

本資料は、米バイオベラティブ社が 2017 年 12 月 11 日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語訳として発表させていただくものです。よって必ずしも日本の状況を反映したものでないことをご了承ください。内容につきましては原本である英文が優先します。

2017 年 12 月 21 日

報道関係各位

バイオベラティブ・ジャパン株式会社

バイオベラティブの治験薬 BIVV009 が寒冷凝集素症（CAgD）患者を対象とした

第 1b 相臨床試験で安全性、忍容性、有効性を示す

- 寒冷凝集素症（CAgD）コホートを対象とした第 1b 相臨床試験において、主要評価項目および副次的評価項目の結果が明らかにされました。
- 原発性 CAgD 患者の 6 人中 6 人でヘモグロビン値が 4 g/dl 以上増加し、治療期間を通して輸血が不要となりました。
- CAgD のこれまでの自然史に関する最大規模の研究で、血栓塞栓イベントのリスク上昇を定量化することができました。

アトランタ 2017 年 12 月 11 日 - 希少血液疾患の患者さんの人生を変えることに邁進するグローバルなバイオ製薬企業のバイオベラティブ（ナスダック：BIVV）は本日、寒冷凝集素症（CAgD）治療の第 3 相臨床開発プログラムを進めている画期的新薬候補のモノクローナル抗体の BIVV009 が、重度の貧血を伴う 6 人の原発性 CAgD 患者さんを対象とした第 1b 相臨床試験において、良好な忍容性、溶血の迅速な消失、貧血の改善が全患者さんで認められたことを示すデータを発表しました。このデータは、第 59 回米国血液学会年次総会の口頭発表で共有されました。

CAgD は、赤血球が早期破壊（溶血性貧血）することで起こる自己免疫性の希少血液疾患です。現在、この疾患に承認されている治療薬はありません。BIVV009 は、損傷した細胞を取り除くよう免疫系を始動させる重要な経路である古典的補体経路を阻害するようにデザインされています。このアプローチは、免疫系が間違っ赤血球を取り除かないよう抑制することで、CAgD の疾患プロセスを阻止できると考えられています。BIVV009 は、第 1b 相臨床試験の早期データを基に、米国 FDA よりブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定されています。

第 1b 相臨床試験において、6 人の原発性 CAgD 患者さんに対する主要評価項目および副次的評価項目の結果が明らかにされました。ヘモグロビン値は 6 人全員で上昇し（中央値>4g/dl）、治療期間を通して輸血が不要となりました。評価項目は、忍容性、2 週毎の投与を支持する薬物動態プロファイル、総

補体活性の低下で分かる古典的補体経路の阻害、溶血の迅速な消失に伴うバイオマーカーの改善、それに応じたヘモグロビン値の改善でした。

BIVV009 が血液循環からクリアランスされると（最終投与後 3~4 週間）、溶血と貧血が再発しましたが、その後に BIVV009 を再投与したところ、効果が全例で戻ってきました。維持療法により、溶血のコントロールを含め、18 カ月以上の持続的奏効をもたらすことが示されました。また 2016 年 12 月 21 日までの安全性データでは、BIVV009 が概して良好に忍容されたことが示されました。原発性 CAgD 群の 6 人中 5 人（83.3%）に 1 件以上の有害事象が認められましたが、複数の患者さんに共通する有害事象は報告されませんでした。また既往症で入院した 1 人の CAgD 患者さんでは、関連性のない重度な有害事象が発現しました。試験実施責任者によると、BIVV009 に関連すると考えられる重度な有害事象は認められませんでした。

バイオベラティブの開発担当シニア バイス プレジデントの Joachim Fruebis は次のように述べています。

「第 1 相試験の結果は、未だ承認された治療薬がないために疾患をコントロールできないでいる CAgD の患者さんの人生を BIVV009 が本当に変えられるという自信を強固にさせるものでした。初期データからは CAgD 患者さんの血栓塞栓症リスクを増大させかねない基礎疾患の溶血をはじめ、貧血も解決できる可能性が BIVV009 にあることを試験データは示しています」

自然史研究により、血栓塞栓イベントのリスク上昇が明らかに

別のポスター・プレゼンテーションでは、CAgD のこれまでの自然史に関する最大規模の後ろ向き研究を行って、CAgD の臨床的特徴と、脳卒中を含む血栓塞栓（TE）イベントの発生率を調査した結果が報告されました。米国における患者さんの 10 年間の医療請求、治療薬、検査結果、処置、臨床結果に関して匿名化された患者情報をレビューして 814 人の CAgD 患者さんを特定し、年齢、性別、人種、地域などが一致するよう調整した 7,960 人のコホートとの比較を行いました。

このレビュー解析の結果、CAgD 患者さん全体の血栓塞栓イベント発生率は、マッチドコントロールと比べて 55%と統計的に有意に高く（31% vs. 20%）、血栓塞栓イベントの複数回発生頻度も統計的に有意に高いことが示されました。血栓塞栓イベントの発生リスクは、溶血のバイオマーカー、ビリルビン値、乳酸脱水素酵素（LDH）値との相関を示しましたが、貧血の重症度とは相関しませんでした。

さらにこのレビュー解析では、リツキシマブの最終投与後 12 カ月以内におけるビリルビン値と LDH 値の持続的な上昇から示されたように、リツキシマブの投与を受けた患者さんの 90%で溶血は解消しな

ったことが示されました。リツキシマブは CAgD の適応には承認されていませんが、良く使用されている治療オプションであり、この解析に含まれた唯一の治療薬でした。

この自然史研究から次のことが示されました。

- ・ CAgD 患者の静脈血栓塞栓イベント発生率は、マッチドコントロールの 3%に対してほぼ 10%でした。
- ・ CAgD 患者の脳血栓塞栓イベント発生率は、マッチドコントロールの 16%に対して 25%でした。
- ・ CAgD 患者の動脈血栓塞栓イベント発生率は、マッチドコントロールの 5%に対して 8%でした。
- ・ 血栓塞栓イベントに関するすべての測定項目がマッチドコントロールに比べて統計的に有意でした。

ジョージタウン大学准教授の Catherine Broome 医学博士は次のように述べています。

「血栓塞栓イベントは、疾患の希少性からこれまで正当に評価されてこなかった CAgD 患者さんの合併症であり、今回初めて血栓塞栓イベントの正確な発生頻度を定量化することができました。またこの研究データから、生命を脅かすこのイベントのリスク上昇の予測因子は、貧血の重症度ではなく、溶血のマーカーであることをついに究明することができました。このことは、CAgD 患者さんの管理の改善につながるものであり、CAgD 患者さんの溶血をいち早くコントロールできる新しい治療法の必要性を強調しています」

BIVV009 について

BIVV009 は、C1s（免疫系の補体経路内の C1 複合体に含まれるセリンプロテアーゼ）を標的とした画期的新薬候補のヒト化モノクローナル抗体で、CAgD の中枢機構に直接働きかけます。独特の作用機序と高い標的特異性を持つ BIVV009 は、古典的補体経路における疾患プロセスを選択的に阻害する一方で、免疫監視やその他の諸機能にとって重要な副補体経路やレクチン補体経路の活性は維持します。

寒冷凝集素症 (CAgD) について

CAgD は、自己抗体が赤血球を攻撃する消耗性の自己免疫性溶血性貧血です。C1 複合体が引き起こす補体の活性化により赤血球が破壊されて慢性貧血や重度の疲労を生じ、致死的な血栓塞栓性イベントを引き起こすおそれもあります。現時点で承認されている治療法はありません。発症率は 100 万人あたり約 16 人、米国とヨーロッパの患者数は 10,000 人と推定されています。多くは 60 歳前後に発症し、治療はヘモグロビン値の正常化を目標とし、輸血、ステロイド、適応外の免疫療法などを行いますが、現行の治療法は作用が強力なもの、不完全なもの、効果が持続しないものが多く、患者さんは頻繁な輸血に頼らざるを得ないため、慢性鉄過剰に陥ることがあります。

バイオベラティブについて

バイオベラティブは、血友病などの希少血液疾患領域に特化したグローバル・バイオテクノロジー企業です。革新的な治療薬の世界レベルの研究開発とその製品化を通じて、患者さんの人生を変えることに貢献すべく、2017 年 2 月 1 日バイオジェンの血液病事業から分社して業務を開始しました。バイオベラティブは、バイオジェンの科学的イノベーションの基盤を受け継ぐとともに、血液疾患の患者コミュニティと積極的に協働し、患者さんが最も必要とすることに進歩を生み出すことをミッションとしています。バイオベラティブの開発した血友病治療薬は、20 数年ぶりに血友病治療の進展に大きく貢献しました。

バイオベラティブは本社をマサチューセッツ州ウォルサムに置く NASDAQ 上場企業です。

詳細は www.bioverativ.com をご覧ください。

将来予想に関するセーフハーバー

このプレスリリースには、BIVV009の利益の可能性、安全性、臨床効果に関する記述を含め、将来予想に関する記述が含まれています。かかる将来予想に関する記述は、“anticipate”（予期する）“believe”（信じる）、“could,”（しうる）、“estimate”（推定する）、“expect”（期待する）、“forecast”（予測する）、“intend”（意図する）、“may”（可能性がある）、“plan”（計画する）、“potential”（潜在性がある）、“project”（企画する）、“target”（目標とする）、“will”（するつもりである）などの用語やこれらに類似した意味をもつ表現を使用している場合があります。これらの記述は絶対的に確かなものではありません。医薬品の開発と製品化には高いリスクを伴い、製品化までこぎつける研究開発プログラムは極僅かです。臨床試験の初期結果が全体の結果あるいは後期または大規模な臨床試験の結果を示すわけではなく、規制当局による承認を保証するものでもありません。当社の現在の予想と実際の結果が大きく異なる要因には、臨床試験の各段階の開始、登録、完了に関連する不確実性、臨床試験の一部の業務を委託するサードパーティーへの依存、臨床試験中または試験の事後解析時に得られるデータ、分析または結果から生じる予期せぬ問題、規制当局による追加情報または追加試験の実施要求、あるいは製品候補の承認不可、承認拒否、承認遅延、当社が遭遇するその他の予期せぬ障害、その他、米国証券取引委員会に提出している資料の「リスク要因」セクションに記述されているバイオベラティブの医薬品の開発と製品化に伴うその他のリスクと不確実性があります。将来予想に関する記述は、当社の現在の信念と予想に基づいており、本プレスリリースの発表日現在のものです。当社は将来予想に関する一切の記述を更新して発表する義務を負いません。