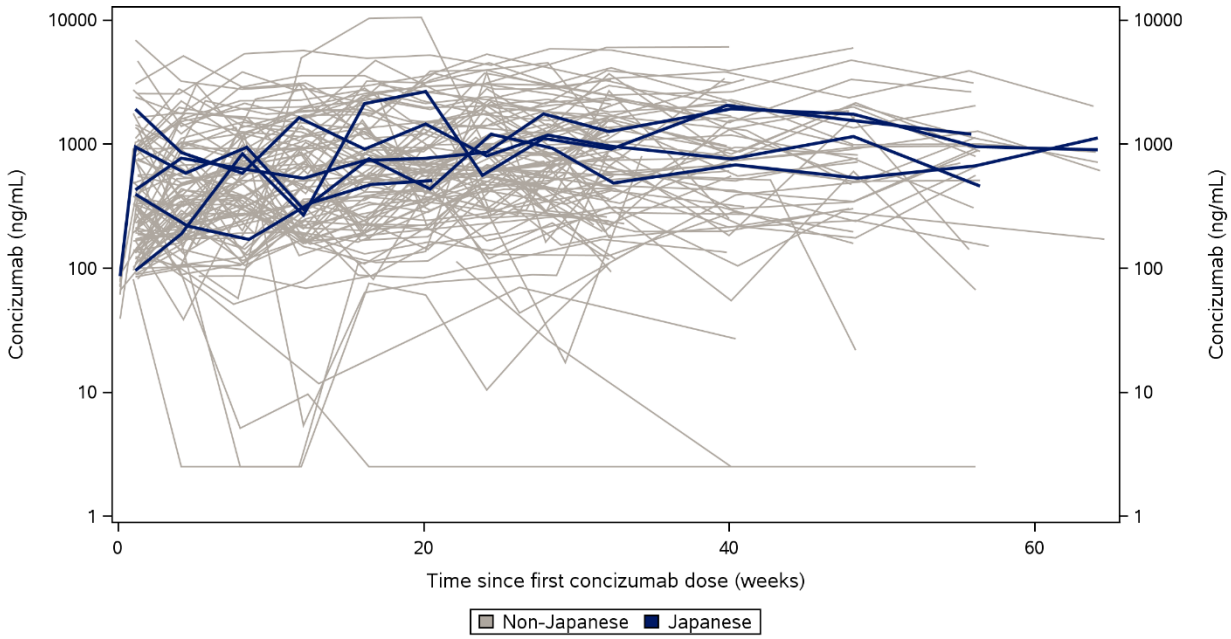
図 2.7.2.3-11　コンシズマブの投与前血漿中トラフ濃度（ng/mL）－日本人対非日本人－spaghetti plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



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 2.7.2.3-10　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－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

	Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)		**Non-Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)**	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	-	4	63	65
C_{max} (ng/mL) (geometric mean (CV))	-	1007.4 (0.1)	383.0 (2.5)	1177.7 (1.3)
$AUC_{0-\tau}$ (ng*hr/mL) (geometric mean (CV))	-	19307.3 (0.1)	5818.6 (2.2)	22605.3 (1.3)
C_{max}/C_{trough} ratio (mean (SD))	-	1.3 (0.4)	-	2.2 (5.3)

$AUC_{0-\tau}$: 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.

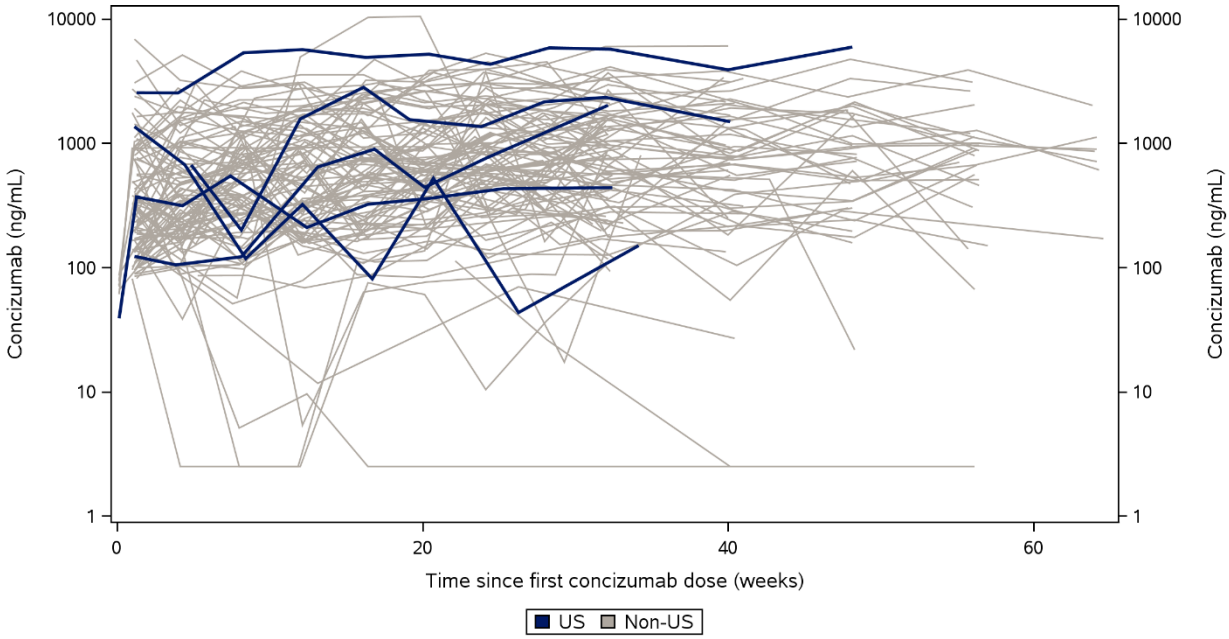
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Profiles for 2 subjects at baseline and 8 subjects at week 24 are not included in calculations due to issues related to the date/time of the concizumab dose recorded at the visit. Some samples 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. It was for this reason not possible to determine the parameters for Japanese patients at baseline due to a full 24-hour profile having been determined prior to the treatment pause.

2.7.2.3.1.4.4.2　米国人

血友病患者を対象に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 4311 試験では試験再開後、米国人 5 例（治療群 2～4）がコンシズマブの新しい投与方法による投与を受けた。米国人 5 例のうち、4 例が自身の人種を白人と報告し、1 例は報告がなかった。3 例が自身の民族をヒスパニック系／ラテン系と報告し、2 例が非ヒスパニック系／非ラテン系と報告した。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 2.7.2.3-12 に示す。米国人及び非米国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 72 及び Table 78 に示す。

米国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 2.7.2.3-12）。米国人 2 例が維持用量を 0.20 mg/kg から 0.25 mg/kg に増量した。

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



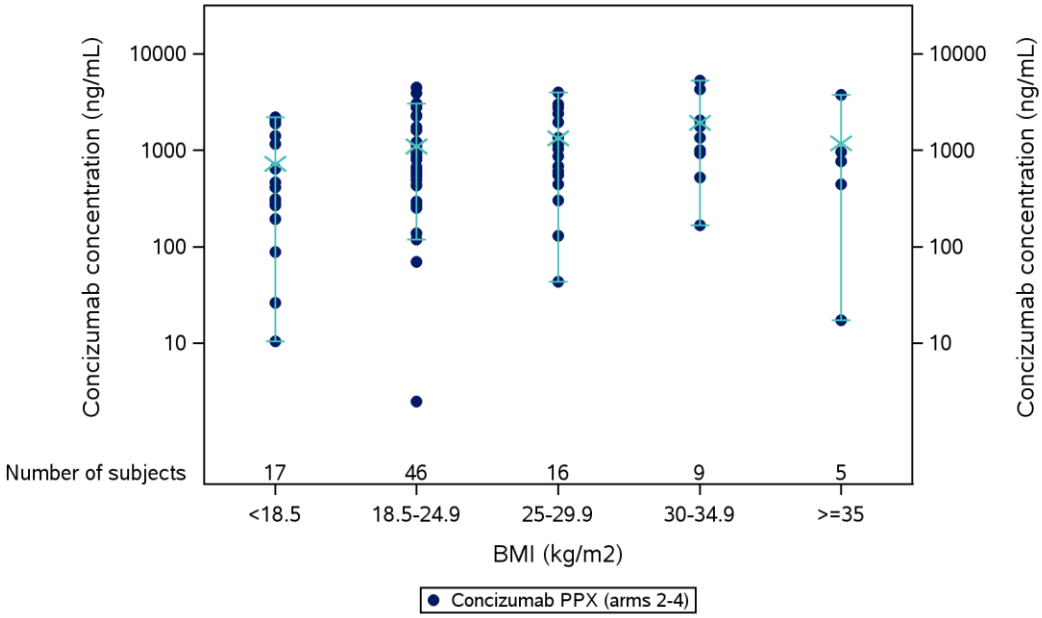
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects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

2.7.2.3.1.4.5　BMI

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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のコンシズマブの薬物動態に BMI が与える影響を評価した。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 週の投与前の C_{trough} を BMI グループ別に図 2.7.2.3-13 に示す。BMI 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 73 及び Table 79 に示す。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者の 24 週の C_{trough} の平均値は BMI グループ間で同程度であったが、各グループの被験者間変動が大きかった（図 2.7.2.3-13）。

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



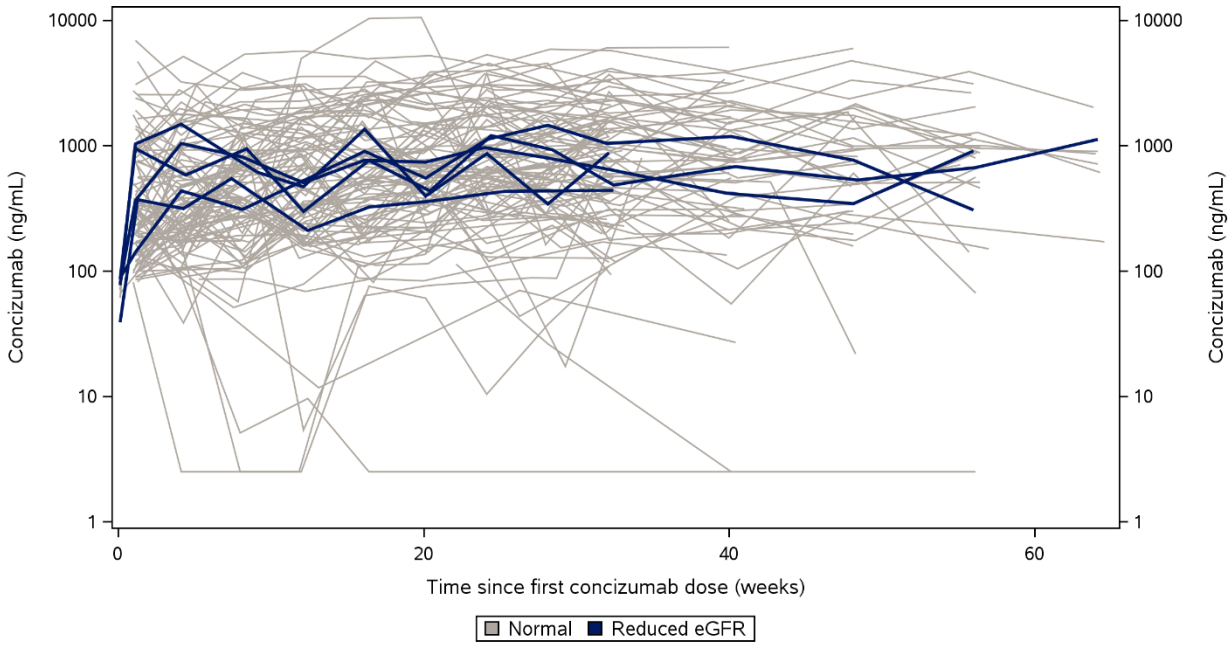
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis.
For each BMI class, the x symbols represent the mean values and the whiskers represent the 5 and 95 percentiles. The filled circles represent the individual concentrations. The BMI classes are defined based the first valid height measurement and body weight measurement at baseline visit per subject. 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.

2.7.2.3.1.4.6　腎障害

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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のコンシズマブの薬物動態に腎障害が与える影響を評価した。被験者はベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）に基づいて分類された。推算糸球体濾過量が 90 mL/min/1.73 m^2 未満の場合、推算糸球体濾過量が低下していると定義した。推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 以下の被験者は本試験から除外された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1（治験実施計画書）Section 6.2〕。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 2.7.2.3-14 に示す。

推算糸球体濾過量が低下している 5 例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 2.7.2.3-14）。

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



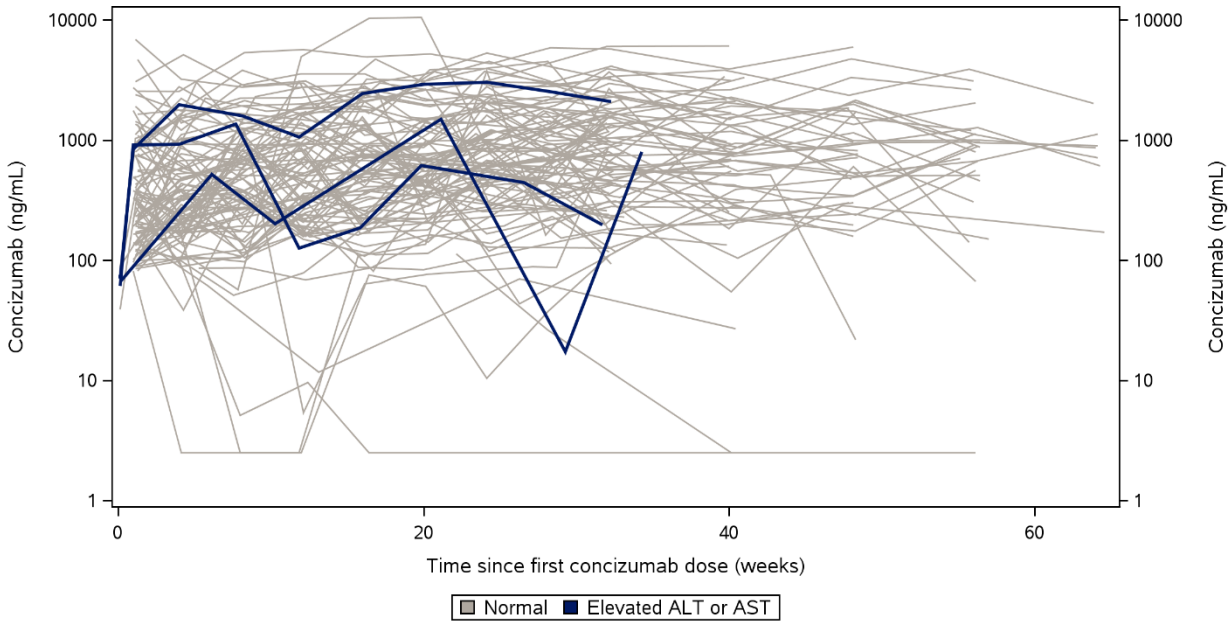
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Renal impairment is defined as eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2 at baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

2.7.2.3.1.4.7　肝障害

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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のコンシズマブの薬物動態に肝障害が与える影響を評価した。被験者は肝酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のベースラインの測定値に基づいて分類された。ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、ALT 又は AST が上昇していると定義した。AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える被験者は本試験から除外された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1（治験実施計画書）Section 6.2〕。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 2.7.2.3-15 に示す。

ALT 又は AST が上昇していた 3 例の個々のコンシズマブの血漿中濃度は全集団の曝露量の範囲内で推移した（図 2.7.2.3-15）。

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



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Hepatic impairment is defined as aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels => 1.5 x ULN at baseline. 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.

2.7.2.3.2　薬力学的作用

2.7.2.3.2.1　薬力学的作用の結果

遊離 TFPI は薬力学的作用及び安全性パラメータの中で最も一貫した曝露量－反応関係を示し、有効性及び安全性の適切な代替指標と考えられたため、3813 試験以降、遊離 TFPI が主な薬力学的作用のマーカーとして選択された。コンシズマブの投与により血漿中遊離 TFPI が低下し、このことから TFPI 阻害剤としての生物学的作用機序が確認された。血漿中遊離 TFPI 濃度の経時推移はコンシズマブの血漿中濃度と逆相関を示し、コンシズマブの投与量が増加すると遊離 TFPI 濃度は低下し、遊離 TFPI の抑制持続期間が延長した。遊離 TFPI に対するコンシズマブの効果は健康被験者及び血友病患者ならびに血友病の分類間でも同様であった。トロンビン生成はすべての測定されたパラメータについてコンシズマブの投与により効果がみられた。ピークトロンビン生成量はコンシズマブの投与後、用量依存的に増加した。長期のコンシズマブ予防治療後のトロンビン生成に関するパラメータは、基準範囲内であった（基準範囲については Module 2.7.1、表 2.7.1.1-6 に示す）。曝露量－反応解析に基づくと、4311 試験で用いた用量により遊離 TFPI 及びピークトロンビン生成量に対する効果が横ばい（プラトー）となるコンシズマブの曝露量が維持されることが示された。このことは、現在提案しているコンシズマブの投与方法を支持している（2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.2.2　遊離組織因子経路インヒビター

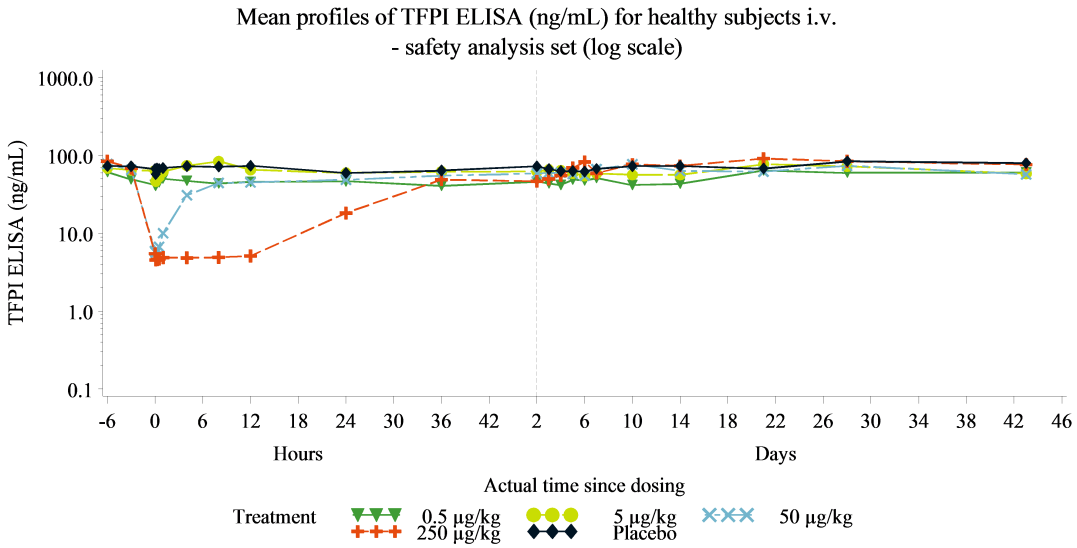
2.7.2.3.2.2.1　健康被験者

健康被験者におけるコンシズマブの血漿中遊離 TFPI に対する影響は 3813 試験、3981 試験及び 3986 試験において評価された。

3813 試験では、血漿中遊離 TFPI はコンシズマブの単回静脈内投与（0.0005、0.005、0.05 又は 0.25 mg/kg）を受けた 12 例の健康被験者及び単回皮下投与（0.05、0.25 又は 1 mg/kg）を受けた 9 例の健康被験者、ならびにプラセボの静脈内投与を受けた 4 例及び皮下投与を受けた 3 例において評価された〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.4.1.7〕。各用量コホートは 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。

健康被験者における血漿中遊離 TFPI 濃度はコンシズマブの静脈内投与後、皮下投与後ともに低下した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Figure 12-7 及び Figure 12-8〕。0.05 mg/kg 以上の静脈内投与時及び最高用量の 1 mg/kg の皮下投与時に血漿中遊離 TFPI 濃度は最も低下した。遊離 TFPI 濃度の抑制は、コンシズマブの単回静脈内投与後平均 1～24 時間、最高用量の 1 mg/kg の単回皮下投与時は最長 4 日間持続し、その後遊離 TFPI 濃度はベースライン値へ戻った。遊離 TFPI 濃度の抑制持続期間は用量の増加に伴い延長した。予想された通り、遊離 TFPI プロファイルはコンシズマブの血漿中濃度－時間プロファイルと逆相関を示した。すなわち遊離 TFPI 濃度はコンシズマブの血漿中濃度の上昇に伴い低下した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-1 及び Figure 11-3〕。健康被験者におけるコンシズマブの静脈内投与後の遊離 TFPI の平均プロファイルは図 2.7.2.3-16 に示す。

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



The vertical dashed line indicates a shift in scale from hours to days at 2 days.
Samples from visit 1 and pre-dose samples from visit 2 are shown at -6 and -3 hours respectively to increase visibility.

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, TFPI: tissue-factor pathway inhibitor.
Measured values below the lower limit of quantification (LLoQ) at 12.5 ng/mL are set to 1/2 LLoQ, i.e., 6.25 ng/mL.
N=3 in each dose cohort. N=4 for placebo.

3981 試験では、血漿中遊離 TFPI はコンシズマブの単回皮下投与（0.25 及び 1 mg/kg）を受けた日本人健康被験者 6 例とプラセボの投与を受けた 2 例の日本人健康被験者において評価された〔3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.2.2〕。各用量コホートは 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。

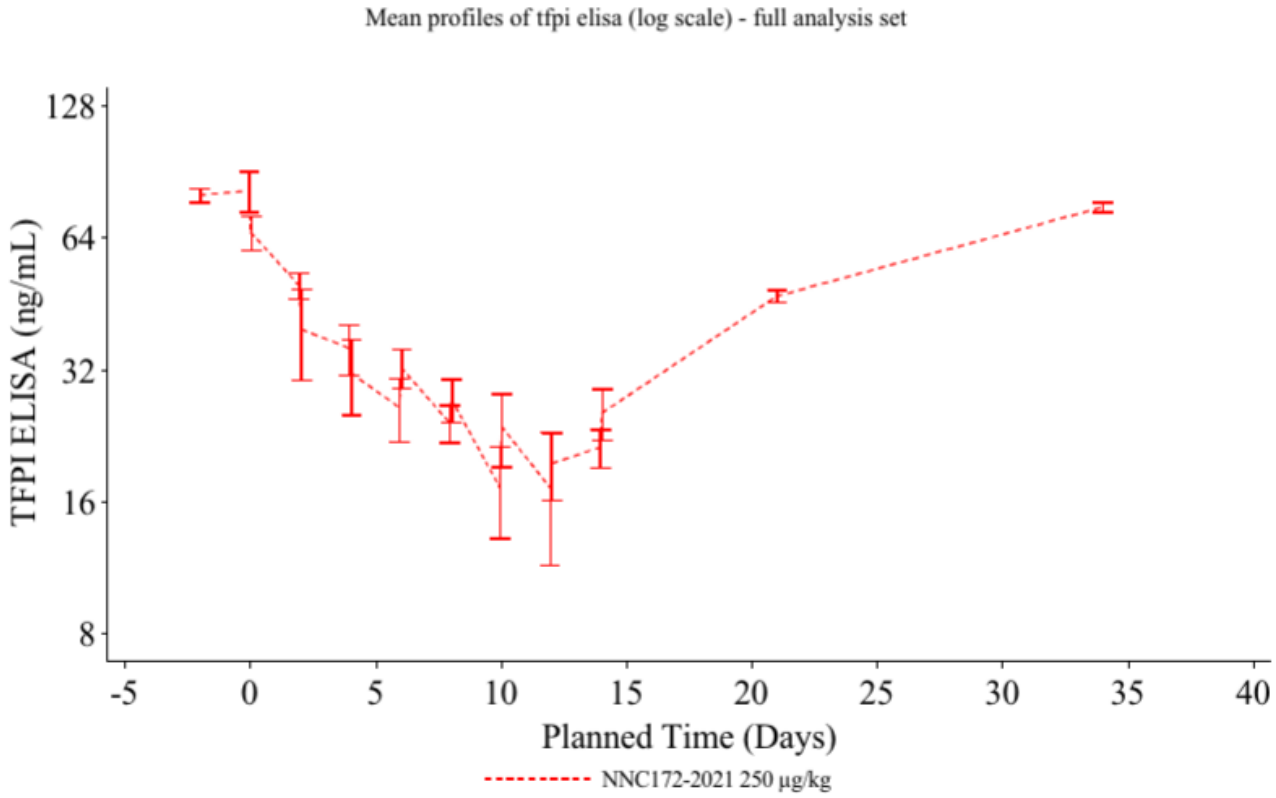
日本人健康被験者において、コンシズマブ 0.25 及び 1 mg/kg の投与時、プラセボと比較して血漿中遊離 TFPI 濃度の低下が認められた〔3981 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-3〕。平均濃度はいずれの用

量コホートにおいても投与後 14 日にベースライン値へ戻った。遊離 TFPI プロファイルはコンシズマブの薬物動態プロファイルと逆相関を示した。すなわち遊離 TFPI 濃度はコンシズマブの血漿中濃度の上昇に伴い低下した〔3981 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-1〕。

3986 試験では、血漿中遊離 TFPI はコンシズマブ 0.25 mg/kg の皮下投与を 2 日毎に計 8 回受けた 4 例の健康被験者において評価された〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.2.2〕。

血漿中遊離 TFPI はコンシズマブの投与期間中ベースラインから低下した（図 2.7.2.3-17）。血漿中遊離 TFPI 濃度の平均値は、ベースラインの 79.9 ng/mL からコンシズマブによる治療の最終日（15 日）には 68.1%低下し 25.5 ng/mL となり、試験終了来院時にベースライン値に戻った。

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



ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, NNC172-2021: concizumab, TFPI: tissue-factor pathway inhibitor.
Blood samples were collected pre-and post-dosing at all 8 dosing visits and at the follow-up visit (21 days after 1st dose) and end-of-trial visit (34 days after 1st dose). The last concizumab dose was given 14 days after 1st dose.
Error bars show mean ± standard error of the mean.
N=4.

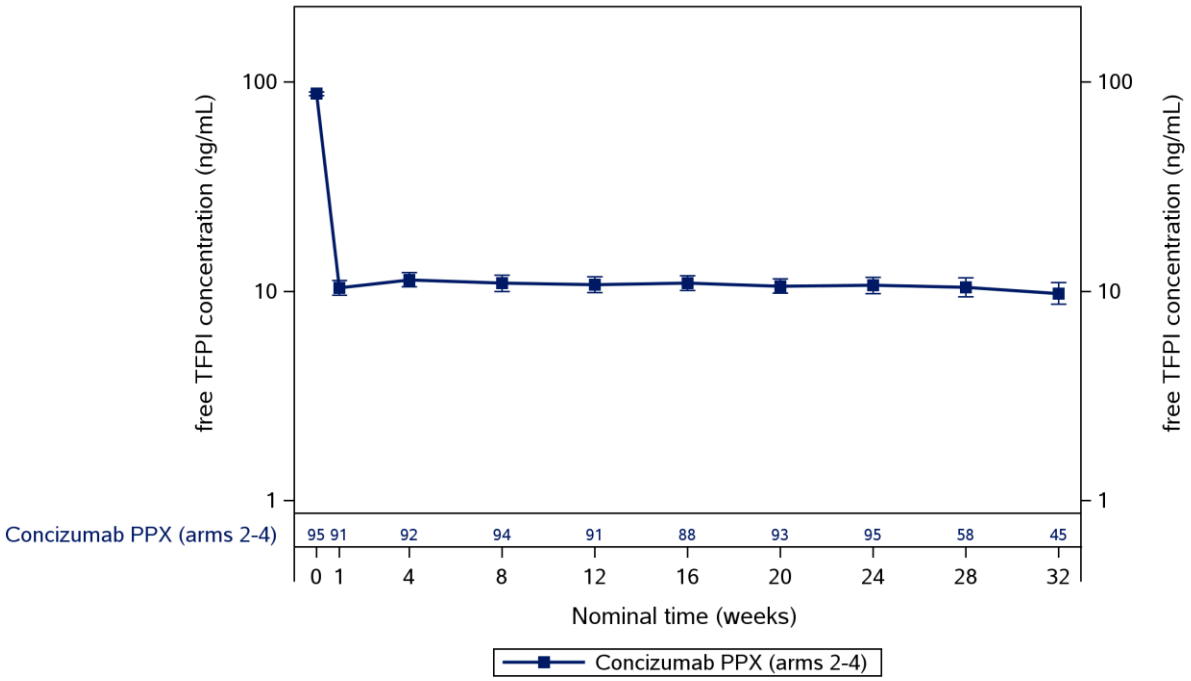
2.7.2.3.2.2.2　インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者におけるコンシズマブの血漿中 TFPI 濃度への影響は 4310 試験及び 4311 試験で評価された。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、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 を投与し、初期の 1 日用量として 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 11.10.2.1〕。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。

投与前の血漿中遊離 TFPI は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）において、ベースラインの幾何平均値の 88.3 ng/mL から 24 週では 10.7 ng/mL に低下したのに対し、出血時治療（治療群 1）においては 24 週の幾何平均値は 76.0 ng/mL であった（表 2.7.2.3-11）。投与前の遊離 TFPI 濃度のベースラインの幾何平均値はすべての治療群で同程度であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.112〕。コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）において、投与前の遊離 TFPI 濃度は最初の低下後、投与期間を通じて安定していた（図 2.7.2.3-18）。出血時治療（治療群 1）ではベースラインと同様のレベルで投与期間を通じて安定していた。血漿中遊離 TFPI 濃度はコンシズマブの負荷投与後 24 時間以内に速やかに低下し、24 週では 24 時間にわたり低いレベルで維持された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.115〕。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者において遊離 TFPI の測定値が定量下限（LLoQ）を下回った被験者数が顕著に多かったことが中央値及び 25 パーセンタイルの値に反映された〔表 2.7.2.3-11 及び 4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.115〕。

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



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 free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

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

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	19	9	97	95
Geometric mean (CV)	84.2 (0.2)	76.0 (0.2)	88.3 (0.2)	10.7 (1.0)
Min ; max	58.1 ; 121.4	55.1 ; 92.4	42.4 ; 150.8	4.8 ; 106.6
Median	85.2	85.7	89.2	11.0
P25 ; P75	74.8 ; 90.1	69.2 ; 86.2	80.9 ; 99.0	4.8 ; 15.6

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4) and visit 2/2a for no PPX (arm 1). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 9.6 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 4.8 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

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

血友病 A 患者におけるコンシズマブの血漿中遊離 TFPI 濃度への影響は 3813 試験、4159 試験及び 4255 試験で評価された。

3813 試験では、血漿中遊離 TFPI 濃度はコンシズマブの単回静脈内投与（0.25、1、3 又は 9 mg/kg）を受けた 9 例及び単回皮下投与（1 又は 3 mg/kg）を受けた 6 例ならびにプラセボの単回静脈内投与を受けた 4 例及びプラセボの単回皮下投与を受けた 2 例のインヒビターを保有しない血友病 A 患者において評価された〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.4.1.7〕。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 患者を含んでいた。各コホートは 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。

血友病患者における血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブの静脈内投与及び皮下投与後ともに低下した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Figures 12-7 及び 12-8〕。血漿中遊離 TFPI 濃度はすべての用量レベル（静脈内投与 0.25 mg/kg 以上、皮下投与 1 mg/kg 以上）において低下し、明確な用量依存性が認められた。遊離 TFPI 濃度の抑制は、静脈内投与の最高用量の 9 mg/kg では 14 日まで、皮下投与の最高用量の 3 mg/kg では 10 日まで継続し、その後遊離 TFPI 濃度は徐々にベースライン値に戻った。抑制持続期間は用量依存的であり、用量の増加に伴い延長した。予想された通り、遊離 TFPI 濃度プロファイルはコンシズマブの薬物動態プロファイルと逆相関を示した。すなわち、遊離 TFPI 濃度はコンシズマブ濃度の上昇に伴い低下した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-1 及び 11-3〕。コンシズマブの遊離 TFPI 濃度への影響は健康被験者と血友病患者で同様であり、1 mg/kg 皮下投与を受けた後の遊離 TFPI 濃度の抑制が続いた日数の平均は両集団で 4 日であったことに反映されている。コンシズマブの単回静脈内投与（0.25、1 又は 3 mg/kg）を受けた血友病 B 患者 3 例における遊離 TFPI のプロファイルは、同じ用量の投与を受けた血友病 A 患者と同様であった。

4159 試験において、血漿中遊離 TFPI はコンシズマブを 0.25、0.50 及び 0.80 mg/kg の用量で 4 日ごとに計 12 回皮下投与を受けた血友病 A 患者 18 例及びプラセボの投与を受けた血友病 A 患者 6 例において評価された〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.2.2〕。各コホートは 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。

血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブの用量増加に伴い低下した。投与期間中の血漿中遊離 TFPI 濃度はベースラインと比較して、平均して 0.25 mg/kg では約 27%、0.50 mg/kg では約 55%、0.80 mg/kg では約 75%低下した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-2〕。遊離 TPFI 濃度の最大抑制に至るまでの時間の平均はコンシズマブの用量の増加に伴い早くなった。予想された通り、遊離 TFPI 濃度の経時推移はコンシズマブの薬物動態プロファイルと逆相関を示した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-1〕。コンシズマブの用量の増加に伴い遊離 TPFI 濃度は低下し、予想された通りコンシズマブの総曝露量（AUC_{0-t}）と逆相関した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-1〕。

4255 試験において、血漿中遊離 TFPI はコンシズマブを 0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）血友病 A 患者 36 例において評価された〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.3 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.3〕。

3 用量コホートすべてのコンシズマブの投与を受けた被験者において、血漿中遊離 TFPI 濃度はベースラインと比較して 24 週及び投与終了時に低下した〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Table 11-9、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Table 11-5〕。

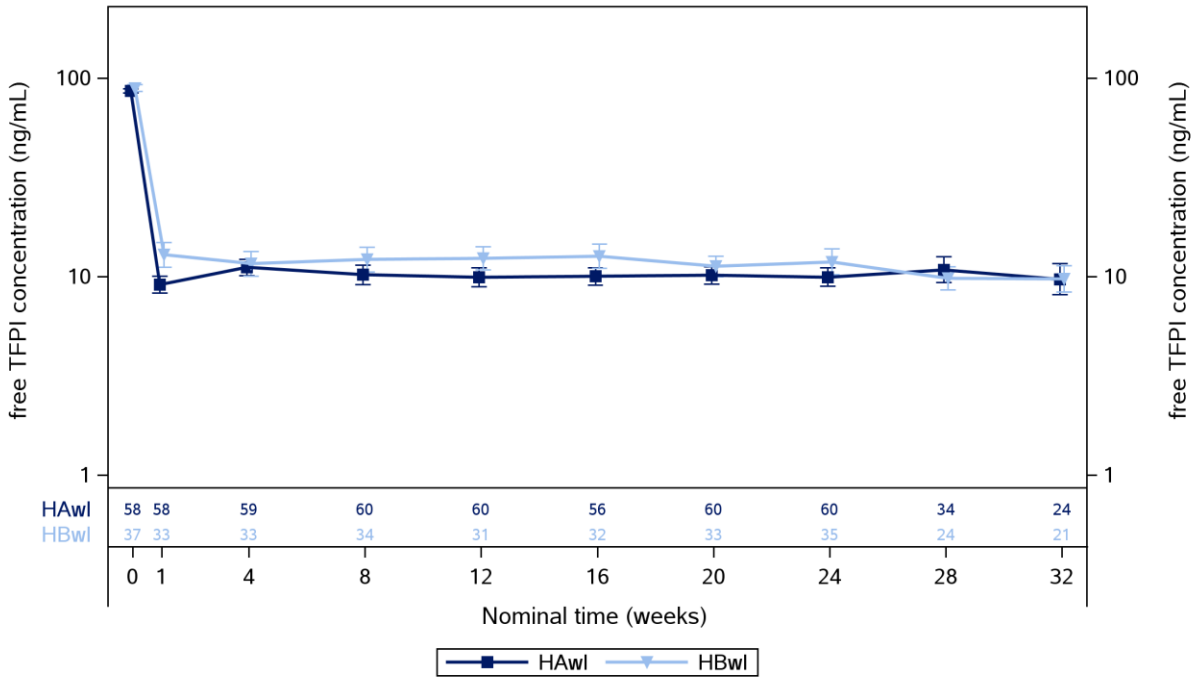
2.7.2.3.2.2.4　特別な集団における遊離組織因子経路インヒビター

2.7.2.3.2.2.4.1　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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後の血漿中遊離 TFPI 濃度に血友病の分類が与える影響を評価した。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）の血友病の分類別の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の経時推移（幾何平均プロット）を図 2.7.2.3-19 に示す。ベースライン及び 24 週の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-12 に示す。血漿中遊離 TFPI 濃度の 24 時間プロファイル（幾何平均プロット）を図 2.7.2.3-20（ベースライン）及び図 2.7.2.3-21（24 週）に示す。ベースライン及び 24 週の血漿中遊離 TFPI 濃度の 24 時間プロファイルの記述統計量は付録 2.7.2.6.1、Table 13 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。

ベースラインの投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の幾何平均値は、インヒビターを保有する血友病 A 患者（86.7 ng/mL）及び血友病 B 患者（89.6 ng/mL）で同程度であった（表 2.7.2.3-12）。コンシズマブによる予防治療後、投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者で同程度のレベルまで低下し、24 週及び 32 週時点で幾何平均値は 9.7～11.9 ng/mL の範囲であった（付録 2.7.2.6.1、Table 10）。コンシズマブによる予防治療を受けている期間のすべての来院時において、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、投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は一貫して低く、安定していた（図 2.7.2.3-19）。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、血漿中遊離 TFPI 濃度は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに低下し（図 2.7.2.3-20）、24 週時点の 24 時間プロファイルでは低いレベルを維持していた（図 2.7.2.3-21）。

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



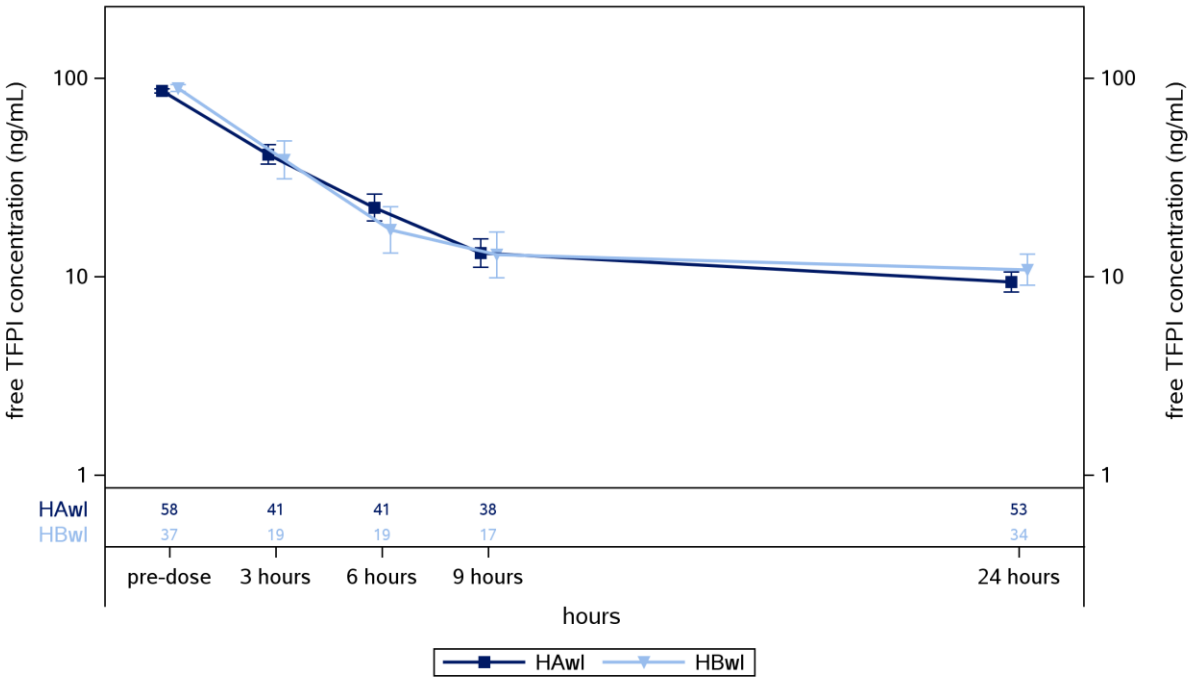
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

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

	HAwI Concizumab PPX (arms 2-4)		**HBwI Concizumab PPX (arms 2-4)**	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	58	60	37	35
Geometric mean (CV)	86.7 (0.2)	10.0 (1.0)	89.6 (0.2)	11.9 (1.1)
Min ; Max	57.0 ; 115.7	4.8 ; 106.6	42.4 ; 150.8	4.8 ; 73.5
Median	91.0	10.4	87.7	12.0
P25 ; P75	80.9 ; 96.1	4.8 ; 15.4	79.6 ; 100.5	4.8 ; 17.4

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 9.6 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 4.8 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

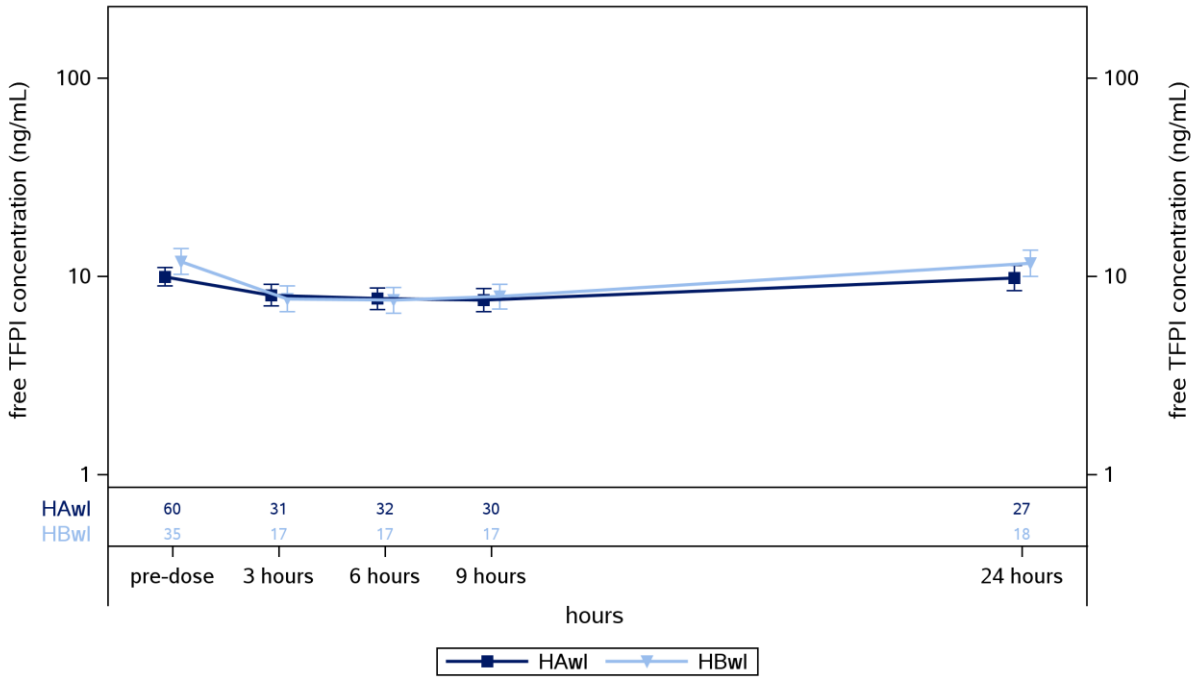
図 2.7.2.3-20　投与前の遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－24 時間プロファイル－血友病の分類別－ベースライン－幾何平均プロット－HAwI 及び HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



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 free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4).
Profiles for 2 subjects 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.

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



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 free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.
Week 24 is relative to the relevant baseline (visit 2a) for concizumab PPX (arms 2-4).
Profiles for 8 subjects 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.

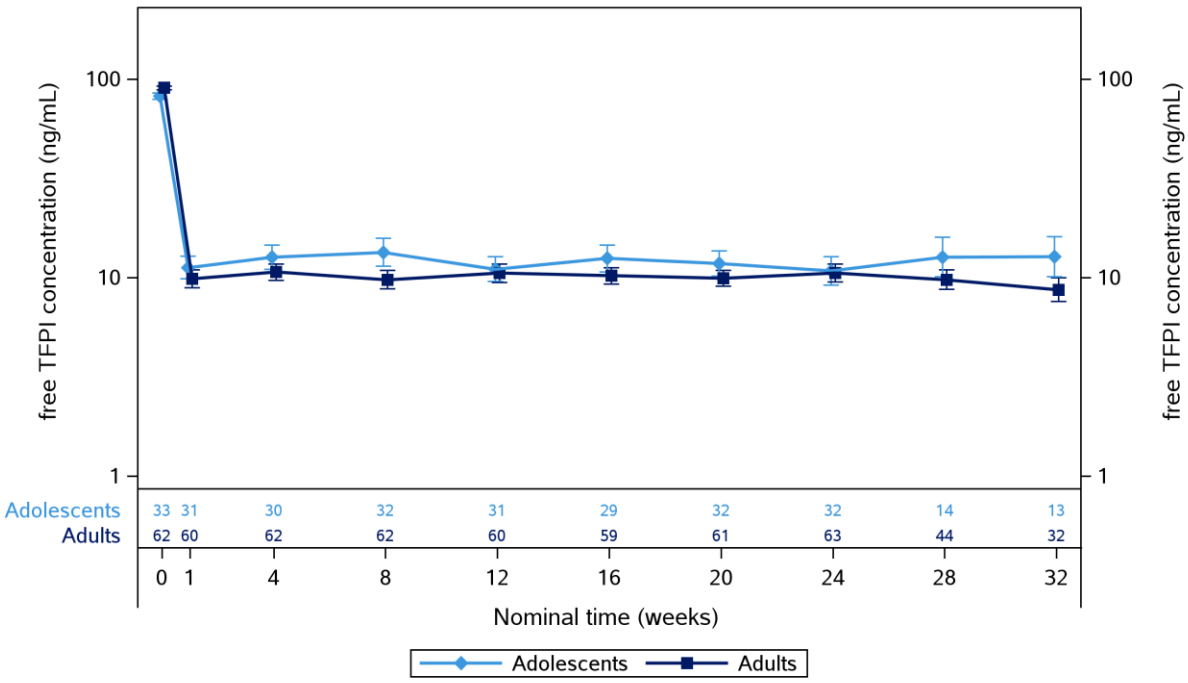
2.7.2.3.2.2.4.2　年齢

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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後の血漿中遊離 TFPI 濃度に年齢グループ（青年及び成人）が与える影響を評価した。高齢被験者 1 例はコンシズマブによる予防治療を受けておらず（治療群 1）、当該被験者は治療中断後に試験を継続しなかったことから、高齢被験者における血漿中遊離 TFPI 濃度のデータは得られなかった。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）の年齢グループ別の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の経時推移（幾何平均プロット）を図 2.7.2.3-22 に示す。ベースライン及び 24 週の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-13 に示す。血漿中遊離 TFPI 濃度の 24 時間プロファイル（幾何平均プロット）を図 2.7.2.3-23（ベースライン）及び図 2.7.2.3-24（24 週）に示す。ベースライン及び 24 週の血漿中遊離 TFPI 濃度の 24 時間プロファイルの記述統計量は付録 2.7.2.6.1、Table 32 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。

ベースラインの投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の幾何平均値は、コンシズマブによる予防治療を受けた成人被験者（82.5 ng/mL）及び青年被験者（90.8 ng/mL）で同程度であった（表 2.7.2.3-13）。コンシズマブによる予防治療後、投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は、成人及び青年被験者で同程度のレベルまで低下し、24 週及び 32 週時点で幾何平均値は 8.7～12.8 ng/mL の範囲であった（付録 2.7.2.6.1、Table 29）。コンシズマブによる予防治療を受けている期間のすべての来院時において、いずれの年齢

グループにおいても投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は一貫して低く、安定していた（図 2.7.2.3-22）。いずれの年齢グループにおいても、血漿中遊離 TFPI 濃度は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに低下し（図 2.7.2.3-23）、24 週時点の 24 時間プロファイルでは低いレベルを維持していた（図 2.7.2.3-24）。

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



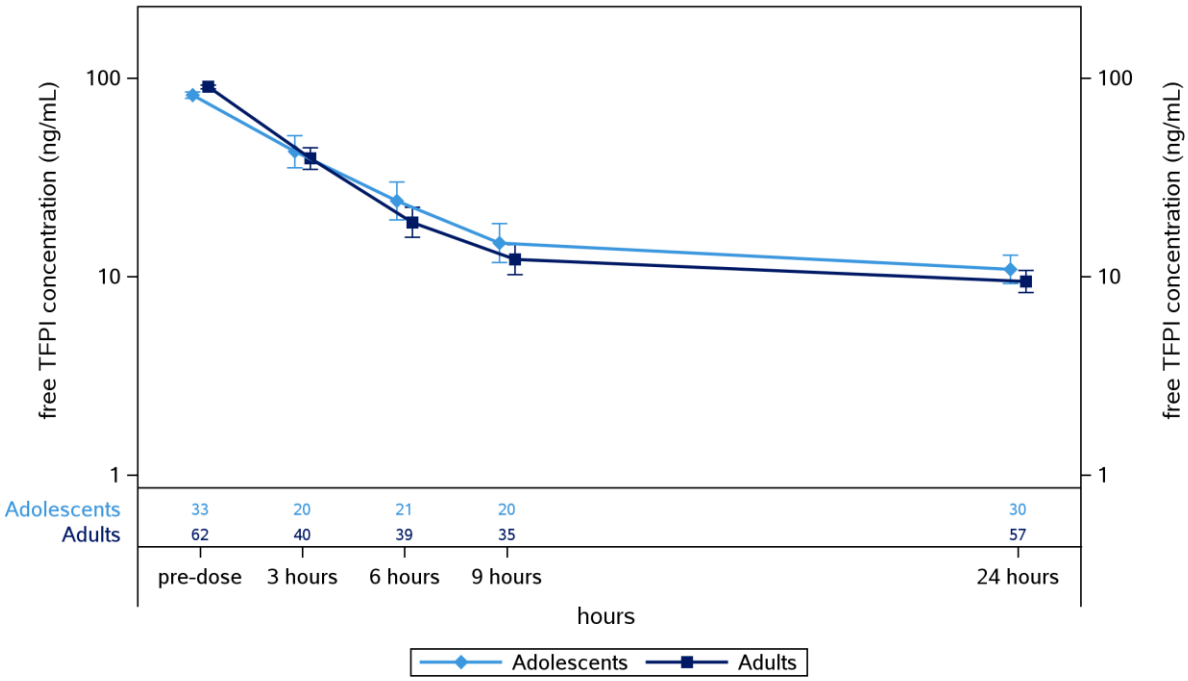
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

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

	Adolescents Concizumab PPX (arms 2-4)		Adults Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	33	32	62	63
Geometric mean (CV)	82.5 (0.2)	10.9 (1.2)	90.8 (0.2)	10.6 (1.0)
Min ; Max	42.4 ; 117.6	4.8 ; 91.1	59.2 ; 150.8	4.8 ; 106.6
Median	84.4	11.2	91.6	11.0
P25 ; P75	78.2 ; 91.7	4.8 ; 17.4	84.1 ; 100.0	4.8 ; 15.6

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 9.6 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 4.8 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

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

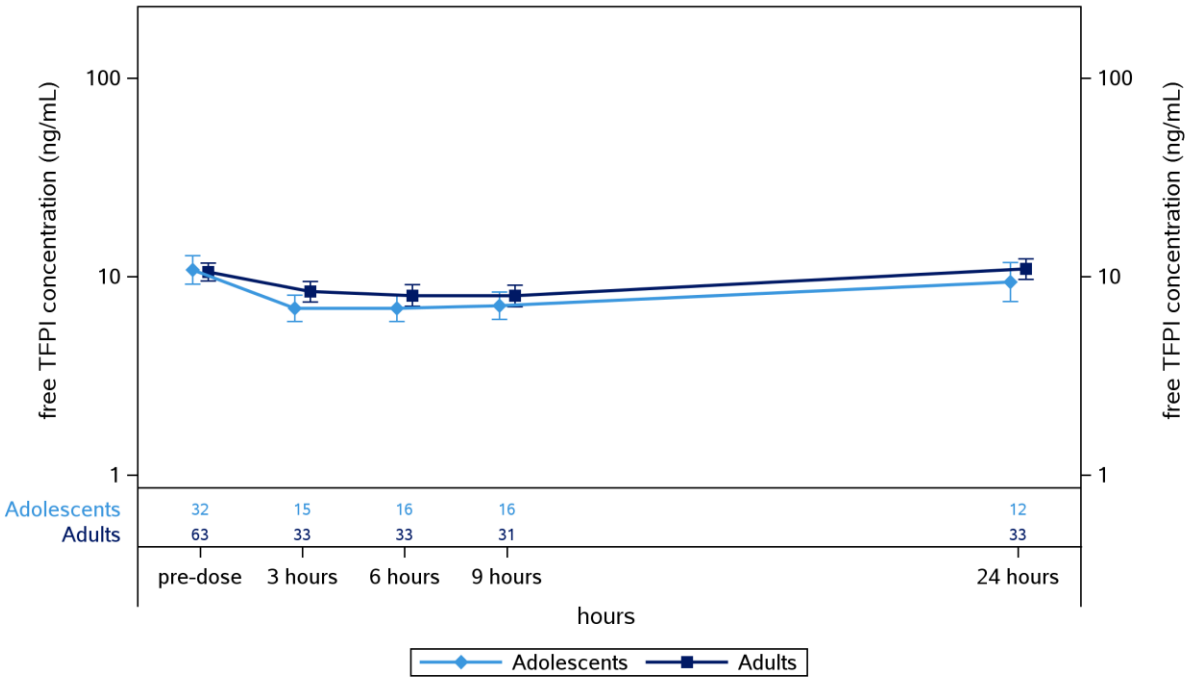


HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4).

Profiles for 2 subjects 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.

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



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 free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

Week 24 is relative to the relevant baseline (visit 2a) for concizumab PPX (arms 2-4).
Profiles for 8 subjects 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.

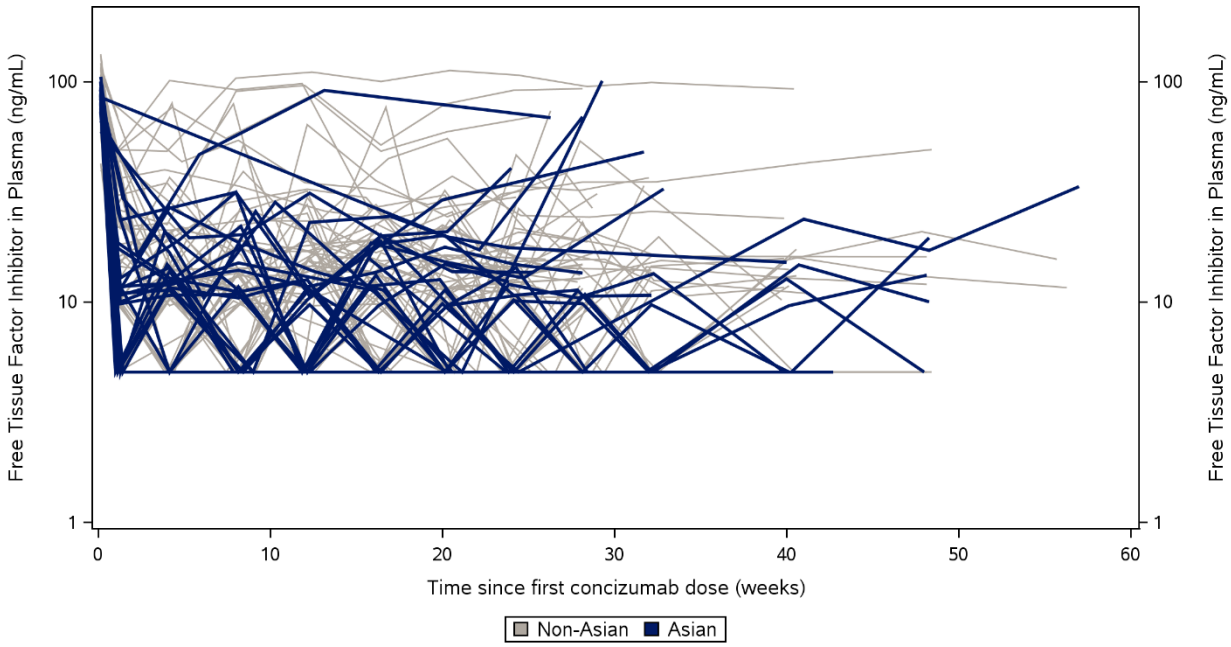
2.7.2.3.2.2.4.3　人種－アジア人

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血漿中遊離 TFPI 濃度を評価した 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血漿中遊離 TFPI 濃度を評価した 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血漿中遊離 TFPI 濃度を評価した 4159 試験で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 回皮下投与後の血漿中遊離 TFPI 濃度を評価した 4310 試験、4255 試験及び 4311 試験ではアジア人を組み入れた。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）。

インヒビターを保有する血友病患者 A 及び B 患者を対象とした 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。個々の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の経時推移は図 2.7.2.3-25 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投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は全集団の遊離 TFPI 濃度の範囲内で推移した（図 2.7.2.3-25）。

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



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 free TFPI is 9.6 ng/mL.
The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

2.7.2.3.2.2.4.4　国－日本人

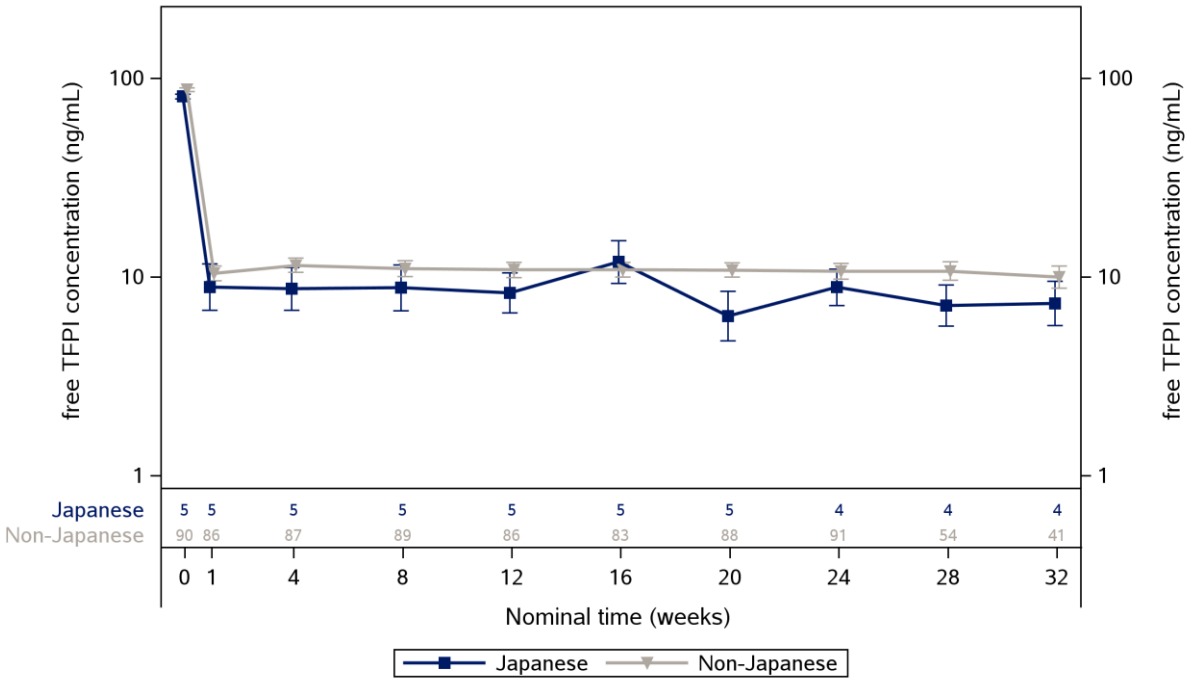
健康日本人被験者におけるコンシズマブの単回皮下投与後の血漿中遊離 TFPI 濃度は 3981 試験で評価した（2.7.2.3.1.2.2.1 項）。長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後の血漿中遊離 TFPI 濃度を評価した 4310 試験、4255 試験及び 4311 試験は日本人を組み入れた。4310 試験では日本人のインヒビターを保有する血友病 B 患者 2 例、4255 試験では日本人の血友病 A 患者 4 例（2.7.2.3.1.3.2 項及び 2.7.2.3.1.3.3 項）が組み入れられ、4311 試験では試験再開後、日本人のインヒビターを保有する血友病 A 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り投与を受けた。

4311 試験で試験再開後に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（治療群 2～4）の個々の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の経時推移を図 2.7.2.3-26 に示す。ベースライン及び 24 週の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-14 に示す。ベースライン及び 24 週の血漿中遊離 TFPI 濃度の 24 時間プロファイルの記述統計量を付録 2.7.2.6.1、Table 47 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 時間血漿中遊離 TFPI 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 週の 24 時間血漿中遊離 TFPI 濃度プロファイルが得られた。

ベースラインの投与前の血漿中遊離 TFPI 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被験者（81.4 ng/mL）及び非日本人被験者（88.2 ng/mL）で同程度であった（表 2.7.2.3-14）。コンシズマブによる予防治療後、投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は、日本人及び非日本人被験者で同程度のレベルまで低下し、24 週及び 32 週時点で幾何平均値は 7.4～10.8 ng/mL の範囲であった（付録 2.7.2.6.1、Table 46）。コンシズマブによる予防治療を受けている期間において、日本人被験者の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は一貫して低く、安定しており（図 2.7.2.3-26）、個々の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は全集団の血漿中遊離 TFPI 濃度の範囲内であった。日本人及び非日本人被験者のいずれにおいても、血漿中遊離 TFPI 濃度は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに低下し、24 週時点の 24 時間プロファイルでは低いレベルを維持していた（付録 2.7.2.6.1、Table 47）。

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



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 free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. 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.

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

	Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)		Non-Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	5	4	90	91
Geometric mean (CV))	81.4 (0.1)	8.9 (0.4)	88.2 (0.2)	10.8 (1.1)
Min ; Max	75.7 ; 87.6	4.8 ; 12.0	42.4 ; 150.8	4.8 ; 106.6
Median	79.6	10.5	91.0	11.4
P25 ; P75	78.7 ; 86.2	7.5 ; 11.4	83.1 ; 99.2	4.8 ; 16.0

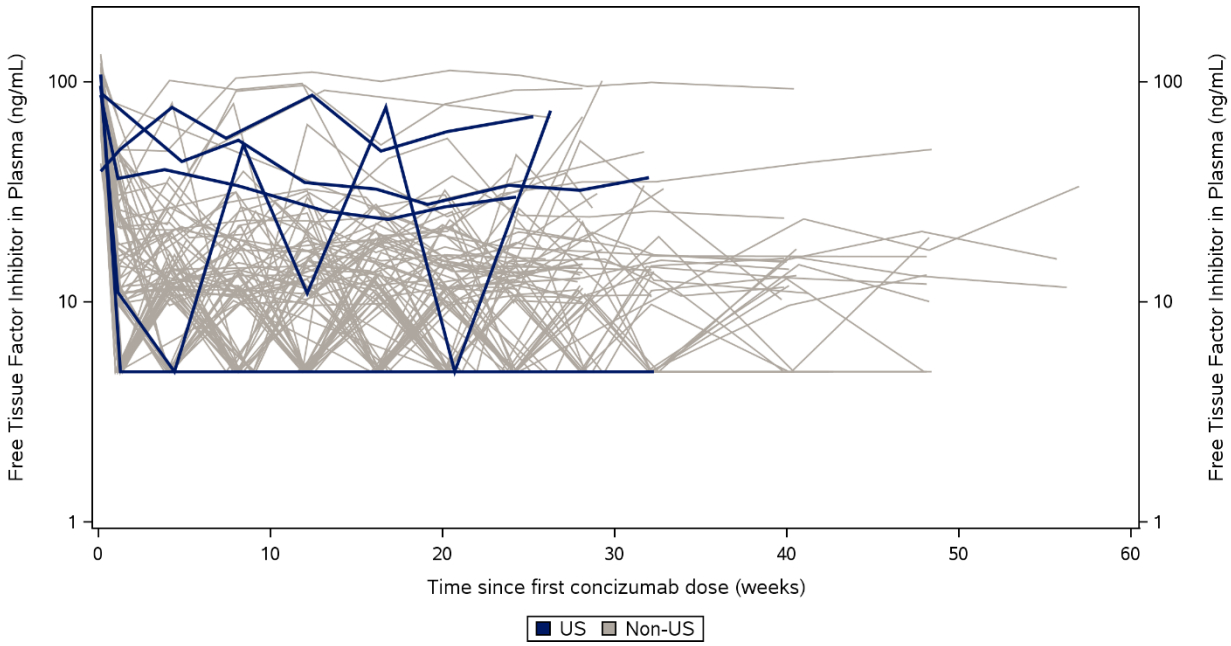
CV: geometric coefficient of variation, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, Max: maximum, Min: minimum, P25/P75: 25th/75th percentile, PPX: prophylaxis.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Values below the lower limit of quantification (LLoQ = 9.6 ng/mL) are set to 1/2 LLoQ = 4.8 ng/mL.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

2.7.2.3.2.2.4.5　国－米国人

血友病患者を対象に長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後の血漿中遊離 TFPI 濃度を評価した 4311 試験では、試験再開後米国人 5 例がコンシズマブの新しい投与方法により投与を受けた（治療群 2～4）。米国人 5 例のうち、4 例が自身の人種を白人と報告し、1 例は報告がなかった。3 例が自身の民族をヒスパニック系／ラテン系と報告し、2 例が非ヒスパニック系／非ラテン系と報告した。被験者の個々の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度の経時推移を図 2.7.2.3-27 に示す。米国人及び非米国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 72 及び Table 78 に示す。

米国人被験者の個々の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は全集団の遊離 TFPI 濃度の範囲内で推移した（図 2.7.2.3-27）。試験再開後にコンシズマブによる予防治療を受けた米国人 5 例において、コンシズマブ血漿中濃度の低値（図 2.7.2.3-12）がみられたものの、治療された出血エピソードはなかった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 18）。

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



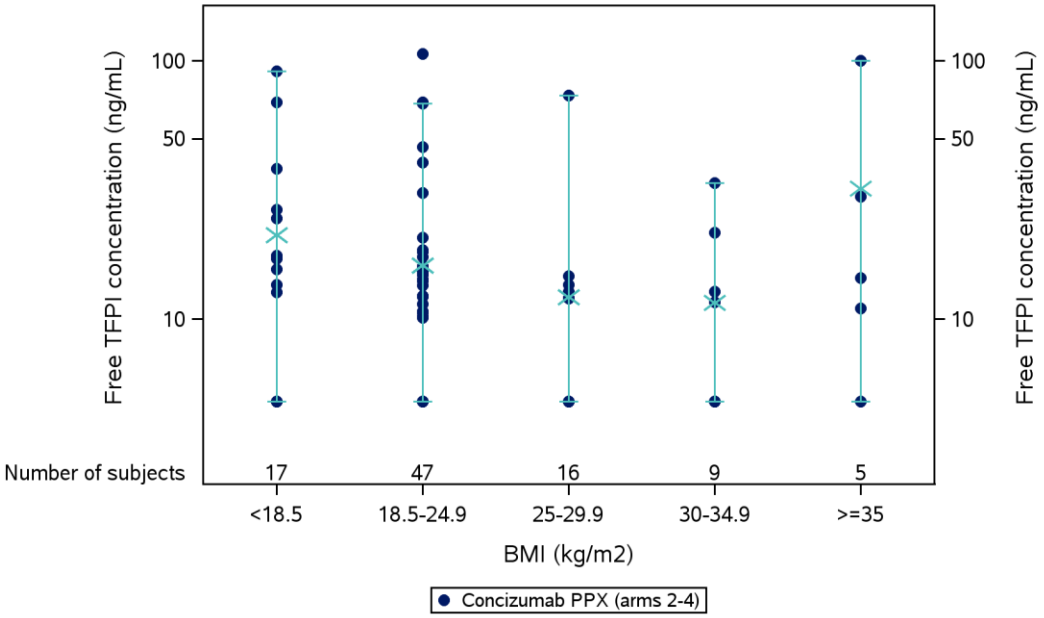
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL.
The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

2.7.2.3.2.2.4.6　BMI

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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のコンシズマブの血漿中遊離 TFPI 濃度に BMI が与える影響を評価した。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 週の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度を BMI グループ別に図 2.7.2.3-28 に示す。BMI 別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 73 及び Table 79 に示す。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者の 24 週の投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は BMI グループ間で同程度であったが、各グループの被験者間変動が大きかった（図 2.7.2.3-28）。

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



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. PPX: prophylaxis.
For each BMI class, the x symbols represent the mean values and the whiskers represent the 5 and 95 percentiles. The filled circles represent the individual concentrations. The BMI classes are defined based the first valid height measurement and body weight measurement at baseline visit per subject. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

2.7.2.3.2.3　トロンビン生成

2.7.2.3.2.3.1　健康被験者

健康被験者におけるコンシズマブのトロンビン生成への影響は 3986 試験で評価された〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 11.2.2.3〕。健康被験者 4 例がコンシズマブ 0.25 mg/kg の皮下投与を 2 日毎に計 8 回受けた。

コンシズマブの投与後に内因性総トロンビン生成量がベースラインから増加した〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-4〕。個々のプロファイルから大きな被験者間変動があることが認められた。ピークトロンビン生成量に至るまでの時間〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-5〕及びトロンビン生成開始時間〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Figure 11-6〕はベースラインから短縮した。コンシズマブ投与によりピークトロンビン生成量〔3986 試験（Module 5.3.3.1）EOT Figure 14.2.39〕及び速度指数〔3986 試験（Module 5.3.3.1）EOT Figure 14.2.42〕も増加したが、大きな被験者間変動がみられた。

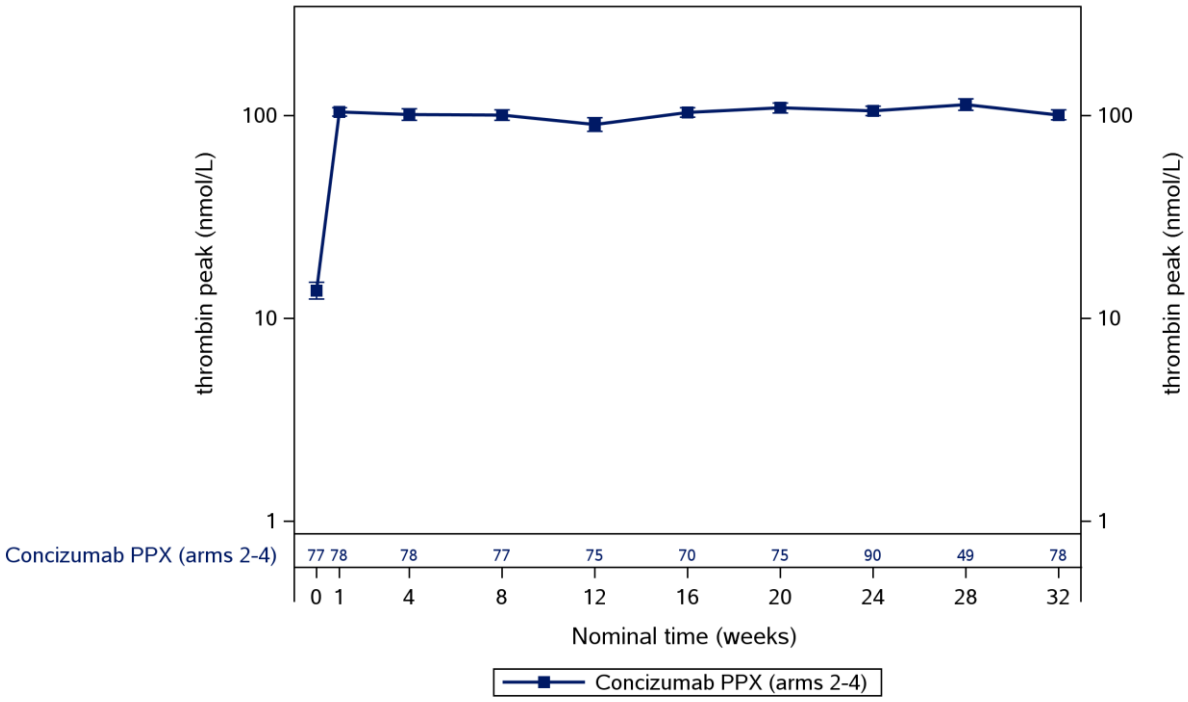
2.7.2.3.2.3.2　インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者におけるコンシズマブのトロンビン生成への影響は 4310 試験及び 4311 試験で評価された。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、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 を投与し、初期の 1 日用量として 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 11.10.2.2〕。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。

投与前のピークトロンビン生成量は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）において、ベースラインの幾何平均値の 13.5 nmol/L から 24 週では 105.4 nmol/L に増加したのに対し、出血時治療（治療群 1）においては 24 週の幾何平均値は 10.1 nmol/L であった（表 2.7.2.3-15）。投与前のピークトロンビン生成量のベースラインの幾何平均値はすべての治療群で同程度であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.117〕。コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）において、投与前のピークトロンビン生成量は最初の増加後、投与期間を通じて変動も小さく、正常血漿の範囲（26～147 nmol/L）（Module 2.7.1、表 2.7.1.1-6）で安定していた（図 2.7.2.3-29）。出血時治療（治療群 1）ではベースラインと同様のレベルで投与期間を通じて安定していた。ピークトロンビン生成量はコンシズマブの負荷投与後 24 時間以内に速やかに増加し、24 週では 24 時間にわたり一定レベルで維持された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.120〕。24 週で各パラメータは正常血漿の範囲内であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.121〕。

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



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. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
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.

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

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	15	8	87	90
Geometric mean (CV)	13.0 (0.9)	10.1 (0.8)	13.5 (1.1)	105.4 (0.5)
Min ; Max	2.0 ; 38.0	4.0 ; 29.0	1.0 ; 94.0	14.0 ; 198.0
Median	14.0	10.0	14.0	117.0
P25 ; P75	8.0 ; 23.0	5.5 ; 18.5	8.0 ; 23.0	95.0 ; 139.0

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4) and visit 2/2a for no PPX (arm 1). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

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

血友病 A 患者におけるコンシズマブのトロンビン生成への影響は 4159 試験及び 4255 試験で評価された。

4159 試験において、トロンビン生成はコンシズマブを 0.25、0.50 及び 0.80 mg/kg の用量で 4 日ごとに計 12 回皮下投与を受けた血友病 A 患者 18 例及びプラセボの投与を受けた血友病 A 患者 6 例において評価された〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.2.2〕。各コホートは 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。

トロンビン生成量はコンシズマブの投与量に依存して増加したが、被験者間変動が大きかった。コンシズマブによる治療を受けたコホートにおけるトロンビン生成は、プラセボと比較して傾きがより大きく〔速度指数：4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Figure 14.2.178〕、ピークトロンビン生成量がより高い〔4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Figure 14.2.172〕ものの、トロンビン生成開始時間〔4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Figure 14.2.169〕は同じであった。0.80 mg/kg の用量コホートでは、コンシズマブによる治療期間中において内因性総トロンビン生成量はベースラインと比較して約 3 倍に増加した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.2.2、Figure 11-4〕。

4255 試験において、トロンビン生成はコンシズマブを 0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）血友病 A 患者 36 例において評価された〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.3 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.3〕。

投与前の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の平均値は、コンシズマブによる治療の開始後 24 週の最終投与前〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.3、Table 11-10〕及び 76 週以上の投与終了時〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 11.2.3、Table 11-6〕において、全用量コホートを通じて正常血漿の範囲内であった。

2.7.2.3.2.3.4　特別な集団におけるトロンビン生成

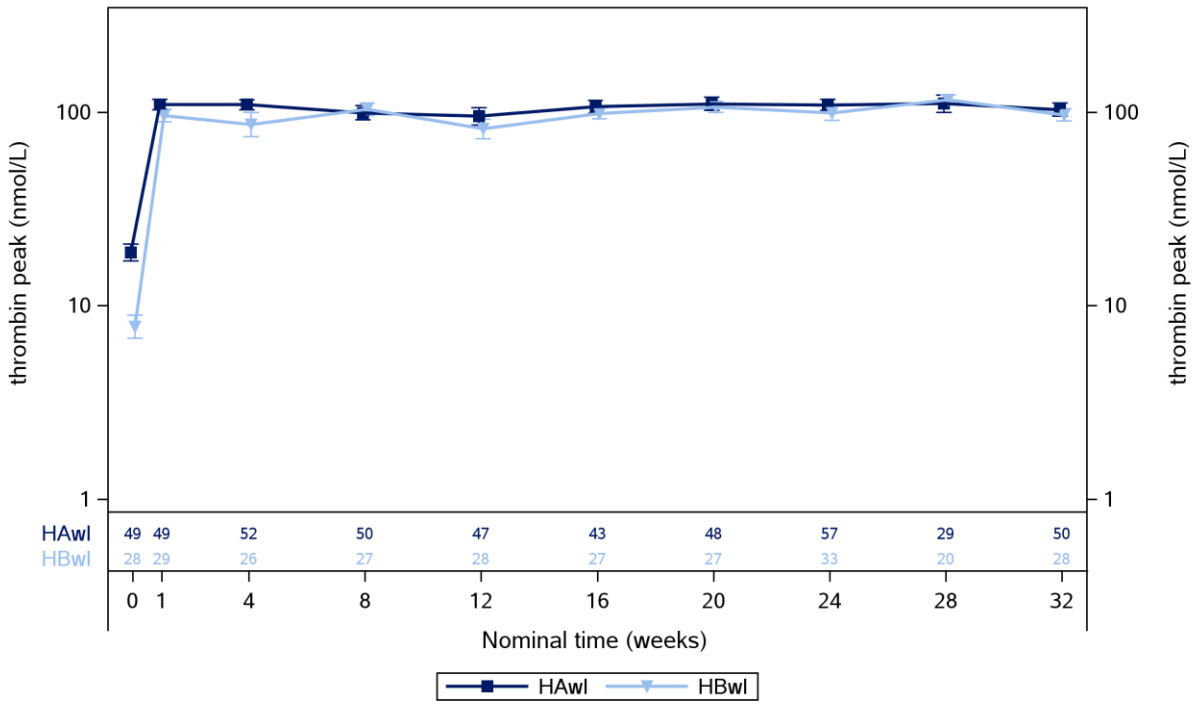
2.7.2.3.2.3.4.1　血友病の分類

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）を対象とした長期予防のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のピークトロンビン生成量に血友病の分類が与える影響を評価した。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）の血友病の分類別の投与前のピークトロンビン生成量の経時推移（幾何平均プロット）を図 2.7.2.3-30 に示す。ベースライン及び 24 週の投与前のピークトロンビン生成量の記述統計量を表 2.7.2.3-16 に示す。ピークトロンビン生成量の 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 16（ベースライン）及び Figure 17（24 週）に示す。ベースライン及び 24 週のピークトロンビン生成量の 24 時間プロファイルの記述統計量は付録 2.7.2.6.1、Table 18 に示す。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及び内因性総トロンビン生成量比及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の記述統計量を付録 2.7.2.6.1、Table 19 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。

ベースラインの投与前のピークトロンビン生成量の幾何平均値は、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 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者で同程度であった（表 2.7.2.3-16）。投与前のピークトロンビン生成量は、コンシズマブによる予防治療後、血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者のいずれにおいても正常血漿の範囲内まで増加し、かつ両集団で同程度であり、24 週及び 32 週時点で幾何平均値は 96.8～109.1 nmol/L の範囲であった（付録

2.7.2.6.1、Table 15）。コンシズマブによる予防治療を受けている期間のすべての来院時において、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者のいずれにおいても、投与前のピークトロンビン生成量は安定していた（図 2.7.2.3-30）。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者のいずれにおいても、ピークトロンビン生成量は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに増加し（付録 2.7.2.6.1、Figure 16）、24 週時点の 24 時間プロファイルでは同程度のレベルを維持していた（付録 2.7.2.6.1、Figure 17）。コンシズマブによる予防治療後の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及び内因性総トロンビン生成量比及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の平均値は、インヒビターを保有する血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者で同程度であり、いずれにおいても正常血漿の範囲内であった（付録 2.7.2.6.1、Table 19）。

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



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. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
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.

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

	HAwI Concizumab PPX (arms 2-4)		HBwI Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	49	57	28	33
Geometric mean (CV)	18.9 (0.8)	109.1 (0.5)	7.8 (0.8)	99.2 (0.5)
Min ; Max	5.0 ; 88.0	15.0 ; 198.0	1.0 ; 23.0	14.0 ; 170.0
Median	17.0	124.0	7.5	107.0
P25 ; P75	10.0 ; 30.0	96.0 ; 142.0	5.0 ; 14.5	95.0 ; 128.0

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

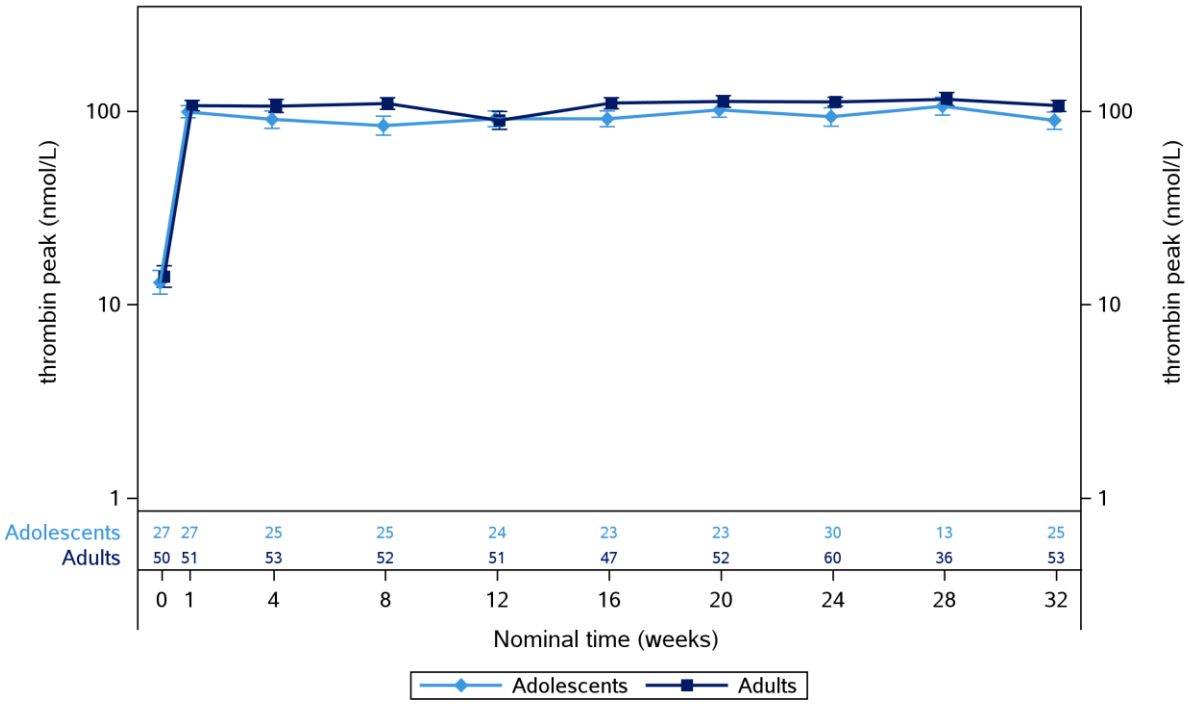
2.7.2.3.2.3.4.2　年齢

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）を対象とした長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与後のピークトロンビン生成量に年齢グループ（青年及び成人）が与える影響を評価した。高齢被験者 1 例はコンシズマブによる予防治療を受けておらず（治療群 1）、当該被験者は治療中断後に試験を継続しなかったことから、高齢被験者におけるピークトロンビン生成量のデータは得られなかった。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）の年齢グループ別の投与前のピークトロンビン生成量の経時推移（幾何平均プロット）を図 2.7.2.3-31 に示す。ベースライン及び 24 週の投与前のピークトロンビン生成量の記述統計量を表 2.7.2.3-17 に示す。ピークトロンビン生成量の 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 35（ベースライン）及び Figure 36（24 週）に示す。ベースライン及び 24 週のピークトロンビン生成量の 24 時間プロファイルの記述統計量は付録 2.7.2.6.1、Table 37 に示す。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及び内因性総トロンビン生成量比及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の記述統計量を付録 2.7.2.6.1、Table 38 に示す。年齢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。

ベースラインの投与前のピークトロンビン生成量の幾何平均値は、青年被験者で 13.1 nmol/L、成人被験者で 14.0 nmol/L と同程度であった（表 2.7.2.3-17）。投与前のピークトロンビン生成量は、コンシズマブによる予防治療後、成人及び青年被験者のいずれにおいても正常血漿の範囲内まで増加し、かつ両集団で同程度であり、24 週及び 32 週時点で幾何平均値は 89.5～111.9 nmol/L の範囲であった（付録 2.7.2.6.1、Table 34）。コンシズマブによる予防治療を受けている期間のすべての来院時において、両年齢グループで投与前のピークトロンビン生成量は安定していた（図 2.7.2.3-31）。いずれの年齢グループにおいても、ピークトロンビン生成量は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに増加し（付録 2.7.2.6.1、Figure 35）、24 週時点の 24 時間プロファイルでは同程度のレベルを維持していた（付録 2.7.2.6.1、Figure 36）。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及び内因性総トロンビン生成量比及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の平均値はコンシズマブによる予

防治療後、成人及び青年被験者において同程度であり、いずれにおいても正常血漿の範囲内であった（付録 2.7.2.6.1、Table 38）。

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



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. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
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.

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

	Adolescents Concizumab PPX (arms 2-4)		Adults Concizumab PPX (arms 2-4)	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	27	30	50	60
Geometric mean (CV))	13.1 (0.8)	93.4 (0.7)	14.0 (1.1)	111.9 (0.4)
Min ; Max	3.0 ; 52.0	14.0 ; 159.0	1.0 ; 88.0	19.0 ; 198.0
Median	16.0	106.5	14.0	122.5
P25 ; P75	8.0 ; 20.0	90.0 ; 135.0	8.0 ; 25.0	101.0 ; 140.0

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

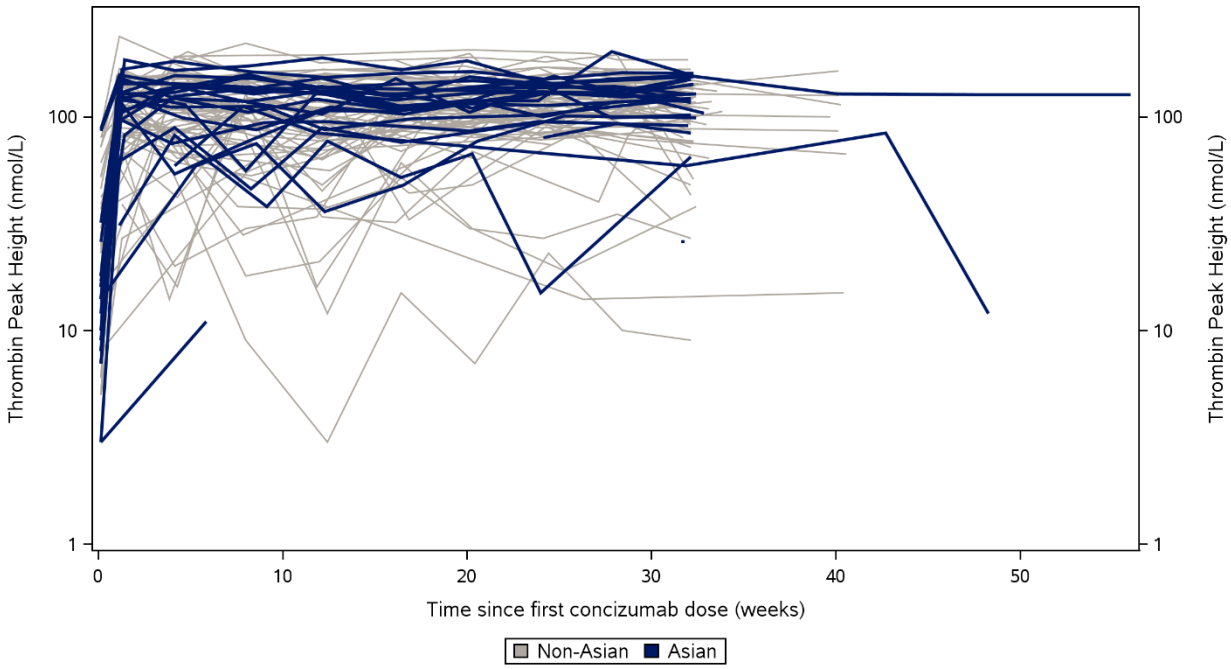
2.7.2.3.2.3.4.3　人種－アジア人

コンシズマブの反復皮下投与後のピークトロンビン生成量を評価した 4159 試験ではアジア人のインヒビターを保有しない血友病 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 回投与後のピークトロンビン生成量を評価した 4310 試験、4255 試験及び 4311 試験ではアジア人を組み入れた。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）。

インヒビターを保有する血友病患者 A 及び B 患者を対象とした 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。個々の投与前のピークトロンビン生成量の経時推移は図 2.7.2.3-32 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投与前のピークトロンビン生成量は全集団のピークトロンビン生成量の範囲内で推移した（図 2.7.2.3-32）。

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



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

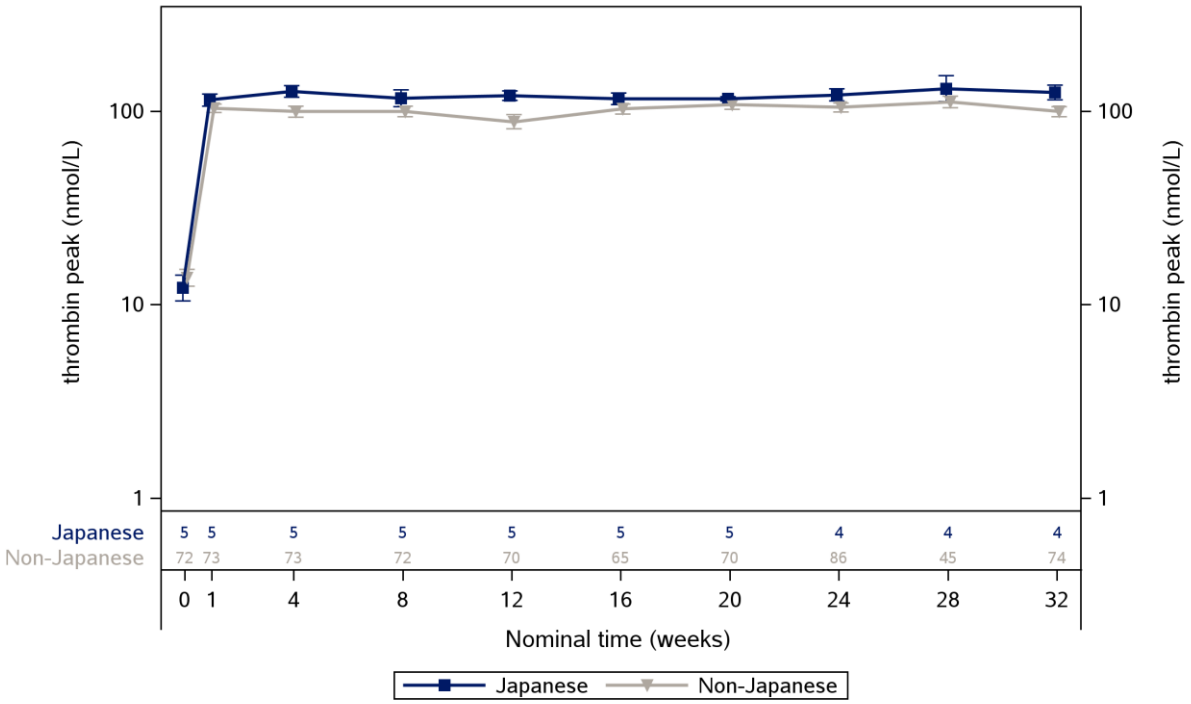
2.7.2.3.2.3.4.4　国－日本人

長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回投与後のピークトロンビン生成量を評価した 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。

試験再開後に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（治療群 2～4）の投与前のピークトロンビン生成量の経時推移（幾何平均プロット）は図 2.7.2.3-33 に示す。ベースライン及び 24 週の投与前のピークトロンビン生成量の記述統計量を表 2.7.2.3-18 に示す。ベースライン及び 24 週のピークトロンビン生成量の 24 時間プロファイルの記述統計量を付録 2.7.2.6.1、Table 50 に示す。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及び内因性総トロンビン生成量比及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の記述統計量を付録 2.7.2.6.1、Table 51 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は付録 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 時間ピークトロンビン生成量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 週の 24 時間ピークトロンビン生成量プロファイルが得られた。

ベースラインの投与前のピークトロンビン生成量の幾何平均値は、日本人被験者で 12.2 nmol/L、非日本人被験者で 13.8 nmol/L と同程度であった（表 2.7.2.3-18）。投与前のピークトロンビン生成量は、コンシズマブによる予防治療後、日本人及び非日本人被験者のいずれにおいても正常血漿の範囲内まで増加し、かつ両集団で同程度であり、24 週及び 32 週時点で幾何平均値は 99.6～124.8 nmol/L の範囲であった（付録 2.7.2.6.1、Table 49）。コンシズマブによる予防治療を受けている期間において、日本人被験者の投与前のピークトロンビン生成量は安定しており（図 2.7.2.3-33）、個々の投与前のピークトロンビン生成量は全集団のピークトロンビン生成量の範囲内であった。日本人及び非日本人被験者のいずれにおいても、ピークトロンビン生成量は負荷投与後の 24 時間以内に速やかに増加し、24 週時点の 24 時間プロファイルでは同程度のレベルを維持していた（付録 2.7.2.6.1、Table 50）。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及び内因性総トロンビン生成量比及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の平均値はコンシズマブによる予防治療後、日本人及び非日本人被験者において同程度であり、いずれにおいても正常血漿の範囲内であった（付録 2.7.2.6.1、Table 51）。

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



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. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
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.

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

	Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)		**Non-Japanese Concizumab PPX (arms 2-4)**	
Parameter	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24**
N	5	4	72	86
Geometric mean (CV))	12.2 (0.4)	121.3 (0.1)	13.8 (1.0)	104.7 (0.5)
Min ; Max	8.0 ; 18.0	100.0 ; 140.0	1.0 ; 88.0	14.0 ; 198.0
Median	14.0	124.5	14.0	115.0
P25 ; P75	9.0 ; 15.0	109.5 ; 135.0	8.0 ; 24.5	95.0 ; 139.0

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.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4). Week numbers are relative to the relevant baseline.
Some samples were not analysed in time for primary analysis cut-off.

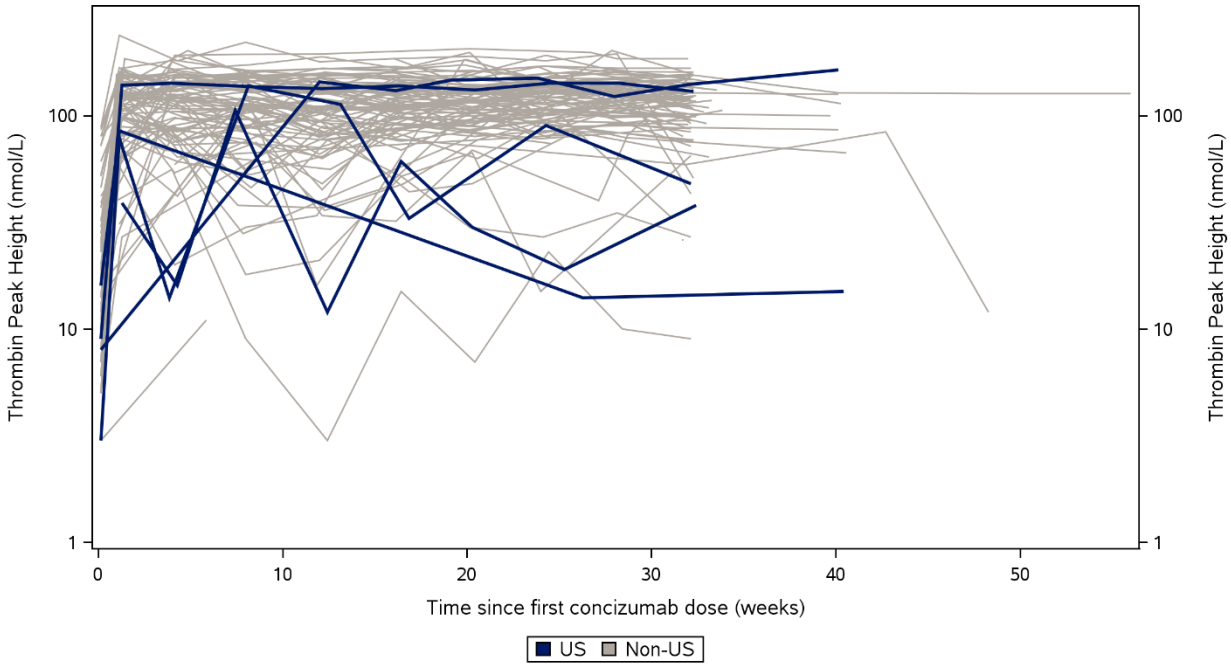
2.7.2.3.2.3.4.5　国－米国人

長期予防治療のためのコンシズマブの 1 日 1 回投与後のピークトロンビン生成量を評価した 4311 試験では試験再開後、米国人 5 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（治療群 2～4）。米国人 5 例のうち、4 例が自身の人種を白人と報告し、1 例は報告がなかった。3 例が自身の民族をヒスパニック系／ラテン系と報告し、2 例が非ヒスパニック系／非ラテン系と報告した。被験者の

個々のピークトロンビン生成量の経時推移を図 2.7.2.3-34 に示す。米国人及び非米国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 72 及び Table 78 に示す。

米国人被験者の個々のピークトロンビン生成量の推移は全集団のピークトロンビン生成量の範囲内であった（図 2.7.2.3-34）。

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



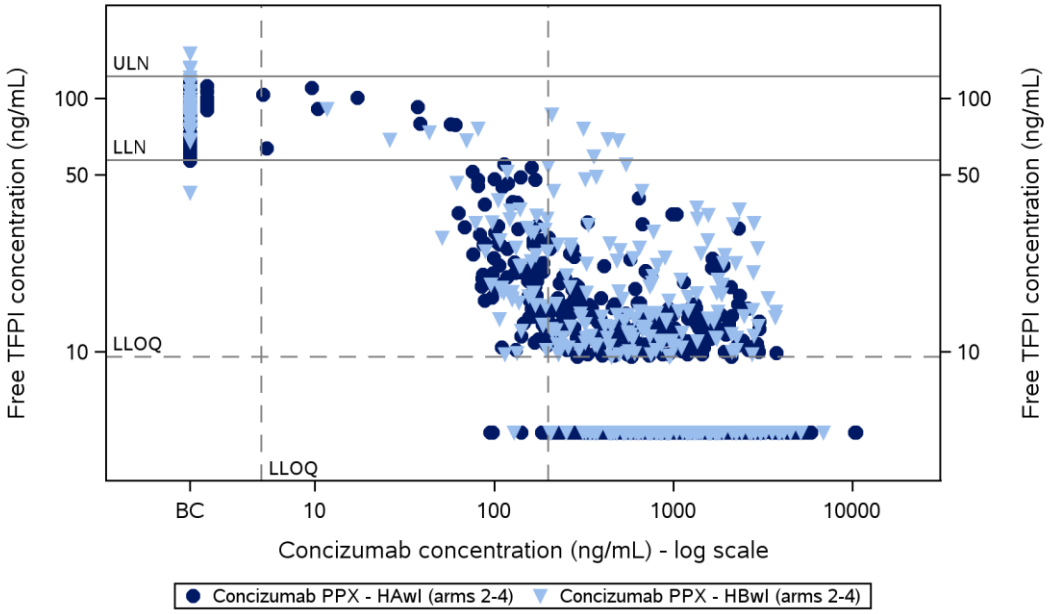
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

2.7.2.3.3　薬物動態と薬力学的作用の関係

4311 試験のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2～4）それぞれのベースライン及び試験再開後のコンシズマブによる予防治療を受けている期間のすべての来院時（32 週まで）における投与前の遊離 TFPI 濃度とコンシズマブ血漿中濃度の散布図を図 2.7.2.3-35 に示す。

大部分の被験者のベースライン時の血漿中遊離 TFPI 濃度は基準範囲内であった。血漿中遊離 TFPI 濃度はコンシズマブの血漿中濃度の上昇に伴い低下した。コンシズマブの血漿中濃度が 200 ng/mL を超えるとき、最も顕著な効果が観察され、遊離 TFPI 濃度は定量下限値（9.6 ng/mL）に近づいた。この結果は投与方法を支持するものであった。遊離 TFPI 濃度とコンシズマブの血漿中濃度の相関はインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者で同様であった（図 2.7.2.3-35）。

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

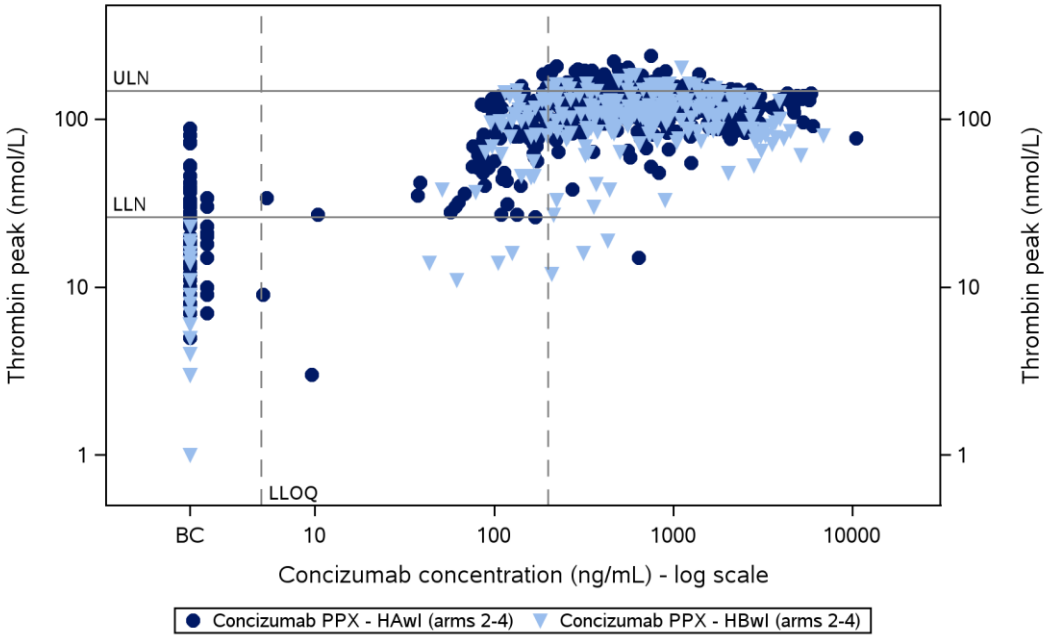


HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, BC: baseline measurement for concizumab arms, LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal, LLOQ: lower limit of quantification, PPX: prophylaxis.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. A vertical dashed line is included to indicate a concizumab concentration of 200 ng/mL.

4311 試験のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2～4）それぞれのベースライン及び試験再開後のコンシズマブによる予防治療を受けている期間のすべての来院時（32 週まで）における投与前のピークトロンビン生成量とコンシズマブ血漿中濃度の散布図を図 2.7.2.3-36 に示す。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者はともにコンシズマブによる予防治療を受ける前のトロンビン生成量は非常に少なかった。ピークトロンビン生成量はコンシズマブの血漿中濃度の上昇に伴い増加した。大部分の被験者のピークトロンビン生成量は正常範囲内にまで増加した。コンシズマブの血漿中濃度が 200 ng/mL を超えるときに最も顕著な効果が観察され、この結果は投与方法を支持するものであった。ピークトロンビン生成量とコンシズマブの血漿中濃度の相関はインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者で同様であった（図 2.7.2.3-36）。

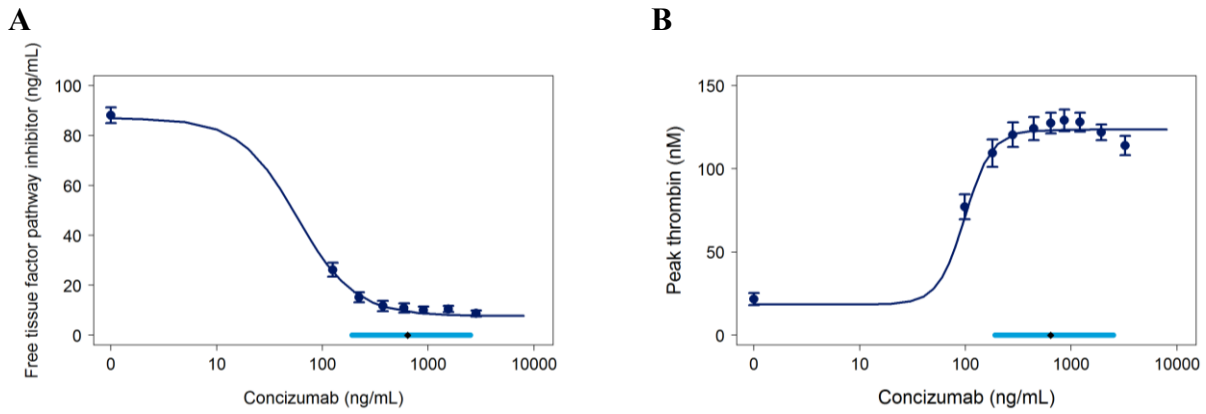
図 2.7.2.3-36　投与前のピークトロンビン生成量対コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－scatter plot－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, BC: baseline measurement for concizumab arms, LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal, LLOQ: lower limit of quantification, PPX: prophylaxis.
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. A vertical dashed line is included to indicate a concizumab concentration of 200 ng/mL.

4311 試験の試験再開後のデータ〔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 及び治療群 1 ではコンシズマブの治療へ移行後）の主要解析の cut-off までのコンシズマブ血漿中濃度及びその時点の遊離 TFPI 及びピークトロンビン生成量が含まれる〕に基づき、遊離 TFPI 及びピークトロンビン生成量に対して曝露量－反応モデルが作成された〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2〕。曝露量－反応解析により、4311 試験で用いた用量により遊離 TFPI 及びピークトロンビン生成量に対する効果が横ばい（プラトー）となるコンシズマブの曝露量が維持されることが示された。このことから、コンシズマブの投与方法はさらに支持された（図 2.7.2.3-37）〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7〕。

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



Points with bars are mean and 95% CI of observed free TFPI plasma concentrations (A) or observed thrombin peak levels (B) versus concizumab concentrations. The dark blue line is the mean model prediction based on population predictions. The horizontal light blue line at the bottom represents the median (diamond) and the 5-95% range of the individual average exposure predicted across the trial duration (only including data after restart of trial 4311), using average steady-state concizumab exposure estimated from the between-occasion variability PK model. For further details, see Modelling report (M5.3.3.5), Section 7.

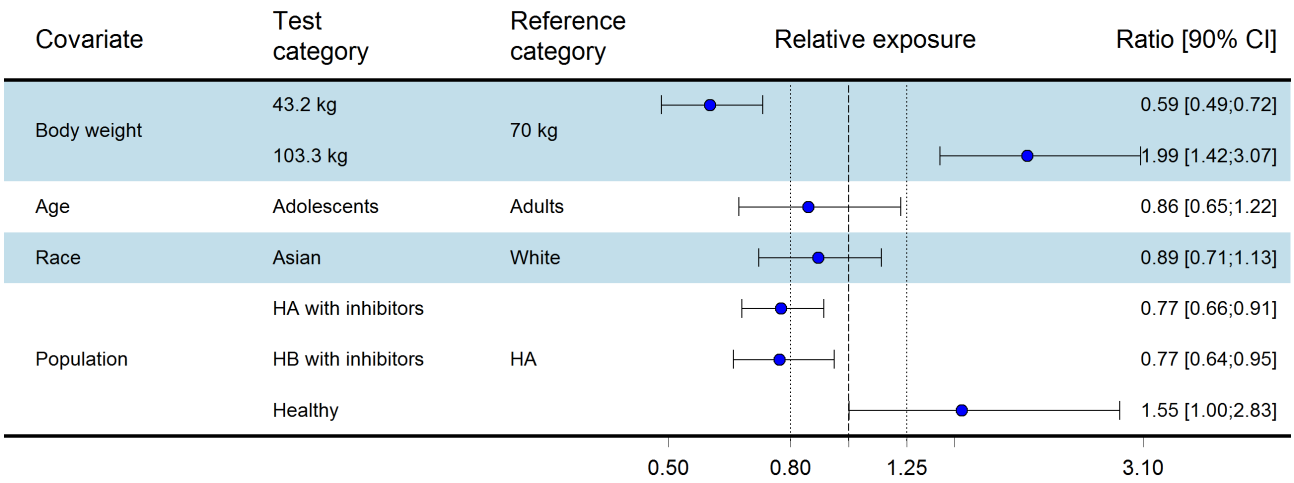
2.7.2.3.4　薬物動態モデリングの要約

本項では薬物動態の評価を支持するために、コンシズマブの母集団薬物動態解析から得られた重要な結果を要約する。詳細は Modelling report（Module 5.3.3.5）に示す。第 3 相試験におけるコンシズマブの薬物動態は、第 1～2 相試験からのデータ及び 4311 試験のすべての薬物動態データ（一部 4311 試験の延長パートのデータも含む）に基づいて、線形のクリアランス及び標的介在性の薬物動態（TMDD）を組み合わせた 2-コンパートメントモデルにより記述された〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.1〕。

コンシズマブの薬物動態モデルを用いて、予測された定常状態のコンシズマブの平均血漿中濃度に基づいて、共変量がコンシズマブ曝露量に対して与える影響〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.3〕、及び被験者ごとの維持用量の設定がコンシズマブの曝露量に対して与える影響を評価した〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 8.1〕。

コンシズマブ 0.20 mg/kg 投与後の曝露量に異なる共変量が与える影響を、血友病 A を有する参照被験者（非ヒスパニック系／非ラテン系、白人、18 歳以上の成人男性、体重 70 kg、4311 試験に組み入れられていない）に対する曝露量の比に基づいて検討した。コンシズマブの曝露量を予測するために最も重要な共変量は体重であった（図 2.7.2.3-38）。しかし、4311 試験において BMI のサブグループ間でコンシズマブの曝露量の違いは認められなかった（2.7.2.3.1.4.5 項）。曝露量が高い又は低い被験者については維持用量の設定に従って調節されるべきであり、それにより被験者の曝露量は同じ範囲内になる。

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）

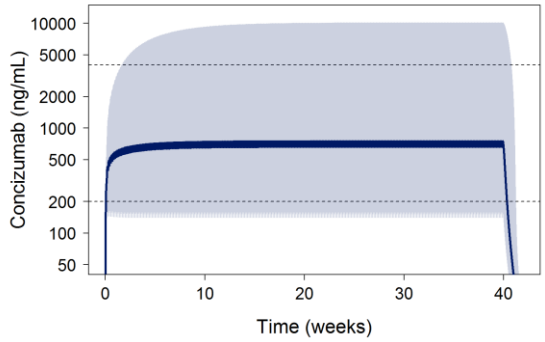


Data is expressed as steady-state average concizumab plasma concentrations (C_{avg}) following administration of 0.20 mg/kg relative to the reference subject profile, based on the full population PK model. The reference subject profile was non-Hispanic or Latino, White, adult male (≥18 years), with a body weight of 70 kg not enrolled in Trial 4311. The points and bars (the column on the right) show point estimates (based on the maximum likelihood estimates) and 90% confidence intervals based on SIR relative to the reference subject. The reference body weight of 70 kg corresponds to the approximate median in the population. Body weight test categories (43.2 and 103.3 kg) represent the 5% and 95% percentiles, respectively, in the data set. Vertical dotted lines indicate the [0.80;1.25]-limits. Covariates with fewer than 20 subjects were collapsed with the largest covariate group. For further details, see Modelling report (M5.3.3.5), Section 5.1.2.
HA: Haemophilia A, HB: Haemophilia B.

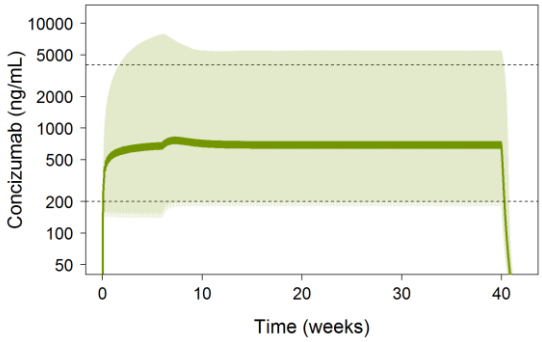
シミュレーションから被験者ごとの維持用量の設定によりコンシズマブの曝露量の集団レベルの変動が小さくなることが示唆された。このことから、コンシズマブの曝露量が低い又は高い被験者の投与量は維持用量の設定に従って調整されるべきであり、この結果被験者の曝露量は同じ範囲になることが支持された（図 2.7.2.3-39）。

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

A



B



Simulated based on the final model (10,000 subjects simulated). Shaded area represents the 90% prediction interval, and dark line represents the geometric mean exposure levels. Dotted lines indicate the exposure range used for maintenance dose setting in trial 4311. Maintenance dose setting was implemented as a dose increase or decrease at week 6, based on C_{trough} values occurring at week 4.

2.7.2.4 特別な試験

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

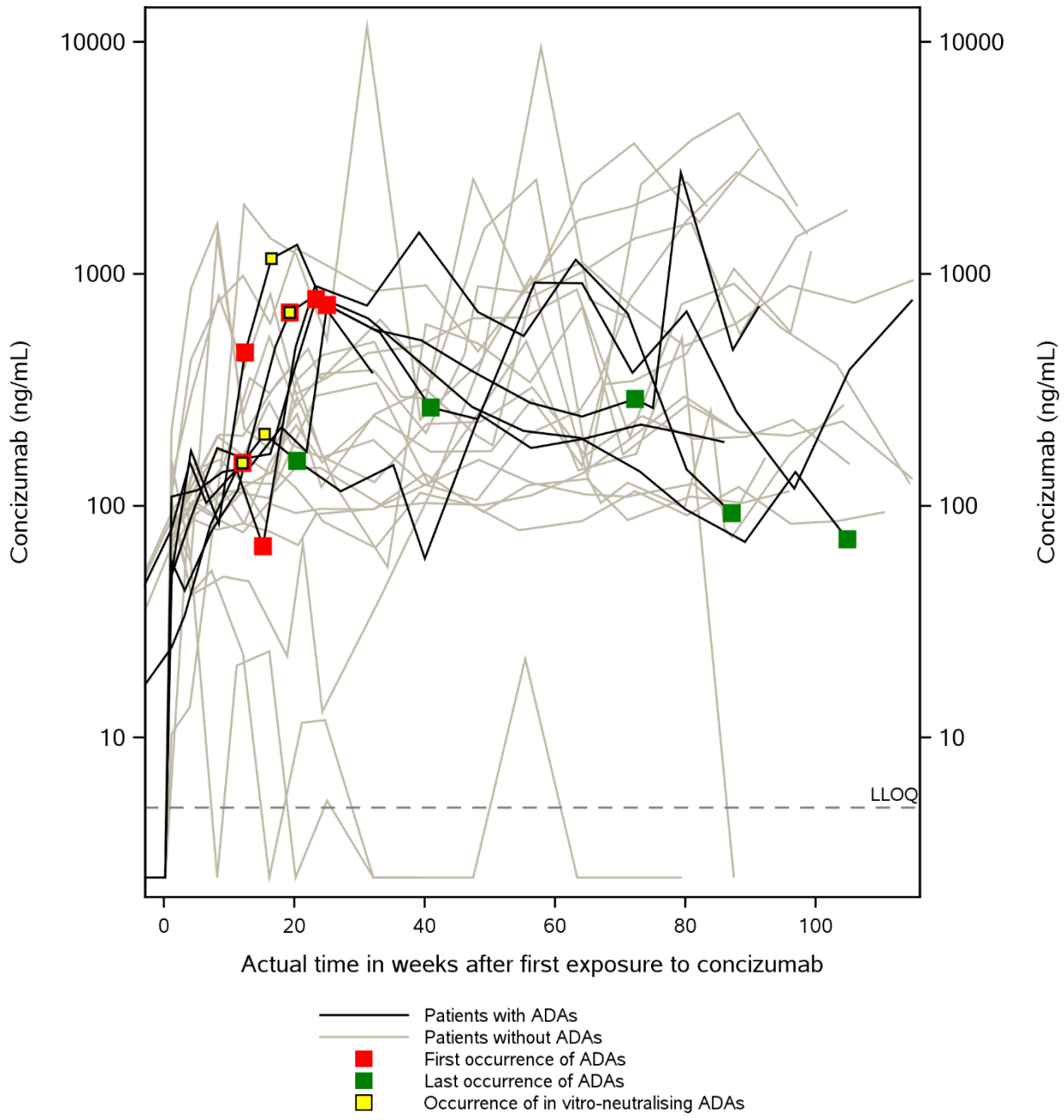
2.7.2.4.1.1 薬物動態

抗コンシズマブ抗体の発生とコンシズマブの曝露量との潜在的な関係を評価するため、第 2 相試験及び第 3 相試験（4310 試験、4255 試験及び 4311 試験）に組み入れられた被験者について、抗コンシズマブ抗体の検体が採取された来院と同じ来院時にコンシズマブの血漿中濃度を測定した。コンシズマブの曝露量を被験者ごとに経時的にプロットし、次に抗コンシズマブ抗体陽性被験者のプロファイルを抗コンシズマブ抗体陰性被験者のプロファイルと比較した。4311 試験では、2 種類のプロットを作成した：1 つはコンシズマブ治療の一時中断前及び中断中の曝露量について（図 2.7.2.4-3）、もう 1 つはコンシズマブ治療再開後の曝露量について（図 2.7.2.4-4）。なお、コンシズマブ治療の一時中断によりコンシズマブの血漿中濃度が減少した。このことは、図 2.7.2.4-3 の抗コンシズマブ抗体陽性及び陰性被験者のいずれの曝露量プロファイルにも反映されている。

第 2 相試験及び第 3 相試験のいずれにおいても、抗コンシズマブ抗体陽性及び陰性被験者の間で、初回投与後のコンシズマブの曝露量の経時推移は同様であった。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コンシズマブ抗体の発生はコンシズマブの曝露量に変化を与えないと考えられた（図 2.7.2.4-1～図 2.7.2.4-4）。しかしながら、第 2 相試験である 4310 試験でコンシズマブが投与された 1 例（被験者 ID：4310/[redacted]401）では、数週間にわたり抗コンシズマブ抗体及び *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が陽性で高い力価を示した。この被験者については、血漿中コンシズマブ濃度の測定が失敗したことから、高い力価の抗薬物抗体がコンシズマブの曝露量を低下させたかどうかを判断することはできなかった。測定の失敗は、薬物動態測定における抗薬物抗体の干渉による可能性が高い〔本被験者に関する詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）〕。

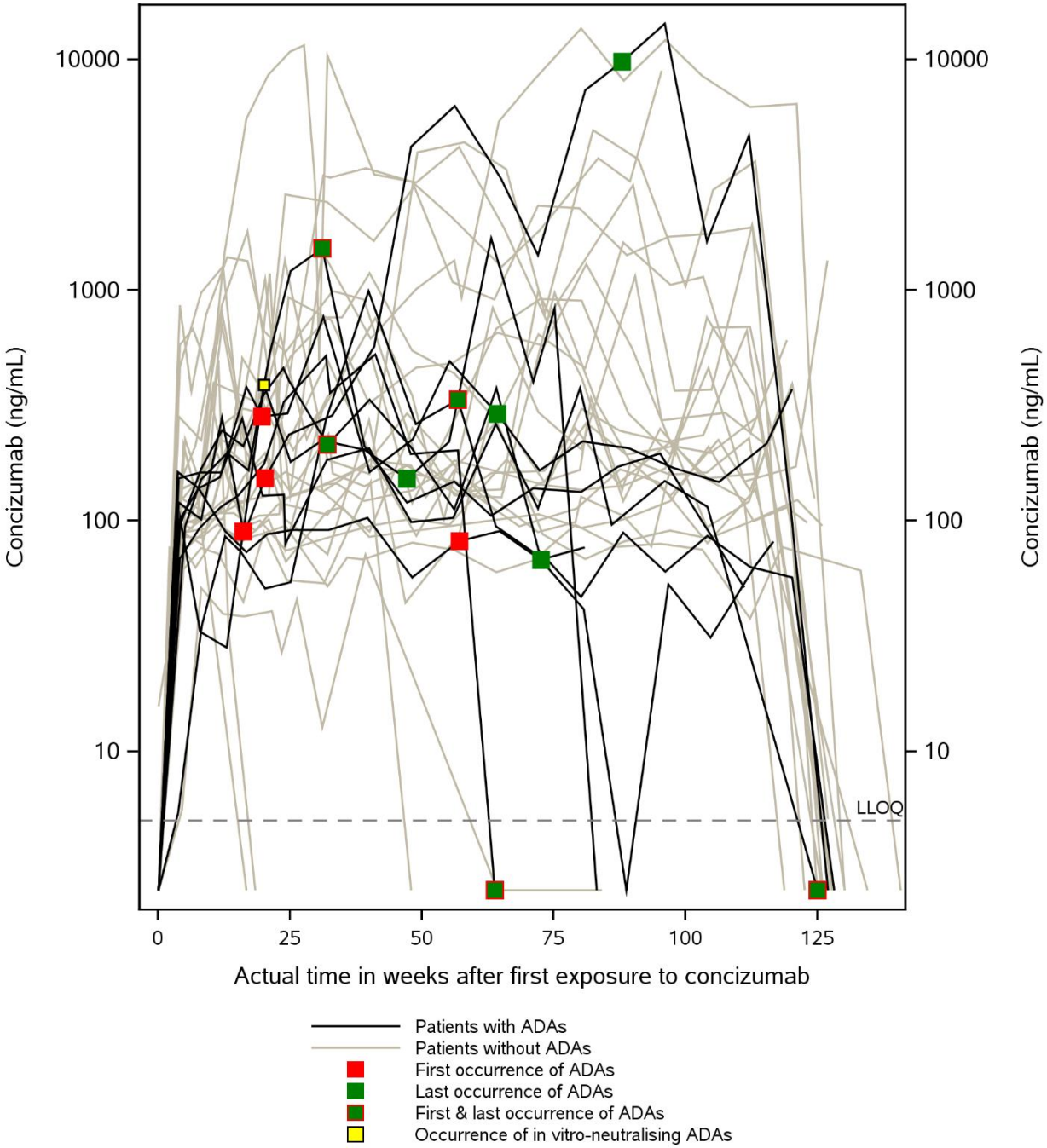
したがって、第 2 相試験又は第 3 相試験で抗コンシズマブ抗体陽性の 1 例（被験者 ID：4310/[redacted]401）を除くすべての被験者において、*in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体の発生は、コンシズマブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

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



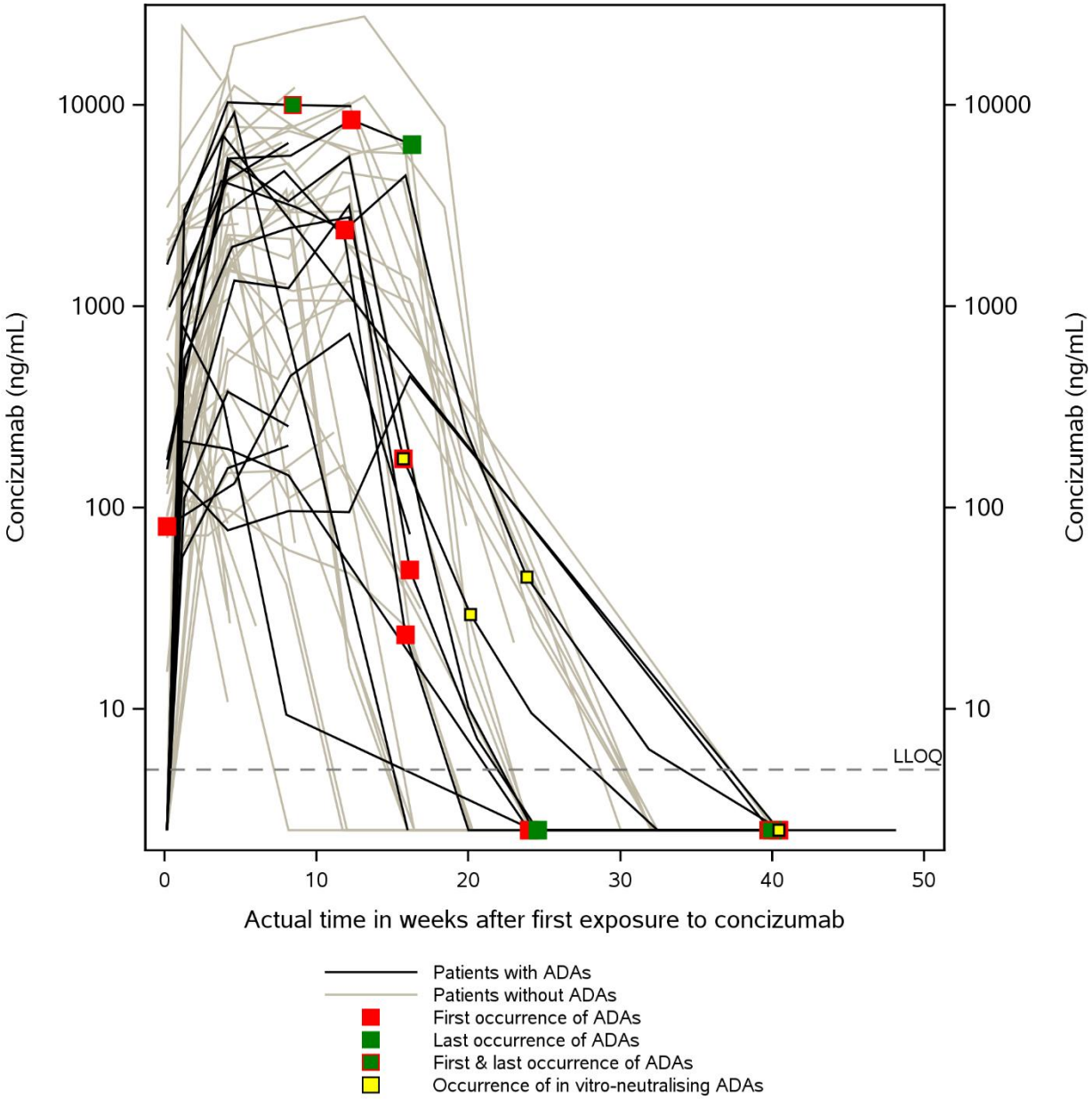
ADA: Anti-concizumab antibody; LLOQ: lower limit of quantification.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.
The following data points are missing due to lack of plasma concizumab concentration data at the time of ADA occurrence: 1 last occurence(s) of ADAs, 6 occurence(s) of in vitro-neutralising ADAs

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



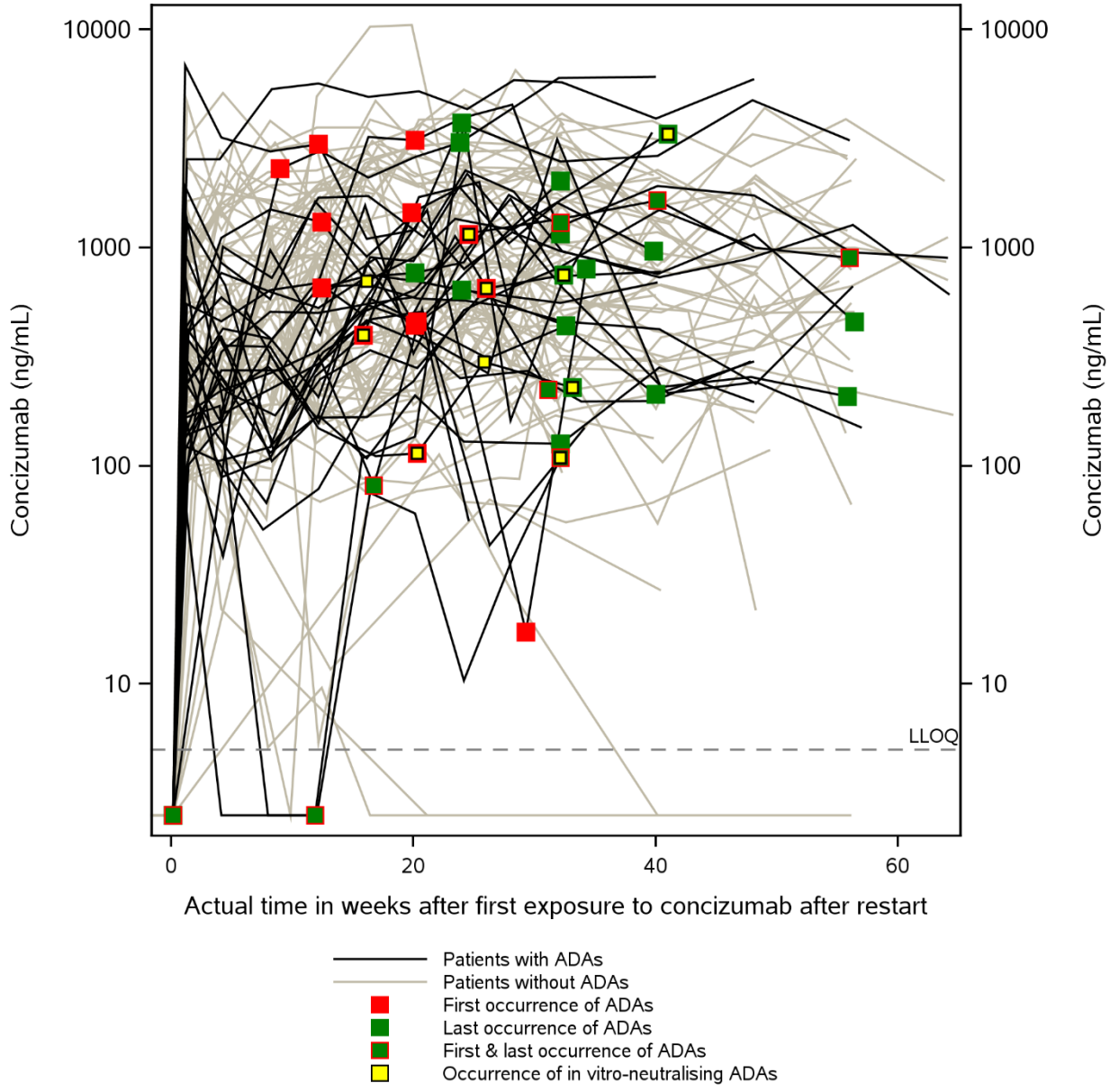
ADA: Anti-concizumab antibody; LLOQ: lower limit of quantification.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.

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）



ADA: Anti-concizumab antibody; LLOQ: lower limit of quantification.
Included in the figure is the treatment pause (entire period) which caused concizumab plasma concentrations to decrease. The pause occurred at different timepoints after first exposure to concizumab for each patient.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.
The following data points are missing due to lack of plasma concizumab concentration data at the time of ADA occurrence: 1 first & last occurence(s) of ADAs

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）



ADA: Anti-concizumab antibody; LLOQ: lower limit of quantification.
X-axis adjusted to first exposure to concizumab after restart (visit 2a as actual time = 0).
Some patients received first concizumab dose before the treatment pause, other patients received first dose after restart.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.
The following data points are missing due to lack of plasma concizumab concentration data at the time of ADA occurrence: 1 last occurence(s) of ADAs

2.7.2.4.1.2　　薬力学的作用に対する影響：

抗コンシズマブ抗体の発生とコンシズマブの薬力学的作用との潜在的な関係を評価するため、第 2 相試験及び第 3 相試験（4310 試験、4255 試験及び 4311 試験）に組み入れられた被験者について、抗コンシズマブ抗体の検体が採取された来院と同じ来院時に遊離 TFPI（すなわちコンシズマブと結合していない TFPI）血漿中濃度を測定した。遊離 TFPI 血漿中濃度を被験者ごとに経時的にプロットし、次に

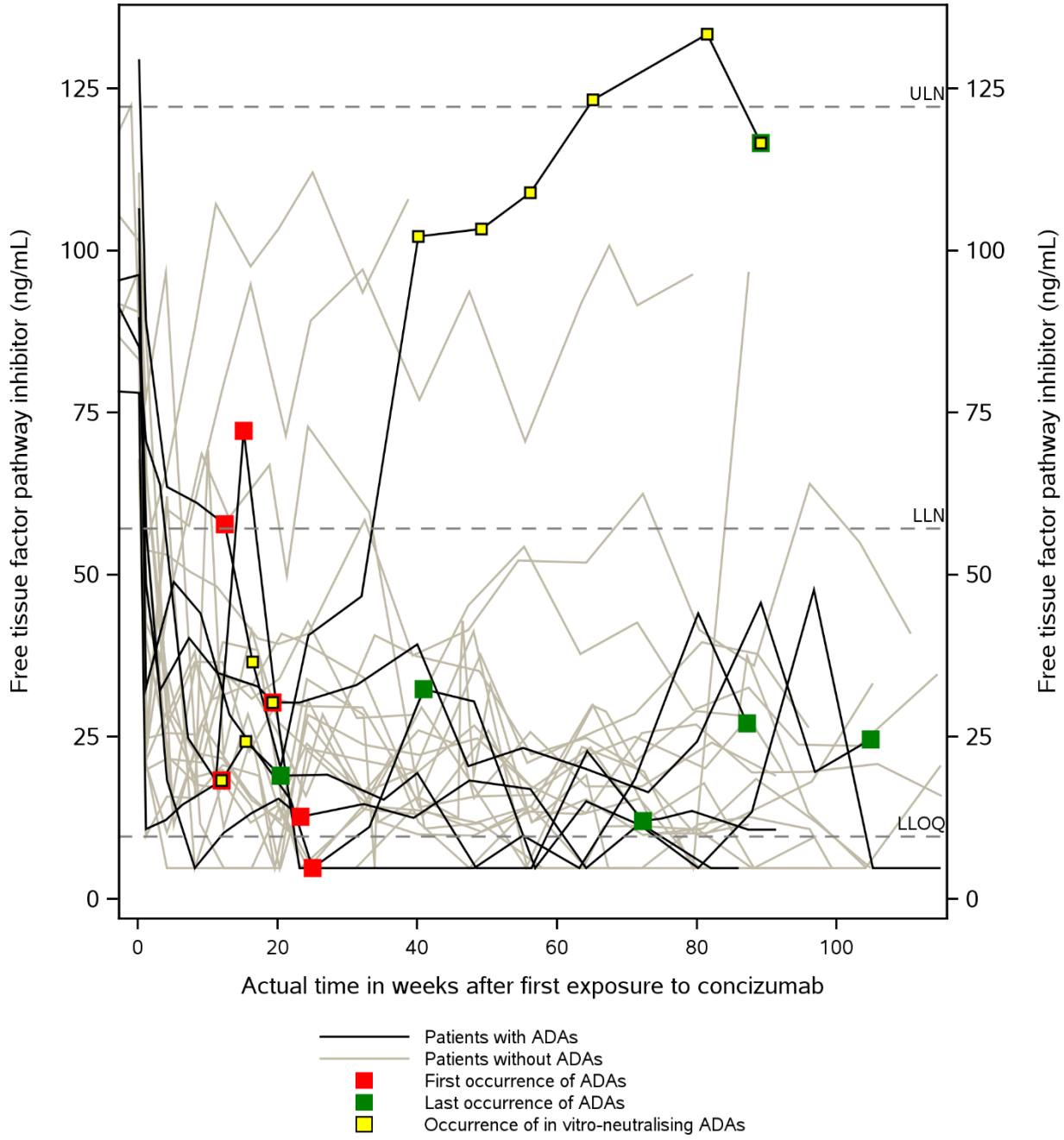
抗コンシズマブ抗体陽性被験者のプロファイルを抗コンシズマブ抗体陰性被験者のプロファイルと比較した。4311 試験では、2 種類のプロットを作成した：1 つはコンシズマブ治療の一時中断前及び中断中の遊離 TFPI 血漿中濃度について（図 2.7.2.4-7）、もう 1 つはコンシズマブ治療再開後の遊離 TFPI 血漿中濃度について（図 2.7.2.4-8）。なお、コンシズマブ治療の一時中断により遊離 TFPI 値が上昇した。このことは、図 2.7.2.4-7 の抗コンシズマブ抗体陽性及び陰性被験者のいずれの遊離 TFPI プロファイルにも反映されている。

第 2 相試験及び第 3 相試験のいずれにおいても、抗コンシズマブ抗体陽性及び陰性被験者の間で、遊離 TFPI プロファイルは同様であった。抗体陽転（セロコンバージョン）は、抗コシズマブ抗体陽性被験者の 1 例を除いて、遊離 TPFI レベルに変化を引き起こさないと考えられた（図 2.7.2.4-5～図 2.7.2.4-8）。

第 2 相試験でコンシズマブを投与した 1 例（被験者 ID：4310/[redacted]401）で、抗薬物抗体及び *in vitro* 中和作用を有する抗薬物抗体が陽性で力価が高かった期間において、遊離 TFPI 濃度がベースライン値に戻った〔本被験者に関する詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 4.8 に示す〕。

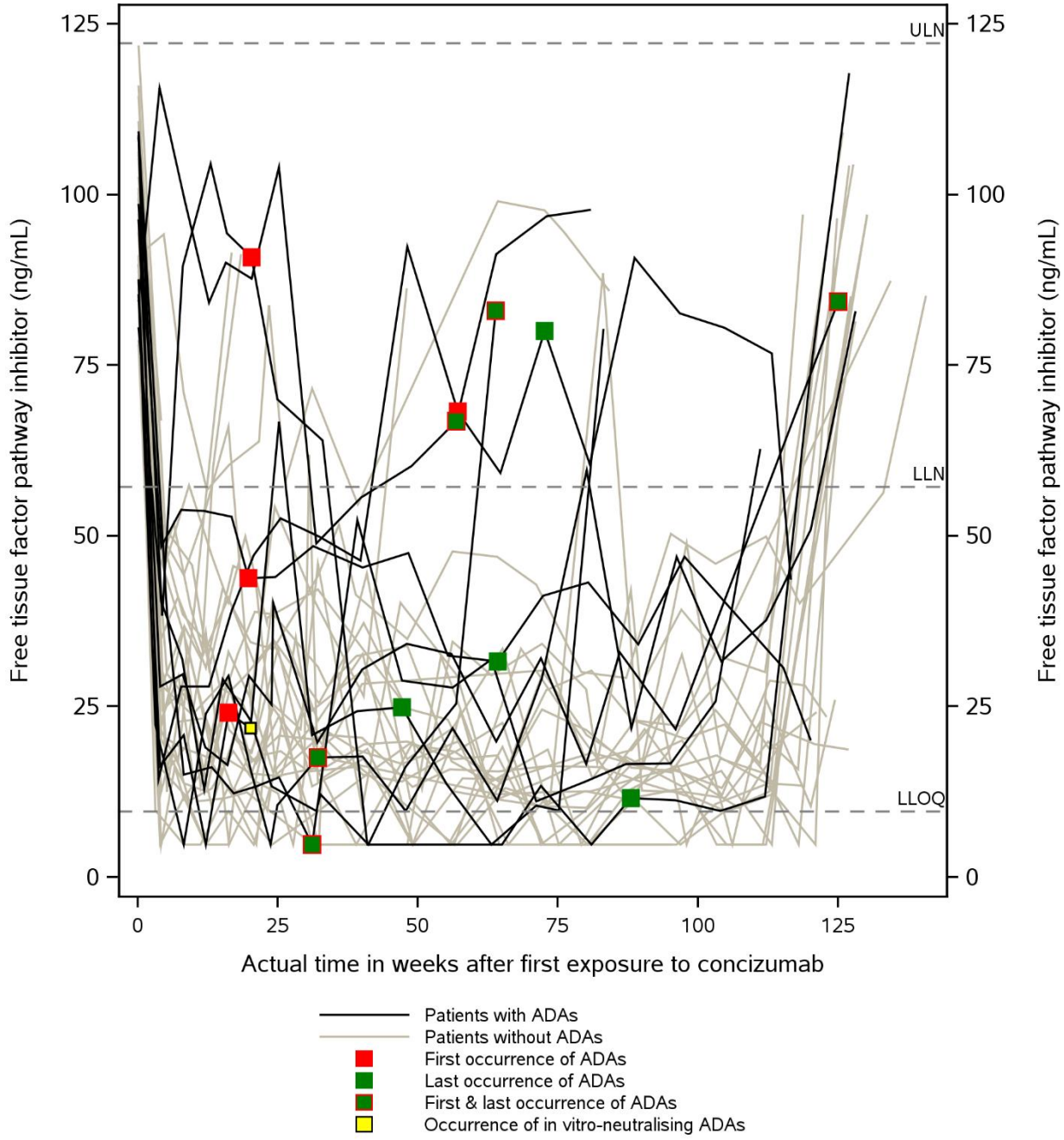
したがって、*in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体の発生は、コンシズマブの TFPI との結合能に影響を及ぼさないと考えられた。

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



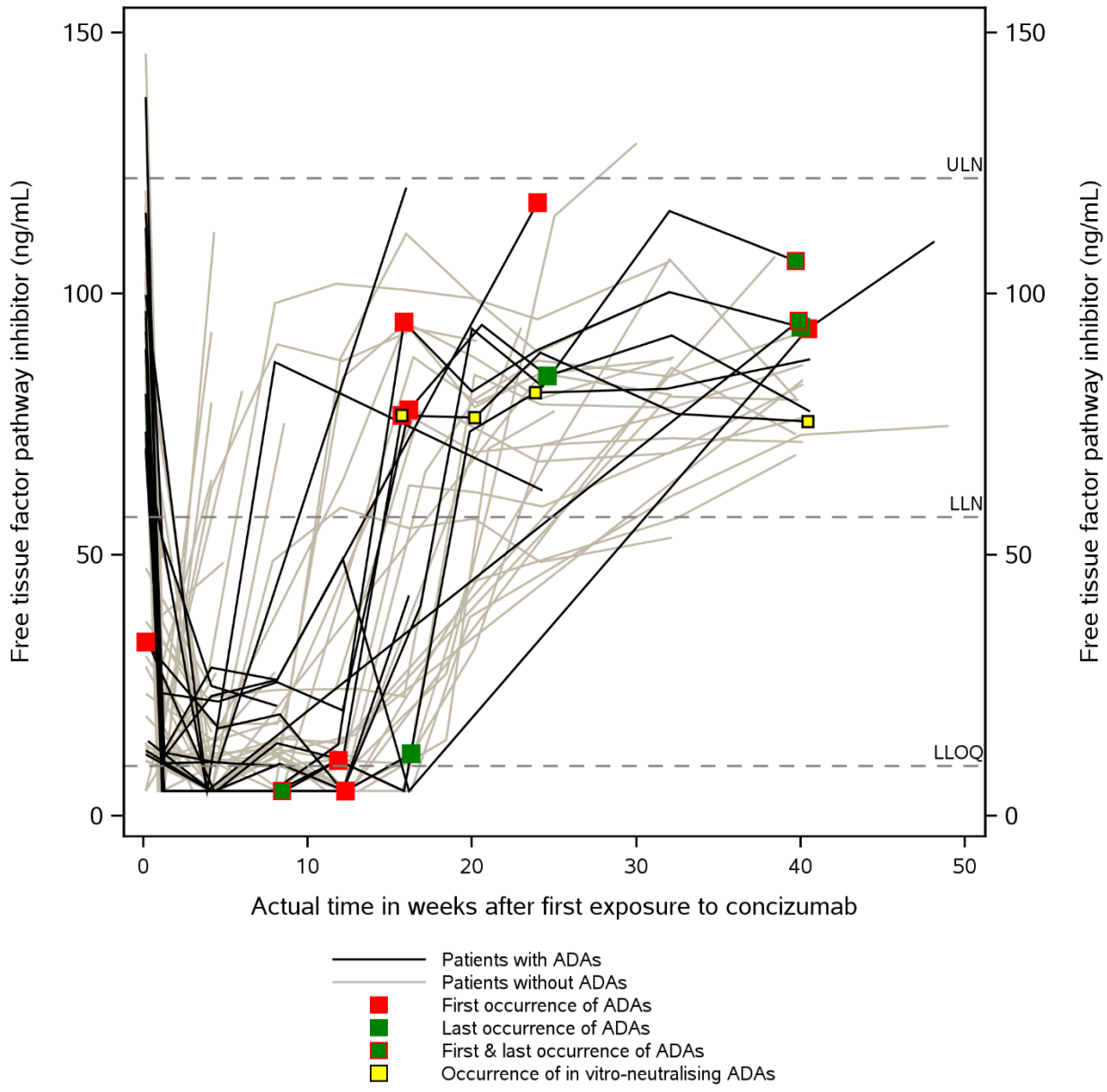
ADA: Anti-concizumab antibody; LLN: lower limit of normal; LLOQ: lower limit of quantification;
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor; ULN: upper limit of normal.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.

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



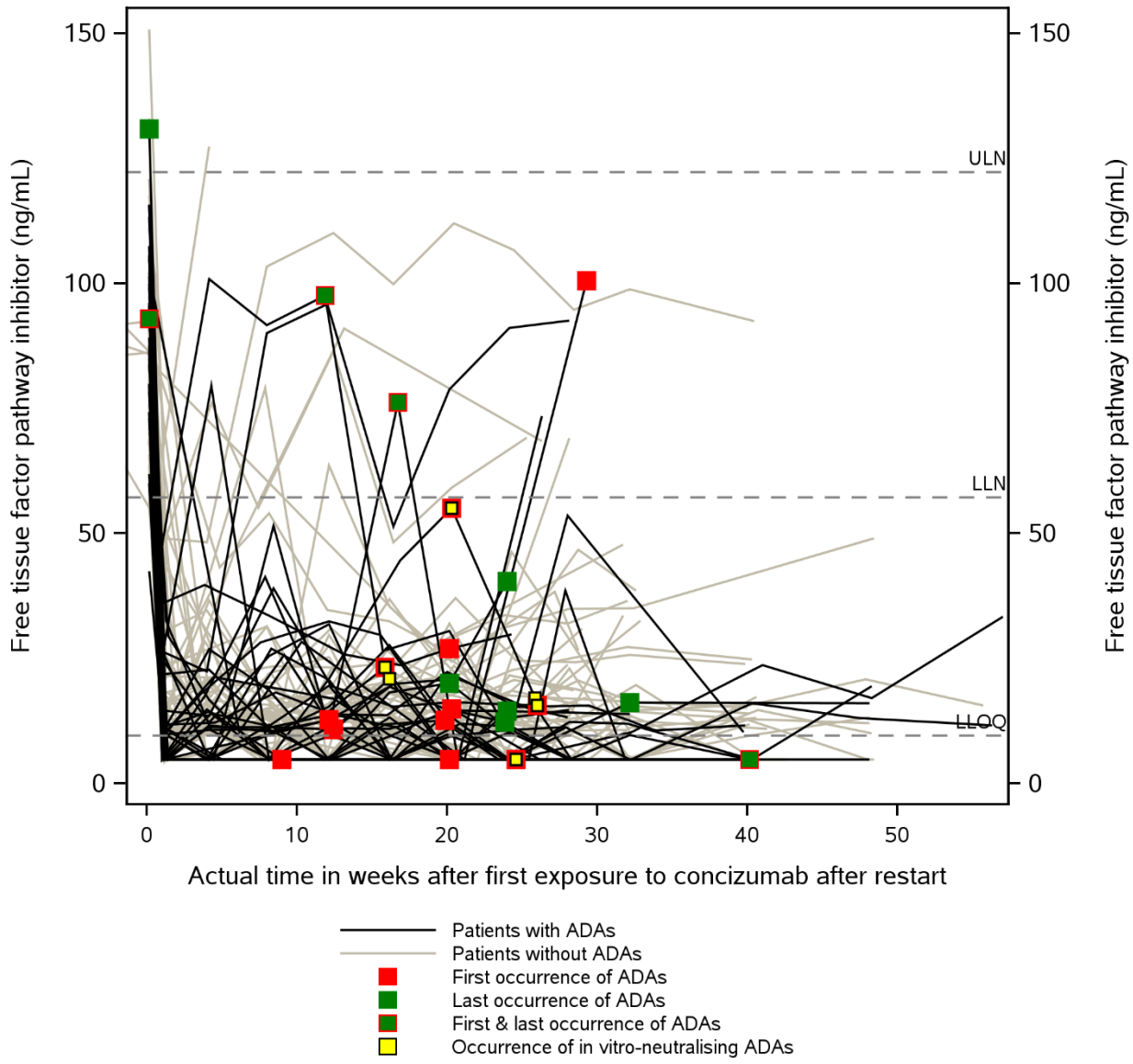
ADA: Anti-concizumab antibody; LLN: lower limit of normal; LLOQ: lower limit of quantification;
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor; ULN: upper limit of normal.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.

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）



ADA: Anti-concizumab antibody; LLN: lower limit of normal; LLOQ: lower limit of quantification;
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor; ULN: upper limit of normal.
Included in the figure is the treatment pause (entire period) which caused free TFPI levels to increase. The pause occurred at different timepoints after first exposure to concizumab for each patient.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.
The following data points are missing due to lack of free tissue factor pathway inhibitor data at the time of ADA occurrence: 1 first & last occurence(s) of ADAs

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）



ADA: Anti-concizumab antibody; LLN: lower limit of normal; LLOQ: lower limit of quantification;
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor; ULN: upper limit of normal.
X-axis adjusted to first exposure to concizumab after restart (visit 2a as actual time = 0).
Some patients received first concizumab dose before the treatment pause, other patients received first dose after restart.
In case a patient discontinued concizumab treatment, available data after discontinuation is also included.
The following data points are missing due to lack of free tissue factor pathway inhibitor data at the time of ADA occurrence: 12 last occurence(s) of ADAs, 4 first & last occurence(s) of ADAs, 4 occurence(s) of in vitro-neutralising ADAs

2.7.2.4.2　コンシズマブのコンパッショネートユース

コンシズマブはコンパッショネートユースにより、コンパッショネートユース報告書の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までに計 14 例の小児及び青年のインヒビターを保有する血友病 B 患者に対して提供された。10 例が患者ごとのコンパッショネートユース（保健規制当局からの合意を得て、患者は臨床試験以外で未承認医薬品の投与を受けることが可能となった）でコンシズマブの投与を受けた。

10 例の患者のうち 2 例はコンパッショネートユースプログラムへ組み入れられた。当プログラムではさらに 4 例の患者が組み入れられた〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5〕。

患者ごとのコンパッショネートユースにおいてのみコンシズマブの投与を受けた 8 例の患者については、薬物動態及び薬力学的作用データは得られていない〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.1〕。

コンパッショネートユースプログラムに組み入れられた 6 例の患者について収集されたデータには、各来院時に測定された曝露量（コンシズマブの血漿中濃度）に関する情報（利用可能な場合のみ）が含まれた。さらに、可能な場合は各来院時に遊離 TFPI を測定することとした。トロンビン生成量の測定は実施しなかった。データは各患者の叙述の形式で収集された。6 例の患者はすべて男性であり、年齢は 1～17 歳であった。患者はコンパッショネートユースプログラムにおいて 1～175 日間（約 6 ヵ月）コンシズマブの投与を受けた。コンパッショネートユースプログラムに組み入れられる前から患者ごとのコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けていた 2 例における投与期間は約 2 年であった〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.2〕。

コンパッショネートユースプログラムの 6 例から来院 1～4（投与前、4、13、26 週）で得られたコンシズマブの血漿中濃度及び遊離 TFPI 濃度は表 2.7.2.4-1 に示す。ただし、すべての患者からすべての来院時に測定データが得られたわけではない。コンシズマブによる予防治療の開始後、2 つ以上の測定データが得られている 4 例の患者について、コンシズマブの血漿中濃度はインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした 4311 試験とほぼ同じ範囲内であった。投与開始前と後の遊離 TFPI 濃度が得られている患者において、遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブの作用機序から予想されたように、コンシズマブによる予防治療の開始後に低下した。

詳細についてはコンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）に示す。

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

Visit number	Week number	Patient number, age and exposure duration					
		[redacted]001 [redacted]years 105[a] days	[redacted]001 [redacted]years 175[b] days	[redacted]001 1[redacted]years 92 days	[redacted]001 1[redacted]years 91 days	[redacted]001 [redacted]year 1 day	[redacted]001 [redacted]years 62 days
		Concizumab plasma concentration (ng/mL)					
1	0	NA	943	<5	<5	NA	<5
2	4	634	NA	1430	371	–	37.2
3	13	654	858	3110	349	–	NA
4	26	–	1220	–	–	–	–
		Free TFPI plasma concentration (ng/mL)					
1	0	NA	14.0	57.0	92.2	NA	NA
2	4	NA	15.2	15.8	26.5	–	46.1
3	13	NA	16.9	16.3	21.8	–	NA
4	26	–	14.2	–	–	–	–

Abbreviations: –: patient had not attended visit by the cut-off date, NA: not available, TFPI: tissue factor pathway inhibitor.

[a] Total exposure including receipt of concizumab on an individual patient basis was 2 years and 5 months including ~5-month pause of clinical development programme.

[b] Total exposure including receipt of concizumab on an individual patient basis was 1 year and 11 months.

2.7.2.5 参考文献

1 Agerso H, Overgaard RV, Petersen MB, Hansen L, Hermit MB, Sorensen MH, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. Eur J Pharm Sci. 2014;56:65-9.

2 Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.

3 Broze GJ, Jr., Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci (Landmark Ed). 2012;17(1):262-80.

4 Yuan D, Rode F, Cao Y. A systems pharmacokinetic/pharmacodynamic model for concizumab to explore the potential of anti-TFPI recycling antibodies. Eur J Pharm Sci. 2019;138:105032.

5 Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.2.6. 付録
1. 表、図及び一覧

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社