アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2 生物薬剤学の検討 6
2.7.1.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験 6
2.7.1.1.2.2 試験条件及び分析法バリデーション 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ 12
2.7.1.2.1.1 単回静脈内投与時と単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：LBR-101-011 試験）【参考資料】 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ 14
2.7.1.4 付録 15
2.7.1.5 参考文献 15

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibody，抗薬物抗体
CGRP	Calcitonin gene-related peptide，カルシトニン遺伝子関連ペプチド
DIG	Digoxigenin，ジゴキシゲニン
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic，エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay，酵素免疫測定法
HRP	Horseradish peroxidase，西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G，免疫グロブリン G
IV	Intravenous，静脈内
MRD	Minimum required dilution
NA	Not applicable，該当なし
PFS	Pre-filled syringe
SC	Subcutaneous，皮下
TMB	3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine，3, 3’, 5, 5’-テトラメチルベンジジン

薬物動態パラメーター一覧表

略号及び用語	測定単位	定義
AUC_{last}	h･μg/mL	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
D-N AUC_{last}	h･μg/mL/mg	用量あたりの AUC_{last}
AUC_{inf}	h･μg/mL	投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
D-N AUC_{inf}	h･μg/mL/mg	用量あたりの AUC_{inf}
$\%AUC_{extrap}$	%	AUC_{inf} に対する最終測定可能時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積の比率
$AUC_{0\text{-}28d}$	h･μg/mL	投与後 0 時間から投与後 28 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
D-N $AUC_{0\text{-}28d}$	h･μg/mL/mg	用量あたりの $AUC_{0\text{-}28d}$
C_{max}	μg/mL	最高血漿中濃度
D-N C_{max}	μg/mL/mg	用量あたりの C_{max}
t_{max}	h	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	h	最終相の血漿中消失半減期
CL	L/day	血漿全身クリアランス
F	%	絶対的バイオアベイラビリティ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

表 2.7.1.1-1 に製剤開発の経緯を示す。

Phase 1 試験に使用された治験薬（以下，製剤 1）は，フレマネズマブ（遺伝子組換え）を 1 mL あたり 50 mg 含有し，[redacted] mM のヒスチジン（[redacted]），[redacted] w/v%の[redacted]（安定剤及び等張化剤），[redacted] mg/mL のエデト酸ナトリウム水和物（[redacted]），[redacted] mg/mL の[redacted]（[redacted]），[redacted] w/v%のポリソルベート 80（[redacted]）が配合され，pH 5.5 に調整された注射液である。この注射液は，[redacted] mL または [redacted] mL ガラス製バイアルへ，[redacted] mL または [redacted] mL 充填・密封され，静脈注射用製剤として供給された。製剤 1 の治験薬のロット番号：[redacted] 及びロット番号：[redacted] は，それぞれ 42 ヶ月及び 60 ヶ月まで安定性が確認されている。

Phase 2 試験に使用された治験薬（以下，製剤 2）は，高用量のフレマネズマブ（遺伝子組換え）を皮下注射で投与可能となるように，1 mL あたり 150 mg のフレマネズマブ（遺伝子組換え）を含有する処方へ変更された。同時に，[redacted]を除去し，安定剤及び等張化剤として添加していた[redacted]を精製白糖へ変更した。[redacted] mL 採取可能な薬液を [redacted] mL ガラス製バイアルへ充填し，13 mm のブチルゴム製ゴム栓で打栓し，アルミニウム製キャップを巻締めしている。製剤 2 の治験薬のロット番号：[redacted] は，36 ヶ月まで安定性が確認されている。

市販製剤の製剤形態を意図して，Phase 3 試験に使用された治験薬（以下，製剤 3）では，一次容器を [redacted] mL ガラス製バイアルから 2.25mL 針付ガラス製シリンジに変更したが，製剤組成は製剤 2 と同一である。原薬の製造工程のうち，[redacted]([redacted])工程中の[redacted]を回避するため，[redacted] 工程後に[redacted]を添加するように，製造工程の変更が行われたが，3.2.S.2.6.1.2 に示すように，製剤品質への影響は見られず，製剤 3 のロット番号：[redacted] は，36 ヶ月まで安定性が確認されている。

表 2.7.1.1-1　　臨床試験に使用された製剤と製剤開発の経緯

製剤	臨床試験 試験番号	製剤処方	容器及び施栓系	製造所
製剤 1	Phase 1 B0141001 B0141002 B0141006 B0141007 B0141008 (LBR-101-008)	静脈注射用製剤 50 mg/mL フレマネズマブ（遺伝子組換え） [redacted] mM ヒスチジン，[redacted] w/v%[redacted]，[redacted] mg/mL エデト酸ナトリウム水和物，[redacted] mg/mL [redacted]，[redacted] w/v%ポリソルベート 80，pH 5.5	[redacted] mL ガラス製バイアル及び 13 mm ブチルゴム製ゴム栓，または [redacted] mL ガラス製バイアル及び 20 mm ブチルゴム製ゴム栓	[redacted]
製剤 2	Phase 2, Phase 1 LBR-101-011 LBR-101-021 LBR-101-022	静脈注射/皮下注射用製剤 150 mg/mL フレマネズマブ（遺伝子組換え） 16 mM ヒスチジン，6.6 w/v%精製白糖，0.136 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物，0.02 w/v%ポリソルベート 80，pH 5.5	[redacted] mL ガラス製バイアル及び 13 mm ブチルゴム製ゴム栓	[redacted]
製剤 3	Phase 3, Phase 1 TV48125-PK-10078 406-102-00001 406-102-00002 406-102-00003 TV48125-CNS-30049 TV48125-CNS-30050 TV48125-CNS-30051	皮下注射用製剤 150 mg/mL フレマネズマブ（遺伝子組換え） 16 mM ヒスチジン，6.6 w/v%精製白糖，0.136 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物，0.02 w/v%ポリソルベート 80，pH 5.5	2.25mL 針付ガラス製シリンジ	[redacted]

2.7.1.1.2　　生物薬剤学の検討

2.7.1.1.2.1　バイオアベイラビリティ試験

健康成人男女での単回静脈内投与時と単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験番号 LBR-101-011，資料番号 5.3.1.1-01）を海外で実施した。

2.7.1.1.2.2　試験条件及び分析法バリデーション

(1)　ヒト血漿中薬物濃度の測定法

血漿中フレマネズマブ濃度測定法として，[redacted] にて 15-0935 及び 424-1301 が，続いて [redacted]（後に [redacted]）にて

SOP-015503 が開発された。早期の第 I 相試験（B0141001，B0141002，B0141006，B0141007，B0141008 及び LBR-101-011）の血漿中フレマネズマブ濃度測定には 15-0935 及びその改良法である 424-1301 が用いられた。その後，これらの測定法で得られた測定値の信頼性に問題があることが判明したため，15-0935 及び 424-1301 を用いて実施された第 I 相試験（B0141001，B0141002，B0141006，B0141007，B0141008 及び LBR-101-011）の薬物濃度測定の結果は，フレマネズマブの薬物動態プロファイルを記述するうえで使用されるべきでないと結論付けた。

日本人及び白人を対象とした単回投与時の薬物動態試験（TV48125-PK-10078），第Ⅱ相試験（LBR-101-021，LBR-101-022）及び第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，TV48125-CNS-30051，406-102-00001，406-102-00002 及び 406-102-00003）の血漿中フレマネズマブ濃度測定は，SOP-015503 を用いて実施された。絶対的バイオアベイラビリティ試験（LBR-101-011）では 424-1301 を用いて血漿中フレマネズマブ濃度が測定されていたが，SOP-015503 を用いて再測定が実施された。なお，再測定までの血漿中フレマネズマブの保存安定性は確認されている。各測定法を使用した臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。

SOP-015503 では，フレマネズマブに対する抗イディオタイプ抗体を固定したマイクロプレートに血漿検体を加えフレマネズマブを捕捉した後，HRP で標識した抗ヒト IgG2 Fc 特異的抗体と TMB を用いて比色分析した。SOP-015503 の定量分析バリデーション試験成績を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-2　　各測定法を使用した臨床試験の一覧

測定法	15-0935	424-1301	SOP-015503
バリデーション報告書番号	15-0935	[redacted] 424-1301	SOP-015503-AVR-01, SOP-015503-AVR-01-ADDENDUM 01, SOP-015503-AVR-01-ADDENDUM 02
バリデーション報告書添付場所	5.3.1.4-04	5.3.1.4-05	5.3.1.4-01
治験計画番号	B0141001 B0141002 B0141006 B0141007 B0141008	LBR-101-011[a]	LBR-101-011[a] LBR-101-021 LBR-101-022 TV48125-PK-10078[b] TV48125-CNS-30049[b] TV48125-CNS-30050[b] TV48125-CNS-30051[b] 406-102-00001[b] 406-102-00002[b] 406-102-00003[b]

[a]：SOP-015503 の測定法を用いて再測定した。当該 CTD では SOP-015503 を用いた再測定結果（測定報告書：LBR-101-011-PK-BAR-01）を採用した。[b]：評価資料

表 2.7.1.1-3　　ヒト血漿中薬物濃度測定法（SOP-015503）の定量分析バリデーション試験成績

検体		ヒト血漿
分析対象		TEV-48125
方法		ELISA 法
MRD		1:25
バリデーションパラメータ	回帰モデル	5 パラメータ，重み付け：1/Y
	標準曲線範囲	250 - 3500 ng/mL
	アンカーポイント	62.5 ng/mL 及び 4900 ng/mL
	選択性	健康成人の血漿及び血清，片頭痛患者の血漿各 10 ロット 全試料で真度 88% - 118%
	日内精度（変動係数）	≤5%
	日間精度（変動係数）	≤7%
	日内真度（相対誤差）	1% - 6%
	日間真度（相対誤差）	−2% - 4%
	希釈直線性	200000 ng/mL，最大 800 倍希釈
	測定への影響	溶血及び高脂血の影響なし 下記の濃度まで各物質の影響なし 抗 TEV-48125 抗体：500 ng/mL，α-CGRP：20 ng/mL，β-CGRP：10 ng/mL
安定性	室温	24 時間まで
	冷凍・冷蔵保存	−20±5°C 及び≤−65°C で 41 ヵ月まで 2-8°C で 162 時間まで
	凍結融解	≤−65°C で 8 サイクルまで
報告書番号		SOP-015503-AVR-01[a]
バリデーション報告書添付場所		5.3.1.4-01

[a]：ADDENDUM 01 及び ADDENDUM 02 を含む。

(2)　ヒト血清中抗フレマネズマブ抗体の分析法

血清中 ADA 分析法として，[redacted]（後に [redacted]）にて M08.Anti-PF-04427429.huse.1，[redacted] にて M08.Anti-LBR-101.huse.1，続いて [redacted] にて MET-0053914 (SOP-015945) が開発された。また，中和抗体の分析法として [redacted] にて SOP-016208 が開発された。各分析法を使用した臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-4 に示した。

早期の第 I 相試験（B0141001，B0141002，B0141006，B0141007，B0141008 及び LBR-101-011）

の ADA 分析には M08.Anti-PF-04427429.huse.1 及び M08.Anti-LBR-101.huse.1 が使用された。これらの分析法は，現行水準から考えると十分にバリデートされていなかった。このため，これらの分析法の詳細については本項では示さず，資料番号 5.3.1.4-08 及び 5.3.1.4-09 に示した。日本人及び白人を対象とした単回投与時の薬物動態試験（TV48125-PK-10078），第Ⅱ相試験（LBR-101-021，LBR-101-022）及び第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050, TV48125-CNS-30051, 406-102-00001, 406-102-00002 及び 406-102-00003）においては，ADA 分析に MET-0053914 (SOP-015945) が使用された。また，第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050, TV48125-CNS-30051, 406-102-00001, 406-102-00002 及び 406-102-00003）では，ADA 陽性検体中のフレマネズマブに対する中和抗体の評価も行われた。

血清中 ADA の分析では, はじめにすべてのヒト血清検体に対してスクリーニング試験を行い, 陽性と判定された検体に対して確認試験を実施し, さらに陽性と判定された検体について抗体価の測定及び第Ⅲ相試験では中和抗体の分析を行った。

表 2.7.1.1-4　　各分析法を使用した臨床試験の一覧

分析対象	抗フレマネズマブ抗体			フレマネズマブ中和抗体
分析法	M08.Anti-PF-04427429.huse.1	M08.Anti-LBR-101.huse.1	MET-0053914 (SOP-015945)	SOP-016208
バリデーション報告書番号	174837	180546	MET0053914-AVR-01, MET0053914-AVR-ADDENDUM 1	SOP-016208-AVR-01
バリデーション報告書添付場所	5.3.1.4-08	5.3.1.4-09	5.3.1.4-02	5.3.1.4-03
治験計画番号	B0141001 B0141002 B0141006 B0141007 B0141008	LBR-101-011	LBR-101-021 LBR-101-022 TV48125-PK-10078[a] TV48125-CNS-30049[a] TV48125-CNS-30050[a] TV48125-CNS-30051[a] 406-102-00001[a] 406-102-00002[a] 406-102-00003[a]	TV48125-CNS-30049[a] TV48125-CNS-30050[a] TV48125-CNS-30051[a] 406-102-00001[a] 406-102-00002[a] 406-102-00003[a]

[a]：評価資料

(a)　スクリーニング及び確認試験

MET-0053914（SOP-015945）ではブリッジング ELISA 法を適用した。すなわち，ヒト血清検

体中にビオチン標識フレマネズマブ及び DIG 標識フレマネズマブを添加して ADA と免疫複合体を形成させ，ストレプトアビジン固相化プレートに結合した複合体を HRP 標識抗 DIG 抗体及び TMB で検出した。陽性対照にはアフィニティ精製したウサギ抗フレマネズマブポリクローナル抗体を用いた。確認試験では，非特異的結合の影響を除外するため検体にフレマネズマブを添加する前処理を行い，フレマネズマブ非添加時と比較したときのシグナル強度の低下率がカットポイント以上の検体を陽性と判定した。抗体価の測定では，検体を系列希釈して同様の試験を行い，あらかじめ設定したカットポイントと同等のシグナル強度を示す希釈倍率を算出し，その Log_{10} 値を抗体価とした。MET-0053914（SOP-015945）の分析バリデーション試験成績を表 2.7.1.1-5 に示した。

表 2.7.1.1-5　　ヒト血清中 ADA 分析法［MET-0053914（SOP-015945）］のバリデーション試験成績

検体		ヒト血清
分析対象		抗 TEV-48125 抗体
方法		ブリッジング ELISA 法
MRD		1:50
陽性対照		アフィニティ精製ウサギ抗 TEV-48125 ポリクローナル抗体
バリデーションパラメータ	スクリーニングカットポイント係数	1.19
	検出感度	38 ng/mL
	Drug tolerance	500 ng/mL ADA の場合 180 µg/mL TEV-48125 2000 ng/mL ADA の場合 442 µg/mL TEV-48125
	選択性	片頭痛患者の血清 10 ロット 陽性対照非添加の場合は全試料陰性 陽性対照を添加した場合は全試料陽性
	スクリーニング試験 日間精度（変動係数）	≤18.3%
	抗体価測定 日間精度（変動係数）	9.7%
	確認カットポイント	32.2%
	フック効果	40 µg/mL まで認められず
	分析への影響	溶血及び高脂血の影響なし 下記の濃度まで各物質による影響なし α-CGRP: 2103 ng/mL，β-CGRP: 1128 ng/mL
報告書番号		MET-0053914-AVR-01[a]
バリデーション報告書添付場所		5.3.1.4-02

[a]：ADDENDUM 1 を含む。

(b)　フレマネズマブ中和抗体の分析

中和抗体の分析（SOP-016208）には競合的 ELISA 法を適用し，フレマネズマブの CGRP への結合に対する ADA の阻害活性を検討した。まず，血清検体に抗 TEV-48125 抗イディオタイプ抗体を結合した磁気ビーズを添加し，分析に影響を与えるフレマネズマブを除去した。その後，検体中に DIG 標識 TEV-48125 を添加し ADA と免疫複合体を形成させ，抗 DIG 抗体固相化プレートで捕捉した後，ビオチン標識 CGRP を添加し，DIG 標識 TEV-48125 に結合したビオチン標識 CGRP をストレプトアビジン標識 HRP 及び TMB で検出した。陰性対照と比較して，カットポイントよりも大きなシグナル強度の低下率を示した検体を中和抗体陽性と判定した。SOP-016208 の分析バリデーション試験成績を表 2.7.1.1-6 に示した。

表 2.7.1.1-6　　ヒト血清中フレマネズマブ中和抗体分析法（SOP-016208）のバリデーション試験成績

検体		ヒト血清
分析対象		TEV-48125 中和抗体
方法		競合的 ELISA 法
MRD		1:20
陽性対照		ヒト抗 TEV-48125 モノクローナル抗体（抗イディオタイプ抗体）
バリデーションパラメータ	カットポイント	22.4%
	検出感度	55 ng/mL
	Drug tolerance	500 ng/mL ADA の場合 59 µg/mL TEV-48125
	選択性	片頭痛患者の血清 10 ロット 陽性対照非添加の場合は全試料陰性 陽性対照を添加した場合は全試料陽性
	日間精度（変動係数）	≤ 16.8%
	分析への影響	溶血及び高脂血の影響なし 2.2 ng/mL CGRP まで影響なし
報告書番号		SOP-016208-AVR-01
バリデーション報告書添付場所		5.3.1.4-03

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験では，皮下（腹部）に投与時のフレマネズマブの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。

2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.1　単回静脈内投与時と単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：LBR-101-011 試験）【参考資料】

治験実施計画書では主目的を相対的バイオアベイラビリティの評価としたが，静脈内投与時及び皮下投与時の両薬物動態データが得られたため，相対的バイオアベイラビリティではなく絶対的バイオアベイラビリティを算出した。以下，「絶対的バイオアベイラビリティ」として記載した。

(1)　試験デザイン

健康成人 36 例を対象に，フレマネズマブ単回静脈内投与時に対する単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価することを主目的とし，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。被験者はフレマネズマブ 225 mg 静脈内投与群，900 mg 静脈内投与群，プラセボ静脈内投与群，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群又はプラセボ皮下投与群の 6 コホートに割付けされた。

(2)　結果

本項では改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて再測定した薬物濃度データから得られた薬物動態の結果（資料番号 5.3.1.1-01，Amended PK Report 参照）を示した。

(a)　薬物動態

フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.1.2-1 に，フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.1.2-2 に示した。フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与又は皮下投与後の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.1.2-1 に示した。

フレマネズマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（F，AUC_{last} の平均値の比）は 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 53.8%及び 57.2%であった。

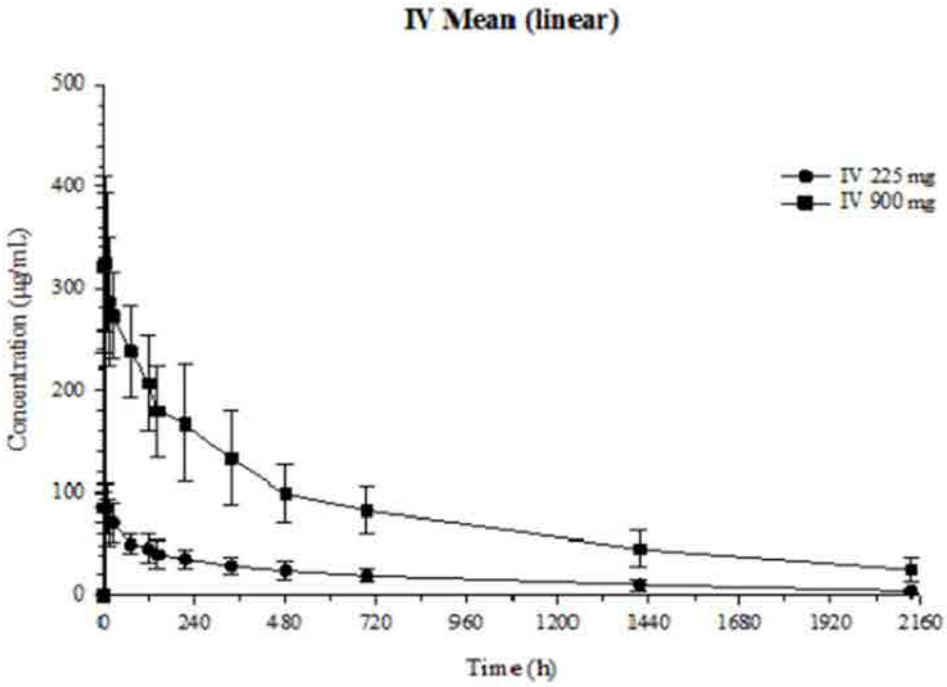


図 2.7.1.2-1　　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸，各用量群 n = 6）

＜資料番号 5.3.1.1-01：Amended PK Report Figure 5 より抜粋＞

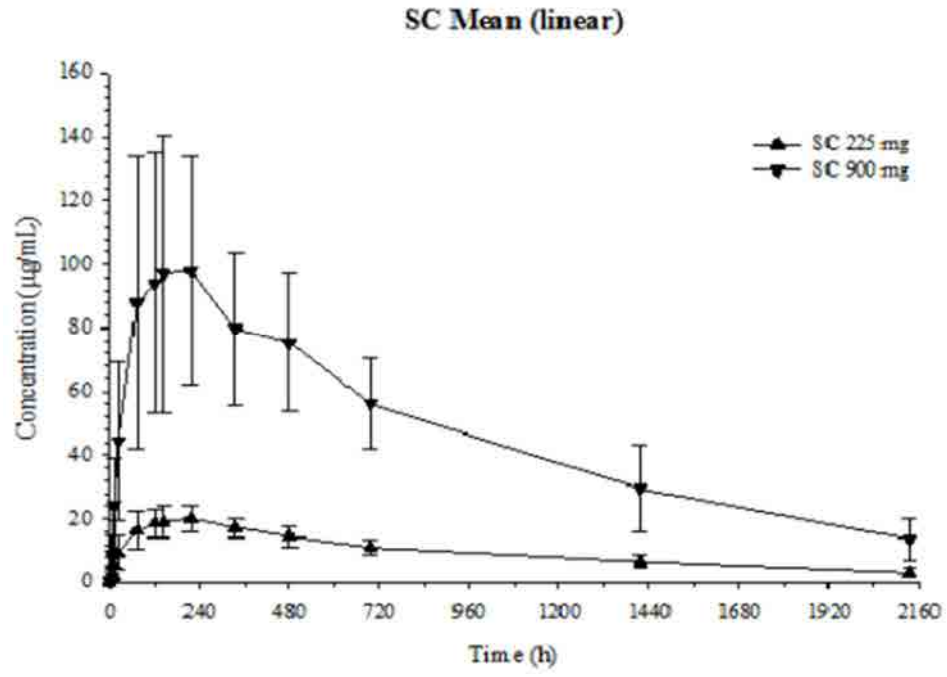


図 2.7.1.2-2　　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸，各用量群 n = 6）

＜資料番号 5.3.1.1-01：Amended PK Report Figure 6 より抜粋＞

表 2.7.1.2-1　　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与又は皮下投与後の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Fremanezumab dose level			
	225 mg IV (N = 6)	225 mg SC (N = 6)	900 mg IV (N = 6)	900 mg SC (N = 6)
AUC_{last} (h･μg/mL)	37900 (13000)	20400 (4420)	171000 (49600)	97800 (29600)
D-N AUC_{last} (h･μg/mL/mg)	168 (57.9)	90.8 (19.6)	190 (55.1)	109 (32.9)
AUC_{inf} (h･μg/mL)	41500 (14300)	25900 (8770)	203000 (67500)	113000 (34300)
D-N AUC_{inf} (h･μg/mL/mg)	184 (63.6)	115 (39.0)	226 (75.0)	125 (38.2)
$\%AUC_{extrap}$ (%)	8.5 (2.9)	17.9 (12.9)	14.8 (4.9)	13.2 (6.74)
$AUC_{0\text{-}28d}$ (h･μg/mL)	22700 (6540)	10700 (2150)	99600 (25000)	52200 (17700)
D-N $AUC_{0\text{-}28d}$ (h･μg/mL/mg)	101 (29.1)	47.8 (9.57)	111 (27.8)	58.0 (19.7)
C_{max} (μg/mL)	90.1 (20.5)	20.8 (4.84)	349 (77.0)	104 (37.1)
D-N C_{max} (μg/mL/mg)	0.400 (0.0911)	0.0926 (0.0215)	0.387 (0.0856)	0.116 (0.0413)
t_{max} (h)[a]	1 (1-6)	216 (72-216)	3.5 (1-6)	216 (120-504)
$t_{1/2}$ (h)	623 (92.0)	776 (200)	830 (170)	703 (210)
CL (L/day)	0.144 (0.0540)	NA	0.115 (0.0312)	NA
F (%)	53.8 (NA)		57.2 (NA)	

Mean (SD), [a]: Median (Min-Max), D-N: Dose-normalized, NA: Not applicable.

＜資料番号 5.3.1.1-01：Amended PK Report Table 1 より作成＞

(b)　免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.Anti-LBR-101.huse.1）で分析されたため，ADA の結果を本項では示さない。M08.Anti-LBR-101.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.1.1-01 参照とする。

(3)　結論

健康成人におけるフレマネズマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（F，AUC_{last} の平均値の比）は 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 53.8%及び 57.2%であった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティ

健康成人におけるフレマネズマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（F，AUC_{last} の平均値の比）は 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 53.8%及び 57.2%であった。

2.7.1.4　付録

該当資料なし

2.7.1.5　参考文献

該当なし

アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2

略号一覧.....4

2.7.2 臨床薬理試験.....6

2.7.2.1 背景及び概観.....6

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験.....6

2.7.2.1.2 臨床薬理試験.....6

2.7.2.1.2.1 健康成人における薬物動態.....6

2.7.2.1.2.2 母集団薬物動態解析.....6

2.7.2.1.2.3 曝露反応解析.....8

2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....9

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験.....9

2.7.2.2.1.1 ヒトサイトカイン遊離（111320 試験）.....9

2.7.2.2.2 臨床薬理試験.....9

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態.....9

2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析.....18

2.7.2.3.1 薬物動態.....18

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析.....18

2.7.2.3.1.2 吸収.....27

2.7.2.3.1.3 分布.....27

2.7.2.3.1.4 代謝.....27

2.7.2.3.1.5 排泄.....27

2.7.2.3.1.6 用量比例性.....28

2.7.2.3.1.7 健康成人と患者での違い.....28

2.7.2.3.2 内因性要因の影響.....29

2.7.2.3.2.1 体重による影響.....29

2.7.2.3.2.2 年齢による影響.....31

2.7.2.3.2.3 性別による影響.....32

2.7.2.3.2.4 人種又は民族による影響.....32

2.7.2.3.2.5 腎機能低下による影響.....34

2.7.2.3.2.6 肝機能低下による影響.....36

2.7.2.3.2.7 投与部位による影響.....37

2.7.2.3.3 外因性要因の影響.....38

2.7.2.3.3.1 薬物相互作用.....38
2.7.2.3.4 薬力学的作用.....40
2.7.2.3.4.1 曝露反応解析.....40
2.7.2.3.4.2 QTc 間隔に対する影響.....52
2.7.2.4 特別な試験.....53
2.7.2.4.1 免疫原性.....53
2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体（ADA）反応.....53
2.7.2.4.1.2 ADA の薬物動態への影響.....55
2.7.2.5 付録.....55
2.7.2.6 参考文献.....56

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	antidrug antibody，抗薬物抗体
AST	aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index，肥満度指数
CI	confidence interval，信頼区間
CGRP	calcitonin gene-related peptide，カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CM	chronic migraine，慢性片頭痛
CrCL	creatinine clearance，クレアチニンクリアランス
CTD	common technical document コモン・テクニカル・ドキュメント
%CV	coefficient of variation expressed as a percentage，変動係数（%）
CYP	cytochrome P450，チトクローム P450
EM	episodic migraine，反復性片頭痛
ER	exposure-response，曝露反応
FcγR	fragment crystallizable gamma receptors Fcγ 受容体
FDA	food and drug administration アメリカ食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice 医薬品の安全に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go-go related gene
IFN	interferon，インターフェロン
IgG	immunoglobulin G，免疫グロブリン G
IL	interleukin，インターロイキン
iv	intravenous，静脈内
kDa	kiloDalton，キロダルトン
KLH	keyhole limpet hemocyanin
NA	not appricable，該当なし
NCA	non-compartmental analysis，ノンコンパートメント解析
NE	not estimated，推定せず
PK	pharmacokinetic(s)，薬物動態
QT	QT interval，QT 間隔
QTc	corrected QT interval，補正 QT 間隔
QTcB	QT interval as corrected by Bazett’s formula，Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval as corrected by Fridericia’s formula，Fridericia の式で補正した QT 間隔
RV	residual variability，残差変動
sc	subcutaneous，皮下
SD	standard deviation，標準偏差
%RSE	relative standard error expressed as a percent，相対標準誤差（%）
%SEM	standard error of the mean expressed as a percentage，標準誤差（%）
TEV-48125	fremanezumab，フレマネズマブ
TNF	tumor necrosis factor，腫瘍壊死因子
VPC	visual predictive check

薬物動態パラメーター一覧表

略号及び用語	測定単位	定義
ALAG1	day	皮下投与時の吸収ラグタイム
AUC	μg･day/mL	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28d}$ $AUC_{(0\text{-}28d)}$	h*μg/mL μg･day/mL	投与後 0 時間から投与後 28 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28d}/D$	h*μg/mL/mg	用量あたりの $AUC_{0\text{-}28d}$
$AUC_{0\text{-}84d}$ $AUC_{(0\text{-}84d)}$	h*μg/mL μg･day/mL	投与後 0 時間から投与後 84 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}84d}/D$	h*μg/mL/mg	用量あたりの $AUC_{0\text{-}84d}$
$AUC_{0\text{-}inf}$ AUC_{∞}	h*μg/mL	投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}/D$	h*μg/mL/mg	用量あたりの $AUC_{0\text{-}inf}$
$AUC_{0\text{-}t}$ AUC_{t}	h*μg/mL	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}/D$	h*μg/mL/mg	用量あたりの $AUC_{0\text{-}t}$
$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$	μg･day/mL	定常状態における投与後 0 時間から投与後 28 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss(0\text{-}84d)}$	μg･day/mL	定常状態における投与後 0 時間から投与後 84 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{av}	μg/mL	平均血漿中濃度
$C_{av(0\text{-}84d)}$	μg/mL	投与後 0 時間から投与後 84 日までの平均血漿中濃度
$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$	μg/mL	定常状態における投与後 0 時間から投与後 28 日までの平均血漿中濃度
$C_{av,ss(0\text{-}84d)}$	μg/mL	定常状態における投与後 0 時間から投与後 84 日までの平均血漿中濃度
CL	L/day	血漿全身クリアランス
CL/F	mL/min	血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	μg/mL	最高血漿中濃度
C_{max}/D	μg/mL	用量あたりの C_{max}
$C_{max(0\text{-}84d)}$	μg/mL	投与後 0 時間から投与後 84 日までの最高血漿中濃度
$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$	μg/mL	定常状態における投与後 0 時間から投与後 28 日までの最高血漿中濃度
$C_{max,ss(0\text{-}84d)}$	μg/mL	定常状態における投与後 0 時間から投与後 84 日までの最高血漿中濃度
F1		皮下投与時のバイオアベイラビリティ
K_a	day^{-1}	皮下投与時の吸収速度定数
Q	L/day	コンパートメント間のクリアランス
$t_{1/2}$	day	最終相の血漿中消失半減期
t_{max}	day	最高血漿中濃度到達時間
V	L	分布容積
V_c	L	中央コンパートメントの分布容積
$V_{c(iv)}$	L	静脈内投与時の中央コンパートメントの分布容積
$V_{c(sc)}$	L	皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積
V_p	L	末梢コンパートメントの分布容積
V_z/F	L	血管外投与時の最終相の分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験

ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

分類	報告書番号 (Teva Report No.)	資料番号	主要目的
ヒトサイトカイン遊離	111320	4.2.3.7.2-05	ヒト全血を用いた炎症促進性サイトカイン遊離刺激作用の有無

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

臨床試験データパッケージに含めた臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。

健康成人における内因性要因の検討として 1 試験，母集団薬物動態解析として 1 試験，曝露反応解析として 1 試験の合計 3 試験を実施した。

また，第Ⅱ/Ⅲ相試験である 8 試験（LBR-101-021，LBR-101-022，TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，TV48125-CNS-30051，406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003）で薬物動態（母集団薬物動態解析用のスパースサンプリング）及び免疫原性の検討を行った。試験デザイン及び結果については 2.7.6.3.1～2.7.6.3.8 参照。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験の一覧

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
薬物動態試験	TV48125-PK-10078	5.3.3.3-01	日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（225，675 又は 900 mg 又はプラセボ）	健康成人	米国
母集団薬物動態解析等	406-18-001	5.3.3.5-01	母集団薬物動態解析	健康成人，CM 患者及び EM 患者	-
	406-18-002	5.3.3.5-02	曝露反応解析	CM 患者及び EM 患者	-

2.7.2.1.2.1　健康成人における薬物動態

健康成人における内因性要因の検討として，日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（試験番号 TV48125-PK-10078，資料番号 5.3.3.3-01）を実施した。

2.7.2.1.2.2　母集団薬物動態解析

表 2.7.2.1-3 に示した 9 試験のデータを用いて母集団薬物動態解析（試験番号 406-18-001，資料

番号 5.3.3.5-01）を実施した。

これら 9 試験のフレマネズマブ実薬群について，投与後に 1 点以上の血漿中フレマネズマブ濃度データを持つ被験者を解析用データセットに含めた。

本申請のために実施した解析では，欧州申請時に実施された母集団薬物動態解析で使用したデータに日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001，406-102-00002）のデータを上乗せして行った。

モデル構築は以下の手順で行い，3)では PK パラメータに対する共変量の影響を forward selection（基準：α = 0.01 かつ該当パラメータの個体間変動が 5%以上減少）の後，backward elimination（基準：α = 0.001）を適用する stepwise 法で検討した。最終モデルは goodness of fit 及び visual predictive check（VPC）により評価した。

1) Exploratory data analysis
2) Base pharmacokinetic model building
3) Covariate model building
4) Model refinement
5) Model evaluation

表 2.7.2.1-3　　母集団薬物動態解析に含めた試験一覧表

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
薬物動態試験	LBR-101-011	5.3.1.1-01	静脈内注射と皮下注射の絶対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人	米国
	TV48125-PK-10078	5.3.3.3-01	日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（225，675 又は 900 mg 又はプラセボ）	健康成人	米国
第 IIb 相試験	LBR-101-021	5.3.5.1-06	CM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	CM 患者	米国
	LBR-101-022	5.3.5.1-07	EM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	EM 患者	米国
国際共同第Ⅲ相試験	TV48125-CNS-30049	5.3.5.1-03	CM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	CM 患者	日本，米国，他 8 ヵ国
	TV48125-CNS-30050	5.3.5.1-04	EM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	EM 患者	日本，米国，他 8 ヵ国
	TV48125-CNS-30051（2018 年 5 月 30 日 cut off）	5.3.5.1-05	片頭痛患者を対象とした二重盲検継続・新規長期投与試験	CM 患者及び EM 患者	日本，米国，他 8 ヵ国
日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験	406-102-00001	5.3.5.1-01	CM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	CM 患者	日本，韓国
	406-102-00002（コホート 2 のみ）	5.3.5.1-02	EM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	EM 患者	日本，韓国

2.7.2.1.2.3　曝露反応解析

表 2.7.2.1-4 に示した 6 試験のデータを用いて曝露反応解析（試験番号 406-18-002，資料番号 5.3.3.5-02）を実施した。

EM 患者については 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数を，CM 患者では 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数を有効性の反応データとして用い，上記 6 試験のフレマネズマブ実薬群又はプラセボ群について，これらの有効性の反応データを持つ被験者を解析用データセットに含めた。

本申請のために実施した EM の解析は，欧州申請時に実施された EM の解析に EM 患者を対象とした日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00002）のデータを上乗せして行った。本申請のために実施した CM の解析では，欧州申請時に実施された CM の解析に CM 患者を対象とした日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001）のデータを上乗せして行った。経時的なプラセボ効果についてモデル化した後，フレマネズマブの曝露量が有効性の反応に及ぼす薬効についてモデル化した。

モデル構築は以下の手順で行い，3)では ER パラメータに対する共変量の影響を forward selection（基準：α = 0.01 かつ該当パラメータの個体間変動が 5%以上減少）の後，backward elimination（基準：α = 0.001）を適用する stepwise 法で検討した。最終モデルは goodness of fit 及び VPC により評価した。

1) Exploratory data analysis
2) Base structural model development
3) Covariate model buiding
4) Model refinement
5) Model evaluation

表 2.7.2.1-4　　曝露反応解析に含めた試験一覧表

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	実施国
第 IIb 相試験	LBR-101-021	5.3.5.1-06	CM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	米国
	LBR-101-022	5.3.5.1-07	EM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	米国
国際共同第III相試験	TV48125-CNS-30049	5.3.5.1-03	CM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	日本，米国，他 8 ヵ国
	TV48125-CNS-30050	5.3.5.1-04	EM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	日本，米国，他 8 ヵ国
日韓第 II/III相試験	406-102-00001	5.3.5.1-01	CM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	日本，韓国
	406-102-00002（コホート 2 のみ）	5.3.5.1-02	EM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	日本，韓国

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1　ヒトサイトカイン遊離（111320 試験）

フレマネズマブ（ロット [redacted]）の炎症性サイトカイン遊離刺激作用の有無を，少なくとも 1 週間投薬せずベースのサイトカイン濃度が低値であるヒト全血を用いた探索的非 GLP 試験で検討した。このサイトカイン遊離試験は，健康血液提供者 8 名（CD32 に 131 His/His の対立遺伝子を持つ多型の 2 名を含む）の血液を用いて行った。この遺伝子多型のあるヒト IgG Fc 受容体 II（CD32 の FcγRII）は，ヒト IgG2 アイソタイプに対する親和性が高いが，ほかのアイソタイプのヒト IgG との結合には影響はない。

マウス IgG1 抗ヒト CD3（5 及び 50 µg/mL）を陽性対照，抗 KLH IgG2（100 µg/mL）及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水を陰性対照とした。フレマネズマブは 100 µg/mL までの濃度で試験を行ったとき，CD32 131His/His 多型の血液提供者 2 名を含むどの血液提供者でも，炎症性サイトカイン［腫瘍壊死因子（TNF）-α，インターロイキン（IL）-6 及びインターフェロン（IFN）-γ］の顕著な遊離は誘発されなかった。この試験系の妥当性は，この探索的試験で陽性対照とのインキュベーション後に反応が認められ，抗 KLH IgG2 （100 µg/mL）及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩液ではシグナルが得られなかったことにより確認された。また，フレマネズマブは免疫系以外の可溶性（細胞に結合していない）標的をターゲットとする IgG2 アイソタイプであるため，臨床におけるサイトカイン遊離リスクは低いと考えられる。

以上より，本試験ではフレマネズマブは 3 つの炎症性サイトカイン遊離を引き起こさないことが示された。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　健康成人における薬物動態

(1)　日本人及び白人を対象とした単回投与時の薬物動態試験（TV48125-PK-10078 試験）

(a)　試験デザイン

日本人 32 例及び白人 32 例の健康成人計 64 例を対象に，フレマネズマブ 225，675，900 mg 又はプラセボを単回皮下投与し，薬物動態プロファイル，安全性，忍容性及び免疫原性を評価する目的で，単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。被験者はフレマネズマブ 225 mg 群，675 mg 群，900 mg 群，プラセボ群に割付けされ，単回皮下投与した。

(b)　結果

i)　薬物動態

投与群別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）及び（片対数）を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に，投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.2.2-3 に示した。

血漿中フレマネズマブ濃度の平均値は用量の増加とともに上昇し，すべての用量で投与後 5～7 日の間で最高値に達し，その後徐々に低下した。いずれの用量でも日本人（各 8 例）と白人（各 8 例）の平均血漿中濃度推移は類似していた。

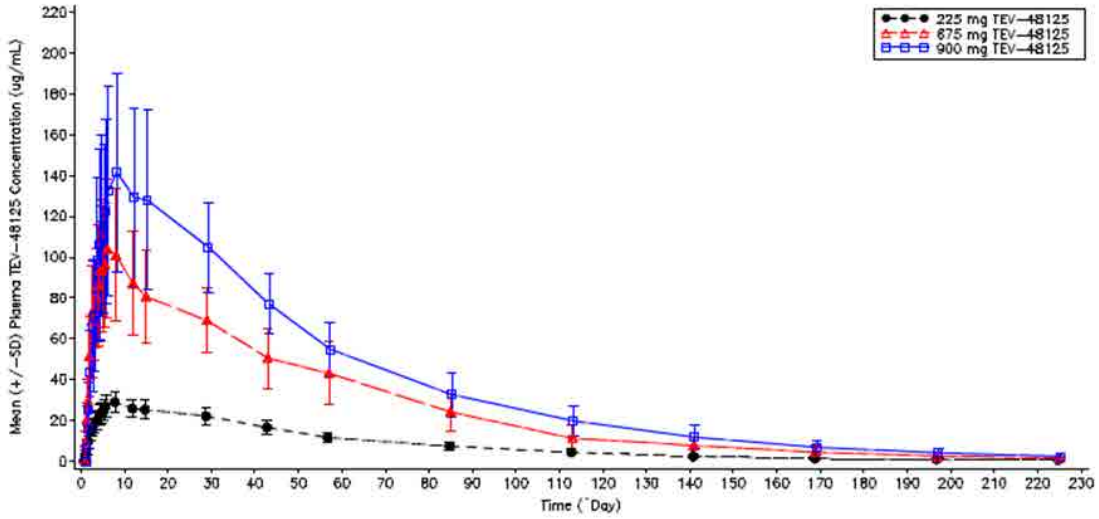


図 2.7.2.2-1　　投与群別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）（薬物動態解析対象集団，各用量群 n = 16）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 2 より抜粋＞

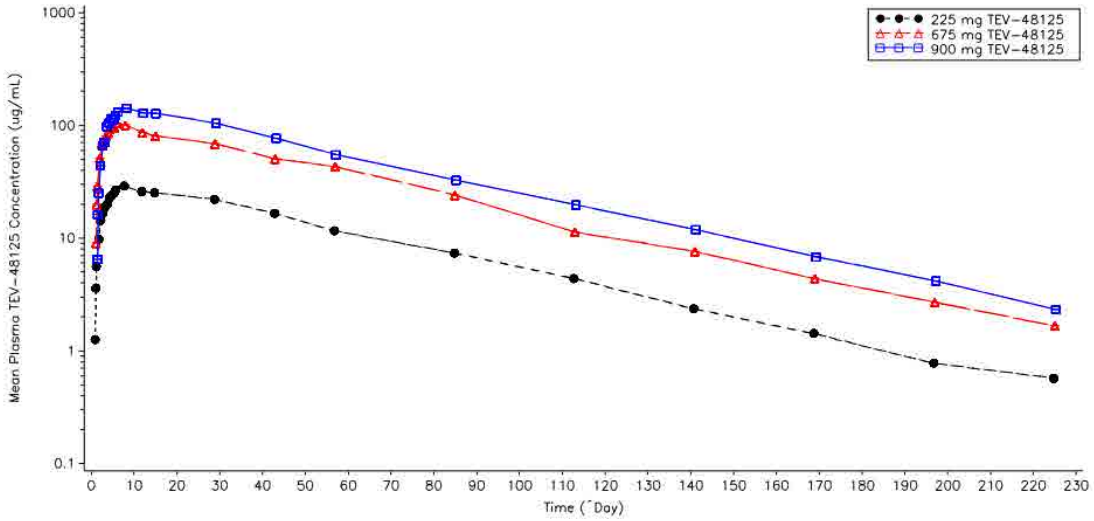


図 2.7.2.2-2　　投与群別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値の推移（片対数）（薬物動態解析対象集団，各用量群 n = 16）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 2 より抜粋＞

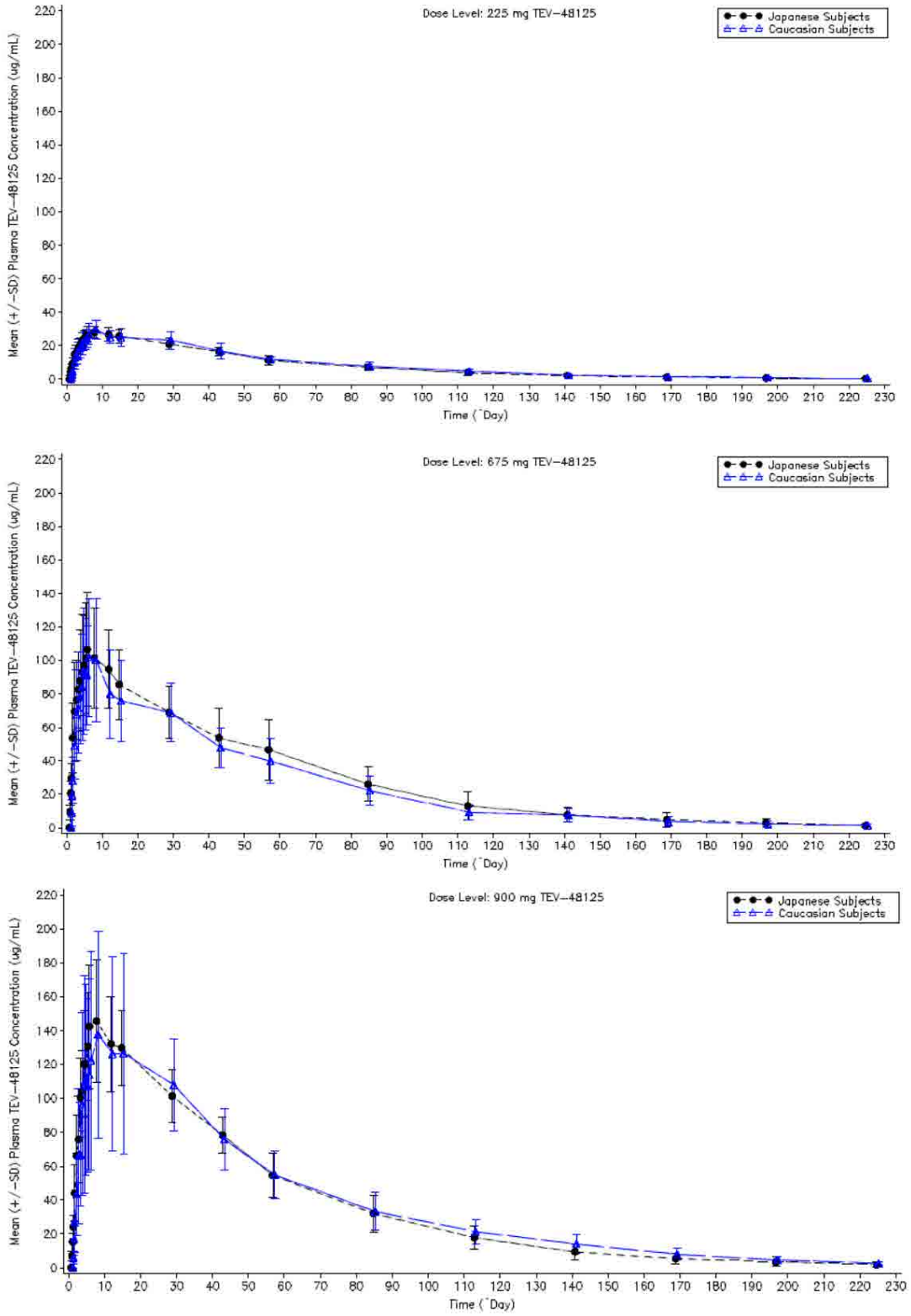


図 2.7.2.2-3　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）（薬物動態解析対象集団，各用量群の日本人 n = 8，白人 n = 8）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 3 より抜粋＞

投与群別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-1 に，投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-2 に，人種別の用量に対する C_{max}（上），$AUC_{0\text{-}t}$（中）及び $AUC_{0\text{-}inf}$（下）の箱ひげ図を図 2.7.2.2-4 に示した。

両人種を併せて用量別に示した場合，t_{max} の中央値はすべての用量で類似しており，5～7 日であった。C_{max} 及び全身曝露量（すべての AUC）は用量の増加とともに増加した。$t_{1/2}$ の平均値はすべての用量で類似しており，32.23～36.15 日であった。CL/F（範囲：0.07770～0.08952 mL/min，以下同様）及び V_z/F（5.711～6.430 L）の平均値もまたすべての用量で類似していた。

人種別に示した場合，薬物動態パラメータの挙動は両人種を併せた場合と同様であった。また，これらの薬物動態パラメータは日本人と白人で類似していた。

表 2.7.2.2-1　　投与群別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Fremanezumab		
	225 mg (N = 16)	675 mg (N = 16)	900 mg (N = 16)
t_{max} (day)[a]	7.009 (4.50-27.90)	5.001 (3.50-28.93)	7.038 (4.50-28.03)
C_{max} (µg/mL)	29.99 (4.121)	109.34 (31.484)	147.84 (47.320)
$AUC_{0\text{-}28d}$ (h*µg/mL)	15832.2 (2263.73)	53758.1 (14222.23)	77855.0[b] (24320.81)
$AUC_{0\text{-}84d}$ (h*µg/mL)	33398.3[b] (4925.90)	111913.3 (30662.32)	159699.8[b] (39219.31)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*µg/mL)	41964.5[b] (7301.15)	137237.1 (43074.14)	199825.4[b] (51757.71)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*µg/mL)	43125.4 (7556.63)	139000.6 (44063.65)	202963.3[b] (52830.57)
$t_{1/2}$ (day)	34.96 (4.031)	32.23 (6.938)	36.15[b] (6.195)
CL/F (L/day)	0.12891 (0.022958)	0.12745 (0.038366)	0.11189[b] (0.023236)
V_z/F (L)	6.430 (0.08984)	5.711 (1.5726)	5.791[b] (1.4817)

Mean (SD), [a]: Median (Min-Max), [b]: n = 15

＜資料番号 5.3.3.3-01：Summary 15.2.3 より作成＞

表 2.7.2.2-2　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Japanese subjects			Caucasian subjects		
	225 mg (N = 8)	675 mg (N = 8)	900 mg (N = 8)	225 mg (N = 8)	675 mg (N = 8)	900 mg (N = 8)
t_{max} (day)[a]	6.975 (4.50-7.09)	5.000 (3.50-10.99)	10.514 (4.50-28.01)	7.034 (4.99-27.90)	5.001 (3.50-28.93)	7.018 (5.00-28.03)
C_{max} (µg/mL)	28.56 (3.947)	110.54 (32.502)	154.10 (33.946)	31.42 (4.016)	108.15 (32.625)	141.58 (59.636)
$AUC_{0\text{-}28d}$ (h*µg/mL)	15985.1 (2499.59)	55877.9 (14088.58)	78863.2[b] (13503.64)	15679.4 (2163.25)	51638.3 (14989.37)	76972.9 (32012.48)
$AUC_{0\text{-}84d}$ (h*µg/mL)	32723.0[b] (5065.37)	116795.5 (32134.35)	160083.6[b] (23631.97)	33989.2 (5067.67)	107031.1 (30455.99)	159364.1 (50964.14)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*µg/mL)	40558.2[b] (7593.44)	144079.9 (48373.50)	195802.5[b] (38422.46)	43195.0 (7313.17)	130394.3 (39099.82)	203345.4 (63733.74)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*µg/mL)	42375.1 (8095.55)	145790.0 (49553.33)	198297.6[b] (40516.20)	43875.6 (7452.41)	132211.3 (39996.12)	207045.8 (64298.27)
$t_{1/2}$ (day)	33.57 (5.306)	31.36 (6.873)	33.37[b] (6.823)	36.35 (1.495)	33.10 (7.361)	38.58 (4.730)
CL/F (L/day)	0.13179 (0.026520)	0.12234 (0.039823)	0.11225[b] (0.019175)	0.12604 (0.020177)	0.13258 (0.038838)	0.11159 (0.027648)
V_z/F (L)	6.261 (0.8126)	5.218 (0.8564)	5.306[b] (0.9636)	6.598 (1.0022)	6.203 (2.0029)	6.216 (1.7758)

Mean (SD), [a]: Median (Min-Max), [b]: n = 7

＜資料番号 5.3.3.3-01：Summary 15.2.4 より作成＞

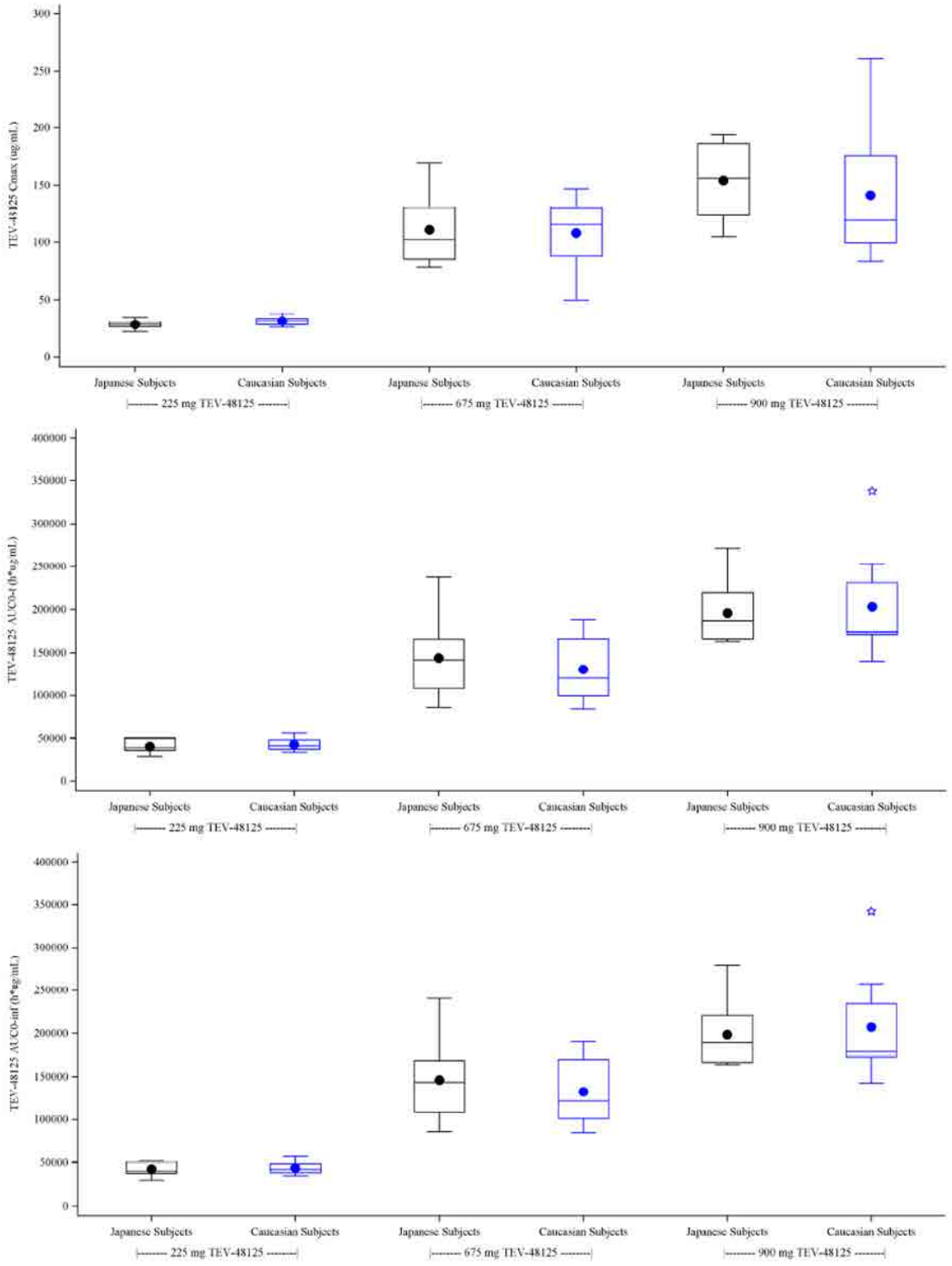


図 2.7.2.2-4　　人種別の用量に対する C_{max}（上），$AUC_{0\text{-}t}$（中）及び $AUC_{0\text{-}inf}$（下）の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 4 より抜粋＞

投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの用量補正した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に，人種別のフレマネズマブの用量比例性の比較を表 2.7.2.2-4 に，人種別の用量に対する用量補正した C_{max}（上），$AUC_{0\text{-}t}$（中）及び $AUC_{0\text{-}inf}$（下）の箱ひげ図を図 2.7.2.2-5

に示した。

日本人では，用量補正した C_{max} 及び AUC は，フレマネズマブ 675 mg 群と 900 mg 群で類似しており，225 mg 群でわずかに低かった。白人では，AUC は 225 mg 群と 675 mg 群で類似しており，900 mg 群でわずかに大きかったが，C_{max} はすべての用量で類似していた。

C_{max} 及び AUC の用量比例性について，2 用量間（225 及び 675 mg）及び全用量範囲（225～900 mg）で統計学的な評価を行ったところ，白人の $AUC_{0\text{-}84d}$（2 用量間比較）を除くすべての比較で，傾きの 90% CI は基準範囲（2 用量間 : 0.797 - 1.203，全用量範囲 : 0.839 - 1.161）内に完全には含まれなかった。大部分の比較で，90% CI の下限は基準範囲内に含まれたが，90% CI の上限は基準範囲の上限を上回り，傾きはわずかに 1 より大きかった。ただし，本解析は少数例での探索的な評価であり，正式な仮説検定のための検出力は確保されていなかったため，結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2.2-3　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの用量補正した薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Japanese subjects			Caucasian subjects		
	225 mg (N = 8)	675 mg (N = 8)	900 mg (N = 8)	225 mg (N = 8)	675 mg (N = 8)	900 mg (N = 8)
C_{max}/D (µg/mL/mg)	0.12694 (0.017540)	0.16377 (0.048151)	0.17122 (0.037718)	0.13966 (0.017848)	0.16021 (0.048334)	0.15731 (0.066262)
$AUC_{0\text{-}28d}$/D (µg・h/mL/mg)	71.04 (11.109)	82.78 (20.872)	87.63[a] (15.004)	69.69 (9.614)	76.50 (22.206)	85.53 (35.569)
$AUC_{0\text{-}84d}$/D (µg・h/mL/mg)	145.4[a] (22.51)	173.0 (47.61)	177.9[a] (26.26)	151.1 (22.52)	158.6 (45.12)	177.1 (56.63)
$AUC_{0\text{-}t}$/D (µg・h/mL/mg)	180.3[a] (33.75)	213.5 (71.66)	217.6[a] (42.69)	192.0 (32.50)	193.2 (57.93)	225.9 (70.82)
$AUC_{0\text{-}inf}$/D (µg・h/mL/mg)	188.3 (35.98)	216.0 (73.41)	220.3[a] (45.02)	195.0 (33.12)	195.9 (59.25)	230.1 (71.44)

Mean (SD), [a]: n = 7

＜資料番号 5.3.3.3-01：Summary 15.2.4 より作成＞

表 2.7.2.2-4　　人種別のフレマネズマブの用量比例性の比較（薬物動態解析対象集団）

Race/ethnic group	Parameter (unit)	Dose levels	Intercept (alpha)	Slope (beta)	90% CI of the slope	Confidence limits
Japanese subjects	C_{max} (µg/mL)	All dose levels	-3.19	1.21	(1.079, 1.334)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	-3.20	1.21	(1.033, 1.383)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-28d} (h*µg/mL)	All dose levels	3.48	1.14	(1.034, 1.251)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	3.56	1.13	(0.974, 1.280)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-84d} (h*µg/mL)	All dose levels	4.19	1.14	(1.025, 1.264)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	4.21	1.14	(0.959, 1.321)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-t} (h*µg/mL)	All dose levels	4.46	1.13	(0.981, 1.284)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	4.50	1.12	(0.897, 1.352)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-inf} (h*µg/mL)	All dose levels	4.63	1.11	(0.961, 1.255)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	4.71	1.10	(0.876, 1.314)	(0.797, 1.203)
Caucasian subjects	C_{max} (µg/mL)	All dose levels	-2.26	1.05	(0.874, 1.234)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	-2.44	1.09	(0.870, 1.302)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-28d} (h*µg/mL)	All dose levels	3.73	1.09	(0.920, 1.264)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	3.94	1.05	(0.853, 1.254)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-84d} (h*µg/mL)	All dose levels	4.60	1.07	(0.927, 1.218)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	4.90	1.02	(0.839, 1.202)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-t} (h*µg/mL)	All dose levels	4.87	1.07	(0.917, 1.217)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	5.35	0.98	(0.788, 1.174)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-inf} (h*µg/mL)	All dose levels	4.88	1.07	(0.917, 1.219)	(0.839, 1.161)
		225 mg - 675 mg	5.38	0.98	(0.784, 1.174)	(0.797, 1.203)

A least-squares linear regression model [ln(parameter) = alpha + beta*ln(dose), power model] was fit to describe the relationship between each parameter and the corresponding dose levels.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 12 より作成＞

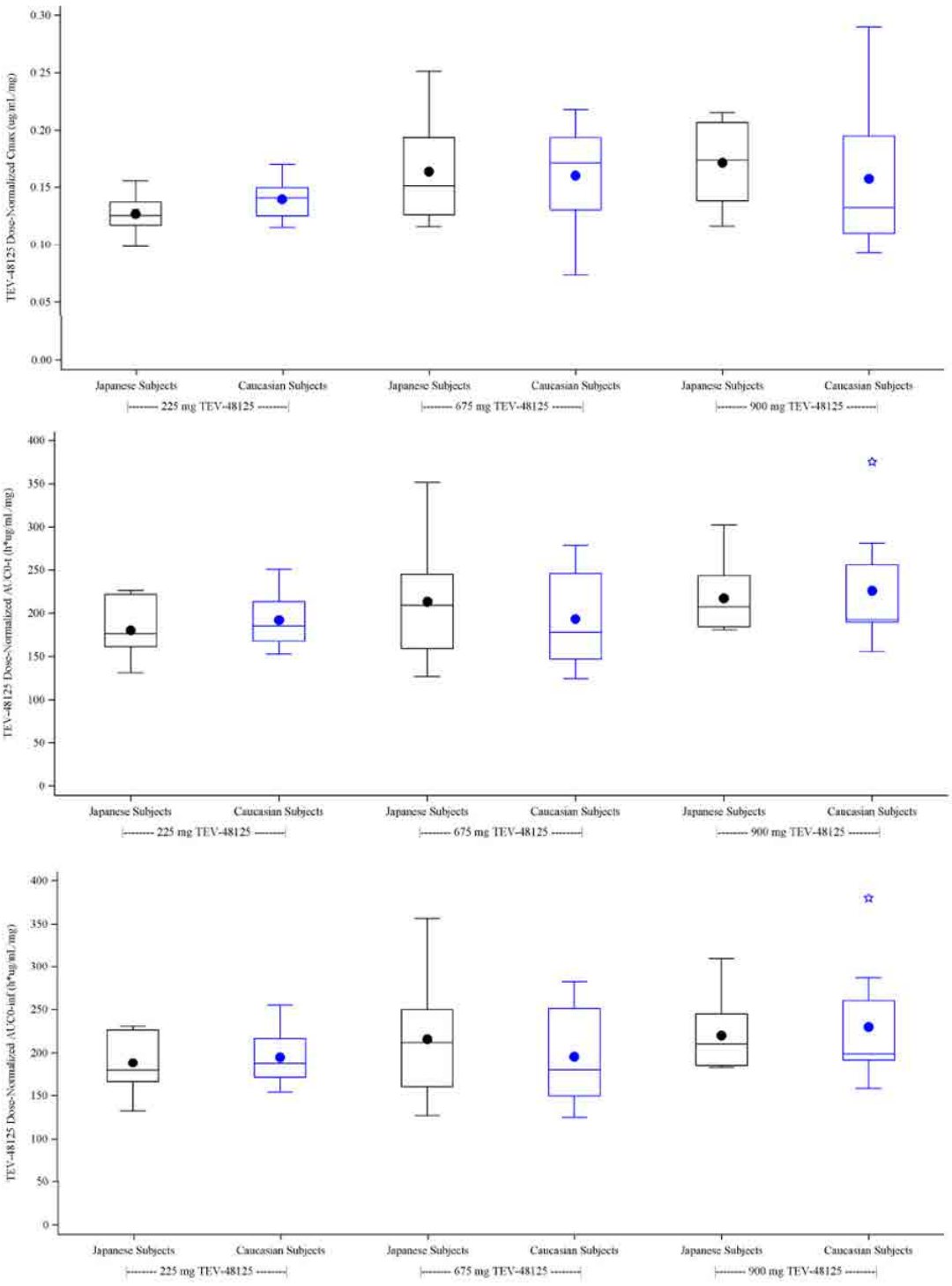


図 2.7.2.2-5　　人種別の用量に対する用量補正した C_{max}（上），AUC_{0-t}（中）及び AUC_{0-inf}（下）の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 5 より抜粋＞

ii)　免疫原性

フレマネズマブを投与された 48 例から得た計 236 検体を分析した。フレマネズマブ皮下投

与後に ADA を産生した被験者は認められなかった。

(c) 結論

- 血漿中フレマネズマブ濃度推移はすべての用量で日本人と白人で重なっていた。薬物動態解析による用量あたりの曝露パラメータは日本人と白人で類似していた。
- フレマネズマブの単回皮下投与後の t_{max} の中央値には用量又は人種による差はなく，概して 5〜7 日であった。
- フレマネズマブの C_{max} 及び AUC の増加は，日本人及び白人の両方で，評価された用量範囲（225〜900 mg）で用量比例的な増加よりわずかに大きかった。
- フレマネズマブの $t_{1/2}$ は 32.23〜36.15 日であった。用量又は人種による差はなかった。
- フレマネズマブ皮下投与後に ADA を産生した被験者は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析

(1) 目的

本解析の主目的はフレマネズマブの薬物動態特性を記述し，フレマネズマブの薬物動態パラメータの変動に及ぼす共変量の影響を評価することである。

(2) 使用したデータ

本解析は，薬物動態試験（2 試験），第Ⅱ/Ⅲ相試験（7 試験）の計 9 試験（表 2.7.2.1-3，健康成人，CM 患者及び EM 患者）の血漿中フレマネズマブ濃度を用いて実施した。解析にはこれら 9 試験における被験者 3161 名から得られた計 16762 ポイントのデータを用いた。定量下限未満の血漿中濃度は解析から除外した。

本解析で検討することとした共変量を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1　　本母集団薬物動態解析で検討することとした共変量

分類	因子	経時的か否か	基準	検討したパラメータ
定量的変数	体重	No	-	CL，V
	年齢	No	-	Ka，CL
	ADA 抗体価 [a]	Yes	-	CL
	アルブミン	No	-	CL
	クレアチニンクリアランス（CrCL）	No	Cockcroft-Gault 式により算出した値を用いた。 算出した CrCL が 160 mL/min 以上の値は 160 mL/min に固定した。 $\mathrm{CrCL(mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢[years]}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)}} \times 0.85(\text{女性の場合})$	CL
定性的変数	性別	No	男性，女性	Ka，CL，V
	人種	No	白人，黒人，アジア人，その他	CL
	Patient status	No	健康成人，患者（CM 又は EM）	CL，V
	ADA status	Yes	陽性，陰性	CL
	投与部位 [b]	Yes	腹部，腕，臀部，大腿，混合	Ka
	併用薬	Yes	・急性期片頭痛治療薬（トリプタン，エルゴタミン）の有無 ・予防薬（急性期片頭痛治療薬/鎮痛薬以外の片頭痛/頭痛に対して予防的に使用した薬剤）の有無 ・鎮痛薬（オピオイド，バルビツール酸誘導体）の有無	CL
	肝機能分類	No	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Liver Function Classification に基づく 4 分類 ・Normal Group A：総ビリルビン及び AST が正常値上限以下 ・Mild Group B1：総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超 ・Mild Group B2：総ビリルビンが正常値上限超～正常値上限の 1.5 倍以下（AST 値は問わない） ・Moderate Group C：総ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超～3.0 倍以下（AST 値は問わない）	CL
	腎機能分類	No	Cockcroft-Gault 式により算出した CrCL の値に基づく 5 分類 1 = Normal Function [≥90 mL/min] 2 = Mild Impairment [60 mL/min to 89 mL/min] 3 = Moderate Impairment [30 mL/min to 59 mL/min] 4 = Severe Impairment [15 mL/min to 29 mL/min] 5 = End Stage Disease	CL

[a]: ADA status が統計的に有意な共変量となった場合のみ評価することとした。

[b]: 同じ投与機会の中で同じ投与部位に投与し，かつ吸収に関連するパラメータに対して評価が可能な時間での sampling point がある部分集団で評価した。

<資料番号 5.3.3.5-01：Table 3.1.4-1 より作成>

(3) 結果

構築した最終モデル式を式 1 に，最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に，最終モデルの診断プロットを図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に，VPC を図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示した。

静脈内投与については線形 2 コンパートメントモデルが，皮下投与についてはラグタイム付きの 1 次吸収の線形 2 コンパートメントモデルが，静脈内又は皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度を最もよく特徴づけると考えられた。欧州申請時に実施された母集団薬物動態解析の最終モデルに体重の影響が組込まれていたことから，本解析でも同様に，体重の影響を組込んだモデルから検討を開始した。

年齢，性別，人種，アルブミン，腎機能分類，投与部位及び併用薬について共変量探索を行い，フレマネズマブの薬物動態に与える影響を評価した。ADA status，Patient status（健康成人，患者）及び肝機能分類については，各共変量グループの対象例数/ポイント数の割合が低かったため（ADA 陽性被験者：1.9%，健康成人：2.3%，軽度～中等度肝機能低下者：4.0%），共変量の検討は行わなかった。CrCL は体重と高い相関を示すことから，CrCL については共変量の検討を行わなかった。また，併用薬のうち鎮痛薬については，併用有の割合が 7.7%と低かったものの，併用薬の影響は臨床的に重要な項目であったため，共変量の検討を行った。

共変量探索の結果，体重以外の共変量はモデルに組込まれなかった。CL 及び V_c に対する体重の影響の係数から，CL 及び V_c は体重に依存してほぼ線形に増加した。また，皮下投与時の吸収速度定数（Ka）は 0.157 day^{-1}，絶対的バイオアベイラビリティ（F1）は 65.8%であった。

すべてのパラメータの推定精度は良好であり，診断プロットの結果も良好であった。VPC の結果から，最終モデルは実測値の中心傾向及びばらつきを正しく記述していた。

（式 1）

$CL_{,i} = 0.0996 \times (Weight_{,i}/71)^{1.00} \times \exp(\eta_{CL,i})$

$V_{c(sc)} = 1.95$

$V_{c(iv)} = 2.98$

$V_{c,i} = V_{c(sc\ or\ iv)} \times (Weight_{,i}/71)^{1.19} \times \exp(\eta_{Vc,i})$

$Q = 0.262$

$V_p = 1.72$

$F1 = 0.658$

$K_a = 0.157 \times \exp(\eta_{Ka,i})$

$ALAG1 = 0.0803$

$CL_{,i}$：被験者 i の全身クリアランス，$Weight_{,i}$：被験者 i の体重（kg）

$V_{c(sc)}$：皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積の母集団平均値，

$V_{c(iv)}$：静脈内投与時の中央コンパートメントの分布容積の母集団平均値，

$V_{c,i}$：被験者 i の中央コンパートメントの分布容積，

Q：コンパートメント間のクリアランス，

V_p：末梢コンパートメントの分布容積，

F1：皮下投与時のバイオアベイラビリティ，

K_a：皮下投与時の一次吸収速度定数，

ALAG1：皮下投与時のラグタイム，

$\eta_{CL,i}$，$\eta_{Vc,i}$，$\eta_{Ka,i}$：被験者 i に対する各パラメータの変量効果

表 2.7.2.3-2　　最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	単位	最終パラメータ推定値		個体間変動	
		母集団平均	%RSE	推定値	%RSE
CL：全身クリアランス	(L/day)	0.0996	0.851	25.8%CV	1.60
CL：CL に及ぼす体重の影響（アロメトリック指数）		1.00	Fixed		
$V_{c(sc)}$：皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積	(L)	1.95	1.92	43.6%CV	9.07
$V_{c(iv)}$：静脈内投与時の中央コンパートメントの分布容積	(L)	2.98	Fixed		
V_c：Vc に及ぼす体重の影響（アロメトリック指数）	(L)	1.19	6.17		
k_a：皮下投与時の吸収速度定数	(day^{-1})	0.157	4.72	39.5%CV	10.0
Q：コンパートメント間のクリアランス	(L/day)	0.262	Fixed	NE	NA
V_p：末梢コンパートメントの分布容積	(L)	1.72	Fixed	NE	NA
F1：皮下投与時のバイオアベイラビリティ		0.658	Fixed	NE	NA
ALAG1：皮下投与時の吸収ラグタイム	(day)	0.0803	Fixed	NE	NA
iv RV：比例部分		18.0%CV	11.8	NA	NA
sc RV：比例部分		20.3%CV	1.34	NA	NA
sc RV：付加部分		0.381 SD	11.8	NA	NA
Minimum value of the objective function = 88051.821					

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-5 より作成＞

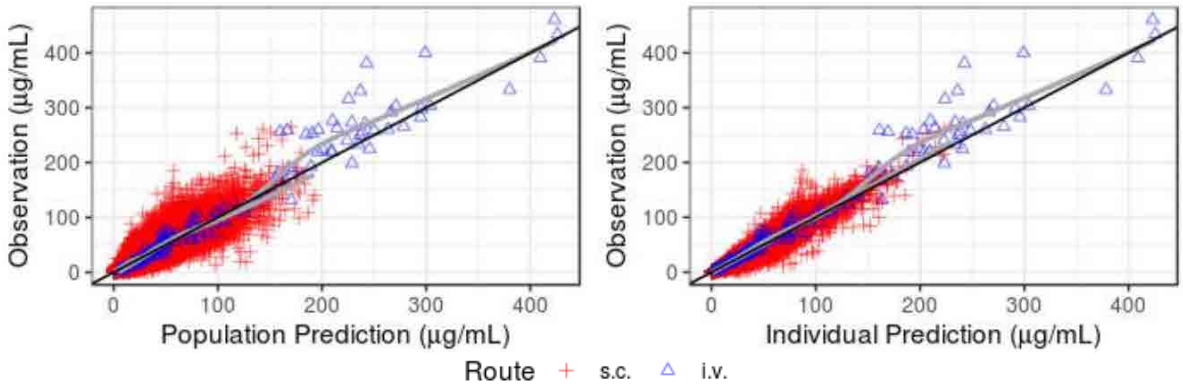


図 2.7.2.3-1　　最終モデルでの実測値と予測値（左：母集団推定値，右：個別推定値）の相関プロット

黒線は reference line，グレー線は皮下又は静脈内投与時の smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-6 より作成＞

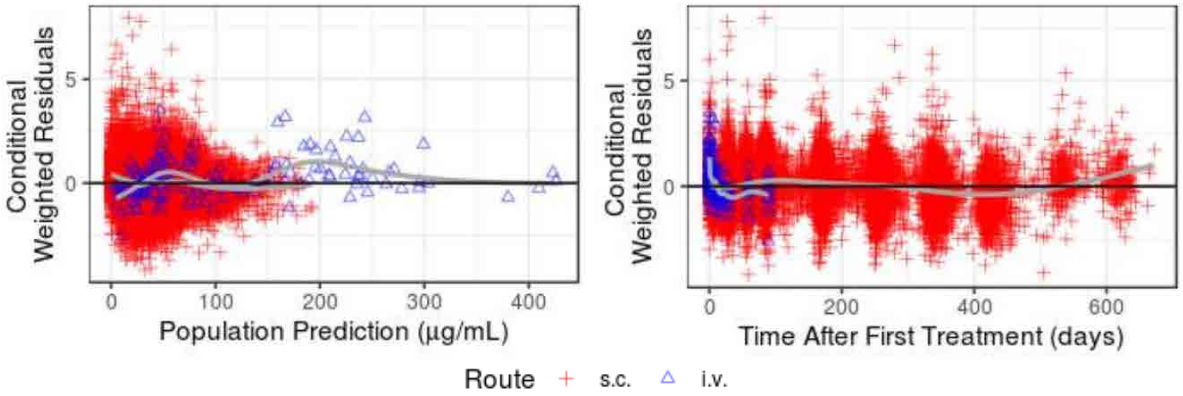


図 2.7.2.3-2　　最終モデルでの条件付き重み付残差プロット（左：母集団推定値，右：初回投与後経過時間）

黒線は reference line，グレー線は皮下又は静脈内投与時の smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-6 より作成＞

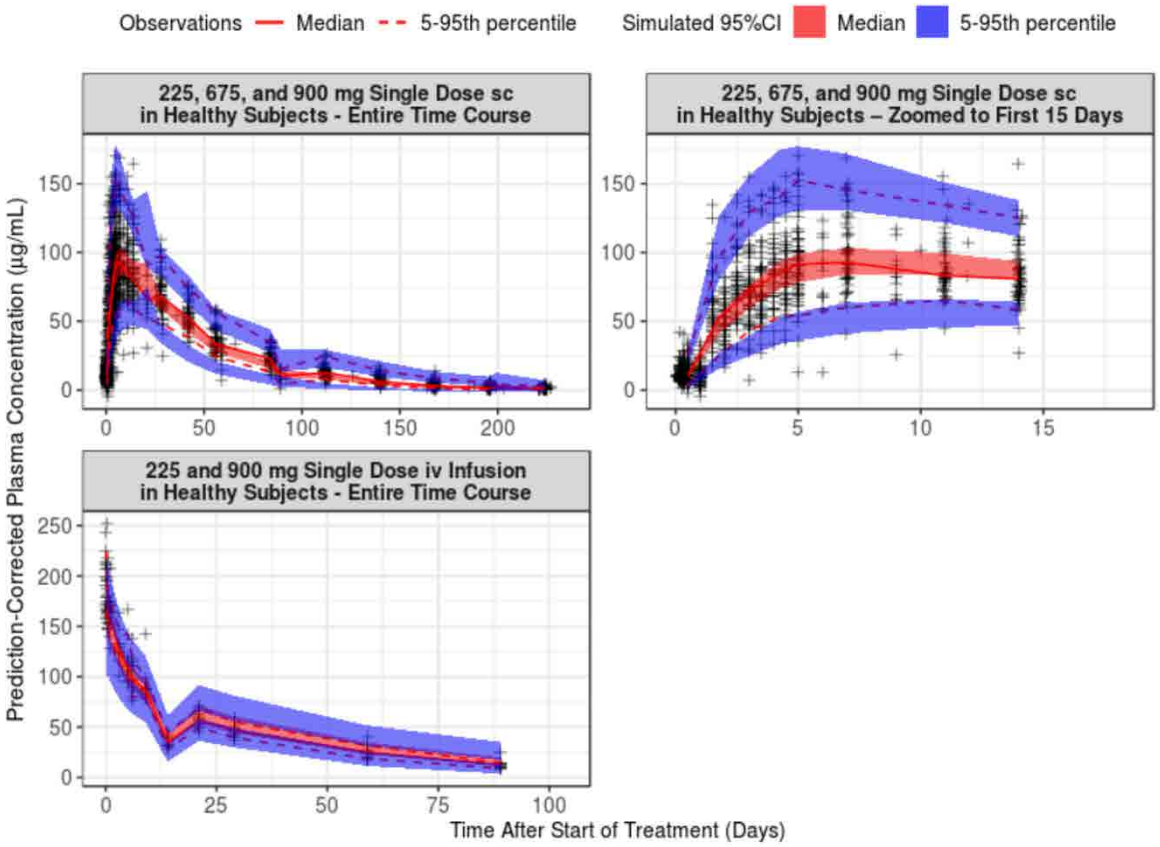


図 2.7.2.3-3　　最終モデルにおける単回投与時の VPC（投与経路別，上段：皮下投与，下段：静脈内投与）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-25 より作成＞

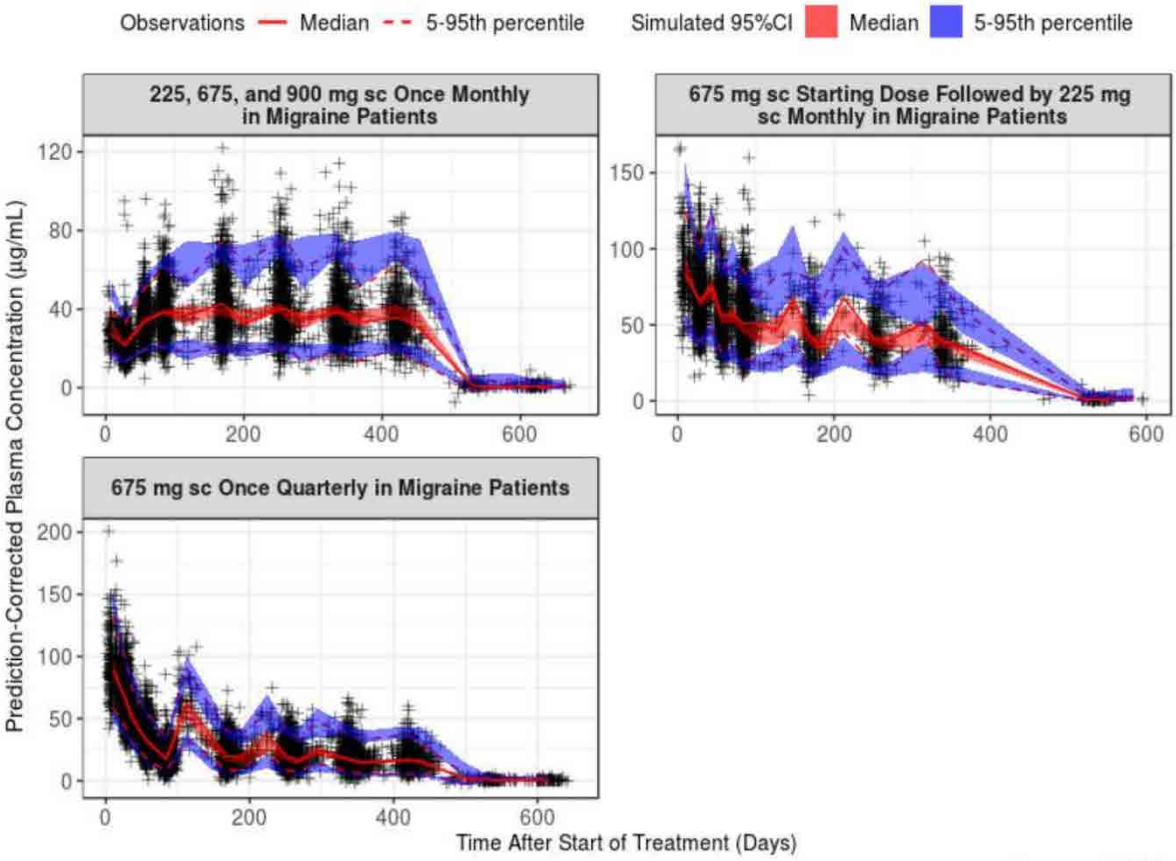


図 2.7.2.3-4　　最終モデルにおける反復投与時の VPC（用法用量別，上段：1 ヵ月に 1 回投与，下段：3 ヵ月に 1 回投与）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-26 より作成＞

(4)　シミュレーション

最終モデルを用いて，CM 患者及び EM 患者に 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（225 mg/1 ヵ月），675 mg 初回投与後 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（675/225 mg/1 ヵ月）又は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回（675 mg/3 ヵ月）で 12 ヵ月間投与したときの血漿中フレマネズマブ濃度推移のシミュレーションを行った。各レジメでの血漿中フレマネズマブ濃度推移（中央値）を図 2.7.2.3-5 に，初回投与後 3 ヵ月間のフレマネズマブの曝露量を表 2.7.2.3-3 に，定常状態のフレマネズマブの曝露量を表 2.7.2.3-4 に，累積を表 2.7.2.3-5 に示した。

675/225 mg/1 ヵ月投与時には，初回投与後速やかに 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態の血中濃度範囲に到達した。いずれのレジメでも投与開始後 3 ヵ月で定常状態に近づき，投与開始後 6 ヵ月までに定常状態に達した。定常状態において，225 mg/1 ヵ月及び 675 mg/3 ヵ月投与時のそれぞれで C_{max} は 2.20 ± 0.361 倍（平均値 ± 標準偏差，以下同様）及び 1.18 ± 0.0902 倍，AUC は 2.28 ± 0.393 倍（$AUC_{0\text{-}28d}$）及び 1.18 ± 0.0913 倍（$AUC_{0\text{-}84d}$）に累積した。

675/225 mg/1 ヵ月投与時には，225 mg/1 ヵ月及び 675 mg/3 ヵ月投与時と比較して，初回投与後 3 ヵ月間のフレマネズマブの $AUC_{(0\text{-}84d)}$及び $C_{av(0\text{-}84d)}$は高かった。初回投与後 3 ヵ月間のフレマネズマブの $AUC_{(0\text{-}84d)}$，$C_{av(0\text{-}84d)}$は 225 mg/1 ヵ月投与時と比較して，675 mg/3 ヵ月投与時でやや高かったが，定常状態時の 3 ヵ月間のフレマネズマブの $AUC_{ss(0\text{-}84d)}$及び $C_{av,ss(0\text{-}84d)}$は，225

mg/1 ヵ月投与時と 675 mg/3 ヵ月投与時で同様であった［225 mg/1 ヵ月投与時の $C_{av,ss(0-84d)} = C_{av,ss(0-28d)}$］。

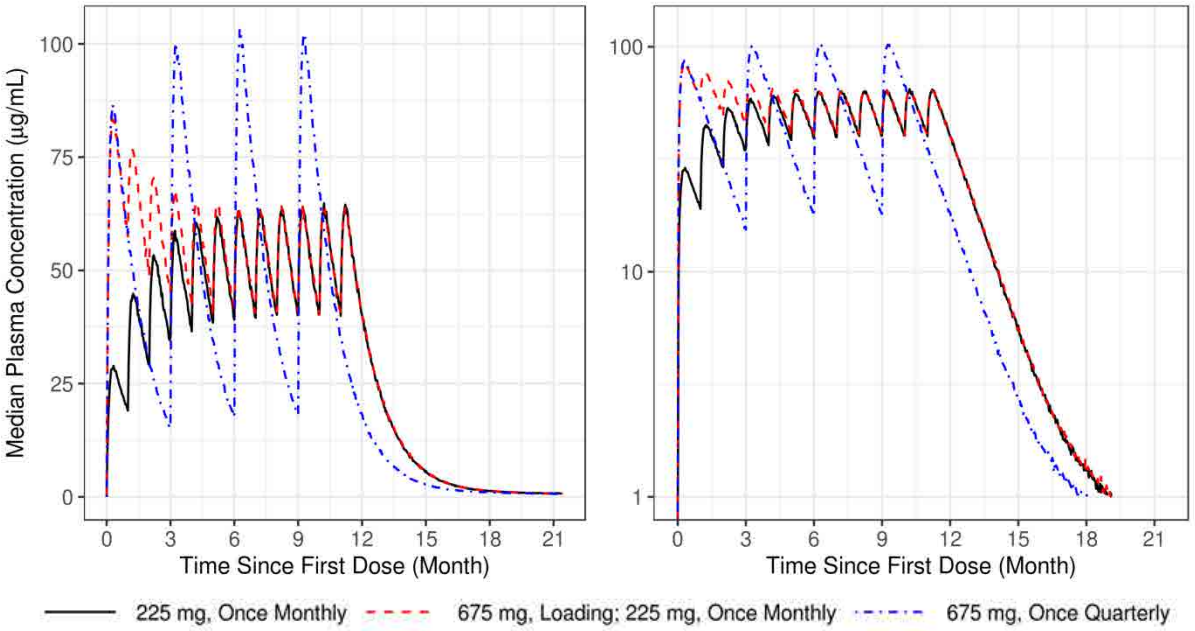


図 2.7.2.3-5　　最終モデルから推定した各レジメでの血漿中フレマネズマブ濃度推移（中央値，左：普通軸，右：対数軸）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-65 より作成＞

表 2.7.2.3-3　　最終モデルから推定した各レジメでの初回投与後 3 ヵ月間のフレマネズマブの曝露量

	675/225 mg/1 ヵ月			225 mg/1 ヵ月			675 mg/3 ヵ月		
	$C_{max(0\text{-}84d)}$	$AUC_{(0\text{-}84d)}$	$C_{av(0\text{-}84d)}$	$C_{max(0\text{-}84d)}$	$AUC_{(0\text{-}84d)}$	$C_{av(0\text{-}84d)}$	$C_{max(0\text{-}84d)}$	$AUC_{(0\text{-}84d)}$	$C_{av(0\text{-}84d)}$
	μg/mL	μg·day/mL	μg/mL	μg·h/mL	μg·day/mL	μg/mL	μg/mL	μg·day/mL	μg/mL
Mean	91.9	5850	69.6	56.8	3160	37.6	91.6	4030	48.0
SD	17.1	1390	16.6	13.1	719	8.56	16.9	1010	12.1
CV%	18.7	23.8	23.8	23.1	22.8	22.8	18.4	25.2	25.2
5th percentile	65.2	3600	42.9	35.6	1990	23.7	65.1	2400	28.6
Median	91.8	5810	69.1	56.4	3140	37.4	91.6	4000	47.6
95th percentile	119	8140	96.9	78.4	4340	51.7	118	5710	68.0

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-15 より作成＞

表 2.7.2.3-4　　最終モデルから推定した各レジメでの定常状態のフレマネズマブの曝露量

	225 mg/1 ヵ月				675 mg/3 ヵ月		
	$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$	$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$	$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$	$AUC_{ss(0\text{-}84d)}$	$C_{max,ss(0\text{-}84d)}$	$AUC_{ss(0\text{-}84d)}$	$C_{av,ss(0\text{-}84d)}$
	μg/mL	μg·day/mL	μg/mL	μg·day/mL	μg/mL	μg·day/mL	μg/mL
Mean	67.9	1610	57.7	4840	109	4840	57.7
SD	19.8	513	18.3	1530	24.8	1540	18.3
CV%	29.1	31.8	31.8	31.7	22.8	31.8	31.8
5th percentile	38.5	865	30.9	2600	71.2	2600	30.9
Median	66.4	1580	56.4	4730	107	4730	56.4
95th percentile	102	2490	89.1	7470	150	7480	89.1

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-16 より作成＞

表 2.7.2.3-5　　最終モデルから推定した各レジメでの定常状態のフレマネズマブの累積係数

	225 mg/1 ヵ月		675 mg/3 ヵ月	
	$R_{ac}(C_{max})$	$R_{ac}(AUC_{0\text{-}28d})$	$R_{ac}(C_{max})$	$R_{ac}(AUC_{0\text{-}84d})$
Mean	2.20	2.28	1.18	1.18
SD	0.361	0.393	0.0902	0.0913
5th percentile	1.29	1.31	1.01	1.01
Median	2.17	2.24	1.17	1.17
95th percentile	4.44	4.92	1.80	1.83

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-17 より作成＞

2.7.2.3.1.2　吸収

フレマネズマブ 225, 675 及び 900 mg 単回皮下投与時のフレマネズマブの t_{max} の中央値は 5～7 日（表 2.7.2.2-1）であった。フレマネズマブ皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値 ± 標準偏差は 55 ± 23%（NCA 解析, AUC_t で計算）及び 66 ± 26%（母集団薬物動態解析, AUC_∞ で計算）であった（資料番号 5.3.3.5-01，Table 8-8 参照）。母集団薬物動態解析の結果では，吸収速度定数（K_a）は 0.157 day^{-1} であった。なお，第Ⅱ/Ⅲ相試験では投与部位は腹部，上腕，大腿及び臀部であったが，投与部位の違いによる K_a への影響は認められなかった（2.7.2.3.2.7）。

2.7.2.3.1.3　分布

フレマネズマブはモノクローナル抗体であり，血漿蛋白結合や組織分布を評価する試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果，典型的な被検者（体重：71 kg）での皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積（$V_{c(sc)}$）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）の母集団平均値はそれぞれ 1.95 L 及び 1.72 L で，分布容積（V）は 3.67 L であった。このことから，フレマネズマブの分布容積は小さく，血管外組織への分布は限定的であることが示唆された。

2.7.2.3.1.4　代謝

フレマネズマブは一般的な抗体と同様に，主に蛋白異化経路で分解されると考えられる。

2.7.2.3.1.5　排泄

フレマネズマブは分子量が大きいため，未変化体のまま腎排泄される可能性は低いと考えられる [1]。母集団薬物動態解析の結果，典型的な被検者（体重：71 kg）での全身クリアランス（CL）の母集団平均値は 0.0996 L/day であった。また，母集団薬物動態パラメータから算出した半減期は約 30 日であった（資料番号 5.3.3.5-01，Table 8-14 参照）。TV48125-PK-10078 試験での血中濃度推移（図 2.7.2.2-2）を踏まえると，225 mg 以上の用量かつ投与後 225 日（7.5 ヵ月）までの範囲では，CL は線形であり，標的との結合を介する CL は飽和しており，主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられた。

2.7.2.3.1.6　用量比例性

TV48125-PK-10078 試験において 225～900 mg の用量範囲で，48 例（各用量群 16 例）と例数は少ないものの，用量比例性について探索的な検討を行った。フレマネズマブの C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比例的な増加よりやや大きい増加を示した（表 2.7.2.2-3，図 2.7.2.2-5）。また，用量比例性について統計的な評価も行った。225～900 mg の用量範囲で日本人，白人ともに C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について，いずれも傾きの 90% CI は基準範囲内に完全には含まれなかった。90% CI の下限は基準範囲内に含まれたが，90% CI の上限は基準範囲の上限を上回り，傾きはわずかに 1 より大きかった（表 2.7.2.2-4）。

一方，母集団薬物動態解析にて用量比例性について追加の検討を行った。最終モデルにおいて，いずれの薬物動態パラメータ（CL，V_c，K_a）に対しても用量は共変量をモデルに組込む基準に合致せず，顕著な影響を与えないと考えられた。解析に含まれる 225～900 mg の用量範囲で用量比例性が示唆された。

2.7.2.3.1.7　健康成人と患者での違い

母集団薬物動態解析において，健康成人の割合は 2.3%と低く，Patient status（健康成人，患者）は共変量としては評価できなかった。そこで，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し，Patient status 別に比較を行った。225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）の健康成人と患者の比較図を図 2.7.2.3-6 に示した。健康成人と患者間でフレマネズマブの曝露量に大きな差はなかった。

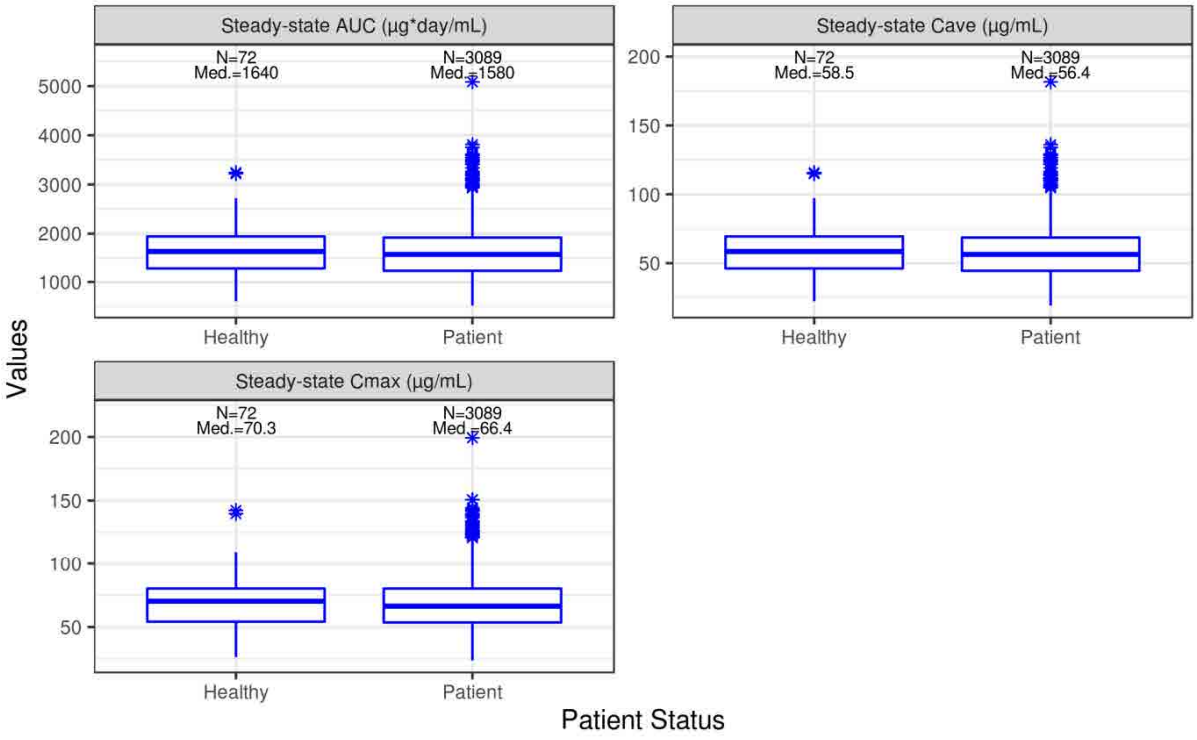


図 2.7.2.3-6　　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の健康成人と患者の比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-62 より作成＞

なお，フレマネズマブは用量比例性を示すため，用法・用量に関わらず内因性要因及び外因性要因を含む背景因子の影響の程度は同様と考えられる。

2.7.2.3.2　内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1　体重による影響

体重は母集団薬物動態解析で唯一影響のある共変量として認められ，CL 及び V_c に対する影響因子としてモデルに組込まれた。CL 及び $V_{c(sc)}$の体重との関係を図 2.7.2.3-7 に示した。体重の増加に応じて CL 及び $V_{c(sc)}$が増加することが示された。また，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて，CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）を推定し，体重区分別に比較した図を図 2.7.2.3-8 に示した。体重の増加に応じてフレマネズマブの曝露量が低下することが示された。

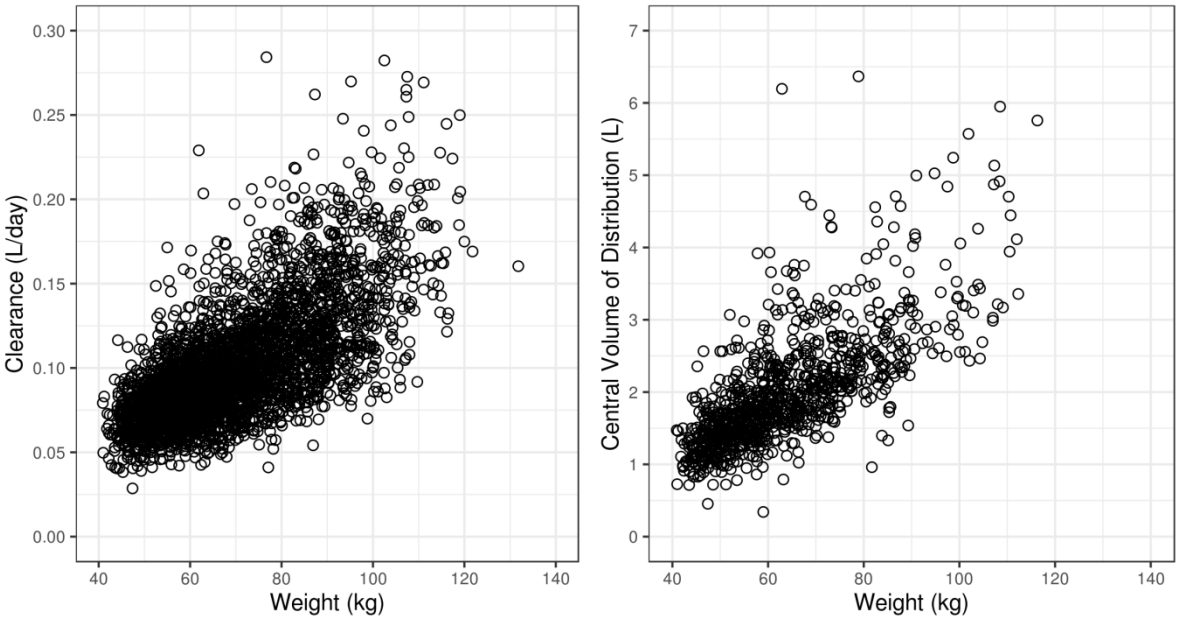


図 2.7.2.3-7　　最終モデルから得られた個別推定パラメータと体重の関係（左：CL，右：$V_{c(sc)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-67 より作成＞

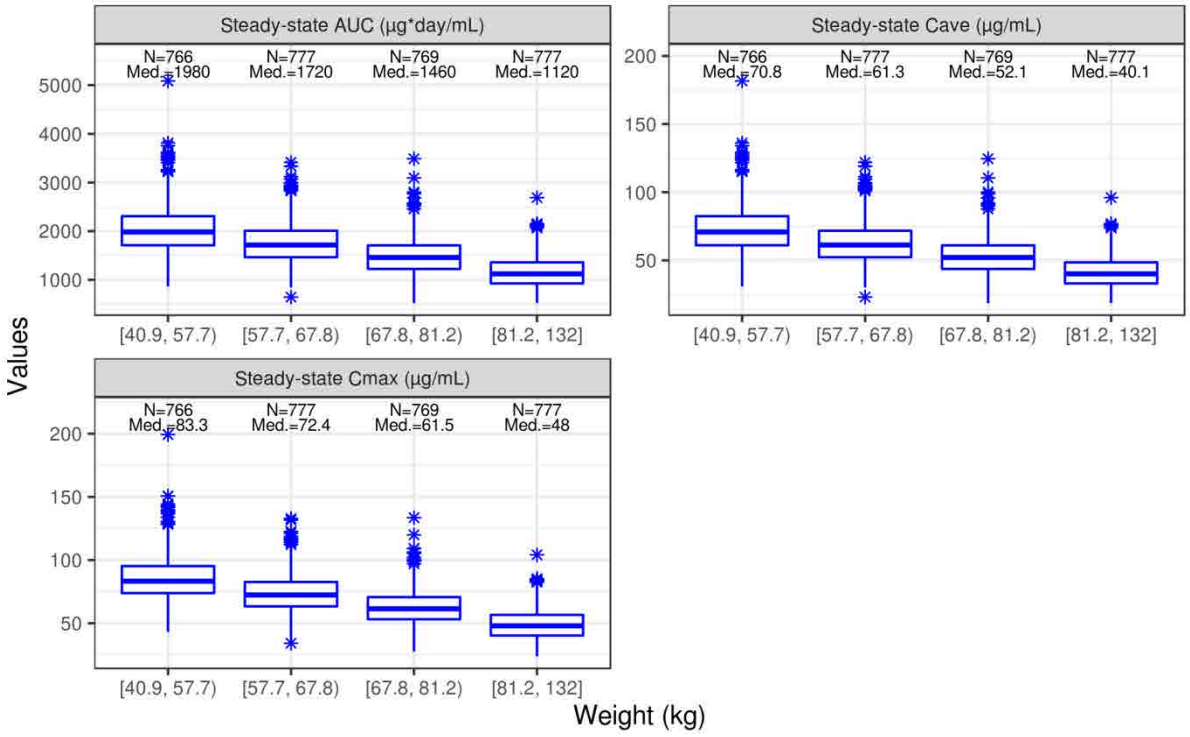


図 2.7.2.3-8　　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の体重区分別比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-38 より作成＞

2.7.2.3.2.2　年齢による影響

(1)　年齢

母集団薬物動態解析での共変量探索の結果，年齢はモデルに組込まれず，年齢はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

(2)　年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）

年齢区分について共変量探索は実施していない。ただし，65 歳以上の被験者が 73 例（2.3%）いたことから，最終モデルから得られた各被験者の個別推定パラメータについて，CM 患者及び EM 患者での年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）別に集計を行った（表 2.7.2.3-6）。65 歳以上の CL 及び $V_{c(sc)}$の平均値は 65 歳未満と比較して小さかったが，その差は 20%未満であった。65 歳以上では 65 歳未満と比べて平均体重が小さかったことから，CL 及び $V_{c(sc)}$の年齢区分間の差は体重差に起因すると推察された。

表 2.7.2.3-6　　年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）別の PK パラメータの要約

年齢区分	記述統計量	CL (L/day)	$V_{c(sc)}$ (L)	K_a (day^{-1})	体重 (kg)
65 歳未満	N	3016	3016	3016	3016
	Mean ± SD	0.102 ± 0.0355	2.02 ± 0.611	0.157 ± 0.0105	70.4 ± 16.2
65 歳以上	N	73	73	73	73
	Mean ± SD	0.0871 ± 0.0263	1.90 ± 0.663	0.157 ± 0.0100	66.4 ± 13.4

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-13 より作成＞

また，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて，CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）を推定し，年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）別に視覚的な比較も行い，結果を図 2.7.2.3-9 に示した。フレマネズマブの曝露量は年齢区分によって大きな差はなかった。

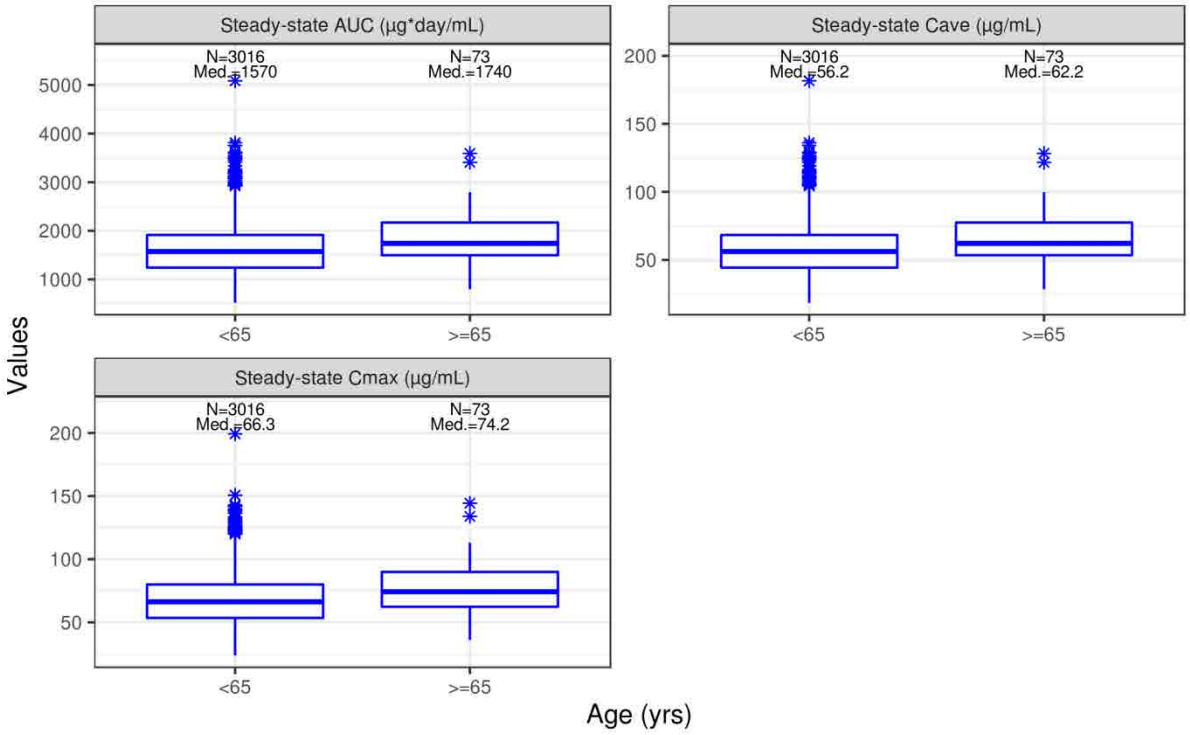


図 2.7.2.3-9　　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）別比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-44 より作成＞

2.7.2.3.2.3　性別による影響

母集団薬物動態解析での共変量探索の結果，性別はモデルに組込まれず，性別はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

2.7.2.3.2.4　人種又は民族による影響

(1)　人種

母集団薬物動態解析での共変量探索の結果，人種（白人，黒人，アジア人，その他）はモデルに組込まれなかった。ただし，黒人，その他の割合はそれぞれ 7.6%，1.6%と低かったことから，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し，人種別の視覚的な比較も行った。CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）の人種別比較図を図 2.7.2.3-10 に示した。フレマネズマブの曝露量は人種によって大きな差はなかった。

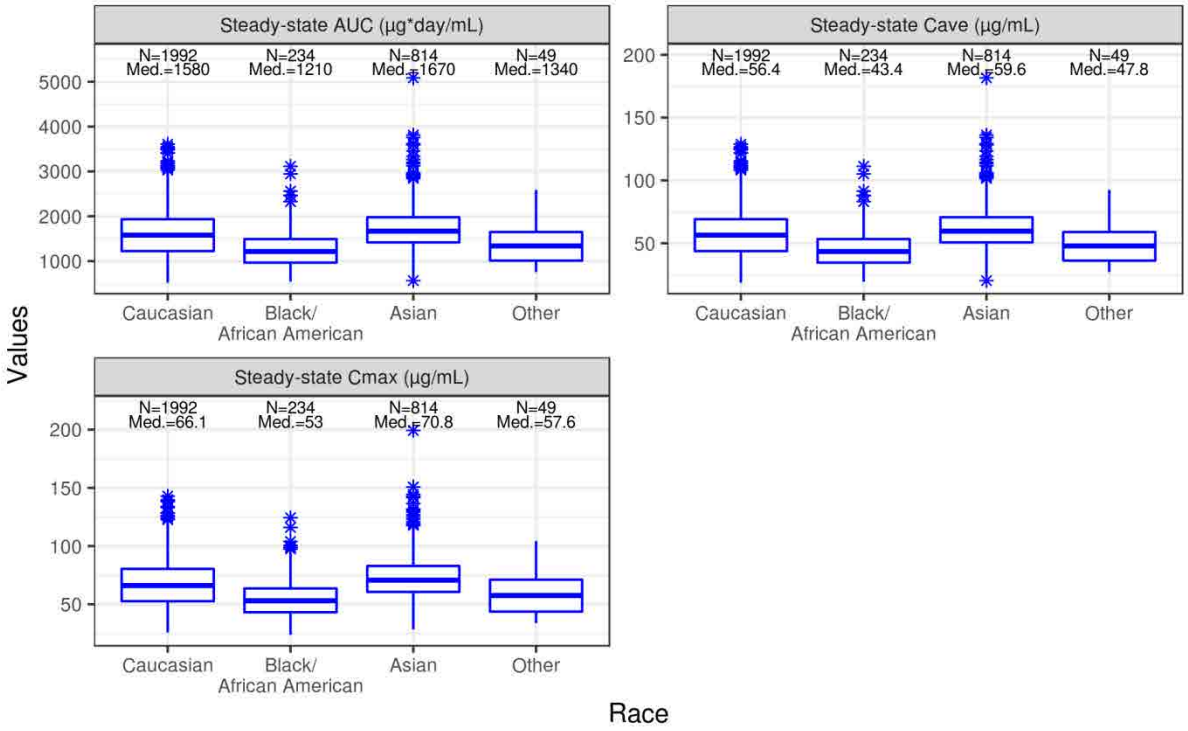


図 2.7.2.3-10　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の人種別比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-46 より作成＞

(2)　日本人と白人の薬物動態比較

TV-48125-PK-10078 試験より，日本人及び白人の健康成人において，フレマネズマブの薬物動態の類似性が示された（2.7.2.2.2.1(1)）。

(3)　国（日本，韓国，その他の国）

国（日本，韓国，その他の国）による薬物動態への影響について探索的な検討を行った。母集団薬物動態解析の最終モデルに対して，国が CL へ及ぼす影響を探索的に検討し，国の CL に対する影響の推定値を表 2.7.2.3-7 にまとめた。その他の国と比較して，日本の被験者の CL は約 1.1 倍であったのに対し，韓国の被験者の CL は約 1.3 倍であった。ただし，韓国の被験者の割合が 3.0%と低かったことから，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて，CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）を推定し，国別の視覚的な比較も行い，結果を図 2.7.2.3-11 に示した。フレマネズマブの曝露量は国によって大きく異ならなかった。母集団薬物動態解析用データセットに含まれる国別の体重の要約を表 2.7.2.3-8 に示した。日本，韓国の被験者の CL はその他の国の被験者と比べて高かったものの，日本，韓国の被験者ではその他の国の被験者と比べて体重が軽いために曝露量としては大きな差が生じなかったものと考えられた。

表 2.7.2.3-7　　最終モデルにおける国の CL に対する影響

パラメータ	その他の国	日本	韓国
N	2341	725	95
CL	1 (NA)	1.108 (1.0847- 1.131)	1.280 (1.213 - 1.347)

母集団平均（95% CI）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-9 より作成＞

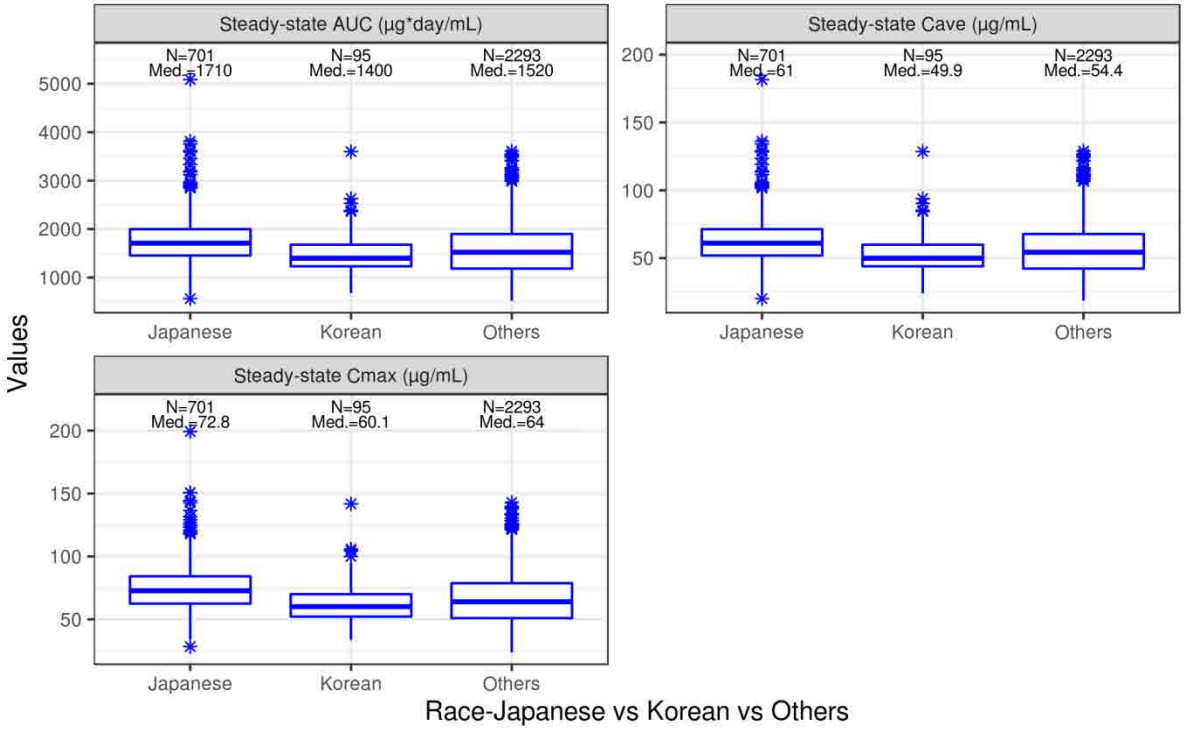


図 2.7.2.3-11　　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の国別比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-48 より作成＞

表 2.7.2.3-8　　母集団薬物動態解析用データセットに含まれる国別の体重の要約

パラメータ	その他の国	日本	韓国
N	2341	725	95
Mean ± SD	74.2 ±15.7 kg	58.7 ±10.9 kg	62.3 ± 11.4 kg

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-3 より作成＞

2.7.2.3.2.5　腎機能低下による影響

FDA のガイダンスによると，分子量 69 kDa 以下の蛋白質では，腎機能低下によって腎クリアランスが低下する場合もあるが [2]，フレマネズマブは 148 kDa の大きな分子量であり，未変化体のまま腎排泄される可能性は低いと考えられる [1]。また，フレマネズマブは主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。このため，フレマネズマブの薬物動態に対する腎機能低下の影響は

ないと考え，腎機能低下者の臨床薬理試験は実施してない。

腎機能低下が与えるフレマネズマブの薬物動態への影響については母集団薬物動態解析の共変量探索にて検討した。その結果，腎機能分類（CrCL に基づく分類，詳細は表 2.7.2.3-1）はモデルに組込まれず，腎機能低下によりフレマネズマブの薬物動態に影響を受けないと考えられた。ただし，中等度腎機能低下者の割合が 1.2%と低かったことから，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し，腎機能分類別の視覚的な比較も行った。CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0-28d)}$，$C_{av,ss(0-28d)}$及び $C_{max,ss(0-28d)}$）の腎機能分類別比較図を図 2.7.2.3-12 に示した。母集団薬物動態解析用データセットに含まれる腎機能分類別の体重の要約を表 2.7.2.3-9 に示した。フレマネズマブの曝露量の中央値が腎機能正常者と比較して，軽度腎機能低下者，中等度腎機能低下者でやや高い傾向にあるものの，体重は腎機能正常者と比べて軽度腎機能低下者，中等度腎機能低下者は小さかったことから，この曝露量の差は体重の影響である可能性が示唆された。

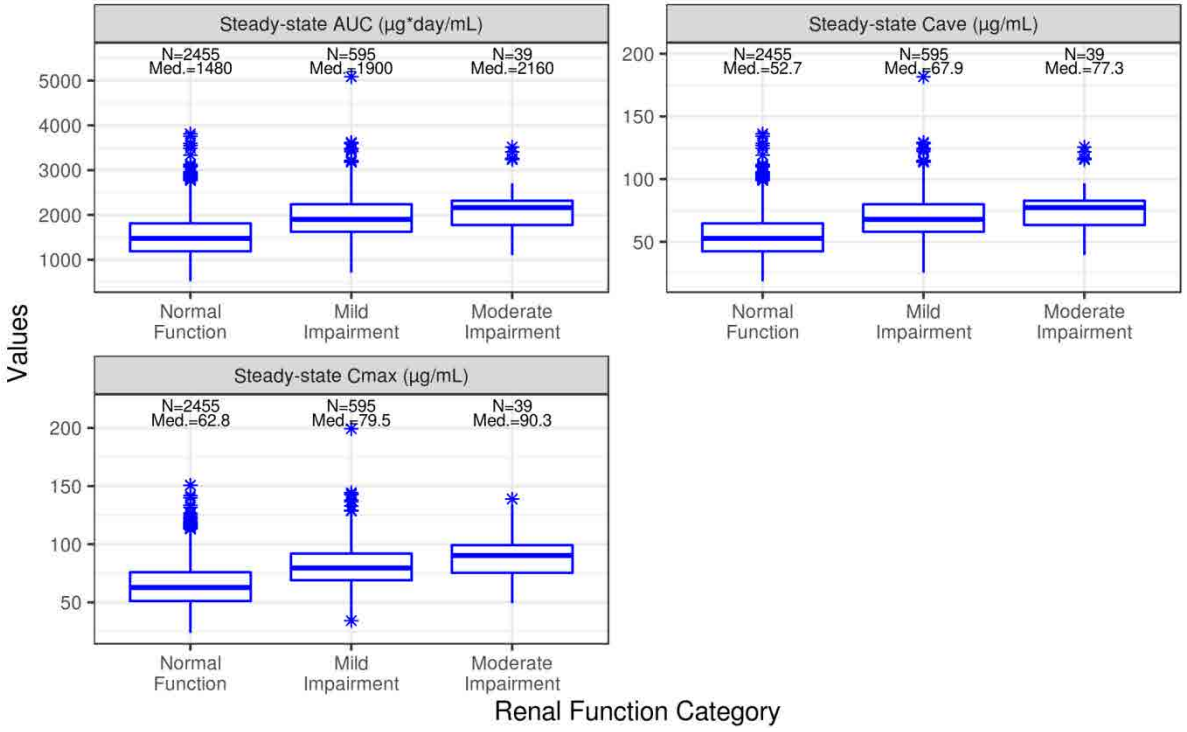


図 2.7.2.3-12　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の腎機能分類別比較図（上段左：$AUC_{ss(0-28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0-28d)}$，下段：$C_{max,ss(0-28d)}$）

Normal Function = CrCL ≥ 90 mL/min，Mild Impairment = 60 mL/min ≤ CrCL ≤ 89 mL/min，Moderate Impairment = 30 mL/min ≤ CrCL ≤ 59 mL/min

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-58 より作成＞

表 2.7.2.3-9　　母集団薬物動態解析用データセットに含まれる腎機能分類別の体重の要約

記述統計量	Normal Function	Mild impairment	Moderate impairment
N	2520	602	39
Mean ± SD	73.3 ± 15.9 kg	58.5 ± 10.2 kg	55.6 ± 7.94 kg

Normal Function = CrCL ≥ 90 mL/min，Mild Impairment = 60 mL/min ≤ CrCL ≤ 89 mL/min，Moderate Impairment = 30 mL/min ≤ CrCL ≤ 59 mL/min

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-3 より作成＞

2.7.2.3.2.6　肝機能低下による影響

フレマネズマブは一般的な抗体と同様に，主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。このため，フレマネズマブの薬物動態に対する肝機能低下の影響はないと考え，肝機能低下者の臨床薬理試験は実施していない。

肝機能低下が与えるフレマネズマブの薬物動態への影響については母集団薬物動態解析にて検討することとしたが，肝機能分類（分類の詳細は表 2.7.2.3-1）について，軽度又は中等度肝機能低下者の割合は 4.0%と低く，母集団薬物動態解析で共変量としては評価できなかった。そこで，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し，肝機能分類別に視覚的な比較を行った。CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）の肝機能分類別比較図を図 2.7.2.3-13 に示した。フレマネズマブの曝露量は肝機能正常者と比較して軽度肝機能低下者，中等度肝機能低下者それぞれで大きな差はなかった。

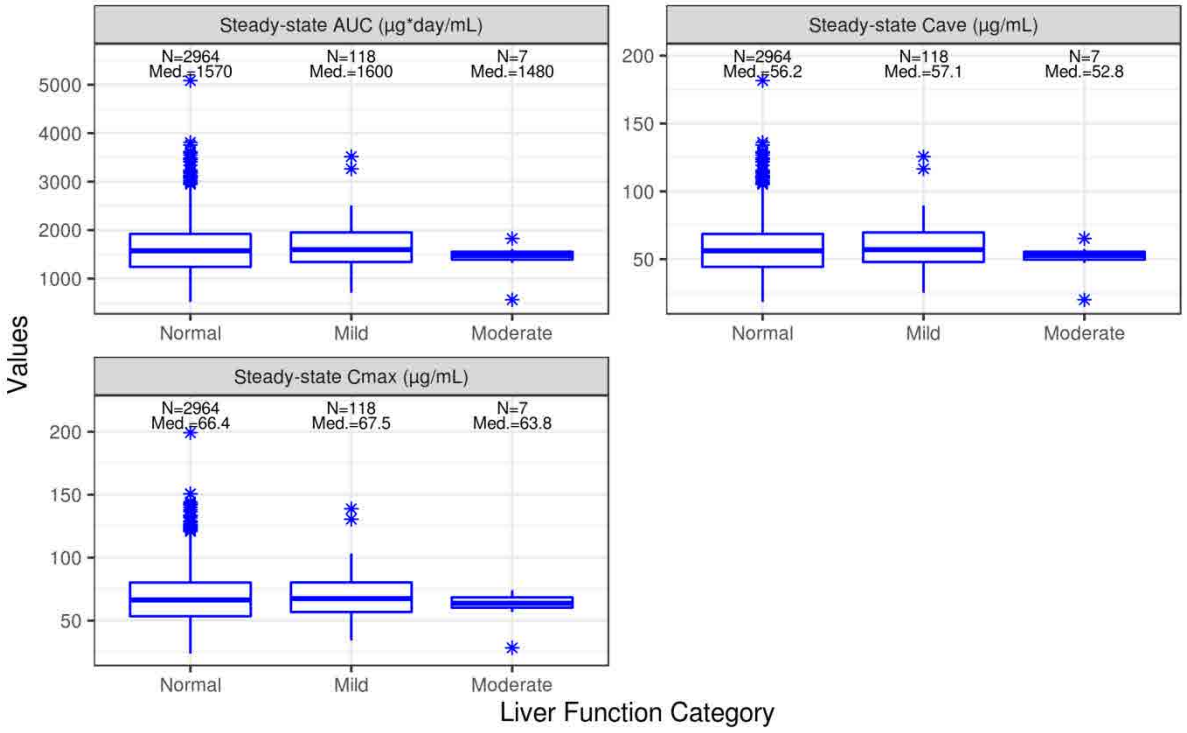


図 2.7.2.3-13　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の肝機能別比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

Normal = 総ビリルビン及び AST が正常値上限以下，Mild = 総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超，又は総ビリルビンが正常値上限超～正常値上限の 1.5 倍以下（AST 値は問わない），Moderate = 総ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超～3.0 倍以下（AST 値は問わない）
＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-50 より作成＞

2.7.2.3.2.7　投与部位による影響

評価可能な例数が少なかったため，投与部位（腹部，腕，大腿，臀部）が吸収に与える影響については，投与部位別の血中濃度推移図で検討するとともに，最終モデルを用いて部分集団解析により評価を行った。ただし，評価対象は同じ投与機会の中で同じ投与部位に投与し，かつ吸収に関連するパラメータに対して評価が可能な時間での sampling point がある患者のみに限定した。大腿及び臀部投与後に得られた評価可能な non-trough sample はそれぞれ 14 点及び 3 点と非常に少なかったことから，部分集団解析は腹部と腕のみで行った。

CM 患者及び EM 患者での投与部位別（腹部，腕，大腿，臀部）に血漿中フレマネズマブ濃度の実測値をプロットした図を図 2.7.2.3-14 に示した。投与部位によって曝露量が異なる傾向は認められなかった。

また，投与部位（腹部，腕）が K_a に与える影響についての部分集団における共変量探索は，K_a 以外のパラメータはすべて最終モデルのパラメータ推定値で固定して行った。トラフ値以外に吸収相のデータを持つ TV48125-CNS-30051 試験，406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験の被験者のうち，同一 Visit ですべて同じ投与部位に投与されている被験者のみを部分集団解析に含めた。部分集団解析の結果，投与部位は共変量をモデルに組込む基準に合致せず，K_a に対して顕著な影

響を与えないと考えられた。

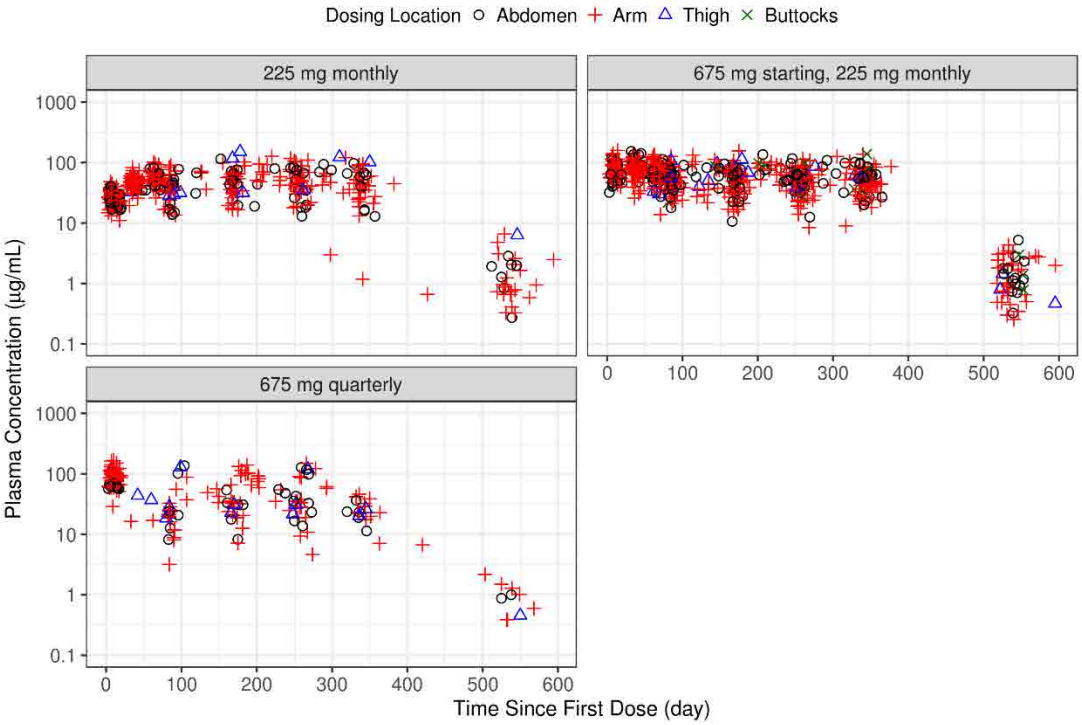


図 2.7.2.3-14　　投与部位別の血漿中フレマネズマブ濃度推移

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-35 より作成＞

2.7.2.3.3　外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1　薬物相互作用

フレマネズマブは分子量の大きいモノクローナル抗体である。一般的な抗体と同様に，フレマネズマブは主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。そのため，ヒトで直接的な薬物代謝酵素との相互作用が起きる可能性や薬物代謝酵素に影響を与える可能性は低いと考えられる[3]。したがって，薬物相互作用試験は実施していない。

(1)　フレマネズマブが他剤に与える影響

上述に加え，フレマネズマブが間接的に薬物代謝酵素に影響する可能性について考察を行った。

一般に，炎症性サイトカインは薬物代謝酵素の発現を抑制し，CYP の基質となる低分子化合物のクリアランスを低下させる[4]。よって，炎症性サイトカインを標的とする蛋白製剤の投与により，間接的に薬物代謝酵素が影響を受ける可能性がある。しかしながら，フレマネズマブは免疫系以外の可溶性（細胞に結合していない）標的をターゲットとする IgG2 アイソタイプであるため，臨床におけるサイトカイン遊離リスクは低いと考えられる。さらに，フレマネズマブについて，ベースのサイトカイン濃度が低値であるヒト全血を用いた炎症性サイトカイン遊離刺激作用の有無を検討した。フレマネズマブは 100 µg/mL までの濃度でどの血液提供者でも炎症性サイ

トカイン（TNF-α，IL-6 及び IFN-γ）の顕著な遊離は誘発されなかった（2.7.2.2.1.1）。

したがって，フレマネズマブが間接的に薬物代謝酵素に影響する可能性は低いと考えられ，低分子化合物の薬物動態に影響する可能性は低いと考えられる。

(2) 他剤がフレマネズマブに与える影響

上述に加え，他剤がフレマネズマブに与える影響について母集団薬物動態解析で検討した。第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いられた併用薬［1）急性期片頭痛治療薬，2）予防薬，3）鎮痛薬，（併用薬分類の詳細は表 2.7.2.3-1）］について，母集団薬物動態解析にて共変量探索を行った結果，いずれもモデルに組込まれず，併用薬はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。ただし，鎮痛薬については，併用有の割合が 7.7%と低かったことから，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し，鎮痛薬の併用有無別の視覚的な比較も行った。CM 患者及び EM 患者での 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）の鎮痛薬の併用有無別比較図を図 2.7.2.3-15 示した。フレマネズマブの曝露量は鎮痛薬の併用有無によって大きな差はなかった。

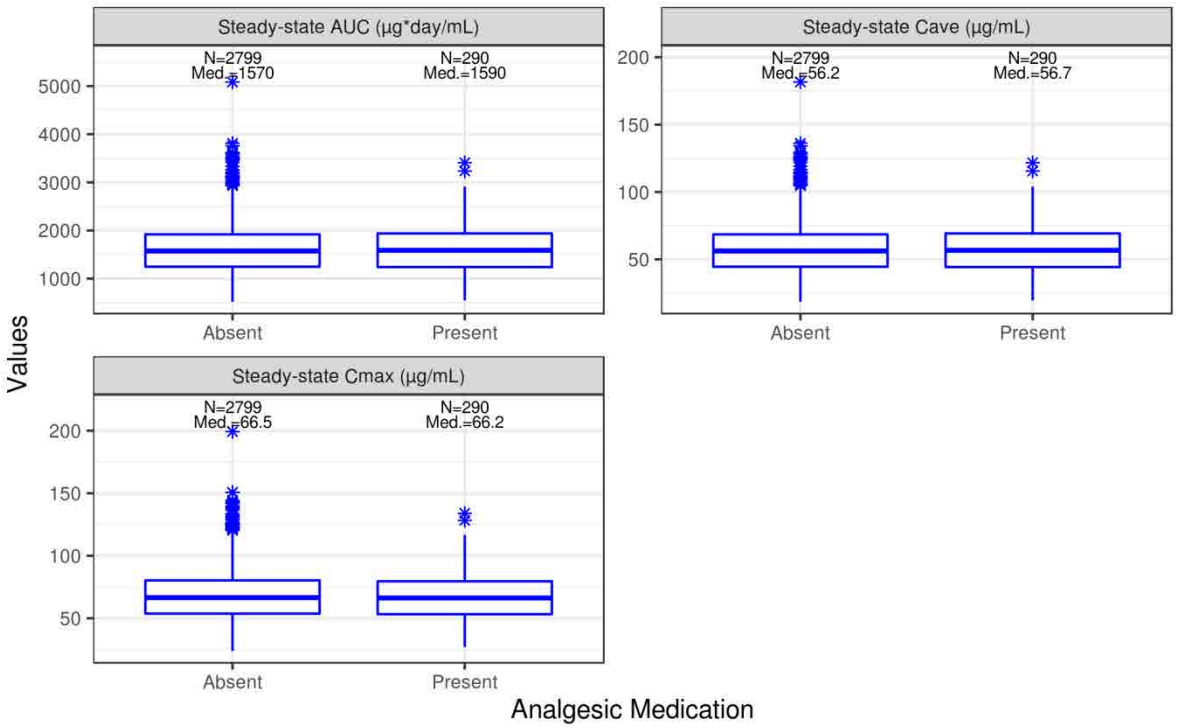


図 2.7.2.3-15　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の鎮痛薬の併用有無別比較図（上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-54 より作成＞

2.7.2.3.4　薬力学的作用

2.7.2.3.4.1　曝露反応解析

(1)　目的

本解析の主目的は EM 又は CM におけるフレマネズマブの曝露量と有効性の関係について，共変量の影響も含めて評価することである。

(2)　使用したデータ

(a)　EM

本解析は，EM 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（LBR-101-022，TV48125-CNS-30050 及び 406-102-00002）の計 3 試験のフレマネズマブ曝露量（平均血漿中濃度，C_{av}）及び 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数を用いて実施した。解析にはこれら 3 試験における被験者 1496 名から得られた計 5845 ポイントの 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数を用いた。フレマネズマブ曝露量については，母集団薬物動態モデルから得られた個別推定パラメータを用いて，各レジメでの各被験者の血漿中濃度推移を推定して求めた。1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数及び C_{av} は初回投与後からの経時的な各 1 ヵ月（28 日）間（Month 1，Month 2，Month 3）の値を解析に用いた。

(b)　CM

本解析は，CM 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（LBR-101-021，TV48125-CNS-30049 及び 406-102-00001）の計 3 試験のフレマネズマブ曝露量（平均血漿中濃度，C_{av}）及び 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数を用いて実施した。解析にはこれら 3 試験における被験者 1927 名から得られた計 7545 ポイントの 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数を用いた。フレマネズマブ曝露量については，母集団薬物動態モデルから得られた個別推定パラメータを用いて，各レジメでの各被験者の血漿中濃度推移を推定して求めた。1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数及び C_{av} は初回投与後からの経時的な各 1 ヵ月（28 日）間（Month 1, Month 2，Month 3）の値を解析に用いた。

(c)　共変量

EM 又は CM の曝露反応解析で検討することとした共変量を表 2.7.2.3-10 に示した。

表 2.7.2.3-10　　EM 又は CM の曝露反応解析で検討することとした共変量

分類	因子	経時的か否か	基準	検討したパラメータ
定量的変数	体重	No	-	IIV が含まれたすべての ER パラメータ
	BMI	No		
	年齢	No	-	
	発症からの年数	No	-	
	評価項目のベースライン値（片頭痛日数/中等度以上の頭痛日数）	No	-	
	1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬（トリプタン，エルゴタミン）の使用日数（ベースライン時，投与後）	No	-	
定性的変数	性別	No	男性，女性	
	人種	No	白人，黒人，アジア人，その他	
	鎮痛薬（オピオイド，バルビツール酸誘導体）の使用有無（投与後）	Yes	Yes，No	ベースライン以外の IIV が含まれたすべての ER パラメータ
	予防薬（急性期片頭痛治療薬/鎮痛薬以外の片頭痛/頭痛に対して予防的に使用した薬剤）の使用有無（投与後）	Yes	Yes，No	

<資料番号 5.3.3.5-02：Section 3.1.3 より作成>

(3)　結果

(a)　EM

EM 患者における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量と推定フレマネズマブの C_{av} の関係のプロット及び平滑化曲線を図 2.7.2.3-16 に示した。フレマネズマブの曝露量（C_{av}）が高くなるにつれて，1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの減少が大きくなる傾向が認められた。

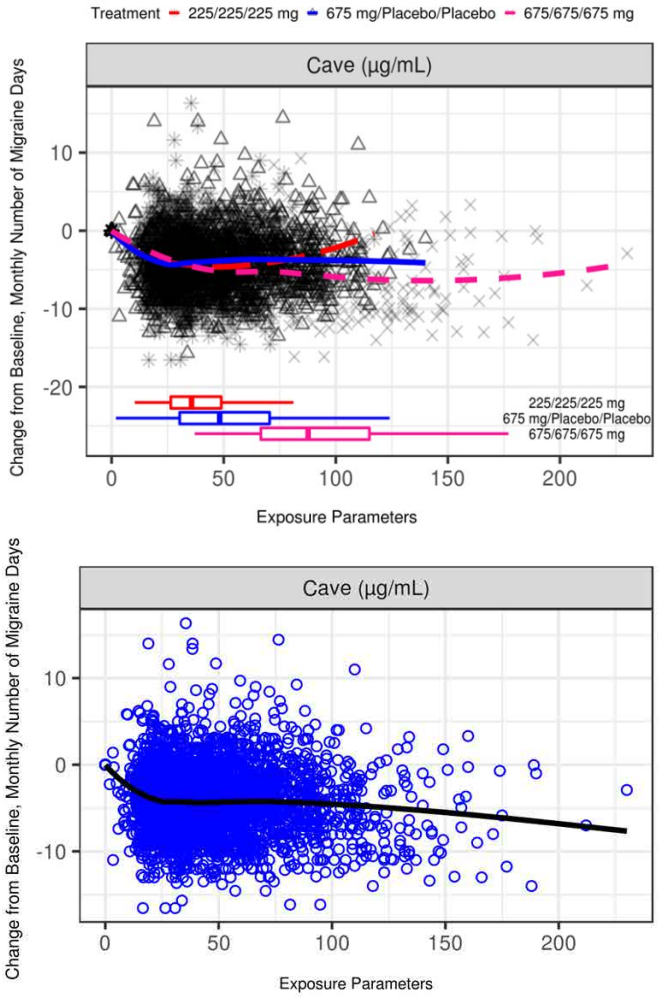


図 2.7.2.3-16　　EM の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量とフレマネズマブの C_{av} の関係（上段：投与群別，下段：全用量）

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-4，Figure 9-5 より作成＞

構築した最終モデル式を式 2 に，最終モデルから算出された母集団パラメータ推定値を表 2.7.2.3-11 に，最終モデルの診断プロットを図 2.7.2.3-17 及び図 2.7.2.3-18 に，VPC を図 2.7.2.3-19 に示した。

EM 患者での曝露反応関係は曝露変数としてフレマネズマブの C_{av} とした E_{max} モデルにより記述された。さらに，経時的なプラセボ効果の発現が，時間の項（$Month_{ij}$）を含めた指数関数モデルで記述された。また，片頭痛日数のベースライン値，プラセボの経時推移に対する指数，薬剤効果の最大反応に対して，付加誤差モデルにて個体間変動が組込まれた。欧州申請時に実施された曝露反応解析の最終モデルで，片頭痛日数のベースライン値に対してベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数が組込まれていたことから，本解析でも同様のモデルから検討を開始した。

体重，年齢，性別，人種，発症からの年数，投与後の鎮痛薬の使用有無，投与後の予防薬の使用有無について共変量の検討を行った。BMI は体重と高い相関を示すことから，BMI については共変量の検討を行わなかった。片頭痛日数のベースライン値及び投与後の 1 ヵ月あたりの

急性期片頭痛治療薬の使用日数は，共変量に組込むとパラメータ推定値が不安定になったことから共変量の検討を行わなかった。共変量探索の結果，片頭痛日数のベースライン値に対するベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数以外に，片頭痛日数のベースライン値に対する人種の影響がモデルに組込まれた。ベースライン時の急性期片頭痛治療薬の使用日数が多いほど片頭痛日数のベースライン値が高かった。人種の影響の度合いは小さく，ベースラインに対する影響のみであり，臨床的な意義はないと考えられた。

3 ヵ月後のプラセボ効果はベースラインから 2.76 日の片頭痛日数の減少と推定され，フレマネズマブによる治療効果は典型的な患者でプラセボ効果に加えて 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースライン値から最大で 27.8%の減少と推定された。最大反応の 1/2 を示す C_{av} は 7.75 μg/mL であった。

（式 2）

$$EM_MD_{ij} = BLE_i - e^{(0.338 \times Month_{ij})} - BLE_i \times \frac{(0.278 \times C_{av,ij})}{(7.75 + C_{av,ij})}$$

$$BLE_i = \{7.99 + 0.530 \times (BACUTE_i - 3.5) \times BIND_i + 0.530 \times (5 - 3.5) \times (1 - BIND_i)\} \times (1 + RACE_i)$$

EM_MD_{ij}：被験者 i の時点 j におけるモデルから推定した 1 ヵ月あたりの片頭痛日数

BLE_i：EM 患者 i のモデルから推定した 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースライン値

$Month_{ij}$：被験者 i の時点 j に相当する月数

$C_{av,ij}$：被験者 i の時点 j におけるフレマネズマブの平均濃度

$BACUTE_i$：被験者 i におけるベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数

$BIND_i$：被験者 i におけるベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数が 5 日超のフラグ（1 = 5 日超，0 = 5 日以下）

$RACE_i$：EM 患者 i の人種に応じたベースラインの片頭痛日数の変化

表 2.7.2.3-11　　EM の最終曝露反応モデルにおける母集団パラメータ推定値

パラメータ	単位	最終パラメータ推定値		個体間変動	
		母集団平均値	%RSE	推定値	%RSE
BLE：EM 患者のベースラインの片頭痛日数	days	7.99	1.51	1.40 SD [add][a]	6.34
BLE_ACUTE：ベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数の BLE に対する傾き	-	0.530	4.66		
RACE：ベースラインの片頭痛日数に及ぼすアジア人の影響	-	-0.133	8.85		
RACE：ベースラインの片頭痛日数に及ぼす黒人の影響	-	0.106	28.3		
RACE：ベースラインの片頭痛日数に及ぼす Others の影響	-	0.132	37.8		
TEXP：プラセボの経時推移に対する指数	-	0.338	FIXED	2.88 SD [add][a]	3.85
DEMX：最大反応	-	0.278	8.38	40.1%CV[b]	13.2
C_{50}：最大反応の 1/2 の時の C_{av}	μg/mL	7.75	47.8	NE	NA
残差変動（付加誤差）	days	2.36 SD	1.75	NA	NA
Minimum value of the objective function = 19021.441					

[a]：付加誤差モデル，[b]：DEMX の個体間変動（%CV）は 100*{個体間変動推定値(SD)}*(1 - 母集団平均値)にて計算した

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 8-13 より作成＞

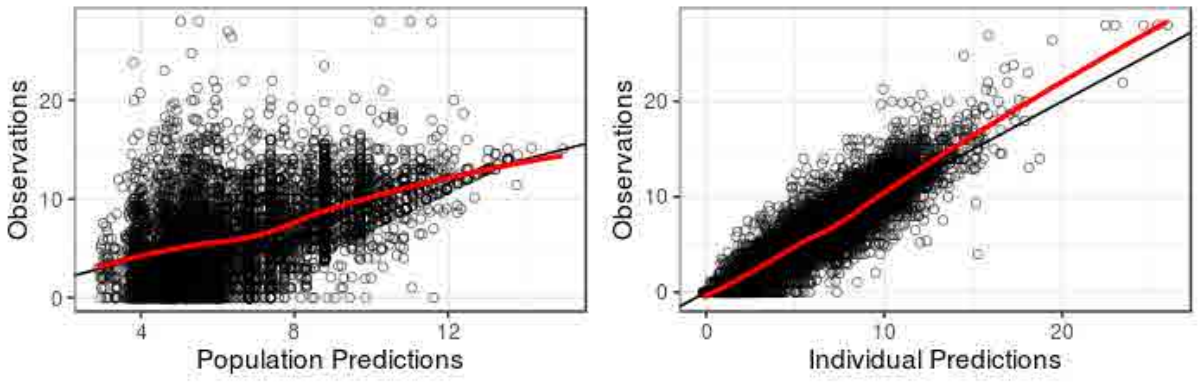


図 2.7.2.3-17　　EM の最終曝露反応モデルでの実測値と予測値（左：母集団推定値，右：個別推定値）の相関プロット

黒線は reference line，赤線は smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-25 より作成＞

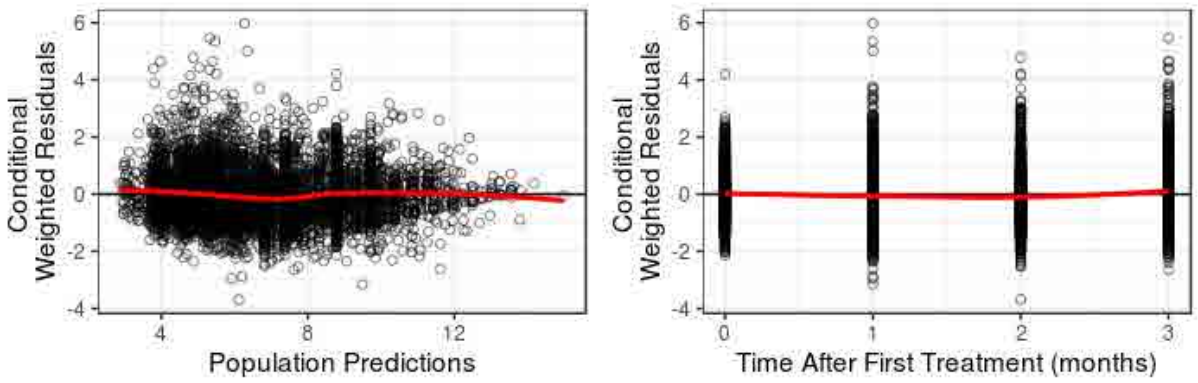


図 2.7.2.3-18　　EM の最終曝露反応モデルでの条件付き重み付残差プロット（左：母集団推定値，右：初回投与後経過時間）

黒線は reference line，赤線は smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-25 より作成＞

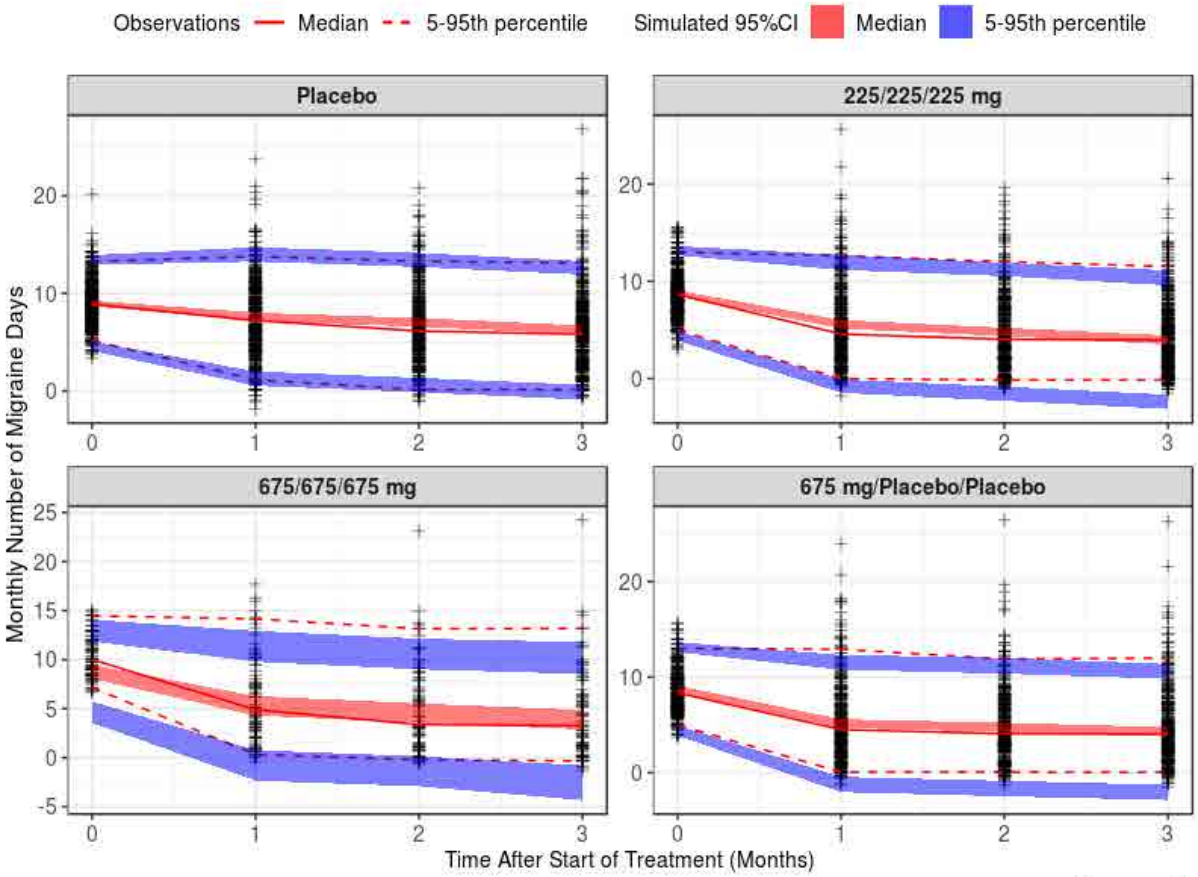


図 2.7.2.3-19　　EM の最終曝露反応モデルにおける VPC

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-39 より作成＞

C_{50}（%SEM：47.8%）及びベースラインの片頭痛日数に及ぼす人種 Others の影響（%SEM：37.8%）を除いて，パラメータの推定精度は概ね良好であった（%SEM ≤ 28.3%）。

VPC の結果，プラセボ群での投与後 2 ヵ月目，225 mg/1 ヵ月群の投与後 1 ヵ月目の中央値にわずかな over-prediction が，675 mg/1 ヵ月群の投与前の中央値にわずかな under-prediction が認

められた。

(b)　CM

CM 患者における 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量と推定フレマネズマブの C_{av} の関係をプロット及び平滑化曲線を図 2.7.2.3-20 に示した。フレマネズマブの曝露量（C_{av}）が高くなるにつれて，1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの減少が大きくなる傾向が認められた。

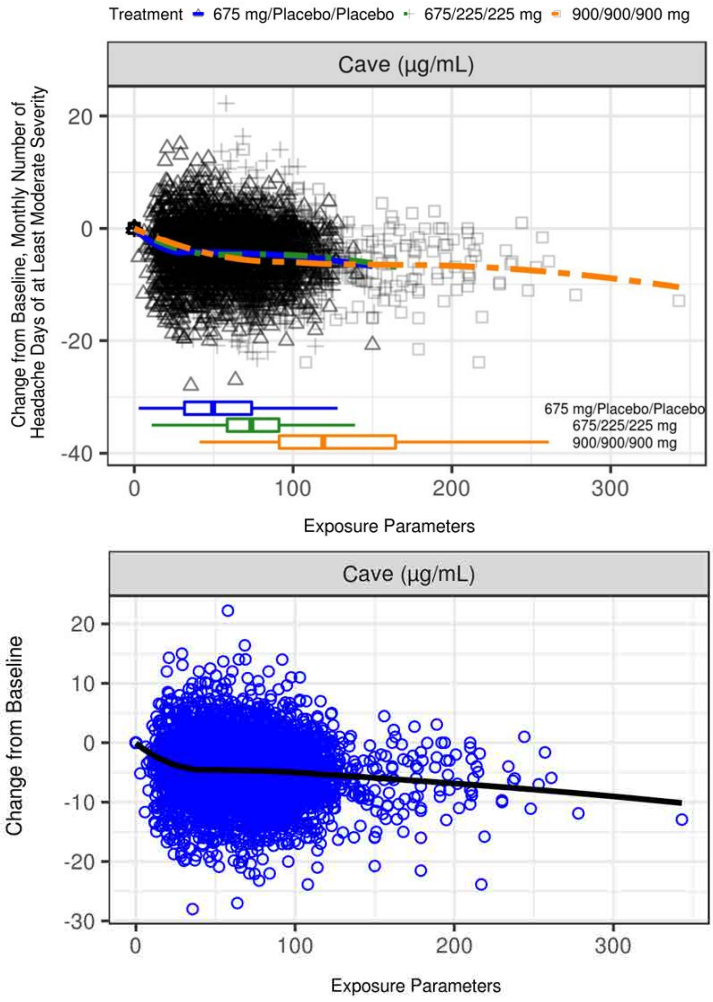


図 2.7.2.3-20　CM の 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量とフレマネズマブの C_{av} の関係（上段：投与群別，下段：全用量）

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-44，Figure 9-45 より作成＞

構築した最終モデル式を式 3 に，最終モデルから算出された母集団パラメータ推定値を表 2.7.2.3-12 に，最終モデルの診断プロットを図 2.7.2.3-21 及び図 2.7.2.3-22 に，VPC を図 2.7.2.3-23 に示した。

CM 患者での曝露反応関係は曝露変数としてフレマネズマブの C_{av} としたパワーモデルにより記述された。さらに経時的なプラセボ効果の発現が，時間の項（$Month_{ij}$）を含めたシグモイ

ド E_{max} モデルで記述された。また，中等度以上の頭痛日数のベースライン値，最大のプラセボ反応，薬効パワーモデルの切片に付加誤差モデルにて個体間変動が組込まれ，プラセボ反応の Hill 係数に指数誤差モデルにて個体間変動が組込まれた。欧州申請時に実施された曝露反応解析の最終モデルで，中等度以上の頭痛日数のベースライン値に対してベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数が組込まれていたことから，本解析でも同様のモデルから検討を開始した。

体重，年齢，性別，人種，発症からの年数，投与後の鎮痛薬の使用有無，投与後の予防薬の使用有無について共変量の検討を行った。BMI は体重と高い相関を示したことから，BMI については共変量の検討を行わなかった。中等度以上の頭痛日数のベースライン値及び投与後の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数は，共変量に組込むとパラメータ推定値が不安定になったことから共変量の検討を行わなかった。共変量探索の結果，中等度以上の頭痛日数のベースライン値に対するベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数以外は，いずれの共変量もモデルに組込まれなかった。ベースライン時の急性期片頭痛治療薬の使用日数が多いほど中等度以上の頭痛日数のベースライン値が高かった。

最大のプラセボ効果はベースラインから 5.74 日の中等度以上の頭痛日数の減少で，1.81 ヵ月後に最大のプラセボ効果の 1/2 を示すと推定された。675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群において 3 ヵ月後の C_{av} の中央値（67.8 μg/mL 及び 25.8 μg/mL）でのフレマネズマブによる治療効果は典型的な患者でプラセボ効果に加えてベースラインから 5.17 日及び 4.60 日減少と推定された。

（式 3）

$$CM_MS_{ij} = BLC_i - \frac{\left(5.74 \times Month_{ij}^{0.559}\right)}{\left(1.81^{0.559} + Month_{ij}^{0.559}\right)} - BLC_i \times 0.151 \times \left(\frac{C_{av,ij}}{69.6}\right)^{0.371}$$

$$BLC_i = 9.85 + 0.406 \times (BACUTE_i - 1.75) \times BIND_i + 0.406 \times (5 - 1.75) \times (1 - BIND_i)$$

CM_MS_{ij} :被験者 i の時点 j におけるモデルから推定した 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数

BLC_i：CM 患者 i のモデルから推定した 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースライン値

$C_{av,ij}$：被験者 i の時点 j におけるフレマネズマブの平均濃度

$BACUTE_i$：被験者 i におけるベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数

$Month_{ij}$：被験者 i の時点 j に相当する月数

$BIND_i$：被験者 i におけるベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数が 5 日超のフラグ（1 = 5 日超，0 = 5 日以下）

表 2.7.2.3-12　　CM の最終曝露反応モデルにおける母集団パラメータ推定値

パラメータ	単位	最終パラメータ推定値		個体間変動	
		母集団平均値	%RSE	推定値	%RSE
BLC：CM 患者のベースラインの中等度以上の頭痛日数	days	9.85	2.30	4.45 SD [add][a]	2.88
BLC_ACUTE：ベースライン時の 1 ヵ月あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数の BLC に対する傾き	-	0.406	5.43		
E_{max}：最大のプラセボ反応	days	-5.74	FIXED	6.51 SD [add][a]	3.55
T_{50}：最大のプラセボ反応の 1/2 を示すまでの時間	months	1.81	FIXED	NE	NA
S：プラセボ反応の Hill 係数	-	0.559	FIXED	156%CV [exp][b]	9.35
DRUG：薬効パワーモデルの切片	-	0.151	6.67	92.5%CV[c]	5.98
POW：C_{av} に対する指数	-	0.371	23.9	NE	NA
残差変動（付加誤差）	days	2.77 SD	1.82	NA	NA
Minimum value of the objective function = 29764.350					

[a]：付加誤差モデル，[b]：指数誤差モデル [c]：DRUG の個体間変動（%CV）は 100*{個体間変動推定値(SD)}*(1 - 母集団平均値)にて計算した

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 8-22 より作成＞

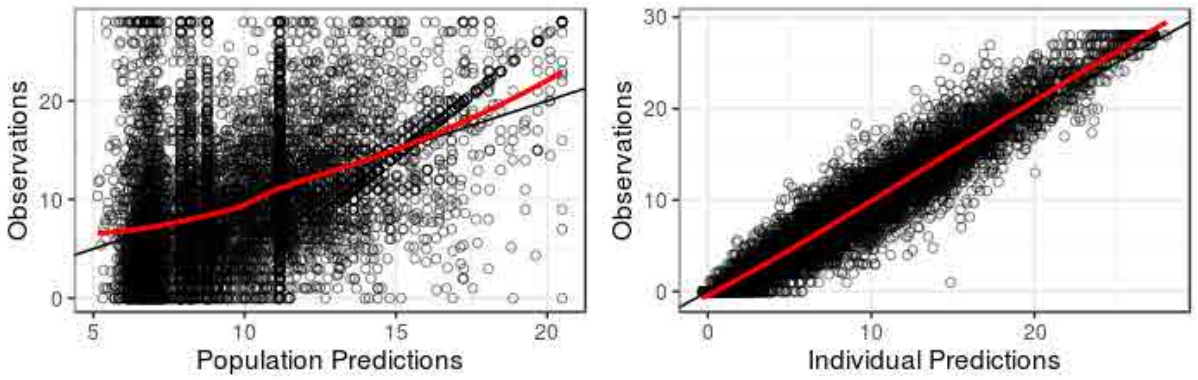


図 2.7.2.3-21　　CM の最終曝露反応モデルでの実測値と予測値（左：母集団推定値，右：個別推定値）の相関プロット

黒線は reference line，赤線は smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-48 より作成＞

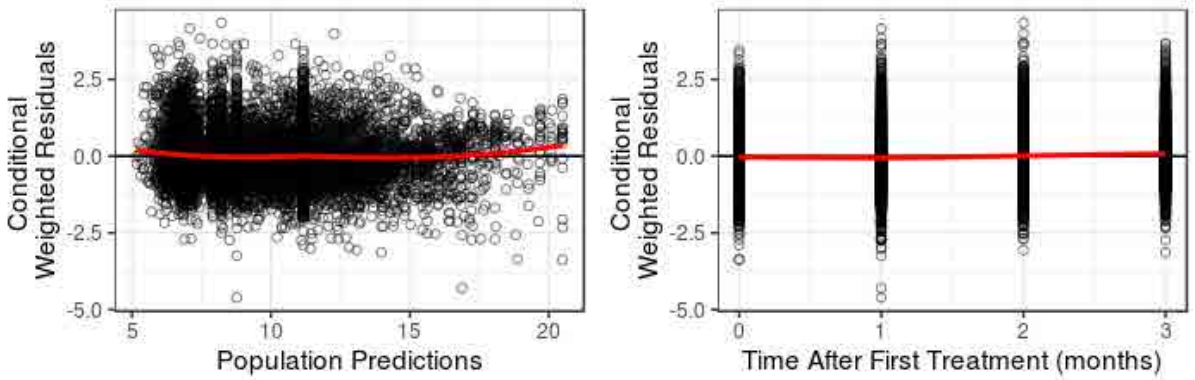


図 2.7.2.3-22　　CM の最終曝露反応モデルでの条件付き重み付残差プロット（左：母集団推定値，右：初回投与後経過時間）

黒線は reference line，赤線は smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-48 より作成＞

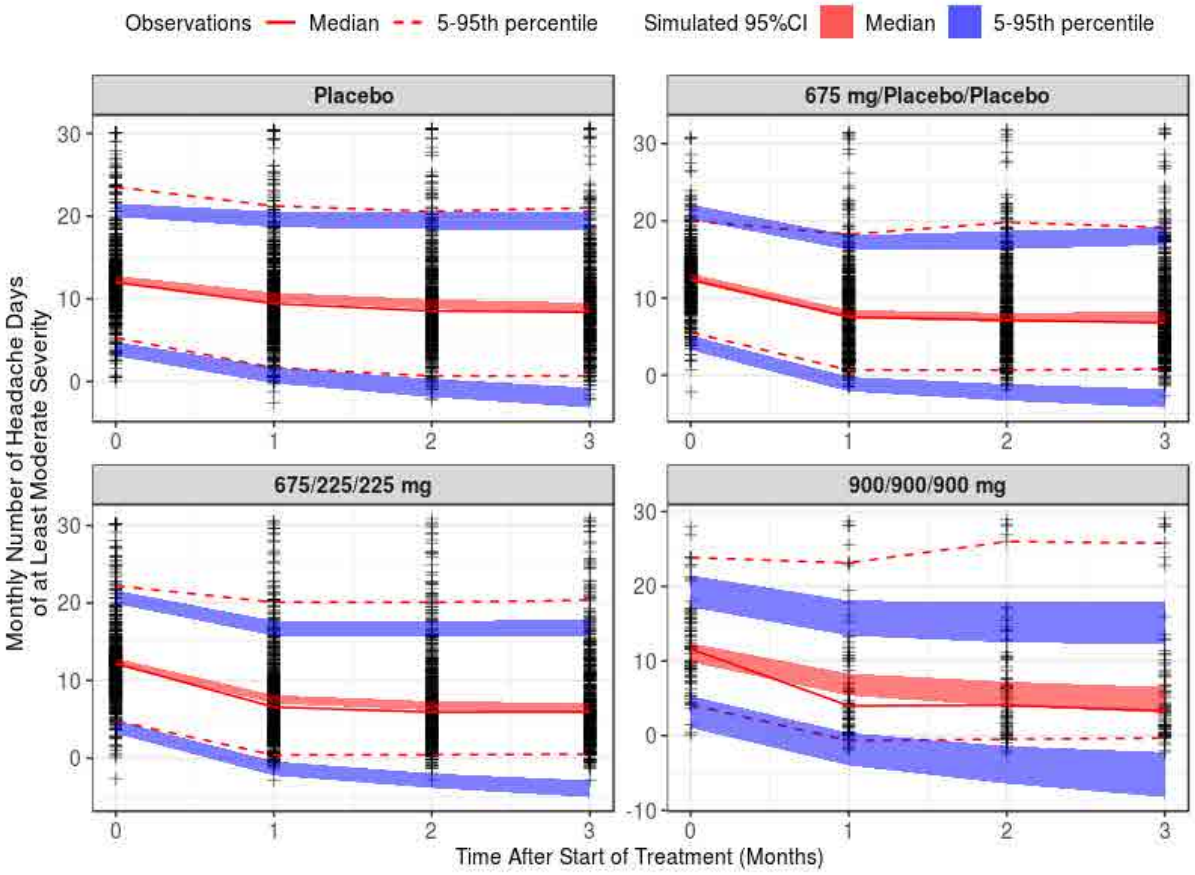


図 2.7.2.3-23　　CM の最終曝露反応モデルにおける VPC

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-63 より作成＞

パラメータの推定精度はすべて良好であった（%SEM ≤ 23.9%）。VPC の結果，フレマネズマブ 900 mg/1 ヵ月群での投与後 1 ヵ月目の中央値に under-prediction が認められた。

(4) シミュレーション

体重はフレマネズマブの曝露量に影響を与えることから，体重が有効性に与える影響について検討を行った。

(a) EM

EM 患者の曝露反応モデルを用いてプラセボ，225 mg/1 ヵ月，675 mg/3 ヵ月投与時の初回投与後 12 週間（3 ヵ月）での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量を体重区分別にシミュレーションを行った。結果を図 2.7.2.3-24 に示した。

各体重区分でのベースラインからの変化量の中央値は，いずれの用法でも対応する体重区分でのプラセボ投与時の値より小さかった。さらに各用法での体重区分間の差は小さく，有効性に与える体重の影響に臨床的意義はないと考えられた。

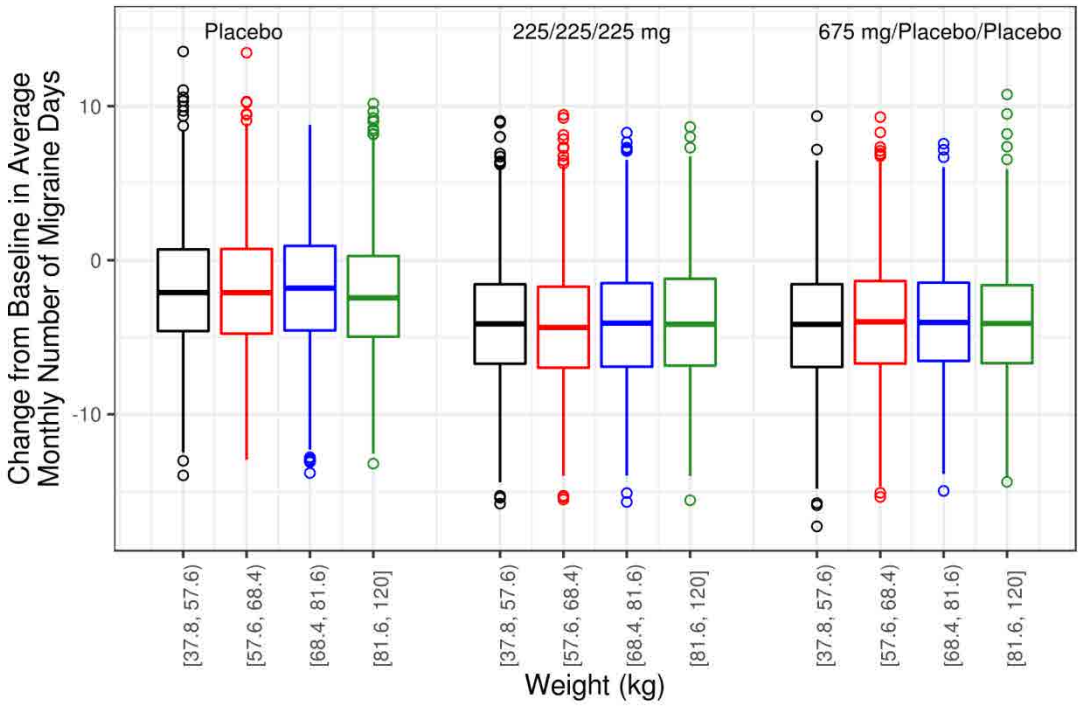


図 2.7.2.3-24　EM における各投与群での体重区分別の初回投与後 12 週間（3 ヵ月）での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量

[or]: indicates respective endpoint is included in the interval.
(or): indicates respective endpoint is not included in the interval.
＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-74 より作成＞

(b) CM

CM 患者の曝露反応モデルを用いてプラセボ，675 mg/3 ヵ月，675/225 mg/1 ヵ月投与時の初回投与後 12 週間（3 ヵ月）での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量を体重区分別にシミュレーションを行った。結果を図 2.7.2.3-25 に示した。

各体重区分でのベースラインからの変化量の中央値は，いずれの用法でも対応する体重区分

でのプラセボ投与時の値より小さかった。さらに各用法での体重区分間の差は小さく，有効性に与える体重の影響に臨床的意義はないと考えられた。

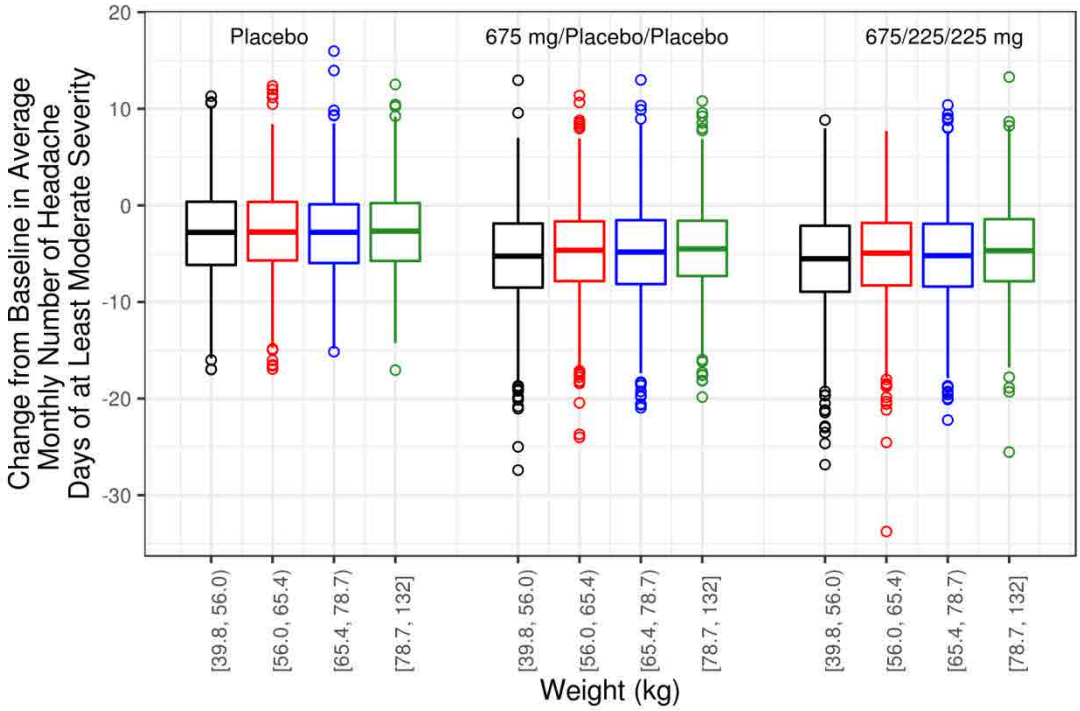


図 2.7.2.3-25　CM における各投与群での体重区分別の初回投与後 12 週間（3 ヵ月）での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量

[or]: indicates respective endpoint is included in the interval.
(or): indicates respective endpoint is not included in the interval.
＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-85 より作成＞

(5)　結論

- EM 患者において，1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数とフレマネズマブの C_{av} の関係は E_{max} モデルを用いた曝露反応モデルでよく表現された。共変量解析の結果，ベースライン時の片頭痛日数に対して，ベースライン時の急性期片頭痛治療薬の使用日数及び人種の影響が認められた。また，構築したモデルによるシミュレーションの結果，体重による反応性の違いは予測されなかった。
- CM 患者において，1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数とフレマネズマブの C_{av} の関係はパワーモデルを用いた曝露反応モデルでよく表現された。共変量解析の結果，ベースライン時の中等度以上の頭痛日数に対して，ベースライン時の急性期片頭痛治療薬の使用日数の影響が認められた。また，構築したモデルによるシミュレーションの結果，体重による反応性の違いは予測されなかった。

2.7.2.3.4.2　QTc 間隔に対する影響

フレマネズマブは分子量 148 kDa のモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体は 140 kDa 以上の高分子であり，細胞膜を透過することはできず，hERG カリウムイオンチャネルを阻害する可能性は非常に低い[5]。したがって，フレマネズマブに曝露しても QT 延長を引き起こすイオンチャネル阻害の可能性は低いと考えられる。

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関するQ＆A[6]より，「高分子タンパク質やモノクローナル抗体はイオンチャネルに直接作用する可能性が低いことから，催不整脈リスクを示唆するようなデータや機序的な懸念が臨床試験や非臨床試験から認められないのであれば，QT/QTc 評価試験を実施する必要はない。」とされている。

サルにおいてフレマネズマブを 1 週間に 1 回 6 ヵ月間まで投与しても，臨床的に重要な血行動態又は心電図の変化は認められなかった［資料番号 4.2.1.3-01（報告書番号 08GR358），資料番号 4.2.3.2-03（報告書番号 08GR296），資料番号 4.2.3.2-04（報告書番号 09GR293），資料番号 4.2.3.2-05（報告書番号 10SN155），資料番号 4.2.3.2-06（報告書番号 DS-2015-010）］。また，第 I 相試験（LBR-101-011, B0141001, B0141002, B0141006, B0141007, B0141008 及び TV48125-PK-10078）及び第 IIb 相試験（LBR-101-021 及び LBR-101-022）において，臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった（2.7.6.1.1，2.7.6.2.1～2.7.6.2.6，2.7.6.3.6～2.7.6.3.7 参照）。このため，フレマネズマブでは through QT 試験は実施していない。

国際共同第Ⅲ相試験［TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050 及び TV48125-CNS-30051（final）］及び日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001，406-102-00002 及び 406-102-00003）では標準的な心電図評価を行った。この結果，心電図パラメータのベースラインからの平均変化量で臨床的に重要な傾向は認められなかった。TV48125-CNS-30049, 406-102-00001, 406-102-00002 及び 406-102-00003 試験では，いずれかの時点で QTc 間隔（QTcB，QTcF）が 500 msec 以上であった被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-01～5.3.5.1-03, 資料番号 5.3.5.2-01 参照）。TV48125-CNS-30050 試験でもいずれかの時点で QTcF が 500 msec 以上であった被験者はいなかった。いずれかの時点で QTcB が 500 msec 以上であった被験者は 2 例で，このうち 1 例はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で，QTcB が投与後（Visit 5/end of treatment）に 500 msec 超であった。他の 1 例はプラセボ群で，スクリーニング及びベースラインを含むすべての時点で QTcB が 500 msec 超であった（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.8.15，Summary 15.53 参照）。TV48125-CNS-30051 試験でもいずれかの時点で QTcF が 500 msec 以上であった被験者はいなかった。いずれかの時点で QTcB が 500 msec 以上であった被験者はフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の 1 例で，この 1 例では投与後（Visit 14/end of treatment）に QTcB が 500 msec 超となったが，ベースラインでも 500 msec 超であった（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.8.15，Summary 15.47.1 参照）。

また，第 I 相試験及び第 IIb 相試験において臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった（2.7.6.1.1，2.7.6.2.1～2.7.6.2.6，2.7.6.3.6～2.7.6.3.7 参照）ことを踏まえると，CGRP は刺激伝導系や心室期外収縮に直接影響しないと考えられた。

以上より，フレマネズマブ投与による QTc 間隔延長の懸念はないと考えられた。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

2.7.2.4.1.1　抗薬物抗体（ADA）反応

第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与に関連する ADA 反応及び中和抗体が認められた被験者数及び割合について表 2.7.2.4-1 に示した。ただし，表 2.7.2.4-1 には 406-102-00002 試験ではコホート 2 の免疫原性解析対象集団（IGS 2）の結果，406-102-00003 試験では免疫原性解析対象集団 2（IGS 2）の結果のみ示した。

2 つの国際共同第Ⅱb 相試験（LBR-101-021 及び LBR-101-022）では，Day 1（Visit 2），Day 29（Visit 3），Day 57（Visit 4）及び Day 85（Visit 5）において，計 365 例に対して ADA を評価した。その結果，4 例で ADA 反応が認められたが，その 1 例では投与前のみ，残り 3 例では投与前後の両方で ADA 反応が認められたものの抗体価に変化がなかったため，投与に関連する ADA 反応とは判断されなかった。

2 つの国際共同第Ⅲ相検証試験（TV48125-CNS-30049 及び TV48125-CNS-30050）では，Day 0（Visit 2），Day 28（Visit 3）及び Day 84（Visit 5）において，計 1333 例に対して ADA を評価した。その結果，ADA 反応が認められた被験者は 11 例であったが，うち 5 例は投与前のみに ADA 反応が認められた又は投与前後の両方で ADA 反応が認められたものの抗体価に変化がなかったため，投与に関連する ADA 反応とは判断されなかった。残りの 6 例は投与に関連する ADA 反応が認められたと判断され，このうち 1 例で中和抗体が認められた。

国際共同第Ⅲ相長期試験（TV48125-CNS-30051）では，国際共同第Ⅲ相検証試験を完了した被験者は Day 84（Visit 5），Day 168（Visit 8），Day 336（Visit 14）及び Day 533（Visit 15），国際共同第Ⅲ相検証試験に参加していない新規の被験者は Day 0（Visit 2），Day 84（Visit 5），Day 168（Visit 8），Day 336（Visit 14）及び Day 533（Visit 15），国際共同第Ⅲ相検証試験を完了又は中止し ADA 評価のみのために移行した被験者は，検証試験での最終投与後 225 日（Visit 16）において，計 1888 例に対して ADA を評価した。その結果，ADA 反応が認められた被験者は 58 例であったが，うち 15 例は投与前後ともに ADA 陽性であったものの抗体価の上昇がみられなかったため，投与に関連する ADA 反応とは判断されなかった。1 例は投与前後ともに ADA 陽性であったが，投与後の抗体価が投与前と比べて約 4 倍に増加したため，投与に関連する ADA 反応と判断された。42 例は投与前には ADA 陰性であったのに対し，投与後に ADA 陽性となったため投与により発現した ADA 反応と判断された。投与に関連する ADA 反応が認められた 43 例のうち 18 例で中和抗体が認められた。

日韓第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（406-102-00001 及び 406-102-00002）では，Day 1（Visit 2），Day 29（Visit 3）及び Day 85（Visit 5）において，計 616 例［406-102-00001 試験の免疫原性解析対象集団（IGS）：377 例，406-102-00002 のコホート 2 の免疫原性解析対象集団（IGS 2）：239 例］に対して ADA を評価した。その結果，ADA 反応が認められた被験者は 21 例（406-102-00001 試験：16 例，406-102-00002 試験：5 例）であったが，うち 14 例（406-102-00001 試験：12 例，406-102-00002 試験：2 例）は投与前のみ ADA 陽性で投与後は ADA 陰性，又は投与前後ともに ADA 陽性であったものの抗体価の上昇がみられなかったため，投与に関連する ADA 反応とは判断されなかった。

残りの 7 例（406-102-00001 試験：4 例，406-102-00002 試験：3 例）は投与に関連する ADA 反応が認められたと判断され，このうち 3 例（406-102-00001 試験：2 例，406-102-00002 試験：1 例）で中和抗体が認められた。なお，406-102-00002 のコホート 1 の免疫原性解析対象集団（IGS 1）では，61 例のうち投与に関連する ADA 反応及び中和抗体が認められた被験者はいなかった。

日韓第Ⅲ相長期試験（406-102-00003）では，試験中に投与を行う新規例では Day 1（Visit 2），Day 85（Visit 5），Day 169（Visit 8），Day 337（Visit 14），Day 365（Visit 15）及び Day 562（Visit 16）に，日韓第Ⅱ/Ⅲ相検証試験を完了又は中止し ADA 評価のみのために移行した被験者では，日韓第Ⅱ/Ⅲ相検証試験での最終投与後 225 日（Visit 16）において，計 587 例［免疫原性解析対象集団 2（IGS 2）］に対して ADA を評価した。その結果，ADA 反応が認められた被験者は 23 例であったが，うち 9 例は投与前後ともに ADA 陽性であったものの抗体価の上昇がみられなかったため，投与に関連する ADA 反応とは判断されなかった。残りの 14 例は投与に関連する ADA 反応が認められたと判断され，このうち 12 例で中和抗体が認められた。なお，406-102-00003 の免疫原性解析対象集団 1（IGS 1）では，53 例のうち 1 例で投与に関連する ADA 反応が認められたが，中和抗体が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.2.4-1　　第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与に関連する ADA 反応及び中和抗体の結果のまとめ

試験の種類	試験（解析対象集団）	対象例数（実薬群のみ）	投与に関連する ADA 反応が認められた被験者数（割合）	中和抗体が認められた被験者数（割合）
第 IIb 相試験	LBR-101-021	173	0 (0%)	NA
	LBR-101-022	192	0 (0%)	NA
国際共同第Ⅲ相試験	TV48125-CNS-30049	754	2 (0.3%)	0 (0%)
	TV48125-CNS-30050	579	4 (0.7%)	1 (0.2%)
	TV48125-CNS-30051	1888	43 (2.3%)	18 (0.95%)
日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験	406-102-00001 (IGS)	377	4 (1.1%)	2 (0.5%)
	406-102-00002 (IGS2)	239	3 (1.3%)	1 (0.4%)
	406-102-00003 (IGS2)	587[a]	14[b] (2.4%)	12[c] (2.0%)

[a]：新規例 N = 50，ADA 評価のみのための移行例 N = 537

[b]：新規例 N = 3，ADA 評価のみのための移行例 N = 11

[c]：新規例 N =2，ADA 評価のみのための移行例 N = 10

＜資料番号 5.3.5.1-06：LBR-101-021-ADA-SAR-00，資料番号 5.3.5.1-07：12.5.4，資料番号 5.3.5.1-03：12.5.4.4，資料番号 5.3.5.1-04：12.5.4.4，資料番号 5.3.5.1-05：12.5.4.1，資料番号 5.3.5.1-01：11.5.5，資料番号 5.3.5.1-02：11.5.5，資料番号 5.3.5.2-01：11.5.5＞

2.7.2.4.1.2　ADA の薬物動態への影響

ADA が陽性であったポイント数の割合は 1.9%と低く，ADA status（陽性，陰性）について母集団薬物動態解析で共変量としては評価できなかった。そこで，最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いてフレマネズマブの曝露量を推定し，ADA status 別に視覚的な比較を行った。視覚的な比較を行う際は，投与後に 1 点でも ADA 陽性となった被験者を陽性，それ以外を陰性として取り扱った。CM 患者及び EM 患者での 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与したときの定常状態のフレマネズマブの曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$及び $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）の ADA status 別比較図を図 2.7.2.4-1 に示した。ADA 陰性と陽性でフレマネズマブの曝露量に大きな差はなかった。

有効性及び安全性に対する ADA の影響については，2.7.4.4.3 参照。

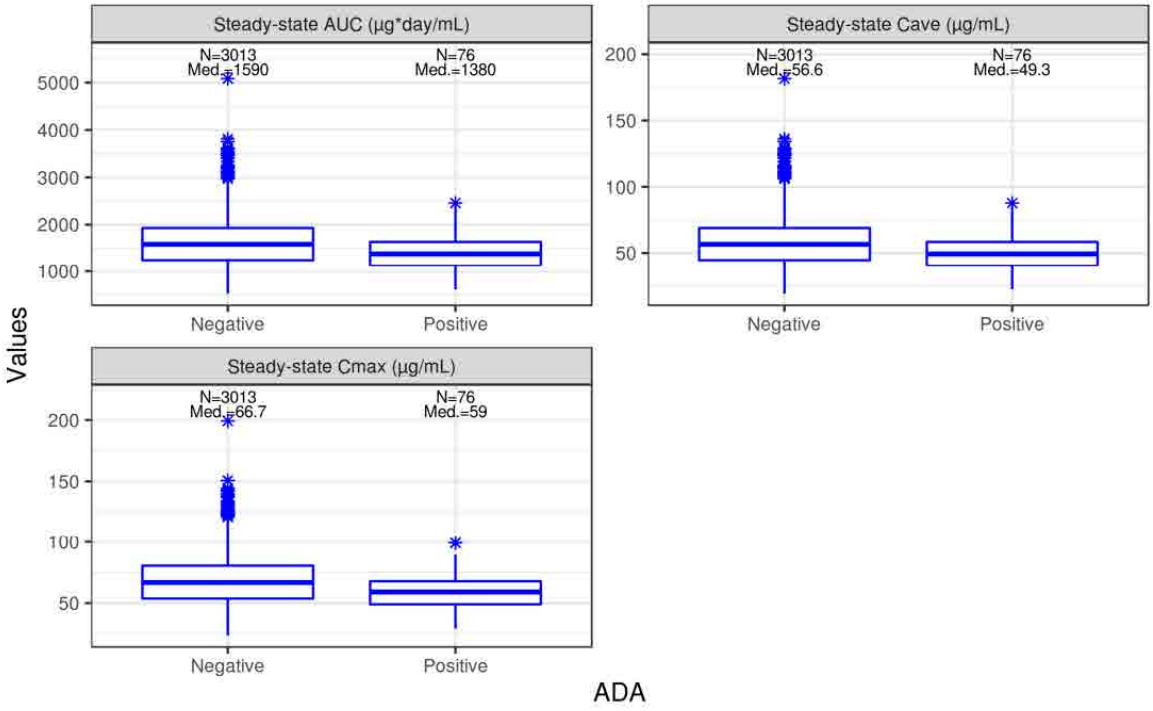


図 2.7.2.4-1　最終モデルから推定した 225 mg/1 ヵ月投与時の定常状態におけるフレマネズマブの曝露量の ADA Status 別比較図（陰性 vs 陽性，上段左：$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$，上段右：$C_{av,ss(0\text{-}28d)}$，下段：$C_{max,ss(0\text{-}28d)}$）

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-60 より作成＞

2.7.2.5　付録

該当なし。

2.7.2.6　参考文献

[1] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645–68.

[2] Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Food and Drug Administration (FDA); 2010.

[3] Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11:81-8.

[4] Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.

[5] Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.

[6] 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関するＱ＆Ａについて（事務連絡 平成 29 年 5 月 23 日）