

日本標準商品分類番号

876399

使用の制限あり

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗補体(C1s)モノクローナル抗体

エジャイモ[®]点滴静注1.1gENJAYMO[®] for I.V. infusion

スチムリマブ(遺伝子組換え)製剤

剤形	注射剤（点滴静注用）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル（22mL）中 スチムリマブ（遺伝子組換え）1100mg含有
一般名	和名：スチムリマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Sutimlimab (Genetical Recombination)（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年6月20日 薬価基準収載年月日：2022年8月18日 販売開始年月日：2022年9月8日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2023年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名 (命名法)…………… 4
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
 - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 12
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 15
 - (2) 臨床薬理試験…………… 17
 - (3) 用量反応探索試験…………… 19
 - (4) 検証的試験…………… 20
 - 1) 有効性検証試験…………… 20
 - 2) 安全性試験…………… 35
 - (5) 患者・病態別試験…………… 48
 - (6) 治療的使用…………… 49
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 49
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 49
 - (7) その他…………… 49

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 50
2. 薬理作用…………… 50
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 50
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 51
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 57

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 58
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 58
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 59
 - (3) 中毒域…………… 61
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 61
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 61
 - (1) 解析方法…………… 61

(2) 吸収速度定数	61
(3) 消失速度定数	61
(4) クリアランス	61
(5) 分布容積	62
(6) その他	62
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	62
(1) 解析方法	62
(2) パラメータ変動要因	63
4. 吸収	63
5. 分布	63
(1) 血液-脳関門通過性	63
(2) 血液-胎盤関門通過性	63
(3) 乳汁への移行性	63
(4) 髄液への移行性	64
(5) その他の組織への移行性	64
(6) 血漿蛋白結合率	64
6. 代謝	64
(1) 代謝部位及び代謝経路	64
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	64
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	64
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	64
7. 排泄	64
8. トランスポーターに関する情報	64
9. 透析等による除去率	65
10. 特定の背景を有する患者	65
11. その他	65

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	66
2. 禁忌内容とその理由	67
3. 効能又は効果に関連する注意とその 理由	67
4. 用法及び用量に関連する注意とその 理由	67
5. 重要な基本的注意とその理由	67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
(1) 合併症・既往歴等のある患者	68
(2) 腎機能障害患者	68
(3) 肝機能障害患者	68
(4) 生殖能を有する者	68
(5) 妊婦	69
(6) 授乳婦	69
(7) 小児等	69
(8) 高齢者	69
7. 相互作用	69
(1) 併用禁忌とその理由	69
(2) 併用注意とその理由	69
8. 副作用	69
(1) 重大な副作用と初期症状	70
(2) その他の副作用	71
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
10. 過量投与	71

11. 適用上の注意	72
12. その他の注意	73
(1) 臨床使用に基づく情報	73
(2) 非臨床試験に基づく情報	73

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	74
(1) 薬効薬理試験	74
(2) 安全性薬理試験	74
(3) その他の薬理試験	74
2. 毒性試験	75
(1) 単回投与毒性試験	75
(2) 反復投与毒性試験	75
(3) 遺伝毒性試験	75
(4) がん原性試験	75
(5) 生殖発生毒性試験	76
(6) 局所刺激性試験	76
(7) その他の特殊毒性	76

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	77
2. 有効期間	77
3. 包装状態での貯法	77
4. 取扱い上の注意	77
5. 患者向け資材	77
6. 同一成分・同効薬	77
7. 国際誕生年月日	77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	77
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	78
11. 再審査期間	78
12. 投薬期間制限に関する情報	78
13. 各種コード	78
14. 保険給付上の注意	78

XI. 文献

1. 引用文献	80
2. その他の参考文献	81

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	82
2. 海外における臨床支援情報	82

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	84
(1) 粉碎	84
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	84
2. その他の関連資料	84

略語表

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	alternative pathway	第 2 経路
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-168h}	area under the concentration-time curve over 168 hours	投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血中濃度－時間曲線下面積
BMI	body-mass index	ボディマス指数
CAD	cold agglutinin disease	寒冷凝集素症
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CDR	complementarity determining region	相補性決定部
CD4	cluster of differentiation 4	(白血球分類に用いられる細胞表面分子の 1 つ)
CH50	50% hemolytic complement activity	血清補体価
CIC	circulating immune complexes	循環免疫複合体
C _{max}	maximum concentration	最高血中濃度
C _{min}	minimum concentration / trough concentration	トラフ濃度
CMFDA	5-chloromethylfluorescein diacetate	5-クロロメチルフルオレセイン二酢酸
CL	clearance	クリアランス
CP	classical complement pathway	古典的補体経路
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C1	complement component 1	補体第 1 成分
C1q	complement component 1, q subcomponent	補体第 1 成分 q サブコンポーネント
C1s	complement component 1, s subcomponent	補体第 1 成分 s サブコンポーネント
C1sC1INH	complex of C1s with C1 inhibitor	C1s と C1 インヒビターの複合体
C3	complement component 3	補体第 3 成分
C3a	anaphylatoxin generated by the cleavage of C3	C3 の分解により生じるアナフィラトキシン
C3b	cell-bound opsonin generated by the cleavage of C3	C3 の分解により生じる細胞結合性オプソニン
C3d	terminal cell-bound byproduct of C3 cleavage	C3 分解の最終的細胞結合性副産物
C4	complement component 4	補体第 4 成分
C4a	anaphylatoxin generated by the cleavage of C4	C4 の分解により生じるアナフィラトキシン
C5	complement component 5	補体第 5 成分
C5a	anaphylatoxin generated by the cleavage of C5	C5 の分解により生じるアナフィラトキシン
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid (DNA)	二本鎖 DNA (デオキシリボ核酸)
ECG	electrocardiogram	心電図
EC ₅₀	half maximal (50%) effective concentration	50%有効濃度
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
ENA	extractable nuclear antigen	可溶性核抗原
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価－疲労スコア

FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FL1	fluorescence detector 1	蛍光検出器 1
FSC	forward scattered light	前方散乱光
Fuc	fucose	フコース
Gal	galactose	ガラクトース
Glc	glucose	グルコース
GlcNAc	N-acetylglucosamine	N-アセチルグルコサミン
Glu/E	glutamic acid	グルタミン酸
HC/H 鎖	heavy chain	重鎖
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IC ₅₀	50% (half-maximal) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC ₉₀	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG2a	immunoglobulin G (IgG), subclass 2a	免疫グロブリン G サブクラス 2a
IgG4	immunoglobulin G (IgG), subclass 4	免疫グロブリン G サブクラス 4
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
K _D	dissociation constant	平衡解離定数
LC/L 鎖	light chain	軽鎖
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Leu/L	leucine	ロイシン
LP	lectin pathway	レクチン経路
MAC	membrane-attack complex	細胞膜侵襲複合体
Man	mannose	マンノース
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定混合モデル解析
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic / pharmacodynamic	薬物動態/薬力学
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pro/P	proline	プロリン
QOL	quality of life	生活の質
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
Ser/S	serine	セリン
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
THP-1	Human monocytic leukaemia cell line THP-1	ヒト単球様 THP-1 細胞株
t _{max}	time of maximum concentration	最高濃度到達時間
TMDD	target mediated drug disposition	標的介在性薬物動態
TNT003	—	スチムリマブ (TNT009) の親抗体であるマウス IgG モノクローナル抗体
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{1/2α}	elimination half-life of α phase	分布相の消失半減期
t _{1/2β}	elimination half-life of β phase	最終相の消失半減期
V _c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V _{max}	rate of nonlinear disposition	非線形消失速度
V _p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

寒冷凝集素症（cold agglutinin disease : CAD）は自己抗体の一種である寒冷凝集素（冷式抗体）により溶血性貧血を呈する、希少血液疾患の一つである。CAD では、寒冷凝集素が体幹部よりも低温を示す体の末端部で活性化し、赤血球凝集を生じた後、古典的補体経路の活性化により溶血をきたす。

これまで、CAD の効能又は効果で承認されている治療法はなかった。CAD の臨床管理及び輸血方法に関する統一された管理方法はなく様々な治療法が存在する。CAD 患者は、通常ステロイドや脾臓摘出による治療には反応せず、症状を最小限に抑える支持療法によって管理されることが多い。重度の症候性貧血が認められる場合は輸血が行われるが、輸血した赤血球も溶血するため、その有用性には限界がある。

エジャイモ® [一般名：スチムリマブ（遺伝子組換え）製剤] は、古典的補体経路に特異的なセリンプロテアーゼである C1s（補体タンパク C1 のサブコンポーネント）を阻害することにより、古典的補体経路を標的とする遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。エジャイモは、生命予後悪化を引き起こす可能性のある希少疾患である CAD を罹患している成人患者における溶血抑制を目的として開発された。

そして今般、日本人を含めた成人特発性 CAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、エジャイモの有効性及び安全性が確認されたことから、「寒冷凝集素症」を効能又は効果として 2022 年 6 月に承認された。なお、米国においては Breakthrough Therapy の指定を取得し、2022 年 2 月に承認されており、欧州においては 2022 年 11 月に承認されている。また、本剤は本邦、欧州及び米国において希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) エジャイモは、ヒト古典的補体経路の C1s（補体タンパク C1 のサブコンポーネント）を標的とした遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) C1s による補体タンパク C4 の開裂を阻害することで、寒冷凝集素症（CAD）患者における古典的補体経路を介した溶血を抑制する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) Cardinal Study（BIVV009-03 試験）

直近の輸血歴を有する特発性 CAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 Cardinal Study（BIVV009-03 試験）の Part A（26 週間の評価）において、54.2%（13/24 例）のレスポナー※割合を示し（主要評価項目）、70.8%（17/24 例）の患者が輸血を必要としなかった（5～26 週の間）。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

※Cardinal Study におけるレスポナー

輸血及び CAD に対する規定外の治療を行わなかった（5～26 週の間）、かつヘモグロビン濃度が正常化（12g/dL 以上）又はベースラインから 2g/dL 以上増加〔治療評価時点（23、25 及び 26 週）の平均値〕

Cadenza Study（BIVV009-04 PartA 試験）

直近の輸血歴のない特発性 CAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 Cadenza Study（BIVV009-04 PartA 試験）において、エジャイモ群の 72.7%（16/22 例）がレスポナー※判定され、プラセボ群と比較して有意に高い割合を示した〔 $p < 0.001$ 〕（主要評価項目）。

※Cadenza Study におけるレスポナー

輸血及び CAD に対する規定外の治療を行わなかったかつ、ヘモグロビン濃度がベースラインから 1.5g/dL 以上上昇

I. 概要に関する項目

(4) 重大な副作用として、感染症、髄膜炎菌感染症、infusion reaction があらわれることがある。
主な副作用は、高血圧、注入に伴う反応等が報告されている。（「V. 5. (4) 検証的試験」、
「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・ 医療従事者向け資料 エジャイモ®を適正に使用いただくにあたって ・ 患者向け資料 患者向け冊子：エジャイモ®による治療を始める 寒冷凝集素症患者さんへ、患者安全性カード 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	

本剤は「寒冷凝集素症患者における溶血抑制」を予定効能又は効果として、2019年3月4日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：（31薬）第429号〕を受けた。
なお、承認された効能又は効果は「寒冷凝集素症」である。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- | |
|--|
| <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>21.3 本剤の投与が、寒冷凝集素症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p> |
|--|

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する納入前の情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	髄膜炎菌感染症 重篤な感染症（髄膜炎菌を除く） 全身性エリテマトーデス 重篤な Infusion reaction	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（BIVV009-03 試験） ・製造販売後臨床試験（BIVV009-04 試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 <small>の</small> リスク最小化活動
・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加 <small>の</small> リスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（エジアイモ®を適正に使用いただくにあたって）の作成、提供 ・患者向け資材（患者向け冊子：エジアイモ®による治療を始める寒冷凝集素症患者さんへ、患者安全性カード）の作成、提供

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エジャイモ点滴静注 1.1g

(2) 洋名

ENJAYMO for I.V. infusion

(3) 名称の由来

寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease : CAD) 患者さんがより充実した人生を過ごせるようお願いを込め、Enjoy more を変化させ、ENJAYMO とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

スチムリマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Sutimlimab (Genetical Recombination) (JAN)

sutimlimab (INN)

(3) ステム

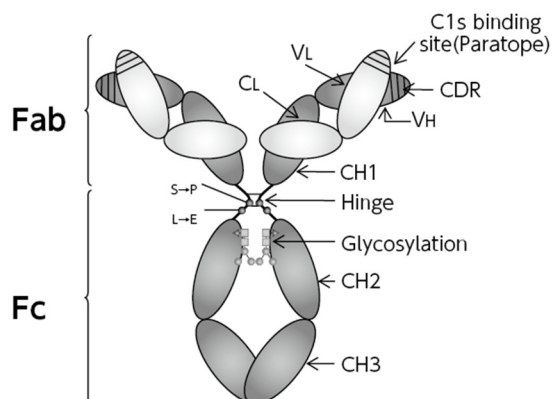
免疫調節 (immunomodulating) : -li-

モノクローナル抗体 (monoclonal antibodies) : -mab

3. 構造式又は示性式

スチムリマブは、2 個のヘテロダイマーからなり、それぞれが重鎖 (H 鎖) 及び軽鎖 (L 鎖) からなる。H 鎖は 445 個、L 鎖は 216 個のアミノ酸からなる。

スチムリマブの模式図



L 鎖 (薄灰色) は可変領域 (VL) 及び定常領域 (CL) からなるが、H 鎖 (濃灰色) は可変領域 (VH) と 3 つの定常領域 (CH1、CH2 及び CH3) からなる。ヒンジ領域内の鎖内ジスルフィド結合は抗体構造全体を安定化する。相補性決定部 (CDR、VL・VH 内の斜線部分) は補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) に対する特異性を決定する。スチムリマブの追加修飾には、Fc γ 受容体への結合を減らすために、ヒンジを安定化するセリン (Ser、S) からプロリン (Pro、P) への変異、ロイシン (Leu、L) からグルタミン酸 (Glu、E) への変異を含む。

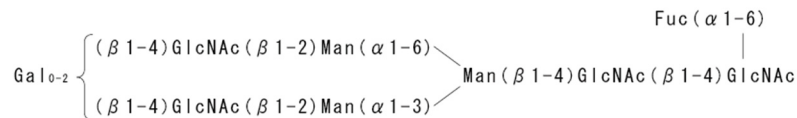
II. 名称に関する項目

スチムリマブのアミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖	EVQLVESGGG	LVKPGGSLRL	SCAASGFTFS	NYAMSWVRQA	PGKGLEWVAT
	ISSGGSHTYY	LDSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TALYYCARLF
	TGYAMDYWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PCSRSTSEST	AALGCLVKDY
	FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVTVTP	SSSLGTKTYT
	CNVDHKPSNT	KVDKRVESKY	GPPCPPCPAP	EFEGGPSVFL	FPPKPKDTLM
	ISRTPEVTCV	VVDVSEQEDPE	VQFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQFNSTYRV
	VSVLTVLHQD	WLNKEYEKCK	VSNKGLPSSI	EKTISKAKGQ	PREPQVYTLF
	PSQEEMTKNQ	VSLTCLVKGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPVLDSDG
	SFFLYSRLTV	DKSRWQEGNV	FSCSVMEAL	HNHYTQKSLS	LSLGK
L鎖	QIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	MSCTASSSVS	SSYLHWYQQK	PGKAPKLIWY
	STSNLASGVP	SRFSGSGSGT	DYTLTISSLQ	PEDFATYYCH	QYYRLPPITF
	GQGTLKLEIKR	TVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG	TASVCLLNN	FYPREAKVQW
	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYLSLST	LTLISKADYEK	HKVYACEVTH
	QGLSSPVTKS	FNRGEC			

L鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 K445：部分のプロセシング；H鎖 N295：糖鎖結合
L鎖 C216-H鎖 C132，H鎖 C224-H鎖 C224，H鎖 C227-H鎖 C227：ジスルフィド結合

スチムリマブの主な糖鎖の推定構造：



4. 分子式及び分子量

スチムリマブ：分子式 $\text{C}_{6436}\text{H}_{9912}\text{N}_{1700}\text{O}_{2016}\text{S}_{46}$ 、分子量 約 145,000Da (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖：分子式 $\text{C}_{2171}\text{H}_{3345}\text{N}_{573}\text{O}_{672}\text{S}_{17}$ 、分子量 約 48,778Da

L鎖：分子式 $\text{C}_{1047}\text{H}_{1615}\text{N}_{277}\text{O}_{336}\text{S}_6$ 、分子量 約 23,655Da

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

本質：スチムリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体 C1s (C1s) モノクローナル抗体であり、H 鎖はマウス抗 C1s 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり、L 鎖はマウス抗 C1s 抗体の可変部及びヒト κ 鎖の定常部からなる。H 鎖の 226 と 233 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Pro と Glu に置換されている。スチムリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。スチムリマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 145,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：：抗 C1s VH4/V κ 2、TNT009、BIVV009

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

「Ⅳ. 1. 剤形 (4) 製剤の物性」の項参照

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

- 1) 液体クロマトグラフィー
- 2) 酵素結合免疫吸着法 (ELISA)

(2) 定量法

- 1) 紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.8～6.4

浸透圧比：約 1.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エジアイモ点滴静注1.1g	
	成分	1バイアル（22mL）中の分量
有効成分	スチムリマブ（遺伝子組換え）	1100mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム・一水和物	24.93mg
	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	10.60mg
	塩化ナトリウム	180.00mg
	ポリソルベート80	4.4mg

本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

生物活性

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

エジャイモ点滴静注 1.1g の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	5±3℃	24 箇月	無色ガラスバイアル 及び塩化ブチルゴム栓	規格内
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH	12 箇月		分子変化体の増減が認められた。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射 エネルギー 200W・ h/m ² 以上			光に不安定であった。

RH：相対湿度

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

エジャイモ点滴静注 1.1g 22mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装：無色ガラスバイアル及び塩化ブチルゴム栓

二次包装：紙箱

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
寒冷凝集素症

2. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

補体は、古典的補体経路（CP）、第2経路、レクチン経路の3つの活性化経路のうち、いずれの経路が活性化されても、C3b（補体第3成分の分解により生じる細胞結合性オプソニン）などによるオプソニン化や、補体第5成分（C5）以降の後期経路の活性化によって生じた細胞膜侵襲複合体（membrane-attack complex：MAC）による溶菌作用により、病原微生物の排除に働く¹⁾。補体欠損症では、髄膜炎菌や肺炎球菌などの莢膜を有する細菌による感染症に罹患しやすいことが報告されている¹⁾。本剤は、補体第1成分sサブコンポーネント（C1s）に特異的に結合し、CPを阻害するため、本剤投与に伴い髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による感染を含む感染症を発症しやすくなる潜在的风险があることから、注意喚起するために設定した。また、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。

「VIII. 1. 警告内容とその理由」、 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1回6.5g又は7.5gを点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後2週間の間隔で投与する。

(解説)

調製法及び投与速度は、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠（日本人及び外国人データ）

本剤の用法及び用量は、2つの母集団薬物動態（母集団 PK）解析²⁾ TNTH-CSC-103 試験及び POH0755 試験、国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験（Cardinal Study）^{3,4)}、並びに海外第Ⅰ相試験 BIVV009-01 試験 Part E⁵⁾ の中間解析（データカットオフ日：2019年7月11日）の結果に基づき、設定した。

1) 母集団 PK 解析²⁾（TNTH-CSC-103 試験）

母集団 PK 解析²⁾ TNTH-CSC-103 試験は、海外第Ⅰ相試験 BIVV009-01 試験 Part A⁶⁾ / Part B⁷⁾ / Part C⁸⁾ 及び BIVV009-02 試験⁹⁾ の97例（健康被験者66例、補体関連疾患*患者31例）のデータを用いて実施した。

① BIVV009-01 試験^{6,8)} における用量の検討

ヒト初回投与試験である BIVV009-01 試験 Part A⁶⁾ の初期用量（0.3mg/kg）は、サルを用いた28日間反復投与毒性試験¹⁰⁾ の無毒性量（100mg/kg/週）におけるスチムリマブ曝露量の1/300に相当する曝露量となるよう選択した。続いて、*in vitro* で完全な古典的補体経路（CP）阻害が認められた濃度を上回り、かつ同程度以上の濃度を長期間維持できる用量として、最大100mg/kg（BIVV009-01 試験 Part A⁶⁾）又は60mg/kg 週1回（BIVV009-01 試験 Part B⁷⁾）を設定し、健康被験者を対象に評価した。その結果、CP活性を90%低下させるスチムリマブ濃度（90%阻害濃度 [IC₉₀]）である約20µg/mLでのスチムリマブの薬物動態/薬力学（PK/PD）関係が急峻であったこと、また、100µg/mL未満の濃度で標的介在性薬物動態（TMDD）による速やかな消失が認められたことから、補体関連疾患*患者を対象とした以後の評価（BIVV009-01 試験 Part C⁸⁾）では、投与間隔を通じて CP 阻害を維持するために60mg/kg 週1回投与を選択した。

これら探索的な PK/PD 解析から、スチムリマブ濃度が100µg/mLを超えると、一貫して CP に対する阻害作用は最大となることが示唆された。さらに、スチムリマブが濃度20～100µg/mLの範囲で非線形性を示したこと、また、薬力学（PD）の反応性が急峻であったことから、スチムリマブ濃度が100µg/mLを超えるように維持することを目標とした。

*：寒冷凝集素症、水疱性類天疱瘡、温式自己免疫性溶血性貧血及び腎移植後の抗体関連型拒絶反応を含む

V. 治療に関する項目

②BIVV009-03 試験^{3,4)} の用法及び用量の設定

米国の電子カルテ及び保険請求データベースから抽出された寒冷凝集素症 (CAD) 患者 631 例 (体重: 平均値 [標準偏差] 77.0 [19.7] kg、中央値 [範囲] 74.8 [40.6~163.3] kg) を対象に、第Ⅲ相試験で予想される体重分布を用いて、特定の固定用量、固定用量の組み合わせ、及び体重調整用量のシミュレーションを実施した結果、すべての患者で単一の固定用量又は単一の体重調整用量では、寒冷凝集素症患者で予想される体重分布全体に十分に対応できないことが示された。

また、母集団 PK 解析²⁾ TNTH-CSC-103 試験を用いて、体重 75kg 未満の被験者には 6.5g、体重 75kg 以上の被験者には 7.5g の複合用量を投与した場合の血中濃度をシミュレーションしたとき、スチムリマブ濃度 100µg/mL 未満となる被験者の割合は 6.2%未満 (90%信頼区間: 2.0~12.0%)、20µg/mL 未満となる被験者の割合は 4%未満 (90%信頼区間: 0.0~8.0%) と予想されたことから、BIVV009-03 試験^{3,4)} では、体重層別に用法及び用量を設定し、体重のカットオフ値に基づく段階的な固定用量法により、体重 75kg 未満の被験者には 6.5g、体重 75kg 以上の被験者には 7.5g の用量で投与することとした。体重のカットオフ値 (75kg) は、寒冷凝集素症患者で予想される体重分布 (体重: 中央値 74.8kg) に基づいて決定した。投与方法は、最初の 2 回は 1 週間間隔で投与し、以降は 2 週間に 1 回で投与する、導入/維持投与方法を用いることとし、この体重層別の導入/維持投与方法を用いた場合、寒冷凝集素症患者の約 94%で投与期間を通じて目標トラフ濃度の 100µg/mL 超を維持し、十分な安全域を確保しながら、ブレイクスルー溶血のリスクを最小限に抑えることが可能であると予測された。

そこで、直近の輸血歴のある特発性寒冷凝集素症患者 24 例を対象とした BIVV009-03 試験 Part A^{3,4)} では、体重 75kg 未満の患者には本剤を 6.5g、体重 75kg 以上の患者には 7.5g を、最初の 2 回 (0 日目、7 日目) は週 1 回投与し、その後は 2 週間ごとに 25 週まで投与した結果、この予測と一致して、26 週間の観察期間中に血漿中スチムリマブ濃度 100µg/mL 未満となった患者は 2 例 (8.3%) であり、20µg/mL 未満となった患者はいずれの時点でもいなかった。また、BIVV009-03 試験 Part A^{3,4)} では、本剤の有効性、安全性及び忍容性が確認され、さらに、寒冷凝集素症患者 4 例を対象とした BIVV009-01 試験 Part E⁵⁾ の中間解析 (データカットオフ日: 2019 年 7 月 11 日) の結果からも、本剤 5.5~7.5g を反復投与したとき、最初の 3 週間で溶血のバイオマーカー [総ビリルビン値及び乳酸脱水素酵素 (LDH) 値] はベースラインから減少し、ヘモグロビン濃度は増加することが認められた。

2) 母集団 PK 解析²⁾ (POH0755 試験)

母集団 PK 解析²⁾ POH0755 試験は、母集団 PK 解析²⁾ TNTH-CSC-103 試験に BIVV009-03 試験^{2,3)} 及び BIVV009-05 試験¹¹⁻¹³⁾ を加えた 154 例 [健康被験者 96 例 (うち日本人被験者 30 例)、補体関連疾患*患者 58 例 (うち寒冷凝集素症患者 34 例)] のデータを用いて実施した。

①日本人における用法及び用量の設定

母集団 PK 解析²⁾ POH0755 試験では、民族 (日本人) は中央コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び非線形消失速度 (V_{max}) に対する共変量とされ、曝露量 [血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び最高血中濃度 (C_{max})] が外国人被験者に比べ高かったが、一般にモノクローナル抗体の薬物動態は内因性及び外因性要因による影響を受ける可能性は少ないことから、原因を推定することは困難であった。また、日本人集団における有効性及び安全性 (「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照) は、試験全体集団と比較して臨床的に意味のある違いはみられなかったことから、民族による用量調節は不要とした。

V. 治療に関する項目

以上のことから、寒冷凝集素症患者における本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。」と設定した。

※：寒冷凝集素症、水疱性類天疱瘡、温式自己免疫性溶血性貧血及び腎移植後の抗体関連型拒絶反応を含む

BIVV009-03 試験の詳細は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

母集団 PK 解析の詳細は、「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

反復投与毒性試験の詳細は、「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

注）本剤の承認された効能又は効果は
寒冷凝集素症

注）本剤の承認された用法及び用量は
通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は、体重 75kg 未満の場合は 6.5g、体重 75kg 以上の場合は 7.5g を目安にすること。

7.2 規定の投与間隔を超えた場合は、可能な限り早期に投与し、その後は用法及び用量の投与間隔を遵守すること。最終投与からの期間が 17 日を超える場合は、本剤の血中濃度の低下によりブレイクスルー溶血をきたすおそれがあり、初回投与に準じた用法及び用量の投与スケジュールで治療を再開すること。

(解説)

7.1 本剤の投与量の設定にあたり目安とする体重を記載した。

「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

7.2 用法及び用量で定めたスケジュールで投与できなかった場合の投与スケジュールとして記載した。臨床試験データより、本剤は、急峻な薬物動態/薬力学 (PK/PD) 関係を示し、古典的補体経路 (CP) 活性阻害の持続時間は、スチムリマブの血中濃度と直接的に関連している。ブレイクスルー溶血を回避して最適な有効性を得るためには、スチムリマブのトラフ濃度を 100 µg/mL を超える濃度に維持することが必要であるとされている。このことから、最終投与から 17 日を超えた場合は、初回投与からの投与スケジュールに沿った投与が推奨される。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象 (割付け例数：全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
BIVV009-01 Part A オーストリア	第 I 相： 単施設、ランダム化、二重 盲検、プラセボ対照試験 単回投与	健康外国人被験者（48）： プラセボ群（12） 本剤群（36）： 0.3mg/kg（3）、1mg/kg（3）、 3mg/kg（6）、10mg/kg（6）、 30mg/kg（6）、60mg/kg（6）、 100mg/kg（6）	本剤0.3～100mg/kgの漸増単回 点滴静注時の安全性、忍容性、薬 物動態及び薬力学の評価
BIVV009-01 Part B オーストリア	第 I 相： 単施設、ランダム化、二重 盲検、プラセボ対照試験 4週間投与	健康外国人被験者（16）： プラセボ群（4） 本剤群（12）： 30mg/kg（6）、60mg/kg（6）	本剤30、60mg/kgを週1回漸増反 復点滴静注時の安全性、忍容性、 薬物動態及び薬力学の評価
BIVV009-05 Part A BIVV009-05 Part B 米国	第 I 相： 単施設、ランダム化（Part A）／体重層別化（Part B）、 非盲検、健康日本人対象試験 Part A：単回投与 Part B：22日間投与	健康日本人被験者（30/30）： Part A（18/18）： 30mg/kg（6/6）、60mg/kg（6/6）、 100mg/kg（6/6） Part B（12/12） ^{※1} ： 6.5g（9/9）、7.5g（3/3）	本剤30～100mg/kgの単回点滴静 注時（Part A）及び本剤6.5又は 7.5gを反復点滴静注（1、8、22日 目）時（Part B）の薬物動態、薬 力学、安全性、忍容性の評価
BIVV009-03 Part A （Cardinal Study） 日本及び海外7カ国 ^{※2}	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、非盲検、 単群試験 25週間投与	直近の輸血歴のある特発性寒冷 凝集素症患者（24/3） ^{※1} ： 6.5g（17/3）、7.5g（7/0）	本剤6.5又は7.5gを0日目、7日目、 その後2週間ごとに反復点滴静注 （21、35、49、63、77、91、105、 119、133、147、161、175日目） 時の有効性、安全性及び忍容性の 評価
BIVV009-03 Part B （Cardinal Study） （実施中） 日本及び海外7カ国 ^{※2}	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、非盲検、 単群、長期継続投与試験 12ヵ月間投与	Part A を完了した寒冷凝集素症 患者（22/3） ^{※1} ： 6.5g（16/3）、7.5g（6/0）	本剤6.5又は7.5gを2週間ごとに反 復点滴静注時の長期安全性、忍容 性及び効果の持続性の評価

※1：体重で層別化（体重 75kg 未満の場合：6.5g、体重 75kg 以上の場合：7.5g）

※2：米国、オーストラリア、ドイツ、フランス、イタリア、ノルウェー及び英国

V. 治療に関する項目

<参考資料>

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象 (割付け例数：全例数)	概要（試験目的）
BIVV009-01 Part C オーストリア	第 I 相： 単施設、非盲検、単回及び 反復投与試験 4週間投与	補体関連疾患患者（34）： 寒冷凝集素症患者（10） 水疱性類天疱瘡患者（10） 温式自己免疫性溶血性貧血患 者（4） 腎移植後の抗体関連型拒絶反 応患者（10）	本剤10mg/kgを単回点滴静注後 に本剤60mg/kgを週1回4週間反 復点滴静注時の安全性、忍容性、 薬物動態及び薬力学の評価
BIVV009-01 Part E (実施中) オーストリア	第 I 相： 単施設、非盲検、長期継続 投与試験	過去にスチムリマブが投与され た寒冷凝集素症患者（4）*	本剤5.5～7.5gを0、1週目及びそ の後2週間ごとに反復点滴静注時 の安全性、忍容性及び薬力学の評価
BIVV009-02 米国	第 I 相： 単施設、ランダム化、二重 盲検、プラセボ対照、用量 確認試験 5週間投与	健康外国人被験者（24）： プラセボ群（6） 本剤群（18）	本剤75mg/kgを反復点滴静注（1、 8、22、36日目）時の安全性、忍 容性、薬物動態及び薬力学の評価

※：体重で層別化

<参考>

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象 (割付け例数：全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
BIVV009-04 Part A (Cadenza Study) (実施中)	第Ⅲ相： 国際共同、ランダム化、プ ラセボ対照、二重盲検試験 26週間投与	直近の輸血歴のない特発性寒冷 凝集素症患者（27例 [2019年7月 11日時点、目標40例]）*	本剤6.5又は7.5gを0日目、7日目、 その後2週間ごとに反復点滴静注 時の有効性、安全性及び忍容性の 評価
BIVV009-04 Part B (Cadenza Study) (実施中)	第Ⅲ相： 国際共同、非盲検、単群、 長期継続投与試験 12ヵ月間投与	直近の輸血歴のない特発性寒冷 凝集素症患者（目標40例）*	本剤6.5又は7.5gを2週間ごとに反 復点滴静注時の長期安全性、忍容 性及び効果の持続性の評価

※：体重で層別化

注) 本剤の承認された効能又は効果は
寒冷凝集素症

注) 本剤の承認された用法及び用量は

通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1週後に
投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①健康日本人被験者を対象とした反復投与時の検討 (BIVV009-05 試験 Part B) ^{12, 13)}

健康日本人被験者を対象として、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、体重層別化、非盲検、反復投与、第 I 相試験を実施した。健康日本人被験者 12 例を体重で層別化 (体重 75kg 未満/75kg 以上) し、1、8 及び 22 日目に本剤 6.5g (体重 75kg 未満 : 9 例) 又は 7.5g (体重 75kg 以上 : 3 例) を反復点滴静注した。

本剤 6.5g 又は 7.5g 反復点滴静注で、治験責任医師により重度と判断された試験治療下で発現した有害事象、重篤な有害事象、死亡例、試験治療下で発現した有害事象による治験薬の投与中止の報告はなかった。報告された有害事象は 4 例 5 件 (6.5g 投与ではウイルス性上気道感染が 2 例、食中毒及び頭痛が各 1 例、7.5g 投与では職場でのストレスが 1 例) であったが、治験薬と因果関係があると判断された有害事象はなかった。また、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。

薬物動態については、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は

通常、成人にはスチムリマブ (遺伝子組換え) として、1 回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1 週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

2) 薬力学的検討 (古典的補体経路活性及び補体分子に及ぼす影響)

①補体関連疾患^{*}患者を対象とした薬力学的検討 (BIVV009-01 試験 Part C) (外国人データ) ^{8, 14)}

寒冷凝集素症 (CAD) 患者 10 例を含む補体関連疾患^{*}患者を対象として、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単施設、非盲検、単回及び反復投与、第 I 相試験を実施した。

本試験では、対象患者に、導入投与として本剤 10mg/kg を 1 時間かけて単回点滴静注後、60mg/kg を週 1 回、計 4 回、反復点滴静注した。

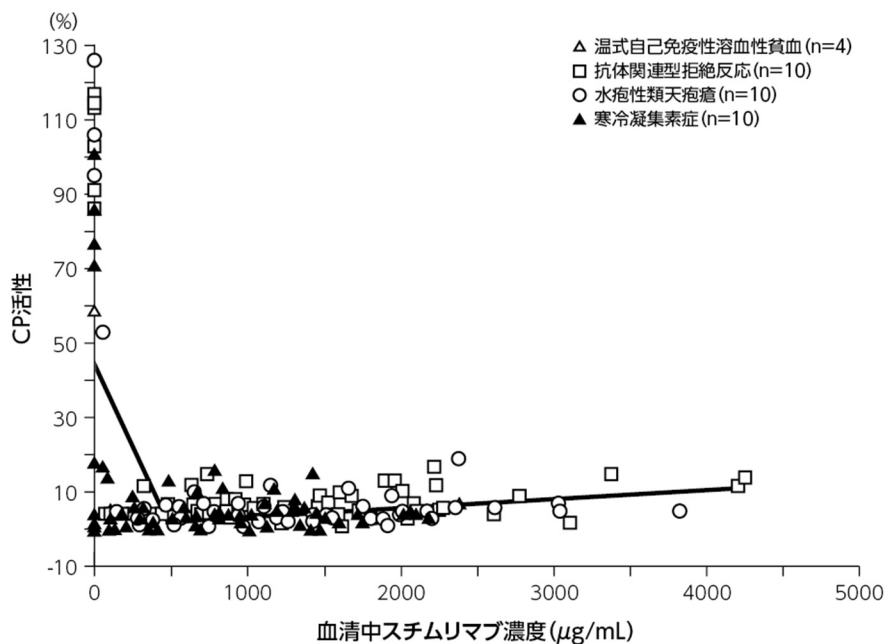
寒冷凝集素症患者では、血清中スチムリマブ濃度が 100µg/mL を超えると、古典的補体経路 (CP) 活性はほぼ完全に阻害された (次項上図)。平均 CP 活性及び平均補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) 濃度は、試験期間を通して阻害され、阻害作用は 60mg/kg 週 1 回の最終投与後 3 週間にわたって維持された (次項下図)。血清中 C1s と補体第 1 成分 (C1) インヒビターの複合体 [C1sC1INH] 濃度は、初回投与後に低下した後もその低下は持続し、最終投与後 4 週間にベースライン値に回復した。また、補体第 4 成分 (C4) 濃度は基準範囲 (0.15 ~ 0.45g/L) より低かった (0.15g/L 未満) が、60mg/kg 週 1 回の初回投与直後から上昇し始め、60mg/kg の最終投与後 4 週間に投与前値に回復した (次項下図)。単回又は反復投与後に観測された補体第 1 成分 q サブコンポーネント (C1q) 濃度は、血清中スチムリマブ濃度に伴う低下は認められなかった。

※ : 寒冷凝集素症、水疱性類天疱瘡、温式自己免疫性溶血性貧血及び腎移植後の抗体関連型拒絶反応を含む

V. 治療に関する項目

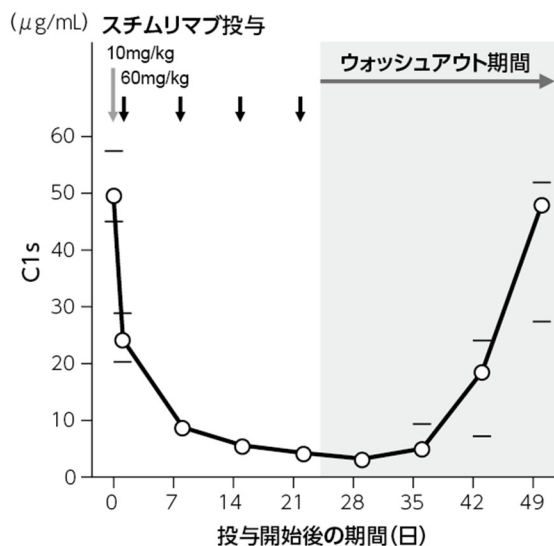
血清中スチムリマブ濃度と CP 活性の関係

(最終投与時)

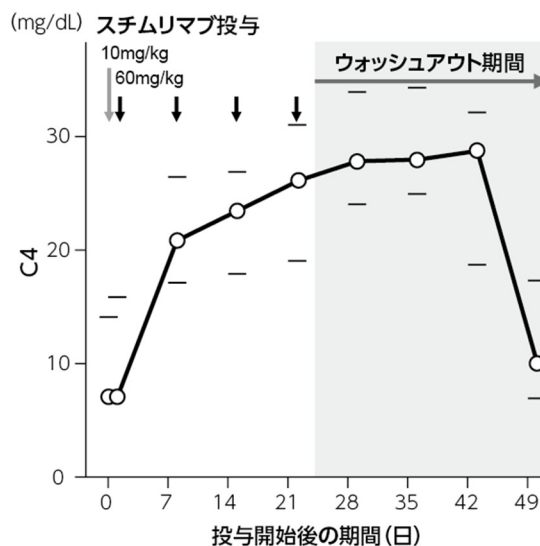


C1s 濃度及び C4 濃度に及ぼす影響

■ C1s



■ C4



○ 寒冷凝集素症患者 (n=10) の中央値、25-75パーセンタイル

注) 本剤の承認された効能又は効果は
寒冷凝集素症

注) 本剤の承認された用法及び用量は
通常、成人にはスチムリマブ (遺伝子組換え) として、1回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後 2週間の間隔で投与する。

V. 治療に関する項目

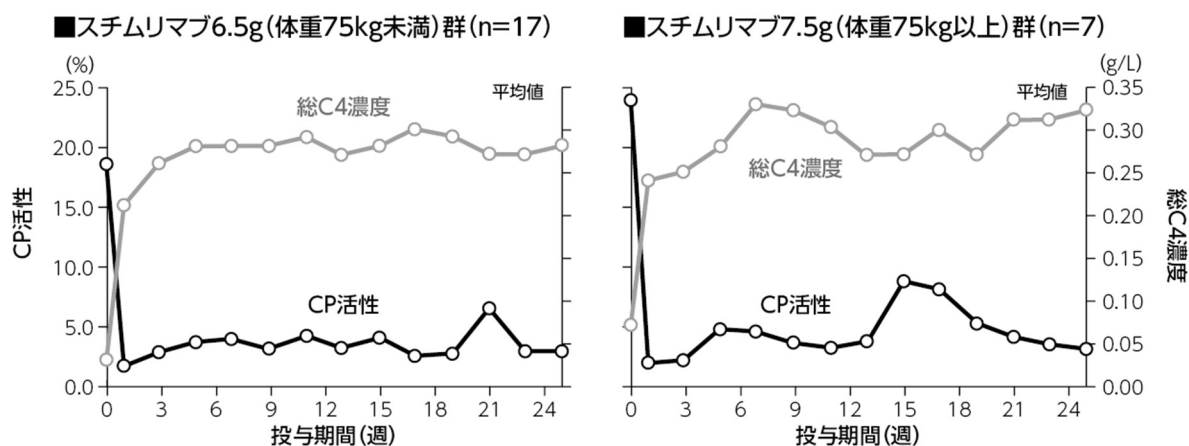
②特発性寒冷凝集素症患者を対象とした薬力学的検討 (B1VW009-03試験 Part A: Cardinal Study) (日本人及び外国人データ)³⁾

直近の輸血歴のある特発性寒冷凝集素症 (CAD) 患者 24 例を対象として、本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する国際共同、多施設、非盲検、単群の第Ⅲ相試験を実施した。

本試験では、直近 (試験登録前 6 ヶ月以内) の輸血歴のある特発性寒冷凝集素症患者を対象に、本剤 6.5 g (体重 75 kg 未満 : 17 例) 又は 7.5 g (体重 75 kg 以上 : 7 例) を初回及び 1 週後、それ以降は 2 週間ごとに 25 週間、約 60 分かけて点滴静注した。

古典的補体経路 (CP) 活性は初回投与直後に低下した。総補体第 4 成分 (C4) 濃度は、本剤投与前値 (平均値) は 0.04g/L と低かったが、本剤初回投与直後に補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) 活性が阻害されたことで基準範囲内 (0.15~0.45g/L) に回復した。CP 活性及び総 C4 濃度に及ぼす本剤の影響は、いずれも投与期間を通じて維持された。

CP 活性及び総 C4 濃度に及ぼす影響



(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 国際共同第Ⅲ相試験 (BIV009-03試験 Part A: Cardinal Study) (日本人及び外国人データ) ^{4.33)}
18歳以上の直近(試験登録前6ヵ月以内)の輸血歴のある特発性寒冷凝集素症(CAD)患者24例(日本人患者3例を含む)を対象とした本剤25週間投与の非盲検試験を実施した。
-

目的:

主要目的:

直近の輸血歴を有する寒冷凝集素症患者に、本剤を投与することにより、ヘモグロビン濃度が2g/dL以上増加又は12g/dL以上にまで増加し、治療中に輸血の必要性がなくなるかどうかを特定する。

副次目的:

<有効性の目的>

- ・寒冷凝集素症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本剤の作用を評価する。
- ・寒冷凝集素症患者の生活の質(QOL)に及ぼす本剤の作用を評価する。

<安全性の目的>

- ・寒冷凝集素症患者を対象に本剤の全体的な安全性と忍容性を評価する。

<探索的目的>

- ・寒冷凝集素症の特定の合併症(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)に対する本剤の作用を評価する。
 - ・寒冷凝集素症患者における特定の疾患関連バイオマーカーに対する本剤の作用を評価する。
 - ・本剤の薬物動態(PK)を評価する。
-

試験デザイン: 国際共同(日本を含む8ヵ国)、多施設、非盲検、単群、第Ⅲ相試験

対象: 直近の輸血歴を有する特発性寒冷凝集素症患者24例(日本人患者3例を含む)

主な選択基準:

1. スクリーニング時に体重39kg以上の18歳超の男女
2. 以下の基準により特発性寒冷凝集素症の確定診断を受けている
 - ・慢性溶血
 - ・広範囲直接クームス試験が陽性
 - ・特異的直接クームス試験でC3d強陽性、IgGが1+以下
 - ・寒冷凝集素価が4℃で64倍以上
 - ・明白な悪性疾患がない
3. 試験登録前6ヵ月以内に1回以上の輸血歴を有する
4. ヘモグロビン濃度10.0g/dL以下

【ワクチン接種について】

試験登録前5年以内の接種歴がない場合には髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を必須とした(本邦においては、インフルエンザ菌b型に対する推奨されているワクチンの適応年齢は5歳未満であることから、ワクチンの接種を不要とした)。

主な除外基準:

1. 感染症、リウマチ性疾患又は活動性血液腫瘍に続発する寒冷凝集素症
 2. 他の臨床試験の治験薬の投与(0日目以前では当該治験薬の半減期の5倍の期間又は30日間のいずれか長い方の期間以内)
-

V. 治療に関する項目

3. 試験登録前3ヵ月以内のリツキシマブの単剤療法、並びに試験登録前6ヵ月以内のリツキシマブの併用療法（ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ又は細胞毒性薬などとの併用）
-

試験方法：

6週間の観察期間（スクリーニング）後、登録された患者に、本剤を25週間点滴静注し、26週目まで観察した。

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。

治療薬及び投与方法：

本剤6.5g（体重75kg未満の患者）又は7.5g（体重75kg以上の患者）を0日目、7日目及びその後2週ごとに25週間、約60分（±5分）かけて点滴静注した。

輸血：

治療期間中、「ヘモグロビン濃度が9g/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7g/dL未満で患者に症状がみられない」のいずれかの基準に該当する患者に輸血を実施した。

併用禁止薬：

他の臨床試験の治験薬、リツキシマブの単剤療法及び併用療法（ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ又は細胞毒性薬などとの併用）、並びに処方薬及び市販薬（医師により有害事象の治療に必要と判断された場合は除く）

併用許可薬：

エリスロポエチン及び／又はコルチコステロイド（プレドニゾン換算で10mg/日以下）の1日1回投与（過去3ヵ月間の用量が安定している場合）、ビタミンB₁₂、葉酸及び鉄サプリメント（過去4週間の用量が安定している場合）、全身吸収のリスクのない局所療法、軽度の合併症（頭痛、ウイルス性上気道感染など）に対する市販薬（治験責任医師の判断に基づく）、並びに女性患者に対するホルモン避妊薬（スクリーニングの3ヵ月前までの用量が安定している場合）

評価項目：

<有効性>

主要評価項目（複合評価項目）：

- ・レスポンス割合（以下のすべての基準に合致した患者の割合）
 - 治療5週から26週の間で輸血による治療がない
 - 治療5週から26週の間で治験実施計画書で規定した以外の寒冷凝集素症に対する治療を受けていない
 - 治療評価時点（23、25及び26週の平均値）におけるヘモグロビン濃度が正常化（12g/dL以上）、又はベースライン（治験薬の初回投与前に最後に測定した値）からの変化量が2g/dL以上増加

副次評価項目：

- ・治療評価時点（23、25及び26週の平均値）における総ビリルビン値のベースライン（治験薬の初回投与前に最後に測定した値）からの変化量の平均値（ジルベール症候群患者を除く）
-

V. 治療に関する項目

- ・治療評価時点（23、25及び26週の平均値）における 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（治験薬の初回投与前に最後に測定した値）からの変化量の平均値
- ・治療評価時点（23、25及び26週の平均値）における乳酸脱水素酵素（LDH）値のベースライン（治験薬の初回投与前に最後に測定した値）からの変化量の平均値
- ・治験薬投与後5週間以降の輸血回数及び輸血単位数（5～26週の間）
- ・治療評価時点（23、25及び26週の平均値）におけるヘモグロビン濃度のベースライン（治験薬の初回投与前に最後に測定した値）からの変化量の平均値

<安全性>

有害事象、臨床検査パラメータ、全身性エリテマトーデス（SLE）パネル結果、バイタルサイン、心電図（ECG）データ、身体診察所見、感染症（重症度*Grade 3以上：抗生物質の静脈内投与が必要）、血栓塞栓症

※：有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03

<薬物動態>

血漿中スチムリマブ濃度、薬物動態（PK）パラメータ（母集団 PK 解析を使用して算出）

<薬力学>

主要な薬力学的評価項目 [古典的補体経路（CP）活性]、探索的補体系測定 [血清補体価（CH50）、総補体第4成分（C4）、補体第1成分 q サブコンポーネント（C1q）、補体第1成分 s サブコンポーネント（C1s）]

統計解析：

<解析対象集団>

有効性解析は、最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。FAS は、本剤を1回以上（全量でなくとも）投与されたすべての患者とした。

安全性解析は、本剤を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て実施した。

<有効性の主要評価項目>

FAS の各患者をレスポンド（主要評価項目の基準を満たした）又はノンレスポンド（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%信頼区間と共にレスポンド割合を算出した。

治療5週から23週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ドとみなした。レスポンドに対する血液学的要素の評価には、治療評価時点（23、25及び26週の来院時）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回の来院すべてで欠測となった患者はノンレスポンドとして計数した。

30%以下のレスポンド割合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 法によるレスポンド割合の95%信頼区間の下限が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、真のレスポンド割合が30%を超えることと同等となる。

主要評価項目の主解析：

Composite Estimand に基づき、レスポンド基準のいずれかを満たさなかった患者はノンレスポンドとみなした。Completer Estimand 及び Per-protocol Estimand に基づき感度分析を実施した。

V. 治療に関する項目

主要評価項目のサブグループ解析：

年齢（65歳未満、65歳以上）、性別、ベースラインの体重（75kg 未満、75kg 以上）、試験登録前12ヵ月以内の輸血回数（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（8.5g/dL 未満、8.5g/dL 以上）、過去のリツキシマブ又は細胞毒性療法（有、無）別を実施した。これらの解析で5例未満のカテゴリがある場合は、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>

すべての有効性の副次評価項目は、ベースライン時の測定値を共変量、来院を固定効果、被験者内誤差の分散共分散構造 Toeplitz を仮定した mixed model for repeated measures モデルを用いて解析した。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。

試験成績：

<対象集団>

24例の患者（日本人患者3例を含む）が登録された（FAS：24例、安全性解析対象集団：24例）。本剤投与期間（中央値）は26.14週間、投与回数（中央値）は14.00回であった。

FAS		6.5g 群 (n=17)	7.5g 群 (n=7)	合計 (n=24)
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	72.0 (55～85)	70.0 (63～77)	71.5 (55～85)
性別 n (%)	※ 女性/男性	11 (64.7) / 6 (35.3)	4/3	15 (62.5) / 9 (37.5)
人種 n (%)	※ アジア人/白人/報告なし	3 (17.6) / 2 (11.8) / 12 (70.6)	0/1/6	3 (12.5) / 3 (12.5) / 18 (75.0)
地理的位置 n (%)	※ 欧州/北米/アジア (日本含む) / その他	12 (70.6) / 2 (11.8) / 3 (17.6) / 0	5/1/0/1	17 (70.8) / 3 (12.5) / 3 (12.5) / 1 (4.2)
体重 (kg)	中央値 (範囲)	61.0 (40～72)	82.5 (76～112)	66.5 (40～112)
BMI (kg/m ²)	中央値 (範囲)	22.860 (17.31～25.96)	28.890 (23.46～33.06)	23.685 (17.31～33.06)

※：7.5g 群は10例未満であるため、例数 (n) のみ記載

寒冷凝集素症症状：

ベースラインで認められた Grade[※]2以上の貧血症状は、疲労の Grade 2が7例（29.2%）、Grade 3が1例（4.2%）、脱力の Grade 2が5例（20.8%）、息切れの Grade 2が4例（16.7%）、Grade 3が1例（4.2%）及び動悸の Grade 2が3例（12.5%）であった。Grade 2以上の胸痛並びに頭部ふらふら感/失神寸前の状態が認められた患者はいなかった。また、その他の寒冷凝集素症に関連する疾患特性は、先端チアノーゼが3例（12.5%）、レイノー症候群が1例（4.2%）、ヘモグロビン尿が5例（20.8%）、及び日常生活に支障をきたす循環器症状が2例（8.3%）であった。

※：有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03

輸血歴：

スクリーニング前6ヵ月間の輸血回数 [中央値 (範囲)] は2.0 (1～19) であり輸血を受けた回数が1～2回は15例（62.5%）、3～4回は5例（20.8%）、5回以上は4例（16.7%）であった。スクリーニング前6ヵ月間の輸血単位 [中央値 (範囲)] は3.0 (1～38) であった。

臨床検査値：

ベースラインにおけるヘモグロビン濃度 (g/dL) (中央値 [範囲] [基準範囲]、以下同) は8.65 [4.9～11.1] [施設基準値を使用]、総ビリルビン値[※] (mg/dL) / (μmol/L) は2.7

V. 治療に関する項目

[0.9~6.6] [0.3~1.2] / 45.85 [16.1~112.4] [5.1~20.5]、LDH 値 (U/L) は 325 [160~1,040] [120~246]、ハプトグロビン値 (g/L) は 0.2 [0.2~1.6] [0.4~2.4] (ただし、0.2g/L 未満の場合は 0.2g/L とした)、並びに網状赤血球数 ($\times 10^9/L$) は 115.7 [27.7~301.0] [施設基準値を使用] であった。寒冷凝集素症を有する患者集団で予測されるように、ベースラインにおける総ビリルビン値、LDH 値及び網状赤血球数は高値であり、ヘモグロビン濃度及びハプトグロビン値は低値であった。

※：総ビリルビン値は $\mu\text{mol/L}$ 値をもとに mg/dL 値に換算した

前治療歴：

過去5年間に前治療を受けていた患者は15例 (62.5%) であり、リツキシマブは12例 (50.0%)、リツキシマブ及び/又はイブルチニブは1例 (4.2%)、コルチコステロイドは10例 (41.7%)、併用レジメンは6例 (25.0%)、その他の化学療法は5例 (20.8%)、血漿交換療法は1例 (4.2%) であった。前治療として、免疫吸着又は脾臓摘出術を受けた患者はいなかった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

・レスポonder割合 (複合評価項目：以下のすべての基準に合致した患者の割合)

FAS 24例 (日本人患者3例を含む) のうち13例の患者が以下のすべての基準に合致し、レスポonder割合の95%信頼区間^{*1}の下限が30%を上回った (レスポonder割合 [95%信頼区間] ^{*1}: 54.2% [32.8~74.4%])。

主要評価項目 (複合評価項目) に含まれた基準の結果 (FAS)

主要評価項目 (複合評価項目) に含まれた基準	全集団 (n=24) (%) [95%信頼区間]
治療5週から26週の間で輸血による治療がない	70.8 [48.9, 87.4] (17例)
治療5週から26週の間で治験実施計画書で規定した以外の寒冷凝集素症に対する治療を受けていない	91.7 [73.0, 99.0] (22例)
治療評価時点 ^{*2} におけるヘモグロビン濃度が正常化 (12g/dL 以上) を達成	37.5 [18.8, 59.4] (9例)
又は、治療評価時点 ^{*2} におけるベースライン ^{*3} からの変化量が2g/dL 以上増加を達成	62.5 [40.6, 81.2] (15例)

※1：Clopper-Pearson 法による正確な95%信頼区間

※2：23、25及び26週の平均値

※3：治験薬の初回投与前に最後に測定した値

なお、輸血を1回以上受けた患者は6例であったが、うち5例は、本剤の投与間隔が17日を超えたことがあった (本試験の規定された投与間隔は0日目、7日目、及びその後2週間ごと)。残る1例は本剤の投与を中止したため、輸血については「不明」と判定された。

副次評価項目：

治療評価時点^{*2}における総ビリルビン値、LDH 値及びヘモグロビン濃度のベースライン^{*3}からの変化量の平均値^{*4}、並びに本剤投与開始から5週間後までの輸血回数及び単位数を評価した。また、参考情報として、治療評価時点^{*2}における FACIT-Fatigue スコアのベースライン^{*3}からの変化量の平均値^{*4}も評価した。

V. 治療に関する項目

副次評価項目の結果 (FAS)

副次評価項目	全集団 (n=24)
治療評価時点 ^{※2} における総ビリルビン値 ^{※5} のベースライン ^{※3} からの変化量 (mg/dL) / (μmol/L) ^{※4} (n=14 ^{※6})	-2.0 [-2.5~-1.4] / -38.18 [-42.52~-33.84]
治療評価時点 ^{※2} における LDH 値のベースライン ^{※3} からの変化量 (U/L) ^{※4} (n=17)	-126.95 [-218.47~-35.42]
本剤投与後5週間で降の輸血回数 (5~26週の間)	0.9回
治療評価時点 ^{※2} におけるヘモグロビン濃度のベースライン ^{※3} からの変化量 (g/dL) ^{※4} (n=17)	2.60 [0.74~4.46]
(参考情報) 治療評価時点 ^{※2} における FACIT-Fatigue スコアのベースライン ^{※3} からの変化量 (ポイント) ^{※4} (n=17)	10.85 [8.00~13.70]

※2: 23、25及び26週の平均値

※3: 治験薬の初回投与前に最後に測定した値

※4: 最小二乗平均値 [95%信頼区間] (MMRM)

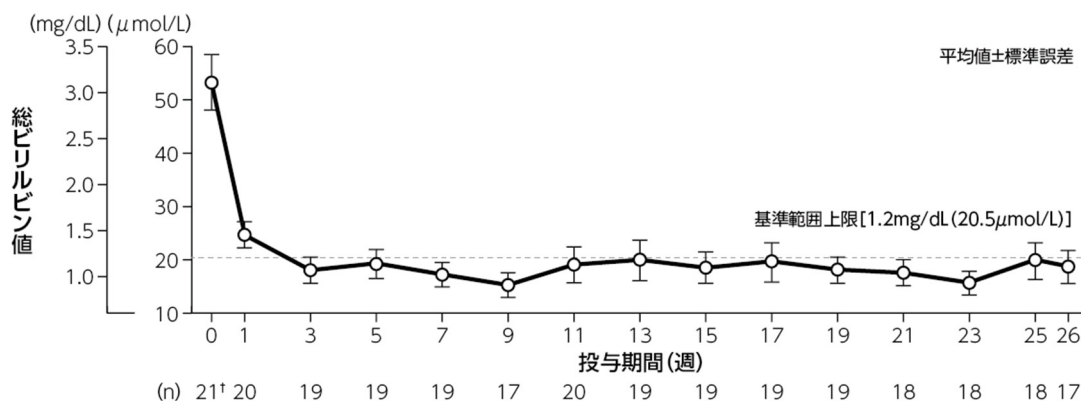
※5: 総ビリルビン値は μmol/L 値をもとに mg/dL 値に換算した

※6: 24例中、ベースライン及び治療評価時点 (23、25及び26週) の値が得られた例数 [ジルベール症候群患者でないことが確認できなかった3例、輸血を実施した5例、投与中止した2例 (うち1例は輸血を実施) を除く]

・総ビリルビン値^{※5}

総ビリルビン値 (基準範囲: 0.3~1.2mg/dL) は、治療評価時点^{※2}において13例 (54.2%) に正常化 (基準範囲上限以下を達成) がみられた。ベースライン^{※3}及び治療評価時点^{※2}における総ビリルビン値の平均値 (n=14^{※6}) はそれぞれ3.2 mg/dL (55.26μmol/L) (基準範囲上限の2.7倍) 及び0.9mg/dL (15.48μmol/L) (同0.8倍) であった。治療評価時点^{※2}における総ビリルビン値のベースライン^{※3}からの変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、-2.0mg/dL [-2.5~-1.4mg/dL] (-38.18μmol/L [-42.52~-33.84μmol/L]) であった (MMRM)。

総ビリルビン値の推移



†: 24例中、ジルベール症候群患者でないことが確認できなかった3例を除く

※2: 23、25及び26週の平均値

※3: 治験薬の初回投与前に最後に測定した値

※5: 総ビリルビン値は μmol/L 値をもとに mg/dL 値に換算した

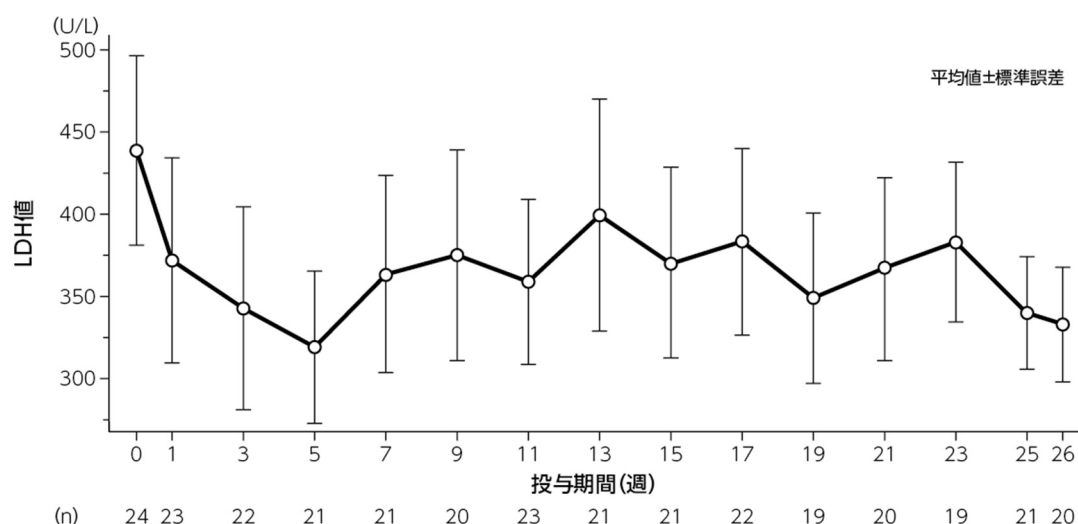
※6: 24例中、ベースライン及び治療評価時点 (23、25及び26週) の値が得られた例数 [ジルベール症候群患者でないことが確認できなかった3例、輸血を実施した5例、投与中止した2例 (うち1例は輸血を実施) を除く]

V. 治療に関する項目

・LDH 値

LDH 値（基準範囲：120～246U/L）のベースライン^{※3}及び治療評価時点^{※2}における平均値（n=17^{※7}）は、それぞれ424.06U/L（基準範囲上限の1.7倍）及び301.91U/L（同1.2倍）であった。治療評価時点^{※2}における LDH 値のベースライン^{※3}からの変化量（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、-126.95U/L [-218.47～-35.42U/L] であった（MMRM）。また、治療評価時点^{※2}にLDH 値が基準範囲上限の1.5倍以下の患者は14例（58.3%）であった。

LDH 値の推移



※2：23、25及び26週の平均値

※3：治験薬の初回投与前に最後に測定した値

※7：24例中、ベースライン及び治療評価時点の LDH 値が得られた例数 [輸血を実施した5例、投与中止した2例（うち1例は輸血を実施）を除く]

・輸血（回数及び単位数）

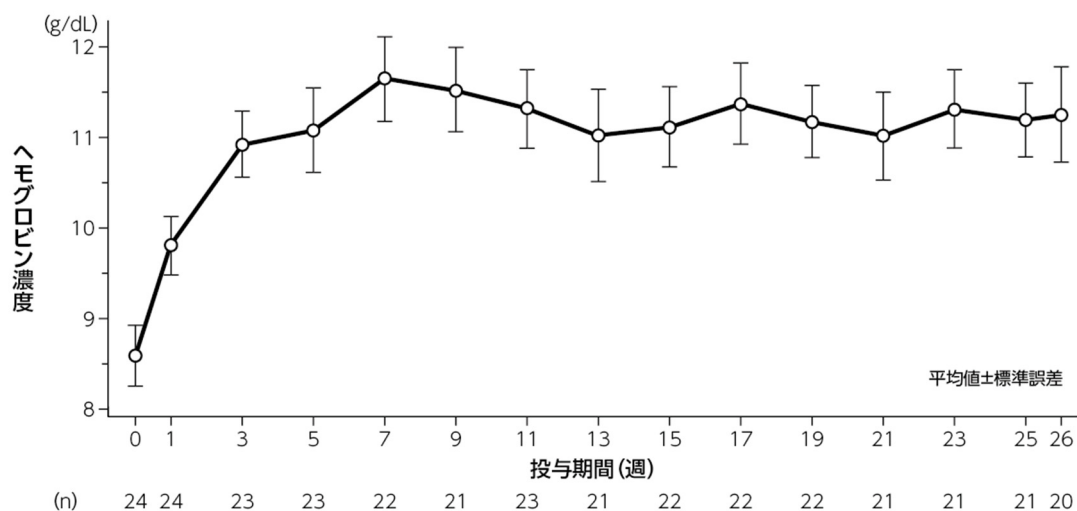
5週～26週の期間の平均輸血回数は0.9回（中央値：0回、範囲：0～13回）であった。23名中6名が1回以上輸血を受けた。輸血回数及び輸血を受けた患者数の記述統計量から、初回投与から Week 5 までの期間及び Week 5 から Week 26 までの期間の輸血回数と輸血を受けた患者数は、試験登録前6か月間及びスクリーニング期間に比べて顕著に減少していることが明らかになった。

・ヘモグロビン濃度

ベースライン^{※3}及び治療評価時点^{※2}におけるヘモグロビン濃度（基準範囲：施設基準値を使用）の平均値（n=17^{※8}）はそれぞれ8.45g/dL及び11.63g/dLであった。治療評価時点^{※2}におけるヘモグロビン濃度のベースライン^{※3}からの変化量（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、2.6g/dL [0.74～4.46g/dL] であった（MMRM）。また、治療評価時点^{※2}におけるヘモグロビン濃度のベースライン^{※3}からの変化量（平均値）が1、2及び3g/dL以上増加した患者はそれぞれ18例（75.0%）、15例（62.5%）及び8例（33.3%）であった。

V. 治療に関する項目

ヘモグロビン濃度の推移



※2 : 23、25及び26週の平均値

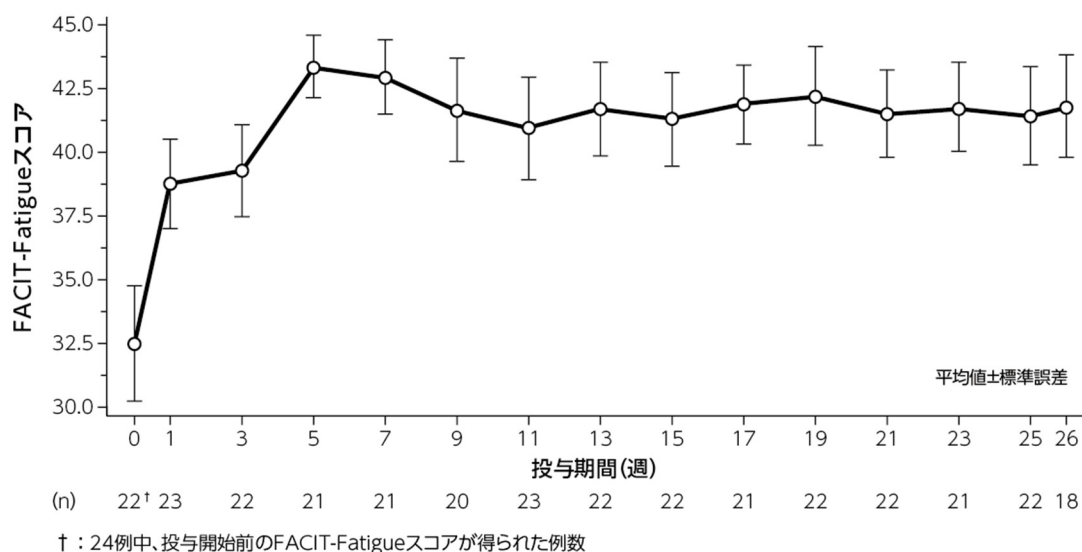
※3 : 治験薬の初回投与前に最後に測定した値

※8 : 24例中、ベースライン及び治療評価時点のヘモグロビン濃度が得られた例数 [輸血を実施した5例、投与中止した2例 (うち1例は輸血を実施) を除く]

・ FACIT-Fatigue スコア (参考情報)

疲労を評価するために用いた FACIT-Fatigue スコア^{※9}のベースライン^{※3}及び治療評価時点^{※2}における平均値 (n=17^{※10}) は、それぞれ31.24ポイント及び44.26ポイントであった。治療評価時点^{※2}における FACIT-Fatigue スコアのベースライン^{※3}からの変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、10.85ポイント [8.00~13.70ポイント] であった (MMRM)。

FACIT-Fatigue スコアの推移



† : 24例中、投与開始前のFACIT-Fatigueスコアが得られた例数

※2 : 23、25及び26週の平均値

※3 : 治験薬の初回投与前に最後に測定した値

※9 : 貧血を含む慢性症状を有する患者の疲労を評価

※10 : 24例中、ベースライン及び治療評価時点の FACIT-Fatigue スコアが得られた例数 [輸血を実施した5例、投与中止した2例 (うち1例は輸血を実施) を除く]

V. 治療に関する項目

・血栓塞栓症（参考情報）

ベースラインでは、33.3%（8/24例）に1件以上の血栓塞栓症の併発又は既往があり、最もよくみられた事象は肺塞栓症であった〔20.8%（5/24例）〕。本試験期間中には血栓塞栓症は認められなかった。

<安全性の結果>

安全性評価対象24例中、副作用は9例（37.5%）に認められ、その内訳は、注入に伴う反応2例、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、紅斑及び高血圧各1例であった。

重篤な有害事象は7例（29.2%）に16件（気道感染2件、冠動脈狭窄、貧血、パーキンソンズム、腎細胞癌、関節痛、溶血性貧血、胃腸出血、肝癌、鼠径ヘルニア、ブドウ球菌性創感染、レンサ球菌性敗血症、炎症、硝子体出血、急性胆嚢炎各1件）認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

莢膜形成細菌による重篤な感染症は、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）1例（因果関係なし）であった。

死亡は1例（肝癌、因果関係なし）に認められた。

投与中止に至った有害事象は2例に報告され、胃腸出血及び肝癌1例（因果関係なし）、投与開始前に発現したりウマチ性多発筋痛1例（因果関係なし）であった。

薬物動態の詳細は、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

薬力学の詳細は、「V. 5. (2) 2) 薬力学的検討」の項参照

② 国際共同第Ⅲ相試験（BIV009-04試験 Part A : Cadenza Study）^{35,36)}

18歳以上の直近の輸血歴のない(過去1年間は輸血が1回以下で、かつ6ヵ月以内に輸血を行っていない)特発性寒冷凝集素症（CAD）患者を対象とした本剤26週間投与の無作為化二重盲検試験を実施した。

目的：

主要目的：

最近の輸血歴がない特発性 CAD 患者に対して本剤を投与することにより、1.5 g/dL 以上のヘモグロビン（Hgb）値の上昇が得られ、治療中に輸血の必要性がなくなるかどうかを判断する。

副次的目的：

- ・特発性 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本剤の作用を評価する。
- ・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）に対する本剤の作用を評価する。
- ・特発性 CAD 患者の生活の質（QOL）に及ぼす本剤の作用を評価する。
- ・特発性 CAD 患者を対象に本剤の全体的な安全性と忍容性を評価する。

探索的目的：

- ・特発性 CAD 患者において、特定の疾患関連バイオマーカーに対する本剤の効果を評価する。
 - ・本剤の薬物動態を評価する。
 - ・本剤の免疫原性を評価する。
-

V. 治療に関する項目

試験デザイン：国際共同（日本を含む14カ国）、多施設、二重盲検、プラセボ対象、第Ⅲ相試験

対象：直近の輸血歴を有しない特発性寒冷凝集素症患者約40例

主な選択基準：

1. スクリーニング時に体重39kg以上で18歳以上の成人男女患者
2. 以下の基準により特発性寒冷凝集素症の確定診断を受けている患者
 - ・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℃で64倍以上
 - ・IgG DAT が 1+以下、及び
 - ・明白な悪性疾患がない
3. ヘモグロビン濃度10.0g/dL以下
4. ビルルビン値が正常な基準範囲を超えている（ジルベール症候群患者を含む）

【ワクチン接種について】

試験登録前5年以内の接種歴がない場合には髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を必須とした（本邦においては、インフルエンザ菌b型に対する推奨されているワクチンの適応年齢は5歳未満であることから、ワクチンの接種を不要とした）。

主な除外基準：

1. 感染症、リウマチ性疾患、または活動性の血液学的悪性疾患に続発する寒冷凝集素症候群
 2. スクリーニング前 6 カ月以内の輸血歴またはスクリーニング前 12 カ月以内の 2 回以上の輸血歴
 3. 登録前 1 カ月以内の臨床的に関連する何らかの感染症（活動性の C 型肝炎、肺炎など）
-

試験方法：

最近の輸血歴がない（登録前の 1 年間の輸血が 1 回以下で、かつ 6 カ月以内に輸血を行っていない）特発性 CAD 患者約 40 名を登録する。適格患者は、登録前の 6 カ月以上にわたり特発性 CAgD と診断されており、この期間に輸血歴がない患者とする。適格患者は 1:1 で無作為化され、第 0 日、7 日、その後第 25 週まで 14 日毎（第 21、35、49、63、77、91、105、119、133、147、161、175 日）に、BIVV009 またはプラセボを約 60 分間かけて静脈内（IV）投与する。1 回分を投与し損ねた（投与期間枠を過ぎた、または前回の投与から 17 日間超経過した）被験者患者は、次回の予定来院前に予定外来院で追加の負荷投与を行う。第 182 日（第 26 週）には PartA の治療終了時（EOT）来院が予定される。

治療薬及び投与方法：

治験薬は、治験薬管理手順書に従って約 60 分かけて静脈内投与する。心肺に基礎疾患のある被験者は、治験依頼者の承認を得て、2 時間かけて投与することができる。

輸血：

治療期間中、「ヘモグロビン濃度が9g/dL未滿で患者に症状がみられる」又は「ヘモグロビン濃度が7g/dL未滿で患者に症状がみられない」のいずれかの基準に該当する患者に輸血を実施した。

併用禁止薬：

被験者は、他の何らかの治験薬投与を第 0 日前の 30 日間または当該治験薬の半減期の

V. 治療に関する項目

5 倍（いずれか 長いほうの期間）以内に受けることを避け、また本治験期間全体にわたり他の治験薬を用いた試験への参加を避けること。リツキシマブ単独療法またはリツキシマブ併用療法（例；ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ、または細胞毒性薬）による治療は禁止される。被験者は PartA 期間中、追跡調査の完了まで、AE 治療のために治験責任医師等または他の医師により処方されたもの以外には、いかなる処方薬また市販薬/製剤も使用しない。

併用許可薬：

エリスロポエチン及び/またはプレドニゾン換算 10 mg/日以下のコルチコステロイドの併用投与は、過去 3 カ月間安定投与を受けている場合に限り許可される。また、B12、葉酸及び鉄補給の併用は、過去 4 週間安定用量で投与を受けている場合に限り許可される。体内吸収の危険性のない局所療法は許可される。また、軽い症状の併発性疾患（頭痛、ウイルス性上気道感染症など）の治療のための非処方薬は、治験責任医師の判断で許可される。女性被験者のホルモン剤を用いた避妊は、スクリーニング前 3 カ月以上にわたり安定した治療を受けている場合、許可される。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目：

- ・レスポonder割合（以下のすべての基準に合致した患者の割合）
 - ヘモグロビン値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値と定義される）から 1.5 g/dL 以上上昇した（第 23、25、26 週の平均値と定義される）。
 - 第 5 週から第 26 週（EOT）の間に輸血を受けなかった
 - 治験実施計画書で許可されたもの以外の CAgD 治療を第 5 週から第 26 週（EOT）の間に受けなかった

副次的評価項目：

- ・治療評価時点で、Hgb のベースラインからの変化の平均値（第 23、25、26 週時点での平均値）
- ・治療評価時点で、ビリルビン値のベースラインから平均値（ジルベール症候群患者を除外）
- ・治療評価時点で、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-疲労尺度の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、乳酸脱水素酵素値（LDH）のベースラインからの変化の平均値
- ・EOT 時点での、規定された症候性貧血の発生率

<安全性>

- ・試験治療下で発生した AE (TEAE) 及び重篤な AE (SAE) の発生率
- ・臨床検査値の評価におけるベースラインからの変化量
- ・SLE パネルにおけるベースラインからの変化量
- ・バイタルサインにおけるベースラインからの変化量
- ・心電図 (ECG) データにおけるベースラインからの変化量
- ・身体的検査所見
- ・血清中疾患関連バイオマーカー
- ・第 26 週の EOT までの溶血の急激な変化（最後の予定来院以降、LDH/ビリルビン上昇及び/またはハプトグロビン低下に伴う Hgb 値の 2 g/dL 以上の急激な低下）
- ・重症度グレード 3 以上（抗生物質の静脈内投与が必要）の感染症
- ・血栓塞栓症

V. 治療に関する項目

- ・自宅での注射を受けた被験者では、更に注射後 24 時間以内に発現した AE の安全性評価を行う
- ・希釈していない治験薬の投与を受けた被験者では、更に投与後のバイタルサイン及び投与後 24 時間以内に発現した AE の安全性評価を行う

<薬力学的評価項目>

- ・Wieslab 社-CP（補体活性化機能測定）
- ・CH50
- ・総 C4
- ・C1q
- ・C1s

統計解析：

臨床的意義があると考えられる複合主要評価項目において、本剤群とプラセボ群の間で 50%の改善率の差を検出する統計的検出力が85%以上となるよう約40例の患者（各群20例）を設定した。すべての有効性及び安全性の解析は、Full Analysis Set (FAS) 及び safety analysis set を用いて実施した。両集団とも、本剤又はプラセボを少なくとも1回投与されたすべての無作為化された患者とした。複合主要評価項目の差を検出するため、ベースラインの Hb 値（中央値未満 vs 中央値以上）及び地域（アジア/その他、北米、欧州）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づいてプールされた両側 p 値<0.05で層別に解析した。

主要な副次的評価項目については、第1種の過誤確率を5%に制御するために、閉手順を用いて検定を実施した。検定は、本剤群対プラセボ群の hypothetical estimand を用いて以下の順序で実施した。治療評価時点における Hb のベースラインからの変化量の平均値、次に、治療評価時点における FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値を用いた。薬力学的評価項目については、本剤を1回以上投与されたすべての患者について実施した。本剤を1回以上投与し、評価可能な薬力学的試料が1つ以上あったすべての患者について、薬力学的解析を実施した。統計解析には、SAS®バージョン9.4 以上（SAS Institute Inc.、Cary、NC）を用いた

試験成績：

<対象集団>

42例が本剤群（n=22）またはプラセボ群（n=20）に無作為に割り付けられた。また、COVID-19のパンデミック制限のため、1回の治療訪問を欠席した患者は、本剤群では1名（4.5%）、プラセボ群では2名（10%）であった。ベースライン患者の人口統計および疾患特性は CAD 患者集団と一致していた。ほとんどの患者は女性（n=33、78.6%）で、年齢中央値（範囲）は66.0（46-88）歳だった。

		本剤群 (n=22)	プラセボ群 (n=20)
輸血歴 n (%)	登録前6ヵ月	NC	NC
	登録前1年間	3 (13.6)	0 (0)
前治療（過去5年間） n (%)	いずれかの薬剤	16 (72.7)	15 (75.0)
	リツキシマブ	12 (54.5)	9 (45.0)
	リツキシマブを含む治療	12 (54.5)	12 (60.0)
先端チアノーゼ n (%)		9 (40.9)	4 (20.0)
レイノー症候群 n (%)		5 (22.7)	3 (15.0)
日常生活に支障をきたす循環器症状 n (%)		3 (13.6)	0 (0)
CADと関係する入院歴 n（過去2年間） (%)		2 (9.1)	3 (15.0)
1件以上の血栓塞栓症歴 n（過去1年間） (%)		0 (0)	0 (0)

V. 治療に関する項目

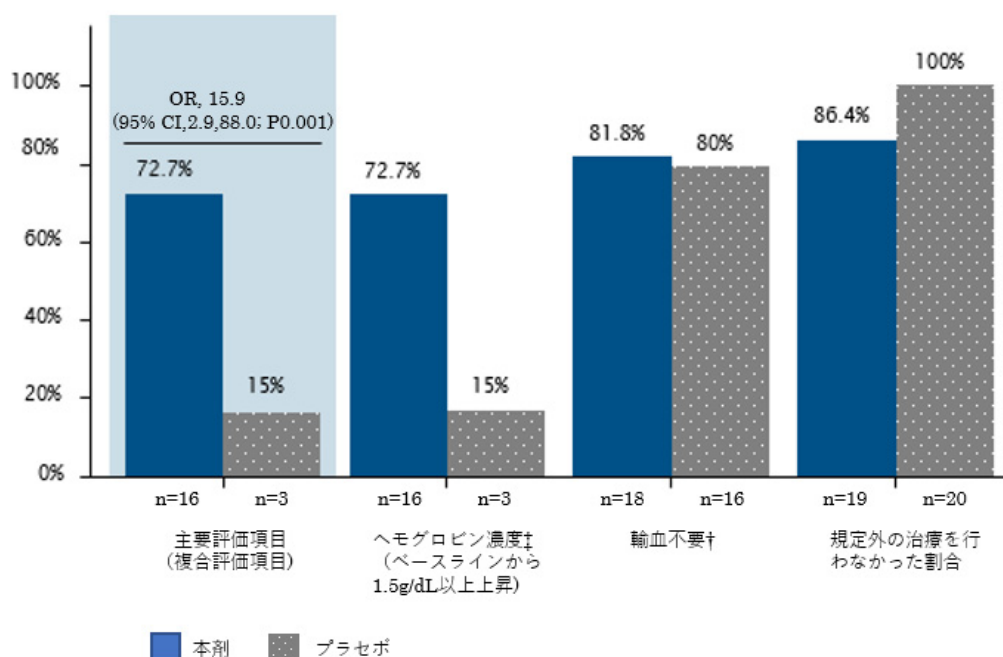
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	9.2 (1.1) 9.3 (6.5-11.1)	9.3 (1.0) 9.3 (7.7-11.7)
総ビリルビン値 (μ mol/L)	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	41 (27) 35 (19-145)	36 (12) 34 (17-59)
LDH値 (U/L)	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	422 (195) 359 (215-893)	381 (243) 294 (169-1,239)
網赤血球数 ($\times 10^9/L$)	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	159 (70) 176 (4-274)	145 (46) 151 (65-245)
ハプトグロビン値 (g/L)	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	0.2 (0.0) 0.2 (0.2-0.2)	0.2 (0.0) 0.2 (0.2-0.3)
IgM (g/L)	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	5.7 (7.8) 2.9 (0.5-33.0)	2.7 (2.0) 1.9 (0.4-8.7)
寒冷凝集素価、4°C	中央値 (範囲)	2,560 (40-2,621,440)	1,280 (40-1,310,720)
FACIT-Fatigue	平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	31.7 (12.8) 32.6 (9.0-51.0)	33.0 (10.9) 35.4 (14.0-51.0)

<有効性の結果>

主要評価項目：

- ・レスポonder割合

本試験におけるレスポonder割合は、本剤群の72.7% (16/22例)、プラセブ群では15% (3/20例) であり、本剤群が統計学的に有意に高い割合を示した。



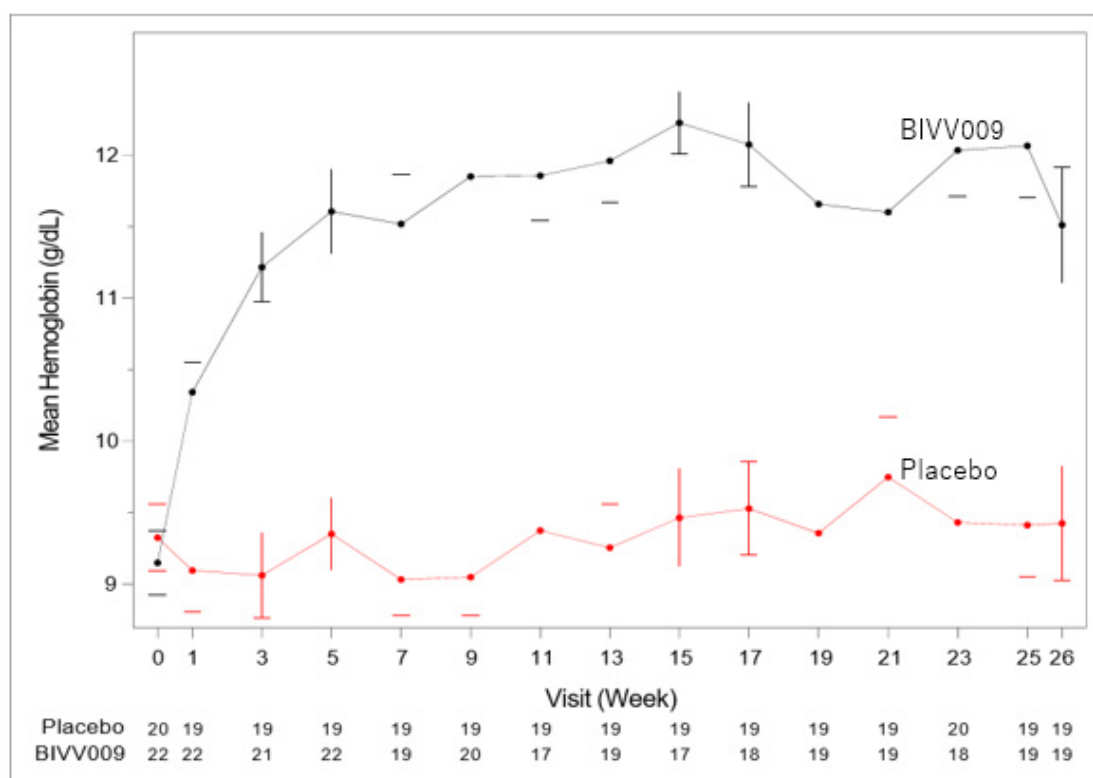
[†]: 5~26週の間。なお、試験期間中、輸血はヘモグロビン濃度が以下の基準のいずれかに該当する患者に実施した；9g/dL未満で患者に症状がみられる、又は症状の有無にかかわらず7g/dL未満。他の臨床試験の治験薬、リツキシマブの単剤療法及び併用療法は併用禁止とした。 [‡]: 治療評価時点 (23、25、26週の平均値)

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

・ヘモグロビン濃度

ベースラインから治療評価時点までのヘモグロビンの平均変化量は、本剤群(n=19)とプラセボ群(n=19)でそれぞれ2.66g/dL (95% CI: 2.09 ~3.22)、0.09g/dL (95% CI: -0.50~0.68) であり、本剤群とプラセボ群のヘモグロビンの平均差は2.56g/dL (p<0.001, 95% CI: 1.75~3.38) であった。この結果から、本剤群ではプラセボ群と比較してヘモグロビン増加に対する有意な治療効果が認められた。



・ビリルビン

本剤群(n=17)とプラセボ群(n=18)のベースラインの平均値はそれぞれ34.253 μ mol/L (1.67倍 ULN) および35.778 μ mol/L (1.75倍 ULN) であり、ベースラインからの変化量の調整平均値はそれぞれ - 22.129 (SD 10.468) μ mol/L および - 1.829 (SD 13.894) μ mol/L であった。

・LDH

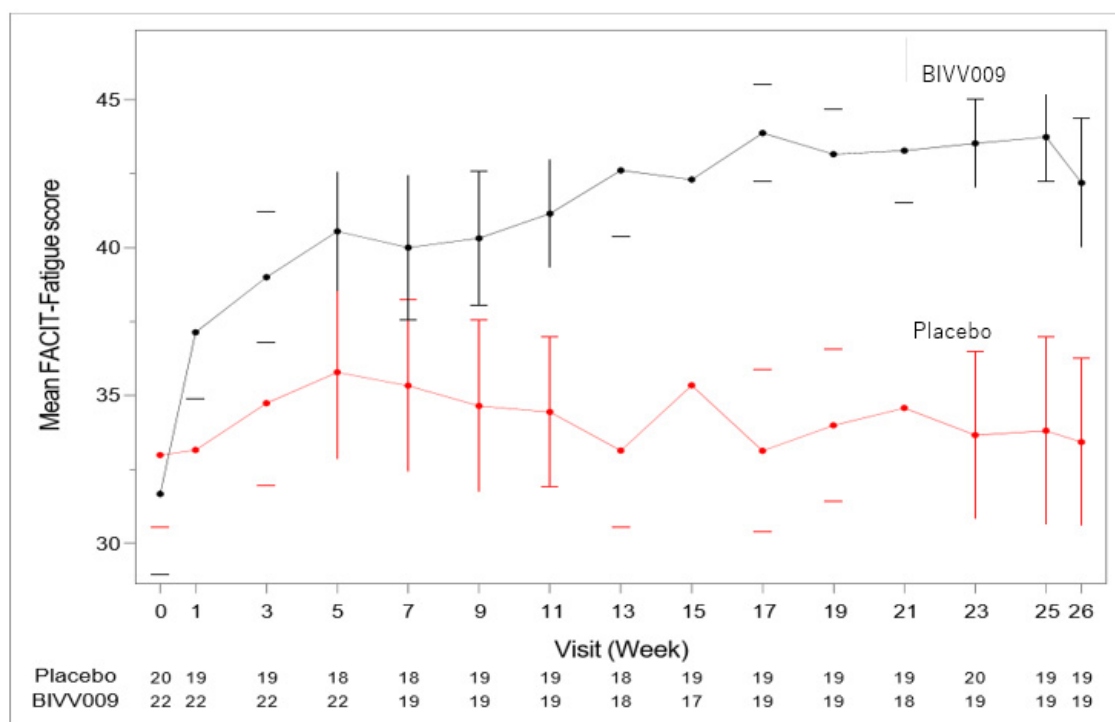
本剤群(n=19)とプラセボ群(n=20)のベースラインの平均値はそれぞれ420.368U/L (1.7倍 ULN) および380.800U/L (1.5倍 ULN) であり、ベースラインからの変化量の調整平均値はそれぞれ150.833U/L (SD 160.84) の減少および7.6 (SD 212.690) U/L の増加を示した。

・ FACIT-Fatigue

本剤群(n=19)では1週目までに FACIT-Fatigue スコアが5ポイント改善し、臨床的に意義があったのに対し、プラセボ群(n=19)では変化を示さなかった。

V. 治療に関する項目

本剤群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整平均値はそれぞれ10.8ポイント（95% CI: 7.45~14.22）および1.9ポイント（95% CI: -1.65~5.46）であり、本剤群とプラセボ群の LS 平均スコア差は、8.9ポイント（95% CI: 4.0,13.85; P<, 001）であった。



・ハプトグロビン

本剤群とプラセボ群のベースラインの平均値はそれぞれ0.200g/L および0.207g/L であり、治療評価時点の平均増加量は、本剤群で0.32g/L、プラセボ群で0.05g/L であった。本剤群の12例(63.2%)およびプラセボ群の3例(15.0%)がハプトグロビン値の正常化を達成した。

・補体経路活性

ベースライン時の平均（SE）補体経路活性は、本剤群で22.4%(4.2)、プラセボ群で32.8%(6.4)であった。1週目の本剤群の初回投与後、古典的補体経路の活性の平均(SE)が2.3%(0.6)に低下したが、プラセボ群では古典的補体経路の活性の平均はベースラインとほぼ同じであった（35.6%[5.8]）。

・CH50

ベースライン時の平均（SE）CH50値は、本剤群で27.0（3.3）U/mL、プラセボ群で20.8（20）U/mL であった。本剤の初回投与後、および治療期間中を通じて 治療期間中、本剤群の CH50の平均値は限界値以下であった。本剤群の CH50は定量限界以下であったが、プラセボ群の平均（SE）は15.6（4.3）～23.5（5）U/mL の範囲であった。

・総 C4

本剤群における投与前の平均（SE）総 C4濃度は ベースライン時、1週目、26週目それぞれ0.06g/L（0.01）、0.24g/L（0.01）、および0.31g/L（0.02）であった。これに対してプラセボ群の平均（SE）総 C4値は、ベースライン時から26週目まで不変であった（0.07g/L [0.02]）。

<安全性の結果>

Part A における安全性評価対象42例中に確認された有害事象は、本剤群の21例（96%）、プラセボ群では20例（100%）に認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で8人（36%）に、プラセボ群では4例（20%）に確認された、両群間に特異的な

V. 治療に関する項目

傾向は見られなかった。本剤群に多く確認された有害事象は、頭痛（22.7% vs 10.0%）、高血圧（22.7% vs 0%）、鼻炎（18.2% vs 0%）、レイノー現象（18.2% vs 0%）、アクロチアン症（13.6% vs 0%）であった。

感染症の有害事象は、本剤群では10例（45%）、プラセボ群では10例（50%）に確認され、重篤な感染症は各群に1例ずつ報告された。

本剤群では、投与2日目に「原因不明の発熱性感染症」の重篤な事象が1例発生し、23日目に消失した。プラセボ群では、セレウス菌による血管器具の感染症を発症した。

なお PartA 試験では髄膜炎菌による髄膜炎菌感染症は確認されなかった。

	本剤 (n=22)	プラセボ (n=20)
有害事象数	146	90
1つ以上の有害事象を有する患者数 (%)	21 (95.5)	20 (100)
1つ以上関連がある有害事象を有する患者数* (%)	8 (36.4) †	4 (20.0) ‡
1つ以上 grade 3以上の有害事象を有する患者数(%)	5 (22.7)	3 (15.0)
1つ以上 grade 3以上の感染症関連の有害事象を有する患者数(%)	2 (9.1)	1 (5.0)
重篤な有害事象数	4	3
1つ以上の重篤な有害事象を有する患者数(%)	3 (13.6)	1 (5.0)
1つ以上の関連がある重篤な有害事象を有する患者数* (%)	1 (4.5)	0
1つ以上の重篤な感染症関連の有害事象を有する患者数(%)	1 (4.5)	1 (5.0)
血栓塞栓性イベントの総数	1	0
1つ以上の血栓塞栓性イベントを有する患者数 (%)	1 (4.5)	0
有害事象のために治療および/または試験を中止した患者数(%)	3 (13.6) §	0
死亡例数(%)	0	0

有害事象

* 因果関係の評価が欠測した有害事象は関連する有害事象に含め、因果関係が「可能性あり」または「可能性あり」と判定した有害事象は関連ありと判定した。

† 期間中に発現した事象は、先端チアノーゼ、口腔異常感覚、胸部不快感、感染部位そう痒症、季節性アレルギー、帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染、注入に伴う反応、脳静脈血栓症、頭痛、そう痒症、皮膚病変、高血圧、低血圧など28件であった。

‡ 下痢、消化不良、口渇、寒冷刺激頭痛、頭痛、紅斑性皮疹、中毒性皮疹の7件が発現した。

§ 先端チアノーゼおよびレイノー現象(1例)、注入に伴う反応(1例)、および血中 IgM 増加(1例)であった。

2) 安全性試験

① 国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-03試験 PartA+B : Cardinal Study※）

〔有効性の結果：データカットオフ日 2020年1月16日〕^{4,33)}

〔安全性の結果：データカットオフ日 2020年1月16日および最終報告〕³⁴⁾

18歳以上の直近の輸血歴のある特発性寒冷凝集素症（CAD）患者24例（日本人患者3例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-03試験 Part A : Cardinal Study）を完了した患者を対象に本剤の継続投与試験（BIVV009-03試験 Part B : Cardinal Study）を実施した。

※本解析は BIVV009-03試験 Part A:Cardinal Study 及び BIVV009-03試験 Part B:Cardinal Study の併合解析である。以下に Part B または PartA+B 試験概要を示す。 Part A の試験概要は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

V. 治療に関する項目

目的：（Part B）

主要目的：

寒冷凝集素症患者を対象に本剤の長期にわたる安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

寒冷凝集素症患者を対象に本剤を長期投与したときの効果の持続性を調べる。

試験デザイン：国際共同（日本を含む9カ国）、多施設、非盲検、単群、長期継続投与、
第Ⅲ相試験

対象(PartB)： BIVV009-03試験 Part A を完了した特発性寒冷凝集素症患者22例
（日本人患者3例を含む）

主な選択基準／除外基準(PartB)：

BIVV009-03試験 Part A を完了し、Part B への参加が可能で、参加する意思がある。

試験方法(PartB)：

BIVV009-03試験 Part A で6ヵ月間の本剤投与期間完了後、Part B に継続して登録された患者に、本剤の2週ごとの投与を継続した。本試験は（Part A 最終患者の完了から）24ヵ月間後に完了とする（現在実施中）。

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。

治療薬及び投与方法(PartB)：

本剤6.5g（体重75kg未満の患者）又は7.5g（体重75kg以上の患者）を2週ごとに、約60分（±5分）かけて点滴静注した。

輸血(PartB)：

治療期間中、「ヘモグロビン濃度が9g/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7g/dL未満で患者に症状がみられない」のいずれかの基準に該当する患者に輸血を実施した。

併用禁止薬(PartB)：

他の臨床試験の治験薬、並びにリツキシマブの単剤療法及び併用療法（ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ又は細胞毒性薬などとの併用）

併用許可薬(PartB)：

エリスロポエチン及び／又はコルチコステロイド（プレドニゾン換算で10mg/日以下）の1日1回投与（過去3ヵ月間の用量が安定している場合）、ビタミン B₁₂、葉酸及び鉄サプリメント（過去4週間の用量が安定している場合）、全身吸収のリスクのない局所療法、軽度の合併症（頭痛、ウイルス性上気道感染など）に対する市販薬（治験責任医師の判断に基づく）、並びに女性患者に対するホルモン避妊薬（スクリーニングの3ヵ月前までの用量が安定している場合）

評価項目(PartB)：

<有効性>

疾患活動性に関する以下のパラメータ

- ・ヘモグロビン濃度
 - ・総ビリルビン値
-

V. 治療に関する項目

- ・総ビリルビン値
- ・乳酸脱水素酵素 (LDH) 値
- ・ハプトグロビン値
- ・網状赤血球数
- ・輸血の必要性
- ・生活の質 (QOL) の評価
 - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) -Fatigue スコア

<安全性>

有害事象、重篤な有害事象 (TESAE)、感染症 (重症度*Grade 3以上: 抗生物質の静脈内投与が必要)、血栓塞栓症、臨床検査パラメータ、全身性エリテマトーデス (SLE) パネル結果、バイタルサイン、心電図 (ECG) データ、身体診察所見 (最終報告で評価)

※: 有害事象共通用語規準 (CTCAE) v4.03

統計解析(PartA+B):

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。

<解析対象集団>

有効性解析は、最大の解析対象集団 (FAS) を用いて実施した。FAS は、本剤を1回以上 (全量でなくとも) 投与されたすべての患者とした。

安全性解析は、本剤を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て実施した。

<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、総ビリルビン値、LDH 値、ハプトグロビン値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。ヘモグロビン濃度及び総ビリルビン値の平均値は、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、ヘモグロビン濃度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。

Part B 期間の解析:

連続変数である評価項目 (LDH 値、ハプトグロビン値、網状赤血球数及び FACIT-Fatigue 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、27週からの 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、27週から77週までの期間で、来院ごと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ヵ月を超えてフォローアップされた患者における79週以降のデータは、データ一覧表に示した。

V. 治療に関する項目

<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。試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) 全体の概要は、TEAE、因果関係があると判断された TEAE、試験治療下で発現した重篤な有害事象 (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。

試験成績(PartA+B) :

<対象集団>

合計 42 名の患者がスクリーニングされた。うち 24 名は BIVV009-03 試験 Part A に登録され、スチムリマブ (全量又は一部) を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。スチムリマブが投与された患者のうち、22 名 (91.7%) は Part A を完了し (6.5 g 投与の 17 名中 16 名 [94.1%] 及び 7.5 g 投与の 7 名中 6 名 [85.7%])、投与を中止することなく Part B に移行した。Part A を完了しなかった2名のうち、1名はスチムリマブ7.5 g が投与され、肝癌 (死亡に至った TESAE) のため試験を中止した。当該患者は Day 22 に肝癌と診断され、投与中止後の Day 32 に死亡に至った。他の 1 名はスチムリマブ 6.5 g が投与され、Day -8 に発現したリウマチ性多発筋痛 (投与前 SAE) のため試験を中止した。

Part A ベースライン時データは「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

<有効性の結果>

〔中間解析：データカットオフ日 2020年1月16日〕

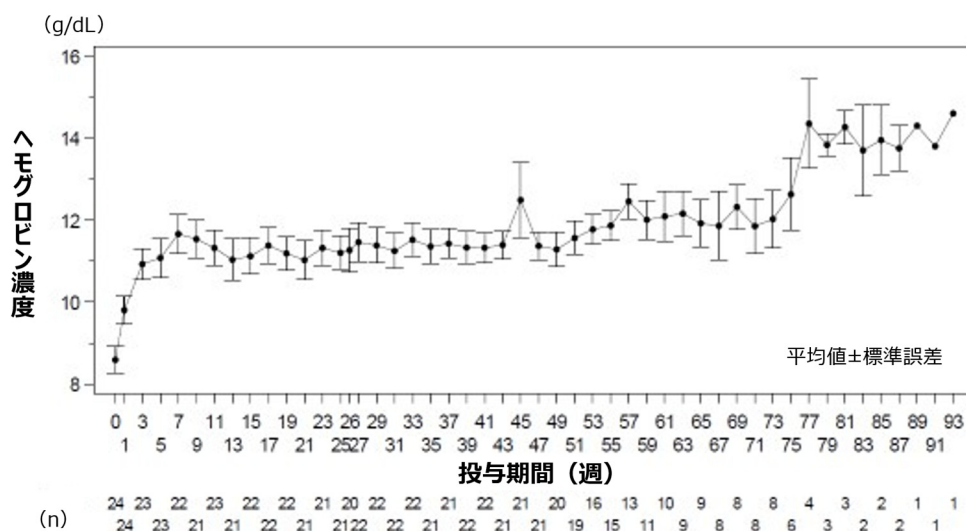
有効性評価項目：

・ヘモグロビン濃度

ヘモグロビン濃度の変化量 (平均値) は、ベースラインからの急速な増加がみられ、1週では 1.21g/dL、3週では2.29g/dL であった。その後、ヘモグロビン濃度 (平均値) は、Part A の期間及び Part B の53週まで11g/dL を超える値を示し、変化量は2 g/dL を超えて維持していた。

V. 治療に関する項目

ヘモグロビン濃度の推移

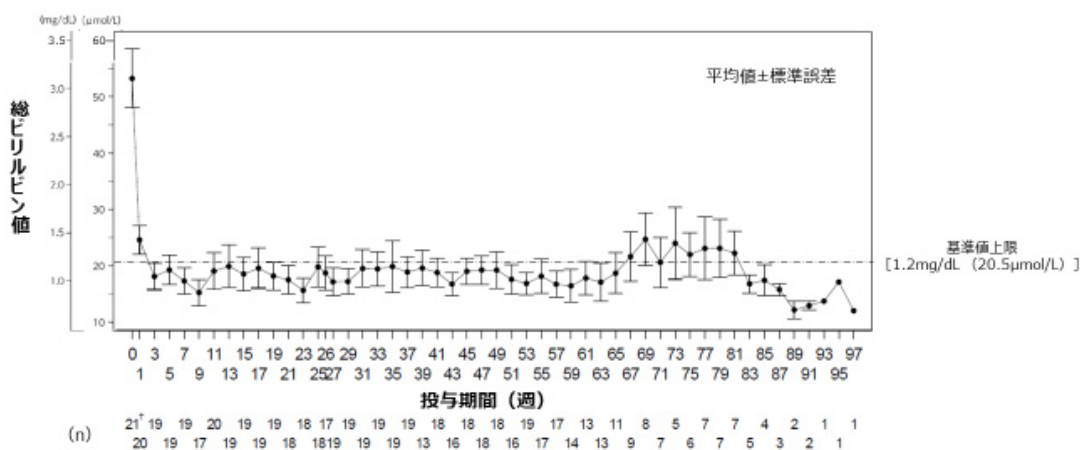


(BIVV009-03 Part A+B [53週間])

・総ビリルビン値* (ジルベール症候群でないことが確認できなかった患者を除く)
 ベースラインの総ビリルビン値 (平均値) は3.1mg/dL (53.26 μ mol/L) であり、基準範囲上限 [1.2mg/dL (20.5 μ mol/L)] 2.6倍であった。総ビリルビン値 (平均値) の減少が1週でみられ、26週 (Part A の終了時点) では、総ビリルビン値のベースラインからの変化量の平均値は-33.38 μ mol/L であり、Part B の53週まで維持された (Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値: -35.25 μ mol/L)。

※: 総ビリルビン値は μ mol/L 値をもとに mg/dL 値に換算した

総ビリルビン値の推移



†: 24例中、ジルベール症候群患者でないことが確認できなかった3例を除く。

※: 総ビリルビン値は μ mol/L 値をもとに mg/dL 値に換算した。

(BIVV009-03 Part A+B [53週間])

・LDH 値

Part A では、LDH 値はばらつきが大きかったものの、全体としてベースラインに比べて改善が見られた。26週の利用可能なデータのある患者 (20例) の LDH 値の平均値は、ベースラインでは462.5U/L [基準範囲上限 (246 U/L) の1.9倍] 及び26週では332.9U/L (基

V. 治療に関する項目

準範囲上限の1.4倍)であった。53週の利用可能なデータのある患者(21例)のLDH値の平均値は367.2U/L(基準範囲上限の1.5倍)であり、ベースラインからの変化量の平均値は-87.0U/L(範囲:-820~365U/L)であった。

・ハプトグロビン値

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

・網状赤血球数

網状赤血球数(平均値[範囲])は、ベースラインから26週まで減少し(17例、 $-54.92 \times 10^9/L$ [-216.4~82.0 $\times 10^9/L$]、53週まで比較的安定していた(15例、 $-49.80 \times 10^9/L$ [-207.9~48.3 $\times 10^9/L$])。

・輸血の必要性

Part A+B(53週間)において、合計11例の患者が1~23単位の輸血を受けた。

・FACIT-Fatigueスコア(参考情報)

26週で利用可能なデータのある患者(17例)のFACIT-Fatigueスコアの平均値は、ベースラインでは32.12ポイント、26週では42.53ポイントであり、ベースラインからの変化量の平均値は10.41ポイントであった。51週で利用可能なデータのある患者(18例)のFACIT-Fatigueスコアの平均値は44.28ポイントであり、ベースラインからの変化量の平均値は11.44ポイントであった。

<安全性の結果>

[中間解析:データカットオフ日 2020年1月16日]

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PartA+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った。

- ・患者1名がDay22に診断され、治験薬の投与中止に至った肝癌のTESAEにより、Day32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、比較的良好に見られた(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。

V. 治療に関する項目

- 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り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、PartB 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。Grade3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して判断された。
- 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。

〔最終報告〕

＜安全性の結果＞

本試験の最終報告では、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 は、14名（58.3%）の患者で認められた。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、高血圧及び注入に伴う反応（各2名、8.3%）であった。

※：有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03

V. 治療に関する項目

② 国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-04試験 Part A + B : Cadenza Study）

18歳以上の直近の輸血歴のない（登録前の1年間の輸血が1回以下で、かつ6ヵ月以内に輸血を行っていない）特発性寒冷凝集素症（CAD）患者を対象とした本剤26週間投与の国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-04試験 Part A : Cadenza Study）を完了した患者を対象に本剤の継続投与試験（BIVV009-04試験 Part B : Cadenza Study）を実施した。

【有効性の結果：カットオフ日 2020年9月29日】^{35, 36)} 【安全性の結果：最終報告】³⁵⁾

目的：

主要目的：

特発性 CAD を対象に本剤の長期安全性および忍容性を調査する

副次目的：

- ・ 特発性 CAD を対象に本剤による長期にわたる効果の持続性を調査する。
- ・ 本剤の免疫原性を調査する。

探索的目的：

- ・ サブセットの患者（米国、オランダ、ノルウェー、フランス、イタリア、オーストリア、ドイツ及びスペイン特有の要求事項）において、本剤の自宅での注射の安全性及び利便性に対する患者の満足度を明らかにする。
- ・ 本剤を希釈せずに注射することの安全性を明らかにする。
- ・ 本剤の免疫原性を評価する。

試験デザイン：国際共同（日本を含む14ヵ国）、多施設、二重盲検、単群、第Ⅲ相試験

対象：直近の輸血歴を有しない特発性寒冷凝集素症患者約40例

主な選択基準：

1. スクリーニング時に体重39kg以上で18歳以上の成人男女患者
2. 以下の基準により特発性寒冷凝集素症の確定診断を受けている患者
 - ・ 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℃で64倍以上
 - ・ IgG DAT が 1+以下、及び
 - ・ 明白な悪性疾患がない
3. ヘモグロビン濃度10.0g/dL以下
4. ビリルビン値が正常な基準範囲を超えている（ジルベール症候群患者を含む）

【ワクチン接種について】

試験登録前5年以内の接種歴がない場合には髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を必須とした（本邦においては、インフルエンザ菌b型に対する推奨されているワクチンの適応年齢は5歳未満であることから、ワクチンの接種を不要とした）。

主な除外基準：

1. 感染症、リウマチ性疾患、または活動性の血液学的悪性疾患に続発する寒冷凝集素症候群
 2. スクリーニング前 6 ヶ月以内の輸血歴またはスクリーニング前 12 ヶ月以内の 2
-

V. 治療に関する項目

回以上の輸血歴

3. 登録前 1 カ月以内の臨床的に関連する何らかの感染症（活動性の C 型肝炎、肺炎など）

試験方法：

BIVV009-04試験Part Aを完了した被験者*は、長期にわたる安全性及び効果の持続性を確認するための本試験に参加する。BIVV009-04試験Part A終了後の第26 週来院時に本剤のクロスオーバー負荷用量を盲検下で投与し、27週目から2週間ごとに本剤を継続投与した。Part A下で最後に来院した日から12ヵ月後に試験を完了し、その時点で進行中の治療を受けている全患者をEnd-of-Study (EOS)に移行する。治験薬の最終投与から9週間後にEOS評価を行った。

* PartAのプラセボからPartBで本剤に切り替えた患者：ex-プラセボ群

PartAの本剤からPartBで本剤に切り替えた患者：ex-本剤群

治療薬及び投与方法：

治療薬は、治療薬管理手順書に従って約 60 分かけて静脈内投与する。心肺に基礎疾患のある被験者は、治療薬の承認を得て、2 時間かけて投与することができる。

Part Bの一部の患者には、本剤を最低3ヵ月間投与し、かつ本剤に対する過敏症の既往のない場合には、本剤投与39週目以降に生理食塩水を希釈せずに治療薬を点滴静注することを可能とした。

輸血：

治療期間中、「ヘモグロビン濃度が9g/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7g/dL未満で患者に症状がみられない」のいずれかの基準に該当する患者に輸血を実施した。

併用禁止薬：

被験者は、他の何らかの治療薬投与を第 0 日目の 30 日間または当該治療薬の半減期の 5 倍（いずれか長いほうの期間）以内に受けることを避け、また本治療期間全体にわたり他の治療薬を用いた試験への参加を避けること。リツキシマブ単独療法またはリツキシマブ併用療法（例；ベンダムスチン、フルダラビン、イブルチニブ、または細胞毒性薬）による治療は禁止される。被験者は PartA 期間中、追跡調査の完了まで、AE 治療のために治療責任医師等または他の医師により処方されたもの以外には、いかなる処方薬また市販薬/製剤も使用しない。

併用許可薬：

エリスロポエチン及び/またはプレドニゾン換算 10 mg/日以下のコルチコステロイドの併用投与は、過去 3 カ月間安定投与を受けている場合に限り許可される。また、B12、葉酸及び鉄補給の併用は、過去 4 週間安定用量で投与を受けている場合に限り許可される。体内吸収の危険性のない局所療法は許可される。また、軽い症状の併発性疾患（頭痛、ウイルス性上気道感染症など）の治療のための非処方薬は、治療責任医師の判断で許可される。女性被験者のホルモン剤を用いた避妊は、スクリーニング前 3 カ月以上にわたり安定した治療を受けている場合、許可される。

V. 治療に関する項目

評価項目：

有効性評価項目：

以下の疾患活動性パラメータ等を評価する

- ・ヘモグロビン
- ・(総)ビリルビン
- ・QOL評価 (FACIT-Fatigue、EQ-5D-5L、SF-12、PGIS、PGIC)
- ・LDH
- ・輸血の必要性
- ・ハプトグロビン
- ・EOT 時点での医療資源の総利用回数
- ・自宅での注射を受けた被験者を対象に、初回及び 4 回目の注射後に自宅での注射に対する満足度を評価する

<安全性>

- ・試験治療下で発生した AE (TEAE) 及び重篤な AE (SAE) の発生率
- ・臨床検査値の評価におけるベースラインからの変化量
- ・SLE パネルにおけるベースラインからの変化量
- ・バイタルサインにおけるベースラインからの変化量
- ・心電図 (ECG) データにおけるベースラインからの変化量
- ・身体的検査所見
- ・血清中疾患関連バイオマーカー
- ・第 26 週の EOT までの溶血の急激な変化 (最後の予定来院以降、LDH/ビリルビン上昇及び/ またはハプトグロビン低下に伴う Hgb 値の 2 g/dL 以上の急激な低下)
- ・重症度グレード 3 以上 (抗生物質の静脈内投与が必要) の感染症
- ・血栓塞栓症
- ・自宅での注射を受けた被験者では、更に注射後 24 時間以内に発現した AE の安全性評価を行う
- ・希釈していない試験薬の投与を受けた被験者では、更に投与後のバイタルサイン及び投与後 24 時間以内に発現した AE の安全性評価を行う

<薬力学的評価項目>

- ・Wieslab 社-CP (補体活性化機能測定)
- ・CH50
- ・総C4
- ・C1q
- ・C1s

統計解析：

臨床的意義があると考えられる複合主要評価項目において、本剤群とプラセボ群の間で50%の改善率の差を検出する統計的検出力が85%以上となるよう約40例の患者 (各群20例) を設定した。すべての有効性及び安全性の解析は、Full Analysis Set (FAS) 及びsafety analysis setを用いて実施した。両集団とも、本剤又はプラセボを少なくとも1回投与されたすべての無作為化された患者とした。複合主要評価項目の差を検出するため、ベースラインのHb値(中央値未満 vs 中央値以上) 及び地域 (アジア/その他、北米、欧州) を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定に基づいてプールされた両側p値<0.05で層別に解析した。

V. 治療に関する項目

主要な副次的評価項目については、第1種の過誤確率を5%に制御するために、閉手順を用いて検定を実施した。検定は、本剤群対プラセボ群のhypothetical estimandを用いて以下の順序で実施した。治療評価時点におけるHbのベースラインからの変化量の平均値、次に、治療評価時点におけるFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の平均値を用いた。薬力学的評価項目については、本剤を1回以上投与されたすべての患者について実施した。本剤を1回以上投与し、評価可能な薬力学的試料が1つ以上あったすべての患者について、薬力学的解析を実施した。統計解析には、SAS®バージョン9.4以上 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いた

試験成績：

<対象集団>

Part Aから計39例(ex-本剤群19例、ex-プラセボ群20例)が組み入れられた。そのうち32例(ex-本剤群16例、ex-プラセボ群16例)が試験終了まで治療を完遂し、7例(ex-本剤群3例、ex-プラセボ群4例)がPart Bの途中で試験を中止した。その内訳は有効性の欠如のためが3例(ex-本剤群1例、ex-プラセボ群2例)、有害事象のためが1例(ex-プラセボ群)、同意撤回のためが2例(ex-本剤群1例、ex-プラセボ群1例)、その他の理由が1例(ex-本剤群)であった。

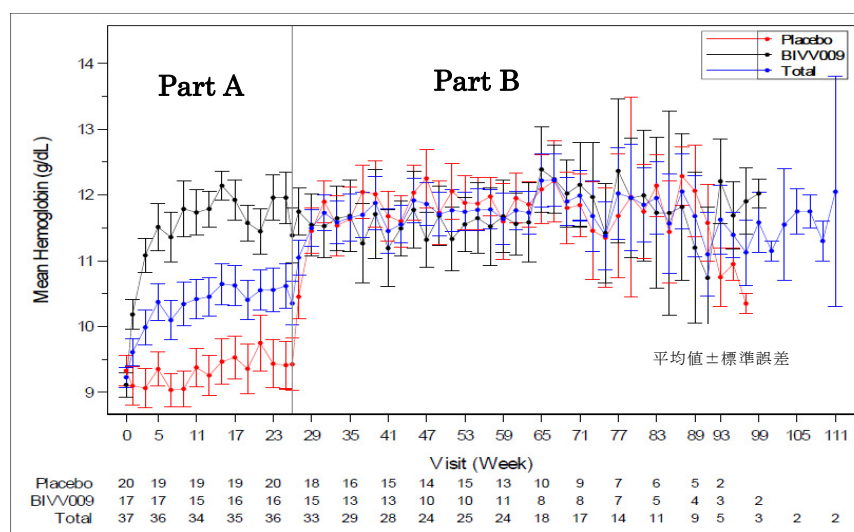
<有効性の結果>

[カットオフ日 2020年9月29日]

・ヘモグロビン濃度の変化：

ex-プラセボ群で観察されたヘモグロビンの平均増加量は、PartAの開始時に本剤を投与した患者で観察された増加量とほぼ同等であり、ex-プラセボ群のヘモグロビンの平均値は、ex-本剤群で観察された値に達し、カットオフ日まで両群とも同程度の値が維持された。

ヘモグロビン濃度の推移



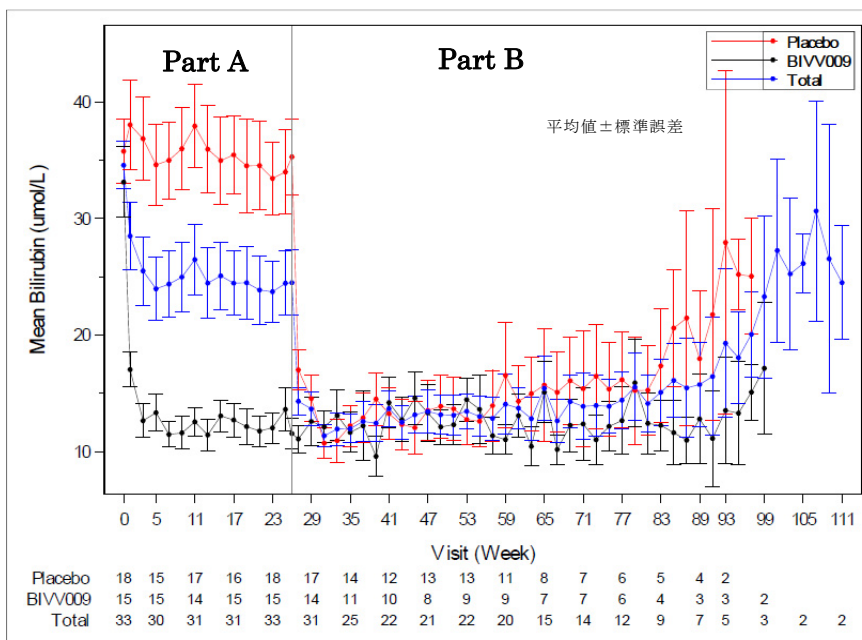
NOTE: Data cutoff date for BIVV009-04 is 29 September 2020. Abbreviation: SE = standard error. Only data based on n >= 2 are presented at each visit.
 PGM=DEVOPS/BIVV009/BIVV009_04/INTERIM_B_2020/REPORT/PGM/fl_mean_hgb_byvisit.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/fl_mean_hgb_byvisit_i.rtf (01DEC2020 19:15)

V. 治療に関する項目

・ビリルビン値の変化

ex-プラセボ群のビリルビンの平均低下量は、PartAの開始時に本剤を投与した患者で観察された低下量と類似していた。27週目においても、ex-プラセボ群とex-本剤群のビリルビンの平均低下量は類似しており、カットオフ日まで同様に維持された。

ビリルビン値の推移



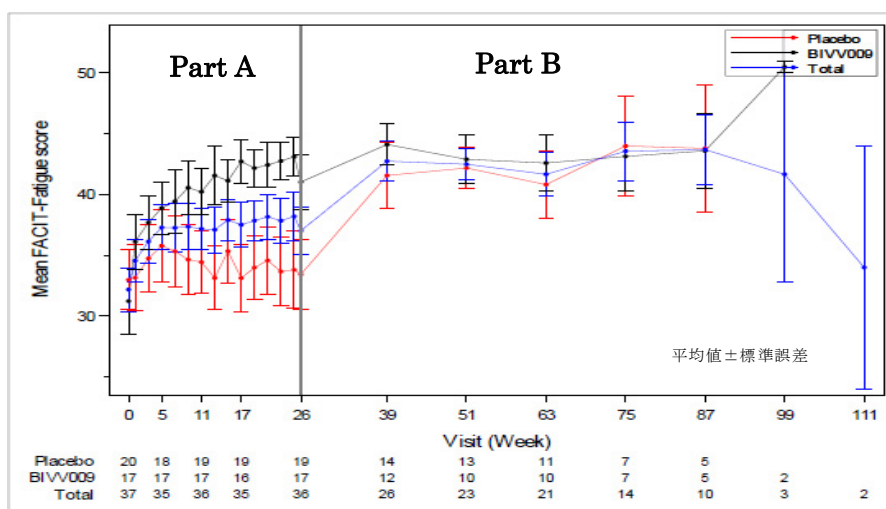
NOTE: Data cutoff date for BIVV009-04 Part B is 29 September 2020. Laboratory results reported as <x are considered as x for this summary. Abbreviation: SE = standard error. Only data based on n ≥ 2 are presented at each visit.
PGM=DEVOPS/BIVV009/BIVV009_04/INTERIM B 2020/REPORT/PGM/3 mean bili byvisit excl gilb.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/3_mean_bili_byvisit_excl_gilb_i.rtf (01DEC2020 19:15)

・ FACIT- Fatigueのスコア

ex-プラセボ群の FACIT- Fatigue スコアの平均値はWeek 39までに上昇し、ex-本剤群では平均スコアは維持され、PartAの終了時と同様であった。FACIT- Fatigueスコアの平均値は群間で類似しており、PartBの残りの期間を通して維持された。

V. 治療に関する項目

FACIT- Fatigue スコアの推移



NOTE: Data cutoff date for BIVV009-04 is 29 September 2020. Abbreviation: SE = standard error. Only data based on n ≥ 2 are presented at each visit.
 PGM=DEVOPS/BIVV009/BIVV009_04/INTERIM_B_2020/REPORT/PGM/f2_mean_facit_byvisit.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/f2_mean_facit_byvisit_i.rtf (01DEC2020 19:15)

・LDHの変化

ex-本剤群の LDH の平均値はベースラインと比較して減少が認められたがex-プラセボ群では、ほとんどの測定時点において変化は認められなかった。

・輸血 (回数)

PartBでは、7人の患者が最低1回の輸血を受けた (1人当たりの輸血回数の範囲は1.0~27.0回)。そのうち2名は、PartAで輸血を受けず、PartBで輸血を受けた患者であった。

<安全性の結果>

[最終報告]

Part Bに移行した39例において、36例 (92.3%) で合計 395 件の TEAE が報告された。最も高頻度 (>10%の患者) に報告されたTEAEは、疲労 (12例[30.8%])、貧血 (11例[28.2%])、関節痛 (8例[20.5%])、下痢、高血圧及び鼻咽頭炎 (7例 [9%])、無力症、頭痛及び発熱 (6例[4%])、めまい、呼吸困難、転倒、ヘモグロビン尿症、悪心及び上気道感染 (5例[8%])、チアノーゼ、膀胱炎、胃腸炎、不眠症及び鉄欠乏性貧血 (4例[3%]) であった。

7例 (17.9%) で合計11件の重篤なTEAEが報告された。高血圧の1件が治験責任医師により本剤と関連ありと評価された。

死亡に至ったTEAEが1件 (肺扁平上皮癌) 報告されたが、治験責任医師により本剤と関連なしと評価された。

試験全体 (Part A及びPart B) の統合解析結果として、治験責任医師により本剤との因果関係があると判断されたTEAEは、22名 (52.4%) の患者で認められた。ex-本剤群 (PartAの途中で試験を中止した被験者 3 例を含む) では54.5% (12/22例) に因果関係のあるTEAEが認められ、主な事象は、チアノーゼ及び高血圧 (各3名 [13.6%]) であった。ex-プラセボ群 (全例がPartBに移行した) では、50.0% (10/20例) に因果関係のあるTEAEが認められ、主な事象は頭痛 (3 名 [15.0%]) であった。

Part Bでは23例に本剤の無希釈投与が1回以上実施され、43.5%の患者で24時間以内に少なくとも1回の有害事象 (計24件) が発現したが、試験を中止した患者はいなかった。無希釈投与すなわち、薬剤が生理食塩水で希釈されず輸液量が減少することへの安全性の懸念は特定されなかった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

<参考>

- ①国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-03 試験 PartA/PartA+B（53 週間）：CardinalStudy）（日本人及び外国人データ）〔PartA+B（53 週間）は中間解析：データカットオフ日 2020 年 1 月 16 日〕^{4, 15, 16)}

本試験には、3 例の日本人寒冷凝集素症（CAD）患者が含まれていた。

		日本人患者（n=3）		
年齢／性別		55 歳／女性	70 歳／女性	78 歳／男性
体重		75kg 未満	75kg 未満	75kg 未満
本剤投与量		6.5g	6.5g	6.5g
本剤総投与量		169.0g	169.0g	110.5g
本剤曝露期間		50.57 週間	50.43 週間	31.29 週間
PartA 主要評価項目（複合評価項目）				
レスポンドー（以下のすべての基準への合致）		達成	達成せず	達成
複合評価項目に含まれた基準	輸血治療なし ^{*1}	達成	達成	達成
	寒冷凝集素症に対する規定外治療なし ^{*1}	達成	達成	達成
	ヘモグロビン濃度 ^{*2} （いずれか）	正常化（12g/dL 以上） ベースライン ^{*3} から 2g/dL 以上増加	達成せず	達成せず
PartA 副次評価項目（上段）／探索的評価項目（下段）				
総ビリルビン値 ^{*2,4,5}	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（mg/dL）／（ μ mol/L）	-1.0／-16.3 1.5／26.0	-0.8／-13.1 1.3／21.7	-0.6／-10.2 0.9／16.0
LDH 値 ^{*2}	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（U/L）	91 253	417 577	-64 240
ヘモグロビン濃度 ^{*2}	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（g/dL）	2.47 11.47	-0.07 11.03	2.77 8.97
（参考情報） FACIT-Fatigue スコア ^{*2,6}	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（ポイント）	-1 41	0.3 47.3	4.3 50.3
PartA+B（53 週間） 有効性評価項目〔中間解析：データカットオフ時点〕				
評価時点（PartA の 0 日目から起算）		78.14 週	79.14 週	59.29 週
総ビリルビン値 ^{*4,5}	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（mg/dL）／（ μ mol/L）	-0.9／-15.2 1.6／27.1	-1.3／-22.1 0.7／12.7	-0.7／-11.5 0.9／14.7
LDH 値	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（U/L）	50 212	69 229	233 537
ヘモグロビン濃度	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測（g/dL）	3.6 12.6	0.90 12.0	2.7 8.9
（参考情報） FACIT-Fatigue スコア	ベースライン ^{*3} からの変化量 実測値（ポイント）	-2 40 ^{*7}	1 48 ^{*7}	2 48 ^{*7}
PartA+B（53 週間） 安全性評価項目〔中間解析：データカットオフ時点〕				
副作用 （重症度：有害事象共通用語規準 （CTCAE）v4.03）	2 例 4 件の副作用が認められ、その内訳はウイルス感染（Grade1 で非重篤、Grade3 で重篤）、細菌性膀胱炎（Grade2 で非重篤）、血圧上昇（Grade1 で非重篤）であった。			

※1：治療 5 週から 26 週の間

※2：治療評価時点（23、25 及び 26 週の平均値）

※3：試験薬の初回投与前に最後に測定した値

V. 治療に関する項目

※4：ジルベール症候群の遺伝子検査は未実施のため、ジルベール症候群患者ではないことは未確認

※5：総ビリルビン値は $\mu\text{mol/L}$ 値をもとに mg/dL 値に換算した

※6：55歳／女性、70歳／女性は、23週が欠測なので、25及び26週の平均値

※7：39週のデータ

試験概要は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

医薬品リスク管理計画(RMP)書に基づき、以下の調査及び試験を実施予定又は実施中である。

①特定使用成績調査(実施予定)

目的：寒冷凝集素症患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として全例調査を実施する。

- ・医薬品の使用実態下における髄膜炎菌感染症、重篤な感染症及びその他の副作用の発現状況の把握
- ・安全性に影響を及ぼすと考えられる要因
- ・有効性

対象：本剤を投与している寒冷凝集素症患者

調査予定症例数100例(安全性解析対象症例として)

調査デザイン:単一群の探索的研究。調査期間は販売開始から最終症例の観察期間終了まで。

②製造販売後臨床試験(実施中)

実施中の有効性及び安全性を評価する国際共同第Ⅲ相試験を継続する。

a) BIVV009-03試験：CardinalStudy

目的：BIVV009-03試験 PartA において6ヵ月の治療期間が完了した後、PartBに移行し、引き続き本剤投与を継続する特発性寒冷凝集素症患者を対象に、本剤の長期にわたる安全性と忍容性を評価する。

b) BIVV009-04試験：CadenzaStudy

目的：BIVV009-04試験 PartA において6ヵ月の治療期間が完了した後、PartBである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に移行し、非盲検で本剤の投与を受ける特発性寒冷凝集素症患者を対象に、本剤の長期にわたる安全性と忍容性を評価する。

「I. 6. RMPの概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 5. (1) 承認条件」の項を参照のこと。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗補体（補体第 5 成分 [C5]）モノクローナル抗体製剤

一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果などは、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{14, 17-21, 37)}

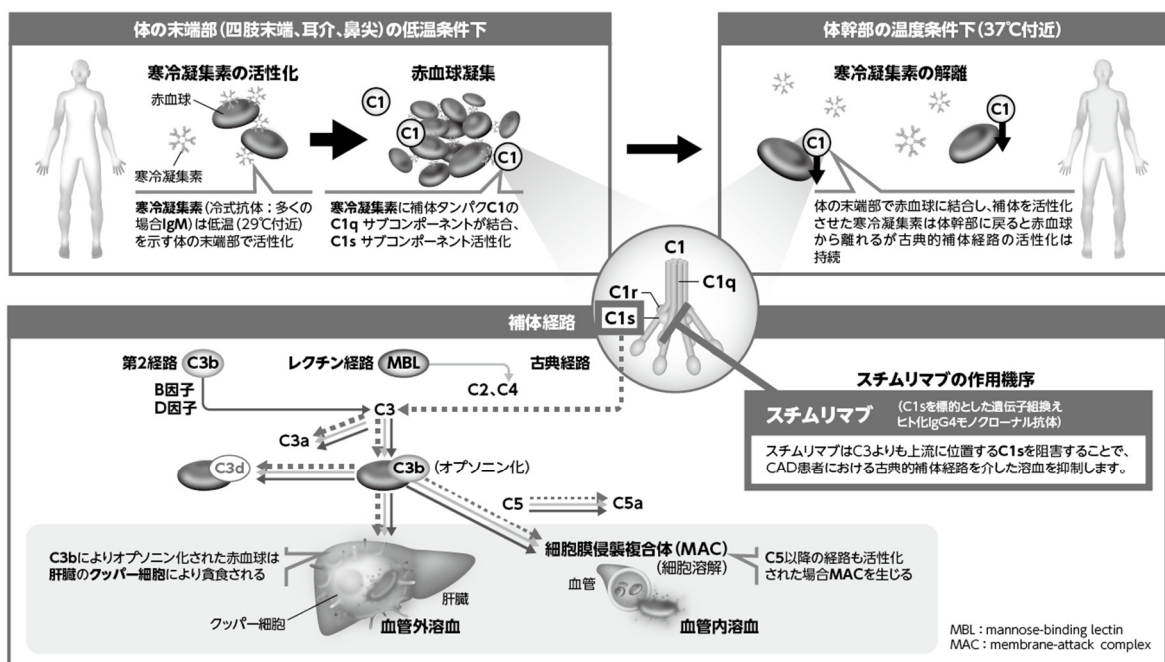
作用部位：

補体カスケードにおけるヒト補体第 1 成分 s サブコンポーネント（C1s）

作用機序：

寒冷凝集素症（CAD）では寒冷凝集素に補体タンパク C1 の C1q サブコンポーネントが結合することにより、古典的補体経路（CP）の活性化が開始される。すると C1q に結合している C1s サブコンポーネントが活性化して補体第 4 成分（C4）及び補体第 2 成分（C2）を分解し、これらの分解産物で形成された転換酵素が C3 を C3a と C3b に分解する。C3b が沈着しオプソニン化された赤血球は、主に肝臓のクッパー細胞により貪食され、血管外溶血を引き起こす。CAD における溶血はこの C3b を介した血管外溶血が主であるという報告もある。また、補体が最後まで活性化されて形成される細胞膜侵襲複合体（membrane-attack complex : MAC）によって赤血球膜が破裂し、血管内溶血が生じると考えられている。

スチムリマブは、ヒト CP 特異的セリンプロテアーゼである C1s に結合し、C1s 活性を抑制することによって CP 活性を阻害する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（IgG4）モノクローナル抗体であり、C1s による C4 の開裂を阻害することで、CAD 患者における CP を介した溶血を抑制する。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

スチムリマブは、マウス免疫グロブリン G サブクラス 2a (IgG2a) 抗ヒト補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) モノクローナル抗体である TNT003 を元に作製されている。親抗体であるマウスモノクローナル抗体 TNT003 からヒト化モノクローナル抗体であるスチムリマブへの変換による活性の低下は認められておらず、スチムリマブと TNT003 は同程度の C1s 結合親和性及び抗 C1s 活性を有していることから、スチムリマブの *invitro* 薬理評価に、TNT003 の試験で得られたデータも用いた。

「VI. 2. (2) 1) ヒト補体系における結合親和性及び特異性」の項参照

1) ヒト補体系における結合親和性及び特異性 (*invitro*)²²⁾

スチムリマブ及び TNT003 のヒト補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) への結合親和性を *invitro* で評価したところ、スチムリマブ及び TNT003 のヒト C1s に対する平衡解離定数 (K_D) はいずれも 10^{-10} mol/L レベルであった。また、スチムリマブ及び TNT003 の古典的補体経路 (CP) 活性阻害能を *invitro* で評価したところ、正常ヒト血清中 CP 活性に対する 50% 阻害濃度 (IC_{50}) はそれぞれ 0.34 及び 0.22 μ g/mL、またいずれも最大阻害率 100% まで CP 活性を阻害したが、同様の方法で正常ヒト血清中の第 2 経路 (AP) 及びレクチン経路 (LP) 活性阻害能を評価したところ、AP 及び LP 活性は阻害しなかった。

ヒト補体系における薬理学的特性 (*invitro*)

モノクローナル抗体	活性型 C1s K_D (mol/L)	CP 活性 IC_{50}	最大 CP 阻害率	AP 活性	LP 活性
スチムリマブ	2.624×10^{-10}	1.9×10^{-9} mol/L (0.34 μ g/mL)	100%	阻害せず	阻害せず
TNT003	5.898×10^{-10}	1.3×10^{-9} mol/L (0.22 μ g/mL)	100%	阻害せず	阻害せず

AP: 第 2 経路、CP: 古典的補体経路、C1s: 補体第 1 成分 s サブコンポーネント、 IC_{50} : 50% 阻害濃度、 K_D : 平衡解離定数、LP: レクチン経路、TNT003: スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

方法: スチムリマブ及び TNT003 のヒト C1s への結合親和性は、バイオレイヤー干渉法を用いて評価した。また、スチムリマブ及び TNT003 の各補体経路活性阻害能は、正常ヒト血清にスチムリマブ及び TNT003 を様々な濃度で添加し、WIESLAB® アッセイを用いて評価した。

2) 種交差反応性 (*invitro*)²³⁾

① スチムリマブの種交差反応性 (C1s 結合能及び CP 介在性溶血に及ぼす影響) (*invitro*)

種交差反応性を評価するため、ヒト、カニクイザル、イヌ、ミニブタ、ウサギ、ラット、モルモット及びマウスについて *invitro* で比較したところ、ヒト及びカニクイザルではいずれも、スチムリマブの C1s 結合の 50% 有効濃度 (EC_{50}) は 10^{-10} mol/L レベルであり、1.34% 血清中 CP 介在性溶血への IC_{50} 値は 0.21 μ g/mL であった。一方、イヌ、ミニブタ、ウサギ、ラット、モルモット及びマウスでは、スチムリマブの C1s 結合能及び血清中 CP 介在性溶血抑制のいずれかが認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

スチムリマブの種交差反応性 (*invitro*)

種	C1s への結合 EC ₅₀ (mol/L)	1.34%血清中 CP 介在性溶血 IC ₅₀ (μg/mL)
ヒト	2.6×10 ⁻¹⁰	0.21
カニクイザル	1.6×10 ⁻¹⁰	0.21
イヌ	—	抑制なし*
ミニブタ	—	抑制なし
ウサギ	—	抑制なし*
ラット	2.2×10 ⁻⁹	試験最高濃度 (100μg/mL) で部分的抑制
モルモット	—	抑制なし
マウス	結合なし	—

—：測定せず、CP：古典的補体経路、C1s：補体第1成分sサブコンポーネント、EC₅₀：50%有効濃度、IC₅₀：50%阻害濃度

※：10%血清で試験した

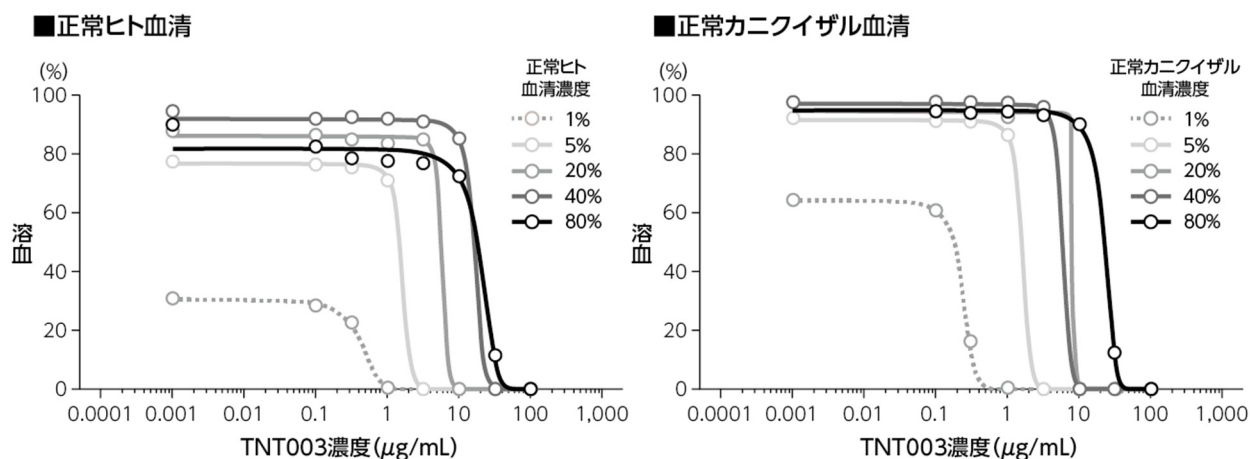
方法：ヒト、カニクイザル、イヌ、ミニブタ、ウサギ、ラット、モルモット及びマウスについて、C1s に対するスチムリマブの結合親和性をプレートベースの酵素結合免疫吸着法 (ELISA) により *invitro* で測定し、また、機能的交差反応性を *invitro* 溶血アッセイで評価し、それぞれの抗体感作赤血球における CP 介在性溶血に対するスチムリマブの抑制能を比較した。

②CP介在性溶血に及ぼす影響 (*invitro*)

<参考：TNT003 による評価>

正常ヒト血清及び正常カニクイザル血清を用いて、TNT003 の C1s 阻害及び CP 活性阻害による作用を *invitro* で評価したところ、CP 介在性溶血に対する TNT003 の影響は以下の通りであり、80%血清における IC₅₀ 値はそれぞれ 14.7 及び 15.6μg/mL であった。

ヒト及びサルにおけるCP介在性溶血に及ぼすTNT003の影響 (*invitro*)



血清濃度	ヒト IC ₅₀ (μg/mL)	カニクイザル IC ₅₀ (μg/mL)
1%	0.38	0.18
5%	1.2	1.3
20%	4.1	5.1
40%	13.0	5.1
80%	14.7	15.6

IC₅₀：50%阻害濃度、TNT003：スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

方法：正常ヒト血清及び正常カニクイザル血清を用いて、CP 介在性溶血に対して TNT003 が及ぼす影響を *invitro* 溶血アッセイにより検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

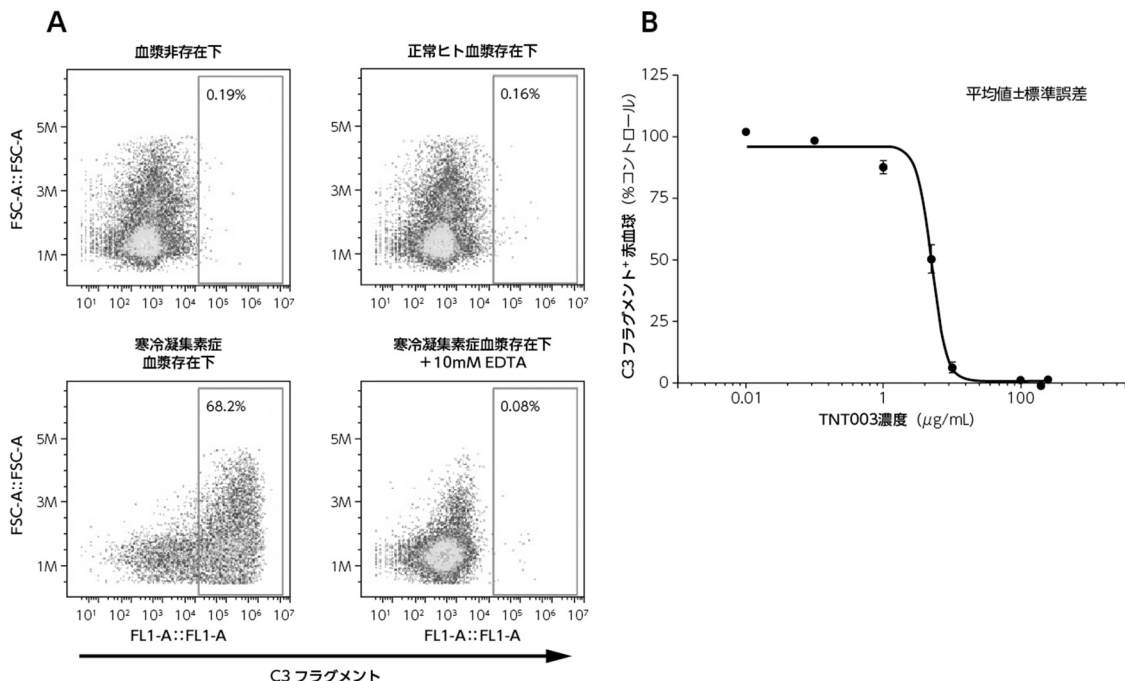
3) 寒冷凝集素症患者由来の検体を用いた試験 (*invitro*)^{24, 25)}

① 赤血球膜への C3 フラグメント沈着 (オプソニン化) に及ぼす影響 (*invitro*)

<参考: TNT003 による評価>

寒冷凝集素症 (CAD) 患者由来の血漿検体を用いて、TNT003 がヒト赤血球への寒冷凝集素症患者自己抗体介在性補体沈着に及ぼす影響を *invitro* で評価したところ、血漿非存在下又は正常ヒト血漿で感作後に正常ヒト血清^{*}に曝露した赤血球では、細胞表面への補体第 3 成分 (C3) フラグメント沈着が認められなかったが、寒冷凝集素症血漿で感作した赤血球では、正常ヒト血清^{*}への曝露により赤血球への C3 フラグメント沈着が認められた。異系の赤血球の表面への C3 フラグメント沈着が誘発されたのは、寒冷凝集素症血漿 40 検体のうち 28 検体 (70%) であり、TNT003 の寒冷凝集素介在性 C3 フラグメント沈着に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は 5.0 ± 1.0 µg/mL、最大阻害率 (平均値) は 10 µg/mL における 97% であった。

ヒト赤血球細胞表面への寒冷凝集素介在性 C3 フラグメント沈着に及ぼす TNT003 の影響 (*invitro*)



[文献24の図を一部改変]

A: 血漿非存在下、正常ヒト血漿存在下又は寒冷凝集素症血漿存在下でインキュベートした赤血球を正常ヒト血清^{*}に曝露したときの C3 フラグメント沈着 (X 軸) を表すフローサイトメトリー散布図。

右下のパネルでは、古典的補体経路 (CP) 活性化及び C3 フラグメント沈着を抑制する EDTA (10mmol/L) 存在下で正常ヒト血清^{*}曝露を実施。C3 フラグメントでコートされた赤血球 (C3 フラグメント⁺赤血球) の数を百分率で示す。

B: すべての寒冷凝集素症患者検体で平均した TNT003 の C3 フラグメント沈着抑制作用の濃度反応曲線。

IC₅₀ = 5.0 ± 1.0 µg/mL (n=27)。データは、各患者検体について、100% 正常ヒト血清存在下で生じた C3 フラグメント沈着で補正。

C3: 補体第 3 成分、EDTA: エチレンジアミン四酢酸、FL1: 蛍光検出器 1、FSC: 前方散乱光、TNT003: スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

方法: 正常ヒト赤血球を寒冷凝集素症患者血漿検体 (n=40) 存在下でインキュベートし、感作として寒冷凝集素 (一般的には 5 量体である免疫グロブリン M [IgM]) を赤血球表面に結合させた後、新鮮正常ヒト血清 (25%) ^{*}を添加した。血管外溶血誘発に関与する CP の分解産物である C3 フラグメントの赤血球表面への沈着をフローサイトメトリーで測定し、CP 活性を評価した。

※: CP 活性化を誘発する補体供給源として添加

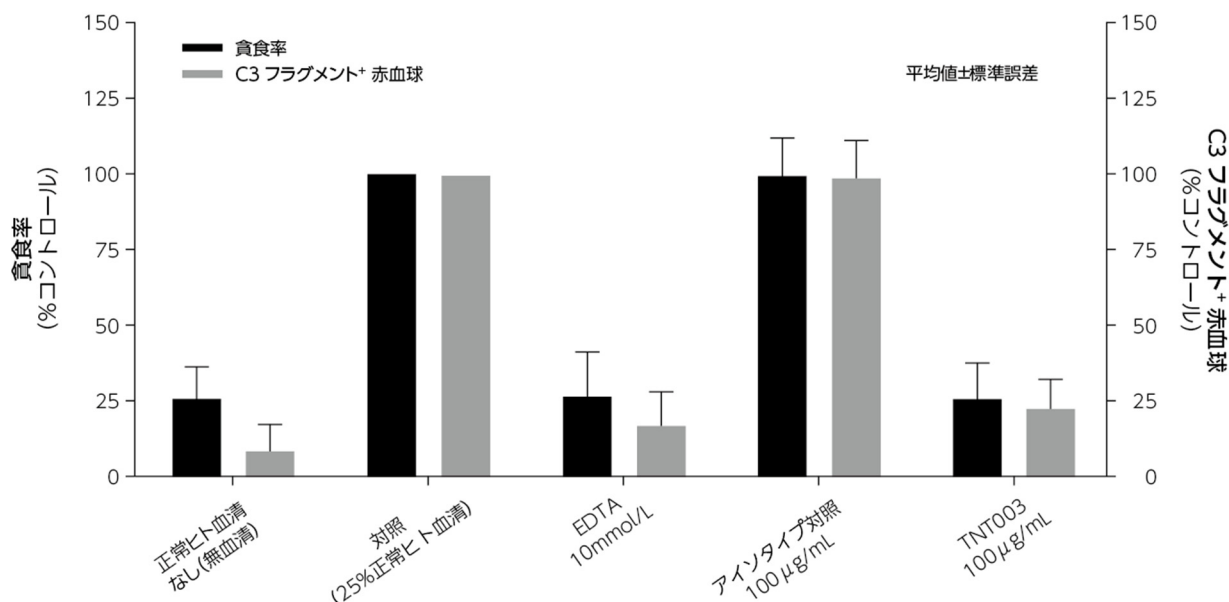
VI. 薬効薬理に関する項目

②オプソニン化赤血球の貪食に及ぼす影響 (*invitro*)

<参考：TNT003 による評価>

赤血球表面への寒冷凝集素介在性補体沈着により誘発される貪食に TNT003 が及ぼす影響について *invitro* で評価したところ、寒冷凝集素感作後に正常ヒト血清に曝露しなかった細胞では、細胞表面への C3 フラグメント沈着がほとんどみられず、マクロファージ様細胞株 THP-1 細胞による効率的な貪食が認められなかったが、寒冷凝集素感作後に25%正常ヒト血清*に曝露した細胞では、補体沈着が 20 倍超に増加し、補体オプソニン化赤血球を含有する THP-1 細胞が約 10 倍に増加した。また、TNT003 (100 μ g/mL) 存在下で正常ヒト血清*に曝露した細胞では、補体沈着及び貪食はいずれもベースライン (正常ヒト血清なし、エチレンジアミン四酢酸 [EDTA] 10mmol/L) 値まで抑制された。一方、アイソタイプ対照モノクローナル抗体は C3 フラグメント沈着及び貪食のいずれも抑制しなかった。

C3フラグメントオプソニン化ヒト赤血球の貪食に及ぼす TNT003 の影響 (*invitro*)



寒冷凝集素症患者 5 例 (各2回、計 n=10) で得られたデータ。貪食及び C3 フラグメント沈着のデータはすべて対照 (寒冷凝集素症血漿+25%正常ヒト血清) の値で補正。

C3：補体第 3 成分、EDTA：エチレンジアミン四酢酸、TNT003：スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

[文献 24 の図を一部改変]

方法：ヒト赤血球を寒冷凝集素症血漿中でインキュベートした後、EDTA (10mmol/L)、アイソタイプ対照モノクローナル抗体 (100 μ g/mL) 又は TNT003 (100 μ g/mL) 存在下で正常ヒト血清*に曝露し、C3 フラグメント沈着をフローサイトメトリーで定量した (C3フラグメント+赤血球：右軸・灰色棒)。次に、赤血球を蛍光色素で染色して洗浄し、THP-1食細胞とともにインキュベート後、5-クロロメチルフルオレセイン二酢酸 (CMFDA) 染色陽性 THP-1 細胞を定量した (貪食率 (%)：左軸・黒色棒)。

※：CP 活性化を誘発する補体供給源として添加

VI. 薬効薬理に関する項目

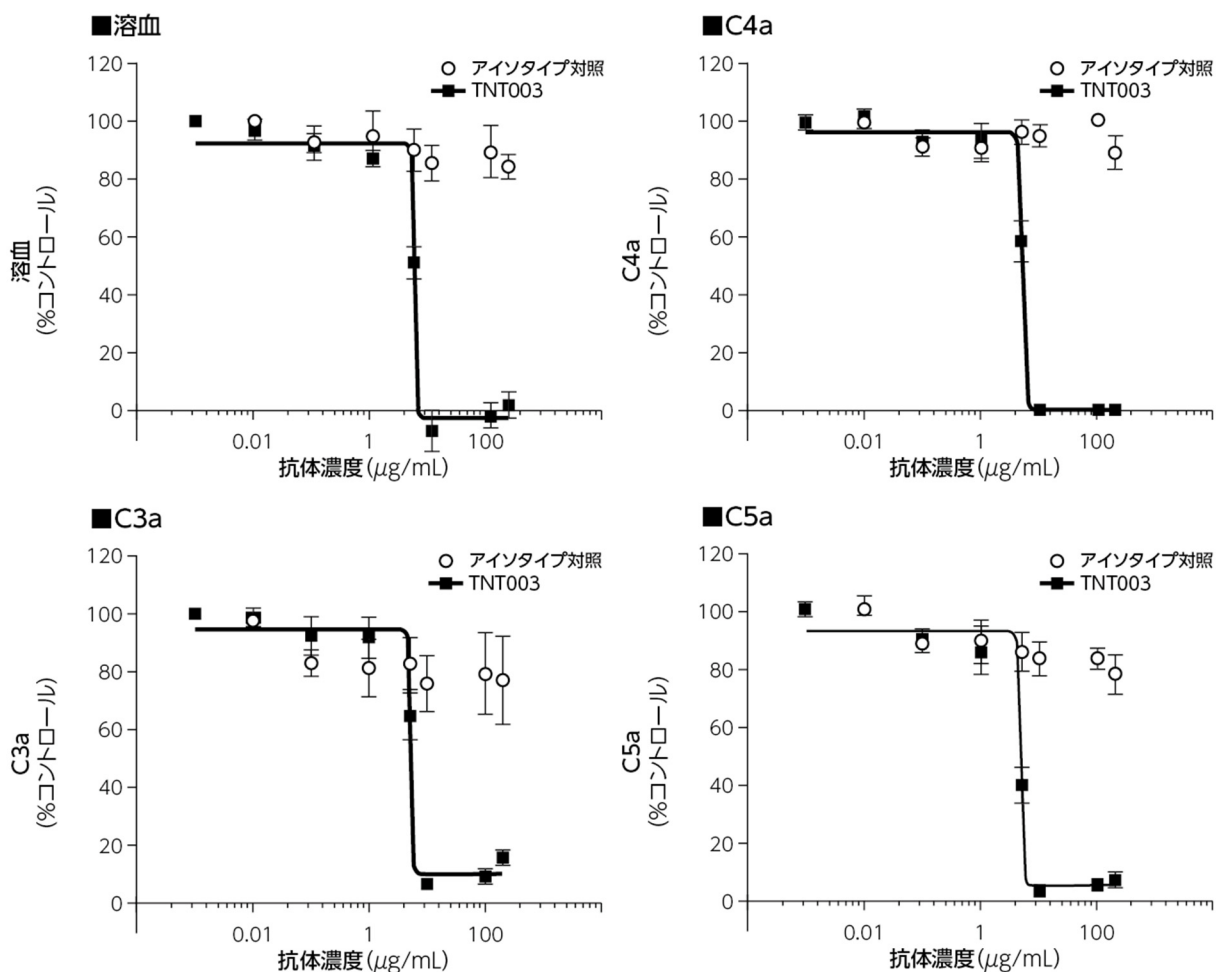
③溶血及びアナフィラトキシン産生に及ぼす影響 (*invitro*)

<参考：TNT003 による評価>

寒冷凝集素症患者血漿及び正常ヒト血清への曝露後に膜侵襲複合体介在性赤血球溶解が誘発された検体 (n=1) を用いて、寒冷凝集素介在性溶血に対して TNT003 が及ぼす影響を *invitro* で評価したところ、TNT003 は、正常ヒト血清^{*}に曝露した寒冷凝集素感作赤血球の直接的な細胞溶解を濃度依存的に抑制した。

また、古典的補体経路 (CP) により生成するアナフィラトキシン (C3、補体第 4 成分 [C4] 及び補体第 5 成分 [C5] の分解により生じる C3a、C4a 及び C5a) 産生に及ぼす影響を検討したところ、TNT003 は C3a、C4a 及び C5a の産生を濃度依存的に抑制した。

寒冷凝集素介在性溶血及びアナフィラトキシン産生に及ぼす TNT003 の影響 (*invitro*)



平均値±標準誤差

C3a: C3 の分解により生じるアナフィラトキシン、C4a: C4 の分解により生じるアナフィラトキシン、C5a: C5 の分解により生じるアナフィラトキシン、TNT003: スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

[文献 24 の図を一部改変]

方法: 正常ヒト赤血球を寒冷凝集素症患者血漿検体で感作後、様々な濃度の TNT003 又は免疫グロブリン G サブクラス 2a (IgG2a) アイソタイプ対照抗体を含む正常ヒト血清^{*}に曝露した。さらに、これらの実験で得られた上清を採取し、アナフィラトキシン (C3a、C4a 及び C5a) 濃度を酵素結合免疫吸着法 (ELISA) で測定した。

※: CP 活性化を誘発する補体供給源として添加

VI. 薬効薬理に関する項目

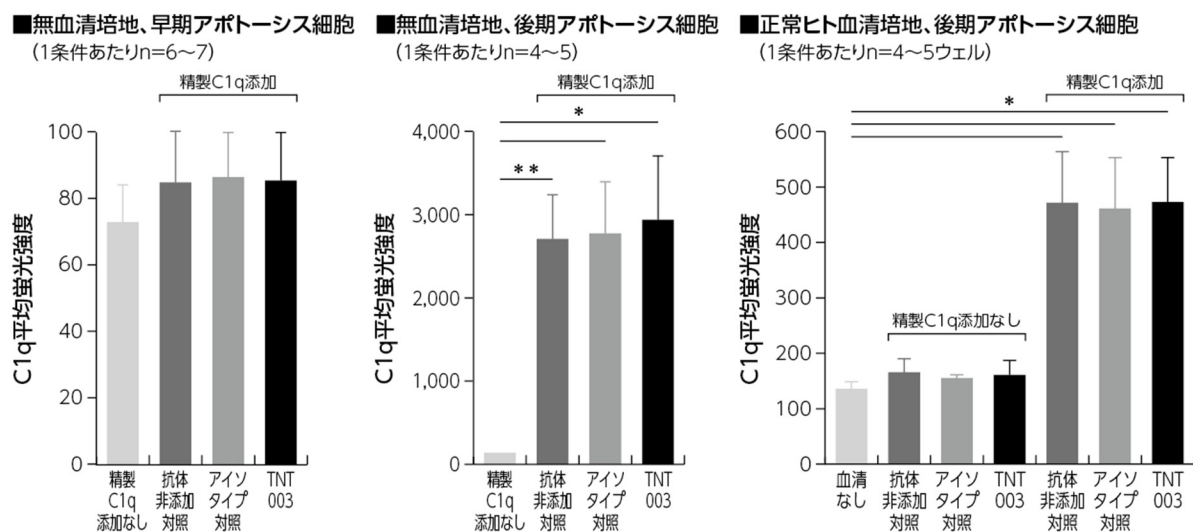
4) 自己免疫試験 (*invitro*)^{26,27)}

① 早期及び後期アポトーシス細胞への C1q 沈着に及ぼす影響 (*invitro*)

<参考：TNT003 による評価>

早期又は後期アポトーシス細胞を補体第 1 成分 q サブコンポーネント (C1q) 添加の存在下又は非存在下で無血清培地又は正常ヒト血清とともにインキュベートした後、アポトーシス細胞への C1q 沈着を定量することにより、TNT003 の補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) 活性阻害による C1q 沈着に及ぼす影響を *invitro* で評価したところ、TNT003 で C1s 活性を阻害したとき、早期及び後期アポトーシス細胞への C1q フラグメント沈着に及ぼす影響は認められなかった。

早期及び後期アポトーシス細胞への C1q 沈着に及ぼす TNT003 の影響 (*invitro*)



平均値±標準誤差

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (two-tailed unpaired Student's t test)

C1q : 補体第 1 成分 q サブコンポーネント、TNT003 : スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

[文献 26 の図を一部改変]

方法 : 早期アポトーシス細胞 (1条件あたり $n=6\sim7$) 及び後期アポトーシス細胞 (1条件あたり $n=4\sim5$) を、精製 C1q (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 添加又は非添加の無血清培地とともに、アイソタイプ対照モノクローナル抗体もしくは TNT003 の存在下又は非存在下でインキュベートした後、C1q 結合をフローサイトメトリーで分析した。また、正常ヒト血清又は正常ヒト血清に精製 C1q (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加した培地をアイソタイプ対照モノクローナル抗体又は TNT003 とともにプレインキュベートした後、後期アポトーシス細胞 (1条件あたり $n=4\sim5$ ウェル) を添加してインキュベートし、その後、洗浄して、アポトーシス細胞をマウス抗ヒト C1q モノクローナル抗体で染色してフローサイトメトリーで分析した。

いずれも 3 回の独立した実験で得られたデータをプールした。

なお、早期アポトーシス細胞又は「二次的ネクロシス」後期アポトーシス細胞は、Ramos 細胞 (不死化ヒト B 細胞株) に紫外光を照射して誘発した。

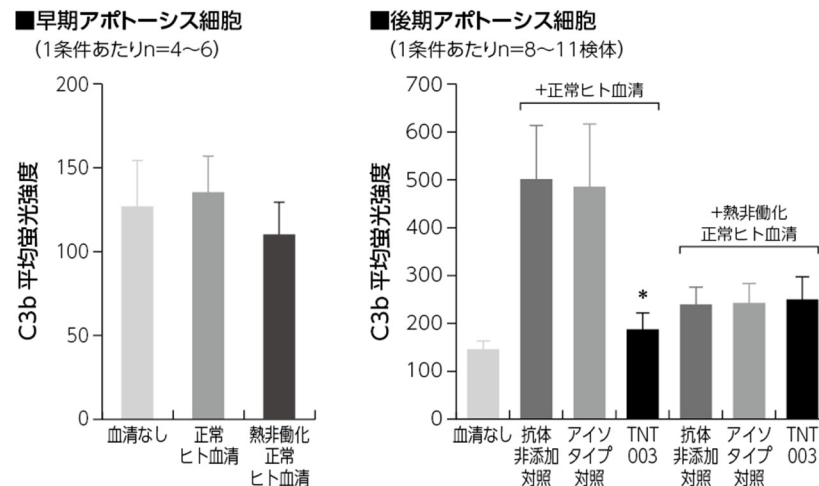
VI. 薬効薬理に関する項目

②アポトーシス細胞への C3b 沈着に及ぼす影響 (*invitro*)

<参考：TNT003 による評価>

TNT003 で C1s を阻害したときの早期及び後期アポトーシス細胞への C3b (補体第 3 成分の分解により生じる細胞結合性オプソニン) フラグメント沈着に及ぼす影響について *invitro* で評価したところ、TNT003 は後期アポトーシス細胞への C3b 沈着を抑制した。

アポトーシス細胞への C3b 沈着に及ぼす TNT003 の影響 (*invitro*)



平均値±標準誤差

* : $p < 0.05$ (two-tailed unpaired Student's t test)

C3b : 補体第 3 成分の分解により生じる細胞結合性オプソニン、TNT003 : スチムリマブの親抗体である抗ヒト C1s マウスモノクローナル抗体

[文献 26 の図を一部改変]

方法 : 無血清培地、正常ヒト血清又は熱非働化正常ヒト血清を早期アポトーシス細胞 (1条件あたり $n=4\sim6$) とともにインキュベートした後、マウス抗ヒト C3b モノクローナル抗体で染色し、フローサイトメトリーで分析した。4 回の独立した実験で得られた C3b 平均蛍光強度値をプールした。また、無血清培地、正常ヒト血清又は熱非働化正常ヒト血清をアイソタイプ対照モノクローナル抗体又は TNT003 とともにプレインキュベートした後、後期アポトーシス細胞 (1条件あたり $n=8\sim11$ 検体) を添加してインキュベートし、C3b 染色及びフローサイトメトリー分析を行った。8 回の独立した実験で得られた C3b 平均蛍光強度値をプールした。

5) カニクイザルにおける古典的補体経路抑制作用 (*invivo*)¹⁰⁾

カニクイザル (雌雄各 $n=5$ /群) にスチムリマブ 60 又は 180mg/kg を週 1 回、26 週間反復点滴静脈内投与した反復投与毒性試験の薬力学解析において、*invivo* での血清中 CP 活性阻害作用に関するスチムリマブの IC₉₀ 値は 22.3µg/mL であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

血中スチムリマブ濃度は、BIVV009-01 試験 PartA/PartB/PartC では血清中の遊離スチムリマブ濃度を、BIVV009-02 試験、BIVV009-03 試験及び BIVV009-05 試験では血漿中の遊離スチムリマブ濃度を、酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を用いて測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>母集団薬物動態/薬力学 (母集団 PK/PD) 解析²⁸⁾※により、寒冷凝集素症 (CAD) 患者に本剤 6.5g (体重 75kg 未満の患者) 又は 7.5g (体重 75kg 以上の患者) を 0 日目、7 日目、以降 2 週に 1 回の間隔で点滴静注した国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験 PartA (日本人及び外国人データ)³⁾での用法及び用量により、最大のヘモグロビン濃度上昇効果を得るのに十分なスチムリマブ曝露量が定常状態で認められ、ヘモグロビン濃度に対する最大効果の 50% の効果をもたらす濃度 (EC₅₀) 値は 192µg/mL であった。これは、ブレイクスルー溶血を回避するためのスチムリマブの目標トラフ濃度 (C_{min}) 100µg/mL の約 2 倍であった。

※: 海外第Ⅰ相試験 BIVV009-01 試験 PartC 及び国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験の特発性寒冷凝集素症患者 30 例 (日本人患者 3 例) のデータを統合し、有効性 (ヘモグロビン濃度及び総ビリルビン値) 及び安全性に影響を及ぼす可能性がある共変量を検討した。

目標トラフ濃度の詳細は、「Ⅴ. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

BIVV009-03 試験の詳細は、「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照

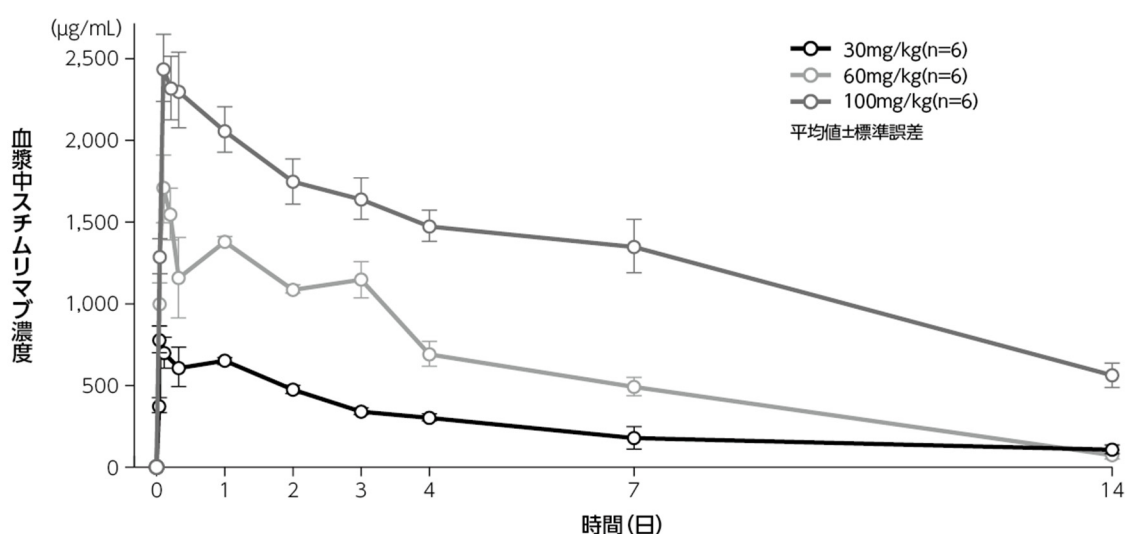
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康日本人成人被験者を対象とした単回投与試験 (BIVV009-05 試験 PartA) ¹¹⁾

健康日本人成人被験者 18 例をスチムリマブ (本剤) 30、60 又は 100mg/kg の用量にランダムに割り付け (各投与群 6 例)、単回点滴静注したところ、無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) 及び最高血中濃度 (C_{max}) は用量依存的に増加した。 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、30~60mg/kg では用量に比例して増加したが、60~100mg/kg では用量比例性を超える増加を示し、100mg/kg 投与後にはクリアランス (CL) が低下し、消失半減期 ($t_{1/2}$) が延長した。

健康日本人被験者における単回点滴静注時の血漿中濃度推移



健康日本人被験者における単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{**} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)
30mg/kg (n=6)	804.13 ± 166	4.00	84.5 ± 51.7	93400 ± 36425	21.47 ± 5.16	2287.86 ± 795
60mg/kg (n=6)	1783.47 ± 351	1.18	74.9 ± 15.8	212607 ± 39051	20.24 ± 3.43	2258.63 ± 301
100mg/kg (n=6)	2590.75 ± 450	1.17	172.5 ± 52.9	583164 ± 184143	13.27 ± 3.06	3021.63 ± 275

$AUC_{0-\infty}$: 無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、 C_{max} : 最高血中濃度、 t_{max} : 最高血中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 V_{ss} : 定常状態における分布容積

平均値 ± 標準偏差

※ : 中央値

注) 本剤の承認された用法及び用量は

通常、成人にはスチムリマブ (遺伝子組換え) として、1 回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1 週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

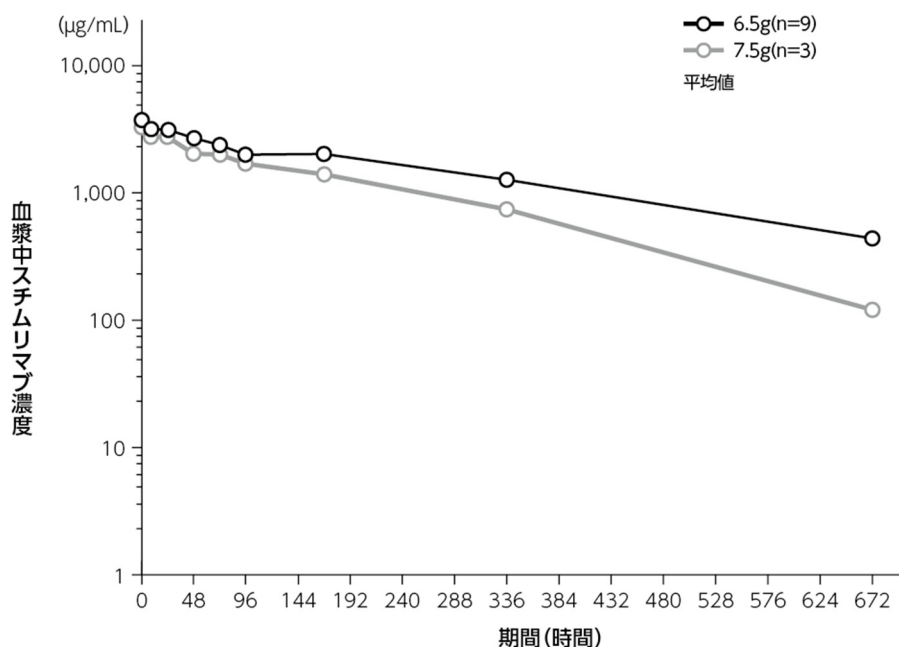
2) 健康日本人成人被験者を対象とした反復投与試験 (BIVV009-05 試験 PartB) ¹²⁾

健康日本人成人被験者 12 例を体重で層別化し、本剤 6.5g (体重 75kg 未満の被験者 : n=9)

VII. 薬物動態に関する項目

又は 7.5g (体重 75kg 以上の被験者 : n=3) を 1、8 及び 22 日目に反復点滴静注したところ、投与後 168 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-168h}) に基づく蓄積比は 6.5g 投与で 1.64、7.5g 投与で 1.50 であった。

健康日本人被験者における反復点滴静注時の血漿中濃度推移 (最終投与後)



健康日本人被験者における反復点滴静注時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-168h} (µg · h/mL)	AUC _{0-∞} (µg · h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)	蓄積比 [※]
6.5g (n=9)	1 日目	2383	137.37	236020	408207	16.23	3137	—
	22 日目	3823	234.80	395455	1146864	6.46	1931	1.64
7.5g (n=3)	1 日目	2540	98.68	219509	322679	24.8	3267	—
	22 日目	3378	162.36	333163	693302	11.3	2645	1.50

AUC_{0-∞} : 無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、C_{max} : 最高血中濃度、t_{1/2} : 消失半減期、V_{ss} : 定常状態における分布容積

平均値

※ : AUC_{0-168h} から算出した蓄積比

注) 本剤の承認された用法及び用量は

通常、成人にはスチムリマブ (遺伝子組換え) として、1 回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1 週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 寒冷凝集素症患者を対象とした反復投与試験（国際共同第Ⅲ相）³⁾

寒冷凝集素症患者にスチムリマブ 6.5 g（体重 75 kg 未満の被験者）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の被験者）を初回、1 週間後、以降 2 週間の間隔で 26 週間静脈内投与した。2 つの国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-03 [CARDINAL] 及び BIVV009-04 [CADENZA]）における定常状態の総暴露量は以下の通りであった。

寒冷凝集素症患者における反復点滴静注時の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量(g)	Cmin (µg/mL)	AUC _{ss} (µg·h/mL)
6.5g (n=51)	1397±721	697449 ± 256234
7.5g (n=15)	1107±661	576017 ± 253776

Cmin：定常状態におけるトラフ濃度（次回投与の 1 時間前時点と定義）

AUC_{ss}：定常状態に達した後の投与間の曲線下面積

BIVV009-03 試験の試験概要は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法（日本人及び外国人データ）

2 つの母集団薬物動態（母集団 PK）解析 TNTH-CSC-103 試験及び POH0755 試験²⁾では、線形消失及びミカエリス・メンテン型で表せる又は受容体ーリガンド結合動態（すなわち、標的介在性薬物動態 [TMDD]）に基づく非線形飽和消失経路を伴う 2 コンパートメント PK モデルを検討した。

母集団 PK 解析の詳細は、「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（日本人及び外国人データ）²⁾

母集団 PK 解析（POH0755 試験）によると、本剤のクリアランスは 5.65mL/h であった。

健康日本人被験者のデータは「VII. 1. (2) 2) 健康日本人成人被験者を対象とした反復投与試験（BIVV009-05 試験 PartB）」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積（日本人及び外国人データ）²⁾

母集団 PK 解析（POH0755 試験）によると、本剤の定常状態における分布容積（ V_{ss} ）は約 5.8L であった。

健康日本人被験者のデータは「VII. 1. (2) 2) 健康日本人成人被験者を対象とした反復投与試験（BIVV009-05 試験 PartB）」の項参照

(6) その他

消失半減期（外国人データ）²⁾

母集団 PK 解析（TNTH-CSC-103 試験）では、線形消失過程のみを考慮した場合、本剤の分布相及び最終相における消失半減期（ $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ ）はそれぞれ 0.84 日及び 20.9 日であった。

健康日本人被験者のデータは「VII. 1. (2) 2) 健康日本人成人被験者を対象とした反復投与試験（BIVV009-05 試験 PartB）」の項参照

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法（日本人及び外国人データ）²⁾

2 つの母集団薬物動態（母集団 PK）解析 TNTH-CSC-103 試験及び POH0755 試験を実施した。最初の母集団 PK 解析 TNTH-CSC-103 試験は、海外第 I 相試験 BIVV009-01 試験 PartA⁶⁾ / PartB⁷⁾ / PartC⁸⁾ 及び BIVV009-02 試験⁹⁾ の 97 例（健康被験者 66 例、補体関連疾患^{*}患者 31 例）のデータを統合した。スチムリマブ（本剤）は 1 時間かけて単回（0.3～100mg/kg）又は反復（30～75mg/kg [週 1 回投与又は 1 週間間隔で 2 回投与後、2 週間ごとに 1 回投与]）点滴静注した。共変量として、人口統計学的特性（年齢、性別、民族／人種、体重）及び疾患特性（健康被験者又は患者）などについて検討した。

次の母集団 PK 解析 POH0755 試験は、TNTH-CSC-103 試験に国際共同第 III 相試験 BIVV009-03 試験^{3,4)} 及び海外第 I 相試験（健康日本人被験者対象）BIVV009-05 試験¹¹⁻¹³⁾ を加えた 154 例（健康被験者 96 例 [うち日本人被験者 30 例]、補体関連疾患^{*}患者 58 例 [うち寒冷凝集素症（CAD）患者 34 例]、年齢 [中央値 43.5 歳、範囲 19～88 歳]）のデータを統合した。スチムリマブ（本剤）は 1 時間かけて単回（0.3～100mg/kg）又は反復（30～75mg/kg 又は 6.5g [体重 75kg 未満の CAD 被験者] / 7.5g [体重 75kg 以上の CAD 被験者]）を週 1 回投与又は 1 週間間隔で 2 回投与後、2 週間ごとに 1 回投与）点滴静注した。共変量として、人口統計学的特性（年齢、性別、民族／人種、体重）、腎機能、肝機能、疾患の有無及び抗薬物抗体（ADA）の有無などについて検討した。

これらの解析は事前に規定した計画に基づいて実施し、線形消失及びミカエリス・メンテン型で表せる又は受容体ーリガンド結合動態（すなわち、標的介在性薬物動態 [TMDD]）に基づく非線形飽和消失経路を伴う 2 コンパートメント PK モデルを検討した。

※：寒冷凝集素症、水疱性類天疱瘡、温式自己免疫性溶血性貧血及び腎移植後の抗体関連型拒絶反応を含む

注) 本剤の承認された効能又は効果は
寒冷凝集素症

注) 本剤の承認された用法及び用量は
通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1 週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因（日本人及び外国人データ）²⁾

最初の母集団 PK 解析 TNTH-CSC-103 試験では、“体重”は消失相及び分布相の線形クリアランス (CL) に対する重要な共変量であり、いずれの指数項も 1 を超え、体重が重いほど CL が高かった。また、“疾患”は中央コンパートメントの分布容積 (V_c) を決定する共変量であることが確認され、CAD 患者の V_c は健康被験者の 1.42 倍であった。

次の母集団 PK 解析 POH0755 試験では、“体重”は V_c 及び線形 CL に対する共変量とされ、“民族（日本人）”は V_c 及び非線形消失速度 (V_{max}) に対する共変量とされた（それぞれ 0.71 倍及び 0.70 倍）。体重及び日本人を共変量として含めた後では、その他の共変量がスチムリマブ（本剤）の PK に更なる影響を及ぼすことはなかった。なお、シミュレーションにより求めた定常状態での曝露量（最高血中濃度 [C_{max}] 及びトラフ濃度 [C_{min}] の中央値）は、日本人被験者では 3,812 及び 1,775 $\mu\text{g/mL}$ 、外国人被験者では 2,770 及び 1,229 $\mu\text{g/mL}$ であった（日本人被験者では 1.38 及び 1.44 倍）。また、日本人及び外国人被験者ともに体重増加に伴い定常状態での曝露量 (C_{max} 、 C_{min} 及び血中濃度－時間曲線下面積 [AUC]) は減少した（体重の中央値 71.85kg を基準とした場合、体重 5 パーセンタイル [50.46kg] ではそれぞれ 1.27、1.57 及び 1.40 倍、体重 95 パーセンタイル [98.0kg] ではそれぞれ 0.68、0.47 及び 0.59 倍）。

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

本剤は静脈内に投与されるため、典型的なモノクローナル抗体と同様、主に循環器系に分布すると考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

免疫グロブリン G (IgG) モノクローナル抗体は、胎盤関門を通過することが知られている²⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ヒト免疫グロブリン G (IgG) は、乳汁中に移行することが知られている³⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

本剤は抗体（タンパク質）であるため、特定の代謝試験は実施していない。

一般に、抗体（タンパク質）は、タンパク質分解によって、小さなペプチド及び各アミノ酸に分解されて代謝されることが知られている。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

排泄試験は実施していない。

本剤のようなバイオ医薬品の代謝時に産生される小さなペプチド及び各アミノ酸は、排泄されるか、又は通常の代謝経路を介して新たなタンパク質産生に再取り込みされ、これらの排泄及び再取り込みの経路は一般に十分把握されているため、一般に排泄試験は必要ないとされている。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

<参考>

1) 腎機能障害患者（日本人及び外国人データ）

本剤は抗体であり、主にタンパク質分解による異化を介して消失するため、腎機能障害試験は実施していない。

なお、母集団薬物動態/薬力学（母集団 PK/PD）解析²⁸⁾※の結果、腎機能（推算糸球体濾過量 [eGFR] により評価：範囲 26.9～133mL/min/1.73m²）は、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量ではなかった。

2) 肝機能障害患者（日本人及び外国人データ）

本剤は抗体であり、肝臓から排泄されず、全身に分布する内皮細胞でのタンパク質分解による異化を介して消失するため、肝機能障害試験は実施していない。

なお、母集団 PK/PD 解析²⁸⁾※の結果、いずれの肝機能臨床検査値（アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] 及びビリルビン）も本剤の PK に影響を及ぼす可能性のある共変量ではなかった。

※：海外第Ⅰ相試験 BIVV009-01 試験 PartC 及び国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験の特発性寒冷凝集素症（CAD）患者 30 例（日本人患者 3 例）のデータを統合し、有効性（ヘモグロビン濃度及び総ビリルビン値）及び安全性に影響を及ぼす可能性がある共変量を検討した。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

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

1.1.2 原則、本剤投与前に髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

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

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

1.2 本剤は、寒冷凝集素症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5. 参照]

(解説)

1.1 本剤は、補体第1成分sサブコンポーネント(C1s)に特異的に結合し、古典的補体経路(CP)を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがある。したがって、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。また、必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、患者に髄膜炎菌感染症のリスクおよび初期症状を周知徹底させ、髄膜炎菌感染症の診断および治療が可能な医療施設と連携をとるなど、緊急時に十分に措置できる体制下で本剤を投与する必要がある。本剤投与にあたり十分に注意する事項として設定した。

髄膜炎菌等による感染症の初期症状については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

1.2 本剤投与により溶血の抑制、それに伴うヘモグロビン値及びビリルビン値の改善、輸血による治療の回避、疲労の改善など、寒冷凝集素症(CAD)症状が改善されたことが認められた。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発症が懸念される。したがって、本剤はCADに十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与される必要がある。また、本剤による治療は、溶血症状に対する治療であり、CADに対する根治的な治療法ではないことを含めて、本剤の有効性と安全性を患者に説明する必要があることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 本剤は、補体第1成分 s サブコンポーネント (C1s) に特異的に結合し、古典的補体経路 (CP) を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがある。髄膜炎菌感染症に罹患している患者は、本剤投与により症状を悪化させるおそれがあるため設定した。

「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.1」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1」、

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれるおそれがある。本剤には「IV. 2. 製剤の組成」に記載されている成分が含まれているので、投与に際しては問診などを行い、これらの成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないこと。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。 [1.1、5、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症が悪化するおそれがある。 [1.1、5、11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 本剤は補体第 1 成分 s サブコンポーネント (C1s) に特異的に結合し、古典的補体経路 (CP) を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがある。特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、髄膜炎菌感染症の既往のある患者への注意喚起として設定した。

「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.1」の項参照

9.1.2 本剤は補体 C1s に特異的に結合し、CP を阻害するため、感染症を発症しやすくなる可能性があることから、感染症を合併している患者への注意喚起として設定した。特に莢膜形成細菌による感染症が悪化するおそれがある。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

<参考>

「VII. 10. 特定の背景を有する患者<参考>1) 腎機能障害患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

<参考>

「VII. 10. 特定の背景を有する患者<参考>2) 肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgGモノクローナル抗体は胎盤関門を通過することが知られている。

(解説)

9.5 免疫グロブリン G サブクラス 4 (IgG4) モノクローナル抗体である本剤が胎盤を通過し²⁹⁾、生殖発生毒性が認められる懸念があることから、注意喚起として設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

(解説)

9.6 免疫グロブリン G サブクラス 4 (IgG4) モノクローナル抗体である本剤が乳汁中に移行する可能性がある³⁰⁾ことから、注意喚起として設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 18歳未満の患者における本剤の投与経験がないため、注意喚起として設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、5.、9.1.2 参照]

11.1.2 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、5.、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

(解説)

11.1.1～11.1.2 本剤は、補体第1成分sサブコンポーネント（C1s）に特異的に結合し、古典的補体経路（CP）を阻害することから、莢膜形成細菌による感染症にかかりやすくなるため、特に注意を要する副作用として設定した。また、髄膜炎菌感染症は、類薬で認められている重大な副作用として記載した。

髄膜炎菌感染症では、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化して死亡に至るおそれもある。髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な初期徴候として、発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血がある。

髄膜炎、敗血症、肺炎などの感染症の初期の徴候と症状について患者を注意深く観察し、感染症が疑われる場合は直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験 PartA⁴⁾ / PartB¹⁵⁾（2019年7月11日のデータカットオフ時点）では、寒冷凝集素症（CAD）患者24例において、有害事象として、Grade3[※]以上の感染症が4例（16.7%）、重篤な感染症が4例（16.7%）に認められ、重篤な感染症のうち1例は本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症の有害事象は、以下の通りであった。

- ・レンサ球菌性敗血症及びブドウ球菌性創感染 [PartA]
並びに、丹毒（病原微生物不明） [PartB・同一患者]
- ・気道感染（病原微生物不明2件） [PartA]
- ・大腸菌性敗血症 [PartB]
- ・ウイルス感染（病原ウイルス不明、本剤との因果関係は否定されず） [PartB]

※：有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03

「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.1」、 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1」の項参照

BIVV009-03 試験の詳細は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 類薬で認められている重大な副作用として記載した。本剤は抗体製剤であり、本剤投与によりショック、アナフィラキシーを含む過敏症が発生する可能性があることから、注意喚起のため設定した。

国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験 PartA⁴⁾ では、CAD 患者 24 例において、注入に伴う反応が 2 例（8.3%）、紅斑が 1 例（4.2%）に認められ、紅斑は継続投与試験である

BIVV009-03 試験 PartB¹⁵⁾（2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点）においても持続していた。いずれも非重篤だが、本剤との因果関係は否定されなかった。

国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-04 試験 PartA+PartB³⁵⁾ では重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーの TEAE は確認されなかった。スチムリマブに伴う過敏症反応の可能性のある TEAE は全て非重篤と評価された。

BIVV009-03 試験の詳細は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

BIVV009-04 試験の詳細は、「V. 5. (4) 安全性試験」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	10%以上	10%未満
血管障害	高血圧、先端チアノーゼ、レイノー現象	
全身及び投与局所	注入に伴う反応	
胃腸障害	腹痛、悪心	腹部膨満
感染症	尿路感染、気道感染、上咽頭炎、胃腸炎、ヘルペス感染、鼻炎	
筋骨格		腱炎
呼吸器		鼻漏
神経系障害	頭痛	

(解説)

CARDINAL 試験及び CADENZA 試験に参加した全 66 例から得られた 1,072 の有害事象イベントを元に、発現頻度が 10%以上且つ Bradford Hill causality framework により副作用と判断された事象を集計した。

※: 本項の副作用の定義は、最初に治験責任医師による有害事象と本剤との因果関係の判断に基づいて特定され、その後、各事象の利用可能なデータの医学的判断に基づいて特定されたものである。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 薬液の入ったバイアルを振とうしないこと。

14.1.3 薬液に微粒子及び変色がないか、目視検査を行い、変色あるいは異物を認めた場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤は希釈しない方法又は希釈する方法のいずれかにより調製する。希釈しない場合は、必要量をバイアルから抜き取り、空の点滴バッグに加える。希釈する場合は、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩水を加えて、総量として 500mL になるように希釈する。

14.1.5 調整後は調整した溶液を室温に戻し、速やかに使用すること。なお、調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では 48 時間以内に、常温保存では 16 時間以内に使用すること。ただし、投与前に室温に戻すこと。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.10.2 又は 0.22µm のフィルターを使用すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

14.2.3 本剤の最大投与速度は以下を目安にし、急速投与は行わないこと。

希釈しない場合

体重 75 kg 未満：130mL/時、体重 75 kg 以上：150mL/時

希釈する場合

体重 70 kg 未満：250mL/時、体重 70 kg 以上：500mL/時

(解説)

本剤の調製時及び投与時に必要な注意事項を設定した。

14.1.3 本剤は、無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液である。調製時には液中に微粒子などの異物や変色がないか確認すること。

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

14.1.4 CADENZA 試験では PartB に参加した 23 例において本剤を希釈せずに投与する方法が評価された。投与後 24 時間以内に認められた有害事象をレビューした結果、安全上の懸念は認められなかった為、本剤を希釈しない投与方法も設定した。

14.1.6 寒冷凝集素症では、自己抗体である寒冷凝集素が、低温条件下で I 抗原と反応し赤血球に結合して、古典的補体経路の活性化を誘発するため、希釈液を投与前に室温になるまで放置すること。

14.2.3 本剤投与時の目安とする投与速度を企業中核データシート (CCDS) に基づいて設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 先天的な古典的補体経路の補体成分の欠損は、全身性エリテマトーデスの発症との関連が報告されている。

15.1.2 第Ⅲ相試験で本剤を投与した患者において、BIVV009-03 試験（CARDINAL）では 24 例中 2 例（8.3%）、BIVV009-04 試験（CADENZA）では 42 例中 6 例（14.3%）に抗薬物抗体（ADA）の産生が認められた。ADA の発現と、薬物動態、薬力学、臨床反応、有害事象のいずれにも臨床的に意義のある相関性は認められなかった。

（解説）

15.1.1 本剤は補体第 1 成分 s サブコンポーネント（C1s）に特異的に結合し、古典的補体経路（CP）を標的とする。先天的に CP の補体成分を欠損している場合、一定の割合で全身性エリテマトーデス（SLE）の発症が報告されていることから、注意喚起のため設定した。

なお、国際共同第Ⅲ相試験 BIVV009-03 試験 PartA⁴⁾ /PartB¹⁵⁾（2019 年 7 月 11 日のデータカットオフ時点）では、寒冷凝集素症（CAD）患者 24 例において、SLE の発症に関連した有害事象は認められていない。

BIVV009-03 試験の詳細は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

15.1.2 治療用タンパク製剤に対する抗薬物抗体（ADA）の発現は、交差反応する内在性タンパク質因子の中和による深刻で有害な影響を引き起こす可能性があることから、臨床試験における本剤に対する ADA の発現状況について情報提供するため、国際共同第 3 相非盲検単群試験（BIVV009-03 試験、BIVV009-04 試験）の結果に基づき設定した。

注）本剤の承認された効能又は効果は
寒冷凝集素症

注）本剤の承認された用法及び用量は
通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 6.5g 又は 7.5g を点滴静注する。初回投与後は、1 週後に投与し、以後 2 週間の間隔で投与する。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

特異的補体第1成分sサブコンポーネント(C1s)阻害剤であるスチムリマブの作用機序に基づき、独立した安全性薬理試験は実施していない。モノクローナル抗体医薬品の開発において医薬品規制調和国際会議(ICH)S6(R1)及びICH S7Aの推奨に従い、安全性薬理評価項目の中樞神経系、心血管系及び呼吸系パラメータを、ヒト以外の霊長類を用いた反復投与毒性試験の一部として評価した。

1) カニクイザルを用いた5及び26週間反復投与毒性試験(サル)¹⁰⁾

カニクイザル(雌雄各n=5/群)を用いた5週間及び26週間反復投与毒性試験において、スチムリマブ30~180mg/kgを週1回5週間及び26週間反復点滴静脈内投与したとき、中枢神経系機能(神経行動検査など)、心血管系機能(心拍数及び心電図パラメータ)及び呼吸系機能(呼吸数など)にスチムリマブに関連した影響は認められなかった。

「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(3) その他の薬理試験

1) 補体第2経路(AP)に及ぼす影響(サル、*ex vivo*) (参考情報)¹⁰⁾

カニクイザル(雌雄各n=5/群)を用いて、スチムリマブを古典的補体経路(CP)活性の最大阻害が得られる用量(30、60又は100mg/kgを週1回)で5週間反復点滴静脈内投与(回復期間8週間)して、血清中第2経路(AP)活性を*ex vivo*で評価したところ、いずれの投与群においても回復期間の57日目までスチムリマブによるAP活性の阻害は認められなかった。

「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験（サル）¹⁰⁾

動物種 (性、n/群)	1回投与量 (mg/kg/週) 投与方法	投与期間 〔回復期間〕	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
カニクイザル (雌雄各5)	0、30、60、100 点滴静脈内 (1時間)	週1回/ 5週間 〔8週間〕	100	死亡はみられず、一般状態の変化などに影響はみられなかった。ADAは30mg/kg/週群(雄2雌1)、60mg/kg/週群(雄1)で検出された。
カニクイザル (雌雄各5)	0、60、180 点滴静脈内 (30分間)	週1回/ 26週間 〔8週間〕	180	死亡はみられず、一般状態の変化などに影響はみられなかった。ADAは60mg/kg/週群(雄1雌1)、180mg/kg/週群(雌1)で検出された。

ADA：抗薬物抗体

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

スチムリマブは分子量が大きい(約145,000Da)ことから、そのままの分子として細胞膜や核膜を通過し、デオキシリボ核酸(DNA)や他の染色体成分に直接相互作用することはないと考えられ、医薬品規制調和国際会議(ICH)S6(R1)ガイダンスに従い、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

医薬品規制調和国際会議(ICH)S6(R1)ガイダンスに従い、スチムリマブのがん原性について、文献精査及び非臨床毒性試験から、科学的な重要度(weight-of-evidence)に基づく評価を実施した。公表文献の評価では、古典的補体経路(CP)の補体第1成分sサブコンポーネント(C1s)阻害とがんリスク増加との間に関連する因果関係は認められず、また、カニクイザルを用いた最長26週間反復投与毒性試験においても、腫瘍性病変/非腫瘍性の増殖性病変、がん原性リスクを示す所見、並びに免疫監視の障害及び免疫抑制の徴候は認められなかった。

「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験（サル）³¹⁾

動物種 (性、n/群)	1回投与量 (mg/kg/週) 投与方法	投与期間 [モニタリング継続期間]	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験				
妊娠カニクイザル (雌 16)	0、60、180 点滴静脈内 (30 分間)	交尾確認後 約20日から分娩まで (週 1 回/約 21 回) [分娩後約 3 ヶ月間]	母動物： 180 出生児の発達： 180	母動物に死亡はみられず、母動物、胎児及び出生児の一般状態の変化などに影響はみられなかった。ADA抗体価は、母動物では60mg/kg/週群 (n=3)、180mg/kg/週群 (n=1) で、出生児では60mg/kg/週群 (n=3) で高かった*。

ADA：抗薬物抗体

※：母動物では交尾確認後 146 日に 250～31,300、出生児では 10～6,250

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考：カニクイザル>¹⁰⁾

スチムリマブの投与部位における局所刺激性について、カニクイザルを用いた 5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の中で評価したところ、投与部位にスチムリマブに関連する所見はみられなかった。

「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(7) その他の特殊毒性（サル、*ex vivo*、*in vitro*）³²⁾

試験系/動物種 (性、n/群)	濃度/投与量/投与方法 法/投与期間など	主な所見
組織交差反応性試験（直接免疫ペルオキシダーゼ法）（<i>ex vivo</i>）		
正常ヒト組織 (3 例 40 組織)	0.625、1.25、 2.5µg/mL <i>ex vivo</i>	評価組織の大半で、血管壁及び結合組織が陽性染色された。
免疫毒性試験：自己免疫の評価（CIC、抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体の評価）（<i>ex vivo</i>）		
カニクイザルの血清※ (雌雄各 5)	0、30、60、100mg/kg/週 点滴静脈内（1 時間） 週 1 回/5 週間 <i>ex vivo</i>	血清中CIC、抗ENA抗体 (IgG/IgM) 及び抗dsDNA抗体 (IgG/IgM) に、スチムリマブに関連した用量又は時間依存の増加は観察されなかった。
免疫毒性試験：T細胞増殖アッセイ（EpiScreen™）による免疫原性の評価（<i>in vitro</i>）		
ヒト末梢血単核細胞（正常ヒト 20 例の T 細胞）	50µg/mL <i>in vitro</i>	CD4+T細胞の反応を定量したところ、T細胞増殖反応陽性率は、対応するキメラ抗体では45%、スチムリマブでは0%であった。

CD4：clusterofdifferentiation4（白血球分類に用いられる細胞表面分子の1つ）、CIC：循環免疫複合体、DNA：デオキシリボ核酸、dsDNA：二本鎖DNA、ENA：可溶性核抗原、IgG：免疫グロブリンG、IgM：免疫グロブリンM

※：カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験の血清検体を使用（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エジャイモ点滴静注 1.1g 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：スチムリマブ（遺伝子組換え）

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 また、本剤を凍結したり、振とうしたりしないこと。

本剤の有効成分はスチムリマブ（遺伝子組換え）であり、光に対して不安定である。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向資材：エジャイモ[®]による治療を始める寒冷凝集素症患者さんへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）、患者安全性カード（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR

<https://e-mr.sanofi.co.jp/>

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2022 年 2 月 4 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022 年 6 月 20 日

承認番号：30400AMX00202000

薬価基準収載年月日：2022 年 8 月 18 日

販売開始年月日：2022 年 9 月 8 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2022年6月20日～2032年6月19日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
エジアイモ 点滴静注 1.1g	6399431A1023	6399431A1023	1992045010101	629920401

14. 保険給付上の注意

1. 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 3. 本剤の投与が、寒冷凝集素症における溶血抑制の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
2. 本剤の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意の記載は以下のとおりであり、髄膜炎菌及び肺炎球菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意についても別添の添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤は古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。（＜効能又は効果に関連する注意＞、「特定の

X. 管理的事項に関する項目

背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項参照)

- (1) 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (2) 原則、本剤投与前に髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
- (3) 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
- (4) 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2. 本剤は、寒冷凝集素症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。（＜効能又は効果に関連する注意＞の項参照）

＜効能又は効果に関連する注意＞

1. 本剤は、古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。（【警告】、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤の投与を開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられる患者を対象とすること。

(薬生薬審発 0817 第 1 号 令和 4 年 8 月 17 日)

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

- 1) 西坂浩明,堀内孝彦:補体への招待(大井洋之ほか編).
メジカルビュー社:2011;P130-138
- 2) 社内資料:母集団薬物動態解析
(2022年6月20日承認,CTD2.7.2) [EJM-01]
- 3) 社内資料:母集団薬物動態解析(POH0951) [EJM-02]
- 4) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(BIVV009-03試験)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.6) [EJM-03]
- 5) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(BIVV009-01試験PartE)(2022年6月20日承認,CTD2.7.6.2) [EJM-04]
- 6) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(BIVV009-01試験PartA)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.2.1、2.7.2.2、2.7.6.2) [EJM-05]
- 7) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(BIVV009-01試験PartB)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.2.1、2.7.2.2、2.7.6.2) [EJM-06]
- 8) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(BIVV009-01試験PartC)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.2.1、2.7.2.2、2.7.6.2) [EJM-07]
- 9) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(BIVV009-02試験)(2022年6月20日承認,CTD2.7.2.2、
2.7.6.2) [EJM-08]
- 10) 社内資料:反復投与毒性試験(サル)(2022年6月20日承認,CTD2.6.6.3) [EJM-09]
- 11) 社内資料:日本人被験者対象単回投与海外第Ⅰ相試験
(2022年6月20日承認,CTD2.7.2) [EJM-10]
- 12) 社内資料:日本人被験者対象反復投与海外第Ⅰ相試験
(2022年6月20日承認,CTD2.7.2) [EJM-11]
- 13) 社内資料:日本人被験者対象・単回及び反復投与・海外第Ⅰ相試験(BIVV009-05試験)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.6.2) [EJM-12]
- 14) JägerU,etal.:Blood.2019;133(9):893-901(PMID:30559259) [EJM0001]
- 15) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(BIVV009-03試験PartB:CardinalStudy)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.6) [EJM-13]
- 16) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(日本人データ)
(BIVV009-03試験PartA/PartB:CardinalStudy)
(2022年6月20日承認,CTD2.7.3.3、2.7.3.8、2.7.4.6、2.7.4.12) [EJM-14]
- 17) 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド令和1年改訂版.厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班
- 18) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(2022年6月20日承認,CTD2.6.2.3) [EJM-15]
- 19) NorisM,etal.:SeminNephrol.2013;33(6):479-492(PMID:24161035) [EJM0002]
- 20) NanthapaisalS,etal.:FrontImmunol.2018;9:735(PMID:29696024) [EJM0003]
- 21) WoutersD,etal.:Haematologica.2015;100(11):1388-1395
(PMID:26521297) [EJM0004]
- 22) 社内資料:ヒト補体系におけるスチムリマブ及びTNT003の薬理学的特性(*invitro*)

XI. 文献

- (2022年6月20日承認, CTD2.6.2.3) [EJM-16]
- 23) 社内資料:種交差反応性 (*invitro*) (2022年6月20日承認, CTD2.6.2.3) [EJM-17]
- 24) 社内資料:寒冷凝集素症患者由来の検体を用いた試験 (*invitro*)
(2022年6月20日承認, CTD2.6.2.3) [EJM-18]
- 25) ShiJ,etal.:Blood.2014;123(26):4015-4022 (PMID : 24695853) [EJM0005]
- 26) 社内資料:自己免疫試験 (*invitro*) (2022年6月20日承認, CTD2.6.2.3) [EJM-19]
- 27) ColonnaL,etal.:ClinImmunol.2016;163:84-90 (PMID : 26769276) [EJM0006]
- 28) 社内資料:母集団薬物動態/薬力学解析 (POH0756 試験)
(2022年6月20日承認, CTD2.7.2.2) [EJM-20]
- 29) SimisterNE : Vaccine.2003;21(24):3365-3369 (PMID : 12850341) [EJM0007]
- 30) VandePerreP : Vaccine.2003;21(24):3374-3376 (PMID : 12850343) [EJM0008]
- 31) 社内資料:生殖発生毒性試験 (サル) (2022年6月20日承認, CTD2.6.6.6) [EJM-21]
- 32) 社内資料:その他の毒性試験 (サル, *exvivo*, *invitro*)
(2022年6月20日承認, CTD2.6.6.8) [EJM-22]
- 33) Roth A, et al. : N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1323-34 [EJM0009]
- 34) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (BIVV009-03 試験) [EJM-23]
- 35) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (BIVV009-04 試験) [EJM-24]
- 36) Roth A, et al. : Blood. 2022 Sep 1;140(9):980-91 [EJM0010]
- 37) 社内資料:非臨床薬効薬理試験 (2022年6月20日承認, CTD2.6.2) [EJM-25]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年8月時点において、本剤は米国（2020年3月申請）にて承認申請された。

2022年2月4日に米国において初めて本剤「Enjaymo®」が承認され、その他の国/地域では承認審査が継続中である。

地域	米国
販売名	Enjaymo®
規格・含量	1バイアル中：1,100 mg/22 mL (50 mg/mL)
効能又は効果	ENJAYMO は、寒冷凝集素症(CAD)の成人における溶血による赤血球(RBC)輸血の必要性を低下させることを示す古典的な補体阻害薬である。
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">髄膜炎菌など莢膜を持つ微生物 (encapsulated bacteria) に対して、治療の少なくとも2週間前にワクチン接種する。体重ベースの投与量を週1回2週間、その後は2週間ごと：<ul style="list-style-type: none">体重39kg以上75kg未満の患者には、6,500mgを静脈内注入する。体重75kg以上の患者には7,500mgを静脈内注入する。

(2022年8月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	寒冷凝集素症
用法及び用量	通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1回6.5g又は7.5gを点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後2週間の間隔で投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

<参考>

・米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2022年2月現在）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on ENJAYMO use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Human immunoglobulin G (IgG) antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, sutimlimab-jome may be transmitted from the mother to the developing fetus. In animal

XII. 参考資料

reproduction studies, intravenous administration of sutimlimab-jome to pregnant monkeys during organogenesis at doses 2 to 3 times the maximum recommended human doses did not result in adverse effects on pregnancy or offspring development (see Data). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sutimlimab-jome in human milk, effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to sutimlimab-jome are unknown. No conclusions can be drawn regarding whether or not ENJAYMO is safe for use during breastfeeding. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ENJAYMO and any potential adverse effects on the breastfed child from ENJAYMO or from the underlying maternal condition.

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG モノクローナル抗体は胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年2月)	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

