かった。Part B のスチムリマブの投与期間の中央値は 15.0 週間、スチムリマブの投与回数の中央値は 8.0 回であった。スチムリマブの忍容性はおおむね良好であり、新たな安全性についての懸念は認められなかった。AE 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でみられるものとおおむね一致していた。本中間報告書における主要な安全性の結果は以下のとおりである。

- Part B の期間中に死亡は認められなかった。
- 合計 72 件の TEAE が 16 名（76.2%）の患者で認められ、比較的よく見られた（2 名以上）TEAE（PT）は、貧血、高血圧（各 3 名、14.3%）並びに、非心臓性胸痛、胆石症、膀胱炎（各 2 名、9.5%）であった。
- 合計 6 件の TESAE が 5 名（23.8%）の患者で認められ、そのうち 3 名（14.3%）の患者に感染症および寄生虫症（SOC）の TESAE が各 1 件認められた。
- 治験責任医師によりスチムリマブと因果関係があると判断された TEAE は、5 名（23.8%）の患者で 7 件認められ、チアノーゼ、膀胱炎、上気道感染、ウイルス感染及び高血圧が含まれた。治験責任医師によりスチムリマブと因果関係があると判断された TESAE は 1 名（4.8%）の患者で 1 件認められ、ウイルス感染であった。
- Part B の期間中に TEAE により治験薬投与の中止又は試験の中止に至った患者はいなかった。本報告書作成時点で、21 名全員が試験を継続中である。
- Grade 3 以上の感染症は 3 名（14.3%）に認められ、いずれも重篤と判断された。その事象は丹毒、大腸菌性敗血症及びウイルス感染（各 1 件）であった。莢膜形成細菌（大腸菌）による重篤な感染症が認められたが、髄膜炎菌による感染症又は髄膜炎の TEAE は認められなかった。
- Part B の期間中に、血栓塞栓症として深部静脈血栓症（1 件）が認められた。
- 自己免疫疾患に該当する事象を特定するために全ての TEAE をレビューした結果、多発性硬化症及び視神経炎の既往歴を有する患者 1 名に多発性硬化症の再発が認められたが、患者は回復した。
- 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。Part A から持続している 1 件の紅斑（非重篤な TEAE）は、スチムリマブ投与に起因する過敏症反応の可能性が示唆された。
- 治験薬投与開始から 24 時間以内に TEAE が認められた患者はいなかった。

PK 及び PD の結果：

スチムリマブ濃度及び PK 評価の結果は、Part B の中間報告書では提示せず、最終報告書で要約する。

古典的補体経路（CP）活性、並びに CH50、C4、C1q 及び C1s 濃度を含む PD 評価の結果についても、Part B の中間報告書では提示せず、本試験完了後の最終報告書で要約する。

結論：

本中間報告書に示したスチムリマブ長期投与の結果において、ビリルビン、ヘモグロビン濃度及び FACIT-Fatigue に対する作用が投与期間を通して持続していたことから、Part B の投与期間において溶血抑制が持続されていることが示された。Part B の期間中に輸血を必要とした患者は 1 名のみであった。

全体として、スチムリマブの忍容性はおおむね良好であった。Part B の期間中に死亡は認められず、中止に至った患者もいなかった。21 名全員が試験を継続中である。AE 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で見られるものとおおむね一致していた。莢膜形成細菌による TESAE（1 件）及び治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係があると判断されたウイルス感染（1 件）を含む重篤な感染症が認められたが、髄膜炎菌による感染症は認められず、また、感染症のリスク因子を有する患者も多かった。1 名の患者で既往歴である自己免疫疾患の再発の TEAE が認められたが、SLE を発現した患者はいなかった。スチムリマブ投与に起因する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応を示唆する TEAE は認められなかった。Part A から持続する非重篤の TEAE が 1 件認められ、スチムリマブ投与に起因する過敏症反応の可能性が示唆された。Part B の期間中に 1 名の患者で血栓塞栓症の TEAE が認められた。新たな安全性についての懸念は認められなかった。

結論として、本試験の Part B の中間解析の結果は、CAD 患者に対する溶血抑制におけるスチムリマブ投与の良好なリスクベネフィットプロファイルをさらに裏付けるものであった。

中間報告書の日付：2019 年 11 月 13 日

2.7.2 有害事象

全ての AE 及び因果関係があると判断された AE を表 12 及び表 13 に示す。

表 12 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part B

System organ class **Preferred term n (%)**	**Cohort 1-6.5g** **(N=15)**	**Cohort 2-7.5g** **(N=6)**	**Total** **(N=21)**
Total number of TEAEs	40	32	72
Subjects with at least one TEAE	11 (73.3)	5 (83.3)	16 (76.2)
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	1 (16.7)	3 (14.3)
貧血	2 (13.3)	1 (16.7)	3 (14.3)
心臓障害	0	1 (16.7)	1 (4.8)
チアノーゼ	0	1 (16.7)	1 (4.8)
耳および迷路障害	0	1 (16.7)	1 (4.8)
メニエール病	0	1 (16.7)	1 (4.8)
耳鳴	0	1 (16.7)	1 (4.8)
眼障害	2 (13.3)	1 (16.7)	3 (14.3)
白内障	1 (6.7)	0	1 (4.8)
黄斑変性	1 (6.7)	0	1 (4.8)
網膜剥離	0	1 (16.7)	1 (4.8)
胃腸障害	2 (13.3)	2 (33.3)	4 (19.0)
腹痛	1 (6.7)	0	1 (4.8)

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=15)	Cohort 2-7.5g (N=6)	Total (N=21)
腹部圧痛	1 (6.7)	0	1 (4.8)
便秘	0	1 (16.7)	1 (4.8)
下痢	0	1 (16.7)	1 (4.8)
悪心	0	1 (16.7)	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (26.7)	2 (33.3)	6 (28.6)
薬物不耐性	1 (6.7)	0	1 (4.8)
疲労	0	1 (16.7)	1 (4.8)
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	0	1 (4.8)
倦怠感	1 (6.7)	0	1 (4.8)
非心臓性胸痛	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
発熱	1 (6.7)	0	1 (4.8)
肝胆道系障害	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
胆石症	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
免疫系障害	0	1 (16.7)	1 (4.8)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (16.7)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	5 (33.3)	2 (33.3)	7 (33.3)
膀胱炎	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
丹毒	0	1 (16.7)	1 (4.8)
大腸菌性敗血症	1 (6.7)	0	1 (4.8)
胃腸炎	1 (6.7)	0	1 (4.8)
外耳炎	1 (6.7)	0	1 (4.8)
皮膚カンジダ	0	1 (16.7)	1 (4.8)
足部白癬	1 (6.7)	0	1 (4.8)
上気道感染	0	1 (16.7)	1 (4.8)
尿路感染	1 (6.7)	0	1 (4.8)
ウイルス感染	1 (6.7)	0	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0)	2 (33.3)	5 (23.8)
骨挫傷	0	1 (16.7)	1 (4.8)
脳振盪	1 (6.7)	0	1 (4.8)
挫傷	1 (6.7)	0	1 (4.8)
異常温度曝露	0	1 (16.7)	1 (4.8)
転倒	1 (6.7)	0	1 (4.8)
交通事故	0	1 (16.7)	1 (4.8)
臨床検査	2 (13.3)	0	2 (9.5)
血中クレアチニン増加	1 (6.7)	0	1 (4.8)
大腸菌検査陽性	1 (6.7)	0	1 (4.8)
代謝および栄養障害	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
低リン酸血症	0	1 (16.7)	1 (4.8)

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=15)	Cohort 2-7.5g (N=6)	Total (N=21)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (6.7)	0	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	1 (4.8)
背部痛	0	1 (16.7)	1 (4.8)
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）	1 (6.7)	0	1 (4.8)
腎細胞癌	1 (6.7)	0	1 (4.8)
神経系障害	0	2 (33.3)	2 (9.5)
頭痛	0	1 (16.7)	1 (4.8)
多発性硬化症再発	0	1 (16.7)	1 (4.8)
NOT CODED	1 (6.7)	0	1 (4.8)
NOT CODED	1 (6.7)	0	1 (4.8)
精神障害	1 (6.7)	0	1 (4.8)
錯乱状態	1 (6.7)	0	1 (4.8)
腎および尿路障害	0	1 (16.7)	1 (4.8)
ヘモグロビン尿	0	1 (16.7)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	1 (16.7)	3 (14.3)
労作性呼吸困難	0	1 (16.7)	1 (4.8)
鼻出血	1 (6.7)	0	1 (4.8)
湿性咳嗽	1 (6.7)	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	2 (33.3)	3 (14.3)
薬疹	1 (6.7)	0	1 (4.8)
紅斑	0	1 (16.7)	1 (4.8)
過角化	0	1 (16.7)	1 (4.8)
そう痒性皮疹	1 (6.7)	0	1 (4.8)
皮膚病変	0	1 (16.7)	1 (4.8)
血管障害	4 (26.7)	2 (33.3)	6 (28.6)
深部静脈血栓症	1 (6.7)	0	1 (4.8)
本態性高血圧症	1 (6.7)	0	1 (4.8)
ほてり	0	1 (16.7)	1 (4.8)
高血圧	2 (13.3)	1 (16.7)	3 (14.3)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort (or total) of the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA version 21.0.
3: Subjects are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
4: An AE is considered treatment-emergent for Part B if the onset date is on or after the Part B start date.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03b_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 0:18)

表 13 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part B

System organ class Preferred term n (%)	Cohort 1-6.5g (N=15)	Cohort 2-7.5g (N=6)	Total (N=21)
Total number of TEAEs	3	4	7
Number of subjects by highest relationship	2 (13.3)	3 (50.0)	5 (23.8)
心臓障害	0	1 (16.7)	1 (4.8)
チアノーゼ	0	1 (16.7)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
膀胱炎	0	1 (16.7)	1 (4.8)
上気道感染	0	1 (16.7)	1 (4.8)
ウイルス感染	1 (6.7)	0	1 (4.8)
血管障害	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)
高血圧	1 (6.7)	1 (16.7)	2 (9.5)

NOTE 1: Percentages are based on the number of subjects in each dose cohort (or total) of the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA version 21.0.
3: 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.
4: TEAEs with missing causality assessment are counted as related TEAEs. TEAEs with an Investigator’s causality assessment of 'Possible' or 'Probable' are considered 'Related'.
5: An AE is considered treatment-emergent for Part B if the onset date is on or after the Part B start date.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Data cutoff date for BIVV009-03 Part B is 11 July 2019.
PGM=PRODOPS/BIVV009/OVERALL/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_b03b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03b_s_t_rel_j_i.rtf (07JAN2020 0:18)

2.8 BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）（国際共同試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-6]

2.8.1 概要

治験の標題：最近の輸血歴を有する特発性寒冷凝集素症患者を対象としたスチムリマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同オープンラベル試験

治験調整医師：

[redacted]
Germany

治験実施医療機関：22 施設で 1 名以上がスクリーニングされ、16 施設で 1 名以上が登録された。本試験は、米国、オーストラリア、ドイツ、フランス、イタリア、日本、ノルウェー、オランダ及び英国の治験実施医療機関で実施した。オーストリア及びベルギーではスクリーニングがされたが、登録された患者はいなかった。日本では 3 施設で実施し、そのうち 2 施設で 1 名以上の患者が登録された。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2018 年 3 月 5 日（Part A に登録された最初の患者）

最後の患者の完了日：2019 年 7 月 11 日（Part A）、Part A+B（53 週間）総括報告書のデータカットオフ日：2020 年 1 月 16 日（Part B は実施中）

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

Part A の主要目的は、最近の輸血歴を有する寒冷凝集素症（CAD）患者にスチムリマブを投与することにより、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇又は 12 g/dL 以上にまで上昇し、治療中に輸血の必要性がなくなるかどうかを特定することである。

Part B の主要目的は、CAD 患者を対象に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る。

Part A の有効性の副次目的は、CAD 患者の溶血や貧血に関連する臨床イベント及び臨床検査値に及ぼすスチムリマブの作用を評価すること、並びに CAD 患者の生活の質（QOL）に及ぼすスチムリマブの作用を評価することである。

Part A の安全性の目的は、CAD 患者を対象にスチムリマブの全体的な安全性と忍容性を評価することである。

Part B の副次目的は、CAD 患者を対象にスチムリマブを長期投与したときの効果の持続性を調べることである。

治験方法：

BIVV009-03 試験は 2 つのパートからなる第 3 相オープンラベル単一群試験であり、補体関連疾患である CAD 患者を対象として、スチムリマブの有効性／効果及び反応の持続性、安全性及び忍容性を評価した。本試験には、最近（6 か月以内）の輸血歴を有し、活動性溶血が認められる症候性 CAD 患者が登録された。本試験の Part A は、安全性及び有効性を評価する 6 か月の主要なフェーズであり、2019 年 7 月 11

日に完了した。Part A の終了時に治験薬投与を受けていた患者は、スチムリマブの長期にわたる安全性、忍容性及び効果の持続性を評価するための継続試験である Part B に移行した。Part B は現在実施中である。

Part A には、最近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する CAD 患者 24 名が登録された。患者には、Day 0、Day 7、及びその後 2 週間ごとにスチムリマブを静脈内（IV）投与した。予定された投与から逸脱した（投与期間枠を過ぎた、又は前回の投与から 17 日超経過した）患者には、追加の負荷投与を行った。患者は Day 182（Week 26）に投与終了時来院を行った。

CAD 患者に対する赤血球輸血に関して一般的に認められている基準やガイドラインはないが、治験実施計画書には、特定の患者に対する臨床診療又は治験責任医師の判断に関わらずに輸血を行うための基準を取り入れた。6 か月の治療期間中、以下に定義する輸血基準に該当する患者に輸血を行った。Part A で輸血を受けた患者も、本試験への参加を中止することなく Part B への参加が可能であった。

- ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満で患者に症状がみられる、又は
- ヘモグロビン濃度が 7 g/dL 未満で患者に症状がみられない

本試験に参加している間、患者は、併用可能薬、治験薬及び輸血以外の CAD の治療を禁止されていた。

Part B では、Part A と同様に、患者に 2 週間ごとにスチムリマブを投与した。予定された投与から逸脱した（投与期間枠を過ぎた、又は前回の投与から 17 日超経過した）患者には、追加の負荷投与を行った。

併用可能薬又は輸血による治療が必要な場合でも、本試験の Part A 及び Part B への参加は中止しないこととした。Part B の期間中、ヘモグロビン濃度が上述の基準のいずれかに該当する患者に輸血を行った。

有害事象（AE）データの収集、並びに、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び抗薬物抗体（ADA）用検体を採取するための安全性フォローアップ来院は、早期に中止した患者を含む全ての患者を対象に、治験薬の最終投与から 9 週間後に行われた。また、患者にブレイクスルー溶血イベントが発現した場合も、PK、PD 及び ADA 用検体を採取した。

本試験の Part B は、Part A の最終患者の完了から 24 か月後に完了とする。その時点で Part B において治験薬投与を継続中の全ての患者を、治験薬の最終投与から 9 週間後の試験終了時（EOS）来院でフォローアップする。

患者数：

予定：20 名

登録：24 名

投与：24 名

評価：

有効性：24 名

安全性：24 名

診断及び主な選択基準：

本試験の Part A には、最近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する CAD 成人患者 24 名が登録された。選択基準の全てに該当し、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者が登録に適格とされた。

投与を受けた患者のうち、22 名（91.7%）が Part A を完了し（6.5 g コホート 16 名［94.1%］、7.5 g コホート 6 名［85.7%］）、治験薬の投与を中断することなく直接 Part B に移行した。2020 年 1 月 16 日時点で、22 名全員が Part B を継続中である。ただし、1 名の患者は Part B で複数の非重篤な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）（基本語［PT］：消化不良、チアノーゼ、嚥下障害及びびらん性胃炎）が認められたため、治験薬の投与を中止し、試験を中止した。2020 年 1 月 16 日のデータカットオフ時点で、当該患者は EOS 来院を完了していなかったため継続中とみなされた。

治験治療

治験薬：スチムリマブ

剤形：10 mM リン酸ナトリウム緩衝液、140 mM 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80（Tween-80）及び注射用蒸留水と共に、18 mg/mL 又は 50 mg/mL のスチムリマブを含有する無菌液剤

投与経路：IV

用法・用量（Part A と同じ）：Day 0 及び Day 7 に 6.5 g（体重 75 kg 未満の場合）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の場合）を単回投与し、その後 14 日間ごとに維持投与した。投与は約 60 分（±5 分）かけて行った。

投与期間：26 週間（Part A）

観察期間：Part B（Week 27 以降）

評価基準：

有効性：

Part A+B の有効性評価項目は疾患活動性に関する以下のパラメータとした。

- ヘモグロビン濃度
- （総）ビリルビン
- 乳酸脱水素酵素（LDH）
- ハプトグロビン
- 網状赤血球数
- 輸血の必要性
- QOL の評価（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy［FACIT］-Fatigue のみ）

安全性：

安全性評価項目は以下のとおりであった。

- TEAE 及び重篤な有害事象（TESAE）の発現割合
- 臨床検査結果のベースラインからの変化量
- 全身性エリテマトーデスパネル結果のベースラインからの変化量
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- 心電図（ECG）データのベースラインからの変化
- 身体診察所見（最終報告書で評価する）
- 重症度 Grade 3 以上（抗生物質の IV 投与が必要）の感染症の発現割合
- 血栓塞栓症の発現割合

薬物動態：

スチムリマブ濃度及び PK 評価の結果は、53 週間の中間報告書では提示せず、最終報告書で要約する。

統計手法：

日本の医薬品医療機器総合機構の要求に応じて、本報告書には Part A 及び Part B を併合した期間の安全性及び有効性の中間解析の結果を要約する。併合する試験期間は、Part A で最初の患者が登録されてから、最後の患者が Part A を完了し、Part A 及び Part B を通算して 53 週間治験薬が投与される Part B での来院までとする。

BIVV009-03 試験 Part A には、最近の輸血歴を有する CAD 患者約 20 名を登録することとした。Part B の患者は、Part A に登録された患者の部分集団である。輸血を受けた患者を含め Part A を完了した全ての患者は、Part B への参加が可能であった。併用禁止薬の投与を受けた患者を含め Part A で試験を中止

した患者は、Part B へ参加することは出来なかった。

Full Analysis Set（FAS）は、治験薬を 1 回以上（全量でなくとも）投与された全ての患者とした。有効性解析は FAS を用いて実施した。

治験薬を 1 回以上（全量でなくとも）投与された患者を安全性解析対象集団に含めた。なお、本試験で安全性解析対象集団は FAS と同一であった。

有効性評価項目：

説明されている全ての解析は FAS を用いて実施され、要約と一覧表のみを含める。有効性評価項目に関する正式な仮説の検定は行われなかった。

溶血の評価項目には、ヘモグロビン濃度、（総）ビリルビン、LDH、ハプトグロビン及び網状赤血球数が含まれる。これらの評価項目は、ベースラインからの変化量を含め、Day 0 からデータカットオフ日までの期間で来院毎に要約した。ヘモグロビン及びビリルビンの平均値は、折れ線グラフで、ベースライン／Day 0 を始点として経時的に示した。また、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値も、折れ線グラフで、ベースライン／Day 0 を始点として経時的に示した。

FACIT-Fatigue スコアは本中間解析に含まれる唯一の患者報告アウトカム評価項目である。全体スコア及びそのベースラインからの変化量は、ベースラインからデータカットオフ日までの期間で、来院毎に記述統計量を用いて要約した。

さらに、試験期間中の輸血回数と単位数は、治験薬投与開始から 5 週間経過後及び 5 週間経過後からデータカットオフ日までの期間で要約した。

安全性評価項目：

全ての安全性データは安全性解析対象集団を用いて要約した。AE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 21.0 の器官別大分類（SOC）及び PT を用いて分類した。

TEAE 全体の概要は、TEAE、因果関係があると判断された TEAE、TESAE、因果関係があると判断された TESAE、Grade 3 以上の TEAE、試験治療下で発現した Grade 3 以上の感染症、血栓塞栓症の TEAE、及び治験薬投与開始から 24 時間以内に発現した TEAE が認められた患者数及びその割合、TEAE により治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った患者数及びその割合、並びに死亡した患者数及びその割合を集計して示した。さらに、TEAE、TESAE、血栓塞栓症の TEAE、及び治験薬投与開始から 24 時間以内に発現した TEAE の件数を示した。

併合した期間におけるベースライン及びベースライン後来院時の血液学及び血液生化学の結果は、ベースラインからの変化量と共に記述統計量を用いて要約した。これらの来院毎の要約は、中間データカットオフ日までの期間で示した。

要約：

集団の特性：

本試験の Part A には、最近の輸血歴（登録前 6 か月間に 1 回以上の輸血と定義）を有する成人 CAD 患者 24 名が登録された。選択基準の全てに該当し、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者が登録可能であった。本試験の Part A を完了し、Part B への参加が可能で、参加する意思のある患者が登録された。Part A を完了した 22 名の患者全員が長期継続試験である Part B に登録された。試験集団は、年齢の中央値が 71.5 歳で、ほとんどの患者が 65 歳以上（79.2%）であった。患者の多くは欧州（70.8%）で参加し、女性（62.5%）が多かった。スチムリマブの投与期間の中央値は 67.64 週間であった。

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 6.5 g コホートに登録された。カットオフ日（2020 年 1 月 16 日）時点で、Part A の Day 0 から起算して、それぞれの患者の Week 77、Week 77 及び Week 57 までのデータが収集された。

有効性の結果：

Part A+B（53 週間）のデータから、Part B の期間中に認められたビリルビン値の正常化の持続、ヘモグロビン濃度の増加、FACIT- Fatigue スコアの改善及び LDH 値の低下の持続によって示されたように、スチムリマブを長期投与することにより溶血抑制が持続することが示唆された。

日本人患者では、LDH を除き、試験全体集団と比べて各有効性評価項目の傾向に臨床的な違いは認められなかった。日本人患者の LDH 値はばらつきが大きかった。ただし、LDH 値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、ビリルビンはより正確な指標であり、日本人患者ではビリルビン値が低下した。

安全性の結果：

最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、2020 年 1 月 16 日時点で、BIVV009-03 試験 Part A+B（53 週間）でスチムリマブが 1 回以上投与された 24 名の患者で評価した。スチムリマブの忍容性はおおむね良好であった。AE 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でみられるものとおおむね一致していた。本中間報告書における主要な安全性の結果は以下のとおりである。

- 患者 1 名が Day 22 に診断され、治験薬の投与中止に至った肝癌の TESAE により、Day 32 に死亡した。当該事象及び治験薬投与の中止に至った別の TESAE（胃腸出血）は、スチムリマブとの因果関係がないと判断された。
- 合計 281 件の TEAE が 24 名（100%）の患者で認められ、比較的よく見られた（15%以上）TEAE（PT）は、下痢及び上咽頭炎（各 5 名、20.8%）、並びに貧血、悪心及び高血圧（各 4 名、16.7%）であった。
- 合計 30 件の TESAE が 12 名（50.0%）の患者で認められ、そのうち 5 名（20.8%）の患者に感染症および寄生虫症（SOC）の TESAE が 1 件以上認められた。ウイルス感染の TESAE が 1 名（4.2%）の患者で 1 件認められ、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、治験薬の一時中断に至った。患者 2 名が SAE により投与中止に至った。
- 治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係があると判断された TEAE は、9 名（37.5%）の患者で 23 件認められた。治験責任医師により因果関係があると判断された 2 名以上に認められた TEAE は、チアノーゼ及び注入に伴う反応（各 2 名、8.3%）であった。
- 患者 1 名は 2 件の TESAE（肝癌及び胃腸出血）により治験薬の投与を中止し、その後肝癌の TESAE により死亡した。他の 1 名の患者は、治験薬投与前に発現したリウマチ性多発筋痛の SAE により投与を中止し、その後試験を中止した。他の 1 名の患者は、Part B で複数の非重篤な TEAE（PT：消化不良、チアノーゼ、嚥下障害及びびらん性胃炎）が認められたため試験を中止した。
- 合計 57 件の感染症の TEAE が 18 名（75.0%）の患者で認められた。Grade 3 以上の感染症の TEAE は 6 名（25.0%）に 9 件認められ、尿路感染（PT）を除いて、いずれも TESAE として報告された。その他、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）による重篤な感染症が認められたが、髄膜炎又は髄膜炎菌による感染症の AE は認められなかった。感染症の TEAE の種類及び発現割合は、試験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。
- 血栓塞栓症として深部静脈血栓症（医療機器関連血栓症）の TEAE が 1 件認められたが、治験責任医師によりスチムリマブとの因果関係はないと判断された。
- 自己免疫疾患に該当する事象を特定するために全ての TEAE をレビューした結果、多発性硬化症及び視神経炎の既往歴を有する患者 1 名に多発性硬化症の再発が 1 件認められたが、患者は回復した。
- 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。スチムリマブに対する過敏症反応の可能性を示唆する TEAE が 3 名に認められた。注入に伴う反応及び呼吸困難が 1 名、注入に伴う反応が 1 名、紅斑が 1 名で認められた。

- 治験薬投与開始から 24 時間以内に、7 件の TEAE が 7 名（29.2%）の患者で認められた。2 名以上に認められた TEAE は、注入に伴う反応（2 名）のみであった。注入に伴う反応 2 件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、血圧上昇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。
- 臨床検査パラメータ：ほとんどの臨床検査値異常及び変動は、スチムリマブ投与に対する臨床応答又は基礎疾患である CAD の経過によるものであった。これらのデータから、スチムリマブ投与により血液学、血液生化学及び凝固パネルの値に悪影響は与えないと考えられる。
- バイタルサイン又は ECG に臨床的に意味のある明らかなパターンや傾向は認められなかった。

また、日本人患者数は少なく、結果の解釈は限られているが、入手したデータに基づき、試験全体集団と日本人患者の安全性プロファイルに違いは認められず、日本人患者において新たな安全性についての懸念は特定されなかった。

結論：

結論として、本試験の Part A+B（53 週間）の中間解析の結果は、CAD 患者に対する溶血抑制におけるスチムリマブ投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルをさらに裏付けるものであった。

中間報告書の日付：2020 年 6 月 19 日

2.8.2 有害事象

全ての AE 及び因果関係があると判断された AE を表 14 及び表 15 に示す。

表 14 - 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）- 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A+B（53 週間）

System organ class **Preferred term n(%)**	**Total** **(N=24)**
Total number of TEAEs	281
Subjects with at least one TEAE	24 (100)
血液およびリンパ系障害	5 (20.8)
貧血	4 (16.7)
溶血性貧血	1 (4.2)
心臓障害	4 (16.7)
狭心症	1 (4.2)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (4.2)
大動脈弁狭窄	1 (4.2)
冠動脈疾患	1 (4.2)
冠動脈狭窄	1 (4.2)
チアノーゼ	3 (12.5)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (4.2)
三尖弁閉鎖不全症	1 (4.2)
耳および迷路障害	1 (4.2)
メニエール病	1 (4.2)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
耳鳴	1 (4.2)
眼障害	4 (16.7)
白内障	1 (4.2)
虹彩毛様体炎	1 (4.2)
黄斑変性	1 (4.2)
光視症	1 (4.2)
網膜剥離	1 (4.2)
硝子体出血	1 (4.2)
胃腸障害	15 (62.5)
腹部膨満	1 (4.2)
上腹部痛	3 (12.5)
腹部圧痛	1 (4.2)
便秘	3 (12.5)
齲歯	1 (4.2)
下痢	5 (20.8)
消化不良	1 (4.2)
嚥下障害	1 (4.2)
胃炎	1 (4.2)
びらん性胃炎	1 (4.2)
胃腸出血	1 (4.2)
胃食道逆流性疾患	1 (4.2)
痔核	3 (12.5)
鼠径ヘルニア	1 (4.2)
悪心	4 (16.7)
口腔粘膜水疱形成	1 (4.2)
歯周病	1 (4.2)
口内炎	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (54.2)
適用部位出血	1 (4.2)
無力症	1 (4.2)
医療機器関連血栓症	1 (4.2)
薬物不耐性	1 (4.2)
疲労	3 (12.5)
冷感	1 (4.2)
ヘルニア痛	1 (4.2)
炎症	1 (4.2)
インフルエンザ様疾患	1 (4.2)
倦怠感	1 (4.2)
非心臓性胸痛	2 (8.3)
末梢性浮腫	2 (8.3)
末梢腫脹	2 (8.3)
発熱	2 (8.3)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
温度変化不耐症	1 (4.2)
血管穿刺部位血腫	1 (4.2)
肝胆道系障害	3 (12.5)
胆道仙痛	1 (4.2)
急性胆嚢炎	1 (4.2)
胆石症	2 (8.3)
免疫系障害	1 (4.2)
節足動物咬傷アレルギー	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	18 (75.0)
腹部感染	1 (4.2)
気管支炎	1 (4.2)
膀胱炎	3 (12.5)
細菌性膀胱炎	1 (4.2)
丹毒	1 (4.2)
大腸菌性敗血症	1 (4.2)
大腸菌性尿路感染	1 (4.2)
胃腸炎	3 (12.5)
帯状疱疹	1 (4.2)
感染	1 (4.2)
上咽頭炎	5 (20.8)
口腔ヘルペス	1 (4.2)
外耳炎	1 (4.2)
肺炎球菌性敗血症	1 (4.2)
肺炎	1 (4.2)
気道感染	1 (4.2)
ウイルス性気道感染	1 (4.2)
皮膚カンジダ	1 (4.2)
皮膚感染	1 (4.2)
レンサ球菌性敗血症	1 (4.2)
足部白癬	1 (4.2)
歯感染	1 (4.2)
上気道感染	3 (12.5)
尿路感染	2 (8.3)
ウイルス感染	2 (8.3)
ウイルス性上気道感染	1 (4.2)
ブドウ球菌性創感染	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	11 (45.8)
節足動物咬傷	1 (4.2)
背部損傷	1 (4.2)
骨挫傷	1 (4.2)
脳振盪	1 (4.2)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
挫傷	3 (12.5)
異常温度曝露	1 (4.2)
眼挫傷	1 (4.2)
転倒	2 (8.3)
注入に伴う反応	2 (8.3)
交通事故	1 (4.2)
皮膚擦過傷	1 (4.2)
脊柱損傷	1 (4.2)
ストレス骨折	1 (4.2)
創傷	1 (4.2)
臨床検査	7 (29.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)
血中クレアチニン増加	1 (4.2)
血圧上昇	1 (4.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (4.2)
胸部Ｘ線異常	1 (4.2)
便潜血陽性	1 (4.2)
体重増加	1 (4.2)
代謝および栄養障害	6 (25.0)
食欲減退	1 (4.2)
高コレステロール血症	1 (4.2)
高トリグリセリド血症	1 (4.2)
低ナトリウム血症	1 (4.2)
低リン酸血症	1 (4.2)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (29.2)
関節痛	2 (8.3)
背部痛	1 (4.2)
尾骨痛	1 (4.2)
頚部痛	1 (4.2)
変形性関節症	1 (4.2)
骨粗鬆症	1 (4.2)
顎関節症候群	1 (4.2)
腱炎	1 (4.2)
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）	4 (16.7)
基底細胞癌	2 (8.3)
ボーエン病	1 (4.2)
肝癌	1 (4.2)
腎細胞癌	1 (4.2)
脂漏性角化症	1 (4.2)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
神経系障害	7 (29.2)
浮動性めまい	3 (12.5)
頭痛	2 (8.3)
多発性硬化症再発	1 (4.2)
パーキンソニズム	1 (4.2)
失神	1 (4.2)
精神障害	4 (16.7)
錯乱状態	3 (12.5)
精神疲労	1 (4.2)
腎および尿路障害	2 (8.3)
急性腎障害	1 (4.2)
慢性腎臓病	1 (4.2)
排尿困難	1 (4.2)
ヘモグロビン尿	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	1 (4.2)
不正子宮出血	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (33.3)
気管支刺激	1 (4.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (4.2)
咳嗽	3 (12.5)
呼吸困難	1 (4.2)
労作性呼吸困難	1 (4.2)
鼻出血	1 (4.2)
鼻閉	1 (4.2)
湿性咳嗽	2 (8.3)
気道うっ血	1 (4.2)
鼻漏	1 (4.2)
変色痰	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (29.2)
薬疹	1 (4.2)
湿疹	1 (4.2)
紅斑	2 (8.3)
過角化	1 (4.2)
皮膚障害	1 (4.2)
皮膚刺激	1 (4.2)
皮膚病変	1 (4.2)
皮膚潰瘍	1 (4.2)
うっ滞性皮膚炎	1 (4.2)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
血管障害	10 (41.7)
空気塞栓症	1 (4.2)
大動脈狭窄	1 (4.2)
循環虚脱	1 (4.2)
本態性高血圧症	1 (4.2)
血腫	1 (4.2)
ほてり	1 (4.2)
高血圧	4 (16.7)
末梢血管障害	1 (4.2)

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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03w53_s_t_j_i.rtf (03JUN2020 3:56)

表 15 - 因果関係があると判断された TEAE - 安全性解析対象集団 - BIVV009-03 Part A+B（53 週間）

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
Total number of related TEAEs	23
Subjects with at least one related TEAE	9 (37.5)
心臓障害	2 (8.3)
チアノーゼ	2 (8.3)
胃腸障害	1 (4.2)
嚥下障害	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3)
適用部位出血	1 (4.2)
疲労	1 (4.2)
末梢性浮腫	1 (4.2)
温度変化不耐症	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	2 (8.3)
膀胱炎	1 (4.2)
細菌性膀胱炎	1 (4.2)
上気道感染	1 (4.2)
ウイルス感染	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.5)
挫傷	1 (4.2)
注入に伴う反応	2 (8.3)

System organ class Preferred term n(%)	Total (N=24)
臨床検査	1 (4.2)
血圧上昇	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)
関節痛	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.3)
呼吸困難	1 (4.2)
鼻漏	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
紅斑	1 (4.2)
血管障害	1 (4.2)
高血圧	1 (4.2)

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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_b03w53_s_t_rel_j_i.rtf (03JUN2020 3:56)