

審議結果報告書

令和4年6月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エジャイモ点滴静注1.1g
[一般名] スチムリマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月10日

[審議結果]

令和4年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和2年11月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] エジャイモ点滴静注 1.1 g
[一般名] スチムリマブ（遺伝子組換え）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月10日
[剤形・含量] 1バイアル中にスチムリマブ（遺伝子組換え）1.1 gを含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[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。

Sutimlimab is a recombinant anti-human complement C1s (C1s) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-C1s antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from mouse anti-C1s antibody and constant regions of human κ-chain. In the H-chain, amino acid residues at positions 226 and 233 are substituted by Pro and Glu, respectively. Sutimlimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Sutimlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 145,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

L鎖 QIVLTQSPAT LSLSPGERAT MSCTASSSVS SSYLHWYQQK PGKAPKLWIY
 STSNLASGVP SRFSGSGSGT DYTLTISLQ PEDFATYYCH QYYRLPPITF
 GQGTKLEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPPREAKVQW
 KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLST LTLKADYK HKVYACEVTH
 QGLSSPVTKS FNRGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVAT
 ISSGGSHTYY LDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TALYYCARLF
 TGYAMDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGKTKY
 CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFEGGPSVFL FPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV
 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTL
 PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
 SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLSLKG

鎖内ジスルフィド結合: 実線

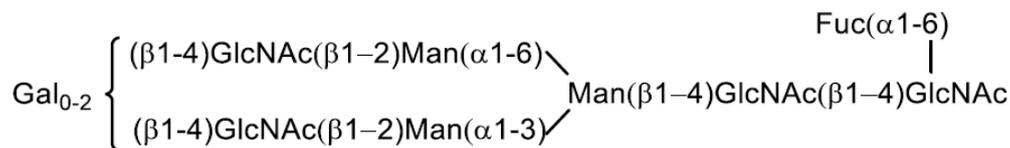
鎖間ジスルフィド結合: L鎖 C216-H鎖 C132、H鎖 C224-H鎖 C224、H鎖 C227-H鎖 C227

部分的ピログルタミン酸: L鎖 Q1

糖鎖結合: H鎖 N295

部分的プロセシング: H鎖 K445

主な糖鎖の推定構造



Gal: ガラクトース、GlcNAc: N-アセチルグルコサミン、Man: マンノース、Fuc: フコース

分子式: C₆₄₃₆H₉₉₁₂N₁₇₀₀O₂₀₁₆S₄₆ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量: 約 145,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31薬) 第429号、平成31年3月4日付け 薬生薬
 審発 0304 第1号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の寒冷凝集素症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

[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。

審査報告(1)

令和2年9月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] エジャイモ点滴静注 1.1 g

[一般名] スチムリマブ（遺伝子組換え）

[申請者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 令和2年4月10日

[剤形・含量] 1バイアル中にスチムリマブ（遺伝子組換え）1.1 gを含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

寒冷凝集素症における溶血抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重に基づき、1回6.5 gあるいは7.5 gを点滴静注する。初回投与後は1週間後に投与し、その後（初回投与から3週間後）から、2週に1回の間隔で点滴静注する（下表参照）。

表：用法及び用量

体重	初回投与	初回投与 1週間後	初回投与3週間後から 2週に1回投与
39 kg 以上 75 kg 未満	6.5 g	6.5 g	6.5 g
75 kg 以上	7.5 g	7.5 g	7.5 g

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

寒冷凝集素症は、IgM 誘発性古典的補体経路活性化により引き起こされる自己免疫性溶血性貧血の一つの病型であり、赤血球細胞表面タンパク質である I 抗原に結合する寒冷凝集素と呼ばれる自己抗体の存在を特徴とする。寒冷凝集素による補体経路活性化を介して溶血を生じ、疲労、脱力、浮動性めまい、胸痛等の貧血症状のほか、血栓塞栓症を呈する。本邦では、自己免疫性溶血性貧血は指定難病（平成 27 年 1 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 61）とされている。

現在、本邦において寒冷凝集素症に対する適応を有する医薬品は承認されていない。寒冷凝集素症の治療は保温が基本となるが、重度急性溶血クリーゼ状態に対しては赤血球輸血が行われる。また、リツキシマブ（遺伝子組換え）単剤又はリツキシマブ（遺伝子組換え）とフルダラビンリン酸エステルやベンダムスチン塩酸塩との併用やステロイド薬が適応外で使用されることがあるが、いずれも確立した治療法ではなく、副作用が多いこと等も報告されている（Autoimmun Rev 2015; 4: 304-13、Blood 2010; 17: 3180-4、Blood 2017; 4: 537-41）。

スチムリマブ（遺伝子組換え）は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、古典的補体経路の特異的セリンプロテアーゼである補体第 1 成分 s サブコンポーネント（C1s）と結合することにより、古典的補体経路の活性化を阻害し、寒冷凝集素症における溶血抑制が期待される。

今般、申請者は、寒冷凝集素症患者を対象とした国際共同試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、2020 年 9 月時点において、海外で承認されている国又は地域はない。

また、本薬は、「寒冷凝集素症患者における溶血抑制」を予定される効能・効果として、平成 31 年 3 月 4 日付けで希少疾病用医薬品（指定番号（31 薬）第 429 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウスを活性化ヒト C1s で免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ細胞と融合したハイブリドーマが作製された。当該ハイブリドーマから C1s 結合活性及び古典的補体経路阻害活性に基づき最適なクローン（抗ヒト C1s マウス IgG2 モノクローナル抗体〈TNT003〉産生株）を選択し、当該クローンから得られた重鎖及び軽鎖の変領域をヒト化した。これにコアヒンジ領域の安定化及び Fc γ 受容体との結合活性を低下させるため Fc 領域に変異を加えたヒト IgG4 の重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を結合し、発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が作成された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、得られた細胞株から選択された本薬の製造に最適なクローン株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造方法は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルスろ過、XXXXXXろ過/XXXXXXろ過、XXXXXXXXXX 添加、ろ過及び充填、試験及び保管工程からなる。得られた原薬はXXXXXXXXXX容器を用いてXXXXXX°Cで保存される。

重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー及びウイルスろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について、純度試験が実施されている (2.1.1 項参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス (MMV) 試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対する微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、MMV 試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

精製工程	ウイルスクリアランス指数 (log10)			
	X-MuLV	MMV	PRV	Reo3
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX ^{a)}	XXXXXX ^{a)}
XXXXXX ウイルス不活化	≥ XXXXXX	XXXXXX	≥ XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	≥ XXXXXX	XXXXXX ^{a)}	XXXXXX ^{a)}	≥ XXXXXX
ウイルスろ過	≥ XXXXXX	≥ XXXXXX	≥ XXXXXX	≥ XXXXXX
総ウイルスクリアランス指数	≥14.46	≥6.96	≥12.88	≥9.60

X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：ブタ仮性狂犬病ウイルス、Reo3：レオウイルス 3 型

a) XXXXXX

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は表 2 のとおりである (それぞれ、製法 A、B (申請製法) 及び C (申請製法) とする)。国際共同第 III 相試験では製法 A 及び B の原薬を用いて製造された製剤が使用されている (2.2.3 及び 6.1 項参照)。

表 2 製造方法の主な変更点

	変更点
製法 A から製法 B	WCB の樹立
	XXXXXX の変更
	XXXXXXXXXX の変更
	XXXXXXXXXX の変更
	XXXXXX の変更
製法 B から製法 C	XXXXXX の追加
	XXXXXX の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 項参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、構造変化体 (酸化、脱アミド化、糖化)、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、超速心分析、分子変化体 (高分子量種、低分子量種、電荷バリエーション)
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸分析
生物学的性質	CI _s 結合活性
	ヒツジ赤血球溶血阻害活性

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果に基づき、電荷異性体及びグリコシル化体 (高マンノース体は除く) が目的物質関連物質とされ、高分子量種、低分子量種及び酸化体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク、宿主細胞由来 DNA、残留プロテイン A、不純物 A*、不純物 B*、不純物 C*、エンドトキシン及び微生物が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法 (エンドトキシン)、微生物は原薬の規格及び試験方法 (微生物限度) により、それぞれ管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ、CEX、XXXXXXXXXX)、浸透圧、pH、純度試験 (SEC、非還元 CE-SDS、CEX)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (XXXXXXXXXX) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

なお、確認試験 (ペプチドマップ) 及び純度試験 (CEX) は審査の過程において設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	9	■℃	■カ月 ^{a)}	ポリエチレン製バイオプロセスバッグ
	製法 C	4		■カ月 ^{b)}	
加速試験	製法 B	9	25±2℃/60±5%RH	■カ月	
	製法 C	4			
苛酷試験	製法 B	9	40±2℃/75±5%RH	■カ月	
	製法 C	4			

a) ■ロットは ■カ月まで実施、■ロットは ■カ月まで実施、■カ月まで安定性試験継続中

b) ■カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、SEC における██████の減少傾向及び██████の増加傾向、非還元 CE-SDS における██████の減少傾向及び██████の増加傾向、CEX における██████及び██████の増加傾向及び██████の減少傾向、並びに██████の増加傾向が認められた。その他の品質特性については、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における██████の減少及び██████の増加、CEX における██████及び██████の増加傾向及び██████の減少傾向、並びに██████の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製バイオプロセスバッグを用いて、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアルあたりスチムリマブ（遺伝子組換え）1.1 g を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム・一水和物、リン酸一水素ナトリウム・七水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬のろ過、無菌ろ過・充填、打栓、巻き締め、保管、包装・表示・保管・試験工程からなる。重要工程は、██████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、処方、██████・██████、██████（██████の██████から██████（██████及び██████）の██████）、██████及び██████の変更が行われた（それぞれ製法 A 及び申請製法とする）。品質特性に関する同等性／同質性評価の結果、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（CEX、██████）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、還元 CE-SDS、CEX）、ポリソルベート 80、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、生物活性（██████、██████）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、純度試験（CEX）は審査の過程において設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 5 のとおりである。なお、安定性試験には、申請製法により製造された製剤を用いて評価された。

表 5 製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	8	5±3℃	24 カ月 ^{a) b)}	フッ素コーティング塩化ブチルゴム栓及びガラスバイアル
	製法 C	3		■ カ月 ^{b)}	
加速試験	製法 B	8	25±2℃/60±5%RH	■ カ月 ^{c)}	
	製法 C	3		■ カ月 ^{d)}	
苛酷試験	製法 B	8	40±2℃/75±5%RH	■ カ月	
	製法 C	3			
光安定性試験	製法 B	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

- a) ■ ロットは ■ カ月まで実施、■ ロットは ■ カ月まで実施、■ ロットは ■ カ月まで実施
 b) ■ カ月まで安定性試験継続中
 c) ■ ロットは ■ カ月まで実施、■ ロットは ■ カ月まで実施
 d) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、SEC における ■■■■■ の減少傾向及び ■■■■■ の増加傾向、非還元 CE-SDS における ■■■■■ の減少傾向及び ■■■■■ の増加傾向、CEX における ■■■■■ 及び ■■■■■ の増加傾向並びに ■■■■■ の減少傾向が認められた。その他の品質特性については、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化に加えて、■■■■■ の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著であった。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、フッ素コーティング塩化ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物（2.1.5 項参照）を含む本薬の品質特性から、開発で得られた情報、一般的な知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- ▶ 性状、粒子、浸透圧、pH、ポリソルベート 80、リン酸二水素ナトリウム・一水和物、リン酸一水素ナトリウム・七水和物、塩化ナトリウム、確認試験、タンパク質含量、採取容量、■■■■■、■■■■■、■■■■■、電荷バリエーション、マンノース化、フコシル化、非グリコシル化体、凝集体（高分子量種）、低分子量種、酸化体、宿主細胞由来タンパク、宿主細胞由来 DNA、残留プロテイン A、インスリン、微生物汚染、ウイルス汚染、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌性／容器完全性、一次配列、ジスルフィド結合、二次／高次構造

- 工程の特性解析

工程パラメータ（インプット）及び性能指標（アウトプット）がリスクアセスメントに基づき分類され、各工程の特性解析が実施された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能指標の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の C1s に対する結合親和性、補体経路活性化の阻害作用等が *in vitro* で検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 C1s に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2)

本薬のヒト C1s に対する結合親和性をバイオレイヤー干渉法により検討した。本薬は、活性型及び非活性型のヒト C1s いずれに対しても結合親和性を示し、解離定数はいずれも 0.26 nmol/L であった。

3.1.2 補体経路活性化の阻害作用 (CTD 4.2.1.1-7 及び 4.2.1.1-8)

本薬 0.02~5 µg/mL を正常ヒト血清に添加し、古典的補体経路活性化の阻害作用を検討した。正常ヒト血清中の古典的補体経路活性に対する本薬の IC₅₀ 値は 0.34 µg/mL であり、0.625 µg/mL 以上の濃度では古典的補体経路活性を 100%阻害した。一方、本薬は正常ヒト血清中の第 2 経路活性及びレクチン経路活性を阻害しなかった (本薬濃度の検討範囲はそれぞれ 0.02~5 µg/mL 及び 0.1~100 µg/mL)。

以上の結果から、本薬は 3 つの補体経路 (古典的補体経路、第 2 経路及びレクチン経路) のうち、古典的補体経路を特異的に阻害することが示された。

3.1.3 補体成分に対する結合能 (CTD 4.2.1.1-6)

C1s 以外の補体成分である C1r、レクチン経路の同族セリンプロテアーゼ (MASP-1、MASP-2 及び MASP-3)、C1s 基質 (C2 及び C4) に対する本薬の結合能を ELISA 法により検討したところ、本薬は C1s 以外の補体成分には結合しなかった。

3.1.4 種交差反応性 (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5)

ヒト、カニクイザル、ラット及びマウスの C1s に対する本薬の結合親和性を検討した。カニクイザル C1s に対する本薬の結合親和性はヒト C1s と同程度であり、ラット C1s に対する本薬の結合親和性はヒト C1s と比べて低かった。一方、本薬はマウス C1s に結合しなかった。

また、ヒト、カニクイザル、ラット、ウサギ、モルモット、ミニブタ及びイヌの血清¹⁾を用いて、IgM で感作させたヒツジ赤血球の古典的補体経路介在性溶血に対する本薬 (0.01~100 µg/mL、イヌ血清のみ 0.1~300 µg/mL) の作用を検討した。本薬は、ヒト及びカニクイザル血清による溶血を抑制し (IC₅₀ 値はいずれも 0.21 µg/mL)、ラット血清による溶血を 100 µg/mL の濃度で部分的に抑制した。一方、本薬はウサギ、モルモット、ミニブタ及びイヌ血清による溶血は抑制しなかった。

以上の結果から、本薬の薬理活性はヒトとカニクイザルで同程度であることが示された。

3.2 安全性薬理試験

¹⁾ ヒト、カニクイザル、ラット、モルモット及びミニブタについては 1.34%、ウサギ及びイヌについては 10% の血清を用いて検討された。

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価された（表 6）。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量 (mg/kg/週)	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	一般状態観察、体温、呼吸数、心拍数、心電図パラメータ	30、60、100	静脈内 5 週間	100 mg/kg/週まで影響は認められなかった。	4.2.3.2-1
	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	一般状態観察、体温、呼吸数、心拍数、心電図パラメータ	60、180	静脈内 26 週間	180 mg/kg/週まで影響は認められなかった。	4.2.3.2-2

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

寒冷凝集素症は、IgM 誘発性古典的補体経路活性化により引き起こされる自己免疫性溶血性貧血の病型の一つであり、赤血球細胞表面タンパク質である I 抗原に結合する寒冷凝集素と呼ばれる自己抗体の存在を特徴とする。一般的に、寒冷凝集素は IgM アイソタイプであるため、古典的補体経路の強力な活性化因子として作用する。補体が結合した赤血球（オプソニン化赤血球）は、肝臓のマクロファージによる貪食作用を介して、主に血管外溶血として血中から除去される。また、補体の終末経路も活性化される場合があり、この場合、血管内溶血として細胞膜傷害複合体の形成による赤血球の破壊に至る。

効力を裏付ける試験の結果、本薬はヒト C1s に結合し、古典的補体経路活性化を阻害すること、古典的補体経路介在性溶血を抑制することが示された。また、カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、本薬は血清中の古典的補体経路活性を阻害した一方、第 2 経路活性には影響を及ぼさなかった。さらに、抗ヒト C1s マウス IgG2 モノクローナル抗体（TNT003）²⁾ を用いた検討において、寒冷凝集素によるヒト赤血球表面への C3 フラグメント沈着（オプソニン化）、それに続くオプソニン化赤血球の貪食、寒冷凝集素による溶血、並びに C3、C4 及び C5 の分解で生じるアナフィラトキシンの産生が、TNT003 により抑制されることが報告されている（Blood 2014; 123: 4015-22）。

以上より、寒冷凝集素症患者における古典的補体経路介在性溶血に対する本薬の効果が裏付けられていると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は C1s に結合して古典的補体経路活性化を阻害することにより、寒冷凝集素症患者における溶血を抑制することが期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルに本薬を投与したときの薬物動態の検討が行われた。血清中の本薬の濃度は、ELISA 法で測定され、定量下限値は 4.7 ng/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 反復静脈内投与試験（CTD 4.2.3.2-1）

²⁾ 本薬の開発過程で作成された（2.1.1 項参照）。

毒性試験において、雌雄サルに本薬を週 1 回、5 週間反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、いずれの用量においても AUC_{0-145h} は用量比を上回って増加し、性差は認められなかった。29 日目における AUC_{0-145h} は、30 mg/kg 及び 60 mg/kg では 1 日目とほぼ同程度であったものの、100 mg/kg では 1 日目を上回り、反復投与時に蓄積する可能性が示唆されたが、個体間変動も大きかった。

表 7 サル反復静脈内投与時における血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性	例数	測定時点 (日目)	AUC _{0-145h} (mg·h/mL)	t _{1/2} (h)
30	雄	5	1	23.5±4.7	12.2±4.57
		5	29	20.2±13.8	20.1±9.92 ^{a)}
	雌	5	1	27.7±4.1	14.2±7.72
		5	29	24.7±11.4	16.0±6.83 ^{b)}
60	雄	5	1	74.6±2.0	26.4±19.2
		5	29	83.1±40.1	15.5 ^{c)}
	雌	5	1	72.4±7.6	19.5±9.15
		5	29	96.3±7.0	52.1±10.7 ^{b)}
100	雄	5	1	132.0±9.8	—
		5	29	246.0±60.7	110 ^{c)}
	雌	5	1	134.0±16.3	67.7 ^{c)}
		5	29	217.0±69.6	75.1±49.0 ^{b)}

平均値±標準偏差、—：算出せず
a) 3 例、b) 4 例、c) 2 例 (平均値)

4.2 分布

本薬は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、静脈内投与が予定されていることや、分布容積³⁾を踏まえると、血管系（血液及び血漿）、間質液及び細胞外液中に存在すると考えられたことから、分布に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.3 代謝

本薬は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、静脈内投与した後はペプチドやアミノ酸に分解されると考えられたことから、代謝に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.4 排泄

本薬は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、代謝時に産生されるペプチドやアミノ酸は、排泄される、又は通常の代謝経路を介して新たなタンパク質産生に使われると考えられたことから、排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬反復投与における蓄積性について

機構は、サル反復静脈内投与試験（4.1.1 項参照）において、用量比以上に曝露量が増加する傾向が認められた理由を説明するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

雌雄サルに本薬を反復静脈内投与したとき、いずれの用量においても用量比を上回る AUC_{0-145h} の増加が認められた。当該結果は、標的介在性薬物動態によるものと考えられ、低用量（30 mg/kg 以下）投与時に比べ高用量投与時では、本薬の消失速度が遅くなっていると考えられる。

³⁾ 日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（BIVV009-05 試験）において、本薬 30、60 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容積は 2.26～3.02 L と算出された。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験）が実施された。本薬は、マウス、ウサギ、ミニブタ及びイヌにおいて C1s に結合しないこと、並びにラットにおいて C1s に結合するものの古典的補体経路介在性溶血を抑制しないことから、毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。なお、*in vivo* 試験において、10 mmol/L リン酸ナトリウム、140 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.02% ポリソルベート 80 からなる緩衝液（pH 6.1）が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

サルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 8）。本薬の概略の致死量は、180 mg/kg 超と判断された。

表 8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0、60、180	毒性変化なし	>180	4.2.3.2-2

5.2 反復投与毒性試験

サルを用いた 5 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 9）。本薬の薬理作用に基づく血清中古典的補体経路活性及び血漿中 C4a 濃度の低値が認められたものの、毒性学的意義のある変化は認められなかった。なお、サル 26 週間反復静脈内投与毒性試験での無毒性量（180 mg/kg）における曝露量（ C_{max} で 11.7 mg/mL 及び AUC で 2,060.0 mg·h/mL）は、臨床最高用量（7.5 g、週 1 回）投与時の曝露量（ C_{max} で 2.7 mg/mL⁴⁾ 及び AUC で 576.7 mg·h/mL⁵⁾）と比較して、 C_{max} で 4.3 倍及び AUC で 3.6 倍であった。

表 9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	5 週 (週 1 回) + 休薬 8 週	0、30、60、 100	≥30：血清中古典的補体経路活性の低値、血漿中 C4a 濃度の低値	100	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	26 週 (週 1 回) + 休薬 8 週	0、60、180	≥60：血清中古典的補体経路活性の低値	180	4.2.3.2-2

5.3 遺伝毒性試験

本薬は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、DNA 及びその他の染色体成分と直接相互作用する可能性は低いと判断されたことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

⁴⁾ 国際共同第 III 相試験 Part A のデータ

⁵⁾ 健康被験者又は補体関連疾患患者を対象とした海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part A、B 及び C、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験）及び国際共同第 III 相試験 Part A のデータに基づくシミュレーション値

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

サルを用いた最長 26 週間反復静脈内投与毒性試験において、腫瘍性病変及び本薬に関連する非腫瘍性の増殖病変等のがん原性リスクを示唆する所見は認められなかった。また、本薬の薬理作用である古典的補体経路における C1s 阻害が及ぼす生物学的影響に関する公表文献を調査した結果、C1s 阻害とがんのリスク増加との間に因果関係は認められなかった。以上より、本薬のヒトにおける発がんリスクは低いと判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 10）。母体の機能、胚・胎児発生及び出生児の発達に毒性所見は認められなかった。無毒性量（180 mg/kg/日）における曝露量（C_{max} で 8.1 mg/mL 及び AUC で 1,670.0 mg・h/mL）は、臨床最高用量（7.5 g、週 1 回）投与時の曝露量（C_{max} で 2.7 mg/mL⁴）及び AUC で 576.7 mg・h/mL⁵）と比較して、C_{max} で 3.0 倍及び AUC で 2.9 倍であった。

表 10 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 カニクイザル	静脈内	母動物： 交尾確認後 20 日～分娩 (週 1 回)	0, 60, 180	母動物： グロブリン濃度の高値、アルブミン/グロブリン比の低値 F1 出生児： 毒性変化なし	母動物、F1 出生児：180	4.2.3.5.3-1

5.6 その他の試験

5.6.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 11）。その結果、諸臓器の組織の血管壁及び結合組織等に交差反応性が認められた。当該結果は諸臓器の組織に高濃度で存在する C1s に対する結合を示すものであり、安全性上の懸念を示すものではない旨を申請者は説明している。

表 11 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	CTD
ヒト正常組織	本薬のビオチン標識体による免疫組織化学染色	諸臓器において、血管の中膜、外膜、内皮及び血管腔内、結合組織の線維血管性組織及び線維筋性組織、平滑筋、散在性細胞、膠原線維性間質並びに細網線維に交差反応性が認められた。	4.2.3.7.7-1

5.6.2 免疫毒性評価

本薬の免疫毒性を評価する目的で、サルを用いた 5 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験並びに拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、抗核抗体、抗二本鎖 DNA 抗体及び C1q 結合循環免疫複合体（CIC-C1q）濃度が測定され、本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

サルを用いた反復投与毒性試験において、本薬を週 1 回、最長 26 週間反復投与しても、本薬に関連する毒性所見は発現しなかった。

薬力学解析によると、本薬の血清中古典的補体経路活性の IC₉₀ は 22.3 µg/mL であり、サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験で評価した用量における曝露量（5.2 項参照）は、最長 31 週間にわたりこれを上回った。

以上より、本薬は薬理作用が最大となる条件下でも古典的補体経路阻害に関する安全性上の懸念を示さなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳婦への投与について

申請者は、妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳婦への本薬の投与について、以下のように説明している。

サルを用いた胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠カニクイザルに本薬 180 mg/kg/週までの用量を投与したところ、いずれの評価パラメータにも本薬の投与に関連する母動物、胎児及び出生児の毒性所見は認められなかった。しかしながら、一般的に、ヒト IgG 抗体には胎盤通過性があることが知られていることから、妊婦、胎児及び出生児への本薬の影響の有無について、現時点では結論付けられないと考えた。以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について、本薬の添付文書において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ使用する旨を注意喚起する。

また、授乳婦への本薬の投与について、本薬のヒト乳汁への移行、哺乳中の児への影響等を検討した試験データはないものの、一般的に、ヒト IgG 抗体は乳汁中に移行することが知られていることを踏まえ、本薬の添付文書において、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旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part A 及び B、BIVV009-05 試験）では製法 A、国際共同第 III 相試験（BIVV009-03 試験）では製法 A 及び申請製法の製剤が用いられた。

ヒト血漿及び血清中の本薬濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 5 ng/mL であった。本薬に対する抗薬物抗体（ADA）は、ELISA 法又は ECL 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人健康成人を対象とした海外第 I 相単回及び反復投与試験（CTD 5.3.3.1-3：試験番号 BIVV009-05<2018 年 2 月～2018 年 8 月>）

日本人健康成人（単回投与パート：目標症例数 18 例〈本薬群各 6 例〉、反復投与パート：目標症例数 12 例）を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、単回投与パートでは、本薬 30、60 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与することとされた。反復投与パートでは、体重 75 kg 未満の被験者には本薬 6.5 g、75 kg 以上の被験者には本薬 7.5 g を、1 日目、8 日目及び 22 日目に静脈内投与することとされた。

本薬を単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。AUC_{0-inf} は、60 mg/kg までは概ね用量に比例して増加したが、100 mg/kg では用量比を超える増加が認められ、100 mg/kg ではクリアランスが低下し、t_{1/2} が延長した。

本薬を反復静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 12 本薬を単回静脈内投与した時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	AUC _{0-inf} (mg·h/mL)	t _{1/2} (h)
30 mg/kg	6	93.4±36.4	84.5±51.7
60 mg/kg	6	212.6±39.1	74.9±15.8
100 mg/kg	6	583.1±184.1	172.5±52.9

平均値±標準偏差

表 13 本薬を反復静脈内投与した時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点 (日)	例数	AUC _{0-inf} (mg·h/mL)	t _{1/2} (h)
6.5 g	1	9	408.2±59.0	137.4±37.4
	22	9	1,146.9±400.7	234.8±82.4
7.5 g	1	3	322.7±107.9	98.7±30.5
	22	3	693.3±166.6	162.4±41.4

平均値±標準偏差

薬力学について、古典的補体経路活性は、単回投与パート及び反復投与パートの全ての用量において本薬初回投与後 0.5 時間以内に 90% を超えて阻害された。古典的補体経路活性の阻害は用量依存的に持続し、CH50 は、単回投与後 2 週間、反復投与後 2 カ月間抑制された。

ADA の発現状況について、反復投与パートの被験者 12 例（本薬投与前は全例 ADA 陰性）において、本薬投与後に 3 例（本薬 6.5 g 群 1 例及び本薬 7.5 g 群 2 例）が ADA 陽性となったが、薬物動態パラメータ及び古典的補体経路活性阻害は ADA 陰性被験者と同程度であった。

6.2.2 寒冷凝集素症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-6：試験番号 BIVV009-03 <2018 年 3 月～2020 年 1 月 16 日データカットオフ⁶⁾> <2020 年 9 月時点で継続中）

6 カ月以内の輸血歴を有する寒冷凝集素症患者（目標症例数 20 例）を対象に、本薬を静脈内投与したときの本薬の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、体重が 75 kg 未満の被験者には本薬 6.5 g、75 kg 以上の被験者には本薬 7.5 g を、0 日目、7 日目及びその後 2 週間ごとに静脈内投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 項参照。

薬物動態について、本薬の血漿中濃度は表 14 のとおりであった。

⁶⁾ 全被験者が 53 週評価完了した時点。

表 14 本薬を反復静脈内投与した時の本薬の血漿中濃度 (mg/mL)

本薬投与量	例数	投与前	投与終了1時間後
6.5 g	17	1.4±0.9	3.2±1.5 ^{a)}
7.5 g	7	1.0±0.7	2.7±1.2

平均値±標準偏差

a) 16例

ADA の発現状況について、26 週までに ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験のデータを含む母集団薬物動態解析において、日本人での定常状態における曝露量は、外国人と比較し C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.33 倍及び 1.24 倍高かった。日本人と外国人の薬物動態の差の原因は明確ではないものの、本薬はヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、他の IgG モノクローナル抗体と同様に、主な消失経路はペプチドやアミノ酸への分解等であることから、本薬の薬物動態は民族的要因の影響を受けにくいと考えられること、また、国際共同第 III 相試験における有効性及び安全性について、明らかな人種差はみられなかったことから、日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異が臨床的に特段問題となるようなことはないとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な評価資料として、以下の国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された (表 15)。

表 15 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	例数
国際共同第 III 相	BIVV009-03	寒冷凝集素症患者	非盲検 非対照	24 例 (日本人 3 例)

7.1 第III相試験

7.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-6: 試験番号 BIVV009-03 <2018年3月～2020年1月16日データカットオフ⁶⁾> <2020年9月時点で継続中>)

6 カ月以内の輸血歴を有する寒冷凝集素症患者 (表 16) (目標症例数 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 11 カ国 22 施設 (国内 3 施設) で実施された。

本試験では、Part A (26 週間の主要評価期間) 及び Part A 終了時に本薬投与を受けていた被験者が移行する Part B (Part A の全被験者の評価完了から 24 カ月間) が設定された。

用法・用量は、体重 75 kg 未満の被験者には本薬 6.5 g、体重 75 kg 以上の被験者には本薬 7.5 g を、0 日目、7 日目、以後 2 週毎に静脈内投与することとされた。

表 16 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 39 kg 以上 ・ 下記の基準により特発性寒冷凝集素症の診断を受けていること <ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性溶血 ・ 多特異性抗グロブリン試験 (DAT) 陽性 ・ 単特異性 DAT で抗 C3d に対し強陽性 ・ 寒冷凝集素価 (4℃) 64 以上 ・ IgG DAT 1+以下 ・ 感染、リウマチ関連疾患、活動性血液腫瘍等の基礎疾患を有していない ・ 登録前 6 カ月以内に 1 回以上の輸血歴を有すること ・ Hb 値 10.0 g/dL 以下 ・ 3 カ月以内に寒冷凝集素症関連徴候又は症状 (症候性貧血、先端チアノーゼ、レイノー症状、ヘモグロビン尿症、循環障害症状、血栓症を含む血管関連有害事象) を 1 つ以上有すること ・ 荚膜形成細菌 (髄膜炎菌、インフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌) に対するワクチンを、登録前 5 年以内に接種している、又は規定に従いワクチン接種する <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SLE その他の抗核抗体関連自己免疫疾患の併存 ・ 登録前 6 カ月以内にリツキシマブを用いた治療を受けている患者 ・ 登録前 3 カ月以内のコルチコイドの投与量が 10 mg/日超又は一定でない患者 ・ 登録前 4 週間以内の鉄剤の投与量が一定でない患者 ・ エリスロポエチン欠乏性貧血患者。ただし、登録前 3 カ月間の投与量が一定である場合はエリスロポエチンの併用療法は許容

Part A に 24 例 (日本人 3 例) が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。治験薬を投与された全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (日本人 0 例) であり、中止理由は有害事象であった。

Part A を完了した 22 例全例が Part B に移行し、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。Part B への移行からデータカットオフ日までの中止例は 1 例 (日本人 0 例) であり、中止理由は有害事象であった⁷⁾。

有効性について、主要評価項目である「26 週間におけるレスポonder基準⁸⁾」を達成した被験者割合 (以下、「レスポonder割合」) の結果は表 17 のとおりであり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された 30%を上回った。日本人集団の結果は、表 18 のとおりであった。

表 17 全集団の 26 週間におけるレスポonder割合 (%) (FAS)

評価項目	全集団 (24 例)
レスポonder割合 [95%信頼区間] ^{a)}	54.2 [32.8, 74.4] (13 例)
5 週から 26 週間に輸血を受けない	70.8 [48.9, 87.4] (17 例)
平均 Hb 値 ^{b)} が以下のいずれかを満たす	62.5 [40.6, 81.2] (15 例)
平均 Hb 値 12 g/dL 以上	37.5 [18.8, 59.4] (9 例)
平均 Hb 値がベースラインから 2 g/dL 以上増加	62.5 [40.6, 81.2] (15 例)
5 週から 26 週間に併用禁止薬の使用回避	91.7 [73.0, 99.0] (22 例)

a) 95%信頼区間は Clopper-Pearson exact method に基づいて算出

b) 23、25 及び 26 週の Hb 値の平均値 (欠損値は含まない)

⁷⁾ CSR において、投与中止に至った有害事象 (消化不良、チアノーゼ、嚥下障害及びびらん性胃炎) が認められた患者として評価されているが、データカットオフ時点で最終来院が終了しておらず、試験継続中の患者とみなされている。

⁸⁾ レスポonder基準: 以下を全て満たすこと

- ・ 5 週から 26 週間に輸血を受けない
- ・ 23、25 及び 26 週の平均 Hb 値が 12 g/dL 以上、又はベースラインから 2 g/dL 以上増加
- ・ 5 週から 26 週間に併用禁止薬 (リツキシマブを用いた治療等) の使用回避

表 18 日本人集団^{a)}の有効性の結果

評価項目	被験者 A	被験者 B	被験者 C
レスポンス基準	達成	未達成	達成
5 週から 26 週の間輸血を受けない	達成	達成	達成
平均 Hb 値 ^{b)} が以下のいずれかを満たす	達成	未達成	達成
平均 Hb 値 12 g/dL 以上	未達成 (11.47 g/dL)	未達成 (11.03 g/dL)	未達成 (8.97 g/dL)
平均 Hb 値がベースラインから 2 g/dL 以上増加	達成 (2.47 g/dL)	未達成 (-0.07 g/dL)	達成 (2.77 g/dL)
5 週から 26 週の間併用禁止薬の使用回避	達成	達成	達成

a) いずれの被験者も本薬 6.5 g 投与

b) 23、25 及び 26 週の Hb 値の平均値 (欠損値は含まない)

全集団の安全性について、データカットオフ日までの有害事象は 100% (24/24 例)、副作用は 37.5% (9/24 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであり、そのうち 2 例以上に認められた副作用はチアノーゼ及び注入に伴う反応各 8.3% (2/24 例) であった。

日本人集団において、有害事象は 100% (3/3 例：便秘、痔核及び上咽頭炎各 2 例、白内障、上腹部痛、悪心、歯周病、口内炎、倦怠感、膀胱炎、細菌性膀胱炎、胃腸炎、外耳炎、足部白癬、ウイルス感染、節足動物咬傷、挫傷、血圧上昇、便潜血陽性、顎関節症候群、不正子宮出血及び湿性咳嗽各 1 例〈重複あり〉)、副作用は 66.7% (2/3 例：細菌性膀胱炎、ウイルス感染及び血圧上昇各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

表 19 全集団で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

有害事象の発現割合 (発現例数/評価例数)	各事象の 発現例数	事象名
100% (24/24 例)	5 例	下痢、上咽頭炎
	4 例	貧血、悪心、高血圧
	3 例	チアノーゼ、上腹部痛、便秘、痔核、疲労、膀胱炎、胃腸炎、上気道感染、挫傷、浮動性めまい、錯乱状態、咳嗽
	2 例	非心臓性胸痛、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、胆石症、ウイルス感染、尿路感染、転倒、注入に伴う反応、関節痛、基底細胞癌、頭痛、湿性咳嗽、紅斑

MedDRA/J ver. 21.0

全集団において、死亡例は 1 例 (肝癌⁹⁾) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、50.0% (12/24 例) に認められ (表 20)、そのうち副作用はウイルス感染 1 例であり、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、8.3% (2/24 例：胃腸出血、肝癌、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〉) に認められ、チアノーゼ及び嚥下障害は副作用とされた。

日本人集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、66.7% (2/3 例：ウイルス感染及び便潜血陽性各 1 例) に認められ、ウイルス感染は副作用とされ、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 20 全集団で認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

重篤な有害事象の 発現割合 (発現例数/評価例数)	各事象の 発現例数	事象名
50.0% (12/24 例)	1 例	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、尿管ヘルニア、炎症、急性胆嚢炎、胆石症、大腸菌性敗血症、帯状疱疹、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、肝癌、腎細胞癌、パーキンソニズム、末梢血管障害

MedDRA/J ver. 21.0

7.R 機構における審査の概略

⁹⁾ 歳外国人男性。心不全、尿管ヘルニア、黄疸、高血圧、白内障及び心房細動を合併。本薬投与開始 18 日目に胃腸出血を発現し、本薬投与を中止し、入院した。22 日目に肝癌と診断され、試験を中止し、32 日目に肝癌 (進行癌) により死亡した。当該事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討より、輸血歴を有する寒冷凝集素症患者に対する本薬の有効性は示唆され、日本人集団においても有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 寒冷凝集素症患者に対する本薬の有効性について

申請者は、輸血歴を有する寒冷凝集素症患者を対象とした国際共同第 III 相試験のデザインの設定根拠と本薬の有効性の主な結果について、以下のように説明している。

欧米における寒冷凝集素症の患者数は 100 万人に 1～9 人とされており、本薬は、欧米においても、寒冷凝集素症を含む自己免疫性溶血性貧血に対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、国際共同第 III 相試験は薬物療法のニーズが高い輸血歴を有する患者を対象としたことから、試験に組入れ可能な症例はさらに限定されるため、実施可能性を考慮し目標症例数は 20 例とし、非盲検非対照試験として実施した。

本邦における自己免疫性溶血性貧血の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は、国際共同第 III 相試験の計画時点の平成 28 年度末で 797 人と報告されており（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>〈最終確認日：2020 年 9 月 1 日〉）、このうち、寒冷凝集素症患者はさらに少なくなることから、国際共同第 III 相試験に組入れ可能な日本人症例数は 1～2 例と考えられた。

主要評価項目については、本薬投与により溶血が抑制され、その結果として Hb 値が増加し、輸血が不要になることは臨床的に意義があると考えたことから、輸血を実施せずに Hb 値が 2 g/dL 以上の増加又は 12 g/dL 以上を達成したレスポonder割合とした。主要評価項目の評価時期については、輸血をせずに Hb 値が安定していることを確認するために、溶血性貧血患者を対象とした他剤（ラブリズマブ等）の臨床試験の主要評価期間が 26 週であったことを参考にし、26 週間とした。有効性の判定基準について、自然経過又は 0～5 週に輸血を行ったとしても、Hb 値がベースライン（10.0 g/dL 以下）から 2 g/dL 以上増加又は 12 g/dL 以上に達することは考えにくいことや医学専門家の意見を踏まえ、レスポonder割合の 95%信頼区間の下限値が 30%を上回ることにした。

国際共同第 III 相試験において、主要評価項目である「26 週間におけるレスポonder割合」[95%信頼区間] は 54.2 [32.8, 74.4] % (13/24 例) であり（表 17）、95%信頼区間の下限値が事前に規定した 30% を上回ったことから、本薬の有効性が示された。また、日本人集団については症例数が極めて限られ、結果の解釈には限界があるものの、66.7% (2/3 例) がレスポonder基準を達成した。

国際共同第 III 相試験の主な副次評価項目（表 21）について、いずれも本薬投与後に改善が認められた。また、試験登録前 6 カ月間の平均輸血回数は 3.2 回（24/24 例、中央値 2 回、範囲 1～19 回）であったが、0 週から 5 週までの平均輸血回数は 0.3 回（5/24 例、中央値 0 回、範囲 0～2 回）、5 週から 26 週までの平均輸血回数は 0.9 回（6/23 例、中央値 0 回、範囲 0～13 回）であり、本薬投与により輸血の頻度は減少した。

表 21 国際共同第 III 相試験の主な副次評価項目の結果（FAS）

	ベースライン	治療評価時点 ^{a)}	変化量の調整平均 [95%信頼区間] ^{b)}
Hb 値 (g/dL)	8.59±1.61 (24 例)	11.63±2.01 (17 例)	2.60 [0.74, 4.46]
総ビリルビン値 ^{c)} (mg/dL)	3.11±1.41 (21 例)	0.91±0.54 (14 例)	-2.00 [-2.54, -1.45]
LDH (U/L)	438.1±284.6 (24 例)	301.9±141.5 (17 例)	-127.0 [-218.5, -35.4]

平均値±標準偏差

a) 治療評価時点：23、25 及び 26 週の平均値（欠損値は含まない）

b) 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

c) ジルベール症候群の遺伝子検査で検査を実施しなかった患者（日本人 3 例）を除き解析

機構は、以下のように考える。

国内外の寒冷凝集素症の患者数は極めて限られること等を考慮すると、国際共同第 III 相試験を非盲検非対照試験として実施したことや、全集団及び日本人集団の症例数については、やむを得ない。

国際共同第 III 相試験は輸血歴を有する寒冷凝集素症患者を対象としたことから、主要評価項目を輸血の有無と Hb 値で構成されたレスポonder割合としたことについては、特段の問題はない。国際共同第 III 相試験において、主要評価項目である「26 週間におけるレスポonder割合」については、95%信頼区間の下限値が事前に設定した 30%を超えたことから、6 カ月以内の輸血歴を有する寒冷凝集素症患者に対する本薬の有効性は示唆された。日本人集団について、症例数が限られているため結果の解釈には限界があるものの、登録された 3 例のうち 2 例はレスポonder基準を達成し、達成しなかった 1 例についても輸血の回避を達成し、23、25 及び 26 週での Hb 値は臨床的に良好な値 (11.03 g/dL) を示したことから、本薬の有効性は期待できる。

また、副次評価項目についても、主要評価項目の結果と矛盾する傾向が認められていないことを確認した。

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における主な患者背景別の「26 週間におけるレスポonder割合」は表 22 のとおりであった。女性に比べ男性でレスポonder割合が低い傾向が示唆されたことについて、症例数が限られることから、本薬の有効性の性差を考察することは困難である。なお、性を除き、患者背景により、有効性が明らかに低くなる傾向は認められなかった。

表 22 国際共同第 III 相試験における主な患者背景別のレスポonder割合 (FAS)

患者背景	区分	レスポonder割合 [95%信頼区間] (%) (例数)
年齢	65 歳未満	60.0 [14.7, 94.7] (3/5 例)
	65 歳以上	52.6 [28.9, 75.6] (10/19 例)
性	男性	22.2 [2.8, 60.0] (2/9 例)
	女性	73.3 [44.9, 92.2] (11/15 例)
体重	75 kg 未満	58.8 [32.9, 81.6] (10/17 例)
	75 kg 以上	42.9 [9.9, 81.6] (3/7 例)
登録前 12 カ月間の輸血回数	1、2 回	50.0 [23.0, 77.0] (7/14 例)
	3、4 回	100 [29.2, 100.0] (3/3 例)
	5 回以上	42.9 [9.9, 81.6] (3/7 例)
ベースラインの Hb 値	8.5 g/dL 未満	63.6 [30.8, 89.1] (7/11 例)
	8.5 g/dL 以上	46.2 [19.2, 74.9] (6/13 例)
過去のリツキシマブ 又はがん化学療法 ^{a)}	あり	50.0 [24.7, 75.3] (8/16 例)
	なし	62.5 [24.5, 91.5] (5/8 例)

95%信頼区間は Clopper-Pearson exact method に基づき算出

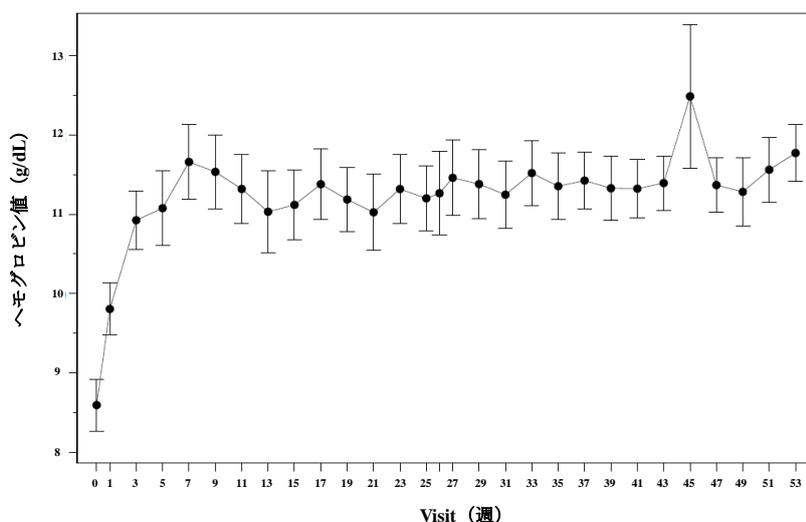
a) フルダラビンリン酸エステル、ベンダムスチン塩酸塩等

機構は、症例数が限られていることから評価に限界があることに留意する必要があるものの、男性以

外の部分集団について、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。女性に比べ男性でレスポonder割合が低い傾向が示唆されたことについて、寒冷凝集素症の病因や本薬の作用機序等を踏まえると、本薬の有効性に性差があるとは考えにくいものの、国際共同第 III 相試験の症例数が限られており、検討に限界があることから、男性における有効性については、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、確認する必要がある。

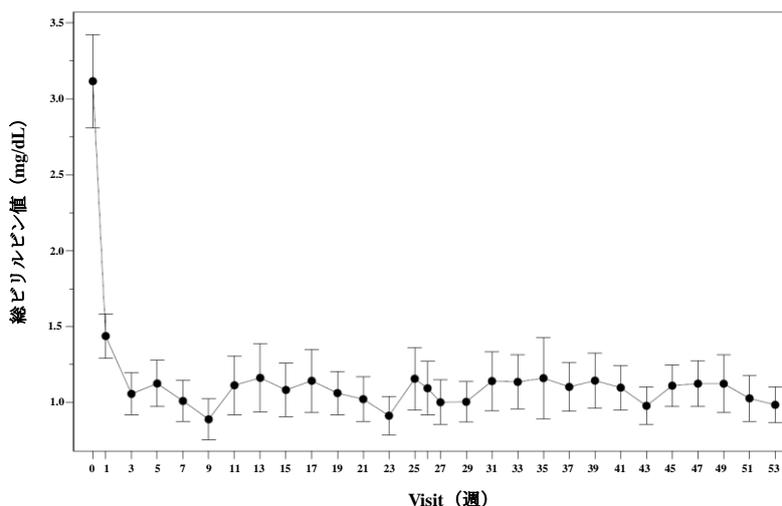
7.R.1.3 長期投与時の有効性について

国際共同第 III 相試験の 53 週までの Hb 値及び総ビリルビン値の推移はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。



Visit (週)	0	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	
評価例数 (例)	24	24	23	23	22	21	23	21	22	22	22	21	21	21	22	22	22	22	22	21	21	22	22	21	21	21	20	19	16

図 1 国際共同第 III 相試験における Hb 値の推移 (FAS)



Visit (週)	0	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	
評価例数 (例)	21	20	19	19	19	17	20	19	19	19	19	18	18	18	19	19	19	19	19	19	19	13	18	16	18	18	18	16	19

図 2 国際共同第 III 相試験における総ビリルビン値の推移 (FAS¹⁰⁾)

¹⁰⁾ ジルベール症候群の遺伝子検査で検査を実施しなかった患者 (日本人 3 例) を除いて解析を行った。

機構は、本薬を長期投与した時に有効性が低下する傾向はないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5の検討の結果、寒冷凝集素症の診断、治療に精通し、本薬のリスク等について十分に管理できる医師・医療機関のもとで、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本薬が投与されるのであれば、安全性は許容可能と考える。また、国際共同第 III 相試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、日本人寒冷凝集素症患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.1 臨床試験における有害事象の概要について

申請者は、寒冷凝集素症患者における本薬の安全性について、海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part C¹¹⁾ 及び Part E¹²⁾）及び国際共同第 III 相試験の結果から、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E）及び国際共同第 III 相試験の寒冷凝集素症患者における有害事象の概要は表 23 のとおりであり、海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part C 及び Part E）及び国際共同第 III 相試験の被験者において、有害事象、重篤な有害事象、感染症、重篤な感染症及び infusion reaction が一定の割合で認められた。重篤な有害事象は、寒冷凝集素症の病態が重症であることや合併症の悪化が主な要因と考えられた。また、重篤な感染症は、主に感染症のリスク因子（高齢、糖尿病や循環器系疾患の既往症、免疫調節療法の施行歴等）を有する被験者で認められた。

日本人集団については、重篤な有害事象が 3 例中 2 例（ウイルス感染及び便潜血陽性各 1 例）、重篤な感染症が 3 例中 1 例（ウイルス感染）に認められたが、転帰は回復であった。また、infusion reaction が 3 例中 2 例（血圧上昇及び便秘各 1 例）に認められた（7.R.2.4.2 項参照）。

表 23 寒冷凝集素症患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要
(BIVV009-01 Part C^{a)} 及び Part E^{b)}、国際共同第 III 相試験^{c)}、安全性解析対象集団)

	海外第 I 相試験 Part C 及び Part E (10 例)	国際共同第 III 相試験		合計 (34 例)
		全集団 (24 例)	日本人集団 (3 例)	
有害事象	80.0 (8)	100 (24)	100 (3)	94.1 (32)
副作用	50.0 (5)	37.5 (9)	66.7 (2)	41.2 (14)
死亡	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	2.9 (1)
重篤な有害事象	30.0 (3)	50.0 (12)	66.7 (2)	44.1 (15)
重篤な副作用	0 (0)	4.2 (1)	33.3 (1)	2.9 (1)
投与中止に至った有害事象	10.0 (1)	8.3 (2)	0 (0)	8.8 (3)
投与中止に至った副作用	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	2.9 (1)
感染症	40.0 (4)	75.0 (18)	100 (3)	64.7 (22)
重篤な感染症	20.0 (2)	20.8 (5)	33.3 (1)	20.6 (7)
Infusion reaction ^{d)}	30.0 (3)	29.2 (7)	66.7 (2)	29.4 (10)

発現割合% (例)

a) 組み入れられた被験者 34 例のうち寒冷凝集素症 10 例

b) 2019 年 7 月 11 日データカットオフまで。投与期間の中央値（最小値、最大値）は 5.5 (5.3、90.3) 週

c) 2020 年 1 月 16 日データカットオフまで。投与期間の中央値（最小値、最大値）は 67.6 (3.1、99.1) 週

d) 投与開始後 24 時間以内に発現した有害事象

¹¹⁾ 18 歳以上の外国人補体関連疾患患者 34 例（寒冷凝集素症 10 例、水疱性類天疱瘡 10 例、温式自己免疫性溶血性貧血 4 例、抗体関連型拒絶反応 10 例）を対象に、本薬を反復投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性が検討された。本薬の用法・用量は、0 日目に 10 mg/kg、4 日目、11 日目、18 日目及び 25 日目に 60 mg/kg を静脈内投与することとされた（20■■年■■月■■日付けの治験実施計画書の改訂により、患者の状態に問題がなければ、初回投与 24 時間後、8 日目、15 日目及び 22 日目に 60 mg/kg に投与することと変更された）。

¹²⁾ Part C を完了した寒冷凝集素症患者 4 例を対象に、本薬を反復投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性が検討された。本薬の用法・用量は、本薬 5.5 g（20■■年■■月■■日付けの治験実施計画書の改訂により、体重 75 kg 未満の場合本薬 6.5 g、体重 75 kg 以上の場合本薬 7.5 g に変更された）を、0 日目、7 日目、以後 2 週毎に静脈内投与することとされた。現在、実施中である。

機構は、寒冷凝集素症患者を対象とした臨床試験において、重篤な有害事象、感染症、重篤な感染症及び infusion reaction が一定の割合で認められたものの、重篤な有害事象は寒冷凝集素症の病態や合併症の悪化に主に起因するものであり、また、重篤な感染症は、主に感染症のリスク因子を有する被験者で認められたとの申請者の説明は理解できる。日本人症例数は極めて限られていることに留意する必要はあるものの、全集団と比べて日本人集団で臨床問題となる差異は認められていないことを確認した。

なお、重篤な感染症と infusion reaction については、7.R.2.4.1 項と 7.R.2.4.2 項で別途検討する。

7.R.2.2 用量（体重区分）別の安全性について

国際共同第III相試験のデータカットオフ日までの、本薬の用量（体重区分）別の有害事象の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 国際共同第 III 相試験における本薬の用量（体重区分）別の有害事象の概要（安全性解析対象集団、データカットオフ日まで^{a)}）

	6.5 g 投与 (39 kg 以上 75 kg 未満) (17 例)	7.5 g 投与 (75 kg 以上) (7 例)
有害事象	100 (17)	100 (7)
副作用	35.3 (6)	42.9 (3)
死亡	0 (0)	14.3 (1)
重篤な有害事象	52.9 (9)	42.9 (3)
重篤な副作用	5.9 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	5.9 (1)	14.3 (1)
投与中止に至った副作用	5.9 (1)	0 (0)
感染症	82.4 (14)	57.1 (4)
重篤な感染症	23.5 (4)	14.3 (1)
Infusion reaction ^{b)}	29.4 (5)	28.6 (2)

発現割合%（例数）

a) 投与期間の中央値（最小値、最大値）は 67.6（3.1、99.1）週

b) 投与開始後 24 時間以内に発現した有害事象

機構は、国際共同第 III 相試験において、用量別（体重区分）で有害事象の発現状況に大きな違いはないことを確認した。

7.R.2.3 投与時期別の安全性について

国際共同第 III 相試験の時期別の有害事象等の発現割合は表 25 のとおりであった。

表 25 国際共同第 III 相試験における時期別の有害事象等の発現割合（安全性解析対象集団）

	0～6週 (24例)	7～16週 (23例)	17～26週 (22例)	27～39週 (22例)	40～52週 (22例)	53週以降 (22例)	全期間 (24例)
有害事象	45.8 (11)	56.5 (13)	77.3 (17)	90.9 (20)	77.3 (17)	72.7 (16)	100 (24)
副作用	12.5 (3)	13.0 (3)	18.2 (4)	9.1 (2)	13.6 (3)	9.1 (2)	37.5 (9)
死亡	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)
重篤な有害事象	16.7 (4)	17.4 (4)	13.6 (3)	13.6 (3)	18.2 (4)	27.3 (6)	50.0 (12)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	4.2 (1)
投与中止に至った有害事象	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	8.3 (2)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.2 (1)
全期間で3例以上に認められた有害事象							
下痢	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	4.5 (1)	20.8 (5)
上咽頭炎	4.2 (1)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	18.2 (4)	20.8 (5)
貧血	0 (0)	8.7 (2)	4.5 (1)	9.1 (2)	9.1 (2)	9.1 (2)	16.7 (4)
高血圧	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	4.5 (1)	16.7 (4)
悪心	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)	9.1 (2)	16.7 (4)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	12.5 (3)
錯乱状態	4.2 (1)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	12.5 (3)
便秘	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)	4.5 (1)	12.5 (3)
挫傷	0 (0)	4.3 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	12.5 (3)
咳嗽	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	12.5 (3)
チアノーゼ	4.2 (1)	4.3 (1)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	12.5 (3)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (2)	4.5 (1)	12.5 (3)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)	12.5 (3)
疲労	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)	12.5 (3)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	0 (0)	4.5 (1)	12.5 (3)
痔核	0 (0)	4.3 (1)	4.5 (1)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	12.5 (3)
上気道感染	0 (0)	4.3 (1)	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	12.5 (3)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例)

機構は、国際共同第 III 相試験における時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

7.R.2.4 注目すべき有害事象

7.R.2.4.1 重篤な感染症

申請者は、重篤な感染症について、以下のように説明している。

本薬は C1s と結合し古典的補体経路を阻害することから、本薬投与により莢膜形成細菌等による重篤な感染症を発症することが懸念される。

国際共同第 III 相試験に組み入れられた患者は、参加国のワクチンの承認状況に基づき、莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型）に対するワクチンの接種を必須とした（本邦では、インフルエンザ菌 b 型に対しては、既承認ワクチンの適応年齢外に当たるため、日本人被験者に対して新たに当該ワクチンの接種はされていない）。国際共同第 III 相試験において、感染症は 75.0% (18/24 例：上咽頭炎 5 例、膀胱炎、胃腸炎及び上気道感染各 3 例、尿路感染及びウイルス感染各 2 例、腹部感染、気管支炎、細菌性膀胱炎、丹毒、大腸菌性敗血症、大腸菌性尿路感染、带状疱疹、感染、口腔ヘルペス、外耳炎、肺炎球菌性敗血症、肺炎、気道感染、ウイルス性気道感染、皮膚カンジダ、皮膚感染、レンサ球菌性敗血症、足部白癬、歯感染、ウイルス性上気道感染及びブドウ球菌性創感染各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な感染症は、20.8% (5/24 例：大腸菌性敗血症、ウイルス感染、気道感染、带状疱疹、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及び丹毒各 1 例〈重複あり〉）に認められたが、転帰はいずれも回復又は消失した。また、重篤な感染症のうち、ウイルス感染は副作用とされた。なお、髄膜炎菌感染は確認されなかった。

以上より、本薬の投与にあたっては、臨床試験に準じて髄膜炎菌や肺炎球菌等の感染症に対する適切

な対策を講じ、感染症に十分留意して投与することが重要であることから、本薬の添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。添付文書における注意喚起について、C5を阻害する終末補体阻害剤であるエクリズマブ及びラブリズマブでは、髄膜炎菌感染症のリスクが警告欄において注意喚起されている。本薬はエクリズマブ及びラブリズマブと異なり、補体活性化経路のうち古典的補体経路を選択的に阻害するため、第二経路及びレクチン経路は維持されること、国際共同第 III 相試験で髄膜炎菌感染症が認められなかったことを踏まえると、エクリズマブ及びラブリズマブと比較して髄膜炎菌感染症のリスクは低いと考えることから、本薬の添付文書ではエクリズマブ及びラブリズマブと同様の警告欄での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は古典的補体経路を阻害することから、第二経路及びレクチン経路が維持されたとしても、本薬投与により莢膜形成細菌等による重篤な感染症の発現リスクが上昇することが懸念されること、国際共同第 III 相試験では莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型〈日本以外〉）に対するワクチン接種が必須とされていたこと、現時点で本薬投与による髄膜炎菌及び肺炎球菌による感染症は認められていないものの本薬が投与された症例数が極めて限られていること、特に髄膜炎菌感染症については急激に重症化する可能性があり、初期徴候の把握及び髄膜炎菌感染症の診断・治療に精通した医師との連携が重要と考えることから、髄膜炎菌感染症等の重篤な感染症に十分留意して投与するよう、本薬の添付文書の警告欄において注意喚起する必要がある。また、髄膜炎菌感染症等の重篤な感染症の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4.2 Infusion reaction

申請者は、infusion reaction について、以下のように説明した。

他のモノクローナル抗体製剤において infusion reaction が報告されていることから、国際共同第 III 相試験において、投与開始後 24 時間以内の有害事象を infusion reaction として評価した。その結果、infusion reaction が 29.2% (7/24 例：注入に伴う反応 2 例、冷感、便秘、胆石症、血圧上昇及び空気塞栓症各 1 例) に認められ、そのうち注入に伴う反応 2 例及び血圧上昇 1 例は副作用とされた。重症度は、空気塞栓症が Grade 3 とされたことを除き、その他の事象は Grade 1 又は 2 とされた。日本人集団では、3 例中 2 例に infusion reaction（血圧上昇及び便秘各 1 例）が認められ、血圧上昇 1 例が副作用とされた。

以上より、現時点で臨床上的問題となるような infusion reaction が発現する可能性は低いと考えるものの、本薬を投与する際に infusion reaction に留意するよう、本薬の添付文書において注意喚起する。

機構は、国際共同第 III 相試験で認められた infusion reaction について、本薬の投与によると考えられる重篤な事象は認められていないものの、本薬が投与された症例数が極めて限られていること、本薬は遺伝子組換え抗体医薬品であり、他のモノクローナル抗体製剤と同様に重篤な infusion reaction が発現する可能性があることから、本薬を投与する際には infusion reaction に留意し、異常が認められた場合は投与を中止する等の適切な処置をとるよう、本薬の添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、infusion reaction の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4.3 全身性エリテマトーデス

申請者は、本薬を投与した時の全身性エリテマトーデス（SLE）の発症リスクについて、以下のよう

に説明している。

C1はSLEの発症の遺伝的要因の1つとされており、C1の先天的欠損症例では一定の割合でSLEが認められることが報告されている(Expert Rev Clin Immunol 2008; 4:629-37)。本薬の作用機序を踏まえると、本薬投与によりSLEの発症リスクが上昇する可能性があり、また、SLEの病態悪化が懸念されたことから、国際共同第III相試験ではSLEを有する患者を除外した。

国際共同第III相試験において、自己免疫疾患の発現は8.3%(2/24例<リウマチ性多発筋痛及び多発性硬化症の再発各1例>)に認められたものの、SLEは認められなかった。リウマチ性多発筋痛が発現した被験者は、スクリーニング期間中に発症し、リウマチ性多発筋痛によりDay 65に本薬投与を中止し、Day 127に試験を中止した。当該事象は本薬との因果関係は否定された。多発性硬化症を再発した被験者は、Day 194に多発性硬化症を認め、多発性硬化症の再発と判断されたが、同日中に回復した。当該被験者は多発性硬化症の既往を有したことから、多発性硬化症の再発は本薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬投与時のSLEの発症リスクが現時点で臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、国際共同第III相試験においてSLEは認められていないことを確認した。また、本薬投与とSLEとの関連は明確ではないものの、C1の先天的欠損とSLEとの関連について添付文書で情報提供し、本薬投与とSLEの発現について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 抗薬物抗体(ADA)について

申請者は、本薬を投与した時のADAの発現状況について、以下のように説明している。

国際共同第III相試験(24例)において、26週までにADA陽性となった被験者は認められなかった。また、日本人及び外国人の健康被験者又は補体関連疾患患者を対象とした第I相試験(BIVV009-05試験、BIVV009-01試験Part A¹³⁾、B¹⁴⁾及びC¹¹⁾並びにBIVV009-02試験¹⁵⁾)におけるADA陽性割合は、表26のとおりであった。なお、ADA陽性被験者において、過敏症又はアナフィラキシー反応に関連する有害事象は認められなかった。また、薬物動態パラメータ及び古典的補体経路活性はADA陰性被験者と概ね同程度であった。

表 26 第I相試験におけるADA陽性割合

	本薬投与例					
	健康被験者				寒冷凝集素症患者	寒冷凝集素症以外の補体関連疾患患者
	BIVV009-05試験反復投与パート	BIVV009-01試験Part A	BIVV009-01試験Part B	BIVV009-02試験	BIVV009-01試験Part C	
評価例数(例数)	12例	36例	12例	18例	10例	24例
試験期間中のADA陽性割合(%) (例数)	25.0(3例)	5.6(2例)	0(0例)	5.6(1例)	10.0(1例)	12.5(3例) ^{a)}

a) ベースラインのADA陽性被験者1例を含む

以上より、本薬の免疫原性のリスクは低く、ADAが本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

¹³⁾ 18歳以上の外国人健康被験者48例を対象に、本薬を単回投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性が検討された。用法・用量は、プラセボ若しくは本薬0.3、1、3、10、30、60又は100 mg/kgを静脈内投与することとされた。

¹⁴⁾ 18歳以上の外国人健康被験者16例を対象に、本薬を反復投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性が検討された。用法・用量は、プラセボ若しくは本薬30又は60 mg/kgを週1回4週間、静脈内投与することとされた。

¹⁵⁾ 18歳以上の外国人健康被験者24例を対象に、本薬を反復投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性が検討された。用法・用量は、プラセボ又は本薬75 mg/kgを1日目、8日目、22日目及び36日目に静脈内投与することとされた。

機構は、ADA が検討された被験者数が限られていることに留意が必要であるが、現時点で ADA が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において、寒冷凝集素症に対する治療薬は承認されていない。寒冷凝集素症の重度急性溶血クリーゼ状態に対しては対症療法として赤血球輸血が行われているが、輸血した赤血球も溶血するため、輸血の効果は一時的である。また適応外で、リツキシマブ単剤又はリツキシマブとフルダラビンリン酸エステルやベンダムスチン塩酸塩との併用やステロイド薬が使用されることがあるが、確立した治療法はなく、副作用等の問題も指摘されている（Autoimmun Rev 2015; 4: 304-13、Blood 2010; 17: 3180-4、Blood 2017; 4: 537-41）。

本薬は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、古典的補体経路の特異的セリンプロテアーゼである C1s と結合することにより古典的補体経路の活性化を阻害し、寒冷凝集素症における溶血抑制が期待される。輸血歴を有する寒冷凝集素症患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本薬の有効性が示唆され（7.R.1 項参照）、临床上問題となる大きな懸念点は認められなかったことから、本薬の安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 項参照）。

寒冷凝集素症では、頻回で継続的な輸血は通常行われず、輸血実施の判断も Hb 値のみではなく、症状等の他の臨床的因子を考慮することが多いため、輸血歴の有無のみでは明確に病態を切り分けることはできないと考える。そのため、国際共同第 III 相試験の成績から、輸血歴がない寒冷凝集素症患者に対しても、本薬の有効性及び安全性は期待できると考える。

以上より、本薬は寒冷凝集素症における溶血性貧血に対して臨床的意義があり、申請効能・効果を「寒冷凝集素症の溶血抑制」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験において、輸血回数が減り Hb 値の増加が認められたこと（7.R.1 項参照）、临床上問題となる安全性上の大きな懸念点はなかったことから（7.R.2 項参照）、本薬は寒冷凝集素症に対する新たな治療法となる。

寒冷凝集素症の重症例に対しては輸血が行われることが想定されるが、輸血の有無により病態を明確に切り分けることが難しいとの申請者の説明は理解可能である。また、本薬の作用機序を踏まえると、輸血歴の有無にかかわらず本薬の有効性は期待できる。したがって、輸血歴の有無にかかわらず本薬の投与対象とすることは可能と考える。

以上を踏まえ、本薬は寒冷凝集素症に対する治療法となると考えられ、効能・効果について、「寒冷凝集素症」とすることが妥当である。しかしながら、本薬は寒冷凝集素症に対する根治的な治療法ではなく、溶血を抑制するためには投与を継続することが必要となることに留意が必要である。また、本薬投与により髄膜炎菌等の感染リスクが上昇する可能性が懸念される（7.R.2.4.1 項参照）ため、本薬の投与にあたっては、患者の溶血や貧血の重症度、合併症等を十分に考慮した上で、本薬によって得られる临床上の利益がリスクを上回る事が十分期待できる患者を投与対象として選択する必要がある。

本薬の効能・効果を「寒冷凝集素症」とすることについては、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における用法・用量は、外国人健康成人又は補体関連疾患患者を対象とした海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part A～C¹⁶⁾ 及び BIVV009-02 試験¹⁷⁾）における薬物動態に関するデータを用いたシミュレーションから、本薬投与により古典的補体経路活性化の阻害が維持される¹⁸⁾ と推定された用法・用量を設定した。

国際共同第 III 相試験の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1 項参照）、安全性も臨床上大きな問題はみられなかった（7.R.2 項参照）。日本人症例数が極めて限られていることに留意する必要があるものの、日本人集団における有効性及び安全性は、全集団と比べて臨床上問題となるような差異は認められなかった（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）。

以上より、本薬の申請用法・用量を国際共同第 III 相試験に準じて設定した。

機構は、国際共同第 III 相試験の結果、本薬の有効性は示され（7.R.1 項参照）、寒冷凝集素症に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される場合には、安全性も許容可能と考えられる（7.R.2 項参照）ことから、本薬の用法・用量を国際共同第 III 相試験に準じて設定することは差し支えないと考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 27 のとおり全症例を対象にした特定使用成績調査を計画している。

表 27 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	使用実態下における寒冷凝集素症患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	寒冷凝集素症患者
目標症例数	100 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	最長 2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">患者背景（年齢、性、体重、罹患期間、ワクチン接種状況〈髄膜炎菌、肺炎球菌〉、既往歴、基礎疾患、合併症等）前治療歴（輸血、副腎皮質ステロイド、リツキシマブ等）、併用薬、併用療法本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む）臨床検査値（検査日、検査結果〈赤血球数、Hb 値、総ビリルビン値、LDH 等〉）有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）

機構は、国際共同第 III 相試験において本薬が投与された日本人寒冷凝集素症患者は極めて限られていることから、申請者が提示しているように全症例を対象にした製造販売後調査の実施が必要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

¹⁶⁾ Part A は 18 歳以上の外国人健康成人を対象に、プラセボ、本薬 0.3、1、3、10、30、60 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与。

Part B は 18 歳以上の外国人健康成人を対象に、プラセボ、本薬 30 又は 60 mg/kg を週 1 回 4 週間、反復静脈内投与。

Part C は 18 歳以上の外国人補体関連疾患患者を対象に、プラセボ、本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与後、本薬 50 mg/kg を週 1 回 4 週間、反復静脈内投与。

¹⁷⁾ 18 歳以上の外国人健康成人を対象に、プラセボ又は本薬 75 mg/kg を 1、8、22 及び 36 日目に反復静脈内投与。

¹⁸⁾ 外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（BIVV009-01 試験 Part A）において、血清中本薬濃度が 20 µg/mL 超で、血清古典的補体経路活性が 85% 超阻害されると推定された。本薬は、標的介在性の薬物動態により、低濃度では急速に消失する。血清中本薬濃度 0.1 mg/mL 未満で急速なクリアランスを示すことが確認された。以上の薬理学及び薬物動態の知見を踏まえ、シミュレーションでは、血清中本薬濃度が 0.1 mg/mL を超える用法・用量が検討された。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の寒冷凝集素症患者における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は寒冷凝集素症患者における溶血に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	エジヤイモ点滴静注 1.1 g
[一 般 名]	スチムリマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和 2 年 4 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、本薬の重篤な感染症の発現リスクについて、専門委員から以下の意見も出された。

- 古典的補体経路に関わる C1 や C4 の欠損症患者では、終末補体経路に関わる C5 や C9 の欠損患者と比較し、髄膜炎菌等に加えて肺炎球菌やインフルエンザ菌等の莢膜形成細菌の感染症の発現頻度が高いことが報告されている (Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359-95、Clin Microbiol Rev 2010; 23: 740-80 等)。本薬は、C1s の C4 への開裂を阻害するため、本薬の使用に際しては、莢膜形成細菌 (髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等) の感染に十分な注意が払われるよう、注意喚起すべきと考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のとおり本薬の添付文書の警告欄で注意喚起することが適切と判断した。

「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。
 - 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。
 - 1.2 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。
 - 1.3 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。
 - 1.4 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。
- 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。

1.3 効能・効果、用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果は以下のとおり記載整備するとともに、審査報告（2）に記載した「1.2 安全性について」に係る専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の投与に際しては、髄膜炎菌等の莢膜形成細菌の感染症に留意した上で適切な投与対象を選定するように注意喚起することが適切と考えた。また、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように記載整備するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

【効能・効果】

寒冷凝集素症

[効能・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。
- 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。

【用法・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 6.5 g 又は 7.5 g 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。

[用法・用量に関連する注意]

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

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 30 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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（髄膜炎菌感染症を除く） ・ 全身性エリテマトーデス ・ 重篤な infusion reaction	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 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） ^{a)} ・ 製造販売後臨床試験（BIVV009-04 試験） ^{b)}	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

a) 本薬の承認取得後に、国際共同第 III 相試験（BIVV009-03 試験）を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

b) 本薬の承認取得後に、一定期間、輸血歴のない寒冷凝集素症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BIVV009-04 試験）を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

表 30 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	使用実態下における寒冷凝集素症患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	寒冷凝集素症患者
目標症例数	100 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性、体重、罹患期間、ワクチン接種状況〈髄膜炎菌、肺炎球菌〉、既往歴、基礎疾患、合併症等） ・ 前治療歴（輸血、副腎皮質ステロイド、リツキシマブ等）、併用薬、併用療法 ・ 本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む） ・ 臨床検査値（採取日、検査結果〈赤血球数、Hb 値、総ビリルビン値、LDH 等〉） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2、CTD 5.3.5.2-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

寒冷凝集素症

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
C1r	Complement component 1, r subcomponent	補体第1成分 r サブコンポーネント
C1s	Complement component 1, s subcomponent	補体第1成分 s サブコンポーネント
C2	Complement component 2	補体第2成分
C3	Complement component 3	補体第3成分
C4	Complement component 4	補体第4成分
C4a	Complement component 4, a subcomponent	補体第4成分 a サブコンポーネント
C5	Complement component 5	補体第5成分
C9	Complement component 9	補体第9成分
CE-SDS	Capillary electrophoresis - sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDSゲル電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CH50	Total hemolytic component (50%)	血清補体価
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EPC	End of production cell	－
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcγR	Fc gamma receptor	Fc _γ 受容体
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC ₉₀	90% maximal inhibitory concentration	90%阻害濃度
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMV	Murine minute virus	マウス微小ウイルス
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
RH	Relative humidity	相対湿度
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー

SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
エクリズマブ	—	エクリズマブ (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構
国際共同第 III 相試験	—	国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2- 6 : 試験番号 BIVV009-03)
副作用	—	本薬との因果関係が否定でき ない有害事象
本剤	—	エジャイモ点滴静注 1.1 g
本薬	—	スチムリマブ (遺伝子組換え)
ラブリズマブ	—	ラブリズマブ (遺伝子組換え)
リツキシマブ	—	リツキシマブ (遺伝子組換え)
レスポンドー割合	—	レスポンドー基準を達成した 被験者割合