コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 序論 5
2.7.1.1.2 原薬製造 5
2.7.1.1.3 製剤開発 5
2.7.1.1.4 注入器 7
2.7.1.1.5 コンパニオン診断薬（コンシズマブ ELISA） 8
2.7.1.1.6 分析方法 10
2.7.1.1.6.1 コンシズマブの開発プログラムで用いられた分析方法の概要 10
2.7.1.1.6.2 薬物動態測定法 11
2.7.1.1.6.2.1 コンシズマブ ELISA（血漿中コンシズマブ濃度測定法） 11
2.7.1.1.6.3 薬力学的作用測定法 12
2.7.1.1.6.3.1 遊離 TPFI 13
2.7.1.1.6.3.2 トロンビン生成 13
2.7.1.1.6.3.3 残存 TFPI 機能〔活性型血液凝固第 X 因子（FXa）活性－S2222〕 15
2.7.1.1.6.3.4 残存 TPFI 機能（Actichrome TFPI 測定法） 16
2.7.1.1.6.3.5 希釈プロトロンビン時間 16
2.7.1.1.6.4 その他の測定法 17
2.7.1.1.6.4.1 総 TFPI 17
2.7.1.1.6.4.2 血液凝固第 VII 因子 ELISA 17
2.7.1.1.6.5 測定法バリデーション 18
2.7.1.1.6.6 凝固因子活性測定法における干渉 20
2.7.1.1.6.7 免疫原性測定法 22
2.7.1.1.6.7.1 抗コンシズマブ抗体の検出 22
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.1.2.1 試験の概要 24
2.7.1.2.2 製造工程の比較 24
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.1.3.1 デバイス及び注射針のサイズに関連するコンシズマブの曝露量の違い 25
2.7.1.3.2 試験において用いられた注射部位 25
2.7.1.3.3 異なる製剤濃度における薬物動態の比較 25
2.7.1.3.4 抗薬物抗体によるコンシズマブの曝露量及び遊離 TFPI への干渉 26
2.7.1.4 参考文献 28

2.7.1.5 付録

2.7.1.5.1 製剤濃度別コンシズマブの血漿中濃度の推移－4311 試験

2.7.1.5.2 コンシズマブ ELISA－分析能パラメータ

図目次

ページ

図 2.7.1.1-1 コンシズマブ ELISA（コンパニオン診断薬）の使用に関する流れ 9

図 2.7.1.1-2 コンシズマブ ELISA におけるサンドイッチ法の模式図 9

図 2.7.1.1-3 トロンビン生成測定法のバリデーションにおいて得られるデータ 14

図 2.7.1.3-1 製剤濃度別コンシズマブの血漿中濃度の推移－4311 試験－対数スケール－OTexIR（最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment）－安全性解析対象集団 26

表目次

ページ

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いられたコンシズマブ製剤の組成 7

表 2.7.1.1-2 臨床試験で使用した製剤、濃度、注入器及び注射部位 8

表 2.7.1.1-3 各臨床試験において薬物動態及び薬力学的作用の評価に用いられた分析方法の概要 11

表 2.7.1.1-4 コンシズマブ ELISA における分析能パラメータ 12

表 2.7.1.1-5 遊離 TFPI 測定法における分析能パラメータ 13

表 2.7.1.1-6 トロンビン生成測定法における分析能パラメータ 15

表 2.7.1.1-7 残存 TFPI 機能測定法における分析能パラメータ 16

表 2.7.1.1-8 Actichrome TFPI 測定法における分析能パラメータ 16

表 2.7.1.1-9 希釈プロトロンビン時間測定法における分析能パラメータ 17

表 2.7.1.1-10 総 TFPI 測定法における分析能パラメータ 17

表 2.7.1.1-11 FVII ELISA における分析能パラメータ 18

表 2.7.1.1-12 バイオアナリシスの主な分析能パラメータ 19

表 2.7.1.1-13 試料の長期安定性の評価 20

表 2.7.1.1-14 コンシズマブによる測定法への影響 22

表 2.7.1.2-1 バイオアベイラビリティを検討した試験 24

略語一覧

aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
CE	:	Conformité Européenne
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
ETP	:	endogenous thrombin potential（内因性総トロンビン生成量）
ETPR	:	ETP Ratio (relative to normal plasma)（ETP の正常血漿に対する比）
FVIIa	:	activated coagulation factor VIIa（活性型血液凝固第 VII 因子）
FXa	:	coagulation factor Xa（活性型血液凝固第 X 因子）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ISR	:	incurred sample reanalysis （分析済みサンプルの再分析）
i.v.	:	intravenous（静脈内）
IgG4	:	immunoglobulin G4（免疫グロブリン G4）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限）
PD	:	pharmacodynamic（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetic（薬物動態）
PT	:	prothrombin（プロトロンビン）
QC	:	quality check
RCLS	:	Randox Clinical Laboratories
RT	:	room temperature（室温）
TF	:	tissue factor（組織因子）
TFPI	:	tissue factor pathway inhibitor（組織因子経路インヒビター）
ULOQ	:	upper limit of quantification（定量上限）
s.c	:	subcutaneous（皮下）
VWF	:	von Willebrand factor（フォン・ヴィレブランド因子）
LMWH	:	low molecular weight heparins（低分子量ヘパリン）

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　序論

コンシズマブは、組織因子経路インヒビター（TFPI）に対するヒト化モノクローナル抗体である。TFPI は凝固カスケードの初期相におけるダウンレギュレーションに関与する。コンシズマブは TFPI の Kunitz ドメイン 2 に特異的に結合することにより、TFPI が活性型血液凝固第 X 因子（FXa）の活性部位に結合して阻害するのを妨げる。TFPI の阻害活性が低下することにより、活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）／組織因子（TF）複合体によって産生される FXa により、止血に十分な量のトロンビンが生成される。

コンシズマブは現在、血友病患者の治療薬として開発が進められている。作用機序から、コンシズマブは、インヒビター保有の有無又は疾患の重症度に関わらず、血友病 A 及び B 患者において、出血に対する予防治療を目的として皮下投与することができると考えられている。

コンシズマブの臨床開発及び目標とする効能・効果の詳細は、コンシズマブの臨床試験プログラムの概要と合わせて、Module 2.5.1 に示す。記載の簡略化のため、本概要では各試験は試験固有の 4 桁の番号で示す。

上市される予定のコンシズマブ製剤は皮下注射用の液体製剤である。コンシズマブは、10 mg/mL、40 mg/mL 及び 100 mg/mL の 3 つの濃度で提供される予定である。3 つの濃度のいずれも、PDS290 ペン型注入器に 1.5 mL カートリッジを装填した製剤として提供される予定であり、100 mg/mL の濃度の製剤については 3.0 mL カートリッジでも提供する予定である。

2.7.1.1.2　原薬製造

ノボ ノルディスク社は抗体製造のための汎用プラットフォームを開発しており、コンシズマブの原薬の製造工程において当該プラットフォームを使用している。当該プラットフォームは、[redacted]社の哺乳類細胞株である[redacted]における[redacted]システムを用いた細胞培養工程に基づくものである。コンシズマブの製造工程の詳細は Module 3.2.S.2.2 に示す。

開発中に原薬製造工程はいくつもの変更が行われた。これらの変更は、細胞株のサブクローニング、セルバンクの変更、原薬の濃度及び組成の変更、製造所の変更及び製造所の温度、バイオリアクター及び原薬容器の変更に関するものであった。これらの原薬製造に関する変更の詳細については、Module 3.2.S.2.6 に記載した。ただし、製造工程における細胞増殖、細胞培養、原薬の回収及び精製の基本的な原理には変更はない。

第 1 相及び第 2 相試験において用いたコンシズマブ原薬は、デンマークのパイロット施設で製造された。第 3 相試験及び商業生産用に、ノボ ノルディスク社は原薬製造場所を[redacted]社の一部である医薬品製造受託機関の[redacted]社の商業用製造施設に移転させた。

開発を通じて生産された原薬のバッチ間の同等性については Module 3.2.S.2.6 に示した。

2.7.1.1.3　製剤開発

コンシズマブの臨床開発早期における臨床薬理試験で用いられた製剤は、投与前に調製する必要がある凍結乾燥粉末製剤であった。コンシズマブの臨床開発後期では、調製不要でそのまま使用可能か

つ物理的に最適化され、化学的に安定な液体製剤が用いられた（Module 3.2.P.2.2）。表 2.7.1.1-1 にすべての臨床開発段階で用いられたコンシズマブ製剤の組成を示す。

凍結乾燥粉末製剤

臨床薬理試験のうち初期に実施された 3813 試験、3981 試験及び 3986 試験で用いられたコンシズマブ製剤は、使用前に調製する必要がある凍結乾燥粉末製剤であった。本製剤は、単回使用のバイアルに滅菌凍結乾燥粉末（1 バイアルあたり 100 mg）として提供され、滅菌注射用水 1.1 mL に溶解して使用された。

液体製剤

臨床薬理試験のうち後期に実施された 4159 試験で用いられたコンシズマブ製剤は、単回使用の液体製剤（コンシズマブ A）であった。本製剤は、3 mL のカートリッジに充填されたそのまま注射可能な滅菌液体製剤（抽出可能液量：1 mL）として提供された。コンシズマブ製剤は 1 mL のシリンジ及び 30G の注射針を用いて注射された。

第 2 相試験である 4310 試験及び 4255 試験にあたって、防腐剤としてフェノール 3.5 mg/mL を含有する、複数回使用可能な液体製剤（コンシズマブ B）が開発された。本製剤は、3 mL のカートリッジに充填されたそのまま注射可能な滅菌液体製剤（抽出可能液量：3 mL）であり、繰り返し使用可能な注入器（30G/8 mm NovoFine Autocover を装着したノボペン 4）を用いて注射する製剤として提供された。

第 3 相試験である 4307 試験、4311 試験及び 4616 試験ならびにコンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）にあたっては、防腐剤を含有し、界面活性剤の含有量を増量した複数回投与可能な液体製剤（コンシズマブ C）が開発された。本製剤は使い捨ての注入器（32G/4 mm Novo Fine Plus を装着したプレフィルド PDS290 ペン型注入器）に充填された滅菌液体製剤として提供された。本製剤を承認取得後に使用する予定である。

表 2.7.1.1-1　　臨床試験で用いられたコンシズマブ製剤の組成

Drug Product	**NNC 0172-2021 100 mg/vial**	**Concizumab A**	**Concizumab B**	**Concizumab C**
Formulation	Single use freeze-dried drug product[1]	Single use liquid drug product	Multiple use liquid drug product with preservative	Multiple use liquid drug product with preservative and increased surfactant content
Clinical phase/ trials	Phase 1/ Trials 3813, 3981, 3986	Phase 1/ Trial 4159	Phase 2/ Trials 4255, 4310	Phase 3/ Trials 4307, 4311, 4807, 4616
Components (mg/mL)				
Concizumab	100	100	100	10/40/100
L-Arginine HCl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L-Histidine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sodium chloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sucrose	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Polysorbate 80	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Phenol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hydrogen chloride	[redacted][2]	[redacted][2]	[redacted][2]	[redacted][2]
Sodium hydroxide	[redacted][2]	[redacted][2]	[redacted][2]	[redacted][2]
Water for injection	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Note: [1] after reconstitution, [2] for pH adjustment

ICH Q5E に準拠してコンシズマブ B 及び C の品質の同等性試験を実施し、タンパク質の高次構造及び不純物質プロファイルの観点において、コンシズマブ C はコンシズマブ B と同等であると結論付けられた。さらに、製剤バッチに含まれるコンシズマブとフェノール間の潜在的な相互作用によるフェノール由来付加体の存在についても検討が行われた。コンシズマブ製剤においてフェノール由来付加体は認められなかった（Module 3.2.P.2.2）。

2.7.1.1.4　注入器

臨床開発において、コンシズマブの投与には異なる注入器が用いられた（表 2.7.1.1-2）。

表 2.7.1.1-2　　臨床試験で使用した製剤、濃度、注入器及び注射部位

Trial	Formulation type	Strength (mg/mL)	Injection device	Needle size	Injection site
3813	Single use freeze-dried drug product	100	Vial/syringe	25−30G/12−25 mm	Abdomen
3981	Single use freeze-dried drug product	100	Vial/syringe	25−30G/12−25 mm	Abdomen
3986	Single use freeze-dried drug product	100	Vial/syringe	25−30G/12−25 mm	Abdomen
4159	Concizumab A	100	Vial/syringe	30G/13mm	Abdomen
4310	Concizumab B	100	NovoPen®4	30G/8 mm NovoFine® auto cover needle	Abdomen or thigh
4255	Concizumab B	100	NovoPen®4	30G/8 mm NovoFine® auto cover needle	Abdomen or thigh
4311	Concizumab C	40, 100	Prefilled pen-injector (PDS290)	32G/4 mm NovoFine® Plus needle	Abdomen or thigh
4807	Concizumab C	40, 100	Prefilled pen-injector (PDS290)	32G/4 mm NovoFine® Plus needle	Abdomen or thigh
4307	Concizumab C	40, 100	Prefilled pen-injector (PDS290)	32G/4 mm NovoFine® Plus needle	Abdomen or thigh
4616	Concizumab C	10, 40, 100	Prefilled pen-injector (PDS290)	32G/4 mm NovoFine® Plus needle	Abdomen or thigh

2.7.1.1.5　コンパニオン診断薬（コンシズマブ ELISA）

本コンパニオン診断薬のデザイン及び意図した使用の根拠

コンパニオン診断薬として使用されるコンシズマブ ELISA は、コンシズマブの第 3 相臨床開発プログラムに組み入れられた被験者のクエン酸添加ヒト血漿中のコンシズマブ濃度を定量するための酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）に基づくものである。投与開始から 4 週後に実施するクエン酸添加ヒト血漿中のコンシズマブ濃度測定は、被験者ごとにコンシズマブの維持用量を設定するために用いられる。コンシズマブ ELISA は、薬物動態評価を含む血漿中コンシズマブ濃度測定のために、コンシズマブの臨床開発プログラムを通じて用いられてきた測定方法と同じものである（2.7.1.1.6.2.1 項参照）。

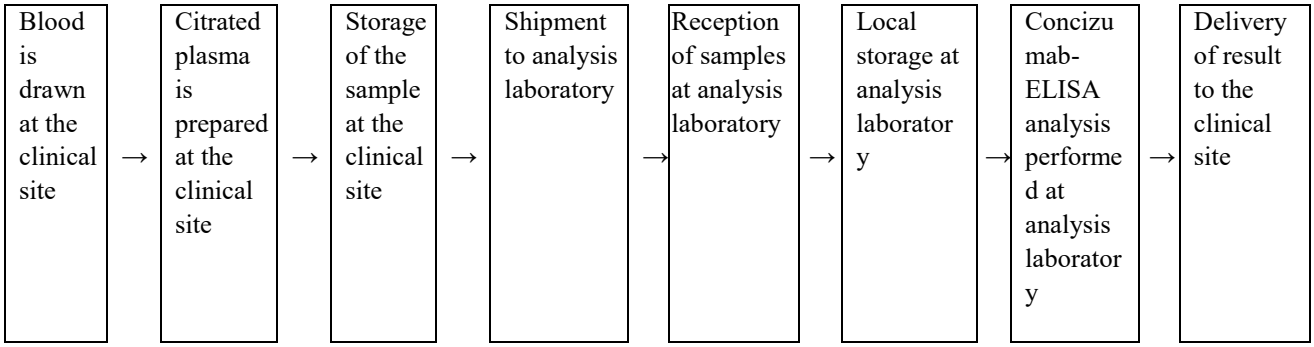
第 3 相試験である 4307 試験及び 4311 試験は 2019 年 10 月に開始された。これらの第 3 相試験におけるコンシズマブの治療は、組み入れられた 3 例において 5 件の重篤な非致死性血栓塞栓性事象が発現したことから、2020 年 3 月にノボ ノルディスク社により中断され、その後これらの試験は実施保留（Clinical Hold）とされた。血栓塞栓性事象が発現した被験者では、破綻出血治療における過量投与、コンシズマブの曝露量の増大及び血栓症エピソードの既往などの要因がみられ、これらのすべての要因が、第 3 相試験で観察された血栓症に寄与した可能性があると評価された。その後の血栓塞栓性事象発現のリスク軽減策の 1 つとして、予防治療（1 日 1 回投与）開始後 4 週時点のコンシズマブの血漿中濃度に基づいて投与量を調節する方法に変更した（Module 2.5.1.5.1）。

コンパニオン診断薬として使用されるコンシズマブ ELISA は、投与開始から 4 週後に実施する血漿中コンシズマブ濃度測定に用いられ、その測定結果に基づいて被験者ごとにコンシズマブの維持用量を設定した。

コンシズマブ ELISA（コンパニオン診断薬）及びその構成成分ならびに測定原理の概要

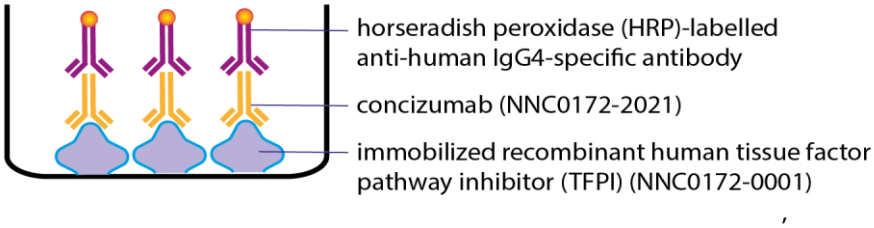
コンシズマブ ELISA（コンパニオン診断薬）の使用に関する流れを図 2.7.1.1-1 に示す。

図 2.7.1.1-1　　コンシズマブ ELISA（コンパニオン診断薬）の使用に関する流れ



コンシズマブ ELISA の測定原理の模式図を図 2.7.1.1-2 に示す。

図 2.7.1.1-2　　コンシズマブ ELISA におけるサンドイッチ法の模式図



Note: In the concizumab-ELISA test method, the antigen TFPI (recombinant human tissue factor pathway inhibitor) is immobilised to a solid surface (in a standard 96 well ELISA plate). In a first step, concizumab from human citrated plasma binds to the immobilized TFPI. In a second step, the concizumab is complexed with an antibody (anti-human IgG4-specific antibody) that is linked to an enzyme that can be quantified spectrophotometrically (horseradish peroxidase).
Abbreviations: ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; TFPI=tissue factor pathway inhibitor; IgG4=immunoglobulin G4

分析性能

コンシズマブ ELISA（コンパニオン診断薬）の定量範囲は 5.00～100 ng/mL（測定における最小希釈倍率は 7.5 倍）である。被験者の試料のコンシズマブ濃度が 100 ng/mL を超える場合、濃度がバリデートされた検量線の範囲内に収まるようにクエン酸添加ヒト血漿プールで希釈する。コンシズマブ ELISA（コンパニオン診断薬）の分析性能により、臨床において報告可能な範囲（5.00～80,000 ng/mL）は支持されている。

コンシズマブ ELISA の真度は±20%以内、精度は 20%以内に設計されている。

コンパニオン診断薬が承認されるまでのコンシズマブの血漿中濃度測定について

患者から得られた試料を用いたコンシズマブの血漿中濃度に関する試験は、コンシズマブが日本において発売され、製造販売後調査が開始されるまでに行う予定である。コンシズマブの発売予定日からコンパニオン診断薬が承認されるまで（2024 年 3 月予定）の間、コンシズマブが投与された患者におけるコンシズマブの血漿中濃度の測定は、Randox Clinical Laboratories（RCLS）（北アイルランド）において、Conformité Européenne（CE）マーキング認証を取得したコンシズマブ ELISA を用いて行

う。コンシズマブの血漿中濃度の測定は、コンシズマブ投与開始 4 週時点で採取された患者の血漿検体を用いた通常の臨床診断検査として行い、コンシズマブの用法及び用量に従って、投与開始 8 週時点までに推奨される用量調節を行う。Randox は 10 日以内（臨床試験において採血実施から医師がデータを入手するまでの所要期間と同様）に血漿中濃度結果を提供する。

ノボ ノルディスク社は、緊急時にコンシズマブの血漿中濃度を得る必要があるとは考えていない。コンシズマブの血漿中濃度を緊急時の治療を決定する指針として使用すべきではないと考えている。しかしながら、医師の要望があれば、血漿中濃度結果を 10 日以内に提供する。

Randox は 2021 年第 4 四半期にコンシズマブ ELISA に関する手順を[redacted]から移管された。技術移管に続き、Randox はコンシズマブ ELISA のキットを製造した。コンシズマブ ELISA キットはその後バリデーション（下記参照）を完了し、CE マーキング認証を取得した。

バリデーションに際しては以下のパラメータを評価した：

- 測定内及び測定間精度（Intra-assay and inter-assay precision）
    - すべての測定値はあらかじめ定義した許容範囲であった
    - %CV 20.0%未満、不正確率 9.14%以下
- 希釈直線性（試料希釈）及びフック効果
    - 希釈の直線性が適切な標本希釈（50、125、200、400 及び 800 倍希釈）で確立された
    - フック効果は認められなかった
- アッセイにおける干渉
    - ヘモグロビンによる干渉
        - 干渉は認められなかった
    - イントラリピッドによる干渉
        - 干渉は認められなかった
    - ビリルビンによる干渉
        - 干渉は認められなかった
- [redacted]社の ELISA と Randox 社の ELISA 間の測定法の比較
    - 測定範囲にわたる一連の試料について検査した
    - [redacted]社の ELISA と Randox 社の ELISA は同等であった

結論：コンシズマブ ELISA の分析バリデーションが得られ、コンシズマブの血漿中濃度測定に適したものであることが確認された。バリデーション報告書は Module 5.3.1.4 に示す。

2.7.1.1.6　分析方法

2.7.1.1.6.1　コンシズマブの開発プログラムで用いられた分析方法の概要

薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び抗コンシズマブ抗体の評価に用いる分析方法を、2.7.1.1.6.2 項、2.7.1.1.6.3 項及び 2.7.1.1.6.7 項にそれぞれ示す。

各臨床試験において用いられた分析方法の概要は表 2.7.1.1-3 に示す。各試験で得られた結果の概要は Module 2.7.2.2 に示す。

表 2.7.1.1-3　　各臨床試験において薬物動態及び薬力学的作用の評価に用いられた分析方法の概要

Method	**3813**	**3981**	**3986**	**4159**	**4310**	**4255**	**4311**	**4807**	**4307[c)]**	**4616[c)]**
Concizumab-ELISA companion diagnostics[a]							X	X	X	X
PK assay										
Concizumab-ELISA (plasma concentration)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PD assays										
Free TFPI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thrombin generation			X	X	X	X	X	X	X	X
Residual TFPI functionality (FXa activity – S2222)	X	X	X	X						
Actichrome® TFPI	X									
dilute PT (dPT)[b]	X									
Other assays										
Total TFPI				X	X	X	X	X	X	X
FVII ELISA					X					

Notes: [a] use of the Concizumab-ELISA as companion diagnostics has been implemented only for dose decision visit analyses after re-start of clinical trials 4311, 4616 and 4307

[b] dilute PT has only used for analysis of samples from the first cohort of trial 3813

[c] 4307 and 4616 are ongoing Trials. Accordingly, there are currently no performance data available for the concizumab-ELISA for 4307 and 4616

Abbreviations: ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; PK=Pharmacokinetic; PD=Pharmacodynamic; PT=Prothrombin; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor

2.7.1.1.6.2　　薬物動態測定法

2.7.1.1.6.2.1　　コンシズマブ ELISA（血漿中コンシズマブ濃度測定法）

血漿中コンシズマブ濃度は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて定量された。コンシズマブを捕捉するために遺伝子組換え TFPI が用いられ、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識された抗ヒト IgG4 Fc 特異的モノクローナル抗体を用い、検量線用試料、QC 試料及び未知試料中に存在するコンシズマブの量を比色法により検出した。本測定法は標的である TFPI に結合しているか否かに関係なく、総コンシズマブ濃度を測定する。同じ測定法はクエン酸添加ヒト血漿中のコンシズマブ濃度を測定するコンパニオン診断薬としても用いられる（2.7.1.1.5 項参照）。

患者試料中の高濃度の抗薬物抗体は ELISA 測定を干渉する原因としてよく知られている。このため、抗薬物抗体はコンシズマブ濃度測定においても潜在的な干渉の原因になる可能性がある。しかし、工程に組み込まれている試料の前処理（酸による変性）及び洗浄、ならびに最小希釈倍率が 7.5 倍に設定されていることから、コンシズマブ ELISA は抗薬物抗体による干渉に対して頑健である。これまでに得られた臨床データに基づくと、抗薬物抗体（一部 *in vitro* 中和作用を有する）の存在がコンシ

ズマブの曝露量及びコンシズマブの遊離 TFPI への結合能に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.1.3.4 項）。

コンシズマブ ELISA はノボ ノルディスク社で開発され、バリデートされた（Module 5.3.1.4, Study ID 210390）。その後本測定法はさらに検討が進められ、測定手順の重大な変更として前述の試料の前処理工程が組み入れられた。追加された工程の影響を評価するため、部分的なバリデーションがノボ ノルディスク社で実施された（Module 5.3.1.4, Study ID 210479）。Study 210479 では、試料の安定性以外のすべての分析能パラメータについて検討された。臨床試験試料の分析は、試料の前処理工程を含む測定手順のみを用いて行われた（Module 5.3.1.4, Study 210479, Method validation #2, Method B in Appendix 1）。その後、本測定法はスイス [redacted] 社に委託され、現在のガイドラインの許容基準に準拠してさらにバリデーションが行われ（Module 5.3.1.4, Study ID 319097）、この基準を満たした[1,2]。

本測定法は、国際的なガイドライン及び勧告 [1,2] に従い、クエン酸添加ヒト血漿においてバリデートされた。コンシズマブ ELISA のバリデーションの概要を表 2.7.1.1-4 に示す。バイオアナリシスのライフサイクル情報、分析能パラメータ及び分析性能のより詳細な概要を付録 2.7.1.5.2 に示す。個々のバリデーション報告書は Module 5.3.1.4 に含める。

表 2.7.1.1-4　　コンシズマブ ELISA における分析能パラメータ

Validation parameter	**Novo Nordisk**	[redacted]
Calibrator	Concizumab in 3.2% citrated plasma	
LLOQ	5.00 ng/mL	
Precision	≤ 20.0%	
Accuracy	± 20.0%	
Stability at RT	24 hours	
Long-time stability	24 months at -20˚C and -80˚C	
Validation Study ID	210390, 210479	319097
Long-Term Stability Study ID	211050 and 211054[1] (Novo Nordisk)	321889[redacted]

Abbreviations: ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ: Lower limit of quantification; RT: room temperature

2.7.1.1.6.3　　薬力学的作用測定法

TFPI 機能阻害におけるコンシズマブの影響の評価が可能になるように、以下の測定法が開発された。

- クエン酸添加ヒト血漿中の遊離 TFPI 又は総 TFPI を測定する 2 つの測定法
  - 遊離 TFPI：コンシズマブと結合していない TFPI
  - 総 TFPI：遊離 TFPI 及びコンシズマブ結合型 TFPI を含む
- トロンビン生成を評価する測定法：包括的な止血反応を測定するための探索的な測定法として含まれた。
- TFPI の阻害活性を測定する 3 つの探索的な測定法
  - 希釈トロンビン時間測定法
  - Actichrome TFPI 測定法
  - 社内で構築した発色性合成基質法

Actichrome TFPI 及び社内で構築した発色性合成基質法では、発色性基質の変換を介して活性型血液凝固第 X 因子（FXa）活性を測定する。社内で構築した発色性合成基質法の発色性基質は S2222 であり、市販キット（Actichrome）の発色性基質は SPECTROZYME FXa である。

臨床開発の過程で、最初の 3 つの測定法（遊離 TFPI、総 TFPI 及びトロンビン生成）を継続して利用することを決定した。3 つの探索的な測定法（希釈トロンビン時間測定法ならびに 2 つの残存 TFPI 機能測定法）は第 2 相試験の開始前にすべて中止した（表 2.7.1.1-3）。

2.7.1.1.6.3.1 遊離 TPFI

血漿中遊離 TFPI、すなわちコンシズマブと結合していない TFPI は、市販されている ELISA キット（Asserachrom Total TFPI、Diagnostica Stago 社、Asnières-sur-Seine、フランス）を用いて定量した。本測定法では 2 つのモノクローナル抗 TFPI 抗体を用いて、補足抗体がコンシズマブと競合することによりコンシズマブに結合していない TFPI のみを検出している。本測定法はバイオマーカーの利用目的に合致するようにバリデートされている[2]。本測定法は 3 つの異なる検査施設において使われたため、3 回バリデーションが行われた。すべてのバリデーションにコンシズマブを用いた干渉作用に関する検討が含まれており、*in vitro* においてコンシズマブ濃度の増加により ELISA における TFPI との結合に対する阻害が明らかに認められた。このことから、本測定法（ELISA）は確かに遊離した（コンシズマブと結合していない）TFPI を検出していると結論付けられた。

遊離 TFPI 測定法の分析能パラメータを表 2.7.1.1-5 に示す。

表 2.7.1.1-5 遊離 TFPI 測定法における分析能パラメータ

Validation parameter	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Calibrator	3.2% citrated human plasma with a known concentration of TFPI		
LLOQ	12.5 ng/mL	17.1 ng/mL	9.6 ng/mL
Precision	≤ 20%		
Stability at RT	6 hours		
Long-time stability	12 months at -80˚C		
Validation Study ID	211073	QL OP 240159	MVR-CT-2015-009

Abbreviations: LLOQ: Lower limit of quantification; RT: room temperature, TFPI=tissue factor pathway inhibitor

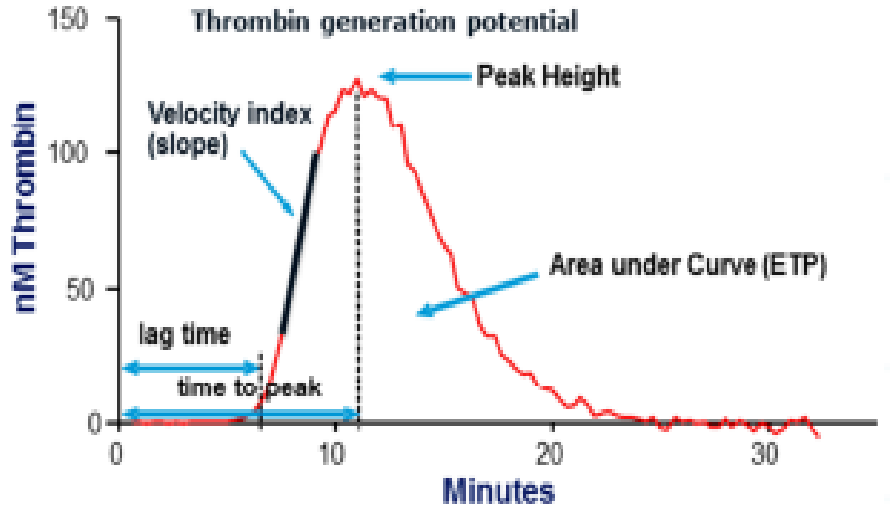
Note: [redacted] United Kingdom

2.7.1.1.6.3.2 トロンビン生成

トロンビン生成は、止血血栓形成プロセスに必須のトロンビンバーストの程度を決定するプロセスである。トロンビン生成測定法は乏血小板血漿における包括的な止血反応を測定するための、探索的な測定法である。Calibrated automated thrombogram 法の原理[3]は、血漿試料をリン脂質源、凝固のイニシエーター（例えば、膜結合型の組織因子）及び特異的なトロンビンペプチド基質（例えば、蛍光基質）と混合し、トロンビン生成時にトロンビンが基質を切断し、蛍光シグナルを発生させることに基づく。このシグナルは、各試料中でどれだけトロンビンが生成されたかを定量するために、既知のトロンビン活性を有する検量線用試料から発生する蛍光シグナルと比較される。本トロンビン生成測定法のデータは血友病患者において出血の表現型と相関することが示されており[4]、バイパス製剤の適切な投与量の決定のみならず、予防治療の個別化のためにも使用できる可能性がある[5,6]。本測定法は探

索的なバイオマーカーとして、コンシズマブによる干渉及び精度に関してバリデートされている（表 2.7.1.1-6）。

図 2.7.1.1-3　　トロンビン生成測定法のバリデーションにおいて得られるデータ



トロンビン生成に関して以下のパラメータが検討された。

- ピークトロンビン生成量〔Thrombin (peak height)〕
- 内因性総トロンビン生成量〔Endogenous thrombin potential (ETP) 〕
- 速度指数（Velocity index）
- トロンビン生成開始時間（Lag time）
- ピークトロンビン生成量に至るまでの時間（Time to thrombin peak）

図 2.7.1.1-3 にトロンビン生成測定法のバリデーションにおいて得られるデータの概略を示す。

表 2.7.1.1-6　　トロンビン生成測定法における分析能パラメータ

	ETP	ETPR	Lag Time (min)	Peak Height (nM)	Time to Peak (min)	Velocity Index (nM/min)
Validated response ranges	225 – 1456	0.30 – 1.88	4.1 – 8.8	9 – 119	12.4 – 27.6	1 – 14
Normal reference range [A)]	408 – 1394	0.57 – 1.56	2.0 – 11.3	26 – 147	6.4 – 16.4	2 – 36
Haemophilia A donor response range [B)]	92 – 715	0.10 – 0.54	2.6 – 4.9	3 – 35	10.8 – 28.1	0 – 4
Precision	≤ 20.0%					
Sample long-term stability at -20°C	Up to 3 months					
Sample long-term stability at -70°C	Up to 12 months (Up to 6 months for ETP only)					
Sample freeze-thaw cycle stability	Up to additional 3 freeze/thaw cycles					
Short term sample stability on bench top (20±5ºC)	Up to 6 hours					

Note: Validation study MVR-CT-2015-011, the assay was tested at three concentrations of concizumab (2, 10 and 20 µg/mL) as well as unspiked with concizumab (0 µg/mL).

[A)] The normal reference range was determined by measuring the TGA parameters and normalized TGA parameters from N=40 ostensibly healthy normal donor plasma samples. Reference ranges were calculated using the mean response ±2SD

[B)] The TGA response range for TGA parameters and normalized TGA parameters was determined by testing N=10 congenital Haemophilia A donor plasma samples.

Abbreviations: ETP: Endogenous thrombin potential, ETPR: ETP Ratio (relative to normal plasma).

2.7.1.1.6.3.3　　残存 TFPI 機能〔活性型血液凝固第 X 因子（FXa）活性－S2222〕

残存 TFPI 機能測定法は、血漿中の TFPI の阻害活性を測定するために用いられた。残存 TFPI 機能は発色性合成基質法により測定され、探索的なバイオマーカーとして用いられた。本測定法は、活性型血液凝固第 X 因子（FXa）の存在下で TFPI を含有する被験試料が組織因子（TF）／活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）の触媒活性を阻害する能力（凝固の増加／減少に相当）を測定する 2 段階発色性基質法である。第 1 段階で血漿と FVIIa、TF、FXa、pefabloc（架橋化フィブリンの形成を防ぐ）をインキュベートする。第 2 段階では、TF／FVIIa の残存触媒活性に対する基質として、過剰量の血液凝固第 X 因子（FX）が添加される。FXa の形成は発色性基質（S2222）を用いて測定され、標準ヒト血漿を用いて作成された検量線から得られる値と比較する。

本測定法は、国際的なガイドライン及び勧告に従い、クエン酸添加ヒト血漿においてバリデートされた[7]（表 2.7.1.1-7）。

表 2.7.1.1-7　　残存 TFPI 機能測定法における分析能パラメータ

Validation parameter	**Comment**
Calibrator	Normal human plasma
LLOQ	0.200 U/mL
ULOQ	2.40 U/mL
Precision	≤ 20.0%
Stability at RT	Undiluted plasma samples are stable for at least 24 hours. Diluted plasma samples (1:20) are stable for at least 4 hours
Long-time stability	24 months at -20˚C; 23 months at and -80˚C
Validation Study ID	211049
Long-Term Stability Study ID	211070

Abbreviations: LLOQ=Lower limit of quantification; RT=Room temperature; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor; ULOQ=Upper limit of quantification

2.7.1.1.6.3.4　　残存 TPFI 機能（Actichrome TFPI 測定法）

生体試料中の残存 TFPI 機能を測定するために、市販の発色性合成基質法キットが用いられた。The Actichrome TFPI 活性測定法は、ヒト血漿中の TFPI 活性（TPFI の TF/FVIIa 複合体に対する阻害効果）を測定する発色性合成基質法（表 2.7.1.1-8）である。すなわち、Actichrome 測定法は、社内で構築した発色性合成基質法と同じように、試料中の残存 TFPI 機能を、TF/FVIIa 複合体に対する阻害効果を定量することにより測定する。2 つの測定法の違いは、使用する FXa 発色性基質の違いである。

被験試料を TF/FVIIa 及び FX とインキュベートした後、FXa に対して高い特異性を有する発色性基質である SPECTROZYME FXa を用いて TF/FVIIa 複合体の残存機能を測定する。試料中に存在する TFPI 機能は、TFPI 機能レベルが既知の試料（キットに含まれる凍結乾燥品）から作製された検量線に基づいて得られる。

本測定法は、探索的なバイオマーカーの利用目的に合致するように、定量範囲、定量下限及び精度に関してバリデートされている [2]。

表 2.7.1.1-8　　Actichrome TFPI 測定法における分析能パラメータ

Validation parameter	**Human 3.2% citrate plasma**
LLOQ	0.200 U/mL
ULOQ	1.40 U/mL
Precision	<20.0% CV
Freeze/Thaw stability	At least up to 5 cycles
Stability at room temperature	Undiluted plasma samples are stable for at least 24 hours
Validation study ID	210362

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; LLOQ = lower limit of quantification.

2.7.1.1.6.3.5　　希釈プロトロンビン時間

希釈プロトロンビン時間は、血栓形成までの時間（凝固時間）を測定する凝固検査である。本測定法では、希釈した TF 試薬及びカルシウムが血漿試料に添加され、その後の凝固時間を測定する。凝固時間はコンシズマブを含有する血漿試料において短縮される。結果は凝固時間（秒）又は前試料との比（%）として提供される。本測定法における分析能パラメータを表 2.7.1.1-9 に示す。

本測定法はヒト血漿中のコンシズマブの効果を検討するために、またウサギ及びカニクイザル血漿を用いて種の交差反応性を検討するために用いられた。本測定法は、解釈可能な結果が得られなかったため、3813 試験（Module 5.3.3.1）の最初のコホートでしか用いられなかった。

表 2.7.1.1-9　　希釈プロトロンビン時間測定法における分析能パラメータ

Validation parameter	**Comment**
Normal Range	138 sec (N=25), 109-171 sec
Precision	<10.0%
Stability at Room Temperature	2 hrs
Validation study ID	210361

Abbreviations: sec=second; hrs=hours

2.7.1.1.6.4　　その他の測定法

2.7.1.1.6.4.1　　総 TFPI

総 TFPI は探索的なバイオマーカーとして評価された。本測定法は遊離 TFPI 及びコンシズマブ結合型 TFPI の両方を検出する ELISA である。総 TFPI は、複数のエピトープを認識する抗 TFPI ポリクローナル抗体により捕捉される。検出は、コンシズマブが特異的に認識するエピトープとは異なるエピトープに結合する抗 TFPI モノクローナル抗体によって行われる。本測定法は、定量範囲、定量下限及び精度に関して、探索的なバイオマーカーの利用目的に合致するようにバリデートされている [2]。

総 TFPI 測定法の分析能パラメータを表 2.7.1.1-10 に示す。

表 2.7.1.1-10　　総 TFPI 測定法における分析能パラメータ

Validation parameter	**Site Novo Nordisk (DK)**	**[redacted] (CH)**
Calibrator	Recombinant human TFPI in 3.2% citrated plasma	
LLOQ	10.0 ng/mL	20.0 ng/mL
Precision	≤ 20.0%	
Accuracy	± 20.0%	
Stability at RT	Undiluted plasma samples are stable for at least 24 hours. Diluted plasma samples (1:50) are stable for at least 4 hours	Undiluted plasma samples are stable for at least 16 hours. Diluted plasma samples (1:150) are stable for at least 3 hours
Long-time stability[a)]	24 months at -20˚C and -80˚C	At least 12 month -20˚C and -80˚C
Validation Study ID	215085	309783
Long-Term Stability Study ID	215272	321890

Note: a) Long Term Stability ongoing at site [redacted]. 18 months passed acceptance criteria (Jan 2022)
Abbreviation: CH=Switzerland; DK=Denmark; LLOQ=Lower limit of quantification; RT= Room temperature

2.7.1.1.6.4.2　　血液凝固第 VII 因子 ELISA

血漿中血液凝固第 VII 因子（FVII）はバリデートされた ELISA（表 2.7.1.1-11）を用いて定量した。FVII ELISA は、試料中の内因性 FVII、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）及びアンチトロンビン等の他の分子と複合体を形成した FVII を含む総 FVII を検出する。本測定法は rFVIIa（ノボセブン）を標準試料として用いて検量線を作成する。FVII ELISA は、4310 試験でコンシズマブの投与を受けた被験者において、試験期間中に発現した出血エピソードに対してエプタコグ アルファ（rFVIIa）を同時投与した際の安全性を評価するために用いられた。

本測定法は 2 つの異なるモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法であり、抗体の 1 つはポリスチレン製のマイクロタイタープレートにプレコートされているもので、もう 1 つはペルオキシダーゼで標識されたものである。反応は、プレートのウェルにペルオキシダーゼ標識した抗体とともに試料を添加したときに開始される。続くインキュベーションの段階で、固相の抗体と FVII 分子とペルオキシダーゼ標識したモノクローナル抗体の間で「サンドイッチ」が形成される。結合した FVII はペルオキシダーゼの基質を添加することにより検出される。これにより、検量線用試料、QC 試料及び未知試料に存在する FVII の量を比色法により検出することが可能となる。

表 2.7.1.1-11　FVII ELISA における分析能パラメータ

Validation parameter	**Comment**
Calibrator	rFVIIa
LLOQ, samples	200 ng/mL
Precision	< 20.0%
Accuracy	±20.0%
Stability at RT	24 hours
Long-time stability	18 months at -20˚C 24 months at -80˚C
Validation Study ID	212129
Long-Term Stability Study ID	212299

Abbreviations: ELISA= Enzyme-linked immunosorbent assay; rFVIIa= Recombinant activated factor VII; LLOQ= Lower limit of quantification; RT= room temperature

2.7.1.1.6.5　測定法バリデーション

主なコンシズマブの測定法の主要な分析能パラメータを表 2.7.1.1-12 に示す。試料の 長期安定性の評価は表 2.7.1.1-13 に示す。

免疫原性測定法の分析能パラメータは Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section3.4 に示す。

表 2.7.1.1-12　バイオアナリシスの主な分析能パラメータ

Assay	Applied in Trials (ID)	LLOQ	Precision (%CV)	Accuracy (%RE)	Site of analysis	Reference
Concizumab-ELISA (plasma concentration)	3813, 3981, 3986, 4159, 4310, 4255	5.00 ng/mL	≤ 20.0	± 20.0	Novo Nordisk (DK)	M5.3.1.4, 210479
	4311[C)], 4307[C)], 4807[C)], 4616[C)]	5.00 ng/mL	≤ 20.0	± 20.0	[redacted] (CH)	M5.3.1.4, 319097
Free TFPI	3813, 3981, 3986, 4159, 4310, 4255, 4311, 4307, 4807, 4616	12.5 ng/mL 17.0 ng/mL 9.6 ng/mL	≤ 20.0	N/A	[redacted]	M5.3.1.4, 211073 QL_OP_240159 MVR-CT-2015-009
Thrombin generation	4159, 4310, 4255, 4311, 4307, 4807, 4616	N/A	< 20%	N/A	[redacted]	MVR-CT-2015-011
Residual TFPI functionality, S2222; FXa activity	3813, 3981, 3986, 4159	0.200 U/mL	≤ 20.0	N/A[A)]	Novo Nordisk (DK)	M5.3.1.4, 211049
Residual TFPI functionality, Actichrome® TFPI	3813	0.200 U/mL	≤ 20.0	N/A[A)]	Novo Nordisk (DK)	M5.3.1.4, 210362
Dilute PT	3813	N/A[B)]	≤ 20.0	N/A[A)]	Novo Nordisk (DK)	M5.3.1.4, 210361
Total TFPI	4159, 4310, 4255	10.0 ng/mL	≤ 20.0	± 20.0	Novo Nordisk (DK)	M5.3.1.4, 215085
	4311, 4307, 4807, 4616	20.0 ng/mL	≤ 20.0	± 20.0	[redacted] (CH)	M5.3.1.4, 309783
FVII ELISA	4310	200 ng/mL	≤ 20.0	± 20.0	Novo Nordisk (DK)	M5.3.1.4, 212129

Notes: A) no nominal value available, accuracy not investigated.
B) normal range 138 sec (N=25), 109-171 sec.* concizumab ELISA as companion diagnostics is presented in Section 2.7.1.1.5
C) [redacted] (CH) ([redacted]) operates both, the Concizumab-ELISA PK assay (plasma concentration) as well as the Concizumab-ELISA companion diagnostics (both run during Trial IDs 4311, 4307, 4807 and 4616 as well)

[redacted]

Novo Nordisk (DK), DK2760 Måløv, Denmark
[redacted](CH), [redacted] Switzerland
[redacted] United Kingdom

Abbreviations: CH=Switzerland; CV=coefficient variance; DK=Denmark; ELISA =Enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ=Lower limit of quantification; PK=Pharmacokinetic; PT=Prothrombin; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor

表 2.7.1.1-13　試料の長期安定性の評価

Assay	**Stability at -20°C (months)**	**Reference**	**Stability at -80°C (months)**	**Reference**	**Site of Analysis**
Concizumab-ELISA[1)]	24 months 24 months	M5.3.1.4, 211050 M5.3.1.4, 211054 M5.3.1.4, 321889	24 months 24 months	M5.3.1.4, 211050 M5.3.1.4, 211054 M5.3.1.4, 321889	Novo Nordisk (DK) [redacted] (CH)
Free TFPI	N/A	N/A	12 Months 12 Months	N/A	[redacted]
Thrombin generation	N/A	N/A	12 Months	N/A	[redacted]
Residual TFPI functionality, S2222; FXa activity	24 months	M5.3.1.4, 211070	23 months	M5.3.1.4, 211070	Novo Nordisk (DK)
Total TFPI	24 months 18 months[2)]	M5.3.1.4, 215272 M5.3.1.4, 321890	24 months 18 months[2)]	M5.3.1.4, 215272 M5.3.1.4, 321890	Novo Nordisk (DK) [redacted] (CH)
FVII ELISA	18 months	M5.3.1.4, 212299	24 months	M5.3.1.4, 212299	Novo Nordisk (DK)

Notes: 1) Stability covers both, concizumab-ELISA (plasma concentration) as well as concizumab-ELISA (companion diagnostics)
2) Long Term Stability ongoing at site [redacted]. 18 months passed acceptance criteria (Jan 2022). Study 24 months to be completed Q3 2022.
[redacted]
Novo Nordisk (DK), DK2760 Måløv, Denmark
[redacted] (CH), [redacted] Switzerland
[redacted] United Kingdom
Abbreviations: CH=Switzerland; DK=Denmark; ELISA =Enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ=Lower limit of quantification; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor

2.7.1.1.6.6　凝固因子活性測定法における干渉

In vitro の検討において、標準的なプロトロンビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間、ならびに発色性合成基質法を用いた第 VIII 因子及び第 IX 因子活性測定に対するコンシズマブによる干渉は認められなかった。凝固一段法においては、コンシズマブ 2,000 及び 10,000 ng/mL 存在下で第 VIII 因子活性が 3～9%高く、第 IX 因子活性は最大 18%高く測定された。しかし、発色性合成基質法においては、コンシズマブ存在下でも第 VIII 因子活性及び第 IX 因子活性測定は影響を受けなかった（Study ID 321838）。

[redacted]で行われた臨床凝固法へのコンシズマブの影響の検討（Study ID 322479）から、凝固一段法におけるコンシズマブ 4,000 及び 16,000 ng/mL 存在下の第 VIII 因子及び第 IX 因子活性の過大評価は、20%未満であることが確認された。発色性合成基質法においては、コンシズマブによる第 IX 因子活性への影響は認められなかった。発色性合成基質法におけるコンシズマブ（250～16,000 ng/mL）存在下での第 VIII 因子の測定値は、コンシズマブ非存在下での値と比較して 5%以内であった。

コンシズマブ（16,000 ng/mL）は、凝固一段法及び発色性合成基質法を用いた第 IX 因子に対する中和抗体の測定法（ベセスダ法）に影響を与えなかった。同様に、発色性合成基質法において、コンシズマブは第 VIII 因子に対するインヒビター力価に影響を与えなかった。凝固法において、コンシズマブ（16,000 ng/mL）存在下では第 VIII 因子に対するインヒビター力価はわずかに低く測定された（0.8 BU/mL が 0.6 BU/mL と測定された）。本試験法における 25%以内の影響は、臨床的に意義があるとは考えられなかった。

プロトロンビン時間（プロトロンビン時間又は国際標準比）、フィブリノゲン、トロンビン時間、第 V 因子又はプロトロンビンを測定するプロトロンビン時間に基づく凝固法、遊離型プロテイン S、アンチトロンビン、プロテイン C、フォン・ヴィレブランド因子の抗原又は活性（血小板膜糖タンパク質 Ib との結合）、第 XIII 因子、D-ダイマー又は抗活性型第 X 因子（低分子量ヘパリン）測定法に対するコンシズマブによる 影響は観察されなかった（表 2.7.1.1-14）。活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく凝固一段法に小さいものの統計的に有意な影響が観察され、コンシズマブ存在下で第 XI 因子活性は 11%、第 XII 因子活性は 10%高く測定され、ループスアンチコアグラントでは凝固時間が 5%短縮して測定された。第 X 因子及び第 VII 因子活性を測定するプロトロンビン時間に基づく凝固法において、コンシズマブ 16,000 ng/mL 存在下では第 X 因子（正常ヒト血漿においては 13%、第 X 因子が正常の 25%の血漿においては 22%）及び第 VII 因子（正常ヒト血漿においては 30%、第 VII 因子が正常の 25%の血漿においては 64%）は高く測定され、統計的に有意であった。

以上のことから、標準的なプロトロンビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間測定法、第 VIII 因子及び第 IX 因子活性測定、ベセスダ法に対するコンシズマブによる臨床的に問題となる干渉は観察されなかった。コンシズマブ存在下では第 VII 因子活性は高く測定されることが示された。その他の凝固因子活性測定においてコンシズマブにより臨床的に問題となる干渉は観察されなかった。

表 2.7.1.1-14　コンシズマブによる測定法への影響

Assays with no clinical relevant interference by concizumab
aPTT one-stage clot assay[1]
PT one-stage clot assay
FVIII one-stage clot (slight overestimation at concizumab >4000 ng/mL)[1]
FVIII chromogenic substrate assay[1]
FIX one-stage clot (slight overestimation at concizumab >4000 ng/mL)[1]
FIX chromogenic substrate assay
FVIII Bethesda assay using one-stage clot assay[1]
FVIII Bethesda assay using chromogenic substrate assay
FIX Bethesda assay using one-stage clot assay
FIX Bethesda assay using chromogenic substrate assay
FXI single factor assay[1]
FXII single factor assay[1]
Lupus anticoagulant[1]
FX single factor PT-based one-stage clot assay[1]
FV single factor PT-based one-stage clot assay
Prothrombin single factor PT-based one-stage clot assay
Thrombin time
Fibrinogen
Anti-FXa (LMWH)
Antithrombin
Protein S
Protein C (free)
VWF antigen
VWF activity (GP1b binding)
D-dimer
FXIII
Assays with interference by concizumab
FVII single factor PT-based one-stage clot assay

Notes: [1] Assays with a statistically significant influence of concizumab that was not considered clinical relevant (i.e. were within 25% of measurements of samples without concizumab)
Abbreviations: LMWH=Low molecular weight heparins; PT=Prothrombin; aPTT=Activated partial thromboplastin time; VWF=von Willebrand factor

2.7.1.1.6.7　免疫原性測定法

2.7.1.1.6.7.1　抗コンシズマブ抗体の検出

コンシズマブに対する抗薬物抗体の発生は 3813 試験、3981 試験、3986 試験、4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験及び 4307 試験で検討されている。免疫原性測定法はノボ ノルディスク社で開発され、バリデートされた。測定法のライフサイクルマネジメントの中で、抗薬物抗体を検出す

るための測定法は、[redacted]へ移管され、測定法のフルバリデーションが行われた。免疫原性測定は、コンシズマブ特異的な抗体を用いて段階的な分析アプローチにより行われる。段階的な分析アプローチは、第 1 段階（抗薬物抗体のスクリーニング）及び第 2 段階（スクリーニング分析においてカットオフ値以上の試料に対して抗薬物抗体の存在を確認）で構成される。抗コンシズマブ抗体は、骨格又は S241 変異に対する交叉反応性について分析が行われる。抗体陽性と確認された試料は *in vitro* において中和能の分析が行われる。測定法の概要を以下の項に示す。測定法の詳細、免疫原性の検討方法及び得られた結果については、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3 に示す。

抗コンシズマブ抗体分析

コンシズマブに結合する抗体を検出する測定法は、ペルオキシダーゼ／SulfoTag 標識及びビオチン標識したコンシズマブを用いたブリッジング ELISA/ECL であった。試料中の抗薬物抗体は 2 つの標識された薬剤分子（コンシズマブ）の間を架橋し、試験系中でシグナルを生じる。ブリッジング ELISA は、2 つのアームの結合により高い特異性をもって抗薬物抗体を検出することが可能である。測定方法、測定法のパラメータ、QC 試料及びバリデーションの結果に関する詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3 に示す。

***In vitro* 中和抗体測定法**

抗コンシズマブ抗体の *in vitro* 中和作用は、作用機序を反映する機能性発色性合成基質法又はリガンド結合法を用いて評価した。残存薬物による干渉を防ぐために、被験試料中の抗体は中和作用を評価する前に精製される。測定法のパラメータ、QC 試料及びバリデーションの結果に関する詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　試験の概要

コンシズマブの薬物動態特性を評価した各試験での概要は Module 2.7.2.2 に示す。

コンシズマブの臨床開発の一部として、3813 試験（Module 5.3.3.1）においてバイオアベイラビリティを評価することとしていた。しかしながら、当該試験中に得られたデータの評価から、バイオアベイラビリティについて明らかな結論は得られなかった（表 2.7.1.2-1）

表 2.7.1.2-1　　バイオアベイラビリティを検討した試験

Trial ID/Phase/status	**Trial design**	**Treatment**	**Number of patients**
Trial 3813 1 Completed	A multi-centre, randomised, double blind, placebo controlled, single dose, dose escalation trial investigating safety, PK and PD of concizumab administered i.v. and s.c. to healthy male subjects and haemophilia patients	s.c. administration into abdominal area during a maximum period of 1-minute, maximum injection volume was 1.2 mL. i.v. bolus was injected within time frame of 2 minutes	52 male subjects (18-60 years of age)

Abbreviations: i.v.=intravenous; PK=pharmacokinetic; PD=pharmacodynamic; s.c.=subcutaneous

コンシズマブの曝露量は用量とともに増加したものの、非線形性を有しており、被験者間変動が大きかった。これは静脈内投与でも皮下投与でも認められた。

3813 試験（Module 5.3.3.1）において、非線形の薬物動態が認められたことから、収集されたデータに基づいてバイオアベイラビリティを評価することに意味があると判断されなかった。

2.7.1.2.2　製造工程の比較

該当なし。

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　デバイス及び注射針のサイズに関連するコンシズマブの曝露量の違い

コンシズマブの臨床開発プログラムにおいて異なる注入器が用いられた（表 2.7.1.1-2）。

第 2 相試験（ノボペン 4）及び第 3 相試験（PDS290 ペン型注入器）では、異なるデバイス及び異なるサイズの注射針が用いられた。また、第 2 相試験及び第 3 相試験では投与方法が異なっていた。第 3 相試験で使用したデバイス及び針は、市販されるものと同じものであった。

第 2 相試験では、試験期間中被験者は投与量を変更することが可能とされていたことから、曝露量や、デバイス及び注射針のサイズの潜在的な影響を第 3 相試験と比較することは困難であった。また、第 2 相試験及び第 3 相試験では投与方法が異なり、組み入れられた被験者の年齢層も異なることから、2 つのデバイス及び注射針のサイズ間の直接比較は困難であると考えられた。

2.7.1.3.2　試験において用いられた注射部位

コンシズマブの臨床開発プログラムにおいて用いられた注射部位を表 2.7.1.1-2 に示した。

注射部位として、第 1 相試験では腹部、第 2 相試験及び第 3 相試験では腹部又は大腿部が用いられた。市販製品における注射部位に関するガイダンスは、第 3 相試験で用いられたものと同じである。

得られたデータに基づくと、臨床試験（第 1 相試験 vs. 第 2 相試験及び第 3 相試験）で用いられた異なる注射部位間のコンシズマブ曝露量の直接比較は、評価にあたって複数の要因（注入器、注射針のサイズ及び製剤処方）が関係するため、困難と考える。また、第 1 相試験、第 2 相試験及び第 3 相試験では投与方法が異なり、曝露量を直接比較することはできない。

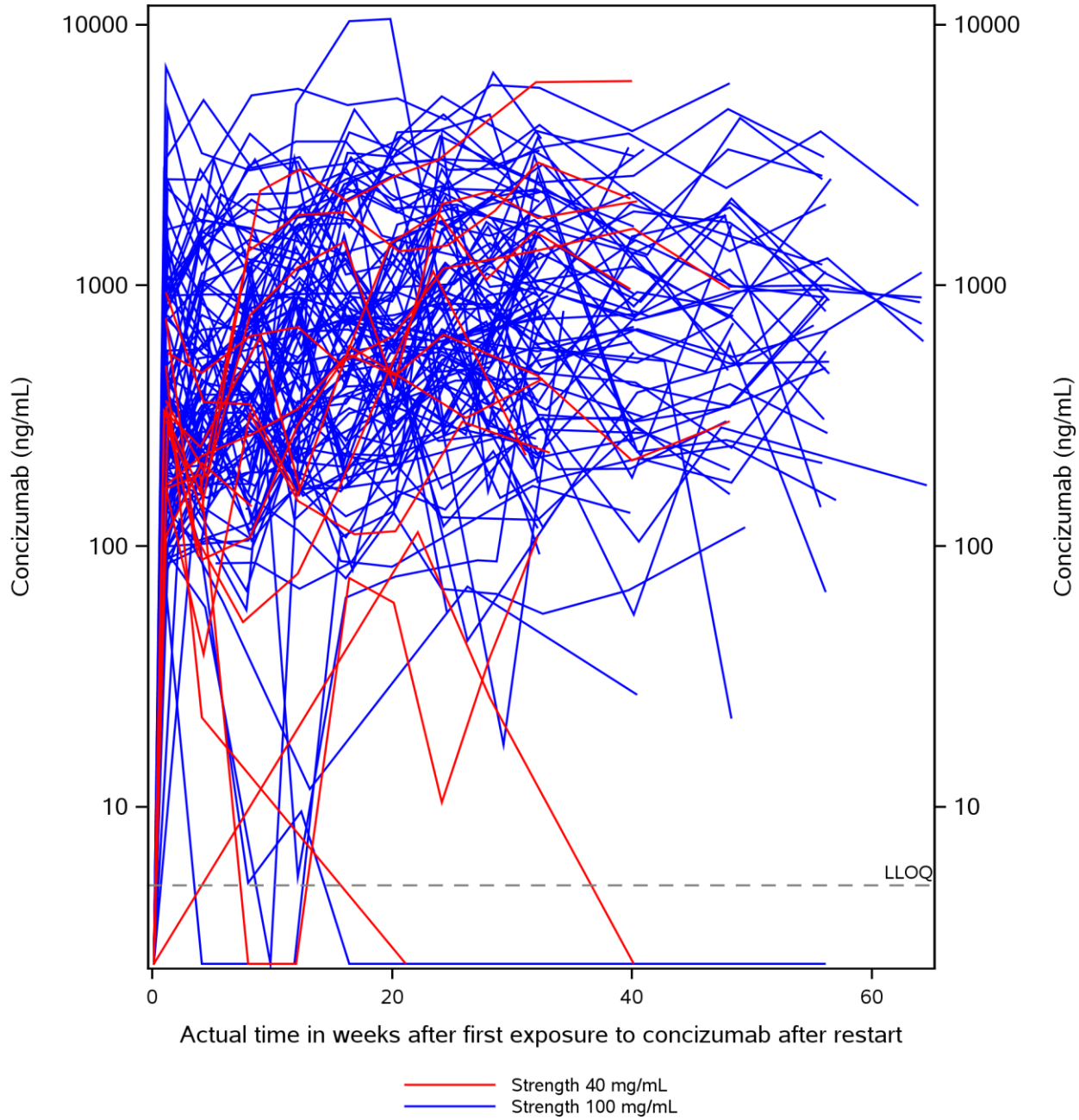
2.7.1.3.3　異なる製剤濃度における薬物動態の比較

第 1 相試験及び第 2 相試験では 100 mg/mL の濃度の製剤が用いられたが、第 3 相試験では 10 mg/mL、40 mg/mL 及び 100 mg/mL の濃度の製剤が用いられた。第 3 相試験（4311 試験）では、40 mg/mL の製剤は主に体重が軽い患者（すなわち、青年集団）に用いられた。

10 mg/mL 製剤の使用に関するデータはまだ得られていないが、10 mg/mL 製剤の処方は 40 mg/mL 及び 100 mg/mL 製剤の処方と同じであり、各製剤はコンシズマブの濃度のみが異なることから、同様の結果が予想される。なお、10 mg/mL 製剤は小児を対象とした 4616 試験で用いられている。

第 3 相試験（4311 試験）における製剤濃度別（100 mg/mL 及び 40 mg/mL）のコンシズマブ血漿中濃度を図 2.7.1.3-1 に示す。2 つの濃度製剤の曝露量のプロファイルは同じ曝露量範囲内であった。

図 2.7.1.3-1　製剤濃度別コンシズマブの血漿中濃度の推移－4311 試験－対数スケール－OTexIR（最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment）－安全性解析対象集団



LLOQ: lower limit of quantification; OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
Figure represents one line for each patient for arms on Concizumab PPX that is arm 2, 3, and 4
X-axis adjusted to first exposure to concizumab after restart (visit 2a as actual time = 0).

2.7.1.3.4　抗薬物抗体によるコンシズマブの曝露量及び遊離 TFPI への干渉

抗薬物抗体（一部 *in vitro* 中和作用を有する）の存在がコンシズマブの曝露量及びコンシズマブの遊離 TFPI への結合能（遊離 TFPI 測定に基づく）に影響を及ぼさないと考えられた〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 4.5 に記載されている被験者（被験者 ID [redacted]401）を除く〕。

第 2 相及び第 3 相試験のいずれにおいても、初回投与後のコンシズマブ曝露量及び遊離 TFPI 濃度の推移は、抗薬物抗体陽性例と陰性例で同程度であった。抗体陽転（セロコンバージョン）又は *in vitro* 中和作用を有する抗薬物抗体により、曝露量は変化しなかったと考えられた〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.4 及び 4.5〕。

2.7.1.4 参考文献

1 Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM). May, (2001).

2 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/19221/2009. July 2011.

3 Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de SE, Wagenvoord R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. PATHOPHYSIOL HAEMOST THROMB. 2002;32(5-6):249-53.

4 Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A, Al DR, Trzeciak C, Bordet JC, et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B 1. Thromb Haemost. 2005;93(3):475-80.

5 Dargaud Y, Lienhart A, Negrier C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery. Blood. 2010;116(25):5734-7.

6 Varadi K, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, Bordet JC, Morfini M, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. J Thromb Haemost. 2003;1(11):2374-80.

7 Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, Weiner R, Allinson J, Fountain S, et al. Fit-for-purpose method development and validation for successful biomarker measurement. Pharmaceutical Research. 2006;23(2):312-28.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.1.5. 付録
1. 製剤濃度別コンシズマブの血漿中濃度の推移－4311 試験

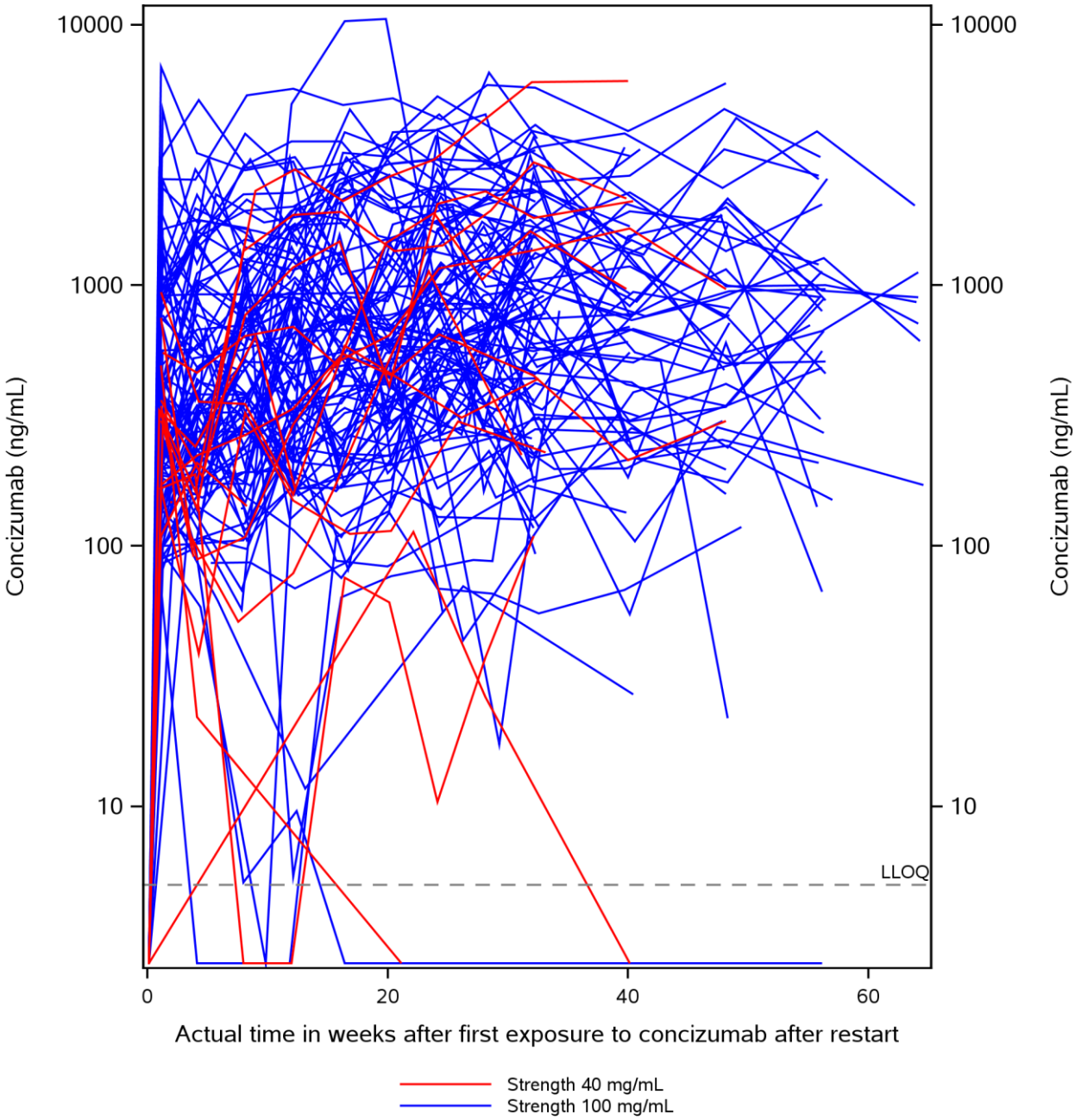
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

図目次

ページ

5.1.1 Concizumab plasma concentration over time by different pen strengths in 4311 - log scale - OTexIR - safety analysis setError! No document variable supplied.....3

5.1.1 Concizumab plasma concentration over time by different pen strengths in 4311 - log scale - OTexIR - safety analysis set



LLOQ: lower limit of quantification; OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
Figure represents one line for each patient for arms on Concizumab PPX that is arm 2, 3, and 4
X-axis adjusted to first exposure to concizumab after restart (visit 2a as actual time = 0).

nn7415/nn7415-summary/biopharm_fda_nda_20220525_er
25MAY2022:19:02:16 - f-lab-strength-sas.sas/f-adpc-strength-sas.png

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.1.5. 付録
2. コンシズマブ ELISA－分析能パラメータ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of tables

Page

Table -1 Bioanalytical method life cycle information (Method validation)....3
Table -2 Bioanalytical method life cycle information (Clinical studies) 4
Table -3 Bioanalytical method life cycle information (Clinical studies) continued 5
Table -4 Bioanalytical method life cycle information (Clinical studies) continued 7
Table -5 Summary method performance....8
Table -6 Summary of method modifications and cross-validation results 15

Table 1 Bioanalytical method life cycle information (Method validation)

	Method validation #1[A)]	Method validation #2	Method validation #3
Analyte	Concizumab	Concizumab	Concizumab
Validation type	Full validation[B)]	Partial Validation[B)]	Full validation including cross-validation with Method validation #2
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Method ID	Method A	Method B	Method C
Duration of time method is in use	2010 – 2011	2011 – 2022	2019 –
Bioanalytical site	Non-clinical Development, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Development Bioanalysis	Non-clinical Development, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Development Bioanalysis	[redacted] Switzerland
Matrix	3.2% citrated plasma		
Platform	ELISA		
Format	A validated sandwich format using human recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as capture and mouse anti-human IgG4 Fc-HRP as detection reagent		
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug: NNC0172-2021[C)] Lot: 173.7415.09.1. Expiry date: 24/06/2012	Reference drug: NNC0172-2021[C)] Lot: 173.7415.09.1. Expiry date: 24/06/2012 Used for Analytical run 1- 22 Reference drug: NNC0172-2021[C)] Lot: 7415_PRM1112 Expiry date: 16/11/2015 Used for Analytical run 23- 24	Reference drug: NNC0172-2021[C)] Lot: cmab_SRM18 Expiry date: 15/03/2028
Calibration range from LLOQ to ULOQ	5.00 to 100 ng/mL		

	Method validation #1[A)]	Method validation #2	Method validation #3
Matrix study population	Normal (healthy human plasma)	Normal (healthy human plasma)	Normal (healthy human plasma), Disease (Factor VIII and Factor IX deficient individuals tested during assessment of selectivity).
Link to reports and applicable amendments	Study ID: 210390	Study ID: 210479	Study ID: 319097 and Amendment 1 to 319097.
Synopsis of amendment history	not applicable	not applicable	Study ID 319097, Amendment 1 issued 2021.01.19

Notes: A) Method A not used for clinical sample analysis. The overview on this validation was nevertheless presented for full method validation life cycle overview.

B) Method validation # 1 – Method A (validation study ID 210390) was not used for analysis of human samples. An acid pre-treatment step for sample analysis was added to the method and validated in study 210479. All parameters except stability were therefore repeated in study 210479.

C) Reference drug is 0172-2021 (also referred to in the validation reports as concizumab, anti-TFPI or 0172-0000-2021)

Abbreviations: CTD=Common technical document; ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; IgG4=Immunoglobulin G4; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor

Table -2 Bioanalytical method life cycle information (Clinical studies)

	Clinical study #1 (3813)	Clinical study #2 (3981)	Clinical study #3 (3986)	Clinical study #4 (4159)
Analyte	NNC0172-2021	NNC0172-2021	NNC0172-2021	NNC0172-2021
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Method ID	Method B	Method B	Method B	Method B
Duration of time method is in use	Dec 2010 – Oct 2012	May 2012 – Jul 2012	Aug 2012 – Oct 2012	Feb 2016 – Oct 2016
Bioanalytical site[A)]	Non-clinical Development, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Bioanalysis	Non-clinical Development, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Development Bioanalysis	Non-clinical Development, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Development Bioanalysis	Non-clinical Development, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Development Bioanalysis
Matrix	3.2% citrated plasma			

	Clinical study #1 (3813)	Clinical study #2 (3981)	Clinical study #3 (3986)	Clinical study #4 (4159)
Platform	ELISA			
Format	A validated sandwich format using human recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as capture and mouse anti-human IgG4 Fc-HRP as detection reagent			
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug: NNC0172-2021[B)] Lot: 173.7415.09.1. Expiry date: 24/06/2012	Reference drug: NNC0172-2021[B)] Lot: 173.7415.09.1. Expiry date: 24/06/2012	Reference drug: NNC0172-2021[B)] Lot: 173.7415.09.1. Expiry date: 24/06/2012	Reference drug: NNC0172-2021[B)] Lot: 7415_PRM1112 Expiry date: 16/11/2017
Calibration range from LLOQ to ULOQ	5.00 to 100 ng/mL			
Matrix study population	Normal (healthy mal subjects) and disease (Haemophilia)	Normal (healthy Japanese subjects)	Normal (healthy mal subjects) and disease (Haemophilia)	Disease (haemophilia A subjects)
Link to reports and applicable amendments	Study ID: 210452	Study ID: 212148	Study ID: 212215	Study ID: 216006
Synopsis of amendment history	ISR and parallelism reported in separate study report 211325	ISR and parallelism reported in separate study report 212310	Not applicable	Not applicable

Notes: A) Test site name changed over time. However, same address and location of test site: Novo Nordisk Park, DK-2760 Måløv, Denmark

B) Reference drug is 0172-2021 (also referred to in the report as concizumab, anti-TFPI or 0172-0000-2021)

Abbreviations: CTD=Common technical document; ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; HRP=Horse Radish Peroxidase; IgG4=Immunoglobulin G4; ISR=Incurred Sample Reproducibility; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor

Table -3 Bioanalytical method life cycle information (Clinical studies) continued

	Clinical study #5 (4310)	Clinical study #6 (4255)	Clinical study #7 (4311)	Clinical study #8 (4807)[C)]
Analyte	NNC0172-2021	NNC0172-2021	NNC0172-2021	NNC0172-2021
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Method ID	Method B	Method B	Method C	Method C
Duration of time method is in use	Oct 2017 – Feb 2020	Oct 2017 – Jun 2020	2019 - ongoing	2019 - ongoing

	Clinical study #5 (4310)	Clinical study #6 (4255)	Clinical study #7 (4311)	Clinical study #8 (4807)[C)]
Bioanalytical site	Global Discovery & Development Sciences, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Non-Clinical & Clinical Assay Sciences,	Global Discovery & Development Sciences, Novo Nordisk Park, DK2760 Måløv, Denmark Test Site: Non-Clinical & Clinical Assay Sciences,	[redacted] Switzerland	[redacted] Switzerland
Matrix	3.2% citrated plasma			
Platform	ELISA			
Format	A validated sandwich format using human recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as capture and mouse anti-human IgG4 Fc-HRP as detection reagent			
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug: NNC0172-2021[A)] Lot: 7415_PRM1112 Expiry date: 16/11/2019[B)]	Reference drug: NNC0172-2021[A)] Lot: 7415_PRM1112 Expiry date: 16/11/2019[B)]	Reference drug: NNC0172-2021 Lot: cmab_SRM18 Expiry date: 15/03/2028	Reference drug: NNC0172-2021 Lot: cmab_SRM18 Expiry date: 15/03/2028
Calibration range from LLOQ to ULOQ	5.00 – 100 ng/mL			
Matrix study population	Disease (Haemophilia A and B Patients with Inhibitors)	Disease (Severe Haemophilia A without Inhibitors)	Disease (Haemophilia A and B with Inhibitors)	Disease (Haemophilia A and B with Inhibitors)
Link to reports and applicable amendments	Study ID: 301251	Study ID: 301249	Study ID: CA27950-01	Study ID: CA34213-01
Synopsis of amendment history	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

Notes: A) Reference drug is 0172-2021 (also referred to in the report as concizumab, anti-TFPI or 0172-0000-2021)

B) updated expiry date according to updated CoA of reference material batch 7415_PRM1112

C) Compassionate use trial

Abbreviations: CTD=Common technical document; ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; HRP=Horse Radish Peroxidase; IgG4=Immunoglobulin G4; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor

Table -4 Bioanalytical method life cycle information (Clinical studies) continued

	Clinical study #9 (4307)[C)]	Clinical study #10 (4616)[C)]
Analyte	NNC0172-2021	NNC0172-2021
Validation type	In-study	In-study
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable
Method ID	Method C	Method C
Duration of time method is in use	2019 - ongoing	2019 - ongoing
Bioanalytical site	[redacted] Switzerland	[redacted] Switzerland
Matrix	3.2% citrated plasma	
Platform	ELISA	
Format	A validated sandwich format using human recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as capture and mouse anti-human IgG4 Fc-HRP as detection reagent	
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug: NNC0172-2021 Lot: cmab_SRM18 Expiry date: 15/03/2028	Reference drug: NNC0172-2021 Lot: cmab_SRM18 Expiry date: 15/03/2028
Calibration range from LLOQ to ULOQ	5.00 – 100 ng/mL	
Matrix study population	Disease (Haemophilia A and B without inhibitors)	Disease (Children below 12 years of age living with Haemophilia A and B with or without Inhibitors)
Link to reports and applicable amendments	Study ID: CA27949-01	Study ID: CA35377-01
Synopsis of amendment history	Not applicable	Not applicable

A) Reference drug is 0172-2021 (also referred to in the report as concizumab, anti-TFPI or 0172-0000-2021)

B) updated expiry date according to updated CoA of reference material batch 7415_PRM1112

C) Trials have not yet reached main phase data base lock and as such are still ongoing for their respective main phase. Accordingly, no performance data for the Concizumab-ELISA available yet for 4307 and 4616.

Abbreviations: CTD=Common technical document; ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; HRP=Horse Radish Peroxidase; IgG4=Immunoglobulin G4; LLOQ=Lower limit of quantification; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor; ULOQ=Upper limit of quantification

Table -5 Summary method performance

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlink	**Validation of anti-TFPI (with acid step) in human 3.2% citrate plasma, study 210479**	
Method description	Samples were analysed by a three-step (separated by washing steps) indirect sandwich ELISA using recombinant human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as capture reagents and a mouse anti-human IgG4 Fc specific monoclonal antibody conjugated with horseradish peroxidase (HRP). The enzymatic reaction catalysed by HRP was visualised using 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine as substrate. Quantification of the analyte (Concizumab) was done using the optical density values at 450 nm (subtraction wavelength: 620 nm). The concentration of Concizumab was determined by interpolation from a series of calibrators included in each analytical run. The calibrators were produced in the same matrix as the samples, i.e. human 3.2% citrated plasma.	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human 3.2% citrated plasma 0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points)	
Validated assay range	5.00 – 100 ng/mL	
Material used for Quality controls (QCs) and concentration	Blank human 3.2% citrated plasma QC-Low: 15.0 (ng/mL), QC-Medium: 50.0 (ng/mL), QC-High: (80.0 ng/mL)	
Minimum required dilution (MRDs)	7.5[C)]	
Source and lot of reagents	Recombinant human TFPI as capture reagent: Source: Novo Nordisk A/S Lot: NNC0172-0000-0001 10A Mouse anti human IgG4-Fc – HRP conjugated antibody Source: [redacted] United States) Lot: C8010-S840C (analytical runs 1-22) Lot: I2612-WC92H (analytical runs 23-24)	
Regression model and weighting	4 parametric logistic (4 PL) regression (Marquardt) with a $1/Y^2$ weighting factor.	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Section 2.2 of report 210479
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	7.29% to 4.82%	Table 13 of report 210479
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.15% to ≤7.88%	Table 13 of report 210479
Performance of QCs during precision and accuracy runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QC-Low QC-Medium QC-High	 7.44% 10.8% 12.7%	Table 13 of report 210479
	Inter-batch %CV QC-Low QC-Medium QC-High	 ≤12.2% ≤6.01% ≤8.65%	Table 13 of report 210479
	Total error (TE) QC-Low QC-Medium QC-High	 ≤19.7% ≤16.8% ≤21.3%	Table 13 of report 210479
Selectivity & matrix effect	Assessed at 2x LLoQ (10.0 ng/mL) 8 out of 10 healthy plasma samples: -12.2% to 11.0% 2 out of 10 healthy plasma samples failed the 20.0% acceptance criterion: -20.8% and -21.6%		Table 2 of report 210479
Interference & specificity	Not investigated[A)]		Not applicable[A)]
Hemolysis effect	One lot tested (5 Haemolysis grades tested). %Bias: 7.89% to 14.0%		Table 6 of report 210479
Lipemic effect	Not investigated[B)]		Not applicable[B)]
Dilution linearity & hook effect	Highest concentration tested: 3000000 ng/mL Range of dilutions tested: 1/20, 1/100, 1/1000, 1/2000, 1/5000, 1/10000, 1/50000, 1/100000, 1/200000 Highest dilution tested: 1/200000 Cumulative %bias of acceptable results: 1.77% to 18.0%		Table 5 of report 210479

	Hook Effect: A hook effect was not observed for the concentrations tested (include highest concentration tested)	
Bench-top/process stability[D)]	Plasma: 24h at 4°C Whole blood: 60 min at room temperature	Table 8, Table 25 and Table 26 of report 210390 and Table 7 and Table 25 of report 210479
Freeze-thaw stability[D)]	5 F/T cycles at -20°C/room temperature	Table 7 and Table 24 of report 210390
Long-term stability[D)]	Plasma: 24 months at -20°C Plasma: 24 months at -80°C	Table 2 and 3 of report 211050 Table 2 of report 211054
Parallelism	Study 211325: Parallelism was analysed in 9 samples. The %CV across all tested dilutions for each sample was < 30.0% and hence acceptable. Study 211325: Parallelism was analysed in 3 samples. The %CV across all tested dilutions for each sample was < 30.0% and hence acceptable. Study 216006: Parallelism was analysed in 5 samples. The %CV across all tested dilutions for each sample was < 30.0% and hence acceptable. Study 301251: Parallelism was analysed in 6 samples. The %CV across all tested dilutions for 5 out of 6 samples was < 30.0% and hence acceptable.	Report 211325: Table 2 Report 212310: Table 2 Report 216006: Table Appendix G Report 301251: Table 6, 7, 8, 9 and 10
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in study (3813) Study 210452 Bioanalysis of NNC0172-0000-2021 by ELISA in Human 3.2% Citrate Plasma Samples from Trial NN7415-3813		
Assay passing rate	56 analytical runs accepted, 31 analytical runs rejected	Table 5 of report 212215
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.3 – 4.6% • Cumulative precision : ≤8.0% CV	Table Appendix B of report 212215
QC performance	• Cumulative bias range: 5.3 – 10.9% • Cumulative precision : ≤10.2% CV • TE : ≤10.2%[F)]	Table Appendix A of report 212215

Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 7.3% of study samples, and 91% of the samples met the pre-specified criteria	Table 1 Report 211325
Study sample analysis/stability	Samples and STDS/QCs were analyzed within proven frozen stability of 24 months at -80°C.	Not applicable
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [G)]	
Method performance in study (3981) Study 212148 Bioanalysis of NNC0172-0000-2021 in Human 3.2% Citrate Plasma Samples from Trial NN7415-3981		
Assay passing rate	7 analytical runs accepted, 0 analytical runs rejected	Table 3 of report 212148
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.1 – 5.8% • Cumulative precision : ≤8.2% CV	Table Appendix B of report 212148
QC performance	• Cumulative bias range: 4.7 – 11.0% • Cumulative precision : ≤6.9% CV • TE : ≤17.8%[F)]	Table Appendix A of report 212148
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 12.6% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria	Table 1 Report 212310
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 1, and Table 3 Report 212148 Appendix D Report 212148 Table 2 and 3 of report 211050 Table 2 of report 211054
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [G)]	
Method performance in study (3986)		

Study 212215 Bioanalysis of NNC0172-0000-2021		
Assay passing rate	6 analytical runs accepted, 1 analytical run rejected	Table 5 of report 212215
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -7.0 – 12.2% • Cumulative precision : ≤9.0% CV	Table Appendix B of report 212215
QC performance	• Cumulative bias range: -1.8 – 1.3% • Cumulative precision : ≤9.3% CV • TE : ≤10.2%[F)]	Table Appendix A of report 212215
Method reproducibility	No ISR and Parallelism performed in study 301249. ISR and Parallelism were performed in 211325 and 212310 instead – covering the intended patient population.	Not applicable
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 2, and Table 3 Report 212215 Appendix D Report 212215 Table 2 and 3 of report 211050 Table 2 of report 211054
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [G)]	
Method performance in study (4159) Study 216006 Bioanalysis of NNC0172-0000-2021 in Trial ID: NN7415-4159		
Assay passing rate	28 analytical runs accepted, 14 analytical runs rejected	Table 5 of report 216006
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.5 – 4.8% • Cumulative precision : ≤7.6% CV	Table Appendix B of report 216006
QC performance	• Cumulative bias range: 1.3 – 9.0% • Cumulative precision : ≤10.3% CV	Table Appendix A of report 216006

	• TE : ≤18.1%[F)]	
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 13.6% of study samples, and 88.9% of the samples met the pre-specified criteria	Table Appendix F report 216006
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 1, and Table 3 Report 216006 Appendix D Report 211006 Table 2 and 3 of report 211050 Table 2 of report 211054
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [G)]	
Method performance in study (4310) Study 301251 Bioanalysis of NNC0172-2021 in Trial ID: NN7415-4310		
Assay passing rate	64 analytical runs accepted, 10 analytical runs rejected	Table 5 of report 301251
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.0 – 4.6% • Cumulative precision : ≤7.2% CV	Table Appendix C of report 301249
QC performance	• Cumulative bias range: -0.7 – 5.6% • Cumulative precision : ≤8.7% CV • TE : ≤12.5%[F)]	Table Appendix A of report 301249
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 22.7% of study samples, and 84.9% of the samples met the pre-specified criteria	Table Appendix H report 301251
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 1, and Table 3 Report 301251 Appendix D Report 301251 Table 2 and 3 of report 211050 Table 2 of report 211054

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [G)]	
Method performance in study (4255) Study 301249 Bioanalysis of NNC0172-2021 in Trial ID: NN7415-4255		
Assay passing rate	59 analytical runs accepted, 6 analytical runs rejected	Table 3 of report 301249
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.0 – 3.9% • Cumulative precision : ≤6.5% CV	Table Appendix C of report 301249
QC performance	• Cumulative bias range: 0.7 – 5.3% • Cumulative precision : ≤8.1% CV • TE : ≤11.0%[F)]	Table Appendix A of report 301249
Method reproducibility	No ISR and Parallelism performed in study 301249. ISR and Parallelism were performed in 301251 and 216006 instead – covering the intended patient population.	Not applicable
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 1, and Table 3 Report 301249 Appendix D Report 301249 Table 2 and 3 of report 211050 Table 2 of report 211054
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [G)]	

Notes: A) The assay is setup to detect specifically Concizumab by target binding followed by a washing step that eliminates any unrelated human antibodies from binding. It is therefore not anticipated that cross-reacting substances will be encountered in study samples. In addition, individual plasma samples (Selectivity evaluation) analysed for accuracy in individuals were all measured below LLOQ when analysed un-spiked. This indicates that no cross-reactivity is expected from endogenous IgG_4.

B) Assessment of lipemic samples was not a requirement at the time of sample analysis.

C) MRD of 7.5 due to sample pre-treatment (acidification) and followed neutralisation step

D) Inbuilt assay dilution of sample due to acid treatment and neutralisation of samples.

E) Stability assessments for the investigation of analyte stability have been done is validation study 210390 which was not used for analysis of human samples. An acid pre-treatment step for sample analysis was added to the method and validated in study 210479. Since analyte stability is not linked to the pre-treatment of a sample all parameters except for analyte stability were repeated in study 210479.

F) TE not calculated in report. The sum of the absolute value of the % relative error and %CV yielding the highest %TE for a QC level is provided and is within acceptance for the respective studies. For study 210479 an outlier value has been excluded when calculating the precision and accuracy of the in-study validation (analytical run ID45 – outlier value 212 ng/mL for QC-Medium: 50.0 ng/mL nominal).

G) Calibrator performance is described in upper part of the table under "validation parameters"

Abbreviations: CTD=Common technical document; CV=Coefficient variance; ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; IgG4=Immunoglobulin G4; LLOQ=Lower limit of quantification; QC=Quality check; TE=Total error; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor; ULOQ=Upper limit of quantification

Table -6 Summary of method modifications and cross-validation results

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a bioanalytical method for the determination of Concizumab in human citrate plasma by ELISA, study 310907		
Changes in method	The ELISA used for analysing trial samples for NNC0172-2021 in human plasma was originally developed and validated at Novo Nordisk A/S (M 5.3.1.4, Study 210390 and 210479). The assay was then transferred to [redacted] where a full validation of the assay was performed at [redacted] Switzerland (M 5.3.1.4, Study 319097). Minor changes to the method have been made: Change of supplier for mouse-anti human IgG4 Fc-HRP detection antibody from Southern Biotech to Thermo Fisher. Change of calibrator curve fit from 4PL $1/Y^2$ to 5PL $1/Y^2$.		
New validated assay range if any	Not applicable (no change in assay range)		
Validation parameters	**Cross-validation performance**	**Source location**	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-5.0% to 3.4%	Table 2 of report 319097
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.6%	Table 2 of report 319097
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%Bias) in 5 QCs	-3.3% to -0.1%	Table 8 of report 319097
	Inter-batch %CV	≤10.2%	Table 8 of report 319097
	Percent TE	≤11.8%	Table 8 of report 319097

Cross-validation	QC samples (4 levels: QC-Low, QC-Medium, QC-High and dilution QC) were produced at Novo Nordisk and analysed at [redacted]. 3 aliquots of each QC level were prepared. Each aliquot was analysed in two duplicates. 26 out of 28 analysed duplicates within 20.0% bias Bias: -19.3% to 20.0% 2 out of 28 analysed duplicates outside 20.0% bias 21.0% and 24.0%	Table 13 in report 319097
Interference & specificity (Target Interference)	Target interference tested at 4 concentration of concizumab (0, 50.0, 500 and 10000 ng/mL) with 2 concentrations of recombinant TFPI (250 and 1000 ng/mL) 9 out of 10 tested within 20.0% bias: -12.6% to 19.0% 1 out of 10 tested outside 20.0% bias: -34.6%	Table 12 in report 319097
Selectivity & matrix effect	1 out of 1 healthy plasma sample within 25.0% bias (LLoQ) and 20.0% bias (QC-High): -19.0% to 13.5% 1 out of 1 lipemic sample within 25.0% bias (LLoQ) and 20.0% bias (QC-High): -19.3% to -17.4% 6 out of 8 deficient plasma within 25.0% bias (LLoQ) and 20.0% bias (QC-High): -24.0% to 19.0%	Table 9 in Report 319097
Hemolysis effect	One lot tested (3% hemolysis tested). Hemolysis was assessed at QC-Low (15.0 ng/mL) and QC-High (80.0 ng/mL) as well as unspiked samples. %Bias: -10.0% to 15.3%	Table 10 in Report 319097
Lipemic effect	During assessment of selectivity one lipemic sample was analysed within 25.0% bias (LLoQ) and 20.0% bias (QC-High): -19.3% to -17.4%	Table 9 in Report 319097
Dilution linearity & hook effect	Highest concentration tested: 1000 ng/mL Range of dilutions tested: 1/10, 1/50, 1/125, 1/200, 1/400, 1/800 Highest dilution tested: 1/800 19 out of 20 tested within range are within 20.0% bias: -18.5% to 3.8% 1 out of 24 tested outside 20.0% bias: -24.1 Hook Effect: A hook effect was not observed for the concentrations tested (include highest concentration tested)	Table 11 in report 319097.
Bench-top/process stability	Plasma: 31h at -20°C and -80°C	Table 14 of report 319097

	Whole blood: 123 min at 5°C room temperature	Table 16 of report 319097
Freeze-thaw stability	6 F/T cycles at -20°C and -80°C /room temperature	Table 14 of report 319097
Long-term stability	Plasma: 24 months at -20°C Plasma: 24 months at -80°C	Table 10 and 14 of report 321889 Table 2 of report 321889
Parallelism	Study CA27950-01: Parallelism was analysed in 6 samples. The %CV across all tested dilutions for 6 out of 6 samples was < 30.0% and hence acceptable. Study CA34213-01: Parallelism was analysed in 6 samples. The %CV across all tested dilutions for 6 out of 6 samples was < 30.0% and hence acceptable.	Table 18 of report CA27950-01
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in study (4311) **Study CA27950-01** **Determination of Concizumab in human plasma (citrate) samples from phase 3a trial "Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors" by ELISA**		
Assay passing rate	241 analytical runs accepted; 13 analytical runs rejected	Table 1 of report CA27950-01
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.8 – 7.0% • Cumulative precision : ≤10.2% CV	Table 2, Appendix C of report CA27950-01
QC performance [A)]	• Cumulative bias range: -2.5 – 0.0% • Cumulative precision : ≤10.9% CV • TE : ≤13.4%[B)]	Table 8 and Table 10, Appendix A of report CA27950-01
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 7.3% of study samples, and 91.4% of the samples met the pre-specified criteria	Table 17 of report CA27950-01
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 10 and Table 14 of report 321889
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [C)]	
Method performance in study (4807) **Study CA34213-01**		

Determination of Concizumab in human plasma (citrate) samples from phase 3a trial "Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors" by ELISA		
Assay passing rate	10 analytical runs accepted; 3 analytical runs rejected	Table 1 of report CA34213-01
Standard curve performance	1) Cumulative bias range: -3.5 – 4.0% 2) Cumulative precision : ≤7.2% CV	Table 3 of report CA34213-01
QC performance [A)]	1) Cumulative bias range: -5.3 – -0.9% 2) Cumulative precision : ≤10.4% CV 3) TE : ≤15.7%[B)]	Table 9 of report CA34213-01
Method reproducibility	No incurred sample re-analysis was performed due to the low number of study samples	Table 17 of report CA34213-01
Study sample analysis/stability	Study samples as well as calibrators and QCs were analysed within validated stability	Table 10 and Table 14 of report 321889
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	0*, 4.00*, 5.00 (LLOQ), 10.0, 20.0, 45.0, 60.0, 75.0, 90.0, 100 (ULOQ), 120*, 200* (all in ng/mL) (*anchor calibrator points), see performance during assay validation above [C)]	

Notes: A) QC data are on QCLow, QCMed and QCHigh.

B) TE not calculated in report. The sum of the absolute value of the % relative error and %CV yielding the highest %TE for a QC level is provided and is within acceptance for the respective studies.

C) Calibrator performance is described in upper part of the table under "validation parameters"

Abbreviations: CTD=Common technical document; CV=Coefficient variance; ELISA=Enzyme-linked immunosorbent assay; IgG4=Immunoglobulin G4; LLOQ=Lower limit of quantification; QC=Quality check; TE=Total error; TFPI=Tissue factor pathway inhibitor; ULOQ=Upper limit of quantification

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.2 臨床薬理

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 4
表目次 6
略語一覧 9
2.7.2.1 背景及び概観 11
2.7.2.1.1 適応及び開発の背景 11
2.7.2.1.2 非臨床試験の要約 11
2.7.2.1.3 臨床薬理試験 12
2.7.2.1.3.1 試験対象集団 12
2.7.2.1.3.1.1 健康被験者 12
2.7.2.1.3.1.2 血友病患者 12
2.7.2.1.3.2 試験デザイン 13
2.7.2.1.3.3 コンシズマブによる治療の一時中断 13
2.7.2.1.3.4 薬物動態及び薬力学的作用の評価のための分析法 14
2.7.2.1.3.5 薬物動態及び薬力学的作用パラメータ 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 薬物動態 25
2.7.2.3.1.1 薬物動態の結果 25
2.7.2.3.1.2 単回投与時の薬物動態 25
2.7.2.3.1.2.1 静脈内投与 25
2.7.2.3.1.2.1.1 健康被験者 25
2.7.2.3.1.2.1.2 血友病患者 25
2.7.2.3.1.2.1.3 用量比例性 26
2.7.2.3.1.2.2 皮下投与 27
2.7.2.3.1.2.2.1 健康被験者 27
2.7.2.3.1.2.2.2 血友病患者 28
2.7.2.3.1.2.2.3 用量比例性 28
2.7.2.3.1.2.3 標的介在性の薬物動態（TMDD） 31
2.7.2.3.1.2.4 吸収、代謝及び消失 32
2.7.2.3.1.3 反復投与時の薬物動態 33
2.7.2.3.1.3.1 健康被験者 33
2.7.2.3.1.3.2 インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 33
2.7.2.3.1.3.3 インヒビターを保有しない血友病 A 患者 38
2.7.2.3.1.4 特別な集団における薬物動態 38
2.7.2.3.1.4.1 血友病の分類 38

2.7.2.3.1.4.2 年齢 40
2.7.2.3.1.4.2.1 成人及び青少年 40
2.7.2.3.1.4.3 人種 42
2.7.2.3.1.4.3.1 アジア人 42
2.7.2.3.1.4.4 国 43
2.7.2.3.1.4.4.1 日本人 43
2.7.2.3.1.4.4.2 米国人 46
2.7.2.3.1.4.5 BMI 46
2.7.2.3.1.4.6 腎障害 47
2.7.2.3.1.4.7 肝障害 48
2.7.2.3.2 薬力学的作用 49
2.7.2.3.2.1 薬力学的作用の結果 49
2.7.2.3.2.2 遊離組織因子経路インヒビター 49
2.7.2.3.2.2.1 健康被験者 49
2.7.2.3.2.2.2 インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 51
2.7.2.3.2.2.3 インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 53
2.7.2.3.2.2.4 特別な集団における遊離組織因子経路インヒビター 55
2.7.2.3.2.2.4.1 血友病の分類 55
2.7.2.3.2.2.4.2 年齢 58
2.7.2.3.2.2.4.3 人種－アジア人 61
2.7.2.3.2.2.4.4 国－日本人 62
2.7.2.3.2.2.4.5 国－米国人 64
2.7.2.3.2.2.4.6 BMI 65
2.7.2.3.2.3 トロンビン生成 66
2.7.2.3.2.3.1 健康被験者 66
2.7.2.3.2.3.2 インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 66
2.7.2.3.2.3.3 インヒビターを保有しない血友病 A 患者 68
2.7.2.3.2.3.4 特別な集団におけるトロンビン生成 69
2.7.2.3.2.3.4.1 血友病の分類 69
2.7.2.3.2.3.4.2 年齢 71
2.7.2.3.2.3.4.3 人種－アジア人 73
2.7.2.3.2.3.4.4 国－日本人 73
2.7.2.3.2.3.4.5 国－米国人 75
2.7.2.3.3 薬物動態と薬力学的作用の関係 76
2.7.2.3.4 薬物動態モデリングの要約 79
2.7.2.4 特別な試験 82
2.7.2.4.1 抗コンシズマブ抗体を発現した被験者における薬物動態及び薬力学的作用 82
2.7.2.4.1.1 薬物動態 82

2.7.2.4.1.2　薬力学的作用に対する影響：.....86
2.7.2.4.2　コンシズマブのコンパッショネートユース.....91
2.7.2.5　参考文献.....93

2.7.2.6　付録
2.7.2.6.1　表、図及び一覧

図目次

ページ

図 2.7.2.1-1　コンシズマブの作用機序.....11
図 2.7.2.3-1　健康被験者及び血友病患者におけるコンシズマブの単回静脈内投与時の平均血漿中濃度の経時推移－3813 試験.....26
図 2.7.2.3-2　健康被験者及び血友病患者におけるコンシズマブの単回皮下投与時の平均血漿中濃度の経時推移－3813 試験.....28
図 2.7.2.3-3　健康被験者におけるコンシズマブの単回皮下投与時の平均血漿中濃度の経時推移－3981 試験.....29
図 2.7.2.3-4　標的介在性の薬物動態.....32
図 2.7.2.3-5　コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....34
図 2.7.2.3-6　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....35
図 2.7.2.3-7　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－spaghetti plot－維持用量を 0.25 mg/kg とした被験者－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....37
図 2.7.2.3-8　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－血友病の分類別－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....39
図 2.7.2.3-9　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－年齢グループ別－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....41
図 2.7.2.3-10　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－アジア人対非アジア人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....43
図 2.7.2.3-11　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－日本人対非日本人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....45
図 2.7.2.3-12　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－米国人対非米国人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....46
図 2.7.2.3-13　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－BMI グループ別－24 週－Dot plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....47
図 2.7.2.3-14　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－腎障害クラス別－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....48
図 2.7.2.3-15　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－肝障害クラス別－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....49

図 2.7.2.3-16　健康被験者におけるコンシズマブの単回静脈内投与時の平均遊離 TFPI 濃度の経時推移－3813 試験 50
図 2.7.2.3-17　健康被験者におけるコンシズマブの隔日皮下投与時の平均遊離 TFPI 濃度の経時推移－3986 試験 51
図 2.7.2.3-18　試験再開後にコンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）における投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 53
図 2.7.2.3-19　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－血友病の分類別－幾何平均プロット－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 56
図 2.7.2.3-20　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－24 時間プロファイル－血友病の分類別－ベースライン－幾何平均プロット－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 57
図 2.7.2.3-21　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－24 時間プロファイル－血友病の分類別－24 週－幾何平均プロット－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 58
図 2.7.2.3-22　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－年齢グループ別－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 59
図 2.7.2.3-23　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－24 時間プロファイル－年齢グループ別－ベースライン－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 60
図 2.7.2.3-24　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－24 時間プロファイル－年齢グループ別－24 週－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 61
図 2.7.2.3-25　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－アジア人対非アジア人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 62
図 2.7.2.3-26　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－日本人対非日本人－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 63
図 2.7.2.3-27　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－米国人対非米国人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 65
図 2.7.2.3-28　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－BMI グループ別－24 週－Dot plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 66
図 2.7.2.3-29　試験再開後にコンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）における投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 68
図 2.7.2.3-30　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－血友病の分類別－幾何平均プロット－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 70
図 2.7.2.3-31　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－年齢グループ別－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 72
図 2.7.2.3-32　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－アジア人対非アジア人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 73

図 2.7.2.3-33　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－日本人対非日本人－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....75
図 2.7.2.3-34　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－米国人対非米国人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....76
図 2.7.2.3-35　投与前の TFPI 濃度（ng/mL）対コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－scatter plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....77
図 2.7.2.3-36　投与前のピークトロンビン生成量対コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－scatter plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....78
図 2.7.2.3-37　曝露量－反応モデルにより決定された遊離 TFPI 及びピークトロンビン生成量に関する曝露量－反応関係－4311 試験.....79
図 2.7.2.3-38　コンシズマブの曝露量に対する共変量の影響－フォレストプロット（コンシズマブ投与量 0.20 mg/kg）.....80
図 2.7.2.3-39　被験者ごとの維持用量の設定なし（A）と設定あり（B）の場合のコンシズマブ曝露量のシミュレーション.....81
図 2.7.2.4-1　コンシズマブの血漿中濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4310 試験.....83
図 2.7.2.4-2　コンシズマブの血漿中濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4255 試験.....84
図 2.7.2.4-3　コンシズマブの血漿中濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4311 試験（試験再開前）.....85
図 2.7.2.4-4　コンシズマブの血漿中濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4311 試験（試験再開後）.....86
図 2.7.2.4-5　遊離 TFPI 濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4310 試験....88
図 2.7.2.4-6　遊離 TFPI 濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4255 試験....89
図 2.7.2.4-7　遊離 TFPI 濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4311 試験（試験再開前）.....90
図 2.7.2.4-8　遊離 TFPI 濃度の推移－抗体陽性及び陰性被験者－安全性解析対象集団－4311 試験（試験再開後）.....91

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1　コンシズマブの臨床試験における薬物動態パラメータ.....15
表 2.7.2.1-2　コンシズマブの臨床試験における薬力学的作用パラメータ.....15
表 2.7.2.1-3　薬物動態評価のための採血ポイント.....16
表 2.7.2.1-4　遊離 TFPI 評価のための採血ポイント.....17
表 2.7.2.1-5　トロンビン生成評価のための採血ポイント.....18
表 2.7.2.2-1　コンシズマブの薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験の概観.....19

表 2.7.2.3-1 健康被験者及び血友病患者における静脈内投与時のコンシズマブの薬物動態パラメーター－3813 試験 27
表 2.7.2.3-2 健康被験者及び血友病患者における皮下投与時のコンシズマブの薬物動態パラメーター－3813 試験及び 3981 試験 30
表 2.7.2.3-3 コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）のコンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 36
表 2.7.2.3-4 コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメーターベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 36
表 2.7.2.3-5 コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－血友病の分類別－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 39
表 2.7.2.3-6 コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメーター－血友病の分類別－ベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 40
表 2.7.2.3-7 コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－年齢グループ別－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 41
表 2.7.2.3-8 コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメーター－年齢グループ別－ベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 42
表 2.7.2.3-9 コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－日本人対非日本人－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 44
表 2.7.2.3-10 コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメーター－日本人対非日本人－ベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 45
表 2.7.2.3-11 投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 53
表 2.7.2.3-12 投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－血友病の分類別－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 56
表 2.7.2.3-13 投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－年齢グループ別－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 59
表 2.7.2.3-14 投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－日本人対非日本人－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 64
表 2.7.2.3-15 投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 68
表 2.7.2.3-16 投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－血友病の分類別－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験 71

表 2.7.2.3-17　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－年齢グループ別－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....72
表 2.7.2.3-18　投与前のピークトロンビン生成量（nmol/L）－日本人対非日本人－ベースライン及び 24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験.....75
表 2.7.2.4-1　コンパッショネートユースプログラムにおけるコンシズマブの血漿中濃度及び遊離 TFPI 濃度.....92

略語一覧

ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
aPCC	:	activated prothrombin complex concentrate
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	:	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity（投与 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0-\tau}$	:	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (τ)（1 投与間隔 τ における血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	:	area under the plasma concentration-time curve from zero to time t（投与 0 から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
CL, CL/F	:	(apparent) clearance〔（見かけの）クリアランス〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	maximum concizumab plasma concentration（最高血漿中濃度）
CTR	:	clinical trial report（治験総括報告書）
C_{trough}	:	pre-dose trough concizumab plasma concentration
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
ETP	:	endogenous thrombin potential（内因性総トロンビン生成量）
F	:	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
(r)FVII(a)	:	(recombinant) coagulation factor VII (activated)〔（遺伝子組換え）（活性型）血液凝固第 VII 因子）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FX(a)	:	activated coagulation factor X〔（活性型）血液凝固第 X 因子〕
HA	:	haemophilia A without inhibitors（インヒビターを保有しない血友病 A）
HAwI	:	haemophilia A with inhibitors（インヒビターを保有する血友病 A）
HB	:	haemophilia B without inhibitors（インヒビターを保有しない血友病 B）
HBwI	:	haemophilia B with inhibitors（インヒビターを保有する血友病 B）
HwI	:	haemophilia A and B with inhibitors（インヒビターを保有する血友病）
i.v.	:	intravenous(ly)（静脈内）
ISI	:	integrated summary of immunogenicity
LLoQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
MD	:	multiple dose（反復投与）
MRT	:	mean residence time（平均滞留時間）
NA	:	not available
NNC	:	Novo Nordisk compound
OTexIR	:	On-treatment without data on initial regimen
PACO	:	primary analysis cut-off（主要解析の cut-off）
PD	:	pharmacodynamic(s)（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPX	:	prophylaxis（予防治療）
Q2D	:	dosing every 2nd day（隔日投与）
Q4D	:	dosing every 4th day（4 日毎投与）
QD	:	once-daily dosing（1 日 1 回投与）
s.c.	:	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	:	single dose / standard deviation
SEM	:	standard error of the mean

$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相における消失半減期）
TF	:	tissue factor（組織因子）
TFL	:	tables, figures and listings
TFPI	:	tissue factor pathway inhibitor（組織因子経路インヒビター）
TG	:	thrombin generation（トロンビン生成）
t_{max}	:	time of maximum concentration
TMDD	:	target-mediated drug disposition（標的介在性の薬物動態）
ULN	:	upper limit of normal range
US	:	United States (of America)（米国）
V_{ss}, V_{ss}/F	:	Volume of distribution at steady-state （定常状態での分布容積）
V_z, V_z/F	:	(apparent) volume of distribution during terminal phase（終末相における見かけの分布容積）

2.7.2.1 背景及び概観

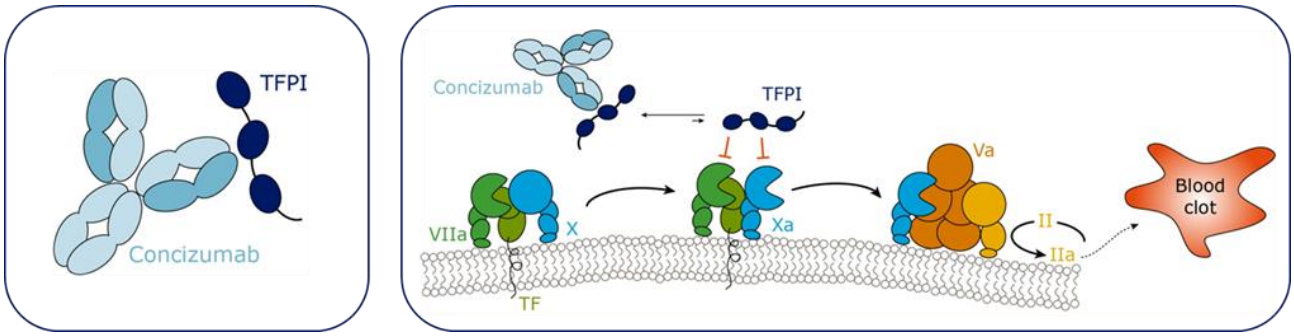
2.7.2.1.1 適応及び開発の背景

コンシズマブは組織因子経路インヒビター（TFPI）に対するヒト化モノクローナル抗体である。TFPI は凝固カスケードの初期相におけるダウンレギュレーションに関与する。コンシズマブは TFPI の Kunitz ドメイン 2 に特異的に結合することにより、TFPI が活性型血液凝固第 X 因子（FXa）の活性部位に結合して阻害するのを妨げる。TFPI の阻害活性が低下すると、活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）／組織因子（TF）複合体によって産生される FXa により、止血に十分な量のトロンビンが生成される。

先天性血友病 A 及び B は、それぞれ血液凝固第 VIII 因子（FVIII）及び第 IX 因子（FIX）の欠乏又は欠損によって引き起こされる出血傾向の増加を特徴とする遺伝性の出血性疾患である。一部の患者ではインヒビター（補充した FVIII 又は FIX に対する中和抗体）が発生し、これにより血液凝固因子製剤による補充療法が無効になる。これらの患者（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）は標準的な補充療法で十分な治療が受けられない。

コンシズマブの新しい作用機序は FVIII 又は FIX の有無、及びインヒビター保有の有無に依存しない。コンシズマブは皮下投与可能な薬剤であり、その作用機序から、インヒビター保有の有無に関わらず血友病 A 及び B 患者に対する長期予防を含む出血抑制を目標として開発中である。

図 2.7.2.1-1　　コンシズマブの作用機序



a = activated; TF = tissue factor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

コンシズマブの臨床開発及び目標とする効能・効果の詳細は Module 2.5 に示す。

2.7.2.1.2 非臨床試験の要約

コンシズマブと内皮細胞の特異的な相互作用ならびにこの相互作用の結果であるコンシズマブの分布及び循環血からのクリアランスは、ヒト内皮細胞株を用いた細胞との *in vitro* 結合試験及びコンシズマブの細胞表面の TFPI の阻害能の解析により検討された。これらのデータはコンシズマブが内皮細胞上の TFPI に結合し、TFPI の FXa 阻害能を中和することを示した。コンシズマブの TFPI 中和作用は *in vitro* 及び *in vivo* 試験により評価されている。*In vitro* 評価によりヒトの血漿及び全血において FXa 活性及びトロンビン生成を増加させ、血栓形成を改善することが示された。*In vivo* 試験によりコンシズマブの静脈内投与だけでなく皮下投与でも出血量が低下することが示された。

さらに *in vitro* 試験によりコンシズマブはプロテイン C の活性化及びアンチトロンビンのトロンビンに対する阻害作用に影響を与えないことが示された。複数の薬物相互作用試験からのデータは、コン

シズマブによる予防治療を受けている患者において破綻出血の治療に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤（rFVIII）及び遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤（rFIX）を使用することを支持するものであった。

詳細は Module 2.6.2 に示す。

2.7.2.1.3　　臨床薬理試験

コンシズマブの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN7415 と 4 桁の固有の番号（例：NN7415-4311）にて特定する。本概要では、臨床試験は 4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」（例：4311 試験）と表記する。本概要に示すヒトにおけるコンシズマブの薬物動態特性及び薬力学的作用特性は、4 つの第 1 相試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）、2 つの第 2 相試験（4255 試験及び 4310 試験）及び 1 つの第 3 相試験（4311 試験の主要パート）の結果に基づいている。また、現在別の第 3 相試験の 4307 試験を実施中である。

薬物動態及び薬力学的作用のデータに関連した試験の目的は、インヒビター保有の有無に関わらず血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブによる治療の薬物動態特性及び薬力学的作用特性を特定することであった。第 3 相試験においては、薬物動態測定は被験者ごとの維持用量の設定にも用いられた。

各試験の結果の要約を含む薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験の概略を表 2.7.2.2-1 に示す。全試験を通しての結果は 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.1.3.1　　試験対象集団

2.7.2.1.3.1.1　　健康被験者

健康被験者におけるコンシズマブの薬物動態特性及び薬力学的作用特性は最初の 3 つの第 1 相試験で評価された（試験対象集団の選択に関する詳細は各治験総括報告書に示す）：

- 3813 試験－血友病患者も含む〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 9.3〕
- 3981 試験－日本人被験者〔3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 9.3〕
- 3986 試験〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 9.3〕

2.7.2.1.3.1.2　　血友病患者

血友病患者におけるコンシズマブの薬物動態特性及び薬力学的作用特性は以下の 5 つの第 1～3 相試験全体を通じて評価された（試験対象集団の選択に関する詳細は各治験総括報告書に示す）。

- 3813 試験－インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者、健康被験者も含む〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 9.3〕
- 4159 試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.3〕
- 4255 試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 9.3〕
- 4310 試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3〕

- 4311 試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3〕

2.7.2.1.3.2　試験デザイン

各試験の試験デザインについては、表 2.7.2.2-1 に示す。試験に参加したすべての健康被験者及び血友病患者は男性であった。第 1 相試験及び第 2 相試験は成人（18 歳以上）のみが組み入れられ、第 3 相試験では青年（12 歳以上）も組み入れた。3813 試験、3981 試験及び 4159 試験は無作為割り付け、二重盲検プラセボ対照試験であり、その他の試験は非盲検試験であった。第 2 相試験及び第 3 相試験は、24 週又は 32 週（試験と投与群によって異なる）の主要パートと 52 週以上（第 2 相試験）又は最長 136 週（第 3 相試験）の延長パートから構成された。4310 試験では遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）、4311 試験ではバイパス製剤による出血時治療のみを受ける対照群を設けており、主要パート完了後の試験の残りの投与期間ではコンシズマブによる治療に移行した。

第 2 相試験の 4255 試験及び 4310 試験では、被験者はコンシズマブの維持用量として 0.15 mg/kg の 1 日 1 回投与を受けた（コンシズマブによる治療中に発現した治療された自然出血エピソードの回数に基づき、0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。4310 試験では、被験者は初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg の投与を受けた。

4311 試験の試験再開後（コンシズマブの治療の一時中断後：2.7.2.1.3.3 項）、被験者は速やかに定常状態に到達するために初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg の投与を受け、2 日目以降にコンシズマブ 0.20 mg/kg の 1 日 1 回投与を受けた。0.20 mg/kg で 4 週以上投与を受けた後に測定した血漿中コンシズマブ濃度に基づき、被験者ごとに 1 日 1 回の維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかに設定することとした。

本概要では主に、第 3 相ピボタル試験の 4311 試験に焦点をあてる。承認取得対象の集団及び投与方法を反映するために、本試験からの結果は試験再開後に得られたデータにのみ基づいた。薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントは、治療群 2～4 のみがコンシズマブの投与を受けた 24 週時点と定義された。このため、評価及び解析は「最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment（OTexIR）」の解析データセットの治療群 2～4 に基づく。4311 試験のデータセット及び観察期間については治験総括報告書〔4311 試験、（Module 5.3.5.1）Section 9.7.1.1〕に提示する。

2.7.2.1.3.3　コンシズマブによる治療の一時中断

第 3 相試験は 2019 年 10 月に開始された。第 3 相試験に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、4307 試験、4311 試験及び 4255 試験のコンシズマブによる治療は 2020 年 3 月に一時中断され、その後これらの臨床試験は実施保留（Clinical Hold）とされた。血栓塞栓性事象及びこれまでに得られたデータの調査結果に基づき、その後コンシズマブによる治療を受ける被験者に血栓塞栓性事象が発現するリスクを低減するために、治験実施計画書に以下の変更を行った。

主要なリスク低減策：

- 軽度及び中等度の破綻出血の治療ガイダンスを変更し、コンシズマブの予防治療中に凝固因子製剤又はバイパス製剤を使用する場合は最低用量を使用するよう指針を示した。
- 出血が疑われる場合、被験者は必ず治験実施医療機関に連絡しなければならないこととした。

追加のリスク低減策：

- コンシズマブの投与方法を更新し、初期の 1 日用量を 0.20 mg/kg（0.25 mg/kg から変更）とし、1 日維持用量を 0.25 mg/kg に増量又は 0.15 mg/kg に減量する基準（4 週時の来院におけるコンシズマブ曝露量に基づく）を示した。負荷用量は 1.0 mg/kg のまま変更しないこととした。
- 待機的大手術は許可しないこととした。
- 試験中断に関する規則を改訂し、重大な血栓塞栓性事象、播種性血管内凝固、血栓性微小血管症又は治験薬との関連性が否定できない死亡のうち、いずれか 1 件（2 件から変更）発現した場合には、ノボ ノルディスク社の安全性委員会による緊急の評価及びデータモニタリング委員会との相談を行う旨を規定した。

第 3 相ピボタル試験の試験デザイン及び統計解析の変更は、規制当局との相談の上で行われた。臨床試験の実施保留（Clinical Hold）は 2020 年 8 月に解除された。

試験中断がそれぞれの試験へ与えた影響に関する詳細は、各試験の治験総括報告書に提示する〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 7.3、4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.4〕。

治療の一時中断前の最初のベースライン時（来院 2）に 24 時間薬物動態／薬力学的作用プロファイルの測定を行った被験者については、試験再開後のベースライン（来院 2a）以降の試料採取は投与前及び投与後 24 時間のみ行われた。

2.7.2.1.3.4　薬物動態及び薬力学的作用の評価のための分析法

コンシズマブは、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて定量化された。この測定法ではコンシズマブの標的である TFPI との結合型及び非結合型を合わせた、総血漿中濃度が測定された（Module 2.7.1.1.6.2.1）。

血漿中の遊離 TFPI（すなわちコンシズマブと結合していない TFPI）は市販の ELISA キットを用いて定量化した（Module 2.7.1.1.6.3.1）。

トロンビン生成（TG）では 6 つのサブパラーメータ（ピークトロンビン生成量、内因性総トロンビン生成量、内因性総トロンビン生成量比、速度指数、ピークトロンビン生成量に至るまでの時間、及びトロンビン生成開始時間）を算出した（Module 2.7.1.1.6.3.2）。

定量下限値（LLoQ）を下回る測定値については LLoQ の半分の値とした。

詳細は Module 2.7.1.1.6 に示す。

2.7.2.1.3.5　薬物動態及び薬力学的作用パラメータ

試験別の最も重要な薬物動態パラメータを表 2.7.2.1-1 に示す。薬物動態評価のための採血ポイントは表 2.7.2.1-3 に示す。

1 投与間隔 τ における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）は、0～24 時間（0 をコンシズマブの投与時間とする）について線形台形法を用いて算出した。コンシズマブの最高血漿中濃度（C_{max}）はコンシズマブ投与後（4311 試験では 0～24 時間）に測定した最高濃度とした。コンシズマブの投与前（トラフ）の血漿中濃度（C_{trough}）は、次のコンシズマブの投与前に測定された濃度とした。3813 試験及び 3981 試験で評価された追加の薬物動態パラメータに関する詳細については、各試験の治験総括報告書に示す〔3813 試験（Module 5.3.3.1）及び 3981 試験（Module 5.3.3.1）〕。

表 2.7.2.1-1　　コンシズマブの臨床試験における薬物動態パラメータ

Parameter	3813[a]	3981[a]	3986	4159	4255	4310	4311[c]
$AUC_{(0-\tau)}$				x[b]			x
C_{max}	x	x		x			x
C_{trough}			x	x	x	x	x

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve during a dosing interval τ, C_{max}: maximum concentration, C_{trough}: trough concentration at the end of a dosing interval.

[a] For additional PK parameters assessed in the trials, see the CTRs: Trial 3813 (M5.3.3.1) and Trial 3981 (M5.3.3.1).

[b] Concizumab was dosed Q4D, $AUC_{0-\tau}$ was measured for the second last dose.

[c] Results from this trial are based only on data obtained for patients on the concizumab dosing regimen after treatment restart (On-treatment without data on initial regimen).

本概要において、重要な薬力学的作用パラメータとして遊離 TFPI 及びトロンビン生成に焦点をあてる。試験別の薬力学的作用パラメータの概観を表 2.7.2.1-2 に示す。薬力学的作用評価のための採血ポイントは、遊離 TFPI については表 2.7.2.1-4 に、トロンビン生成については表 2.7.2.1-5 に示す。

表 2.7.2.1-2　　コンシズマブの臨床試験における薬力学的作用パラメータ

Parameter	3813	3981	3986	4159	4255	4310	4311	4307
Free TFPI	x	x	x	x	x	x	x	x
Thrombin generation[a]			x	x	x	x	x	x

TFPI: Tissue factor pathway inhibitor.

[a] Assessment of 6 parameters: thrombin peak, endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio, time to thrombin peak, lag time and velocity index.

[b] Results from this trial are based only on data obtained for patients on the concizumab dosing regimen after treatment restart (On-treatment without data on initial regimen).

表 2.7.2.1-3　　薬物動態評価のための採血ポイント

Trial			Pre-dose	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	1 h	3 h	4 h	6 h	8 h	9 h	12 h	24 h	36 h	48 h	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	11 d	15 d	20 d	22 d	29 d	32 d	35 d
3813[a]	**SD**	**i.v.**	x	x	x		x	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		
	SD	**s.c.**	x	x				x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		
3981	**SD**	**s.c.**	x	x				x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	x	x	
3986[b]	**Q2D**	**s.c.**	x						x													x[c]				x[c]				
4159	**Q4D**	**s.c.**	x								x[d]							x[e]				x[e]			x[e]			x[e]		x[e]
4255	**QD**	**s.c.**	x[f,g]						x[g]	x[g]		x[g]		x[g]	x[g]	x[g]														
4310	**QD**	**s.c.**	x[h,i]			x[h]			x[h]	x[h]		x[h]		x[h]	x[h]	x[h]														
4311	**QD**	**s.c.**	x[j,k]							x[j]		x[j]		x[j]		x[j]														

i.v.: intravenous, Q2D: dosing every 2nd day, Q4D: dosing every 4th day, QD: daily dosing, s.c.: subcutatenous, SD: single dose.

[a] A final blood sample was collected at the end-of-trial visit at up to 43 days after dosing.

[b] Blood samples were collected both 1 hour pre- and 1 hour post-dosing at all 8 dosing visits as well as at the follow-up visit (trial day 22) and end-of-trial visit (trial day 35).

[c] Time points indicate time after last dosing (trial day 15).

[d] Sampling time point on days 18 and 42 (last dosing visit) only.

[e] Time points indicate time after last dosing (trial day 42).

[f] Blood samples were collected at all visits during treatment except at week 1. Samples were collected pre-dose at week 24, at the end-of-trial visit (at up to week 126) and at unscheduled visits.

[g] For the unscheduled 24-hour profile.

[h] For 24-hour profiles at weeks 1 and 25.

[i] Blood samples were collected at all visits during treatment. Samples were collected pre-dose at weeks 0, 1, 24, 25 and at the end-of-trial visit (at up to week 118).

[j] For 24-hour profiles at weeks 0 and 24. For patients who had a full 24-hour PK/PD profile measured at visit 2 prior to the treatment pause, only pre-dose and 24-hour post-dose samples were taken at visit 2a after restart.

[k] Blood samples were collected pre-dose at all visits during treatment except at weeks 6 and 30, where samples were not collected.

表 2.7.2.1-4　　遊離 TFPI 評価のための採血ポイント

Trial			Pre-dose	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	1 h	3 h	4 h	6 h	8 h	9 h	12 h	24 h	36 h	48 h	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	10 d	14 d	20 d	21 d	28 d	32 d	35 d
3813[a]	SD	i.v.	x	x	x		x	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		
	SD	s.c.	x	x				x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		
3981	SD	s.c.	x	x				x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	
3986[b]	Q2D	s.c.	x						x														x[c]			x[c]				
4159	Q4D	s.c.	x								x[d]							x[e]					x[e]		x[e]			x[e]		x[e]
4255	QD	s.c.	x[f,g]						x[g]	x[g]		x[g]		x[g]	x[g]	x[g]														
4310	QD	s.c.	x[h]																											
4311	QD	s.c.	x[i,j]							x[i]		x[i]		x[i]		x[i]														

i.v.: intravenous, Q2D: dosing every 2nd day, Q4D: dosing every 4th day, QD: daily dosing, s.c.: subcutatenous, SD: single dose, TFPI: tissue factor pathway inhibitor.

[a] A final blood sample was collected at the end-of-trial visit at up to 43 days after dosing.

[b] Blood samples were collected both 1 hour pre- and 1 hour post-dosing at all 8 dosing visits as well as at the follow-up visit (trial day 22) and end-of-trial visit (trial day 35).

[c] Time points indicate time after last dosing (trial day 15).

[d] Sampling time point on trial days 18 and 42 (last dosing visit) only.

[e] Time points indicate time after last dosing (trial day 42).

[f] Blood samples were collected at screening (14-21 days before 1st dosing visit) and at all visits during treatment except at week 1. Samples were collected pre-dose at week 24, at the end-of-trial visit (at up to week 126) and at unscheduled visits.

[g] For the unscheduled 24-hour profile.

[h] Blood samples were collected at all visits during treatment. Samples were collected pre-dose at weeks 0, 1, 24, 25 and at the end-of-trial visit (at up to week 118).

[i] For 24-hour profiles at weeks 0 and 24. For patients who had a full 24-hour PK/PD profile measured at visit 2 prior to the treatment pause, only pre-dose and 24-hour post-dose samples were taken at visit 2a after restart.

[j] Blood samples were collected pre-dose at all visits during treatment except at weeks 6 and 30, where samples were not collected.

表 2.7.2.1-5　　トロンビン生成評価のための採血ポイント

Trial			Pre-dose	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	1 h	3 h	4 h	6 h	8 h	9 h	12 h	24 h	36 h	48 h	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	10 d	14 d	20 d	21 d	28 d	32 d	35 d
3986[a]	**Q2D**	**s.c.**	x						x														x[b]			x[b]				
4159	**Q4D**	**s.c.**	x								x[c]							x[d]					x[d]		x[d]			x[d]		x[d]
4255	**QD**	**s.c.**	x[e]						x[f]	x[f]		x[f]		x[f]	x[f]	x[f]														
4310	**QD**	**s.c.**	x[g,h]			x[g]			x[g]	x[g]		x[g]		x[g]	x[g]	x[g]														
4311	**QD**	**s.c.**	x[i,j]									x[i]				x[i]														

i.v.: intravenous, Q2D: dosing every 2nd day, Q4D: dosing every 4th day, QD: daily dosing, s.c.: subcutatenous, SD: single dose.

[a] Blood samples were collected both 1 hour pre- and 1 hour post-dosing at all 8 dosing visits as well as at the follow-up visit (trial day 22) and end-of-trial visit (trial day 35).

[b] Time points indicate time after last dosing (trial day 15).

[c] Sampling time point on trial days 18 and 42 (last dosing visit) only.

[d] Time points indicate time after last dosing (trial day 42).

[e] Blood samples were collected at screening (14-21 days before 1st dosing visit) and at all visits during treatment except at week 1. Samples were collected pre-dose at week 24, at the end-of-trial visit (at up to week 126) and at unscheduled visits.

[f] For the unscheduled 24-hour profile.

[g] For 24-hour profiles at weeks 1 and 25.

[h] Blood samples were collected at all visits during treatment. Samples were collected pre-dose at weeks 0, 1, 24, 25 and at the end-of-trial visit (at up to week 118).

[i] For 24-hour profiles at weeks 0 and 24. For patients who had a full 24-hour PK/PD profile measured at visit 2 prior to the treatment pause, only pre-dose and 24-hour post-dose samples were taken at visit 2a after restart.

[j] Blood samples were collected pre-dose at all visits during treatment except at weeks 6 and 30, where samples were not collected.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態及び薬力学的作用の評価を含むすべての試験の一覧を表 2.7.2.2-1 に示す。詳細は Module 2.7.6 の各試験の概要に示す。

表 2.7.2.2-1　　コンシズマブの薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験の概観

試験 ID 相 状況	目的	試験デザイン	対象被験者	投与経路及び投与方法	薬物動態の結果	薬力学的作用の結果
38131 完了	主要目的：安全性 副次的目的：薬物動態及び薬力学的作用	多施設共同、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、単回投与、用量漸増、安全性試験	男性被験者 52 例（18～60 歳） • 健康被験者 28 例（コンシズマブ投与 21 例、プラセボ投与 7 例） • 血友病 A 患者 21 例（コンシズマブ投与 15 例、プラセボ投与 6 例） • 血友病 B 患者 3 例（すべてコンシズマブ投与）	単回静脈内投与 • 健康被験者（12 例）：0.0005、0.005、0.05、0.25 mg/kg • 血友病患者（血友病 A 患者 9 例、血友病 B 患者 3 例）：0.25、1、3、9 mg/kg • プラセボ（健康被験者 4 例及び血友病患者 4 例） 単回皮下投与 • 健康被験者（9 例）：0.05、0.25、1 mg/kg • 血友病患者（血友病 A 患者 6 例）：1、3 mg/kg[a] • プラセボ（健康被験者 3 例及び血友病患者 2 例）	• コンシズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量増加に伴い、用量比例性を上回る増加を示した。 • 非線形性の薬物動態は、標的介在性の薬物動態に起因すると考えられ、コンシズマブの静脈内投与及び皮下投与後に確認された。 • 他の薬物動態パラメータも非線形性を反映していた。 • 薬物動態プロファイルは、健康被験者及び血友病患者ならびに血友病 A 患者と血友病 B 患者との間で類似していた。	• 血漿中遊離 TFPI 濃度は、健康被験者及び血友病患者のいずれにおいても、静脈内投与及び皮下投与のいずれにおいても、コンシズマブの用量の増加に伴い低下した。 • コンシズマブ曝露量の増加と共に遊離 TFPI 抑制の持続時間は増加した。 • 遊離 TFPI プロファイルは薬物動態プロファイルと逆相関を示した。 • 遊離 TFPI プロファイルは、健康被験者及び血友病患者間ならびに血友病 A 患者及び血友病 B 患者間で類似していた。

試験 ID 相 状況	目的	試験デザイン	対象被験者	投与経路及び投与方法	薬物動態の結果	薬力学的作用の結果
3981[b] 1 完了	主要目的：薬物動態 副次的目的：安全性及び薬力学的作用	1 施設、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験	日本人健康被験者 8 例（21～41 歳） • コンシズマブ投与 6 例 • プラセボ投与 2 例	単回皮下投与 • 0.25、1 mg/kg • プラセボ	• コンシズマブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は高用量で増加した。	• 血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブ投与後に用量依存的に減少した。 • 遊離 TFPI プロファイルは薬物動態プロファイルと逆相関を示した。
3986 1 完了	主要目的：安全性 副次的目的：薬物動態及び薬力学的作用	多施設共同、非盲検、反復投与試験	男性健康被験者 4 例（23～64 歳）[c]	反復皮下投与 • 健康被験者：0.25 mg/kg（隔日投与、8 回）	• 個々の薬物動態プロファイルは大きな被験者間変動が認められた。	• コンシズマブ投与後に血漿中遊離 TFPI 濃度は低下した。 • トロンビン生成パラメータは、コンシズマブ投与の影響を受けた：内因性総トロンビン生成量の平均値、速度指数及びピークトロンビン生成量の増加、ピークトロンビン生成量に至るまでの時間及びトロンビン生成開始時間の短縮

試験 ID 相 状況	目的	試験デザイン	対象被験者	投与経路及び投与方法	薬物動態の結果	薬力学的作用の結果
41591 完了	主要目的：安全性 副次的目的：薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性	国際共同、多施設共同、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、反復投与、用量漸増試験	男性血友病 A 患者 24 例（FVIII 活性≤ 2%）（19～54 歳） • コンシズマブ投与 18 例 • プラセボ投与 6 例	反復皮下投与 • 0.25、0.5 及び 0.8 mg/kg[d]（4 日毎、12 回） • プラセボ	• 標的介在性の薬物動態（2.7.2.3.1.2.3 項）により、C_{max}、AUC_{τ}及びC_{trough}は用量増加に伴い増加したが、非線形の薬物動態を示した。	• 血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブの用量の増加に伴い減少し、遊離 TFPI プロファイルは、薬物動態プロファイルと逆相関を示した。 • トロンビン生成パラメータは、コンシズマブによる予防治療の影響を受けた：ピークトロンビン生成量、内因性総トロンビン生成量及び速度指数増加し、ピークトロンビン生成量は用量依存的に増加した。
42552 完了（主要パート及び延長パート）	主要目的：有効性 副次的目的：長期有効性、安全性及び免疫原性	国際共同、多施設共同、1 群、非盲検、反復投与、有効性及び安全性試験	男性血友病 A 患者 36 例（重症、FVIII 活性＜1%）（19～65 歳）	反復皮下投与 • 0.15 mg/kg 1 日 1 回投与（各被験者の出血状況に基づき 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。	• 投与開始から 24 週及び 76 週以上の時点で、血漿中コンシズマブ濃度は大きな被験者間変動がみられた。	• コンシズマブによる予防投与開始後 24 及び 76 週に血漿中遊離 TFPI 濃度は低下した。 • コンシズマブによる予防投与開始後 24 及び 76 週にピークトロンビン生成量、内因性総トロンビン生成量及び速度指数は、正常血漿の範囲内であった。

試験 ID 相 状況	目的	試験デザイン	対象被験者	投与経路及び投与方法	薬物動態の結果	薬力学的作用の結果
4310 2 完了（主要パート及び延長パート）	主要目的：有効性 副次的目的：長期有効性、安全性及び免疫原性	国際共同、多施設、無作為割り付け、非盲検、対照、有効性及び安全性試験	男性血友病患者 25 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者 15 例、インヒビターを保有する血友病 B 患者 10 例）（18～59 歳）[e] • 主要パートにおいて 17 例がコンシズマブによる予防治療を受けた。 • 延長パートにおいてさらに 8 例が rFVIIa による出血時治療から移行した。	反復皮下投与 • 初回投与時に負荷投与として 0.5 mg/kg を投与 • 維持用量 0.15 mg/kg 1 日 1 回投与（各被験者の出血状況に基づき 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）	• 投与開始から 24 週及び 76 週以上の時点で、血漿中コンシズマブ濃度は大きな被験者間変動がみられた。	• コンシズマブによる予防治療開始後 24 及び 76 週に血漿中遊離 TFPI 濃度は低下した。 • コンシズマブによる予防投与開始後 24 及び 76 週にピークトロンビン生成量、内因性総トロンビン生成量及び速度指数は、正常血漿の範囲内であった。

試験 ID 相 状況	目的	試験デザイン	対象被験者	投与経路及び投与方法	薬物動態の結果	薬力学的作用の結果
4311 3 主要解析の cut-off まで完了 延長パート実施中	主要目的：有効性 副次的目的：安全性、薬物動態及び薬力学的作用 探索的目的：治療の選好性	多施設、部分的無作為割り付け[f]、非盲検試験	男性血友病患者 99 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者 62 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 37 例）（12 歳以上）が主要パートの再開後にコンシズマブによる予防治療を受けた（治療群 2～4）[g]	反復皮下投与 • 初回投与時に負荷投与として 1 mg/kg を投与 • 初期の 1 日 1 回用量は 0.20 mg/kg とし、投与開始から 4 週の曝露量に基づき、個々の維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定（試験再開後の投与方法）	• コンシズマブの曝露量の範囲は投与期間を通じて安定していた。 • 被験者ごとの維持用量の設定後、大部分の被験者のコンシズマブの曝露量は、集団レベルで安定したコンシズマブの曝露量範囲内に含まれた。 • 初回の 1 mg/kg の負荷投与後、コンシズマブの血漿中濃度は速やかに定常状態に達し、維持用量の 1 日 1 回投与により安定した濃度を維持した。	• 血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブによる予防治療後に低下し、投与期間を通じて安定していた。 • コンシズマブによる予防治療後にピークトロンビン生成量が上昇し、投与期間を通じて安定していた。 • トロンビン生成開始時間、速度指数、内因性総トロンビン生成量、内因性総トロンビン生成量比及びトロンビンピーク到達時間は、コンシズマブ予防治療開始後 24 週に正常血漿の範囲内に到達した。

AUC：曲線下面積、TFPI：組織因子経路インヒビター

[a] 血友病患者を対象にコンシズマブ 9 mg/kg 皮下投与が計画されたが、実施されなかった。

[b] 本試験は日本人被験者を対象に英国の施設で実施された。

[c] 3986 試験は健康被験者（0.25 mg/kg、4 例）及び血友病患者（0.5 mg/kg：4 例、1 mg/kg：4 例）を組み入れる計画であった。しかし、本試験は健康被験者（4 例）への 0.25 mg/kg 投与が完了した後、中止された。

[d] 1.1 及び 1.5 mg/kg の用量の投与も計画されていたが、実施されなかった。4159 試験は、ひとつ前の用量コホートからの曝露量に基づき、各用量コホート間の用量の調整を可能とする試験デザインであった。

[e] 25 例が延長パートでコンシズマブの投与を受けた。主要パートでは 26 例の被験者が無作為割り付けされ、rFVIIa による出血時治療に割り付けられた 1 例が延長パート前に試験を中止したため、コンシズマブの投与を受けなかった。

[f] 被験者は最初、試験登録前の治療法に基づいて無作為割り付け群（治療群 1 及び 2）又は非無作為割り付け群（治療群 3 及び 4）に割り当てられた。一時中断後の試験の再開後、これらの被験者は元の治療群に割り当てられ、新たに組み入れられた被験者は割り当てられるか、無作為割り付けされた。

[g] 最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment 観察期間（OTexIR）解析データセットにおいて、治療群 2～4 で試験再開後のコンシズマブの新しい投与方法で投与を受けた被験者は 99 例のみであった。試験の主要パートにおいてコンシズマブの投与を受けた被験者（最初の投与方法と新しい投与方法を含む）は 114 例であった。主要解析の cut-off 時点、つまり主要パートを完了しコンシズマブによる予防治療を開始した治療群 1 の被験者も含むと、127 例の被験者がコンシズマブの投与を受けていた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験の結果及び結論は、コンシズマブの投与経路（静脈内投与、皮下投与）、試験対象集団の種類（健康被験者、血友病の分類）、投与方法（単回投与、反復投与）ごとに別の項に示す。本概要は第 1 相試験及び第 3 相試験から得られた結果に焦点をあてる。コンシズマブによる長期予防治療に関する項では、承認取得対象の集団及び投与方法を反映するために、第 3 相試験の 4311 試験の試験再開後に得られた結果に焦点をあてる。4311 試験の治療中断前及び第 2 相試験の 4310 試験から得られた結果は投与方法が異なるため、提示しない。

最終化された各試験の治験総括報告書の臨床試験概要は Module 2.7.6 に提示する。各試験の薬物動態及び薬力学的作用評価のための採血ポイントは、薬物動態は表 2.7.2.1-3 に、遊離 TFPI は表 2.7.2.1-4 に、トロンビン生成は表 2.7.2.1-5 に示す。

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 薬物動態の結果

コンシズマブは非線形の薬物動態を示すことが確認されている。健康被験者及び血友病患者に対し静脈内及び皮下に単回投与及び反復投与を行った後のコンシズマブの曝露量は用量依存的に増加したが、非線形性を示した。この現象は標的介在性の薬物動態（TMDD）によるものと考えられた。詳細は 2.7.2.3.1.2.3 項に示す。血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者）、年齢（青年及び成人）、人種（アジア人）、国（日本、米国）、BMI ならびに腎機能障害及び肝機能障害の程度別の部分集団を通じて、コンシズマブの薬物動態特性に特筆すべき違いは認められなかった。4311 試験において個別の維持用量設定後、コンシズマブの曝露量の範囲は投与期間を通じて安定しており、これは提案する投与方法を支持するものであった。

2.7.2.3.1.2 単回投与時の薬物動態

2.7.2.3.1.2.1 静脈内投与

2.7.2.3.1.2.1.1 健康被験者

健康被験者に対しコンシズマブを単回静脈内投与した後の薬物動態は 3813 試験で評価した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.1〕。12 例の健康被験者がコンシズマブ 0.0005、0.005、0.05 又は 0.25 mg/kg の単回静脈内投与を受け、4 例がプラセボの投与を受けた。各コホートでは 3 例が実薬の投与を受け、1 例がプラセボの投与を受けた。

健康被験者の静脈内投与後の薬物動態は、コンシズマブの薬物動態が線形性を逸脱していることを示していた（図 2.7.2.3-1）。

2.7.2.3.1.2.1.2 血友病患者

血友病患者に対しコンシズマブを単回静脈内投与した後の薬物動態を 3813 試験で評価した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.1〕。12 例の血友病患者がコンシズマブ 0.25、1、3 又は 9 mg/kg の単回静脈内投与を受け、4 例がプラセボの投与を受けた。各コホートでは 3 例が実薬の投与を受け、1 例

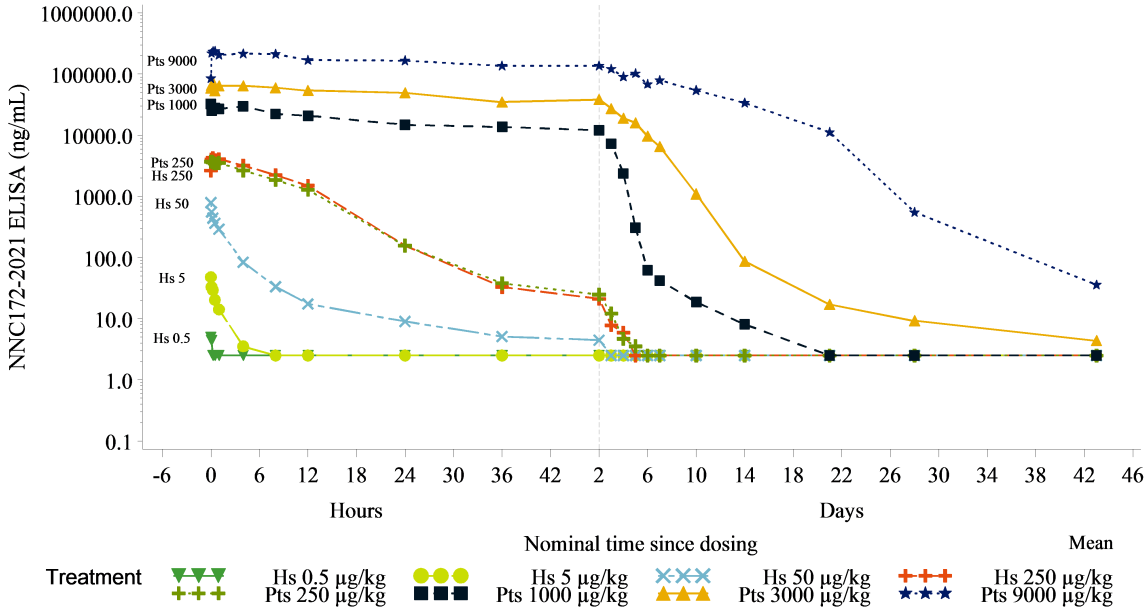
がプラセボの投与を受けた。0.25、1 及び 3 mg/kg のコホートはそれぞれ 1 例の血友病 B 患者が含まれており、残り（すべての用量コホートの実薬及びプラセボ）は血友病 A 患者であった。

血友病患者の静脈内投与後の薬物動態プロファイルも、非線形であった（図 2.7.2.3-1）。血友病患者におけるコンシズマブの薬物動態は健康被験者と同様であり、両集団の 0.25 mg/kg の投与を受けた後の薬物動態プロファイルの平均はほぼ同一であった。血友病 B 患者の薬物動態プロファイルは同じ投与量の血友病 A 患者のプロファイルと類似しており、血友病の分類間でも類似性が認められた。

2.7.2.3.1.2.1.3　用量比例性

3813 試験の平均薬物動態プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1　健康被験者及び血友病患者におけるコンシズマブの単回静脈内投与時の平均血漿中濃度の経時推移－3813 試験



The vertical dashed line presents a shift in scale from hours to days at 2 days.

NNC 172-2021: concizumab, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, Hs: healthy subjects, i.v.: intravenous, Pts: haemophilia patients.
N=3 in each dose cohort, except for 0.5 µg/kg (0.0005 mg/kg), where N=2 as 1 subject in this cohort had concizumab plasma measurements below the lower limit of quantification (5 ng/mL).
For the corresponding plot on a linear scale, see Trial 3813 (M5.3.3.1), TFL Figure 14.2.58.

3813 試験では、各用量コホートにおいて以下の薬物動態パラメータを算出した：

血漿中コンシズマブ濃度－時間曲線下面積（AUC）〔$AUC_{0-\infty}$（投与後 0 時間から無限大時間までの AUC）、AUC_{0-t}（投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの AUC）〕、クリアランス（CL）、最高血漿中濃度（C_{max}）、平均滞留時間（MRT）、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）、定常状態での分布容積（V_{ss}）及び終末相における見かけの分布容積（V_z）

コンシズマブの薬物動態を説明するために最も関連性の高い薬物動態パラメータである C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、CL 及び $t_{1/2}$ について、健康被験者及び血友病患者両方のパラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1　健康被験者及び血友病患者における静脈内投与時のコンシズマブの薬物動態パラメーター－3813 試験

Parameter	Healthy subjects – i.v. – trial 3813			
	0.0005 mg/kg[a]	0.005 mg/kg	0.05 mg/kg	0.25 mg/kg
N	2	3	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV%))	6.19 (15.3)	45.3 (36.7)	785 (16.0)	4457 (5.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV%))	0.288 (11.1)	28.5 (81.0)	1513 (33.6)	44575 (15.1)
CL (ml/h/kg) (geometric mean (CV%))	1750 (10.0)	176 (75.9)	33.4 (38.2)	5.78 (16.6)
$T_{1/2}$ (h) (geometric mean (CV%))	-	-	-	25.7 (4.4)

Parameter	Haemophilia patients – i.v. – trial 3813			
	0.25 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg
N	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV%))	3997 (8.7)	35252 (14.7)	74342 (3.1)	239053 (30.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV%))	38256 (9.8)	1175441 (24.5)	5176337 (9.3)	32865565 (30.0)
CL (ml/h/kg) (geometric mean (CV%))	6.53 (11.0)	0.913 (24.5)	0.564 (13.0)	0.27 (30.2)
$T_{1/2}$ (h) (geometric mean (CV%))	31 (12.3)	49.3 (9.8)	73.1 (21.6)	65.2 (16.7)

$AUC_{0-\infty}$: area under the concizumab plasma concentration–time curve from time zero to infinity, CL: clearance, C_{max}: maximum concizumab plasma concentration, CV%: geometric coefficient of variation, i.v.: intravenous, $t_{1/2}$: terminal half-life.

[a] 3 subjects in the cohort were dosed with concizumab, but 1 subject had concizumab plasma measurements below the lower limit of quantification (5 ng/mL).

C_{max}及び AUC に基づく静脈内投与後のコンシズマブの全身曝露量は、用量と $AUC_{0-\infty}$の両対数プロットに示されたように〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-2〕、用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加した（表 2.7.2.3-1）。最低用量（0.0005 mg/kg）から最高用量（9 mg/kg）の範囲では、C_{max}の幾何平均値は 6.19～23.9×10^4 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は 0.29～32.9×10^6 ng×h/mL であった。コンシズマブのクリアランスの幾何平均値（得られている AUC_{0-t}に基づく）は、最低用量から最高用量までに 1750 mL/h/kg から 0.27 mL/h/kg に減少した。終末相の $t_{1/2}$の幾何平均値（最終測定時点に基づく）は 3 mg/kg の用量までは長くなり、25.7～73.1 時間（1.1～3 日）の範囲であった（表 2.7.2.3-1）。

2.7.2.3.1.2.2　皮下投与

2.7.2.3.1.2.2.1　健康被験者

健康被験者に対しコンシズマブを単回皮下投与した後の薬物動態は 3813 試験〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.2〕及び 3981 試験〔3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.1 及び 11.2.1〕で評価した。

3813 試験では、9 例の健康被験者がコンシズマブ 0.05、0.25、0.05 又は 1 mg/kg の単回皮下投与を受け、3 例がプラセボの投与を受けた。各コホートでは、3 例が実薬の投与を受け、1 例がプラセボの投与を受けた。

静脈内投与後と同様に、健康被験者のコンシズマブ皮下投与後の薬物動態は非線形であった（図 2.7.2.3-2）。

3981 試験では、6 例の健康被験者がコンシズマブ 0.25 又は 1 mg/kg の単回皮下投与を受け、2 例がプラセボの投与を受けた。各コホートでは、3 例が実薬の投与を受け、1 例がプラセボの投与を受けた。

日本人健康被験者におけるコンシズマブの薬物動態プロファイル（図 2.7.2.3-3）は 3813 試験の健康被験者（図 2.7.2.3-2）と同様であった。コンシズマブ 1 mg/kg の皮下投与を受けた後のコンシズマブの血漿中濃度は 0.25 mg/kg 投与時よりも高かった（図 2.7.2.3-3）。

2.7.2.3.1.2.2.2　血友病患者

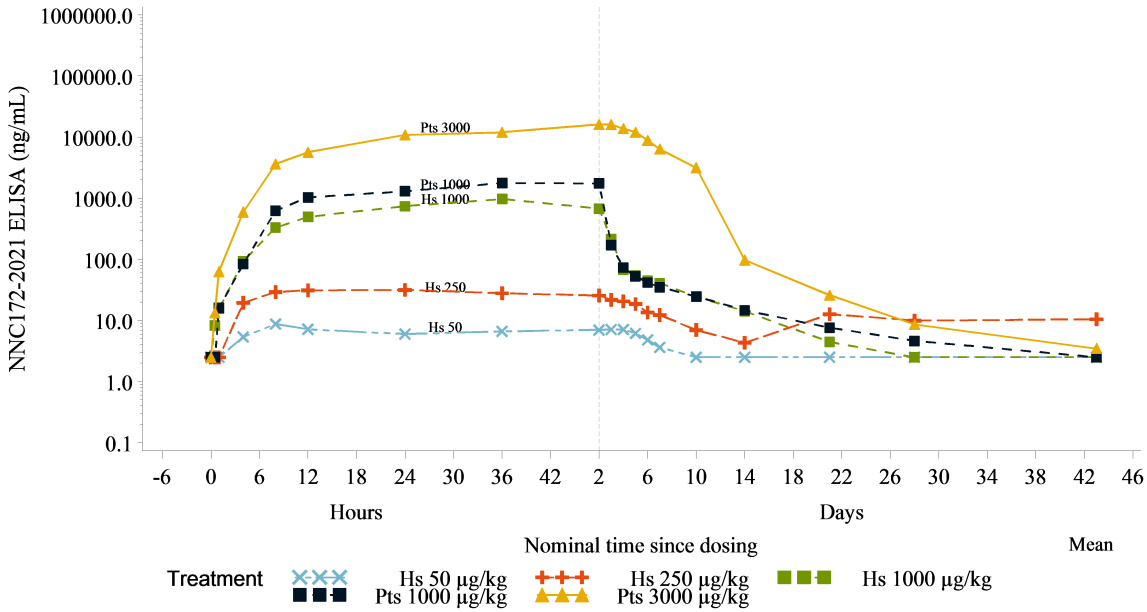
血友病患者に対しコンシズマブを単回皮下投与した後の薬物動態は 3813 試験で評価した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.2〕。6 例の血友病 A 患者がコンシズマブ 1 又は 3 mg/kg の単回皮下投与を受け、2 例がプラセボの投与を受けた。各コホートでは 3 例が実薬の投与を受け、1 例がプラセボの投与を受けた。

静脈内投与後と同様に、血友病患者のコンシズマブ皮下投与後の薬物動態プロファイルは非線形であった（図 2.7.2.3-2）。血友病患者におけるコンシズマブの薬物動態は健康被験者と同様であり、両集団の 1 mg/kg の投与を受けた後の平均薬物動態プロファイルは同程度であった。

2.7.2.3.1.2.2.3　用量比例性

3813 試験及び 3981 試験の平均薬物動態プロファイルを図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3 にそれぞれ示す。

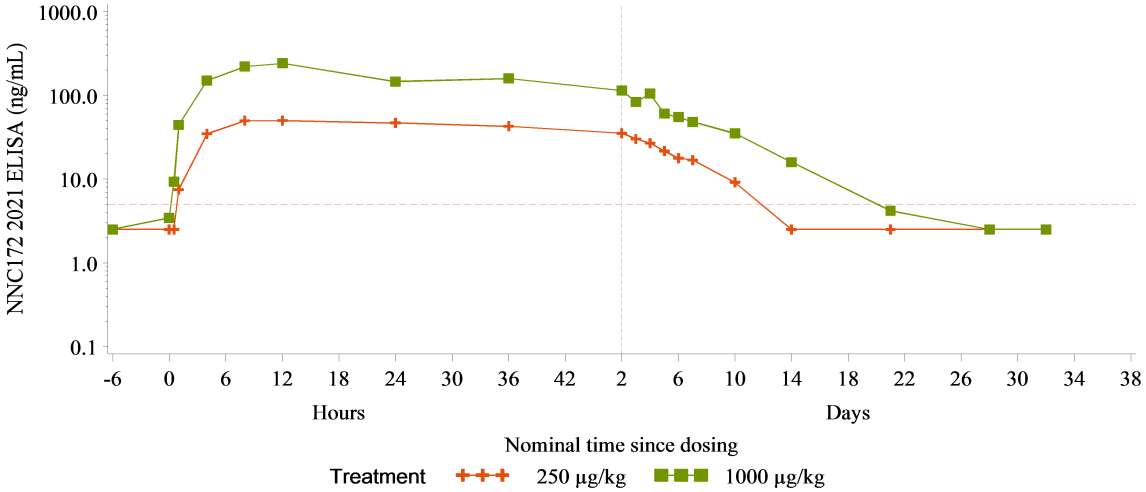
図 2.7.2.3-2　健康被験者及び血友病患者におけるコンシズマブの単回皮下投与時の平均血漿中濃度の経時推移－3813 試験



The vertical dashed line presents a shift in scale from hours to days at 2 days.

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, i.v.= intravenous, Hs: healthy subjects, NNC 172-2021: concizumab, Pts: haemophilia patients.
N=3 in each dose cohort.
For the corresponding plot on a linear scale, see Trial 3813 (M5.3.3.1), TFL Figure 14.2.56.

図 2.7.2.3-3　　健康被験者におけるコンシズマブの単回皮下投与時の平均血漿中濃度の経時推移－3981 試験



ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, NNC172-2021: concizumab.
N=3 in each dose cohort.

3813 試験では、薬物動態パラメータとして $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、CL/F、C_{max}、MRT、$t_{1/2}$、t_{max}、V_{ss}/F 及び V_Z/F を各用量コホート別（0.05 mg/kg コホートでは AUC_{0-t}、C_{max} 及び t_{max} のみが評価可能であった）に算出した。3981 試験では、用量コホート別に $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、CL/F、C_{max}、MRT、$t_{1/2}$、t_{max} 及び V_Z/F を算出した。3813 試験の健康被験者及び血友病患者ならびに 3981 試験の日本人健康被験者において最も関連性の高い薬物動態パラメータである C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F 及び $t_{1/2}$ を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2　健康被験者及び血友病患者における皮下投与時のコンシズマブの薬物動態パラメーター3813 試験及び 3981 試験

PK parameter	Healthy subjects – s.c. – trial 3813		
	0.05 mg/kg	**0.25 mg/kg**	**1 mg/kg**
N	3	3	3
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV%))	8.93 (27.3)	35.5 (18.8)	934 (42.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV%))	-	8197 (93.4)	52375 (36.8)
CL/F (ml/h/kg) (geometric mean (CV%))	-	30.6 (60.7)	19.1 (33.6)
$t_{1/2}$ (h) (geometric mean (CV%))	-	89.4 (20.1)	114 (4.8)
t_{max} (h) (median)	12	24	36
PK parameter	**Haemophilia patients – s.c. – trial 3813**		
	1 mg/kg	**3 mg/kg**	
N	3	3	
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV%))	838 (88.6)	15437 (42.4)	
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV%))	83244 (70.8)	2163346 (52.0)	
CL/F (ml/h/kg) (geometric mean (CV%))	12 (103.0)	1.39 (71.9)	
$t_{1/2}$ (h) (geometric mean (CV%))	104 (59.5)	69.4 (42.0)	
t_{max} (h) (median)	46.4	70.4	
PK parameter	**Healthy Japanese subjects – s.c. – trial 3981**		
	0.25 mg/kg	**1 mg/kg**	
N	3	3	
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV%))	55.1 (7.0)	252.4 (55.2)	
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) (geometric mean (CV%))	7067.8 (9.7)	24988.0 (23.3)	
CL/F (ml/h/kg) (geometric mean (CV%))	35.5 (8.6)	40.0 (20.9)	
$t_{1/2}$ (h) (geometric mean (CV%))	96.1 (10.5)	109.0 (15.1)	
t_{max} (h) (median)	12.1	11.8	

$AUC_{0-\infty}$: area under the concizumab plasma concentration–time curve from time zero to infinity, CL/F: apparent clearance, C_{max}: maximum concizumab plasma concentration, CV: geometric coefficient of variation, PK: pharmacokinetic(s), s.c.: subcutaneous, $t_{1/2}$: terminal half-life.
For the 0.05 mg/kg dose cohort, $AUC_{0-\infty}$, CL/F and $t_{1/2}$ were not calculated, as no subjects had continuous profiles above the lower limit of quantification (LLoQ = 5 ng/mL).

3813 試験では、C_{max} 及び AUC は、用量と $AUC_{0-\infty}$ の両対数プロットに示されたように〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-4〕、用量の増加に伴い用量比例性を上回る増加を示した（表 2.7.2.3-2）。0.05 mg/kg から 3 mg/kg の用量範囲では、C_{max} の幾何平均値は 8.93～15437 ng/mL、0.25 mg/kg から 3 mg/kg の用量範囲では、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 8197～2.16×10^6 ng×h/mL であった。コンシズマブの

CL/F の幾何平均値は用量の増加に伴い減少し、30.6 mL/h/kg（0.25 mg/kg）から 1.39 mL/h/kg（3 mg/kg）の範囲であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 69.4～114 時間（2.9～4.8 日）の範囲であったが、用量との明確な関連はみられず、被験者間変動が大きかった。また、t_{max} の中央値は 12～70.4 時間（0.5～2.9 日）の範囲であったが、用量との明確な関連はみられなかった（表 2.7.2.3-2）。3813 試験の治験実施計画書では、バイオアベイラビリティ（F）及び平均吸収時間（MAT）もエンドポイントとして含まれていたが、標的介在性の薬物動態（TMDD）のためこれらのパラメータについて本試験のデータから意味のある解釈ができなかったことから、これらのエンドポイントの算出は行わなかった（2.7.2.3.1.2.3 項）。

3981 試験において、日本人健康被験者の全身曝露量は、低用量（0.25 mg/kg）と比較して高用量（1 mg/kg）で増加した。0.25 mg/kg 及び 1 mg/kg 投与後の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 55.1 ng/mL 及び 252.4 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 7067.8 及び 24988 ng×h/mL であった。残りの薬物動態パラメータは両用量コホートで同様であり、0.25 mg/kg 及び 1 mg/kg 投与後の CL/F の幾何平均値はそれぞれ 35.5 及び 40 mL/h/kg、$t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 96.1 及び 109 時間、t_{max} の中央値はそれぞれ 12.1 及び 11.8 時間であった（表 2.7.2.3-2）。

2.7.2.3.1.2.3　　標的介在性の薬物動態（TMDD）

薬物動態試験から、AUC 及び C_{max} に基づくコンシズマブの全身曝露量は、用量の増加に伴い用量比例性を上回る増加を示した（表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）。また、高用量のコンシズマブ投与後は、血漿中コンシズマブ濃度に大きな被験者間変動及び被験者内変動がみられた（2.7.2.3.1.2.1 及び 2.7.2.3.1.2.2 項）。

コンシズマブの非線形の消失は、コンシズマブの内皮細胞上の TFPI（標的）への結合、その後のエンドサイトーシス及び分解（標的介在性のクリアランス）によって起こる標的介在性の薬物動態（TMDD）によるものと考えられる。コンシズマブに結合できる標的が少ないとき、消失経路が飽和する。これが標的介在性のクリアランスに影響を与え、その結果コンシズマブの血漿中濃度及び総曝露量に大きなばらつきが生じる。TMDD はモノクローナル抗体において一般的な特徴である[1,2]。

TFPI は内皮細胞上（約 92%）、血小板（約 1%）及び血漿（約 7%）に存在している[3,4]。コンシズマブは内皮細胞上の TFPI に高い親和性で結合し、続いてコンシズマブ－TFPI 複合体の消失が起こる。コンシズマブの TFPI への結合は、内皮細胞に存在する標的（TFPI）の量により決定される飽和過程である。この標的介在性のクリアランス経路はコンシズマブの全体のクリアランスに寄与しており、高い血漿中濃度では細胞表面の標的の数が限られていることから飽和し、一般的にはクリアランス値の低下及び非線形の薬物動態につながる[2]。

コンシズマブは上記の薬物－標的複合体の消失経路に加え、他のモノクローナル抗体と同様に主に異化（半減期：約 3 週間）により、線形の消失経路も有している。

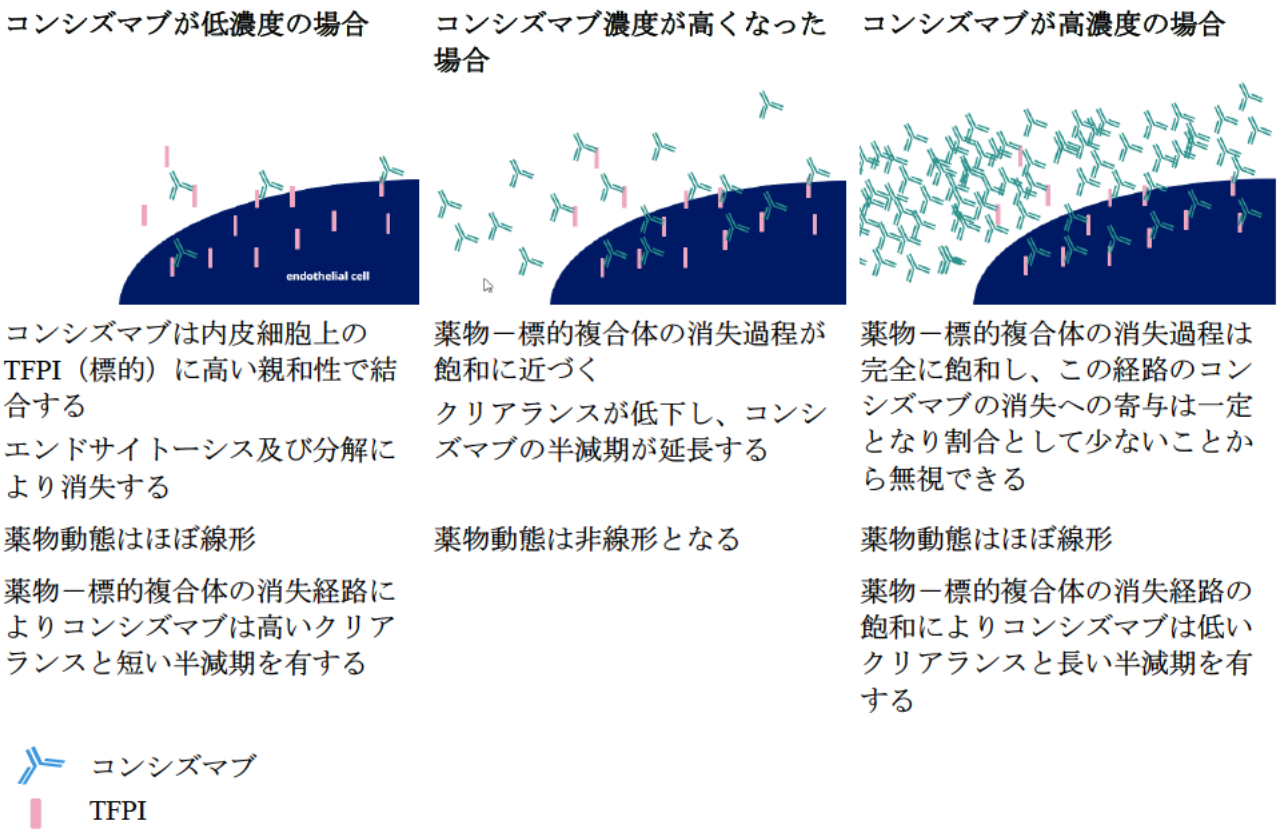
低濃度では、（飽和していない）薬物－標的複合体の消失経路によりコンシズマブは高いクリアランスと短い半減期を有する。コンシズマブの薬物動態は、低濃度においてはほぼ線形であるようにみえる。濃度が高くなるにつれ、薬物－標的複合体の消失経路は次第に飽和状態に近づき、消失速度は低下し、薬物がより蓄積する。高濃度では、薬物－標的複合体の消失経路は完全に飽和し、この経路

の消失への寄与は一定で割合として少ないことから無視できる。よって、コンシズマブの薬物動態はほぼ線形になり、他のモノクローナル抗体と同様の半減期になる。

標的の量（すなわち、内皮細胞上の TFPI のプール）がコンシズマブの投与後いつ非線形の薬物動態となるかを決定する。内皮細胞上の TFPI のプールは被験者間で違いがあり、このため曝露量の変動が生じる。内皮細胞上の TFPI のプールが小さい場合、より速やかに飽和する。コンシズマブは低濃度においては非線形の薬物動態が優勢であり、その結果半減期は長くなり曝露量は増加する。

TMDD の過程を図 2.7.2.3-4 に示す。

図 2.7.2.3-4　　標的介在性の薬物動態



TFPI：組織因子経路インヒビター

2.7.2.3.1.2.4　　吸収、代謝及び消失

吸収

健康被験者及び血友病患者にコンシズマブ 0.05～3 mg/kg を単回皮下投与した後の t_{max} は 8～99 時間（4.1 日に相当）の範囲であった。ただし、3813 試験において 0.25 mg/kg の投与を受けた 1 例の健康被験者では t_{max} が非常に長く 502 時間（21 日）であった〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Tables 11-3 及び 11-4、3981 試験（Module 5.3.3.1）Table 11-1〕。

代謝

コンシズマブは抗体であり、他の高分子量タンパク質のように、主にリソソームのタンパク質分解により異化が起こり、消失又は身体に再利用される[5]。コンシズマブは TMDD を介した非線形の消失経

路と抗体に共通する Fc 受容体への結合を介した線形の消失経路の両方の異化経路に従うと予想される。

消失

線形及び非線形の経路の両方が消失に寄与している。高濃度では線形の消失が主要な経路であり、母集団薬物動態解析に基づくと 75 kg の被験者においては半減期の推定値は約 22 日であった〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.5〕。低濃度では、非線形の消失が主要な経路である。コンシズマブ 0.25～3 mg/kg の単回皮下投与を受けた健康被験者及び血友病患者において、$t_{1/2}$ は 39～195 時間（1.6～8.1 日）の範囲であった〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Tables 11-3 及び 11-4、3981 試験（Module 5.3.3.1）Table 11-1〕。

2.7.2.3.1.3 反復投与時の薬物動態

2.7.2.3.1.3.1 健康被験者

健康被験者に対しコンシズマブを反復皮下投与した後の薬物動態は 3986 試験〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.1〕で評価した。健康被験者 4 例にコンシズマブ 0.25 mg/kg を 8 回隔日投与した。

被験者ごとの薬物動態プロファイルから、高い被験者間変動が示された〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-1〕。薬物動態パラメータとしてコンシズマブの最終投与日（Day 15）の投与前の C_{trough} を測定した。C_{trough} の平均値は 66.1 ng/mL〔変動係数（%）：18.3〕で、各被験者の測定値の範囲は 50～75 ng/mL であった。

2.7.2.3.1.3.2 インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（HAwI 及び HBwI）に対しコンシズマブを反復皮下投与した後の薬物動態は 4310 試験及び 4311 試験で評価した。本概要では、承認取得対象の集団及び投与方法を反映するために、主に第 3 相試験の 4311 試験の試験再開後に得られた結果に焦点をあてる。治療中断前及び第 2 相試験の 4310 試験から得られた結果は投与方法が異なるため、提示しない。4310 試験の結果は表 2.7.2.2-1 に要約した。

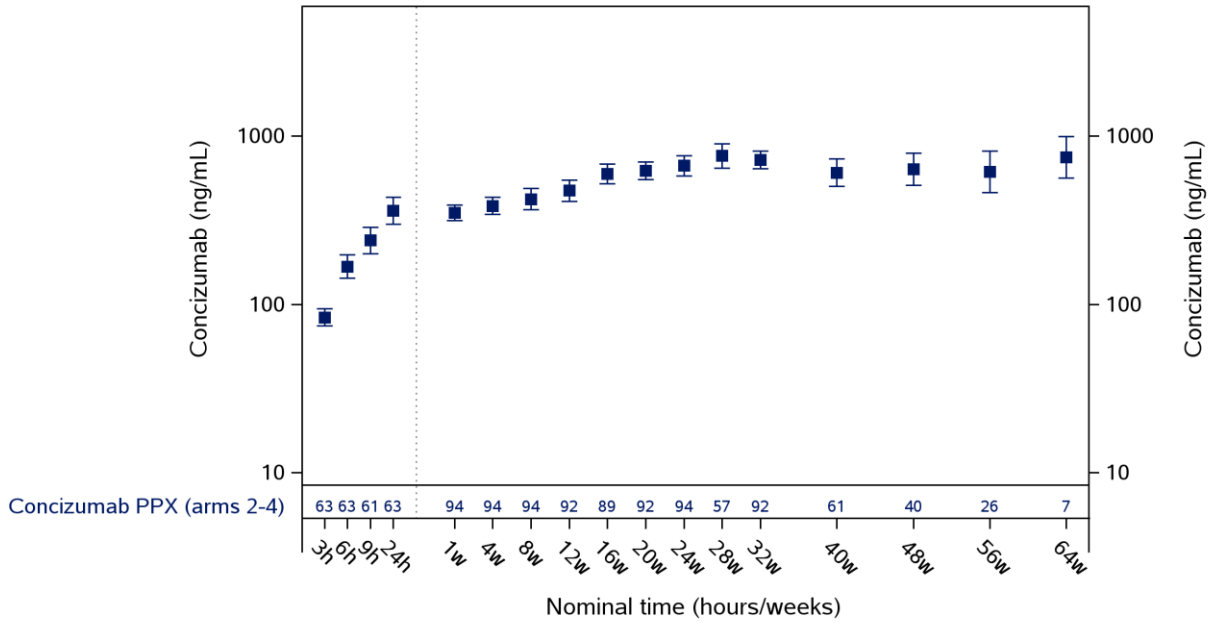
4311 試験では、試験再開後にインヒビターを保有する血友病 A 患者 62 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 37 例（治療群 2～4）に、初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を皮下投与し、初期の 1 日 1 回用量として 0.20 mg/kg を投与した。投与開始から 4 週以降のコンシズマブの血漿中濃度を測定後、被験者ごとに以降の試験期間における維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかに設定することとした〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.10〕。本概要には主要解析の cut-off までに得られたデータが含まれる。主要解析の cut-off までに一部の試料が測定できず、投与前の値、コンシズマブによる予防治療群（治療群 2～4）及びエンドポイントに関する来院時の試料の測定を優先した。詳細は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.5.2〕に示す。

試験再開後のコンシズマブの新しい投与方法によりコンシズマブの予防治療を受けた被験者の、ベースラインにおける 24 時間プロファイル及び C_{trough} を含むコンシズマブの血漿中濃度の幾何平均値の経時推移を図 2.7.2.3-5 に示す（当該図においては縦の点線の前後で X 軸の時間間隔が異なり、時間か

ら週に変わる）。試験再開後に新しい投与方法でコンシズマブによる予防治療を受けた個々の被験者（治療群 2～4）のコンシズマブの血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-6 に示す。

コンシズマブの曝露量の範囲は主要解析の cut-off まで投与期間を通じて安定していた。初回の 1 mg/kg の負荷投与後、コンシズマブの血漿中濃度は速やかに定常状態に達し、維持用量の 1 日 1 回投与により安定した曝露量の範囲を維持した〔図 2.7.2.3-5 及び 4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.10.1.1〕。この実測結果は、母集団薬物動態モデリングにより支持された。すなわち、体重 75 kg の典型的な被験者におけるコンシズマブの血漿中濃度の予測される経時推移に基づくと、投与初日に 1 mg/kg の負荷投与を受け、以降は 0.20 mg/kg を投与したとき、コンシズマブの血漿中濃度は速やかに上昇し、投与開始から 4 日後には定常状態の平均濃度の 95%を超えるレベルに達することが示された（図 2.7.2.3-5）〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.5〕。

図 2.7.2.3-5　コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Values below lower limit of quantification (LLOQ) at time zero are set to zero and are thus not displayed since concentrations on the y-axis are on log scale. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included. Data from 24-hour profiles at baseline as well as pre-dose trough values during the trial are included, and the dotted vertical line separates these two different kinds of data.

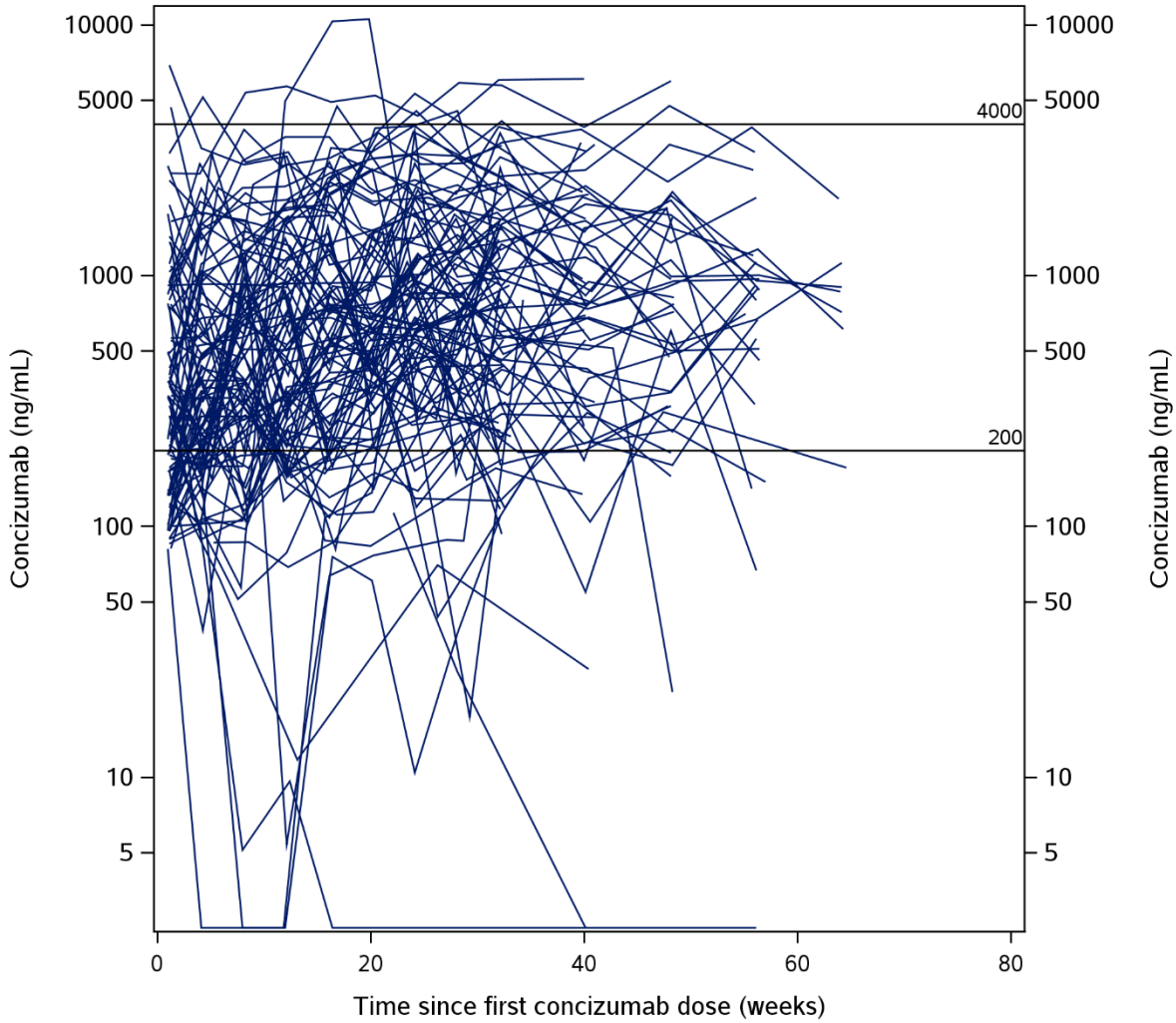
コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 週時点の C_{trough} の幾何平均値は 665.4 ng/mL（幾何変動係数：2.2）であった（表 2.7.2.3-3）。24 週の 24 時間のコンシズマブの血漿中濃度プロファイルの変動はわずかであったが、被験者間変動は大きかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.2.109〕。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 週時点の C_{max} の幾何平均値は 1167.1 ng/mL、AUC の平均値は 33784.4 ng*hr/mL、C_{max} と C_{trough} の比（C_{max}/C_{trough}）の平均値は 2.2 であった（表 2.7.2.3-4）。

なお、幾何変動係数はデータのばらつきを示している。4311 試験において変動係数は以下のように計算した。

$CV = \sqrt{exp(\sigma^2) - 1}$　　σ は対数変換した値の標準偏差である。

被験者を変量効果とし、投与量調節後から主要解析の cut-off までのすべての来院時の投与前のコンシズマブの血漿中濃度（C_{trough}）の対数変換値を用いた混合モデル解析に基づくと、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）における C_{trough} の平均の推定値は 642.4 ng/mL（95%信頼区間：531.2; 776.9）であった（付録 2.7.2.6.1、Table 65）。この値は 24 週時点の幾何平均値と同程度であり、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者のコンシズマブの曝露量が安定していることを支持するものであった。

図 2.7.2.3-6　　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, PPX: Prophylaxis.
Figure represents one line for each patient for arms on concizumab PPX that is arm 2, 3 and 4.
LLOQ = 5 (ng/mL).

表 2.7.2.3-3　コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）のコンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－24 週－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

Parameter	Concizumab PPX (arms 2-4)
N	94
Geometric mean (CV)	665.4 (2.2)
Min ; Max	2.5 ; 5300
Median	786.0
P25 ; P75	431.0 ; 1710.0

CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, Max: maximum, Min: minimum, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, P25/P75: 25th/75th percentile, PPX: prophylaxis.
Week 24 is relative to the relevant baseline (visit 2a) for concizumab PPX (arms 2-4).
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 5 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 2.5 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

表 2.7.2.3-4　コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメータ－ベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

Parameter	Baseline	Week 24
N	63	69
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV))	383.0 (2.5)	1167.1 (1.3)
$AUC_{0-\tau}$ (ng*hr/mL) (mean (SD))	12870.3 (16705.3)	33784.4 (31051.6)
C_{max}/C_{trough} ratio (mean (SD))	-	2.2 (5.2)

AUCτ: area under the concizumab plasma-concentration-time curve during a dosing interval from 0 to 24 hours, C_{max}: maximum concizumab plasma concentration, C_{trough}: pre-dose trough concizumab plasma concentration, CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Profiles for 2 subjects at baseline and 8 subjects at week 24 are not included in calculations due to issues related to the date/time of the concizumab dose recorded at the visit. Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off. Patients who had a full 24-hour PK profile measured at visit 2 prior to the treatment pause had only pre-dose and 24-hour post-dose samples taken at visit 2a after restart and are therefore not included.

4311 試験において 4 週以降に測定したコンシズマブの血漿中濃度は、初期の 1 日用量である 0.20 mg/kg に続く各被験者の維持用量を決定するために用いられた（治験実施計画書では、血漿中濃度測定は投与開始から 4 週後、用量調節期間は投与開始から 5～8 週後とした）〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.10.1.3〕。維持用量を 0.25 mg/kg とした各被験者のコンシズマブの血漿中濃度の推移を図 2.7.2.3-7 に示す。

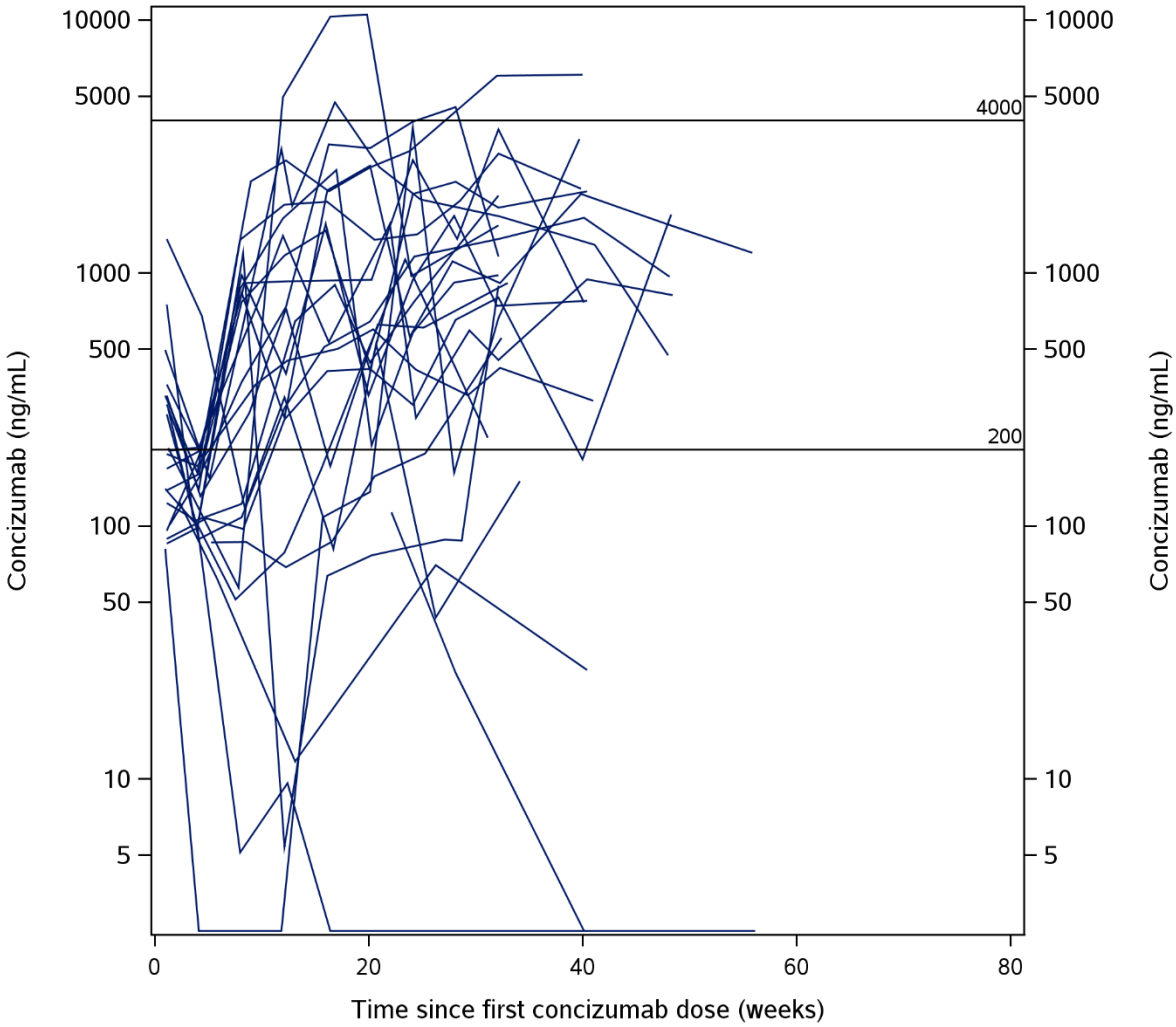
1 例（1.0%）が維持用量設定前のコンシズマブの血漿中濃度が 4000 ng/mL 超となったため、維持用量を 0.15 mg/kg に減量し、その後コンシズマブの血漿中濃度は低下した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.2.129〕。24 例（24.7%）が維持用量設定前のコンシズマブの血漿中濃度が 200 ng/mL 未満となったため、維持用量を 0.25 mg/kg に増量し、その後コンシズマブの血漿中濃度は上昇し、他の

被験者と同じ範囲内となった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.2.130〕。72 例（74.2%）が維持用量を 0.20 mg/kg のままとした〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.2.126～128〕。6 例が予定された維持用量設定期間外に維持用量を設定した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.5.2〕。

被験者ごとの維持用量の設定後、コンシズマブの曝露量は、被験者間変動がみられたものの安定した範囲内であった。維持用量の設定に用いられたコンシズマブの曝露量レベルは、集団に対して設定されたものである。このため、個々の被験者はこれらのレベルをときに上回る又は下回ることは予測されることであり、許容可能であると考えられた。有効性と安全性の結果はこの用量調節方法を支持するものであった（Module 2.7.3 及び Module 2.7.4）。

OTexIR 解析データセットにおいて、試験再開後に治療群 2～4 の 99 例がコンシズマブの新しい投与方法で投与を受け、このうち 2 例が維持用量を設定する前に試験への参加を中止した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.3.2〕。

図 2.7.2.3-7　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－spaghetti plot－維持用量を 0.25 mg/kg とした被験者－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
Figure represents one line for each patient for arms on concizumab PPX that is arm 2, 3 and 4 for patients ending on maintenance dose level 0.25 mg/kg.

2.7.2.3.1.3.3　　インヒビターを保有しない血友病 A 患者

インヒビターを保有しない血友病 A 患者に対しコンシズマブを反復皮下投与した後の薬物動態は 4159 試験及び 4255 試験で評価した。

4159 試験において、血友病 A 患者 18 例にコンシズマブを 0.25、0.50 及び 0.80 mg/kg の用量で 4 日毎に計 12 回皮下投与し、6 例にプラセボを投与した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.2.1〕。各コホートでは 6 例が実薬の投与を受け、2 例がプラセボの投与を受けた。

異なる 3 つの用量グループ間で総曝露量に大きな違いが観察され、血友病 A 患者においてもコンシズマブの薬物動態が非線形であることが確認された〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-1〕。AUC_{τ}（投与開始後 38～42 日に評価）の幾何平均値は、0.25 mg/kg の用量グループと比較して 0.50 mg/kg の用量グループで 3 倍高く、0.80 mg/kg の用量グループでは 11 倍高かった。同様に、C_{max} 及び C_{trough}（投与開始後 42 日に評価）は最低用量から最高用量まで用量依存的に増加したが、非線形の薬物動態を示した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-1〕。投与開始後 42 日に計画された最終投与以降、コンシズマブの血漿中濃度は追跡調査期間中にベースラインのレベルに戻った。また、コンシズマブの薬物動態パラメータには大きな被験者間変動がみられた。

4255 試験において、血友病 A 患者 36 例にコンシズマブを 0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与し、各被験者の出血傾向に基づき 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増を可能とした〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.2 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.2〕。

薬物動態エンドポイントは、主要パートでは 24 週、延長パートでは 76 週以上の最終投与前のコンシズマブの血漿中濃度であった〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Table 11-8 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Table 11-4〕。コンシズマブの血漿中濃度は同じ用量において大きな被験者間変動がみられた〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）EOT Figure 14.2.50 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Figure 14.2.49〕。

2.7.2.3.1.4　　特別な集団における薬物動態

2.7.2.3.1.4.1　　血友病の分類

4311 試験では、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（HAwI 及び HBwI）におけるコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のコンシズマブの薬物動態に血友病の分類が与える影響を評価した。試験再開後に新しい投与方法でコンシズマブによる予防治療を受けた被験者の個々のコンシズマブ血漿中濃度の経時推移を図 2.7.2.3-8 に示す。24 週時点の C_{trough} の記述統計量は表 2.7.2.3-5 に示す。24 時間プロファイル（幾何平均プロット）を付録 2.7.2.6.1、Figure 6（ベースライン）及び Figure 7（24 週）に示す。ベースライン及び 24 週の 24 時間プロファイルの記述統計量は付録 2.7.2.6.1、Table 8 に示す。ベースライン及び 24 週時点の C_{max}、$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び C_{max}/C_{trough} 比の記述統計量を表 2.7.2.3-6 に示す。血友病の分類別のベースラインの人口統計学的特性及び身体測定は付録 2.7.2.6.1、Table 68 及び Table 74 に示す。

24 週及び 32 週の C_{trough} の幾何平均値は、コンシズマブによる予防治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者間で同程度であった（付録 2.7.2.6.1、Table 5）。24 週の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均値ならびに C_{max}/C_{trough} 比の平均値は、コンシズマブによる予防治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者間で同程度であった（表 2.7.2.3-6）。インヒビターを保有する血友病 A 及び

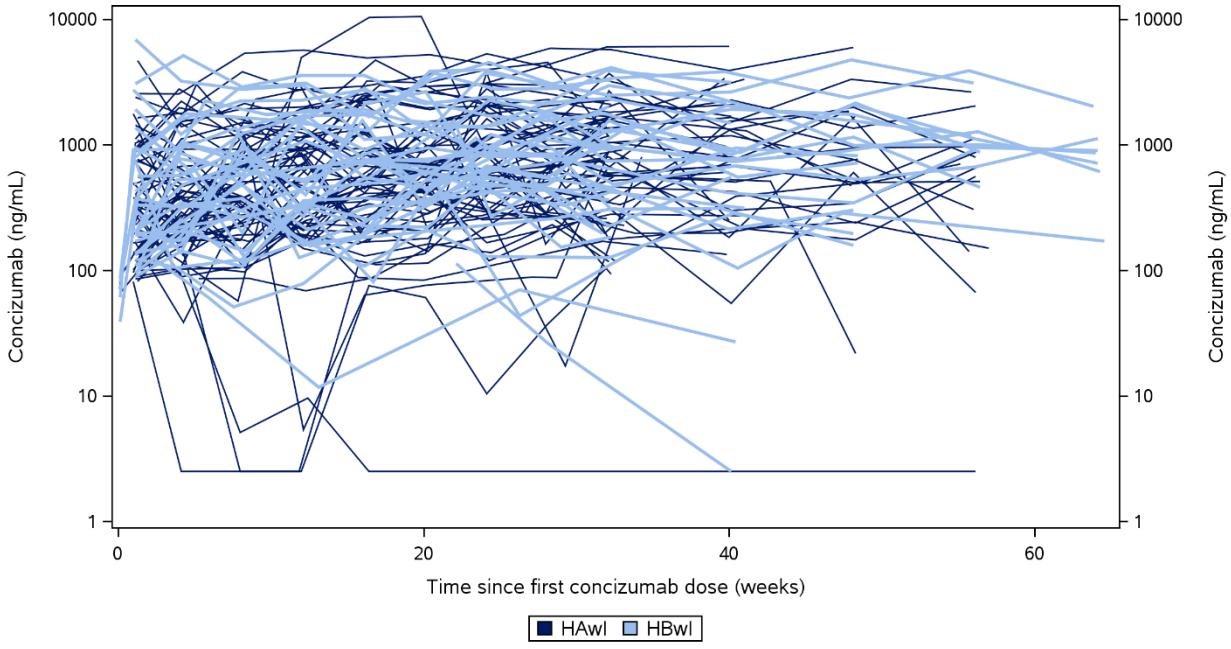
B 患者（HAwI 及び HBwI）のいずれにおいても、コンシズマブの曝露量は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに上昇し（付録 2.7.2.6.1、Figure 6）、維持用量の投与を受けているインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（HAwI 及び HBwI）において 24 週時点の 24 時間プロファイルは安定しており、血友病の分類間で同程度であった（付録 2.7.2.6.1、Figure 7）。

表 2.7.2.3-5　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－血友病の分類別－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

	HAwI Concizumab PPX (arms 2-4)	**HBwI Concizumab PPX (arms 2-4)**
Parameter	**Week 24**	**Week 24**
N	60	34
Geometric mean (CV)	652.1 (2.6)	689.6 (1.7)
Min ; Max	2.5 ; 5300.0	26.2 ; 4520.0
Median	741.5	786.0
P25 ; P75	300.5 ; 1830.0	464.0 ; 1360.0

CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, Max: maximum, Min: minimum, P25/P75: 25th/75th percentile, PPX: prophylaxis.
Week numbers are relative to the relevant baseline (visit 2a).
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 5 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 2.5 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

図 2.7.2.3-8　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－血友病の分類別－spaghetti plot －HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

表 2.7.2.3-6　コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメータ－血友病の分類別－ベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

	HAwI Concizumab PPX (arms 2-4)		HBwI Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	42	42	21	27
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV))	336.7 (2.8)	1165.9 (1.5)	495.8 (2.0)	1168.9 (1.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng*hr/mL) (geometric mean (CV))	5209.8 (2.4)	22327.7 (1.4)	7258.0 (1.9)	22511.7 (1.1)
C_{max}/C_{trough} ratio (mean (SD))	-	2.6 (6.6)	-	1.5 (0.5)

$AUC_{0-\tau}$: area under the concizumab plasma-concentration-time curve during a dosing interval from 0 to 24 hours, C_{max}: maximum concizumab plasma concentration, C_{trough}: pre-dose trough concizumab plasma concentration, CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Profiles for 2 subjects at baseline and 8 subjects at week 24 are not included in calculations due to issues related to the date/time of the concizumab dose recorded at the visit. Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off. Patients who had a full 24-hour PK profile measured at visit 2 prior to the treatment pause had only pre-dose and 24-hour post-dose samples taken at visit 2a after restart and are therefore not included.

2.7.2.3.1.4.2　年齢

2.7.2.3.1.4.2.1　成人及び青少年

4311 試験では、青年及び成人のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（HAwI 及び HBwI）におけるコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のコンシズマブの薬物動態に年齢グループ（青年及び成人）が与える影響を評価した。4311 試験において試験再開後にコンシズマブによる予防治療を受けた高齢被験者（64 歳超）の薬物動態データはない。なお、高齢被験者 1 例が非予防治療群（治療群 1）に割り付けられたものの、試験の中断後、試験を継続しなかった。試験再開後に新しい投与方法でコンシズマブによる予防治療を受けた青年及び成人被験者の個々のコンシズマブ血漿中濃度の経時推移を図 2.7.2.3-9 に示す。24 週時点の C_{trough} の記述統計量は表 2.7.2.3-7 に示す。24 時間プロファイル（幾何平均プロット）を付録 2.7.2.6.1、Figure 25（ベースライン）及び Figure 26（24 週）に示す。ベースライン及び 24 週の 24 時間プロファイルの記述統計量は付録 2.7.2.6.1、Table 27 に示す。ベースライン及び 24 週時点の C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}/C_{trough} 比の記述統計量は表 2.7.2.3-8 に示す。年齢グループ別のベースラインの人口統計学的特性及び身体測定は付録 2.7.2.6.1、Table 69 及び Table 75 に示す。

コンシズマブによる予防治療を受けた青年被験者と成人被験者の個々のコンシズマブ血漿中濃度の経時推移は重なっていた（図 2.7.2.3-9）。記述統計量から、コンシズマブによる予防治療を受けた成人被験者と比較して、青年被験者において C_{trough} の幾何平均値（24 週及び 32 週）、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値（24 週）がわずかに低かった（付録 2.7.2.6.1、Table 24 及び表 2.7.2.3-8）。薬物動態モデリングでは、青年被験者と成人被験者との間に違いは認められなかった。また、体重がコンシズマブ曝露量を予測する上で最も重要な共変量であったことから〔図 2.7.2.3-38 及び Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.3〕、2 つの年齢グループの曝露量は青年において体重が軽いことにより影響を受け

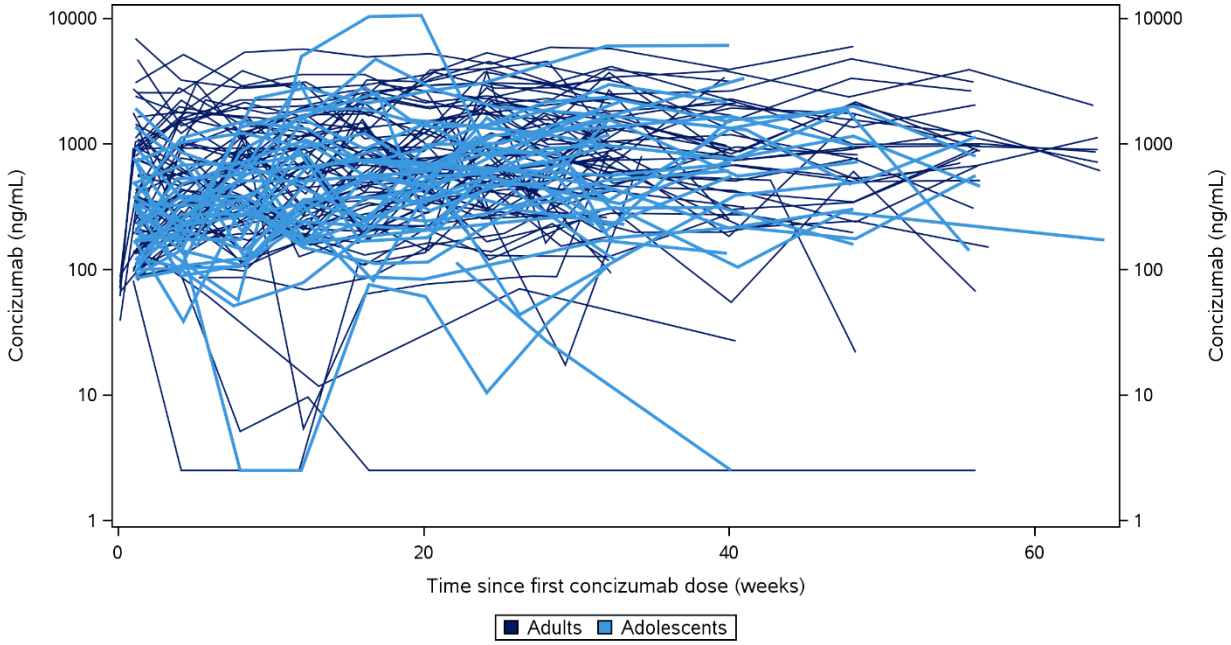
る可能性が示唆された。なお、コンシズマブの投与方法では、曝露量が低かった場合に投与量を増加することが可能となっている。

表 2.7.2.3-7　　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－年齢グループ別－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

	Adolescents Concizumab PPX (arms 2-4)	**Adults Concizumab PPX (arms 2-4)**
Parameter	**Week 24**	**Week 24**
N	31	63
Geometric mean (CV)	560.3 (1.8)	724.2 (2.4)
Min ; Max	10.4 ; 3030.0	2.5 ; 5300.0
Median	647.0	814.0
P25 ; P75	464.0 ; 1150.0	301.0 ; 2190.0

CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, Max: maximum, Min: minimum, P25/P75: 25th/75th percentile, PPX: prophylaxis.
Week numbers are relative to the relevant baseline (visit 2a) for concizumab PPX (arms 2-4).
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 5 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 2.5 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

図 2.7.2.3-9　　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－年齢グループ別－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

表 2.7.2.3-8　コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 時間の投与間隔から算出されたコンシズマブ薬物動態パラメーター年齢グループ別－ベースライン及び 24 週－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

	Adolescents Concizumab PPX (arms 2-4)		Adults Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	24	23	39	46
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV))	322.1 (2.2)	878.9 (1.0)	426.1 (2.8)	1344.8 (1.4)
$AUC_{0-\tau}$ (ng*hr/mL) (geometric mean (CV))	4762.9 (1.9)	17416.2 (1.0)	6581.5 (2.4)	25402.8 (1.4)
C_{max}/C_{trough} ratio (mean (SD))	-	1.8 (1.2)	-	2.3 (6.3)

$AUC_{0-\tau}$: area under the concizumab plasma-concentration-time curve during a dosing interval from 0 to 24 hours, C_{max}: maximum concizumab plasma concentration, C_{trough}: pre-dose trough concizumab plasma concentration, CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Profiles for 2 subjects at baseline and 8 subjects at week 24 are not included in calculations due to issues related to the date/time of the concizumab dose recorded at the visit. Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off. Patients who had a full 24-hour PK profile measured at visit 2 prior to the treatment pause had only pre-dose and 24-hour post-dose samples taken at visit 2a after restart and are therefore not included.

2.7.2.3.1.4.3　人種

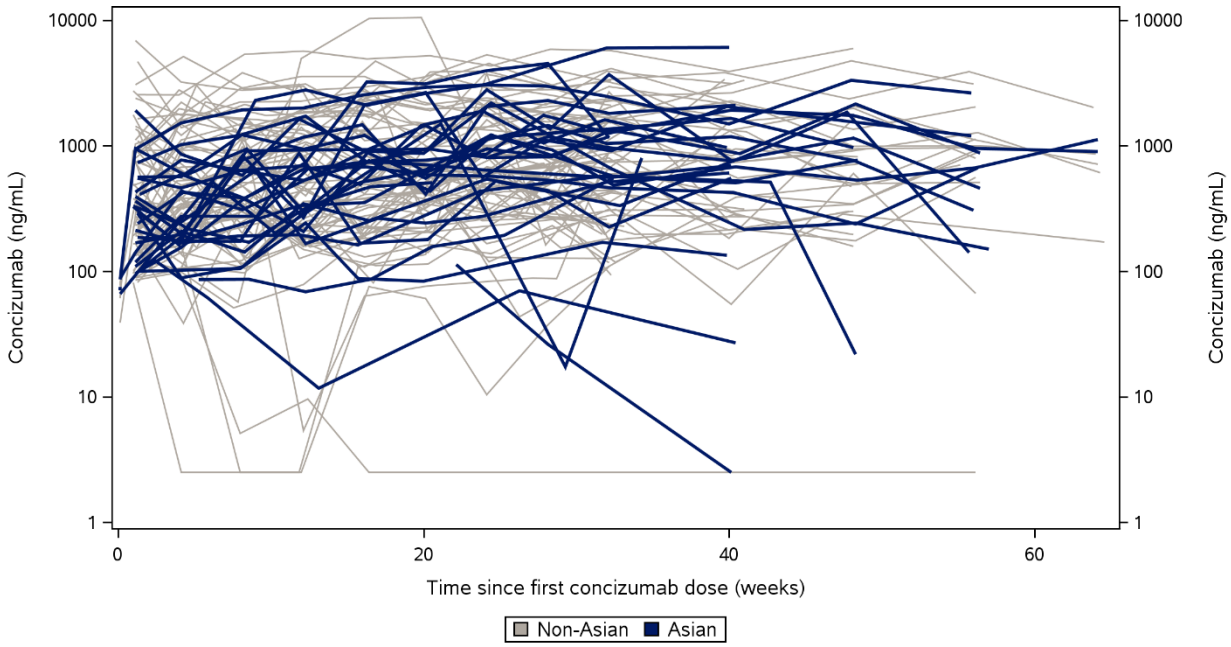
2.7.2.3.1.4.3.1　アジア人

健康被験者においてコンシズマブの単回静脈内投与及び皮下投与後の薬物動態を評価した 3813 試験にはアジア人 10 例（静脈内投与で 9 例、皮下投与で 1 例）が組み入れられた（2.7.2.3.1.2.1.1 項及び 2.7.2.3.1.2.2.1 項）。健康被験者においてコンシズマブの単回皮下投与後の薬物動態を評価した 3981 試験ではアジア人（すべて日本人）8 例を組み入れた（2.7.2.3.1.2.2.1 項）。コンシズマブの反復皮下投与後の薬物動態を評価した 4159 試験はアジア人の血友病 A 患者 3 例を組み入れた（2.7.2.3.1.3.3 項）。長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後の薬物動態を評価した 4310 試験、4255 試験及び 4311 試験はアジア人を組み入れており、4310 試験ではアジア人のインヒビターを保有する血友病 A 患者 3 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 3 例、4255 試験ではアジア人の血友病 A 患者 8 例が組み入れられた（2.7.2.3.1.3.2 項及び 2.7.2.3.1.3.3 項）。

4311 試験では試験再開後、アジア人 33 例がコンシズマブの新しい投与方法による投与を受けた。個々の被験者のコンシズマブ血漿中濃度の経時推移は図 2.7.2.3-10 に示す。アジア人及び非アジア人被験者のベースラインの人口統計学的特性及び身体測定は付録 2.7.2.6.1、Table 71 及び Table 77 に示す。

アジア人被験者の個々のコンシズマブ血漿中濃度は全集団の曝露量の範囲内で推移した（図 2.7.2.3-10）。

図 2.7.2.3-10　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－アジア人対非アジア人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

2.7.2.3.1.4.4　国

2.7.2.3.1.4.4.1　日本人

健康日本人被験者において単回皮下投与後の薬物動態を評価した 3981 試験では日本人 8 例（コンシズマブ 6 例、プラセボ 2 例）を組み入れた（2.7.2.3.1.2.2.1 項）。長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後の薬物動態を評価した 4310 試験、4255 試験及び 4311 試験は日本人を組み入れた。4310 試験では日本人のインヒビターを保有する血友病 B 患者 2 例、4255 試験では日本人の血友病 A 患者 4 例（2.7.2.3.1.3.2 項及び 2.7.2.3.1.3.3 項）が組み入れられ、4311 試験では試験再開後、日本人のインヒビターを保有する血友病 A 患者 1 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 4 例がコンシズマブの新しい投与方法による投与を受けた。

4311 試験で新しい投与方法によるコンシズマブの予防治療を受けた日本人及び非日本人被験者の 24 週の C_{trough} の記述統計量を表 2.7.2.3-9 に示す。被験者の個々のコンシズマブ血漿中濃度の経時推移を図 2.7.2.3-11 に示す。ベースライン及び 24 週の 24 時間プロファイルの記述統計量を付録 2.7.2.6.1、Table 44 に示す。ベースライン及び 24 週時点の C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}/C_{trough} 比の記述統計量は表 2.7.2.3-10 に示す。日本人及び非日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性及び身体測定を付録 2.7.2.6.1、Table 70 及び Table 76 に示す。日本人 1 例が維持用量を 0.20 mg/kg から 0.25 mg/kg に増量した。日本人 1 例が 24 週以前に同意撤回したため試験への参加を中止した。日本人 4 例において治療の一時中断前のベースライン時に 24 時間プロファイルの評価を行ったため、これらの 4 例においては治験実施計画書に従い、試験再開後の 24 時間のコンシズマブ血漿中濃度プロファイル評価のための測定は 0 時間（投与前）及び投与後 24 時間のみ行われた〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1（治

験実施計画書）Section 9.5〕。日本人 4 例から 24 週時点のコンシズマブ血漿中濃度の 24 時間プロファイルが得られた。

24 週及び 32 週の C_{trough} の幾何平均値はコンシズマブによる予防治療を受けた日本人及び非日本人被験者で同程度であった（付録 2.7.2.6.1、Table 43）。日本人被験者の個々のコンシズマブ血漿中濃度は全集団の曝露量の範囲内で推移した（図 2.7.2.3-11）。24 週の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値ならびに C_{max}/C_{trough} 比の平均値はコンシズマブによる予防治療を受けた日本人及び非日本人被験者で同程度であった（表 2.7.2.3-10）。日本人及び非日本人被験者のいずれにおいても、コンシズマブの曝露量は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに上昇し、維持用量の投与を受けている日本人及び非日本人被験者において 24 週時点の 24 時間プロファイルは安定しており、日本人及び非日本人被験者で同程度であった（付録 2.7.2.6.1、Table 44）。

表 2.7.2.3-9　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－日本人対非日本人－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験

	Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)	**Non-Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)**
Parameter	**Week 24**	**Week 24**
N	4	90
Geometric mean (CV)	823.8 (0.3)	659.1 (2.3)
Min ; Max	559.0 ; 1200.0	2.5 ; 5300.0
Median	829.0	725.0
P25 ; P75	680.0 ; 1028.5	414.0 ; 1750.0

CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, Max: maximum, Min: minimum, P25/P75: 25th/75th percentile, PPX: prophylaxis.
Week numbers are relative to the relevant baseline (visit 2a).
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 5 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 2.5 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.