

総合製品情報概要

抗補体(C1s)モノクローナル抗体

薬価基準収載



エジャイモ[®] 点滴静注1.1g

Enjaymo[®] for I.V. infusion スチムリマブ(遺伝子組換え)製剤

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)

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]

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

サノフィ株式会社

本製剤は流通上の制限を設けております。

sanofi

CONTENTS

開発の経緯	2
製品特性	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	7
薬物動態	21
薬効薬理	25
安全性薬理試験及び毒性試験	32
有効成分に関する理化学的知見	35
製剤学的事項／取扱い上の注意／包装	36
関連情報	36
主要文献	37
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	38

開発の経緯

寒冷凝集素症 (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、補体古典経路の活性化により溶血をきたす。

これまで、CAD を効能又は効果として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) は、補体古典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、補体古典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 に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承認申請し、2022年6月に承認された。なお、米国においては Breakthrough Therapy の指定を取得している。

CAD : cold agglutinin disease

製品特性

1 エジャイモは、
ヒト補体古典経路の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す。
(p25参照)

2 C1sによる補体タンパクC4の開裂を阻害することで、
寒凝固集素症(CAD)患者における補体古典経路を介した溶血を抑制します。
(p25参照)

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相試験のPart A
(26週間の評価)において、
54.2%(13/24例)のレスポンドー※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ませんでした(5～26週の間)。
(p10参照)

Cadenza Study(BIVV009-04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相試験において、
エジャイモ群の72.7%(16/22例)がレスポンドー※と判定され、プラセボ群と比較
して有意に高い割合を示しました[p<0.001](主要評価項目)。
(p19参照)

※Cardinal Studyにおけるレスポンドー

- ✓ 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以上上昇[治療評価時点
(23、25、26週目)の平均値]

Cadenza Studyにおけるレスポンドー

- ✓ 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

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ります。
主な副作用は、高血圧、注入に伴う反応、尿路感染等の感染症 等が報告されています。

電子化された添付文書の「11.副作用」及び「17.臨床成績」の安全性の結果をご参照
ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2023年6月作成(第4版)の電子化された添付文書に基づき作成

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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤(バイアル)
性状	無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液。
pH	5.8 - 6.4
浸透圧比	約 1.0

4. 効能又は効果

寒冷凝集素症

5. 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]

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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いおそれがある。[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]

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。

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。

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。

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。

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	

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、日局生理食塩液を加えて、総量として500mLになるように希釈する。

14.1.5 調製後は調製した溶液を室温に戻し、速やかに使用すること。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

14.2.1 0.2又は0.22 μ m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75kg未満：130mL/時、体重75kg以上：150mL/時

希釈する場合：

体重70kg未満：250mL/時、体重70kg以上：500mL/時

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。

臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験 Cardinal Study (BIVV009-03 試験) Part A¹⁾〈国際共同試験〉

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part A (承認時評価資料)

主要目的	直近の輸血歴を有するCAD患者にエジャイモを投与することにより、ヘモグロビン濃度が2g/dL以上上昇又は12g/dL以上にまで上昇し、治療中に輸血の必要性がなくなるかどうかを特定する
対象	直近の輸血歴(試験登録前6カ月以内に1回以上の輸血)を有する18歳以上の特発性CAD患者24例 【主な選択基準】 ● 以下の基準により特発性CADの確定診断を受けている ・ 慢性溶血 ・ 広範囲直接クームス試験が陽性 ・ 特異的 direct クームス試験でC3d強陽性、IgGが1+以下 ● 登録前6カ月以内に1回以上の輸血歴を有する ● 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)。
方法	多施設共同オープンラベル単一群試験。 6週間の観察期間(スクリーニング)の後、エジャイモを0日目、7日目、及びその後2週ごとに投与し、26週目まで観察した。 エジャイモの投与量は6.5g(体重75kg未満の場合)又は7.5g(体重75kg以上の場合)とし、約60分(±5分)かけて点滴静注した(心肺に基礎疾患のある患者は、試験依頼者の承認を得て2時間かけて投与が可能)。
主要評価項目	レスポンス割合(下記の複合評価項目) ✓ 輸血及びCADに対する規定外の治療[†]を行わなかった(5～26週の間に) ✓ 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以上上昇[治療評価時点(23、25、26週目の平均値)] [†]：輸血：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 併用禁止薬：他の臨床試験の治療薬、リツキシマブの単剤療法及び併用療法 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カ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(試験責任医師の判断に基づく)、女性患者に対するホルモン避妊薬(スクリーニングの3カ月前までの用量が安定している場合)
副次評価項目	● 治療評価時点(23、25、26週目の平均値)の下記項目のベースラインからの変化量の平均値 ・ 総ビリルビン値(ジルベール症候群患者を除く) ・ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigueスコアによって評価したQOL ・ LDH値 ・ ヘモグロビン濃度 ● 試験薬投与後5週間以降の輸血回数及び輸血単位数(5～26週の間に)
探索的評価項目	● 治療評価時点(23、25、26週目の平均値)の下記項目の平均値 ・ 総ビリルビン値(ジルベール症候群患者を除く) ・ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigueスコアによって評価したQOL ・ LDH値 ・ ヘモグロビン濃度
薬力学的評価項目	・ 主要な薬力学的評価項目：補体古典経路(CP)活性 ・ 探索的補体系測定：CH50、総C4、C1q、C1s

CP：classical pathway、CH50：50% hemolytic complement activity

解析計画	Full Analysis Set (FAS)は、治験薬を1回以上(全量でなくとも)投与された全ての患者とした。有効性解析はFASを用いて実施した。治験薬を1回以上(全量でなくとも)投与された患者を安全性解析対象集団に含めた。 【有効性の主要評価項目】 FASの各患者をレスポnder(主要評価項目の基準を満たした)又はノンレスポnder(主要評価項目の基準を満たさなかった)に分類し、Clopper-Pearson法による正確な95%信頼区間(CI)と共にレスポnder割合を算出した。5~23週目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nderとみなした。 レスポnderに対する血液学的要素の評価には、23、25、26週目の来院時(治療評価時点)の欠測していないヘモグロビン濃度の平均を使用した。3回の来院全てで欠測となった患者はノンレスポnderとして計数した。 30%以下のレスポnder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nder割合の95%CIの下限が30%を超えることとした。すなわち、この基準は有意水準を5%とした両側検定で、真のレスポnder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は、Composite Estimandに基づき、レスポnder基準のいずれかを満たさなかった患者はノンレスポnderとみなした。Completer Estimand及びPer-protocol Estimandに基づき感度分析を実施した。 主要評価項目のサブグループ解析は、年齢(65歳未満、65歳以上)、性別、ベースラインの体重(75kg未満、75kg以上)、試験登録前12カ月以内の輸血回数(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)別に実施した。これらの解析で5例未満のカテゴリーがある場合は、分布を調整するためにカットオフを変更することができた。 【有効性の副次評価項目】 全ての有効性の副次評価項目(治療評価時点でのヘモグロビン濃度、総ビリルビン値、LDH値、及びFACIT-Fatigueスコア及び各項目のベースラインからの変化量)は調整平均によって求めた。
------	---

臨床成績

患者背景

			エジャイモ投与を受けた全患者 (n=24)
年齢(歳)	中央値(範囲)		71.5(55-85)
性別 n(%)	女性 男性		15(62.5) 9(37.5)
人種 n(%)	アジア人 白人 報告なし		3(12.5) 3(12.5) 18(75.0)
地理的位置 n(%)	ヨーロッパ 北アメリカ アジア(日本を含む) その他		17(70.8) 3(12.5) 3(12.5) 1(4.2)
体重(kg)	中央値(範囲)		66.5(40-112)
BMI(kg/m ²)	中央値(範囲)		23.685(17.31-33.06)
CAD症状 n(%)	Grade ^{※1} 2以上の 貧血症状	疲労 脱力 息切れ 動悸	Grade 2 : 7(29.2)、Grade 3 : 1(4.2) Grade 2 : 5(20.8) Grade 2 : 4(16.7)、Grade 3 : 1(4.2) Grade 2 : 3(12.5)
	先端チアノーゼ		3(12.5)
	レイノー症候群		1(4.2)
	ヘモグロビン尿		5(20.8)
	日常生活に支障をきたす循環器症状		2(8.3)
臨床検査値	ヘモグロビン濃度 (g/dL)	中央値(範囲) [基準値]	8.65(4.9-11.1) [基準値：施設基準値を使用]
	総ビリルビン値 ^{※2} (mg/dL)	中央値(範囲) [基準値]	2.7(0.9-6.6) [基準値：0.3-1.2]
	LDH値 (U/L)	中央値(範囲) [基準値]	325(160-1040) [基準値：120-246]
	ハプトグロビン (g/L)	中央値(範囲) [基準値]	0.2(0.2-1.6) [基準値：0.4-2.4。ただし、0.2未満の場合は0.2とした]
	網赤血球数 (×10 ⁹ /L)	中央値(範囲) [基準値]	115.7(27.7-301.0) [基準値：施設基準値を使用]
輸血歴 (登録前6カ月間)	輸血回数	中央値(範囲)	2.0(1-19)
		1-2回 n(%)	15(62.5)
		3-4回 n(%)	5(20.8)
	5回以上 n(%)	4(16.7)	
輸血単位 中央値(範囲)		3.0(1-38)	
前治療 (過去5年間) n(%)	リツキシマブ		12(50.0)
	リツキシマブ及び／又はイブルチニブ		1(4.2)
	コルチコステロイド		10(41.7)
	併用レジメン		6(25.0)
	その他化学療法		5(20.8)
	血漿交換療法		1(4.2)

※1：有害事象共通用語規準(CTCAE)v4.03

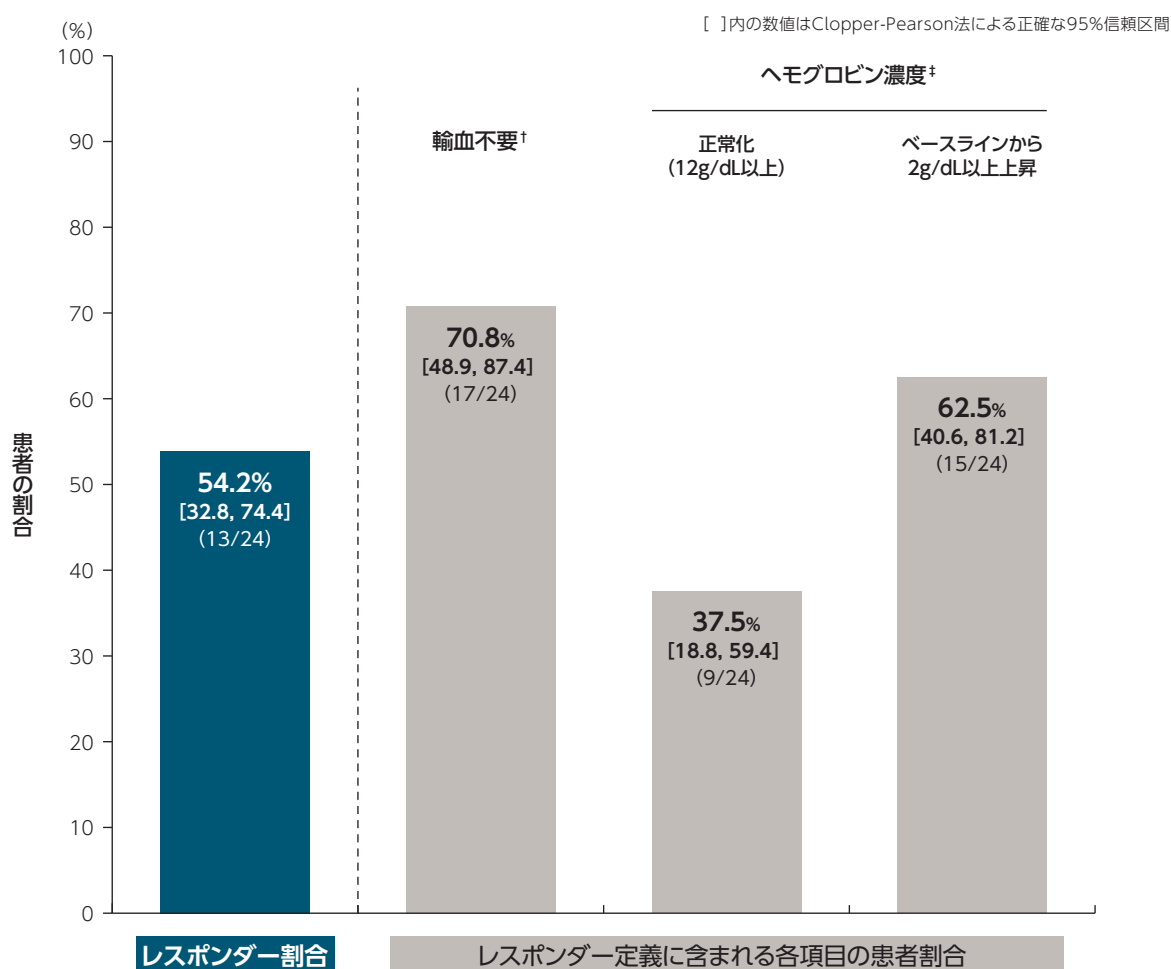
※2：総ビリルビン値はμmol/L値をもとにmg/dL値に換算した

レスポonder割合[主要評価項目(複合評価項目)]と各項目の患者割合

本試験において、全ての基準を満たし、レスポonderと判定された患者は54.2% (13/24例) でした。95%信頼区間 (Clopper-Pearson法による) は32.8~74.4%であり、下限が30%を上回りました。

エジャイモの投与5週目から観察期間終了時 (26週目) までに輸血を必要としなかった患者は70.8% (17/24例) でした。ヘモグロビン濃度が正常化 (12g/dL以上) した患者は37.5% (9/24例)、ヘモグロビン濃度がベースラインから2g/dL以上上昇した患者は62.5% (15/24例) でした。

なお、輸血を1回以上受けた患者は6例でしたが、うち5例は、エジャイモの投与間隔が17日を超えたことがありました (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例はエジャイモの投与を中止したため、輸血については「不明」と判定されました。



レスポonder割合[主要評価項目(複合評価項目)]:

- ✓ 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正常化 (12g/dL以上) 又はベースラインから2g/dL以上上昇[‡]

[†] : 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。他の臨床試験の試験薬、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週目の平均値)

臨床成績

レスポンス割合[主要評価項目(複合評価項目)](主要評価項目のサブグループ解析)

主な患者背景別のレスポンス割合は下記の通りでした。

			例数
レスポンス(全体)			13/24
内因性要因	スクリーニング時の年齢(歳)	<65 ≥65	3/5 10/19
	性別	男性 女性	2/9 11/15
	体重(kg)	<75 ≥75	10/17 3/7
疾患重症度	試験登録前12カ月以内の輸血回数	1-2 3-4 >4	7/14 3/3 3/7
	ベースラインのヘモグロビン濃度(g/dL)	<8.5 ≥8.5	7/11 6/13
	過去のリツキシマブ又は細胞毒性療法	あり なし	8/16 5/8

ヘモグロビン濃度・総ビリルビン値・LDH値の変化量の調整平均値(副次評価項目)、ベースライン・治療評価時点の平均値(探索的評価項目)

エジャイモ投与によるヘモグロビン濃度の変化量(調整平均)は2.6g/dL、総ビリルビン値の変化量(調整平均)は-2.0mg/dL、LDH値の変化量(調整平均)は-126.95U/Lでした。

	ベースラインからの変化量の調整平均値(副次評価項目)	ベースラインの平均値	治療評価時点の平均値(探索的評価項目)
ヘモグロビン濃度 (n=17 ^a)	2.6 g/dL (95%信頼区間: 0.74 ~ 4.46g/dL)	8.45 g/dL	11.63 g/dL
総ビリルビン値 (n=14 ^b)	-2.0 mg/dL (95%信頼区間: -2.5 ~ -1.4mg/dL)	3.2 mg/dL [基準範囲上限の2.7倍]	0.9 mg/dL [基準範囲上限の0.8倍]
LDH値 (n=17 ^c)	-126.95 U/L (95%信頼区間: -218.47 ~ -35.42U/L)	424.06 U/L [基準範囲上限の1.7倍]	301.91 U/L [基準範囲上限の1.2倍]

a : 24例中、ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)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]

b : 24例中、ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)の総ビリルビン値が得られた例数[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]

c : 24例中、ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)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]

【参考情報】FACIT-Fatigue[※]スコアのベースラインからの変化量の調整平均値(副次評価項目)、ベースライン・治療評価時点の平均値(探索的評価項目)

	ベースラインからの変化量の調整平均値(副次評価項目)	ベースラインの平均値	治療評価時点の平均値(探索的評価項目)
FACIT-Fatigueスコア (n=17 ^d)	10.85ポイント (95%信頼区間: 8.00 ~ 13.70ポイント)	31.24ポイント	44.26ポイント

d : 24例中、ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)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]

※FACIT-Fatigue(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)

慢性疾患による疲労や日常生活活動・機能に対する影響を評価するために用いられる患者評価スケール²⁾。過去7日間の疲労についての13項目(下記)からなる。

- ・倦怠感がある
- ・体全体が弱っていると感じる
- ・何事にも関心がわからない(疲れ切って)
- ・疲れを感じる
- ・疲れのせいで何事も始めるのが困難である
- ・疲れのせいで何事も完了させるのが困難である
- ・活力がある
- ・普段していることはできる
- ・日中も横になって休まなければならない
- ・疲れがひどく食事できない
- ・普段していることにも助けがいる
- ・疲れのため、したいことができずイライラする
- ・疲れのため、社会的活動ができないことがある

◆計算方法

各項目は0(全くあてはまらない)～4(非常によくあてはまる)で採点され、合計スコア0～52ポイントとなる²⁾。評価の際、疲労の改善で高値となり、疲労の悪化で低値となるように、「活力がある」「普段していることはできる」以外の項目では、4から引くことによりスコアを反転させる²⁾。

◆「臨床的意義のある差」について

3～7ポイントのスコアの増加は臨床的な改善の最小重要差であると報告されている³⁾。

◆Cardinal試験におけるベースラインについて¹⁾

Cardinal試験におけるCAD患者のベースラインスコアは31.24ポイントであった。

[参考:FACIT-Fatigueスコアの例(他疾患を対象とした研究におけるベースラインスコア)]

- ・進行性のがん患者(複数の癌種)におけるベースライン^{1),4)}は36.8ポイント(n=50)、38.7ポイント(n=131)、23.9ポイント(n=50)であった。
- ・リウマチ患者におけるベースライン^{1),5)}は29.17ポイント(n=631)、27.87ポイント(n=270)であった。
- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症患者におけるベースライン⁶⁾は38.5ポイント(n=29)であった。

臨床成績

日本人患者の有効性

		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
レスポンス [主要評価項目 (複合評価項目)]		達成	達成せず	達成
複合評価項目に含まれた基準	輸血不要 ^{※1}	達成	達成	達成
	ヘモグロビン濃度正常化 (12g/dL以上) 又はベースラインから2g/dL以上上昇 ^{※2}	達成	達成せず	達成
総ビリルビン値 ^{※2,3,4}	ベースラインからの変化量 (副次評価項目) 実測値 (mg/dL) (探索的評価項目)	-1.0 1.5	-0.8 1.3	-0.6 0.9
LDH値 ^{※2}	ベースラインからの変化量 (副次評価項目) 実測値 (U/L) (探索的評価項目)	91 253	417 577	-64 240
ヘモグロビン濃度 ^{※2}	ベースラインからの変化量 (副次評価項目) 実測値 (g/dL) (探索的評価項目)	2.47 11.47	-0.07 11.03	2.77 8.97
(参考情報) FACIT-Fatigueスコア ^{※2}	ベースラインからの変化量 (副次評価項目) 実測値 (ポイント) (探索的評価項目)	-1 41	0.3 47.3	4.3 50.3

※ 1: 5～26週の間

※ 2: 治療評価時点 (23、25 及び 26 週の平均値)

※ 3: 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

※ 4: 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

■ 安全性

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、鼻漏及び高血圧各1例でした。

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、パーキンソニズム、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ました。

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)でした。

死亡は1例(肝癌、因果関係なし)に認められました。

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リウマチ性多発筋痛1例(因果関係なし)でした。

国際共同第Ⅲ相試験 Cardinal Study (BIVV009-03 試験) Part A+B (53 週間・中間解析データ)^{6,7,8)} (国際共同試験)

6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part A+B (承認時評価資料)

7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験Cardinal Study (BIVV009-03試験)

8) 照会事項に対する回答として提出された承認された資料

Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part Aを完了した患者を対象に本剤の継続投与試験Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part Bを実施し、最後の患者がPart A及びPart Bを通算して53週間投与した時点で中間解析(データカットオフ日: 2020年1月16日)を実施しました。

本中間解析はCardinal Study Part A及びPart Bの併合解析です。下記にPart BまたはPart A+B (53週間)の試験概要を示します。Part Aの試験概要はp7をご参照ください。

主要目的	(Part B) CAD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	(Part B) CAD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
対象	(Part B) Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part Aを完了した特発性CAD患者22例 【主な選択基準】 Cardinal Study (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
方法	(Part B) 多施設共同オープンラベル単一群長期継続投与試験。 エジャイモの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カ月後に完了とする。 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。 エジャイモの投与量は6.5g(体重75kg未満の場合)又は7.5g(体重75kg以上の場合)とし、約60分(±5分)かけて点滴静注した(心肺に基礎疾患のある患者は、治験依頼者の承認を得て2時間かけて投与が可能)。
評価項目	(Part A+B) ●有効性：ヘモグロビン濃度、総ビリルビン値 ●安全性
解析計画	(Part A+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。 Full Analysis Set (FAS)は、治験薬を1回以上(全量でなくとも)投与された全ての患者とした。有効性解析はFASを用いて実施した。治験薬を1回以上(全量でなくとも)投与された患者を安全性解析対象集団に含めた。 【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。 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。

安全性

安全性評価対象24例中、本試験 (Part A及びB) の完了までに副作用は14例 (58.3%) に認められました。

2例以上に認められた主な副作用は、チアノーゼ、高血圧及び注入に伴う反応各2例 (8.3%) でした。

<中間解析(データカットオフ日: 2020年1月16日)の有害事象>

重篤な有害事象は12例 (50.0%) に認められ、内訳は貧血、溶血性貧血、狭心症、冠動脈狭窄、虹彩毛様体炎、網膜剥離、硝子体出血、胃腸出血、鼠径ヘルニア、炎症、急性胆嚢炎、胆石症、大腸菌性敗血症、带状疱疹、ウイルス感染、気道感染、肺炎球菌性敗血症、ブドウ球菌性創感染、レンサ球菌性敗血症、丹毒、便潜血陽性、関節痛、肝臓、腎細胞癌、パーキンソン病、末梢血管障害各1例 (重複あり) であり、うちウイルス感染1例は治験薬との因果関係ありと判断されました。

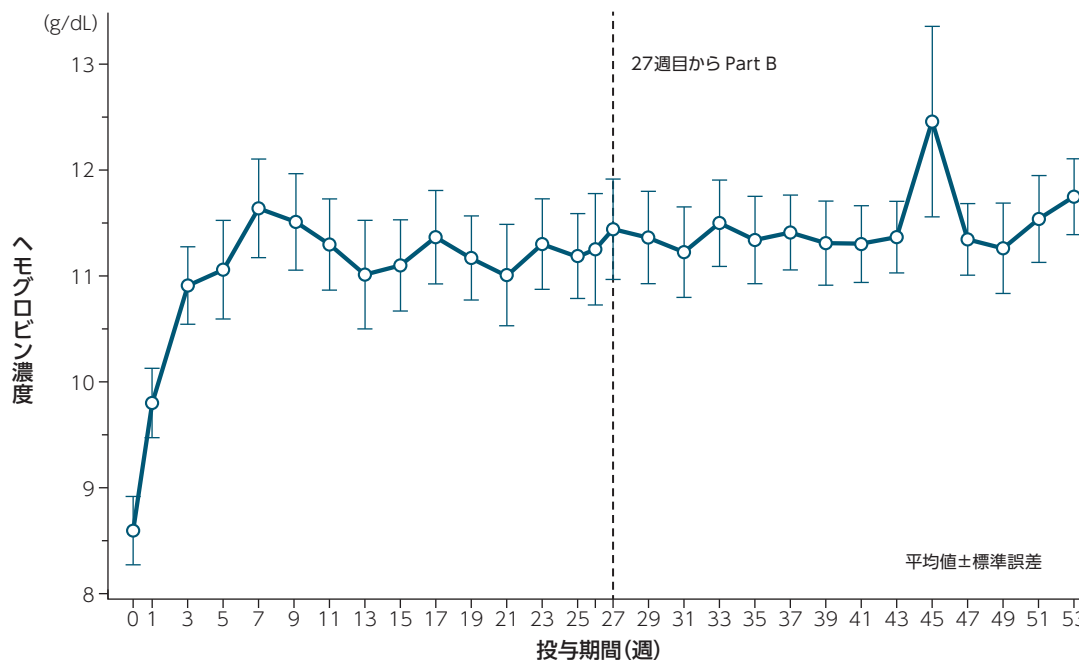
死亡は1例 (肝臓、因果関係なし) に認められました。

投与中止に至った有害事象は2例に報告され、内訳は胃腸出血、肝臓、消化不良、チアノーゼ、嚥下障害及びびらん性胃炎各1例 (重複あり) であり、チアノーゼ及び嚥下障害は治験薬との因果関係ありと判断されました。

■ ヘモグロビン濃度、総ビリルビン値の推移(中間解析データ)⁸⁾

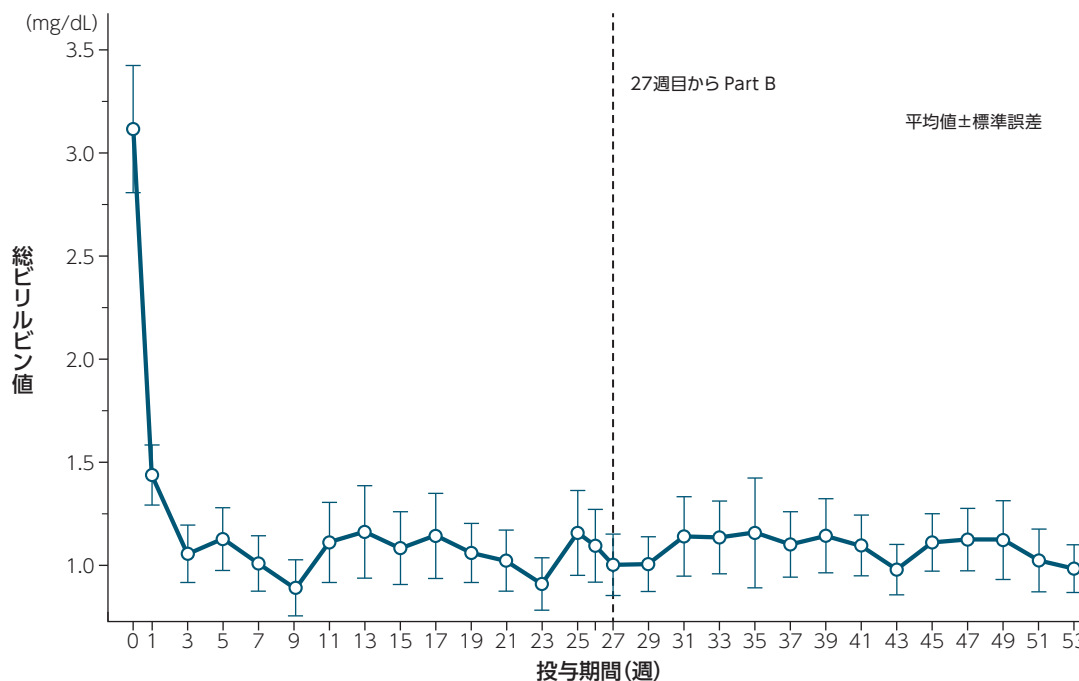
エジャイモの投与により、53週までのヘモグロビン濃度、総ビリルビン値の推移は以下に示す通りとなりました(当局の要請により53週間の中間解析データを提出)。

■ ヘモグロビン濃度の推移



(n) 24 24 23 23 22 21 23 21 22 22 22 21 21 21 22 22 22 22 21 21 22 22 21 21 22 21 21 21 20 19 16

■ 総ビリルビン値の推移



(n) 21^a 20 19 19 19 17 20 19 19 19 19 18 18 18 19 19 19 19 19 19 13 18 16 18 18 18 16 19

a: 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

国際共同第Ⅲ相試験 Cadenza Study (BIVV009-04 試験) Part A⁹⁾〈国際共同試験〉

9) Röth A, et al.: Blood. 2022; 140 (9):980-991 (本試験はSanofiの資金提供を受けています)

主要目的	直近の輸血歴のない特発性CAD患者にエジャイモを投与することにより、ヘモグロビン濃度が1.5g/dL以上上昇し、治療中に輸血の必要性がなくなるかどうかを特定する。
対象	直近の輸血歴のない18歳以上の特発性CAD患者42例 【主な選択基準】 ● 以下の基準により特発性CADの確定診断を受けている ・ 慢性溶血 ・ 広範囲直接クームス試験が陽性 ・ 特異的 direct クームス試験でC3d強陽性、IgGが1+以下 ● 直近12ヵ月以内に輸血を2回以上実施したか、直近6ヵ月以内に輸血歴のある患者は除外 ● 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)。
方法	多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験。 対象患者は無作為にエジャイモ群もしくは、プラセボ群に振り分けられ、それぞれを0日目、7日目、及びその後2週ごとに投与し、26週目まで観察した。 エジャイモの投与量は6.5g (体重75kg未満の場合)又は7.5g (体重75kg以上の場合)とし、約60分かけて点滴静注した。
主要評価項目	レスポンス割合(下記の複合評価項目) ✓ 輸血及びCADに対する規定外の治療[†]を受けなかった(5～26週の間)かつ ✓ ヘモグロビン濃度が治療評価時点(23、25、26週の平均値)で1.5g/dL以上上昇 † : 輸血 : 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 併用禁止薬 : 他の臨床試験の治療薬、リツキシマブの単剤療法及び併用療法 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)、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)
副次評価項目	● 治療評価時点(23、25、26週の平均値)の下記項目のベースラインからの変化量の平均値 ・ 総ビリルビン値(ジルベール症候群患者を除く) ・ FACIT-Fatigueスコアによって評価したQOL ・ LDH値 ・ ヘモグロビン濃度 ・ ハプトグロビン値 ・ 網赤血球数 ・ ヘモグロビン濃度増加量ごとの患者数(1g/dL以上、1.5g/dL以上、2g/dL以上、3g/dL以上) ● 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)
薬力学的評価項目	【主要な薬力学的評価項目】 補体古典経路(CP)活性 【探索的補体系測定】 CH50、総C4、C1q、C1s
解析計画	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、エジャイモ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、エジャイモ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、エジャイモ群対プラセボ群の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。

解析計画	薬力学的評価項目については、エジャイモを1回以上投与されたすべての患者について実施した。 エジャイモを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。
------	--

なお、長期間の安全性及び忍容性を評価することを目的としたPart Bでは、治験責任医師が治験薬に対する忍容性不良を示すエビデンスを認めないと判断した被験者のうち、同意を取得した被験者に対し、第39週以降に希釈していない治験薬の注射が可能とされていた。

患者背景

人口統計学的特性

		エジャイモ群 (n=22)	プラセボ群 (n=20)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	65.3 (10.9)	68.2 (10.1)
	中央値 (範囲)	64.0 (46-88)	69.0 (51-83)
性別 n (%)	女性	17 (77.3)	16 (80.0)
	男性	5 (22.7)	4 (20.0)
地理的位置 n (%)	ヨーロッパ	15 (68.2)	13 (65.0)
	北アメリカ	3 (13.6)	3 (15.0)
	アジア ^a	3 (13.6)	2 (10.0)
	その他 ^b	1 (4.5)	2 (10.0)

a: 日本を含む

b: オーストラリアやイスラエルを含む

CAD症状、その他の基準値特性、輸血歴、前治療

		エジャイモ群 (n=22)	プラセボ群 (n=20)
輸血歴 n (%)	登録前6か月	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 (%)		9 (40.9)	4 (20.0)
レイノー症候群 (%)		5 (22.7)	3 (15.0)
日常生活に支障をきたす循環器症状 (%)		3 (13.6)	(0)
CADと関係する入院歴 (過去2年間) (%)		2 (9.1)	3 (15.0)
1件以上の血栓塞栓症歴 (過去1年間) (%)		0 (0)	0 (0)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	平均値 (標準偏差)	9.2 (1.1)	9.3 (1.0)
	中央値 (範囲)	9.3 (6.5-11.1)	9.3 (7.7-11.7)
総ビリルビン値* (mg/dL)	平均値 (標準偏差)	2.4 (1.6)	2.1 (0.7)
	中央値 (範囲)	2.0 (1.1-8.5)	2.0 (1.0-3.5)
LDH値 (U/L)	平均値 (標準偏差)	422 (195)	381 (243)
	中央値 (範囲)	359 (215-893)	294 (169-1,239)
網赤血球数 (×10 ⁹ /L)	平均値 (標準偏差)	159 (70)	145 (46)
	中央値 (範囲)	176 (4-274)	151 (65-245)
ハプトグロビン値 (g/L)	平均値 (標準偏差)	0.2 (0.0)	0.2 (0.0)
	中央値 (範囲)	0.2 (0.2-0.2)	0.2 (0.2-0.3)
IgM (g/L)	平均値 (標準偏差)	5.7 (7.8)	2.7 (2.0)
	中央値 (範囲)	2.9 (0.5-33.0)	1.9 (0.4-8.7)
寒冷凝集素価、4℃		2,560 (40-2,621,440)	1,280 (40-1,310,720)
FACIT-Fatigue	平均値 (標準偏差)	31.7 (12.8)	33.0 (10.9)
	中央値 (範囲)	32.6 (9.0-51.0)	35.4 (14.0-51.0)

*総ビリルビン値はμmol/L値をもとにmg/dL値に換算した

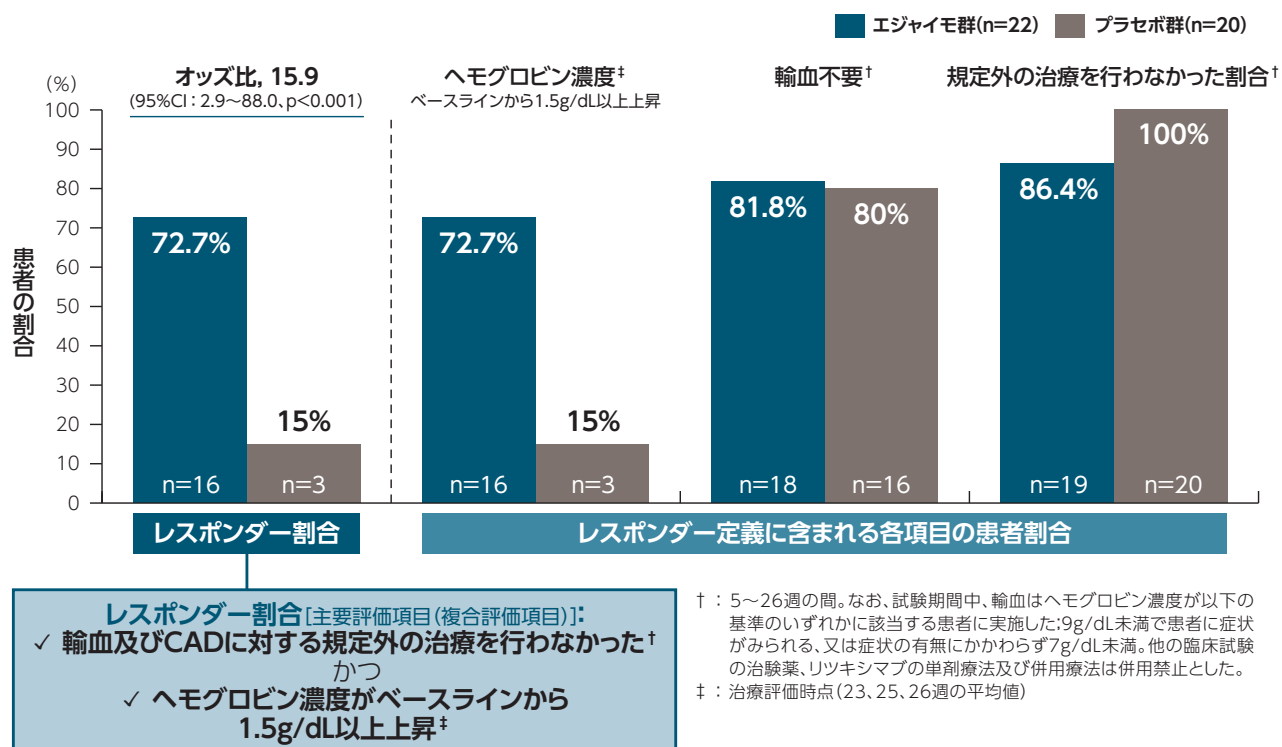
NC: not calculated

臨床成績

レスポンス割合[主要評価項目(複合評価項目)]と含まれた各項目の患者割合

本試験において、エジャイモ群の72.7%(16/22例)がレスポンスと判定されました。一方、プラセボ群のレスポンス割合は15%(3/20例)であり、エジャイモ群が有意に高い割合を示しました($p<0.001$)。

エジャイモ投与5週目から26週目までにヘモグロビン濃度が1.5g/dL以上上昇した患者は72.7%(16/22例)、輸血を必要としなかった患者は81.8%(18/22例)でした。



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

ヘモグロビン濃度・総ビリルビン値・LDH値・ハプトグロビン値の変化量の調整平均値(副次評価項目)及びベースラインの平均値

エジャイモ群のヘモグロビン濃度の変化量(調整平均)は2.66g/dL、プラセボ群のヘモグロビン濃度の変化量(調整平均)は0.09g/dLでした。その他の項目の変化量の調整平均値及びベースラインの平均値は以下の通りでした。

	エジャイモ群(n=22)		プラセボ群(n=20)	
	ベースラインからの変化量の調整平均値	ベースラインの平均値	ベースラインからの変化量の調整平均値	ベースラインの平均値
ヘモグロビン濃度 ^a	2.66 g/dL (95%信頼区間: 2.09 ~ 3.22g/dL)	9.15 g/dL	0.09 g/dL (95%信頼区間: -0.50 ~ 0.68g/dL)	9.33 g/dL
総ビリルビン値 ^b	-1.29 mg/dL	2.41 mg/dL	-0.11 mg/dL	2.09 mg/dL
LDH値 ^c	-150.833 U/L	421.500 U/L	7.600 U/L	380.800 U/L
ハプトグロビン値	0.32 g/L	0.200 g/L	0.05 g/L	0.207 g/L

a : ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)のヘモグロビン濃度が得られたエジャイモ群22例中19例及びプラセボ群20例中19例

b : ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)の総ビリルビン値が得られたエジャイモ群22例中17例及びプラセボ群20例中18例

c : ベースライン及び治療評価時点(23、25、26週の平均値)のLDH値が得られたエジャイモ群22例中19例及びプラセボ群20例中20例

【参考情報】FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の調整平均値（副次評価項目） 及びベースラインの平均値

	エジャイモ群 (n=22)		プラセボ群 (n=20)	
	ベースラインからの変化量の調整平均値	ベースラインの平均値	ベースラインからの変化量の調整平均値	ベースラインの平均値
FACIT-Fatigueスコア ^d	10.83ポイント (95%信頼区間： 7.45 ~ 14.22ポイント)	31.673ポイント	1.91ポイント (95%信頼区間： -1.65 ~ 5.46ポイント)	32.988ポイント

d：ベースライン及び治療評価時点（23、25、26週の平均値）のFACIT-Fatigueスコアが得られたエジャイモ群22例中19例及びプラセボ群20例中19例

安全性

エジャイモ群では22例中8例（36.4%）、プラセボ群では20例中4例（20.0%）に副作用が認められました。エジャイモ群の副作用の内訳は先端チアノーゼ、口腔知覚異常、胸部不快感、感染部位そう痒症、季節性アレルギー、带状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染症、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、及び低血圧でした。プラセボ群の内訳は、下痢、消化不良、喉の渇き、寒冷刺激による頭痛、頭痛、発疹性紅斑、及び有毒な皮膚発疹でした。

重篤な有害事象はエジャイモ群で3例（13.6%）に認められ、その内1例（4.5%）には治験薬と因果関係のあるGrade3以上の感染症及び血栓塞栓症を認めました。

有害事象による脱落はエジャイモ群で3例（13.6%）であり、その内訳は先端チアノーゼ/レイノー現象、注入に伴う反応、血中IgMの増加各1例でした。

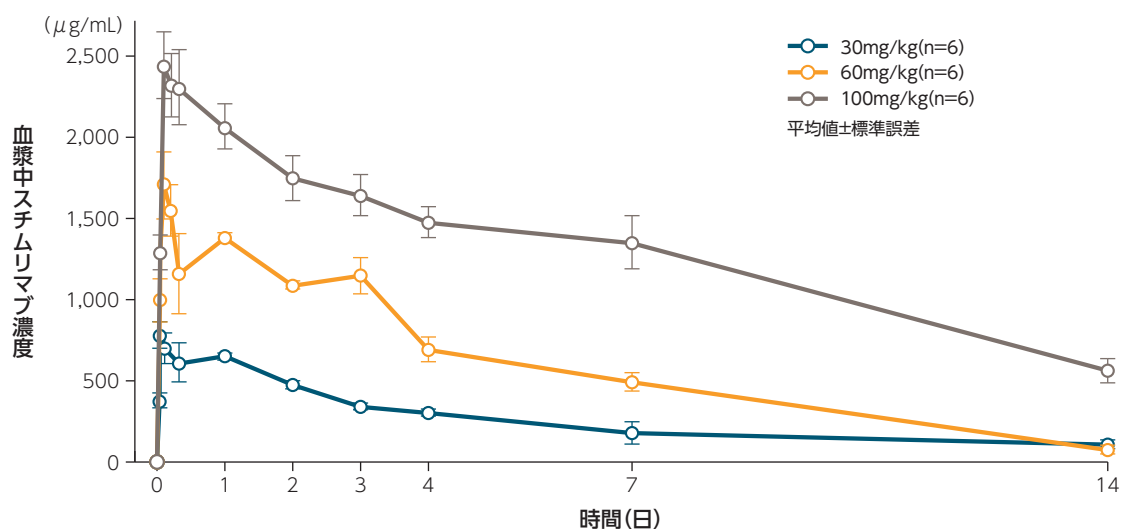
両群ともに死亡は認められませんでした。

血中濃度

■ 単回投与 (健康成人)¹⁰⁾

日本人健康成人18例にエジャイモ30mg/kg、60mg/kg又は100mg/kgを単回点滴静注したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りでした。

■ 血漿中濃度推移



■ 薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{注)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg · h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)
30	6	804.13 ± 166	4.00	84.5 ± 51.7	93,400 ± 36,425	21.47 ± 5.16	2,287.86 ± 795
60	6	1,783.47 ± 351	1.18	74.9 ± 15.8	212,607 ± 39,051	20.24 ± 3.43	2,258.63 ± 301
100	6	2,590.75 ± 450	1.17	172.5 ± 52.9	583,164 ± 184,143	13.27 ± 3.06	3,021.63 ± 275

平均値 ± 標準偏差

注) 中央値

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、AUC : 血中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、V_{ss} : 定常状態における分布容積

対象 : 日本人健康成人18例 [海外第I相試験 (BIVV009-05試験) Part A]

方法 : 対象をエジャイモ30mg/kg、60mg/kg又は100mg/kg群にランダムに割り付け単回点滴静注した。

4. 効能又は効果 寒冷凝集素症

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週間の間隔に投与する。

■ 反復投与(健康成人)¹⁾

日本人健康成人12例にエジャイモ6.5g(体重75kg未満の場合)又は7.5g(体重75kg以上の場合)を1、8、22日目に点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下の通りでした。

■ 薬物動態パラメータ

投与量(g)	n	投与日	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC(μg・h/mL)	CL(mL/h)	V _{ss} (mL)
6.5	9	1日目	2,383	137.37	408,207	16.23	3,137
		22日目	3,823	234.80	1,146,864	6.46	1,931
7.5	3	1日目	2,540	98.68	322,679	24.8	3,267
		22日目	3,378	162.36	693,302	11.3	2,645

平均値

C_{max}：最高血中濃度、t_{1/2}：消失半減期、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

対象：日本人健康成人12例[海外第I相試験(BIVV009-05試験)Part B]

方法：対象を体重で層別化し、エジャイモ6.5g(体重75kg未満の場合)又は7.5g(体重75kg以上の場合)を1、8、22日目に点滴静注した。

■ 反復投与(CAD患者)〈外国人及び日本人のデータ〉¹⁾

特発性CAD患者24例にエジャイモ6.5g(体重75kg未満の場合)又は7.5g(体重75kg以上の場合)を0日目、7日目、及びその後2週間ごとに26週間点滴静注したとき、エジャイモ投与開始後7週目で定常状態に達し、蓄積比は2未満でした。

定常状態における投与前(トラフ濃度)及び点滴静注終了後1時間(ピーク濃度)の濃度は以下の通りでした。

■ 定常状態におけるスチムリマブ濃度

投与量(g)	投与前(トラフ濃度)(μg/mL)	点滴静注終了後1時間(ピーク濃度)(μg/mL)
6.5	1,382±929* ¹	3,228±1,469* ²
7.5	992±676* ³	2,747±1,243* ³

平均値±標準偏差

*1：n=17

*2：n=16

*3：n=7

対象：特発性CAD患者24例[国際共同第III相試験Cardinal study(BIVV009-03試験)Part A(日本人被験者3例)]

方法：エジャイモ6.5g(体重75kg未満の場合)又は7.5g(体重75kg以上の場合)を0日目、7日目、及びその後2週間ごとに点滴静注し、26週目まで観察した。

■ 薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量の検討〈外国人及び日本人のデータ〉¹²⁾

母集団薬物動態解析 (POH0755試験) によって、エジャイモの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量 [年齢、体重、腎機能、肝機能、性別、人種、疾患の有無、抗薬物抗体 (ADA) の有無及び併用薬の有無] を検討したところ、体重はエジャイモの中央コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び線形クリアランス (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ました (下表)。

体重及び日本人を共変量として含めた後では、以下の共変量がエジャイモの薬物動態にさらなる影響を及ぼすことはありませんでした：性別、人種、年齢、アルブミン、肝機能 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ビリルビン]、腎機能 [クレアチニンクリアランス (CL_{CR})、eGFR] 及び免疫原性 (ADA の有無)。

パラメータ	推定値		被験者間変動		
	標準値	相対標準誤差 ^a	標準値	相対標準誤差 ^a	Shrinkage ^b
クリアランス (CL, mL/h) 体重の影響 ^c	5.65 1.72	7.6% 11%	34% —	16% —	35% —
コンパートメント間のクリアランス (Q, mL/h)	19.7	7.1%	—	—	—
中央コンパートメントの分布容積 (V_c , mL) 体重の影響 ^c 日本人の民族性の影響	3,841 0.52 -29%	2.2% 18% 9.8%	21% — —	5.4% — —	25% — —
末梢コンパートメントの分布容積 (V_p , mL)	1,994	4.5%	55%	19%	5.2%
非線形消失速度 (V_{max} , μ g/h) 日本人の民族性の影響	9,870 -30%	4.0% 21%	20% —	15% —	23% —
非線形クリアランス最大半量に必要な スチムリマブ濃度 (K_m , μ g/mL)	8.7	29%	—	—	—
残差変動					
BIVV009-03試験の比例残差	27%	10%	—	—	3.9%
BIVV009-03試験の追加残差	111	21%	—	—	3.9%
BIVV009-03試験以外の試験の比例残差	14%	4.4%	—	—	8.7%
BIVV009-03試験以外の試験の追加残差	5.7	8.1%	—	—	8.7%

a：相対標準誤差 (RSE) は $100 \times (\text{標準誤差} / \text{標準値})$ によって算出；被験者間変動は変動係数で表され、 $100 \times (\text{標準誤差} / \text{変動推定}) / 2$ で近似される

b：Shrinkage (%) は $100 \times (1 - \text{post hoc の標準偏差} / \text{変動推定})$ で算出

c：体重の影響は典型例 (体重の中央値 71.85 kg) を基準とした出力係数で表される

分布〈外国人及び日本人のデータ〉¹²⁾

母集団薬物動態解析(POH0755試験)によると、本剤のCAD患者での定常状態における分布容積は約5.8Lでした。

代謝

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ません。

排泄

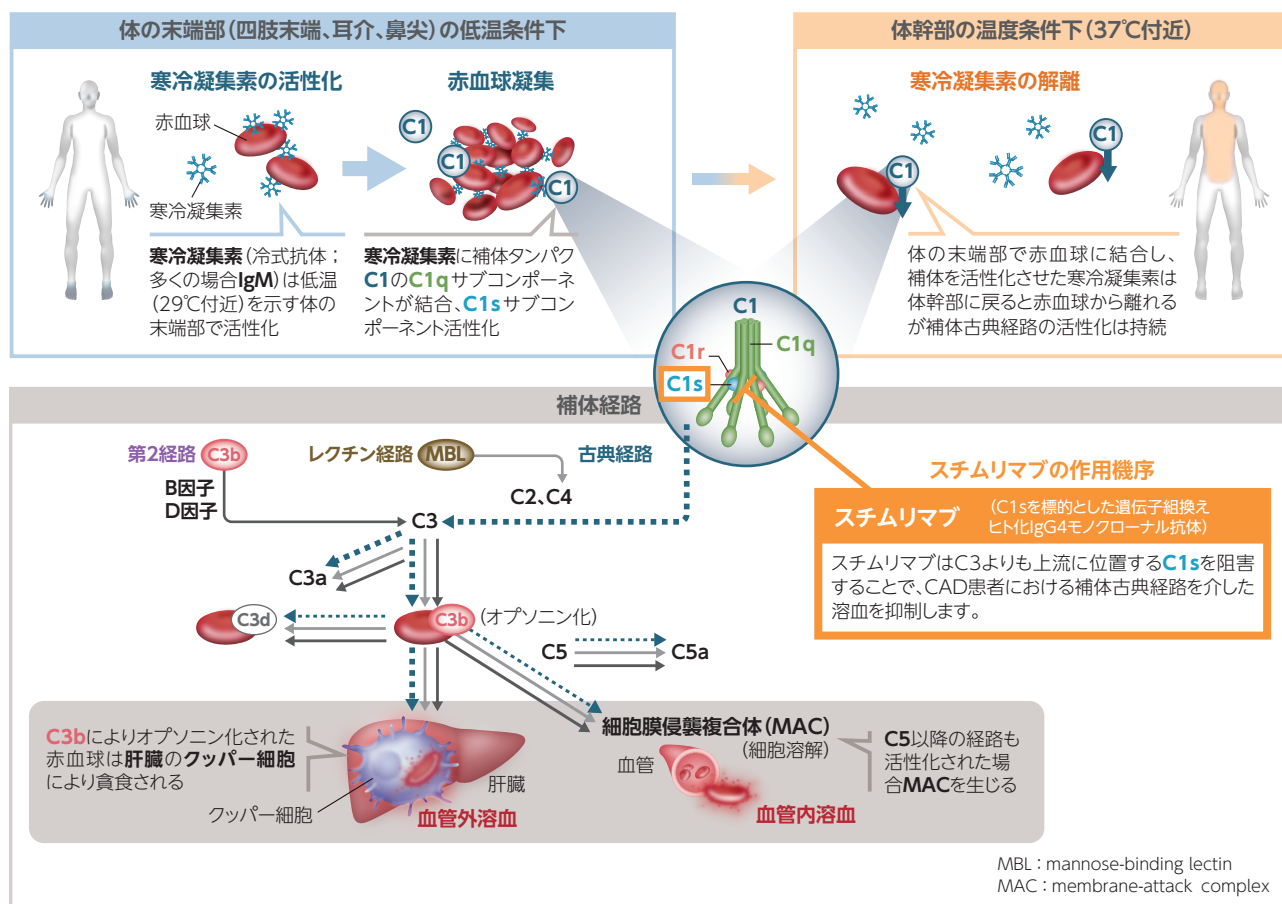
スチムリマブの半減期は血漿中濃度に依存します。総クリアランス(線形クリアランス及び非線形クリアランス)に基づく定常状態におけるスチムリマブの消失半減期は16日でした。

スチムリマブの作用機序

監修：大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 助教(学部内講師) 植田 康敬 先生

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、補体古典経路(CP)の活性化が開始されます。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C4及び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に分解します。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します。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ります。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(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ます。

スチムリマブはC1sサブコンポーネントを阻害することにより、このCPを介した溶血を抑制します。なお、エジャイモの第Ⅲ相試験において赤血球凝集の改善作用は確認できていません。



4. 効能又は効果 寒冷凝集素症

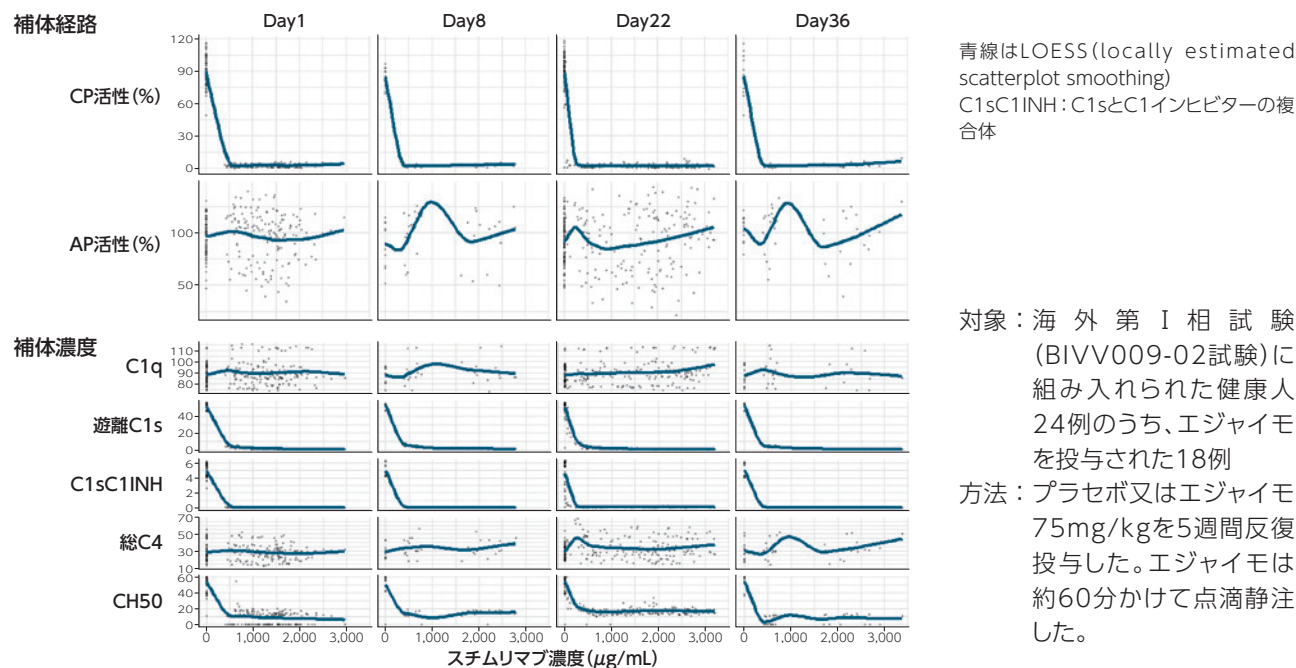
6. 用法及び用量 通常、成人にはスチムリマブ(遺伝子組換え)として、1回6.5g又は7.5gを点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後2週間の間隔で投与する。

臨床薬理試験

補体古典経路に対する阻害効果

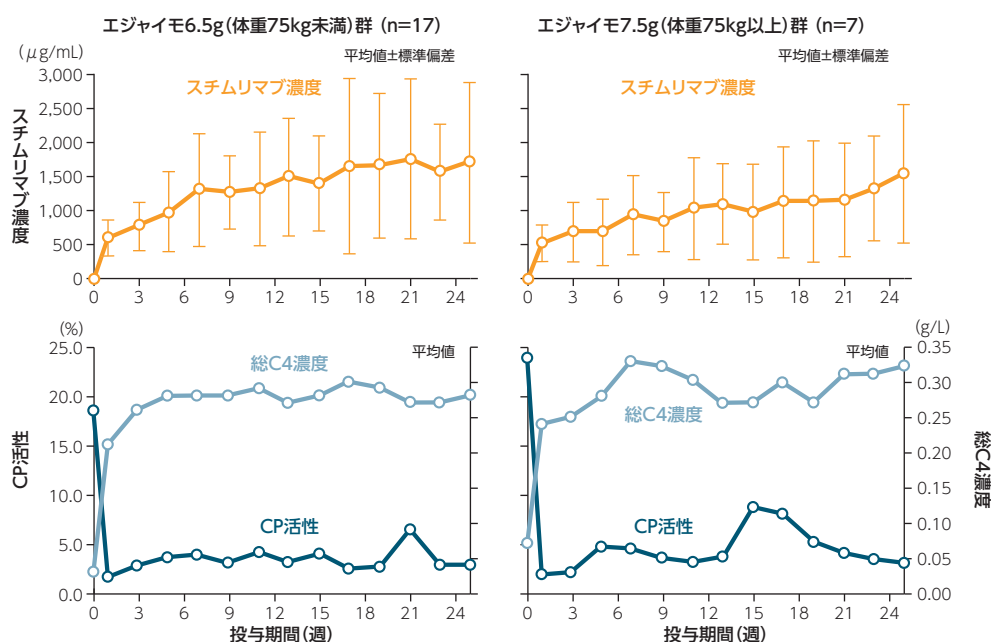
①健康成人における検討(海外データ)¹³⁾

外国人の健康人に、エジャイモ75mg/kgを1日目、8日目、22日目、36日目に投与し50日目まで観察したときの、補体経路活性及び補体濃度は以下の図に示す通りとなりました。



②特発性CAD患者における検討(国際共同試験)¹⁾

特発性CAD患者24例[国際共同第Ⅲ相試験Cardinal study (BIVV009-03試験) Part A]におけるスチムリマブ濃度(投与前値)と補体古典経路(CP)活性、総C4濃度の推移は以下の図に示す通りとなりました。



対象: 特発性CAD患者24例[国際共同第Ⅲ相試験Cardinal study (BIVV009-03試験) Part A]

方法: 6週間の観察期間(スクリーニング)の後、エジャイモを0日目、7日目、及びその後2週間ごとに投与し、26日目まで観察した。エジャイモの投与量は6.5g (体重75kg未満の場合)又は7.5g (体重75kg以上の場合)とし、約60分(±5分)かけて点滴静注した。検体は各投与前及び投与終了1時間後に採取した(図の各プロットは投与前値)。

非臨床試験

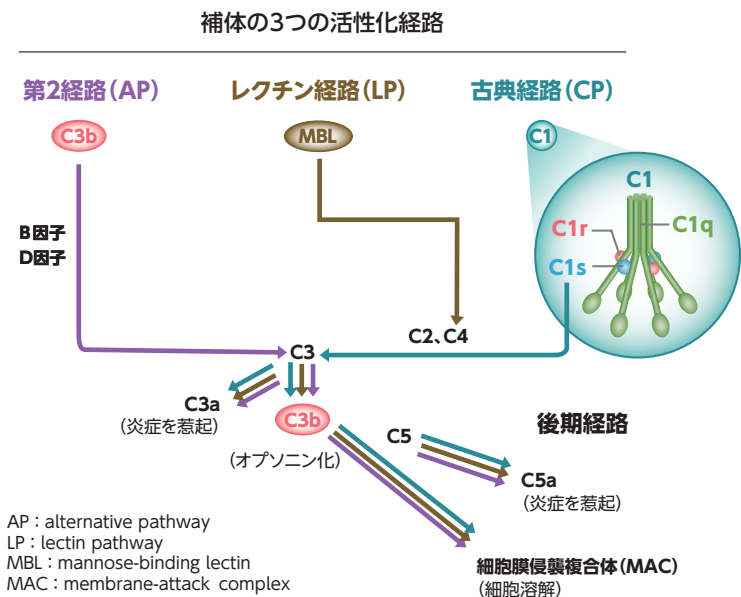
補体の3つの活性化経路：古典経路、第2経路、レクチン経路

補体の活性化経路には、CADで活性化される古典経路以外に、第2経路、レクチン経路があります。

第2経路ではC3bにB因子・D因子などが作用して生じた分子によりC3が分解されます。第2経路は古典経路やレクチン経路の活性化の結果生じたC3bによっても活性化され、他の経路の活性化を増幅する役割も果たすため増幅経路とも呼ばれます。

レクチン経路は細菌やウイルス上の糖鎖を病原体関連分子パターン(pathogen associated molecular patterns：PAMPs)として認識するレクチン(MBLなど)により開始され、抗体の関与なしに感染初期に働く経路です。

スチムリマブの非臨床試験では、本剤が補体の各活性化経路に及ぼす影響や、本剤が古典経路を阻害することによる影響について検討しています。



補体古典経路、補体第2経路、補体レクチン経路への影響 (in vitro)¹⁴⁾

スチムリマブ及びTNT003*はヒトC1sと親和性(10⁻¹⁰mol/Lレベル)及び特異性を有し、血清中の補体古典経路(CP)活性を100%阻害(IC₅₀は0.3μg/mL)しましたが、補体第2経路(AP)活性及び補体レクチン経路(LP)活性は阻害しませんでした。

※：スチムリマブは抗ヒトC1sマウスモノクローナル抗体であるTNT003を元に作製されており、TNT003と同程度のC1s結合親和性及び抗C1s活性を有しているため、本in vitro試験の薬理評価にはスチムリマブ及びTNT003の両方を使用した

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

mAb	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
TNT003	5.898×10 ⁻¹⁰	1.3×10 ⁻⁹ mol/L (0.22μg/mL)	100%	阻害せず	阻害せず
スチムリマブ	2.624×10 ⁻¹⁰	1.9×10 ⁻⁹ mol/L (0.34μg/mL)	100%	阻害せず	阻害せず

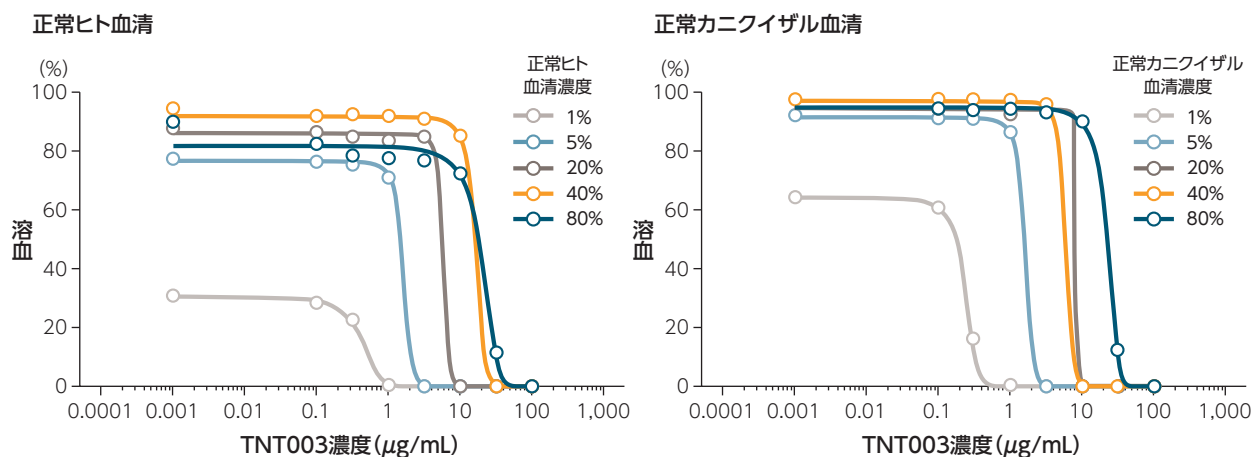
TNT003：補体古典経路を特異的に阻害する抗ヒトC1sマウスモノクローナル抗体、mAb：モノクローナル抗体、K_D：平衡解離定数、IC₅₀：50%阻害濃度

方法：スチムリマブ及びTNT003をヒトC1s、正常ヒト血清に様々な濃度で添加し、各補体経路活性阻害能を評価した。

■ 補体古典経路介在性溶血における作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

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評価したところ、補体古典経路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14.7μg/mL及び15.6μg/mLでした。

■ ヒト及びサル（カニクイザル）の補体古典経路介在性溶血に対するTNT003の抑制作用



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

TNT003：補体古典経路を特異的に阻害する抗ヒトC1sマウスモノクローナル抗体、IC₅₀：50%阻害濃度

方法：正常ヒト血清及び正常カニクイザル血清を用いて、補体古典経路介在性溶血に対するTNT003の抑制作用を検討した。

補体と感染症¹⁶⁾

補体は、古典経路、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などによるオプソニン化や、C5以降の後期経路の活性化によって生じたMACによる殺菌作用により、病原微生物の排除に働きます。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ます。

スチムリマブは3つの活性化経路のうちの1つ、古典経路の活性を阻害します。そのため、非臨床試験において髄膜炎菌及び肺炎球菌の殺菌に対する影響について調べています。

補体古典経路阻害による髄膜炎菌の殺菌に対する影響 (in vitro)^{17),18)}

†：本論文の著者にはSanofiの元社員が含まれる

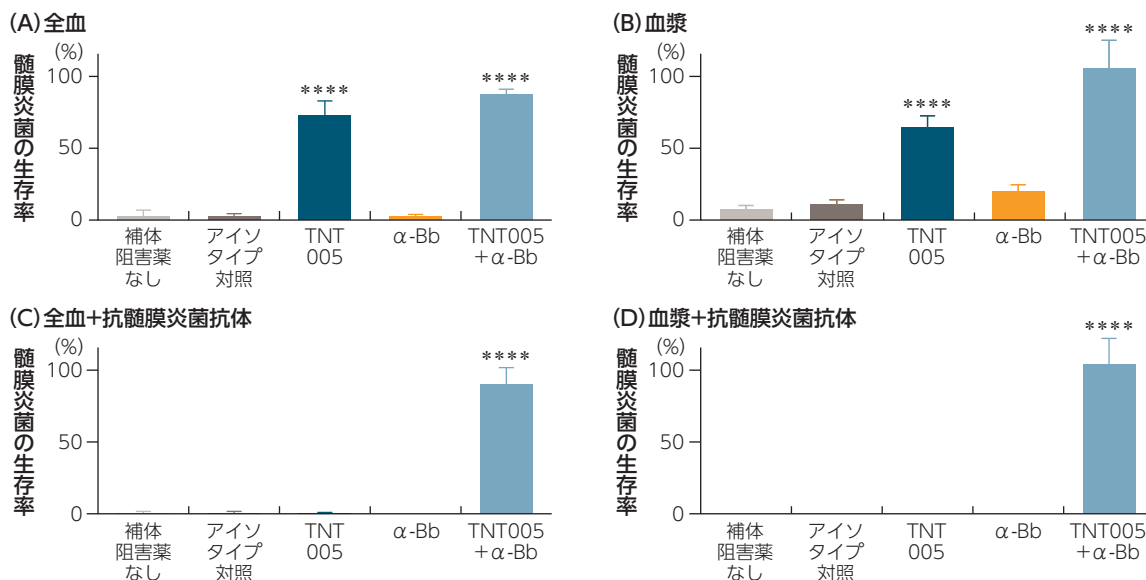
抗髄膜炎菌抗体非存在下において、TNT005*は20%ヒト血清による補体沈着を抑制する濃度において全血中での細菌の生存を促進しました(図のA)。

血漿中での所見(図のB)は全血中と同様であったことから、本実験系で観察された殺菌作用は、白血球による貪食ではなくMACによるものであることが示唆されました。

細菌を全血+抗髄膜炎菌抗体とともにインキュベートしたときの殺菌率は100%でした。抗髄膜炎菌抗体存在下において、TNT005又は抗Bb因子抗体の添加により補体古典経路又は補体第2経路をそれぞれ単独で阻害したときの殺菌率も100%でした。TNT005と抗Bb因子抗体を併用すると細菌の生存率は90%超となりました(図のC)。血漿中でも全血中と同様の結果が得られたことから(図のD)、血中の髄膜炎菌に対する殺菌作用は、貪食ではなく、MACによるものであることが示唆されました。

※：TNT005は補体古典経路を特異的に阻害する抗C1sマウスモノクローナル抗体

TNT005による補体古典経路の阻害が抗髄膜炎菌抗体による髄膜炎菌の殺菌作用に及ぼす影響



グラフは平均値(範囲) [各実験3回以上、ただし図のA、Cのα-Bb添加群は2回]

図のA、B群間比較：p<0.0001(一元配置ANOVAによる比較)、****：p<0.0001(Tukeyの事後検定によるTNT005非添加時の反応との比較)

図のC、D群間比較：p<0.0001(一元配置ANOVAによる比較)、****：p<0.0001(Tukeyの事後検定による他の群との比較)

髄膜炎菌の生存率：0分時点と比較した60分時点における生存率

TNT005：補体古典経路を特異的に阻害する抗C1sマウスモノクローナル抗体

α-Bb：補体第2経路を特異的に阻害する抗Bb因子抗体

方法：髄膜炎菌4243株を、アイソタイプ対照、TNT005、α-Bb又はTNT005+α-Bbの存在下又は非存在下で、抗髄膜炎菌抗体(抗莢膜抗体)不含(図のA及びB)又は抗髄膜炎菌抗体含有(図のC及びD)全血(図のA及びC)又は血漿(図のB及びD)とともにインキュベートした。

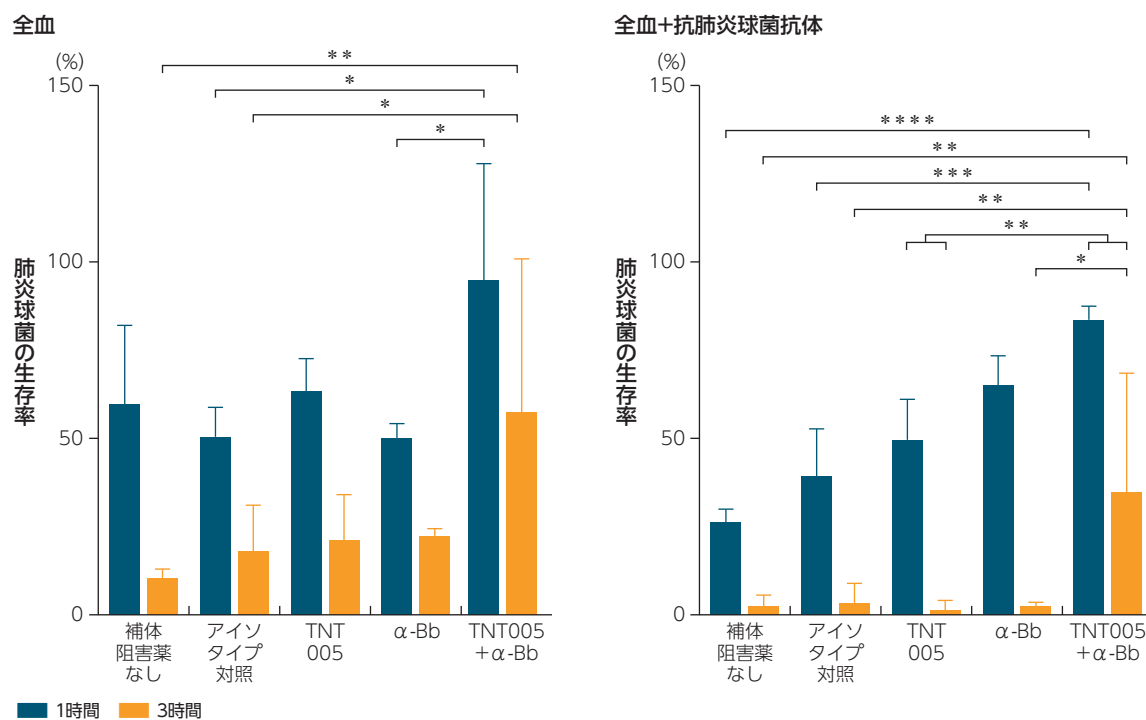
補体古典経路阻害による肺炎球菌の殺菌に対する影響 (*in vitro*)^{17,19)}

†：本論文の著者にはSanofiの元社員が含まれる

抗肺炎球菌抗体を含む全血中で補体古典経路又は補体第2経路を単独で阻害しても肺炎球菌の殺菌作用は抑制されませんでした(3時間の時点の殺菌率>90%)、両経路を阻害したときには約35%の細菌が生存しました。

※：TNT005は補体古典経路を特異的に阻害する抗C1sマウスモノクローナル抗体

■ TNT005による補体古典経路の阻害が抗肺炎球菌抗体による肺炎球菌の殺菌作用に及ぼす影響



グラフは2回以上の実験で得られた平均値(範囲)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, **** : $p < 0.0001$ (二元配置ANOVA後Tukeyの多重比較検定による比較)

肺炎球菌の生存率：反応混合物を37°Cで1時間(青色棒)又は3時間(橙色棒)インキュベートしたときの生存を0時間と比較した生存率

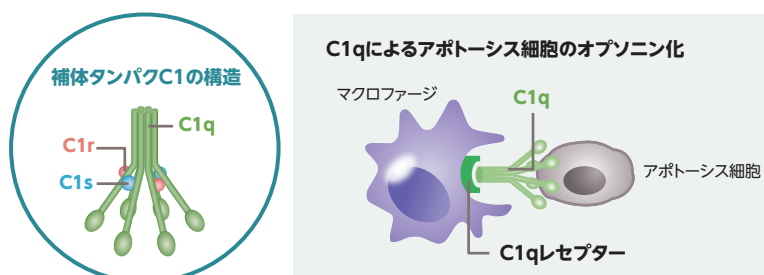
TNT005：補体古典経路を特異的に阻害する抗C1sマウスモノクローナル抗体

α-Bb：補体第2経路を特異的に阻害する抗Bb因子抗体

方法：肺炎球菌TIGR4株を、アイソタイプ対照、TNT005、α-Bb又はTNT005+α-Bbの存在下又は非存在下で、全血(左図)又は抗肺炎球菌抗体(抗肺炎球菌タイプ4莢膜抗体)含有全血(右図)とともにインキュベートした。

補体古典経路のC1qの役割²⁰⁾

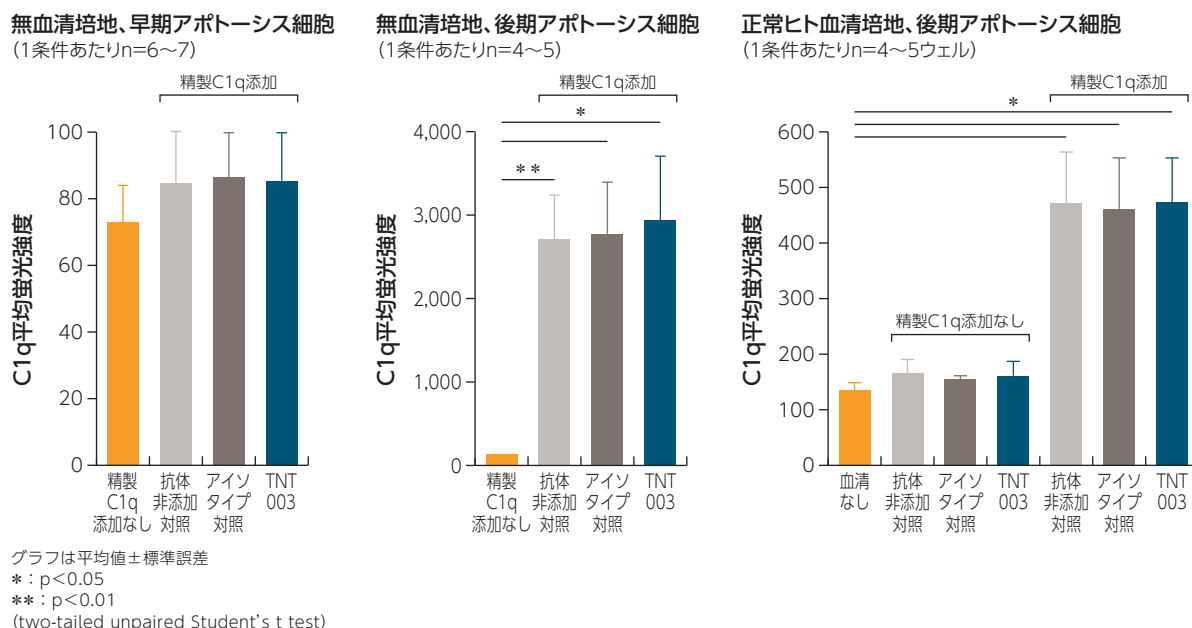
正常な補体古典経路は、「自己」抗原に対して免疫反応が起こる自己免疫疾患の予防に関与していると考えられています。自己抗原への異常な曝露が生じる原因の1つはアポトーシス細胞残屑と考えられています。補体古典経路の補体タンパクC1のC1qサブコンポーネントは、アポトーシス細胞に結合してオプソニン化し、C1qレセプターを発現するマクロファージによるエフェロサイトーシス(アポトーシス細胞の貪食クリアランス)に関与しています。スチムリマブが阻害するのはC1sサブコンポーネントですが、非臨床試験においてC1qサブコンポーネントの働きへの影響等について検討しています。



■ アポトーシス細胞へのC1q沈着に対する影響(*in vitro*)^{21,22,23)}

TNT003の早期アポトーシス細胞及び後期アポトーシス細胞へのC1qサブコンポーネント沈着への影響は以下の通りでした。

■ 早期及び後期アポトーシス細胞へのC1q沈着に対するTNT003の影響の検討



方法：早期(左)及び後期(中央)アポトーシス細胞を精製C1q(15 μ g/mL)添加又は非添加無血清培地とともにアイン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。C1q結合をフローサイトメトリーでモニターし、結果を平均蛍光強度で表した。3回の独立した実験で得られたデータをプールした。

正常ヒト血清又は検出感度を高めるために正常ヒト血清に精製C1q(15 μ g/mL)を添加した培地をアイン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を添加してインキュベートした(右)。その後洗浄し、アポトーシス細胞を抗ヒトC1qマウス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。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「二次的ネクローシス」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(UV)光を照射することで誘発した。

早期アポトーシス細胞：補体経路以外のメカニズムにより生体内では常に速やかに除去されると考えられている
後期アポトーシス細胞：補体経路をより強く惹起すると考えられている
抗体非添加対照：十分にC1q沈着がみられる条件
アインタイプ対照：十分にC1q沈着がみられる条件において、C1sをターゲットとしない対照抗体
TNT003：十分にC1q沈着がみられる条件において、C1sをターゲットとする抗体を使用した時に、影響があるか否かを検討した

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(カニクイザル)²⁴⁾

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、中枢神経系、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ました。

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ませんでした。

毒性試験

反復投与毒性試験(カニクイザル)²⁴⁾

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

安全性薬理試験及び毒性試験

■ 生殖発生毒性試験(カニクイザル)²⁵⁾

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ヵ月間]	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 ^{※1} 。

ADA：抗薬物抗体

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

■ 遺伝毒性試験

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、ICH S6(R1)ガイダンスに従い、遺伝毒性試験は実施していません。

■ がん原性試験

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ました。公表文献の評価では、補体古典経路の補体タンパクC1のC1sサブコンポーネントの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ませんでした²⁴⁾。

■ 局所刺激性試験(カニクイザル)

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ませんでした²⁴⁾。

■ その他の特殊毒性(サル、*ex vivo*、*in vitro*)²⁶⁾

試験系／動物種 (性、n/群)	濃度／投与量／ 投与方法／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、 2.5 μ g/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 ^{※1} (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 TM)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)	50 μ g/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。

CIC：循環免疫複合体、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、dsDNA：二本鎖DNA、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)

※1：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

有効成分に関する理化学的知見

■一般的名称

スチムリマブ(遺伝子組換え)

Sutimlimab (Genetical Recombination) (JAN)

■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(γ4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。

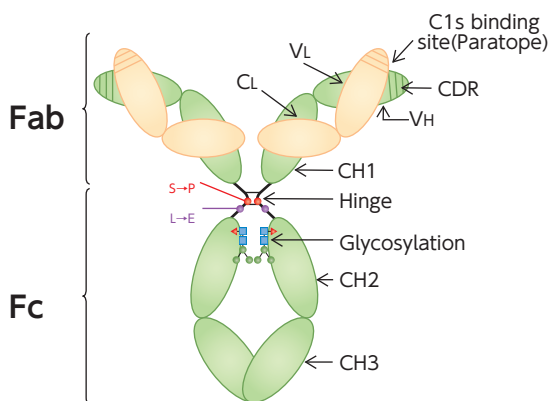
■分子式

スチムリマブの分子式 $C_{6436}H_{9912}N_{1700}O_{2016}S_{46}$ 、分子量 約145,000Da(タンパク質部分、4本鎖)

H鎖の分子式 $C_{2171}H_{3345}N_{573}O_{672}S_{17}$

L鎖の分子式 $C_{1047}H_{1615}N_{277}O_{336}S_6$

スチムリマブの模式図



LC(薄茶)は可変領域(VL)及び定常領域(CL)からなるが、HC(緑)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、Fcγ受容体への結合を減らすために、ヒンジを安定化するS(セリン)からP(プロリン)への変異、L(ロイシン)からE(グルタミン酸)への変異を含む。

製剤学的事項/取扱い上の注意/包装

製剤学的事項²⁷⁾

■製剤の安定性

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

取扱い上の注意

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）

貯法：凍結を避け2～8℃で保存

有効期間：36箇月

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。また、本剤を凍結したり、振盪したりしないこと。

包装

エジャイモ点滴静注1.1g 22mL[1バイアル]

関連情報

承認番号：30400AMX00202000

承認年月：2022年6月

薬価基準収載年月：2022年8月

販売開始年月：2022年9月

再審査期間満了年月：2032年6月(10年)

国際誕生年月：2022年2月

承認条件：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。

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。

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。

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。

主要文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part A (承認時評価資料)
- 2) FACIT-Fatigue Subscale Scoring Guidelines (Version 4)
- 3) Nordin Å. et al.: BMC Med Res Methodol. 2016; 16:62
- 4) Cella D, et al.: J Pain Symptom Manage. 2002; 24:547-561
- 5) Cella D, et al.: J Rheumatol. 2005; 32:811-819
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part A+B (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験Cardinal Study (BIVV009-03試験)
- 8) 照会事項に対する回答として提出され了承された資料
- 9) Röth A, et al.: Blood. 2022; 140(9):980-991 (本試験はSanofiの資金提供を受けています)
- 10) 社内資料：海外第I相試験 (BIVV009-05試験) Part A (承認時評価資料)
- 11) 社内資料：海外第I相試験 (BIVV009-05試験) Part B (承認時評価資料)
- 12) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0755試験) (承認時評価資料)
- 13) 社内資料：海外第I相試験 (BIVV009-02試験)
- 14) 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 (承認時評価資料)
- 15) 社内資料：ヒト及びサルの古典的補体経路介在性溶血に対するTNT003の抑制作用の検討 (承認時評価資料)
- 16) 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
- 17) Lewis LA. et al.: Immunohorizons. 2019; 3(11):519-530 (本論文の著者にはSanofiの元社員が含まれます)
- 18) 社内資料：特異的抗髄膜炎菌抗体を含む全血又は高濃度血漿による髄膜炎菌の殺菌に対する古典的補体経路阻害による抑制作用の検討 (承認時評価資料)
- 19) 社内資料：特異的抗肺炎球菌莢膜抗体を含む全血中の肺炎球菌の殺菌に対する古典的補体経路阻害による抑制の検討 (承認時評価資料)
- 20) 塚本浩：補体への招待 (大井洋之ほか編). メジカルビュー社：2011; P194-199
- 21) Colonna L. et al.: Clin Immunol. 2016; 163:84-90 (本試験はTrue North Therapeutics (現 Sanofi) の資金提供を受けています)
- 22) Liang YY. et al.: Cell Death Dis. 2014; 5(5):e1264
- 23) 社内資料：早期及び後期アポトーシス細胞へのC1q沈着に対するTNT003の影響の検討 (承認時評価資料)
- 24) 社内資料：反復投与毒性試験 (サル) (承認時評価資料)
- 25) 社内資料：生殖発生毒性試験 (サル) (承認時評価資料)
- 26) 社内資料：その他の毒性試験 (サル, *ex vivo*, *in vitro*) (承認時評価資料)
- 27) 社内資料：製剤の安定性 (承認時評価資料)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010 9:00-17:00 月～金（祝日・会社休日を除く）

サノフィ

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

製造販売元：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号