## 目次

1. 背景及び概観 ..... 4
1.1 処方開発 ..... 4
1.2 臨床試験で用いた分析法の概要 ..... 5
1.2.1 生体試料中ジルコプラン濃度測定 ..... 5
1.2.1.1 ヒト血漿中ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の測定：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 ..... 6
1.2.1.2 ヒト尿中ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の測定：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 ..... 7
1.2.1.3 ヒト糞中ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の測定：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 ..... 7
1.2.1.4 ヒト血漿中非結合型ジルコプランの測定：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 ..... 7
1.2.2 薬力学 ..... 7
1.2.3 薬力学分析法 ..... 8
1.2.3.1 補体活性（ヒツジ赤血球溶血及び血漿補体価） ..... 8
1.2.3.2 補体第 5 成分濃度 ..... 9
1.2.3.3 膜侵襲複合体 ..... 9
1.2.4 抗薬物抗体の分析 ..... 10
1.2.4.1 免疫原性：抗薬物抗体の評価 ..... 10
1.2.4.2 免疫原性：中和抗体の評価 ..... 12
1.2.4.3 免疫原性：抗ポリエチレングリコール抗体の評価 ..... 12
2. 個々の試験結果の要約 ..... 13
2.1 ヒト薬物動態及び薬力学試験 ..... 13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 14
4. 付録 ..... 15

## 表

表 1-1 ジルコプラン製剤の組成 ..... 5
表 1-2 臨床試験で使用したジルコプランの用量 ..... 5
表 1-3 PK 評価に用いたヒト血漿中生体試料中濃度分析の概要 ..... 6
表 1-4 PK 評価に用いたヒト尿、糞、及び超遠心分離血漿中生体試料中濃度分析の概要 ..... 6
表 1-5 PD 分析法の概要：C5 濃度測定（ヒト血漿）及び補体の第 2 経路活性化測定 （ヒト血清） ..... 8
表 1-6 PD 分析法の概要：補体の古典経路活性化測定（ヒト血漿） ..... 8
表 1-7 生体試料中の ADA 分析法の概要 ..... 10
表 1-8 抗 PEG 抗体分析法の概要 ..... 13
表 4-1 本概要で参照した臨床試験の UCB 及び Ra Pharma の試験番号 ..... 15
表 4-2 ジルコプラン濃度測定法のライフサイクル情報 ..... 16
表 4-3 PK Method #1 の分析法バリデーション結果の概要 ..... 19
表 4-4 PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要 ..... 23
表 4-5 PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要 ..... 40

表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要.....48
表 4-7　PK Method #5 の分析法バリデーション結果の概要.....56

**略語及び名称一覧表**

| 略語（略称） | 内容 | |
|---|---|---|
| ADA | antidrug antibody | 抗薬物抗体 |
| C5 | complement component 5 | 補体第 5 成分 |
| $CH_{50}$ | amount of plasma required to lyse 50% of antibody sensitized sheep erythrocytes in an assay mixture | 血漿補体価（抗体感作ヒツジ赤血球の 50%溶血に必要な血漿量） |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着法 |
| gMG | generalized myasthenia gravis | 全身型重症筋無力症 |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| LC-MS/MS | liquid chromatography - tandem mass spectrometry | 高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 |
| MAC | membrane attack complex | 膜侵襲複合体 |
| NAb | neutralizing antibody | 中和抗体 |
| PEG | polyethylene glycol | ポリエチレングリコール |
| PD | pharmacodynamic | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetic | 薬物動態 |
| QT | — | 心電図上の Q 波と T 波の間の時間 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数で補正した心電図上の Q 波と T 波の間の時間 |
| RA101495 | — | ジルコプラン |
| RA102758 | — | ジルコプラン代謝物：Lys-Ethyleneglycol (24)-C16 |
| RA103488 | — | ジルコプラン代謝物：ω-水酸化 RA101495 |
| Ra Pharma | Ra Pharmaceuticals, Inc. | — |
| SC | subcutaneous | 皮下 |
| sRBC | sheep red blood cell | ヒツジ赤血球 |

## 1. 背景及び概観

ジルコプランナトリウム（以下、ジルコプラン又は RA101495）は 15 個のアミノ酸から構成される大環状ペプチドであり、補体第 5 成分（C5）に結合し、全身型重症筋無力症（gMG）及び C5 の不適切な活性の関与が認められるその他の疾患の治療を目的に設計された皮下（SC）自己注射用の製剤である。ジルコプランは、C5 の開裂をアロステリックに阻害して下流の補体活性を抑制し、また、膜侵襲複合体（MAC）形成の第一段階（C5b の補体第 6 成分への結合）を直接的に阻害する 2 つの機序で MAC 形成を阻害する。

処方開発の概要を 1.1 項に示した。また、原薬及び製剤の製造時に実施する試験方法について、M 3.2.S.4.2 項及び M 3.2.P.5.2 項に詳述した。ジルコプランの臨床開発プログラムで用いた分析法の概要を 1.2 項に示した。

臨床試験では、バリデートされた生体試料中濃度分析で薬物動態（PK）、薬力学（PD）、抗薬物抗体（ADA）、及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体のデータを収集した。これらの生体試料中濃度分析については、各バリデーション実施時における最新の関連ガイドラインに基づいてバリデートした。分析法バリデーションにおける性能特性［検量線範囲、感度、特異性、及び品質特性（真度及び精度）］を 4 項に要約した。各臨床試験で用いた免疫原性分析法について、1.2.4 項及び免疫原性統合概要 Section 5 に詳述した。

### 1.1 処方開発

ジルコプラン原薬の製造工程はジルコプランの開発プログラム中に変更されたが、合成経路の変更はなかった。異なる製造工程で製造した原薬の同等性は、適切な特性評価、並びに出荷及び安定性データの比較により保証されている（M 3.2.S.2.6 項）。原薬は SC 投与用の注射剤に製剤化され、同等の PK プロファイルが保証される（以下参照）。

臨床試験に使用したジルコプラン製剤は、無菌、防腐剤無添加、及び無色の水溶液（pH7）であり、SC 投与用の単回使用のプレフィルドシリンジに充填して供給した。

ジルコプラン製剤は、ジルコプラン原薬、リン酸二水素ナトリウム一水和物／無水リン酸一水素ナトリウム（リン酸緩衝液）、塩化ナトリウム、及び注射用水を含有する（表 1-1）。ジルコプラン注射溶液の製造に使用される添加剤は、非経口薬の添加剤として製薬産業で一般的に使用されている。

ジルコプラン製剤は、[redacted]mg/mL リン酸二水素ナトリウム一水和物、[redacted]mg/mL 無水リン酸一水素ナトリウム、及び [redacted]mg/mL 塩化ナトリウム中に、表示量 40mg/mL のジルコプランを含有する。ヒト初回投与試験で使用した処方を以降の臨床試験でも使用し、処方の変更はなかった。処方の頑健性の評価により、市販製剤としての適切性を確認した（M 3.2.P.2.2 項）。

第 II 相及び第 III 相臨床試験において、3 つの用量（16.6、23.0、及び 32.4mg）のジルコプラン製剤が供給された。この 3 つの用量は市販予定用量である。gMG を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で使用した処方及び用量は、市販予定製剤と同一であった。シリンジへの充填量を調整することにより、上記 3 つの異なる用量における投与量に対応可能である。第 I 相臨床試験（UP0112 試験）ではジルコプラン（40mg/mL）の処方を 2mL の I 型ガラスバイアルに充填し、第 II 相臨床試験（MG0009 試験）では 3 つの用量（6.0、8.8、及び 12.4mg）が追加された。臨床試験で使用した用量を表 1-2 に示した。

処方変更がなかったため、生物学的同等性試験を実施しなかった。臨床試験で使用したバッチ番号を M 3.2.P.2.3 項 Table 1.36 に示した。

**表 1-1　ジルコプラン製剤の組成**

| Component | Grade | Amount per syringe by dose form (mg) | | | Concentration (mg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 16.6mg (0.416mL) | 23.0mg (0.574mL) | 32.4mg (0.810mL) | |
| ZLP drug substance | In-house | 16.64 | 22.96 | 32.40 | 40 |
| Monobasic sodium phosphate, monohydrate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Dibasic sodium phosphate, anhydrous | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Sodium chloride | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Water for Injection | [redacted] | qs | qs | qs | — |

[redacted]; qs=quantum satis (as much as is enough); [redacted]; ZLP=zilucoplan

**表 1-2　臨床試験で使用したジルコプランの用量**

| Study | Dose presentations[a] |
|---|---|
| UP0112 | 2mL vial presentation |
| UP0114 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| UP0113 | PFS (16.6mg) |
| UP0115 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| MG0009 | PFS (6.0mg, 8.8mg, 12.4mg, 16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| UP0093 | PFS (16.6mg) |
| UP0094 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| MG0010 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| MG0011 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| IMNM01 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| PNH002 | PFS (6.0mg, 8.8mg, 12.4mg, 16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| PNH003 | PFS (12.4mg, 32.4mg) |
| PNH001 | PFS (6.0mg, 8.8mg, 12.4mg, 16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |
| UP0108 | PFS (32.4mg) |
| UP0107 | PFS (32.4mg) |
| UP0109 | PFS (32.4mg) |
| ALS001 | PFS (16.6mg, 23.0mg, 32.4mg) |

DP=drug product; PFS=prefilled syringe; ZLP=zilucoplan

a. The ZLP DP formulation (40mg/mL) remained the same for all clinical studies but presented in different dose presentations which is achieved by varying the fill volume for a maximum daily dose of 1mg/kg.

## 1.2　臨床試験で用いた分析法の概要

### 1.2.1　生体試料中ジルコプラン濃度測定

PK 評価を含むすべてのジルコプランの臨床試験では、バリデートされた分析法でジルコプラン及びその主要代謝物（不活性代謝物の RA102758 及び活性型水酸化代謝物の RA103488）の血漿中濃度を測定した（表 1-3）。バリデートされた分析法により、UP0112 試験で得た検体の代謝物の同定及び定量を実施した。第 I 相臨床試験の UP0114 試験及び UP0094 試験では、それぞれ尿及び糞検体を採取し、ジルコプラン及び主要代謝物を測定した。UP0094 試験では、非結合型を分離する超遠心分離法で血漿を超遠心し、分離血漿中の非結合型ジルコプランを高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）で測定した（表 1-4）。

本概要中に示す試験番号は、UCB 固有の番号であることに留意されたい。各試験には、Ra Pharmaceuticals, Inc.（以降、Ra Pharma）固有の番号も付番されている。本概要で参照したすべての試験の一覧（UCB 及び Ra Pharma 両方の試験番号を含む）を 4 項（表 4-1）に示した。

**表 1-3　PK 評価に用いたヒト血漿中生体試料中濃度分析の概要**

| | Method #1 | Method #2 |
|---|---|---|
| Validation report: | [redacted] up0112-16-1-10-2-val160 | [redacted] [redacted]302492QB03 |
| Analytical technique: | Protein precipitation, LC-MS/MS | Protein precipitation, LC-MS/MS |
| Quantification range:<br>ZLP<br>RA102758<br>RA103488 | <br>10.0 to 10000ng/mL<br>N/A<br>N/A | <br>10.0 to 25000ng/mL<br>10.0 to 15000ng/mL<br>10.0 to 25000ng/mL |
| Studies supported: | UP0112 | UP0113<br>UP0114<br>UP0115<br>UP0093<br>UP0094<br>MG0009<br>MG0010<br>MG0011 (ongoing)<br>ALS001<br>IMNM01 |

LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N/A=not applicable; ZLP=zilucoplan
Note: RA102758 and RA103488 were the major metabolites identified in UP0112 and measured in the subsequent studies.

**表 1-4　PK 評価に用いたヒト尿、糞、及び超遠心分離血漿中生体試料中濃度分析の概要**

| | Method #3 | Method #4 | Method #5 |
|---|---|---|---|
| Validation report: | [redacted] [redacted] | [redacted] [redacted]327049QB10 | [redacted] 1004606 |
| Biological matrix: | Urine | Feces | Plasma ultracentrifugate |
| Analytical technique: | Solid phase extraction, LC-MS/MS | Solid phase extraction, LC-MS/MS | Protein precipitation, LC-MS/MS |
| Quantification range:<br>ZLP<br>RA102758<br>RA103488 | <br>10.0 to 25000ng/mL<br>10.0 to 15000ng/mL<br>10.0 to 25000ng/mL | <br>10.0 to 10000ng/mL<br>10.0 to 10000ng/mL<br>10.0 to 10000ng/mL | <br>5.00 to 2000ng/mL<br>N/A<br>N/A |
| Studies supported: | UP0114 | UP0094 | UP0094 |

LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N/A=not applicable; [redacted]; ZLP=zilucoplan

### 1.2.1.1　ヒト血漿中ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の測定：高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析

ジルコプランの開発プログラムの進行に伴い、生体試料中濃度分析のライフサイクルの一環として、複数の LC-MS/MS 分析法が外部の分析施設で開発された。

最初の LC-MS/MS 分析法（PK Method #1）は血漿中のジルコプランのみを測定するものであり、UP0112 試験で用いた。この分析法では、血漿中の蛋白質を沈殿させ、抽出したジルコプラン及び $^{13}C$ 標識内標準物質（[redacted]）を LC-MS/MS で測定した（up0112-16-1-10-2-val160、[redacted] 社、オーストラリア）。この分析法におけるバリデートされた定量範囲は 10.0～10000ng/mL であった（表 1-3）。

ヒト血漿中のジルコプラン、RA102758、及び RA103488 を測定する最終的な LC-MS/MS 分析法（PK Method #2）は[redacted] 社（英国）でバリデートされ、その定量範囲はジルコプラン及び

RA103488 で 10.0～25000ng/mL、RA102758 で 10.0～15000ng/mL であった（[redacted]302492QB03）。この分析法では、ヒト血漿 50μL から蛋白質を沈殿させてジルコプラン、RA102758、RA103488、及び $^{13}C$ 標識内標準物質（[redacted] 及び [redacted]）を抽出した。その後、測定対象物を LC-MS/MS で測定した（カラム：ACQUITY BEH シールド RP18／Waters 社、MS/MS：Xevo TQ-S／Waters 社、ポジティブイオンモード、エレクトロスプレーイオン化法）（表 1-3）。

### 1.2.1.2　ヒト尿中ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の測定：高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析

ヒト尿中（10%ブリッジ 35 水溶液を含む）のジルコプラン、RA102758、及び RA103488 を測定する LC-MS/MS 分析法（PK Method #3）は[redacted] 社でバリデートされ、その定量範囲はジルコプラン及び RA103488 で 10.0～25000ng/mL、RA102758 で 10.0～15000ng/mL であった（[redacted]302492QB04）。この分析法では、ヒト尿 50μL からジルコプラン、RA102758、RA103488、及び $^{13}C$ 標識内標準物質（[redacted] 及び [redacted]）を固相抽出した。その後、測定対象物を LC-MS/MS で測定した（カラム：ACQUITY BEH シールド RP18／Waters 社、MS/MS：Xevo TQ-S／Waters 社、ポジティブイオンモード、エレクトロスプレーイオン化法）（表 1-4）。

### 1.2.1.3　ヒト糞中ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の測定：高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析

ヒト糞中のジルコプラン、RA102758、及び RA103488 を測定する LC-MS/MS 分析法（PK Method #4）は[redacted] 社でバリデートされ、その定量範囲はジルコプラン、RA102758、及び RA103488 で 10.0～10000ng/mL であった（[redacted]327049QB10）。この分析法では、ヒト糞ホモジネート 50μL からジルコプラン、RA102758、RA103488、及び $^{13}C$ 標識内標準物質（[redacted] 及び [redacted]）を固相抽出した。その後、測定対象物を LC-MS/MS で測定した（カラム：ACQUITY BEH シールド RP18／Waters 社、MS/MS：Xevo TQ-S／Waters 社、ポジティブイオンモード、エレクトロスプレーイオン化法）（表 1-4）。

### 1.2.1.4　ヒト血漿中非結合型ジルコプランの測定：高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析

ヒト血漿／リン酸緩衝生理食塩水混合マトリックス中の非結合型ジルコプランを測定する LC-MS/MS 分析法（PK Method #5）は[redacted] 社（米国）でバリデートされ、その定量範囲は 5.00～2000ng/mL であった（1004606）。この分析法では、超遠心したヒト血漿／リン酸緩衝生理食塩水（1：1）をマトリックスとし、この混合マトリックス 50μL から蛋白質を沈殿させ、ジルコプラン及び $^{13}C$ 標識内標準物質（[redacted]）を抽出した。その後、測定対象物を LC-MS/MS で測定した（カラム：逆相、MS/MS：API5000／Sciex 社、ポジティブイオンモード、エレクトロスプレーイオン化法）（表 1-4）。

### 1.2.2　薬力学

PD 評価では、血漿中ヒツジ赤血球（sRBC）溶血試験による補体の古典経路活性化の定量、血漿中 C5 濃度測定、及び血清検体を用いた Wieslab 酵素結合免疫吸着法（ELISA）による補体の第 2 経

路活性化の半定量的測定又はヒト血漿補体価（$CH_{50}$：抗体感作 sRBC の 50%溶血に必要な血漿量）測定を実施した（表 1-5、表 1-6）。

いずれの PD 分析法でも同一の終末補体経路について測定したが、sRBC 溶血試験がジルコプランの PD マーカーとして最適な分析法であるとみなされた。ジルコプランの有効性を最大限に引き出す最低 95%の阻害レベルを達成する用量設定の指標として、この PD マーカーを用いた（M 2.7.2.1.3.2 項）。

**表 1-5　PD 分析法の概要：C5 濃度測定（ヒト血漿）及び補体の第 2 経路活性化測定（ヒト血清）**

| Assay | C5 ELISA | C5 ELISA | Wieslab® ELISA | Wieslab® ELISA |
|---|---|---|---|---|
| Validation report: | [redacted] VAL170 | [redacted] 618811 | [redacted] VAL169 | [redacted] 617069 |
| Biological matrix: | Plasma | Plasma | Serum | Serum |
| Calibration (Quantification) range: | 0.313 to 20.0ng/mL (4.382 to 280µg/mL) | 0.6 to 18.0ng/mL (6 to 1440µg/mL) | (1.39% to 93.95%) complement alternative pathway activity | (30% to 113%) complement alternative pathway activity |
| Studies supported: | UP0112 | UP0113<br>UP0114<br>UP0093<br>UP0094<br>MG0009<br>MG0010<br>MG0011 (ongoing) | UP0112 | UP0113 |

C5=complement component 5; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; PD=pharmacodynamics

**表 1-6　PD 分析法の概要：補体の古典経路活性化測定（ヒト血漿）**

| Assay | sRBC lysis | sRBC lysis | $CH_{50}$ |
|---|---|---|---|
| Validation report: | [redacted] VAL166 | [redacted] 616688 | [redacted] VAL168 |
| Biological matrix: | Plasma | Plasma | Plasma |
| Quantification range: | 1.44% to 90.2% hemolysis | 2.00% to 100% Hemolysis | Approximately 3 to 160 $CH_{50}$(%) |
| Studies supported: | UP0112 | UP0113<br>UP0115<br>UP0094<br>MG0009<br>MG0010<br>MG0011 (ongoing) | UP0112 |

$CH_{50}$=amount of sera/plasma required to lyse 50% of antibody sensitized sheep erythrocytes in an assay mixture; PD=pharmacodynamics; sRBC=sheep red blood cell

## 1.2.3　薬力学分析法

### 1.2.3.1　補体活性（ヒツジ赤血球溶血及び血漿補体価）

ジルコプランの開発プログラムでは、2 種類の分析法で補体活性を評価した。いずれの分析法でも、古典経路（溶血素であるウサギ抗 sRBC 抗体でプレコートした sRBC の溶血）における血清中の補体成分の機能を測定する。$CH_{50}$ 測定は抗体価測定の原理に基づくスクリーニングアッセイで、赤血球を 50%溶血させるのに必要な血漿検体の希釈倍率を評価するものである。sRBC 溶血試験では、健康被験者検体を対照としてベースラインからの阻害率の変化を検体ごとに評価する。いずれの分析法も、溶血素であるウサギの抗 sRBC 免疫グロブリン（Ig）M 抗体上で補体第 1 成分 q が 2

つ以上の Fc ドメインに結合して活性化する補体の古典経路で産生される C5b-9 複合体（MAC）による細胞溶血に依存する。$CH_{50}$ 測定は、単回漸増投与／反復投与試験（UP0112 試験）でのみ実施した。

UP0112 試験で用いるため、$CH_{50}$ 及び sRBC 溶血を用いた補体の古典経路における総活性を測定する分析法（VAL168 及び VAL166）を、[redacted] 社で最初にバリデートした（表 1-6）。

UP0112 試験より後に実施したすべての臨床試験では、[redacted] 社（米国）でバリデートしたヒト血漿検体における補体の古典経路の総活性を測定する sRBC 溶血の半定量的分析法（616688）を用いて、ジルコプランを投与された被験者の補体阻害を評価した。補体の活性化又は阻害について、対照血漿と比較した希釈血漿中の sRBC 溶血の程度を測定することによって評価した。この分析法では 96 ウェルマイクロプレートフォーマットを用いた。カルシウムイオン及びマグネシウムイオン含有ゼラチンベロナール緩衝液で血漿及び活性化 sRBC を希釈し、希釈した血漿検体に終濃度 1%となるように赤血球を添加して 37°C で 60 分間培養した。培養後、赤血球を沈殿させ、ELx800 マイクロプレートリーダー（BioTek 社、解析ソフトウェア：Gen5 secure）で波長 412nm における上清の光学密度を測定した。その後、陰性対照の光学密度を減算し、陽性対照の血漿検体の光学密度で補正して溶血率を算出した。この分析法では検量線を作成せず、分析能については異なる濃度のジルコプランを含有する品質管理検体で評価した。この分析法は、溶血率 2.00%～100%の範囲でバリデートされた。溶血率が低いことは、補体が阻害されたことを意味する。PD 分析法では、活性化 sRBC を溶血するヒト血漿中の補体作用に対するジルコプランの作用を評価した（表 1-6）。

#### 1.2.3.2　補体第 5 成分濃度

臨床開発プログラムの初期に実施した第 I 相臨床試験（UP0112 試験）では、[redacted] 社でバリデートされた分析法（VAL170）でヒト血漿中 C5 濃度を測定した。

UP0112 試験より後に実施したすべての臨床試験では、[redacted] 社でバリデートした C5 ELISA（618811）で C5 濃度を測定した。この分析法では 96 ウェルマイクロプレートフォーマットを用い、市販されている C5 (Human) ELISA Kit（カタログ番号：KA2114、Abnova 社、台湾）を基に C5 濃度を測定した。このキットは、エチレンジアミン四酢酸二カリウムを抗凝固剤とするヒト血液検体に使用可能である。キットに含まれる精製された C5 を用いて 0.6～18.0ng/mL の範囲で検量線を作成した。抗 C5 ポリクローナル抗体で 8 ウェルストリップそれぞれをコーティングし、捕捉した C5 をビオチン化抗 C5 抗体及びペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンと反応させた。その後、ペルオキシダーゼ基質を添加し、ELx800 マイクロプレートリーダー（BioTek 社、解析ソフトウェア：Gen5 secure）で波長 450nm における光学密度を測定した。光学密度は検体中の C5 量に比例する。検量線作成用検体の光学密度をプロットし、4 パラメータロジスティック曲線－対数濃度回帰で得た最適な直線から検体中の C5 濃度を算出した（C5 濃度の報告単位：μg/mL）。ヒト血漿内在性 C5 濃度におけるこの分析法の特異性は、C5 濃度 6～1440μg/mL の範囲でバリデートされた（表 1-5）。

#### 1.2.3.3　膜侵襲複合体

各被験者から得た血清中の C5b-9 複合体（MAC）の量については、補体の第 2 経路由来のもののみを測定し、その結果を第 2 経路活性化の程度の指標とした。[redacted] 社でバリデートされた最初の MAC 分析法（VAL169）は、UP0112 試験のみで用いられた（表 1-5）。

UP0112 試験より後に実施した臨床試験では、[redacted]社でバリデートした分析法（617069）で MAC を測定した。この分析法では 96 ウェルマイクロプレートフォーマットを用い、第 2 経路の補体活性化を測定する Wieslab 補体測定キット（製品コード：COMPL AP330 RUO、Euro Diagnostica 社、スウェーデン）で MAC を測定した。補体の第 2 経路活性化因子で 8 ウェルストリップそれぞれをコーティングし、第 2 経路のみが活性化されるように、特異的ブロッカーを含む希釈液で血清を希釈した。補体が活性化されて MAC で構成される新抗原が形成され、これをアルカリフォスファターゼで標識された同種の抗体で捕捉する。その後、抗体－MAC 複合体とアルカリフォスファターゼ基質を反応させ、波長 405nm における光学密度を測定した。この光学密度は補体活性の程度に比例する。得られた光学密度からブランクの光学密度を減算し、キットに含まれる陽性対照で補正して補体活性化率を算出した。この分析法では検量線を作成せず、陽性対照、陰性対照、及び品質管理検体で分析法の適切性及び分析能を担保した。この分析法では、30%～113%の範囲で補体の第 2 経路における活性化を推定可能である（表 1-5）。

### 1.2.4　抗薬物抗体の分析

#### 1.2.4.1　免疫原性：抗薬物抗体の評価

ジルコプランの臨床開発プログラムの進行に伴って ADA 分析法が開発され、分析ごとに薬剤耐性の改善及び分析能の最適化を実施して分析法を発展させた（表 1-7）。すべての分析法で、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ、及び抗体価測定を段階的に実施し、結合する ADA を評価した。

**表 1-7　生体試料中の ADA 分析法の概要**

| Validation report: | [redacted] 20085837 | [redacted] CRO Validation 01057 | [redacted] |
|---|---|---|---|
| Biological matrix: | Serum | Serum | Serum |
| Format: | Bridging assay | Direct assay with BEAD pretreatment | Direct assay |
| Capture: | Biotin ZLP | Biotin ZLP | Biotin ZLP |
| Detection: | SULFO-TAG ZLP | SULFO-TAG anti-rabbit IgG, SULFO-TAG anti-human IgG and SULFO-TAG anti-human IgM | SULFO-TAG anti-rabbit IgG, SULFO-TAG anti-human/NHP IgG and SULFO-TAG anti-human/NHP IgM |
| Cut point setting: | Screening assay correction factor: 1.08 Confirmatory assay cut point: 32.7% inhibition Titration assay correction factor: 1.22 | Screening and titer assay cut point normalization factor: 1.8 Confirmatory assay cut point: 85.08% inhibition | Screening cut point factor: 1.81 Titration cut point factor: 1.81, MSR of 2.44 Confirmatory cut point: 35.2% inhibition |
| Sensitivity: | 100ng/mL | Screening:6.85ng/mL Confirmatory: 11.99ng/mL | Screening:15.4ng/mL Confirmatory: 8.31ng/mL |
| Drug tolerance: | 5000ng/mL (LPC, 100ng/mL) | Screening: ≥20000ng/mL (MPC, 100ng/mL) Confirmatory: 6666.67ng/mL (MPC, 100ng/mL) | Screening: 25000ng/mL (PC, 100ng/mL) Confirmatory: 25000ng/mL (PC, 100ng/mL) |
| Studies supported: | UP0112 | MG0009 | MG0010 MG0011 (ongoing) |

BEAD=biotin-drug extraction and acid dissociation; Ig=immunoglobulin; LPC=low positive control; MPC=medium positive control; MSR=minimum significant ratio; NHP=non-human primate; PC=positive control; ZLP=zilucoplan

UP0112 試験では、[redacted] 社（米国）で開発及びバリデートされたヒト ADA 分析法（20085837）を用いた。ビオチン化ジルコプランを捕捉試薬、SULFO-TAG™標識ジルコプランを

検出試薬として血清検体を培養した。検体中に ADA が存在すると、ADA が捕捉試薬と検出試薬を架橋して免疫複合体が形成され、ストレプトアビジンでコーティングした MSD プレート（Meso Scale Diagnostics 社、米国）に捕捉される。その後、洗浄して未結合体を除去し、プレートに MSD read 緩衝液（Meso Scale Diagnostics 社、米国）を添加して免疫複合体と反応させ、電気化学発光により SULFO-TAG™を励起させて ADA を測定した。この際の発光量は、ヒト血清検体中の ADA 量と相関する。この分析法のジルコプランに対する薬剤耐性は、陽性対照抗体 100ng/mL に対して 5µg/mL と限定的であった。第 I 相臨床試験ではこの薬剤耐性は適切であったが、その後、予想されるジルコプランの治療域には不十分であることが判明した。

[redacted] 社の分析法における薬剤耐性を向上させる目的で、ヒト臨床検体中の ADA を検出する新しい分析法が [redacted] 社（米国、[redacted] 社）で開発及びバリデートされた（Report CRO Validation 01057）。この分析法では、アフィニティ精製されたウサギポリクローナル抗体を陽性対照、ビオチン化抗ヒト IgM 又は IgG 抗体によりストレプトアビジンプレートに捕捉したヒト IgM 及び IgG をヒト IgM 及び IgG 検出システムの対照として、ビオチン化薬物抽出及び酸解離の技法を用いてジルコプランの臨床試験で得たヒト ADA を含む可能性を有する血清検体を評価した。検体を 0.1M グリシン（pH2.1）で処理して ADA を薬物から分離させた後、ADA と結合し得る過剰なビオチン化ジルコプランの存在下でトリス塩酸（pH9.0）によって中和した。ADA－薬物複合体をストレプトアビジン磁気ビーズで捕捉し、酢酸を添加してビーズから溶出させた後に、ビオチン化ジルコプランの存在下で中和した。ストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに複合体を捕捉し、デュアル検出システム（低濃度及び高濃度のウサギ陽性対照と反応する SULFO-TAG™標識抗ウサギ IgG 抗体、並びに臨床検体中のジルコプラン ADA と反応する SULFO-TAG™標識抗ヒト IgM 及び IgG 抗体）により、ADA を検出した。

分析法の再開発にも関わらず、薬剤耐性特性は陽性対照 100ng/mL に対してスクリーニングアッセイで 20µg/mL 及び確認アッセイで 6µg/mL と、わずかに改善したのみであった。この分析法で評価した gMG 及び免疫介在性壊死性ミオパチーの第 II 相臨床試験から得たデータでは、スクリーニング時に各被験者のベースライン検体のアッセイにおいて、高い数値となる傾向があった。カットポイントが高く（阻害率 85.08%）、確認アッセイにおける薬剤耐性が不十分であることから、この分析法には偽陰性の結果が増加する潜在的なリスクがあり、得られたデータは免疫原性を評価する上で信頼性に欠けると考えられた。

特定された問題の改善及び医薬品開発における典型的な分析法の進化の一環として、第 III 相臨床試験に用いる ADA 分析法を UCB が更に開発した。UCB が開発した分析法（NCD3824）は、半ホモジニアス直接イムノアッセイであり、MESO Quickplex SQ120（Meso Scale Diagnostics 社、米国）をプラットフォームに用いた。この分析法では、始めに、検体を 300mM グリシン（pH2.0）で 10 倍希釈して 1 時間酸性化させた後、捕捉溶液（ビオチン化ジルコプラン）で更に 10 倍希釈した。スクリーニング及び確認アッセイにおけるプレート中の捕捉溶液（ビオチン化ジルコプラン）濃度を 0.05µg/mL、確認アッセイにおける薬物（ジルコプラン）濃度を 2.00µg/mL とした。検体を必要最小限に希釈（100 倍、最終希釈）した後、前希釈用プレートで 2 時間培養して免疫複合体を形成させ、ストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートで捕捉した。捕捉された ADA を、SULFO-TAG™標識抗ウサギ IgG、抗ヒト IgG、及び抗ヒト IgM 複合体（それぞれ、ウサギ陽性対照、ヒト IgG ADA、及びヒト IgM ADA に対応）と反応させた。Read 緩衝液をウェルに添加し、MESO Quickplex SQ120 リーダーで ADA を検出した。この分析法における発光強度は、検体中の ADA 量に比例する。UCB が再開発した ADA 分析法は、適切な薬剤耐性を有し、感度も十分であった。米国食品医薬品局のガイドラインに従って、この分析法をバリデートした。

### 1.2.4.2　免疫原性：中和抗体の評価

中和抗体（NAb）分析法の候補であった別々の機能を有する 2 つの分析法（Wieslab による補体システムのスクリーニングアッセイ及び sRBC 溶血試験）を検査機関で検証した（NCD3739）。NAb 分析法の開発では、100～250ng/mL のジルコプランの NAb を検出し、標的及び薬剤耐性はそれぞれ 115 及び 14µg/mL であることを目標とした。

Wieslab 分析法の評価中に複数の問題が発覚し、この分析法を臨床検体の測定に用いることに重大な影響が生じた。第一に、標的耐性が非常に乏しく、これに対処するために用いた C5 枯渇血清は、恐らく補体経路の活性化に必要な補因子も除去してしまったため、いずれのシグナルも検出できなかった。また、予備的に最適化された分析条件下における陽性対照の分析感度は 20µg/mL と推定され、有意義なデータを得るために必要とされる感度の約 1/100 未満であった。このため、更なる分析法の最適化を実施しなかった。

sRBC 溶血試験では、その感度が標的及びジルコプラン濃度と直接的に関連していることが示されたが、適切な感度を考慮した上でジルコプラン、標的、及び NAb 陽性対照の適切な比率を維持することができなかった。分析条件を最適化した後の分析感度は 20µg/mL、薬物耐性は約 125～250ng/mL、標的による偽陽性干渉は 6.25µg/mL と推定された。この分析法は、細胞及び前処理工程を更に最適化することにより感度及び薬剤耐性がより改善する可能性があったが、目標として設定した性能に到達する可能性は低く、また、生理学的に関連があり実際に近い薬物と測定対象物の比率を使用しない限り、許容可能な NAb 分析法を開発できないと結論付けた。

ジルコプランの潜在的な免疫原性は低く、ADA の発現割合及び関連する抗体価はいずれも低く、得られたデータからは安全性及び有効性への影響が認められないことから、NAb 分析の結果がジルコプランの免疫原性のリスクプロファイルに新たな知見を追加する可能性は低いと考えられる。外部コンサルタントによる NAb 分析法の検討に関する調査を基にした NAb 分析法の検証（NCD3823）では、機能的な NAb 分析法の開発を無期限に延期し、また、第 III 相臨床試験におけるモニタリングを継続することが推奨された。

### 1.2.4.3　免疫原性：抗ポリエチレングリコール抗体の評価

第 III 相臨床試験で用いたヒト抗 PEG 抗体を検出する分析法は、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ、及び抗体価測定を含む段階的アプローチを用い、UCB により開発及びバリデートされた（NCD3825）（表 1-8）。

**表 1-8　抗 PEG 抗体分析法の概要**

| | |
|---|---|
| Validation report: | UCB<br>NCD3825 |
| Biological matrix: | Serum |
| Format: | Direct assay |
| Capture: | dPEG24-Biotin acid |
| Detection: | SULFO-TAG™ anti-rabbit IgG, SULFO-TAG™ anti-human/NHP IgG and SULFO-TAG™ anti-human/NHP IgM |
| Cut point setting: | Screening cut point factor: 1.31<br>Titration cut point factor: 1.31, MSR of 2.24<br>Confirmatory cut point: 17.8% inhibition |
| Sensitivity: | Screening:200ng/mL<br>Confirmatory: 134ng/mL |
| Drug tolerance: | Screening: 25000ng/mL (LPC, 282ng/mL)<br>Confirmatory: 25000ng/mL (LPC, 282ng/mL) |
| Studies supported: | MG0010<br>MG0011 (ongoing) |

Ig=immunoglobulin; LPC=low positive control; MSR=minimum significant ratio; NHP=non-human primate; PEG=polyethylene glycol

抗 PEG 抗体分析法は半ホモジニアス直接イムノアッセイであり、MESO Quickplex SQ120 をプラットフォームに用いた。この分析法では、始めに、検体を 300mM グリシン（pH2.0）で 10 倍希釈して 1 時間酸性化させた後、捕捉溶液（ビオチン化 $PEG_{24}$）で更に 10 倍希釈して中和した。スクリーニング及び確認アッセイにおけるプレート中の捕捉溶液（ビオチン化 $PEG_{24}$）濃度を 0.10µg/mL、確認アッセイにおける薬物（ジルコプラン）濃度を 500µg/mL とした。検体を必要最小限に希釈（100 倍、最終希釈）した後、前希釈用プレートで 2 時間培養して免疫複合体を形成させ、ストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートで捕捉した。捕捉された抗 PEG 抗体を、SULFO-TAG™標識抗ウサギ IgG、抗ヒト IgG、及び抗ヒト IgM 複合体（それぞれ、ウサギ陽性対照、ヒト IgG 抗 PEG 抗体、及びヒト IgM 抗 PEG 抗体に対応）と反応させた。Read 緩衝液をウェルに添加し、MESO Quickplex SQ120 リーダーで抗 PEG 抗体を検出した。この分析法における発光強度は、検体中の抗 PEG 抗体量に比例する。

## 2.　個々の試験結果の要約

### 2.1　ヒト薬物動態及び薬力学試験

gMG を効能・効果としたジルコプランの臨床開発プログラムには、以下の 9 つの臨床薬理試験が含まれる（M 2.7.2.1 項）。

第 I 相臨床試験

- UP0112 試験：ヒト初回投与試験
- UP0113 試験：日本人と白人のエスノブリッジング試験
- UP0114 試験：腎機能障害患者における PK 試験
- UP0094 試験：肝機能障害患者における PK 試験
- UP0093 試験：QT/QTc 評価試験
- UP0115 試験：異なる投与部位の相対的バイオアベイラビリティ試験

gMG を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験

・ MG0009 試験

gMG を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験

・ MG0010 試験

・ MG0011 試験

更に、gMG を有する被験者におけるジルコプランの免疫原性プロファイルの概要を免疫原性統合概要に示した。

## 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

gMG を効能・効果としたジルコプランの臨床開発プログラムでは、ジルコプランの処方を変更しなかったため、生物学的同等性試験は実施していない。

# 4. 付録

**表 4-1　本概要で参照した臨床試験の UCB 及び Ra Pharma の試験番号**

| Study number | | Study title |
|---|---|---|
| **UCB** | **Ra Pharma** | |
| UP0112 | RA101495-1001 | A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Single-Dose, Escalating Dose and Multiple-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of RA101495 in Healthy Volunteers |
| UP0113 | RA101495-01.102 | A Phase 1, Randomized, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RA101495 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects |
| UP0114 | RA101495-03.101 | A Phase 1, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of RA101495 in Subjects with Renal Impairment and Subjects with Normal Renal Function |
| UP0115 | Not applicable | A Single-Center, Randomized, Open-Label, 2-Way Incomplete Crossover Study in Healthy Participants to Evaluate the Relative Bioavailability, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of a Single Subcutaneous Injection of Zilucoplan at Different Administration Sites |
| UP0093 | RA101495-02.101 | A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group Nested Cross-over Study of the Effects of Supratherapeutic Doses of Zilucoplan on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects |
| UP0094 | RA101495-02.102 | A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics of Zilucoplan in Subjects with Impaired Hepatic Function and Subjects with Normal Hepatic Function |
| MG0009 | RA101495-02.201 | A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of RA101495 in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis |
| MG0010 | RA101495-02.301 | A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis |
| MG0011 | RA101495-02.302 | A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis |
| PNH002 | RA101495-01.201 | A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RA101495 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria |
| PNH001 | RA10149501.202 | A Multicenter, Open-Label, Uncontrolled, Extension Study of RA101495 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria who have Completed a RA101495 Clinical Study |
| PNH003 | RA101495-01.203 | A Phase 2 Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RA101495 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria who have an Inadequate Response to Eculizumab |
| IMNM01 | RA101495-02.202 | A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Immune-Mediated Necrotizing Myopathy |

ALS=amyotrophic lateral sclerosis; COVID 19=coronavirus disease 2019
Note: The clinical studies including participants with ALS (ALS001) and COVID-19 associated respiratory syndrome (UP0108, UP0107, and UP0109) are externally sponsored and are not included in this table.

**表 4-2　ジルコプラン濃度測定法のライフサイクル情報**

| | **Method #1** | **Method #2** |
|---|---|---|
| Analyte | RA101495 (zilucoplan) | RA101495 (zilucoplan)<br>RA102758<br>RA103488 |
| Validation type | Full | Full |
| eCTD reference # | up0112-16-1-10-2-val160 | [redacted]302492QB03rep |
| Method ID | ALM-160 | MWI4051 |
| Duration of time method is in use | 10 Nov 2015 to 22 Jul 2016 | 14 Feb 2018 to current |
| Bioanalytical site | [redacted] | [redacted] |
| Matrix | Human plasma ($K_2$EDTA) | Human plasma ($K_2$EDTA) |
| Platform | LC-MS/MS | LC/MS/MS |
| Format | LC-MS/MS method using protein precipitation extraction technique | LC-MS/MS method using protein precipitation sample extraction technique |
| Stock reference, lot number, expiration date | Reference item RA101495, lot 7002308, expiration date 07 Sep 2017<br>Reference standard [redacted] lot [redacted]-2, expiration date 07 Sep 2016. | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2018.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2019.Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 30 Sep 2018.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>Reference standard RA103488, lot 6, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>[redacted], lot 4, expiration date 30nov 2018.<br>[redacted], lot 4, expiration date 30 Sep 2021.<br>[redacted], lot 2, expiration date 30 Sep 2018.<br>[redacted] lot 3, expiration date 30 Sep 2021.<br>Soliris (eculizumab), lot 100329, expiration date 30 Jan 2020. |
| Calibration range from LLOQ to ULOQ | 10.0 to 10000ng/mL (ZLP/RA101495) | 10.0 to 25000ng/mL (ZLP/RA101495 and RA103488); 10.0 to 15000ng/mL (RA102758) |
| Matrix study population | Healthy study participants | Healthy study participants and participants with MG, ALS, or IMNM |
| Links to reports and applicable amendments | up0112-16-1-10-2-val160<br>up0112-16-1-10-2-val160-a1 | [redacted]302492QB03rep |
| Synopsis of amendment history | The PK assay validation was addended with stock solution stability and long-term stability (LTS). | The PK assay validation was first amended with a new column type to be used and subsequently amended to change to mobile phase with addition of Hamilton robot. |

**表 4-2　ジルコプラン濃度測定法のライフサイクル情報（続き）**

| | Method #3 | Method #4 | Method #5 |
|---|---|---|---|
| Analyte | RA101495 (zilucoplan)<br>RA102758<br>RA103488 | RA101495 (zilucoplan)<br>RA102758<br>RA103488 | RA101495 (zilucoplan) |
| Validation type | Full | Full | Full |
| eCTD reference # | [redacted]302492QB04 | [redacted]327049QB10 | 1004606rep |
| Method ID | 5809 | 16123 | ATM-2584 |
| Duration of time method is in use | 20 Mar 2018 to 17 Dec 2018 | 22 May 2020 to 11 Sep 2020 | 08 Dec 2020 to 18 Jun 2021 |
| Bioanalytical site | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Matrix | Human urine | Human feces | Human plasma ($K_2$EDTA): phosphate buffered saline (1:1) |
| Platform | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| Format | LC-MS/MS method using solid phase extraction technique | LC-MS/MS method using solid phase extraction technique | LC-MS/MS method using protein precipitation extraction technique |
| Stock reference, lot number, expiration date | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2018.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2019.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 30 Sep 2018.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>Reference standard RA103488, lot 6, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>[redacted] lot 4, expiration date 30nov 2018.<br>[redacted] lot 4, expiration date 30 Sep 2021.<br>[redacted] lot 2, expiration date 30 Sep 2018.<br>[redacted], lot 3, expiration date 30 Sep 2021.<br>Soliris (eculizumab), lot 100329, expiration date 30 Jan 2020. | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 08 Nov 2020.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 30 Jan 2021.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Jul 2020.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Jul 2021.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Jul 2020.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Jul 2021.<br>[redacted], lot 4, expiration date 30 Sep 2021.<br>[redacted] lot 3, expiration date 30 Sep 2021.<br>Soliris (eculizumab), lot 100329, expiration date 30 Jan 2020. | Zilucoplan (RA101495) sodium solid reference standard aliquots, lot REF-RA101495-001, expiration date 31 Jan 2021.<br>[redacted], lot 4, expiration date 30 Sep 2021.<br>Zilucoplan (RA101495 Drug substance sodium salt, lot MZ277390, expiration date 31 Aug 2021. |
| Calibration range from LLOQ to ULOQ | 10.0 to 25000ng/mL (RA101495 [ZLP] and RA103488); 10.0 to 15000ng/mL (RA102758) | 10.0 to 10000ng/mL (RA101495 [ZLP], RA102758, and RA103488) | 5.0 to 2000ng/mL (RA101495 [ZLP]) |

**表 4-2　ジルコプラン濃度測定法のライフサイクル情報（続き）**

| | Method #3 | Method #4 | Method #5 |
|---|---|---|---|
| Matrix study population | Healthy study participants | Healthy study participants | Healthy study participants |
| Links to reports and applicable amendments | [redacted]302492QB04rep | [redacted]327049QB10rep | 1004606rep<br>1004606repa1<br>1004606repa2 |
| Synopsis of amendment history | Not applicable | Not applicable | The PK assay validation was amended twice and addition of long-term stability (LTS). |

Abbreviations: ALS=amyotrophic lateral sclerosis; eCTD=electronic common technical document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID= identification; IMNM=immune-mediated necrotizing myopathy; LC-MS/MS=liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; MG=myasthenia gravis; PK=pharmacokinetic; ULOQ=upper limit of quantification; ZLP=zilucoplan

**表 4-3　PK Method #1 の分析法バリデーション結果の概要**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an analytical method for the determination of RA101495 in human plasma by LC/MS/MS. Report code: up0112-16-1-10-2-val160** | | |
|---|---|---|---|
| Method description | Method #1 involved extraction of ZLP and the corresponding [redacted] stable labeled internal standard, [redacted], from plasma ($K_2$EDTA) by protein precipitation with subsequent detection by LC-MS/MS. | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | Reference item RA101495, lot 7002308, expiration date 07 Sep 2017 | | |
| Validated assay range | 10.0 to 10000ng/mL | | |
| Material used for quality controls (QCs) and concentration | Reference item RA101495, lot 7002308, expiration date 07 Sep 2017 | | |
| Minimum required dilutions (MRDs) | 20-fold | | |
| Source and lot of reagents | Not applicable | | |
| Regression model and weighting | Linear regression with $1/x^2$ weighting | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | up0112-16-1-10-2-val160 Table 3 (Page 20) |
| | Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ RA101495: | 5.5% to – 7.0% | up0112-16-1-10-2-val160 Table 3 (Page 20) |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ RA101495: | ≤8.1% | up0112-16-1-10-2-val160 Table 3 (Page 20) |

**表 4-3　PK Method #1 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an analytical method for the determination of RA101495 in human plasma by LC/MS/MS. Report code: up0112-16-1-10-2-val160** | | |
|---|---|---|---|
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs<br>RA101495:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (750ng/mL)<br>High QC (7500ng/mL) | <br><br>−0.7%<br>−0.7%<br>−4.9%<br>−7.5% | <br><br>up0112-16-1-10-2-val160 Table 9 (Page 23) |
| | Inter-batch %CV in 4 QCs<br>RA101495:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (750ng/mL)<br>High QC (7500ng/mL) | <br><br>4.9%<br>8.9%<br>5.8%<br>5.6% | <br><br>up0112-16-1-10-2-val160 Table 9 (Page 23) |
| | Total error (TE)<br>QCs for Product A | Not applicable | |
| Recovery | The recovery of RA101495 from the plasma extraction process was 86.9% (PQCL), 81.8% (PQCM), and 76.5% (PQCH). The recovery of the internal standard RA02846 from the plasma extraction process was 90.4%. | | up0112-16-1-10-2-val160 Table 11 (Page 25) and Table 12 (Page 26) |
| Selectivity and matrix effect | Selectivity assessed in plasma of 6 blank healthy human plasma individuals. There were no significant interfering peaks found in any of the 6 blank plasma individuals (%interference of 0.0%).<br><br>The effect of matrix was assessed in plasma of 6 healthy human plasma individuals, spiked with RA101495 at the MEQC level (30.0ng/mL). %bias of the back-calculated concentrations compared to nominal ranged from -0.3% to -10.3% over the 6 spiked individuals. Overall, 6/6 (100%) individuals passed the preset criteria of ≤15% CV and ≤±15% bias from the nominal concentration. | | up0112-16-1-10-2-val160 Table 5 (Page 21)<br><br>up0112-16-1-10-2-val160 Table 6 (Page 22) |
| Interference and specificity | No interference with the analyte or internal standard was observed when tested with 500ng/mL over-the-counter (OTC) drug including acetaminophen, amoxicillin, aspirin, caffeine, chlorpheniramine maleate, lidocaine, naproxen, desipramine, ibuprofen,<br>RR(-)-pseudoephedrine, salicylic acid, theobromine, theophylline, tetracycline, and xanthine. | | up0112-16-1-10-2-val160 Table 5 (Page 21) |
| Hemolysis effect | Selectivity assessed in a hemolyzed plasma individual spiked with RA101495 at the HAEMQCL (29.4ng/mL) and HAEMQCH (7350ng/mL) levels. No significant effect on the quantification of RA101495 was observed in hemolyzed plasma. Over 3 replicates, %bias of the mean back-calculated concentrations was −6.1% and −3.5% at the HAEMQCL and HAEMQCH, respectively. | | up0112-16-1-10-2-val160 Table 7 (Page 22) |

**表 4-3　PK Method #1 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an analytical method for the determination of RA101495 in human plasma by LC/MS/MS. Report code: up0112-16-1-10-2-val160** | |
|---|---|---|
| Lipemic effect | Selectivity assessed in a lipemic plasma individual spiked with RA101495 at the LIPQCL (30.0ng/mL) and LIPQCH (7500ng/mL) levels. No significant effect on the quantification of RA101495 was observed in lipemic plasma. Over 3 replicates, %bias of the mean back-calculated concentrations was −0.3% and −5.6% at the LIPMQCL and LIPMQCH, respectively. | up0112-16-1-10-2-val160 Table 8 (Page 22) |
| Dilution integrity | Up to 20-fold dilution | up0112-16-1-10-2-val160 Table 10 (Page 24) |
| Bench-top/process stability | Stability of RA101495 in plasma at PQCL (30.0ng/mL) and PQCH (7500ng/mL) levels was demonstrated after storage at room temperate for a maximum of 24 hours. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentration after 24 hours was −1.3% at the PQCL and −4.0% at the PQCH. | up0112-16-1-10-2-val160 Table 15 (Page 28) |
| Freeze-thaw stability | Stability of RA101495 in plasma at PQCL (30.0ng/mL) and PQCH (7500ng/mL) levels was demonstrated after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentration after 3 freeze-thaw cycles at −20°C was −0.3% at the PQCL and −9.5% at the PQCH. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentration after 3 freeze-thaw cycles at −80°C was −6.3% at the PQCL and −8.3% at the PQCH. | up0112-16-1-10-2-val160 Table 13 and Table 14 (Page 27) |
| Long-term storage | Long-term stability of RA101495 in plasma at QCL (30.0ng/mL) and QCH (7500ng/mL) was demonstrated up to 217 days at −80°C and 29 days at −20°C. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentration after storage for 217 days at -80°C was −2.3% at the PQCL and 3.3% at the PQCH. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentration after storage for 29 days at −20°C was −13.3% at the PQCL and 0.7% at the PQCH. | up0112-16-1-10-2-val160 Table 16 (Page 28) and up0112-16-1-10-2-val160a1 Table 5 (Page 13) |
| Stability in processed extract samples | Stability of RA101495 was demonstrated at PQCLOQ (10.0ng/mL), PQCL (30.0ng/mL), PQCM (750ng/mL) and PQCH (7500ng/mL) levels in extracts after injection for up to 188.25 hours at room temperature. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentrations was 2.0% (PQCLOQ), 2.3% (PQCL), −9.5% (PQCM) and −11.9% (PQCH). | up0112-16-1-10-2-val160 Table 18 (Page 29) |
| Stock solution stability | Stability of RA101495 in acetonitrile was demonstrated for up to 187 days storage at nominal 4°C and for up to 20 hours at room temperature. %difference from baseline was 9.1% and after 187 days storage at 4°C and 0.6% after 20 hours storage at room temperature. | up0112-16-1-10-2-val160 Table 17 (Page 28) |
| Reinjection stability in extracts | Stability of RA101495 in extracts after storage at room temperature and reinjection after 188.25 hours was demonstrated. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentrations was 5.0% (PQCLOQ), 6.0% (PQCL), −6.9% (PQCM), and −8.5% (PQCH). | up0112-16-1-10-2-val160 Table 19 (Page 29) |

**表 4-3　PK Method #1 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an analytical method for the determination of RA101495 in human plasma by LC/MS/MS. Report code: up0112-16-1-10-2-val160** | |
|---|---|---|
| Whole blood stability | Stability of RA101495 in whole blood at QCL and QCH levels was demonstrated for 3 hours on ice and at room temperature. Accuracy (%bias) of the mean back-calculated concentrations was 2.5% (QCL) and 4.6% (QCH) when stored for 3 hours at room temperature, and 0.7% (QCL) and −0.3% (QCH) when stored for 3 hours on ice. | up0112-16-1-10-2-val160 Table 20 (Page 30) |
| Parallelism | — | — |
| Carry over | Acceptable | — |
| **Method performance in study UP0112. Report Code: UP0112-16-1-10-3-pk-dbt** | | |
| Assay passing rate | 7 out of 8 runs accepted: passing rate = 87.5% | up0112-16-1-10-3-pk-dbt Table 1 (Page 15) |
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −1.3 to 1.3%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤5.1% CV | up0112-16-1-10-3-pk-dbt Table 3 (Page 17) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −1.1 to 2.9%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤7.5% CV<br>· TE: Not applicable | up0112-16-1-10-3-pk-dbt Table 4 (Page 18) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495, 100% of samples were within 20% of their mean value. | up0112-16-1-10-3-pk-dbt Table 6 (Page 29) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | up0112-16-1-10-3-pk-dbt Section 7 (Page 11) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |

Abbreviations: CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; HAEMQCH=hemolysis quality control high; HAEMQCL=hemolysis quality control low; ISR=Incurred sample reanalysis; LC-MS/MS=liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LIPQCH=lipaemic quality control high; LIPQCL=lipaemic quality control low; LLOQ=lower limit of quantification; MEQC=matrix effect quality control; PK=pharmacokinetic; PQCH=performance quality control high; PQCL=performance quality control low; PQCLOQ=performance quality control limit of quantification; PQCM=performance quality control middle; QCH=quality control high; QCL=quality control low; ULOQ=upper limit of quantification; ZLP=zilucoplan

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** |
|---|---|
| Method description | Method validation #2 involved the extraction of ZLP, RA102758, RA103488, and [redacted] stable labeled internal standards[redacted] from 50µL of human plasma using protein precipitation extraction. The analytes were separated by UPLC on an Acquity BEH Shield RP18 column, and the eluates were monitored by a Waters Xevo TQ-S detector operated in positive ion mode following electrospray ionization |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | RA101495 (zilucoplan) lot number 6<br>RA102758 lot number 7<br>RA103488 lot number 7 |
| Validated assay range | 10.0 to 25000ng/mL for RA101495 and the metabolite RA103488<br>10.0 to 15000ng/mL for the metabolite RA102758 |
| Material used for quality controls (QCs) and concentration | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2018.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2019.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 30 Sep 2018.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>RA103488, lot 7, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Aug 2019. |
| Minimum required dilutions (MRDs) | Not applicable |
| Source and lot of reagents | Not applicable |
| Regression model and weighting | Linear regression with $1/x^2$ weighting |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | | |
|---|---|---|---|
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 (for RA101495, RA102758 and RA103488) | [redacted]302492QB03rep Table 3 (Page 38), Table 6 (Page 40), and Table 9 (Page 42) |
| | Cumulative accuracy (%relative error [RE]) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488: | <br>2.4% to 2.2%<br>−4.5% to 4.1%<br>−2.6% to 2.9% | <br>[redacted]302492QB03rep Table 3 (Page 38)<br>[redacted]302492QB03rep Table 6 (Page 40)<br>[redacted]302492QB03rep Table 9 (Page 42) |
| | <u>Altered to weigh in controlled temperate and humidity:</u><br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488: | <br>−1.6% to 1.2%<br>−2.3% to 3.0%<br>0.6% to −6.7% | <br>[redacted]302492QB03rep Table 4 (Page 39)<br>[redacted]302492QB03rep Table 7 (Page 41)<br>[redacted]302492QB03rep Table 10 (Page 43) |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488:<br><u>Altered to weigh in controlled temperate and humidity:</u><br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488: | <br>≤8.7%<br>≤3.4%<br>≤6.7%<br><br>≤8.1%<br>≤6.8%<br>≤8.6% | <br>[redacted]302492QB03rep Table 3 (Page 38)<br>[redacted]302492QB03rep Table 6 (Page 40)<br>[redacted]302492QB03rep Table 9 (Page 42)<br><br>[redacted]302492QB03rep Table 4 (Page 39)<br>[redacted]302492QB03rep Table 7 (Page 41)<br>[redacted]302492QB03rep Table 10 (Page 43) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | | |
|---|---|---|---|
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%relative error (RE)) in 4 QCs from LLOQ to High QC (inter batch): | | |
| | RA101495: | | |
| | LLOQ (10.00ng/mL) | 8.3% | [redacted]302492QB03rep Table 23 (Page 52) |
| | Low QC (30.00ng/mL) | 3.1% | |
| | Med QC (700.0ng/mL) | 2.0% | |
| | High QC (18750ng/mL) | −0.6% | |
| | RA102758: | | |
| | LLOQ (10.00ng/mL) | 1.0% | [redacted]302492QB03rep Table 27 (Page 56) |
| | Low QC (30.00ng/mL) | 3.6% | |
| | Med QC (700.0ng/mL) | 4.4% | |
| | High QC (18750ng/mL) | −1.2% | |
| | RA103488: | | |
| | LLOQ (10.00ng/mL) | 0.5% | [redacted]302492QB03rep Table 31 (Page 60) |
| | Low QC (30.00ng/mL) | −0.2% | |
| | Med QC (700.0ng/mL) | 2.6% | |
| | High QC (18750ng/mL) | −3.1% | |
| | Altered to weigh in controlled temperature and humidity (intra-batch): | | |
| | RA101495: | | |
| | LLOQ (10.00ng/mL) | 11.2% | [redacted]302492QB03rep Table 22 (Page 52) |
| | Low QC (30.00ng/mL) | 4.1% | |
| | Med QC (700.0ng/mL) | −5.9% | |
| | High QC (18750ng/mL) | 6.9% | |
| | RA102758: | | |
| | LLOQ (10.00ng/mL) | 2.8% | [redacted]302492QB03rep Table 26 (Page 56) |
| | Low QC (30.00ng/mL) | 3.9% | |
| | Med QC (700.00ng/mL) | 2.3% | |
| | High QC (18750ng/mL) | 1.2% | |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | | |
|---|---|---|---|
| | RA103488:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br>−3.0%<br>−2.6%<br>2.7%<br>4.6% | [redacted]302492QB03rep Table 30 (Page 60) |
| | Cumulative (%CV) in 4 QCs from LLOQ to High QC (inter batch):<br>RA101495:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.00ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL)<br><br>RA102758:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.00ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br><br>12.4%<br>5.9%<br>7.2%<br>5.7%<br><br><br>6.4%<br>4.5%<br>4.2%<br>4.3% | [redacted]302492QB03rep Section 6.1.1 (Page 18) and Table 23 (Page 52)<br><br>[redacted]302492QB03rep Section 6.1.1 (Page 18) and Table 27 (Page 56) |
| | RA103488:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL)<br><br><u>Altered to weigh in controlled temperature and humidity (intra-batch):</u><br>RA101495:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL)<br><br>RA102758:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br><br>8.4%<br>7.7%<br>6.0%<br>7.2%<br><br><br><br>7.7%<br>2.8%<br>3.3%<br>2.6%<br><br><br>5.0%<br>3.9%<br>1.7%<br>4.0% | [redacted]302492QB03rep Section 6.1.1 (Page 18) and Table 31 (Page 60)<br><br><br><br>[redacted]302492QB03rep Table 22 (Page 52)<br><br><br><br>[redacted]302492QB03rep Table 26 (Page 56) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | | |
|---|---|---|---|
| | RA103488:<br>LLOQ (10.00ng/mL)<br>Low QC (30.00ng/mL)<br>Med QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br>9.9%<br>9.4%<br>3.8%<br>6.0% | [redacted]302492QB03rep Table 30 (Page 60) |
| | Total error (TE)<br>QCs for Product A | Not applicable | Not applicable |
| Recovery | The recovery of RA101495, RA102758, and RA103488 from human plasma was between 87.3% and 110.1% at the 3 concentrations (low, medium, and high), for all analytes. This is considered to be consistent, precise, and reproducible across the range of levels examined.<br><br>The recovery of the internal standard [redacted] was between 89.7% and 91.1%, and [redacted] was 103.5%. The result is considered to be consistent, precise, and reproducible. | | [redacted]302492QB03rep Table 80 (Page 84), Table 81 (Page 85), and Table 82 (Page 86)<br><br>[redacted]302492QB03rep Table 83 (Page 86) and Table 84 and Table 85 (Page 87) |
| Selectivity and matrix effect | Selectivity assessed in plasma of healthy subjects (6 individuals: 3 males, 3 females). There were no significant interfering peaks observed at the retention times of RA101495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] in any of the 6 control blank human plasma samples examined and %interference was <20% of the LLOQ sample. Selectivity was successfully demonstrated (response at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 <20% of the LLOQ calibration standard samples). Range of observed % interference for RA10495, RA102758, RA103488, [redacted] and [redacted] was 0.0% to 0.0%.<br><br>Multi-analyte selectivity (selectivity for RA101495, RA102758, and RA103488 in the presence of each analyte at the ULOQ level) in 6 replicates of control blank human plasma was successfully demonstrated (response at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 <20% of the LLOQ calibration standard samples). Observed % interference of RA102758 and RA03488 in RA101495 LLOQ samples was 0.0%. Observed % interference of RA03488 and RA10495 in RA103488 LLOQ samples was 0.0%. Observed % interference of RA03488 and RA10495 in RA102758 LLOQ samples was 0.0%. Observed % interference of RA10495 in [redacted] LLOQ samples was 0.0%. Observed % interference of RA102758 in [redacted] LLOQ samples was 0.0%. Observed % interference of [redacted] in RA101495 LLOQ samples was 0.0%. Observed % interference of [redacted] in RA103488 LLOQ samples was 0.0%. Range of observed % interference of RA102758 in RA103488 LLOQ samples was 0.0% to 13.1%. Range of observed % interference of [redacted] in RA103488 LLOQ samples was 0.0% to 0.4%. Range of observed % interference of [redacted] in RA102758 LLOQ samples was 0.0% to 0.4%. | | [redacted]302492QB03rep Table 48 and Table 49 (Page 73); Table 50, Table 51, and Table 52 (Page 74); Table 56, Table 57, and Table 58 (Page 76); Table 59, Table 60, Table 61 (Page 77); and Table 62 (Page 78)<br><br>[redacted]302492QB03rep Table 63 and Table 64 (Page 78); Table 65, Table 66, and Table 67 (Page 79); Table 68, Table 69, and Table 70 (Page 80); Table 71, Table 72, and Table 73 (Page 81); and Table 74 (Page 82) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| | There were no matrix effects observed in in 6 independent lots of control blank human plasma spiked to low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations of RA101495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] (precision of the Internal Standard Normalized Matrix Factor (IS MF) calculated from the 6 lots of matrix ≤15% CV). Observed IS MF %CV for RA101495 at the low and high concentrations was 3.0% and 4.5%, respectively. Observed IS MF %CV for RA102758 at the low and high concentrations was 2.3% and 0.8%, respectively. Observed IS MF %CV for RA103488 at the low and high concentrations was 3.0% and 4.5%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 87 (Page 89), Table 89 (Page 91), Table 91 (Page 93), Table 93 (Page 95), Table 94 (Page 96), and Table 95 (Page 97) |
| | No matrix effects were observed in 6 replicates of hemolyzed human plasma (control human plasma prepared at approximately >250mg/dL of free hemoglobin) and assessed at low (30ng/mL) and high (18,750ng/mL) concentrations of RA101495, RA102758, and RA103488. The precision of the 6 hemolyzed sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 10.9% and 2.9%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.3% and 6.1%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 1.7% and 1.6%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.8% and 2.6%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 8.0% and −1.3%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 3.8% and −3.4%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 96 (Page 98), Table 98 (Page 100), and Table 99 (Page 101) |
| | No significant hyperlipidemic effect was observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of human plasma (prepared at approximately 4.00mmol/L of triglycerides) and assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations. The precision of the 6 hyperlipidemic sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 6.5% and 2.6%, respectively, while high concentration (18,750ng/mL) was 4.6% and 2.7%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 1.3% and 8.6%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 1.4% and −3.6%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 5.0% and −2.4%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 4.5% and −6.7%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 101 (Page 103), Table 103 (Page 105), and Table 104 (Page 106) |
| | No significant matrix effect was observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of exchanged plasma assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations. The precision of the 6 sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 7.8% and 7.4%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 7.7% and 7.4%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 1.6% and 11.7%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was | [redacted]302492QB03rep Table 105 (Page 107), Table 106 (Page 108), and Table 107 (Page 109) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| | 2.2% and 8.3%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 5.6% and 8.5%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 7.8% and 5.6%, respectively.<br><br>No significant matrix effect was observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of renally impaired plasma assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations. The precision of the 6 sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 2.5% and 8.5%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 1.8% and −2.5%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30 g/mL) of RA102758 was 4.7% and 3.4%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 5.1% and -6.0%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 6.1% and −2.3%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.1% and 6.5%, respectively.<br><br>No matrix effects were observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of control blank human plasma in the presence of 600µg/mL Eculizumab and assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations. The precision of the 6 sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 3.9% and 2.2%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.2% and 7.9%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 3.1% and 6.1%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.3% and 4.8%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 2.9% and 3.0%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.5% and 1.8%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 111 (Page 113), Table 112 (Page 114), and Table 113 (Page 115)<br><br>[redacted]302492QB03rep Table 108 (Page 110), Table 109 (Page 111), and Table 110 (Page 112) |
| Interference and specificity | No matrix effects were observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of control blank human plasma in the presence of 600µg/mL Eculizumab and assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations. The precision of the 6 sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 3.9% and 2.2%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.2% and 7.9%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 3.1% and 6.1%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.3% and 4.8%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 2.9% and 3.0%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.5% and 1.8%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 108 (Page 110), Table 109 (Page 111), and Table 110 (Page 112) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Hemolysis effect | No matrix effects were observed in 6 replicates of hemolyzed human plasma (control human plasma prepared at approximately >250mg/dL of free hemoglobin) and assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations of RA101495, RA102758, and RA103488. The precision of the 6 hemolyzed sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 10.9% and 2.9%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.3% and 6.1%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 1.7% and 1.6%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 2.8% and 2.6%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 8.0% and −1.3%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 3.8% and −3.4%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 96 (Page 98), Table 98 (Page 100), and Table 99 (Table 101) |
| Lipemic effect | No significant hyperlipidemic effect was observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of human plasma (prepared at approximately 4.00 mmol/L of triglycerides) and assessed at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA101495 was 6.5% and 2.6%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 4.6% and 2.7%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA102758 was 1.3% and 8.6%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 1.4% and -3.6%, respectively. Observed %CV and %RE for low concentration (30ng/mL) of RA103488 was 5.0% and −2.4%, respectively, while high concentration (18750ng/mL) was 4.5% and −6.7%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 101 (Page 103), Table 103 (Page 105), and Table 104 (Page 106) |
| Dilution linearity and hook effect | Not applicable | Not applicable |
| Dilutional integrity | The intra-assay precision and accuracy of an over-range dilution QC RA101495, RA102758, and RA103488 sample analyzed after a one in ten dilution was within ±15% RE of the nominal concentrations with a precision within 15% CV. This is considered acceptable to validate any dilution up to and including a one in ten dilution. RA101495 was assessed at the highest concentration of 93750ng/mL and diluted five times at a one in ten dilution. Observed %CV and %RE of RA101495 was 4.3% and 4.5%, respectively. RA102758 was assessed at the highest concentration of RA102758 ng/mL and diluted five times at a one in ten dilution. Observed %CV and %RE of RA102758 was 1.6% and 4.1%, respectively. RA103488 was assessed at the highest concentration of 93750ng/mL and diluted five times at a one in ten dilution. Observed %CV and %RE of RA101495 was 2.7% and −3.9%, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 41, Table 42, and Table 43 (Page 71) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Bench-top/process stability | The stability of RA101495, RA102758, and RA103488 in human plasma was demonstrated at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) QC levels over 6 replicates following storage for a minimum of 24 hours at the sample processing temperature (nominally +22°C). The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA101495 stability samples was −4.0% and 6.8% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA102758 stability samples was 6.8% and 1.0% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA103488 stability samples was −7.3% and -10.6% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 117 (Page 117), Table 118 (Page 119), and Table 119 (Page 121) |
| Freeze-thaw stability | The stability of RA101495, RA102758, and RA103488 in human plasma was demonstrated at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) QC levels over 6 replicates following four freeze-thaw cycles (frozen at -80°C, thawed at +22°C). Stability after four freeze-thaw cycles was demonstrated for RA101495, RA102758, and RA103488. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA101495 stability samples was 13.2% and 10.1% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA102758 stability samples was −13.2% and -9.0% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA102758 stability samples was −13.2% and -9.0% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18,750ng/mL) RA103488 stability samples was -8.6% and -9.8% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 117 (Page 117), Table 118 (Page 119), and Table 119 (Page 121) |
| Long-term storage | The stability of RA101495, RA102758, and RA103488 in human plasma was demonstrated at low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) QC levels over 6 replicates following storage for a maximum of 367 days in a freezer set at −80°C.<br>The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA101495 stability samples after storage for 367 days (−80°C) was 5.2% and 5.7% of the nominal concentrations, respectively.<br>The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA102758 stability samples after storage for 367 days (−80°C) was −1.8% and −0.9% of the nominal concentrations, respectively.<br>The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA103488 stability samples after storage for 367 days (−80°C) was 6.3% and 3.8% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 117 (Page 117), Table 118 (Page 119), and Table 119 (Page 121) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Stability in human whole blood | The stability of RA101495, RA102758, and RA103488 in human whole blood was evaluated at an equivalent concentration to the medium QC concentration. Three replicates of the stability samples were analyzed after preparation at baseline and after storage for up to 2hours at nominally +4°C and +22°C. RA101495, RA102758, and RA103488 were found to be stable in human whole blood for up to 2 hours (+4°C and +22°C), with the mean measured result of the stability samples within ±15% of the baseline result. %Stability of RA101495 at 1122ng/mL was 1.5% and 2.3% of the baseline value, when stored at +4°C and +22°C, respectively. %Stability of RA102758 at 1180ng/mL was 1.3% and 2.7% of the baseline value, when stored at +4°C and +22°C, respectively. %Stability of RA103488 at 1232ng/mL was −0.8% and -3.0% of the baseline value, when stored at +4°C and +22°C, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 120 and Table 121 (Page 123), and Table 122 (Page 124) |
| Stability in processed extract samples | The ability to inject sample extracts at (30ng/mL) and high (18750ng/mL) QC concentrations was assessed after storage in a refrigerator set at +4°C. Extract stability at low and high QC levels was demonstrated for RA101495, RA102758, and RA103488 for 8 days at nominally +4°C. For RA101495, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was −3.2% and −3.8% of the nominal concentrations, respectively. For RA102758, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was −4.2% and −6.2% of the nominal concentrations, respectively. For RA103488, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was −6.1% and<br>−11.8% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB03rep Table 126 (Page 126); Table 127 and Table 128 (Page 127) |
| Parallelism | Not applicable | Not applicable |
| Carry over | No significant carryover was observed for RA101495, RA102758, RA103488, and [redacted] in human plasma control blank samples prepared in a minimum of one replicate and analyzed sequentially after the highest calibration standard. High levels of carryover were present in batches 23 and 24 for RA101495; however, the samples in these batches run in increasing concentration order so there is no bias greater than 15% on any samples. | [redacted]302492QB03rep Table 129 (Page 128), Table 130 (Page 130), Table 131 (Page 132), Table 132 (Page 134), and Table 133 (Page 136) |
| **Method performance in study UP0113. Report Code: [redacted]315217qb20** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 7 out of 7 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>RA102758: 7 out of 7 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>RA103488: 7 out of 7 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>(sample analysis and ISR batches) | [redacted]315217qb20 Table 1 (Page 34) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −0.6 to 2.2%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤8.9% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −0.2 to 2.2%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤7.2% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: 0.0 to −5.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤6.6% CV | [redacted]315217qb20 Table 2 (Page 35)<br>[redacted]315217qb20 Table 3 (Page 36)<br>[redacted]315217qb20 Table 4 (Page 37) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: 0.0 to −1.2%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤6.3% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: 0.6 to 3.5%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤6.3% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −3.6 to 7.4%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤7.1% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]315217qb20 Table 8 (Page 39)<br>[redacted]315217qb20 Table 9 (Page 40)<br>[redacted]315217qb20 Table 10 (Page 41) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495 and RA102758, 100% of samples were within 20% of their mean value. For RA103488 56 out of 60 samples (93.3%) were within 20% of their mean value. | [redacted]315217qb20 Section 6.1.3 (Page 22), Table 34 (Page 121), Table 35 (Page 123), and Table 36 (Page 125) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]315217qb20 Section 9.2 (Page 29) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |
| **Method performance in study UP0114. Report Code: [redacted]308159QB01-UP0014rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 5 out of 5 runs accepted: passing rate = 100%<br>RA102758: 5 out of 5 runs accepted: passing rate = 100%<br>RA103488: 5 out of 5 runs accepted: passing rate = 100%<br>(Sample analysis and ISR batches) | [redacted]308159QB01-UP0014rep Table 1 (Page 31) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | Plasma:<br>· Cumulative relative error range for RA101495: −3.8 to 4.0%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤9.6% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −2.6 to 4.4%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤6.8% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −6.0 to 1.8%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤10.9% CV | [redacted]308159QB01-UP0014rep Table 2 (Page 33)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 3 (Page 33)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 4 (Page 34) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: 3.8 to 8.0%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤7.8% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −3.2 to 6.0%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤13.1% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −1.2 to 5.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤9.3% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]308159QB01-UP0014rep Table 8 (Page 36)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 9 (Page 36)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 10 (Page 37) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495, 95.8% of samples were within 20% of their mean value. For RA102758, 100.0% of samples were within 20% of their mean value. For RA103488, 79.2% of samples were within 20% of their mean value. | [redacted]308159QB01-UP0014rep Section 6.1.1 (Page 18), Table 14 (Page 65), Table 15 (Page 66), and Table 16 (Page 67) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]308159QB01-UP0014rep Section 6.1.1 (Page 18) and Section 6.1.2 (Page 19) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |
| **Method performance in study UP0115. Report Code: NCD3794-UP0115rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 7 out of 8 runs accepted: passing rate = 87.5%<br>RA102758: 7 out of 7 runs accepted = 100%<br>RA103488: 7 out of 7 runs accepted = 100%<br>(Study sample and ISR batches) | NCD3794-UP0115rep Table 1 (Page 25) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −3.6 to 2.8%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤6.6% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −3.9 to 3.3%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤5.7% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −3.7 to 4.4%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤7.9% CV | NCD3794-UP0115rep Table 14 (Page 31)<br>NCD3794-UP0115rep Table 15 (Page 32)<br>NCD3794-UP0115rep Table 16 (Page 33) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −0.9 to 6.6%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤11.9% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −2.4 to 4.9%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤6.6% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: 3.1 to 5.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤10.3% CV<br>· TE: Not applicable | NCD3794-UP0115rep Table 20 (Page 35)<br>NCD3794-UP0115rep Table 21 (Page 36)<br>NCD3794-UP0115rep Table 22 (Page 37) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495, 91.7% of samples were within 20% of their mean value. For RA102758, 95.0% of samples were within 20% of their mean value. For RA103488, 96.7% were within 20% of their mean value. | NCD3794-UP0115rep Section 6.2.1 (Page 12), Table 39 (Page 101), Table 40 (Page 104), and Table 41 (Page 107) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | NCD3794-UP0115rep<br>Section 9.2 (Page 22) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |
| **Method performance in study UP0093. Report Code: [redacted]326526QB20-UP0093rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 17 out of 17 runs accepted: passing rate = 100%<br>RA102758: 15 out of 15 runs accepted: passing rate = 100%<br>RA103488: 16 out of 17 runs accepted: passing rate = 94.1%<br>(Sample analysis batches) | [redacted]326526QB20-UP0093rep Table 1 (Page 38) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −1.7 to 1.6%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤7.8% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −1.0 to 0.6%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤7.6% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −1.9 to 2.4%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤7.8% CV | [redacted]326526QB20-UP0093rep Table 11 (Page 43)<br>[redacted]326526QB20-UP0093rep Table 12 (Page 45)<br>[redacted]326526QB20-UP0093rep Table 13 (Page 47) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: 0.5 to 4.3%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤10.5% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −3.4 to 4.7%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤10.3% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −3.1 to 6.8%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤9.4% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]326526QB20-UP0093rep Table 17 (Page 52)<br>[redacted]326526QB20-UP0093rep Table 18 (Page 54)<br>[redacted]326526QB20-UP0093rep Table 19 (Page 55) |
| Method reproducibility | Not applicable | Not applicable |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]326526QB20-UP0093rep Section 9.2 (Page 28) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |
| **Method performance in study UP0094. Report Code: [redacted]330627QB20-UP0094rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 6 out of 6 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>RA102758: 6 out of 6 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>RA103488: 6 out of 6 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>(validation, sample analysis and ISR batches) | [redacted]330627QB20-UP0094rep Table 1 (Page 31) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −5.3 to 2.8%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤10.0% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −3.5 to 3.7%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤8.9% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −4.5 to 2.7%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤9.1% CV | [redacted]330627QB20-UP0094rep Table 12 (Page 35)<br>[redacted]330627QB20-UP0094rep Table 13 (Page 35)<br>[redacted]330627QB20-UP0094rep Table 14 (Page 36) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −1.1 to 5.6%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤7.8% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −6.1 to -1.6%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤7.9% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −2.1 to 0.8%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤11.3% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]330627QB20-UP0094rep Table 18 (Page 38)<br>[redacted]330627QB20-UP0094rep Table 19 (Page 38)<br>[redacted]330627QB20-UP0094rep Table 20 (Page 39) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495, 83.3% of samples were within 20% of their mean value. For RA102758, 95.0% of samples were within 20% of their mean value. For RA103488, 90.0% were within 20% of their mean value. | [redacted]330627QB20-UP0094rep Section 6.1.3 (Page 15), Table 35 (Page 74), Table 36 (Page 75), and Table 37 (Page 76) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]330627QB20-UP0094rep Section 10.2 (Page 26) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |
| **Method performance in study MG0009. Report Code: [redacted]302496QB01-MG0009rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 19 out of 19 runs accepted: passing rate = 100.0%<br>RA1012758: 19 out of 19 runs accepted: passing rate = 100%<br>RA103488: 19 out of 19 runs accepted: passing rate = 100%<br>(Sample analysis, ISR and PK repeat batches) | [redacted]302496QB01-MG0009rep Table 1 (Page 35) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −1.3 to 1.5%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤10.0% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −1.6 to 1.7%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤5.4% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −3.6 to 1.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤5.9% CV | [redacted]302496QB01-MG0009rep Table 11 (Page 45)<br>[redacted]302496QB01-MG0009rep Table 12 (Page 47)<br>[redacted]302496QB01-MG0009rep Table 13 (Page 49) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −3.3 to 2.4%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤8.0% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −2.0 to 1.8%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤6.0% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −4.8 to 2.7%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤5.7% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]302496QB01-MG0009rep Table 17 (Page 54)<br>[redacted]302496QB01-MG0009rep Table 18 (Page 55)<br>[redacted]302496QB01-MG0009rep Table 19 (Page 56) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495, 99.1% of samples were within 20% of their mean value. For RA102758, 98.2% of samples were within 20% of their mean value. For RA103488, 75.2% were within 20% of their mean value. | [redacted]302496QB01-MG0009rep Table 33 (Page 163), Table 34 (Page 167), and Table 35 (Page 171) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]302496QB01-MG0009rep Section 9.2 (Page 29) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |
| **Method performance in study MG0010. Report Code: [redacted]322720QB20-MG0010rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 16 out of 19 runs accepted: passing rate = 84.2%<br>RA102758: 16 out of 18 runs accepted: passing rate = 88.9%<br>RA103488: 19 out of 26 runs accepted: passing rate = 73.1%<br>(Sample analysis and incurred sample reanalysis batches) | [redacted]322720QB20-MG0010rep Table 1 (Page 31) |

**表 4-4　PK Method #2 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS method for the measurements of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in human plasma. Report code: [redacted]302492QB03rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −2.3 to 1.2%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤5.8% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −0.8 to 1.1%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤7.2% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −4.0 to 4.3%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤8.0% CV | [redacted]322720QB20-MG0010rep Table 2 (Page 34)<br>[redacted]322720QB20-MG0010rep Table 3 (Page 36)<br>[redacted]322720QB20-MG0010rep Table 4 (Page 38) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: 0.2 to 7.7%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤7.8% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −2.3 to 4.5%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤7.6% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −5.0 to 7.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤9.5% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]322720QB20-MG0010rep Table 8 (Page 42)<br>[redacted]322720QB20-MG0010rep Table 9 (Page 43)<br>[redacted]330627QB20-UP0094rep Table 10 (Page 44) |
| Method reproducibility | ISR acceptance criteria met. For RA101495, 99.1% of samples were within 20% of their mean value. For RA102758, 93.4% of samples were within 20% of their mean value. For RA103488, 70.8% were within 20% of their mean value. | [redacted]322720QB20-MG0010rep Section 6.2.1 (Page 14) and Table 29 (Page 181), Table 30 (Page 185), and Table 31 (Page 189) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]322720QB20-MG0010rep Section 9.2 (Page 26) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision run | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |

Abbreviations: CV=coefficient of variation; ISR=Incurred sample reanalysis; LC-MS/MS=liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; ULOQ=upper limit of quantification; UPLC=ultra performance liquid chromatography; ZLP=zilucoplan

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** |
|---|---|
| Method description | Method #3 involved the extraction of ZLP, RA102758, RA103488, and [redacted] stable labeled internal standards [redacted] from 50µL of human urine using solid phase extraction. The analytes were separated by UPLC on an Acquity BEH Shield RP18 column, and the eluates were monitored by a Waters Xevo TQ-S detector operated in positive ion mode following electrospray ionization. |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2018.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2019.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 30 Sep 2018.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>RA103488, lot 7, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Aug 2019. |
| Validated assay range | 10.0 to 25000ng/mL (RA101495, RA103488)<br>10.0 to 15000ng/mL (RA102758) |
| Material used for quality controls (QCs) and concentration | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2018.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 31 Oct 2019.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 30 Sep 2018.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Aug 2019.<br>RA103488, lot 7, expiration date 30 Jun 2018.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Aug 2019. |
| Minimum required dilutions (MRDs) | 10-fold dilution |
| Source and lot of reagents | Not applicable |
| Regression model and weighting | Linear regression with $1/x^2$ weighting |

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | | |
|---|---|---|---|
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | [redacted]302492QB04rep Table 2 (Page 33), Table 3 (Page 34), Table 4 (Page 35), Table 5 (Page 36), Table 6 (Table 37), and Table 7 (Page 38) |
| | Cumulative accuracy (%relative error [RE]) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488:<br><u>Altered to weigh in controlled temperature and humidity:</u><br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488: | <br>−3.1% to 2.2%<br>−4.9% to 4.9%<br>−2.7% to 4.5%<br><br>−1.3% to 1.4%<br>−2.6% to 2.5%<br>−4.4% to 5.4% | <br>[redacted]302492QB04rep Table 2 (Page 33)<br>[redacted]302492QB04rep Table 4 (Page 35)<br>[redacted]302492QB04rep Table 6 (Page 37)<br><br>[redacted]302492QB04rep Table 3 (Page 34)<br>[redacted]302492QB04rep Table 5 (Page 36)<br>[redacted]302492QB04rep Table 7 (Page 38) |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488:<br><u>Altered to weigh in controlled temperature and humidity:</u><br>RA101495:<br>RA102758:<br>RA103488: | <br>≤9.1%<br>≤5.7%<br>≤8.9%<br><br>≤6.0%<br>≤7.2%<br>≤7.0% | <br>[redacted]302492QB04rep Table 2 (Page 33)<br>[redacted]302492QB04rep Table 4 (Page 35)<br>[redacted]302492QB04rep Table 6 (Page 37)<br><br>[redacted]302492QB04rep Table 3 (Page 34)<br>[redacted]302492QB04rep Table 5 (Page 36)<br>[redacted]302492QB04rep Table 7 (Page 38) |

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | | |
|---|---|---|---|
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%relative error (RE)) in 4 QCs from LLOQ to High QC (inter batch):<br>RA101495:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL)<br><br>RA102758:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL)<br><br>RA103488:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br><br>−1.0%<br>1.2%<br>−0.5%<br>−0.6%<br><br><br>1.5%<br>3.8%<br>4.6%<br>−2.6%<br><br><br>1.0%<br>2.6%<br>5.9%<br>−1.5% | <br><br>[redacted]302492QB04rep Table 16 (Page 43)<br><br><br>[redacted]302492QB04rep Table 19 (Page 46)<br><br><br>[redacted]302492QB04rep Table 22 (Page 49) |
| | Cumulative precision (%CV) in 4 QCs from LLOQ to High QC (inter batch):<br><br>RA101495:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL)<br><br>RA102758:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br><br><br><br>16.2%<br>10.3%<br>4.8%<br>5.4%<br><br><br>7.7%<br>5.9%<br>6.0%<br>5.1% | <br><br><br><br>[redacted]302492QB04rep Table16 (Page 43)<br><br><br><br>[redacted]302492QB04rep Table 19 (Page 46) |

**表 4-5 PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | | |
|---|---|---|---|
| | RA103488:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (700.0ng/mL)<br>High QC (18750ng/mL) | <br>11.5%<br>6.7%<br>7.7%<br>8.0% | [redacted]302492QB04rep Table 22 (Page 49) |
| | Total error (TE)<br>QCs for Product A | Not applicable | Not applicable |
| Recovery | The recovery of RA10495, RA102758, and RA103488 from human urine was between 59.2% and 84.4% for all analytes at the 3 concentrations (low, medium, and high). The recovery of the internal standards [redacted] and [redacted] were between 58.8% and 65.6%. These results are considered to be consistent, precise, and reproducible. | | [redacted]302492QB04rep Table 53 (Page 65); Table 54 (Page 66); Table 55 (Page 67); and Table 56 and Table 58 (Page 68) |
| Selectivity and matrix effect | Selectivity assessed in urine of healthy subjects (6 individuals: 3 males, 3 females). There were no significant interfering peaks observed at the retention times of RA101495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] in any of the 6 control blank human urine samples examined and %interference was <20% of the LLOQ sample. Selectivity was successfully demonstrated (response at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 <20% of the LLOQ calibration standard samples). Range of observed % interference for RA10495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] was 0.0% to 3.830%.<br>Multi-analyte selectivity (selectivity for RA101495, RA102758, and RA103488 in the presence of each analyte at the ULOQ level) in 6 replicates of control blank human urine was successfully demonstrated (response at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 <20% of the LLOQ calibration standard samples). Range of observed % interference of RA102758 in RA101495 LLOQ samples was 3.486% to 16.28%. Range of observed % interference of RA103488 in RA101495 LLOQ samples was 5.303% to 17.02%. Range of observed % interference of RA101495 in RA102758 LLOQ samples was 9.920% to 12.43%. Range of observed % interference of RA102758 in RA103488 LLOQ samples was 4.976% to 9.187%. Range of observed % interference of RA101495 in RA103488 LLOQ samples was 11.72% to 19.08%. Range of observed % interference of RA102758 in RA103488 LLOQ samples was 5.243% to 9.280%.<br>No matrix effects were observed on the quantitation of RA101495, RA102758, RA103488, and internal standards [redacted] and [redacted] in 6 replicates of control blank human urine in the presence of 600 µg/mL Eculizumab and assessed at LLOQ concentrations. The precision of the 6 sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %interference of eculizumab in RA101495, RA102758 RA103488, [redacted], and [redacted] LLOQ samples was 0.0%. | | [redacted]302492QB04rep Table 32, Table 33, and Table 34 (Page 58); Table 35, Table 36, and Table 37 (Page 59); Table 38, Table 39, and Table 40 (Page 60); and Table 41 (Page 61)<br><br>[redacted]302492QB04rep Table 42 and Table 43 (Page 61); Table 44, Table 45, and Table 46 (Page 62); and Table 47 (Page 63)<br><br>[redacted]302492QB04rep Table 48 and Table 49 (Page 63); and Table 50, Table 51, and Table 52 (Page 64) |

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | |
|---|---|---|
| | There were no matrix effects observed in in 6 independent lots of control blank human urine spiked to low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) concentrations of RA101495, RA102758, and RA103488 (precision of the Internal Standard Normalized Matrix Factor (IS MF) calculated from the 6 lots of matrix ≤15% CV). Observed IS MF %CV for RA101495 at the low and high concentrations was 3.8% and 3.0%, respectively. Observed IS MF %CV for RA102758 at the low and high concentrations was 5.5% and 1.0%, respectively. Observed IS MF %CV for RA103488 at the low and high concentrations was 2.5% and 4.1%, respectively. | [redacted]302492QB04rep Table 59 (Page 69), Table 60 (Page 70), Table 61 (Page 71), Table 62 (Page 72), Table 63 (Page 73), and Table 64 (Page 74) |
| | There were no matrix effects observed in in 6 independent lots of control blank human urine containing 0.01% and 2% Brij-35, and spiked to 30.0ng/mL and 18750ng/mL of RA101495 and RA103488 and 30.0ng/mL and 11250ng/mL of RA102758. Observed %CV and %RE for RA101495 in the presence of 0.01% Brij-35 was 7.3% and −6.6%, respectively, at 30.0ng/mL, and 3.7% and −2.2%, respectively, at 18750ng/mL. Observed %CV and %RE for RA102758 in the presence of 0.01% Brij-35 was 4.9% and 18.6%, respectively, at 30.0ng/mL, and 3.1% and 1.1%, respectively, at 11250ng/mL. Observed %CV and %RE for RA103488 in the presence of 0.01% Brij-35 was 10.5% and 7.7%, respectively, at 30.0ng/mL, and 3.1% and −3.5%, respectively, at 18750ng/mL. Observed %CV and %RE for RA101495 in the presence of 2% Brij-35 was 10.4% and 5.9%, respectively, at 30.0ng/mL, and 2.5% and −0.3%, respectively, at 18750ng/mL. Observed %CV and %RE for RA102758 in the presence of 2% Brij-35 was 10.5% and 12.2%, respectively, at 30.0ng/mL, and 2.3% and 8.2%, respectively, at 11250ng/mL. Observed %CV and %RE for RA103488 in the presence of 2% Brij-35 was 10.4% and 5.6%, respectively, at 30.0ng/mL, and 2.1% and 3.8%, respectively, at 18750ng/mL. | [redacted]302492QB04rep Table 65 (Page 75), Table 66 (Page 76), Table 67 (Page 77), Table 68 (Page 78), Table 69 (Page 79), and Table 70 (Page 80) |
| | No significant matrix effects were observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in modified urine containing Eculizumab at 600µg/mL, evaluated at the low and high QC levels. Observed %CV and %RE for RA101495 was 4.3% and −8.6%, respectively, at 30.0ng/mL, and 3.0% and −5.8%, respectively, at 18750ng/mL. Observed %CV and %RE for RA102758 was 3.8% and −8.0%, respectively, at 30.0ng/mL, and 2.9% and −2.2 %, respectively, at 11250ng/mL. Observed %CV and %RE for RA103488 was 4.4% and 8.0%, respectively, at 30.0ng/mL, and 4.6% and 1.7%, respectively, at 18750ng/mL. | [redacted]302492QB04rep Table 71 (Page 81), Table 72 (Page 82), and Table 73 (Page 83) |
| | No significant matrix effect was observed on the quantitation of RA101495, RA102758, and RA103488 in 6 replicates of renally impaired urine assessed at low and high QC concentrations. Observed %CV and %RE for RA101495 was 6.1% and -6.2%, respectively, at 30.0ng/mL, and 2.4% and -10.5%, respectively, at 18750ng/mL. Observed %CV and %RE for RA102758 was 5.6% and -5.8%, respectively, at 30.0ng/mL, and 2.8% and -10.0%, respectively, at 11250ng/mL. Observed %CV and %RE for RA103488 was 2.4% and 0.6%, respectively, at 30.0ng/mL, and 4.3% and -10.2%, respectively, at 18750ng/mL. | [redacted]302492QB04rep Table 74 (Page 84), Table 75 (Page 85), and Table 76 (Page 86) |

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | |
|---|---|---|
| Interference and specificity | No matrix effects were observed on the quantitation of RA101495, RA102758, RA103488, and internal standards [redacted] and [redacted] in 6 replicates of control blank human plasma in the presence of 600µg/mL Eculizumab and assessed at LLOQ concentrations. The precision of the 6 sample replicates were ≤15% CV and the mean result at each concentration level did not exceed ≤±15% RE from the nominal concentration. Observed %interference of eculizumab in RA101495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] LLOQ samples was 0.0%. | [redacted]302492QB04rep page 26 and Table 71 (Page 81), Table 72 (Page 82), and Table 73 (Page 83) |
| Hemolysis effect | Not applicable | Not applicable |
| Lipemic effect | Not applicable | Not applicable |
| Dilution linearity and hook effect | Not applicable | Not applicable |
| Dilutional Integrity | The intra-assay precision and accuracy of an over-range dilution QC sample analyzed after a one in ten dilution was 1.7% and 7.6%, respectively, for RA101495, 1.5% and 8.4%, respectively, for RA10258, and 4.4% and −2.6%, respectively, for RA103488. These data validate any dilution up to and including a one in ten dilution. | [redacted]302492QB04rep Table 29, Table 30, and Table 31 (Page 57) |
| Bench-top/process stability | Stability of RA101495, RA102758, and RA103488 was demonstrated in human urine after storage for up to 25 hours at the sample processing temperature (nominal +22°C). The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA101495 stability samples was 5.9% and −0.1% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (11250ng/mL) RA102758 stability samples was 2.4% and −9.3% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA103488 stability samples was −2.2% and −12.9% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB04rep Table 77 (Page 87), Table 78 (Page 89), and Table 79 (Page 91) |
| Processed sample stability | Stability of sample extracts at low and high QC concentrations was demonstrated after storage in a refrigerator set at +4°C for 13 days. For RA101495, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was 6.7% and 3.9% of the nominal concentrations, respectively. For RA102758, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (11250ng/mL) stability samples was 5.0% and 0.5% of the nominal concentrations, respectively. For RA103488, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was 13.7% and −2.3% of the nominal concentrations, respectively.<br>Extract stability was demonstrated at low and high concentrations for 2 days nominally at 4°C. For RA101495, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was 5.5% and 3.5% of the nominal concentrations, respectively. For RA102758, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (11250ng/mL) stability samples was −1.4% and −4.3% of the nominal | [redacted]302492QB04rep Table 80, Table 81, and Table 82 (Page 93)<br><br>[redacted]302492QB04rep Table 83, Table 84, and Table 85 (Page 94) |

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | |
|---|---|---|
| | concentrations, respectively. For RA103488, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) stability samples was −9.9% and −8.2% of the nominal concentrations, respectively. | |
| Freeze-thaw stability | Stability of RA101495, RA102758 RA103488 was demonstrated in human urine after four freeze-thaw cycles (at nominally −80°C/+22°C). The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA101495 stability samples was 4.1% and 0.2% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (11250ng/mL) RA102758 stability samples was 6.3% and −7.2% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA103488 stability samples was 4.3% and −0.1% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB04rep Table 77 (Page 87), Table 78 (Page 89), and Table 79 (Page 91) |
| Long-term storage | Stability of RA101495, RA102758, and RA103488 was demonstrated in human urine when stored in a freezer set at −80°C for up to a maximum of 367 days. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA101495 stability samples was −0.7% and 2.7% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (11250ng/mL) RA102758 stability samples was 2.3% and 4.2% of the nominal concentrations, respectively. The mean measured result of the low (30ng/mL) and high (18750ng/mL) RA103488 stability samples was 13.6% and 4.9% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]302492QB04rep Table 77 (Page 87), Table 78 (Page 89), and Table 79 (Page 91) |
| Parallelism | Not applicable | Not applicable |
| Carry over | Significant carryover was observed in batch 10 for RA101495, RA102758, and RA103488 in human urine control blank samples. Due to carryover being present, control blank samples were prepared in duplicate an analyzed sequentially after the highest calibration standard on studies. | [redacted]302492QB04rep Table 86 (Page 95), Table 87 (Page 97), Table 88 (Page 99), Table 89 (Page 101), and Table 90 (Page 103) |
| **Method performance in study UP0114. Report Code: [redacted]308159QB01-UP0014rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 3 out of 5 runs accepted: passing rate = 60%<br>RA1012758: 3 out of 4 runs accepted: passing rate = 75%<br>RA103488: 2 out of 4 runs accepted: passing rate = 50%<br>(sample analysis and ISR batches) | [redacted]308159QB01-UP0014rep Table 1 (Page 31) |

**表 4-5　PK Method #3 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Urine. Report code: [redacted]302492QB04rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −2.0 to 4.2%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤7.8% CV<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −3.6 to 3.7%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤8.5% CV<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −2.4 to 3.4%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤9.4% CV | [redacted]308159QB01-UP0014rep Table 17 (Page 68)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 17 (Page 68)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 17 (Page 68) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −0.1 to 2.6%<br>· Cumulative precision for RA101495: ≤5.3% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: 1.5 to 5.6%<br>· Cumulative precision for RA102758: ≤13.8% CV<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −2.7 to 7.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: ≤8.6% CV<br>· TE: Not applicable | [redacted]308159QB01-UP0014rep Table 23 (Page 70)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 24 (Page 70)<br>[redacted]308159QB01-UP0014rep Table 25 (Page 70) |
| Method reproducibility | Urine: ISR acceptance criteria met. For RA101495 and RA103488, 100.0% of samples were within 20% of their mean value. ISR was not required for RA103488. | [redacted]308159QB01-UP0014rep Section 6.1.2 (Page 19), Table 29 and Table 30 (Page 92) |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]308159QB01-UP0014rep Section 9.2 (Page 26) |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |

Abbreviations: CV=coefficient of variation; ISR=Incurred sample reanalysis; LC-MS/MS=liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; ULOQ=upper limit of quantification; UPLC=ultra performance liquid chromatography; ZLP=zilucoplan

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** |
|---|---|
| Method description | Method #4 involved the extraction of ZLP, RA102758, RA103488, and [redacted] stable labeled internal standards [redacted], [redacted] from 50µL of human faeces using solid phase extraction. The analytes were separated by UPLC on an Acquity BEH Shield RP18 column, and the eluates were monitored by a Waters Xevo TQ-S detector operated in positive ion mode following electrospray ionization |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 08 Nov 2020.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 30 Jan 2021.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Jul 2020.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Jul 2021.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Jul 2020.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Jul 2021. |
| Validated assay range | 10.0 to 10000ng/mL (RA101495, RA103488 and RA102758) |
| Material used for quality controls (QCs) and concentration | Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 08 Nov 2020.<br>Reference drug RA101495, lot RRS-001, expiration date 30 Jan 2021.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Jul 2020.<br>Reference standard RA102758, lot 7, expiration date 31 Jul 2021.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Jul 2020.<br>RA103488, lot 7, expiration date 31 Jul 2021. |
| Minimum required dilutions (MRDs) | 10-fold dilution |
| Source and lot of reagents | Not applicable |
| Regression model and weighting | Linear regression with $1/x^2$ weighting |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | | |
|---|---|---|---|
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | [redacted]327049QB10rep Table 2 (Page 33), Table 3 (Page 34), and Table 4 (Page 35) |
| | Cumulative accuracy (%relative error [RE]) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495:<br><br>RA102758:<br><br>RA103488: | <br>−1.7% to 1.3%<br><br>−3.9% to 2.0%<br><br>−7.0% to 5.5% | <br>[redacted]327049QB10rep Table 2 (Page 33)<br>[redacted]327049QB10rep Table 3 (Page 34)<br>[redacted]327049QB10rep Table 4 (Page 35) |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495:<br><br>RA102758:<br><br>RA103488: | <br>≤10.9%<br><br>≤2.0%<br><br>≤8.8% | <br>[redacted]327049QB10rep Table 2 (Page 33)<br>[redacted]327049QB10rep Table 3 (Page 34)<br>[redacted]327049QB10rep Table 4 (Page 35) |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | | |
|---|---|---|---|
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%relative error (RE)) in 4 QCs from LLOQ to High QC (inter batch):<br><br><u>RA101495:</u><br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (3500.0ng/mL)<br>High QC (7500.0ng/mL)<br><br><u>RA102758:</u><br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (3500.0ng/mL)<br>High QC (7500.0ng/mL)<br><br><u>RA103488:</u><br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (3500.0ng/mL)<br>High QC (7500.0ng/mL) | <br><br><br>−8.0%<br>−3.3%<br>−4.3%<br>−5.6%<br><br><br>−8.6%<br>−2.0%<br>−4.6%<br>−5.6%<br><br><br>−7.1%<br>−1.7%<br>−4.9%<br>−6.1% | <br><br><br>[redacted]327049QB10rep Table 11 (Page 40)<br><br><br>[redacted]327049QB10rep Table 12 (Page 41)<br><br><br>[redacted]327049QB10rep Table 13 (Page 42) |
| | Cumulative precision (%CV) in 4 QCs from LLOQ to High QC (inter batch):<br><br><u>RA101495:</u><br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (3500.0ng/mL)<br>High QC (7500.0ng/mL)<br><br><u>RA102758:</u><br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (3500.0ng/mL)<br>High QC (7500.0ng/mL) | <br><br><br>12.8%<br>11.9%<br>6.4%<br>8.6%<br><br><br>4.9%<br>10.0%<br>7.8%<br>7.6% | <br><br><br>[redacted]327049QB10rep Table 11 (Page 40)<br><br><br>[redacted]327049QB10rep Table 12 (Page 41) |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | | |
| | RA103488:<br>LLOQ (10.0ng/mL)<br>Low QC (30.0ng/mL)<br>Mid QC (3500.0ng/mL)<br>High QC (7500.0ng/mL) | <br>9.1%<br>5.9%<br>8.0%<br>6.7% | [redacted]327049QB10rep Table 13 (Page 42) |
| | Total error (TE)<br>QCs for Product A | Not applicable | Not applicable |
| Recovery | The individual recovery of RA101495 from 6 independent lots of control blank human faeces was between 40.8% and 63.4% at the low, medium, and high concentrations. The individual recovery of RA102758 from 6 independent lots of control blank human faeces was between 47.4% and 87.2% at the low, medium, and high concentrations. These results are considered to be consistent, precise and reproducible across the range of levels examined. | | [redacted]327049QB10rep Table 37 (Page 50) and Table 38 (Page 51) |
| Selectivity and matrix effect | Selectivity assessed in faeces of healthy subjects (6 individuals: 3 males, 3 females). There were no significant interfering peaks observed at the retention times of RA101495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] in any of the 6 control blank human faeces samples examined and %interference was <20% of the LLOQ sample. Selectivity was successfully demonstrated (response at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 <20% of the LLOQ calibration standard samples). Range of observed % interference for RA10495, RA102758, RA103488, [redacted], and [redacted] was 0.0% to 2.3%.<br>Selectivity for the internal standards [redacted] and [redacted] in the presence of RA101495, RA102758, and RA103488 was demonstrated (responses in ULOQ samples were <5% of the mean IS response for the LLOQ samples). Multi-analyte selectivity (selectivity for RA101495, RA102758, and RA103488 in the presence of each analyte at the ULOQ level) in 6 replicates of control blank human faeces was successfully demonstrated (response at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 <20% of the LLOQ calibration standard samples). Range of observed % interference of RA101495, RA102758, [redacted], and [redacted] in RA103488 LLOQ samples was 0.0% to 1.9%. Range of observed % interference of RA101495, RA103488, [redacted], and [redacted] in RA102758 LLOQ samples was 0.0% to 13.8%. Range of observed % interference of RA103488, RA102758, [redacted], and [redacted] in the RA101495 LLOQ samples was 0.0 to 20.7%.<br>There were no matrix effects observed on the quantitation of RA101495, RA102758, RA103488, and internal standards [redacted] and [redacted] in 6 independent lots of control blank human faeces spiked to low (30ng/mL) and high (75000ng/mL) concentrations of RA101495, RA102758, and RA103488 (precision of the Internal Standard Normalized Matrix Factor (IS MF) calculated from the 6 lots of matrix ≤15% CV). Observed IS MF %CV for RA101495 at the low and high concentrations was 3.5% and 1.3%, respectively. Observed IS MF %CV for RA102758 at the low and high concentrations was 1.2% and 0.6%, respectively. Observed IS MF %CV for RA103488 at the low and high concentrations was 7.4% and 5.5%, respectively. | | [redacted]327049QB10rep Table 17, Table 18, Table 19, and Table 20 (Page 44), and Table 21 (Page 45)<br><br>[redacted]327049QB10rep Table 22 and Table 23 (Page 45)<br>[redacted]327049QB10rep Table 24, Table 25, and Table 26 (Page 46); Table 27, Table 28, and Table 29 (Page 47); Table 30, Table 31, and Table 32 (Page 48); and Table 33, Table 34, Table 35, and Table 36 (Page 49)<br>[redacted]327049QB10rep Table 43 and Table 44 (Page 54); Table 45 and Table 46 (Page 55); and Table 47 and Table 48 (Page 56) |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | |
|---|---|---|
| Interference and specificity | Not applicable | Not applicable |
| Hemolysis effect | Not applicable | Not applicable |
| Lipemic effect | Not applicable | Not applicable |
| Dilution linearity and hook effect | Not applicable | Not applicable |
| Dilutional Integrity | The intra-assay precision and accuracy of an over-range dilution QC sample analyzed after a one in ten dilution was 2.5% and 5.6%, respectively, for RA101495, 1.9% and −2.4%, respectively, for RA10258, and 7.3% and −0.7%, respectively, for RA103488. These data validate any dilution up to and including a one in ten dilution. | [redacted]327049QB10rep Table 14, Table 15, and Table 16 (Page 43) |
| Bench-top/process stability | <u>RA101495:</u><br>Stability of RA101495 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after storage for up to 8 hours at nominally +4°C with %stability of −19.0% and −18.7% of the nominal concentrations, respectively.<br><br><u>RA102758:</u><br>Stability of RA102758 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after storage for 16 hours at nominally +4°C, with %stability of −16.0% and −15.9%, respectively.<br><br><u>RA103488:</u><br>RA103488 in human faeces at the high and low QC levels failed to meet acceptance criteria after storage for 16, 20 and 24 hours at nominally +4°C. Stability of RA13488 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after 4hours at nominally +4°C, with %stability of −2.0% and −9.5%, respectively. | [redacted]327049QB10rep Table 49 (Page 57) and Table 50 (Page 58)<br><br>[redacted]327049QB10rep Table 51 (Page 59) and Table 52 (Page 60)<br><br>[redacted]327049QB10rep Table 53 (Page 61) and Table 54 (Page 62) |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | |
|---|---|---|
| Processed sample stability | Stability of sample extracts at low and high QC concentrations was demonstrated after storage in a refrigerator set at +4°C for 7 days. For RA101495, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (7500ng/mL) stability samples was 8.7% and 0.4% of the nominal concentrations, respectively. For RA102758, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (7500ng/mL) stability samples was 1.0% and −4.0% of the nominal concentrations, respectively. For RA103488, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (7500ng/mL) stability samples was 1.3% and −0.9% of the nominal concentrations, respectively.<br>Extract stability was demonstrated at low and high concentrations for 7 days nominally at 4°C. For RA101495, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (7500ng/mL) stability samples was −3.3% and −6.4% of the nominal concentrations, respectively. For RA102758, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (7500ng/mL) stability samples was 7.0% and −4.3% of the nominal concentrations, respectively. For RA103488, the mean measured result of the low (30ng/mL) and high (7500ng/mL) stability samples was −4.7% and −7.5% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]327049QB10rep Table 55, Table 56, and Table 57 (Page 63)<br><br>[redacted]327049QB10rep Table 58, Table 59, and Table 60 (Page 64) |
| Freeze-thaw stability | Stability of RA101495 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after four freeze-thaw cycles (at nominally −20°C/+4°C), with %stability of -19.7% and −17.2% of the nominal concentrations, respectively. Stability of RA102758 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after 4 freeze-thaw cycles (at nominally −20°C/+4°C), with %stability of −16.7% and −14.9% of the nominal concentrations, respectively. Stability of RA103488 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after 4 freeze-thaw cycles (at nominally −20°C/+4°C), with %stability of −14.0% and −16.9% of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]327049QB10rep Table 49 (Page 57), Table 50 (Page 58), Table 51 (Page 59), Table 52 (Page 60), Table 53 (Page 61), and Table 54 (Page 62) |
| Long-term storage | RA101495 failed to meet acceptance criteria after storage for 31 days at nominally −20°C. Stability of RA101495 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after 31 days storage in a freezer set at −80°C with %stability of 1.0% and −0.3% of the nominal concentrations, respectively.<br>Stability of RA102758 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after 31 days storage in a freezer set at -80°C with %stability of −3.3% and −4.0% of the nominal concentrations, respectively. Stability of RA102758 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after four freeze-thaw cycles (at nominally −20°C/+4°C), with %stability of −16.7% and −14.9% of the nominal concentrations, respectively. This is also considered to qualify up to 8 days stability when stored in a freezer set at nominally −20°C. Stability of RA103488 was demonstrated in human faeces at the high and low QC levels after 31 days storage in a freezer set at −20°C and −80°C with %stability of –8.7% and −15.2% (at −20°C) and 10.0% and 3.7% (at −80°C) of the nominal concentrations, respectively. | [redacted]327049QB10rep Table 49 (Page 57), Table 50 (Page 58), Table 51 (Page 59), Table 52 (Page 60), Table 53 (Page 61), and Table 54 (Page 62) |
| Stability in stock solutions | Stock solutions of RA101495, RA102758, and RA103488 at 5.00mg/mL prepared in ACN:H2O were found to be stable after storage at nominally +4°C in polypropylene containers after 68 days. %change compared to fresh stock was 0.5% for RA101495, 0.4% for RA102758, and 2.8% for RA103488. | [redacted]327049QB10rep Table 61 and Table 62 (Page 65), and Table 63 (Page 66) |
| Parallelism | Not applicable | Not applicable |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | |
|---|---|---|
| Carry over | Responses at the retention time of RA101495, RA102758, and RA103488 were less than 20% of the mean response in the LLOQ calibration standards. However, as some carryover being present for RA102758, it was recommended that a minimum of two control blank samples are analyzed sequentially after the highest calibration standard on studies. | [redacted]327049QB10rep Table 64 (Page 67), Table 65 (Page 68), Table 66 (Page 69), Table 67 (Page 70), and Table 68 (Page 71) |
| **Method performance in study UP0094. Report Code: [redacted]330627QB21-UP0094rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 1 out of 1 run accepted: passing rate = 100.0%<br>RA102758: 1 out of 1 run accepted: passing rate = 100.0%<br>RA103488: 1 out of 1 run accepted: passing rate = 100.0%<br>(sample analysis batch) | [redacted]330627QB21-UP0094rep Table 1 (Page 22) |
| Standard curve performance | · Cumulative relative error range for RA101495: −3.6 to 5.5%<br>· Cumulative precision for RA101495: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −7.6 to 7.8%<br>· Cumulative precision for RA102758: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −7.4 to 8.5%<br>· Cumulative precision for RA103488: Not applicable | [redacted]330627QB21-UP0094rep Table 2 (Page 22)<br>[redacted]330627QB21-UP0094rep Table 3 (Page 22)<br>[redacted]330627QB21-UP0094rep Table 4 (Page 23) |
| QC performance | · Cumulative relative error range for RA101495: 0.3 to 3.0%<br>· Cumulative precision for RA101495: Not applicable<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA102758: −6.6 to 1.4%<br>· Cumulative precision for RA102758: Not applicable<br>· TE: Not applicable<br>· Cumulative relative error range for RA103488: −6.7 to 2.9%<br>· Cumulative precision for RA103488: Not applicable<br>· TE: Not applicable | [redacted]330627QB21-UP0094rep Table 8 (Page 25)<br>[redacted]330627QB21-UP0094rep Table 9 (Page 25)<br>[redacted]330627QB21-UP0094rep Table 10 (Page 25) |
| Method reproducibility | Not applicable | Not applicable |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | [redacted]330627QB21-UP0094rep Section 9.2 (Page 18) |

**表 4-6　PK Method #4 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| | | |
|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of RA101495 and its metabolites RA102758 and RA103488 in Human Faeces. Report code: [redacted]327049QB10rep** | |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | [redacted]330627QB21-UP0094rep Table 2 and Table 3 (Page 22), and Table 4 (Page 23) |

Abbreviations: CV=coefficient of variation; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; ULOQ=upper limit of quantification; UPLC=ultra performance liquid chromatography; ZLP=zilucoplan

**表 4-7　PK Method #5 の分析法バリデーション結果の概要**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of a method to determine zilucoplan in human K2-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) by LC-MS-MS. Report code: 1004606rep** | | |
|---|---|---|---|
| Method description | Method validation #5 involved the extraction of zilucoplan and [redacted] stable labeled internal standard [redacted], [redacted] from 50µL of human $K_2$-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) using protein precipitation extraction. The analytes were separated by a HPLC column and the eluates were monitored by a Sciex API 5000 LC-MS/MS detector. | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | Zilucoplan (RA101495) sodium solid reference standard aliquots, lot REF-RA101495-001, expiration date 31 Jan 2021.<br>[redacted], lot 4, expiration date 30 Sep 2021.<br>Zilucoplan (RA101495 Drug substance sodium salt, lot MZ277390, expiration date 31 Aug 2021. | | |
| Validated assay range | 5.00 to 2000.0ng/mL | | |
| Material used for quality controls (QCs) and concentration | Zilucoplan (RA101495) sodium solid reference standard aliquots, lot REF-RA101495-001, expiration date 31 Jan 2021.<br>[redacted], lot 4, expiration date 30 Sep 2021.<br>Zilucoplan (RA101495 Drug substance sodium salt, lot MZ277390, expiration date 31 Aug 2021. | | |
| Minimum required dilutions (MRDs) | Not applicable | | |
| Source and lot of reagents | Not applicable | | |
| Regression model and weighting | Linear regression with $1/x^2$ weighting | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | 1004606rep Table 2 (Page 24) |
| | Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495: | −2.0% to 2.6% | 1004606rep Table 2 (Page 24) |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (inter batch):<br>RA101495: | ≤5.6% | 1004606rep Table 2 (Page 24) |

**表 4-7　PK Method #5 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of a method to determine zilucoplan in human K2-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) by LC-MS-MS. Report code: 1004606rep** | | |
|---|---|---|---|
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs from LLOQ to very high QC (inter batch):<br>RA101495:<br>LLOQ (5.00ng/mL)<br>Low QC (15.00ng/mL)<br>Med QC (100.00ng/mL)<br>High QC (1600ng/mL)<br>Very high QC (10000.0ng/mL) | <br><br>5.0%<br>1.3%<br>1.0%<br>−3.1%<br>−0.7% | 1004606rep Table 6 (Page 32) |
| | Cumulative precision (%CV) in 4 QCs from LLOQ to very high QC (inter batch):<br>RA101495:<br>LLOQ (5.00ng/mL)<br>Low QC (15.00ng/mL)<br>Med QC (100.00ng/mL)<br>High QC (1600ng/mL)<br>Very high QC (10000.0ng/mL) | <br><br>7.8%<br>6.9%<br>5.1%<br>5.4%<br>3.2% | 1004606rep Table 6 (Page 32) |
| | Total error (TE)<br>QCs for Product A | Not applicable | Not applicable |
| Recovery | The individual recovery of RA101495 from 6 replicates of control blank human plasma (1:1 with PBS) was between 104.56% and 110.97%% at the low, medium, and high concentrations.<br>The individual recovery of internal standard-[redacted] from 6 replicates of control blank human plasma (1:1 with PBS) was between 108.90% and 116.65% at the low, medium, and high concentrations. These results are considered to be consistent, precise and reproducible across the range of levels examined. | | 1004606rep Table 15 (Page 45) and Table 16 (Page 46) |
| Selectivity and matrix effect | Selectivity assessed in plasma (1:1 with PBS) of healthy subjects (6 individuals) spiked with RA101495 at the LLOQ level (5.00ng/mL). No interference was observed in any of the 6 individuals (%bias ≤20.0%). Range of observed % bias for RA10495 was −0.6% to 14.8%.<br>There were no matrix effects observed in in 6 independent lots of control blank human plasma (1:1 with PBS) spiked to low (15.00ng/mL) and high (1600ng/mL) concentrations of RA101495 and internal standard-[redacted]. Matrix factor ranged from 1.16 to 1.37 for RA101495 and 1.13 to 1.26 for internal standard-[redacted]. Precision of the Internal Standard Normalized Matrix Factor (IS MF) calculated from the 6 lots of matrix was ≤15% CV). Observed IS MF %CV for RA101495 at the low and high concentrations was 5.26% and 3.53%, respectively. | | 1004606rep Table 19 (Page 49)<br><br>1004606rep Table 17 (Page 47) |

**表 4-7　PK Method #5 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of a method to determine zilucoplan in human K2-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) by LC-MS-MS. Report code: 1004606rep** | |
|---|---|---|
| Interference and Specificity | No matrix effects were observed on the quantitation of RA101495 and internal standard [redacted] in the presence of two solutions of common medications. One solution contained acetaminophen, acetylsalicylic acid, brompheniramine, caffeine, cetirizine, chlorpheniramine, cimetidine, dextromethorphan, diphenhydramine, famotidine, ibuprofen, ketoprofen, loratadine, naproxen, omeprazole, phenylephrine, pseudoephedrine, ranitidine, salicylic acid and triprolidine (approximately 10.00µg/mL each). The second solution contained drospirenone, ethinyl estradiol, etonogestrel, levonorgestrel, medroxyprogesterone acetate, norgestimate and norethindrone (approximately 10.00µg/mL each). Each solution was injected in triplicate. No interference was observed from either solution (2/3 replicates had a peak response at the retention times of RA101495 and internal standard [redacted] ≤20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run.<br>Specificity for detection of RA101495 and internal standard [redacted] was demonstrated in 6 individual lots of blank human plasma (control human plasma prepared at 1:1 with PBS). | 1004606rep Page 16 and Page 17, raw data and representative chromatograms of report<br><br>1004606rep Page 17, raw data and representative chromatograms |
| Hemolysis effect | No matrix effects were observed in a single individual lot of hemolyzed human plasma (control human plasma prepared at 1:1 with PBS and approximately 1100mg/dL of free hemoglobin) and assessed at low (30ng/mL) and high (1800ng/mL) concentrations of RA101495 and internal standard [redacted]. Matrix factor was 1.78 and 1.32 for RA101495 at 10.00ng/mL and 1800.00ng/mL, respectively. Matrix factor was 1.19 and 1.03 for internal standard [redacted] at 10.00ng/mL and 1800.00ng/mL, respectively. Precision of the Internal Standard Normalized Matrix Factor (IS MF) for RA101495 at the low and high concentrations was 1.19% and 1.03%, respectively. | 1004606rep Table 18 (Page 48) |
| Lipemic effect | No matrix effects were observed in a single individual lot of lipemic human plasma (control human plasma prepared at 1:1 with PBS) and assessed at low (30ng/mL) and high (1800ng/mL) concentrations of RA101495 and internal standard [redacted]. Matrix factor was 1.28 and 1.20 for RA101495 at 10.00ng/mL and 1800.00ng/mL, respectively. Matrix factor was 1.36 and 1.19 for internal standard [redacted] at 10.00ng/mL and 1800.00ng/mL, respectively. Precision of the Internal Standard Normalized Matrix Factor (IS MF) for RA101495 at the low and high concentrations was 0.941% and 1.01%, respectively. | 1004606rep Table 18 (Page 48) |
| Dilution linearity and hook effect | Not applicable | Not applicable |
| Dilutional integrity | The intra-assay precision and accuracy of an over-range dilution RA101495 QC sample (10,000.00ng/mL) diluted 10X prior to analysis was 2.6% to 4.0% CV% and −0.9% to −0.4% %bias, respectively. | 1004606rep Table 6 (Page 34) |
| Bench-top/process stability | The stability of RA101495 in human plasma prepared at 1:1 with PBS was demonstrated at low (15.00ng/mL) and high (1600.00ng/mL) QC levels over 6 replicates following storage for 24hrs at the sample processing temperature (room temperature nominally +22°C). The mean measured result of the low and high RA101495 stability samples was −9.3% and −1.9% of the nominal concentrations, respectively. | 1004606rep Table 8 (Page 38) |

**表 4-7　PK Method #5 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of a method to determine zilucoplan in human K2-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) by LC-MS-MS. Report code: 1004606rep** | |
|---|---|---|
| Freeze-thaw stability | The stability of RA101495 in human plasma prepared at 1:1 with PBS was demonstrated at low (15.00ng/mL) and high (1600.00ng/mL) QC levels over 6 replicates following 4 freeze-thaw cycles (frozen at −70°C, thawed at +22°C). The mean measured result of the low and high RA101495 stability samples was −6.7% and 2.5% of the nominal concentrations, respectively. | 1004606rep Table 9 (Page 39) |
| Long-term storage | The stability of RA101495 in human plasma and human plasma prepared at 1:1 with PBS was demonstrated at the low (15.00ng/mL) following storage for a maximum of 204 days in a freezer set at −20°C and −70°C. The mean measured results of the low QC was 13.3% (−20°C) and 4.7% (−70°C) of the nominal concentrations, respectively. The stability of RA101495 in human plasma and human plasma prepared at 1:1 with PBS was demonstrated at the high (1600.00ng/mL) following storage for a maximum of 217 days in a freezer set at −20°C and −70°C. The mean measured results of the high QC was 5.6% (−20°C) and 5.6% (−70°C) of the nominal concentrations, respectively. | 1004606repa2 Table 28 (Page 9) and Table 29 (Page 10) |
| In-process stability | Benchtop stability (37°C) for RA101495 extracted from human $K_2$-EDTA plasma: ultracentrifugation free fraction sample (FF) (1:1) and human $K_2$-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) was demonstrated at low and high QC levels. When compared to non-stressed samples, %bias was 1.3% and −1.9% at high (1500ng/mL) and low (15.9 ng/mL) FF sample levels, respectively. When compared to non-stressed samples, %bias was 1.9% and 0.00% at high (1550ng/mL) and low (16.6 ng/mL) FF sample levels, respectively. | 1004606rep Table 11 (Page 41) and Table 12 (Page 42) |
| Stability in processed extract samples | The ability to inject sample extracts at LLOQ, QC low, QC medium, QC high and QC very high concentrations (6 replicates) was demonstrated after storage in a refrigerator set at +4°C. All 6 replicates for each QC level were within ±15% (±20% at LLOQ) of their nominal concentrations. Range of observed bias was 1.0% to 18.6%. | 1004606rep Table 14 (Page 44) |
| Stock and Working Solution Stability | A solution of zilucoplan (RA101495) sodium salt in acetonitrile/water (1:1) prepared to 4000µg/mL can be stored for 124 days refrigerated and for 22 hours at room temperature. A solution of zilucoplan (RA101495) sodium salt in acetonitrile/water (1:1) prepared to 100µg/mL can be stored for 94 days refrigerated and for 22 hours at room temperature. | 1004606rep Page 18 |
| Parallelism | Not applicable | Not applicable |
| Carry over | No significant carryover was observed for RA101495 in human plasma control blank samples prepared in a minimum of one replicate and analyzed sequentially after the highest calibration standard. | 1004606rep Page 18 |
| **Method performance in study UP0094. Report Code: 4009619-UP0094rep** | | |
| Assay passing rate | RA101495: 1 out of 1 run accepted: passing rate = 100.0% | 4009619-UP0094rep Table 1 (Page 13) |

**表 4-7　PK Method #5 の分析法バリデーション結果の概要（続き）**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | **Validation of a method to determine zilucoplan in human K2-EDTA plasma: phosphate buffered saline (1:1) by LC-MS-MS. Report code: 1004606rep** | |
|---|---|---|
| Standard curve performance | · Cumulative %bias range for RA101495: −1.8 to 4.0%<br>· Cumulative precision for RA101495: Not applicable | 4009619-UP0094rep Table 2 (Page 15) |
| QC performance | · Cumulative %bias range for RA101495: −10.4 to −4.4%<br>· Cumulative precision for RA101495: Not applicable<br>· TE: Not applicable | 4009619-UP0094rep Table 3 (Page 17) |
| Method reproducibility | Not applicable | Not applicable |
| Study sample analysis/stability | All samples fell within established stability. | 4009619-UP0094rep Page 9 |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs | Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above. | |

Abbreviations: CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; HPLC=high performance liquid chromatography; LC-MS/MS=liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; PBS=phosphate buffered saline; PK=pharmacokinetic; ULOQ=upper limit of quantification

目次

1. 背景及び概観 ..... 6
1.1 緒言 ..... 6
1.2 ジルコプランの薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要 ..... 7
1.3 臨床薬理評価 ..... 10
1.3.1 薬物動態評価 ..... 10
1.3.2 薬力学評価 ..... 10
1.3.2.1 補体活性化経路 ..... 11
1.3.2.2 補体経路（補体第 5 成分） ..... 11
1.3.2.3 膜侵襲複合体 ..... 11
1.4 安全性評価（QT/QTc 評価試験を含む） ..... 11
1.5 ジルコプラン及びポリエチレングリコールに対する抗薬物抗体の評価 ..... 11
1.6 ジルコプランの中和抗体評価 ..... 12
1.7 ジルコプランの臨床薬理評価のまとめ ..... 12
2. 個々の試験結果の要約 ..... 13
2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ..... 13
2.2 臨床薬理試験 ..... 14
2.2.1 第 I 相臨床試験 ..... 14
2.2.1.1 UP0112 試験（ヒト初回投与、単回漸増投与及び反復投与試験）［UP0112 CSR］ ..... 14
2.2.1.2 UP0113 試験（エスノブリッジング試験）［UP0113 CSR］ ..... 24
2.2.1.3 UP0094 試験（肝機能障害試験）［UP0094 CSR］ ..... 32
2.2.1.4 UP0114 試験（腎機能障害試験）［UP0114 CSR］ ..... 37
2.2.1.5 UP0093 試験（QT/QTc 評価試験）［UP0093 CSR］ ..... 40
2.2.1.6 UP0115 試験（異なる投与部位の比較試験）［UP0115 CSR］ ..... 45
2.2.2 第 II 相臨床試験 ..... 48
2.2.2.1 MG0009 試験［MG0009 CSR］ ..... 48
2.2.3 第 III 相臨床試験 ..... 51
2.2.3.1 MG0010 試験［MG0010 CSR］ ..... 51
2.2.3.2 MG0011 試験［MG0011 CSR］ ..... 56
2.2.4 母集団薬物動態解析 ..... 58
2.2.4.1 共変量解析 ..... 59
2.2.4.2 視覚的事後予測性能評価 ..... 61
2.2.4.3 薬物動態シミュレーション ..... 64
2.2.5 曝露－反応解析 ..... 67
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 68
3.1 吸収 ..... 68
3.2 分布 ..... 68
3.3 代謝 ..... 69
3.4 排泄 ..... 69
3.4.1 尿中及び糞中排泄 ..... 69
3.5 薬力学 ..... 70
3.6 ジルコプランの薬物動態における内因性要因の影響 ..... 70
3.6.1 腎機能障害の影響 ..... 70

3.6.2 肝機能障害の影響 ..... 71
3.7 ジルコプランの薬物動態における外因性要因の影響 ..... 71
3.7.1 薬物相互作用 ..... 71
3.7.2 他剤に対するジルコプランの作用 ..... 71
3.8 免疫原性 ..... 71
3.9 用法・用量（案）の設定根拠 ..... 72
4. 特別な試験 ..... 72
5. 付録 ..... 73

## 表

表 1-1 ジルコプランの臨床薬理を評価した試験の概要 ..... 8
表 1-2 体重区分によるジルコプランの用量 ..... 10
表 2-1 ジルコプランの PK パラメータ：単回投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団） ..... 16
表 2-2 ジルコプランの PK パラメータ：反復投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団） ..... 18
表 2-3 ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の最終投与後の曝露量：反復投与–UP0112 試験 ..... 19
表 2-4 ジルコプランの主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団） ..... 26
表 2-5 RA103488 及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団） ..... 26
表 2-6 ジルコプランの主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団） ..... 30
表 2-7 RA103488 及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団） ..... 30
表 2-8 血漿中総ジルコプランの PK パラメータの概要–UP0094 試験（PK 解析対象集団） ..... 34
表 2-9 血漿中総ジルコプランの PK パラメータにおける HIP の影響（ANOVA モデル）–UP0094 試験（PK 解析対象集団） ..... 34
表 2-10 ジルコプランの PK パラメータに対する RI の影響–UP0114 試験（PK 解析対象集団） ..... 38
表 2-11 ジルコプランの血漿中 PK パラメータ–UP0093 試験（PK 解析対象集団） ..... 41
表 2-12 ジルコプランの血漿中 PK パラメータに対する投与部位の影響：グループ A–UP0115 試験（PK 解析対象集団） ..... 45
表 2-13 ジルコプランの血漿中 PK パラメータに対する投与部位の影響：グループ B–UP0115 試験（PK 解析対象集団） ..... 46
表 2-14 sRBC 溶血率のベースラインからの変化量：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–MG0009 試験（PD 解析対象集団） ..... 50
表 2-15 母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値（NONMEM） ..... 59
表 5-1 臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要 ..... 74
表 5-2 臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要 ..... 77

## 図

図 1-1 補体経路におけるジルコプランの作用機序 ..... 6
図 2-1 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：単回投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団） ..... 15

図 2-2 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：反復投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団）.....17
図 2-3 sRBC 溶血率の経時変化：単回投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）.....20
図 2-4 sRBC 溶血率の経時変化：反復投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）.....21
図 2-5 総 C5 濃度の経時変化：単回投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）.....22
図 2-6 総 C5 濃度の経時変化：反復投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）.....23
図 2-7 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）.....25
図 2-8 血漿中 RA103488 濃度時間推移：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）.....25
図 2-9 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）.....27
図 2-10 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）.....28
図 2-11 RA103488 及び RA102758 の血漿中濃度時間推移：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）.....29
図 2-12 Day 14 における sRBC 溶血率の経時的推移（実測値及びベースライン補正値）：反復投与–UP0113 試験（PD 解析対象集団）.....31
図 2-13 血漿中総ジルコプラン濃度推移–UP0094 試験（PK 解析対象集団）.....33
図 2-14 sRBC 溶血率のベースラインからの変化量–UP0094 試験（安全性解析対象集団）.....36
図 2-15 血漿中ジルコプラン濃度推移–UP0114 試験［治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）］.....37
図 2-16 血漿中 RA103488 濃度時間推移–UP0114 試験（PPS）.....39
図 2-17 血漿中 RA102758 濃度時間推移–UP0114 試験（PPS）.....39
図 2-18 血漿中 C5 濃度の経時変化–UP0114 試験（安全性解析対象集団）.....40
図 2-19 血漿中ジルコプラン濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図（モデル E：ジルコプラン単独）–UP0093 試験（PK/QTc 解析対象集団）.....43
図 2-20 ΔΔQTcF のモデル予測値、ΔΔQTcF 推定値、及び血漿中ジルコプラン濃度の十分位数（モデル E：ジルコプラン単独）–UP0093 試験（PK/QTc 解析対象集団）.....44
図 2-21 補正した sRBC 溶血率の経時変化–UP0115 試験［最大の解析対象集団（FAS）］.....47
図 2-22 ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 血漿中濃度の幾何平均値の時間推移：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–MG0009 試験（PK 解析対象集団）.....49
図 2-23 ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度時間推移–MG0010 試験（PK-PPS）.....52
図 2-24 sRBC 溶血率の経時的推移–MG0010 試験（PD-PPS）.....54
図 2-25 C5 濃度の経時的推移–MG0010 試験（PD-PPS）.....55
図 2-26 ジルコプランの母集団 PK 最終モデル.....58
図 2-27 ジルコプランの CL に対する各共変量の効果.....60
図 2-28 ジルコプランの $R_{max}$ に対する各共変量の効果.....61
図 2-29 ジルコプランの母集団 PK 最終モデルにおける VPC 結果：用量別.....62
図 2-30 ジルコプランの母集団 PK 最終モデルにおける VPC 結果：単回投与／反復投与別.....63
図 2-31 ジルコプランの母集団 PK 最終モデルにおける VPC 結果：健康被験者／gMG 患者別.....64
図 2-32 定常状態におけるジルコプランの曝露量推定結果：人種別.....65
図 2-33 定常状態におけるジルコプランの AUC の分布：体重別.....66
図 2-34 $E_{max}$ に対する各共変量の効果.....67

**略語及び名称一覧表**

| 略語（略称） | 内容 | |
|---|---|---|
| ΔΔQTcF | placebo-corrected change-from-Baseline of QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula | Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量 |
| ADA | antidrug antibody | 抗薬物抗体 |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ | area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity | 無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-24)}$ | area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24 | 投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-t)}$ | area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration | 最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{tau}$ | area under the drug concentration-time curve over the dosing interval (24h), calculated using linear-up logarithmic down trapezoidal | 1 投与間隔（24 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白 |
| BLQ | below the limit of quantification | 定量限界未満 |
| C5 | complement component 5 | 補体第 5 成分 |
| $C_{av24}$ | average daily concentration | 平均血漿中濃度 |
| $CH_{50}$ | amount of plasma required to lyse 50% of antibody sensitized sheep erythrocytes in an assay mixture | 血漿補体価（抗体感作ヒツジ赤血球の 50%溶血に必要な血漿量） |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL | total body clearance | 全身クリアランス |
| $CL_{cr}$ | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CYP | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着法 |
| $E_{max}$ | maximum effect | 最大効果 |
| gMG | generalized myasthenia gravis | 全身型重症筋無力症 |
| HIP | hepatic impaired | 肝機能障害 |
| HR | heart rate | 心拍数 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議 |
| ISI | Integrated Summary of Immunogenicity | 免疫原性統合概要 |
| LSM | least squares mean | 最小二乗平均値 |
| MAC | membrane attack complex | 膜侵襲複合体 |
| MATE | mulitidrug and toxic compound extrusion | 多剤・毒素化合物排出 |
| MG-ADL | Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living | — |
| MRP | multidrug resistance-associated protein | 多剤耐性蛋白 |
| NONMEM | nonlinear mixed effect model | 非線形混合効果モデル |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |

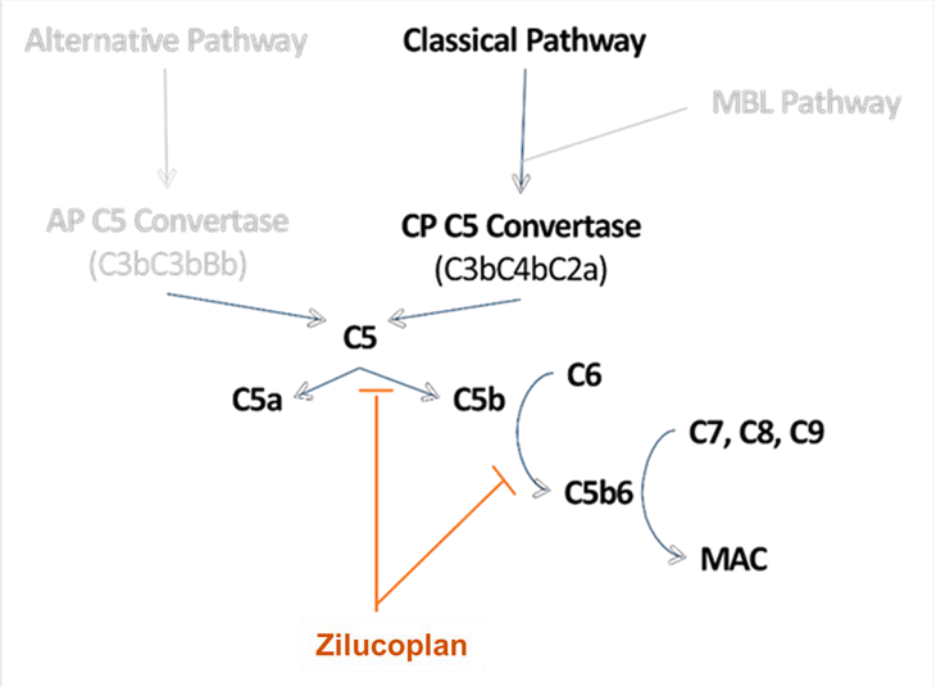
| 略語（略称） | 内容 | |
|---|---|---|
| OFV | objective function value | 目的関数値 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖蛋白 |
| PD | pharmacodynamic | 薬力学 |
| PEG | polyethylene glycol | ポリエチレングリコール |
| PK | pharmacokinetic | 薬物動態 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PR | — | 心電図上の P 波と R 波の間の時間 |
| QMG | Quantitative Myasthenia Gravis | — |
| QRS | — | 心電図上の Q 波と S 波の間の時間 |
| QT | — | 心電図上の Q 波と T 波の間の時間 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数で補正した心電図上の Q 波と T 波の間の時間 |
| RA101495 | — | ジルコプラン |
| RA102758 | — | ジルコプラン代謝物：Lys-Ethyleneglycol (24)-C16 |
| RA103488 | — | ジルコプラン代謝物：ω-水酸化 RA101495 |
| Ra Pharma | Ra Pharmaceuticals, Inc. | — |
| RI | renal impairment | 腎機能障害 |
| $R_{max}$ | maximum target density | 最大標的密度 |
| SC | subcutaneous | 皮下 |
| sRBC | sheep red blood cell | ヒツジ赤血球 |
| $t_{1/2}$ | terminal elimination half-life | 終末相の消失半減期 |
| $t_{max}$ | time to maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TMEE | target-mediated exposure enhancement | 標的介在性曝露増大 |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyl transferase | グルクロン酸転移酵素 |
| $V_c$ | volume of distribution of the central compartment | 中央コンパートメントの分布容積 |
| $V_p$ | volume of distribution of the peripheral compartment | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| VPC | visual predictive check | 視覚的事後予測性能評価 |
| $V_z/F$ | apparent volume of distribution | みかけの分布容積 |

# 1. 背景及び概観

## 1.1 緒言

ジルコプランナトリウム（以下、ジルコプラン又は RA101495）は 15 個のアミノ酸から構成される大環状ペプチドであり、補体第 5 成分（C5）に結合し、全身型重症筋無力症（gMG）及び C5 の不適切な活性の関与が認められるその他の疾患の治療を目的に設計された皮下（SC）自己注射用の製剤である。ジルコプランは、C5 の開裂をアロステリックに阻害して下流の補体活性を抑制し、また、膜侵襲複合体（MAC）形成の第一段階（C5b の補体第 6 成分への結合）を直接的に阻害する 2 つの機序で MAC 形成を阻害する（図 1-1）。

**図 1-1 補体経路におけるジルコプランの作用機序**




AP=alternative pathway of the complement cascade; CP=classical pathway of the complement cascade; MBL=mannose-binding lectin pathway of the complement cascade; MAC=membrane attack complex
Note: Complement components are shown using their standard abbreviations.

UCB は成人患者における gMG の治療薬としてジルコプランを開発した。gMG は稀な補体介在性自己免疫疾患であり、神経から筋への神経伝達物質シグナルの正常な伝達に重要な蛋白質を標的とする自己抗体の産生を特徴とする。

ジルコプランは防腐剤無添加の無菌溶液であり、ニードル安全装置を備えた単回使用の注射剤として供給され、患者が毎日 SC 自己注射するように設計されている。ジルコプランの用量は 3 用量（16.6、23.0、及び 32.4mg）で、含量の違いをシリンジ充填量で調整する。

ジルコプランの臨床薬理プログラムでは、健康被験者、腎機能障害（RI）又は肝機能障害（HIP）を有する被験者、及び gMG を有する被験者におけるジルコプランの薬物動態（PK）、薬力学（PD）、免疫原性、及び曝露－反応関係の特性を評価した。また、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験では、ジルコプランの血漿中蛋白結合、薬物代謝酵素の関与、及び薬物相互作用の可能性を評価した。

また、ジルコプランに加えて、主要な 2 つの血漿中代謝物である RA102758（Lys-Ethyleneglycol (24)-C16、不活性代謝物）及び RA103488（ω-水酸化 RA101495、活性代謝物）についても、すべての臨床試験で評価した。

## 1.2 ジルコプランの薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要

本概要の表及び文中に示す試験番号は、UCB 固有の番号である。なお、各試験には、Ra Pharmaceuticals, Inc.（以降、Ra Pharma）固有の番号も付番されており、必要に応じて併記している。

ジルコプランの臨床薬理を評価した試験の概要を表 1-1 に示した。

gMG を効能・効果とした製造販売承認申請を裏付けるジルコプランの臨床薬理プログラムには 9 つの臨床試験を含み、このうち、以下 6 つの臨床試験が第 I 相臨床試験である。

第 I 相臨床試験

- UP0112/RA101495-1001 試験：ヒト初回投与試験
- UP0113/RA101495-01.102 試験：日本人と白人のエスノブリッジング試験
- UP0114/RA101495-03.101 試験：RI 患者における PK 試験
- UP0094/RA101495-02.102 試験：HIP 患者における PK 試験
- UP0093/RA101495-02.101 試験：QT/QTc 評価試験
- UP0115 試験：異なる投与部位を比較した PK 試験

また、gMG 患者を対象とした第 II 相臨床試験 1 試験（MG0009/RA101495-02.201 試験）及び第 III 相臨床試験 2 試験（MG0010 試験及び MG0011 試験）でも PK 及び PD を評価した。

**表 1-1 ジルコプランの臨床薬理を評価した試験の概要**

| Study number | Study objectives | Number of participants, dose levels | PopPK or PK/PD[a, b] | PD/ Efficacy[a] | PK sampling/ immunogencity |
|---|---|---|---|---|---|
| **Initial PK/Tolerability** | | | | | |
| **Phase 1 studies** | | | | | |
| UP0112 (RA101495-1001) | First-in-human study to evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of single escalating doses of ZLP and multiple doses of ZLP administered once daily for 7 days | SAD:<br>ZLP 0.05mg/kg (N=2)<br>ZLP 0.1mg/kg (N=4)<br>ZLP 0.2mg/kg (N=4)<br>ZLP 0.4mg/kg (n=4)<br>PBO (N=8)<br>MD:<br>ZLP 0.2mg/kg (N=4)<br>PBO (N=2)<br><br>Dose by BW | Yes | Yes<br>Assays:<br>sRBC lysis, total C5, MAC (Wieslab AP), $CH_{50}$ | Intensive/ADA |
| UP0113 (RA101495-01.102) | To evaluate safety and tolerability in healthy Japanese study participants and compared them with healthy Caucasian study participants | SD ZLP 0.1mg/kg:<br>Caucasian (N=4)<br>Japanese (N=4)<br>SD ZLP 0.3mg/kg:<br>Caucasian (N=4)<br>Japanese (N=4)<br>MD ZLP 0.3mg/kg<br>Caucasian (N=6)<br>Japanese (N=6)<br>PBO<br>Caucasian (N=4)<br>Japanese (N=4)<br><br>Dose by BW | Yes | Yes<br>Assays:<br>sRBC lysis, total C5, MAC (Wieslab AP) | Intensive/NA |
| UP0093 (RA101495-02.101) | To study of the effects of supratherapeutic dose of ZLP on cardiac repolarization in healthy adult study participants | ZLP 0.6mg/kg:<br>Group 1 (N=32)<br>PBO:<br>Subgroup 2A (N=16)<br>Subgroup 2B (N=17)<br><br>Dose by BW | Yes | Yes<br>Assay:<br>Total C5 | Intensive/NA |
| UP0094 (RA101495-02.102) | To assess the PK profile of single-dose ZLP and its metabolites in study participants with moderate hepatic impairment and study participants with normal hepatic function | SD ZLP 0.3mg/kg:<br>Moderate HIP (N=8)<br>Normal (N=8)<br><br>Dose by weight bracket | Yes | Yes<br>Assays:<br>sRBC lysis, total C5 | Intensive/NA |
| UP0114 (RA101495-03.101) | To assess the PK profile and safety of single-dose ZLP and its metabolites in participants with severe renal impairment and in participants with normal renal function | SD ZLP 0.3mg/kg:<br>Severe renal impairment (N=8)<br>Normal renal function (N=8)<br><br>Dose by weight bracket | Yes | Yes<br>Assay:<br>Total C5 | Intensive/NA |
| UP0115[c] | To evaluate the relative bioavailability, PD, safety, and tolerability of a single SC injection of ZLP at different administration sites | ZLP 0.3mg/kg<br>Group A:<br>Treatment Sequence 1:<br>AC (N=4)<br>Treatment Sequence 2:<br>CA (N=4)<br>Group B:<br>Treatment Sequence 3:<br>BD (N=4)<br>Treatment Sequence 4:<br>DB (N=4)<br><br>Dose by weight bracket | Yes | Yes<br>Assay:<br>sRBC lysis | Intensive/NA |

**表 1-1 ジルコプランの臨床薬理を評価した試験の概要（続き）**

| Study number | Study objectives | Number of participants, dose levels | PopPK or PK/PD[a, b] | PD/ Efficacy[a] | PK sampling/ immunogencity |
|---|---|---|---|---|---|
| **Phase 2 efficacy and safety studies in gMG** | | | | | |
| MG0009 (RA101495-02.201) | To assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of ZLP in study participants with gMG | ZLP 0.1mg/kg (N=15)<br>ZLP 0.3mg/kg (N=15)<br>PBO (N=15)<br><br>Dose by weight bracket | Yes | Yes<br>Assay:<br>sRBC lysis, total C5 | Sparse/NA[d] |
| **Phase 3 efficacy and safety studies in gMG** | | | | | |
| MG0010 (RA101495-02.301) | To confirm safety, tolerability, and efficacy of ZLP in study participants with gMG | ZLP 0.3mg/kg (N=86)<br>PBO (N=88)<br><br>Dose by weight bracket | Yes | Yes<br>Assays:<br>sRBC lysis, total C5 | Sparse/ADA |
| MG0011 (RA101495-02.302 | To evaluate the long-term efficacy, safety, and tolerability of ZLP in study participants with gMG | PBO/ZLP 0.1mg/kg/0.3mg/kg (N=5)<br>PBO/ZLP 0.3mg/kg (N=90)<br>ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/0.3mg/kg (N=12)<br>ZLP 0.3mg/kg/0.3mg/kg (N=92)<br><br>Dose by weight bracket | Yes | Assays:<br>sRBC lysis, total C5 | Sparse/ADA |

ADA=antidrug antibody; AP=alternative pathway; BW=body weight; C5=complement component 5; $CH_{50}$=total hemolytic component; CSR=clinical study report; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; gMG=generalized myasthenia gravis; HIP=hepatic impairment; MAC=membrane attack complex; MD=multiple dose; NA=not applicable; PBO=placebo; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; Pop-PK=population pharmacokinetics; SAD=single ascending dose; SC=subcutaneous; SD=single dose; sRBC=sheep red blood cell; ZLP=zilucoplan

a. PD or efficacy data were collected in these studies; those studies included in the PK/PD analyses are signified in the "Pop-PK or PK/PD" column.
b. CL0508: Population PK and PK/PD analysis in study participants with gMG at the end of Phase 3.
c. Treatment Sequence 1 (AC): Abdomen A at Treatment Period 1 followed by Arm at Treatment Period 2; Treatment Sequence 2 (CA): Arm at Treatment Period 1 followed by Abdomen A at Treatment Period 2; Treatment Sequence 3 (BD): Abdomen B at Treatment Period 1 followed by Thigh at Treatment Period 2; Treatment Sequence 4 (DB): Thigh at Treatment Period 1 followed by Abdomen B at Treatment Period 2.
d. In MG0009, the assay used for ADA assessment was considered not fit for purpose. Therefore, immunogenicity data are not included in the CSR since no conclusion of risk of immunogenicity could be drawn. Data are available in the bioanalytical report (CRP.Sample Analysis.010304).

各臨床試験で使用した原薬及び製剤に関する情報、並びにジルコプラン、抗薬物抗体（ADA）、及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の血漿中濃度測定に用いた生物学的分析法については、M 2.7.1 項に詳述した。ジルコプラン製剤の処方は、開発プログラムをとおして同一であった。

いずれの試験でも、同じ投与方法（SC 投与）でジルコプランを投与した。第 I 相臨床試験では、体重区分に基づいて又は固定用量でジルコプランを SC 投与した。MG0009 試験及び MG0010 試験では、体重区分に基づいてジルコプランを投与した（表 1-2）。

**表 1-2 体重区分によるジルコプランの用量**

| Target dose (mg/kg) | Dose presentation Dose (mg) | Weight range (kg) | Dose range (mg/kg) |
|---|---|---|---|
| 0.1 | 6 | ≥43 to <61 | 0.10 to 0.14 |
| | 8.8 | ≥61 to <88 | 0.10 to 0.14 |
| | 12.4 | ≥88 to <109 | 0.11 to 0.14 |
| 0.3 | 16.6 | ≥43 to <56 | 0.30 to 0.39 |
| | 23 | ≥56 to <77 | 0.30 to 0.41 |
| | 32.4 | ≥77 to <109 (MG0009) | 0.30 to 0.42 (MG0009) |
| | | ≥77 to 150 (MG0010) | 0.22 to 0.42 (MG0010) |

1 つの母集団（population）PK 及び PK/PD 解析を実施した（CL0508）。

免疫原性の併合解析では、免疫原性の全般評価、並びに免疫原性が PK、有効性、及び安全性に及ぼす影響を評価し、その概要を免疫原性統合概要（ISI）Section 5 に示した。

## 1.3 臨床薬理評価

### 1.3.1 薬物動態評価

ジルコプラン及びその代謝物の PK 特性を評価するため、血漿中総薬物濃度を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で測定した。各臨床試験における PK 評価用の検体採取計画（頻回又はスパースな検体採取）を表 1-1 に示した。各臨床試験で使用した血漿中ジルコプラン濃度測定法について、M 2.7.1.1.2 項に記載した。

短期間に頻回採取した検体から得た各被験者のジルコプラン濃度時間推移データについてノンコンパートメント PK 解析を実施し、主要な PK パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、$C_{max}$、及び $t_{max}$）を算出した。各臨床試験の治験総括報告書（CSR）（M 5.3 項）に各臨床試験における PK 解析方法を詳述した。

また、母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施した（CL0508）。

### 1.3.2 薬力学評価

gMG の発症における終末補体カスケードの役割については、非臨床及び臨床試験から得られたエビデンスにより支持されている（Kusner et al, 2018、Howard, 2018）。また、C5 阻害剤が gMG の治療に有効であることは実証されている。ジルコプランの PD 特性を評価するため、臨床開発をとおして作用機序の主要要素を測定した。

ジルコプランは 2 つの作用機序で C5 作用を阻害する。ジルコプランは C5 に特異的に結合して C5 転換酵素による C5a 及び C5b への開裂を阻害することにより、MAC の形成及び細胞溶解活性を下方制御する。また、ジルコプランは C5 の C5b 領域に結合し、C5b の補体第 6 成分への結合を立体的に阻害することで MAC の形成及び活性を抑制する。ジルコプランの臨床開発プログラムでは、4 つの異なる分析法［ヒツジ赤血球（sRBC）溶血、血漿中総 C5 濃度、第 2 経路の補体活性化を測定する Wieslab 酵素結合免疫吸着法（ELISA）による MAC 産生、及び血漿補体価（抗体感作 sRBC の 50%溶血に必要な血漿量）（$CH_{50}$）］により PD を評価した。

C5 阻害（sRBC 溶血活性、又は $CH_{50}$ アッセイにおける 50%溶血阻害）及び MAC 産生（Wieslab ELISA）に関するデータは互いに相関し、補体の終末経路における活性（溶血）又は産生物（MAC）を反映した（図 1-1）。

これらの分析はいずれも補体活性を測定するものであるが、sRBC 溶血試験は高感度で、gMG 患者への影響が大きい古典経路における活性を反映（添加する試薬の作用による：M 2.7.1.1.2.3.1 項）することから、ジルコプランの PD マーカーとして最適な分析法であると考えた。ジルコプランの有効性を最大限に引き出す最低 95%の阻害レベルを達成する用量設定の指標として、この PD マーカーを用いた。

#### 1.3.2.1 補体活性化経路

ジルコプランの臨床開発プログラム中、sRBC 溶血試験が主要な PD 評価方法であり、$CH_{50}$ アッセイは UP0112 試験（ヒト初回投与試験）のみで実施した。いずれの分析法も、ウサギ抗 sRBC 抗体（溶血素）でプレコートした sRBC 溶血に対する古典経路の血清補体成分の機能的能力を分析する。sRBC 溶血試験では、プラセボ又はベースライン値に対する検体の溶血阻害率を評価する。抗体感作 sRBC 溶血試験では、ジルコプランが C5 を阻害することにより、ex vivo で sRBC 溶血を阻害できる。

#### 1.3.2.2 補体経路（補体第 5 成分）

血漿中総 C5 濃度について、ELISA によりジルコプラン投与後のベースラインからの変化量を評価した。

#### 1.3.2.3 膜侵襲複合体

UP0112 試験（単回漸増投与及び反復投与試験）及び UP0113 試験（エスノブリッジング試験）では、補体の第 2 経路による MAC 形成を評価するために確立された Wieslab ELISA を実施した。ジルコプランが C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することにより、MAC 形成が上流で阻害される。

### 1.4 安全性評価（QT/QTc 評価試験を含む）

安全性評価の概要を M 2.7.4 項に示した。本概要に記載している第 I 相、第 II 相、及び第 III 相臨床試験では、治験薬投与後に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査結果によって安全性を評価した。

更に、QT/QTc 評価試験（UP0093 試験）を実施した。ジルコプランを 1 日 1 回 7 日間反復投与した後、QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の最小二乗平均値（LSM）は、−2.8 ミリ秒（投与 0.5 時間後）～6.1 ミリ秒（投与 12 時間後）の範囲内であった。ジルコプラン 0.6mg/kg を反復投与した時、心拍数（HR）及び心臓伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）における臨床的に重要な影響は認められなかった（2.2.1.5 項、UP0093 試験 CSR Section 8）。

### 1.5 ジルコプラン及びポリエチレングリコールに対する抗薬物抗体の評価

第 I 相臨床試験（ヒト初回投与試験）でヒト血漿中におけるジルコプランの ADA を評価し、第 II 相及び第 III 相臨床試験でジルコプランの ADA 及び抗 PEG 抗体を評価した。臨床開発プログラムの早期に用いた ADA 分析法は、薬剤耐性に関する目的に適合しておらず、偽陰性結果が検出さ

れるリスクがあると判断された。このため、免疫原性については、第 III 相臨床試験のデータでのみ評価した。

第 III 相臨床試験では、スクリーニングアッセイ及び確認アッセイを含む段階的なアプローチで ADA 及び抗 PEG 抗体を測定した。陽性と確認された検体については、続いて抗体価を測定した。すべてのアッセイ（スクリーニング、確認、及び抗体価）は抗体ブリッジングアッセイであり、同一のアウトライン及びフォーマットで構成される。

ジルコプラン投与後の ADA 及び抗 PEG 抗体の保有率及び発現率、全般的なジルコプランの免疫原性、並びに免疫原性が PK、PD、安全性、及び有効性に及ぼす影響についての概要を ISI に示した。免疫原性の評価に用いた分析法については、M 2.7.1.1.2 項に詳述した。

## 1.6 ジルコプランの中和抗体評価

バリデートされた中和抗体測定法は確立されていない。その経緯について、M 2.7.1.1.2.4.2 項に詳述した。

## 1.7 ジルコプランの臨床薬理評価のまとめ

ジルコプランの臨床薬理プログラムにおける主な結果を以下に示した。

- 健康被験者におけるジルコプランの曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、用量に伴い増加した。ジルコプランを単回及び反復投与した後のすべての用量における $t_{max}$ の中央値は、3.0～6.0 時間であった。
- 母集団 PK 解析では、ジルコプランの PK が用量及び時間依存的ではないことが示された。臨床用量の 0.3mg/kg におけるジルコプランの PK は、線形性が認められる用量範囲内である。
- gMG を有する被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を連日投与した時、血漿中ジルコプラン濃度は 4 週間以内に定常状態に到達し、Week 12 まで定常状態を維持した。
- ジルコプラン 0.2mg/kg を 7 日間及び 0.3mg/kg を 14 日間連日 SC 投与した時、単回投与と比較して $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-24)}$は約 3 倍増加した。
- 健康被験者で認められたジルコプランの主要な 2 つの血漿中代謝物（RA103488 及び不活性代謝物：RA102758）は、gMG を有する被験者でも認められた。これら 2 つの代謝物を、第 I 相、第 II 相、及び第 III 相臨床試験で定量した。RA103488 はジルコプランと同程度の活性を有するが、血漿中濃度がはるかに低いため、PD 効果への影響は限定的である。
- ジルコプランの PK 及び PD（sRBC 溶血試験で測定した補体の完全阻害）プロファイルは、白人被験者と日本人被験者で類似していた。また、母集団 PK 解析で、白人被験者と日本人被験者のジルコプランの PK に違いがないことが確認された。したがって、白人被験者と比較した日本人被験者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。
- ジルコプランの血漿中曝露量に対して、重度 RI による意義のある影響は認められなかった。したがって、RI を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。
- ジルコプランの血漿中曝露量に対して、中等度の HIP による臨床的に重要な影響は認められなかった。したがって、軽度～中等度の HIP を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。

- 臨床用量を超えるジルコプラン（0.6mg/kg）を 7 日間連日投与した時、HR－QT 間隔に臨床的な作用は認められなかった。
- ジルコプランを腹部、上腕、又は大腿部に SC 投与した時、ジルコプランの PK 及び補体阻害はいずれの投与部位でも同様であった。
- ジルコプランの PK は、一次吸収過程に続き標的介在性曝露増大（TMEE）モデルを有し、C5 濃度を含まない 2 コンパートメントモデルにより適切に表すことができた。母集団 PK 解析の健康被験者及び gMG を有する被験者において、ジルコプランの曝露量に年齢、性別、及び人種の影響はないことが示された。

  また、MG0010 試験で適用した 3 つの用量カテゴリが曝露量に及ぼす影響を、母集団 PK モデルで体重の関数として確認した結果、申請した体重区分別の用量は、ジルコプランの曝露量に対する体重の影響を適切に補正することが示された。
- MG0009 試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg 連日投与時の Week 12 における sRBC 溶血阻害は 96%であり、第 III 相臨床試験ではこの用量を選択した。ジルコプラン 0.3mg/kg を連日投与した時の補体阻害は 24 週間をとおして 95%超であった。sRBC 溶血の完全な阻害は主要な第 III 相臨床試験（MG0010 試験）でも認められ、ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、Week 12 における補体阻害（sRBC 溶血阻害）は 97.5%であった。

## 2. 個々の試験結果の要約

ジルコプランの PK 及び PD 特性に関連する臨床試験の要約表を 5 項（第 I 相臨床試験：表 5-1、gMG 患者を対象とした第 II 及び III 相臨床試験：表 5-2）に示した。申請した効能・効果に関連する有効性データ及びすべての臨床試験から得た安全性データ（臨床薬理試験における安全性データを含む）を、それぞれ M 2.7.3 項及び M 2.7.4 項に示した。

### 2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

In vitro 試験では、ヒト血漿中でジルコプランが安定していることが示された（16900）。また、ジルコプランの in vitro における代謝プロファイルをヒト、ラット、及びサルの肝細胞で評価し、加水分解が主要な代謝経路であることを明らかにした（TR-0161 及び 16900）。ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験のデータから、ω酸化により RA103488 が形成されることが示された。更に、ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒトシトクロム P450（CYP）を用いた in vitro 代謝試験では、主に CYP4F2 によってジルコプランが ω 酸化されて RA103488 が形成されることが示され、CYP4A11、CYP4F3A、及び CYP4F3B の関与はわずかであった（TR-0160）。

ジルコプラン又は RA102758 が CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A、及び 4F）、グルクロン酸転移酵素（UGT）（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、及び 2B15）、及びトランスポーター［P 糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、胆汁酸塩排出ポンプ、多剤耐性蛋白（MRP）2、MRP3、多剤・毒素化合物排出（MATE）1、MATE2-k、ナトリウムタウロコール酸共輸送ペプチド、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OATP1B1、及び OATP1B3］を阻害する可能性を in vitro で評価した。

CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 を評価したヒト肝細胞におけるジルコプランの CYP 誘導試験結果から、ジルコプランがこれら CYP 酵素基質、UGT、及びトランスポーターと臨床的に重要な相互作用を有する可能性は低いことが示された。

ジルコプランは、主要な薬物代謝 CYP 酵素（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A）及びトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、及び OATP1B3）の基質ではない。このため、ジルコプランとこれらの主要な CYP 酵素及びトランスポーターの阻害剤及び誘導剤における薬物相互作用については予期されない（M 2.6.4.7 項）。

## 2.2 臨床薬理試験

### 2.2.1 第 I 相臨床試験

#### 2.2.1.1 UP0112 試験（ヒト初回投与、単回漸増投与及び反復投与試験）［UP0112 CSR］

UP0112 試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与及び反復投与試験であった。この試験では、ジルコプラン 0.05（N=2）、0.1（N=4）、0.2（N=4）、及び 0.4mg/kg（N=4）を単回漸増 SC 投与、並びにジルコプラン 0.2mg/kg（N=4）を 1 日 1 回 7 日間、腹部に SC 投与した時の安全性、忍容性、PK、及び PD を評価した。単回投与のコホートで 8 例及び反復投与のコホートで 2 例がプラセボ投与に割り付けられた。試験方法を UP0112 試験 CSR Section 9.1 に詳述した。

##### 2.2.1.1.1 薬物動態

###### 2.2.1.1.1.1 ジルコプランの薬物動態

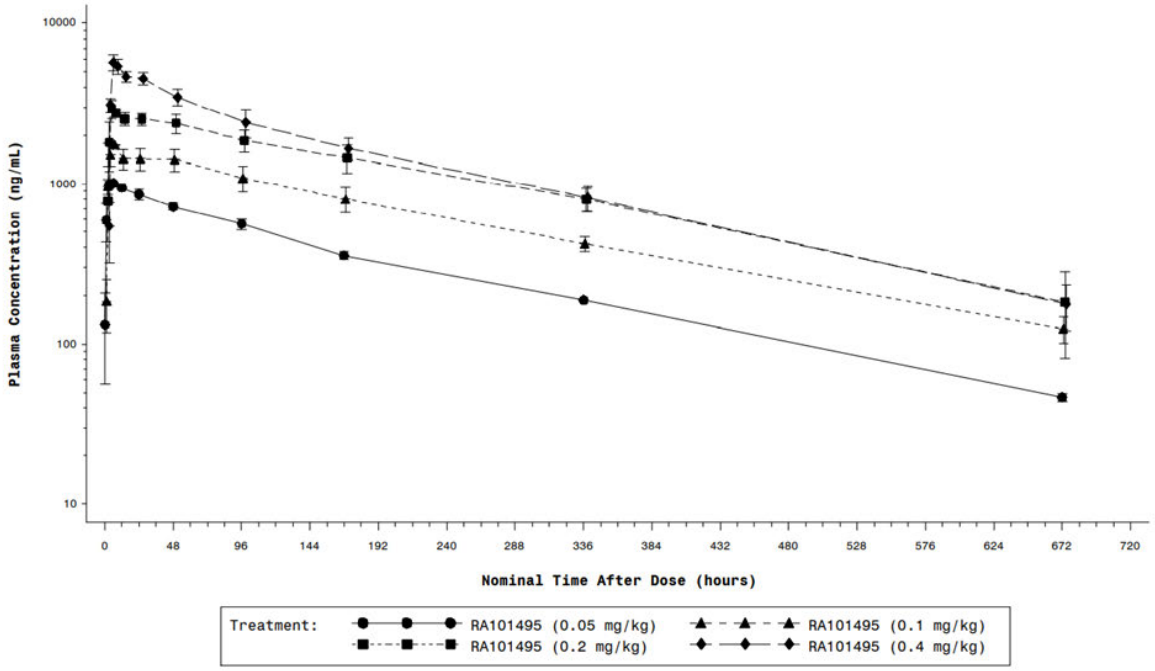
**（1） 単回投与**

Day 1 のジルコプラン投与後における血漿中ジルコプラン濃度時間推移を図 2-1 に、ジルコプランの血漿中 PK パラメータを表 2-1 に示した。

ジルコプランを単回 SC 投与した時、$C_{max}$ 及び曝露量（$AUC_{(0-24)}$）は用量の増加に伴って上昇した。$C_{max}$ の上昇はおおむね用量比例的であったが、$AUC_{(0-t)}$ では用量比例的な増加を下回った（UP0112 試験 CSR Table 14.2.1.3a）。

単回投与コホートにおける $t_{max}$ の中央値は、3.0～4.6 時間であった。

**図 2-1　血漿中ジルコプラン濃度時間推移：単回投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; PK=pharmacokinetic; RA101495=zilucoplan; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
図は健康被験者にジルコプランを単回 SC 投与した時の平均値±SD を片対数スケールで示す。
Note: Error bars represent the SD.
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.1.2a

**表 2-1 ジルコプランの PK パラメータ：単回投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Statistic | ZLP | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.05mg/kg | 0.1mg/kg | 0.2mg/kg | 0.4mg/kg |
| $C_{max}$ (ng/mL) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Geometric mean | 1010 | 1540 | 2958 | 5860 |
| | Geometric CV (%) | 1.4 | 13.1 | 10.5 | 7.6 |
| $t_{max}$ (h) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Median | 4.5 | 3.0 | 4.5 | 4.6 |
| | SD | 2.12 | 10.50 | 22.05 | 1.68 |
| | CV (%) | 47.1 | 127.3 | 147.0 | 37.0 |
| $AUC_{(0-t)}$[a] (h·ng/mL) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 179800 | 375400 | 655100 | 822600 |
| | SD | 3214.7 | 47513 | 113710 | 120760 |
| | CV (%) | 1.8 | 12.7 | 17.4 | 14.7 |
| $AUC_{(0-24)}$ (h·ng/mL) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 21440 | 33230 | 60350 | 112300 |
| | SD | 1020.9 | 4605.6 | 4624.8 | 8623.2 |
| | CV (%) | 4.8 | 13.9 | 7.7 | 7.7 |
| $t_{1/2}$ (h) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 163.5 | 185.4 | 172.0 | 155.6 |
| | SD | 10.92 | 6.35 | 24.76 | 14.27 |
| | CV (%) | 6.7 | 3.4 | 14.4 | 9.2 |
| CL/F (mL/h/kg) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 0.2622 | 0.2481 | 0.2933 | 0.4711 |
| | SD | 0.0042347 | 0.035323 | 0.057378 | 0.065956 |
| | CV (%) | 1.6 | 14.2 | 19.6 | 14.0 |
| $V_z/F$ (mL/kg) | N | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 61.89 | 66.41 | 71.43 | 105.1 |
| | SD | 5.1303 | 10.197 | 7.5150 | 11.679 |
| | CV (%) | 8.3 | 15.4 | 10.5 | 11.1 |

CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
a. $AUC_{(0-t)}$ is time to the last collection time point, Day 29.
Data source: UP0112 CSR Table 14.2.1.2.1a

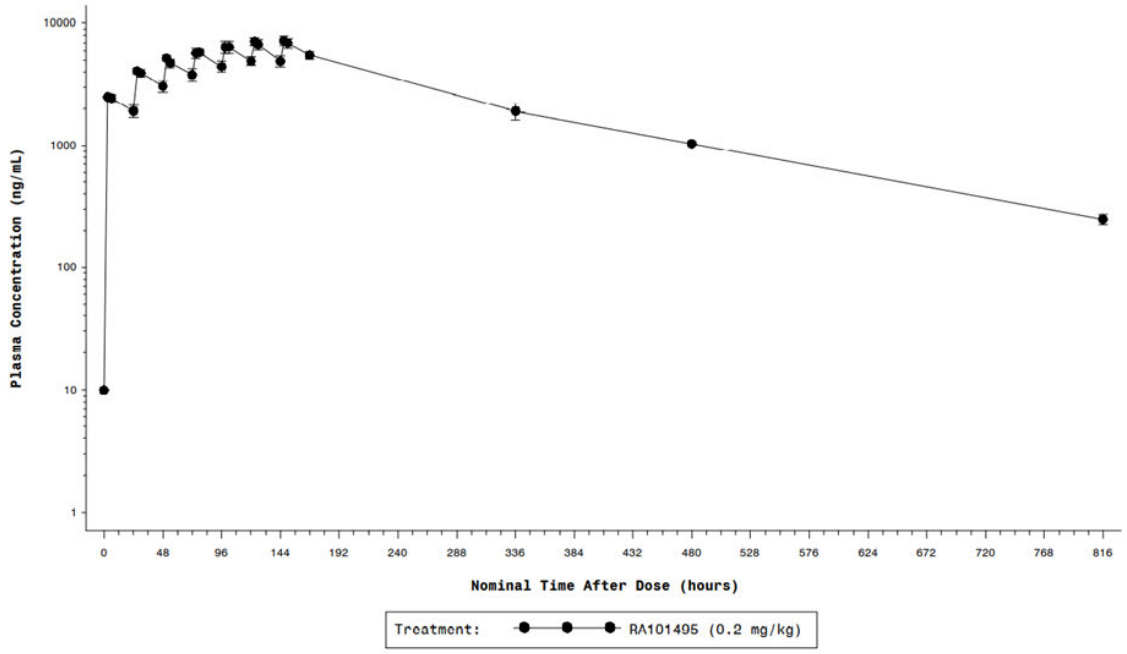
### （2） 反復投与

ジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与時の血漿中ジルコプラン濃度時間推移を図 2-2 に、Day 1 及び 7 におけるジルコプランの血漿中 PK パラメータを表 2-2 に示した。

ジルコプラン 0.2mg/kg 投与における $t_{1/2}$ の平均値は、単回投与で 172 時間（範囲：144～204 時間）及び反復投与の Day 7 で 161.9 時間（範囲：142～177 時間）であり、単回投与時と反復投与時で一致していたことから、単回投与と比較して反復投与におけるジルコプランの CL に顕著な変化がないことが示された。ジルコプラン 0.2mg/kg 投与における $V_z/F$ の平均値は、単回投与で 71.4mL/kg 及び反復投与の Day 7 で 311.6mL/kg で、反復投与時に増加したが、Day 7 の $V_z/F$ は体内総水分量より少なかったことから、反復 SC 投与時にジルコプランが血管外腔に分布しないことが示された（UP0112 試験 CSR Table 14.2.1.2.1a、Table 14.2.1.2.1b、Table 14.2.1.2.7b）。

反復投与コホートの Day 1 における血漿中ジルコプラン濃度（$C_{max}$）及び曝露量（$AUC_{tau}$）は、単回投与の 0.2mg/kg コホートにおけるジルコプラン投与後の同じ期間で認められた PK パラメータと一致していた。ジルコプランを 7 日間反復投与した時、血漿中ジルコプラン濃度（$C_{max}$）及び曝露量（$AUC_{tau}$）は、それぞれ約 2.9 倍及び約 3 倍に増加した。

**図 2-2　血漿中ジルコプラン濃度時間推移：反復投与−UP0112 試験（PK 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; PK=pharmacokinetic; RA101495=zilucoplan; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
図は健康被験者にジルコプランを 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の平均値±SD を片対数スケールで示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Error bars represent the SD.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.1.5

**表 2-2 ジルコプランの PK パラメータ：反復投与–UP0112 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Statistic | Day 1 | Day 7 |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | N | 4 | 4 |
| | Geometric mean | 2531 | 7266 |
| | Geometric CV (%) | 4.0 | 9.5 |
| $t_{max}$ (h) | N | 4 | 4 |
| | Mean | 3.8 | 3.8 |
| | SD | 1.6 | 1.5 |
| | CV (%) | 41.3 | 40.0 |
| $AUC_{tau}$[a] (h·ng/mL) | N | 4 | 4 |
| | Mean | 50010 | 151300 |
| | SD | 3334 | 12042 |
| | CV (%) | 6.7 | 8.0 |
| $AUC_{(0-\infty)}$[b] (h·ng/mL) | N | NA | 4 |
| | Mean | | 1101000 |
| | SD | | 108220 |
| | CV (%) | | 9.8 |
| $t_{1/2}$ (h) | N | NA | 4 |
| | Mean | | 161.9 |
| | SD | | 14.8 |
| | CV (%) | | 9.1 |
| CL/F (mL/h/kg) | N | NA | 4 |
| | Mean | | 1.330 |
| | SD | | 0.114 |
| | CV (%) | | 8.6 |
| $V_z$/F (mL/kg) | N | NA | 4 |
| | Mean | | 311.6 |
| | SD | | 51.5 |
| | CV (%) | | 16.5 |
| $C_{ssave}$ (ng/mL) | N | NA | 4 |
| | Mean | | 6305 |
| | SD | | 501.8 |
| | CV (%) | | 8.0 |
| Accumulation Index | N | NA | 4 |
| | Mean | | 3.03 |
| | SD | | 0.24 |
| | CV (%) | | 7.8 |
| %Fluctuation (%) | N | NA | 4 |
| | Mean | | 37.38 |
| | SD | | 2.35 |
| | CV (%) | | 6.3 |

CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; NA=not assessed; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
a. $AUC_{tau}$ is area under the drug concentration-time curve over the dosing interval (24 hours) and in this study for single dose administration.
b. $AUC_{(0-\infty)}$ is calculated from last collection on Day 35.
Note: PK parameters determined using Phoenix WinNonLin 6.3.
Data sources: UP0112 CSR Table 14.2.1.2.1b and Table 14.2.1.2.7b

### 2.2.1.1.1.2 代謝物（RA103488 及び RA102758）の薬物動態

ジルコプランの潜在的な代謝物を単回漸増投与の 0.4mg/kg コホートで評価した。評価した 10 の代謝物のうち、2 つの代謝物（RA103488 及び RA102758）の曝露量はジルコプランの曝露量に対して 10%超の割合であった。その他すべての代謝物の曝露量は、ジルコプランの AUC に対して 2%以下であった。ジルコプランの曝露量に対する代謝物の曝露量は、薬理活性代謝物である RA103488 で 18%及び薬理活性を有さない RA102758 で 5%であった。

これら 2 つの代謝物（RA103488 及び RA102758）について、反復投与コホートで更に評価した結果を表 2-3 に示した。

反復投与コホート（ジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復投与）では、7 日間の投与期間における血漿中ジルコプラン濃度の上昇に比例して両代謝物の濃度も上昇した。薬理活性代謝物である RA103488 では、ジルコプランに対する最終投与後の $AUC_{(0-24)}$の割合が 16%であり、単回投与コホートの曝露比と一致していた。RA102758 の曝露比はジルコプランの AUC に対して 12%であった。ジルコプランの投与終了後、すべての代謝物はジルコプランと同様の速度で消失した。

**表 2-3　ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の最終投与後の曝露量：反復投与–UP0112 試験**

| Compound | Description | $C_{max}$ (ng/mL, mean) | $AUC_{tau}$ (ng·h/mL, mean) | Metabolic Ratio (%)[a] |
|---|---|---|---|---|
| ZLP | Parent | 7255 | 151815 | — |
| RA103488 | ω-hydroxylation of ZLP | 1147 | 24042 | 16 |
| RA102758 | Lys-EG-C16 | 798 | 18419 | 12 |

CSR=clinical study report; MW=molecular weight; SC=subcutaneous; ZLP=zilucoplan
表はジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間 SC 投与した時の Day 7（投与後）における結果を示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: No variability parameters were reported.
a. (AUC metabolite/AUC parent) × 100 ; correction for molecular weight should be made : MW parent/MW metabolite for RA103488 correction factor is 1, for RA102758 correction factor is 2.17. MW parent is 3562.23 Da; MW RA102758-1642.07Da and MW RA103488 is 3578.23 Da.
Data source: Technical Report TR-128 Table 4

### 2.2.1.1.2　薬力学

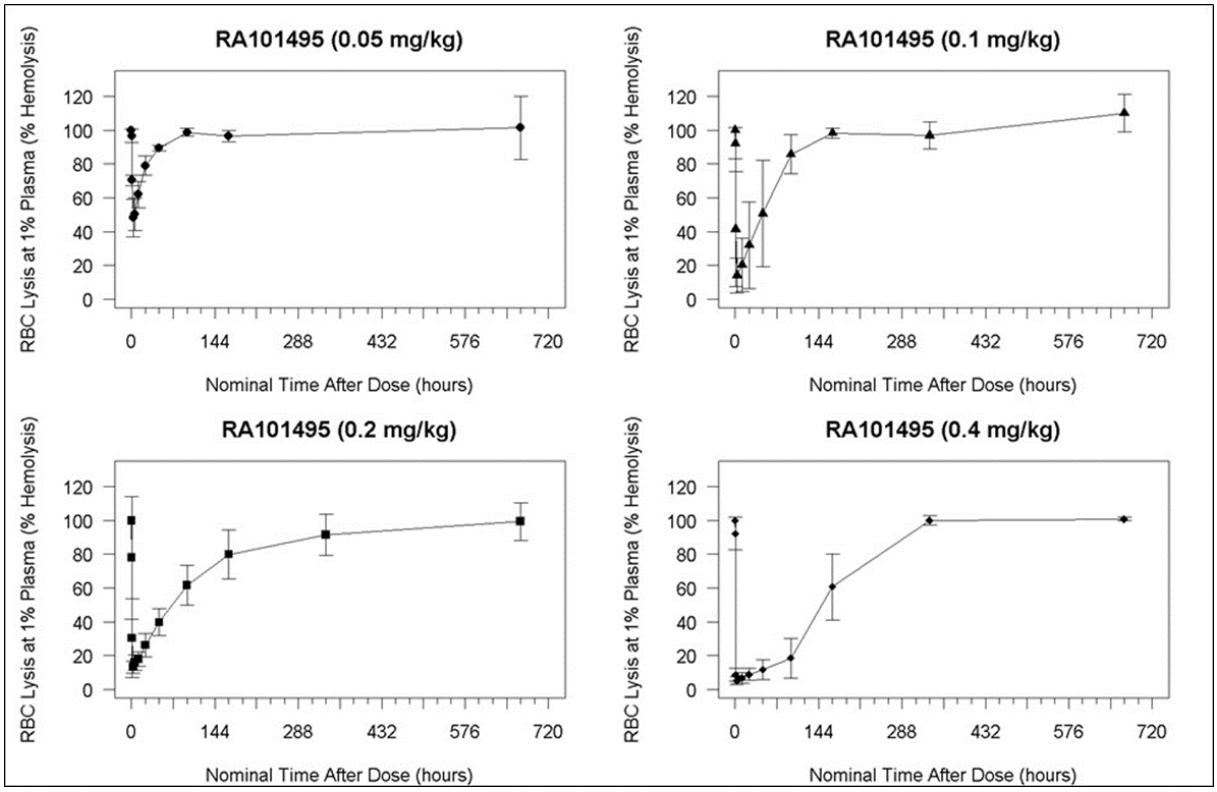
#### 2.2.1.1.2.1　補体活性（ヒツジ赤血球溶血）

**（1）　単回投与**

ジルコプランを単回 SC 投与した時の sRBC 溶血率の経時変化を図 2-3 に示した。

sRBC 溶血阻害率のベースラインからの最大変化量は、ジルコプラン 0.1、0.2、及び 0.4mg/kg 単回投与後では 90%以上に到達し、最も低い用量（0.05mg/kg）投与後で 60%であった。sRBC 溶血阻害は速やかに認められ、0.4mg/kg コホートでは投与 1 時間後に 90%超、0.1 及び 0.2mg/kg コホートでは投与 3 時間後に 80%超に到達した。sRBC 溶血阻害率のベースラインからの平均変化量の最大値は、0.1mg/kg コホートで 86%、0.2mg/kg コホートで 87%、及び 0.4mg/kg コホートで 95%であった。sRBC 溶血率の平均値がベースライン未満を維持した期間は、0.05mg/kg コホートで最長 2 日間、0.1mg/kg コホートで最長 4 日間、並びに 0.2 及び 0.4mg/kg コホートで最長 7 日間であった。プラセボ投与の結果を併合した全プラセボ群では、いずれの評価時点でも sRBC 溶血阻害は認められなかった（UP0112 試験 CSR Figure 14.2.2.5a、Table 14.2.2.2a）。

**図 2-3 sRBC 溶血率の経時変化：単回投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）**



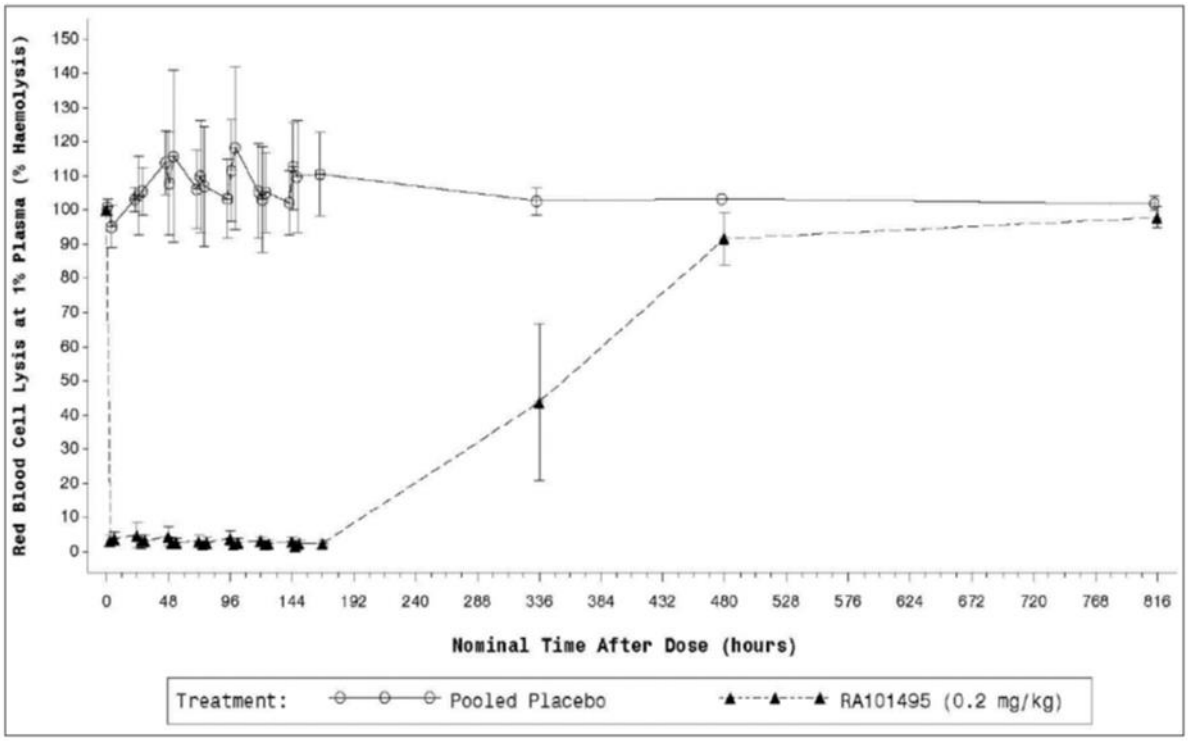

BLQ=below the limit of quantification; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamic; RA101495=zilucoplan; RBC=red blood cell; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプランを単回 SC 投与した時の sRBC 溶血率の平均値±SD を示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Error bars represent the SD. BLQ values set to zero for the calculation of summary statistics.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.2.5a

### （2） 反復投与

ジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の sRBC 溶血率の経時変化を図 2-4 に示した。

反復投与コホート（ジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間 SC 投与）における、ジルコプラン群の sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、初回評価時点である Day 1 の投与 3 時間後に 95%超に到達し、投与期間をとおして Day 8 まで持続した。プラセボを投与された被験者では sRBC 溶血阻害が認められなかったのに対し、ジルコプランを投与されたすべての被験者では、全評価時点の sRBC 溶血阻害が 90%以上であった。ジルコプラン最終投与 24 時間後における sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は 98%であった。ジルコプラン最終投与 8 日後（Day 15）における sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は 56%以上であった。sRBC 溶血率の平均値は、ジルコプランの最終投与 14 日後（Day 21）までにベースライン値と同程度となった（UP0112 試験 CSR Figure 14.2.2.5b、Table 14.2.2.2b）。

**図 2-4　sRBC 溶血率の経時変化：反復投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamic; RA101495=zilucoplan; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプランを 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の sRBC 溶血率の平均値±SD を示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Error bars represent the SD.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.2.5b

#### 2.2.1.1.2.2　　血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）

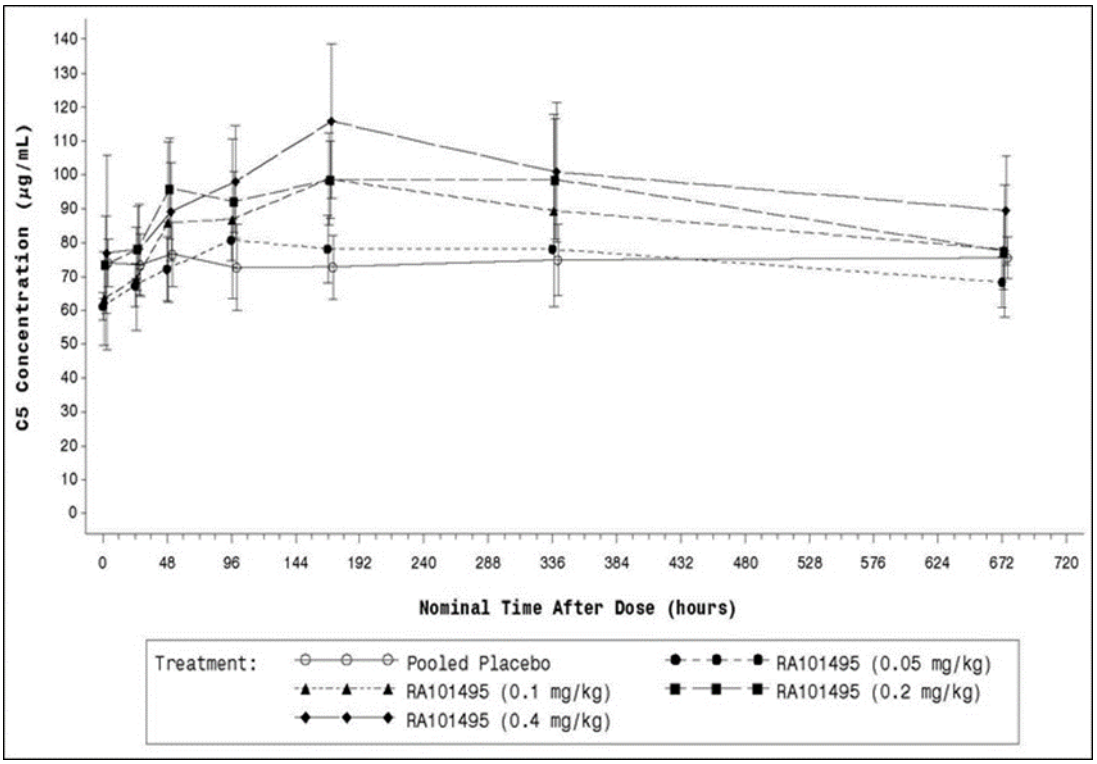
**（1）　単回投与**

ジルコプランを単回 SC 投与した時の総 C5 濃度の経時変化を図 2-5 に示した。

単回投与コホートのジルコプラン群における血漿中総 C5 濃度は、単回投与後に上昇し、最終来院（Day 29）までにベースライン値と同程度となった。

全プラセボ群では、いずれの評価時点でも C5 濃度の顕著な変化は認められず、ベースラインからの平均変化量の最大値は+2.5μg/mL（Day 3）であった。

**図 2-5　総 C5 濃度の経時変化：単回投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; C5=complement component 5; PD=pharmacodynamic; RA101495=zilucoplan; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
図はジルコプランを単回 SC 投与した時の総 C5 濃度の平均値±SD を示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: As duplicate C5 measurements were performed, the mean of duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the SD.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.2.7.1a

### （2）　反復投与

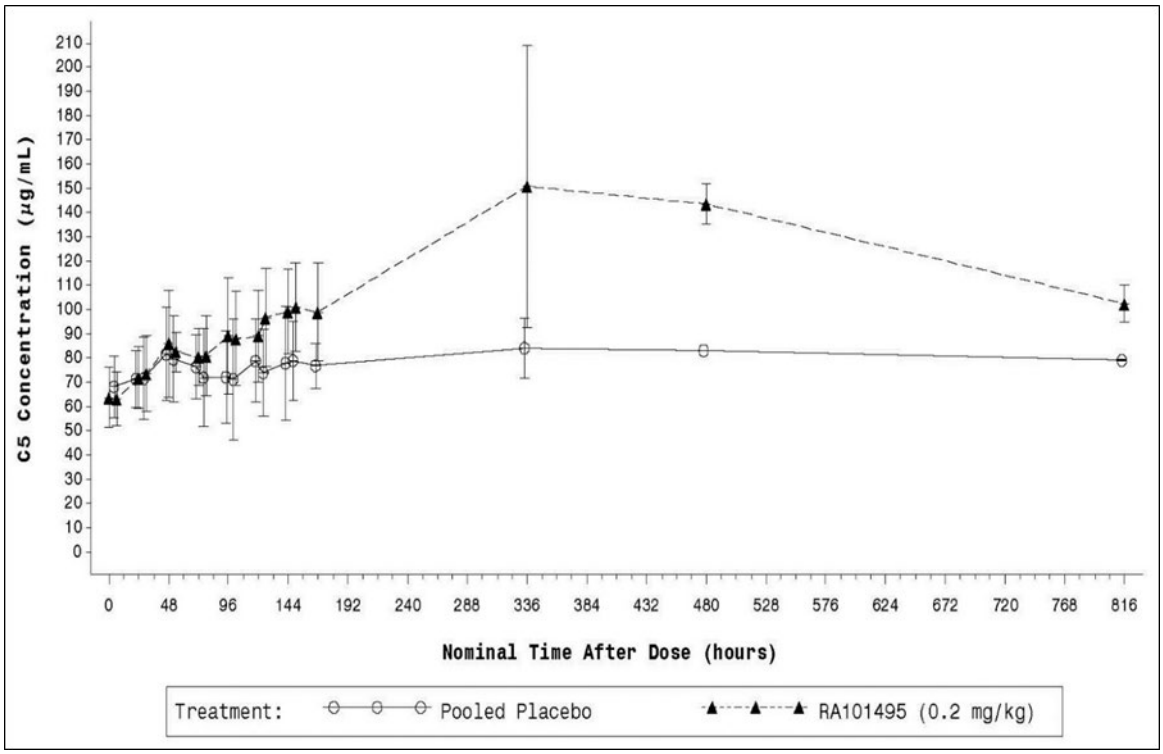
ジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の総 C5 濃度の経時変化を図 2-6 に示した。

反復投与コホート（ジルコプラン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間 SC 投与）のジルコプラン群では、C5 濃度は試験期間をとおして上昇し、最終来院（Day 35）時でもベースラインより高値を維持した。

プラセボ群では、いずれの評価時点でも C5 濃度の顕著な変化は認められず、ベースラインからの平均変化量の最大値は+14.3µg/mL（Day 15）であった。

反復投与コホートのジルコプラン群における C5 の増加は、ジルコプランに結合した C5 の半減期の延長と一致しており、遊離 C5 が増加したことに起因しない。C5 濃度の上昇は、投与期間中の血漿中ジルコプラン濃度の上昇と一致していた。

**図 2-6　総 C5 濃度の経時変化：反復投与–UP0112 試験（PD 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; C5=complement component 5; PD=pharmacodynamic; RA101495=zilucoplan; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
図はジルコプランを 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の総 C5 濃度の平均値±SD を示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: As duplicate C5 measurements were performed, the mean of duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the SD.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.2.7b

### 2.2.1.1.3　結論

ジルコプラン 0.05～0.4mg/kg を単回投与した時、血漿中濃度（$C_{max}$）及び曝露量（$AUC_{(0-24)}$）の最大値は用量の増加に伴って増大した。$C_{max}$ の上昇はおおむね用量比例的であったが、$AUC_{(0-t)}$では用量比例的な増加を下回った。

反復投与コホートの Day 1 におけるジルコプランの $C_{max}$ 及び曝露量（$AUC_{tau}$）は、単回投与の 0.2mg/kg コホートにおけるジルコプラン投与後の同じ期間で認められた PK パラメータと一致していた。ジルコプランを 7 日間反復投与した時、$C_{max}$ 及び曝露量（$AUC_{tau}$）は、それぞれ約 2.9 倍及び約 3 倍に増加した。

ジルコプランを単回漸増投与した時、用量依存的で完全な sRBC 溶血阻害（90%超）が速やかに認められた。ジルコプランが C5 に結合することにより、血漿中総 C5 濃度が維持される（Roth et al, 2020）。ジルコプランが C5 に結合することにより、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することから、ジルコプランの結合により循環血中の C5 が不活化され、その結果として全体的により高濃度で存在すると考えられる。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたクロバリマブの試験では、C5 阻害剤を初回投与した後に同様の血漿中総 C5 濃度の上昇が認められ、連続投与した後に新たな定常状態に到達した（Roth et al, 2020）。

ジルコプランを単回 SC 投与及び 7 日間反復 SC 投与した時、ジルコプランの PK プロファイルは一貫性があり予測可能で、PD 効果（補体阻害）と密接に相関していた。

補体経路の活性及び血漿中総 C5 濃度の測定における全プラセボ群での変化は、すべての評価時点で最小限であった。

### 2.2.1.2 UP0113 試験（エスノブリッジング試験）［UP0113 CSR］

UP0113 試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象にジルコプランを単回及び反復 SC 投与した時の PK を評価した第 I 相、二重盲検、無作為化試験であった。コホート 1 ではジルコプラン 0.1mg/kg（日本人及び白人各 4 例）又はプラセボ（日本人及び白人各 1 例）を単回投与、コホート 2 ではジルコプラン 0.3mg/kg（日本人及び白人各 4 例）又はプラセボ（日本人及び白人各 1 例）を単回投与、コホート 3 ではジルコプラン 0.3mg/kg（日本人及び白人各 6 例）又はプラセボ（日本人及び白人各 2 例）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した。試験デザインを UP0113 試験 CSR Section 9.1 に詳述した。

#### 2.2.1.2.1 薬物動態

##### 2.2.1.2.1.1 単回投与

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の血漿中濃度時間推移を図 2-7（ジルコプラン）及び図 2-8（RA103488）に、主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差を表 2-4（ジルコプラン）及び表 2-5（RA103488 及び RA102758）に示した。

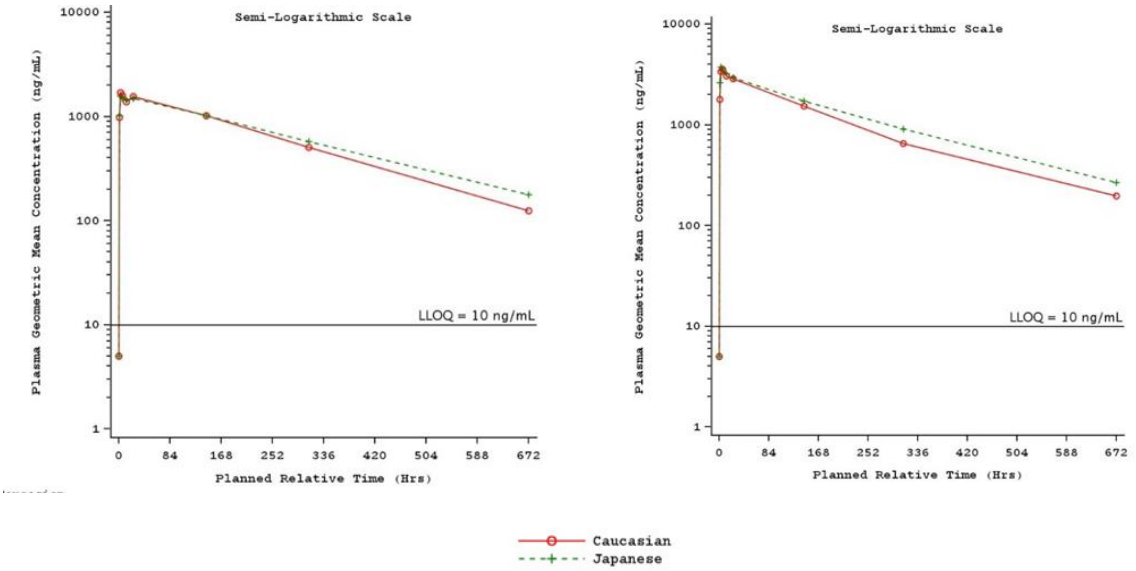
ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時のジルコプランの曝露量は、白人被験者と日本人被験者のいずれでも用量比例的な増加を下回り、同程度であった。用量比例性及び代謝物のプロファイルは白人被験者と日本人被験者で類似していた（UP0113 試験 CSR Addendum Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.3）。

ジルコプランの $t_{max}$ の中央値は、ジルコプラン 0.1mg/kg を単回 SC 投与した時に、白人被験者と日本人被験者で同程度（3 時間）であった。ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時では、白人被験者で 6 時間及び日本人被験者で 3 時間であったが、PK 評価用検体の採取時点は $t_{max}$ が確認された投与 3 及び 6 時間後のみであった。ジルコプランの $t_{1/2}$ の中央値は、ジルコプラン 0.1mg/kg を単回 SC 投与した時に、白人被験者で 172 時間及び日本人被験者で 199 時間であった。ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時では、白人被験者で 166 時間及び日本人被験者で 189 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は日本人被験者で約 11%～16%長かった（UP0113 試験 CSR Addendum Table 14.2.2.1）。

ジルコプランを単回及び反復 SC 投与した時、ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度の幾何平均値は、試験期間をとおして白人被験者と日本人被験者で同様に推移した。血漿中 RA103488 濃度の幾何平均値は、3 つのコホートのすべてで白人被験者と比較して日本人被験者でおおむね低かった。ジルコプラン 0.1mg/kg を単回 SC 投与した時の血漿中 RA102758 濃度の幾何平均値は、白人被験者及び日本人被験者のいずれでも、ほとんどの評価時点で定量限界未満（BLQ）であった。ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、血漿中 RA102758 濃度の幾何平均値は、日本人被験者及び白人被験者で投与 24 時間より後に定量下限を上回った。血漿中 RA102758 濃度の幾何平均値は、Day 1 の 24 時間は白人被験者と日本人被験者で同程度であったが、ジルコプラン 0.3mg/kg を反復 SC 投与した時の Day 14 における血漿中 RA102758 濃度の幾何平均値は、日本人被験者で高かった。

**図 2-7 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

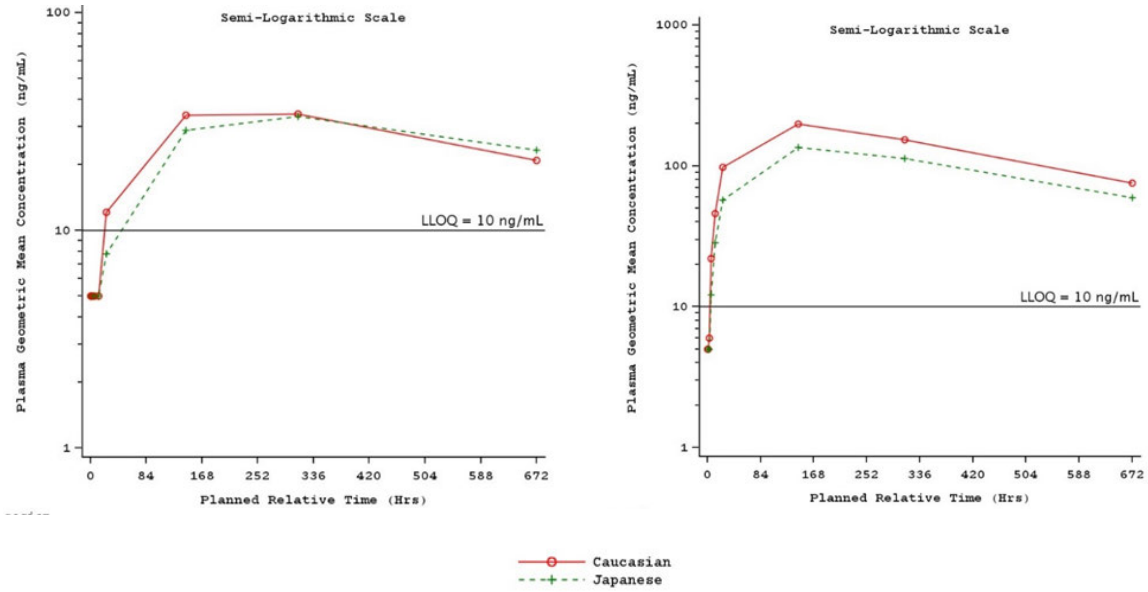
0.1mg/kg 投与時（コホート 1） 0.3mg/kg 投与時（コホート 2）




CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous
図はジルコプランを単回 SC 投与した時の血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値を片対数スケールで示す。
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Placebo participants were excluded as the concentration values of placebo participants were all below limit of quantification.
Note: Below limit of quantification values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Data source: UP0113 CSR Figure 14.2.1

**図 2-8 血漿中 RA103488 濃度時間推移：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

0.1mg/kg 投与時（コホート 1）：RA103488 0.3mg/kg 投与時（コホート 2）：RA103488




CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous
図はジルコプランを単回 SC 投与した時の RA103488 における血漿中濃度の幾何平均値を片対数スケールで示す。
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Placebo participants were excluded as the concentration values of placebo participants were all below limit of quantification.
Note: Below limit of quantification values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Data source: UP0113 CSR Figure 14.2.3

**表 2-4　ジルコプランの主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

| | | Caucasian | | | Japanese | | | Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose | PK Parameter | N | Geometric Mean | 90% CI | N | Geometric Mean | 90% CI | Geometric Mean Ratio (%) | 90% CI |
| 0.1mg/kg | $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 1670 | (1486.24, 1884.49) | 4 | 1610 | (1426.71, 1809.01) | 95.99 | (80.07, 115.09) |
| | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | 4 | 388000 | (355458.86, 423176.17) | 4 | 443000 | (405682.30, 482967.51) | 114.13 | (99.89, 130.40) |
| | $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | 4 | 422000 | (386310.60, 460980.63) | 4 | 499000 | (456523.85, 544765.40) | 118.18 | (103.25, 135.26) |
| 0.3mg/kg | $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 3540 | (3306.45, 3783.56) | 4 | 3810 | (3561.34, 4075.24) | 107.71 | (97.69, 118.75) |
| | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | 4 | 604000 | (504607.13, 722839.51) | 4 | 741000 | (619355.90, 887214.80) | 122.74 | (94.61, 159.23) |
| | $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | 4 | 648000 | (533218.89, 787422.77) | 4 | 814000 | (669974.80, 989374.94) | 125.65 | (94.74, 166.63) |

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; N=the number of participants in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK=pharmacokinetic

Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.

Note: An ANCOVA model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese vs Caucasian participants using ethnicity as an independent variable and participant Baseline weight as covariate.

Note: PK parameters were the dependent variables.

Note: Placebo participants are excluded from this table as the concentration values of placebo participants are all below limit of quantification.

Data source: UP0113 CSR Addendum Table 14.2.3.1

**表 2-5　RA103488 及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：単回投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

| | | | Caucasian | | | Japanese | | | Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Metabolite | Dose (mg/kg) | PK Parameter | N | Geo Mean | 90% CI | N | Geo Mean | 90% CI | Geo Mean Ratio (%) | 90% CI |
| RA103488 | 0.1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 38.4 | (32.06, 45.89) | 4 | 31.4 | (26.26, 37.60) | 81.93 | (62.28, 107.77) |
| | | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | 4 | 18600 | (15503.98, 22321.08) | 4 | 15600 | (13014.30, 18736.68) | 83.94 | (63.53, 110.90) |
| | 0.3 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 214 | (161.99, 282.33) | 4 | 134 | (101.24, 176.45) | 62.50 | (41.80, 93.45) |
| | | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | 4 | 86500 | (68608.78, 108987.77) | 4 | 60200 | (47736.60, 75831.49) | 69.58 | (49.76, 97.28) |
| RA102758 | 0.3 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 61.4 | (50.57, 74.52) | 4 | 93.4 | (76.97, 113.44) | 152.22 | (114.95, 201.59) |
| | | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | 4 | 10900 | (8150.05, 14703.78) | 4 | 22100 | (16419.94, 29623.77) | 201.47 | (131.41, 308.88) |

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Geo=geometric; N=the number of participants in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK=pharmacokinetic(s)

Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.

Note: An ANCOVA model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese vs Caucasian participants using ethnicity as an independent variable and participant Baseline weight as covariate.

Note: PK parameters were the dependent variables.

Note: Placebo participants were excluded from this table as the concentration values of placebo participants were all below limit of quantification.

Data sources: UP0113 CSR Addendum Table 14.2.3.2 and Table 14.2.3.3

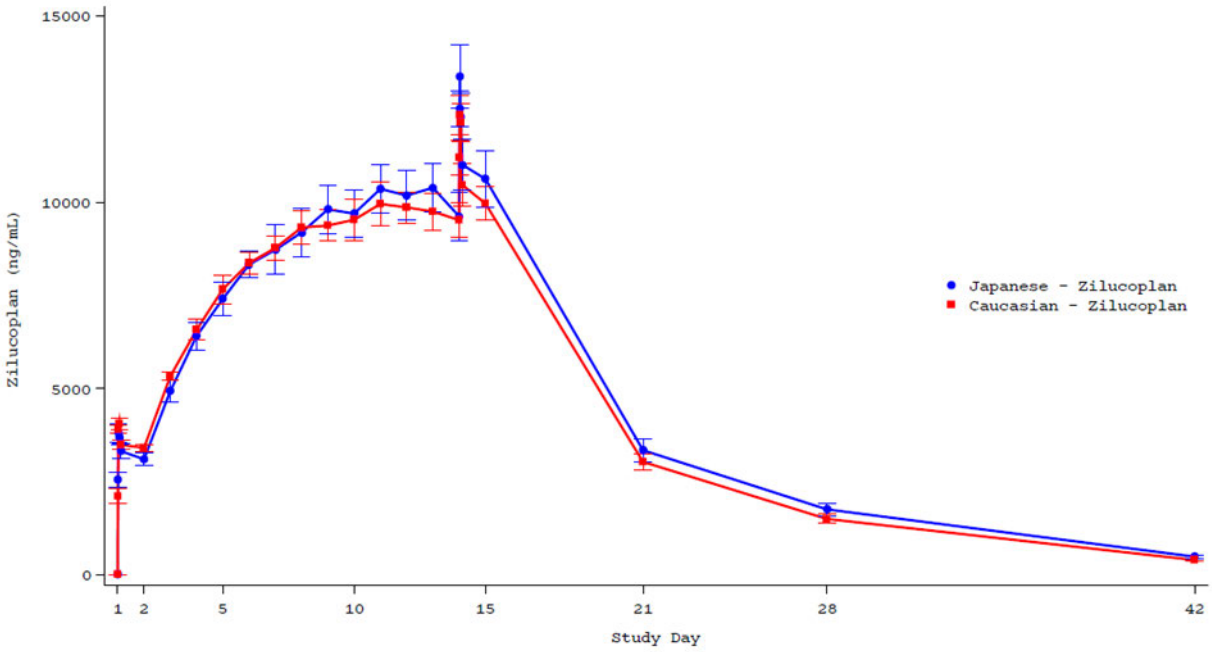
#### 2.2.1.2.1.2 反復投与

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の血漿中ジルコプラン濃度時間推移（線形スケール）を図 2-9 に、Day 1 及び 14 の血漿中濃度時間推移（片対数スケール）をそれぞれ図 2-10（ジルコプラン）及び図 2-11（RA103488 及び RA102758）に、主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差をそれぞれ表 2-6（ジルコプラン）及び表 2-7（RA102758 及び RA103488）に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、Day 14 における $C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$ の幾何平均値は、白人被験者で 12300ng/mL 及び 259000ng·h/mL、日本人被験者で 13300ng/mL 及び 272000ng·h/mL であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 反復 SC 投与後のジルコプランの蓄積比は白人被験者と日本人被験者でいずれも 3 倍の範囲と同程度であった（UP0113 試験 CSR Addendum Table 14.2.2.4）。

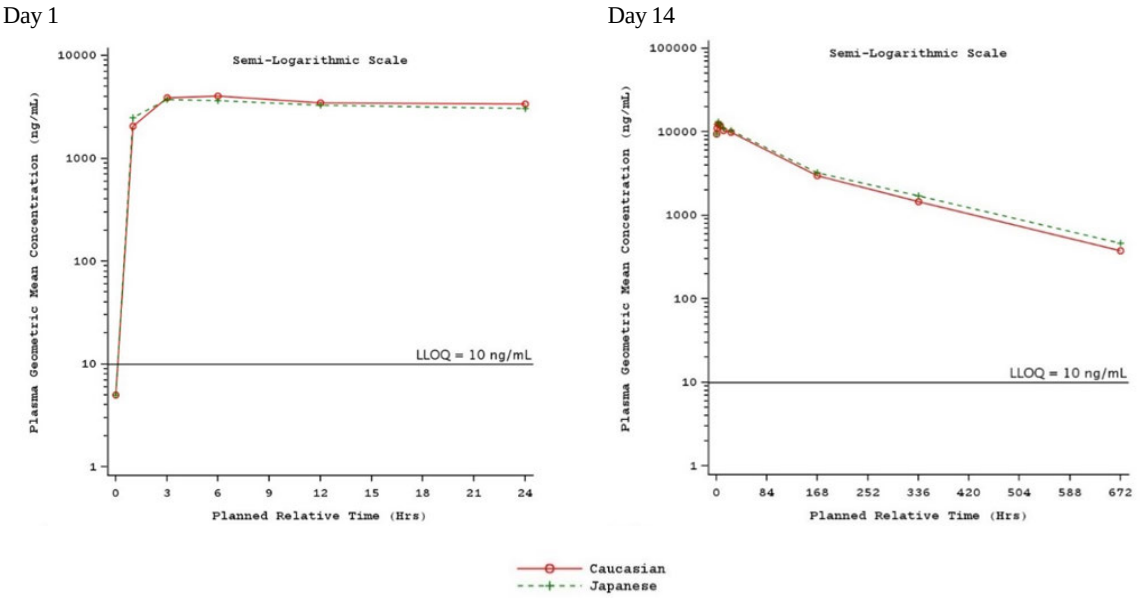
ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、ジルコプランの主要な 2 つの代謝物（RA102758 及び RA103488）における主要な血漿中曝露パラメータ（$C_{max}$ 及び AUC）は、白人被験者と日本人被験者でおおむね同程度であった（UP0113 試験 CSR Section 11.1.2）。

**図 2-9 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
図はジルコプランを 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の幾何平均値±SD を線形スケールで示す。
Note: The x-axis has been adjusted from hours to days. In UP0113CSR Figure 14.2.1, the x-axis is in hours.
Data source: UP0113 CSR Figure 14.2.1

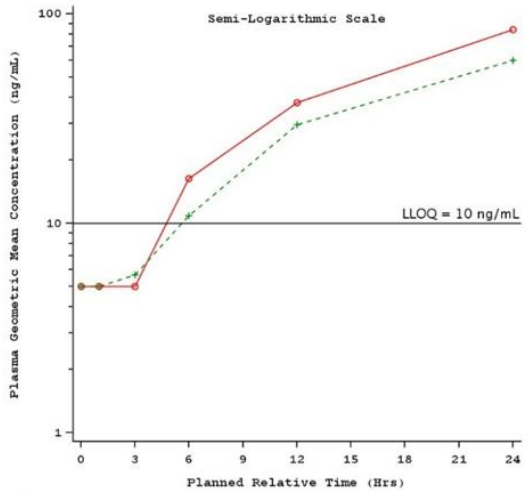
**図 2-10 血漿中ジルコプラン濃度時間推移：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**



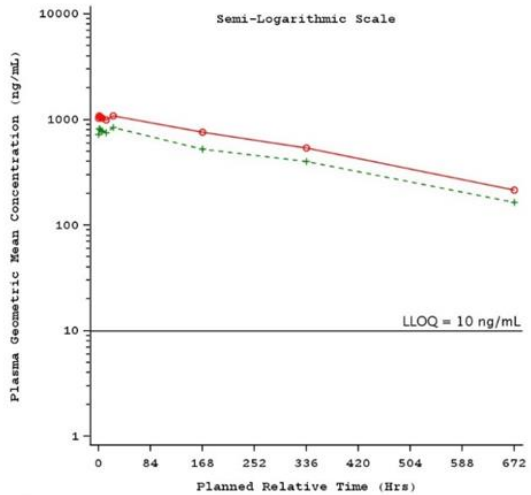

CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous
図はジルコプランを 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値を片対数スケールで示す。
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Placebo participants were excluded as the concentration values of placebo participants were all below limit of quantification.
Note: Below limit of quantification values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Data source: UP0113 CSR Figure 14.2.1

**図 2-11 RA103488 及び RA102758 の血漿中濃度時間推移：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

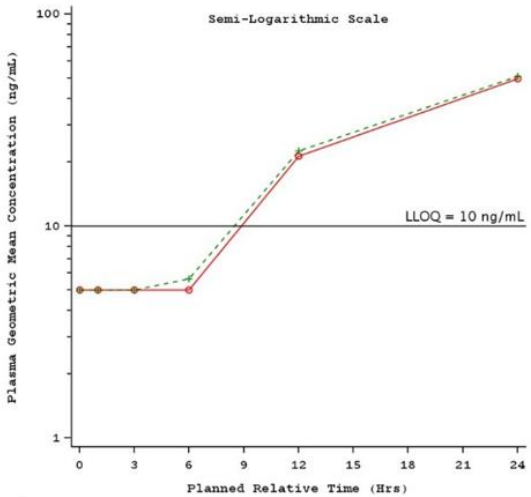
Day 1：RA103488



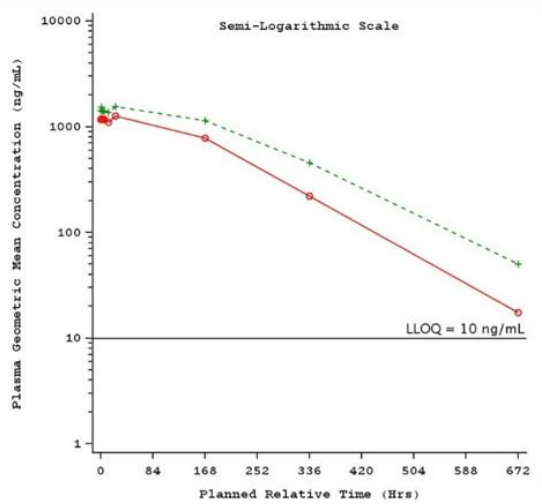

Day 14：RA103488




Day 1：RA102758




Day 14：RA102758







CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous
図はジルコプランを 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度の幾何平均値を片対数スケールで示す。
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Placebo participants were excluded as the concentration values of placebo participants were all below limit of quantification.
Note: Below limit of quantification values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Data sources: UP0113 CSR Figure 14.2.2 and Figure 14.2.3

**表 2-6　ジルコプランの主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

| | | | Caucasian | | | Japanese | | | Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Day | Dose | PK Parameter | N | Geometric Mean | 90% CI | N | Geometric Mean | 90% CI | Geometric Mean Ratio | 90% CI |
| 1 | 0.3mg/kg | $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 4090 | (3654.88, 4582.74) | 6 | 3930 | (3508.69, 4399.43) | 96.00 | (80.87, 113.97) |
| | | $AUC_{tau}$ (h·ng/mL) | 6 | 80000 | (73930.59, 86562.83) | 6 | 78200 | (72250.53, 84595.71) | 97.73 | (86.71, 110.15) |
| 14 | 0.3mg/kg | $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 12100 | (10915.50, 13460.99) | 6 | 13500 | (12195.69, 15039.72) | 111.73 | (95.31, 130.98) |
| | | $AUC_{tau}$ (h·ng/mL) | 6 | 256000 | (229283.98, 285617.92) | 6 | 276000 | (247329.33, 308096.92) | 107.87 | (91.32, 127.42) |

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; N=the number of participants in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK=pharmacokinetic
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: An ANCOVA model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese vs Caucasian participants using ethnicity as an independent variable and participant Baseline weight as covariate.
Note: PK parameters were the dependent variables.
Note: Placebo participants are excluded from this table as the concentration values of placebo participants are all below limit of quantification.
Data source: UP0113 CSR Addendum Table 14.2.3.1

**表 2-7　RA103488 及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータにおける民族間差：反復投与–UP0113 試験（PK 解析対象集団）**

| | | | Caucasian | | | Japanese | | | Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Metabolite | Dose | PK Parameter | N | Geometric Mean | 90% CI | N | Geometric Mean | 90% CI | Geometric Mean Ratio (%) | 90% CI |
| RA103488 | 0.3mg/kg (Day 1) | $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 84.5 | (69.92, 102.14) | 6 | 60.0 | (49.66, 72.55) | 71.03 | (53.29, 94.68) |
| | 0.3mg/kg (Day 14) | $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 1100 | (899.59, 1339.05) | 6 | 903 | (739.78, 1101.17) | 82.24 | (60.82, 111.19) |
| | | $AUC_{tau}$ (h·ng/mL) | 6 | 24700 | (20605.72, 29489.91) | 6 | 19200 | (16074.68, 23005.30) | 78.01 | (59.44, 102.38) |
| RA102758 | 0.3mg/kg (Day 1) | $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 49.3 | (42.78, 56.76) | 6 | 51.1 | (44.36, 58.86) | 103.69 | (83.68, 128.49) |
| | 0.3mg/kg (Day 14) | $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 1260 | (1038.84, 1532.03) | 6 | 1620 | (1331.52, 1963.64) | 128.17 | (95.47, 172.08) |

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; N=the number of participants in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK=pharmacokinetic
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: An ANCOVA model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese vs Caucasian participants using ethnicity as an independent variable and participant Baseline weight as covariate.
Note: PK parameters were the dependent variables.
Note: Placebo participants were excluded from this table as the concentration values of placebo participants were all below limit of quantification.
Data sources: UP0113 CSR Addendum Table 14.2.3.2 and Table 14.2.3.3

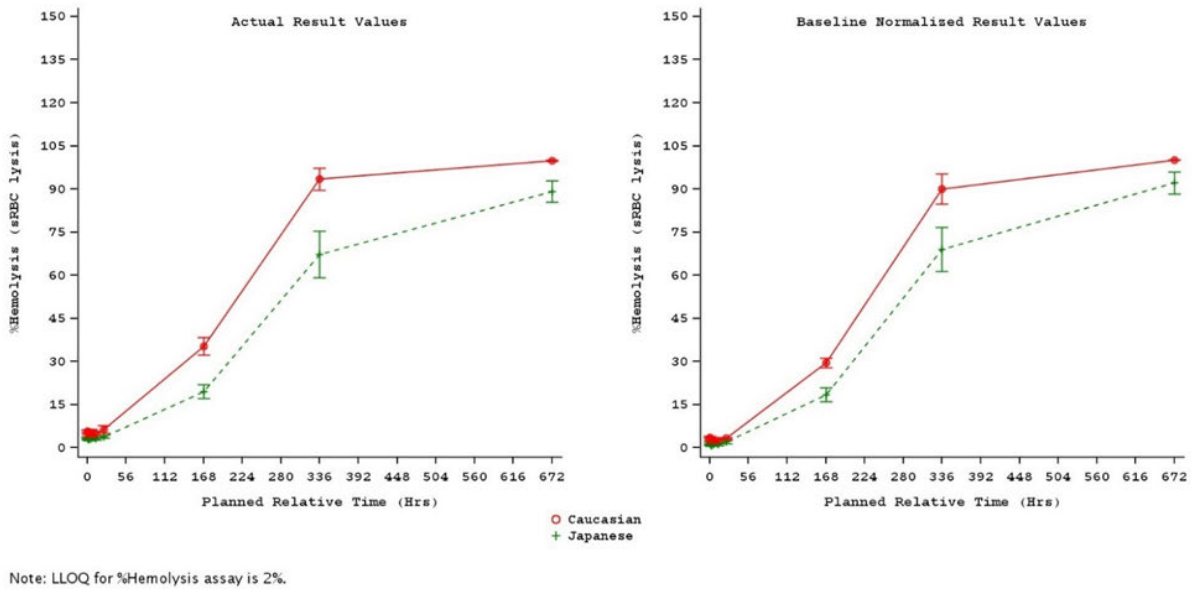
#### 2.2.1.2.2 薬力学

##### 2.2.1.2.2.1 補体活性（ヒツジ赤血球溶血）

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の Day 14 における sRBC 溶血率の経時的推移（実測値及びベースライン補正値）を図 2-12 に示した。

ジルコプランの PD 効果を抗体感作 sRBC 溶血試験で評価した。ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化率の最大平均値は、白人被験者及び日本人被験者で、0.1mg/kg 投与時にそれぞれ 93%及び 71%、0.3mg/kg 投与時にそれぞれ 91%及び 92%であった。ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、単回 SC 投与時と同様に、白人被験者及び日本人被験者における溶血阻害が速やかに認められ、試験期間をとおして維持された。完全な溶血阻害は、ジルコプラン最終投与 24 時間後の Day 15 まで維持された。プラセボを投与された被験者では、溶血阻害は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2）。

**図 2-12 Day 14 における sRBC 溶血率の経時的推移（実測値及びベースライン補正値）：反復投与−UP0113 試験（PD 解析対象集団）**




CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PD=pharmacodynamic; SC=subcutaneous; SEM=standard error of the mean; sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプランを 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の Day 14 における sRBC 溶血率の平均値±SEM を示す。
Note: UP0113 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0113 CSR Figure 14.2.19

##### 2.2.1.2.2.2 血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、投与後 24 時間における C5 濃度のベースラインからの変化率の平均値（範囲）は、白人被験者と日本人被験者のいずれでも変動が認められたものの、おおむね同程度であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.1）。

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の C5 反応は、白人被験者と日本人被験者で類似していた。ジルコプラン 0.3mg/kg 反復 SC 投与では、白人被験者及び日本人被験者の

いずれでも、定常状態の血漿中 C5 濃度がベースラインから約 65%上昇した。Day 14 のジルコプラン投与 24 時間後における C5 濃度のベースラインからの変化率の平均値は、白人被験者で 64%（範囲：24%～110%）及び日本人被験者で 69%（範囲：39%～97%）であった。とりわけ、ジルコプラン 0.3mg/kg を投与されたすべての被験者では C5 濃度が上昇したが、プラセボを投与された被験者では大部分の被験者で C5 濃度の上昇が認められなかった。Day 14 のプラセボ投与 24 時間後における C5 濃度のベースラインからの変化率の平均値は、白人被験者で−24%及び日本人被験者で−1%であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.2）。

#### 2.2.1.2.3 結論

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与、並びに 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、ジルコプランの $C_{max}$ 及び全身曝露量（AUC）は白人被験者と日本人被験者で同程度であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、ジルコプラン及び 2 つの主要代謝物（RA102758 及び RA103488）が定常状態に到達する時間は、白人被験者と日本人被験者のいずれでも 14 日間以内であり、おおむね同程度であった。

ジルコプランを投与された被験者における PD 反応の程度及び期間は用量依存的かつ曝露量依存的であり、白人被験者と日本人被験者で同様であった。プラセボを投与された被験者では、白人被験者及び日本人被験者のいずれでも溶血阻害が認められなかった。

概して、本試験における PK 及び PD は日本人被験者と白人被験者で類似しており、日本人被験者及び白人被験者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。

### 2.2.1.3 UP0094 試験（肝機能障害試験）［UP0094 CSR］

UP0094 試験は、中等度の HIP 被験者及び肝機能正常被験者を対象にジルコプラン 0.3mg/kg を単回投与した時のジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の PK を評価した第 I 相、単施設、非盲検試験であった。本試験には、Child-Pugh 分類で中等度（7～9 点）と診断された HIP 被験者、並びに各 HIP 被験者の年齢（±10 歳）、性別、及び体格指数（±15%）に対応する肝機能正常被験者を各 8 例組み入れた。試験デザインを UP0094 試験 CSR Section 3.1 に詳述した。

#### 2.2.1.3.1 薬物動態

##### 2.2.1.3.1.1 ジルコプランの薬物動態

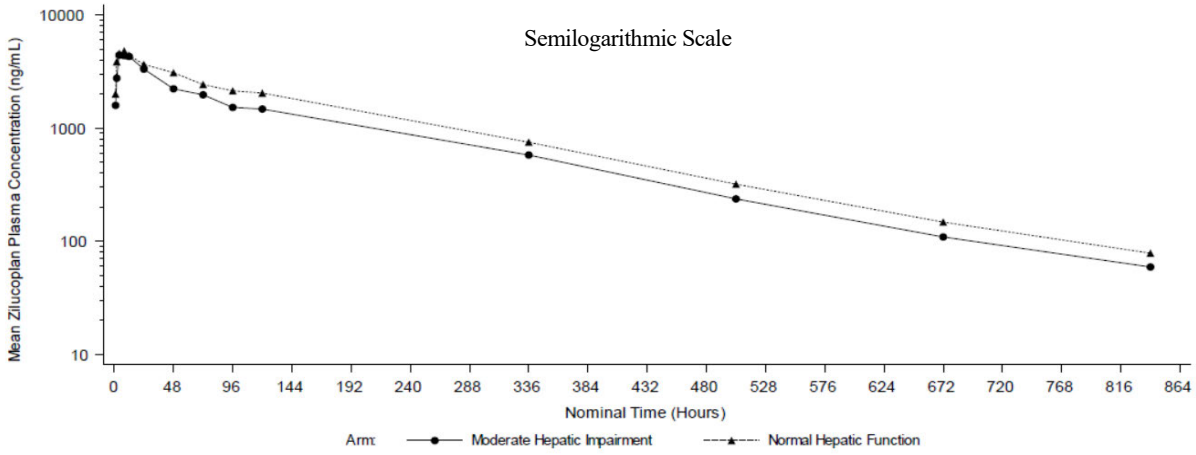
UP0094 試験では、ジルコプランの血漿中総濃度及び非結合型濃度を測定した。以下には総血中濃度の測定結果を示した。

ジルコプラン単回 SC 投与後の血漿中総ジルコプラン濃度推移を図 2-13 に、血漿中総ジルコプランの PK パラメータの概要を表 2-8 に、血漿中総ジルコプランの PK パラメータにおける HIP の影響を確認した分散分析（ANOVA）の結果を表 2-9 に示した。

ジルコプランの全身曝露量（$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$）における幾何最小二乗平均値の比は、中等度 HIP 被験者で肝機能正常被験者より 24%低かった［幾何最小二乗平均値の比：0.76、90%信頼区間（CI）：0.65～0.88］。

ジルコプランの CL/F は、中等度 HIP 被験者で肝機能正常被験者より 32%（幾何最小二乗平均値の比：1.32、90% CI：1.13～1.55）高かった。

**図 2-13　血漿中総ジルコプラン濃度推移–UP0094 試験（PK 解析対象集団）**




BLQ=below the limit of quantification; CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SE=standard error
図は平均値±SE を示す。
Note: LLOQ=10ng/mL
Note: BLQ concentrations were replaced by LLOQ/2 (10/2ng/mL).
Data source: UP0094 CSR Figure 14.2.1

**表 2-8 血漿中総ジルコプランの PK パラメータの概要−UP0094 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Statistic | Moderate HIP (N=8) | Normal (N=8) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | n | 8 | 8 |
| | Geometric mean | 4867 | 5128 |
| | Geometric CV(%) | 14.4 | 19.3 |
| $t_{max}$ (h) | n | 8 | 8 |
| | Median | 4.0 | 8.0 |
| | Min, max | 3.8, 23 | 2.0, 12 |
| $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | n | 8 | 8 |
| | Geometric mean | 581400 | 769900 |
| | Geometric CV(%) | 21.3 | 12.8 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | n | 8 | 8 |
| | Geometric mean | 594500 | 787000 |
| | Geometric CV(%) | 21.6 | 13.3 |
| CL/F ([mL/min]/kg) | n | 8 | 8 |
| | Geometric mean | 0.008415 | 0.006354 |
| | Geometric CV(%) | 21.7 | 13.2 |
| $V_z$/F (L/kg) | n | 8 | 8 |
| | Geometric mean | 0.1107 | 0.08164 |
| | Geometric CV(%) | 22.5 | 16.0 |
| $t_{1/2}$ (h) | n | 8 | 8 |
| | Geometric mean | 152.2 | 148.3 |
| | Geometric CV(%) | 10.7 | 17.5 |

BLQ=below the limit of quantification; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; HIP=hepatically impaired; max=maximum; min=minimum; NC=not calculable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation
Note: n = number of study participants in specific category
Note: N = total number of study participants in Pharmacokinetic Analysis Set in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: Geometric CV% =100 x $[\exp(s^2)-1]^{1/2}$, where s is the SD of the data on a log scale.
Note: Bioanalytical results indicated predose and t=840 hours postdose fraction-unbound samples were BLQ and therefore no summary data was available for these timepoints.
Note: NC because only <2/3 of the study participants had samples >BLQ, consequently only min, median, and max.
Data sources: UP0094 CSR Table 14.2.5 and Table 14.2.10

**表 2-9 血漿中総ジルコプランの PK パラメータにおける HIP の影響（ANOVA モデル）−UP0094 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Arm | N | n | Geo LSMeam | 95% CI | Ratio | Ratio of Geo LSMeans | 90%CI | ANOVA CV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | Moderate HIP | 8 | 8 | 581400 | (509500, 663500) | Moderate HIP/Normal | 0.76 | (0.65, 0.88) | 17.5 |
| | Normal | 8 | 8 | 769900 | (674700, 878600) | | | | |
| $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | Moderate HIP | 8 | 8 | 594500 | (519700, 680200) | Moderate HIP/Normal | 0.76 | (0.65, 0.88) | 17.9 |
| | Normal | 8 | 8 | 787000 | (687900, 900300) | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Moderate HIP | 8 | 8 | 4867 | (4282, 5533) | Moderate HIP/Normal | 0.95 | (0.82, 1.10) | 17.0 |
| | Normal | 8 | 8 | 5128 | (4511, 5828) | | | | |
| CL/F ([mL/min]/kg) | Moderate HIP | 8 | 8 | 0.008415 | (0.007354, 0.009630) | Moderate HIP/Normal | 1.32 | (1.13, 1.55) | 17.9 |
| | Normal | 8 | 8 | 0.006354 | (0.005552, 0.007271) | | | | |

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; Geo LSMean=geometric least squares mean; HIP=hepatically impaired; PK=pharmacokinetic
Note: n=number of study participants in each category
Note: N=number of study participants in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: PK parameter was included in the statistical analysis if at least two-thirds of the total observations were available.
Note: ANOVA is used to test the significance of the effects of arm (moderate HIP study participants vs the control group of healthy study participants).
Data source: UP0094 CSR Table 14.2.11

#### 2.2.1.3.1.2 代謝物（RA103488 及び RA102758）の薬物動態

RA103488（活性代謝物）及び RA102758 の PK パラメータにおける HIP の影響を評価した ANOVA モデルの結果から、中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者の全身曝露量（$AUC_{(0-t)}$）はおおむね同程度であることが示された［RA103488 の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）：1.22（1.00～1.50）、RA102758 の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）：1.09（0.79～1.50）］。

RA103488 及び RA102758 の最高曝露量（$C_{max}$）は、中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者で同程度であった［RA103488 の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）：1.16（0.96～1.41）、RA102758 の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）：1.21（0.99～1.48）］（UP0094 試験 CSR Table 14.2.11）。

#### 2.2.1.3.1.3 ジルコプラン及びその代謝物の糞中排泄

本試験では、Day 1～5（ジルコプラン投与後 0～120 時間）の各日に排泄された糞の一部を被験者ごとに採取して蓄積した。1 日当たりの総糞重量が得られなかったため、糞中排泄データは限定的であり、結果の解釈には注意が必要である。糞中排泄の評価では、推定値を算出した。

中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者のいずれでも、総ジルコプラン及び RA103488 の糞中濃度は BLQ（定量下限：10ng/mL）であった。不活性代謝物である RA102758 の糞中濃度は、中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者の各 2/8 例及び 3/8 例では BLQ であったが、その他の被験者では蓄積された糞中の RA102758 濃度が定量され、中等度 HIP 被験者 6/8 例で 10.10～59.50ng/mL、肝機能正常被験者 5/8 例で 11.90～81.90ng/mL であった。

ジルコプラン及びその代謝物の糞中濃度、並びに糞中排泄率の推定値から、中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者のいずれでも、ジルコプランの糞中排泄は最小限（総投与量の 1%未満）であることが示された。

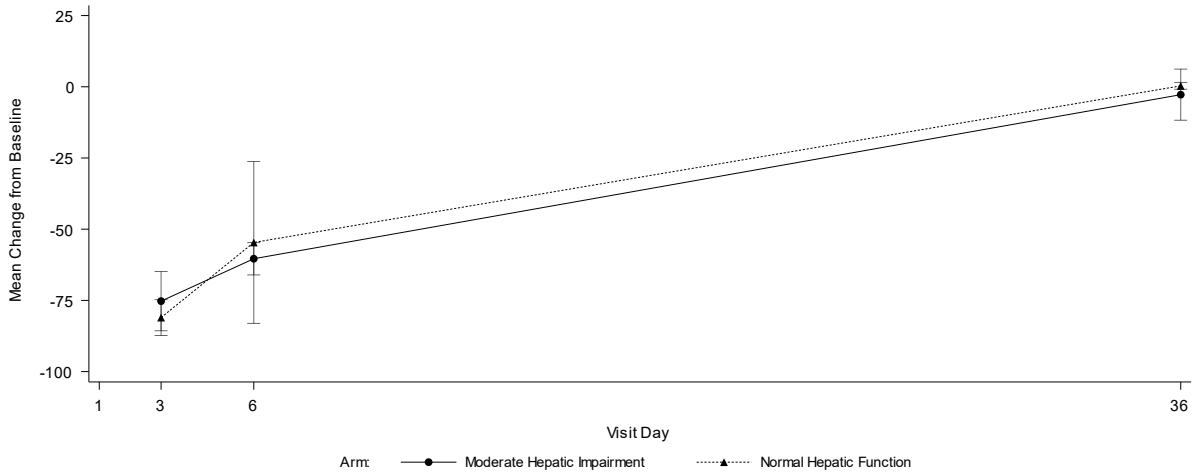
### 2.2.1.3.2 薬力学

#### 2.2.1.3.2.1 補体活性（ヒツジ赤血球溶血）

sRBC 溶血率のベースラインからの変化量を図 2-14 に示した。

中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者の補体活性に意義のある差は認められなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.2.12.2）。

**図 2-14 sRBC 溶血率のベースラインからの変化量−UP0094 試験（安全性解析対象集団）**




CSR=clinical study report; SD=standard deviation; sRBC=sheep red blood cell lysis
図は平均値±SD を示す。
Note: Complement activation=% hemolysis measured by the sRBC lysis assay
Data source: UP0094 CSR Figure 14.2.10

#### 2.2.1.3.2.2 血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）

中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者の血漿中 C5 濃度に意義のある差は認められなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.2.12.1）。

### 2.2.1.3.3 結論

ジルコプランの全身曝露量（AUC）は中等度 HIP 被験者で肝機能正常被験者より 24%低く、最高曝露量（$C_{max}$）は中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者で同程度であった。

ジルコプランの CL/F は中等度 HIP 被験者で肝機能正常被験者より 32%、及び体重で標準化した $V_z$/F は最高で 36%（中等度 HIP 被験者：0.1107L/kg、肝機能正常被験者：0.08164L/kg）高かった。結果として、終末相の半減期は中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者で同程度であった。

2 つの代謝物の全身曝露量（$AUC_{(0-t)}$）及び最高曝露量（$C_{max}$）の幾何平均値は、中等度 HIP 被験者で肝機能正常被験者よりわずかに高く、ジルコプランのクリアランスが肝機能正常被験者で増加することと一致していた（UP0094 試験 CSR Section 8.1.2）。

中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者のいずれでも、ジルコプラン及び RA103488（活性代謝物）の糞中濃度はごくわずか（BLQ）であった。中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者のいずれでも、不活性代謝物である RA102758 の糞中排泄がわずかに認められた（1%未満）。

中等度 HIP 被験者におけるジルコプランの曝露量がわずかに低かった（AUC の幾何平均値で 24%）にも関わらず、血漿中 C5 濃度及びジルコプランによる補体活性阻害のいずれの PD 解析でも、中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者に意義のある差は認められなかった。これらの結果から、中等度の HIP を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。

### 2.2.1.4 UP0114 試験（腎機能障害試験）［UP0114 CSR］

UP0114 試験は、重度 RI 被験者（$CL_{cr}$ が 30mL/分未満と定義）及び腎機能正常被験者（対照被験者）にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の PK を評価した第 I 相、非盲検試験であった。本試験には合計 16 例（重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者各 8 例）を組み入れた。試験デザインを UP0114 試験 CSR Section 9.1 に詳述した。

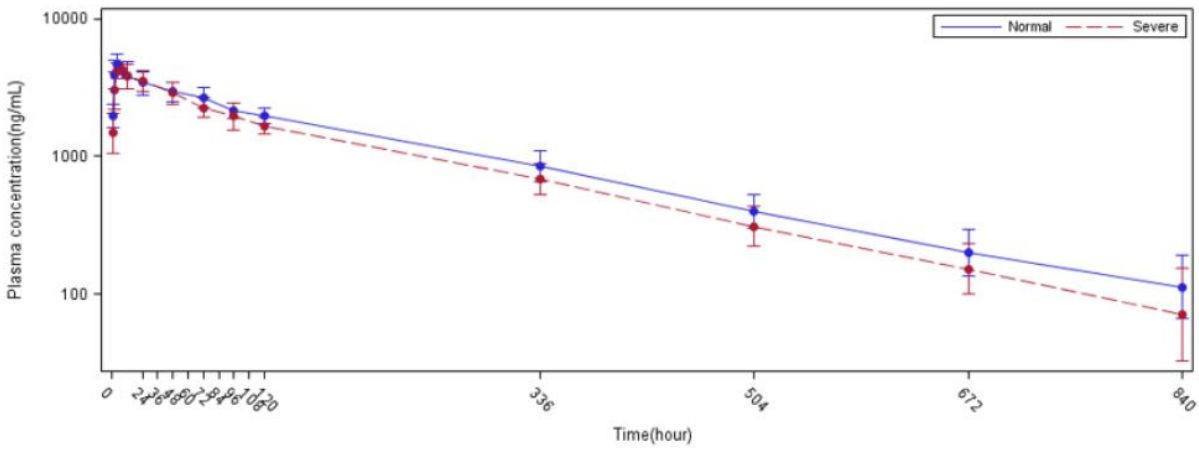
#### 2.2.1.4.1 薬物動態

##### 2.2.1.4.1.1 ジルコプランの薬物動態

ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の血漿中ジルコプラン濃度推移を図 2-15 に、ジルコプランの PK パラメータに対する RI の影響を ANOVA モデルで解析した結果を表 2-10 に示した。

ジルコプランを単回 SC 投与した時のジルコプランの PK プロファイルは、重度 RI 被験者と腎機能正常被験者で同様であった。$C_{max}$ 及び $AUC_{(0-\infty)}$の幾何最小二乗平均値は重度 RI 被験者で 4468.7ng/mL 及び 717144.3h·ng/mL、腎機能正常被験者で 4830.3ng/mL 及び 821508.2h·ng/mL、$t_{1/2}$ の平均値は重度 RI 被験者で 168.63 時間及び腎機能正常被験者で 178.75 時間であった（UP0114 試験 CSR Table 14.2.4.1、Table 14.2.5.1）。

**図 2-15 血漿中ジルコプラン濃度推移–UP0114 試験［治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）］**




CSR=clinical study report; PPS=Per Protocol Set; SD=standard deviation
図は平均値±SD を片対数スケールで示す。
Note: UP0114 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0114 CSR Figure 14.2.2.2.1

**表 2-10 ジルコプランの PK パラメータに対する RI の影響–UP0114 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Arm | N | n | Geo LSMean | Ratio | Ratio of Geo LSMeans | 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | Severe RI | 8 | 8 | 695854.5 | Severe RI/ Normal | 0.8813 | (0.7578, 1.0250) |
| | Normal | 8 | 8 | 789542.7 | | | |
| $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | Severe RI | 8 | 8 | 717144.3 | Severe RI/ Normal | 0.8730 | (0.7414, 1.0278) |
| | Normal | 8 | 8 | 821508.2 | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Severe RI | 8 | 8 | 4468.653 | Severe RI/ Normal | 0.9251 | (0.8161, 1.0487) |
| | Normal | 8 | 8 | 4830.329 | | | |

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Geo LSMean=geometric least squares mean; PK=pharmacokinetic; RI=renal impairment
Note: n=number of study participants in category
Note: N=number of study participants in respective arm (Severe RI, Normal)
Note: PK parameter was included in the statistical analysis if at least two-thirds of the total observations were available.
Note: ANOVA is used to test the significance of the effects of arm (severe RI study participants versus the control group of healthy study participants).
Data source: UP0114 CSR Table 14.2.5.1

#### 2.2.1.4.1.2 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者における代謝物（RA103488 及び RA102758）の薬物動態

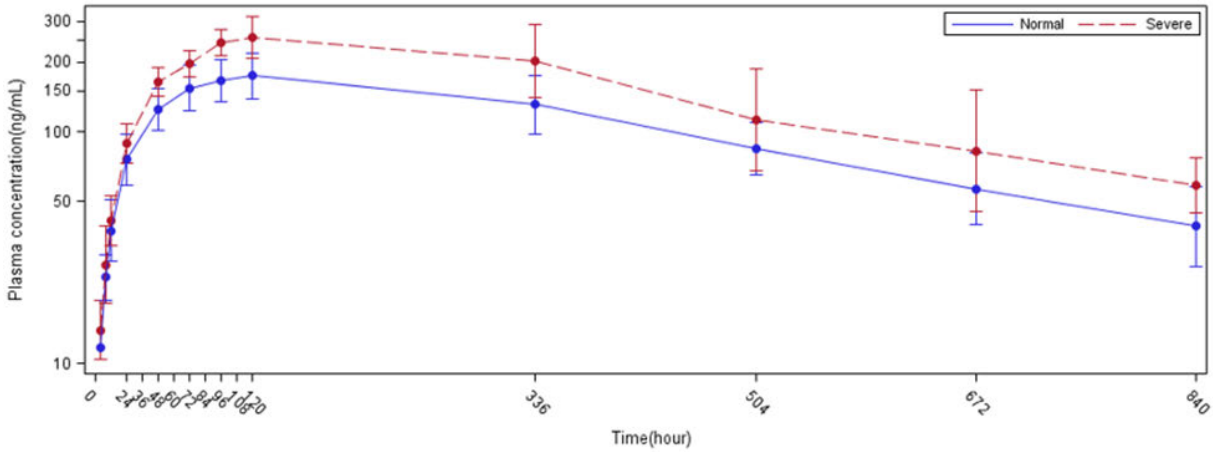
ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の RA103488 及び RA102758 の血漿中濃度時間推移を、それぞれ図 2-16（RA103488）及び図 2-17（RA102758）に示した。

重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも、血漿中 RA103488 濃度は投与 4 時間後に一部の被験者、及び投与 8 時間後にすべての被験者で検出され、投与 120 時間後（Day 6）に最高濃度に到達した。RA103488 の血漿中最高濃度の平均値（標準偏差）は、重度 RI 被験者で 261.0（51.9）ng/mL 及び腎機能正常被験者で 178.9（44.7）ng/mL であった（UP0114 試験 CSR Table 14.2.1）。

重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも、血漿中 RA102758 濃度は投与 8 時間後にすべての被験者で検出可能であった。投与後 120～336 時間（Day 15）に採血がなく、Day 15 における血漿中 RA102758 濃度は、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者で同程度であった。

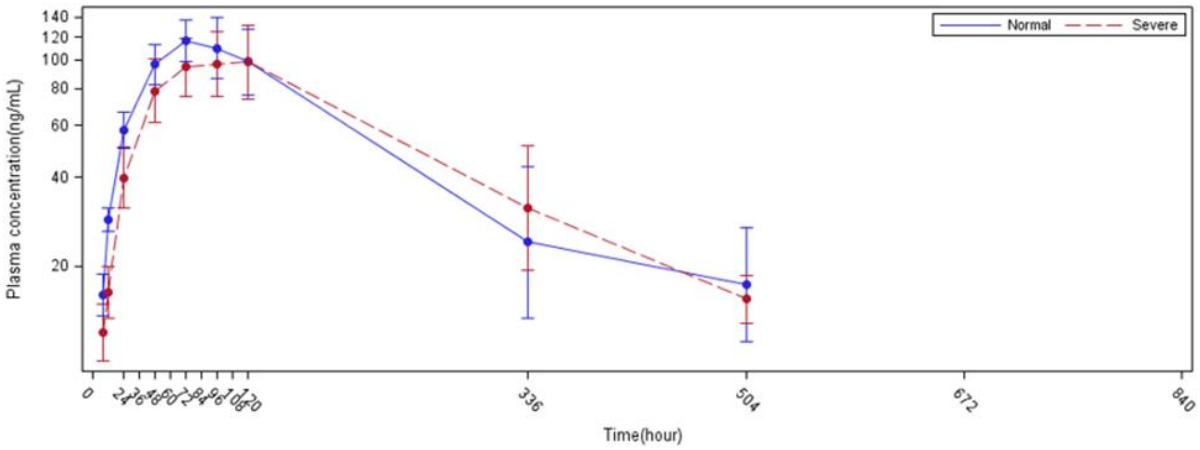
重度 RI 被験者における血漿中 RA102758 濃度の平均値は、片対数スケールでおおむね直線的に低下した。投与 672 時間後（Day 29）以降、血漿中 RA102758 濃度はいずれの被験者でも検出不能であった（UP0114 試験 CSR Table 14.2.1）。

**図 2-16 血漿中 RA103488 濃度時間推移–UP0114 試験（PPS）**




CSR=clinical study report; PPS=Per Protocol Set; SD=standard deviation
図は平均値±SD を片対数スケールで示す。
Note: UP0114 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0114 CSR Figure 14.2.2.2.1

**図 2-17 血漿中 RA102758 濃度時間推移–UP0114 試験（PPS）**




CSR=clinical study report; PPS=Per Protocol Set; SD=standard deviation
図は平均値±SD を片対数スケールで示す。
Note: UP0114 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0114 CSR Figure 14.2.2.2.1

#### 2.2.1.4.1.3 尿中薬物動態

RA103488 は、いずれの被験者の尿でも測定不能であった。ジルコプランは、重度 RI 被験者 1 例を除いて尿から検出されなかった。RA102758 は、腎機能正常被験者 8 例中 7 例の尿から検出されたが、重度 RI 被験者の尿からは検出されなかった。

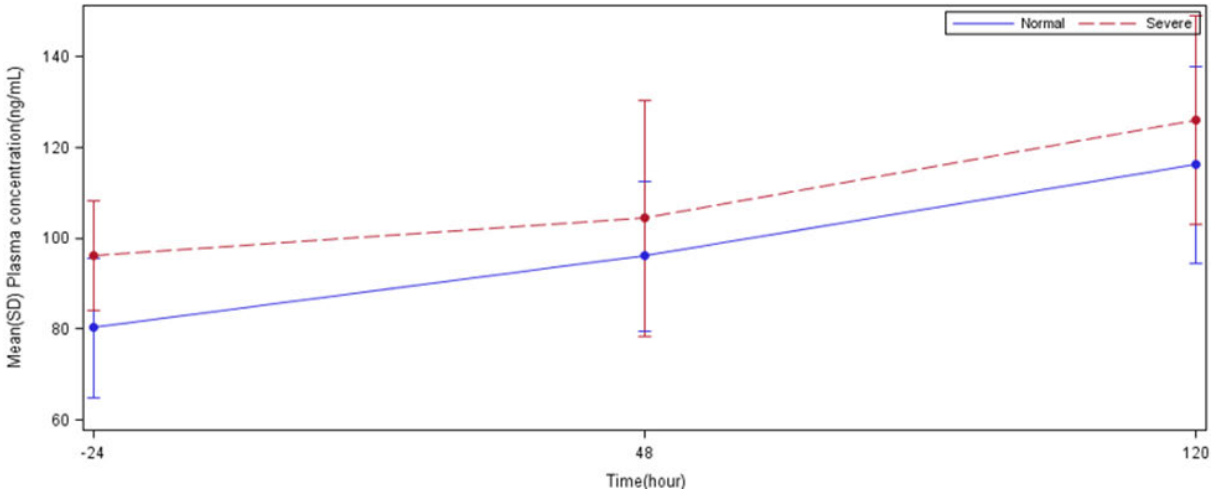
### 2.2.1.4.2 薬力学

#### 2.2.1.4.2.1 血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）

ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の血漿中 C5 濃度の経時変化を図 2-18 に示した。

C5 濃度はベースライン（Day −1）から Day 6 まで経時的に上昇した。Day −1 から Day 6 における C5 濃度の平均値（標準偏差）は、重度 RI 被験者で 96.1（12.1）～126.0（23.0）μg/mL、腎機能正常被験者で 80.4（15.4）～116.2（21.7）μg/mL であった。

**図 2-18　血漿中 C5 濃度の経時変化−UP0114 試験（安全性解析対象集団）**




C5=complement component 5; CSR=clinical study report; SD=standard deviation
図は平均値±SD を示す。
Note: UP0114 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0114 CSR Figure 14.3.2

#### 2.2.1.4.3　結論

ジルコプランの活性代謝物である RA103488 の曝露量は、$C_{max}$、$AUC_{(0-t)}$、及び $AUC_{(0-\infty)}$が腎機能正常被験者と比較して重度 RI 被験者で約 1.5 倍大きかったが、親化合物のジルコプランと比較して RA103488 の曝露量の絶対値が非常に少ないこと（$C_{max}$ は 20 分の 1 程度、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$ は 6～7 分の 1 程度）を考慮すると、重度 RI 被験者における曝露量増加の臨床的な影響はごくわずかであると考えられる。

ANOVA 及び共分散分析の結果におけるジルコプラン及びその不活性代謝物である RA102758 の曝露量に、重度 RI 被験者と腎機能正常被験者の間で統計学的な有意差は認められなかった。

ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の腎排泄量は、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも最小限であった（ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の合計で総投与量の 1%未満）。

C5 濃度は、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも、ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与後、Day −1 と比較して Day 3 及び 6 に増加した。

### 2.2.1.5　UP0093 試験（QT/QTc 評価試験）［UP0093 CSR］

UP0093 試験は、健康成人被験者を対象にジルコプラン 0.6mg/kg を反復投与した時の心室再分極に対する影響を評価した第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、QTc に対する血漿中ジルコプラン濃度の影響を評価することであった。また、本試験では、QT/QTc 延長に対する濃度反応関係の特性を評

価した。本試験では、被験者にジルコプラン 0.6mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与し、陽性対照にモキシフロキサシン 400mg を用いた。試験デザインを UP0093 試験 CSR Section 3.1 に詳述した。

#### 2.2.1.5.1 薬物動態

ジルコプラン 0.6mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の Day 1 及び 7 におけるジルコプランの血漿中 PK パラメータを表 2-11 に示した。

総ジルコプランの全身曝露量の指標である $C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$ の幾何平均値は、いずれも Day 1 と比較して Day 7 で高く、連日投与による蓄積性を示し、ジルコプランのクリアランスが比較的低いことを反映している。Day 7 の $C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$ は Day 1 と比較して約 3 倍高かった。初回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 7）のいずれでも、血漿中ジルコプラン濃度は投与 4 時間後に最高値に到達し、$t_{max}$ はいずれも一定であった。Day 1 及び 7 における被験者間のばらつきは同程度であった。

陽性対照であるモキシフロキサシンの PK は、予測されたとおりであった（UP0093 試験 CSR Section 9.1.4）。

**表 2-11 ジルコプランの血漿中 PK パラメータ–UP0093 試験（PK 解析対象集団）**

| Time point/parameter | Day 1 | Day 7 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | |
| N | 32 | 30 |
| Geometric mean | 8372 | 23940 |
| Geometric CV(%) | 11.52 | 11.37 |
| Minimum – maximum | 6430 – 10500 | 20200 – 29800 |
| $AUC_{tau}$ (h·ng/mL) [a] | | |
| N | 32 | 30 |
| Geometric mean | 149000 | 459100 |
| Geometric CV(%) | 9.32 | 11.20 |
| Minimum – maximum | 124000 – 181000 | 338000 – 549000 |
| $t_{max}$ (h) | | |
| N | 32 | 30 |
| Median | 4.01 | 4.00 |
| Minimum – maximum | 2.00 – 8.05 | 1.97 – 10.10 |

CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic
Geometric CV=100×[exp (s^2)−1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Geometric CV% was calculated only if at least two thirds of the parameters were properly determined parameters.
Note: UP0093 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
a. On Day 1, $AUC_{tau}$ reflects the area under the concentration-time curve from predose (time 0) to 24 hours ($AUC_{(0-24)}$).
Data source: UP0093 CSR Table 14.2.5

#### 2.2.1.5.2 薬力学

血漿中ジルコプラン濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図（モデル E：ジルコプラン単独）を図 2-19 に、ΔΔQTcF のモデル予測値、ΔΔQTcF 推定値、及び血漿中ジルコプラン濃度の十分位数（モデル E：ジルコプラン単独）を図 2-20 に示した。

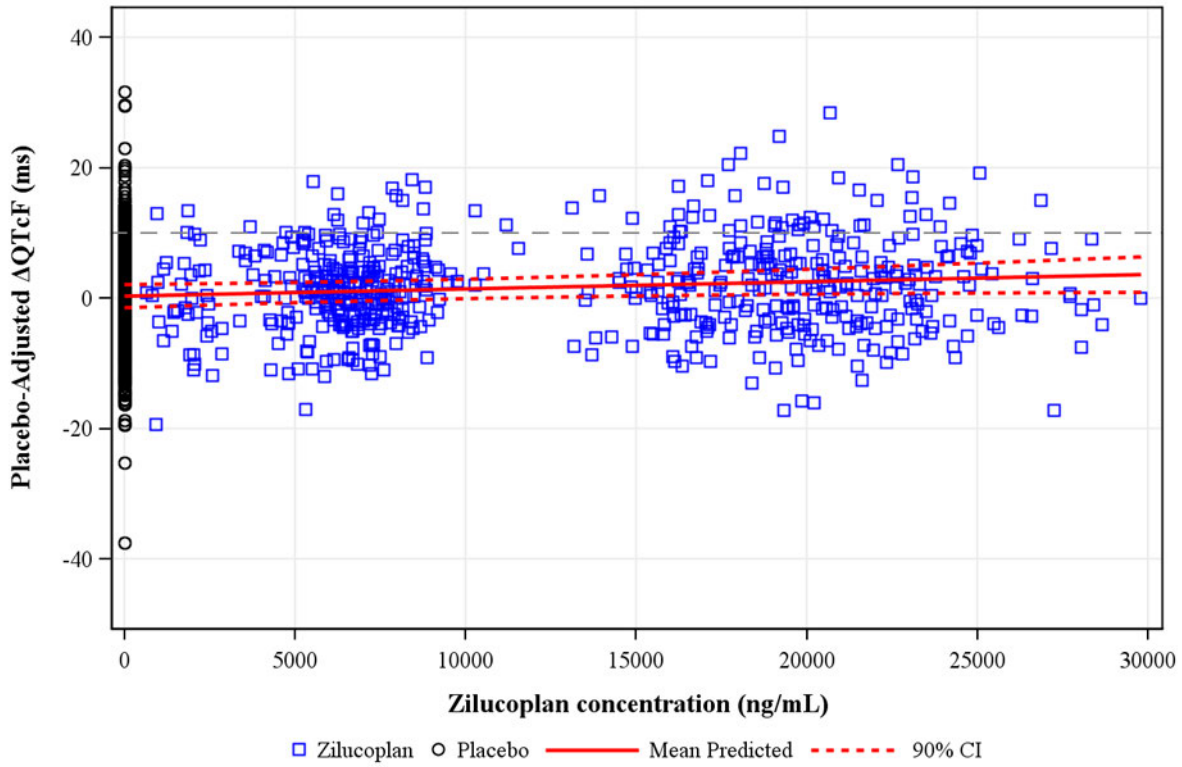
標準化した残差に対する予測値、ジルコプラン濃度、規定時間、及び投与薬剤の図から、標準化した残差が 0 付近に 0 を挟んで対称的に分布し、ばらつきもおおむね一定であることが示された（UP0093 試験 CSR Figure 14.2.11.2.12.5、Figure 14.2.11.2.13.5、Figure 14.2.11.2.14.5、Figure 14.2.11.2.15.5）。

Goodness-of-fit プロット（図 2-20）により、線形混合効果モデルの妥当性を最終的に評価した。この図から、第 5 十分位数を除くすべての濃度で、ΔΔQTcF 予測値が ΔΔQTcF の推定値に近似していることが示された。この結果から、提示したモデルが ΔΔQTcF とジルコプラン濃度の関係を適切に示すことが確認された。

本試験で評価した血漿中ジルコプラン濃度の範囲内（最高 29800ng/mL）では、ジルコプランが 10 ミリ秒を超える ΔΔQTcF 延長作用を有する可能性は除外可能であると判断した。陽性対照であるモキシフロキサシンを用いた分析感度の解析を、ジルコプランの濃度－QTc 解析と同じモデルで実施した。その結果、推定された傾きは 1ng/mL あたり 0.0028 ミリ秒と正の値で統計学的に有意（90% CI：0.00122～0.00434）であり、モキシフロキサシン濃度が最高値に到達した時の QT に対する影響は 9.80 ミリ秒（90% CI：5.84～13.75 ミリ秒）と予測され、90% CI の下限値が 5 ミリ秒超であったことから、分析感度が実証された。これらの結果から、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに記載されているように、ジルコプランの QT/QTc 評価は陰性であることが示された。

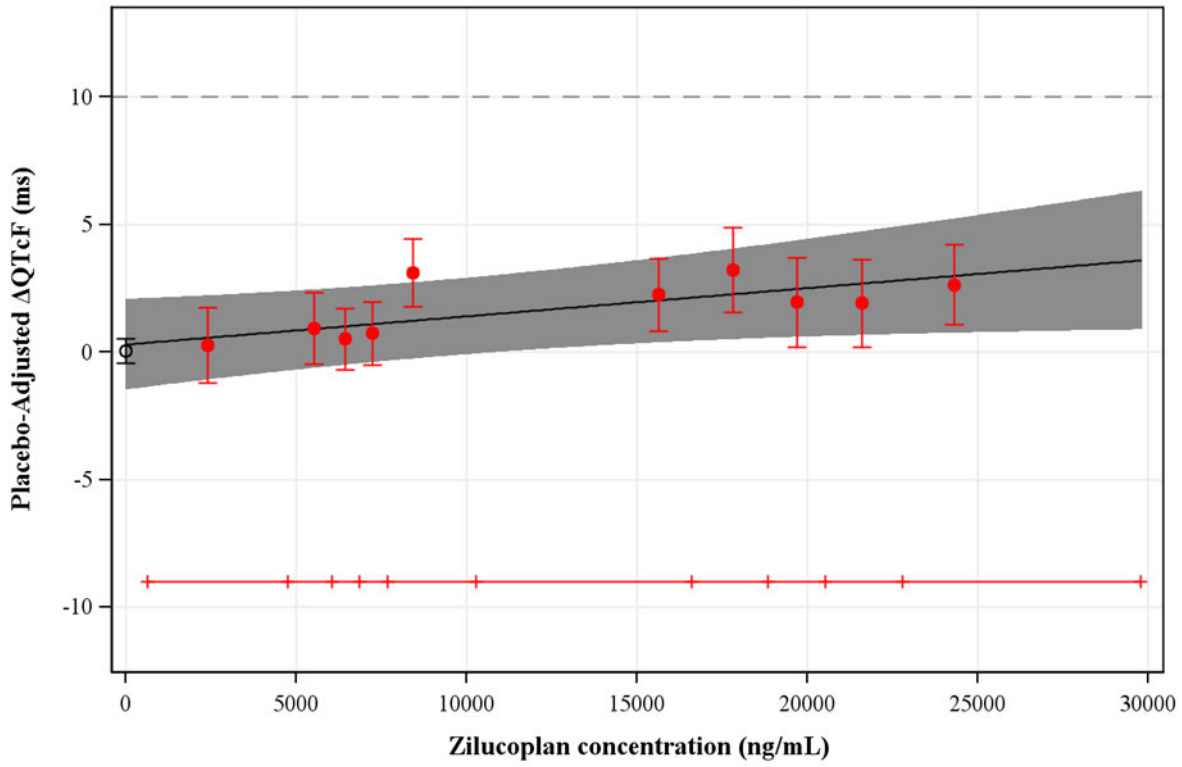
また、ジルコプラン 0.6mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時、HR 及び心臓伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）における臨床的に重要な影響は認められなかった。

**図 2-19　血漿中ジルコプラン濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図（モデル E：ジルコプラン単独）−UP0093 試験（PK/QTc 解析対象集団）**




CI=confidence interval; CSR=clinical study report; ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo-corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which was calculated from the equation ΔΔQTcF(ms)=0.29(ms)+0.00011(ms per ng/mL)×zilucoplan plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and estimated ΔΔQTcF by study participants for each active group and placebo group. The individually estimated $\Delta\Delta QTcF_{i,k}$ equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for study participant i administered with active drug or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.
Note: UP0093 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0093 CSR Figure 14.2.11.2.9.5

**図 2-20 ΔΔQTcF のモデル予測値、ΔΔQTcF 推定値、及び血漿中ジルコプラン濃度の十分位数（モデル E：ジルコプラン単独）−UP0093 試験（PK/QTc 解析対象集団）**




CI=confidence interval; CSR=clinical study report; ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo-corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which was calculated from the equation ΔΔQTcF(ms)=0.29(ms)+0.00011(ms per ng/mL)×zilucoplan plasma concentration (ng/mL).
The red filled circles with vertical bars denote the estimated mean ΔΔQTcF with 90% CI displayed at the associated median plasma concentration within each decile for zilucoplan, among which the individually estimated $\Delta\Delta QTcF_{i,k}$ equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for study participant i administered with zilucoplan at time point k minus the estimation of time effect at time point k. The black circle with vertical bars denotes the mean ΔΔQTcF with 90% CI for placebo at a concentration of 0.
The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for zilucoplan. The area between each decile represents the point at which 10% of the data are present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes the 10% to 20% of the data and so on.
Note: UP0093 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Data source: UP0093 CSR Figure 14.2.11.2.10.5

### 2.2.1.5.3 結論

ICH E14 ガイドラインに従って実施した本試験では、臨床用量を超えるジルコプラン 0.6mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時、HR 及び心臓伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。また、本試験で評価された血漿中ジルコプラン濃度の範囲内（最高 29800ng/mL）では、ジルコプランが 10 ミリ秒を超える ΔΔQTcF 延長作用を有する可能性は除外可能であると判断した。これらの結果は、ICH E14 ガイドラインに記載されているように、ジルコプランの QT/QTc 評価が陰性であったことを示した。ジルコプラン 0.6mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の曝露量は、ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した MG0010 試験と比較して大幅に多かった。

ジルコプラン 0.6mg/kg を投与した時、ジルコプランの PK（$C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$）は予測どおりであり、反復投与による蓄積性を示した。

### 2.2.1.6 UP0115 試験（異なる投与部位の比較試験）［UP0115 CSR］

UP0115 試験は、健康被験者を対象にジルコプランを異なる部位に投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価した 2-way 不完全クロスオーバー試験であった。本試験では、ジルコプランを 3 箇所の異なる部位（対照部位：腹部、試験部位：大腿部及び上腕。グループ A：腹部対上腕、グループ B：腹部対大腿部）に単回 SC 投与した時、投与部位の違いがジルコプランの PK に及ぼす影響を評価した。試験デザインを UP0115 試験 CSR Section 3.1 に詳述した。

#### 2.2.1.6.1 薬物動態

ジルコプランを単回 SC 投与した時の、ジルコプランの血漿中 PK パラメータに及ぼす投与部位の影響の統計解析（ANOVA）結果を、投与部位別にそれぞれ表 2-12（グループ A：腹部 A 及び上腕）及び表 2-13（グループ B：腹部 B 及び大腿部）に示した。

グループ A 及びグループ B のいずれでも、ジルコプランの主要な PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$）の幾何平均値に、顕著な差は認められなかった。

各投与部位におけるジルコプランの相対的バイオアベイラビリティを ANOVA で評価した。その結果、グループ A（腹部 A 対上腕）及びグループ B（腹部 B 対大腿部）のいずれでも、ジルコプランの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$における幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった。

**表 2-12 ジルコプランの血漿中 PK パラメータに対する投与部位の影響：グループ A–UP0115 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Injection site | n | Geo LSMean | 95% CI | Ratio (Arm/Abdomen) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Estimate | 90% CI | ANOVA CV[a] (%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Abdomen (A) | 7 | 5472 | (4607, 6500) | 0.9579 | (0.8803, 1.042) | 6.94 |
| | Arm (C) | 7 | 5242 | (4413, 6226) | | | |
| $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | Abdomen (A) | 7 | 827500 | (787200, 869800) | 0.9776 | (0.9260, 1.032) | 4.71 |
| | Arm (C) | 7 | 808900 | (769600, 850300) | | | |

A=abdomen; ANOVA=analysis of variance; C=arm; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; LSMean=least-squares mean; PK=pharmacokinetic

Note: During each Treatment Period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen (A)” above) or arm in a randomized order.

Note: The Abdomen A and Arm injection sites were imbalanced in the number of study participants per Treatment Period; this was accounted for in the geo LSMean.

a. Intra-individual CV

Data source: UP0115 CSR Table 5.1.3

**表 2-13 ジルコプランの血漿中 PK パラメータに対する投与部位の影響：グループ B–UP0115 試験（PK 解析対象集団）**

| Parameter | Injection site | n | Geo LSMean | 95% CI | Ratio (Thigh/Abdomen) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Estimate | 90% CI | ANOVA CV[a] (%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Abdomen (B) | 8 | 5905 | (5137, 6787) | 0.8642 | (0.8017, 0.9316) | 7.74 |
| | Thigh (D) | 8 | 5103 | (4440, 5865) | | | |
| $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | Abdomen (B) | 8 | 903400 | (781400, 1044000) | 0.9700 | (0.9347, 1.007) | 3.81 |
| | Thigh (D) | 8 | 876300 | (757900, 1013000) | | | |

ANOVA=analysis of variance; B=abdomen; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; D=thigh; Geo=geometric; LSMean=least-squares mean; PK=pharmacokinetic
Note: During each Treatment Period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen (B)” above) or thigh in a randomized order.
a. Intra-individual CV
Data source: UP0115 CSR Table 5.1.3

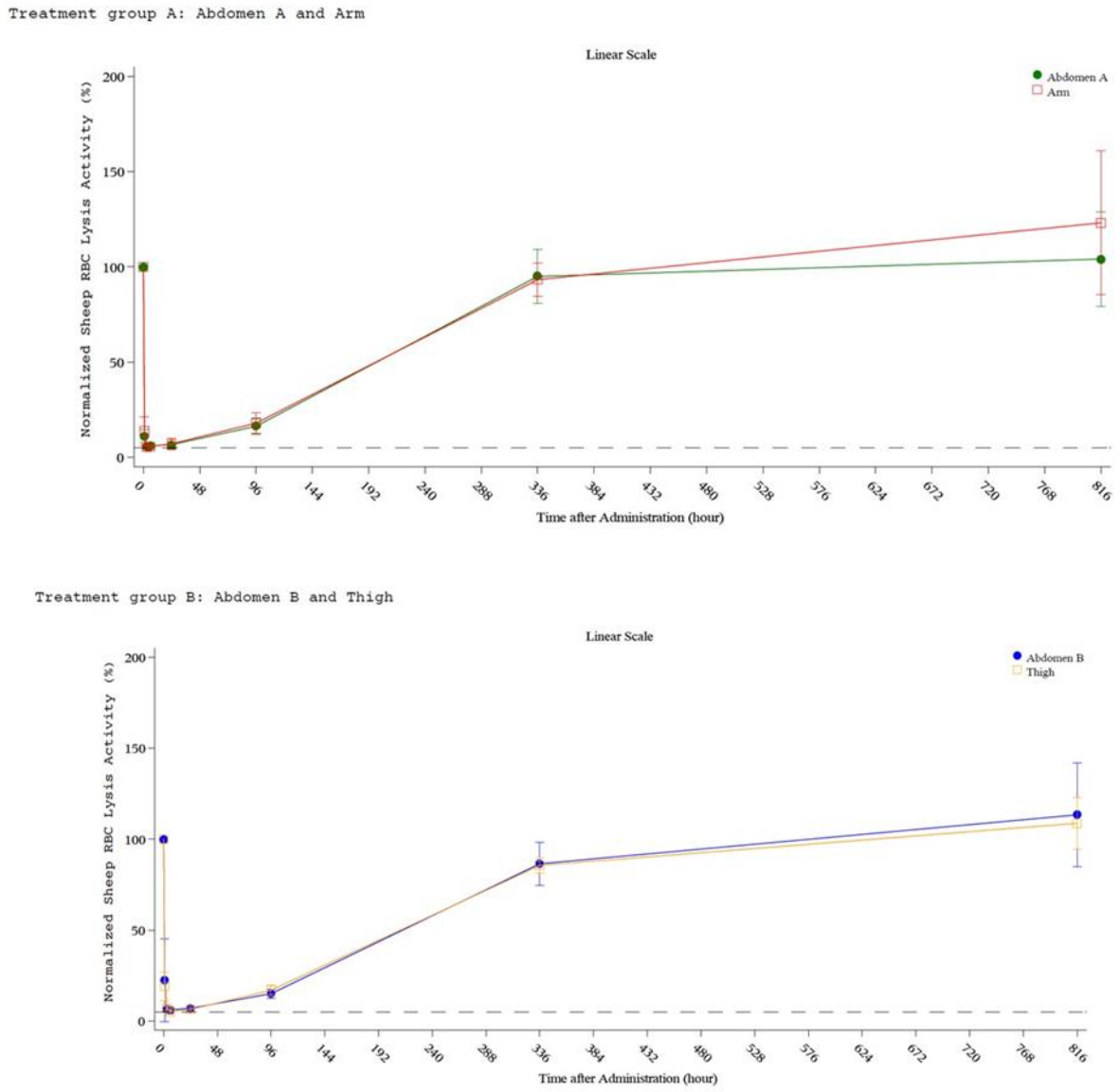
### 2.2.1.6.2 薬力学

#### 2.2.1.6.2.1 補体活性（ヒツジ赤血球溶血）

ジルコプランを単回 SC 投与した時の、補正した sRBC 溶血率の経時変化を図 2-21 に示した。

グループ A（腹部 A 及び上腕）及びグループ B（腹部 B 及び大腿部）のいずれでも、補正した sRBC 溶血率の平均値の推移は、Day 35（投与 816 時間後）まで投与部位間で同様であった。

**図 2-21 補正した sRBC 溶血率の経時変化−UP0115 試験［最大の解析対象集団（FAS）］**




CI=confidence interval; CSR=clinical study report; FAS=Full Analysis Set; sRBC=sheep red blood cell
Note: Reference line indicates 5% normalized sRBC lysis activity.
Note: During each Treatment Period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen A" above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen B" above) or thigh in a randomized order. The arithmetic means and corresponding 95% CIs for each pair of injection sites are displayed in this figure.
Data source: UP0115 CSR Figure 1.9

### 2.2.1.6.3 結論

ジルコプラン 0.3mg/kg を異なる投与部位（腹部、上腕、及び大腿部）に単回 SC 投与した時、グループ A（腹部 A 及び上腕）及びグループ B（腹部 B 及び大腿部）のいずれでも、血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の推移は投与部位間で同様であった。

グループ A 及びグループ B のいずれでも、ジルコプランの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何最小二乗平均値の比は 1 に近い値であり、その 90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった。

グループ A 及びグループ B のいずれでも、ジルコプランの $t_{1/2}$、AUC、及び CL/F の幾何平均値、並びに $t_{max}$ の中央値に投与部位による顕著な差は認められなかった。

ジルコプラン 0.3mg/kg を異なる投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）に単回 SC 投与した時の PK は、投与部位の違いに関わらずいずれも同様であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg を異なる投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）に単回 SC 投与した時、補正した sRBC 溶血率を指標としたジルコプランの PD は、投与部位の違いに関わらずいずれも同様であった。

## 2.2.2 第 II 相臨床試験

### 2.2.2.1 MG0009 試験［MG0009 CSR］

MG0009 試験は、gMG 患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び予備的有効性を評価した第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。被験者をスクリーニング時の Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアに基づいて層別化し（17 以下又は 18 以上）、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、又はプラセボ投与のいずれかに 1：1：1 の割合で割り付けて治験薬を反復 SC 投与した。

本試験は主要パート、継続パート、及び切替え群から構成された。試験期間中、間隔を空けて PK 及び PD の検体を採取した。

本試験の最初の 12 週間（主要パート）はプラセボ対照期間であった。主要パート終了時に、主要パートでプラセボを投与されていた被験者をジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 投与に切り替え、その後 12 週間試験を継続した。すべての被験者にジルコプランを 24 週間以上投与するため、更に 12 週間試験を延長した。24 週間経過後のいずれかの時点で、ジルコプラン 0.1mg/kg を投与されていた被験者をジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた（切替え被験者）。切替え被験者は 3 例のみであったため、この被験者に関しては要約していない。

#### 2.2.2.1.1 薬物動態

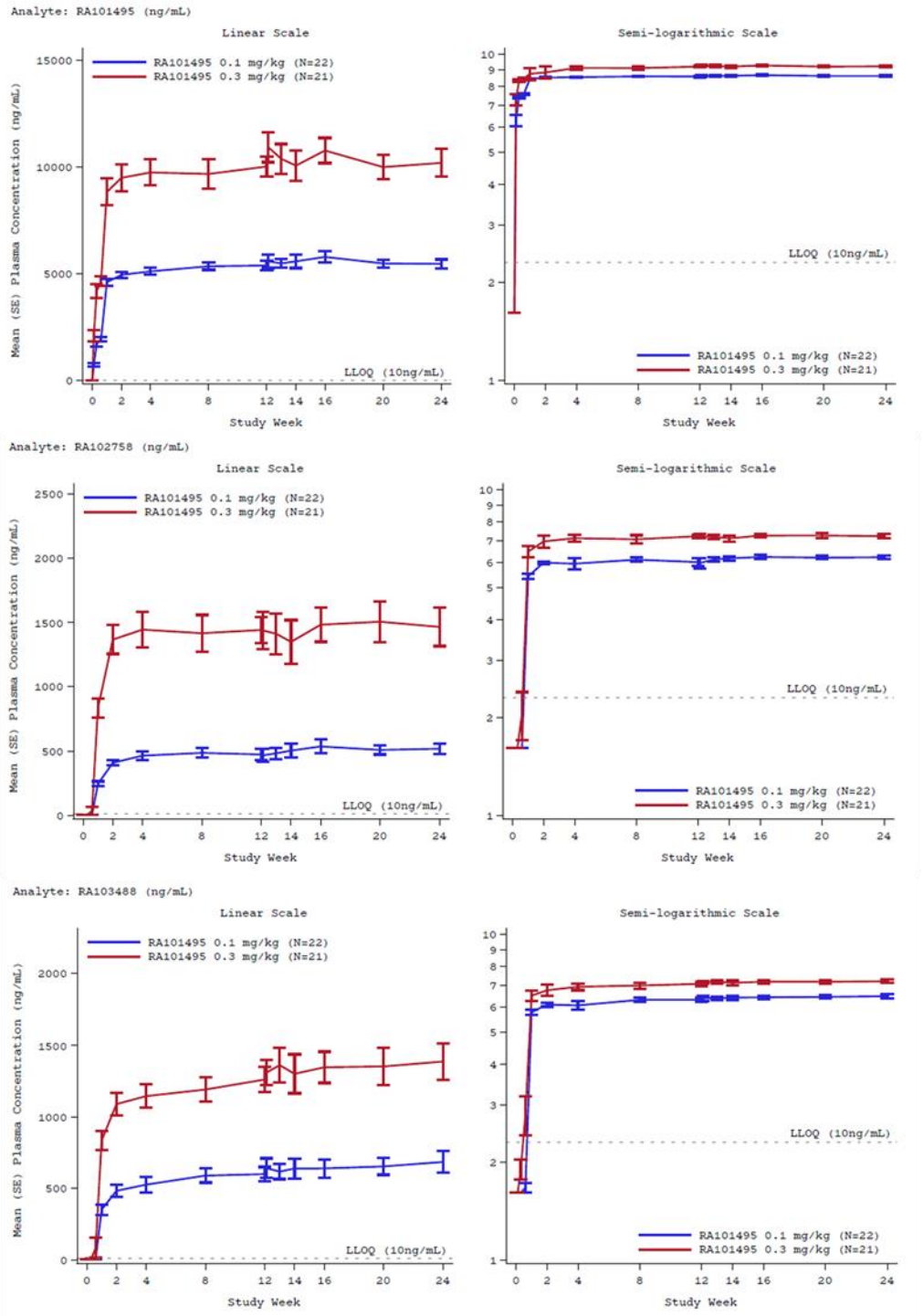
##### 2.2.2.1.1.1 主要パート及びジルコプラン投与開始後の 24 週間

**（1） ジルコプランの薬物動態**

ジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の血漿中濃度時間推移を図 2-22 に示した。

血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、主要パートの Day 1 及びプラセボ投与から切り替えた初日のジルコプランの初回投与後から速やかに上昇し、Week 1～4 にかけて緩やかに上昇し続けた。その後、Week 4～12 にかけて定常状態を維持し、実薬投与の 24 週間における残りの期間でも定常状態のまま推移した。ジルコプラン 0.1mg/kg 投与と 0.3mg/kg 投与を比較した時、血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は 0.3mg/kg 投与で高かった。0.1mg/kg 投与と 0.3mg/kg 投与間の血漿中ジルコプラン濃度における増加の程度は、用量比例をわずかに下回った（図 2-22、MG0009 試験 CSR Table 14.3.8.2）。

**図 2-22 ジルコプラン、RA102758、及び RA103488 血漿中濃度の幾何平均値の時間推移：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–MG0009 試験（PK 解析対象集団）**




BLQ=below limit of quantification; CSR=clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; RA101495=zilucoplan; SE=standard error
Note: Values BLQ were replaced by the value LLOQ/2 (=5ng/mL).
Note: Geometric mean and SE were only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Data source: MG0009 CSR Figure 2.1.1

### （2） 代謝物（RA103488 及び RA102758）の薬物動態

主要パート及びジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるジルコプランの主要な 2 つの代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度の幾何平均値は、主要パートの Day 1 及びプラセボ投与から切り替えた初日のジルコプランの初回投与後から速やかに上昇し定常状態に到達した。その後、Week 4～12 にかけて定常状態を維持し、実薬投与の最初の 24 週間における残りの期間でも定常状態のまま推移した。RA103488 及び RA102758 の血漿中濃度はジルコプランと比較して低く、0.1mg/kg 投与時と比較して 0.3mg/kg 投与時で高かった。血漿中 RA102758 濃度はおおむね用量比例的に上昇したが、血漿中 RA103488 濃度は用量比例的な上昇をわずかに下回った。血漿中 RA103488 濃度は、実薬投与の最初の 24 週間にわたって経時的にわずかに上昇した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.8.1、Table 14.3.8.1.1、Table 14.3.8.2）。

## 2.2.2.1.2 薬力学

### 2.2.2.1.2.1 補体活性（ヒツジ赤血球溶血）

### （1） 主要パート及びジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における sRBC 溶血率のベースラインからの変化量を表 2-14 に示した。

主要パート又はジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプランの初回投与 1 時間後から sRBC 溶血阻害が用量依存的に認められた。sRBC 溶血阻害は補体の古典経路における阻害を反映している。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、sRBC 溶血阻害が Week 2 に最大（95%）を示し、その後もこのレベルが維持された。一方、プラセボ群における sRBC 溶血阻害はごくわずかであった。溶血阻害の結果から、ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、完全な阻害レベル（95%）がジルコプラン投与開始後の 24 週間をとおして維持されたことが示された。この結果は、本試験の主要パートの初期に認められた結果と同様であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.7.1）。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるベースライン時の sRBC 溶血阻害の平均値は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群で同程度であった（表 2-14）。

**表 2-14　sRBC 溶血率のベースラインからの変化量：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–MG0009 試験（PD 解析対象集団）**

| Time Point<br>Variable<br>Statistic | ZLP<br>0.1mg/kg<br>N=22 | ZLP<br>0.3mg/kg<br>N=20 |
|---|---|---|
| **Baseline, n** | 22 | 20 |
| Mean (SD) | 98.05 (6.10) | 98.01 (4.51) |
| **Week 12, predose** | | |
| CFB, n | 22 | 18 |
| CFB, mean (SD) | −81.52 (14.25) | −92.04 (9.66) |
| **Week 24, predose** | | |
| CFB, n | 18 | 18 |
| CFB, mean (SD) | −75.37 (20.80) | −93.50 (4.62) |

CFB=change from Baseline; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; sRBC=sheep red blood cell; ZLP=zilucoplan

Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.

Data source: MG0009 CSR Table 14.3.7.2.1

#### 2.2.2.1.2.2 血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）

**（1） 主要パート及びジルコプラン投与開始後の 24 週間**

主要パート又はジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるベースラインの C5 濃度の平均値は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群、0.3mg/kg 群、及びプラセボ群で同程度であった。主要パートの Day 1 における治験薬投与後の C5 濃度の LSM の程度は、プラセボ群（範囲：1～−6）と比較してジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 群で高かった。ジルコプラン投与開始後の 24 週間をとおして、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群における C5 濃度のベースラインからの変化量の平均値はおおむね同程度で、24 週間をとおして上昇した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.7.4.1）。

本測定結果から得たデータにはばらつきが認められるため、データの解釈は限定的である。

#### 2.2.2.1.3 結論

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 群における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、ジルコプランの投与開始 4 週間後までに定常状態に到達し、試験期間をとおして（最長 24 週間）定常状態のまま推移した。規定の評価時点における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、予測された範囲内であった。ジルコプランを 24 週間投与した時の PK 及び PD は、本試験の 12 週間の主要パートと同様であった。

ジルコプラン初回投与後の $C_{max}$ はジルコプラン 0.1mg/kg 投与時と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与時に最高で 2.5 倍高く、$t_{max}$ は単回投与時と同程度であった。

ジルコプランは sRBC 溶血を阻害した。ジルコプラン 0.1mg/kg 投与と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与では、sRBC 溶血阻害が初回投与後から速やかに認められ、すべての投与間隔で顕著であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与では、Week 1 までに完全な溶血阻害レベルに到達し、24 週間をとおして維持された。

プラセボ群における溶血阻害は、ごくわずかであった。

### 2.2.3 第 III 相臨床試験

#### 2.2.3.1 MG0010 試験［MG0010 CSR］

MG0010 試験は、gMG 患者を対象にジルコプランの有効性、安全性、及び忍容性を評価した多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。被験者をベースライン時の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコア（9 以下又は 10 以上）、QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）、及び地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）に基づいて層別化し、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与又はプラセボ投与のいずれかに 1：1 の割合で割り付けて、治験薬を連日 SC 投与した。

本邦では、治験薬投与後の安全性を確認するために、Day 1 の治験薬投与後に被験者は一晩入院した。治験薬を適切に自己投与できることを確認するため、被験者は Day 2 の治験薬投与を治験実施医療機関の職員の監督下で退院前に実施し、追加の質問に回答した。本試験では、このような事前に予定された一晩の観察入院については重篤な有害事象とみなさなかった（注射技術の向上のみ

を目的に入院期間が延長した場合も同様）。一晩の観察後、被験者は割り付けられた治験薬の自己 SC 投与を盲検下で以降の 12 週間連日継続した。

本試験の試験期間は最長約 16 週間で、スクリーニング期間（最長 4 週間）及び投与期間（12 週間）から構成された。投与期間中、被験者は Week 1 及び 2、以降は月に 1 回（Week 4、8、及び 12）治験実施医療機関に来院して有効性、安全性、及び忍容性の評価を受けた。追加の評価項目には、質問票、バイオマーカー検体採取、PK、PD、及び任意のファーマコゲノミクス検査を含んだ。PK 及び PD 評価用検体を Day 1、8、15、29、57、及び 84（Week 12）に採取した。

すべての被験者は本試験の 12 週間の投与期間終了時に継続試験（MG0011 試験／RA101495 02.302 試験）でジルコプランの投与を受けることを選択できた。

#### 2.2.3.1.1 薬物動態

##### 2.2.3.1.1.1 全体集団

**（1） ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度**

ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度時間推移を図 2-23 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、ジルコプランの血漿中トラフ濃度は Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで定常状態のまま推移した。Week 4～12 における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、12433.2～12981.7ng/mL であった。ジルコプランの代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度も同様に、Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで定常状態のまま推移した（MG0010 試験 CSR Table 14.3.21.1）。

**図 2-23 ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度時間推移–MG0010 試験（PK-PPS）**

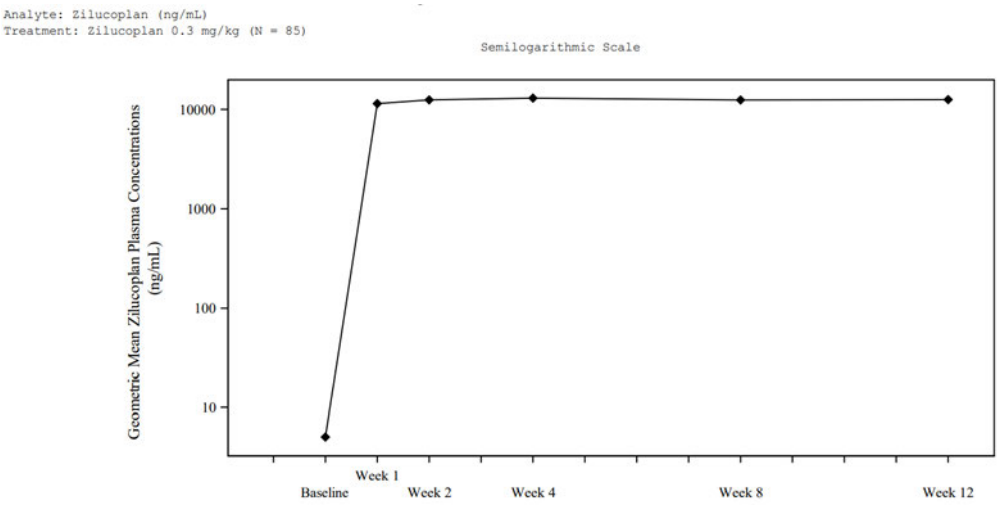
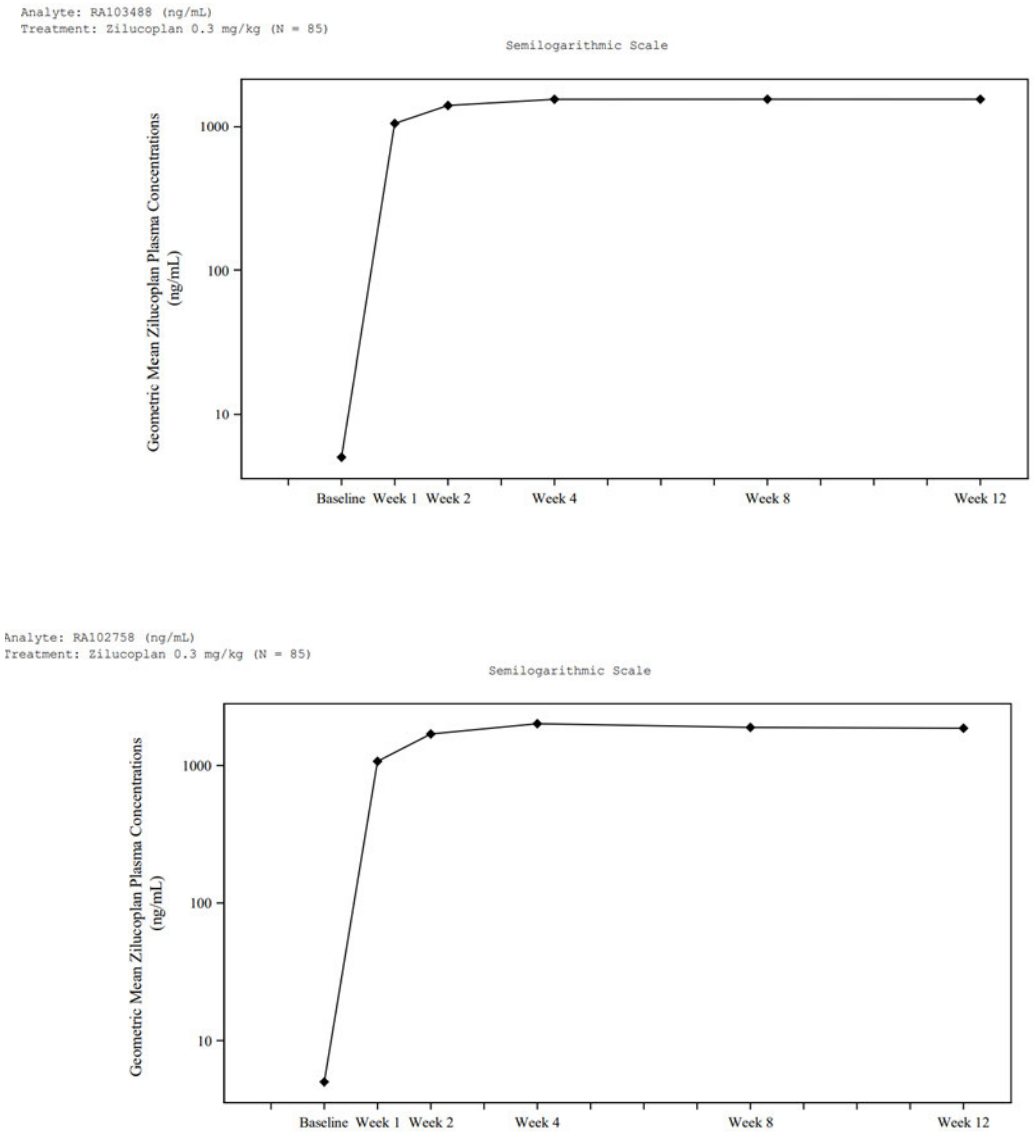


**図 2-23 ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度時間推移–MG0010 試験（PK-PPS）（続き）**




CSR=clinical study report; IMP=investigational medicinal product; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set; ZLP=zilucoplan
図はジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度の幾何平均値を片対数スケールで示す。
Note: The top graph displays the geometric mean ZLP plasma concentrations (ng/mL), the middle one reflects RA103488 concentration, and the bottom graph reflects the concentration profile of RA102758 (title y-axis erroneously states ZLP concentration for all).
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks prior.
Data source: MG0010 CSR Figure 2.3.2

#### 2.2.3.1.1.2 日本人集団

日本人集団における血漿中ジルコプラン濃度は、全体集団と同程度であった。ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、全体集団と同様に Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで安定して推移した（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.1、Table 14.3.21.2）。

### 2.2.3.1.2 薬力学

#### 2.2.3.1.2.1 全体集団

**（1） 補体活性（ヒツジ赤血球溶血）**

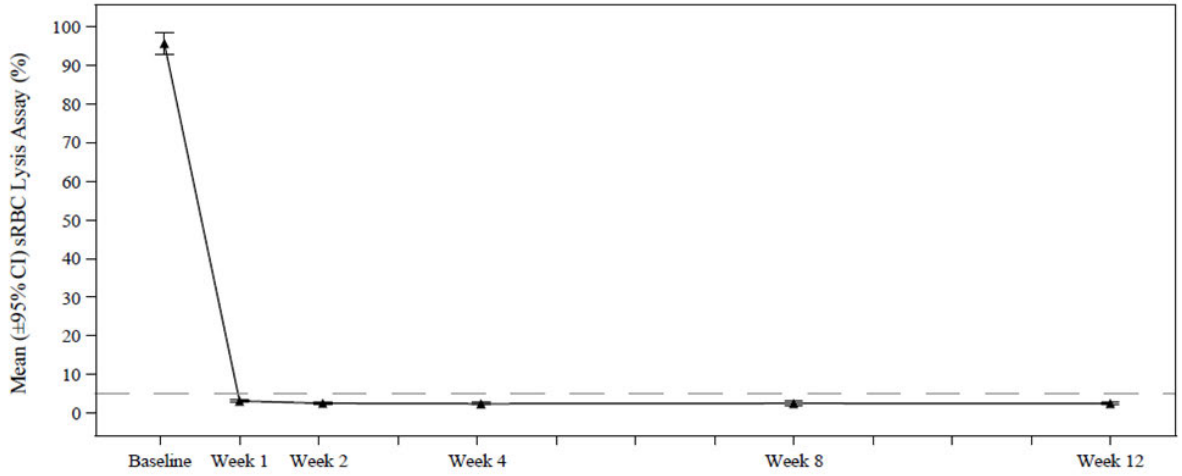
ジルコプラン 0.3mg/kg 投与時の sRBC 溶血率の経時的推移を図 2-24 に示した。

本試験では、被験者にジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 12 週間連日投与した。ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、sRBC 溶血試験では Week 1～12 に完全な補体阻害が示され、Week 12 では溶血阻害率は 98%であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.3.1）。

プラセボ投与では、ベースラインの sRBC 溶血率が試験期間をとおして維持された。

ベースラインにおける sRBC 溶血率の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群における sRBC 溶血阻害の程度は、ベースライン後のすべての評価時点で一貫して顕著な PD 効果を示し、CI に 0 を含まなかった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の Week 12 における sRBC 溶血率の LSM の差は、約 90%であった。プラセボ群における sRBC 溶血率のベースラインからの変化率は、試験期間をとおしてごくわずかであった。

**図 2-24 sRBC 溶血率の経時的推移–MG0010 試験（PD-PPS）**




CI=confidence interval; CSR=clinical study report; IMP=investigational medicinal product; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set; sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプラン 0.3mg/kg 投与における sRBC 溶血率の平均値±95% CI を示す。
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks.
Data source: MG0010 CSR Figure 2.3.3

**（2） 血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）**

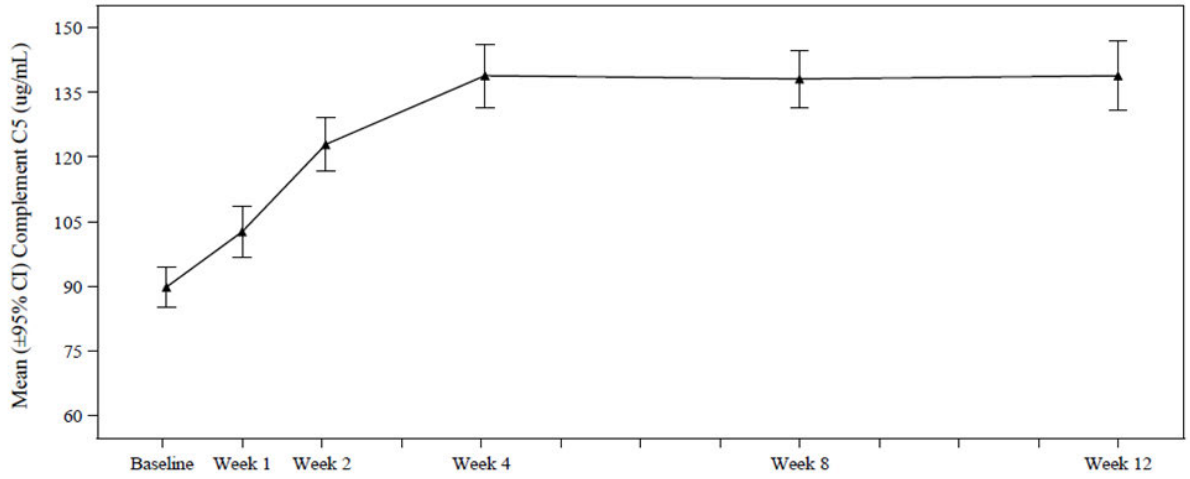
ジルコプラン 0.3mg/kg 投与時の C5 濃度の経時的推移を図 2-25 に示した。

ベースラインにおける血漿中 C5 濃度の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった（MG0010 試験 CSR Section 10.2.2）。

Week 1 における血漿中 C5 濃度の LSM は、プラセボ群（−0.94μg/mL）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（12.64μg/mL）で高かった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群における C5 濃度の LSM は Week 4 まで経時的に上昇し、その濃度が Week 12 まで維持された。ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプ

ラセボ群の Week 12 における C5 濃度の LSM の差は、48.48μg/mL であった。プラセボ群における C5 濃度の平均値の変化は、試験期間をとおしてごくわずかであった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.5）。

**図 2-25　C5 濃度の経時的推移–MG0010 試験（PD-PPS）**




CSR=clinical study report; C5=complement component 5; CI=confidence interval; IMP=investigational medicinal product; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set
図はジルコプラン 0.3mg/kg 投与における血漿中 C5 濃度の平均値±95% CI を示す。
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks.
Data source: MG0010 CSR Figure 2.3.3

#### 2.2.3.1.2.2　日本人集団

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の日本人集団における sRBC 溶血阻害の程度は、全体集団と同様にベースライン後のすべての評価時点で一貫していた。日本人集団における C5 濃度の平均値は、Week 1 に全体集団より低かったが、Week 2 より後では全体集団と同程度であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.1、Table 14.3.22.2、Table 14.3.22.3、Table 14.3.22.4）。

#### 2.2.3.1.3　結論

ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで安定して推移した。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、sRBC 溶血試験における完全な補体阻害が Week 1～12 に示された。プラセボ群における sRBC 溶血率のベースラインからの変化は、試験期間をとおしてごくわずかであった。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群における C5 濃度の平均値は、Week 4 まで経時的に上昇し、その濃度が Week 12 まで維持された。プラセボ群における C5 濃度の平均値の変化は、試験期間をとおしてごくわずかであった。

ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、全体集団と同程度であった。日本人集団の sRBC 溶血阻害及び C5 濃度の平均値についても、全体集団と同程度であった。

### 2.2.3.2 MG0011 試験［MG0011 CSR］

MG0011 試験は Ra Pharma が治験依頼者であるジルコプランの臨床試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）に参加した gMG 患者を対象に、ジルコプラン長期投与の安全性、忍容性、及び有効性を評価した多施設共同、非盲検、継続投与試験であり、現在も継続中である。

被験者は、Day E1 来院時にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与された。本試験のデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日）時点で、先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）から 199 例が本試験に組み入れられた。

被験者は、本試験の最初の 12 週間のうち Week E1、E2、E4、E8、及び E12 に来院し、安全性、忍容性、及び有効性の評価を受けた。その後、被験者は月に 1 回来院することとした。試験期間中、PK 及び PD の検体をスパース採取した。

#### 2.2.3.2.1 薬物動態

##### 2.2.3.2.1.1 全体集団

血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、先行試験でジルコプランを投与された被験者（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群）ではベースラインから Week E24 まで安定していた。先行試験でプラセボを投与され、本試験でジルコプラン投与に切り替えられた被験者（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群）では、ジルコプラン 0.3mg/kg を連日投与した時、Week E4 までに定常状態に到達し、その後は最長で Week E24 まで安定して推移した（MG0011 試験中間報告書 Figure 2.3.2）。いずれの投与群でも、Week E24 より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日）に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

ジルコプランの代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、いずれの投与群でも血漿中ジルコプラン濃度と同様の推移を示した（MG0011 試験中間報告書 Figure 2.3.2）。

##### 2.2.3.2.1.2 日本人集団

日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、全体集団と同程度であった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における血漿中濃度は Week E4 までに定常状態に到達し、いずれの投与群でも Week E24 まで安定して推移した（MG0011 試験中間報告書 Table 14.3.21.1 及び Table 14.3.21.2）。いずれの投与群でも、Week E24 より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted] 月 [redacted]日）に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

#### 2.2.3.2.2 薬力学

##### 2.2.3.2.2.1 全体集団

**（1） 補体活性（ヒツジ赤血球溶血）**

ジルコプラン投与開始後 1～36 週間の sRBC 溶血試験におけるベースラインからの変化率は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で約−97%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で約−95%であり、完全な補体阻害が示された（MG0011 試験中間報告書 Table 14.3.22.3 及び Figure

2.5.1）。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week E24、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week E36 にジルコプランを 36 週間曝露された。全般的に、試験期間をとおして完全な補体阻害が維持されたが、両投与群におけるジルコプラン投与開始後 36 週間より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

**（2） 血漿中総補体第 5 成分濃度（補体第 5 成分）**

試験期間中、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における C5 濃度の平均値は安定して推移し（範囲：135.5～160.9μg/mL）、すべての評価時点におけるベースラインからの変化率は 60%超であった（MG0011 試験中間報告書 Table 14.3.22.3）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における C5 濃度の平均値は、Week E8 にかけて先行試験及び本試験のベースラインから上昇し、その値が Week E60 まで維持された。Week E60 以降の評価時点では、被験者数の減少に伴って、結果値の変動が大きかった。Week E8～E60 では、C5 濃度の平均値は 141.8～157.1μg/mL で、ベースラインからの変化率はいずれの評価時点でも 60%超であった（MG0011 試験中間報告書 Table 14.3.22.3）。

### 2.2.3.2.2.2 日本人集団

日本人集団におけるジルコプラン投与開始後 36 週間までの sRBC 溶血阻害の程度及び C5 濃度の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、全体集団と同程度であった（MG0011 試験中間報告書 Table 14.3.22.4 及び Table 14.3.22.3）。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week E24、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week E36 にジルコプランを 36 週間曝露された。ジルコプラン投与開始後 36 週間より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ（20■ 年■月■ 日）に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

### 2.2.3.2.3 結論

血漿中ジルコプラン濃度は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群ではベースラインから Week E24 まで安定していた。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week E4 までに定常状態に到達し、その後は Week E24 まで安定して推移した。

ジルコプランの代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、いずれの投与群でも血漿中ジルコプラン濃度と同様の推移を示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 1 週間後から完全な補体阻害が示され、その値が Week E24 まで維持された。

試験期間中、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における C5 濃度の平均値は安定して推移し、すべての評価時点におけるベースラインからの変化率は 60%超であった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における C5 濃度の平均値は、Week E8 にかけて先行試験及び本試験のベースラインから上昇し、その値が Week E60 まで維持された。C5 濃度のベースラインからの変化率は、Week E8 より後のほとんどの評価時点で 60%超であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、Week E24 まで全体集団と同程度であった。日本人集団における sRBC 溶血阻害及び C5 濃度の平均値は、いずれの投与群でもジルコプラン投与開始後 36 週間まで全体集団と同程度であった。

### 2.2.4 母集団薬物動態解析

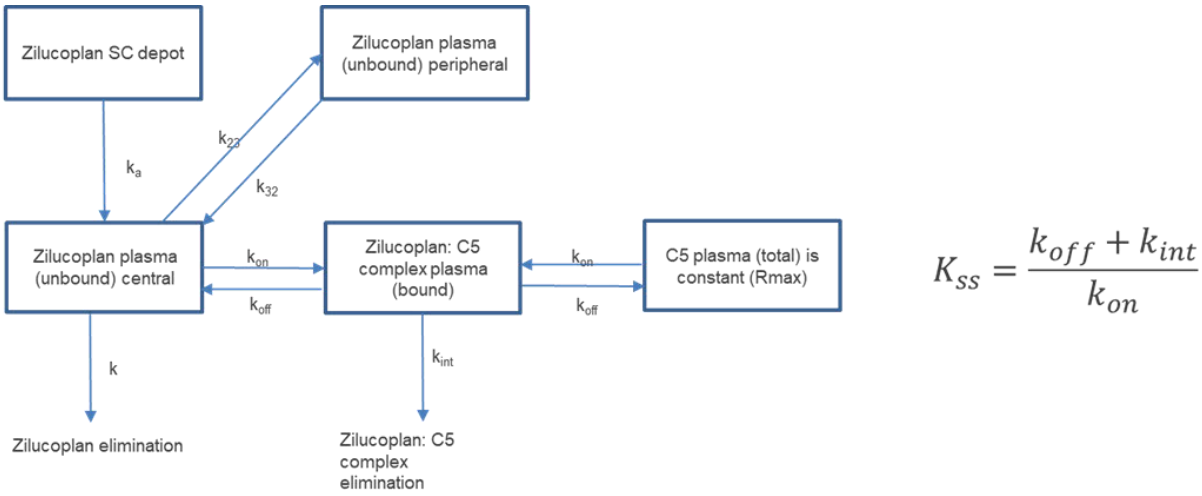
1.3.1 項に示した PK データを用いて、母集団 PK 解析を実施した。

ジルコプランの母集団 PK 最終モデルを図 2-26 に、母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値［非線形混合効果モデル（NONMEM）］を表 2-15 に示した。

母集団 PK 最終モデルは、一次吸収過程に続き TMEE モデルを有する 2 コンパートメントモデルで、C5 濃度を含まなかった。このモデルは、標的介在性薬物動態方程式に準定常状態の近似値を用い、総ジルコプラン濃度のみを適用した。線形 PK パラメータ（CL、コンパートメント間 CL、$V_c$、及び $V_p$）における体重の影響を説明するため、このモデルには相対成長係数の推定値を含んだ。TMEE モデルを評価し、共変量解析を実施した。CL 及び最大標的密度（$R_{max}$）への影響を考慮して共変量を設定した。

Goodness-of-fit プロット及び視覚的事後予測性能評価（VPC）により、測定されたジルコプラン濃度を母集団 PK 最終モデルが適切に表すことを確認した。

**図 2-26 ジルコプランの母集団 PK 最終モデル**




C5=complement component 5; PK=pharmacokinetic; $R_{max}$=maximum target density; SC=subcutaneous

**表 2-15 母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値（NONMEM）**

| Parameter | Estimate (95% CI) | IIV | Shrinkage[a] |
|---|---|---|---|
| $k_a$ (1/h) | 1.22 (0.809/1.85) | 41.5% | 29.6% |
| CL (L/h) | 0.0845 (0.0815/0.0875) | 16.8% | 13.5% |
| $V_c$ (L) | 3.51 (3.31/3.71) | 15.7% | 39.3% |
| Q (L/h) | 0.566 (0.494/0.638) | 39.4% | 58.7% |
| $V_p$ (L) | 3.45 (3.19/3.72) | 0% Fixed | |
| $K_{ss}$ (ng/mL) | 63.3 (13.4/113) | 0% Fixed | |
| $K_{int}$ (1/h) | 0.00320 (0.00262/0.00379) | 0% Fixed | |
| $R_{max}$ (ng/mL) | 1780 (1610/1960) | 21.5% | 49.4% |
| Allometric WT on CL and Q | 0.715 (0.604/0.825) | | |
| Allometric WT on $V_c$ and $V_p$ | 0.452 (0.335/0.569) | | |
| slope of logarithm of ka on WT | −1.01 (−1.38/−0.643) | | |
| Proportional RUV (%) | 9.26 (8.41/10.1) | | 9.6% |
| Additive RUV (ng/mL) | 63.3 (16.5/110) | | 9.6% |

CI=confidence interval; CL=clearance; IIV=inter-individual variability; $k_a$=absorption rate constant; $K_{int}$=internalization rate constant; $K_{ss}$=quasi-stationary constant; NONMEM=nonlinear mixed effect model; OFV=objective function value; PK=pharmacokinetic; Q=inter-24%compartmental clearance; $R_{max}$=maximum target density; RUV=residual unexplained variability; $V_c$=central volume; $V_p$=peripheral volume; WT=weight
表は run110（OFV：30960.5、condition number：311.2）の結果を示す。
a. Shrinkage calculated using the standard deviation.
Data source: CL0508 Table 5

### 2.2.4.1 共変量解析

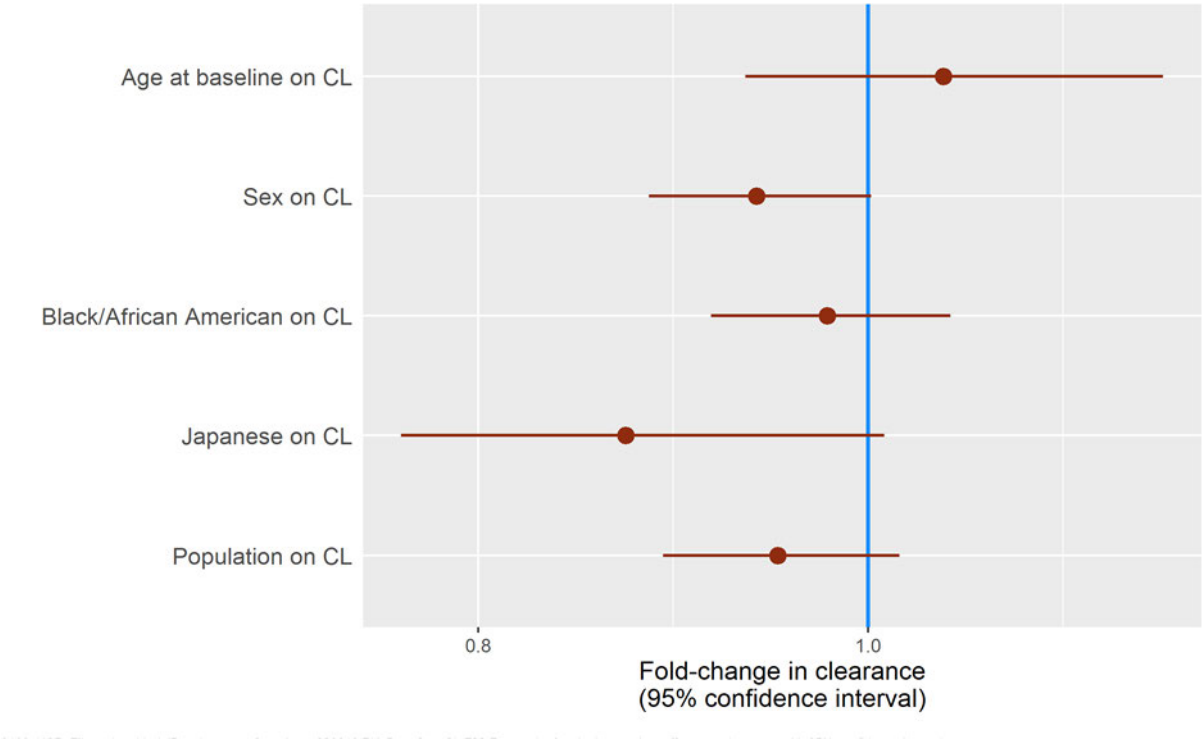
ジルコプランの CL 及び $R_{max}$ に対する各共変量の効果を評価した結果を、それぞれ図 2-27 及び図 2-28 に示した。

共変量解析で、異なる人口統計学的共変量が CL 及び $R_{max}$ に影響する可能性を評価した。最初に、以下の共変量についてそれぞれの効果をフォレストプロットで評価した。

- ベースライン時の体重（PK 解析では前提として含めた）
- ベースライン時の年齢
- 性別
- 人種
- 集団（健康被験者対 gMG を有する被験者）

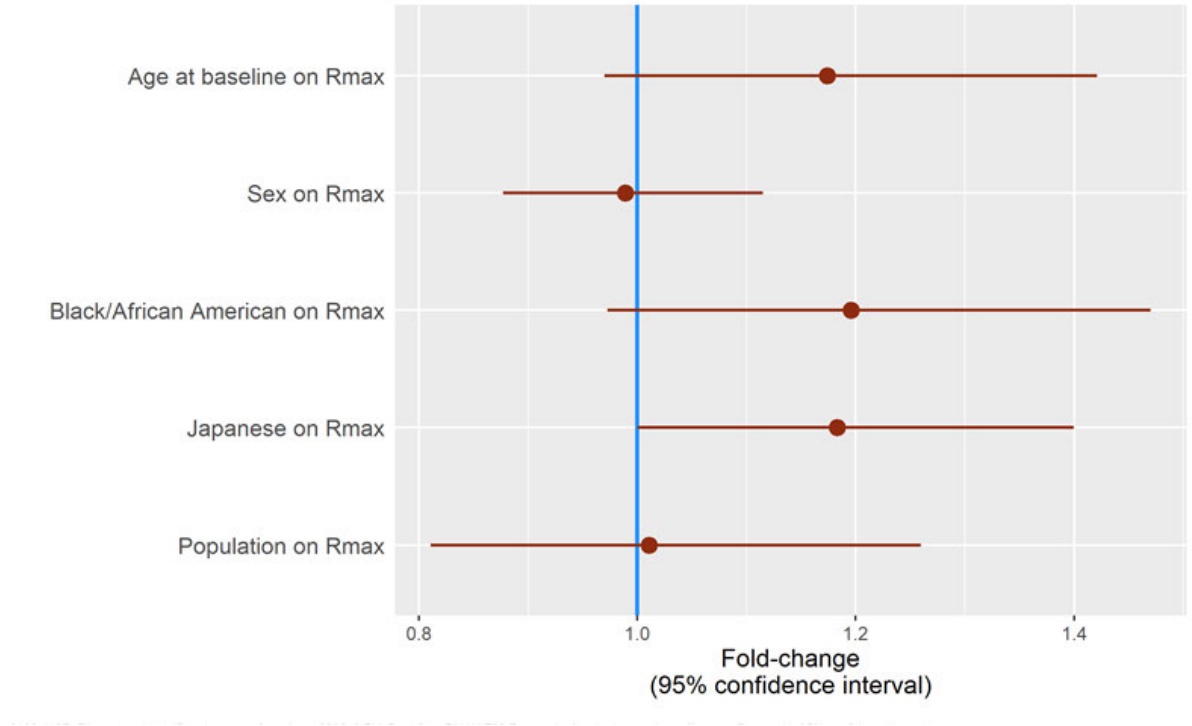
目的関数値の低下に基づき、$R_{max}$ における人種（カテゴリ：黒人、日本人、及びその他の人種）の影響のみが統計学的に有意であった（$p<0.05$）。$R_{max}$ における人種の影響の CI（黒人対その他の人種及び日本人対その他の人種）は 1 を含み、有意水準 $p=0.05$ において統計学的に有意ではなかったことから、関連する人種カテゴリの影響は重要であるとみなさず、本モデルに含めなかった。また、ジルコプランの申請用量（0.3mg/kg）では、人種が全体的な曝露量の変化に関連しないことが示され、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与における定常状態の平均濃度に影響が認められなかった。これらの結果から、共変量を含まない基本モデルをジルコプランの母集団 PK 最終モデルとした。

**図 2-27　ジルコプランの CL に対する各共変量の効果**




CL=clearance; gMG=generalized myasthenia gravis
Sex=females relative to males; Race=Black/African Americans and Japanese relative to all others; Population=participants with gMG relative to healthy volunteers. Continuous covariate age is scaled to estimate the fold change across 95% of the covariate range.
Data source: CL0508 Figure 13

**図 2-28　ジルコプランの $R_{max}$ に対する各共変量の効果**



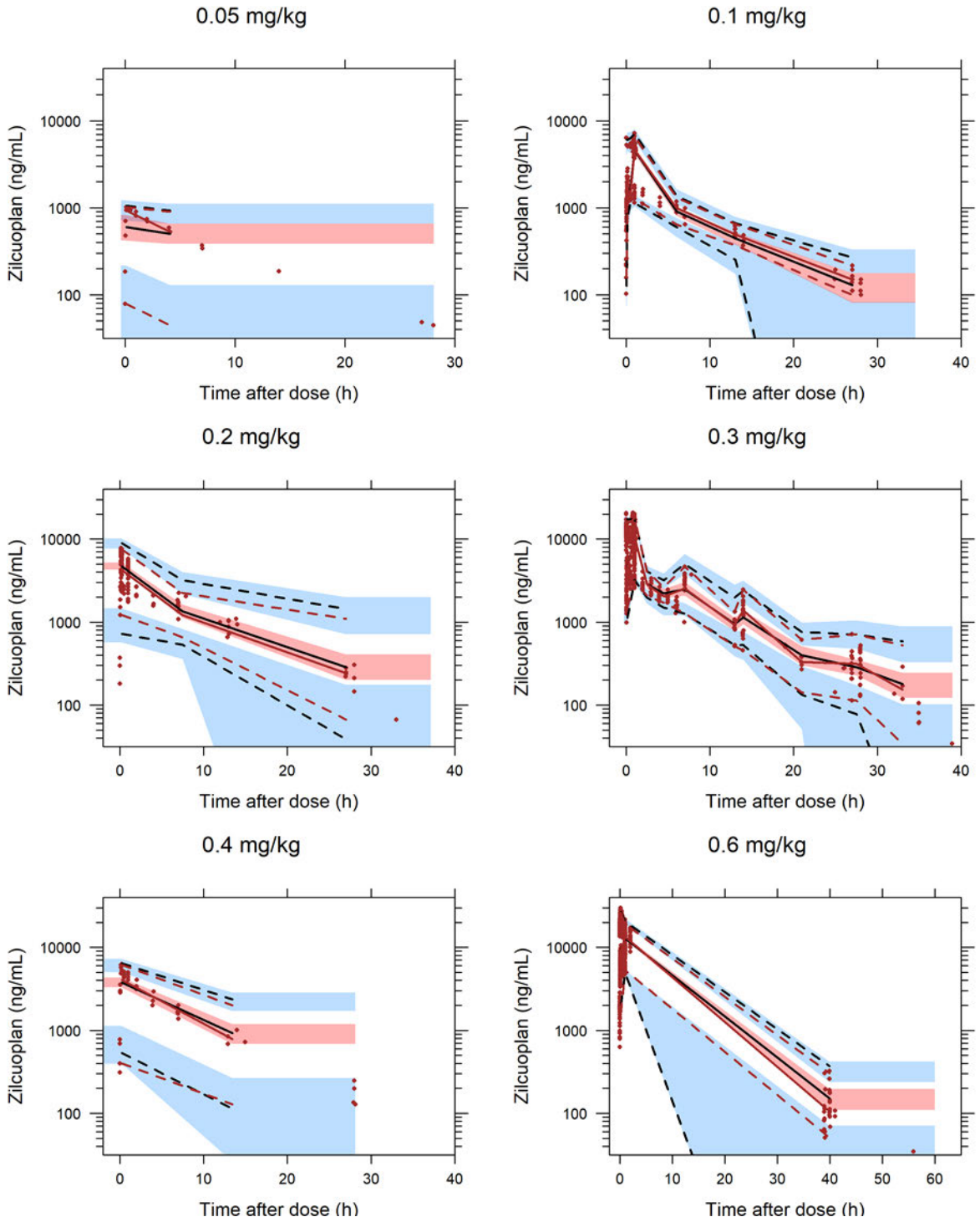

gMG=generalized myasthenia gravis; $R_{max}$=maximum target density
Sex=females relative to males; Race=Black/African Americans and Asian/Japanese relative to all others; Population=participants with gMG relative to healthy volunteers. Continuous covariate age is scaled to estimate the fold change across 95% of the covariate range.
Data source: CL0508 Figure 14

### 2.2.4.2　　視覚的事後予測性能評価

ジルコプランの母集団 PK 最終モデルで層別に実施した VPC 結果を、それぞれ図 2-29（用量別）、図 2-30（単回投与／反復投与別）、及び図 2-31（健康被験者／gMG 患者別）に示した。

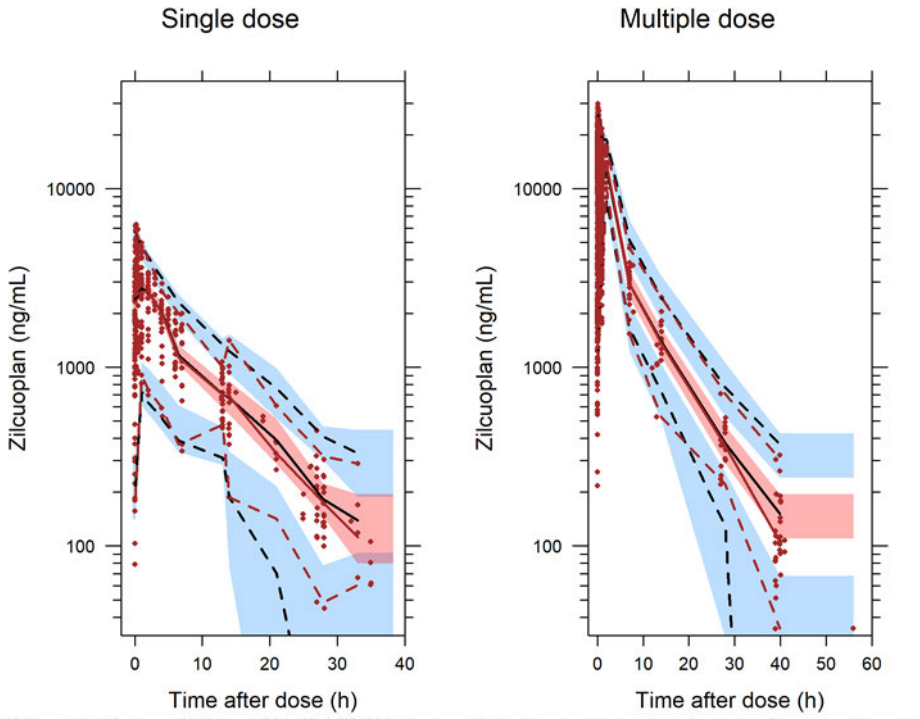
ジルコプランの母集団 PK 最終モデルに対して VPC を実施し、モデルシミュレーション結果が測定データの中央値及び範囲に適合しているかを確認した。その結果、測定データの 2.5、50、及び 97.5 パーセンタイル（50 パーセンタイル＝中央値）と、シミュレーションにより得られたジルコプラン濃度の各分位数が適切に対応していることが示された。

**図 2-29　ジルコプランの母集団 PK 最終モデルにおける VPC 結果：用量別**



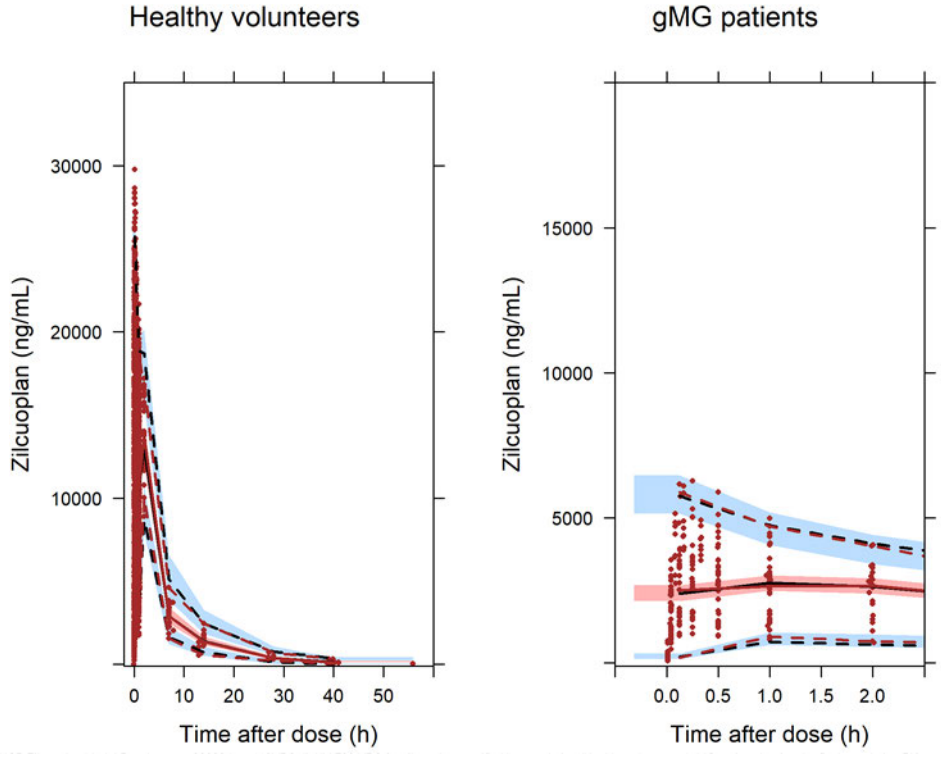

PK=pharmacokinetic; VPC=visual predictive check; ZLP=zilucoplan
図は run110 における結果を片対数スケールで示す。
Red lines=observed ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th); black lines=median of ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th) across simulated trials; blue and red shaded areas=95% of the ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th) across simulated trials; red circles=observations.
Data source: CL0508 Figure 20

**図 2-30　ジルコプランの母集団 PK 最終モデルにおける VPC 結果：単回投与／反復投与別**




PK=pharmacokinetic; VPC=visual predictive check; ZLP=zilucoplan
図は run110 における結果を対数スケールで示す。
Red lines=observed ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th); black lines=median of ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th) across simulated trials; blue and red shaded areas=95% of the ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th) across simulated trials; red circles=observations.
Data source: CL0508 Figure 21

**図 2-31　ジルコプランの母集団 PK 最終モデルにおける VPC 結果：健康被験者／gMG 患者別**




gMG=generalized myasthenia gravis; PK=pharmacokinetic; VPC=visual predictive check; ZLP=zilucoplan
図は run110 における結果を線形スケールで示す。
Red lines=observed ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th); black lines=median of ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th) across simulated trials; blue and red shaded areas=95% of the ZLP quantiles (2.5th, 50th, 97.5th) across simulated trials; red circles=observations.
Data source CL0508 Figure 22

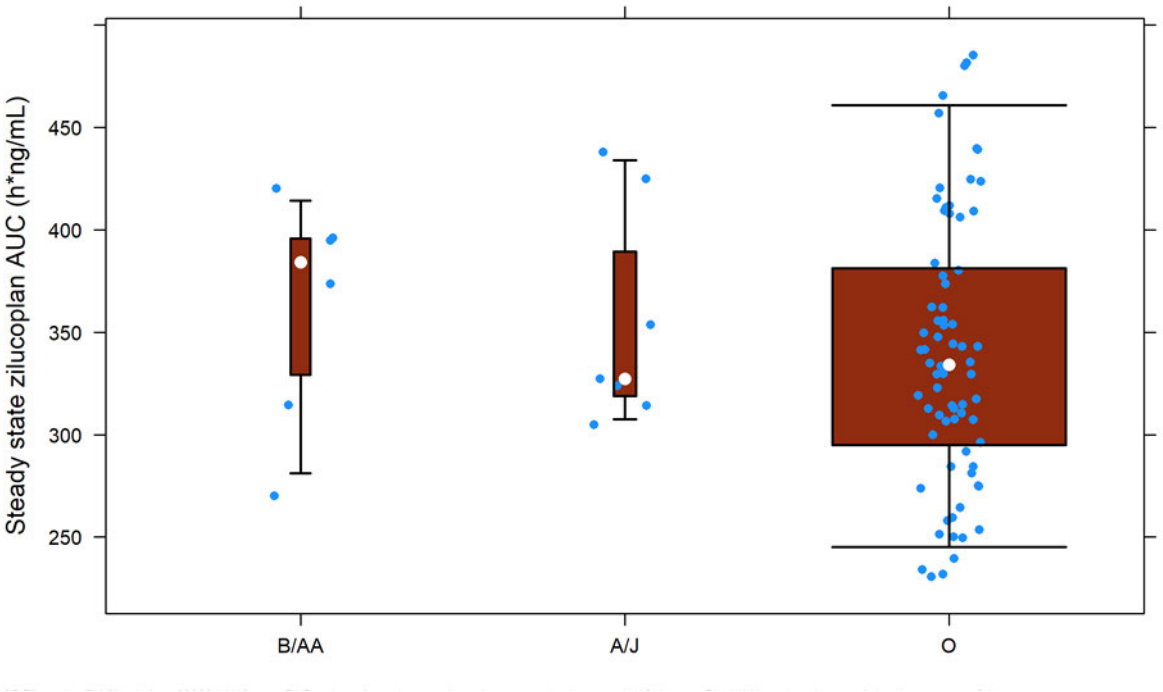
### 2.2.4.3　　薬物動態シミュレーション

#### 2.2.4.3.1　　人種

MG0010 試験の被験者を対象に集計した人種カテゴリにおける定常状態のジルコプランの曝露量推定結果（人種別）を図 2-32 に示した。

ジルコプランの母集団 PK 最終モデルの経験ベイズ推定値で 4 週間連日投与後の定常状態における濃度をシミュレートし、これらのプロファイルから AUC、平均血漿中濃度（$C_{av24}$）、並びに最大及び最小濃度を算出して曝露量の推定値を得た。これらの結果から、曝露量の推定値は異なる人種カテゴリ間で差がないことが示され、母集団 PK 最終モデルに人種の共変量効果が認められないことと一致した。

**図 2-32　定常状態におけるジルコプランの曝露量推定結果：人種別**




B/AA=Black/African American; A/J=Asian/Japanese; O=Other
Boxes correspond to 25th and 75th percentiles, width of the box corresponds to number of participants, the white dot in the box corresponds to the median, whiskers correspond to the 5th and 95th percentiles, and blue dots are individual observations.
Data source: CL0508 Figure 85

#### 2.2.4.3.2　　体重

ジルコプランの母集団 PK 最終モデルで推定した定常状態におけるジルコプランの AUC の分布（体重別）を図 2-33 に示した。

MG0010 試験で適用した 3 つの用量カテゴリが曝露量測定に及ぼす影響を、体重の関数として確認した。ジルコプランの母集団 PK 最終モデルで母集団を推定し、米国国民健康栄養調査データベースの全記録における PK の経験ベイズ推定値を、MG0010 試験で適用した以下の体重区分別の用量でシミュレートした。

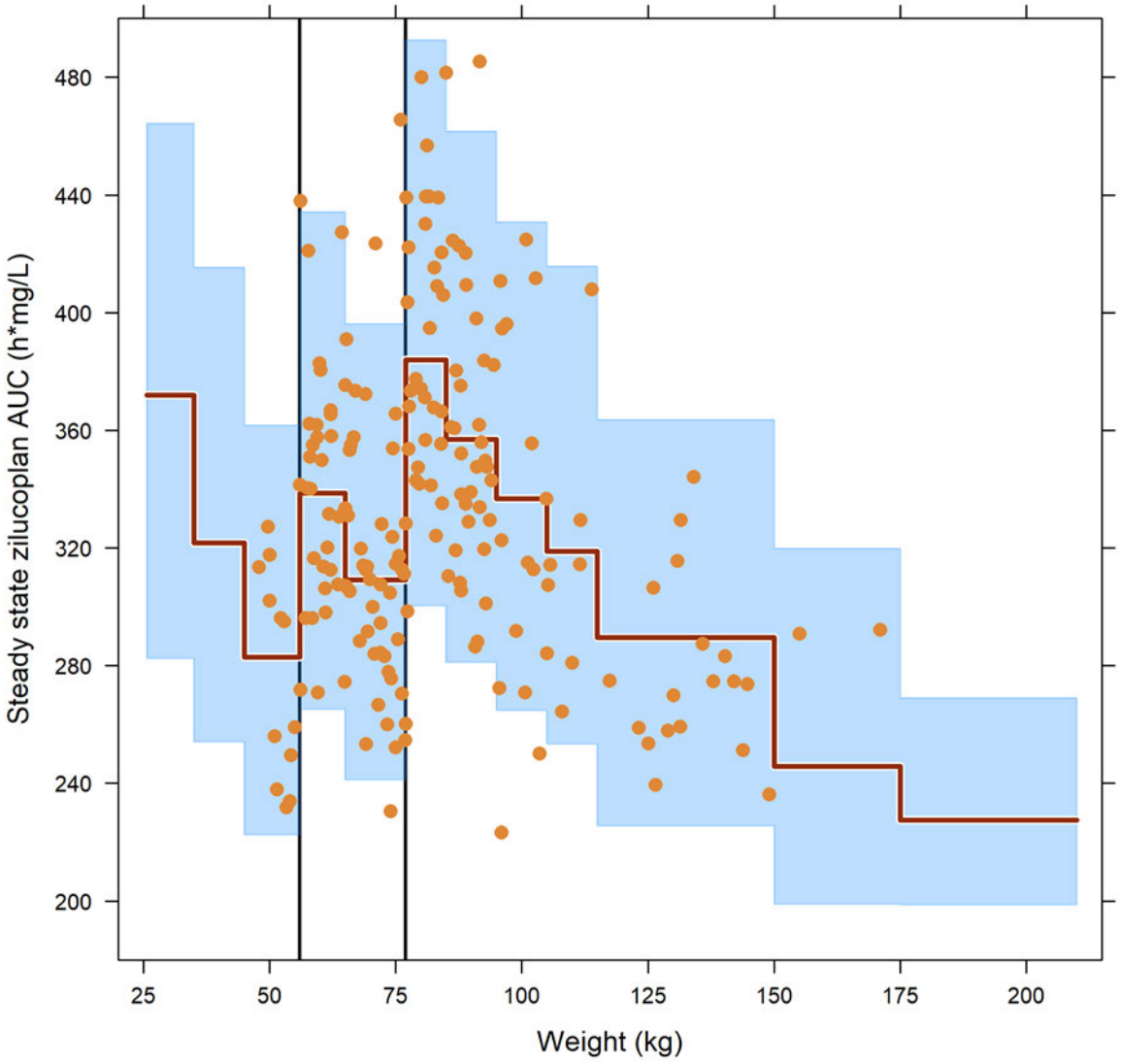
- 体重 56kg 未満：16.6mg/日
- 体重 56kg 以上 77kg 未満：23.0mg/日
- 体重 77kg 以上：32.4mg/日

定常状態における曝露量の推定結果から、曝露量の中央値及び 90%の範囲をシミュレートした。また、この結果を母集団 PK 解析で対象としたすべての被験者における曝露量のシミュレーション結果と比較した。

これらの結果に基づき、体重による影響を図（図 2-33）で比較した。また、シミュレーションから得た曝露量は、3 つの用量カテゴリ（体重：25～150kg 超）で同程度であった。

これらの結果から、申請した体重区分別の用量は、ジルコプランの曝露量に対する体重の影響を適切に補正することが示された。

**図 2-33　定常状態におけるジルコプランの AUC の分布：体重別**




AUC=area under the plasma concentration-time curve; Nhanes= National Health and Nutrition Examination Survey; PK=pharmacokinetic
図は run110 の結果を示す。
Red line and blue area=median and 90% of simulated values for patients sampled from the Nhanes database. Orange circles=individual predicted values; vertical black lines=weights (56kg and 77kg) where dose changes from 16.6mg to 23mg to 32.4mg.
Data source: CL508 Figure 24

### 2.2.4.3.3　結論

母集団 PK 解析では、ジルコプランの PK における健康被験者と gMG 患者の違いは認められなかった。また、共変量解析で、ジルコプランの PK に年齢、性別、及び人種による影響がないことが示された。母集団 PK モデルには、前提として体重を含めた。シミュレーション結果から、申請した体重区分別の用量は、ジルコプランの曝露量に対する体重の影響を適切に補正することが示された。

### 2.2.5 曝露－反応解析

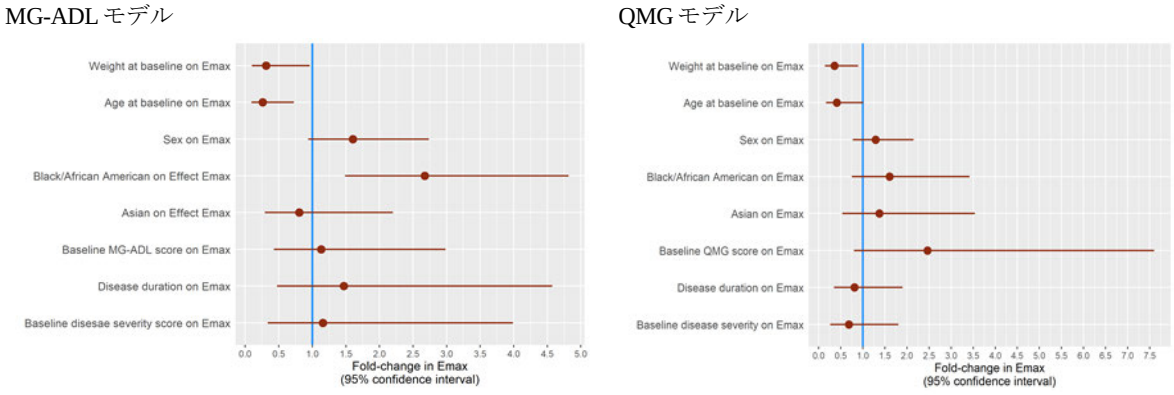
MG-ADL 及び QMG 総スコアを評価するために、PK/PD モデルをそれぞれ構築した。いずれの臨床有効性スコアモデルにもプラセボモデルを組み込んだ。MG-ADL 及び QMG モデルのいずれでも、各被験者のプラセボプロファイルにおけるベースラインスコアの変化量は、一次吸収、シングルコンパートメント分布、一次消失型モデルにより説明可能な形状であった。最大効果（$E_{max}$）及び $t_{max}$ をパラメータ化したものと同型の Bateman 関数により、プラセボプロファイルを組み込んだ。MG-ADL 及び QMG モデルのいずれでも、プラセボ群及び実薬投与群のすべてのプロファイルが Bateman 関数で明確に表された。また、MG-ADL 及び QMG モデルのいずれでも、プラセボコンポーネントの推定値からの低下のみを許容する $E_{max}$ モデルにより、$C_{av24}$ による影響を追加で組み込んだ。

MG-ADL 及び QMG 総スコアについて、薬物効果の $E_{max}$ に対する各共変量の効果を別の NONMEM モデルに組み込み、得られた推定値及び 95% CI を図 2-34 に示した。

MG-ADL 総スコアについては、$E_{max}$ の 50%の効果が得られる $C_{av24}$ の個体間変動が推定可能であり、得られたモデルでは PK/PD 基本モデルと比較して目的関数値（OFV）が大幅に低下した（競合する 2 つの階層モデルにおける OFV の差：113 点、$p<0.0001$）。ほとんどのプロファイルでは、プラセボコンポーネントと追加した曝露関連作用の差はわずかであったが、一部の被験者では、大きな曝露関連作用が推定された。MG-ADL 総スコアの共変量解析では、薬物効果の $E_{max}$ に対して人種及び体重が統計学的に有意な共変量であることが示された（図 2-34）。

QMG 総スコアの PK/PD モデル構築は MG-ADL 総スコアのモデル構築と類似していたが、QMG 総スコアでは薬物効果のパラメータである $E_{max}$ の 50%の効果が得られる $C_{av24}$ の個体間変動を推定できなかった。一方、PK/PD 基本モデルと比較して、QMG 総スコアの薬物効果の $E_{max}$ モデルでも OFV の差は統計学的に非常に有意であった（$p<0.0001$）。プラセボ反応におけるばらつきは、MG-ADL 総スコアほどではなかったものの、依然として大きかった。ほとんどのプロファイルでは、プラセボコンポーネントと追加した曝露関連作用の差はわずかであったが、一部の被験者では、大きな曝露関連作用が推定された。QMG 総スコアの共変量解析では、評価したいずれの共変量も統計学的に有意とみなされなかった（図 2-34）。

**図 2-34 $E_{max}$ に対する各共変量の効果**




$E_{max}$=maximum effect; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Sex: females relative to males, Race: Black/African Americans and Asian relative to all others. Continuous covariates (weight, age, Baseline MG-ADL score, disease duration, baseline disease severity) are scaled to estimate the fold change across 95% of the covariate range.
The Forest plot illustrates the relative influence of the different potential covariates, without taking the other covariates into account.

曝露－反応解析の結果は、第 II 相及び第 III 相臨床試験で評価した用量におけるジルコプランの臨床有効性を担保するものであった。ジルコプランの治療効果は gMG 患者間で大きなばらつきが生じる可能性があり、一部の gMG 患者はジルコプランの投与により大きなベネフィットを享受すると考えられる。

## 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

PK パラメータを表 5-1 及び表 5-2 に示した。

### 3.1 吸収

ジルコプランの投与経路は SC 投与である。健康被験者及び gMG を有する被験者にジルコプランを単回及び反復投与した時、おおむね投与 3～6 時間後に $C_{max}$ に到達した。一部の被験者では $C_{max}$ 到達が遅く、投与 48 時間後であった。

ジルコプラン 0.1～0.4mg/kg を単回 SC 投与した時、$C_{max}$ の側面から見た曝露量は用量比例的に増加し、AUC は用量比例的な増加をやや下回った。一方で、母集団 PK 解析では、ジルコプランの PK が用量及び時間に依存しないことが示された。治療用量であるジルコプラン 0.3mg/kg 投与におけるジルコプランの PK は、線形性が認められる範囲内であった。

ジルコプランを 7 及び 14 日間連日投与した時、ジルコプランの血漿中濃度（$C_{max}$）及び曝露量（$AUC_{tau}$）は約 3 倍増加した。ジルコプランの半減期が 158～200 時間及び 1 日 1 回投与（UP0112 試験及び UP0113 試験）であったことから、この結果は予測どおりであった（表 5-1）。

gMG を有する被験者にジルコプランを投与した時、血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値（投与前）は Week 4 までに定常状態に到達した。また、各来院日における血漿中ジルコプラン濃度は予測された範囲であり、Week 12 及び 24 まで定常状態のまま推移した。

ヒト循環血中におけるジルコプランの主要な 2 つの代謝物（RA103488 及び RA102758）の PK について、健康被験者で特性を評価し、その後、gMG を有する被験者で測定した。いずれの代謝物でも、ジルコプランと比較して曝露量が少なかった。

RA103488 はジルコプランと同様の薬理活性を有するが、血漿中濃度が低いことから、PD 効果に対する影響は限定的である。

### 3.2 分布

ジルコプランの血漿蛋白結合率は高く（99%超）、赤血球への著しい分布は認められなかった。ジルコプランを反復投与した時にジルコプランの $V_z/F$ はやや増大し、ジルコプラン 0.2mg/kg を投与した時の $V_z/F$ の平均値は、単回投与時（71.4mL/kg）と比較して 7 日間反復投与時の Day 7（311.6mL/kg）で大きかった。

母集団 PK 解析に基づく $V_c/F$ は 3.51L であったことから、反復 SC 投与した時、ジルコプランは血漿中に限定して分布し、血液コンパートメント外に分布しないことが示された。

ヒト循環血中におけるジルコプランの主要な 2 つの代謝物（RA103488 及び RA102758）も、血漿蛋白質と高い割合で結合する（99%超）。

ジルコプランは主要なトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3）の基質ではない。

### 3.3 代謝

ジルコプランは主要な CYP 酵素（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A）の基質ではない。ジルコプランはペプチドであり、異化経路を介してより小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予測される。

ジルコプランの代謝経路として、主要な 2 つの経路が特定された。このうち 1 つの経路では CYP4F2 によりパルミトイル末端が ω-水酸化されて活性代謝物である RA103488 が産生され、別の経路では加水分解により RA102758 が産生される。

### 3.4 排泄

ジルコプランを投与した時、血漿中総ジルコプラン濃度は最高値に到達後、多相的に低下した。臨床開発プログラムをとおして、健康被験者におけるジルコプランの血漿中半減期の平均値は約 172 時間（範囲：139～204 時間）であった（表 5-1）。

母集団 PK 解析では、ジルコプランの CL/F に健康被験者と gMG を有する被験者で違いは認められなかった。

ジルコプランの $t_{1/2}$ は単回投与（ジルコプラン 0.2mg/kg 単回漸増投与時の平均値：172 時間）と反復投与（ジルコプラン 0.2mg/kg 反復投与時の Day 7 の平均値：162 時間）で同様であり、ジルコプランの CL が反復投与により顕著に変化しないことを示した（UP0112 試験 CSR Table 14.2.1.2.1a、Table 14.2.1.2.7）。また、母集団 PK 解析では、投与回数（単回又は反復）がジルコプランの CL/F（及び曝露量）に影響しないことが示された。

#### 3.4.1 尿中及び糞中排泄

RI 被験者及び HIP 被験者を対象とした臨床試験では、ジルコプラン及びその代謝物の排泄について、尿中及び糞中排泄を評価した。ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、重度 RI 被験者 1 例を除き、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも、ジルコプランは尿から検出されなかった。RA102758 は腎機能正常被験者 8 例中 7 例で尿から検出されたが、重度 RI 被験者では検出されなかった。RA103488 は、いずれの被験者の尿でも測定不能であった。ジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の腎排泄量は、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも最小限であった（1%未満）。

HIP 被験者を対象とした臨床試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg 単回 SC 投与時に、糞検体を単発的に採取した。ジルコプラン及び活性代謝物の RA103488 の糞排泄はごくわずかであり（1%未満）、不活性代謝物の RA102758 の糞排泄も 1%未満と推定された。

結論として、ヒトにおけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の尿中及び糞中排泄は大きくないと考えられる。

### 3.5 薬力学

ジルコプランの PD 効果を測定する最適な分析法は sRBC 溶血試験であると考えられた。ジルコプランの有効性を最大限に引き出す最低 95%の阻害レベルを達成する用量設定の指標として、この PD マーカーを用いた。

第 I 相臨床試験では、ジルコプランを単回投与した時、すべての被験者で補体活性（sRBC 溶血阻害）が速やかに抑制された。ジルコプランを 7 又は 14 日間連日反復投与した UP0112 試験及び UP0113 試験では、溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値が Day 1 に 95%超に到達し、投与期間をとおしてこの阻害率が維持され、最終投与 24 時間後では 97%であった。投与 48 時間後における溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kg 投与で 88%及び 0.2mg/kg 投与で 60%であり、完全な補体阻害（95%超）の達成に、ジルコプランの 1 日 1 回投与が必要であることが示された。

gMG を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験では、被験者にジルコプラン 0.1 若しくは 0.3mg/kg、又はプラセボを 12 週間投与した。ジルコプラン 0.1mg/kg 投与と比較して、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与における sRBC 溶血阻害はより速やかかつ顕著であり、投与 3 時間後に阻害率 90%に到達した。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与では Week 1 までに完全な補体阻害レベル（95%超）に到達し、主要パートの以降の期間でもこのレベルが維持された。Week 12 の sRBC 溶血阻害は、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与で 82%であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与で 95%超であった。ジルコプラン 0.3mg/kg における完全な sRBC 溶血阻害は、24 週間維持された。

gMG を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験（MG0010 試験）では、被験者にジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 12 週間投与した。Week 12 における補体阻害（sRBC 溶血）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与で 97.5%であった。

第 III 相非盲検長期継続投与試験である MG0011 試験でもジルコプランの PD 効果が持続した。Week 12 における補体阻害（sRBC 溶血）は、先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）でジルコプランを投与された被験者で 97.3%、及び先行試験でプラセボを投与された被験者で 95.9%であった。

MG0009 試験及び MG0010 試験のいずれでも、プラセボ投与ではベースラインからの変化がごくわずかであった。

第 II 相及び第 III 相臨床試験で得られたデータから、ジルコプラン 0.3mg/kg の連日投与により、速やかで完全かつ持続的な補体阻害効果が示された。

### 3.6 ジルコプランの薬物動態における内因性要因の影響

母集団 PK 解析の結果から、性別（男性／女性）、年齢、及び人種（日本人：アジア人／白人）の違いによる CL/F の差は認められなかった（2.2.4.1 項）。

UP0115 試験では、ジルコプランの PK 及び PD（sRBC 溶血阻害）はいずれの投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）でも同様であることが示された。

#### 3.6.1 腎機能障害の影響

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、RI の影響を評価した（UP0114 試験）。ジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時、ジルコプランの PK は腎機能正常被験者と重度 RI（$CL_{cr}$ が 30mL/分未

満と定義）被験者で同程度であり、重度 RI がジルコプランの PK に影響しないことが示された。RA102758 の PK は、腎機能正常被験者と重度 RI 被験者でおおむね同程度であった。RA103488 の血漿中 PK は、腎機能正常被験者と比較して重度 RI 被験者で約 1.4～1.5 倍高かった。

これらの結果から、重度 RI はジルコプラン及びその代謝物の PK に影響しないと結論づける。PK の観点から、RI を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。

### 3.6.2 肝機能障害の影響

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、HIP の影響を評価した（UP0094 試験）。ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、中等度 HIP（Child-Pugh 分類で中等度：7～9 点と定義）被験者では、対応する肝機能正常被験者と比較して AUC が 24%減少したが、$C_{max}$ は同程度であった。

$t_{1/2}$ の中央値は、中等度 HIP 被験者（150.5 時間）と肝機能正常被験者（162.5 時間）で同程度であった。

血漿中 RA103488 濃度の平均値は、中等度 HIP 被験者で肝機能正常被験者より高かった。

中等度 HIP 被験者でジルコプランの曝露量（AUC）がわずかに少なかったものの、PD 解析では、血漿中総 C5 濃度及び sRBC 溶血阻害のいずれでも、中等度 HIP 被験者と肝機能正常被験者に意義のある差は認められなかった。

これらの結果から、中等度の HIP を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。

## 3.7 ジルコプランの薬物動態における外因性要因の影響

### 3.7.1 薬物相互作用

ジルコプランは主要な CYP 酵素（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A）及びトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3）の基質ではない。このため、ジルコプランとこれらの主要な CYP 酵素及びトランスポーターの薬物相互作用は予期されていない。

### 3.7.2 他剤に対するジルコプランの作用

ジルコプラン又は RA102758 が CYP 酵素（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A、及び 4F2）、UGT（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、及び 2B15）、又はトランスポーター（P-gp、BCRP、胆汁酸塩排出ポンプ、MRP2、MRP3、MATE1、MATE2-k、ナトリウムタウロコール酸共輸送ペプチド、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1、及び OATP1B3）を阻害する可能性について、in vitro で評価した。また、ジルコプランの CYP（1A2、2B6、及び 3A4）誘導作用について、ヒト肝細胞を用いて評価した。これらの結果から、薬物代謝酵素（CYP 及び UGT）及びトランスポーターに対して、ジルコプランが臨床的に重要な阻害又は誘導作用を有する可能性は低いと考える。

## 3.8 免疫原性

第 III 相臨床試験のジルコプラン群では、治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者の割合は非常に低く（2.3%）、プラセボ群（2.3%）と同程度であった。治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性とな

った被験者の割合は 9.3%で ADA 陽性より高かったが、依然として低く、プラセボ群（6.8%）と同程度であった。治験薬投与前に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性であった被験者のうち、治験薬投与後に抗体価が上昇（ベースラインからそれぞれ 2.44 倍超又は 2.24 倍超）した被験者はいなかったことから、ADA 又は抗 PEG 抗体の形成に対するジルコプランの影響は限定的であることが示された。また、治験薬投与後に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者における血漿中ジルコプラン濃度（PK）又は sRBC 溶血阻害（PD）への影響は認められなかった。日本人集団の被験者数は限定的であったが、日本人集団と全体集団の ADA の割合は同程度であった。

第 III 相長期継続投与試験（MG0011 試験）における初回中間解析では、ADA 及び抗 PEG 抗体の割合に顕著な変化は認められなかった。

入手可能なすべてのデータから、免疫原性はジルコプランの PK に影響せず、sRBC 溶血阻害に臨床的に重要な影響を与えないことが示された。ISI では、ジルコプランの免疫原性におけるリスクは低く、ジルコプランの PK 及び PD に影響しないと結論付けた（ISI Section 9）。

## 3.9 用法・用量（案）の設定根拠

ジルコプランの体重区分別の推奨用量は、gMG 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で適用した用量と同様である。

母集団 PK 最終モデルにより、第 III 相臨床試験（MG0010 試験）で適用した 3 つの用量カテゴリがジルコプランの曝露量測定に及ぼす影響を、体重の関数としてシミュレートした（図 2-33）。

定常状態における曝露量の推定値を算出し、MG0010 試験で適用した以下の 3 つの固定用量を用いてジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時の曝露量を推定した。

- 体重 56kg 未満：16.6mg/日
- 体重 56kg 以上 77kg 未満：23.0mg/日
- 体重 77kg 以上：32.4mg/日

シミュレーションから得た曝露量は、3 つの用量カテゴリ（体重：25～150kg 超）で同程度であった。

第 I 相臨床試験（UP0012 試験）では、ジルコプラン最終投与 24 時間後における sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kg 投与で 97%であった。ジルコプラン最終投与 48 時間後における sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kg 投与で 88%及び 0.2mg/kg 投与で 60%に低下したことから、完全な阻害（95%超）の達成には、すべての投与間隔においてジルコプランの 1 日 1 回投与が必要であることが示された。

第 I 相臨床試験の PK/PD データから、1 日 1 回より長い投与間隔では、最大の治療効果の発現に必要な補体阻害レベル（95%超）を投与間隔中に維持できる適切な曝露量を達成できないことが示された。このため、主要な第 III 相臨床試験である MG0010 試験では、第 II 相臨床試験で適用した 1 日 1 回の投与間隔を引き続き適用した（M 2.7.3.4 項）。

## 4. 特別な試験

該当なし。

## 5. 付録

臨床薬理の評価に用いた試験のデザイン及び主な結果を表 5-1（第 I 相臨床試験）及び表 5-2（gMG 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験）に示した。

**表 5-1 臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要**

| Study | Study design and objective | No. of participants entered/ completed (M/F) | HV/P (Age: mean, range) | ZLP dose, route of administration | ZLP PK parameter (geometric mean and geometric CV%)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a] (h) | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | $t_{1/2}$[a] (h) |
| UP0112 | Randomized, placebo-controlled, double-blind, single escalating dose and multipledose study to evaluate safety and PK | Single dose: 22/22 (3/19) | Single dose: HV 33.2y (20, 65) | 0.05mg/kg single dose SC injection (N=2) | 1010 (1.4) | 4.5 (3, 6) | 179800 (1.8) | 190700 (1.6) | 163.5 (156, 171) |
| | | | | 0.1mg/kg single dose SC injection (N=4) | 1540 (13.1) | 3.0 (3, 24) | 373000 (13.4) | 405900 (13.6) | 185.5 (178, 193) |
| | | | | 0.2mg/kg single dose SC injection (N=4) | 2958 (10.5) | 4.5 (3, 48) | 647800 (17.4) | 692200 (20.4) | 169.8 (144, 204) |
| | | | | 0.4mg/kg single dose SC injection (N=4) | 5860 (7.6) | 4.6 (3, 6) | 816500 (14.0) | 855900 (14.9) | 157.7 (139, 168) |
| | | Multiple dose: 6/6 (2/4) | Multiple dose: HV 25.0y (22, 29) | 0.2mg/kg multiple dose SC injection (N=4) | **Day 1** | | | | |
| | | | | | 2531 (4.0) | 3.0 (3, 6) | NC | NC | NC |
| | | | | | **Day 7** | | | | |
| | | | | | 7266 (9.5) | 3.0 (3, 6) | NC | 1097000 (10.2) | 164.3 (142, 177) |
| UP0113 | Randomized, double-blind, single- and multiple dose study to evaluate safety, tolerability, PK, and PD in healthy Japanese and healthy Caucasian participants | Cohort 1 Caucasian: 4/4 (2/2) Japanese: 4/4 (2/2) | HV Caucasian: 45.0y (24, 62) Japanese: 39.3y (21, 55) | Caucasian: 0.1mg/kg single dose SC injection (N=4) | 1700 (4.4) | 3.00 (3.00, 3.03) | 401000 (4.7) | 439000 (6.2) | 172 (164, 192) |
| | | | | Japanese: 0.1mg/kg single dose SC injection (N=4) | 1580 (14.0) | 3.02 (3.00, 6.02) | 428000 (12.5) | 480000 (12.9) | 199 (198, 207) |
| | | Cohort 2 Caucasian: 4/4 (0/4) Japanese: 4/4 (3/1) | HV Caucasian: 50.3y (46, 60) Japanese: 46.0y (27, 60) | Caucasian: 0.3mg/kg single dose SC injection (N=4) | 3580 (8.8) | 6.01 (3.00, 6.02) | 607000 (21.2) | 653000 (23.2) | 166 (146, 188) |
| | | | | Japanese: 0.3mg/kg single dose SC injection (N=4) | 3770 (5.1) | 3.03 (3.00, 3.05) | 737000 (8.6) | 808000 (9.1) | 189 (162, 195) |

**表 5-1 臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要（続き）**

| Study | Study design and objective | No. of participants entered/ completed (M/F) | HV/P (Age: mean, range) | ZLP dose, route of administration | ZLP PK parameter (geometric mean and geometric CV%)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a] (h) | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | $t_{1/2}$[a] (h) |
| UP0113 (cont.) | | Cohort 3<br>Caucasian: 6/6 (3/3)<br>Japanese: 6/6 (1/5) | HV<br>Caucasian: 52.3y (47, 64)<br>Japanese: 47.2y (39, 64) | Caucasian: 0.3mg/kg multiple dose SC injection (N=6) | **Day 1 (N=6)** | | | | |
| | | | | | 4130 (7.9) | 5.99 (3.00, 6.02) | NC | NC | NC |
| | | | | | **Day 14 (N=6)** | | | | |
| | | | | | 12300 (10.6) | 3.00 (3.00, 6.00) | 259000 (11.4)[c] | NC | 170 (150, 183) |
| | | | | Japanese: 0.3mg/kg multiple dose SC injection (N=6) | **Day 1 (N=6)** | | | | |
| | | | | | 3890 (17.3) | 3.04 (1.00, 6.00) | NC | NC | NC |
| | | | | | **Day 14 (N=6)** | | | | |
| | | | | | 13300 (14.4) | 3.00 (1.00, 3.08) | 272000 (14.6)[c] | NC | 176 (164, 181) |
| UP0094 | Open-label study to assess the PK profile of single dose ZLP and its metabolites in study participants with impaired hepatic function and study participants with normal hepatic function | Normal hepatic function: 8/8 (3/5)<br>Moderate hepatic impairment: 8/8 (3/5) | Normal hepatic function: 63.4y (48, 73)<br>Moderate hepatic impairment: 59.4y (51, 69) | 0.3mg/kg single dose SC injection in participants with normal hepatic function (N=8) | 5128 (19.3) | 8.0 (2.0, 12) | 769900 (12.8) | 787000 (13.3) | 162.5 (111.0, 164.0) |
| | | | | 0.3mg/kg single dose SC injection in participants with moderate hepatic impairment (N=8) | 4867 (14.4) | 4.0 (3.8, 23) | 581400 (21.3) | 594500 (21.6) | 150.5 (132.0, 185.0) |
| UP0114 | Open-label study to assess the PK profile and to assess the safety and tolerability in participants with normal renal function and participants with severe renal impairment | Normal renal function: 8/8 (4/4)<br>Severe renal impairment: 8/8 (5/3) | Normal renal function: 55.4y (46, 63)<br>Severe renal impairment: 55.1y (25, 72) | 0.3mg/kg single dose SC injection in participants with normal renal function (N=8) | 4830.33 (18) | 4.00 (2.0, 12.1) | 789542.7 (18) | 821508.2 (20) | 167.50 (150.0, 269.0) |
| | | | | 0.3mg/kg single dose SC injection in participants with severe renal impairment (N=8) | 4468.65 (8) | 6.00 (2.0, 12.0) | 695854.5 (17) | 717144.3 (17) | 168.50 (106.0, 198.0) |

**表 5-1 臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要（続き）**

| Study | Study design and objective | No. of participants entered/ completed (M/F) | HV/P (Age: mean, range) | ZLP dose, route of administration | ZLP PK parameter (geometric mean and geometric CV%)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a] (h) | $AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL) | $AUC_{(0-\infty)}$ (h·ng/mL) | $t_{1/2}$[a] (h) |
| UP0093 | Randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel group nested crossover study of the effects of ZLP 0.6mg/kg on cardiac repolarization in healthy adult study participants | Group 1: 32/26 (15/17)<br>Group 2A: 16/15 (10/6)<br>Group 2B; 17/14 (10/6) | HV<br>Group 1: 38.5y (20, 55)<br>Group 2A: 37.9y (22, 54)<br>Group 2B; 34.7y (26, 54) | 0.6mg/kg single dose SC injection (N=32) | **Day 1 (N=32)** | | | | |
| | | | | | 8372 (11.52) | 4.01 (2.00, 8.05) | 149000 (9.32) | NC | — |
| | | | | | **Day 7 (N=32)** | | | | |
| | | | | | 23940 (11.37) | 4.00 (1.97, 10.10) | NC | 459100 (11.20) | — |
| UP0115[b] | Randomized, open-label, 2-way incomplete crossover to evaluate the relative BA, PD, safety and tolerability of a single SC injection of ZLP at different administration sites | Group A: Treatment Sequence 1 (AC): (4/3)<br>Treatment Sequence 2 (CA): (4/3)<br>Group B: Treatment Sequence 3 (BD): (4/4)<br>Treatment Sequence 4 (DB): (4/4) | HV | 0.3mg/kg single dose SC injection (reference site: abdomen; test sites: thigh and upper arm) (N=16) | **Group A: Abdomen (A) (N=7)** | | | | |
| | | | | | 51.80 (13.12) | 6.00 (3.01, 8.15) | 821700 (6.46) | 858200 (6.37) | 181.3 (148.5, 203.0) |
| | | | | | **Group A: Arm (C) (N=7)** | | | | |
| | | | | | 5187 (17.86) | 4.01 (3.00, 8.08) | 806300 (5.32) | 841300 (5.00) | 183.0 (160.7, 198.0) |
| | | | | | **Group B: Abdomen (B) (N=8)** | | | | |
| | | | | | 5905 (18.26) | 6.00 (2.99, 8.05) | 903400 (16.11) | 942400 (17.50) | 177.8 (131.9, 218.7) |
| | | | | | **Group B: Thigh (D) (N=8)** | | | | |
| | | | | | 5103 (14.70) | 6.05 (4.00, 23.98) | 876300 (16.20) | 916300 (17.79) | 179.6 (122.9, 228.5) |

BA=bioavailability; cont.=continued; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; HV/P=healthy volunteers/patients; M/F=male/female; NC=not calculated; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous; y=years; ZLP=zilucoplan

a. median (minimum, maximum) for $t_{max}$ and $t_{1/2}$

b. UP0115 treatment sequences: Treatment Sequence 1 (AC): Abdomen A at Treatment Period 1 followed by Arm at Treatment Period 2; Treatment Sequence 2 (CA): Arm at Treatment Period 1 followed by Abdomen A at Treatment Period 2; Treatment Sequence 3 (BD): Abdomen B at Treatment Period 1 followed by Thigh at Treatment Period 2; Treatment Sequence 4 (DB): Thigh at Treatment Period 1 followed by Abdomen B at Treatment Period 2.

c. UP0113: For Cohort 3 (Day 14), $AUC_{tau}$ is reported rather than $AUC_{(0\text{-last})}$.

Data sources: UP0093 CSR Table 14.1.1, Table 14.1.2, Table 14.1.3; Table 14.2.5; UP0094 CSR Table 14.1.1, Table 14.1.2, Table 14.1.3, Table 14.2.5; UP0112 CSR Table 14.1.1a, Table 14.1.1b, Table 14.2.1.2.1a, Table 14.2.1.2.1b, Table 14.2.1.2.7b; UP0113 CSR Table 14.1.1, Table 14.1.2, Table 14.1.5, Table 14.1.6, Addendum Table 14.2.2.1, Addendum Table 14.2.2.4; UP0114 CSR Table 14.1.1, Table 14.1.2.1, Table 14.2.4.1; UP0115 CSR Table 1.3.1, Table 5.1.2

**表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要**

| Study no. | Phase | Study objectives | ZLP dosing regimen, route of administration | Summary of ZLP plasma concentration (ng/mL) (geometric mean and geometric CV%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Studies in study participants with gMG** | | | | | | | | |
| MG0009 | Phase 2 | Randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and preliminary efficacy in study participants with gMG | **Main Portion** | **Day 1, predose** | **Day 1, 1h postdose** | **Day 1, 3h postdose** | **Day 1, 6h postdose** | **Week 1, predose** |
| | | | ZLP 0.1mg/kg SC (N=15) | NC | 442.927 (242.6) | 1632.069 (28.1) | 1901.812 (16.0) | 4521.705 (15.2) |
| | | | ZLP 0.3mg/kg SC (N=14) | NC | 2017.077 (52.60) | 4029.142 (27.8) | 4572.579 (17.3) | 8708.866 (43.8) |
| | | | | **Week 2, predose** | **Week 4, predose** | **Week 8, predose** | **Week 12, predose** | |
| | | | ZLP 0.1mg/kg SC (N=15) | 4864.996 (14.6) | 5037.841 (16.2) | 5179.576 (13.3) | 5143.432 (25.9) | |
| | | | ZLP 0.3mg/kg SC (N=14) | 10091.411 (17.1) | 10153.275 (15.6) | 9913.061 (19.1) | 10133.601 (18.4) | |
| | | | **First 24 weeks of active treatment** | **Day 1, predose** | **Day 1, 1h postdose** | **Day 1, 3h postdose** | **Day 1, 6h postdose** | **Week 1, predose** |
| | | | ZLP 0.1mg/kg SC (N=22) | NC | 533.198 (172.4) | 1632.069 (28.1) | 1901.812 (16.0) | 4543.423 (15.4) |
| | | | ZLP 0.3mg/kg SC (N=21) | NC | 1448.871 (244.0) | 4029.142 (27.98) | 4572.579 (17.3) | 6216.277 (389.9) |
| | | | | **Week 2, predose** | **Week 4, predose** | **Week 8, predose** | **Week 12, predose** | **Week 12, 1h** |
| | | | ZLP 0.1mg/kg SC (N=22) | 4894.213 (13.6) | 5051.629 (14.3) | 5285.748 (14.8) | 5244.096 (24.5) | 5442.203 (23.7) |
| | | | ZLP 0.3mg/kg SC (N=21) | 6732.088 (415.8) | 8979.184 (57.6) | 8880.136 (55.7) | 9794.980 (22.2) | 10578.349 (22.8) |
| | | | | **Week 13, predose** | **Week 14, predose** | **Week 16, predose** | **Week 20, predose** | **Week 24, predose** |
| | | | ZLP 0.1mg/kg SC (N=22) | 5422.567 (14.4) | 5394.389 (21.3) | 5720.307 (14.6) | 5433.368 (12.5) | 4516.159 (83.9) |
| | | | ZLP 0.3mg/kg SC (N=21) | 10139.183 (22.5) | 9785.484 (25.0) | 10223.884 (23.2) | 9793.025 (21.8) | 10210.439 (21.2) |
| | | | **Switcher population** | **Week 48** | | | | |
| | | | Before switch to ZLP 0.3mg/kg (N=22) | 5831.236 (9.5) | | | | |
| | | | After switch to ZLP 0.3mg/kg (N=21) | 10036.717 (10.0) | | | | |

**表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要（続き）**

| Study no. | Phase | Study objectives | ZLP dosing regimen, route of administration | Summary of ZLP plasma concentration (ng/mL) (geometric mean and geometric CV%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MG0009 (cont.) | | | | **ZLP PK parameter (geometric mean and geometric CV%)[a]** | | |
| | | | **Main Portion, Day 1[b]** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$t_{max}$[a] (h)** | |
| | | | ZLP 0.1mg/kg SC (N=15) | 1907.237 (20.8) | 4.550 (2.95, 5.50) | |
| | | | ZLP 0.3mg/kg SC (N=14) | 4766.446 (20.3) | 4.700 (2.62, 5.92) | |
| | | | **Switcher population** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$t_{max}$[a] (h)** | |
| | | | Before switch to ZLP 0.3mg/kg (N=15) | 1907.237 (20.8) | 4.550 (2.95, 5.50) | |
| | | | **Main Portion:** On Day 1 of the Main Portion of the study, plasma concentrations of ZLP increased over time postdose for the duration of the Main Portion of the study and were higher in the ZLP 0.3mg/kg dose group compared with the ZLP 0.1mg/kg dose group. The increase in plasma concentrations of ZLP between the doses was slightly less than dose-proportional between the ZLP 0.1mg/kg dose group and the ZLP 0.3mg/kg dose group.<br>The predose geometric mean ZLP plasma concentrations in the ZLP 0.1mg/kg and ZLP 0.3mg/kg dose groups gradually increased from Week 1 to Week 4 and remained consistent with a steady state from Week 4 to Week 12. The increase in concentrations between the dose groups was slightly less than dose-proportional between the ZLP 0.1mg/kg dose group and the ZLP 0.3mg/kg dose group.<br>On Day 1 during the Main Portion of the study, the geometric mean $C_{max}$ was approximately 2.5 times lower in the ZLP 0.1mg/kg dose group compared with the ZLP 0.3mg/kg dose group.<br>On Day 1 during the Main Portion of the study, the median $t_{max}$ was similar in the ZLP 0.1mg/kg dose group (4.6 hours) and the ZLP 0.3mg/kg dose group (4.7 hours).<br>**First 24 weeks of active treatment:** On the first day of active treatment, plasma concentrations of ZLP increased over time, similar to the Main Portion of the study. In addition, at each predose time point during active treatment, the geometric mean plasma concentrations in the ZLP 0.1mg/kg dose group were lower compared with the ZLP 0.3mg/kg dose group.<br>During the first 24 weeks of active treatment, the predose geometric mean plasma concentrations in the ZLP 0.1mg/kg and ZLP 0.3mg/kg dose groups increased from Week 1 to Week 4 and remained consistent with a steady state from Week 4 to Week 24. The increase in concentrations between the dose groups was slightly less than proportional with ZLP dose. In the ZLP 0.3mg/kg dose group, the coefficient of variation percentages for geometric mean plasma concentrations were relatively large (>200%), which was explained by a single study participant.<br>The geometric mean plasma concentration-time profiles for ZLP increased with the higher dose of ZLP (0.1mg/kg vs 0.3mg/kg) and were consistently lower compared with the ZLP concentrations at either dose level. The concentration-time profiles for ZLP achieved concentrations consistent with steady state by Week 4 that were maintained throughout the remainder of the 24 weeks of active treatment.<br>**Switcher data:** Only 3 study participants in the PK Switcher Population had PK data after switching to the ZLP 0.3mg/kg dose. Although the group was limited in size, the geometric mean ZLP concentration was similar to the predose concentrations when concentrations consistent with steady state were achieved. The values for Day 1 ZLP $C_{max}$ and $t_{max}$ are the same for the PK Switcher Population due to data collection. | | |

**表 5-2 臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要（続き）**

| Study no. | Phase | Study objectives | ZLP dosing regimen, route of administration | Summary of ZLP plasma concentration (ng/mL) (geometric mean and geometric CV%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MG0010 | Phase 3 | Randomized, double-blind, PBO-controlled study to confirm the efficacy, safety, and tolerability in study participants with gMG. Exploratory objectives included assessment of PK and PD of ZLP. | ZLP 0.3mg/kg SC (N=85) | **Baseline** | **Week 1** | **Week 2** | **Week 4** | **Week 8** |
| | | | | 5.1 (10.6) | 11430.7 (21.3) | 12460 (22.0) | 12981.7 (25.6) | 12433.2 (24.6) |
| | | | | **Week 12** | | | | |
| | | | | 12544.6 (22.4) | | | | |
| | | | | Plasma concentrations of ZLP reached steady state after 4 weeks and remained stable through Week 12 following ZLP 0.3mg/kg treatment. Geometric mean ZLP plasma concentrations ranged between 12433.2 to 12981.7ng/mL between Week 4 and Week 12. | | | | |
| MG0011 | Phase 3 | Open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of ZLP in study participants with gMG. Exploratory objectives included assessment of PK and PD of ZLP. | PBO/ZLP 0.1mg/kg/ZLP 0.3mg/kg (N=5) | **Baseline** | **Week E1** | **Week E2** | **Week 4E** | **Week E8** |
| | | | | 5.0 (0.0) | 4918.2 (4.5) | 5026.9 (10.5) | 5051.5 (13.2) | 5696.0 (23.2) |
| | | | | **Week E12** | **Week E24** | **Week E36** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 5501.7 (25.1) | — | 5820.9 (18.6) | — | — |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | — | — | — | — | — |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | |
| | | | | — | 10128.7 (53.0) | — | — | |
| | | | PBO/ZLP 0.3mg/kg (N=90) | **Baseline** | **Week E1** | **Week E2** | **Week E4** | **Week E8** |
| | | | | 5.3 (68.9) | 10753.2 (24.1) | 11406.2 (30.9) | 11843.8 (28.0) | 11348.6 (43.7) |
| | | | | **Week E12** | **Week E24** | **Week E36** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 11496.0 (35.0) | 11151.5 (53.9) | 11092.5 (57.8) | 13507.7 (33.5) | 14192.3 (29.4) |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 13634.0 (43.0) | 9762.2 (139.3) | 8347.2 (318.0) | — | 11571.1 (16.2) |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 9092.3 (96.6) | 11437.1 (18.4) | 12873.4 (12.0) | — | — |
| | | | ZLP 0.1mg/kg/ZLP 0.1mg/kg/ ZLP 0.3mg/kg (N=12) | **Baseline** | **Week E1** | **Week E2** | **Week E4** | **Week E8** |
| | | | | 5487.9 (15.3) | 5443.1 (15.8) | 5598.7 (20.4) | 5768.8 (15.9) | 5541.9 (11.8) |
| | | | | **Week E12** | **Week E24** | **Week E36** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 5419.9 (14.8) | 5461.9 (13.8) | 6760.2 (26.0) | — | 14058.9 (35.0) |

**表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要（続き）**

| Study no. | Phase | Study objectives | ZLP dosing regimen, route of administration | Summary of ZLP plasma concentration (ng/mL) (geometric mean and geometric CV%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MG0011 (cont.) | | | ZLP 0.1mg/kg/ZLP 0.1mg/kg/ ZLP 0.3mg/kg (N=12) (cont.) | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 17011.1 (39.6) | 18251.6 (67.2) | 15944.3 (81.2) | 16743.4 (49.8) | 17018.0 (39.7) |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | | |
| | | | | 16566.6 (37.6) | 15529.7 (26.8) | — | | |
| | | | ZLP 0.3mg/kg/ZLP 0.3mg/kg (N=91) | **Baseline** | **Week E1** | **Week E2** | **Week E4** | **Week E8** |
| | | | | 12277.6 (23.5) | 12445.0 (23.4) | 11862.7 (23.9) | 12239.3 (22.5) | 12111.1 (28.3) |
| | | | | **Week E12** | **Week E24** | **Week E36** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 12506.7 (25.6) | 11991.6 (30.5) | 12093.0 (23.3) | 12765.1 (27.1) | 13407.9 (27.8) |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 11450.5 (47.6) | 11910.6 (35.6) | 12161.5 (44.1) | 7225.5 (111.1) | 10673.8 (30.1) |
| | | | | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** | **Week [redacted]** |
| | | | | 11427.9 (7.7) | 10467.9 (15.2) | 10893.9 (3.0) | 8192.9 (112.8) | — |
| | | | Geometric mean plasma concentrations of ZLP in the ZLP 0.3/ZLP 0.3mg/kg treatment group were stable from Baseline through Week E24. Geometric mean plasma concentrations of ZLP in the PBO/ZLP 0.3mg/kg treatment group reached steady state by Week E4, following 4 weeks of daily ZLP 0.3mg/kg treatment, and remained stable up to Week E24. The data beyond Week E24 from both treatment groups should be interpreted with caution due to the timing of enrollment of study participants in MG0011 relative to the clinical data cut-off for the MG0011 interim CSR ([redacted]). | | | | |

cont.=continued; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; gMG=generalized myasthenia gravis; PBO=placebo; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous; ZLP=zilucoplan

a. median (minimum, maximum) for $t_{max}$ and $t_{1/2}$

b. The $C_{max}$ and $t_{max}$ for the Main Portion of the study and the first 24 weeks of active treatment are the same.

Data sources: MG0009 CSR Table 14.3.8.1, Table 14.3.8.2, Table 14.3.8.3, Table 14.3.8.5, Table 14.3.8.6, Table 14.3.8.7; MG0010 CSR Table 14.3.21.1; MG0011 CSR Table 14.3.21.1