サノフィ株式会社

# スチムリマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部 ー 非臨床概要

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

---

Total number of pages: 29

# 目　　次

**目　　次** ..... **2**

**表 目 次** ..... **4**

**図 目 次** ..... **5**

**略号と用語の定義** ..... **6**

**1　　まとめ** ..... **8**

**2　　分析法** ..... **10**

**3　　薬物動態パラメータ** ..... **14**

**4　　薬物動態／トキシコキネティクス** ..... **17**

4.1　カニクイザルにおける単回投与時の PK ..... 17

4.1.1　雄のカニクイザルを用いたスチムリマブの単回 IV ボーラス投与による PK 及び PD 試験 ..... 17

4.1.2　雄のカニクイザルを用いたスチムリマブの IV ボーラス投与による単回投与 PK 及び PD 試験 ..... 18

4.2　カニクイザルにおける反復投与時の PK ..... 19

4.2.1　雄のカニクイザルを用いたスチムリマブの IV ボーラス投与による反復投与 PK 及び PD 試験 ..... 19

4.2.2　カニクイザルを用いたスチムリマブの 5 週間反復点滴静注毒性試験及び 8 週間回復性試験 ..... 20

4.2.3　カニクイザルを用いたスチムリマブの 26 週間反復 IV 投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 ..... 21

4.2.4　カニクイザルを用いたスチムリマブの ePPND 試験 ..... 22

**5　　分布** ..... **24**

**6　　代謝（動物種間の比較）** ..... **25**

**7 排泄 ..... 26**

**8 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 27**

**9 その他の薬物動態試験 ..... 28**

**10 考察及び結論 ..... 29**

# 表　目　次

表 1 - スチムリマブをカニクイザルに IV 投与したときの PK 及び TK 特性を評価した非臨床試験 ..... 9

表 2 - 分析法の一覧 ..... 12

表 3 - 血清中及び緩衝液中におけるスチムリマブの安定性 ..... 13

表 4 - 雄のサルにスチムリマブを単回 IV 投与したときの平均血漿中 PK パラメータの要約 ..... 14

表 5 - スチムリマブをサルに反復 IV 投与したときの平均血漿中 PK パラメータの要約 ..... 15

表 6 - 妊娠中の母サルに週 1 回点滴静注したときの血清中平均スチムリマブ TK パラメータの要約 ..... 23

# 図　目　次

図 1 - カニクイザルに単回 IV 投与したときの平均（SD）血漿中スチムリマブ濃度 ..... 17

図 2 - カニクイザルにスチムリマブを 30、45 又は 60 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの個体別の血漿中遊離型スチムリマブ濃度推移 ..... 18

図 3 - カニクイザルにスチムリマブを初回 100 mg/kg、2 回目 60 mg/kg の用量で投与したときの個体別の血漿中スチムリマブ濃度推移 ..... 20

図 4 - カニクイザルにスチムリマブを 30、60 又は 100 mg/kg の用量で週 1 回反復 IV 投与したときの平均（SEM）血清中スチムリマブ濃度：1 日目及び 29 日目（[TN-[redacted]05]試験） ..... 21

図 5 - カニクイザルにスチムリマブを 0、60 又は 180 mg/kg の用量で週 1 回、6 か月間 IV 投与したときの平均（SEM）血清中スチムリマブ濃度（[TN-[redacted]16] 試験） ..... 22

# 略号と用語の定義

| | |
|---|---|
| Ab： | 抗体（antibodies） |
| ADA： | 抗薬物抗体（anti-drug antibodies） |
| ANA： | 抗核抗体（anti-nuclear antibody） |
| $AUC_{0-t}$： | 投与開始（時間 0）から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t） |
| $AUC_{inf}$： | 無限大時間に外挿した濃度－時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity） |
| $AUC_{last}$： | 投与開始（時間 0）から最終濃度測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration） |
| C1s： | 補体第 1 成分 s サブコンポーネント（complement component 1、 s subcomponent） |
| CIC： | 循環免疫複合体（circulating immune complex） |
| CL： | クリアランス（clearance） |
| $C_{max}$： | 最高濃度（maximum concentration） |
| CP： | 古典的（補体）経路（classical pathway） |
| CV： | 変動係数（coefficient of variation） |
| dsDNA： | 二本鎖 DNA（double stranded DNA） |
| ELISA： | 酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay） |
| ENA： | 可溶性核抗原（extractable nuclear antigens） |
| ePPND： | 拡充型出生前及び出生後の発生（enhanced pre- and post-natal development） |
| F： | 雌（female） |
| GLP： | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice） |
| HRP： | ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（horseradish peroxidase） |
| $IC_{90}$： | 90%反応阻害濃度（concentration of an inhibitor where the response is reduced 90%） |
| IgG： | 免疫グロブリン G（immunoglobulin G） |
| IV： | 静脈内（intravenous） |
| M： | 雄（male） |
| mAb： | モノクローナル抗体（monoclonal antibody） |
| MSD： | メソスケール・ディスカバリー（Meso Scale Discovery） |
| PD： | 薬力学（pharmacodynamic） |
| PK： | 薬物動態（pharmacokinetic） |

StC：　標準曲線（standard curve）

$t_{1/2}$：　最終相の消失半減期（terminal elimination half life）

TK：　トキシコキネティクス（toxicokinetic）

$t_{max}$：　最高濃度到達時間（time of maximum concentration）

TMB：　テトラメチルベンジジン（tetramethylbenzidine）

$V_{ss}$：　CL*MRT として算出した定常状態の分布容積。ここで MRT は無限大時間に外挿した平均滞留時間（Volume of distribution at steady-state, calculated as CL*MRT, where MRT is the mean residence time extrapolated to infinity）

$V_z$：　推定分布容積（estimated volume of distribution）

# 1　まとめ

スチムリマブ（遺伝子組み換え）（別名 TNT009 又は BIVV009、以下、スチムリマブ）は、古典的補体経路（CP）特異的セリンプロテアーゼ、補体第 1 成分 s サブコンポーネント（C1s）に結合して阻害するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（mAb）である。スチムリマブは、寒冷凝集素症（CAD）の患者における溶血を病原性患者自己抗体により誘導される CP 活性化の選択的阻害により治療するために開発された。

スチムリマブの薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）曝露量パラメータを、カニクイザルを用いた単回及び反復投与試験において、薬力学（PD）試験と同じ用量範囲（5～180 mg/kg）で検討した。スチムリマブの静脈内（IV）投与による最高血清中濃度（$C_{max}$）は注入終了時にみられ、用量の増加に伴って増加した。血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）を指標とする曝露量は、45 mg/kg 以下の用量では用量に比例して増加し、45 mg/kg を上回る用量では用量比を上回って増加した。

血清中スチムリマブの最終相消失半減期（$t_{1/2}$）は、濃度依存的と考えられる。30 mg/kg の用量での $t_{1/2}$ は約 18～25 時間であったが、用量が 30 mg/kg から 60 mg/kg に倍増すると、平均 $t_{1/2}$ は 50 時間となった。スチムリマブの血清中濃度が 100 µg/mL を上回ると、多くの場合、曝露時間の延長が認められた。スチムリマブのこれまでに実施した非臨床 PK 及び TK 評価を表 1 に要約し、その表を Module 2.6.5、 [表 2.6.5.1]に示す。

PK 及び PD 試験は、国内及び国際的規制ガイドラインを遵守、あるいは社内手順に従って実施した。試験の信頼性に影響を及ぼした可能性がある予想外の事象はなく、試験実施中に記録された逸脱はいずれも軽度で、試験の解釈に影響を及ぼさないものであった。5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験並びに拡充型出生前及び出生後の発生に関する（ePPND）試験（TK 評価を含む）は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。一部の PK/TK 試験では PD 評価も実施した。その結果は薬理及び毒性の項に示す。

表 1 - スチムリマブをカニクイザルに IV 投与したときの PK 及び TK 特性を評価した非臨床試験

| 試験の種類 | 用量 | レジメン | GLP 適用の有無 | 試験番号 |
|---|---|---|---|---|
| 単回投与 PK/PD | 5、10 及び 30 mg/kg | 単回投与 | 非適用 | [TN-[redacted]01] / [TN-[redacted]01-PK] [TN-[redacted]01-PK-AD1] |
| 単回投与 PK/PD | 30、45 及び 60 mg/kg | 単回投与 | 非適用 | [TN-[redacted]02] / [TN-[redacted]02-PK] [TN-[redacted]02-PK-AD1] |
| 反復投与 PK/PD | 60 及び 100 mg/kg | 1 日目 100 mg/kg<br>15 日目 60 mg/kg | 非適用 | [TN-[redacted]03] / [TN-[redacted]03-PK] [TN-[redacted]03-PK-AD1] |
| 5 週間反復投与毒性試験（TK/PD） | 30、60 及び 100 mg/kg | 週 1 回 | 適用 | [TN-[redacted]05] |
| 26 週間反復投与毒性試験（TK/PD） | 60 及び 180 mg/kg | 週 1 回 | 適用 | [TN-[redacted]16] |
| ePPND 毒性試験（TK/PD） | 60 及び 180 mg/kg | 週 1 回 | 適用 | [T-BV009-01] |

**略号**：IV=静脈内、PD=薬力学、PK=薬物動態、TK=トキシコキネティクス

# 2　分析法

カニクイザルの IV 投与試験で採取した検体中におけるスチムリマブの血清中又は血漿中濃度及びスチムリマブに対する抗薬物抗体（ADA）の血清中濃度を、プレートを用いた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により評価した。また、補体循環免疫複合体（CIC-Clq）を、カニクイザルから採取した血清を用いて測定した。非 GLP 適用試験及び GLP 適用試験で使用したこれらの分析法を表 2 に要約する。

カニクイザル血漿中における遊離型（非 Cls 結合型）スチムリマブの濃度を測定するため、定量的固相サンドイッチ ELISA 法を開発した。その後、カニクイザルの血清中又は乳汁中における遊離型スチムリマブの濃度を測定するため、この分析法を改変、最適化及びバリデートした。カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（[TN-[redacted]05]試験）における分析法は GLP バリデーション [TN-[redacted]07] 試験報告書に、26 週間反復投与毒性試験（[TN-[redacted]16]試験）及び ePPND 試験（[T-BV009-01]試験）における分析法は GLP バリデーション [TN-[redacted]15] 試験報告書に記載した。ePPND 試験（[T-BV009-01]試験）の乳汁中における分析法は GLP バリデーション [AR164-C1110-17-0183] 試験報告書に記載した。この分析法では、標準物質、対照物質及び試験検体を、マイクロタイタープレート上に固定化した Cls とともにインキュベートした。インキュベーション後に非結合型スチムリマブを洗い流し、捕捉したスチムリマブをヤギ抗ヒト IgG ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）を用いて検出するとともに、テトラメチルベンジジン（TMB）基質溶液添加により可視化した。発色を停止させ、色の強度を波長 450 nm で測定し、650 nm で補正した。

酸解離マスターミックス電気化学発光分析法によりカニクイザル血清中の抗スチムリマブ抗体を定性的に検出するため、正確かつ再現性のある分析法を開発及びバリデートした。カニクイザルを用いた IV 投与による 5 週間反復投与毒性試験（[TN-[redacted]05]試験）、26 週間反復投与毒性試験（[TN-[redacted]16]試験）及び ePPND 試験（[T-BV009-01]試験）における分析法は GLP バリデーション [TN-[redacted]08] 試験報告書にそれぞれ記載した。この分析法では、陽性対照物質、陰性対照物質及び試験検体の酸解離検体前処置を行った後、ビオチン標識スチムリマブ及び sulfo-Tag 標識スチムリマブとともにインキュベーションした。インキュベーションにより生じたマスターミックス複合体を、メソスケール・ディスカバリー（MSD）ストレプトアビジンコーティング標準 MA2400 96 ウェルプレート上に撒いた。その後、非結合型を洗い流し、抗スチムリマブ抗体を MSD Read Buffer T（1X）で検出し、MSD Sector™ Imager 2400 で読み取った。

カニクイザル血清中の可溶性核抗原（ENA）に特異的な IgG 抗核抗体（ANA）の濃度を測定するため、ELISA キットを用いて、正確かつ再現性のある半定量的分析法をバリデートした（[TN-[redacted]18] 試験報告書）。校正物質、対照物質及び検体を、マイクロウェルストリッププレート上に固定化した ENA とともにインキュベートし、ENA 抗 ANA IgG 複合体を形成させた。インキュベーション後に非結合型を洗い流し、結合型抗体を HRP に結合させた抗サル IgG により検出した。TMB を添加してプ

レートを発色させ、450 nm の波長で測定し 650 nm で補正した。色の強度はプレートに結合した抗 ENA 抗体の量に比例していた。

カニクイザル血清中の二本鎖 DNA（dsDNA）に特異的な IgG 抗体の濃度を測定するため、正確かつ再現性のある半定量的 ELISA をバリデートした（[TN-[redacted]19] 試験報告書）。校正物質、陽性対照物質及び検体を、マイクロウェルストリッププレート上に固定化した dsDNA とともにインキュベートした。インキュベート後に非結合型を洗い流し、HRP に結合させた抗サル IgG 特異的抗体の添加により結合型複合体を検出し、TMB を添加してプレートを発色させた。色の強度はプレートに結合した抗 dsDNA 抗体の量に比例していた。

カニクイザル血清中の CIC-Clq を測定するため、MicroVue™補体循環免疫複合体（CIC）-Clq 酵素イムノアッセイキットを用いて、正確かつ再現性のある半定量的分析技法をバリデートした（[TN-[redacted]20] 試験報告書）。この測定では精製ヒト Clq タンパク質をマイクロタイタープレート上に固定化し、CIC の捕捉に使用した。CIC に結合するヤギ抗ヒト IgG-HRP を用いて CIC-Clq 複合体を検出し、TMB の添加により定量した。色の強度はプレートに結合した CIC の量に比例していた。

血清中及び緩衝液中におけるスチムリマブの安定性を表 3 に要約する。

表 2 - 分析法の一覧

| 分析法 | 動物種 | マトリックス | 分析対象物 | 定量範囲 | LLOQ | 特記すべき所見（精度及び真度のバリデーション） | | GLP 適用の有無 | 試験番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 日内 | 日間 | | |
| ELISA（TK 測定法バリデーション） | カニクイザル | 血清 | スチムリマブ | 1.2～22.5 µg/mL | 4.7 ng/mL | StC CV：1.6%～7.1%<br>QC CV：5.3%～6.9% | StC CV：1.5%～7.7%<br>QC CV：12.4%～18.8% | 適用 | [TN-[redacted]07]<br>[TN-[redacted]15]<br>[T-BV009-01] |
| | | 乳汁 | | 6.25～100 ng/mL | 6.25 ng/mL | StC CV：0.0%～17.7%<br>QC CV：0.6%～5.0% | StC CV：1.0%～1.8%<br>QC CV：0.5%～5.1% | 適用 | T-BV009-01 |
| ADA 測定法バリデーション | カニクイザル | 血清 | スチムリマブに対する Ab | 62～1560 ng/mL | 96 ng/mL | PC CV：10.9%～16.7%<br>NC CV：3.8% | PC CV：18.1%～21.3%<br>NC CV：5.7% | 適用 | [TN-[redacted]08] |
| | | | | 62～1560 ng/mL | 96 ng/mL | PC CV：0%～25.1%<br>NC CV：3.5%～10.7% | PC CV：21.0%～25.1%<br>NC CV：0.4%～10.7% | | T-BV009-01 |
| 抗 ENA IgG 法 | カニクイザル | 血清 | ENA に対する Ab | 10～100 U/mL | 10 U/mL | EQC CV：11.4%～15.0% | EQC 平均回収率：74.2%～ 116.7% | 非適用 | [TN-[redacted]18] |
| 抗 dsDNA-IgG 法 | カニクイザル | 血清 | dsDNA-IgG に対する Ab | 10～100 U/mL | 10 U/mL | EQC1 及び 2 CV：13.2%～15.4%<br>PC CV：NA | EQC1 及び 2 平均回収率：<br>72.4%～130.0% | 非適用 | [TN-[redacted]19] |
| CIC-C1q 法 | カニクイザル | 血清 | CIC-C1q | 4～30 µg Eq/mL | 4.0 µg Eq/mL | HQC CV：10.1%<br>LQC CV：NA | 報告なし | 非適用 | [TN-[redacted]20] |

**略号**：Ab=抗体、ADA=抗薬物抗体、CIC=循環免疫複合体、CV=変動係数、dsDNA=二本鎖 DNA、ELISA=酵素結合免疫吸着測定法、ENA=可溶性核抗原、EQC=内在性品質管理、HQC=高度の品質管理、LLOQ=定量下限、LQC=低度の品質管理、NA=該当せず、NC=陰性対照、PC=陽性対照、QC=品質管理、StC=標準曲線、TK=トキシコキネティクス

表 3 - 血清中及び緩衝液中におけるスチムリマブの安定性

| 動物種 | マトリックス | 20±5°C | 3 回の凍結（-70°C±10°C）／解凍サイクル後 | 試験番号 |
|---|---|---|---|---|
| サル | 血清 | 24 時間の時点で不安定 | 安定（5 サイクルまで） | [TN-[redacted]07] |
| サル | 緩衝液 | 24 時間まで | 安定（5 サイクルまで） | TN-[redacted]07 |

# 3　薬物動態パラメータ

スチムリマブをカニクイザルに単回及び反復投与したときの PK パラメータを、それぞれ表 4 及び表 5 に要約する。

表 4 - 雄のサルにスチムリマブを単回 IV 投与したときの平均血漿中 PK パラメータの要約

| 試験 | 用量 (mg/kg) | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{last}$ (µg•hr/mL) | $V_z$ (mL/kg) | CL (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TN-[redacted]01 | 5 | 40.2 (0.899) | 4.94 (2.64) | 875 (737) | 47.2 (12.3) | 8.29 (4.69) |
| TN-[redacted]01 | 10 | 98.4 (4.90) | 11.4 (1.39) | 1 260 (52.4) | 99.3 (4.42) | 6.10 (0.578) |
| TN-[redacted]01 | 30 | 264 (17.6) | 18.1 (3.74) | 6 270 (475) | 121 (19.3) | 4.70 (0.334) |
| TN-[redacted]02[a] | 30 | 642 | 25.2 | 16 500 | 61.3 | 1.69 |
| TN-[redacted]02 | 45 | 1 370 | 59.8 | 40 000 | 83.3 | 0.97 |
| TN-[redacted]02 | 60 | 1 550 | 50.7 | 86 200 | 48.6 | 0.65 |

*a*　N=2、SD は算出せず

**略号**：$AUC_{last}$=投与開始（時間 0）から最終濃度測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL=クリアランス、$C_{max}$=最高血漿中薬物濃度、IV=静脈内、$t_{1/2}$=最終相消失半減期、$V_z$=推定分布容積
値は有効数字 3 桁以下に丸めた。

表 5 - スチムリマブをサルに反復 IV 投与したときの平均血漿中 PK パラメータの要約

| 試験 | 性 | 用量 (mg/kg) | 日 | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-t}$ [a] (µg•hr/mL) | $V_z$ (mL/kg) | CL (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TN-[redacted]03 | 雄 | 100 | 1 | 2 420 (346) | 97.5 (7.50) | 128 000 (8 110 ) | 96.7 (11.0) | 0.686 (0.0310) |
| | 雄 | 60 | 15 | 1 480 (8.00) | 33.0 (2.78) | 59 100 (837) | 48.2 (4.10) | 1.01 (0.0144) |
| TN-[redacted]05 | 雄 | 30 | 1 | 602 (43.8) | 12.2 (4.57) | 23 500 (4 710) | 35.6 (1.83) | 1.32 (0.253) |
| | | | 29 | 674 (101) | 20.1 (9.92) | 24 100 (12 500) | 33.4 (5.06) | 1.88 (1.70) |
| | 雌 | 30 | 1 | 708 (65.0) | 14.2 (7.72) | 27 700 (4 080) | 31.9 (3.67) | 1.09 (0.170) |
| | | | 29 | 666 (40.3) | 16.0 (6.83) | 28 800 (8 100) | 32.4 (3.53) | 1.11 (0.311) |
| | 雄 | 60 | 1 | 1 320 (251) | 26.4 (19.2) | 76 200 (3 220) | 39.8 (9.64) | 0.758 (0.0836) |
| | | | 29 | 1 710 (301) | 15.5 (NA) | 75 200 (39 000) | 28.2 (NA) | 1.26 (1.22) |
| | 雌 | 60 | 1 | 1 540 (105) | 19.5 (9.15) | 73 500 (8 460) | 36.0 (3.14) | 0.816 (0.107) |
| | | | 29 | 1 760 (257) | 52.1 (10.7) | 100 000 (6 920) | 43.5 (7.53) | 0.599 (0.0417) |
| | 雄 | 100 | 1 | 2 300 (343) | NA (NA) | 141 000 (10 400) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 29 | 2 930 (525) | 110 (NA) | 286 000 (NA) | 69.8 (NA) | 0.353 (NA) |
| | 雌 | 100 | 1 | 2 940 (624) | 67.7 (NA) | 146 000 (19 000) | 57.7 (NA) | 0.640 (NA) |
| | | | 29 | 3 050 (457) | 75.1 (49.0) | 238 000 (89 500) | 49.7 (13.0) | 0.498 (0.279) |
| TN-[redacted]16 | 雄 | 60 | 1 | 2 130 (1 430) | NA (NA) | 58 000 (38 600) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 176 | 2 320 (697) | NA (NA) | 78 400 (28 700) | NA (NA) | NA (NA) |
| | 雌 | 60 | 1 | 1 980 (2 010) | NA (NA) | 33 500 (9 600) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 176 | 2 660 (511) | NA (NA) | 67 700 (20 800) | NA (NA) | NA (NA) |

| 試験 | 性 | 用量 (mg/kg) | 日 | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-t}$ [a] (µg•hr/mL) | $V_z$ (mL/kg) | CL (mL/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | 180 | 1 | 7 220 (6 210) | NA (NA) | 183 000 (97 400) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 176 | 14 900 (5 490) | NA (NA) | 575 000 (210 000) | NA (NA) | NA (NA) |
| | 雌 | 180 | 1 | 5 310 (1 790) | NA (NA) | 133 000 (36 000) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 176 | 7 800 (394) | NA (NA) | 281 000 (37 800) | NA (NA) | NA (NA) |
| T-BV009-01 | 雌 | 60 | 20 | 1 540 (411) | NA (NA) | 40 000 (9 950) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 48 | 1 480 (343) | NA (NA) | 473 000 (9 720) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 146 | 2 020 (839) | NA (NA) | 61 500 (22 200) | NA (NA) | NA (NA) |
| | 雌 | 180 | 20 | 4 100 (932) | NA (NA) | 118 000 (34 600) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 48 | 7 440 (1 590) | NA (NA) | 239 000 (78 400) | NA (NA) | NA (NA) |
| | | | 146 | 8 100 (2 090) | NA (NA) | 313 000 (72 500) | Na (NA) | NA (NA) |

*a* TN-[redacted]03 については 0～336 時間、TN-[redacted]05 については 0～145 時間、TN-[redacted]16 及び T-BV009-01 については 0～48.5 時間

**略号：**$AUC_{0-t}$=投与開始（時間 0）から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL=クリアランス、$C_{max}$=最高血漿中薬物濃度、IV=静脈内、NA=該当せず、$t_{1/2}$=最終相消失半減期、$V_z$=推定分布容積

値は有効数字 3 桁以下に丸めた。

# 4　薬物動態／トキシコキネティクス

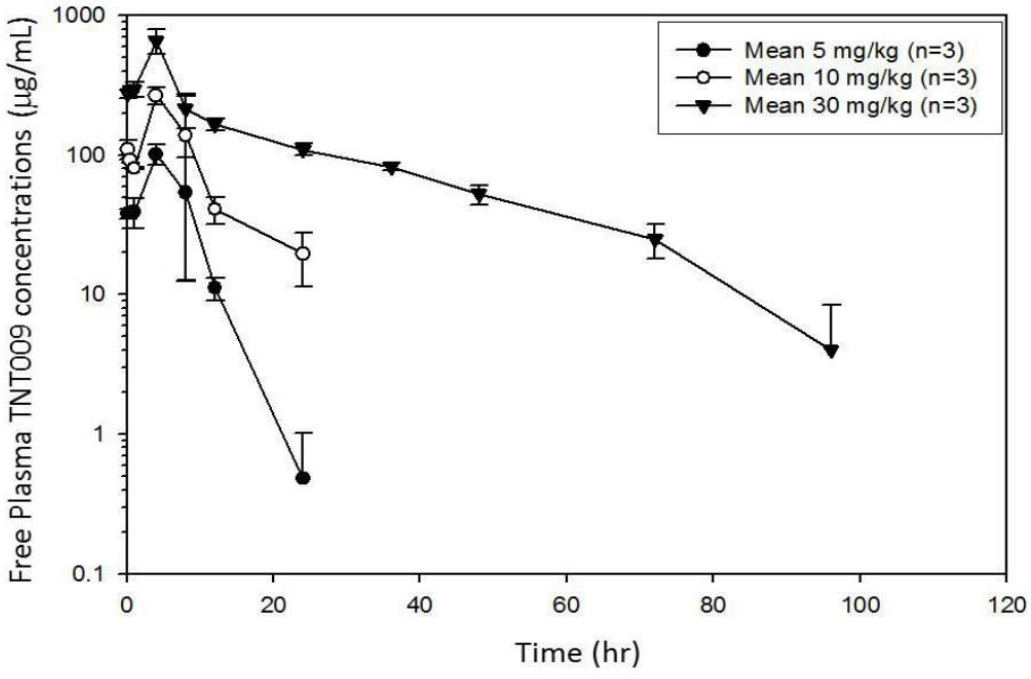
## 4.1　カニクイザルにおける単回投与時の PK

### 4.1.1　雄のカニクイザルを用いたスチムリマブの単回 IV ボーラス投与による PK 及び PD 試験

非 GLP 適用[TN-[redacted]01] 試験において、雄のカニクイザル（1 群 3 匹）にスチムリマブを 5、10 及び 30 mg/kg の用量で単回 IV ボーラス投与したときの PK/PD 作用を評価した。投与 14 日後まで血漿及び血清の検体を採取し、循環血漿中スチムリマブ濃度及び血清中 CP 活性に対するその作用を評価した。

スチムリマブ単回 IV 投与後の血漿中濃度推移は、用量依存的な曝露量プロファイルを示した（図 1）。スチムリマブの最高血漿中濃度（$C_{max}$）は投与開始後 1 時間以内にみられ、用量の増加に伴いほぼ用量比例的に増加した。それぞれの $C_{max}$ 平均値は 40.2、98.4 及び 264 µg/mL であり、この用量範囲（5〜30 mg/kg）での用量比例性が認められた。投与開始（時間 0）から最終濃度測定時点までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{last}$）に基づく曝露量も用量依存性を示し、用量の増加に伴ってほぼ用量比例的に増加した（表 4）。

図 1 - カニクイザルに単回 IV 投与したときの平均（SD）血漿中スチムリマブ濃度




TNT009=BIVV009、スチムリマブ

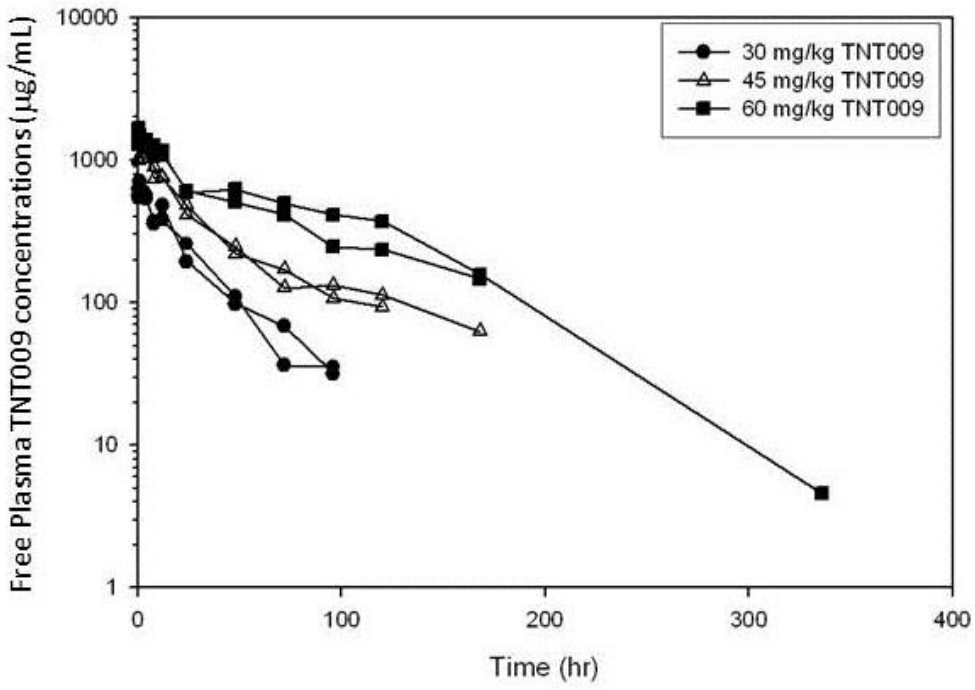
5 mg/kg を上回る用量での最終相に二相性がみられたのに対し、5 mg/kg では一相性を示した。スチムリマブの全体的プロファイル及び最終相には用量の影響がみられ、用量の増加に伴って $t_{1/2}$ は 4.94 時間から 18.1 時間に延長し、クリアランス（CL）は 8.29 mL/hr/kg から 4.70 mL/hr/kg に減少した。

### 4.1.2 雄のカニクイザルを用いたスチムリマブの IV ボーラス投与による単回投与 PK 及び PD 試験

この GLP 非適用[TN-[redacted]02]試験において、雄のカニクイザル（1 群 2 匹）にスチムリマブを 30、45 及び 60 mg/kg の用量で単回 IV ボーラス投与したときの PK/PD 作用を評価した。血漿及び血清を投与後 14 日間採取し、循環血漿中スチムリマブ濃度及び血清中 CP 活性に対するその作用を評価した。

スチムリマブ単回 IV 投与後の血漿中濃度推移は用量依存的なプロファイルを示した（図 2）。投与後の血漿中スチムリマブ濃度は緩やかに減少した。スチムリマブの $C_{max}$ は投与開始後 1 時間以内にみられ、用量の増加に伴って増加したが、用量比例性は認められなかった。$AUC_{last}$ は 30～60 mg/kg の用量範囲で用量比を上回る増加を示した（表 4）。用量補正した $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ 値は、用量に伴って増加した。

**図 2 - カニクイザルにスチムリマブを 30、45 又は 60 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの個体別の血漿中遊離型スチムリマブ濃度推移**




TNT009=BIVV009、スチムリマブ

スチムリマブの全体的プロファイル及び最終相は用量の影響を受けると考えられ、用量の増加に伴って $t_{1/2}$ は 25.2 時間から 50.7 時間に延長し、CL は 1.69 mL/hr/kg から 0.65 mL/hr/kg に減少した（表 4）（Module 2.6.5 [表 2.6.5.4]）。

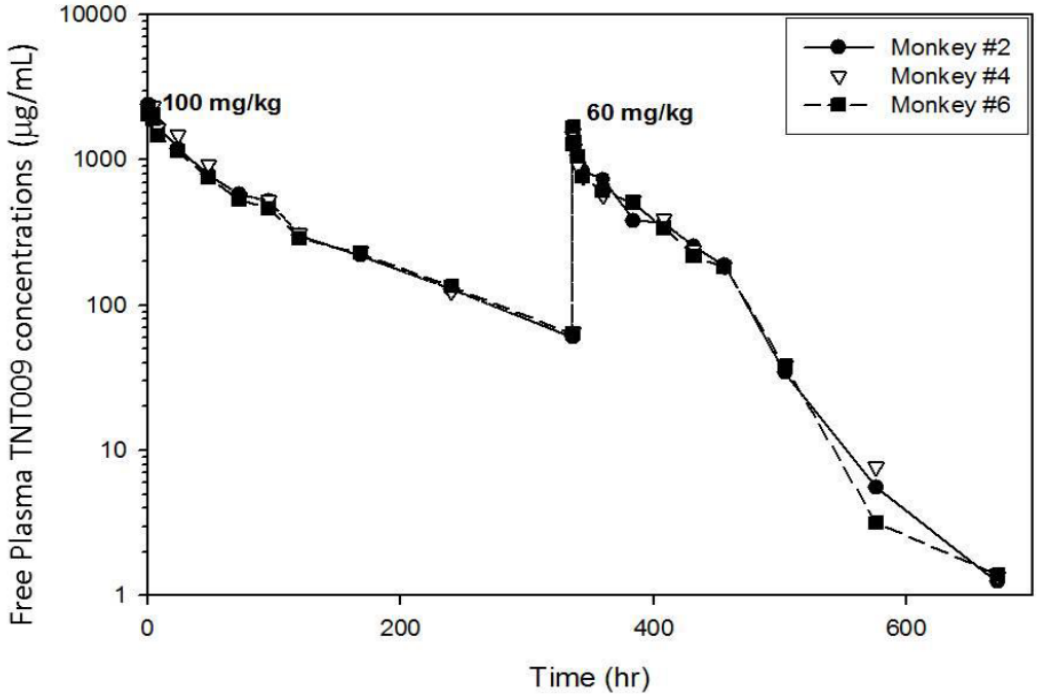
## 4.2 カニクイザルにおける反復投与時の PK

### 4.2.1 雄のカニクイザルを用いたスチムリマブの IV ボーラス投与による反復投与 PK 及び PD 試験

GLP 非適用[TN-[redacted]03]試験において、雄のカニクイザル（1 群 3 匹）にスチムリマブを 1 日目に 100 mg/kg、15 日目に 60 mg/kg の用量で IV ボーラス投与したときの PK/PD 作用を評価した。血漿及び血清の検体を投与 21 日後まで採取し、循環血漿中スチムリマブ濃度及び血清中 CP 活性に対する作用を評価した。

スチムリマブを 100 mg/kg の用量で投与したときの血漿中濃度推移は 3 例の動物間で一貫しており、一相性の体内動態特性を示した（図 3）。平均（SD）$C_{max}$ は 2420（346）µg/mL、平均 $AUC_{last}$（$AUC_{0\text{-}336h}$）は 128 000 hr•µg/mL であった。100 mg/kg の用量での初回投与後における平均 $t_{1/2}$ は約 100 時間であった。60 mg/kg の用量での 2 回目投与を 336 時間の時点（初回投与の 2 週間後）に実施した。体内動態プロファイルは 100 mg/kg の用量での初回投与後にみられた消失より急峻であり、平均 $t_{1/2}$ は約 30 時間であった（図 3）。スチムリマブへの曝露量は、$C_{max}$ に関してはほぼ用量に比例しており、$AUC_{inf}$ については用量比をわずかに下回った。スチムリマブの最終相消失には用量相関があると考えられ、低い用量では消失がわずかに速やかであり、$t_{1/2}$ も短かった（Module 2.6.5 [表 2.6.5.5]）。

図 3 - カニクイザルにスチムリマブを初回 100 mg/kg、2 回目 60 mg/kg の用量で投与したときの個体別の血漿中スチムリマブ濃度推移



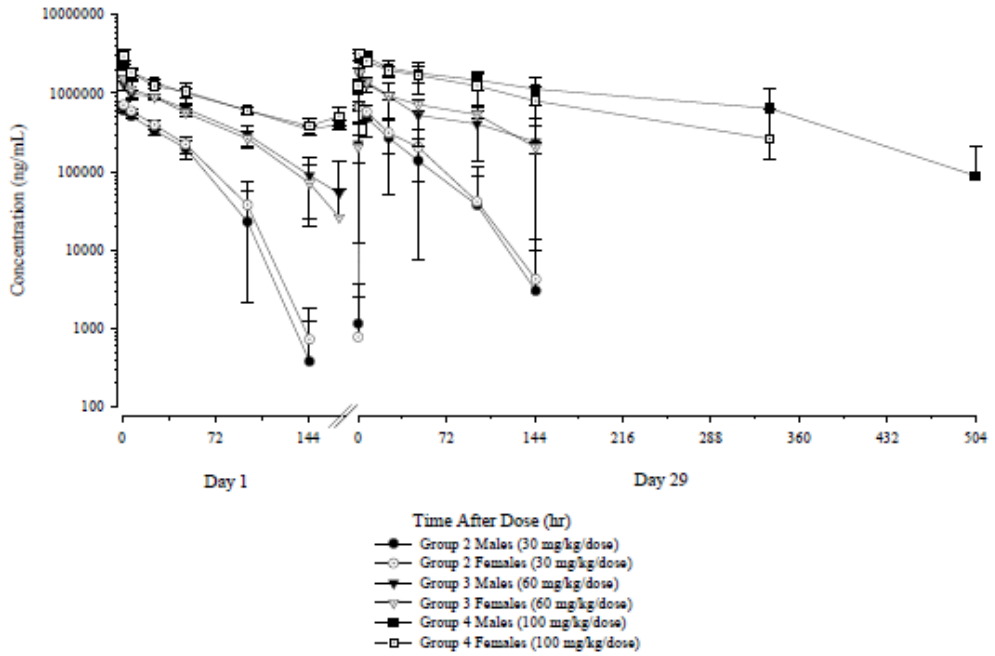

TNT009=BIVV009、スチムリマブ

### 4.2.2 カニクイザルを用いたスチムリマブの 5 週間反復点滴静注毒性試験及び 8 週間回復性試験

GLP 適用の 5 週間反復投与毒性試験（[TN-[redacted]05]試験）において、雌雄のカニクイザル（1 群雌雄各 5 匹）にスチムリマブを 30、60 及び 100 mg/kg/day の用量で週 1 回、5 週間点滴静注（計 5 回投与）した後、8 週間の回復期間をおいたときの毒性及び TK を評価した。PK/PD 及び ADA 評価のため、試験を通して血液検体を採取した。

30～100 mg/kg の用量において、スチムリマブへの曝露量は用量の増加に伴って増加した（図 4）。平均 $C_{max}$ 値はほぼ用量に比例して増加したのに対し、$AUC_{0\text{-}145h}$ 値は用量比を上回って増加した。$t_{1/2}$ 及び CL には用量相関があると考えられ、スチムリマブの用量増加に伴って $t_{1/2}$ は増加し、CL は減少した。29 日目におけるスチムリマブの平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}145h}$ は、30 及び 60 mg/kg では 1 日目とほぼ同程度であったが、100 mg/kg では 1 日目をわずかに上回った。30 及び 60 mg/kg/day の用量では蓄積はみられなかったが、100 mg/kg/day の用量では蓄積の可能性が認められ、$AUC_{0\text{-}145h}$ に関する蓄積比はそれぞれ 1.66 及び 1.87 であった。最終相の定常状態の平均分布容積（$V_{ss}$）値は、1 日目には 31.9～57.7 mL/kg、29 日目には 28.2～69.8 mL/kg であった。スチムリマブの平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}145h}$ 値における性差は 2 倍未満であった。

図 4 - カニクイザルにスチムリマブを 30、60 又は 100 mg/kg の用量で週 1 回反復 IV 投与したときの平均（SEM）血清中スチムリマブ濃度：1 日目及び 29 日目（[TN-[redacted]05]試験）




TNT009=BIVV009、スチムリマブ

ADA が検出された動物では PK プロファイルの変化がみられ、ADA が検出されなかった動物と比較して濃度減少がより速やかであった。しかし、ADA が検出された日以降にこれらの動物を除外しても、全体の TK に関する結論は変わらなかった。

### 4.2.3 カニクイザルを用いたスチムリマブの 26 週間反復 IV 投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

GLP 適用の 6 か月間反復投与毒性試験（[TN-[redacted]16]試験）において、雌雄のカニクイザル（1 群雌雄各 5 匹）にスチムリマブを 60 又は 180 mg/kg の用量で週 1 回、6 か月間点滴静注（計 26 回投与）した後、8 週間の休薬期間をおいたときの毒性及び TK を評価した。PK/PD 及び ADA 評価のため、試験を通して血液検体を採取した。

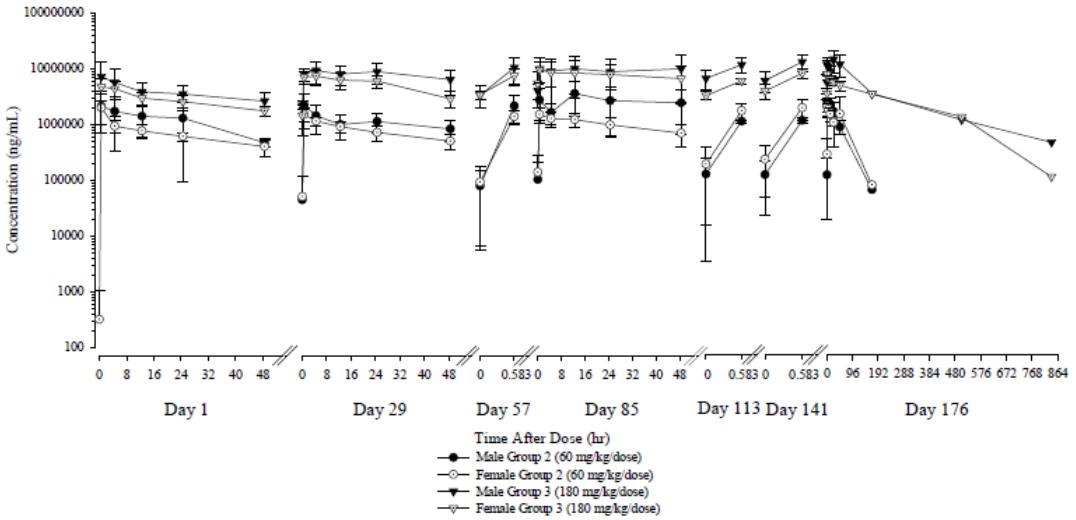
その結果、スチムリマブの用量依存的な血清中濃度が認められた。スチムリマブ 60 又は 180 mg/kg 群における平均血清中スチムリマブ濃度は、1 日目の投与 5 分後にはそれぞれ 2053 又は 5952 µg/mL であり、3 日目（48 時間後）には 436 又は 2178 µg/mL に減少した。29 日目の投与前における平均血清中スチムリマブ濃度は 60 又は 1836 µg/mL であり、投与 5 分後には 1884 又は 7556 µg/mL に増加し、31 日目（48 時間後）には 673 又は 4663 µg/mL に減少した。同程度の値が 57、85、113 及び 141 日目に得られた。最終投与日の 176 日目における平均血清中スチムリマブ濃度は、投与前は 204 又は 4627 µg/mL であり、投与 5 分後には 1835 又は 9198 µg/mL に増加し、178 日目（48

時間後）には 964 又は 7831 µg/mL に減少した。回復期間中の 60 又は 180 mg/kg 投与群の血清中スチムリマブ濃度は、それぞれ 197 日目又は 232 日目に検出限界以下となった。

スチムリマブへの曝露量は、60 から 180 mg/kg にかけて用量増加に伴って増加した。平均 $C_{max}$ 値の増加はほぼ用量に比例していたのに対し、$AUC_{0\text{-}48.5h}$ 値は用量比を上回って増加した。スチムリマブの平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}48.5h}$ 値における性差は 2 倍未満であり、生物学的意義はないと考えられたため、雌雄の TK データを投与群別に併合して評価した。60 及び 180 mg/kg の用量においてスチムリマブの蓄積がみられ、$AUC_{0\text{-}48.5h}$ に関する平均蓄積比は、60 mg/kg 群では 1.11～1.93、180 mg/kg 群では 2.23～3.23 であった。

血清中スチムリマブ濃度に対する ADA の影響は軽微であり、全体の結論に影響を及ぼさなかった。

**図 5 - カニクイザルにスチムリマブを 0、60 又は 180 mg/kg の用量で週 1 回、6 か月間 IV 投与したときの平均（SEM）血清中スチムリマブ濃度（[TN-[redacted]16] 試験）**




TNT009=BIVV009、スチムリマブ

### 4.2.4　カニクイザルを用いたスチムリマブの ePPND 試験

本試験（T-BV009-01）では、妊娠カニクイザル（1 群 16 匹）にスチムリマブ（0、60 又は 180 mg/kg）を交尾確認後（p.c.）20 日から約 p.c. 146 日まで週 1 回、点滴静注（0.5 時間）したときの TK を検討するとともに、母動物及び乳児におけるスチムリマブの曝露量を、それぞれ分娩後（p.p.）91 日及び生後（PND）77 日まで測定した。

生体試料分析用の血液検体は、すべての母動物から可能な限り分娩前（p.c.）及び分娩後（p.p.）に採取した。更に、生体試料分析用の検体を、可能な限りすべての乳児から採取した。乳汁検体もすべての母動物から採取し、血液及び乳汁中のスチムリマブ及び ADA を分析した。

表 6 - 妊娠中の母サルに週 1 回点滴静注したときの血清中平均スチムリマブ TK パラメータの要約

| 間隔 (p.c. 日) | 用量 (mg/kg) | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{max}$ (時間) | $AUC_{0-48.5h}$ (hr*µg/mL) | $AUC_{0-168h}$ (hr*µg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 60 | 1 540 | 0.583 | 40 000 | NA |
| | 180 | 4 100 | 2.54 | 118 000 | NA |
| 48 | 60 | 1 480 | 4.50 | 47 300 | 96 300 |
| | 180 | 7 440 | 0.583 | 239 000 | 620 000 |
| 146 | 60 | 2 020 | 2.59 | 61 500 | 154 000 |
| | 180 | 8 110 | 4.50 | 313 000 | 835 000 |

**略号**：AUC=濃度曲線下面積、$C_{max}$=最高血清中濃度、NA=該当せず、p.c.=交尾確認後、$t_{max}$=最高濃度到達時間
注：$t_{max}$については中央値を示す。
値は有効数字 3 桁に丸めた。

スチムリマブ投与群及び対照群の母動物及び乳児は、試験を通して顕著な ADA 反応を示さなかった。

母動物におけるスチムリマブ濃度は p.c. 20、48 及び 146 日の最終検体採取時点（投与開始後 48.5 時間）まで測定可能であった。分娩後のスチムリマブ濃度は、60 mg/kg 群の全例において検出されず、p.p.28 日の 180 mg/kg 群では 14 例中 5 例において検出のみ可能であった。PND 28 日及び p.p. 28 日の 60 及び 180 mg/kg 群における乳汁中及び乳児血清中のスチムリマブ濃度は検出できなかった。

p.c. 48 及び 146 日の平均 $AUC_{0-48.5h}$ 及び $AUC_{0-168h}$ は、60 mg/kg から 180 mg/kg まで用量の増加に伴って増加した（表 6）。p.c. 20 日の平均 $C_{max}$ はほぼ用量に比例しており、p.c. 48 及び 146 日には概ね用量比を上回った。また、$AUC_{0-168h}$ も p.c. 48 及び 146 日で用量比を上回った。p.c. 146 日におけるスチムリマブの平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-168h}$ は p.c. 48 日の値をわずかに上回ったことから、p.c. 20 日から 146 日まで週 1 回投与しても定常状態に到達していなかったことが示唆された。p.c.146 日の平均 $AUC_{0-168h}$ は、p.c.48 日の値と比較して、60 mg/kg/週群では約 1.61 倍、180 mg/kg/週群では約 1.35 倍であった。

# 5　分布

スチムリマブの分布を評価するための特定の試験（組織内分布試験、タンパク結合試験及び胎盤移行試験、等）は実施しなかった。スチムリマブはヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（mAb）であり、IV 投与が予定されている。本薬は *in vivo* での分布容積が小さいことから、血管系（血液及び血漿）並びに間質液及び細胞外液中に存在すると推定される（表 4）。

# 6　代謝（動物種間の比較）

スチムリマブについて特定の代謝試験は実施しなかった。大型タンパク質であるスチムリマブは、非飽和的なタンパク質分解異化過程により代謝されると予想される。これらの分解経路は一般に十分把握されているため、古典的な生体内変化試験は一般に必要ないと考えられる（ICH S6[R1]）。

# 7　排泄

スチムリマブのようなバイオ医薬品の代謝時に産生される小型ペプチド及び個々のアミノ酸は、排泄されるか、あるいは通常の代謝経路を介して新たなタンパク質産生に再取込みされる。これらの排泄及び再取込みの経路は一般に十分把握されているため、排泄試験は一般に必要なく、スチムリマブについても実施していない。

# 8　薬物動態学的薬物相互作用

スチムリマブについて薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。モノクローナル抗体は一般に標的特異性が高く、低分子薬物の代謝に関与するタンパク質／酵素系との相互作用はないため、薬物相互作用は生じないと予想される。

# 9　その他の薬物動態試験

スチムリマブについてその他の薬物動態試験は実施しなかった。

# 10　考察及び結論

スチムリマブの PK は多くの mAb と同様、典型的なものであり、注入終了後に用量依存的な $C_{max}$ がみられた後、持続的な曝露が認められた。カニクイザルに IV 投与したときのスチムリマブのプロファイルは、多くの場合、低用量（30 mg/kg 以下）では $C_{max}$ の後に速やかな消失がみられ、より高い用量では、より緩やかな最終消失相がみられた。スチムリマブの曝露量パラメータ（$C_{max}$ 及び AUC）は、低い用量（45 mg/kg 以下）では用量に比例していたが、より高い用量では用量比を上回る曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）が認められた。スチムリマブの PK に及ぼす標的分子を介した消失の影響は、低い用量（30 mg/kg 以下）の方がより高い用量（30 mg/kg 超）より大きいと考えられた。すなわち、高用量では循環血中 C1s 濃度を上回るスチムリマブの濃度となり、標的分子を介した CL の飽和が生じると考えられた。このことはスチムリマブ濃度が約 100 µg/mL を上回る場合に認められた。スチムリマブの見かけの $V_z$ は用量の増加に伴って減少し、また組織内分布が小さく、スチムリマブは主に全身血液循環中に存在すると推定された。

スチムリマブ濃度と CP 活性阻害作用との PK/PD 相関についてより十分に把握するため、カニクイザルを用いた単回及び反復投与の *in vivo* 試験を実施した。この *in vivo* PD 試験では、*in vitro* 試験でみられたのと同様に、スチムリマブによる急峻な阻害作用（負の勾配）濃度－反応曲線が認められた。*In vivo* 血清中 CP 活性阻害作用に関するスチムリマブの $IC_{90}$ 値は 22.3 µg/mL であった（Module [2.6.6]）。この所見は *in vivo* 試験で確認され、スチムリマブの 5 mg/kg 以上の全用量で速やかかつ完全な血清中 CP 活性阻害作用が認められた。血清中 CP 阻害作用の持続時間には用量依存性がみられ、用量の増加に伴って血清中 CP 阻害作用の持続時間が延長した。

サノフィ株式会社

# スチムリマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部 ー 非臨床概要

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

Total number of pages: 29

# 目　　次

**目　　次** ..... **2**

**図 表 目 次** ..... **3**

**1　　薬物動態試験－一覧表** ..... **4**

**2　　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験** ..... **5**

**3　　薬物動態試験－単回投与後の吸収** ..... **6**

**4　　薬物動態試験－反復投与後の吸収** ..... **10**

**5　　薬物動態試験－分布** ..... **18**

**6　　薬物動態試験－たん白結合** ..... **19**

**7　　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験** ..... **20**

**8　　薬物動態試験－その他の分布試験** ..... **21**

**9　　薬物動態試験－*in vivo* における代謝** ..... **22**

**10　　薬物動態試験－*in vitro* における代謝** ..... **23**

**11　　薬物動態試験－推定代謝経路** ..... **24**

**12　　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害** ..... **25**

**13　　薬物動態試験－累積排泄** ..... **26**

**14　　薬物動態試験－胆汁中排泄** ..... **27**

**15　　薬物動態試験－薬物相互作用** ..... **28**

**16　　薬物動態試験－その他** ..... **29**

# 図 表 目 次

表 2.6.5.1. 薬物動態試験一覧表 ..... 4
表 2.6.5.2. 薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 ..... 5
表 2.6.5.3. 薬物動態試験－単回投与後の吸収 (1) ..... 6
表 2.6.5.4. 薬物動態試験－単回投与後の吸収 (2) ..... 8
表 2.6.5.5. 薬物動態試験－反復投与後の吸収 (1) ..... 10
表 2.6.5.6. 薬物動態試験－反復投与後の吸収 (2) ..... 12
表 2.6.5.7. 薬物動態試験－反復投与後の吸収 (3) ..... 14
表 2.6.5.8. 薬物動態試験－反復投与後の吸収 (4) ..... 16

# 1　薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1.　薬物動態試験一覧表

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| **PK/TK Studies** | | | | | |
| Single-dose PK/PD | Cynomolgus monkey | IV bolus | [redacted] USA, [redacted] | [TN-[redacted]01]/[TN-[redacted]01-PK]/ [TN-[redacted]01-PK-AD1] | 4.2.2.2 |
| Single-dose PK/PD | Cynomolgus monkey | IV bolus | [redacted] USA, [redacted] | [TN-[redacted]02]/[TN-[redacted]02-PK]/ [TN-[redacted]02-PK-AD1] | 4.2.2.2 |
| Repeat-dose PK/PD | Cynomolgus monkey | IV bolus | [redacted] USA, [redacted] | [TN-[redacted]03]/[TN-[redacted]03-PK]/ [TN-[redacted]03-PK-AD1] | 4.2.2.2 |
| Toxicology: 5-week (TK/PD) | Cynomolgus monkey | IV 60-min infusion | [redacted], WI | [TN-[redacted]05] | 4.2.3.2 |
| Toxicology 26-week (TK/PD) | Cynomolgus monkey | IV 30-min infusion | [redacted], WI | [TN-[redacted]16] | 4.2.3.2 |
| Toxicology ePPND (TK/PD) | Cynomolgus monkey | IV 30-min infusion | [redacted], WI | [T-BV009-01] | 4.2.3.2 |
| **Absorption** | | | | | |
| No absorption studies were conducted (IV route) | | | | | |
| **Distribution** | | | | | |
| No distribution studies were conducted. | | | | | |
| **Metabolism** | | | | | |
| No metabolism studies were conducted. | | | | | |
| **Elimination and Excretion** | | | | | |
| No elimination and excretion studies were conducted. | | | | | |
| **Drug Interactions** | | | | | |
| No drug interaction studies were conducted. | | | | | |
| **Other** | | | | | |
| No other pharmacokinetic studies were conducted. | | | | | |

**Abbreviations:** IV=intravenous; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; TK=toxicokinetic.

# 2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2.　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| ELISA (TK method validation) | Cynomolgus monkey | NA | [redacted], [redacted], CA [redacted] | [TN-[redacted]07]<br>[TN-[redacted]15]<br>[T-BV009-01] / [AR164-C1110-17-0183] | 4.2.2.1 |
| ADA method validation | Cynomolgus monkey | NA | [redacted], [redacted], CA [redacted] | [TN-[redacted]08]<br>T-BV009-01 | 4.2.2.1 |
| Anti-extractable nuclear antigen IgG method | Cynomolgus monkey | NA | [redacted], [redacted], CA [redacted] | [TN-[redacted]18] | 4.2.2.1 |
| Anti-dsDNA-IgG method | Cynomolgus monkey | NA | [redacted], [redacted], CA [redacted] | [TN-[redacted]19] | 4.2.2.1 |
| CIC-C1q method | Cynomolgus monkey | NA | [redacted], [redacted], CA [redacted] | [TN-[redacted]20] | 4.2.2.1 |

**Abbreviations:** ADA=antidrug antibody; C1q=complement component 1, q subcomponent; CIC=circulating immune complexes; dsDNA=double stranded DNA; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; IgG=immunoglobulin G; NA=not applicable; TK=toxicokinetic.

# 3　薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3.　薬物動態試験－単回投与後の吸収 (1)

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Study No.** | | [TN-[redacted]01] | |
| **GLP Compliant:** | | No | |
| **Test Article:** | | Sutimlimab | |
| **Species** | | Monkeys (cynomolgus) | |
| **Gender (M/F)/Number of animals:** | | M/9 (3 groups of 3) | |
| **Vehicle/Formulation:** | | PBS | |
| **Method of Administration:** | | IV bolus | |
| **Dose (mg/kg):** | | 5, 10, and 30 | |
| **Sample (eg, whole blood, plasma, serum):** | | Plasma | |
| **Analyte:** | | Sutimlimab | |
| **Assay:** | | ELISA | |
| **PK parameters: Mean (SD)** | | | |
| **Dose (mg/kg):** | **5** | **10** | **30** |
| CL (mL/h/kg) | 8.29 (4.69) | 6.10 (0.578) | 4.70 (0.334) |
| $V_z$ (mL/kg) | 47.2 (12.3) | 99.3 (4.42) | 121 (19.3) |
| $t_{1/2}$ (h) | 4.94 (2.64) | 11.4 (1.39) | 18.1 (3.74) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 40.2 (0.899) | 98.4 (4.90) | 264 (17.6) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ /Dose (kg•µg/mL/mg) | 8.04 (0.180) | 9.84 (0.490) | 8.80 (0.586) |
| $MRT_{inf}$ (h) | 12.1 (9.41) | 16.1 (2.04) | 27.2 (3.39) |
| $AUC_{last}$ (h•µg/mL) | 875 (737) | 1 260 (52.4) | 6 270 (475) |
| $AUC_{inf}$ (h•µg/mL) | 883 (742) | 1 650 (165) | 6 410 (475) |
| $AUC_{inf}^{EXT}$ (%) | 1.06 (0.307) | 23.1 (4.37) [a] | 2.15 (1.69) |
| $AUC_{inf}$/Dose (h•µg/mL/mg) | 177 (148) | 165 (16.5) | 214 (15.8) |

**Abbreviations:** $AUC_{inf}^{EXT}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; $AUC_{inf}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero up to the last measurable concentration; CL=clearance; $C_{max}$= maximum plasma drug concentration; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; M=male; $MRT_{inf}$=mean residence time from time zero to infinity; PBS=phosphate buffer saline; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; SD=standard deviation; $V_z$=volume of distribution at terminal phase.

*a* AUC extrapolations greater than 20% should be cautiously interpreted.

表 2.6.5.4.　　薬物動態試験－単回投与後の吸収 (2)

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Study No.** | | [TN-[redacted]02] | |
| **GLP Compliant:** | | No | |
| **Test Article:** | | Sutimlimab | |
| **Species** | | Monkeys (Cynomolgus) | |
| **Gender (M/F)/Number of animals:** | | M/6 (3 groups of 2 each) | |
| **Vehicle/Formulation:** | | PBS | |
| **Method of Administration:** | | IV bolus | |
| **Dose (mg/kg):** | | 30, 45, and 60 | |
| **Sample (eg, whole blood, plasma, serum):** | | Plasma | |
| **Analyte:** | | Sutimlimab | |
| **Assay:** | | ELISA | |
| **PK parameters: Mean (SD)** | | | |
| **Dose (mg/kg):** | **30** | **45** | **60** |
| CL (mL/h/kg) | 1.69 | 0.97 | 0.65 |
| $V_z$ (mL/kg) | 61.3 | 83.3 | 48.6 |
| $t_{1/2}$ (h) | 25.2 | 59.8 | 50.7 |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 642 | 1 370 | 1 550 |
| $C_{max}$ /Dose (kg•µg/mL/mg) | 21.4 | 30.4 | 25.8 |
| $MRT_{inf}$ (h) | 32.1 | 65.4 | 82.6 |
| $AUC_{last}$ (h•µg/mL) | 16 500 (260) | 40 000 (1 680) | 86 200 (20 600) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (h•µg/mL) | 17 700 (415) | 46 600 (680) | 93 400 (10 700) |
| $AUC_{inf}^{EXT}$ (%) | 6.8 (0.7) | 14.2 (2.4) | 8.4 (11.6) |
| $AUC_{inf}$/Dose (h•µg/mL/mg) | 591 (13.8) | 1 040 (15.1) | 1 560 (178) |

**Abbreviations:** $AUC_{inf}^{EXT}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; $AUC_{inf}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration; CL=clearance; $C_{max}$= maximum plasma drug concentration; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; M=male; $MRT_{inf}$=Mean residence time from time zero to infinity; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; $V_z$= volume of distribution at terminal phase.

# 4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

表 2.6.5.5.　薬物動態試験－反復投与後の吸収 (1)

| | | |
|---|---|---|
| **Study No.** | [TN-[redacted]03] | |
| **GLP Compliant** | No | |
| **Species (strain)** | Monkeys (Cynomolgus) | |
| **Gender (M/F)/Number of Animals** | M/3 | |
| **Test Article** | Sutimlimab | |
| **Vehicle/Formulation** | PBS | |
| **Method of administration** | IV bolus | |
| **Dose (mg/kg)** | 100- Day 1; 60- Day 15 | |
| **Sample** | Plasma | |
| **Analyte** | Sutimlimab | |
| **Analytical method** | ELISA | |
| **Gender** | M | |
| **PK Parameters: Mean (SD)** | | |
| **Dose mg/kg:** | 100 | 60 |
| Day | 1 | 15 |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 2 420 (346) | 1 480 (8.00) |
| $C_{max}$ /Dose (kg•µg/mL/mg) | 24.2 (3.46) | 24.7 (0.133) |
| $t_{1/2}$ (h) | 97.5 (7.50) | 33.0 (2.78) |
| $AUC_{last}$ (h•µg/mL) | 128 000 (8 110) | 59 100 (837) |

| | | |
|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (h•µg/mL) | 146 000 (6 710) | 59 200 (835) |
| $AUC_{inf}^{EXT}$ (%) | 12.5 (1.75) | 0.108 (0.0177) |
| $AUC_{inf}$ /Dose (h•µg/mL/mg) | 1 460 (67.1) | 986 (13.9) |
| $MRT_{inf}$ (h) | 106 (8.10) | 55.6 (0.831) |
| CL (mL/h/kg) | 0.686 (0.0310) | 1.01 (0.0144) |
| $V_z$ (mL/kg) | 96.7 (11.0) | 48.2 (4.10) |

Abbreviations: $AUC_{inf}^{EXT=}$area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; $AUC_{inf}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero up to the last measurable concentration; CL=clearance; $C_{max}$= maximum plasma drug concentration; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; M=male; $MRT_{inf}$=mean residence time from time zero to infinity; PBS=phosphate buffered saline; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; $V_z$= volume of distribution at terminal phase.

表 2.6.5.6.　　薬物動態試験－反復投与後の吸収 (2)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study No.** | | | [TN-[redacted]05] | | | |
| **GLP Compliant** | | | Yes | | | |
| **Species (strain)** | | | Monkeys (Cynomolgus) | | | |
| **Gender/Number of Animals** | | | M/F, 5M/5F per group | | | |
| **Test Article** | | | Sutimlimab | | | |
| **Vehicle/Formulation** | | | PBS | | | |
| **Method of administration** | | | IV 60-min infusion | | | |
| **Dose (mg/kg)** | | | 0 (control), 30, 60, 100 | | | |
| **Sample** | | | Serum | | | |
| **Analyte** | | | Sutimlimab | | | |
| **Analytical method** | | | ELISA | | | |
| **PK Parameters: Mean (SD)** | | | | | | |
| **Gender** | **M** | | | **F** | | |
| **Dose (mg/kg)** | 30 mg | 60 mg | 100 mg | 30 mg | 60 mg | 100 mg |
| **Day 1 –** | | | | | | |
| $t_{max}$ (h) | 1.08 (0.00) | 1.08 (0.00) | 1.08 (0.00) | 1.08 (0.00) | 1.08 (0.00) | 1.08 (0.00) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 602 (43.8) | 1 320 (251) | 2 300 (343) | 708 (65) | 1 540 (105) | 2 940 (624) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 20.1 (1.46) | 21.9 (4.19) | 23 (3.43) | 23.6 (2.17) | 25.7 (1.75) | 29.4 (6.24) |
| $t_{1/2}$ (h) | 12.2 (4.57) | 26.4 (19.2) | NA (NA) | 14.2 (7.72) | 19.5 (9.15) | 67.7 (NA) |
| $AUC_{0\text{-}145h}$ (µg•h/mL) | 23 500 (4 700) | 74 600 (2 040) | 132 000 (9 770) | 27 700 (4 070) | 72 400 (7 600) | 134 000 (16 300) |
| DN $AUC_{0\text{-}145h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 783 (157) | 1 240 (34) | 1 320 (97.7) | 924 (136) | 1 210 (127) | 1 340 (163) |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (µg•h/mL) | 23 500 (4 710) | 76 200 (3 220) | 141 000 (10 400) | 27 700 (4 080) | 73 500 (8 460) | 146 000 (19 000) |
| $AUC_{inf}$ (µg•h/mL) | 23 500 (4 740) | 80 100 (10 200) | NA (NA) | 27 900 (4 190) | 74 600 (9 820) | 158 000 (NA) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{last}$ (µg/mL) | 7.76 (13.3) | 53 (82.1) | 403 (60.5) | 13.5 (26.6) | 26.1 (32.6) | 433 (114) |
| $t_{last}$ (h) | 107 (21.5) | 168 (0.00) | 168 (0.00) | 116 (26.3) | 168 (0.00) | 154 (12.6) |
| CL (mL/h/kg) | 1.32 (0.253) | 0.758 (0.0836) | NA(NA) | 1.09 (0.170) | 0.816 (0.107) | 0.640 (NA) |
| $V_{ss}$ (mL/kg) | 35.6 (1.83) | 39.8 (9.64) | NA (NA) | 31.9 (3.67) | 36.0 (3.14) | 57.7 (NA) |
| **Day 29 –** | | | | | | |
| $t_{max}$ (h) | 1.08 (0.00) | 2.27 (2.65) | 2.27 (2.65) | 3.45 (3.24) | 1.08 (0.00) | 1.08 (0.00) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 674 (101) | 1 710 (301) | 2 930 (525) | 666 (40) | 1 760 (257) | 3 050 (457) |
| DN $C_{max}$ [(ng/mL)/(mg/kg/dose)] | 22 500 (3 380) | 28 500 (5 020) | 29 300 (5 250) | 22 200 (1 340) | 29 400 (4 280) | 30 500 (4 570) |
| $t_{1/2}$ (h) | 20.1 (9.92) | 15.5 (NA) | 110 (NA) | 16.0 (6.83) | 52.1 (10.7) | 75.1 (49.0) |
| $AUC_{0\text{-}145h}$ (µg•h/mL) | 20 200 (13 800) | 83 100 (40 100) | 24 600 (60 700) | 24 700 (11 400) | 96 300 (6 980) | 217 000 (69 600) |
| DN $AUC_{0\text{-}145h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 672 (460) | 1 380 (668) | 2 460 (607) | 822 (380) | 1 600 (116) | 2 170 (696) |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (µg•h/mL) | 24 100 (12 500) | 75 200 (39 000) | 286 000 (NA) | 28 800 (8 100) | 100 000 (6 920) | 238 000 (89 500) |
| $C_{last}$ (µg/mL) | 32.7 (32.3) | 234 (219) | 699 (544) | 27.9 (31.1) | 199 (30.3) | 469 (405) |
| $t_{last}$ (h) | 77.8 (52.0) | 126 (42.9) | 255 (162) | 92.2 (42.9) | 145 (0.00) | 221 (105) |
| CL (mL/h/kg) | 1.88 (1.70) | 1.26 (1.22) | 0.353 (NA) | 1.11 (0.311) | 0.599 (0.0417) | 0.498 (0.279) |
| $V_{ss}$ (mL/kg) | 33.4 (5.06) | 28.2 (NA) | 69.8 (NA) | 32.4 (3.53) | 43.5 (7.53) | 49.7 (13.0) |

**Abbreviations:** $AUC_{0\text{-}145h}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to 145 hours postdose; $AUC_{0\text{-}168h}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to 168 hours postdose; $AUCi_{nf}^{EXT}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; $AUC_{inf}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; $C_{last}$=last measurable plasma concentration; CL=clearance; $C_{max}$= maximum plasma drug concentration; DN=dose normalized; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; M=male; $MRT_{inf}$=mean residence time from time zero to infinity; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{max}$=time to reach maximum (peak) plasma concentration following drug administration; $t_{1/2}$=half-life; $V_{ss}$=volume of distribution at steady state; $V_z$= volume of distribution at terminal phase

表 2.6.5.7.　　薬物動態試験－反復投与後の吸収 (3)

| **Study No.** | [TN-[redacted]16] | | | |
|---|---|---|---|---|
| **GLP Compliant** | Yes | | | |
| **Species (strain)** | Monkeys (Cynomolgus) | | | |
| **Gender/Number of Animals** | M/F, 5M/5F per group | | | |
| **Test Article** | Sutimlimab | | | |
| **Vehicle/Formulation** | PBS | | | |
| **Method of administration** | IV 30-min infusion | | | |
| **Dose (mg/kg)** | 0 (control), 60, 180 | | | |
| **Sample** | Serum | | | |
| **Analyte** | Sutimlimab | | | |
| **Analytical method** | ELISA | | | |
| **PK Parameters: Mean (SD)** | | | | |
| **Gender** | **M** | | **F** | |
| **Dose (mg/kg)** | **60** | **180** | **60** | **180** |
| **Day 1 –** | | | | |
| $t_{max}$ (h) | 0.583 (0.00) | 1.37 (1.75) | 0.583 (0.00) | 1.37 (1.75) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 2 130 (1 430) | 7 220 (6 210) | 1 980 (2 010) | 5 310 (1 790) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 35.5 (23.9) | 40.1 (34.5) | 33.0 (33.4) | 29.5 (9.95) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 58 000 (38 600) | 183 000 (97 400) | 33 500 (9 600) | 133 000 (36 000) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 967 (643) | 1 020 (541) | 559 (160) | 740 (200) |
| **Day 29 –** | | | | |
| $t_{max}$ (h) | 6.15 (10.4) | 11.7 (11.8) | 0.583 (0.00) | 9.32 (9.53) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 2 380 (1 310) | 11 600 (3 480) | 1 530 (421) | 8 100 (1 490) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 39.7 (21.8) | 64.7 (19.3) | 25.5 (7.01) | 45 (8.28) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 54 200 (21 800) | 391 000 (110 000) | 38 600 (8 490) | 266 000 (47 400) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(ng•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 903 000 (363 000) | 2 170 000 (609 000) | 643 000 (142 000) | 1 480 000 (263 000) |
| **Day 85 –** | | | | |
| $t_{max}$ (h) | 9.52 (5.96) | 22.9 (23.7) | 3.56 (5.96) | 1.56 (1.96) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 3 660 (2 160) | 10 800 (7 190) | 1 550 (443) | 10 900 (5 620) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 61 (36.1) | 59.9 (39.9) | 25.8 (7.38) | 60.6 (31.2) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 130 000 (88 000) | 458 000 (303 000) | 49 700 (16 600) | 380 000 (207 000) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 2170 (1 470) | 2 540 (1 690) | 828 (277) | 2 110 (1 150) |
| **Day 176 –** | | | | |
| $t_{max}$ (h) | 3.56 (5.96) | 14.9 (13.1) | 25.5 (26.6) | 0.583 (0.00) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 2 320 (697) | 14 900 (5 490) | 2 660 (511) | 7 800 (394) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 38.6 (11.6) | 82.5 (30.5) | 44.3 (8.51) | 43.3 (2.19) |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (µg•h/mL) | 136 000 (NA) | 2 290 000 (NA) | 79 700 (NA) | 1 830 000 (NA) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 78 400 (28 700) | 575 000 (210 000) | 67 700 (20 800) | 281 000 (37 800) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 1 310(479) | 3 190 (1 170) | 1 130 (347) | 1 560 (210) |
| $C_{last}$ (µg/mL) | 66 (NA) | 77.7 (NA) | 80.7 (NA) | 113 (NA) |

**Abbreviations:** $AUC_{0\text{-}48.5h}$=Area under the plasma concentration-time curve from time zero to hour 48.5; CL=Clearance; $C_{last}$=Last measurable plasma concentration; $C_{max}$= Maximum plasma drug concentration; DN=Dose normalized; ELISA=Enzyme Linked Immunosorbent Assay; F=Female; GLP=Good laboratory practice; IV=Intravenous; M=Male; PBS=phosphate buffered saline; PK=Pharmacokinetics; SD=Standard deviation; $t_{max}$=Time to reach maximum (peak) plasma concentration following drug administration.

表 2.6.5.8.　　薬物動態試験－反復投与後の吸収 (4)

| **Study No.** | [T-BIVV009-01] | |
|---|---|---|
| **GLP Compliant** | Yes | |
| **Species (strain)** | Monkeys (Cynomolgus) | |
| **Gender/Number of Animals** | F, 16 per group | |
| **Test Article** | Sutimlimab | |
| **Vehicle/Formulation** | PBS | |
| **Method of administration** | IV 30-min infusion | |
| **Dose (mg/kg)** | 0 (control), 60, 180 | |
| **Sample** | Serum | |
| **Analyte** | Sutimlimab | |
| **Analytical method** | ELISA | |
| **PK Parameters: Mean (SD)** | | |
| **Gender** | **F** | |
| **Dose (mg/kg)** | **60** | **180** |
| **Day 20 –** | | |
| $t_{max}$ (h) | 1.81 (1.87) | 2.79 (2.48) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 1 540 (411) | 4 100 (932) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 25.7 (6.85) | 22.8 (5.18) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 40 000 (9 950) | 118 000 (34 600) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 666 (166) | 655 (192) |
| **Day 48–** | | |
| $t_{max}$ (h) | 4.54 (6.51) | 1.90 (2.43) |

| | | |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (µg/mL) | 1 480 (343) | 7 440 (1 590) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 24.7 (5.71) | 41.3 (8.83) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 47 300 (9 720) | 239 000 (78 400) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 788 (162) | 1 330 (435) |
| **Day 146 –** | | |
| $t_{max}$ (h) | 19.7 (52.2) | 3.10 (1.95) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 2 020 (839) | 8 110 (2 090) |
| DN $C_{max}$ [(µg/mL)/(mg/kg/dose)] | 33.7 (14.0) | 45.0 (11.6) |
| $AUC_{0\text{-}48.5h}$ (µg•h/mL) | 61 500 (22 200) | 313 000 (72 500) |
| DN $AUC_{0\text{-}48.5h}$ [(µg•h/mL)/(mg/kg/dose)] | 1 030 (371) | 1 740 (403) |

**Abbreviations:** $AUC_{0\text{-}48.5h}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48.5 hours postdose; $C_{max}$= maximum plasma drug concentration; DN=dose normalized; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{max}$=time to reach maximum (peak) plasma concentration following drug administration

# 5　薬物動態試験－分布

該当資料なし。

# 6　薬物動態試験－たん白結合

該当資料なし。

# 7 薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

妊娠中のカニクイザルにスチムリマブ 60 及び 180 mg/kg を反復投与したとき、出産後 28 日目の乳汁、及び 28 日目の新生児血清中にスチムリマブは検出されなかった。

# 8　薬物動態試験－その他の分布試験

該当資料なし。

# 9　薬物動態試験－*in vivo* における代謝

該当資料なし。

# 10　薬物動態試験－*in vitro* における代謝

該当資料なし。

# 11　薬物動態試験－推定代謝経路

該当資料なし。

# 12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当資料なし。

# 13　薬物動態試験－累積排泄

該当資料なし。

# 14　薬物動態試験－胆汁中排泄

該当資料なし。

# 15　薬物動態試験－薬物相互作用

該当資料なし。

# 16　薬物動態試験－その他

該当資料なし。