サノフィ株式会社

スチムリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 37

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

目　　次 2

表 目 次 4

略号と用語の定義 5

1　　背景及び概観 6

1.1　　原薬及び製剤間の分析的同等性／同質性及び製造工程の変更の概観 7

1.2　　生物学的測定法の概観 8

1.2.1　　スチムリマブの測定 9

1.2.2　　CP 活性 9

1.2.3　　AP 活性 9

1.2.4　　C1s 9

1.2.5　　C1q 10

1.2.6　　CH50 10

1.2.7　　C4 10

1.2.8　　C1sC1INH 10

1.2.9　　ADA 11

2　　個々の試験結果の要約 12

2.1　　生物学的測定法 12

2.1.1　　スチムリマブの PK 測定法 12

2.1.1.1　　TN-[redacted]08/TN-[redacted]09：直接結合 ELISA によるヒト血清中の遊離 TNT009 の測定に関するバリデーション報告書 12

2.1.1.2　　TN-[redacted]02：ELISA 法を用いたヒト K_2EDTA 血漿中の TNT009 の検出法に関するバリデーション 13

2.1.2　　PD 測定法 13

2.1.2.1　　TN-[redacted]10/TN-[redacted]11：WIESLAB - ELISA による CP 活性の半定量的測定に関するバリデーション報告書 15

2.1.2.2 TN-[redacted]05：WIESLAB®ELISA キットによる補体活性が保持されたヒト血清中の CP の機能活性の半定量的測定法に関するバリデーション 15
2.1.2.3 TN-[redacted]06：WIESLAB® ELISA キットによるヒト血清中の代替補体経路の機能活性の半定量的測定法に関するバリデーション 16
2.1.2.4 LCMSD954：HPLC 及び MS/MS 検出によるヒト血漿中の総 C1s（C1S）の定量 16
2.1.2.5 TN-[redacted]03：酵素免疫吸着測定法を用いたヒト血漿中の C1q の定量法に関するバリデーション 17
2.1.3 ADA 17
2.1.3.1 TN-[redacted]23：バリデーション報告書：ヒト血清検体中の TNT009 に対する抗体を検出するための ADA スクリーニング試験及び確認試験 17
2.1.3.2 TN-[redacted]07：ヒト血清中の抗 TNT009 抗体の検出、確認、及び測定のための ECL 測定法に関するバリデーション 18

3 全試験を通しての結果の比較と解析 20

3.1 全般的結論 21

4 付録 22

Appendix A 開発中に使用した測定法のライフサイクル情報及び主要な臨床試験で使用した測定法の性能の要約 22
4.1.1 PK 測定法 - スチムリマブ 22
4.1.2 PD 測定法 - CP 25
4.1.3 ADA 試験 28

Appendix B その他の試験で用いた測定法の性能の要約 29

表　目　次

表 1 - 臨床試験で使用した生物学的測定法の概要 8
表 2 - 臨床試験で使用した PK 測定法の概要 12
表 3 -臨床試験で使用した PD 測定法の概要 14
表 4 - ADA の測定法の概要 17
表 5 - 血清及び血漿中の測定対象物質であるスチムリマブの測定に使用した生物学的測定法の要約 22
表 6 - BIVV009-03 試験において血漿中スチムリマブの測定に使用した TN-[redacted]02 の性能の要約 23
表 7 - TN-[redacted]02 法の変更点及びクロスバリデーション結果の要約 25
表 8 - 血清中の補体活性の測定に使用した生物学的測定法の要約 25
表 9 - BIVV009-03 試験において CP 活性の測定に使用した TN-[redacted]05 法の性能の要約 26
表 10 - 血清中の ADA の測定に使用した生物学的測定法の要約 28
表 11 - スチムリマブ測定法、TN-[redacted]08 のバリデーションの要約 29
表 12 - スチムリマブ測定法、TN-[redacted]02 のバリデーションの要約 30
表 13 - 臨床試験で実施した実検体の再測定の要約 31
表 14 - バリデートされた TN-[redacted]10/TN-[redacted]11 バリデーションの要約 31
表 15 - バリデートされた TN-[redacted]05 測定法のパラメータの要約 32
表 16 - バリデートされた TN-[redacted]06 測定法のパラメータの要約 33
表 17 - バリデートされた LCMSD 954 測定法のパラメータの要約 34
表 18 - バリデートされた TN-[redacted]03 測定法のパラメータの要約 35
表 19 - バリデートされた TN-[redacted]23 測定法のパラメータの要約 35
表 20 - バリデートされた TN-[redacted]07 測定法のパラメータの要約 36

略号と用語の定義

ADA:	抗薬物抗体
AP:	補体第 2 経路
C1:	補体第 1 成分
C1q:	補体第 1 成分 q サブコンポーネント
C1s:	補体第 1 成分 s サブコンポーネント
C1sC1INH:	C1s と C1 インヒビターの複合体
C4:	補体第 4 成分
CAD:	寒冷凝集素症
CP:	古典的補体経路
CSR:	治験総括報告書
DP:	製剤
DS:	原薬
ECL:	電気化学発光法
ELISA:	酵素免疫吸着測定法
HPLC:	高速液体クロマトグラフ
HRP:	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgM:	免疫グロブリン M
ISR:	実検体の再分析
LC-MS/MS:	液体クロマトグラフィ-ダンデム質量分析
LLOQ:	定量下限
mAb:	モノクローナル抗体
MAC:	膜侵襲複合体
PD:	薬力学
PK:	薬物動態
ULOQ:	定量上限

1　背景及び概観

背景

スチムリマブ（BIVV009、TNT009）は、古典的補体経路（CP）を標的とする画期的なヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（mAb）であり、CP 特異的セリンプロテアーゼである補体第 1 成分（C1）の s サブコンポーネント（C1s）を阻害する。スチムリマブは、古典的補体介在性疾患である寒冷凝集素症（CAD）の症状を有する患者の溶血の治療薬として開発された。

現時点で、CAD の適応で承認されている治療法はない。CAD 患者は通常、ステロイドや脾摘による治療では効果が無く、症状を最小限に抑える支持療法によって管理されることが多い。重度の症候性貧血の管理には輸血が用いられるが、輸血された赤血球も溶血作用を受けるため、その有用性は限定的である。一部の患者では、免疫抑制療法の適応外使用が単独又は細胞毒性療法との併用（例：フルダラビン又はベンダムスチン併用下又は非併用下でのリツキシマブの適応外使用）で報告されている。これらの治療法は、溶血性貧血に対して持続性がなく、予測不能かつ効果の遅延を引き起こす可能性がある。

CAD における溶血は症候性貧血を伴うことが知られており、近年のデータから、血栓塞栓性事象に関連するリスクの増大及び死亡率の上昇が示されている。いずれの CAD 患者も、程度の差はあるものの、間欠的な溶血発作を伴う慢性的かつ持続的な補体介在性溶血を呈し、その結果、様々な程度の貧血及び貧血関連の徴候・症状（疲労、息切れ、頭部ふらふら感、全身脱力など）が生じる。

申請製剤はリン酸緩衝液中にスチムリマブ 50 mg/mL、塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 及び注射用水（溶剤として）を含む、無菌及び非発熱性の等張溶液である。25 mL ガラスバイアルに充填されており、pH は 6.1 である。

概観

本文書は、スチムリマブの臨床試験において用いられた生物学的測定法について説明するものである。本モジュールには、製剤の同等性／同質性の概観を示す。

スチムリマブ濃度の測定、薬力学（PD）反応の半定量的評価、バイオマーカー濃度の測定、スチムリマブに対する抗薬物抗体（ADA）の検出方法について 2.1 項に示す。試験間の結果の比較及び解析は 3 項に示す。臨床薬理試験の要約は Module 2.7.2「臨床薬理の概要」に示す。臨床試験の概観については、Module 2.5「臨床に関する概括評価」に記載する。製造工程の詳細な説明は、Module 3.2.S.2.2 項に示す。製造工程及び工程管理、製造工程の変更、及び工程の分析的同等性／同質性を裏付ける結果については、Module 3.2.S.2.6 項「製造工程の開発 - 原薬の同等性／同質性」、及び Module 3.2.P.2.3 項「製造工程の開発 - 製剤の同等性／同質性」に示す。

1.1　原薬及び製剤間の分析的同等性／同質性及び製造工程の変更の概観

原薬

スチムリマブは、標準的な哺乳類細胞培養工程を用いて製造した。[redacted]。申請中の市販用原薬の製造工程は、　製法B*　及び　製法C*　である。スチムリマブの原薬（DS）は　製法A*　、　製法B*　及び　製法C*　の3種類の製造工程により製造した。初期臨床試験（BIVV009-01、BIVV009-02、BIVV009-05）及び主要な第3相臨床試験（BIVV009-03）の26週間にわたる安全性及び有効性の評価（Part A）に際しては、スチムリマブの原薬を[redacted]（工程　製法A*　）で製造した。市販用のスチムリマブの原薬は、[redacted]（工程　製法B*　）及び[redacted]（工程　製法C*　）で製造した。主要な第3相臨床試験（BIVV009-03）の長期安全性及び効果の持続性に関する評価（Part B）では、工程　製法B*　による原薬も使用した。物理化学的及び生物学的測定評価の結果、　製法B*　原薬は　製法A*　原薬と同等／同質であり、　製法C*　原薬は　製法A*　原薬及び　製法B*　原薬と同等／同質であることが示された。

原薬の変更を裏付ける生物薬剤学的又は臨床的薬物動態（PK）同等性／同質性試験は実施していない。分析的同等性／同質性の詳細は、Module 3.2.S.2.6項「製造工程の開発 - 原薬の同等性／同質性」に示す。

製剤

スチムリマブ製剤（DP）は、　製法A*　、　製法B*　及び　製法C*　の3種類の製造工程により製造している。当初のスチムリマブ製剤（　製法A*　原薬を含む）の製造工程では[redacted] mLバイアルを使用していたが、　製法B*　及び　製法C*　の製剤製造工程では、[redacted]ために[redacted] mLバイアルを使用した。　製法B*　及び　製法C*　の製剤製造工程は、使用する原薬以外は同等である。

製法A*　製剤製造工程は、第1/2a相臨床試験（BIVV009-01、BIVV009-02、及びBIVV009-05）及び第3相臨床試験（BIVV009-03）のために用いた。主要な第3相臨床試験（BIVV009-03）の後半には、製法B*　製剤製造工程も使用した。申請中の市販用製剤は、　製法B*　及び　製法C*　の製造工程を使用する予定である。主要なBIVV009-03試験のPart Aで使用した製剤と比較し、市販予定の製剤では、[redacted]に加え、[redacted]も[redacted]mg/mLから[redacted]mg/mLに変更した。製剤の添加剤は、開発期間を通じて変更していない。申請中の市販用製剤（　製法B*　及び　製法C*　）は、タイプ1ガラスバイアルに充填した点滴静注用の無菌溶液である。各バイアルは、22 mLの10 mmol/Lリン酸ナトリウム、140 mmol/L塩化ナトリウム、0.02%（w/v）ポリソルベート80溶液（pH 6.1）中にスチムリマブ1100 mgを含有する。製剤は、総量が500 mLになるように希釈した後、6.5 g（体重75 kg未満の被験者）又は7.5 g（体重75kg以上の被験者）の固定用量で患者に投与する。

分析的同等性／同質性試験により、3種類の製造工程により製造した製剤は同等／同質であり、変更前後の製剤間に顕著な差はないことが示されている。製剤の変更を裏付ける生物薬剤学的又は臨床

＊新薬承認情報提供時に置換

的 PK 同等性／同質性試験は実施していない。分析的同等性／同質性の詳細は、Module 3.2.P.2.3 項「製造工程の開発 - 製剤の同等性／同質性」に示す。

1.2 生物学的測定法の概観

スチムリマブ濃度の測定、古典的補体経路（CP）及び第 2 経路（AP）の活性により測定した PD 反応の半定量的評価、PD バイオマーカー［補体第 1 成分 q サブコンポーネント（C1q）、補体第 1 成分 s サブコンポーネント（C1s）、CH50、C1s と C1 インヒビターの複合体（C1sC1INH）、及び補体第 4 成分（C4）］濃度の測定、及びスチムリマブに対する ADA の検出に使用したすべての生物学的測定法について 2.1 項に示す。

表 1 - 臨床試験で使用した生物学的測定法の概要

Assay purpose	Analyte	Matrix	Method	Assay Code	Clinical Studies
Pharmacokinetic	Sutimlimab	Serum	ELISA	TN-[redacted]08/[redacted]09	BIVV009-01 (Parts A-C)
	Sutimlimab	Plasma	ELISA	TN-[redacted]02	BIVV009-02, BIVV009-05, BIVV009-01 (Part E*), and BIVV009-03
Pharmacodymanic	CP activity	Serum	Semi-quantitative ELISA	TN-[redacted]10/[redacted]11	BIVV009-01 (Parts A-C)
	CP activity	Serum	Semi-quantitative ELISA	TN-[redacted]05	BIVV009-02, BIVV009-05, BIVV009-01 (Part E*), and BIVV009-03
	AP activity	Serum	Semi-quantitative ELISA	TN-[redacted]06	BIVV009-02
	C1s	Plasma	ELISA	Exploratory Assay	BIVV009-01 A-C, BIVV009-02 and BIVV009-05
		Plasma	LC-MS/MS	[redacted] study no LCMSD 954	BIVV009-01 (Part E*) and BIVV009-03
	C1q	Plasma	ELISA	Exploratory Assay	BIVV009-01 Parts A-C and BIVV009-02
		Plasma	ELISA	TN-[redacted]03	BIVV009-05, BIVV009-01 (Part E*), and BIVV009-03
	CH50	Serum	Standard CLIA methods	CH50	BIVV009-01 (Parts A-C), BIVV009-02, BIVV009-05, BIVV009-01 (Part E*), and BIVV009-03
	C4	Serum/ Plasma	Standard CLIA methods	C4	BIVV009-01 (Parts A-C, and E*) BIVV009-02, BIVV009-05, and BIVV009-03
	C1sC1INH	Plasma	ELISA	Exploratory Assay	BIVV009-01 (Parts A-C), BIVV009-02
Anti-drug-antibody	ADA	Serum	ELISA	TN-[redacted]23	BIVV009-01 (Parts A-C)
	ADA	Serum	ECL	TN-[redacted]07	BIVV009-02, and BIVV009-05

Abbreviations: ADA= anti-drug-antibody; AP= alternative pathway; CP= classical complement pathway; C1q = complement component 1 q; C1s = complement component 1s; C1sC1INH= C1s-C1inhibitor ;C4= complement component 4; CLIA= Clinical Laboratory Improvement Amendments; ECL＝electro-chemi-luminescence; ELISA= enzyme-linked immunosorbent assay; LC= liquid chromatography; LCMSD＝Liquid Chromatography/Mass Selective Detector; MS= mass spectrometry; [redacted] LLC
*Bioanalytical data from BIVV009-01 Part E is not included in the current submission.

1.2.1 スチムリマブの測定

臨床試験の要約、並びに血清及び血漿中のスチムリマブの定量のためのそれぞれの生物学的測定法を表 2 に示す。スチムリマブの機能的測定法は、遊離スチムリマブ（標的である C1s に一方又は両方の部位が結合可能なスチムリマブ）を定量するものである。このバリデートされた酵素免疫吸着測定法（ELISA）（2.1.1.1 項）の最初の測定は[redacted]社により実施され、BIVV009-01 試験の Part A～C で使用された。その後、この測定法測定法は[redacted]社に移管され、さらに最適化しバリデートされた（2.1.1.2 項）。この測定法を用いて、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験、BIVV009-01 試験（Part E）、及び BIVV009-03 試験の臨床検体（血漿）中の機能性スチムリマブを測定した。CP の成分を安定化させ、検体の測定処理中の安定性を高めるため、検体を血漿に切り替えた。

BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験、及び BIVV009-03 試験の実検体の再測定（ISR）及び検体の安定性に関する詳細についても示す。

1.2.2 CP 活性

CP 活性の半定量的測定用に市販されている ELISA アッセイキットについて、BIVV009-01 試験（Part A～C）に関しては[redacted]社（2.1.2 項）において、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験、BIVV009-01 試験の Part E、及び BIVV009-03 試験に関しては[redacted]社（2.1.2 項）においてバリデートし測定した。本測定法は、補体活性化に関する溶血測定の原理を、古典的補体活性化の結果として産生される膜侵襲複合体（MAC）に特異的な標識抗体の使用と組み合わせたものである。産生された MAC の量は、CP の機能的活性に比例した。

1.2.3 AP 活性

BIVV009-02 試験の検体に関しては、AP の活性の半定量的測定用に市販されている ELISA アッセイを[redacted]社（2.1.2 項）においてバリデートし測定した。

1.2.4 C1s

BIVV009-03 試験のため、C1s のハイブリッド液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析（LC-MS/MS）測定法を、[redacted]社において開発及びバリデートした（2.1.2 項）。この測定法は、ヒト血漿検体中の総 C1s（スチムリマブに結合した C1s と結合していない C1s の両方）を定量するものである。血漿タンパク質は、タンパク質変性、還元、及びアルキル化処理工程において、トリプシンによりタンパク質分解させた。産生された特徴的なペプチド断片を、C1s 濃度の代替として定量した。対象としたヒトトリプシンペプチドは、カニクイザルの血漿中において特異的なタンパク質であるため、

代用マトリックスとしてカニクイザルの血漿を使用した。C1s 測定法として 2 種類の測定法を開発した。バージョン 1（探索的）は、ELISA による遊離 C1s の測定（BIVV009-01［Part A～C］、BIVV009-02、及び BIVV009-05 で使用）、バリデート済みのバージョン 2（LC-MS/MS）は総 C1s の測定（BIVV009-03 で使用）を目的とした。遊離 C1s を測定する探索的 ELISA 法は、ポリクローナル抗 C1s 抗体による捕捉と、ビオチン標識したモノクローナル抗 C1s 二次抗体による検出であった。

1.2.5 C1q

BIVV009-05 試験、BIVV009-01 試験（Part E）及び BIVV009-03 試験のため、C1q の ELISA アッセイを、[redacted]社（2.1.2 項）において開発及バリデートした。一方、BIVV009-01 試験（Part A～C）及び BIVV009-02 試験では、探索的測定法を用いた。抗ヒト C1q モノクローナル抗体により捕捉した C1q タンパク質を、ヤギ抗 C1q ポリクローナル抗体と西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識抗ヤギ抗体のサンドイッチを用い、テトラメチルベンジジンペルオキシダーゼシグナルにより検出した。シグナル強度は C1q の濃度に比例した。本測定法により、ヒト血漿中の C1q 濃度を定量的に測定することができた。

1.2.6 CH50

BIVV009 の開発において、2 種類の CH50 測定法を用いた。一つ目の CH50 測定法は CP 活性を定量的に測定するリポソーム免疫測定法であり、ACM/US 及び ACM グローバル／UK（市販の測定法を改良して測定）において BIVV009-03 試験の検体を測定した。このリポソーム CH50 測定法では、活性化したリポソーム（酵素を含有する）を溶解する検体の能力を測定した。溶解が生じ酵素が放出されると試薬中の基質と反応し吸光度が変化する。この古典的補体経路の機能的活性に比例して変化する吸光度を測定した。2 つ目の CH50 測定法は、抗赤血球抗体でコーティングしたヒツジ赤血球の標準懸濁液を 50%溶血する検体の能力を測定する方法であり、初期の試験で使用した。

1.2.7 C4

BIVV009-01 試験（Part A～C）、BIVV009-02 試験、BIVV009-05 試験、及び BIVV009-03 試験の検体には、C4 の定量的測定用に市販されている免疫濁度測定キットを使用した。C4 測定では、C4 に対する抗体を検体に添加すると形成される不溶性の免疫複合体による、検体の濁度の増加を測定した。

1.2.8 C1sC1INH

BIVV009-01 試験（Part A～C）及び BIVV009-02 試験では、C1sC1INH を測定するため、探索的な ELISA 法を用いた。血漿検体中の C1s-C1NH を、マイクロタイタープレート上にコーティングしたウサギポリクローナル抗 C1s 抗体により捕捉した。捕捉した C1s-C1 インヒビター複合体を、ビオチン標識したポリクローナルヤギ抗 C1 インヒビター二次抗体により検出し、その後 HRP 標識ストレプトアビジンで可視化した。免疫学的反応により、捕捉抗体、抗原、二次検出抗体及びストレプトアビジン-HRP シグナル増強のサンドイッチ複合体が形成された。

1.2.9 ADA

スチムリマブに対する ADA を検出するため、2 種類の測定法を開発した。最初に [redacted] 社において電気化学発光法（ECL）に基づくブリッジング免疫測定法をバリデートし、ADA を評価した。この測定法では、免疫原性を評価するためにスクリーニング、確認、半定量の 3 段階のアプローチを用いた（2.1.3 項）。次に本測定法は [redacted] 社に移管され、測定条件をさらに最適化し（酸解離工程を含む）、バリデートした（2.1.3 項）。BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験では、[redacted] 社においてこの方法を用いて測定した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 生物学的測定法

本項には、スチムリマブ濃度の測定、PD 反応の半定量的評価、バイオマーカー濃度の測定、及びスチムリマブに対する ADA の検出のために開発及びバリデートされたすべての生物学的測定法を要約する。これらの測定法を第 1～3 相試験の検体の解析に用いた。個々の臨床試験における各測定法の性能については、それぞれの治験総括報告書（CSR）に示す。

2.1.1 スチムリマブの PK 測定法

スチムリマブの評価に用いた測定法の概要を、表 2、表 5、及び表 6 に示す。

表 2 - 臨床試験で使用した PK 測定法の概要

Assay	Method	Biological Matrix	LLOQ (ng/mL)	Clinical Study	Assay site	Location
TN-[redacted]08 and TN-[redacted]09	ELISA	Serum	5 ng/mL	BIVV009-01 Parts A-C	[redacted]	Module 5.3.1.4-1 and 5.3.1.4-2
TN-[redacted]02	ELISA	Plasma	5 ng/mL	BIVV009-02, BIVV009-03, BIVV009-05	[redacted]	Module 5.3.1.4-6

ELISA= enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification

2.1.1.1 TN-[redacted]08/TN-[redacted]09 : 直接結合 ELISA によるヒト血清中の遊離 TNT009 の測定に関するバリデーション報告書

目的及び方法：ELISA を用いたヒト血清中の機能性スチムリマブ（標的である C1s への結合に一方又は両方の結合部位が利用可能なスチムリマブ）濃度測定法をバリデートした。遺伝子組み換え活性型ヒト C1s タンパク質をコーティングしたマイクロタイタープレート及び、標準品としてスチムリマブを使用した。機能性スチムリマブはプレート上の C1s に結合するため、C1s に結合したスチムリマブを、HRP 標識抗ヒト抗体二次抗体を用いて検出した。次に、ペルオキシダーゼに特異的なテトラメチルベンジジン基質を添加し、機能性スチムリマブの濃度に比例するシグナル強度を測定した。また、溶血検体中での遊離スチムリマブの測定に及ぼす溶血の影響を改定時に追記した（5.3.1.4 項[TN-[redacted]09]：測定法バリデーションの改訂 - 溶血検体の測定：直接結合 ELISA によるヒト血清中の遊離スチムリマブの測定）。

結果：本測定法により、ヒト血清中の機能性スチムリマブ濃度を定量的に測定した。試験間及び試験内の真度、精度、感度、及び範囲は許容範囲内であり、試験した標準試料はすべて許容基準内であっ

た。定量下限（LLOQ）、定量上限（ULOQ）、及び安定性のデータを含む主要パラメータを表 11 に示す。

2.1.1.2 TN-[redacted]02 : ELISA 法を用いたヒト K_2EDTA 血漿中の TNT009 の検出法に関するバリデーション

目的及び方法：ヒト血漿中の TNT009 濃度測定法をバリデートした。バリデート済みの ELISA 法である TN-[redacted]08 を [redacted] 社に移管し、血漿に対する使用についてバリデートした。これは、検体中の CP 成分を安定化させ、また、測定処理中での安定性を高める目的で、採取検体を血清から血漿に変更したためである。

遺伝子組み換え活性型ヒト C1s タンパク質をコーティングしたマイクロタイタープレート及び、標準品としてスチムリマブを使用した。機能性スチムリマブをプレート上の C1s に結合させ、これに HRP 標識抗ヒト抗体二次抗体を用いて検出した。次に、ペルオキシダーゼに特異的なテトラメチルベンジジン基質を添加し、機能性スチムリマブの濃度に比例するシグナル強度を測定した。

結果：本測定法により、ヒト血漿中のスチムリマブ濃度を定量的に測定した。試験間及び試験内の真度、精度、直線性、感度、及び範囲は許容範囲内であり、試験した標準試料はすべて許容基準内であった。LLOQ、ULOQ、及び安定性のデータを含む主要パラメータを表 12 に示す。

実検体の再測定：

臨床試験 3 試験（BIVV009-02、BIVV009-05 及び BIVV009-03 試験）の検体を用い、機能性スチムリマブの測定に関する実検体の再測定（ISR）を実施した。これらの ISR はすべて判定基準内であり、当該測定法は再現性があり、また検体は安定であることが示された。表 13 に各試験名及び ISR 数を示す。

2.1.2 PD 測定法

臨床開発中に使用した PD マーカーの測定法の概要を表 3 に示す。CP 及び AP 活性の測定に関しては、市販の測定法をバリデートした。C4 及び CH50 は、市販の測定法を改良して測定した。C1sC1INH に関しては探索的測定法を用いた。C1q 及び遊離 C1s は探索的方法により、すべての第 1 相試験において測定した。ヒト血清中のバリデーション結果を以下に要約する。

表 3 -臨床試験で使用した PD 測定法の概要

Validation Report (Biomarker)	Subjects/Patients	Clinical Study	Location	Assay Parameters
TN-[redacted]10 (CP) and TN-[redacted]11 (CP)	healthy subjects	BIVV009-01 Part A, B	[redacted]	表 8、表 14
TN-[redacted]10 (CP) and TN-[redacted]11 (CP)	patients	BIVV009-01 Part C (CAD, WAIHA, BP, and AMR)	[redacted]	表 8、表 14
TN-[redacted]05 (CP) and TN-[redacted]06 (AP)	healthy subjects	BIVV009-02 BIVV009-05 Part A, B	[redacted]	表 15、表 16
TN-[redacted]05 (CP)	patients	BIVV009-03 Part A, B	[redacted]	表 15
TN-[redacted]03 (C1q) and LCMSD954 (C1s)	patients	BIVV009-03 Part A, B	[redacted] and [redacted]	表 17、表 18
TN-[redacted]03 (C1q)	healthy subjects	BIVV009-01 Part E BIVV009-05 Part A, B	[redacted]	表 17

Abbreviations: AMR = renal allograft antibody mediated rejection; AP = alternate complement pathway; BP = bullous pemphigoid; CAD = cold agglutinin disease; CP = classical complement pathway; WAIHA = warm autoimmune hemolytic anemia.

2.1.2.1 TN-[redacted]10/TN-[redacted]11 : WIESLAB - ELISA による CP 活性の半定量的測定に関するバリデーション報告書

目的及び方法： [redacted]社において、WIESLAB® ELISA キットを用い、補体活性が保持されたヒト血清中の CP 活性を半定量的に測定する ELISA 法をバリデートした。手順は標準業務手順書（SOP）No. 8.2-01QMA-87 及びバリデーション実施計画書に従った。

免疫グロブリン M（IgM）でコーティングされたマイクロタイタープレートを用いた。IgM はその他の補体経路が遮断された状態で、内因性 CP を活性化することができる。補体活性が保持されたヒト血清を希釈してプレートに添加し、経路を活性化させると、産生された C5b-9 がプレートに結合する。結合した C5b-9 の検出には C5b-9 に特異的なアルカリホスファターゼ結合抗体を添加し、C5b-9 の濃度に比例するシグナル強度を測定した。CP 活性は、標準化した陽性対照及び陰性対照に基づき算出した。

5.3.1.4 項［TN-[redacted]11］に記載のとおり、追加的なスチムリマブ対照について方法に追記した。対照として 99 µg/mL のスチムリマブを含有するプールしたヒト血清（TNT 対照）を使用することは、この対照が予期される試験検体を模倣するものであり、検体安定性の実証にも使用されたため、妥当と考えられた。

結果：試験間及び試験内の真度及び精度は許容範囲内であり、試験した標準品濃度はすべて許容基準内であった（表 14）。このことから、本測定法によりヒト血清中の CP 活性は半定量的に測定されることが示された。個々の臨床試験における測定法の性能は、それぞれの CSR に示す。

2.1.2.2 TN-[redacted]05 : WIESLAB®ELISA キットによる補体活性が保持されたヒト血清中の CP の機能活性の半定量的測定法に関するバリデーション

目的及び方法： [redacted]社において、WIESLAB® ELISA キットを用い、補体活性が保持されたヒト血清中の CP 活性を半定量的に測定する ELISA 法をバリデートした。手順は、[redacted]SOP GL-IChem-005 及びバリデーション実施計画書に従った。

IgM でコーティングされたマイクロタイタープレートを用いた。IgM はその他の補体経路が遮断された状態で、内因性 CP を活性化することができる。補体活性が保持されたヒト血清を希釈してプレートに添加し、経路を活性化させると、産生された C5b-9 がプレートに結合する。結合した C5b-9 の検出には C5b-9 に特異的なアルカリホスファターゼ結合抗体を添加し、C5b-9 の濃度に比例するシグナル強度を測定した。CP の活性は、標準化した陽性対照及び陰性対照に基づき算出した。

結果：試験間及び試験内の真度及び精度は許容範囲内であり、試験した標準品濃度はすべて許容基準内であった（表 15）。このことから、本測定法によりヒト血清中の CP 活性は半定量的に測定されることが示された。個々の臨床試験における測定法の性能は、それぞれの CSR に示す。

2.1.2.3 TN-[redacted]06：WIESLAB® ELISA キットによるヒト血清中の代替補体経路の機能活性の半定量的測定法に関するバリデーション

目的及び方法：[redacted]社において、WIESLAB® ELISA キットを用い、ヒト血清中の AP 活性を半定量的に測定する ELISA 法をバリデートした。手順は、[redacted]SOP GL-IChem-005 及びバリデーション実施計画書に従った。

リポ多糖でコーティングされたマイクロタイタープレートを用いた。リポ多糖はその他の補体経路が遮断された状態で、AP を活性化することができる。補体活性が保持されたヒト血清を希釈してプレートに添加し、経路を活性化させると、産生された C5b-9 がプレートに結合する。結合した C5b-9 の検出には C5b-9 に特異的なアルカリホスファターゼ結合抗体を添加し、C5b-9 の濃度に比例するシグナル強度を測定した。代替補体経路の活性は、標準化した陽性対照（100%の活性を示す対照として、補体活性が保持されたプール血清）及び陰性対照（活性が完全に阻害された対照として、加熱処理した補体活性が保持されたプール血清）に基づき算出した。

結果：試験間及び試験内の真度及び精度は許容範囲内であり、試験した標準品濃度はすべて許容基準内であった（表 16）。このことから、本測定法によりヒト血清中の AP の機能活性は半定量的に測定されることが示された。

2.1.2.4 LCMSD954：HPLC 及び MS/MS 検出によるヒト血漿中の総 C1s（C1S）の定量

目的及び方法：ヒト血漿中の総 C1 の生物学的測定法を開発及びバリデートした。生物学的測定法である「LCMSD 954：HPLC 及び MS/MS 検出によるヒト血漿中の総 C1s（C1S）の定量」に関するバリデーションは、バリデーション計画及び SOP LP-BA-003、改訂第 17 版「クロマトグラフィーによる生物学的測定法のバリデーション」に従い実施した。測定には、MS/MS 検出によるハイブリッド高速液体クロマトグラフ（HPLC）を用いた。検体を希釈、変性、還元、及びアルキル化によりヒト C1s に特異的なペプチドを得、その後、検体を固相抽出プレートで精製した。最終抽出物を HPLC により分離し、陽イオンエレクトロスプレーを用いた MS/MS 検出により検出した。

測定対象となるトリプシン消化ヒトペプチドは、カニクイザル血漿においてもモニタリンクに適した消化ペプチド断片であるため、カニクイザル血漿を代替マトリックスとして用いた。したがって、分析法バリデーションにはヒト血漿（分析マトリックス）及びカニクイザル血漿（代替マトリックス）の 2 種類のマトリックスを用いて準備された試料で行われた。

結果：試験間及び試験内の真度、精度、直線性、感度、及び範囲は許容範囲内であった。LLOQ、ULOQ、及び安定性などの主要なパラメータを含め、本測定法は頑健であった（表 17）。このことから、本測定法によりヒト血漿中の C1s は適切に測定されることが示された。個々の臨床試験における測定法の性能は、それぞれの CSR に示す。

2.1.2.5 TN-[redacted]03：酵素免疫吸着測定法を用いたヒト血漿中の C1q の定量法に関するバリデーション

目的及び方法：[redacted]社において、ヒト血漿中の **C1q** を定量する ELISA 法をバリデートした。手順は、最新版の[redacted]**SOP GL-IChem-005** 及び **GL-IChem-009**、実施計画書及び関連する改訂版、及びバリデーション実施計画書に従った。

抗ヒト **C1q** モノクローナル抗体でコーティングされたマイクロタイタープレートを用いた。コーティングしたプレート上で **C1q** を捕捉した後、ヤギ抗 **C1q** ポリクローナル抗体を添加し、次いで HRP 標識抗ヒト抗体二次抗体を添加した。その後ペルオキシダーゼに特異的なテトラメチルベンジジン基質を添加して、**C1q** 濃度に比例するシグナルを測定した。

結果：試験間及び試験内の真度、精度、直線性、感度、及び範囲は許容範囲内であった。LLOQ、ULOQ、及び安定性パラメータなどの主要なパラメータを含め、本測定法は頑健であった（表 18）。このことから、本測定法によりヒト血漿中の **C1q** は適切に測定されることが示された。

2.1.3 ADA

各臨床試験で使用したヒト血清を用いたすべての **ADA** 測定法のバリデーションの概要を表 4 に示す。

表 4 - ADA の測定法の概要

Validation report	Subjects/Patients	Clinical Study	Location	Assay parameters
TN-[redacted]23	healthy subjects	BIVV009-01 Part A, B	[redacted]	表 10、表 19
	patients	BIVV009-01 Part C (CAD, WAIHA, BP, and AMR)	[redacted]	表 10、表 19
TN-[redacted]07	healthy subjects	BIVV009-02, BIVV009-05 Part B	[redacted]	表 10、表 20
	patients	BIVV009-01 Part E (CAD)	[redacted]	表 10、表 20

Abbreviations: AMR = renal allograft antibody mediated rejection; BP = bullous pemphigoid; CAD = cold agglutinin disease; WAIHA = warm autoimmune hemolytic anemia.

2.1.3.1 TN-[redacted]23：バリデーション報告書：ヒト血清検体中の TNT009 に対する抗体を検出するための ADA スクリーニング試験及び確認試験

目的及び方法：[redacted]社において、補体活性が保持されたヒト血清中の **ADA** を検出、確認、及び測定する方法を開発、バリデートした。

本方法は 3 段階の半定量的な ECL ブリッジング免疫測定法であり、陽性対照としてウサギ抗スチムリマブポリクローナル抗体を、ブリッジングコンポーネントとしてビオチン標識スチムリマブ及びルテニウム標識スチムリマブを用いた。確認試験は、非標識のスチムリマブを競合試薬として使用した。陽性と確認された検体は、第 3 段階において「相対濃度」を用いて半定量的に測定した。試験の詳細

は、SOP 8.2-01QMA-94（スクリーニング試験）及び 8.2-01QMA-95（確認試験）並びにバリデーション実施計画書に記載した。

本測定法では、まず検体及び対照をビオチン標識スチムリマブ及び Sulfo-TAG 標識スチムリマブを含む溶液でインキュベートした。検体中の抗スチムリマブ抗体はビオチン-スチムリマブ及び Sulfotag-スチムリマブに結合し、複合体を形成する。インキュベーション後、標識複合体の混合物を、使用前にブロッキングしたストレプトアビジンでコーティングした MSD（Meso Scale Discovery）プレートに添加した。複合体中のビオチン-スチムリマブはウェル内のストレプトアビジンに結合するため、非結合物質を洗い流すことができる。抗体を含む対照及び検体のみがビオチン-スチムリマブ及び ECL 反応を生じさせる Sulfotag-スチムリマブの両方に結合する。その後プレートを洗浄し、MSD リードバッファーを含むトリプロピルアミンを添加した。次に、アミンベースのリードバッファーの存在下で、MSD プレートリーダーによりプレートに電圧を加え、血清検体中の陽性対照/ADA の量に比例する、ルテニウム標識によって生じる ECL シグナル（カウント）により結合した複合体を測定した。

まず、すべての検体をスクリーニング試験で測定した。次にスクリーニング試験で陽性であった検体を、確認試験で測定した。確認試験は、スクリーニング試験と同様の手順で実施するが、非標識のスチムリマブによる反応に対する競合的影響を評価するため、非標識のスチムリマブの存在下と非存在下の両方で検体を測定した。過剰の非標識薬物はビオチン標識スチムリマブ及びルテニウム標識スチムリマブの ADA との結合と競合するため、非標識薬物を添加せずに検体を試験した場合よりもシグナルが低下することを利用した。

結果：試験間及び試験内の精度は許容範囲内であった（表 19）。分測定の頑健性及び厳密性を確立するために試験した測定パラメータは、すべて許容基準内であった。本測定法は、BIVV009-01 試験（Part A～C）の検体の測定に適切であった。

2.1.3.2 TN-[redacted]07：ヒト血清中の抗 TNT009 抗体の検出、確認、及び測定のための ECL 測定法に関するバリデーション

目的及び方法：補体活性が保持されたヒト血清中の ADA を検出、確認、及び測定する方法をバリデートした。本測定法は、[redacted] 社にバリデート済みの ELISA 法、TN-[redacted]23（2.1.3.1 項）を移管し、酸解離を含める手順に改変し開発した。

本測定法は半定量的な力価に基づく ECL ブリッジング免疫測定法であり、陽性対照としてウサギ抗スチムリマブポリクローナル抗体を、ブリッジングコンポーネントとしてビオチン標識スチムリマブ及びルテニウム標識スチムリマブを用いた。

本測定法では、対照及び検体を酸で解離させた後に中和し、ビオチン標識スチムリマブ及び Sulfo-TAG 標識スチムリマブを含む溶液とインキュベートした。検体中の抗スチムリマブ抗体ビオチン-スチムリマブ及び Sulfotag-スチムリマブと結合し、複合体を形成する。インキュベーション後、複合体の混合物を、使用前にブロッキングしたストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに添加した。複合体中のビオチン-スチムリマブはウェル内のストレプトアビジンに結合するため、非結合物質を洗い流すことができる。抗体を含む対照及び検体のみがビオチン-スチムリマブ及び ECL 反応を生じさ

せる Sulfotag-スチムリマブの両方に結合する。その後プレートを洗浄し、MSD リードバッファーを含むトリプロピルアミンを添加した。次に、アミンベースのリードバッファーの存在下で、MSD プレートリーダーによりプレートに電圧を加え、血清検体中の陽性対照/ADA の量に比例する、ルテニウム標識によって生じる ECL シグナル（カウント）により結合した複合体を測定した。

ADA の濃度を評価するため、初回スクリーニング試験、確認試験、力価試験の 3 段階で検体を評価した。まず、すべての検体をスクリーニング試験で測定した。スクリーニング試験で陽性であった検体は、確認試験で測定した。確認試験では、スクリーニング試験と同様の手順を実施するが、非標識のスチムリマブによる反応に対する競合的影響を評価するため、非標識のスチムリマブの存在下と非存在下の両方で検体を測定した。過剰の非標識薬物はビオチン標識スチムリマブ及びルテニウム標識スチムリマブの ADA との結合と競合するため、非標識薬物を添加せずに検体を試験した場合よりもシグナルが低下することを利用した。その後、ADA 陽性と確認された検体の力価を評価した。力価試験では、測定前に検体を陰性対照血清で連続希釈した。次に、各検体の連続希釈液を測定し、設定したプレートカットオフ値を上回る最大希釈率（力価）を決定した。

結果：試験間及び試験内の精度は許容範囲内であった（表 20）。測定法の頑健性及び厳密性を調べるために測定した標準品濃度はいずれも許容基準内であり、本測定法がヒト血清中の抗スチムリマブ抗体の評価に適切であることが示された。この測定法は、BIVV009-02 及び BIVV009-05 Part B の試験検体の測定に用いられた。

試験のカットオフ値の選択については、個々の試験報告書で考察する（Module 5.3.1.4）。検証したパラメータの要約を表 20 に示す。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

スチムリマブ原薬の製造工程は臨床開発中に改良され、主な点としてはバイオリアクターのスケールアップが行われた。一方製剤については、バイアルあたりの充填量、原薬の供給源、及び原薬濃度が変更された。物理化学的及び生物学的測定評価の結果から、申請中の市販用原薬（　製法B*　及び　製法C*　）は　製法A*　原薬と同等／同質であることが示された（Module 3.2.S.2.6 項）。同様に、3 種類の工程（　製法A*　、　製法B*　、及び　製法C*　）により製造されたスチムリマブ製剤も、分析的に同等／同質であると判断された（Module 3.2.P.2.3 項）。このため、臨床的同等性／同質性試験は実施しなかった。

臨床試験を通して、バリデートされた ELISA 法によりスチムリマブの全身曝露量を測定した。当初は血清を用い LLOQ は 5 ng/mL であったが、その後は血漿を用い LLOQ は 5 ng/mL であった。K_2EDTA を添加すると補体が不活性化するため、検体の安定性を確保するために血漿に切り替えた。これらの方法の感度は十分であり、試験内及び試験間の真度（6.8～16%）及び精度（1.8～12.8% CV）も適切であった。血漿検体中のスチムリマブの安定性は、-80°C で保存した場合、最長 585 日間まで確認された。各臨床試験の検体はこの安定性期間内に測定した。

すべての臨床試験において、スチムリマブの PD 活性の指標として、補体活性が保持された血清検体中の CP 活性を評価した。スチムリマブの特異性を示すため、CP 活性と併せて AP 活性も評価した。測定したその他の PD バイオマーカーは、C1q、C1s、C4、CH50 及び C1sC1INH であった。第 1 相試験で使用した探索的な C1q、C1s、及び C1sC1INH の測定法を除き、すべての CP 及び AP の評価にはバリデートされた生物学的測定法を用い、それぞれの試験の安定性期間内に検体を測定した。C1q の評価に関しては、初期の試験は探索的な測定法により実施した。これらの測定法は、その後ハイスループット用に最適化しバリデートした。C1s に関しては、初期の試験では遊離 C1s に対する探索的な測定法を用いた。その後、第 3 相試験の検体の測定のため、総 C1s の測定法を開発及びバリデートした。C1sC1INH に関しては、試験を通して C1sC1INH に対する探索的な測定法を用いた。C4 及び CH50 はいずれも標準的な臨床評価であり、すべての試験において市販の測定法を改良して測定した。使用した試験方法は、C4 及び CH50 の評価に適切であった。バリデートされた測定法では、適切な感度、適切な試験内及び試験間の真度、並びに適切な精度が認められた。

第 1 相臨床試験では、スチムリマブの免疫原性を評価するため、段階的なアプローチを用いた。最初に、95%信頼区間で統計的に決定したカットオフ値を用い、未知の検体をスクリーニングして陽性と推定される検体を特定した。次に過量のスチムリマブを用いた免疫競合法による確認試験（第 2 段階）により、第 1 段階の偽陽性を除外した。陽性と確認された検体は、第 3 段階において「相対濃度」（BIVV009-01 試験 Part A、B 及び C）又は力価（BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験）を用いて半定量化した。免疫原性評価用の技術的プラットフォームとして、均一 ECL ブリッジング法を用いた。試験内のカットオフ値を用いて陽性と推定される検体を特定した。BIVV009-01 試験では Part A 及び Part B のベースライン検体を用い、併合した試験内のカットオフ値を設定した。Part C では、CAD、

水疱性類天疱瘡、温式抗体自己免疫性溶血性貧血、又は腎移植後の遅発性、活動性の抗体媒介性拒絶反応（急性又は慢性）の患者を組み入れた。このため、Part C では、試験内のカットオフ値に基づくベースライン検体を検体の測定に用いた。

BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験では、ADA 測定法をさらに最適化し、再バリデーションを実施した。当初は、バリデーション試験のスクリーニングカットオフ値を用いて投与前の検体をスクリーニングしていたが、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験の検体の測定中に高い偽陽性率が認められた（それぞれ 38%及び 30%）。このため、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B のベースライン検体を用いた併合した試験内のカットオフ値を検討し、その後の第 1 相試験における免疫原性の評価に用いた。

現在、第 3 相試験の免疫原性を評価するために ADA 測定法を改良中である。主な問題点は、必要とされる薬物耐性が極めて高いことである（BIVV009-03 試験におけるスチムリマブの平均トラフ濃度は約 1200 µg/mL）。2 つ目の重要な問題点は、C1s による標的干渉が偽陽性を引き起こし、実際の抗スチムリマブ抗体に対する測定の感度が低下することである。申請者は、検体からの標的干渉を軽減する目的で過剰なスチムリマブを除去するため、改変したビーズベースの抽出法を検討している。申請者は現在、薬物及び標的の耐性が十分な新たな ADA 測定法を開発中であるため、BIVV009-03 試験の ADA 検体の測定は行っていないが、治験薬投与後に ADA が発現しても、スチムリマブの総曝露量に影響はないと考えられる（Module 2.7.2 参照）。

3.1 全般的結論

スチムリマブの原薬及び製剤の製造工程は、臨床開発の進行に伴い改良され、3 種類の異なる製造工程が用いられている。市販化のための原薬及び製剤は、スチムリマブの臨床試験で使用された原薬及び製剤との同等性／同質性が確認されている。

スチムリマブの臨床開発では、スチムリマブの全身曝露量、PD バイオマーカー、CP 及び AP 活性、C1s、C1q、及びスチムリマブ投与後の免疫原性（ADA）を評価するため、バリデートされた測定法を使用した。スチムリマブの臨床試験を通して、CH50 及び C4 は検証済みの市販の測定法を改良して測定した。

4 付録

Appendix A 開発中に使用した測定法のライフサイクル情報及び主要な臨床試験で使用した測定法の性能の要約

4.1.1 PK 測定法 - スチムリマブ

表 5 - 血清及び血漿中の測定対象物質であるスチムリマブの測定に使用した生物学的測定法の要約

	Method validation #1	**Method validation #2**	**Clinical Study BIVV009-01 Part A, B & C**	**Clinical Studies BIVV009-02, BIVV009-01 Part E BIVV009-05, BIVV009-03**
Analyte	Sutimlimab	Sutimlimab	Sutimlimab	Sutimlimab
Validation type	Full	Full	Full	Full
• CTD ref #	Module 5.3.1.4-1, Module 5.3.1.4-2	Module 5.3.1.4-6	Module 5.3.1.4-1, Module 5.3.1.4-2	Module 5.3.1.4-6
• Method ID	[TN-[redacted]08] (V 1.0), [TN-[redacted]09]	[TN-[redacted]02] (V 1.0)	[TN-[redacted]08] (V 1.0), [TN-[redacted]09]	[TN-[redacted]02] (V 1.0)
• BA site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Matrix	Serum/ Plasma			
• Platform	ELISA			
• Format	The procedure employed a microtiter plate coated with recombinant active human C1s protein and utilized sutimlimab as a standard. Functional sutimlimab bound to C1s target and was captured on the plate. The C1s-bound sutimlimab was detected using a goat anti-human HRP conjugated secondary antibody. Tetramethylbenzidine substrate specific for peroxidase was then added to achieve a signal intensity that was proportional to the concentration of functional sutimlimab.			
Stock reference & lot# (expiry)	TNT009 Lot# [redacted]	BIVV009 Batch No.: [redacted] Batch No.: [redacted]	TNT009 Lot# [redacted]	BIVV009 Batch No.: [redacted] Batch No.: [redacted]
Calibration range (LLOQ -ULOQ) and levels validated	5.000 (LLOQ) to 133.000 (ULOQ) ng/mL	5.000 (LLOQ) to 133.000 (ULOQ) ng/mL	5.000 (LLOQ) to 133.000 (ULOQ) ng/mL	5.000 (LLOQ) to 133.000 (ULOQ) ng/mL
Matrix/study population	Normal serum	Normal and diseased population serum	Normal and diseased population serum	Normal and diseased population serum
Relevant reference and applicable report amendment	[TN-[redacted]09] [TN-[redacted]10]	[TN-[redacted]02]	[TN-[redacted]09] [TN-[redacted]10] 5.3.3.1-1	[TN-[redacted]02]

(s) and links -Amendment 1 -Amendment 2			[BIVV009-01 Parts A/B Clinical Study Report]	
Amendment history	TN-[redacted]09: Amendment to method validation – hemolyzed sample measurement: Measurement of free sutimlimab in human serum by direct binding ELISA validation report	Not applicable	Not applicable	Not applicable

表 6 - BIVV009-03 試験において血漿中スチムリマブの測定に使用した TN-[redacted]02 の性能の要約

Bioanalytical method validation report name	TN-[redacted]02 Validation of a Method for the Determination of TNT009 in Human K_2EDTA Plasma using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)		
Method description	The procedure employed a microtiter plate coated with recombinant active human C1s protein and utilized sutimlimab as a standard. Functional sutimlimab bound to C1s target and was captured on the plate. The C1s-bound sutimlimab was detected using a goat anti-human HRP conjugated secondary antibody. Tetramethylbenzidine substrate specific for peroxidase was then added to achieve a signal intensity that was proportional to the concentration of functional sutimlimab.		
Materials used for calibration curve & concentration	BIVV009 176A15-05, 000043429		
Validated assay range	5.000 (LLOQ) to 133.000 (ULOQ) ng/mL		
Material used for QCs & concentration	BIVV009 Batch No. [redacted] and Batch No. [redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	1 in 2000		
Source & lot of reagents (LBA)	Humanized anti-C1s antibody, TNT009 (aka BIVV009): Source, Sponsor, Lot# [redacted], Lot# [redacted] Human K2 EDTA Plasma-Complement Preserved, Innovative Research C1s enzyme coating material, Complement Technology (No. A104) Goat anti-Human Kappa, mouse ads-HRP Conjugate, Southern Biotech (No. 2061-05)		
Regression model & weighting	4-parameter fit, no weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	TN-[redacted]02, [Appendix 5]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	LLOQ 5 ng/mL: 0.3 10 ng/mL: 2.7 20 ng/mL: 1.5 40 ng/mL: -1.3 80 ng/mL: 0.1 105 ng/mL: -0.4 ULOQ 133 ng/mL: 1.2	5.3.1.4-6 [TN-[redacted]02]
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	CV ≤20% CV ≤25% at LLOQ and ULOQ	5.3.1.4-6 [TN-[redacted]02]

QCs performance during accuracy & precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs**	LLOQ: -15.1 to 18.0 LQC: -11.7 to 14.0 MQC: -15.1 to 1.8 HQC: -15.8 to 0.2 ULOQ: -10.0 to 10.6	5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
	Inter-batch %CV QCs:	CV ≤20% CV ≤25% at LLOQ and ULOQ	5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
	Total error QCs:	≤30% for buffer QCs at LQC, MQC and HQC, and ≤40% for buffer QCs at LLOQ, ULOQ).	5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Selectivity & matrix effect	Six normal and 6 CAD plasma were tested. In normal plasma at LLOQ all samples read <LLOQ In normal plasma at 40,000 ng/mL 5/6 samples passed with bias ≤25%, range was -10.8% to 10.0% In normal plasma at 200000 ng/mL 6/6 samples passed with bias ≤25%, range was -13.6 to -2.5 In CAD plasma at LLOQ all samples read <LLOQ In CAD plasma at 40,000 ng/mL 5/6 samples passed with bias ≤25%, range was -12.0 to 22.0 In CAD plasma at 20,0000 ng/mL 5/6 samples passed with bias ≤25%, range was 3.3 to 24.0		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Interference & specificity	Three runs with IgG4 spiked samples did not interfere in the recovery of TNT009 at both low (40,000 ng/mL) and high (200,000 ng/mL) levels Bias -11.8 to 15.5% with 5 of 6 samples passing. A single replicate failed with %bias at 27%.		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Hemolysis effect	Six lots tested at M-LQC and M-HQC levels. 5/6 samples met target specification of ± 25% Bias at the M-LQC level. 6/6 samples met target specification of ± 25% Bias at the M-HQC level. Bias range was -3.8 to 19.4 %		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Lipemic effect	Six lots tested at M-LQC and M-HQC levels. 5/6 samples met target specification of ± 25 %Bias at the M-LQC level. 6/6 samples met target specification of ± 25% Bias at the M-HQC level. Bias range was 3.3 to 16.8%		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Dilution linearity & hook effect	1 in 328,050 dilution from validation runs		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Bench-top/process stability	4 hour 16 minutes		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Freeze-Thaw stability	Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability Up to 7 cycles at -60 to -80°C Cumulative Bench Top Stability on Ice from multiple F/T of samples Up to 11 hours 17 minutes		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Long-term storage	Up to 20 months (585 days) at -60°C to - 80°C		5.3.1.4-6 TN-[redacted]02
Parallelism	N/A		
Carry over	N/A		
Method performance in study BIVV009-03 (In addition to the report name, also provide hyperlink to the report)			

Materials used for calibration curve & QC	BIVV009, Lot # [redacted]	5.3.1.4-12 [BIVV009-03-C1q-interim]
Assay passing rate	40/49 assays passed acceptance criteria. 694 of 700 samples have reportable results. ISR pass rate was 89% (ISR covered 85 of 700 total samples [12%])	5.3.1.4-12 [BIVV009-03-C1q-interim]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.6 to 3.5% • Cumulative precision: ≤ 20% CV	5.3.1.4-12 [BIVV009-03-C1q-interim]
QC performance	• Cumulative bias range: 0.6 to 6.1% • Cumulative precision: ≤ 20% CV • TE: ≤ 30% (LBA only)	5.3.1.4-12 [BIVV009-03-C1q-interim]
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 12% of study samples and 89 % of samples met the pre-specified criteria	5.3.1.4-12 [BIVV009-03-C1q-interim]
Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 585 days at -60 to -80°C. All standards, QCs and samples tested in this assay were analyzed within established stability.	

表 7 - TN-[redacted]02 法の変更点及びクロスバリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	TN-[redacted]02 Validation of a Method for the Determination of TNT009 in Human K2EDTA Plasma using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)		
Changes in method	Not applicable		
New validated assay range if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Calibration curve performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N/A	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	N/A	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	N/A	
	Inter-batch %CV	N/A	
	Percent total error (TE)	N/A	
Cross-validation	Numbers of spiked or incurred samples analyzed and result	N/A	
List other parameters		N/A	

4.1.2 PD 測定法 - CP

表 8 - 血清中の補体活性の測定に使用した生物学的測定法の要約

	Method validation #1	**Method validation #2**	**Clinical Study BIVV009-01 Part A, B, C**	**Clinical Studies BIVV009-02, BIVV009-05, BIVV009-03**
Analyte	CP	CP	CP	CP

Validation type	Full	Full	Full	Full
• CTD ref #	Module 5.3.1.4-3, Module 5.3.1.4-4	Module 5.3.1.4-9	Module 5.3.1.4-3, Module 5.3.1.4-4	Module 5.3.1.4-9
• method ID • BA site	[TN-[redacted]10] (version 1), [TN-[redacted]11]	[TN-[redacted]05] (v 1.0)	[TN[redacted]10], [TN-[redacted]11]	[TN-[redacted]05] (v 1.0)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Matrix	Serum			
• Platform	ELISA			
• Format	The assay consists of a microtiter plate coated with IgM which is capable of activating the endogenous CP, while the remaining complement pathways are blocked. Complement preserved human serum was diluted and added to the plate, the pathway was activated and C5b-9 was generated and bound to the plate. A C5b-9 specific alkaline phosphatase -conjugated antibody was used to detect bound C5b-9. Alkaline phosphatase was then added to achieve a signal intensity proportional to the concentration of plate bound-C5b-9. Classical complement pathway % activity was calculated based on a standardized positive and negative control.			
Stock reference & lot (expiry)	TNT009 [redacted]	Batch No.: [redacted] Batch No.: [redacted]	N/A	Batch No.: [redacted] Batch No.: [redacted]
Calibration range (LLOQ -ULOQ) and levels validated	N/A Assay reports % activity relative to a positive and negative control	N/A Assay reports % activity relative to a positive and negative control	N/A	N/A
Matrix/ study population	Normal serum	Normal or diseased serum	Normal or diseased serum	Normal or diseased serum
Relevant reference and applicable report amendment (s) and links -Amendment 1 -Amendment 2	[TN-[redacted]10] [TN-[redacted]11]	[TN-[redacted]05]	5.3.3.1-1 [BIVV009-01 Parts A/B]	5.3.3.1-1 [BIVV009-01 Parts A/B]
Amendment history	TN-[redacted]11	N/A		

表 9 - BIVV009-03 試験において CP 活性の測定に使用した TN-[redacted]05 法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	TN-[redacted]05 Validation of a Method for Semi-quantification of Classical Complement Pathway Functional Activity In Complement Preserved Human Serum using the WIESLAB® Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit
Method description	The assay consisted of a microtiter plate coated with IgM, which is capable of activating the endogenous CP while the remaining complement pathways are blocked. Complement preserved human serum was diluted and added to the plate, the pathway

	was activated and C5b-9 was generated and bound to the plate. A C5b-9 specific alkaline phosphatase conjugated antibody was used to detect bound C5b-9. Alkaline phosphatase was then added to achieve a signal intensity proportional to the concentration of plate bound C5b-9. Classical complement pathway % activity was calculated based on a standardized positive and negative control.		
Materials used for calibration curve & concentration	No calibration curve; readout is % activity relative to a positive and negative control		
Validated assay range	N/A		
Material used for QCs & concentration	Batch No.: [redacted] [redacted] Batch No.: [redacted] [redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	1 in 101		
Source & lot of reagents (LBA)	Euro Diagnostica, Wieslab® complement system classical pathway kit ref: COMPL CP 310, Lot # [redacted] Humanized anti-C1s antibody, TNT009 (BIVV009), Lot # [redacted], and Lot # [redacted] Complement Preserved human serum, Innovative Research		
Regression model & weighting	N/A		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Calibration curve performance during accuracy & precision	N/A		
	N/A		
	N/A		
QCs performance during accuracy & precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs:	N/A	
	Inter-batch %CV QCs:	Target CV ≤ 25% PC: 4.1% NC: 16.6%	
	Total error QCs:	N/A	
Selectivity & matrix effect	11 of 11 lots of normal serum passed all acceptance criteria. 4/6 CAD patient serum passed all acceptance criteria. It was expected that CAD patient serum would not all pass acceptance as the disease may cause depletion of classical complement pathway components.		
Interference & specificity	This assay was found to be specific as it can differentiate TNT009 from a similar human IgG4 at the same concentration level (100 µg/mL)		
Hemolysis effect	Six lots of hemolyzed samples were tested. No matrix interference was observed in the %CP activity regardless of health status.		
Lipemic effect	Six lots of lipemic samples were tested. No matrix interference was observed in the %CP activity regardless of health status.		
Dilution linearity & hook effect	1 in 1000		
Bench-top on ice /process stability	23 hours 24 minutes		
Freeze-Thaw stability	6 cycles at -60°C to -80°C and thawed on ice		

Long-term storage	20 months (619 days) months at -60°C to -80°C	
Parallelism	N/A	
Carry over	N/A	
Method performance in study BIVV009-03 (In addition to the report name, also provide hyperlink to the report)		
Materials used for calibration curve & QC	Wieslab Complement System Classical Pathway, Lot [redacted] Wieslab Complement System Classical Pathway, Lot [redacted] Test article BIVV009, Lot # [redacted]	5.3.1.4-12 [BIVV009-03-C1qinterim]
Assay passing rate	26 of 26 assays passed acceptance criteria. 697 of 699 samples had reportable results.	
Standard curve performance	• N/A assay does not use a standard curve	
QC performance	• Assay PC Cumulative precision: 6.9 % CV • Assay NC Cumulative precision: 4.4 % CV • TNT Control Cumulative precision: 26.5 % CV	
Method reproducibility	N/A	
Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 619 days at -60 to -80°C. All samples tested in this assay were analyzed within established stability.	

4.1.3 ADA 試験

表 10 - 血清中の ADA の測定に使用した生物学的測定法の要約

	Method validation #1	**Method validation #2**	**Clinical Study BIVV009-01 Part A, B, C**	**Clinical Studies BIVV009-02, BIVV009-05**
Analyte	Anti Sutimlimab antibodies	Anti Sutimlimab antibodies	Anti Sutimlimab antibodies	Anti Sutimlimab antibodies
Validation type	Full	Full	Full	Full
• CTD ref #	Module 5.3.1.4-5	Module 5.3.1.4-7	Module 5.3.1.4-5	Module 5.3.1.4-7
• method ID	Method ID [TN-[redacted]23]	Method [TN-[redacted]07]	Method [TN-[redacted]23] (v 1.0)	Method [TN-[redacted]07]
• BA site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Matrix	Serum			
• Platform	ELISA/ECL			
• Format	The method was a 2-tier nonquantitative, Electrochemiluminescence (ECL) bridging immunoassay which employed a rabbit anti-sutimlimab polyclonal antibody as the positive control and biotinylated sutimlimab and ruthenium-labeled sutimlimab as bridging components. Unlabeled sutimlimab was used as a competitive reagent in the confirmatory section of the assay.			

Stock reference & lot (expiry)	TNT009 [redacted]	Rabbit Anti-human TNT-009 Antibody Lot# [redacted] TNT009 Lot# [redacted]	TNT009 Lot# [redacted] Rabbit Anti-human TNT-009 Antibody Lot# [redacted] TNT009 Lot# [redacted]	Rabbit Anti-human TNT-009 Antibody Lot# [redacted] TNT009 Lot# [redacted]
Calibration range (LLOQ -ULOQ) and levels validated	LLOQ 16 ng/mL ULOQ 50,000 ng/mL	5.5 ng/mL Sensitivity LPC at 10 ng/mL HQC at 800 ng/mL	LLOQ 3.2 ng/mL ULOQ 50,000 ng/mL	5.5 ng/mL Sensitivity LQC at 10 ng/mL HQC at 800 ng/mL
Matrix/ study population	Normal or diseased serum	Normal or diseased serum	Normal or diseased serum	Normal serum
Relevant reference and applicable report amendment (s) and links -Amendment 1 -Amendment 2	[TN-[redacted]23]	[TN-[redacted]07]	5.3.3.1-1 [BIVV009-01 Parts A/B]	5.3.3.1-1 [BIVV009-01 Parts A/B]
Amendment history	N/A	N/A		

Appendix B その他の試験で用いた測定法の性能の要約

表 11 - スチムリマブ測定法、TN-[redacted]08 のバリデーションの要約

Test Article	**TNT009**
Species	Human
Sample Analytical Matrix	Serum
Type of Assay	ELISA
Validated Range	5 (LLOQ) to 133 (ULOQ) ng/mL
Specificity/Interference	IgG4 spiked samples did not interfere in the recovery of TNT009
Accuracy and Precision	Accuracy for intra-assay 123% 100% 104% 103% 102% Accuracy for inter-assay 115% 96% 97% 102% 90%

Test Article	TNT009
	Precision for intra-assay is as follows: QC high2: 13% QC high: 9% QC medium: 9% QC low: 7% QC low2: 12% Precision for inter-assay is as follows: QC high2: 22% QC high: 12% QC medium: 11% QC low: 8% QC low2: 15%
Selectivity (Normal/Hemolyzed)	Selectivity data indicated no marked matrix effects
Bench Top Stability	1 hour
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	Up to 4 cycles at -60°C to -80°C

Abbreviations: ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, IgG4 = immunoglobulin G4; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification.
Source: TN-[redacted]08 Validation Report

表 12 - スチムリマブ測定法、TN-[redacted]02 のバリデーションの要約

Test Article	TNT009
Species	Human
Sample Analytical Matrix	K_2 EDTA Plasma
Type of Assay	ELISA
Minimum Required Dilution (MRD)	1 in 2000
Validated Range	5.000 (LLOQ) to 133.000 (ULOQ) ng/mL
Dilution Linearity/Hook Effect	1 in 328,050 dilution from validation runs
Specificity/Interference	IgG4 spiked samples did not interfere in the recovery of TNT009 at both low (40,000 ng/mL) and high (200,000 ng/mL) levels.
Accuracy and Precision	Accuracy and precision for intra-assay are as follows: LLOQ: 1.8 to 4.3%CV, within ±20% bias LQC: 1.6 to 6.5%CV, within ±20% bias MQC:2.4 to 4.5%CV, within ±20% bias HQC:4.5 to 5.7%CV, within ±20% bias ULOQ:1.7 to 4.1%CV, within ±20% bias M-LQC1: 2.4 to 5.0%CV, within ±20% bias M-LQC2: 5.9 to 12.8%CV, within ±20% bias M-HQC:2.6 to 7.0%CV, within ±20% bias

Test Article	TNT009
	Accuracy and precision for inter-assay are as follows: LLOQ: 7.6%CV LQC: 9.3%CV MQC:7.9%CV HQC:9.1%CV ULOQ:8.7%CV M-LQC1: 6.8%CV M-LQC2: 16.0%CV M-HQC:9.1%CV
Selectivity (Normal/Hemolyzed/Lipemic)	Selectivity data indicated no marked matrix effects
Bench Top Stability on Ice	4 hour 16 minutes
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	Up to 7 cycles at -60°C to -80°C
Cumulative Bench Top Stability on Ice from multiple F/T of samples	Up to 11 hours 17 minutes
Long Term Stability	Up to 20 months (585 days) at -60°C to -80°C

Abbreviations: ELISA= Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; IgG4 = immunoglobulin G4; K2 EDTA= dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.
Source: TN-[redacted]02 Validation Report

表 13 - 臨床試験で実施した実検体の再測定の要約

Study (method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Total Number of Samples	Number of ISR Samples	Pass Rate
TN-[redacted]02	Sutimlimab	BIVV009-02	563	69	79.4%
TN-[redacted]02	Sutimlimab	BIVV009-05	461	55	78.2%
TN-[redacted]02	Sutimlimab	BIVV009-03	694	81	87.7%

表 14 - バリデートされた TN-[redacted]10/TN-[redacted]11 バリデーションの要約

Species	Human
Analytical Matrix	Serum
Quality Control (QC) Levels	PC 2.3 blOD NC 0.1 OD
Type of Assay	ELISA
Minimum Required Dilution (MRD)	1 in 101
MRD Solution	Diluent (supplied in kit)
Accuracy and Precision	6 out of 6 runs met overall acceptance criteria for all QC controls

Species	Human
	Inter-Assay and Intra-Assay Precision was met for PC: blOD of Assay PC >1.0, %CV was 1.7% to 2.7% (Intra-Assay) and 11.3% (Inter-Assay)
	Inter-Assay and Intra-Assay Precision was met for NC: OD of Assay NC <0.2 Inter-Assay and Intra-Assay Precision was met for TNT control: %Activity for TNT control ≤10%
Specificity/Interference	This assay was found to be specific as it can differentiate positive and negative controls, heat inactivated positive controls and TNT009 spiked controls
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	3 cycles at -60°C to -80°C and thawed on ice
Bench Top Stability on Ice	4 hours
Refrigerator Stability	72 hours

Abbreviations: blOD = blank mean optical density; CV= coefficient of variation; ELISA= Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; NC =negative control; OD = optical density, absorbance; PC = positive control; TNT = True North Therapeutic.
Source: TN-[redacted]10 and [redacted]11 Validation Reports

表 15 - バリデートされた TN-[redacted]05 測定法のパラメータの要約

Test Article	TNT009
Species	Human
Analytical Matrix	Serum
Quality Control (QC) Levels	PC 2.159 blOD NC 0.116 OD TNT Control 1.5%
Type of Assay	ELISA
Minimum Required Dilution (MRD)	1 in 101
MRD Solution	Diluent (supplied in kit)
Accuracy and Precision	4 out of 6 runs met overall acceptance criteria for all QC controls Inter-Assay and Intra-Assay Precision was met for PC: blOD of Assay PC >1.00 (36 out of 36 replicate pairs from 6 runs met this criteria), %CV was 1.3% - 3.2% (Intra-Assay) and 4.1% (Inter-Assay) Inter-Assay and Intra-Assay Precision was met for NC: OD of Assay NC <0.200 (36 out of 36 replicate pairs from 6 runs met this criteria), %CV was 1.2% - 25.8% (Intra-Assay) and 16.6% (Inter-Assay) Inter-Assay and Intra-Assay Precision was met for TNT control: %Activity for TNT control ≤10% (34 out of 36 replicate pairs from 6 runs met this criteria), %CV was 2.1% - 36.6% (Intra- Assay) and 22.9% (Inter-Assay)
Selectivity (Normal/Hemolyzed/Lipemic/ITP/CAD)	No matrix interference was observed in the %CP activity regardless of health status. All QCs were found to meet selectivity acceptance criteria
Dilution Linearity/Hook Effect	1 in 1000

Test Article	TNT009
Specificity/Interference	This assay was found to be specific as it can differentiate TNT009 from a similar human IgG4 at the same concentration level (100 µg/mL)
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	6 cycles at -60°C to -80°C and thawed on ice
Benchtop on ice Stability	23 hours 24 minutes
Refrigerator Stability	23 hours 31 minutes
Freezer Stability	20 months (619 days) at -60°C to -80°C

Abbreviations: CAD = cold agglutinin disease; %CP= percent classical pathway activity; CV= coefficient of variation; ELISA= Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; NC = negative control; OD = optical density, absorbance; PC = positive control; TNT = True North Therapeutic.
Source: TN-[redacted]05 Validation Report

表 16 - バリデートされた TN-[redacted]06 測定法のパラメータの要約

Test Article	Humanized anti-C1s antibody
Species	Human
Analytical Matrix	Complement Preserved Human Serum
Quality Control (QC) Levels	Assay Negative Control (Heat inactivated pooled complement preserved normal human serum), Assay Positive Control (Pooled complement preserved normal human serum) TNT009 Control (100 µg/mL TNT009 in pooled complement preserved normal human serum)
Type of Assay	ELISA
Minimum Required Dilution (MRD)	1 in 18
MRD Solution	Diluent AP (supplied in Weislab ELISA kit)
Accuracy and Precision	Intra-Assay and Inter-Assay Accuracy was met (36 out of 36 replicate pairs from all 6 runs) for all controls
Selectivity (Normal/Hemolyzed/Lipemic/CAD)	No Matrix interferences was observed in %AP activity regardless of the health status
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	6 cycles at -60°C to -80°C
Bench Top on Ice Stability	Up to 4 hours 27 minutes
Bench Top at ART	Up to 24 hours 40 minutes
Refrigerator Stability	Up to 24 hours 40 minutes
Long Term Stability	Up to 12 months at -60°C to -80°C

Abbreviations: AP = alternate pathway; CAD = cold agglutinin disease; C1s = complement component 1s; ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
Source: TN-[redacted]06 Validation Report

表 17 - バリデートされた LCMSD 954 測定法のパラメータの要約

Analyte	C1s		
Internal Standard (IS)	NYVD-IS		
Primary Matrix	Human Plasma		
Surrogate Matrix	Cynomolgus Monkey Plasma		
Anticoagulant	Dipotassium EDTA		
Standard Curve Concentrations	2.00 to 100 µg/mL		
Surrogate Matrix QC Concentrations	2.00, 4.00, and 75.0 µg/mL		
Primary Matrix QC Concentrations	4.06, 42.2, and 71.1 µg/mL		
QC Intra-assay Statistics (%)	Concentration (µg/mL)	Precision	Accuracy
Surrogate Matrix	2.00	6.4 to 8.02%	-5.34 to -1.75%
	4.00	5.46 to 7.66%	-2.83 to -0.532%
	75.0	5.46 to 7.02%	-2.78 to -0.466%
Primary Matrix	4.06	3.24 to 6.69%	-4.24 to 2.99%
	42.2	2.67 to 6.19%	-1.78 to 1.55%
	71.1	2.03 to 5.31%	-1.33 to 1.68%
QC Inter-assay Statistics (%)	Concentration (µg/mL)	Precision	Accuracy
Surrogate Matrix	2.00	7.04%	-3.43%
	4.00	6.10%	-1.84%
	75.0	6.00%	-1.11%
Primary Matrix	4.06	5.76%	N/A*
	42.2	4.53%	N/A*
	71.1	4.31%	N/A*
Dilutional Linearity	71.1 µg/mL diluted 2-fold 192 µg/mL diluted 10-fold		
Freeze-thaw Stability (cycles)	Five cycles frozen at -80ºC and thawed on ice (surrogate matrix)		
	Five cycles frozen at -25ºC or -80ºC and thawed on ice (primary matrix)		
Thawed Matrix Stability (hours)	4.2 hours on ice (surrogate matrix) 24 hours on ice and at room temperature (primary matrix)		
Extract Stability (hours)	89 hours at 2ºC to 8ºC		
Frozen Matrix Storage Stability (days)	7 days at -80ºC (surrogate matrix) 7 days at -25ºC and -80ºC (primary matrix)		
Whole Blood Stability	Two hours at room temperature and 2 hours in an ice bath prior to processing to plasma in a room temperature or refrigerated centrifuge		
C1s Stress Solution Stability (days)	1.01 mg/mL: 6.5 hour at room temperature in client provided solvent		

Reinjection Reproducibility	It is possible to re-inject runs containing C1s.
Hemolysis/Lipemia	No effect from hemolysis/lipemia on the quantitation of C1s.
Selectivity	No significant interfering peaks noted in blank human plasma samples.
Matrix Factor	Lot-to-lot response consistency was demonstrated for C1s.

Abbreviations: C1s = complement component 1 s; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; QC = quality control.
* Inter-assay mean concentration used as the nominal concentration; formal accuracy criteria not applied.
Source: LCMSD 954 Method Validation Report

表 18 - バリデートされた TN-[redacted]03 測定法のパラメータの要約

Test Article	**C1q**
Species	Human
Analytical Matrix	K_2EDTA complement preserved Plasma
Type of Assay	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
Minimum Required Dilution (MRD)	1/10000
Validated Range	1.000 (LLOQ) to 40.000 (ULOQ) ng/mL
Dilution Linearity/Parallelism	4 out of 5 samples met parallelism criteria up to 40,000 dilution factor, indicating that saturating C1q levels can be diluted to quantifiable range of analysis
Specificity/Interference	Selectivity criteria were met for all 10 samples, TNT009 did not show detectable interference in the measured endogenous C1q in the matrices tested
Bench Top Stability on Ice	5 hours 30 minutes
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	Up to 6 cycles at -60 to -80°C
Long Term Stability	268 days at -60°C to -80°C

表 19 - バリデートされた TN-[redacted]23 測定法のパラメータの要約

Analyte	**Anti-TNT009 antibodies**
Species	Human
Analytical Matrix	Serum
Assay Limits of Quantification	16 ng/mL (LLOQ) to 50 ug/mL (ULOQ)
Positive Control	10.000 ng/mL
Type of Assay	ECL, Meso Scale Discovery (MSD Method for the detection of anti-TNT009 antibodies in complement preserved human serum
Minimum Required Dilution (MRD)	1 in 10
MRD Solution	Starting Block T20 buffer
Confirmation Cut Point	74.00%
Screening cut point	281 counts

Analyte	Anti-TNT009 antibodies
Precision	Intra-assay precision is 9%, 7% and 6% (CV) for QChigh, QCmed and QClow respectively.
Drug tolerance	Not tested
Prozone	All dilutions from 1:5 through 1:15625 of 100 ug/mL PC tested showed responses above the screening cut point, with recovery 80-120%. Hook effect was observed when 100 µg/mL samples were applied without dilution.
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	Anti-TNT009 PCs are stable up to 5 F/T cycles at -60°C to -80°C.
Bench Top Stability (On ice)	Anti-TNT009 PCs are stable for up to 1 hours
Long Term Stability (LTS)	Long Term Stability is 2 years based on literature (Pihl Bioanalysis. 2014 May;6(10):1409-13 and 2013 USP36-NF31_1106)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; LLOQ = lower limit of quantification; PC = positive control; ULOQ = upper limit of quantification.
Source: TN-[redacted]23 Validation Report

表 20 - バリデートされた TN-[redacted]07 測定法のパラメータの要約

Analyte	Anti-TNT009 antibodies
Species	Human
Analytical Matrix	Serum
Validated Method	ECL-0227
Performance Control (PC) Levels	
PC, Rabbit Anti-TNT009 Polyclonal Antibody	Sensitivity 5.500 ng/mL LPC1 5.000 ng/mL LPC2 10.000 ng/mL HPC 800.000 ng/mL
Type of Assay	ECL, Meso Scale Discovery (MSD Method for the detection of anti-TNT009 antibodies in complement preserved human K_2EDTA serum
Minimum Required Dilution (MRD)	1 in 30
MRD Solution	Assay buffer (Low Cross Strong)
Normalization Factor (NF) and Assay Cut Points based on validation samples	
NF based on validation	1.039
Confirmation Cut Point	15.5%
Screening cut point	1.039 x average signal of plate NC
Sensitivity and PC concentration	Assay sensitivity was determined to be 5.500 ng/mL LPC2 = 10.000 ng/mL HPC = 800.000 ng/mL

Analyte	Anti-TNT009 antibodies
Precision	Pooled CV was <20% (Intra-assay precision) and CV<20% of the mean response for each level (Inter-assay precision) for Anti-TNT009 PCs (5.000 ng/mL, 10.000 ng/mL and 800.000 ng/mL For screening assay, the intra-assay precision was : NC: 1.5%CV to 9.5%CV, LPC-1 (5 ng/mL): 1.2%CV to 3.2% CV, LPC-2 (10 ng/mL): 0.8%CV to 3.1%CV, HPC (800 ng/mL): 1.9 to 7.9%CV and the inter- assay precision was: NC: 5.9%CV, LPC-1 (5 ng/mL): 5.5%CV, LPC-2 (10n g/mL): 6.2%CV, HPC (800 ng/mL): 6.0%CV For confirmatory assay, the intra-assay precision was: LPC-1 (5 ng/mL): 2.8%CV to 36.1%CV, LPC-2 (10 ng/mL): 1.4%CV to 8.3%CV, HPC (800 ng/mL): 0.0%CV to 0.4%CV and the inter-assay precision was: LPC-1 (5 ng/mL): 15.7%CV, LPC-2 (10 ng/mL): 4.9%CV, HPC (800 ng/mL): 0.2%CV
Selectivity (Normal/Hemolyzed/Lipemic/Disease)	80% of the spiked samples screened positive and confirmed true positive for Anti-TNT009 for normal hemolyzed, lipemic and disease (CAD) matrix.
Drug tolerance	Anti-TNT009 PCs at 125.000 ng/mL could be detected positive in the presence of 50 µg/mL TNT009. Anti-TNT009 PCs (LPC-2) at 10 ng/mL could be detected positive at 25 µg/mL of TNT009.
Prozone	All concentrations from 6.25 ng/mL to 10 ug/mL of PC tested showed responses above the screening cut point.
Freeze/Thaw (F/T) Matrix Stability	Anti-TNT009 PCs are stable up to 6 F/T cycles at -60°C to -80°C.
Bench Top Stability On ice	Anti-TNT009 PCs are stable for up to 5 hours 57 minutes.
Long Term Stability (LTS)	Long Term Stability is 2 years based on literature (Pihl Bioanalysis. 2014 May;6(10):1409-13 and 2013 USP36-NF31_1106)
Maximum Validated Analytical Run Size (Exclusive of PC Samples)	41 Samples (screening assay format); 16 Samples (confirmatory assay format); 5 Samples (titer assay format)

Abbreviations: CV= coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; HPC = high positive control; LPC =low positive control; NC = negative control; TNT = True North Therapeutic.
Source: TN-[redacted]07 Validation Report

サノフィ株式会社

スチムリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 87

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 10

1　　背景及び概観 12

1.1　　薬物動態及び薬力学データを用いた試験の概要 13

1.1.1　　緒言 13

1.1.2　　薬物動態解析 16

1.1.3　　母集団薬物動態解析 16

1.1.4　　薬力学解析 16

1.1.5　　薬物動態／薬力学解析 18

1.1.6　　スチムリマブの用量選択 18

2　　個々の試験結果の要約 20

2.1　　臨床薬理試験に関連する分析法 20

2.2　　健康被験者における薬物動態及び薬力学試験 20

2.2.1　　BIVV009-01 試験：健康被験者及び補体関連疾患患者を対象として BIVV009 の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 1 相単回／反復用量漸増投与試験（Part A 及び Part B） 20

2.2.1.1　　試験デザイン 20

2.2.1.2　　薬物動態の結果 21

2.2.1.3　　薬力学の結果 22

2.2.1.4　　薬物動態／薬力学の関係 22

2.2.1.5 免疫原性の結果 25
2.2.2 BIVV009-02 試験：健康被験者を対象としてスチムリマブ反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相用量確認試験 25
2.2.2.1 試験デザイン 25
2.2.2.2 薬物動態の結果 26
2.2.2.3 薬力学の結果 26
2.2.2.4 薬物動態／薬力学の関係 26
2.2.2.5 免疫原性の結果 28
2.2.3 BIVV009-05 試験：日本人健康被験者を対象として BIVV009 の単回投与及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験 28
2.2.3.1 試験デザイン 28
2.2.3.2 薬物動態の結果 28
2.2.3.3 薬力学の結果 28
2.2.3.4 薬物動態／薬力学の関係 29
2.2.3.5 免疫原性の結果 30
2.3 患者を対象とした薬物動態及び薬力学試験 31
2.3.1 BIVV009-01 試験：健康被験者及び補体関連疾患患者を対象として BIVV009 の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 1 相単回／反復漸増投与試験（Part C） 31
2.3.1.1 試験デザイン 31
2.3.1.2 薬物動態の結果 31
2.3.1.3 薬力学の結果 32
2.3.1.4 薬物動態／薬力学の関係 32
2.3.1.5 免疫原性 33
2.3.2 BIVV009-03 試験：直近の輸血暦のある特発性寒冷凝集素症患者を対象として BIVV009 の有効性及び安全性を評価する主要な第 3 相、オープンラベル、多施設共同試験（Part A） 34
2.3.2.1 試験デザイン 34
2.3.2.2 薬物動態の結果 34
2.3.2.3 薬力学及び PK/PD の結果 35
2.4 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 38

2.4.1 TNTH-CSC-103 試験：健康被験者及び補体関連疾患患者を対象としたスチムリマブのモデル化及びシミュレーション 38
2.4.1.1 目的及び方法 38
2.4.1.2 結果 40
2.4.1.3 シミュレーション及び第 3 相試験の推奨用法・用量 42
2.4.2 POH0755 試験：第 3 相 BIVV009-03 試験を含む薬物動態及び母集団薬物動態データ 44
2.4.2.1 目的及び方法 44
2.4.2.2 結果 45
2.4.2.3 結論 51
2.4.3 POH0756 試験：特発性寒冷凝集素症患者を対象としたスチムリマブの曝露量-反応解析 51
2.4.3.1 方法 51
2.4.3.2 結果 52
2.4.3.3 結論 57

3 全試験を通しての結果の比較と解析 58

3.1 薬物動態 58
3.1.1 分布、代謝及び消失 62
3.1.2 用量比例性 63
3.1.3 定常状態 64
3.1.4 薬物動態の変動要因 64
3.1.4.1 体重 65
3.1.4.2 年齢 65
3.1.4.3 性別 66
3.1.4.4 人種及び民族 66
3.1.4.5 腎機能障害 67
3.1.4.6 肝機能障害 67
3.1.4.7 疾患集団 67
3.2 薬力学 68
3.2.1 古典的補体経路活性 68
3.2.2 C1s 濃度 69

3.2.3 C1q 濃度 69

3.2.4 C4 濃度 69

3.3 薬物動態／薬力学の関係 70

3.4 薬物動態／薬力学解析の要約及び用量設定の根拠 71

4 免疫原性全体の要約 73

4.1 免疫原性のリスク評価 73

4.1.1 製剤に関連したリスク因子 73

4.1.2 工程に関連したリスク因子 74

4.1.3 用法・用量／患者に関連したリスク因子 75

4.2 段階的評価及び生体試料分析 75

4.3 臨床におけるデザイン及び検体採取スケジュール 76

4.4 臨床試験における結果 78

4.4.1 抗スチムリマブ抗体とスチムリマブの薬物動態の関係 79

4.4.2 抗スチムリマブ抗体とスチムリマブの薬力学の関係 80

4.4.3 抗スチムリマブ抗体とスチムリマブの安全性の関係 84

4.5 免疫原性に関する結論 84

5 全般的結論 85

参 考 文 献 87

表 目 次

表 1 - Summary of PK/PD studies of sutimlimab in healthy subjects and patients 14

表 2 - Dose levels in study BIVV009-01 part A and part B 21

表 3 - Mean (CV%) PK parameters of sutimlimab on Day 22 following once weekly 60 mg/kg IV of sutimlimab – BIVV009-01 part C 32

表 4 - Sutimlimab concentrations (µg/mL) at steady state following repeated IV infusion doses in CAD patients – BIVV009-03 Part A 34

表 5 - Mean trough sutimlimab concentrations, CP activities and C4 levels at each visit 38

表 6 - Summary of clinical studies for population PK and PK/PD analysis – study TNTH-CSC-103 39

表 7 - Parameter estimates of the final population model for sutimlimab – study TNTH-CSC-103 41

表 8 - PK/PD parameters of sutimlimab and CP activity – study TNTH-CSC-103 42

表 9 - Population PK model predicted proportion of CAD patients with trough concentrations below 100 or 20 µg/mL with flat, body weight based, and tiered dosing regimens (n =50; 200 replicates) – study TNTH-CSC-103 43

表 10 - Summary of clinical studies for population PK analysis – study POH0755 44

表 11 - Parameter estimates of the final population model for sutimlimab – study POH0755 46

表 12 - Simulated sutimlimab exposure estimates in Japanese versus non-Japanese subjects – study POH0755 49

表 13 - Impact of Body Weight and Ethnicity on Steady-State Exposure of BIVV009 for a Typical Subject 50

表 14 - Summary of clinical studies for exposure-response analysis - study POH0756 52

表 15 - Parameters estimates of the time-matched observed hemoglobin versus observed sutimlimab concentration model – study POH0756 55

表 16 - Parameter estimates of the final longitudinal model for Hgb – study POH0756 56

表 17 - Sutimlimab mean (SD) PK in healthy subjects after single doses 59

表 18 - Sutimlimab mean (SD) PK after multiple doses in healthy subjects or patients – last dose 60

表 19 - Immunogenicity risk assessment for sutimlimab 73

表 20 - ADA samples flow-chart in the different studies 77

表 21 - ADA incidence in studies BIVV009-01, BIVV009-02, and BIVV009-05 79

表 22 - Summary of PK parameters by ADA status 81

表 23 - PK parameters estimated based on population PK analysis 82

図 目 次

図 1 - The Three Activation Pathways of the Complement System 17

図 2 - Relationship between concentrations of sutimlimab and CP activity for all subjects and visits – study BIVV009-01 part A and part B 23

図 3 - Relationship between concentrations of sutimlimab and C1s for all subjects and visits - study BIVV009-01 Parts A and B 24

図 4 - Relationship between concentrations of sutimlimab and C1sC1INH for all subjects and visits – study BIVV009-01 parts A and B 25

図 5 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP and AP activity on Days 1, 8, 22, and 36 – study BIVV009-02 27

図 6 - Relationship between sutimlimab concentrations and C1q, C1s, C1sC1INH, total C4, and CH50 levels on Day 1, 8, 22, and 36 – study BIVV009-02 27

図 7 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP activity for all subjects and visits – BIVV009-05 Part A and Part B 29

図 8 - Relationship between sutimlimab concentrations and C1s for all subjects and visits – BIVV009-05 Part A and Part B 30

図 9 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP activity at Day 22 in patients with complement-mediated disorders – BIVV009-01 Part C 33

図 10 - Mean +/- SE Sutimlimab concentrations (ng/mL) in BIVV009-03 study 35

図 11 - Mean CP activities following repeated IV infusion doses in CAD patients – BIVV009-03 part A 36

図 12 - Mean C4 activities-treatment weeks profile by dose groups – BIVV009-03, part A 37

図 13 - Nonlinear model to account for target-mediated drug disposition– study TNTH-CSC-103 40

図 14 - Simulated sutimlimab PK profiles in Japanese versus non-Japanese subjects – study POH0755 . 47

図 15 - Simulated sutimlimab steady-state trough concentration (C_{min}) versus body weight – study POH75548

図 16 - Simulated sutimlimab steady state maximum concentration (C_{max}) versus body weight – study POH0755 49

図 17 - Effect of body weight and ethnicity on sutimlimab exposure at steady-state – study POH0755 50

図 18 - Time-matched observed hemoglobin versus observed sutimlimab concentration – study POH075653

図 19 - Maximum observed change from baseline Hgb versus steady-state sutimlimab Minimum concentration with boxplots by sex 54

図 20 - Bilirubin observation-time data grouped by study and subject..... 57

図 21 - Sutimlimab mean concentration-time profiles after single doses in healthy subjects 61

図 22 - Sutimlimab mean concentration-time profiles after multiple doses in healthy subjects – last dose . 62

図 23 - Sutimlimab CL and Vss versus dose in healthy subjects after a single dose – study BIVV009-01 parts A and B..... 63

図 24 - Sutimlimab dose-normalized $AUC_{0\text{-}168\ h}$ versus dose in healthy subjects after a single dose – BIVV009-01 parts A and B 64

図 25 - Effect of age on BIVV009 exposure at steady-state 66

図 26 - Mean serum $AUC_{0\text{-}168\ h}$ in patients with complement-mediated disorder and healthy subjects (BIVV009-01 part B, 60 mg/kg) 68

図 27 - Serum C4 levels in CAD patients 70

図 28 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP activity, C1s, and C1s-C1INH – study BIVV009-01 part C 71

図 29 - Dose-normalized AUCs from selected sets of analysis subjects (Phase 3 and Phase 1 data) 83

図 30 - Population PK parameters from selected sets of analysis subjects (Phase 3 and Phase 1 data) ... 84

略号と用語の定義

略号	定義
ADA	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	antibody-mediated rejection／抗体関連型拒絶反応
AP	alternative complement pathway／第 2 経路
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve／血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	area under the concentration-time curve over 168 hours／投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the concentration-time curve extrapolated to infinity／無限大時間まで外挿した血中濃度－時間曲線下面積
BP	bullous pemphigoid／水疱性類天疱瘡
BSV	between subject variability／被験者間変動
C1	complement component 1／補体第 1 成分
C1q	complement component 1, q subcomponent／補体第 1 成分 q サブコンポーネント
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
C1sC1INH	complex of C1s with C1 inhibitor／C1s と C1 インヒビターの複合体
C3	complement component 3／補体第 3 成分
C4	complement component 4／補体第 4 成分
CAD	cold agglutinin disease／寒冷凝集素症
CH50	total hemolytic component (50%)／血清補体価
CI	confidence interval／信頼区間
C_{max}	maximum concentration／最高血中濃度
CL	Clearance／クリアランス
CP	classical component pathway／古典的補体経路
CL_{CR}	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report／治験総括報告書

略号	定義
C_{trough}	trough concentration／反復投与時のトラフ血清中濃度
EC_{50}	half maximal (50%) effective concentration／50%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過量
E_{max}	maximal effect／最大効果
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue／慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration／50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration／90%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
I_{max}	maximum percent inhibition／最大阻害率
ITP	immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
IV	Intravenous／静脈内
mAb	monoclonal antibody／モノクローナル抗体
MAD	multiple ascending dose／反復漸増投与
PD	pharmacodynamic／薬力学
PK	Pharmacokinetic／薬物動態
Q2W	every other week／2 週間に 1 回、隔週 1 回
SAD	single ascending dose／単回漸増投与
SD	standard deviation／標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life／消失半減期
TMDD	target mediated drug disposition／標的介在性薬物動態
Vc	central volume of distribution／中央コンパートメントの分布容積
V_{max}	rate of nonlinear disposition／非線形消失速度
Vp	peripheral volume of distribution／末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distributuion at steady state／定常状態における分布容積
WAIHA	warm autoimmune hemolytic anemia／温式自己免疫性溶血性貧血

1　背景及び概観

スチムリマブ（BIVV009、TNT009）は、古典的補体経路（CP）に特異的なセリンプロテアーゼである補体第 1 成分（C1）の s サブコンポーネント（C1s）を阻害することにより、CP を標的とする画期的なヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（mAb）である。スチムリマブは、生命を脅かす希少疾患である寒冷凝集素症（CAD）を有する成人患者の溶血抑制を目的として開発されている。

現在、CAD の適応で承認されている治療法はない。CAD の臨床管理及び輸血方法に関するコンセンサスガイドラインは策定中であるが、現時点で統一された管理方法はなく様々な標準治療法が存在する。CAD 患者は、通常ステロイドや脾臓摘出による治療に反応せず、症状を最小限に抑え疾患を改善する支持療法によって管理されることが多い。重度の症候性貧血が認められる場合は輸血が行われるが、輸血した赤血球（RBC）も溶血するため、その有用性には限界がある。一部の患者では、免疫抑制療法の単独使用又は細胞毒性療法との併用（例：フルダラビン又はベンダムスチン併用下又は非併用下でのリツキシマブの適応外使用）が適応外使用として報告されている。これらの治療法は、溶血性貧血に対して持続性がなく、予測不能かつ効果の遅延を引き起こす可能性がある。

CAD 患者を対象としたスチムリマブの第 1b 相臨床試験では、スチムリマブは溶血を速やかに治療又は予防し、その後 3～5 週間以内に貧血を正常化させることが示された(1)。CAD 患者における溶血抑制の適応承認を後押しするため、この第 1b 相試験の結果に基づき、スチムリマブの有効性及び安全性を検討する単一群非盲検試験として検証的第 3 相試験（BIVV009-03）をデザインした。当該試験の主要評価項目は、ヘモグロビン値の改善、輸血の回避並びに治験実施計画書で併用が禁止されている CAD 治療薬の使用の回避からなる複合評価項目であった。また、溶血及び貧血の臨床的に意味のあるその他の評価項目、並びに慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール（FACIT-Fatigue）を副次評価項目とし､スチムリマブによる治療の臨床ベネフィットと潜在的リスクの全般的評価を行うこととした。

申請製剤はリン酸緩衝液中にスチムリマブ 50 mg/mL、塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 及び注射用水（溶剤として）を含む、無菌及び非発熱性の等張溶液（pH 6.1）である。投与に際しては本剤を希釈及び調製する。スチムリマブの推奨用法・用量は、患者の体重に応じて 6.5 g（体重 75 kg 未満）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上）を 1～2 時間かけて最初の 2 回は週 1 回、その後は隔週（Q2W）で静脈内（IV）投与とする。

補体関連疾患に対するスチムリマブの臨床開発プログラムは、第 1 相試験 3 試験（健康被験者及び補体関連疾患患者を対象とした単回／反復漸増投与試験［BIVV009-01 試験］、健康被験者を対象とした反復投与試験［BIVV009-02 試験］並びに日本人健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験［BIVV009-05 試験］）、CAD 患者を対象とした主要な第 3 相試験（BIVV009-03 試験）及び補助的な第 3 相試験（BIVV009-04 試験）、 並びに慢性免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象とした第 1 相試験（BIVV009-201 試験）から構成される。ヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 以下で、直近の輸血歴がある CAD 患者（試験組み入れの 6 か月前に 1 回以上の輸血を受けた患者と定義）を対象とした非盲検 BIVV009-03 試験の 26 週間（Part A）の結果から、CAD を適応とする本申請の妥当性を裏付ける重要

な有効性及び安全性データが得られた。ヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 以下で、直近の輸血歴がない（すなわち、過去 1 年間の輸血が 1 回以下で、スクリーニング前 6 か月間に輸血を受けていない）症候性 CAD 患者を対象とした進行中の二重盲検プラセボ対照試験（BIVV009-04 試験）、BIVV009-01 試験（Part E）及び ITP を対象とした第 2 相試験は、今回の臨床薬理評価の対象に含めていない。

本 Module では、第 1 相及び第 3 相試験で得られたスチムリマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データを要約する。また、*ex vivo* 抗原性、免疫原性のリスク因子及び第 1 相試験で得られたデータによる免疫原性のリスク評価に基づく免疫原性全体の要約を本 Module の 4 章に示す。4 章には、現行のデータ（第 3 相 BIVV009-03 試験の患者 24 名のデータを除く）が免疫原性のリスクを把握し、適切な情報提供を行う上で十分であると判断する根拠も記載する。

臨床開発プログラムで用いた生体試料分析法は、Module 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要に記載している。また、臨床開発プログラムの過程で使用した製剤及び関連する製造工程は、Module 3 の 3.2.S.2.2 項及び 3.2.S.2.6 項に要約を示している。有効性及び安全性データについては、それぞれ Module 2.7.3 臨床的有効性及び Module 2.7.4 臨床的安全性で考察する。

1.1 薬物動態及び薬力学データを用いた試験の概要

1.1.1 緒言

スチムリマブの臨床薬理データベースは、日本人被験者を含む健康被験者 118 名（うちスチムリマブ投与 96 名）、特発性 CAD 患者 30 名（第 3 相 BIVV09-03 試験の 24 名を含む）、続発性又は混合型温式自己免疫性溶血性貧血（WAIHA）／CAD 患者 4 名及びその他の補体関連疾患患者 24 名（抗体関連型拒絶反応［AMR］10 名、水疱性類天疱瘡［BP］10 名及び WAIHA 4 名）から収集したすべての PK 及び PD データで構成される。

第 1 相及び第 3 相試験の併合データを用いて、事前に規定した母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を実施した。本 Module で考察するすべての臨床試験並びに母集団 PK 及び PK/PD 解析の要約を表 1 に示す。

スチムリマブは抗体であるため、異化経路によって代謝され、タンパク質分解によってペプチド断片及び各アミノ酸に分解されると推定される。したがって、代謝試験又は排泄試験は特に実施していない。さらに、スチムリマブの体内動態は腎又は肝機能障害の影響を受けないと考えられるため、これら内因性要因の影響を検討する特定の臨床試験は実施していない。

年齢、性別、人種、体重などのその他の内因性要因による PK の変動を検討するための特定の臨床薬理試験は実施しなかった。これらの要因、並びに肝及び腎機能の影響は、併合データを用いた母集団 PK 解析により評価した。日本人健康被験者を対象とした第 1 相試験（BIVV009-05 試験）では、全試験を通じた日本人被験者と外国人被験者の探索的な PK 比較に用いるデータ及び母集団 PK 解析の対象とするデータが得られた。

表 1 - Summary of PK/PD studies of sutimlimab in healthy subjects and patients

Study Type	Study Code	Dose or Dose Range Treatment Duration	Number Dosed
Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability in Healthy Subjects			
Phase 1 single ascending dose in healthy subjects	BIVV009-01 Part A	Placebo, 0.3, 1, 3, 10, 30, 60, 100 mg/kg Single dose	48 total (36:12 sutimlimab:placebo)
Phase 1 multiple ascending dose in healthy subjects	BIVV009-01 Part B	Placebo, 30 mg/kg, 60 mg/kg Four once weekly doses	16 total (12:4 for sutimlimab: placebo)
Phase 1 multiple dose (Days 1, 8, 22, and 36) in healthy subjects	BIVV009-02	Placebo or 75 mg/kg Two doses 1 week apart followed by 2 doses every other week	24 enrolled (18:6 for sutimlimab: placebo)
Phase 1 single dose in Japanese healthy subjects	BIVV009-05 Part A	30 mg/kg, 60 mg/kg, or 100 mg/kg Single dose	18 total (6 per cohort)
Phase 1 multiple dose in Japanese healthy subjects	BIVV009-05 Part B	6.5 g (BW <75 kg) or 7.5 g (BW $\geq$ 75 kg) Two doses 1 week apart followed by the third dose 14 days later	12 (9 at 6.5 g and 3 at 7.5 g)
Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability in Patients			
Phase 1 multiple dose in patients with complement mediated disorders (CAD, WAIHA, BP, and AMR in kidney transplant recipients)	BIVV009-01 Part C (CAD, WAIHA, BP, and AMR)	10 mg/kg (Day 0) followed by 60 mg/kg (Day 1) An induction dose followed by 4 weekly doses a day later	34 total (10 CAD (6 with primary CAD), 10 BP, 4 WAIHA, 10 AMR)
Phase 3 study in patients with primary CAD who have a recent history of blood transfusion	BIVV009-03 Part A	6.5 g (BW <75 kg) or 7.5 g (BW $\geq$ 75 kg) First 2 doses, Day 0 and Day 7, followed by every other week for a total of 25 weeks	24
An extension of Phase 3 study BIVV009-03 Part A	BIVV009-03 Part B	6.5 g (BW <75 kg) or 7.5 g (BW $\geq$ 75 kg) Every 2 weeks (open-label extension 1 year)	21

Study Type	Study Code	Dose or Dose Range Treatment Duration	Number Dosed
Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis			
Population PK analysis with Phase 1 data in healthy subjects and CP-mediated disorder patients including CAD (TNTH-CSC-103)	BIVV009-01 (Parts A, B, and C) and BIVV009-02	Single dose: 0.3-100 mg/kg Multiple dose: 30, 60, 75 mg/kg	97
Population PK analysis with Phase 1 and 3 studies in healthy subjects and CP-mediated disorder patients including CAD (POH0755)	BIVV009-01 (Parts A, B, and C), BIVV009-02, BIVV009-05 and BIVV009-03	Single dose: 0.3-100 mg/kg Multiple dose: 30, 60, 75 mg/kg, 6.5 g (BW <75 kg), 7.5 g (BW $\geq$ 75 kg)	154
Exposure-response analysis of BIVV009 in patients with primary cold agglutinin disease (POH0756)	BIVV009-01 Part C BIVV009-03	10 mg/kg followed by 4 weekly 60 mg/kg 6.5 g (BW <75 kg) or 7.5 g (BW $\geq$ 75 kg) First 2 doses, Day 0 and Day 7, followed by every other week for a total of 25 weeks	30

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; AMR = antibody-mediated rejection; BP = bullous pemphigoid; BW = body weight; CAD = cold agglutinin disease; NHV = normal healthy volunteers; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; WAIHA = warm autoimmune hemolytic anemia.

1.1.2 薬物動態解析

臨床試験におけるスチムリマブ濃度測定のために開発したバリデート済みの分析方法をModule 2.7.1の[Section 2.1.1]に示す。血清中（BIVV009-01 試験 Part A、Part B 及び Part C）及び血漿中（BIVV009-02 試験、BIVV009-03 試験及び BIVV009-05 試験）の遊離スチムリマブ濃度は、2 種類のバリデーション済み生体試料分析法（酵素免疫吸着測定法［ELISA］）を用いて定量した。いずれも適切な感度を有し、測定内及び測定間の真度（22%以下）及び精度（23%以下）は良好であった。スチムリマブは-80°C の凍結ヒト血漿中で長期（20 か月まで）安定性を示した。スチムリマブの定量下限は、両分析法とも 5 ng/mL であった。

第 1 相試験では、ノンコンパートメント PK 解析を行うために必要な頻回採血を実施した。第 3 相試験では、限定的採血スケジュールにより血漿中スチムリマブ濃度を評価した。第 1 相及び第 3 相試験で収集した PK データを解析対象とし、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD（曝露量-有効性）解析に使用した。

1.1.3 母集団薬物動態解析

最初に基本モデル（限定的な共変量の評価を含む）の確立、並びに BIVV009-03 試験及び BIVV009-04 試験の用量選択を目的として、健康被験者及び CAD を含む補体関連疾患患者を対象とした第 1 相試験 2 試験（BIVV009-01 試験 Part A/B/C 及び BIVV009-02 試験）のデータを用いたスチムリマブの母集団 PK 解析（TNTH-CSC-103 試験）を実施した（2.4.1 項）。また、この最初の母集団 PK 解析後に完了した試験（BIVV009-05 試験及び BIVV009-03 試験 Part A）を、POH0755 試験における POH0755 試験母集団 PK 解析に追加した（2.4.2 項）。これらの解析は事前に規定した計画に基づいて実施した。

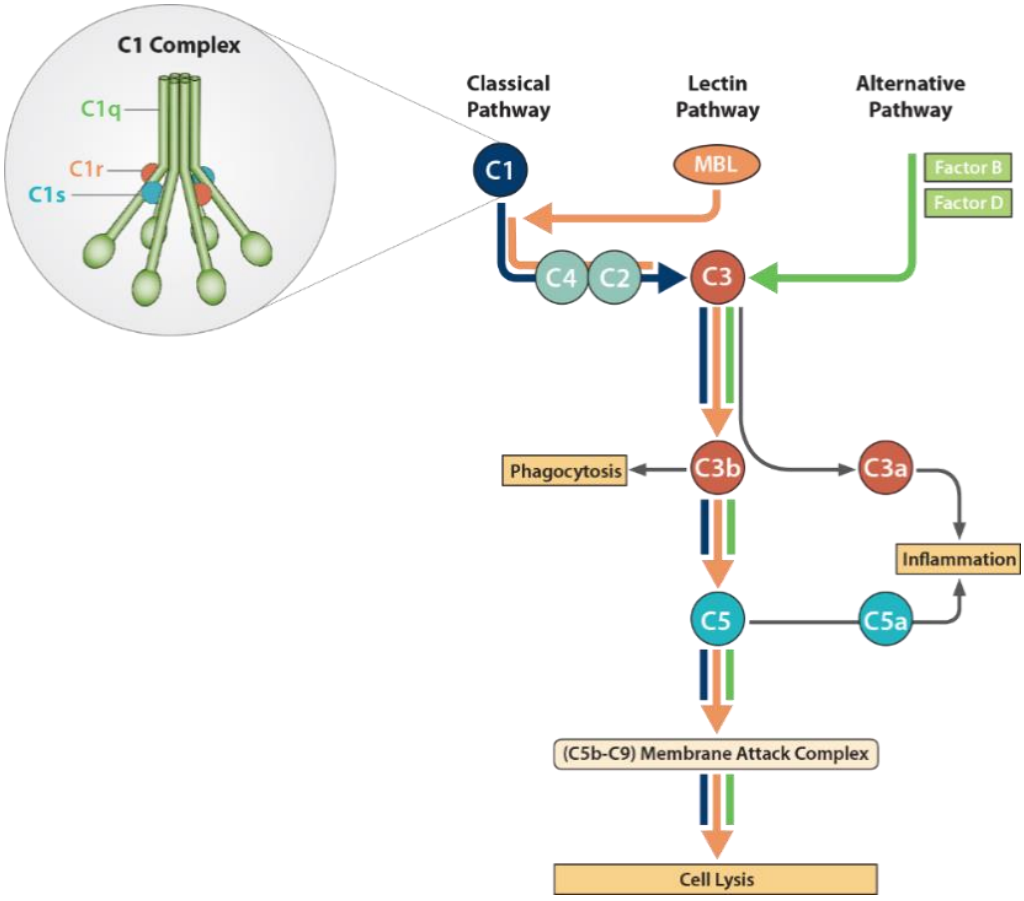
線形消失、及びミカエリスメンテン型で表せる又は受容体-リガンド結合動態（すなわち、標的介在性薬物動態［TMDD］）に基づく非線形飽和消失経路を伴う 2 コンパートメント PK モデルを検討した。最初の母集団 PK 解析（TNTH-CSC-103）では、体重、疾患の状態など、いくつかの共変量を評価したが、次の母集団 PK 解析（POH0755 試験）では、特定の人口統計学的因子、臨床検査パラメータ、ベースラインの疾患特性及び抗薬物抗体（ADA）の有無の影響を包括的に評価した。この最終モデルから、スチムリマブの曝露量パラメータ（最高血中濃度［C_{max}］及び定常状態での血中濃度-時間曲線下面積［AUC］）を推定した。個々の曝露量パラメータのベイズ推定値を、母集団 PK データセットの患者を対象に算出した。その後、これらのデータを用いて、関連する共変量カテゴリー別に曝露量を要約するとともに、PK/PD 解析を実施した（1.1.5 項参照）。

1.1.4 薬力学解析

臨床プログラムにおいて、補体系パラメータの総 CP、血清補体価（CH50）、C1s、補体第 4 成分（C4）、C1s と C1 インヒビターの複合体（C1sC1INH）、補体第 2 経路（AP）及び補体第 1 成分 q サブコンポーネント（C1q）測定用の血液検体を採取した。スチムリマブは、補体第 1 成分 r サブコンポーネント（C1r）及び C1q とともに CP の末端に位置する C1 複合体を構成するヒト C1s を標的とする（図 1）。

スチムリマブはC1sに結合することで､C1sの基質であるC4に対するC1複合体の酵素作用を阻害し、その結果、補体第3成分（C3）転換酵素の生成を妨げる。そのため、すべての臨床試験でCP活性、並びにCH50、C1s（スチムリマブの標的分子）及びC4（C1sによって最初に切断される可溶性基質）濃度を測定した｡第1相試験では､スチムリマブの結合性の確認のためにC1sC1INH濃度も測定した。スチムリマブの作用部位は､3つの補体活性化経路すべての合流点であるC3より上位であるため､宿主防御上、スチムリマブの存在下で他の補体経路への機能的影響がないことを示すことが重要であった。したがって、スチムリマブの作用機序の特異性を明らかにすることを目的に、第1相試験でAP活性を評価した。さらに、C1qの非酵素的役割がスチムリマブによって損なわれないことを確認するために、すべての試験でC1qを測定した。これらのPDバイオマーカー用の分析法については Module 2.7.1 の[Section 2.1.2]に記載している。データは、必要に応じて、記述統計量により治験薬又は用量群別に要約した。

図 1 - The Three Activation Pathways of the Complement System



Source: Janeway's Immunobiology. 8th ed.

1.1.5 薬物動態／薬力学解析

本 Module では、「PK/PD 解析（又は曝露量-反応解析）」における PD（又は反応）とは、CP 経路を介したスチムリマブの作用機序（1.1.4 項に概説）並びに有効性及び安全性の重要な臨床評価項目（詳細はそれぞれ Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に記載）に関連する PD バイオマーカーを総称して指す。

第 3 相試験の用量選択のため、TNTH-CSC-103 試験の母集団 PK モデルから予測した個々の曝露量の事後推定値を用いて、スチムリマブ濃度と CP 活性との経験的関係を探索的に検討した（1.1.3 項参照）。第 3 相試験データの入手後、有効性評価項目であるヘモグロビン及びビリルビンの PK/PD 関係を検討した（POH0756 試験）。ヘモグロビンについては、最初に実施したグラフ解析及び時間を一致させた曝露量-反応解析から、投与後のヘモグロビン値は増加するものの、第 3 相試験で用いた用法・用量での曝露量-反応関係は平坦であることが示された。したがって、曝露量の指標を用いないヘモグロビンの経時的推移モデルを開発した。ビリルビンについては、スチムリマブ初回投与後に急速な減少が認められ、試験期間を通じて低値で推移したため、計画した解析で PK/PD 関係を明らかにできなかった。安全性評価項目については、有害事象の発現率が低かったため、いずれの項目についても PK/PD 関係を特定することができなかった。

1.1.6 スチムリマブの用量選択

ヒト初回投与試験である BIVV009-01 試験 Part A の初期用量（0.3 mg/kg）は、サルを用いた 28 日間反復投与毒性試験（TN-[redacted]05 試験：Module 2.4 非臨床試験の概括評価）の無毒性量におけるスチムリマブ曝露量の 1/300 に相当する曝露量となるよう選択した。続いて、*in vitro* で完全な CP 阻害が認められた濃度を上回り、かつ同程度以上の濃度を長期間維持できる用量として、最大 100 mg/kg（BIVV009-01 試験 Part A）又は 60 mg/kg 週 1 回（BIVV009-01 試験 Part B）を設定し、健康被験者を対象に評価した。約 20 µg/mL の濃度（CP 活性を 90%低下させる濃度、90%阻害濃度［IC_{90}］）でのスチムリマブの PK/PD 関係が極めて急峻であったこと、また、100 µg/mL 未満の濃度で TMDD による速やかな消失が認められたことから、補体関連疾患患者を対象とした以後の評価（BIVV009-01 試験 Part C）では、投与間隔を通じて CP 阻害を維持するために 60 mg/kg 週 1 回投与を選択した。

米国（US）の電子カルテ及び保険請求データベースから抽出された 631 名の CAD 患者（体重の平均値［標準偏差］＝77.0 [19.7] kg、中央値［最小値-最大値］＝74.8 [40.6 - 163.3] kg）を対象に、第 3 相試験で予想される体重分布を用いて、特定の固定用量、固定用量の組み合わせ、及び体重調整用量のシミュレーションを実施した。シミュレーション結果から、すべての被験者で単一の固定用量又は単一の体重調整用量では、CAD 患者で予想される体重分布全体に十分に対応できないことが示された。したがって、第 3 相試験では、体重のカットオフ値に基づく段階的な固定用量法により、体重 75 kg 未満の被験者には 6.5 g、体重 75 kg 以上の被験者には 7.5 g の用量で投与することとした。体重のカットオフ値（75 kg）は、CAD 患者で予想される体重分布（体重の中央値：74.8 kg）に基づいて決定した。投与方法は、最初の 2 回は 1 週間間隔で投与し、以降は Q2W で投与する、導入／維持投与方法を用いることとした。この体重層別の導入／維持投与方法を用いた場合、CAD 患者の約 94%で投与期間を通じて目標トラフ濃度の 100 µg/mL 超を維持し、十分な安全域を確保しつつブレイクスルー溶血

のリスクを最小限に抑えることが可能であると予測される。BIVV009-03 試験の有効性の結果から、ヘモグロビン濃度の有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。また、投与期間中にスチムリマブのトラフ濃度が 100 µg/mL 未満となった患者は 2 名（2/24 名 = 8.3%）のみであった。したがって、スチムリマブ 6.5 g（体重 75 kg 未満の CAD 患者）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の CAD 患者）を最初の 2 回は 1 週間間隔、その後は Q2W 投与する用法・用量は適切であり、CAD 患者の治療に十分であると考えられた。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

臨床薬理試験及び臨床的有効性／安全性試験でスチムリマブ濃度、PD バイオマーカー及び ADA 測定に使用したバリデーション済みの各生体試料分析法の概略を Module 2.7.1 に示す。

2.2　健康被験者における薬物動態及び薬力学試験

2.2.1　BIVV009-01 試験：健康被験者及び補体関連疾患患者を対象として BIVV009 の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 1 相単回／反復用量漸増投与試験（Part A 及び Part B）

2.2.1.1　試験デザイン

BIVV009-01 試験 Part A 及び Part B はスチムリマブの前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、ヒト初回投与試験であり、用量漸増単回投与（SAD）期（Part A）及び用量漸増反復投与（MAD）期（Part B）から構成された。

Part A では、計 48 名に治験薬を投与した（スチムリマブ：36 名、プラセボ：12 名）。健康被験者からなる 7 コホートにスチムリマブ又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した（表 2）。Part B では、健康被験者（各コホート 8 名、スチムリマブ 6 名／プラセボ 2 名）にスチムリマブ（30 又は 60 mg/kg）又はプラセボを週 1 回 4 週間反復投与した（表 2）。スチムリマブ又は対応するプラセボ（市販の注射用滅菌生理食塩液）を約 1 時間かけて静脈内投与した。

表 2 - Dose levels in study BIVV009-01 part A and part B

Cohort	BIVV009 Dose	Number of Subjects
	Part A[1]	
1	0.3 mg/kg	4
2	1 mg/kg	4
3	3 mg/kg	8
4	10 mg/kg	8
5	30 mg/kg	8
6	60 mg/kg	8
7	100 mg/kg	8
	Part B[2]	
1	30 mg/kg	8
2	60 mg/kg	8

[1] Healthy subjects were randomized to treatment with sutimlimab or placebo in a ratio of 3:1 in Cohorts 1 and 2, and in a ratio of 6:2 in Cohorts 3-7.

[2] Healthy subjects were randomized to treatment with sutimlimab or placebo in a ratio of 6:2 in Cohorts 1 and 2.

Source: BIVV009-01 Part A/B CSR

PK、PD及びADA測定用の検体採取並びに生体試料分析法及びPK／統計解析法の詳細については、BIVV009-01 試験 Part A 及び Part B の治験総括報告書（CSR）に記載した。

2.2.1.2 薬物動態の結果

2.2.1.2.1 Part A の結果

スチムリマブ 3、10、30、60 及び 100 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、スチムリマブの 1 週間の平均曝露量（投与後 168 時間までの血中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}168h}$］）は 3～30 mg/kg では用量比例性を超える増加を示したが、60～100 mg/kg ではほぼ用量に比例して増加した（表 17）。0.3 mg/kg 及び 1 mg/kg コホートでは、ほとんどの検体が定量限界未満であった。

2.2.1.2.2 Part B の結果

スチムリマブ 30 mg/kg 及び 60 mg/kg を週 1 回静脈内投与したとき、初回投与後の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）はほぼ用量に比例して増加した。4 回目投与後、曝露量は用量比例性をわずかに超える増加を示し、用量比 2 倍で曝露量は 3 倍に増加した。非線形の消失過程は 60 mg/kg 投与時の約 100 μg/mL

の濃度で飽和すると考えられた。$AUC_{0\text{-}24h}$に基づく蓄積比は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg で 1.61～2.14 の範囲であり、週 1 回反復投与後にスチムリマブがやや蓄積したことが示唆された。

2.2.1.3 薬力学の結果

2.2.1.3.1 Part A の結果

30 mg/kg 以上を単回投与したとき、血清中 CP 活性に対する阻害作用並びに遊離 C1s 及び C1sC1INH 濃度の減少はおおむね投与後 1 時間以内で最大となり、その後、ベースライン（投与前）値に回復した。ベースライン値に回復するまでの時間は用量増加に伴い延長した。30 mg/kg 以上の用量で CP 及び CH50 活性のほぼ完全な阻害並びに C1s 及び C1sC1INH 濃度の低下が認められた。いずれもベースライン値に回復したことから、阻害は可逆的であり、阻害の持続時間は用量依存的に延長した。一方、血清中 C1q 濃度はすべての用量で検体採取期間を通じてほとんど又はまったく変化しなかった。また、健康被験者へのスチムリマブ投与において、総 C4 濃度に対する影響は認められなかった。プラセボ群では、CP 活性及び C1s/C1sC1INH 濃度に対する阻害作用はほとんど又はまったく認められなかった。

2.2.1.3.2 Part B の結果

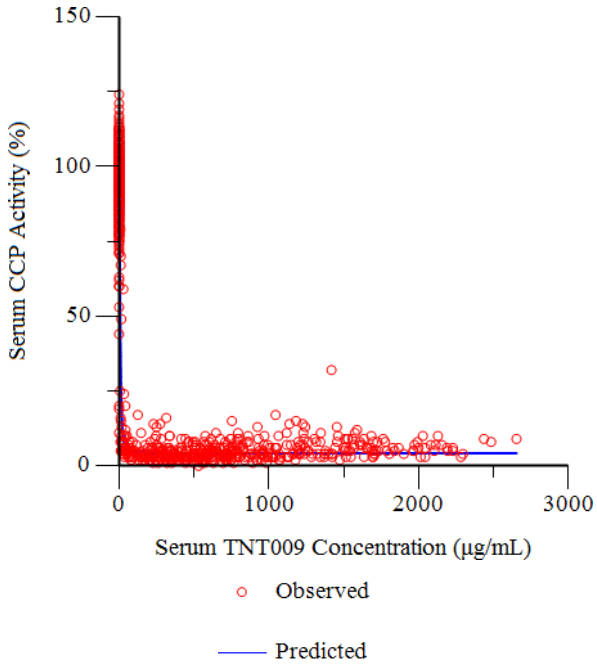
投与後速やかに、血清中 CP 活性阻害並びに C1s 及び C1sC1INH 濃度の低下が最大となり、CP 活性、C1s 及び C1sC1INH 濃度の平均値の推移から、全投与期間を通じてほぼ完全な阻害が示された。総 C4 濃度への影響は認められなかった。30 mg/kg 及び 60 mg/kg における C1q のベースライン（投与前）からの変化量はプラセボ群と同程度であった。

2.2.1.4 薬物動態／薬力学の関係

2.2.1.4.1 古典的補体経路

血清中スチムリマブ濃度と CP 活性の関係を図 2 に示す。血清中 CP 活性の阻害において、濃度-反応関係が認められた。最大効果（E_{max}）モデルによると、CP 活性に対するスチムリマブの最大阻害率（I_{max}）は 90.9%であり、50%阻害濃度（IC_{50}）は 7.1 µg/mL、IC_{90} は 63.9 µg/mL であった。IC_{50} が極めて低かった上に、Hill 係数が 2 であったことから、極めて急峻な濃度-反応関係が示唆された。これらの結果は前述の PK 及び PD 解析とほぼ一致し、スチムリマブ濃度が 100 µg/mL を超えれば、最大に近い CP 活性阻害を維持し、非線形の PK を回避するのに十分であることが示唆された。

図 2 - Relationship between concentrations of sutimlimab and CP activity for all subjects and visits – study BIVV009-01 part A and part B

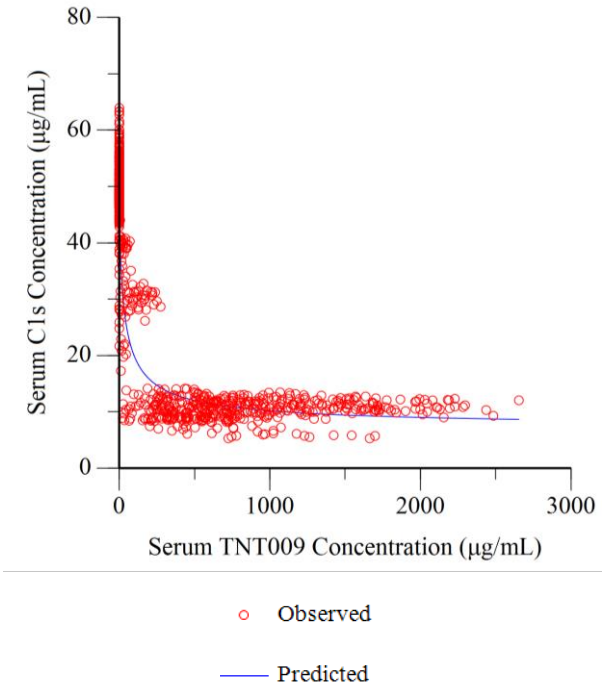


Source: BIVV009-01, Part A/B CSR Figure 20

2.2.1.4.2 C1s

血清中遊離 C1s 濃度の低下において、急峻な濃度-反応関係が認められた。抑制 E_{max} モデルより、C1s 濃度の低下に対するスチムリマブの IC_{90} は 288 µg/mL と推定された（図 3 ）。

図 3 - Relationship between concentrations of sutimlimab and C1s for all subjects and visits - study BIVV009-01 Parts A and B



Source: BIVV009-01 A/B CSR Figure 21

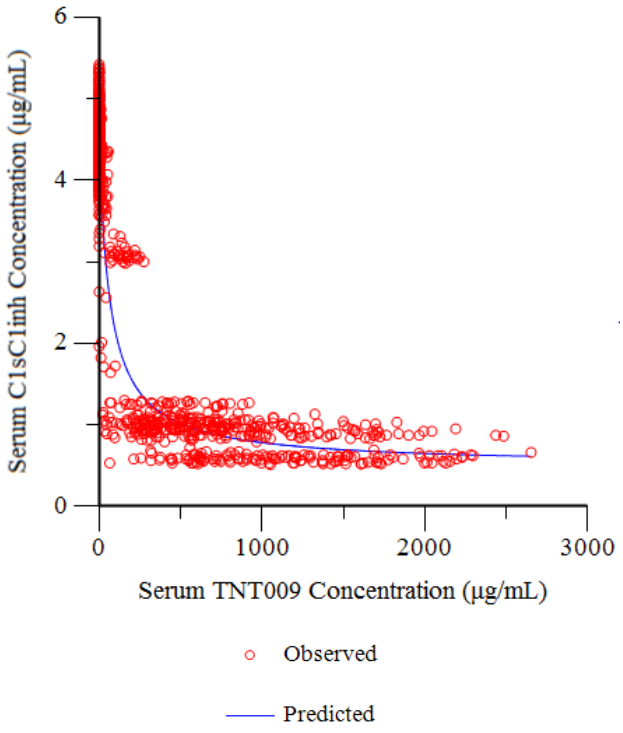
2.2.1.4.3 C1q

Part A 及び Part B では、C1q 濃度と PK パラメータに関連性は認められず、スチムリマブの曝露量が増加しても C1q 濃度は変化しないことが示された。

2.2.1.4.4 C1sC1INH

血清中 C1sC1INH 濃度の低下において、急峻な濃度-反応関係が認められた。抑制 E_{max} モデルより、C1sC1INH 濃度に対するスチムリマブの IC_{50} は 68.5 µg/mL と予測された。C1sC1INH 濃度に対するスチムリマブの IC_{90} は 617 µg/mL であった。

図 4 - Relationship between concentrations of sutimlimab and C1sC1INH for all subjects and visits – study BIVV009-01 parts A and B



Source: BIVV009-01 Part A/B CSR Figure 22

2.2.1.5 免疫原性の結果

スチムリマブを投与した 48 名中 2 名で治験薬投与後に ADA 陽性検体が 1 つ以上検出された。ADA 抗体価と PK 又は PD との間に相関性は認められなかった。免疫原性の結果については、4 項で考察する。

2.2.2 BIVV009-02 試験：健康被験者を対象としてスチムリマブ反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相用量確認試験

2.2.2.1 試験デザイン

BIVV009-02 試験は第 1 相、前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、健康被験者（24 名、スチムリマブとプラセボの割付け比は 3：1）を対象にスチムリマブ 75 mg/kg 反復投与を評価した。Day 1、8、22 及び 36 に、スチムリマブ又は対応するプラセボを約 1 時間かけて静脈内投与した。

PK、PD 及び ADA 測定用の検体採取並びに生体試料分析法及び PK／統計解析法の詳細については、BIVV009-02 試験の CSR に記載した。

2.2.2.2 薬物動態の結果

スチムリマブ 75 mg/kg を Day 1、8、22 及び 36 に投与したとき、Day 1 と比較して Day 36 の $AUC_{0\text{-}168h}$ は 1.77 倍に増加し、この投与方法でのスチムリマブの最小限の蓄積が示された。トラフ濃度は 100 μg/mL を十分に上回る濃度で維持された。試験集団全体において、スチムリマブ 75 mg/kg を Day 1 及び Day 8 に投与した後、Q2W で維持投与することにより、トラフ濃度を低下させず維持するのに十分であることが示された。最終投与後の PK パラメータを表 18 に示す。

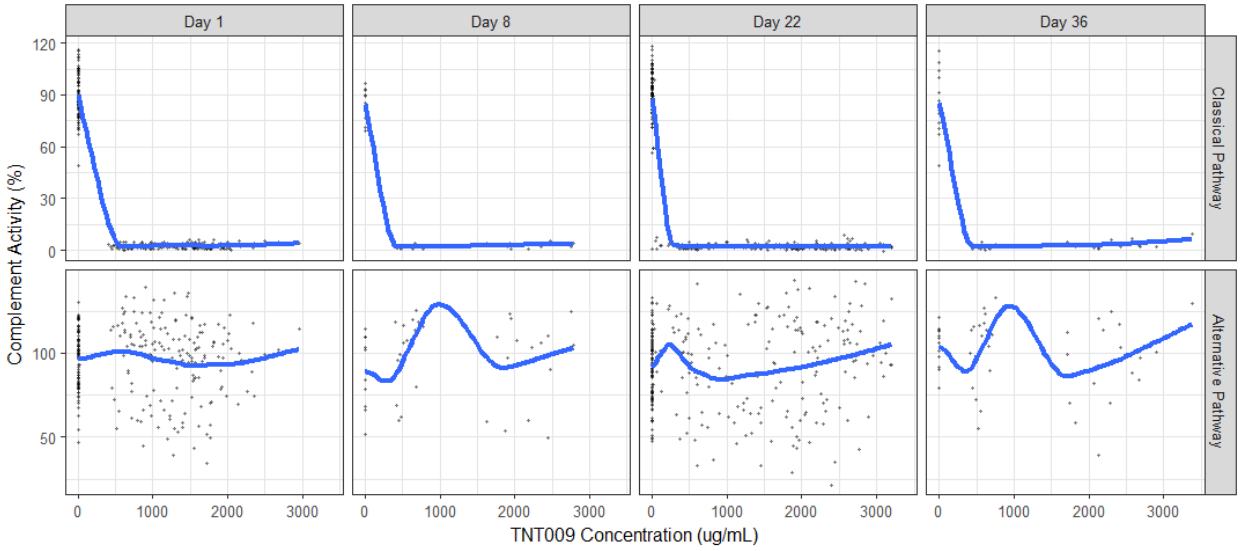
2.2.2.3 薬力学の結果

スチムリマブ 75 mg/kg の初回投与後、最初の検体採取時点（投与後 0.5 時間）で CP、CH50、C1s 及び C1sC1INH 活性がほぼ完全に阻害された。90%を超える阻害が治験期間を通して観察され、阻害作用は Day 36 の最終投与後 2 週間まで持続した。スチムリマブの作用機序から予想されるとおり、AP 活性及び C1q 濃度に対するスチムリマブの明らかな影響は認められなかった。また、健康被験者におけるスチムリマブ投与は、総 C4 濃度に影響を与えなかった。

2.2.2.4 薬物動態／薬力学の関係

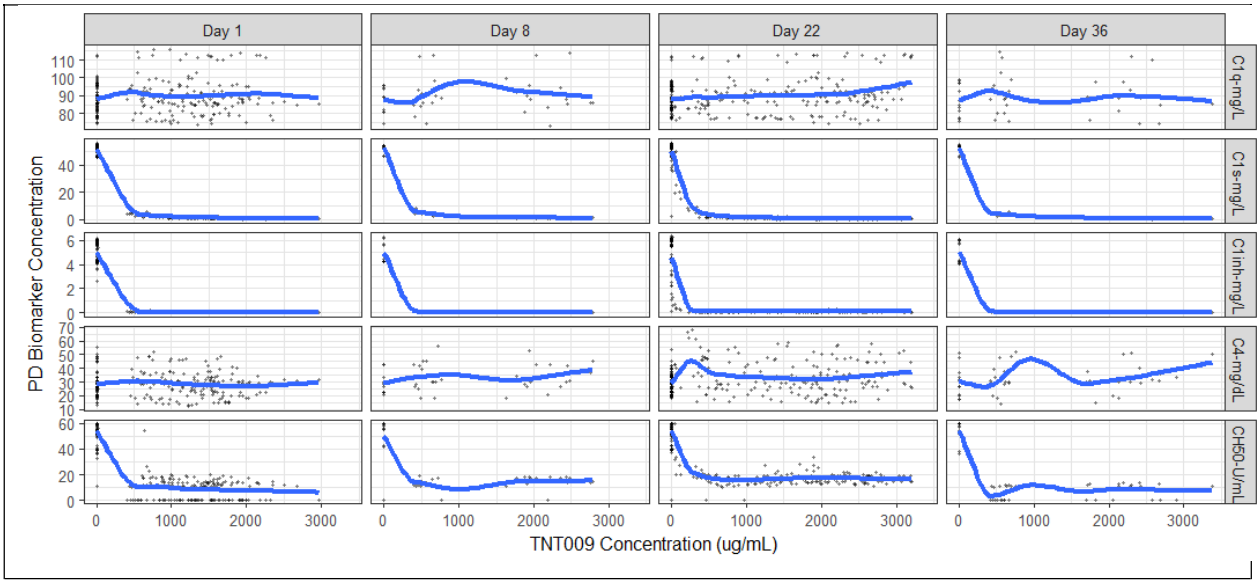
スチムリマブ濃度と各種 PD パラメータとの相関関係を図 5 及び図 6 に示す。スチムリマブ濃度 100 μg/mL 以上では、一貫して CP 活性の阻害が認められた。スチムリマブ濃度と遊離 C1s、C1sC1INH 及び CH50 濃度との間に直接的な関連性が認められた。スチムリマブ濃度と AP、C1q 及び総 C4 濃度との間には明らかな関連性は認められなかった。この結果はスチムリマブの作用機序と一致する。

図 5 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP and AP activity on Days 1, 8, 22, and 36 – study BIVV009-02



Abbreviations: AP = alternative pathway; CP = classical complement pathway.
Note: The blue line represents locally estimated scatterplot smoothing (LOESS)
Source: BIVV009-02 CSR Figure 12

図 6 - Relationship between sutimlimab concentrations and C1q, C1s, C1sC1INH, total C4, and CH50 levels on Day 1, 8, 22, and 36 – study BIVV009-02



Note: C1q= plasma complement C1q (mg/L); C1s= plasma C1s (mg/L); C1Inh= plasma C1s-C1sC1INH (mg/L); C4=serum total C4 (mg/dL); CH50= serum CH50 (U/mL). The dots represent individual values and the blue line represents locally estimated scatterplot smoothing (LOESS).
Source: BIVV009-02 CSR Figure 13

2.2.2.5 免疫原性の結果

スチムリマブを投与された 1 名で、投与終了来院時（Day 92）に ADA 陽性が確認された。全体として、ADA 陽性によるスチムリマブの PK/PD プロファイルへの臨床的影響はないと考えられた。全般的な免疫原性については、4 項で考察する。

2.2.3 BIVV009-05 試験：日本人健康被験者を対象として BIVV009 の単回投与及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験

2.2.3.1 試験デザイン

BIVV009-05 試験は、日本人健康被験者を対象にしたスチムリマブの安全性、忍容性及び PK/PD を評価する第 1 相試験である。Part A では、3 用量（30、60 及び 100 mg/kg、各コホート 6 名）のスチムリマブを単回投与した。Part B では、計 12 名の日本人健康被験者を体重で層別化し、Day 1、8 及び 22 にスチムリマブ（体重 75 kg 未満：6.5 g、体重 75 kg 以上：7.5 g）を静脈内投与した。PK、PD 及び ADA 測定用の検体採取並びに生体試料分析法及び PK／統計解析法の詳細については、BIVV009-05 試験の CSR に記載した。

2.2.3.2 薬物動態の結果

単回又は反復投与後のスチムリマブの PK パラメータの平均値をそれぞれ表 17 及び表 18 に示す。Part A での単回投与後、無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び C_{max} は用量依存的に増加した。$AUC_{0-\infty}$ の平均値は、30～60 mg/kg では用量に比例して増加したが、60～100 mg/kg では用量比例性を超える増加を示し、100 mg/kg 投与後にはクリアランスが低下し、$t_{1/2}$ が延長した。Part B での反復投与後、体重で層別化した 2 つの用量の PK パラメータは同程度であった。AUC_{0-168h} に基づく蓄積比は 6.5 g コホートで 1.64、7.5 g コホートで 1.50 であり、22 日目の 3 回目の投与で中程度の蓄積が示唆された。

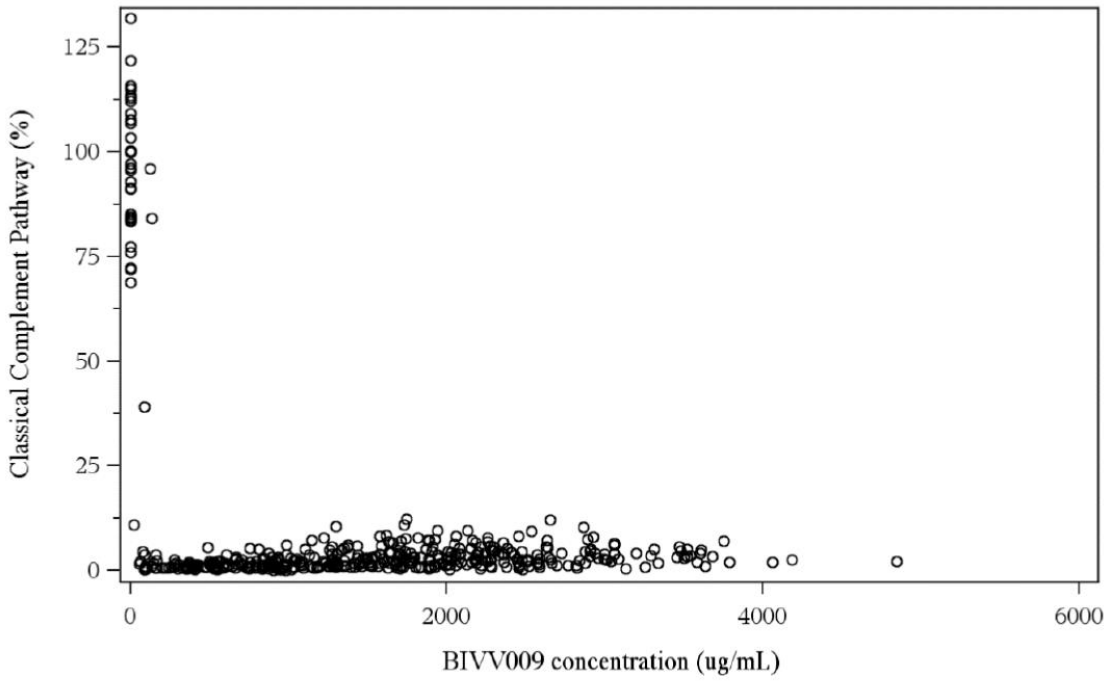
2.2.3.3 薬力学の結果

CP 活性は、Part A 及び B の全ての用量においてスチムリマブ初回投与後 0.5 時間以内に速やかかつ効果的に 90%を超えて阻害された。CP 活性阻害の持続時間は用量で差が認められ、用量依存的に活性阻害は持続した。CH50 濃度は、スチムリマブ単回投与後 2 週間、反復投与後 2 か月間阻害された。C1q 濃度は、評価したすべての被験者でスチムリマブ投与による影響をほとんど受けなかった。同様に、単回及び反復投与時ともに、総 C4 濃度に大きな変化は認められなかった。遊離 C1s 濃度は 30、60 又は 100 mg/kg を単回投与後速やかに低下し、100 mg/kg では投与後 2 週にも低値（80%未満）を維持した。反復投与では、平均 C1s 濃度は投与後速やかに低下し、阻害作用は投与期間を通して持続した。Day 85 までに、C1s 濃度はほぼベースライン値に戻った。

2.2.3.4 薬物動態／薬力学の関係

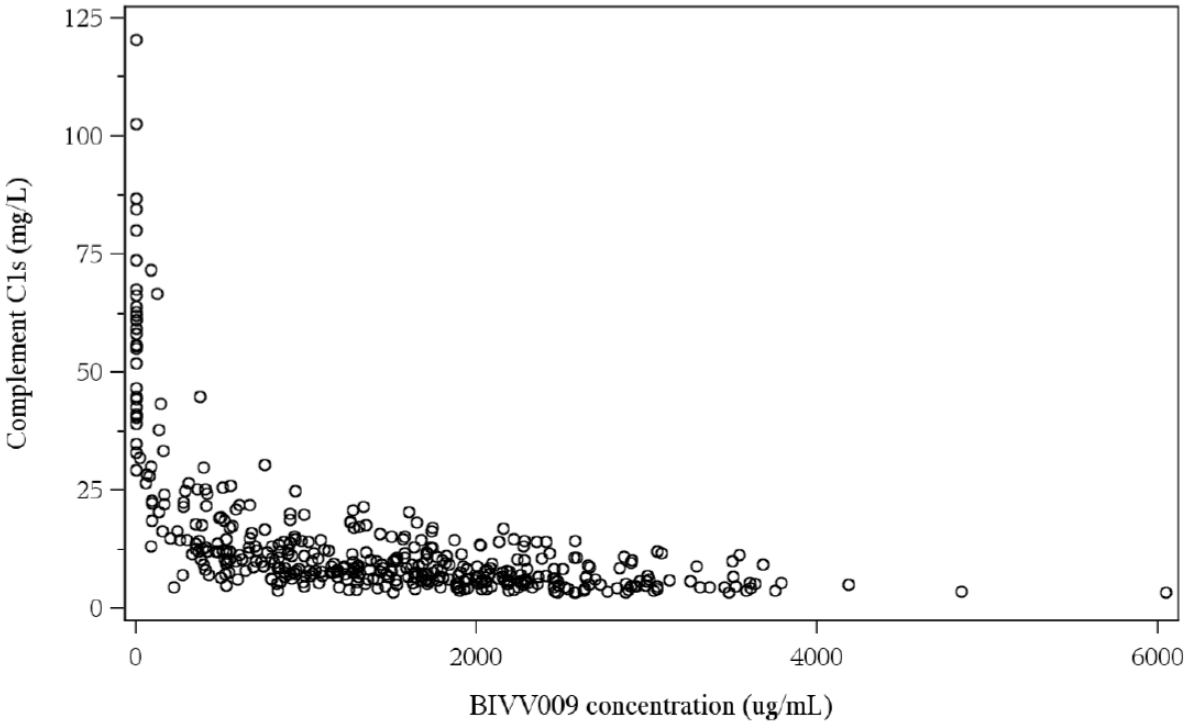
Part A 及び Part B のすべての被験者及び来院時におけるスチムリマブ濃度と CP 活性の相関散布図を図 7 に示す。これらのデータから急峻な濃度-反応関係が示され、本試験のすべての被験者で CP 活性のほぼ完全な阻害が認められた。同様に、図 8 から急峻なスチムリマブ濃度-C1s 濃度関係が示され、本試験のすべての被験者で C1s のほぼ完全な阻害が認められた。

図 7 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP activity for all subjects and visits – BIVV009-05 Part A and Part B



Note: Below the limit of quantitation (BLQ) samples prior to the first dose was set to zero. All other BLQ samples were treated as missing.
Source: BIVV009-05 CSR Figure 7

図 8 - Relationship between sutimlimab concentrations and C1s for all subjects and visits – BIVV009-05 Part A and Part B



Note: Below the limit of quantitation (BLQ) samples prior to the first dose was set to zero. All other BLQ samples were treated as missing.
Source: BIVV009-05 CSR Figure 19

2.2.3.5 免疫原性の結果

Part B の被験者 12 名全員が、スチムリマブ投与前は ADA 陰性であった。12 名中 3 名（6.5 g コホート 1 名及び 7.5 g コホート 2 名）が、スチムリマブ投与後に ADA 陽性となった。3 名とも、最終評価時にのみ ADA 陽性であった。これら 3 名の PK パラメータ及び CP 阻害率は ADA 陰性被験者と同程度であった。7.5 g コホートの 1 名は ADA 陰性被験者と比較して Day 1 及び 22 の PK 曝露量が低く、CP 活性が早期に投与前値に回復したことから、クリアランスが本質的に速く、その結果、総曝露量が低くなったことが示唆された。全体として、PK 及び PD の結果から、抗スチムリマブ抗体はスチムリマブの体内動態に重大な影響を及ぼさないことが示唆された。免疫原性の結果については、4 項で考察する。

2.3　患者を対象とした薬物動態及び薬力学試験

2.3.1　BIVV009-01 試験：健康被験者及び補体関連疾患患者を対象として BIVV009 の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 1 相単回／反復漸増投与試験（Part C）

2.3.1.1　試験デザイン

BIVV009-01 試験 Part C は、CAD、WAIHA、BP 及び腎移植後の急性又は慢性活動性 AMR を含む補体関連疾患患者を対象とした非ランダム化反復投与試験であった。導入投与として 10 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与した後、60 mg/kg を週 1 回、計 4 回投与した。PK、PD 及び ADA 測定用の検体採取並びに生体試料分析法及び PK／統計解析法の詳細については、BIVV009-01 試験 Part C の CSR に記載した。

2.3.1.2　薬物動態の結果

患者集団間で明らかな PK の違いは認められなかった。単回又は反復投与時のスチムリマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、すべての患者集団で同程度であると考えられた。分布容積及びクリアランスもすべての患者集団で同程度であった（表 3）。

表 3 - Mean (CV%) PK parameters of sutimlimab on Day 22 following once weekly 60 mg/kg IV of sutimlimab – BIVV009-01 part C

Parameter	Patient Population			
	AMR	BP[c]	CAD[b]	WAIHA
N	10	9	6	1
$AUC_{0\text{-}168}$ (h*µg/mL)	251444 (41.8)	255782 (28.3)	219788 (9.3)	235596 (NC)
C_{max} (µg/mL)	2316 (35.0)	2303 (31.4)	2037 (9.9)	2380 (NC)
t_{max} (h)[a]	1.01 (1.00; 4.00)	3.97 (1.00; 23.67)	1.05 (1.00; 4.98)	4.00 (4.00; 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	197 (47.7)	198 (32.2)	171 (14.8)	120 (NC)
CL (mL/h)	21.2 (40.2)	18.9 (22.1)	19.8 (18.7)	24.7 (NC)
V_{ss} (mL)	5910 (38.9)	5542 (36.3)	4958 (8.0)	4679 (NC)
CL (mL/h/kg)	0.268 (31.9)	0.252 (27.3)	0.275 (10.1)	0.255 (NC)
V_{ss} (mL/kg)	71.9 (33.7)	73.7 (37.1)	69.6 (6.1)	48.2 (NC)

Abbreviations: AMR = Late active antibody-mediated rejection, post-kidney transplantation; $AUC_{0\text{-}168\ h}$ = area under the concentration-time curve over 168 hours; BP = Bullous pemphigoid; CAD = Cold agglutinin disease; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; NC = Not calculated; t_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal phase half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; .WAIHA = Warm autoimmune hemolytic anemia.
a Median (Min, Max)
b Four patients who were either atypical, secondary CAD, or mixed AIHA were excluded from CAD.
c One patient received wrong dose, and excluded from BP cohort.
Source: BIVV009-01 Part C CSR Table 8

2.3.1.3 薬力学の結果

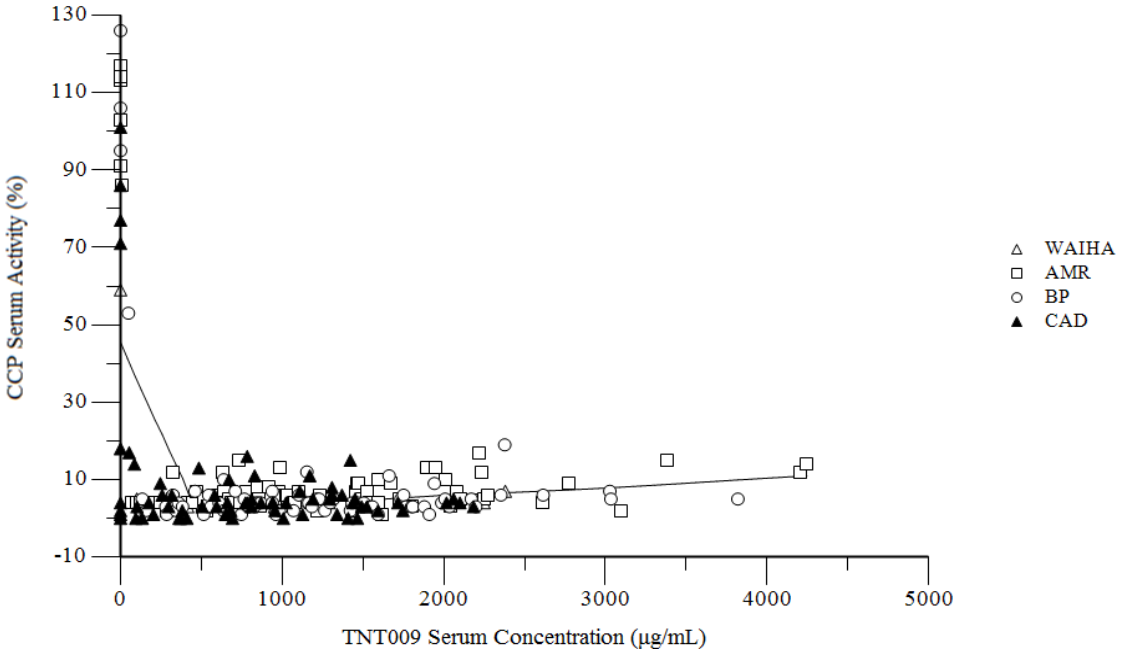
患者集団間で CP 活性のベースライン値に差があり、CAD 及び WAIHA 患者集団のベースライン値は低く、変動が大きかった。平均 CP 活性及び平均 C1s 濃度は、すべての患者集団において試験期間を通してほぼ完全に阻害され、阻害作用は 60 mg/kg 週 1 回の最終投与後 3 週間にわたって維持された。C1sC1INH 濃度は、すべての患者集団で初回投与後に低下した。血清中 C1sC1INH 濃度の低下は持続し、最終投与後 4 週間にベースライン値に回復した。CAD 患者の C4 濃度は正常範囲より低かった（0.15 g/L 未満）。しかし、そのレベルは 60 mg/kg 週 1 回の初回投与後からすぐに上昇し始め、60 mg/kg の最終投与後 4 週間に投与前値に回復した。単回又は反復投与後に観測された C1q 濃度は、患者集団間で同程度であった（約 80 µg/mL）。

2.3.1.4 薬物動態／薬力学の関係

スチムリマブが 100 µg/mL を超える濃度では、CP 活性は一貫して阻害される傾向がみられた。図 9 に示すとおり、60 mg/kg 最終投与時において患者集団間で PK/PD 関係に明らかな差は認められなかった。同様に、スチムリマブは 100 µg/mL を超える濃度で、C1s 濃度は一貫して低下する傾向がみられた。C1sC1INH に対するスチムリマブの EC_{50} は約 50 µg/mL であり、スチムリマブが 300 µg/mL を超え

る濃度で C1sC1INH 濃度は一貫して低下する傾向がみられた。いずれの患者集団でも、単回又は反復投与後にスチムリマブの用量に伴う明らかな C1q 濃度低下は認められなかった。

図 9 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP activity at Day 22 in patients with complement-mediated disorders – BIVV009-01 Part C



AMR = late active antibody-mediated rejection, post-kidney transplantation; BP = bullous pemphigoid; CAD = cold agglutinin disease; CP = classical complement pathway; WAIHA = warm autoimmune hemolytic anemia.
Source: BIVV009-01 Part C CSR Figure 15

2.3.1.5 免疫原性

1 名がベースライン（初回投与前）にのみ ADA 陽性を示し、試験治療下での発現ではない既存の ADA 陽性に分類された。1 名が治験薬投与による ADA 増加と判定された（ベースライン及び投与終了時に ADA 陽性）。4 名が治験薬投与による ADA 発現と判定された。ADA 発現の有無による PK パラメータへの影響はないと考えられた。また、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者のスチムリマブ濃度-時間プロファイルに重なりがみられた。ADA 陽性被験者 1 名では、初回投与後（Day 0）の CP 活性が ADA 陰性被験者と比較して早期にベースライン値に回復したと考えられた。ただし、本被験者は投与終了時（Day 53）にのみ ADA 陽性であったため、この CP 活性低下は ADA 発現に起因しないと考えられた。免疫原性の結果については、4 項で考察する。

2.3.2 BIVV009-03 試験：直近の輸血暦のある特発性寒冷凝集素症患者を対象として BIVV009 の有効性及び安全性を評価する主要な第 3 相、オープンラベル、多施設共同試験（Part A）

2.3.2.1 試験デザイン

BIVV009-03 試験は、直近の輸血歴がある特発性 CAD 患者（試験組み入れの 6 か月前に 1 回以上の輸血を受けた患者と定義）を対象とした第 3 相、非盲検、単一群、多施設共同試験である。患者は Part A で治験薬の投与を受け、6 か月間（26 週間）の安全性及び有効性を評価した後、長期にわたる安全性及び効果の持続性を確認する継続試験（Part B）に移行し、治験薬の投与を継続した。Part B は、Part A の最後の患者の試験終了後 1 年間実施とした。

Part A では、スチムリマブ 6.5 g（体重 75 kg 未満の CAD 患者）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の CAD 患者）を Day 0、Day 7、及びその後は Week 25 まで 14 日ごと（すなわち、Q2W）に約 1 時間かけて静脈内投与した。Part B では、Part A と同一用量でスチムリマブの Q2W 投与を継続した。Part A 及び Part B のいずれにおいても、予定された投与から逸脱した（投与期間枠を過ぎた、又は前回の投与から 17 日超経過した）患者には、追加の負荷投与を行うため、次回の予定投与日の 1 週間前に治験実施医療機関に来院することとした。

PK、PD 及び ADA 測定用の検体採取並びに生体試料分析法及び PK／統計解析法の詳細については、BIVV009-03 試験 Part A の CSR に記載した。

2.3.2.2 薬物動態の結果

母集団解析による PK 曝露量パラメータを 2.4.2 項に示す。

表 4 に 示すとおり、CAD 患者における定常状態でのトラフ（投与前）濃度の平均値は 1382 µg/mL（6.5 g）及び 992 µg/mL（7.5 g）であり、投与終了 1 時間後（投与開始 2 時間後、C_{max} と想定）の濃度の平均値は 3228 µg/mL（6.5 g）及び 2747 µg/mL（7.5 g）であった。

表 4 - Sutimlimab concentrations (µg/mL) at steady state following repeated IV infusion doses in CAD patients – BIVV009-03 Part A

Dose		Mean (SD) µg/mL	Median µg/mL	Range µg/mL
Trough pre-dose	6.5 g	1382 (929)	1144	76.6- 4963
	7.5 g	992 (676)	915	28.7-2848
1 hour post-infusion	6.5 g	3228 (1469)	2895	971- 8762
	7.5 g	2747 (1243)	2729	605-5460

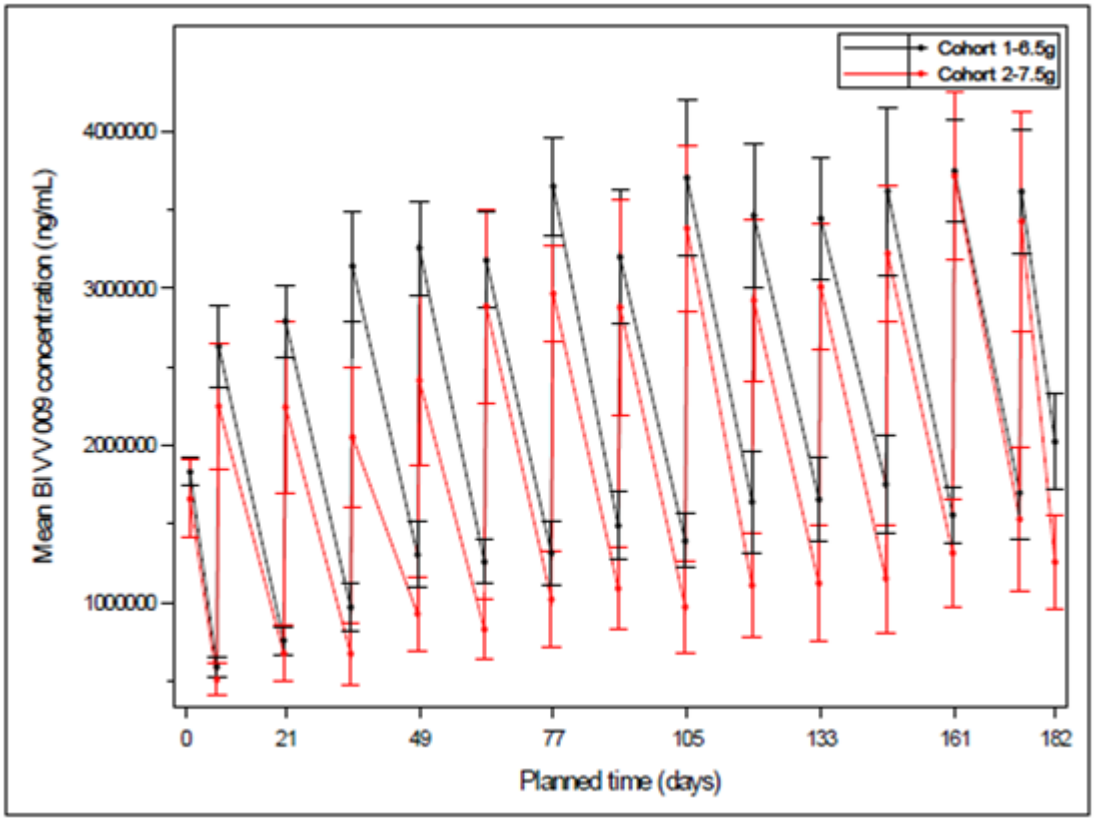
Abbreviations: CAD = cold agglutinin disease; SD = standard deviation
Source: Modified from BIVV009-03 Part A CSR (Appendix Tables 16.2.5.3.1 and 16.2.5.3.2)

BIVV009-03 試験における用量別の観測濃度平均値を図 10 に示す。全体として、両濃度推移は重なりをみせた。

BIVV009-03試験のPart A治験期間中に血漿中濃度が100 µg/mL未満となった患者は2名（2/24 = 8.3%）であり、母集団解析から得られた予測値（6.2%、2.4.1.3項）と近い値であった。これら2名の患者はいずれも非日本人であり、6.5および7.5 g投与が各1名ずつであった。用量別では、6.5 g投与群が17名、7.5 g投与群が7名であることから、頻度はそれぞれ5.9%（予測値4.1%）及び14.3%（予測値8.3%）であった（日本人はいずれも0%）。

なお、20 µg/mL未満となった患者はいなかった。

図 10 - Mean +/- SE Sutimlimab concentrations (ng/mL) in BIVV009-03 study

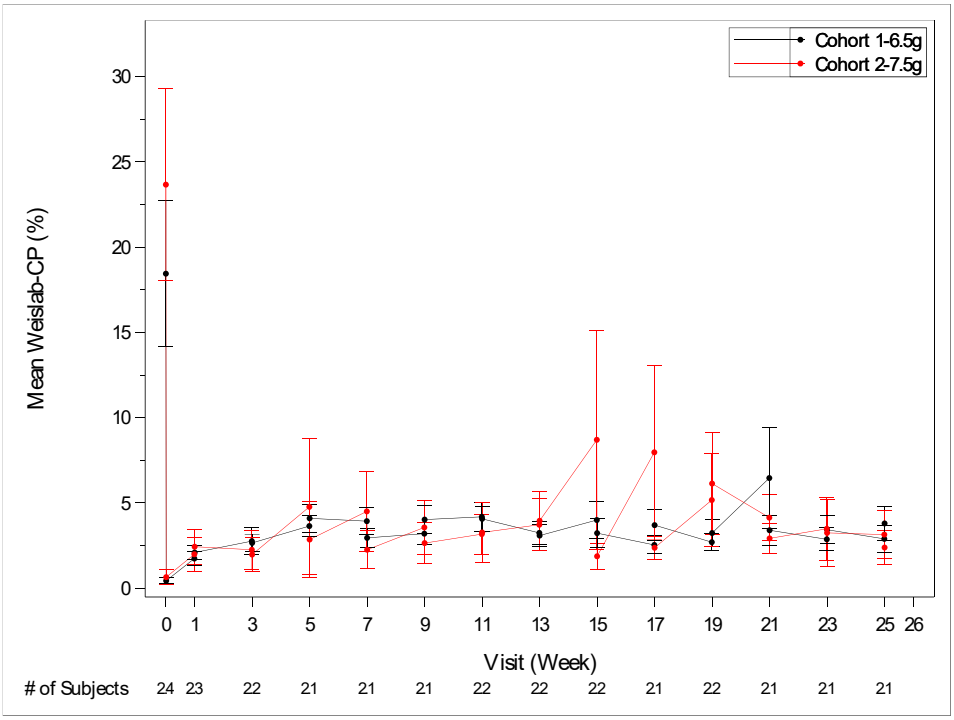


Source: BIVV009-03 Part A CSR Figure 10

2.3.2.3 薬力学及びPK/PDの結果

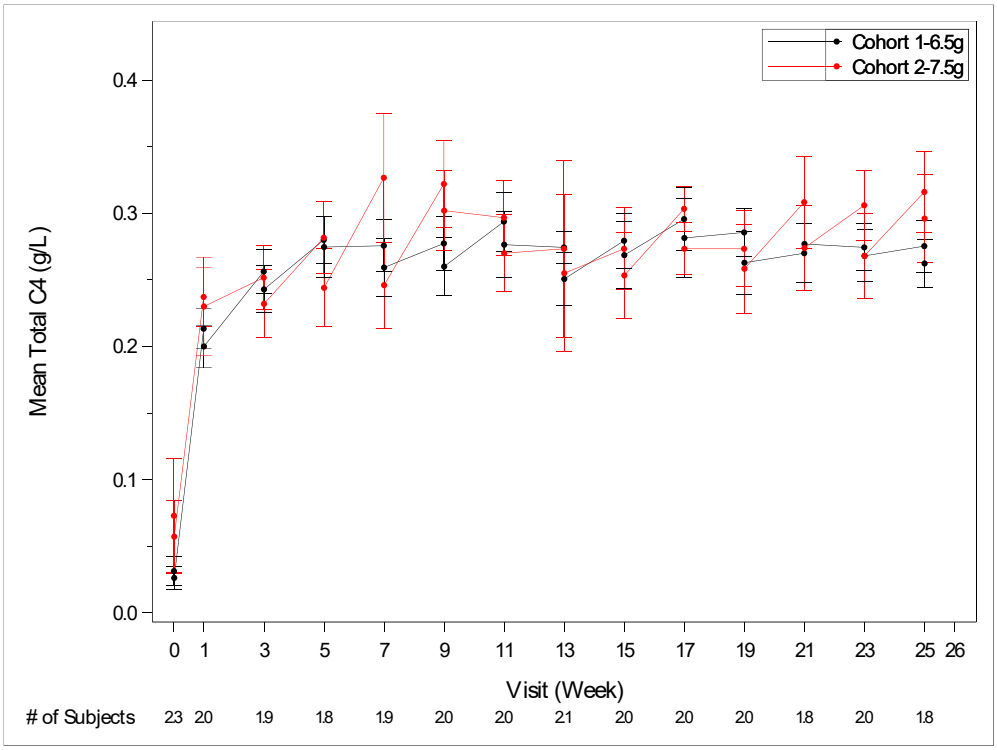
CPの値はスチムリマブ投与直後に低下し、投与期間を通じてほぼ完全に阻害された（図11）。C1q濃度はスチムリマブ投与後に大きな変化を示さず、本分子の作用機序と一致した。C4はCPの中でもC1s（スチムリマブの標的分子）により最初に切断される補体成分であり、CAD患者では、おそらく全身性及び慢性的なCP活性化が原因でベースラインの総C4濃度が低かった。したがって、本試験のCAD患者における投与前値の平均値は低く（0.04 g/L）、スチムリマブ投与直後にC1s活性が阻害されたことで正常範囲に回復した（図12）。

図 11 - Mean CP activities following repeated IV infusion doses in CAD patients – BIVV009-03 part A



Abbreviations: CAD = cold agglutinin disease; CP = classical complement pathway
Note: Cohort 1 consisted of patients <75 kg and Cohort 2 consisted of patients ≥75 kg
Source: BIVV009-03 Part A Figure 9

図 12 - Mean C4 activities-treatment weeks profile by dose groups – BIVV009-03, part A



Abbreviation: C4 = complement protein C4
Source: BIVV009-03 Part A CSR Figure 10

スチムリマブのトラフ濃度と CP 値又は C4 濃度との関係を表 5 に示す。これらのデータから、C4 濃度はスチムリマブの平均トラフ濃度 507～592 µg/mL（Week 1）で正常化することが示された。CP 活性は Week 1 の測定時に低下していた。C4 濃度及び CP 活性に対するスチムリマブの作用は、いずれも投与期間を通じて維持された。

表 5 - Mean trough sutimlimab concentrations, CP activities and C4 levels at each visit

Visit	CP (%) Mean (SD)		C4 (g/L) Mean (SD)		Sutimlimab Concentration (µg/mL) Mean (SD)	
	6.5g	7.5g	6.5g	7.5g	6.5g	7.5g
DAY 0	18.5 (17.6)	23.7 (14.9)	0.03 (0.044)	0.07 (0.114)	0	0
DAY 7 (Week 1)	1.73 (1.66)	1.99 (2.61)	0.21 (0.058)	0.24 (0.059)	592 (260)	507 (268)
DAY 21 (Week 3)	2.76 (3.11)	2.25 (2.78)	0.26 (0.066)	0.25 (0.059)	759 (360)	678 (436)
DAY 35 (Week 5)	3.64 (2.34)	4.78 (9.78)	0.28 (0.068)	0.28 (0.066)	969 (589)	675 (486)
DAY 49 (Week 7)	3.93 (3.12)	4.50 (5.69)	0.28 (0.077)	0.33 (0.119)	1304 (827)	928 (578)
DAY 63 (Week 9)	3.19 (2.57)	3.56 (3.55)	0.28 (0.078)	0.32 (0.073)	1259 (541)	829 (436)
DAY 77 (Week 11)	4.18 (3.37)	3.17 (2.88)	0.29 (0.089)	0.30 (0.069)	1314 (837)	1020 (743)
DAY 91 (Week 13)	3.24 (2.70)	3.72 (3.74)	0.27 (0.047)	0.27 (0.163)	1488 (867)	1089 (592)
DAY 105 (Week 15)	3.99 (4.26)	8.70 (15.7)	0.28 (0.082)	0.27 (0.075)	1392 (695)	972 (707)
DAY 119 (Week 17)	2.53 (2.11)	7.97 (12.5)	0.30 (0.095)	0.30 (0.042)	1639 (1286)	1109 (814)
DAY 133 (Week 19)	2.69 (2.06)	5.17 (6.72)	0.29 (0.073)	0.27 (0.070)	1655 (1062)	1122 (892)
DAY 147 (Week 21)	6.46 (11.9)	4.13 (3.28)	0.27 (0.086)	0.31 (0.085)	1752 (1177)	1153 (839)
DAY 161 (Week 23)	2.86 (2.66)	3.48 (4.11)	0.27 (0.070)	0.31 (0.059)	1557 (698)	1315 (767)
DAY 175 (Week 25)	2.89 (3.13)	3.14 (3.14)	0.28 (0.075)	0.32 (0.067)	1698 (1174)	1530 (1018)

Abbreviations: CP = classical complement pathway; C4 = complement protein C4; SD = standard deviation

Note: pretreatment n=22-42, post-treatment n=19-22

Source: BIVV009-03 Part A CSR (Appendix Tables 16.2.8.17.1 and 16.2.8.17.3; Tables 16.2.5.3.1 and 16.2.5.3.2)

2.4 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

BIVV009-01 試験及び BIVV009-02 試験の被験者 97 名（表 6 ）から得られたデータを用いて、最初の母集団 PK 解析（TNTH-CSC-103 試験）を実施するとともに、第 3 相試験の用量選択のためにスチムリマブ曝露量と CP 活性の経験的関係を評価した。第 3 相試験を含む臨床試験のうち、その後の包括的な母集団 PK 解析（POH0755 試験）に用いた試験を表 1 に要約した。

2.4.1 TNTH-CSC-103 試験 : 健康被験者及び補体関連疾患患者を対象としたスチムリマブのモデル化及びシミュレーション

2.4.1.1 目的及び方法

本解析の目的は、健康被験者及び補体関連疾患患者を対象にスチムリマブ静脈内投与時の母集団 PK 解析を実施し、スチムリマブの PK の特性を明らかにするとともに、曝露量の変動要因を評価することであった。また、第 3 相試験の至適用法・用量を裏付けるため、本モデルを曝露量-反応関係と併せて探索的に検討した。

本解析では、第 1 相試験 2 試験の計 97 名（健康被験者 66 名、患者 31 名）から入手した頻回採血による PK データを併合した（表 6）。スチムリマブを 1 時間かけて単回（0.3～100 mg/kg）又は反復（30～75 mg/kg［週 1 回投与又は 1 週間間隔で 2 回投与した後、Q2W 投与］）静脈内投与した。母集団 PK 解析は Certara Phoenix Version 7.0 を用いて実施した。モデル構築の各段階で、交互作用を考慮した条件付き一次近似法を用いた。

これらのデータから、スチムリマブは低濃度でミカエリスメンテン型の非線形動態を示し、高用量及び高濃度で典型的な2コンパートメントPKを示すことが確認された。構築した構造モデルは、TMDD に基づくスチムリマブの線形及び非線形動態（表 12）を含むモデルであった。残差変動には、予測に対する加法部分と比例部分があると仮定した。共変量として、人口統計学的特性（年齢、性別、民族／人種、体重）、疾患特性（健康被験者又は患者）、及び推算糸球体濾過量（eGFR）から評価した腎機能特性を典型的な変数増加法（p 値 0.05）及び変数減少法（p 値 0.01）により検討した。最終的な母集団 PK モデルの適切性は、モデル診断プロット及び関連する統計量により評価した。この母集団 PK モデルを用いて、CAD 患者でのスチムリマブが 20 μg/mL（IC_{90} より高い濃度）を超える濃度、及び 100 μg/mL を超える濃度（非線形 PK を回避するため）に維持するために、2 回の負荷投与（Day 1 及び 8）後に Q2W で維持投与した場合の定常状態でのスチムリマブ濃度をシミュレートした。比較のために 3 用法（5.5 g［固定用量］、75 mg/kg［体重換算用量］、及び体重 75 kg 未満の場合は 6.5 g、体重 75 kg 以上の場合は 7.5 g［体重層別用量］）をシミュレートした。米国の電子カルテ及び保険請求データベースから抽出された CAD 患者 631 名の体重の中央値に合わせて、75 kg をカットオフ値とした。

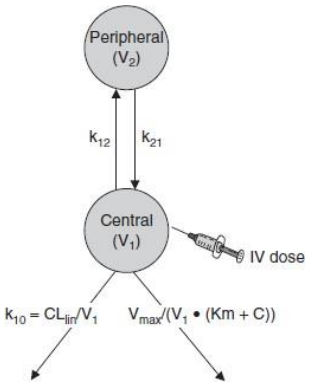
PK/PD 解析では、個々のスチムリマブ濃度及び CP 活性の時間を一致させ、抑制 E_{max} モデルを用いてその関係をモデル化した。

表 6 - Summary of clinical studies for population PK and PK/PD analysis – study TNTH-CSC-103

Study Identifier (Phase)	Type of Study	Dosage Regimen	Number of Sutimlimab Subjects	Population
BIVV009-01 (Phase 1)	Part A: SAD Part B: MAD Part C: Multiple Doses	Part A: 0.3 – 100 mg/kg Part B: 30 and 60 mg/kg weekly x 4 Part C: 10 mg/kg test dose × 1, 60 mg/kg weekly × 4	Part A: 36 Part B: 12 Part C: 31	Part A and B: healthy subjects Part C: CAD, WAIHA,BP and AMR patients
BIVV009-02 (Phase 1)	Multiple Doses	75 mg/kg on Days 1, 8, 22 and 36	18	healthy subjects

Abbreviations: AMR = antibody-mediated rejection; BP = bullous pemphigoid; CAD = cold agglutinin disease; MAD = multiple-ascending dose; SAD = single-ascending dose; WAIHA = warm autoimmune hemolytic anemia.
Source: TNTH-CSC-103 Table 2

図 13 - Nonlinear model to account for target-mediated drug disposition– study TNTH-CSC-103



Abbreviations: V2 = peripheral volume; V1 = central volume; K21 = CL2/V2; CL2 = peripheral clearance; K12 = CL2/V1; Cllin = non-specific clearance; Vmax = maximum elimination rate via saturable pathway; Km = Michaelis-Menten constant of the saturable pathway; and C = concentrations of sutimlimab.

2.4.1.2 結果

線形及び非線形の消失を伴う 2 コンパートメントモデルは、静脈内投与後のスチムリマブの濃度-時間プロファイルと良く一致した。体重は消失相及び分布相の線形クリアランスに対する重要な共変量であり、いずれの指数項も 1 を超えた（すなわち、高体重ほどクリアランスが高かった）。また、疾患は中央コンパートメントの分布容積（V_c）を決定する統計学的に有意な共変量であることが確認され、患者の分布容積は健康被験者よりわずかに高かった。母集団 PK モデルによると、線形消失過程のみを考慮した場合、スチムリマブの分布相及び終末相における消失半減期（$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$）はそれぞれ 0.84 日及び 20.9 日であった。

表 7 - Parameter estimates of the final population model for sutimlimab – study TNTH-CSC-103

Population PK Parameter	Typical Values	Between Subject Variability (%)
CL (mL/h)	7.39x (WT/70)**1.64	26.3
Vc (mL)	3233.24	30.2
CAD	x 1.42	
BP	x 1.39	
AMR	x 1.04	
WAIHA	x 1.52	
CL2 (mL/h)	41.04 x (WT/70)**2.71	50.2
V2 (mL)	1973.63	28.2
V_{max} (µg/h)	8148.73	35.6
Km (µg/mL)	5.87	
Error Model		
Proportional Error (%)	20.1	NA
Additive error (µg/mL)	0.51	NA

Abbreviations: AMR: Antibody-mediated rejection, BP: Bullous pemphigoid, CAD: Cold agglutinin disease, CL: linear clearance, CL2: distribution clearance, Km: affinity for non-linear disposition, RSE: relative standard error, V2: peripheral volume of distribution, Vc: central volume of distribution, Vmax: rate of non-linear disposition, WAIHA: Warm autoimmune hemolytic anemia, WT: body weight.
Source: Study TNTH-CSC-03 Table 5

CP 活性の PK/PD モデルパラメータを表 8 に示す。

表 8 - PK/PD parameters of sutimlimab and CP activity – study TNTH-CSC-103

Parameter	Estimate (RSE%)
I_{max} (%)	90.2 (1.1)
IC_{50} (µg/mL)	6.24 (25.7)
E_0 (%)	94.8 (1.1)
H	2.41 (19.9)
Error (+/-)	7.51 (2.7)

Abbreviations: CP: complement pathway, I_{max}: the maximum inhibition, IC_{50}: concentration associated to 50% of the maximum effect, E_0: baseline value, H: Hill factor, RSE: residual standard error.
Source: Study TNTH-CSC-03 Table 7

抑制 E_{max} モデルによると、CP 活性に対するスチムリマブの I_{max} は 90.2%であり、CP 活性に対する IC_{50} は 6.2 µg/mL、IC_{90} は 15.5 µg/mL と算出された。IC_{50} が低く、Hill 係数が 2.4 であったことから、濃度-反応関係が急峻であること、また、スチムリマブ濃度が 100 µg/mL を超えていれば最大に近い CP 活性阻害を維持し、非線形の PK を回避するのに十分であることが示唆された。

2.4.1.3 シミュレーション及び第 3 相試験の推奨用法・用量

シミュレーションの結果、目標濃度である 100 µg/mL を下回る頻度は、固定用量の 5.5 g 又は体重換算用量の 75 mg/kg の投与レジメンより 6.5 g/7.5 g 投与レジメンではるかに低かった（表 9）。すべての体重を考慮した場合、目標濃度 100 µg/mL を下回る患者の割合は、6.5 g/7.5 g 投与レジメンで 6.2%、5.5 g 投与レジメンで 17.7%、75 mg/kg 投与レジメンで 16.0%であった。これらの結果から、体重 75 kg 未満の CAD 患者に 6.5 g を投与し、体重 75 kg 以上の CAD 患者に 7.5 g を投与する体重層別レジメンを第 3 相試験で選択することが支持された。

表 9 - Population PK model predicted proportion of CAD patients with trough concentrations below 100 or 20 µg/mL with flat, body weight based, and tiered dosing regimens (n =50; 200 replicates) – study TNTH-CSC-103

Regimen	Weight Group	Median Trough Concentration (µg/mL)	90% PI Lower	90% PI Upper	Mean % Below 100 µg/mL (90% PI)	Mean % Below 20 µg/mL (90% PI)
5.5 g	< 45 kg	1730	136	3260	2.8 (0.0 – 27.5)	2.9 (0.0 – 12.5)
	≥45 to < 55 kg	1310	6.33	2690	5.7 (0.0 – 25.4)	7.0 (0.0 – 15.2)
	≥55 to < 65 kg	913	4.27	2020	7.9 (0.0 – 25.0)	18.5 (0.0 – 41.7)
	≥65 to < 75 kg	628	1.28	1540	11.8 (0.0 – 28.6)	1.4 (0.0 – 10.0)
	≥75 to < 85 kg	446	0.592	1190	17.4 (0.0 – 42.9)	4.2 (0.0 – 10.3)
	≥85 to < 95 kg	335	0.248	926	23.5 (0.0 – 50.0)	13.1 (0.0 – 33.3)
	≥95 kg	160	0.00472	635	39.3 (14.2 – 66.7)	1.1 (0.0 – 9.1)
	All	516	0.445	1870	17.7 (10.0 – 26.0)	11.9 (6.0 – 20.0)
75 mg/kg	< 45 kg	221	0.307	1310	41.4 (0.0 – 100.0)	36.2 (0.0 – 100.0)
	≥45 to < 55 kg	393	0.403	1330	31.8 (0.0 – 66.7)	26.3 (0.0 – 66.7)
	≥55 to < 65 kg	518	0.778	1430	20.8 (0.0 – 50.0)	16.1 (0.0 – 37.6)
	≥65 to < 75 kg	553	0.926	1390	14.1 (0.0 – 33.3)	10.2 (0.0 – 27.3)
	≥75 to < 85 kg	563	1.39	1360	12.4 (0.0 – 33.3)	8.4 (0.0 – 27.3)
	≥85 to < 95 kg	571	13.2	1270	9.2 (0.0 – 33.3)	5.4 (0.0 – 25.0)
	≥95 kg	472	3.53	1150	11.0 (0.0 – 33.3)	6.4 (0.0 – 22.2)
	All	516	0.859	1340	16.0 (8.0 – 24.1)	11.7 (4.0 – 20.0)
6.5 g for <75 kg 7.5 g for ≥75 kg	< 45 kg	2490	700	4280	2.4 (0.0 – 0.0)	1.2 (0.0 – 0.0)
	≥45 to < 55 kg	1880	426	3590	2.1 (0.0 – 17.0)	1.6 (0.0 – 16.7)
	≥55 to < 65 kg	1330	215	2650	4.1 (0.0 – 16.7)	3.3 (0.0 – 14.3)
	≥65 to < 75 kg	950	67.8	1980	5.5 (0.0 – 20.0)	4.4 (0.0 – 16.7)
	≥75 to < 85 kg	908	197	1900	3.4 (0.0 – 14.4)	2.4 (0.0 – 12.5)
	≥85 to < 95 kg	715	84.9	1590	5.1 (0.0 – 22.2)	3.0 (0.0 – 14.3)
	≥95 kg	365	0.313	1090	16.6 (0.0 – 42.9)	9.1 (0.0 – 33.3)
	All	907	55.8	2500	6.2 (2.0 – 12.0)	4.0 (0.0 – 8.0)

Abbreviations: PI = prediction interval
Source: Study TNTH-CSC-03 Table 9

2.4.2 POH0755 試験：第 3 相 BIVV009-03 試験を含む薬物動態及び母集団薬物動態データ

2.4.2.1 目的及び方法

本解析の主要目的は、スチムリマブの母集団 PK を明らかにすること、また、特発性 CAD 患者でのスチムリマブの PK に影響を及ぼす可能性のある人口統計学的特性及び臨床検査値を探索することであった。副次目的は、日本人被験者と外国人被験者の PK の差を評価することであった。本解析では、計 154 名（CAD 患者 34 名を含む）から入手した第 1 相試験 3 試験の頻回採血による PK データ及び第 3 相試験の少数採血による PK データを併合した。表 10 に示すように、スチムリマブを 1 時間かけて単回（0.3～100 mg/kg）又は反復（30～75 mg/kg 又は 6.5 g［体重 75 kg 未満の CAD 患者］/7.5 g［体重 75 kg 以上の CAD 患者］を週 1 回投与又は 1 週間間隔で 2 回投与した後、Q2W 投与）静脈内投与した。

表 10 - Summary of clinical studies for population PK analysis – study POH0755

Study Identifier (Phase)	Type of Study	Dosage Regimen	Number of Sutimlimab Dosed Subjects	Population
BIVV009-01 (Phase 1)	Part A: SAD Part B: MAD Part C: Multiple doses	Part A: 0.3 – 100 mg/kg Part B: 30 and 60 mg/kg weekly x 4 Part C: 10 mg/kg test dose × 1, 60 mg/kg weekly × 4	Part A: 36 Part B: 12 Part C: 34	Part A and B: healthy subjects Part C: CAD, WAIHA, BP and AMR patients
BIVV009-02 (Phase 1)	Multiple doses	75 mg/kg on Days 1, 8, 22 and 36	18	Healthy subjects
BIVV009-03 (Phase 3)	Multiple doses	6.5 g (patients < 75 kg) and 7.5 g (Patients ≥ 75 kg) Part A: Dose administered on Day 0, Day 7, and Q2W thereafter through Week 25 Part B (patients rolled over from Part A): Q2W doses from Part A continued	24	CAD patients
BIVV009-05 (Phase 1)	Part A: Single dose Part B: Multiple doses	Part A: 30 mg/kg, 60 mg/kg, and 100 mg/kg Part B: 6.5 g (patients < 75 kg) and 7.5 g (patients ≥ 75 kg) Dose administered on Days 1, 8, and, 22	Part A: 18 Part B: 12	Healthy subjects (Japanese)

SAD: single-ascending dose, MAD: multiple-ascending dose, IV: intravenous, BP = bullous pemphigoid, AMR = antibody-mediated rejection, CAD = cold agglutinin Disease, WAIHA = warm autoimmune hemolytic anemia,
Source: Study POH0755, Table 1 and Table 4

母集団 PK モデリングには、非線形混合効果モデリングソフトウェア（NONMEM®）（バージョン 7.4；ICON 社、米国メリーランド州ハノーバー）を使用した。曝露量の指標算出及び各種投与レジメンの探索のためのシミュレーションには、NONMEM 及び R（バージョン 3.6）を使用した。データ作成、グラフ解析、モデル診断及び統計的要約には、SAS（バージョン 9.4）又は R（バージョン 3.6）

を使用した。モデル診断及び共変量の検討などの NONMEM タスクの円滑化には、Xpose®及び Perl-Speaks-NONMEM（PsN®；ウプサラ大学薬剤部、スウェーデン、ウプサラ）を使用した。モデル構築には、被験者間変動（BSV）及び残差変動の交互作用を考慮した NONMEM の条件付き一次近似法（FOCE INTER）又は確率的推定法のいずれかを用いた。

母集団 PK モデルは、最初に BIVV009-01 試験及び BIVV009-02 試験のデータに基づいて構築された後（TNTH-CSC-103 試験、2.4.1 項参照）、本解析用に、その他の試験のデータ（BIVV009-05 試験及び BIVV009-03 試験の結果を含む）を組み入れて更新した。

スチムリマブの PK に影響を及ぼす可能性のある共変量を変数増加法（p = 0.01）及び変数減少法（p = 0.001）により検討した。変数減少法による検討後にモデルに残った共変量を更に検討し、対象パラメータに対する影響の大きさ（20%以上）に基づいて選択した。共変量として、年齢、体重、腎機能、肝機能、性別、人種、疾患の有無、ADA の有無及び併用薬の有無を検討した。この母集団 PK モデルを用いて個々の患者のスチムリマブ曝露量（AUC、C_{max}、トラフ濃度［C_{min}］など）の事後推定値を求め、有効性の曝露量-反応解析に使用した。

スチムリマブの最終母集団 PK モデルを用いて、成人患者治療時の推奨用法・用量（体重 75 kg 未満の CAD 患者は 6.5 g、体重 75 kg 以上の CAD 患者は 7.5 g）での曝露量をシミュレートした。シミュレートした投与日は、Day 0、7、21、35、49、63、77、91、105、119、133、147、161 及び 175 であった。すべての共変量のシミュレーション対象者（n = 1000、各民族層で 500 名）を母集団 PK 解析データセットに含まれる被験者からサンプリング（入替えあり）して選択した。

2.4.2.2 結果

静脈内投与後の最終母集団 PK モデルは、線形クリアランス（CL）と非線形クリアランス（非線形 CL）が存在する 2 コンパートメント動態モデルであり、本モデルは CAD 患者及び健康被験者におけるスチムリマブの PK と良く一致した。残差誤差モデルには、BIVV009-03 試験の加法誤差項及び比例誤差項のほか、別途、BIVV009-03 試験以外の試験の加法誤差項及び比例誤差項を設けた。Vc、末梢コンパートメントの分布容積（Vp）、CL 及び非線形消失速度（V_{max}）については、被験者間変動も求めた。最終モデルによるパラメータを表 11 に要約する。体重は Vc 及び CL に対する共変量とされ、民族（日本人）は Vc 及び V_{max} に対する共変量とされた。体重及び日本人を共変量として含めた後では、以下の共変量がスチムリマブの PK に更なる影響を及ぼすことはなかった：性別、人種、年齢、アルブミン、肝機能（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、ビリルビン）、腎機能（クレアチニンクリアランス［CL_{CR}］、eGFR）及び免疫原性（ADA の有無）。

表 11 - Parameter estimates of the final population model for sutimlimab – study POH0755

	Estimate		Interindividual Variability		
Parameter (unit)	**Typical Value**	**RSE[a]**	**Typical Value**	**RSE[a]**	**Shrinkage[b]**
Clearance (CL, mL/h)	5.65	7.6%	34%	16%	35%
Effect of body weight on CL[c]	1.72	11%	—	—	—
Intercompartmental clearance (Q, mL/h)	19.7	7.1%	—	—	—
Central volume of distribution (Vc, mL)	3841	2.2%	21%	5.4%	25%
Effect of body weight on Vc[c]	0.52	18%	—	—	—
Japanese ethnicity effect on Vc	-29%	9.8%	—	—	—
Peripheral volume of distribution (Vp, mL)	1994	4.5%	55%	19%	5.2%
Maximal non-linear clearance (Vmax, µg/hr)	9870	4.0%	20%	15%	23%
Japanese ethnicity effect on Vmax	-30%	21%	—	—	—
sutimlimab concentration required for half-maximal non-linear clearance (Km, µg/mL)	8.7	29%	—	—	—
Residual variability					
BIVV009-03 study proportional residual error	27%	10%	—	—	3.9%
BIVV009-03 study additive residual error SD (µg/mL)	111	21%	—	—	3.9%
Non-BIVV009-03 studies proportional residual error	14%	4.4%	—	—	8.7%
Non-BIVV09-03 studies additive residual error SD (µg/mL)	5.7	8.1%	—	—	8.7%

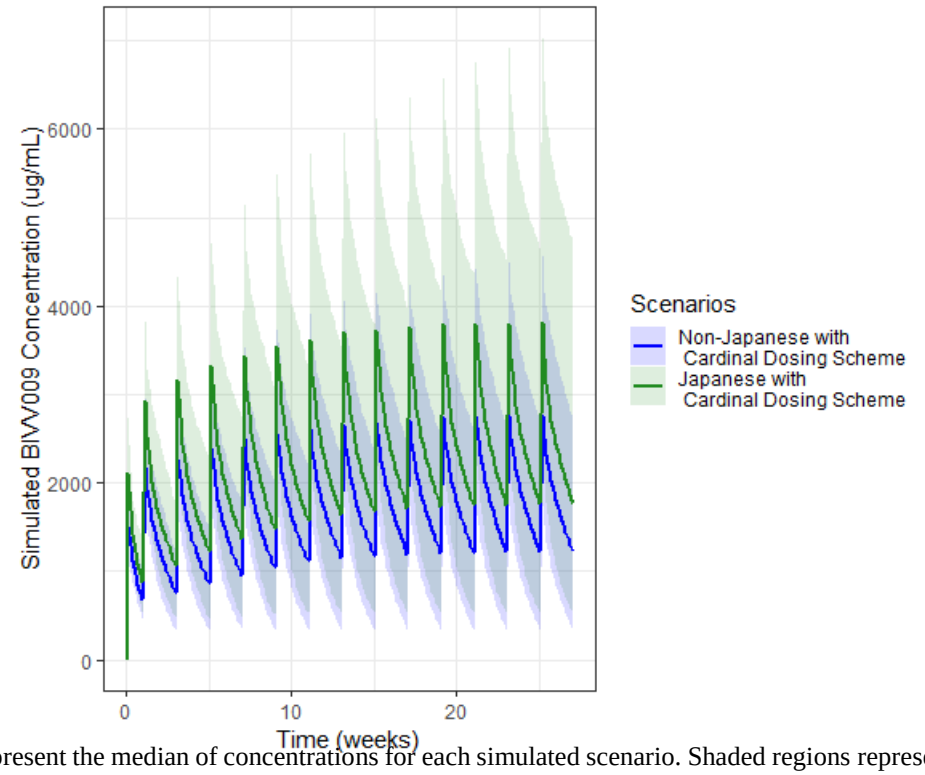
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation, BSV=between-subject variability; CL = clearance; Q=intercompartmental clearance; RSE=relative standard error, SD=standard deviation; SE=standard error; ND =not determined; Vc = central volume; Vmax = rate of non-linear disposition; Vp = peripheral volume of distribution.
[a] RSE of parameter estimate are calculated as 100 × (SE/typical value); RSE of BSV magnitude are presented on %CV scale and approximated as 100 × (SE/variance estimate)/2.
[b] Shrinkage (%) is calculated as 100 × (1 – SD of post hocs/estimated variance).
[c] Effect of body weight is relative to the median body weight of 71.85 kg; power coefficient presented.
Source: Study POH0755, Table 8

シミュレートした濃度-時間プロファイルに対する民族（日本人）の影響を図 14 に示す。シミュレーションにより求めた日本人及び外国人被験者の定常状態での曝露量に対する体重の影響を図 15（C_{min}）及び図 16 （C_{max}）に示す。定常状態での曝露量に対する、典型例（体重の中央値：71.85 kg）を基準とした体重の影響及び外国人を基準とした日本人の影響を図 17 に示す。

シミュレーションにより求めた曝露量は、日本人被験者の方が外国人被験者より高かった（中央値で約 38%～44%増）（表 12 ）。この結果は、日本人被験者で Vc が小さく、非線形 CL パラメータの最大値が低かったことと一致する。

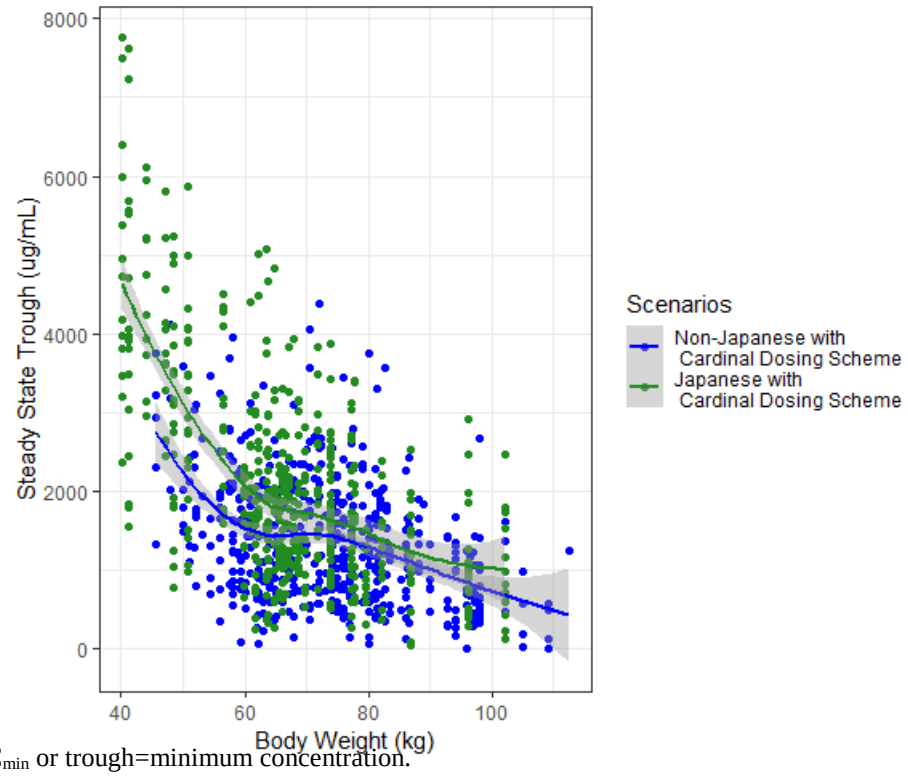
シミュレーションにより求めたスチムリマブの曝露量は、日本人及び外国人ともに体重増加に伴い減少した。シミュレーションの結果、曝露量の範囲は体重範囲の 5～95 パーセンタイルで 47%～157%（体重の中央値 71.85 kg を基準とした場合、表 13）であった。これらの共変量の影響を考慮しても、C_{min} の下位 5 パーセンタイル値は、日本人及び外国人ともに目標濃度の 100 µg/mL を上回った。これらの結果から、第 3 相 BIVV009-03 試験での用法・用量により、すべての患者群で十分な曝露量が得られることが示唆された。

図 14 - Simulated sutimlimab PK profiles in Japanese versus non-Japanese subjects – study POH0755



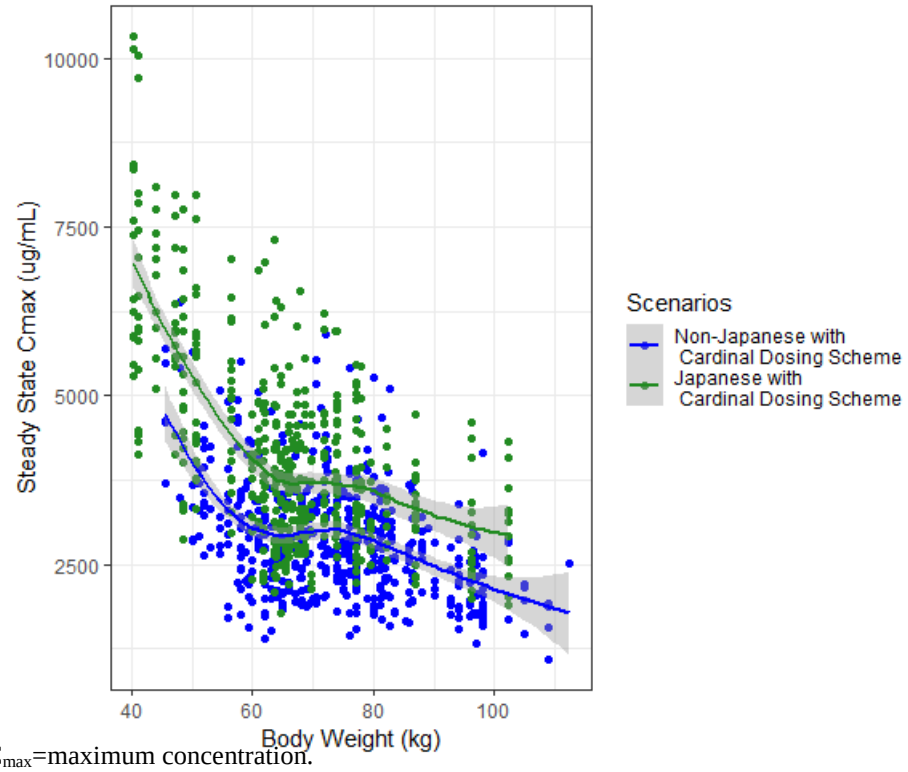
Note: Lines represent the median of concentrations for each simulated scenario. Shaded regions represent the 5th to 95th percentile of concentrations for each simulated scenario. Cardinal corresponds to study BIVV009-03.
Source: Study POH0755, Figure 12

図 15 - Simulated sutimlimab steady-state trough concentration (C_{min}) versus body weight – study POH755



Abbreviations: C_{min} or trough=minimum concentration.
Note: Circles represent individual simulation results. Lines represent a loess trendline, and shaded region represents the 95% CI of the loess trendline. Cardinal corresponds to study BIVV009-03.
Source: Study POH0755, Figure 13

図 16 - Simulated sutimlimab steady state maximum concentration (C_{max}) versus body weight – study POH0755



Abbreviations: C_{max}=maximum concentration.
Note: Circles represent individual simulation results. Lines represent a loess trendline and shaded region represents the 95% CI of the loess trendline. Cardinal corresponds to study BIVV009-03.
Source: Study POH0755, Figure 14

表 12 - Simulated sutimlimab exposure estimates in Japanese versus non-Japanese subjects – study POH0755

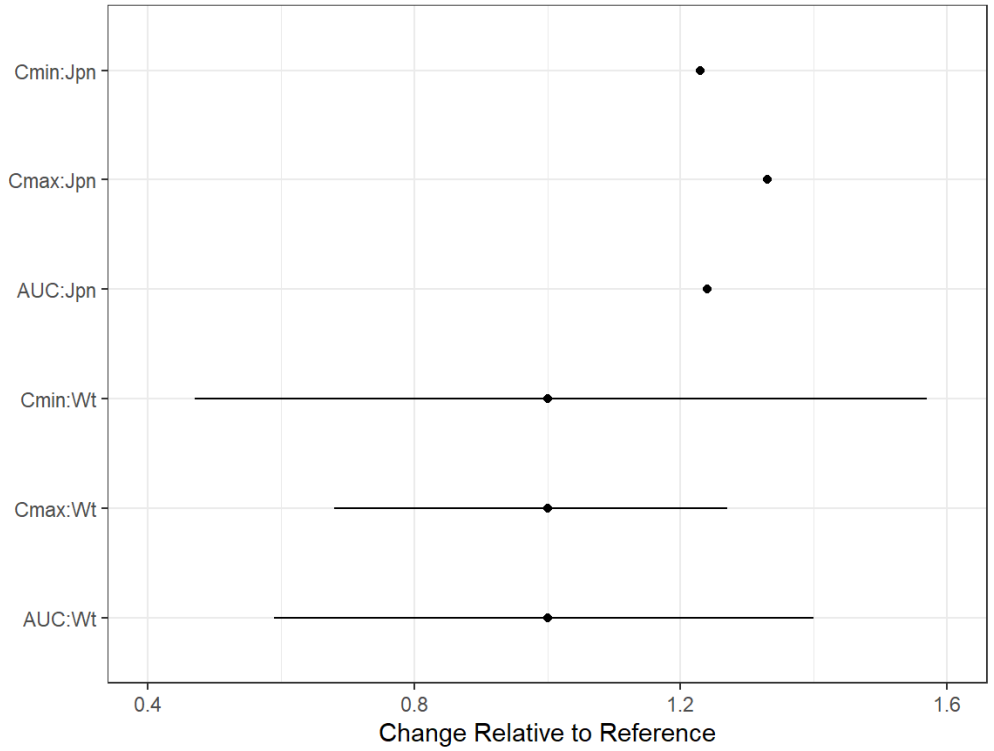
Group	Steady-State C_{max} (µg/mL) Median (5th percentile, 95th percentile)	Steady-State C_{min} (µg/mL) Median (5th percentile, 95th percentile)
Non-Japanese	2770 (1753, 4572)	1229 (339, 2746)
Japanese	3812 (2354, 7034)	1775 (531, 4749)
Impact of Japanese relative to Non-Japanese ethnicity	38% increase for median	44% increase for median

Abbreviations: CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; C_{min}=minimum concentration.
Note: All simulations were performed using the dosing regimen outlined in the BIVV009-03 study. Briefly, doses of 6.5 g for individuals whose baseline body weight is <75 kg and 7.5 g for individuals whose baseline body weight is ≥75 kg were used. Simulated doses administered weekly for the first 2 doses followed by doses every 2 weeks thereafter for 26 weeks.
Source: Study POH0755, Table 12

表 13 - Impact of Body Weight and Ethnicity on Steady-State Exposure of BIVV009 for a Typical Subject

Covariate	**Steady-State BIVV009 Exposure Metric**	**Impact expressed as ratio of test/reference**
Ethnicity Japanese (test) Non-Japanese (reference)	C_{min}	1.23
	C_{max}	1.33
	AUC	1.24
Body Weight 5th percentile (50.46 kg, test) Median (71.85 kg, reference)	C_{min}	1.57
	C_{max}	1.27
	AUC	1.40
Body Weight 95th percentile (98.0 kg, test) Median (71.85 kg, reference)	C_{min}	0.47
	C_{max}	0.68
	AUC	0.59

図 17 - Effect of body weight and ethnicity on sutimlimab exposure at steady-state – study POH0755



Abbreviations: AUC=area under the curve, Cmax=maximum observed concentration, Cmin=minimum concentration prior to next dose, Jpn=Japanese.
Note: The black lines represent the change in exposure parameter relative to the reference body weight of 71.85 kg at the 5th and 95th percentiles of body weight in the analysis dataset. The circles represent a relative ratio of 1 (or no change) at the median body weight of 71.85 or the impact of Japanese ethnicity relative to non-Japanese ethnicity.
Source: Study POH0755, Figure 15

2.4.2.3 結論

特発性 CAD 患者におけるスチムリマブの PK は、線形消失及び非線形消失が存在する 2 コンパートメントモデルに良く一致した。特発性 CAD 患者において、定常状態でのスチムリマブ曝露量の被験者間変動を説明しうる顕著な影響が認められた共変量は、体重及び民族（日本人、外国人）のみであった。年齢は、BIVV009 の PK に対して統計学的に有意であるが、臨床的に重要ではない共変量であることが確認された。その他の共変量（性別、人種、アルブミン、ALT、AST、ビリルビン、CL_{CR}、eGFR 及び ADA の有無）はいずれも、特発性 CAD 患者におけるスチムリマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

2.4.3 POH0756 試験：特発性寒冷凝集素症患者を対象としたスチムリマブの曝露量-反応解析

2.4.3.1 方法

本解析の主要目的は、有効性（ヘモグロビン及びビリルビン）に関する曝露量-反応関係を明らかにすること、また、安全性に影響を及ぼす可能性のある人口統計学的特性及び臨床検査値を探索することであった。表 14 に示すとおり、BIVV009-01 試験 Part C 及び BIVV009-03 試験のデータを本解析に含めた。投与期間中及び投与終了後にヘモグロビン及びビリルビンに関する広範なデータが得られた。CAD 患者を対象とした曝露量-反応解析用の曝露量の指標算出及び各種投与レジメンの探索のためのシミュレーションには、非線形混合効果モデリングソフトウェア（NONMEM）（バージョン 7.4 ; ICON 社、米国メリーランド州ハノーバー）及び R（バージョン 3.6）を使用した。データ作成、グラフ解析、モデル診断及び統計的要約には、SAS（バージョン 9.4）及び R（バージョン 3.6）を使用した。評価項目の線形及び非線形回帰分析には、R を使用した。

曝露量-反応関係の解析では、スチムリマブ濃度の観測値に加えて、モデルから予測した曝露量データも検討した。母集団 PK モデル（POH0755 試験、2.4.2 項）を用いたベイズ法による事後推定値より、定常状態での濃度-時間プロファイルを予測した。各試験のそれぞれの被験者の最終投与を定常状態と定義した。その後、定常状態プロファイルから PK パラメータを求めた。

有効性評価項目（ヘモグロビン及びビリルビン値）の曝露量-反応関係は、グラフ解析、時間を一致させたヘモグロビンとスチムリマブ濃度の関係（線形及び／又は非線形回帰法）及び一定の線形又は非線形（飽和モデルなど）関数を用いた治療効果の経時的推移モデルの 3 つについて検討した。曝露量-反応関係又は効果の経時的モデルに影響を及ぼす可能性のある共変量（性別、人種／民族、年齢、体重などの人口統計学的特性、アルブミン、総ビリルビン、肝機能検査値などの肝機能指標、腎機能障害の有無、eGFR、CL_{CR} などの腎機能指標、ADA 及びベースラインのヘモグロビン濃度及びビリルビン濃度）を変数増加法（$p = 0.01$）及び変数減少法（$p = 0.001$）により検討した。変数減少法によりモデルに残った共変量を更に検討し、対象パラメータに対する影響の大きさ（20%以上）に基づいて選択した。

表 14 - Summary of clinical studies for exposure-response analysis - study POH0756

Study Identifier (Phase)	Type of Study	Dosage Regimen	Number of Sutimlimab Dosed Subjects	Population
BIVV009-01 Part C (Phase 1)	Multiple doses	10 mg/kg test dose × 1, 60 mg/kg weekly × 4	6	Primary CAD, patients
BIVV009-03 (Phase 3)	Multiple doses	6.5 g (patients < 75 kg) and 7.5 g (Patients ≥ 75 kg) Part A: Dose administered on Day 0, Day 7, and Q2W thereafter through Week 25 Part B (patients rolled over from Part A): Q2W doses from Part A continued	24	CAD patients

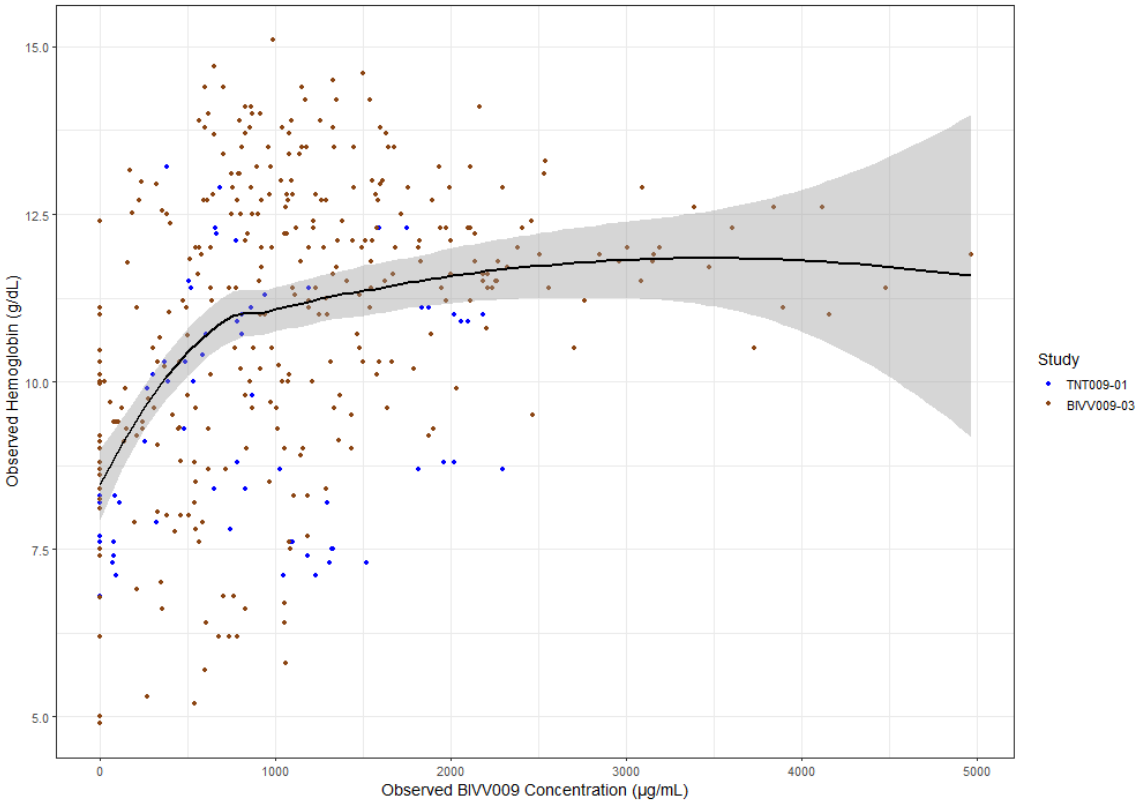
Abbreviation: CAD = cold agglutinin Disease, Q2W = every 2 weeks
Source: Study POH0756, Table 1 and Table 3

2.4.3.2 結果

2.4.3.2.1 ヘモグロビン

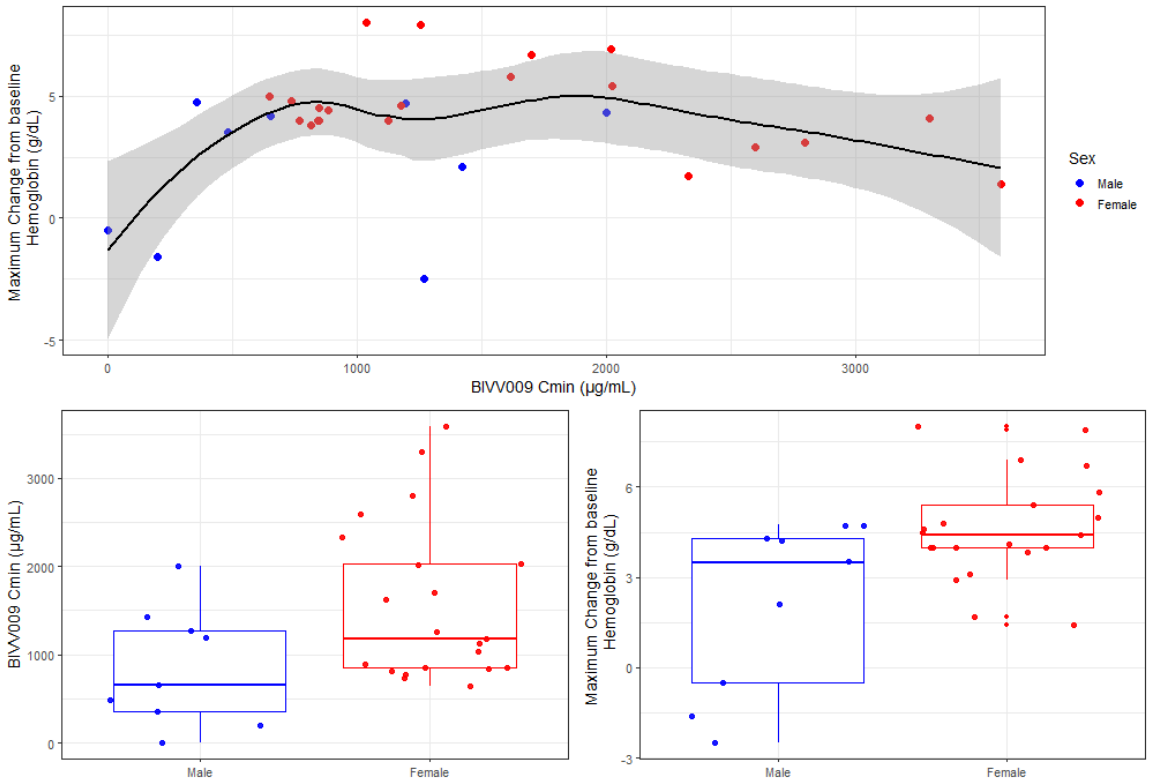
個々のプロットでヒステリシスが認められ、スチムリマブのヘモグロビン濃度上昇効果に時間差があることが示された。時間を一致させたヘモグロビンの観測値とスチムリマブ濃度のプロットを解析した結果、ヘモグロビン濃度はスチムリマブ濃度の最高値まで濃度上昇に伴って増加した（図 18 ）。ヘモグロビン濃度の最大変化量は、定常状態でのスチムリマブの C_{min} の濃度範囲全体で同程度であった。ヘモグロビン濃度の最大変化量の中央値は男性でわずかに低かったが、男性と女性でヘモグロビン濃度の範囲に重なりがみられた（図 19 ）。

図 18 - Time-matched observed hemoglobin versus observed sutimlimab concentration – study POH0756



Note: Circles represent observed data. Black line represents the loess trendline of the data and the grey shaded region represents the 95% confidence interval for the loess trendline.
Source: Study POH0756 Figure 8.

図 19 - Maximum observed change from baseline Hgb versus steady-state sutimlimab Minimum concentration with boxplots by sex



Abbreviation: C_{min}=minimum observed concentration at steady-state., Hgb=hemoglobin
Note: Circles represent observed data. Black line represents the loess trendline of the data and the grey shaded region represents the 95% confidence interval for the loess trendline. Boxplots show median and interquartile range with whiskers at 1.5 times the interquartile range. Circles on boxplots represent observed data.
Source: Study POH0756 Figure 6

時間を一致させたヘモグロビンの観測値及びスチムリマブ濃度のデータを、ベースラインのヘモグロビンと濃度依存性の非線形関数を組み合わせた加法モデルを用いて以下の式で示した。加法残差誤差モデルを用いた。ベースラインのヘモグロビン濃度（Hgb_0）及び E_{max}（ヘモグロビンの最大変化量）については、被験者間変動も求めた。検討したベースラインの臨床検査値又は人口統計学的特性のうち、統計学的に有意なものはなかった。

$$Hgb = Hgb_0 + E_{max} \times \left(\frac{C_{Sutimlimab}}{C_{Sutimlimab} + EC_{50}} \right)$$

Hgb_0 はベースラインのヘモグロビン濃度、E_{max} はヘモグロビンの最大増加量、$C_{sutimlimab}$ は時間を一致させたスチムリマブ濃度、EC_{50} は E_{max} の 50%に達するために必要な濃度を表す。

モデルパラメータ推定値の典型値は、Hgb_0 が 8.3 g/dL、E_{max} が 2.7 g/dL、EC_{50}（E_{max} の 50%が得られるスチムリマブ濃度）が 192 µg/mL であった。最終 PK モデルによるパラメータを表 15 に要約する。ただし、EC_{50} については、投与前以外のスチムリマブ濃度計 367 点中 26 点（10%未満）のみが EC_{50} 値 192 µg/mL 未満であったため、高い真度で推定することができなかった。

表 15 - Parameters estimates of the time-matched observed hemoglobin versus observed sutimlimab concentration model – study POH0756

	Estimate		Interindividual Variability		
Parameter (unit)	**Typical Value**	**RSE[a]**	**Typical Value**	**RSE[a]**	**Shrinkage[b]**
Baseline Hgb (Hgb_0, g/dL)	8.3	3.2%	16%	20%	12%
Maximum Hgb change (E_{max}, g/dL)	2.7	15%	51%	22%	19%
sutimlimab Concentration for 50% of E_{max} (EC_{50}, µg/mL)	192	34%	—	—	—
Residual variability					
Additive residual error SD (g/dL)	1.0	8.0%	—	—	5.4%

Abbreviations: EC_{50}=sutimlimab concentration required to achieve 50% of maximal effect; E_{max}=maximal effect; Hgb=hemoglobin; RSE=relative standard error; SD=standard deviation.
[a] RSE of parameter estimate are calculated as 100 × (SE/typical value); RSE of BSV magnitude are presented on %CV scale and approximated as 100 × (SE/variance estimate)/2.
[b] Shrinkage (%) is calculated as 100 × (1 – standard deviation of post hocs/estimated variance).
Source: Study POH0756 Table 6

時間を一致させたヘモグロビンの観測値とスチムリマブ濃度のモデルはヘモグロビン濃度に対するスチムリマブの直接的な作用を想定しており、ヘモグロビン濃度上昇効果とスチムリマブ濃度との間に認められるラグタイムを捉えていなかったため（図 19 ）、定常状態でのスチムリマブの C_{min} の予測値及びヘモグロビンの観測値を用いた経時的モデルを検討した。しかし、ヘモグロビン濃度の最大変化量は、定常状態でのスチムリマブの C_{min} のほぼすべての範囲で同程度であった。この結果と、時間を一致させたヘモグロビン濃度とスチムリマブ濃度モデルによる EC_{50} 推定値が低かったことを総合すると、定常状態では、濃度依存的な効果が飽和することが示唆された。したがって、経時的モデルは、以下の式で示されるヘモグロビン濃度上昇効果（観測データ）の推移に限定された（曝露量指標の設定なし）。

$$Hgb(t) = Hgb_0 + E_{max} \times \left(\frac{t}{t + t_{50}}\right)$$

Hgb_0 はベースラインのヘモグロビン濃度、E_{max} はヘモグロビン濃度の最大増加量、t は時間（日数）、t_{50} は E_{max} の 50%に達するために必要な時間を表す。

Hgb0、E_{max}及び最大効果の 50%に達するために必要な時間（t_{50}）については、被験者間変動も求めた。加法残差モデルを用いた。t_{50}（E_{max}の 50%に達するまでの時間）及びE_{max}に対するヘモグロビン濃度の投与前値の影響、E_{max}に対する性別の影響並びにHgb_0に対するベースラインのCL_{CR}の影響については、変数増加法及び変数減少法による検討後も共変量関係が維持された。

最終経時的モデルにより、ヘモグロビン濃度減少効果（観測データ）-時間プロファイルの説明が可能であった。共変量の基準値（女性、ヘモグロビンの投与前値 8.4 g/dL、ベースラインのCL_{CR} 66 mL/分）と比較した経時的モデルによるパラメータ推定値の典型値は、Hgb0 が 8.3 g/dL、E_{max}が 4.3 g/dL、t_{50}が 7.4 日であった。

表 16 - Parameter estimates of the final longitudinal model for Hgb – study POH0756

	Estimate		Interindividual Variability		
Parameter (unit)	**Typical Value**	**RSE [a]**	**Typical Value**	**RSE[a]**	**Shrinkage[b]**
Baseline Hgb (Hgb_0, g/dL)	8.3	2.6%	10%	17%	12%
Effect of baseline CL_{CR}[c] on Hgb_0	0.22	25%	—	—	—
Maximum Hgb change for female (E_{max}, g/dL)	4.3	9.3%	22%	34%	36%
Male effect on E_{max}	-63%	12%	—	—	—
Effect of predose Hgb[d] on E_{max}	-2.3	34%	—	—	—
Time to 50% of E_{max} (t_{50}, days)	7.4	25%	62%	25%	45%
Effect of predose Hgb[d] on t_{50}	-9.5	20%	—	—	—
Residual variability					
Additive residual error SD (g/dL)	0.85	9.4%	—	—	3.7%

Abbreviations: BSV = between subject variability; CL_{CR} = creatinine clearance; %CV = percent coefficient of variation; E_{max}=maximal effect; Hgb=hemoglobin; Hgb_0=baseline hemoglobin; RSE=relative standard error; SD=standard deviation; SE=standard error; t_{50}=time required to achieve 50% of maximal effect.

[a] RSE of parameter estimate are calculated as 100 × (SE/typical value); RSE of BSV magnitude are presented on %CV scale and approximated as 100 × (SE/variance estimate)/2.

[b] Shrinkage (%) is calculated as 100 × (1 – SD of post hocs/estimated variance).

[c] Effect of baseline CL_{CR} is relative to the median of 66 mL/min.

[d] Effect of predose Hgb is relative to the median of 8.4 g/dL.

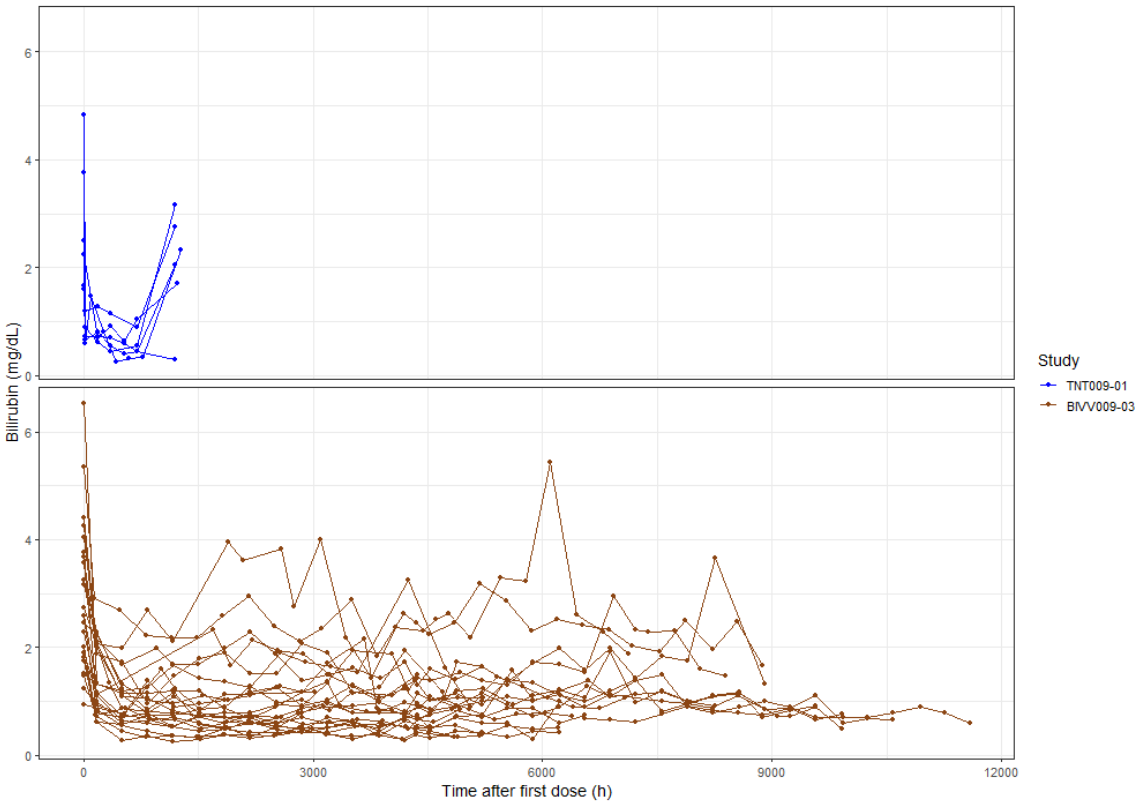
Source: Study POH0756 Table 10

2.4.3.2.2 ビリルビン

ビリルビンデータの初回評価により、ビリルビン値はスチムリマブの初回投与直後に減少し、試験期間を通じて低値で推移することが示された（図 20）。ビリルビンの推移データの特徴を明らかにするために検討した加法モデル（定常状態でのC_{min}又は時間依存的関数を含む）のうち、観測データを適切に説明できたものはなかった。したがって、計画したビリルビンのPK/PD解析は実施しなかった。

モデルに基づく解析は実施できなかったが、Module 2.7.3 の[Section 3.2.2.1]に要約するように、明らかな投与依存的効果が認められた。

図 20 - Bilirubin observation-time data grouped by study and subject



Source: Study POH0756 Figure 5

2.4.3.3　結論

解析の結果、BIVV009-03 試験での用法・用量により、定常状態において、最大のヘモグロビン濃度上昇効果を得るのに十分なスチムリマブ曝露量が得られることが示された。時間を一致させたモデルから推定したヘモグロビン濃度上昇効果の EC_{50} は 192 µg/mL であり、これは第 1 相試験の過去のデータに基づいて設定されたブレイクスルー溶血回避のためのスチムリマブの目標 C_{min}（100 µg/mL）の約 2 倍であった。定常状態での C_{min} 値は、BIVV009-03 試験の全 24 名で EC_{50} 及びブレイクスルー溶血のリスク最小化のための最低目標 C_{min} をともに上回ったことから、本試験での用法・用量で効果が飽和することが示された。モデルから予測されたヘモグロビン濃度増加量（性別の影響は問わない）は 2.7 g/dL（時間を一致させたモデル）及び 3.3 g/dL（経時的モデル）であり、いずれも CAD 患者で目標とする臨床ベネフィットのヘモグロビン濃度増加量（2 g/dL）を超えていた。CAD 患者にスチムリマブを投与した場合、ビリルビン値は正常範囲内（1.2 mg/dL 以下）に減少した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

前項において、健康被験者及び補体関連疾患患者におけるスチムリマブの PK の特性を詳細に検討した。基本的に、スチムリマブの PK は 2 種類の消失過程を伴う非線形モデルで最もよく説明され、このうち一方の消失過程は、高濃度で標的分子が飽和状態又はそれに近い場合にみられる緩徐な線形かつ非飽和性の消失相であり、もう一方は、濃度 100 μg/mL 未満でみられる速やかな非線形かつ標的介在性の消失相であった。速やかな消失は、標的に結合したスチムリマブのエンドサイトーシスを介した消失の結果であると考えられる。

BIVV009-01 試験 Part A 及び BIVV009-05 試験 Part A の健康被験者にスチムリマブを単回投与したときのスチムリマブの PK を表 17 及び図 21 に示す。標的介在性の消失及び非線形クリアランスにより、用量 30 mg/kg 未満とそれより高用量では、$t_{1/2}$ 及びクリアランスに差が認められた。健康被験者を対象とした反復投与試験（BIVV009-01 試験 Part B 及び Part C、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B）での最終投与後の PK を表 18 及び図 22 に示す。用量補正値を試験間で比較した場合、単回投与と同様に、スチムリマブの総曝露量は予想されるばらつきの範囲内と考えられた。

表 17 - Sutimlimab mean (SD) PK in healthy subjects after single doses

Study	Dose (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}168\ h}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)	$t_{1/2}$ (h)
BIVV001-01 Part A Non-Japanese	3 (n=6)	43.62 (7.41)	1.00 (1.00, 8.13)	498.2 (270)	NC[b]	NC[b]	NC[b]	NC[b]
	10 (n=6)	212.6 (42.0)	2.50 (1.00, 4.02)	6322 (1601)	6702.1 (1706)	111.2 (20.7)	2684 (472)	16.1 (3.2)
	30 (n=6)	633.0 (134)	4.00 (1.00, 23.8)	49297 (11536)	55669 (15532)	41.90 (7.64)	3154 (430)	53.3 (10.5)
	60 (n=6)	1463.8 (235)	1.00 (1.00, 8.00)	124157 (14893)	162650 (21301)	28.75 (5.15)	3039 (756)	65.1 (20.6)
	100 (n=6)	2036 (277)	1.00 (1.00, 23.5)	198026 (21241)	335926 (27819)	16.42 (1.67)	2940 (329)	132.0 (24.5)
BIVV009-05 Part A Japanese	30 (n=6)	804.13 (166)	4.00 (1.2, 24.0)	64913 (5790)	93400 (36425)	21.47 (5.16)	2287.86 (795)	84.5 (51.7)
	60 (n=6)	1783.47 (351)	1.18 (1.2, 24.0)	152296 (21225)	212607 (39051)	20.24 (3.43)	2258.63 (301)	74.9 (15.8)
	100 (n=6)	2590.75 (450)	1.17 (1.2, 8.0)	274775 (42319.35)	583164 (184143)	13.27 (3.06)	3021.63 (275)	172.5 (52.9)

Abbreviations: AUC = area under the curve; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; NC = Not calculated; t_{max} = time of maximum observed concentration; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal phase half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state

[a] median (minimum, maximum)

[b] n=0, due to absence of elimination phase

Source: Table was created based on data on BIVV009-01 Part A/B CSR Table 12 and BIVV009-05 Part A CSR Table 9

表 18 - Sutimlimab mean (SD) PK after multiple doses in healthy subjects or patients – last dose

Study	Dose (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h) [a]	$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	Cl (mL/h)	V_{ss} (mL)	$t_{1/2}$ (h)
BIVV009-01B Mean (SD)	30 (n=6)	856 (118)	6.00 (1.00,8.00)	74174 (13994)	99124 (29635)	33.1 (6.95)	3766 (1157)	67.1 (31.7)
	60 (n=6)	2090 (212)	4.00 (1.00,4.00)	235054 (36503)	556991 (128166)	20.1 (4.04)	6010 (1358)	210 (27.2)
BIVV009-02 Mean (SD)	75 (n=14)	2724 (372)	1.58 (1.50,9.00)	282517 (45191)	591414 (157762)	14.2 (3.19)	3440 (810)	163 (61.5)
BIVV009-05B[b] Mean (SD)	6.5 g (n=9)	3823 (1064)	1.17 (1.17,8.00)	395455 (93689)	1146864 (400712)	6.46 (2.68)	1931 (465)	235 (82.4)
	7.5 g (n=3)	3378 (334)	1.20 (1.17,24.0)	333163 (88300)	693302 (166610)	11.3 (2.98)	2645 (1210)	162 (41.4)
BIVV009-01C AMR Mean (SD)	60 (n=10)	2316 (810)	1.01 (1.00,4.00)	251444 (105115)	602000 (317254)	21.2 (8.52)	5910 (2302)	197 (94.2)
BIVV009-01C BP Mean (SD)	60 (n=9)	2303 (723)	3.97 (1.00,23.67)	255782 (72331)	583902 (166996)	18.9 (4.17)	5542 (2012)	198 (63.7)
BIVV009-01C CAD Mean (SD)	60 (n=6)	2037 (202)	1.05 (1.00,4.98)	219788 (20418)	465094 (85577)	19.8 (3.69)	4958 (395)	171 (25.4)
BIVV009-01C WAIHA Mean (SD)	60 (n=1)	2380 (NC)	4.00 (4.00, 4.00)	235596 (NC)	405825 (NC)	24.7 (NC)	4679 (NC)	120 (NC)
BIVV009-03A Mean (SD)	6.5g/7.5g	3447 (1216)	2.00	734627(335279)	NC	5.65 (0.429)	3841 (84.5)	NC

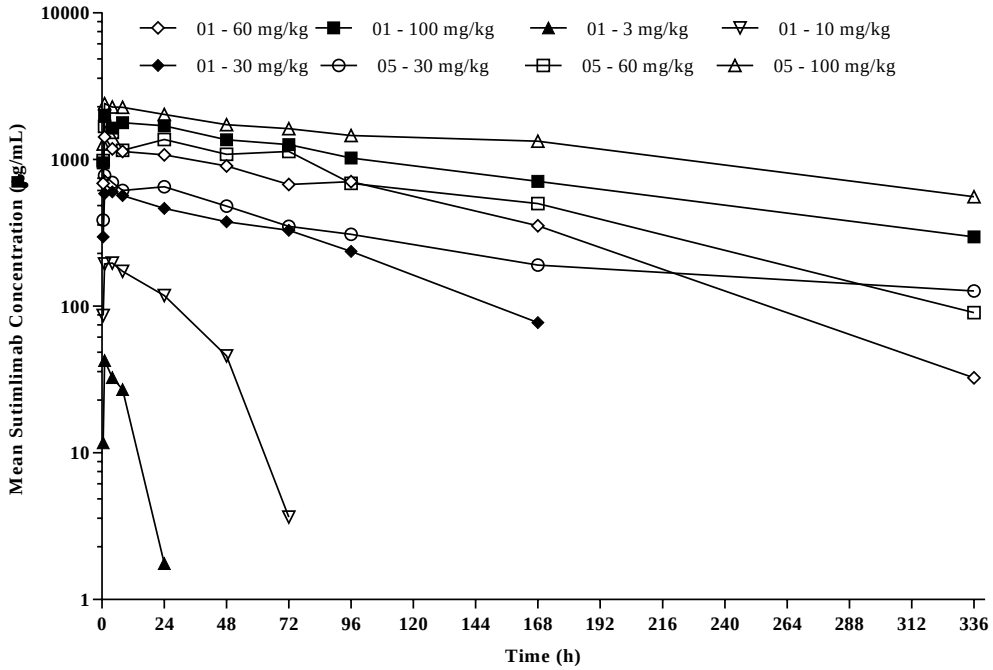
Abbreviations: AMR = AUC = area under the curve; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; NC = Not calculated; t_{max} = time of maximum observed concentration; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal phase half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state

[a] median (minimum, maximum)

[b] -05B doses were 6.5 g for body weight <75 kg, and 7.5 g for body weight ≥75 kg .

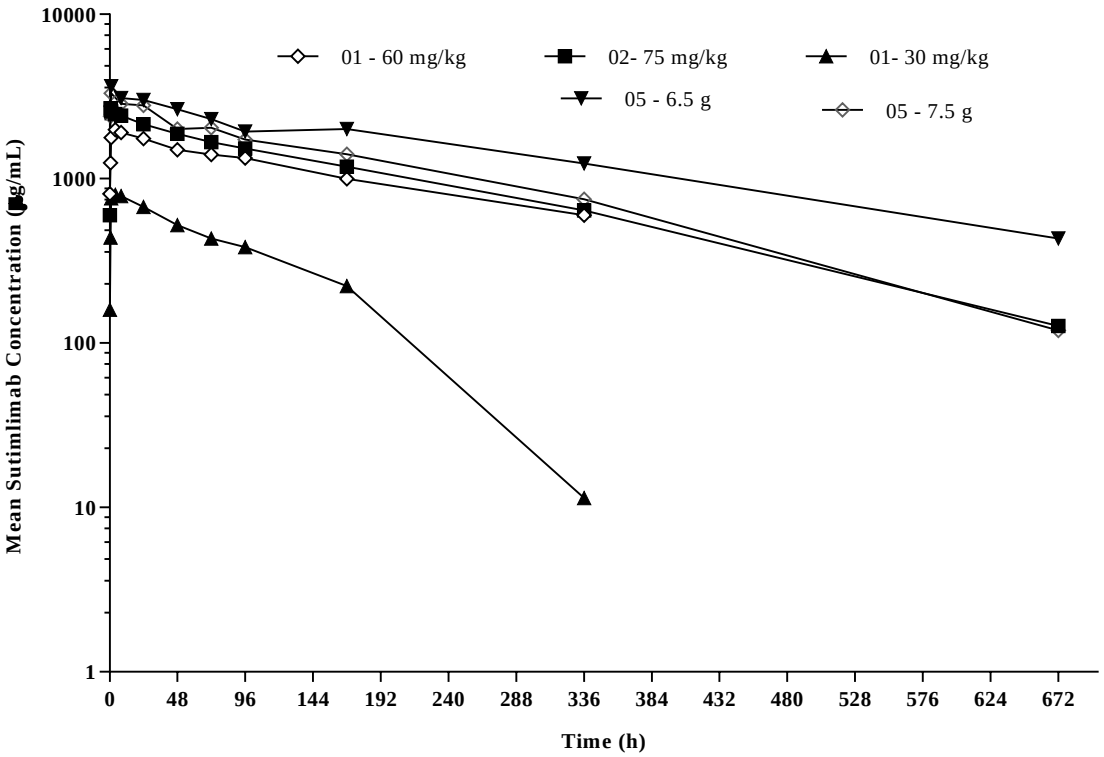
Source: Modified from BIVV009-01 Part A/B PK Report (Table 8.1.4.3); BIVV009-01 Part C PK Report; BIVV009-02 PK Report; BIVV009-05 CSR, BIVV009-03 Part A CSR, Study POH0756

図 21 - Sutimlimab mean concentration-time profiles after single doses in healthy subjects



Note: 01 and 05 in the legends represent studies BIVV009-01 Part A and BIVV009-05 Part A.
Source: Study BIVV009-01 Part A CSR, BIVV009-05 CSR

図 22 - Sutimlimab mean concentration-time profiles after multiple doses in healthy subjects – last dose



Note: 01, 02, and 05 in the legends represent studies BIVV009-01 Part B, BIVV009-02, BIVV009-05 Part B.
Source: Study BIVV009-01 Part B CSR, BIVV009-02 CSR, BIVV009-05 Part B CSR

3.1.1 分布、代謝及び消失

スチムリマブは静脈内に投与される。典型的なモノクローナル抗体と同様、スチムリマブは、母集団 PK 解析（POH0755 試験）に基づいて分布容積が小さいこと（5.8 L［Vc と Vp の合計］）から、主に循環器系に分布すると考えられる。

スチムリマブはタンパク質であるため、特定の代謝試験は実施しなかった。一般に、抗体はペプチド断片や個々のアミノ酸に分解されて代謝されることが知られている。

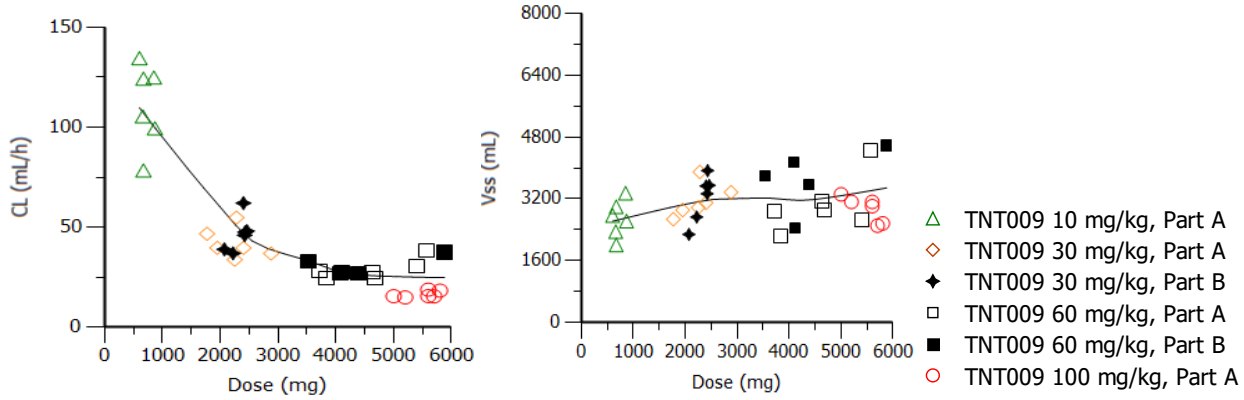
スチムリマブの CL は、図 21 でみられるように、2 つの消失経路（低濃度でみられる非線形の標的介在性経路及び高濃度でみられる非特異的な線形経路）によって調節される。なお、推奨用量であるスチムリマブ 6.5 g（体重 75 kg 未満の CAD 患者）又は 7.5 g（体重 75 kg 以上の CAD 患者）を最初の 2 回は週 1 回、その後は Q2W 投与する投与方法で得られる濃度範囲では、主に線形 CL がみられた（図 22）。母集団 PK モデルから予測したスチムリマブの線形 CL は 5.65 mL/hr（約 0.14 L/day）であり、TMDD が飽和状態の濃度にある mAb の CL（0.2～0.5 L/day）及び内因性 IgG の CL 推定値（0.21 L/day）に比較的近い値であった(2)。母集団 PK モデルによると、線形消失過程を考慮した場合、スチムリマブの

分布相及び消失相における $t_{1/2}$（それぞれ、$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$）はそれぞれ 0.84 日及び 20.9 日であった。この $t_{1/2}$ は、生理的 IgG 濃度（12 mg/mL）での内因性 IgG の $t_{1/2}$（21 日）とほぼ一致した(2)。

3.1.2 用量比例性

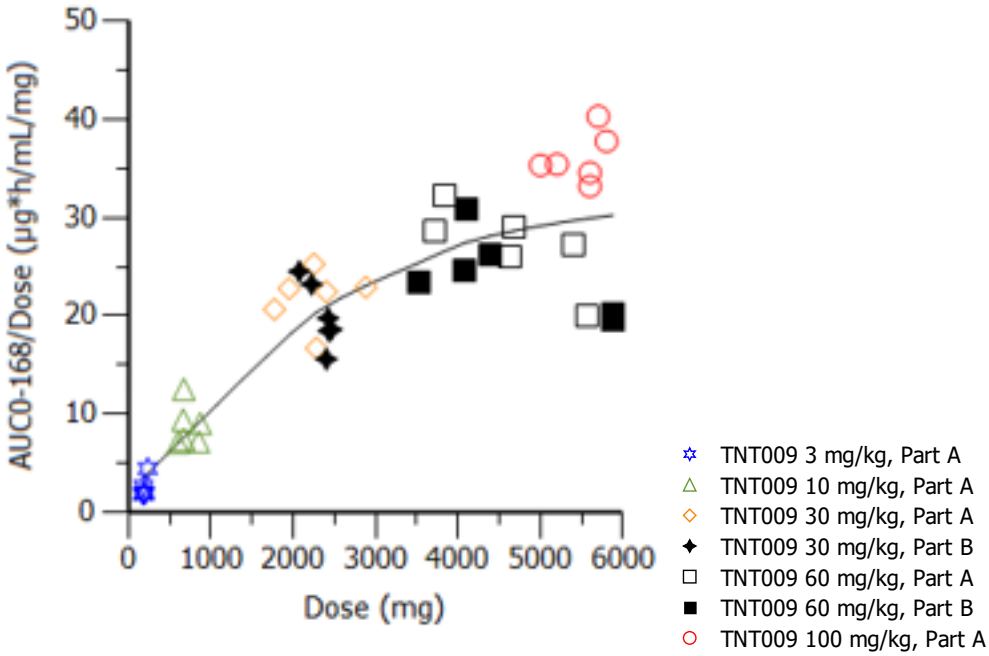
BIVV009-01 試験 Part A の単回投与後、スチムリマブの CL は 30 mg/kg（総投与量約 2 g）未満の用量で最初に急激な減少を示した後、比較的安定した。60～100 mg/kg では用量依存性は認められなかった。V_{ss} は比較的安定し、用量依存性は認められなかった（図 23 ）。非線形性の影響として、スチムリマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\,h}$）は 30 mg/kg まで用量比を上回る増加を示し、それ以降は用量比例的な増加を示した（図 24 ）。BIVV009-01 試験 Part B と BIVV009-02 試験の試験間比較では、週 1 回反復投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ は 30～60 mg/kg の用量で用量比を上回る増加を示し、60～75 mg/kg の用量でほぼ用量比例的な増加を示した（表 18 ）。以上のデータから、スチムリマブ 60 mg/kg（総投与量 4.2 g）以上では線形経路が優勢であることが示唆された。

図 23 - Sutimlimab CL and Vss versus dose in healthy subjects after a single dose – study BIVV009-01 parts A and B



Source: Study BIVV009-01 PK Report TNTH-PCS-100, Figure 5.5

図 24 - Sutimlimab dose-normalized $AUC_{0\text{-}168\ h}$ versus dose in healthy subjects after a single dose – BIVV009-01 parts A and B



Source: BIVV009-01 PK Report TNTH-PCS-100, Figure 5.7

3.1.3 定常状態

スチムリマブの濃度-時間プロファイルのシミュレーション結果に示されるとおり、BIVV009-03 試験と同様に Day 1 及び 8 の投与後に Q2W 投与すると、7 週目までに定常状態に達すると考えられた（図 14）。典型的な患者における C_{trough} の定常状態到達時間は視覚的評価で 7 週間であった。BIVV009-02 試験において、BIVV009-03 試験と同じ投与方法でスチムリマブ 75 mg/kg を Day 1、8、22 及び 36 に投与したときの $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の蓄積比はそれぞれ 1.77 及び 1.52 であった。

3.1.4 薬物動態の変動要因

CAD 患者集団（BIVV009-03 試験）へのスチムリマブ反復静脈内投与時に観測された定常状態でのトラフ濃度の変動係数（%CV）は 39.6%～78.6%の範囲であった。母集団 PK 解析（POH0755 試験）から、PK パラメータのうち V_{max}、Vc、Vp、線形 CL 及び Q で中程度の個体間変動（それぞれ 41.9%、44.0%、17.2%、8.09%及び 29.1%）が認められた。CAD 患者集団のスチムリマブの PK に対する複数の内因性及び外因性要因の影響を、母集団 PK 解析及び記述的比較により評価した。母集団 PK モデルに含めた各共変量の統計学的有意性及びスチムリマブ曝露量に対するその影響を以下の項で考察する。

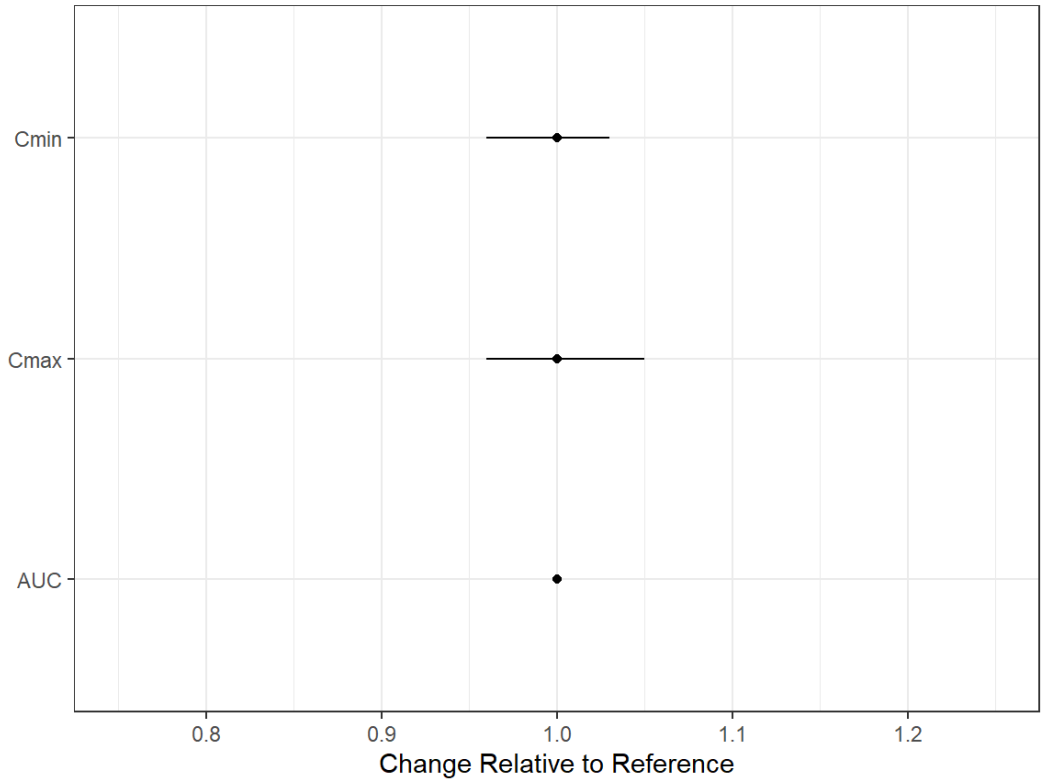
3.1.4.1 体重

健康被験者及び CAD 患者のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、体重は PK の変動に寄与する重要な因子であり、線形 CL 及び Vc に有意な影響を及ぼすことが示された（POH0755 試験）。この影響に伴い、定常状態での AUC が、体重 67.8 kg（体重範囲の中央値）の患者と比較して体重 112 kg（体重範囲の最大値）の患者で 35.1%減少し、体重 40.0 kg（体重範囲の最小値）の患者で 56.8%増加した。なお、PK に対する体重の影響は、体重層別に設定した推奨用法・用量により均一化されている。

3.1.4.2 年齢

年齢範囲 19～88 歳、平均年齢 47.4 歳、年齢中央値 43.5 歳の健康被験者及び CAD 患者のデータを用いた母集団 PK 解析を実施した（POH0755 試験）。Vc パラメータに対する年齢の影響は、年齢実測値の 5～95 パーセンタイル内で 19%と算出され、解析計画書に規定された臨床的重要性の閾値（20%）を下回った。図 25 に示すように、典型例（年齢中央値 43.5 歳）と比較して、Vc への影響に伴う定常状態での AUC への影響はないと考えられ、C_{max} 及び C_{min} への影響はわずかであると考えられる。さらに、CAD 患者集団の年齢中央値は 60 歳以上 (3) であるため、年齢による用量調節は不要であると考えている。

図 25 - Effect of age on BIVV009 exposure at steady-state



Abbreviations: AUC=area under the curve, Cmax=maximum observed concentration, Cmin=minimum concentration prior to next dose.
Note: The black lines represent the change in exposure parameter relative to the reference age of 43.5 years at the 5th and 95th percentiles of age in the analysis dataset. The circles represent a relative ratio of 1 (or no change) at the median age of 43.5 years. The age effect on Vc had no effect on the AUC. All exposure parameters are at steady-state.
Source: Study POH0755 Figure 7

3.1.4.3 性別

女性と男性の CAD 患者の間でスチムリマブ濃度の観測値に明らかな差は認められなかった。健康被験者及び CAD 患者（男性 92 名、女性 62 名）のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、性別はスチムリマブの PK に対する有意な共変量ではなかった（POH0755 試験）。よって、性別による用量調節は不要であると考えている。

3.1.4.4 人種及び民族

スチムリマブ 30、60 又は 100 mg を単回静脈内投与したときのスチムリマブの PK プロファイルは日本人と外国人の健康被験者で類似したが、日本人被験者の体重が低かったために、曝露量が高くなる傾向がみられた（BIVV009-05 試験）。白人（n = 90、58.4%）、アジア人（n = 35、22.7%［国は問わない］）、日本人（n = 33、21.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（n = 10、6.5%）及びその他

の患者（n = 1、0.6%）からなる CAD 患者集団データを用いた母集団 PK 解析の結果、民族はスチムリマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量であることが確認された（POH0755 試験）。日本人被験者は、外国人被験者と比較して Vc が 29%低く、V_{max} が 30%低かった。図 16 の濃度-時間プロファイルのシミュレーション結果から示されるとおり、外国人被験者と比較して日本人被験者で曝露量が高い（約 38%～44%）傾向がみられ、対応する定常状態での C_{min} 及び C_{max} は表 12 に要約したとおりであった。

BIVV009-05 試験と BIVV009-01 試験の Part A における平均 C_{max} の比の範囲は 1.22～1.27 であり、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 1.23～1.39 あった。これは、すべての健康被験者及び患者のデータを併合した母集団 PK 解析（表 13）の結果と一致していた。今回得られた日本人被験者の曝露量（AUC、C_{max} 等）が外国人被験者に比べ高かったことに関して、一般にモノクローナル抗体の薬物動態は内因性及び外因性要因による影響を受ける可能性は少ないことから、原因を推定することは困難であった。

民族間で曝露量にやや差がみられたが、安全性で臨床的に重要な差が認められないため（Module 2.7.4 の[Section 6.1.3]）、民族による用量調節は不要であると考えている。

3.1.4.5 腎機能障害

スチムリマブなどの抗体は、主にタンパク質分解による異化を介して消失する。したがって、スチムリマブの腎機能障害試験は実施しなかった。なお、母集団 PK 解析の結果、腎機能（eGFR により評価、範囲：26.9～133 mL/min/1.73m^2）はスチムリマブの PK に影響を及ぼす可能性のある有意な共変量ではなかった（POH0756 試験）。したがって、腎機能障害による用量調節は不要であると考えている。

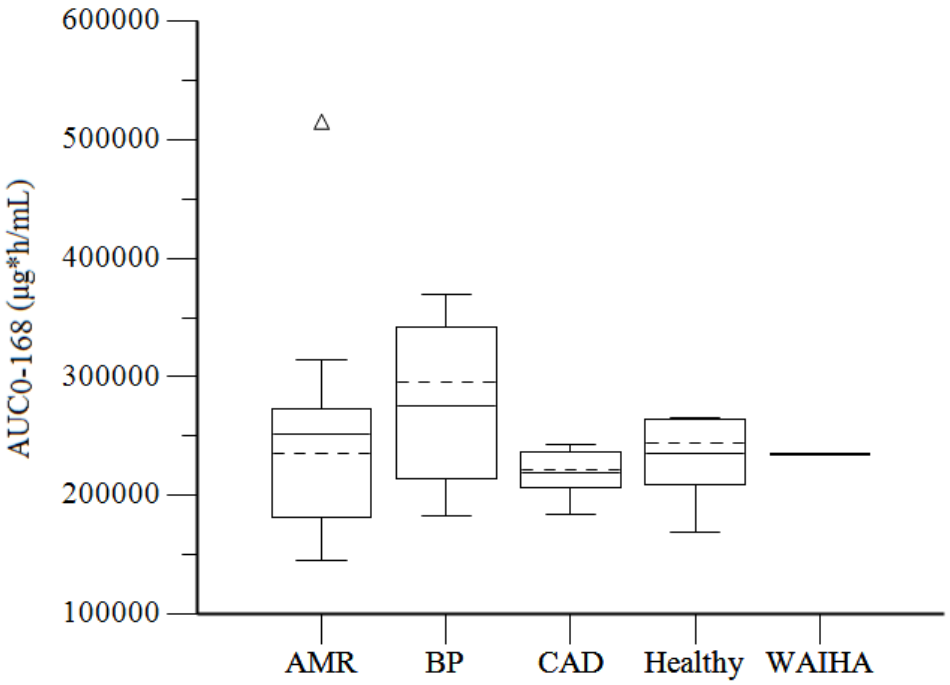
3.1.4.6 肝機能障害

スチムリマブなどの抗体は肝臓から排泄されず、全身に分布する内皮細胞でのタンパク質分解による異化を介して消失する。したがって、スチムリマブの肝機能障害試験は実施しなかった。なお、母集団 PK 解析の結果、いずれの肝機能床検査値（アルブミン、ALT、AST 及びビリルビン）もスチムリマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった（POH0756 試験）。

3.1.4.7 疾患集団

同一用量のスチムリマブを投与したときの総曝露量は、健康被験者と補体関連疾患患者で同程度であった（図 26）。また、スチムリマブの PK は AMR、BP 及び CAD の各集団で類似していた（BIVV009-01 試験 Part C）。さらに、母集団 PK 解析の結果、疾患はスチムリマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった（POH0755 試験）。

図 26 - Mean serum $AUC_{0\text{-}168\ h}$ in patients with complement-mediated disorder and healthy subjects (BIVV009-01 part B, 60 mg/kg)



Abbreviations: AMR = Late active antibody-mediated rejection, post-kidney transplantation; AUC = area under the curve; BP = Bullous pemphigoid; CAD = Cold agglutinin disease; WAIHA = Warm autoimmune hemolytic anemia.
Source: BIVV009-01 Part C CSR Figure 5

3.2 薬力学

スチムリマブは、CP 特異的セリンプロテアーゼの C1s に結合して C1s 活性を抑制し、その結果、CP 活性を阻害するヒト化 IgG4 mAb である。スチムリマブはヒト C1s に高い親和性（10^{-10} mol/L）及び特異性を有し、血清中 CP 活性に対して強力（$IC_{50} = 10^{-9}$ mol/L）かつ完全（100%）な阻害作用を示したが、第二経路（AP）又はレクチン経路（LP）活性は阻害しなかった。また、スチムリマブ投与後に C1q 濃度が抑制されなかったことから、スチムリマブは補体関連疾患患者において早期アポトーシス細胞への C1q 沈着及びエフェロサイトーシスを保持し、CP の遺伝的欠損者でみられる自己免疫のリスクを軽減することが示唆された。本項では、全試験を通じてこれらの PD マーカーに対するスチムリマブの影響を考察する。

3.2.1 古典的補体経路活性

健康被験者にスチムリマブ 30 mg/kg 以上を単回投与したとき、血清中 CP 活性に対する阻害作用はおおむね 1 時間未満で最大となり、その後、ベースライン（投与前）値に回復した（BIVV009-01 試験 Part A、BIVV009-05 試験 Part A）。ベースライン値に回復するまでの時間は用量増加に伴い延長した。

反復投与後の平均 CP 活性は 60 mg/kg 以上の用量で、最終投与後 3～4 週間にわたりほぼ完全に阻害された（BIVV009-01 試験 Part B、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B）。

補体関連疾患の患者集団間で CP 活性のベースライン値に違いが認められ、CAD 患者ではベースライン値が低く、変動が大きかった。BIVV009-03 試験の CAD 患者では、スクリーニング時及びベースライン時の CP 活性が低かった。このことは補体活性促進型の疾患における補体成分の消費と一致し、これらの患者で投与開始前の C4 濃度が低かったことからも裏付けられる（3.2.4 項）。

3.2.2 C1s 濃度

スチムリマブ 30 mg/kg 以上を投与された健康被験者において、血清中遊離 C1s 濃度が大幅に低下し、その後、スチムリマブのウォッシュアウトに伴いベースライン値に戻った（BIVV009-01 試験 Part A 及び B）。C1s 阻害作用の持続時間は用量依存的であり、60 mg/kg 以上の用量では、スチムリマブの最終投与後 3～4 週間で C1s 濃度がベースライン値に回復した。C1s のベースライン値は、患者集団と健康被験者で同程度であった。

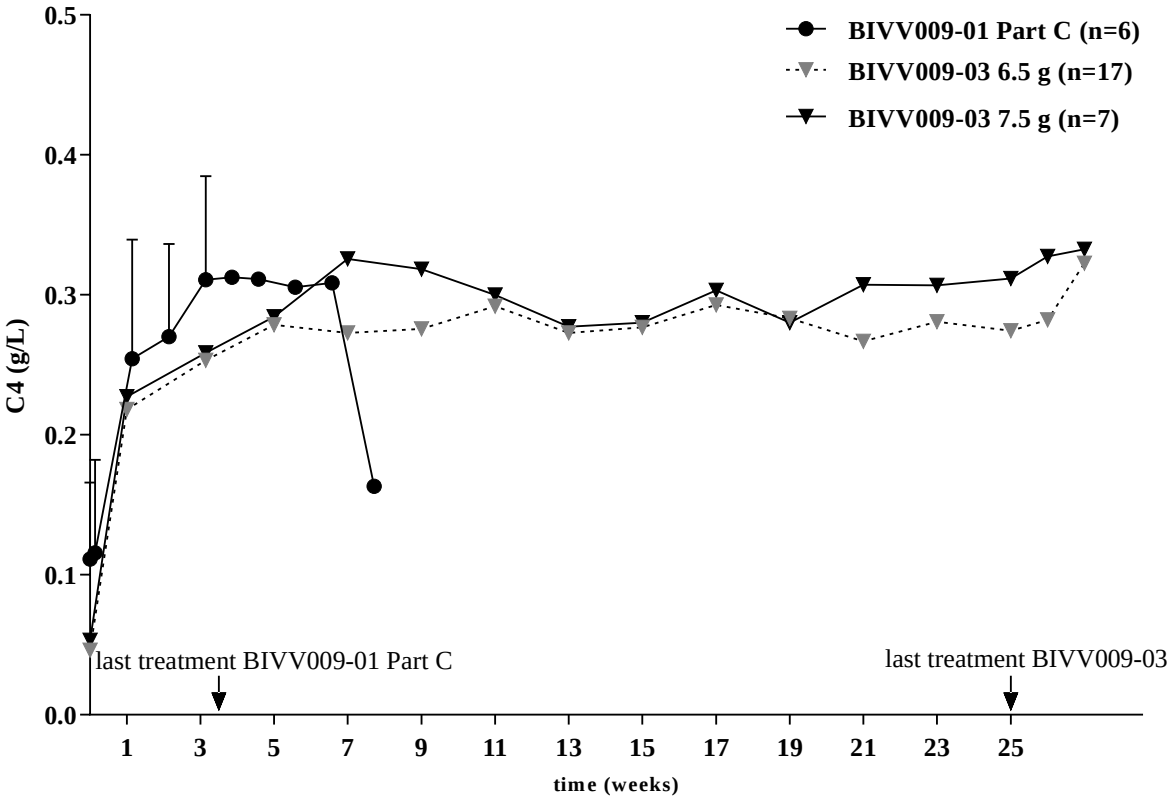
3.2.3 C1q 濃度

健康被験者又は患者集団を対象としたすべての試験を通じて、単回又は反復投与で検討したスチムリマブのいずれの用量でも明らかな C1q 濃度低下は認められなかった。これらのデータから、スチムリマブは補体関連疾患患者における早期アポトーシス細胞への C1q 沈着及びエフェロサイトーシスを保持することが示された。

3.2.4 C4 濃度

すべての第 1 相試験において、健康被験者の C4 濃度はスチムリマブ単回又は反復投与のいずれでも正常範囲内（0.15～0.45 g/L）で維持された。一方、C4 は CP の中でも C1s（スチムリマブの標的分子）により最初に切断される補体成分であるため、CAD 患者のベースラインの C4 濃度は低く（BIVV009-01 試験 Part C 及び BIVV009-03 試験）、スチムリマブ投与直後、C1s 活性が阻害されたことで回復した（図 27）。BIVV009-01 試験 Part C でみられたように、C4 濃度は最終投与 4 週間後に投与前値付近まで減少した。

図 27 - Serum C4 levels in CAD patients



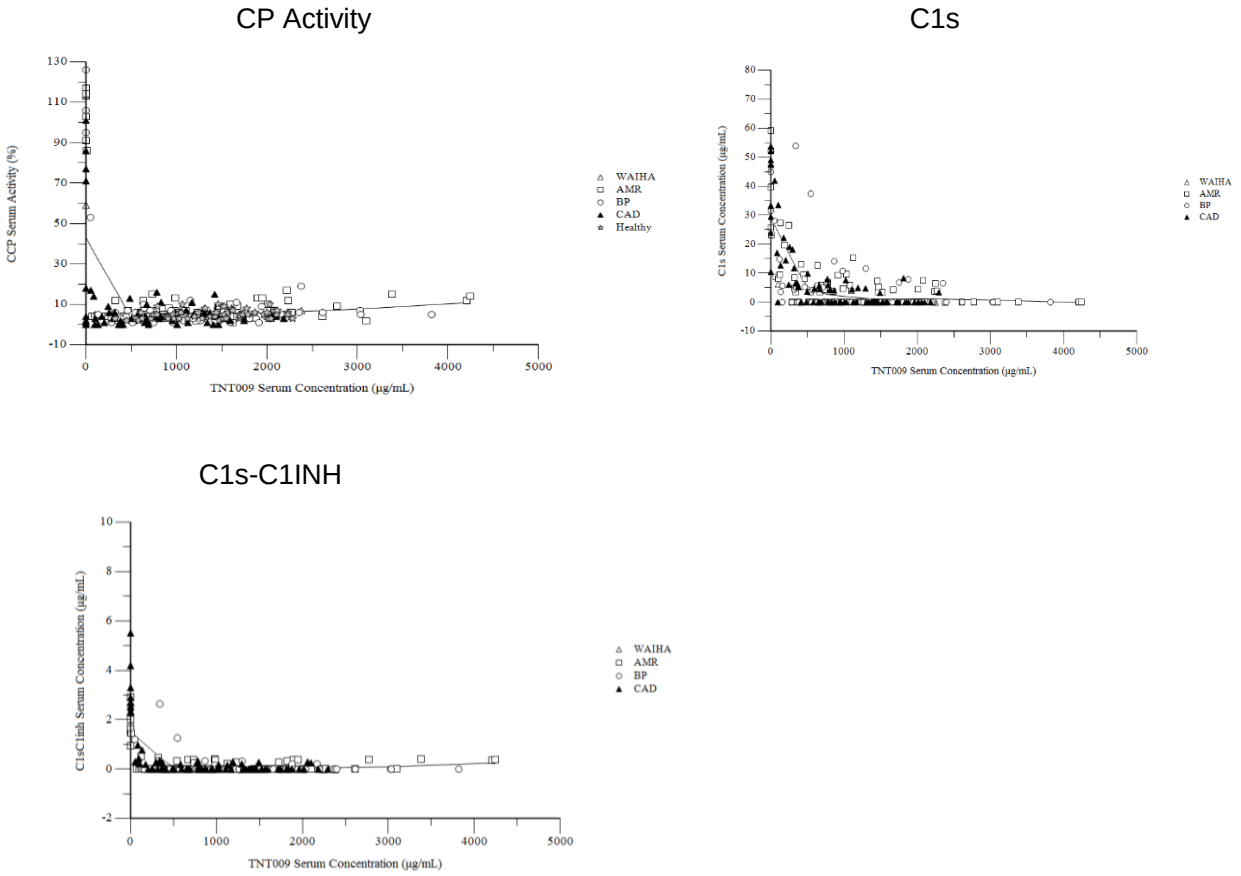
BIVV009-01- Part C: Patients received 10 mg/kg (Day 0) followed by 4 weekly 60 mg/kg, 24 or 96 hours later.
BIVV009-03: patients received 6.5 g (<75 kg) or 7.5 g (≥75 kg) on Days 0 and 7, followed by every other week thereafter.
Source: BIVV009-01 Part C CSR and BIVV009-03 Part A CSR

3.3 薬物動態／薬力学の関係

第 3 相 BIVV009-03 試験の用量選択を裏付けるため、スチムリマブ濃度と重要な PD マーカーとの関係を健康被験者及び患者集団を対象に探索的に検討した。

BIVV009-01 試験の結果、健康被験者及び患者集団において、血清中 CP 活性の阻害並びに遊離 C1s 濃度及び遊離 C1s-C1INH 濃度の低下に関して急峻な濃度-効果関係が認められた（図 28 ）。

図 28 - Relationship between sutimlimab concentrations and CP activity, C1s, and C1s-C1INH – study BIVV009-01 part C



Source: BIVV009-01 Part C CSR

健康被験者における CP 活性に対するスチムリマブの IC_{50} は約 7.1 µg/mL、IC_{90} は約 63.9 µg/mL であり、スチムリマブが 100 µg/mL を超える濃度で CP 活性が一貫して阻害された。C1s の IC_{50} は約 32 µg/mL、IC_{90} は約 288 µg/mL であった。CAD 患者（BIVV009-01 試験 Part C）では、スチムリマブが 100 µg/mL を超える濃度で C1s 濃度が一貫して低下する傾向がみられた。同様に、C1sC1INH の IC_{50} は 50～68.5 µg/mL、IC_{90} は 300～617 µg/mL であった。上記のいずれの PD マーカーについても、患者集団と健康被験者の間で PK/PD 関係に明らかな差は認められなかった。

3.4　薬物動態／薬力学解析の要約及び用量設定の根拠

これまでに実施した臨床試験において、スチムリマブ単回又は反復静脈内投与後に、CP 活性、C1s、CH50 及び C1sCINH の阻害に関して濃度-効果関係が認められた。スチムリマブ 30 mg/kg 以上を単回投与したとき、血清中 CP 及び CH50 活性に対する阻害作用並びに C1s 及び C1sC1INH 濃度の低下量はおおむね投与後 1 時間未満で最大となり、その後ベースライン（投与前）値に回復した。ベースライ

ン値に戻るまでの時間は用量増加に伴い延長した。CP、C1s 及び C1sC1INH のほぼ完全な阻害は、最終投与（60 mg/kg 週 1 回 × 4）の 3 週間後まで維持された。

探索的な PK/PD 解析から、スチムリマブが 100 µg/mL を超える濃度で、一貫して CP に対する阻害作用は最大となることが示唆された。20～100 µg/mL の濃度範囲でスチムリマブが非線形性を示したこと、また、PD の反応性が急峻であったことから、100 µg/mL を超える濃度に維持することを目標とした。母集団 PK 解析（TNTH-CSC-103 試験）を用いて、体重 75 kg 未満の被験者には 6.5 g、体重 75 kg 以上の被験者には 7.5 g の複合用量を投与した場合の血中濃度をシミュレーションしたとき、濃度 100 µg/mL 未満となる被験者の割合は 6.2%未満（90%信頼区間［CI］= 2.0 - 12.0%）、濃度 20 µg/mL 未満となる被験者の割合は 4%未満（90% CI = 0.0 - 8.0%）と予想されたことから、第 3 相 BIVV009-03 試験では、体重層別に用法・用量を設定した。その結果、この予測と一致して、BIVV009-03 試験 Part A では 26 週間の投与期間中に濃度 100 µg/mL 未満となった患者は 2 名（2/24 名、8.3%）のみであった。また、いずれの時点でも、濃度 20 µg/mL 未満となった患者はいなかった。

BIVV009-03 試験での用法・用量により、定常状態において、最大のヘモグロビン濃度上昇効果を得るのに十分なスチムリマブ曝露が得られた。BIVV009-03 試験の観測データと同様に、経時的推移モデル（POH0756 試験）から推定したヘモグロビン濃度の EC50 は 192 µg/mL であり、ブレイクスルー溶血回避のための目標濃度（100 µg/mL）の約 2 倍であった。また、BIVV009-03 試験での用法・用量によるビリルビンへの効果は速やかかつ完全で、スチムリマブの初回投与直後に認められた。投与後のビリルビン値はビリルビンの基準値（1.2 mg/dL 以下）以内に低下した。以上の第 3 相 BIVV009-03 試験の結果から、スチムリマブの推奨用法・用量は、ブレイクスルー溶血のリスクを最小限に抑えつつ、ヘモグロビン及びビリルビンに対する最大の効果を得るのに有効であることが示された。

4　免疫原性全体の要約

本項には、スチムリマブで規定したリスク評価、生体試料分析法、臨床試験における検体採取スケジュール並びに PK、PD、有効性及び安全性に関する臨床データ解析が含まれる。

現在、第 3 相試験の免疫原性を評価するために ADA 測定法を改良中であり、スチムリマブの臨床開発プログラムにおいて、免疫原性を継続して評価している。第 3 相 BIVV009-03 試験の PK/PD データに加え、健康被験者及び CAD 患者を対象とした第 1 相試験の免疫原性に関する情報を含めた免疫原性の全般的なリスク評価は、免疫原性に関連したベネフィット・リスクプロファイルを把握し、その情報を提供する上で十分であると考えられる。

4.1　免疫原性のリスク評価

スチムリマブは、他のタンパク質製剤と同様、ヒトにおいて免疫応答を増強させる可能性がある。免疫原性のリスク因子（患者、疾患、用法・用量及び製剤に関連したリスク因子を含む）を用いて、スチムリマブの免疫原性のリスク評価を実施した（表 19）。

表 19 - Immunogenicity risk assessment for sutimlimab

Immunogenicity Risk Factor	**Lower Risk** →				**Higher Risk**
Similarity to endogenous counterpart(s)	***No similarity***		Partially similarity		Complete similarity
Primary sequence	***Fully human***		**Partially human**		Non-human
Glycosylation pattern	***Fully human***		Partially human		Non-human
Dosing regimen	Short term exposure		***Long term exposure***		Intermittent treatment
Route of administration	***IV***	IM	IP	SC	Inhaled
Mode of action	***Antagonistic***			**Agonistic**	
Immune status patients	***Immune compromised***		Normal immune system		Activated immune system
Concomitant medication	**Immunosuppressive co-medication**			Immunostimulatory co-medication	

Abbreviations: IM = intramuscular; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
Note: ***Bold italics***, assessment for sutimlimab.

4.1.1　製剤に関連したリスク因子

治療用タンパク製剤の抗薬物抗体の発現は、交差反応する内在性タンパク質因子の中和による深刻で有害な臨床結果を引き起こす可能性がある。スチムリマブは内因性タンパク質（IgG4 アイソタイプの免疫グロブリン全般を除く）と配列相同性がないため、交差中和抗体に関連した安全性上のリスク

はないと考えられる。したがって、抗スチムリマブ抗体発現時に予想される主な臨床的影響は有効性の減弱である。

全般的に、スチムリマブは異種性が低いことから、ヒトにおける免疫原性の可能性は低いと考えられる。スチムリマブは、本分子のコア-ヒンジ領域の安定化を目的としたセリンからプロリンへの変異（S241P）と Fcγ 受容体結合の抑制を目的としたロイシンからグルタミン酸への変異（L248E）の 2 種類の点変異を導入したヒト化抗体である。

スチムリマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて発現する。このチャイニーズハムスター卵巣細胞は、望ましい特性（特に、「ヒト様の」糖鎖化プロファイル）を有するタンパク質の産生能力から、生物学的製剤の製造に広く用いられている。スチムリマブはシアル化率が低いことが確認されており、免疫原性を有する Neu5Gc は検出されていない。また、チャイニーズハムスター卵巣細胞には、α-1,3 Gal 抗原（ヒトでの免疫原性が知られている）を有する糖タンパク質を合成するための生合成機構がないことが一般に知られている。

Ex vivo での樹状細胞／T 細胞増殖アッセイでは、検討した 20 名のドナー細胞（グローバル集団におけるヒト白血球抗原-DR アロタイプの該当数及び該当割合に相当）のいずれにおいても、スチムリマブ添加後に陽性反応が誘導されなかったことから、ヒトにおいてスチムリマブが免疫原性を誘導する可能性は低いと考えられることが裏付けられた。

4.1.2 工程に関連したリスク因子

スチムリマブの免疫原性に対する潜在的リスクとして、以下に示すいくつかの重要な品質特性が特定された。

- 高分子種／凝集体
- 宿主細胞由来タンパク質
- 残留プロテイン A
- 非フコシル化
- 非グリコシル化抗体
- 肉眼で確認できない粒子
- 酸化

凝集体は、原薬及び製剤の各バッチの出荷時並びに安定性試験中にサイズ排除クロマトグラフィーにより検査する。

宿主細胞由来タンパク質及び残留プロテイン A は、臨床試験に使用した原薬の各バッチの出荷時に ELISA 法により検査した。宿主細胞由来タンパク質及び残留プロテイン A の除去はバリデートされているため、原薬の実生産用の規格に対する検査は設定しないが、継続的工程確認の一環として検査する予定である。

スチムリマブの非フコシル化率はごくわずかであった。したがって、原薬の規格では、これらの特性の検査を設定していない。

肉眼で確認できない 2、5、10 及び 25 µm の粒子を、製剤の各バッチの出荷時及び安定性試験中に光遮蔽法により検査した。公定書の要件に従い、10 及び 25 µm の粒子の規格が設定されている。肉眼で確認できない粒子の数は、粒子の大きさを問わず均一であった。

スチムリマブの酸化率はごくわずかであり、苛酷条件（光ストレス及び化学的酸化ストレス）に曝された場合にのみ酸化の増加が認められた。したがって、原薬及び製剤の規格では、この特性の検査を設定していない。

4.1.3 用法・用量／患者に関連したリスク因子

スチムリマブは、補体関連疾患を有する患者への長期投与を予定している。これらの疾患には自己免疫反応が関与していると考えられているため、患者は活性化した免疫系の影響により ADA 反応のリスクが高まる可能性がある。スチムリマブは、免疫原性が最も低い投与経路として知られる静脈内注入により投与される。スチムリマブの予定用量はやや高い（体重 75 kg 未満の被験者は 6.5 g、体重 75 kg 以上の被験者は 7.5 g を最初の 2 回は週 1 回、その後は Q2W 投与）。高用量の生物学的製剤を投与すると耐性機序が誘導され、その結果、免疫原性が低下することが報告されている（高量域免疫寛容）。また、補体関連疾患患者はリツキシマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブなどの免疫抑制薬の投与歴を有している場合があり、これにより ADA 反応のリスクが更に低下する。

4.2 段階的評価及び生体試料分析

第 1 相臨床試験では、段階的にスチムリマブの免疫原性を評価した。最初に、未知検体について、95% CI で統計学的に決定したカットポイントを用いて、陽性と推定される検体をスクリーニングした。過量のスチムリマブを用いた免疫競合法による確認アッセイで、第 1 段階の偽陽性を除外した。陽性と確認された検体は、第 3 段階で「相対濃度」（BIVV009-01 試験 Part A、Part B 及び Part C）又は力価（BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B）を用いて半定量測定した。

スチムリマブの臨床試験に関連する ADA 測定法の説明及び ADA 測定法の主なバリデーション結果を Module 2.7.1 の[Section 2.1.3]に記載した。すべての第 1 相試験で、免疫原性評価用の半定量的な電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いた。すなわち、未知の検体を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トすると、抗スチムリマブ抗体は、これら 2 つの標識分子間の複合体を形成する。得られた複合物をあらかじめブロッキングしたストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに添加し、洗浄後、トリプロピルアミンを添加して、検体中に存在する抗スチムリマブ抗体量に比例する電気化学発光シグナル測定した。陽性と推定された検体の確認は、競合する過量の非標識スチムリマブとのプレインキュベーションにより行った。

ADA 測定法は当初、BIVV009-01 試験 Part A、Part B 及び Part C 用として [redacted] 社（オーストリア）で開発し、バリデートした。基本的に、各試験におけるカットポイントを用いて陽性と推

定される検体を特定した。Part A 及び Part B では、これらの試験で採取したベースライン検体を併合して試験内カットポイントを設定した。健康被験者が参加した Part A 及び Part B とは対照的に、Part C には BP、CAD、WAIHA 又は腎移植後の遅発型の活動性 AMR（急性又は慢性）の患者が組み入れられた。したがって、Part C の試料分析では、Part C のベースライン検体 33 点から設定された試験内カットポイントを使用した。

その後、ADA 測定法は BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B 用として [redacted] 社（米国）に移管し、バリデートした。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のインキュベーション前に酸解離処理を行うことにより、drug tolerance を改善させた。初期の BIVV009-02 試験検体の分析時にバリデートしたカットポイントで、やや高い偽陽性率が認められた。したがって、最終的に、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験 Part B のベースライン検体を併合した試験内カットポイントを用いて、これらの試験で免疫原性を評価した。

4.3 臨床におけるデザイン及び検体採取スケジュール

スチムリマブのすべての臨床試験で免疫原性を評価した。本申請資料で評価した試験の結果を報告する。ADA データの収集について、表 20 に要約する。

BIVV009-01 試験 Part A では、ベースライン、投与期間中（Day 7）及び投与終了時（Day 14）に ADA 反応を評価した。BIVV009-01 試験 Part B では、ベースライン、投与期間中（Day 7 及び 21）のスチムリマブ投与前及び投与終了時（Day 35）に ADA 反応を評価した。BIVV009-01 試験 Part C では、ベースライン、投与期間中（Day 11、25 及び 39）のスチムリマブ投与前及び試験終了時（Day 53）に ADA 反応を評価した。

BIVV009-02 試験では、ベースライン、投与期間中（Day 8、22 及び 36）、試験終了時（Day 50）及び追跡調査来院時（Day 64）に ADA 反応を評価した。

BIVV009-05 試験 Part B では、ベースライン及び試験期間中（Day 36、50 及び 85）に ADA 反応を評価した。

BIVV009-03 試験では、ベースライン及び最終投与 6 週間後の安全性追跡調査時に ADA 測定用検体を採取した。6 か月間の投与期間完了後、患者は長期安全性及び効果持続性を評価する継続投与期でスチムリマブの Q2W 投与を継続した。

表 20 - ADA samples flow-chart in the different studies

Day in Study	Day 0 /Day 1	Day 4	Day 7	Day 8	Day 11	Day 14	Day 18	Day 21	Day 22	Day 25	Day 35	Day 36	Day 39	Day 50	Day 53	Day 64	Day 85	Day 92	Day X[e]
Single Dose Regimen																			
-01A[a]	X (Day 0)		X			X ET													
Multiple Dose Regimen																			
-01B[a]	X (Day 0)		X					X			X ET								
-01C[a]	X (Day 0)				X					X			X		X ET				
-02[b]	X (Day 1)			X					X			X		X ET		X F/U		X F/U	
-05B[c]	X (Day 1)								X			X		X			X ET		
-03[d]	X (Day 0)																		X F/U

ET = End of treatment, F/U = follow-up
a = BIVV009-01 clinical study protocol V7.0 [redacted]
b = BIVV009-02 clinical study protocol V3 [redacted]
c = BIVV009-05 clinical study protocol V1 [redacted]
d= BIVV009-03 clinical study protocol V1.1 [redacted]
e = follow up visit 6 weeks after last dose
Source: Listed in footnotes a, b, c, and d.

4.4　臨床試験における結果

ADA 陽性被験者とは、治験薬投与により ADA 陽性反応が認められた被験者（ベースラインに ADA 陽性反応が認められず、フォローアップ来院を含むベースライン後の試験期間に ADA 陽性反応が認められた場合）又は治験薬投与により ADA 陽性反応が増強された被験者（ベースラインに ADA 陽性反応が認められ、フォローアップ来院を含むベースライン後の試験期間に抗体価が上昇した場合）と定義した。

ADA 陽性反応の発現率の結果を表 21 に要約する。完了した第 1 相試験 3 試験において、1 検体以上で ADA 陽性反応を示した被験者は計 13 名であった（表 21 ）。全試験を通して、治験薬投与による ADA 陽性反応の発現率は 8.9%、1 検体でも ADA 陽性反応を示した被験者の割合は 11.6%であった。このうち 1 名（BIVV009-01 試験 Part C、C2005）はベースライン（初回投与前）にのみ ADA 陽性反応を示したため、試験治療下での発現ではない ADA 陽性に分類された。1 名（BIVV009-01 試験 Part C、4003）が治験薬投与による ADA 陽性反応の増加と判定された。9 名が治験薬投与による ADA 陽性反応の発現と判定された。ADA 陽性反応の発現率に対する用量又は投与スケジュールによる影響は認められなかった。

表 21 - ADA incidence in studies BIVV009-01, BIVV009-02, and BIVV009-05

	Sutimlimab							
	CAD	HS					Other CMD	
	01C	01A	01B	02	05B	Total	01C	Total
Number of evaluable subjects (a)	10	36	12	18	12	78	24	112
Number of subjects ADA positive prior to receiving BIVV009 (b)	0	0	1	1	0	2	2	4
Number of subjects with treatment-boosted ADAs (c)	0	0	0	0	0	0	1	1
Number of subjects ADA negative prior to receiving BIVV009 (d)	10	36	11	17	12	76	22	108
Number of subjects with treatment-induced ADAs (e)	1	2	0	1	3	6	2	9
Number of subjects with positive at the final evaluation	1	1	0	1	3	5	2	8
Number of subjects with ADA positive (c+e) (numerator for incidence rate)	1	2	0	1	3	6	3	10
Number of subjects with ADA positive (b+e) (numerator for prevalence rate)	1	2	1	2	3	8	4	13
ADA prevalence ((b+e)/a)	10.0%	5.6%	8.3%	11.1%	25.0%	10.3%	16.7%	11.6%
ADA incidence ((c+e)/a)	10.0%	5.6%	0	5.6%	25.0%	7.7%	12.5%	8.9%

Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, HS=healthy subjects, CMD=complement–mediated disorders, 01A/01B/01C=BIVV009-01 Part A, B, or C; 02=BIVV009-02; 05B=BIVV009-05 Part B, ADA=anti-drug antibody.
(a) Subjects with at least 1 post-baseline ADA result.
(b) Subjects with at least 1 ADA positive result prior to receiving BIVV009 (pre-existing ADA positive).
(c) Subject with pre-existing ADA positive and an increase in titer at any time post-baseline.
(d) Subjects with all ADA negative results (or missing) prior to receiving BIVV009.
(e) Subjects with all ADA negative results prior to receiving BIVV009 and who have at least 1 ADA positive at any time post-baseline.
Source: BIVV009-01 Part A/B CSR; BIVV009-01 Part C CSR; BIVV009-02 CSR; BIVV009-05 CSR

4.4.1 抗スチムリマブ抗体とスチムリマブの薬物動態の関係

治験薬投与開始後にADA陽性と判定された各被験者のスチムリマブ濃度-時間プロファイルをADA陰性被験者の平均値と視覚的に比較するとともに、ADA陽性被験者とADA陰性被験者のPKパラメータを比較することにより、スチムリマブのPKに対するADA陽性反応の影響を評価した。ADA陽性反応発現時点の前後でPKプロファイルに変化はなかった。10又は60 mg/kg単回投与後（BIVV009-01

試験 Part A）の ADA 陽性被験者における AUC 値（それぞれ、8549.36 及び 133819.11 h· µg/mL）と ADA 陰性被験者の平均値（それぞれ、6332.62 及び 168415.72 h· µg/mL）の間に大きな差は認められなかった（表 22 ）。

同様に、スチムリマブ 75 mg/kg（BIVV009-02 試験）又は 6.5 g（BIVV009-05 試験 Part B）反復投与後の ADA 陽性被験者における曝露量は、両 PK 検体採取日とも ADA 陰性被験者の平均値と同程度であった。BIVV009-05 試験では、7.5 g での ADA 陽性 被験者E* 及び [redacted] の Day 1 及び 22 の AUC 値が ADA 陰性被験者よりも低かったことから（表 22 ）、 被験者E* 及び [redacted] はクリアランスが本質的に速く、その結果、総曝露量が低くなったと考えられる。これら 2 名では、試験終了時（Day 85）のみ ADA 陽性反応が認められたことから、ADA 陽性反応発現による曝露量（AUC）減少の影響はなかったと考えられた。

母集団 PK 解析の結果、治験薬投与開始後に発現した ADA は、第 3 相 BIVV009-03 試験の CAD 患者のスチムリマブ総曝露量に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。図 29 に示すとおり、被験者集団全体又は ADA 陰性被験者のいずれにおいても、用量補正後の AUC 値は第 3 相 BIVV009-03 試験の CAD 患者と第 1 相試験の被験者（BIVV009-01 試験 Part A/B/C、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験）で同程度であった。また、BIVV009-03 試験と第 1 相試験の PK パラメータの推定値（表 23 及び図 30 ）に重なりがみられた。

全体として、個々のレベル（個々の濃度-時間プロファイル）で評価した場合でも、個々の PK 推定値（線形 CL）及び ADA 陽性検体の濃度除外前と除外後のモデルに基づく母集団 PK パラメータ推定値で評価した場合でも、治験薬投与開始後に発現した ADA はスチムリマブ濃度に影響を及ぼさないと考えられた。

4.4.2 抗スチムリマブ抗体とスチムリマブの薬力学の関係

治験薬投与後に ADA 陽性と判定された各被験者の CP-時間プロファイルを ADA 陰性被験者の平均値と視覚的に比較することにより、スチムリマブ投与後の CP 活性に対する ADA の影響を評価した。ADA 陽性反応発現時点の前後で PD プロファイルに変化はなかった。また ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の PD プロファイルにおおむね重なりがみられた。1 つ目の例外として、 被験者A* （BIVV009-01 試験 Part C）では、Day 1 の CP 活性が ADA 陰性被験者と比較して早期にベースライン値に戻った。ただし、本被験者は投与終了時（Day 53）にのみ ADA 陽性であった。もう 1 つの例外として、 被験者E* （BIVV009-05 試験 Part B）では、Day 22 の CP 値が ADA 陰性被験者と比較して早期にベースライン値に戻った。ただし、本被験者は Day 85 を除くすべての検体採取時点で ADA 陰性であった。したがって、いずれの所見も ADA に起因するものではないと考えられた。以上の PD の結果から、抗スチムリマブ抗体は薬力学作用に対する重大な中和能を持たないことが示唆された。

表 22 - Summary of PK parameters by ADA status

						PK parameters			
Group	Study	Dose cohort	ADA status	Subject number	Day	$AUC_{0-\infty}$ (h*µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Clearance (mL/h)	V_{ss} (mL/kg)
CAD	BIVV009-01 Part C (Primary CAD)	60mg/kg	Positive	被験者A*	0	6063.05	23.97	100.61	56.45
			Positive	被験者A*	22	586341.94	204.18	14.93	76.81
			Negative	Group Mean (SD) [n=5]	0	6132.95 (1327.67)	27.37 (5.51)	128.74 (27.22)	64.37 (9.00)
			Negative	Group Mean (SD) [n=5]	22	440844.44 (69197.75)	164.44 (21.83)	20.78 (3.15)	68.11 (2.56)
NHV	BIVV009-01 Part A	10mg/kg	Positive	被験者B*	1	8549.36	14.41	78.37	30.00
			Negative	Group Mean (SD) [n=5]	1	6332.62 (1616.27)	16.40 (3.47)	117.72 (14.67)	39.22 (6.57)
		60mg/kg	Positive	被験者C*	1	133819.11	76.21	27.80	46.38
			Negative	Group Mean (SD) [n=5]	1	168415.72 (17826.81)	62.85 (22.23)	28.94 (5.73)	37.99 (6.87)
	BIVV009-05 Part B	6.5g	Positive	被験者D*	1	407323.89	128.68	15.96	44.64
			Positive	被験者D*	22	911235.04	136.55	7.13	24.03
			Negative	Group Mean (SD) [n=8]	1	408316.96 (63107.46)	138.45 (39.88)	16.26 (2.59)	52.48 (6.67)
			Negative	Group Mean (SD) [n=8]	22	1176318.04 (417834.67)	247.08 (78.82)	6.38 (2.85)	32.79 (4.60)
		7.5g	Positive	被験者E*	1	245852.60	77.68	30.51	36.96
			Positive	被験者E*	22	512605.35	209.64	14.63	42.04
			Positive	被験者F*	1	276148.29	84.65	27.16	30.79
			Positive	被験者F*	22	726459.83	132.42	10.32	19.74
			Negative	Group Mean (SD) [n=1]	1	446036.65	133.71	16.81	37.76
			Negative	Group Mean (SD) [n=1]	22	840839.50	145.02	8.92	22.84
	BIVV009-02	75mg/kg	Positive	被験者G*	1	285840.50	148.14	18.52	54.92
			Positive	被験者G*	36	565921.11	143.96	12.46	42.79
			Conclusive ADA Negatives	Group Mean (SD) [n=12]	1	255825.25 (49876.20)	116.11 (23.79)	23.80 (4.84)	49.69 (10.17)

						PK parameters			
Group	Study	Dose cohort	ADA status	Subject number	Day	$AUC_{0-\infty}$ (h*µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Clearance (mL/h)	V_{ss} (mL/kg)
			Conclusive ADA Negatives	Group Mean (SD) [n=9]	36	557965.16 (150511.15)	152.69 (61.58)	14.38 (3.62)	42.09 (11.68)
			Negative	Group Mean (SD) [n=16]	1	257769.37 (45182.91)	118.65 (22.48)	23.93 (4.60)	50.28 (9.59)
			Negative	Group Mean (SD) [n=13]	36	593374.81 (164026.49)	164.03 (63.80)	14.28 (3.28)	43.66 (10.90)
Other CMD	BIVV009-01 Part C	60mg/kg	Positive	被験者H*(AMR)	0	5886.92	20.30	117.38	49.01
			Positive	被験者H* (AMR)	22	481987.95	134.02	17.22	56.80
			Positive	被験者I* (AMR)	0	6812.17	32.23	103.20	67.58
			Positive	被験者I* (AMR)	22	397549.58	161.77	21.52	69.77
			Positive	被験者J* (AMR)	0	5644.08	24.04	92.13	60.45
			Positive	被験者J*(AMR)	22			13.59	
			Negative	Group Mean (SD) [n=7]	0	7663.19 (1266.72)	34.32 (12.21)	116.88 (30.21)	66.20 (27.37)
			Negative	Group Mean (SD) [n=7]	22	648351.57 (350035.44)	211.54 (103.54)	22.76 (9.68)	74.40 (27.16)

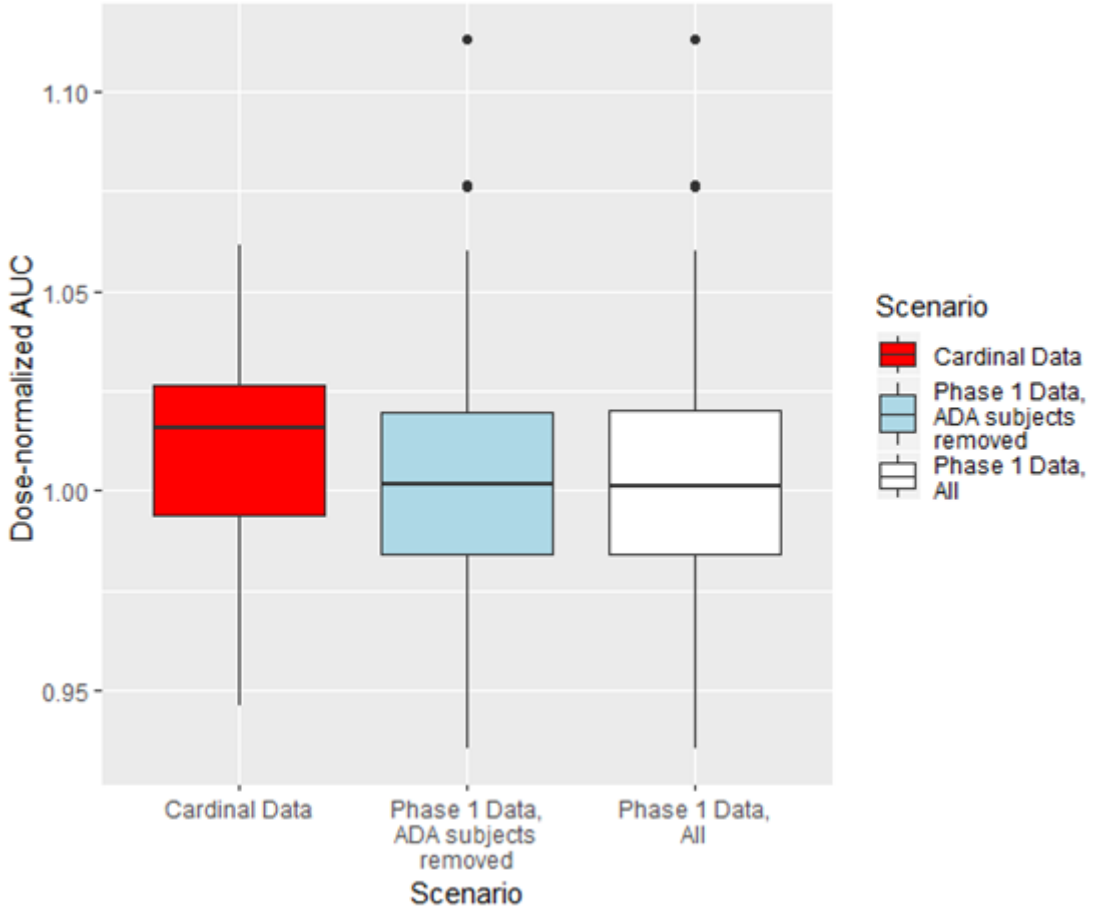
NOTE 1: Abbreviations: CAD=cold agglutinin disease, NHV=normal healthy volunteers, CMD=complement–mediated disorders, AMR=antibody-mediated rejection, ADA=anti-drug antibody, PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.
2: Within each dose cohort, PK parameters are listed for each individual subject who has ADA treatment related positive. Arithmetic means of PK parameters (Group Mean) are summarized for subjects who are ADA negative at all times post-treatment.
3: There were no subjects with a ADA treatment related positive in BIVV009-01 Part B.
4: 'Conclusive ADA Negatives' excludes inconclusive subjects (被験者K*, 被験者L*, 被験者M*, and 被験者N*) for BIVV009-02.
Source: PGM=t-sum-pk-ada.sas OUT=Z:\Bioverativ\BIVV009SCS\ISS\dev\outputs\tables\primary\t-sum-pk-ada_x.rtf (23OCT2019 14:34)

表 23 - PK parameters estimated based on population PK analysis

PK Parameter	Group median (1st quartile, 3rd quartile)			
	ADA Negatives[a]	All Subjects	All Phase 1 Subjects	BIVV009-03
Cl, mL/h	5.253 (4.277, 7.42)	5.181 (4.218, 7.437)	5.474 (4.468, 7.773)	4.58 (3.82, 6.558)
V1, L	3.612 (2.973, 4.368)	3.542 (2.948, 4.237)	3.895 (3.342, 4.478)	2.956 (2.459, 3.576)
Q, mL/h	18.682	19.687	19.687	19.687
V2, L	1.997 (1.522, 2.533)	1.994 (1.519, 2.502)	1.994 (1.678, 2.486)	2.006 (1.285, 2.504)
Km, µg/mL	9.825	8.664	8.664	8.664
Vmax, mg/h	9.443 (8.323, 10.452)	9.416 (8.348, 10.406)	9.866 (9.105, 10.67)	7.859 (7.188, 9.535)

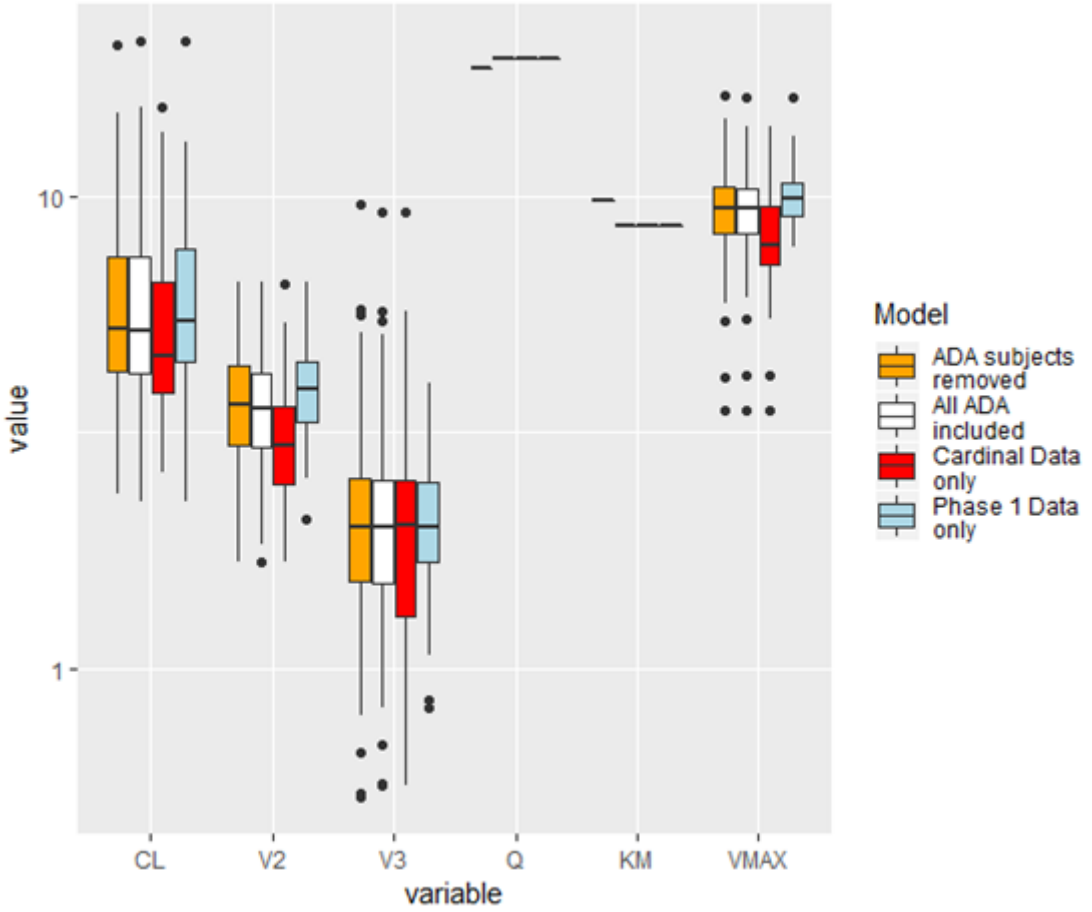
Abbreviations: CL=clearance; PK=pharmacokinetic; V1=volume of distribution of the central compartment; Q=inter-compartmental clearance; V2=volume of distribution of the peripheral compartment; Km= Affinity of saturable clearance; Vmax=maximal non-linear clearance
[a] ADA positive subjects were removed
Source: Supplement to study POH0755

図 29 - Dose-normalized AUCs from selected sets of analysis subjects (Phase 3 and Phase 1 data)



Note: Cardinal corresponds to study BIVV009-03.
Source: Supplement to study POH0755-ADA

図 30 - Population PK parameters from selected sets of analysis subjects (Phase 3 and Phase 1 data)



Note: Cardinal corresponds to study BIVV009-03
Source: Supplement to study POH0755-ADA

4.4.3 抗スチムリマブ抗体とスチムリマブの安全性の関係

治験薬投与による ADA 陽性反応発現が安全性に及ぼす影響については、Module 2.7.4 に記載した。BIVV009-01 試験 Part A/B/C、BIVV009-02 試験及び BIVV009-05 試験において、治験薬投与開始後に ADA 陽性と確認された被験者（治験薬投与による ADA 陽性反応発現又は ADA 陽性反応増強）のうち、スチムリマブの投与に伴う過敏症又はアナフィラキシー反応に関連する試験治療下で発現した有害事象が認められた被験者はいなかった。全体として、ADA 陽性反応によるスチムリマブの安全性プロファイルへの臨床的影響はないと考えられた。

4.5 免疫原性に関する結論

第 1 相試験で ADA 陽性反応発現率が低かったこと、また、ADA 発現と PK/PD の間に相関関係が認められなかったことから、スチムリマブの免疫原性のリスクは低いと考えられた。

5　全般的結論

健康被験者及び CAD を含む補体関連疾患患者におけるスチムリマブの PK は、静脈内投与後に線形及び非線形消失を示す 2 コンパートメントモデルで示され、推奨用法・用量で得られる定常状態での濃度範囲では主に線形消失を示した。スチムリマブ反復投与時の曝露量は、補体関連疾患患者（BP、CAD、WAIHA 及び AMR）集団を通じて、健康被験者に同一用法用量で投与したときとほぼ同程度であった。スチムリマブの CL 及び Vc の典型値は、内因性 IgG の CL 及び血清容量と一致した。母集団 PK モデルによると、分布容積は 5.8 L、線形消失過程での終末相における $t_{1/2}$ は 20.9 日であった。Day 1 及び 8 に投与し、その後は Q2W 投与する推奨用法・用量では、Week 7 までに定常状態に達すると考えられ、蓄積比は 2 倍未満であった。スチムリマブの PK に影響を及ぼす主な共変量は体重で、低体重であるほどスチムリマブの曝露量が高くなった。また、民族（日本人、非日本人）もスチムリマブの PK に影響し、日本人被験者では非日本人被験者よりも C_{max} 及び C_{min} がやや高かったが、この差は臨床的に大きな影響を与えることはないと判断された。性別、人種、疾患の状態、年齢、肝機能（アルブミン、ALT、AST、ビリルビン）及び腎機能（eGFR）も共変量として検討したが、スチムリマブの PK に対する影響は認められなかった。

古典的補体経路の阻害機序と一致する所見として、スチムリマブ投与後に健康被験者及び患者の CP 活性、C1s 及び CH50 濃度が著しく低下した。CP 活性、C1s 及び C1sC1INH 濃度の平均値を解析した結果、ベースラインの CP 活性値にかかわらず、スチムリマブ 60 mg/kg 週 1 回投与後にすべての患者集団でほぼ完全な阻害が認められた。ほぼ完全な阻害は、最終投与（60 mg/kg 週 1 回 × 4）の 3 週間後まで維持されていた。補体 C4 は一部の感染症の排除に重要な役割を果たしている。CAD 患者では、C4 濃度が低値である。そのため、評価したすべての CAD 患者で C4 濃度が正常範囲を下回っていたが（0.15 g/L 未満）、スチムリマブ初回投与直後に正常範囲（0.15～0.45 g/L）に回復した。

スチムリマブの作用機序と一致する所見して、健康被験者で検討したいずれの用量でも血清中 AP 濃度が変化しなかった。また、C1q の非酵素的役割へのスチムリマブの影響は認められず、アポトーシス細胞の除去など、補体系の貪食性「ハウスキーピング（housekeeping）」機能の重要性を考えると、特に意味のある結果であると考えられる。

すべての PK/PD 解析を総合すると、BIVV009-03 試験での用法・用量により、定常状態において、最大のヘモグロビン濃度上昇効果を得るのに十分なスチムリマブ曝露量が得られることが示された。時間を一致させたモデルから推定したヘモグロビン濃度上昇効果の EC_{50} は 192 µg/mL であり、ブレイクスルー溶血回避のための目標 C_{min}（100 µg/mL）の約 2 倍であった。定常状態での C_{min} 値は、全 24 名でヘモグロビン濃度に対する EC_{50} 及びブレイクスルー溶血のリスク最小化のための最低目標 C_{min} をともに上回った。モデルから予測されたヘモグロビン濃度増加量（性別の影響は問わない）は 2.7 g/dL（時間を一致させたモデル）及び 3.3 g/dL（経時的モデル）であり、いずれも CAD 患者で目標とする臨床ベネフィットのヘモグロビン濃度増加量（2 g/dL）を超えていた。また、スチムリマブの初回投与直後に速やかかつ完全なビリルビン減少効果が認められ、投与後、ビリルビン値はビリルビンの正常範囲内（1.2 mg/dL 以下）に減少した。

これまでに確認されている免疫原性のリスク因子に加え、第 1 相臨床試験で ADA 陽性反応発現率が低かったこと（全体で 8.9%）、また、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者のスチムリマブ濃度-時間プロファイルに重なりがみられ、ADA 陽性反応発現による PK/PD 又は安全性への影響が認められなかったことから、スチムリマブの免疫原性のリスクは低いと考えられた。母集団 PK 解析では、PK パラメータへの ADA 関連の影響は認められず、ADA 陽性反応発現により患者が十分なスチムリマブ曝露量を達成できなくなる可能性は低いことが示唆された。

総合すると、上記の臨床薬理の結果は、体重層別に設定したスチムリマブの推奨用法・用量（75 kg 未満の CAD 患者は 6.5 g、75 kg 以上の CAD 患者は 7.5 g を 1～2 時間かけて最初の 2 回は週 1 回、その後は Q2W で静脈内投与）を支持している。

参 考 文 献

1. Jäger U, D'Sa S, Schörgenhofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. Blood. 2019 Feb;133(9):893-901.
2. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Sep;6(9):576-88.
3. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica. 2006; Apr,91(4):460-6.