2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　緒言 3
2.7.1.1.2　薬物濃度及び抗体測定法 3
2.7.1.1.2.1　遊離型アフリベルセプト測定法の特性 5
2.7.1.1.2.2　アフリベルセプト複合体測定法の特性 5
2.7.1.1.2.3　結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出 6
2.7.1.1.2.4　抗アフリベルセプト抗体測定法の特性 6
2.7.1.1.2.5　中和抗アフリベルセプト抗体測定法の特性 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4　結論 7
2.7.1.5　付録 7
参考文献一覧 8

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
AMD CTD	-	滲出型 AMD の承認申請書添付資料
%AR	analyte recovery (expressed as a %)	分析物回収率（%）
CF	cut point factor	カットオフ係数
CCP	confirmation cut point	確認カットオフ値
CTAD	citrate, theophylline, adenosine, dipyridamole anticoagulant	クエン酸/テオフィリン/アデノシン/ジピリダモール抗凝固剤
CV	coefficient of variation	変動係数
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
LH	lithium heparin	ヘパリンリチウム
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MRD	minimum required dilution	必要最小希釈
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
4PL	fixed weight 4-parameter logistic model	重みを固定した 4 パラメータロジスティック
4PLV	4-parameter logistic regression model, with variable weight	重みを変更できる 4 パラメータロジスティック
QC	quality control	品質管理
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

成人におけるアフリベルセプトの生物薬剤学的プロファイルは広範囲に検討されており、初回申請時の医薬品製造販売承認申請添付資料で詳細に報告している〔滲出型加齢黄斑変性（AMD）の承認申請書添付資料（以下、AMD CTD）2.7.1〕。アフリベルセプト 40mg/mL 注射用バイアル及び注射用キットが成人においていくつかの効能・効果で承認され、市販されている。早産児における未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〔試験 20090（FIREFLEYE 試験、5.3.5.1.1 PH-41617）〕では、市販されているのと同じ製剤処方のアフリベルセプト 40mg/mL 硝子体内注射液が使用された。今回の申請のために新たな生物薬剤学試験は実施されていない。

本項では、AMD CTD 2.7.1 に記載済でその後変更が加えられていない原薬製造工程及び製剤開発の概要については省略することとし、ROP を効能・効果とした臨床開発プログラムで用いた遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体〔内因性血管内皮細胞増殖因子（VEGF）とアフリベルセプトが結合した複合体〕の生体試料中濃度分析法、並びにヒト血清中のアフリベルセプトに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗薬物抗体（NAb）の定量に用いた生体試料分析法について要約する。今回の申請のために新たな生物製剤学試験は実施されていないことから、2.7.1.2 及び 2.7.1.3 には特に記載しない。

2.7.1.1.2　薬物濃度及び抗体測定法

ROP 患者を対象とした臨床試験ではバリデーションされた蛍光酵素免疫測定法（ELISA）を用いて血漿中の遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体濃度を測定した（2.7.1.1.2.1 及び 2.7.1.1.2.2）。試験 20090 で用いた遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の生体試料中濃度分析法の要約を表 2.7.1.1-1 に示す。アフリベルセプト複合体中のアフリベルセプト当量（結合型アフリベルセプト）及び総アフリベルセプト濃度の算出については 2.7.1.1.2.3 に記載する。

アフリベルセプトは体内に投与される他のすべてのタンパク質と同様に免疫反応を誘導し、その結果として ADA が生じる可能性がある。ROP 患者を対象とした臨床試験において、ブリッジングイムノアッセイ法による ADA 測定法を用いてアフリベルセプトの免疫原性を評価した（2.7.1.1.2.4）。

ADA 測定法で陽性であった試料については NAb 測定法で分析することにより、更に特徴付けを行った（2.7.1.1.2.5）。NAb 測定法は試料中の ADA の中和活性を評価する非定量的リガンド結合 ELISA である。試験 20090 で用いた ADA 及び NAb の生体試料分析法の要約を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-1　試験 20090 で用いた遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の生体試料中濃度分析法の要約

Methods Report (Report Location)	Matrix (Anticoagulant)	Analytes	Calibration Range (ng/mL)	LLOQ (Sensitivity) (ng/mL)	Intra-Assay Accuracy (%AR)	Intra-Assay Precision (CV%)	Inter-Assay Accuracy (%AR)	Inter-Assay Precision (CV%)
VGFT-AV-19095-VA-01V1	Plasma (LH)	Free aflibercept	1.56 - 100	15.6	90 - 106	0 - 5	94 - 98	3 - 5
VGFT-AV-19128-VA-01V1	Plasma (LH)	Bound Aflibercept [a]	3.13 - 200	31.3	91 - 118	1 - 6	96 - 108	4 - 7

a: The concentration of the bound aflibercept was multiplied by 0.717 to give the adjusted bound aflibercept concentration.
%AR: Analyte recovery (expressed as a %), LH: lithium heparin, LLOQ: lower limit of quantitation.
Source: 5.3.1.4.2 R-13941/Section 4
5.3.1.4.4 R-13940/Section 4

表 2.7.1.1-2　試験 20090 で用いた ADA 及び NAb の生体試料分析法の要約

Methods Report (Report Location)	Matrix (Anticoagulant)	Analytes	MRD	Sensitivity (ng/mL)	Drug tolerance (µg/mL)
VGFT-AV-20137-VA-01V1	Serum	ADA	1:30	7.1	256.8[a]
VGFT-AV-07023-SA-01V2	Serum	NAb	1:400	940	1.35

a: Drug tolerance limit in neat serum with 100 ng/mL of the monoclonal antibody positive control.
MRD: minimum required dilution.
Source: 5.3.1.4.5 R-13939/Section 4
5.3.1.4.6 R-13943/Section 8

2.7.1.1.2.1　遊離型アフリベルセプト測定法の特性

参照項目：5.3.1.4.1 R-13942
5.3.1.4.2 R-13941

成人を対象とした臨床試験で用いた遊離型アフリベルセプト測定法については AMD CTD 2.7.1.1.5.1に記載した。

ROP 患者を対象とした試験 20090 で用いた遊離型アフリベルセプト測定法は、成人を対象とした試験で用いた測定法に以下の変更が加えられ、バリデーションされた ELISA である。まず、検量線用試料及び品質管理（QC）試料の調製には、成人を対象とした試験では 10%希釈血漿が用いられていたが、試験 20090 では血漿を希釈せずに用いた。また、処理できる検体数を増やすため、検量線用試料、QC 試料及び測定試料の測定回数は 3 回の繰り返し分析から 2 回測定に変更した。データ解析には、最初のバリデーションされた測定法で用いた重みを固定した 4 パラメータロジスティック（4PL）回帰式の代わりに、重みを変更できる 4 パラメータロジスティック（4PLV）回帰モデルを用いた。

この新たな測定法は、クエン酸/テオフィリン/アデノシン/ジピリダモール抗凝固剤（CTAD）加血漿及びヘパリンリチウム（LH）加血漿のそれぞれを用いた場合でバリデーションされた。試験 20090 で用いた LH 加血漿を用いた場合の測定感度については以下に記載する。

検量線範囲は 2 倍連続希釈で 100～1.56ng/mL であった。測定試料が 10 倍希釈されて測定されることを考慮すると、未希釈血漿試料の定量上限（ULOQ）は 1,000ng/mL、定量下限（LLOQ）は 15.6ng/mL である。バリデーションされた LH 加血漿を用いた測定法におけるアッセイ間の真度は 94%～98%及び精度は 3%～5%の範囲であり、アッセイ内の真度は 90%～106%及び精度は 0%～5%の範囲であった（表 2.7.1.1-1）。

更に、試験した条件下では、この測定法によりヒト血漿からの干渉を受けることなく遊離型アフリベルセプトを選択的に定量できることを確認した。ロットの異なる試薬を用いてこの測定法の頑健性を検討したが、この測定法は重要な試薬以外についてはロット変更の影響を受けなかった。また、標的（$VEGF_{165}$）の濃度の上昇に伴って検出されるアフリベルセプトが減少したことから、この測定法は遊離型アフリベルセプトを正確に定量でき、$VEGF_{165}$ に結合したアフリベルセプトは検出しないことが示された。QC 試料を用いて測定した LH 加ヒト血漿中の遊離型アフリベルセプトの安定性について検討したところ、室温で 6 時間以上及び 4℃の冷所で 24 時間以上安定であり、8 回の凍結融解の影響も受けなかった。LH 加血漿での長期安定性試験は現在進行中であり、現在のデータでは、LH 加血漿中の遊離型アフリベルセプトは 21 か月まで安定であることを示されている。

2.7.1.1.2.2　アフリベルセプト複合体測定法の特性

参照項目：5.3.1.4.3 R-13944
5.3.1.4.4 R-13940

成人を対象とした過去の試験で用いたアフリベルセプト複合体測定法の詳細は AMD CTD 2.7.1.1.5.2に記載した。

ROP 患者を対象とした試験 20090 で用いたアフリベルセプト複合体測定法は、成人を対象とした試験で用いた測定法に以下の変更が加えられ、バリデーションされた ELISA である。まず、検量線用試料及び QC 試料の調製には、成人を対象とした試験では 20%希釈血漿が用いられていたが、試験 20090 では血漿を希釈せずに用いた。また、処理できる検体数を増やすため、検量線用試料、QC 試料及び測定試料の測定回数は 3 回の繰り返し分析から 2 回測定に変更した。データ

解析には、最初のバリデーションされた測定法で用いた 4PL 回帰式の代わりに、4PLV 回帰モデルを用いた。

この新たな測定法は、CTAD 加血漿及び LH 加血漿のそれぞれを用いた場合でバリデーションされた。試験 20090 で用いた LH 加血漿を用いた場合の測定感度については以下に記載する。

検量線範囲は 2 倍連続希釈で 200～3.13ng/mL であった。測定試料が 10 倍希釈されて測定されることを考慮すると、未希釈血漿試料の ULOQ は 2,000ng/mL、LLOQ は 31.3ng/mL である。バリデーションされた LH 加血漿を用いた測定法におけるアッセイ間の真度は 96%～108%及び精度は 4%～7%の範囲であり、アッセイ内の真度は 91%～118%及び精度は 1%～6%の範囲であった（表 2.7.1.1-1）。

更に、試験した条件下では、測定法によりヒト血漿からの干渉を受けることなくアフリベルセプト複合体を選択的に定量できることを確認した。ロットの異なる試薬を用いてこの測定法の頑健性を検討したが、この測定法は重要な試薬以外についてはロット変更の影響を受けなかった。QC 試料を用いて測定した LH 加ヒト血漿中のアフリベルセプト複合体の安定性について検討したところ、室温で 6 時間以上及び 4℃の冷所で 24 時間以上安定であり、8 回の凍結融解の影響も受けなかった。LH 加血漿での長期安定性試験は現在進行中であり、現在のデータでは、LH 加血漿中の遊離型アフリベルセプトは 21 か月まで安定であることを示されている。

2.7.1.1.2.3　結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出

結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出方法は AMD CTD 2.7.1.1.5.3 に記載した。

アフリベルセプト複合体 1μg はアフリベルセプト 0.717μg 及び VEGF 0.283μg に等しいことから、アフリベルセプト複合体濃度に 0.717 を乗じて補正した数値を結合型アフリベルセプト（アフリベルセプト複合体中のアフリベルセプト当量）濃度とした。アフリベルセプト複合体濃度から算出した結合型アフリベルセプトの LLOQ は 22.4ng/mL であった。血漿中の総アフリベルセプト濃度は、血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度と結合型アフリベルセプト濃度を合計して算出した。

2.7.1.1.2.4　抗アフリベルセプト抗体測定法の特性

参照項目：5.3.1.4.5 R-13939

成人を対象とした過去の試験で用いた ADA 測定法の特性については AMD CTD 2.7.1.1.5.4 に記載した。

ROP 患者を対象とした試験 20090 で用いた ADA 測定法は、成人を対象とした試験と同じブリッジングイムノアッセイ法による測定法である。しかしながら、カットオフ値については現在のガイダンス及び業界標準に準拠するための修正が加えられた。また、この新たな測定法では、処理できる検体数を増やすため 3 回の繰り返し分析から 2 回測定に変更した。

ADA 測定法のカットオフ値はガイダンス[1, 2)] で推奨されている統計解析法に基づいて確立された。過去の臨床試験に参加した AMD 又は糖尿病黄斑浮腫患者のベースライン時の血清検体 198 本を分析し、この患者集団における ADA の有無をスクリーニングするカットオフ係数（CF）、確認カットオフ値（CCP）及び ADA 力価カットオフ係数（TCF）を決定した。ノンパラメトリックフローティング CF は偽陽性率を約 5%と推定し、データから得られた 95 パーセンタイルに基づいて統計学的に算出されたものである。この CF を用いてプレート固有のカットオフ値を算出した。ADA の確認測定のため、同じベースライン時の血清検体 198 本を分析し、アフリベルセプトの存

在下で観察された阻害率の解析結果と 1%の偽陽性率に基づいて CCP を確立した。スクリーニング CF を確立するために使用したシグナル対ノイズ比に対する 99 パーセンタイルのノンパラメトリック推定値に基づいて、変動 TCF を決定した。

本生体試料分析法の性能については十分な検討を行い、バリデーション検討のためのすべての判定基準を満たすことを確認した。ADA 力価測定におけるアッセイ内及びアッセイ間の精度を検討した結果、力価カットポイント以下のシグナルを得るために複数の希釈を必要とする試料に対して信頼性の高い ADA 力価測定法であることが示された。検討した濃度範囲内においてフック効果は認められることなく、希釈直線性が確認された。また、この測定法は、試薬のロット、ストレプトアビジンでコートしたプレート又は分析者などの違いの影響を受けなかった。抗アフリベルセプトモノクローナル抗体陽性対照の安定性について検討したところ、室温で 6 時間以上及び 4℃の冷所で 24 時間以上安定であり、10 回の凍結融解による影響も受けなかった。陽性対照（モノクローナル抗体）に基づく、この測定法の感度は約 7.1ng/mL であった。陽性対照（モノクローナル抗体）100ng/mL 存在下における薬物耐性限界値は、未希釈の血清中アフリベルセプト濃度として約 256.8μg/mL であった。

2.7.1.1.2.5　中和抗アフリベルセプト抗体測定法の特性

参照項目：5.3.1.4.6 R-13943

ROP 患者を対象とした試験 20090 で用いた中和抗アフリベルセプト抗体（NAb）測定法は、AMD CTD 2.7.1.1.5.5に記載した成人を対象とした試験で用いた測定法と同一の非定量的リガンド結合 ELISA であり、AMD CTD 提出後、本項に特記すべき更新情報はなかった。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　結論

ROP 患者を対象としたアフリベルセプトの臨床開発プログラムでは、バリデーションされた生体試料分析法を用いて薬物の血漿中濃度及び免疫原性（ADA 及び NAb）を評価した。遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の測定法は、それぞれの分析対象物の濃度を正確に検出し、試験した条件下ではヒト血漿試料から干渉を受けることなく選択的であることが確認された。ADA 評価のために適用した生体試料分析法によって、ROP 患者において治験薬投与下で発現した ADA 反応を特異的に検出することができた。

2.7.1.5　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) EMA, Guideline on Bioanalytical Method Validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 2011

2) FDA, Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 2019

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 緒言 5
2.7.2.1.2 背景 5
2.7.2.1.3 薬物動態及び薬力学を検討した試験の概要 6
2.7.2.1.3.1 未熟児網膜症患者を対象とした試験 6
2.7.2.1.3.2 成人患者を対象とした試験 7
2.7.2.1.4 薬物動態データ及び分析方法の概要 10
2.7.2.1.4.1 分析方法 10
2.7.2.1.4.1.1 ROP 患者 10
2.7.2.1.4.1.2 成人患者 10
2.7.2.1.4.1.3 結合型アフリベルセプトの算出 10
2.7.2.1.4.2 データ収集と解析 10
2.7.2.1.4.2.1 未熟児網膜症患者 10
2.7.2.1.4.2.2 成人患者 11
2.7.2.1.5 薬力学データ及び解析の概略 11
2.7.2.1.5.1 未熟児網膜症患者 11
2.7.2.1.5.2 成人患者 12
2.7.2.1.6 免疫原性及び解析の概要 12
2.7.2.1.6.1 未熟児網膜症患者 12
2.7.2.1.6.2 成人患者 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 未熟児網膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 20090） 13
2.7.2.2.1.1 薬物動態 13
2.7.2.2.1.2 薬力学 24
2.7.2.2.1.3 免疫原性 25
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 全試験を通しての薬物動態の比較 25
2.7.2.3.1.1 アフリベルセプト濃度の未熟児網膜症患者と成人との比較 25
2.7.2.3.1.2 吸収及び分布 28
2.7.2.3.1.2.1 小児患者における吸収及び分布 28
2.7.2.3.1.2.2 成人患者における吸収及び分布 28
2.7.2.3.1.3 消失 29
2.7.2.3.1.3.1 小児患者におけるアフリベルセプトの消失 29

2.7.2.3.1.3.2　成人におけるアフリベルセプトの消失 30
2.7.2.3.1.3.3　Fc 受容体の潜在的な役割..... 31
2.7.2.3.1.4　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 32
2.7.2.3.1.4.1　小児患者における内因性要因 32
2.7.2.3.1.4.2　成人における内因性要因 32
2.7.2.3.1.5　薬物動態の結論 32
2.7.2.3.2　全身性の薬力学の試験間の比較 33
2.7.2.3.2.1　小児患者における血圧変化 33
2.7.2.3.2.2　成人における血圧変化 35
2.7.2.3.2.3　薬力学に影響を及ぼす内因性要因 36
2.7.2.3.2.3.1　血圧及び在胎期間 36
2.7.2.3.2.3.2　血圧及びベースライン時の体重 38
2.7.2.3.2.4　薬力学に影響を及ぼす外因性要因 40
2.7.2.3.2.5　薬力学の結論 41
2.7.2.3.3　曝露－反応関係 41
2.7.2.3.3.1　アフリベルセプト濃度及び血圧 41
2.7.2.3.3.2　アフリベルセプト濃度及びその他の安全性所見 46
2.7.2.3.3.3　曝露－反応関係の結論 50
2.7.2.3.4　免疫原性..... 50
2.7.2.3.5　概要と結論..... 51
参考文献一覧 52

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
AMD CTD	-	滲出型 AMD の承認申請書添付資料
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BL	baseline	ベースライン
BLQ	below level of quantitation	定量下限未満
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
Fc	fragment crystallizable	定常
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IVT	intravitreal	硝子体内
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
NVG	neovascular glaucoma	血管新生緑内障
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PMA	post-menstrual age	月経後年齢
Q4	every 4 weeks	4 週ごと
Q8	every 8 weeks	8 週ごと
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

略語	英語名称	日本語名称
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性の薬物動態

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

アフリベルセプトの薬物動態、薬力学、並びに内因性及び外因性要因に関する特性は広範囲に検討されており、滲出型加齢黄斑変性（AMD）を適応とした医薬品製造販売承認申請書添付資料及び網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管及び血管新生緑内障（NVG）を適応とした承認事項一部変更承認申請書添付資料で詳細に報告した。

本項では、未熟児網膜症（ROP）患者を対象とし、成人患者用の既承認製剤を用いて実施した国際共同第Ⅲ相試験〔試験 20090（FIREFLEYE 試験）、（5.3.5.1.1 PH-41617）〕から得られた結果に基づき、アフリベルセプトの臨床薬理評価について記述する。長期安全性成績を評価する継続試験〔試験 20275（FIREFLEYE NEXT 試験）、（5.3.5.1.2 PH-41618）〕では、更なるアフリベルセプトの投与は実施せず、血漿中濃度及び抗薬物抗体（ADA）測定を実施していないため、本項では考慮しない。

試験 20090 及びこれまでに成人を対象に実施された臨床試験における薬物動態、薬力学及び免疫原性試料の取り扱い方法等を 2.7.2.1、試験 20090 の結果を 2.7.2.2 に示す。また、ROP 患者における臨床薬理評価のため、成人の網膜疾患患者を対象とした過去のアフリベルセプトの臨床試験データを用い、ROP を有する早産児と成人患者の薬物動態、薬力学、曝露－反応関係、免疫原性に関するデータを比較した。その結果を 2.7.2.3 に示す。

2.7.2.1.2 背景

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）は血管内皮細胞に必須の増殖因子であり、内皮細胞の分裂促進因子として働くだけでなく、内皮細胞の移動、生存及び分化（管腔形成）も促進する。これらのプロセスは血管系の初期発生（血管形成）や、既存の血管からの新たな血管の形成（血管新生）にも不可欠である。更に、VEGF は血管透過性を強力に亢進させる。VEGF は、正常な血管発生及び生理的な血管新生に重要な役割を果たすほか、多様な疾患において病的な血管新生や過剰な血管透過性も亢進することが現在広く確認されている。これには、AMD、糖尿病性網膜症、虚血性網膜症及び ROP における病的血管新生を含む、いくつかの眼血管疾患の特徴である血管透過性亢進、浮腫及び血管新生の促進も含まれる。

アフリベルセプトは、ヒト VEGF 受容体（VEGFR）細胞外ドメインのリガンド結合部位をヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の定常領域（Fc 領域）に融合させた組換え融合タンパク質である。すなわち、アフリベルセプトはヒト VEGFR-1 の第 2 Ig ドメインとヒト VEGFR-2 の第 3 Ig ドメインをヒト IgG1 の Fc 領域に融合して作製したものである。アフリベルセプトは、分子量 97kDa のタンパク質に 15%程度の糖鎖が付加された総分子量約 115kDa の二量体糖タンパク質である。なお、本項では硝子体内（IVT）投与用に添加剤を配合した製剤もアフリベルセプトと記述する。

アフリベルセプトは、VEGF-A 及び胎盤増殖因子-2 の複数のアイソフォームと結合してこれらを特異的に不活性化する。アフリベルセプトは遊離型が活性物質である。遊離型アフリベルセプトは以下の 2 つの機序により不活化される。

1）VEGF と結合し、VEGF－アフリベルセプト複合体を形成する速い過程

2）タンパク質分解による異化作用などのその他の生物学的機序による比較的遅い過程

VEGFーアフリベルセプト複合体（アフリベルセプト複合体）は、更に別の VEGF と結合することはなく、生物学的には不活性である。

ROP は早産児の視力低下の原因となりうる血管新生網膜疾患であり、2 つのフェーズにより引き起こされる。第 1 フェーズでは血管成長が停止して虚血が生じる。第 2 フェーズでは異常な血管増殖が起こる。網膜血管網は妊娠 14 週頃から発達し始め、妊娠 40 週頃に完全に形成される。このため、出生時の在胎期間が短いほど網膜の血管形成が少なく網膜血管の成長が不十分となり、結果として増殖性 ROP のリスクが高くなる[1)]。

ROP の病態は動物モデルやヒトで研究が行われている[2)]。第 1 フェーズ（網膜血管の成長遅延及び既に形成された血管が破壊されるフェーズ）は、高酸素症及び VEGF などの酸素によって調節される成長因子の抑制、並びに通常子宮内環境で産生される成長因子の喪失と関連している。第 2 フェーズでは、末梢血管が形成されていない網膜において、代謝要求は増大するものの血液の供給がない状態で成熟するために網膜低酸素症が起こり、VEGF などの酸素によって調節される成長因子の発現増加が惹起される。その結果、異常なパターンの血管新生が生じる。新生児における増殖性 ROP は、通常月経後年齢（PMA）の 31～44 週に起こる[1)]。

成人では、IVT 投与後のアフリベルセプトは眼から徐々に体循環血漿中に移行し、主に不活性で安定なアフリベルセプト複合体として体循環血漿中に認められる。

成人の滲出型 AMD 患者 6 例を対象とした頻回採血による薬物動態サブスタディにおいて、遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度は低く、アフリベルセプト 2mg を IVT 投与後 1～3 日以内の平均値は約 0.02μg/mL（範囲：0～0.054μg/mL）であり、投与 2 週間後では、ほぼ全例において定量下限未満であった。アフリベルセプトの開発プログラムにおいて、血圧変動などの全身性の薬力学作用は生じなかった[3)]。

ROP を効能・効果としたアフリベルセプトの臨床試験では以下の臨床薬理の観点からも検討を行った。

- ROP を有する早産児において 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を IVT 投与したときのアフリベルセプトの薬物動態を特徴付ける。
- アフリベルセプト投与前及び投与 12 週間後の ADA の有無を検討する。
- ROP 患者を対象としてアフリベルセプトの薬物動態と全身性の薬力学作用の関係を探索的に検討する。
- ROP 患者に IVT 投与したときの全身曝露量と、成人で全身性の薬力学作用がみられる曝露量との関係を探索的に検討する。

2.7.2.1.3 薬物動態及び薬力学を検討した試験の概要

試験 20090 の試験デザイン、治験薬の投与方法及び被験者数を表 2.7.2.1-1 に要約する。なお、早産児と成人の全身曝露量及び全身性の薬力学作用の差異の探索するため、これまでに実施した成人を対象とした臨床試験データを用いた。

2.7.2.1.3.1 未熟児網膜症患者を対象とした試験

参照項目：2.7.2.2.1
2.7.2.2.1.1

ROP 患者を対象として 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を片眼又は両眼に IVT 投与する第Ⅲ相試験（試験 20090）を実施した。本試験は、ROP 患者を対象としたアフリベルセプトの有効性、安全性、忍容性を網膜光凝固術と比較する無作為化、非遮蔽、2 群比較試験であった。用量の妥

当性については、本試験の治験実施計画書（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 16.1.1/Section 4.3）に記載した。継続試験である試験 20275 では、本試験で ROP の治療を受けた患者における長期安全性成績を評価している。

アフリベルセプト群では、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度測定用に少数回採血を行った。すなわち、0 週目の 1 日目（投与約 24 時間後）、2 週目及び 4 週目に薬物動態用検体を採取した。また、試験実施期間中、薬物動態用検体の採取時点を追加する治験実施計画書の改訂を行い、追加で同意が得られた被験者からは 8 週目、12 週目及び 24 週目にも薬物動態用検体を採取した。

2.7.2.1.3.2 成人患者を対象とした試験

参照項目：AMD CTD 2.7.2.2.2.1
AMD CTD 2.7.2.2.3.1
AMD CTD 2.7.2.2.4.4
AMD CTD 2.7.2.2.4.5

開発当初はアフリベルセプトを静脈内投与することにより、標的器官である網膜における十分な濃度を得ようと計画した。このアプローチは成功しなかったが、成人 AMD 患者に高用量のアフリベルセプトを全身投与したときの安全性について重要な情報が得られた［VGFT-OD-0305 試験、試験 305〔滲出型 AMD の承認申請書添付資料（以下、AMD CTD）5.3.3.2-7 VGFT-OD-0305〕］。更に、健康成人被験者においてアフリベルセプトの血圧に対する作用を詳細に検討した結果、アフリベルセプトの曝露量と全身性の薬力学作用との間に関連性が認められた〔試験 PDY6656（AMD CTD 5.3.4.1-2 VGFT-PDY6656）〕。VIEW2 試験〔試験 311523（AMD CTD 5.3.5.1.3 A36355）〕は成人 AMD 患者を対象とした開発プログラムにおける 2 つの大規模第Ⅲ相試験の 1 つで、大人数の成人 AMD 患者での薬物動態及び血圧データが得られている。VGFT-OD-0702.PK 試験〔試験 702.PK（AMD CTD 5.3.3.2.1 VGFT-OD-0702.PK）〕では、成人 AMD 患者にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したときの全身曝露の特徴を明らかにした。

各試験デザインを以下に要約した。

試験 305 は、滲出型 AMD 患者を対象にアフリベルセプトを静脈内投与したときの安全性、忍容性及び生物学的作用を評価する、二重遮蔽、プラセボ対照、連続投与、用量漸増、第 I 相試験であった。本試験の主要目的は、複数用量のアフリベルセプトを静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。AMD に伴う中心窩下脈絡膜新生血管病変の適格基準を満たす被験者を 0.3、1、3、5、7 又は 10mg/kg のアフリベルセプト群の各群に 8 例ずつ割付け、8 週間にわたり合計 4 回静脈内投与した。各投与群でアフリベルセプト及びプラセボは 3：1 の比率とした。アフリベルセプト 3mg/kg 群で用量制限毒性（1 例でグレード 2 の蛋白尿、1 例で治験薬と関連のあるグレード 4 の高血圧）が認められたことから本試験は 3mg/kg の用量で中止された。アフリベルセプトは 1 日目、29 日目、43 日目及び 57 日目に投与し、薬物動態用検体は初回スクリーニング時（投与 14 日前まで）及び初回投与後 1 日目、2 日目、4 日目、8 日目、15 日目、22 日目、29 日目、36 日目、43 日目、57 日目、71 日目、85 日目及び 99 日目に採取した。遊離型アフリベルセプト濃度及びアフリベルセプト複合体濃度は、酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。

試験 PDY6656 は、健康成人被験者を対象とした無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、用量漸増、第 I 相試験であった。本試験では、1 用量あたり 1 コホートとして 3 コホートを用い、各コホート 16 例（アフリベルセプト投与 12 例、プラセボ投与 4 例）とした。プラセボ（0.9%NaCl）又はアフリベルセプト 1、2 及び 4mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。本試験の主要目的は、健康男性被験者を対象にアフリベルセプトを単回静脈内投与したときの血圧への影響（経時的変化及び用量の影響）を評価することであった。薬物動態用検体は投与前、1 日目の投与開始 1

（投与終了時）、2、4、6、8、12 及び 24 時間後、並びに 3 日目、8 日目、15 日目、22 日目、29 日目、36 日目及び 43 日目に採取した。遊離型及びアフリベルセプト複合体の血漿中濃度は、バリデーションされた ELISA を用いて測定した。

試験 311523 は、成人 AMD 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、第Ⅲ相試験であった。本試験の主要目的は、全サブタイプの滲出型 AMD 患者を対象に、中等度の視力喪失予防に対するアフリベルセプト IVT 投与の有効性を、非劣性パラダイムによってラニビズマブと比較して評価することであった。本試験では、各被験者をアフリベルセプトの用量及び投与間隔の異なる 3 投与群〔0.5mg を 4 週ごと（Q4）に投与（0.5mg Q4 群）、2mg を Q4 投与（2mg Q4 群）又は 2mg を 8 週ごと（Q8）に投与（2mg Q8 群）〕又はラニビズマブ（0.5mg を Q4 投与）群のいずれかに 1：1：1：1の比率で無作為に割付けた。2mg Q8 群に割付けられた被験者には、試験の最初の 52 週間（1 年目）のうち、8 週目まで 1 眼につき 2mg を Q4 投与し、その後の Q4 の中間来院時には偽投与を行った（治験薬は投与されない）。薬物動態用検体の採取は、各群約 170 例の部分集団（全体の約 57%）を対象に少数点採血により行った。すなわち、1 日目の投与前及び 1～4 時間後、1 週目、4 週目、12 週目、48 週目の投与前及び 1～4 時間後、及び 52 週目に採取した。

試験 702.PK は、成人 AMD 患者を対象とした非遮蔽、第Ⅱ相長期継続投与試験である VGFT-OD-0702 試験〔試験 702（AMD CTD 5.3.5.4-1 VGFT-OD-0702）〕のサブスタディであり、過去にアフリベルセプトの投与を受けた成人 AMD 患者 6 例を対象に、アフリベルセプトを IVT 投与したときの薬物動態を評価するため頻回採血を行った。前試験でのアフリベルセプト（IVT 投与）の最終投与から本試験に参加するまでの期間は 26～349 日であった。アフリベルセプト濃度測定のための血漿検体は、1 日目の 0 時間（投与前）、4、8 時間後、並びに 2 日目（24 時間）、3 日目（48 時間）、4 日目（72 時間）、5 日目（96 時間）、8 日目（168 時間）、15 日目及び 29 日目に採取した。遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体中のアフリベルセプト当量（結合型アフリベルセプト）の薬物動態パラメータはノンコンパートメント法にて算出した。

これらの試験から得られた曝露量は、試験 20090 での全身曝露データと比較・検討するために用いた。同様に、試験 20090 で得られた血圧の結果を成人で得られたデータと比較した。

表 2.7.2.1-1 ROP 患者における薬物動態及び薬力学を評価した試験の要約

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	試験治療例数*	用法、用量**
国際共同 第Ⅲ相	20090 PH-41617/ 5.3.5.1.1 2.7.6.1	評価	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化、非遮蔽、網膜光凝固術対照、並行群間比較	ROP 患者	113 例 アフリベルセプト群：75 例 網膜光凝固術群：38 例	アフリベルセプト群： 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg/0.01mL 単回硝子体内投与 網膜光凝固術群： 網膜光凝固術

*：日本人集団：16 例（アフリベルセプト群：10 例、網膜光凝固術群：6 例）
**：いずれの群においても試験治療期間中に規定された基準を満たした場合、無作為割付けされた治療法による再投与、再治療又はレスキュー治療（アフリベルセプト群では網膜光凝固術、網膜光凝固術群ではアフリベルセプト投与）を行うことができた。

2.7.2.1.4 薬物動態データ及び分析方法の概要

2.7.2.1.4.1 分析方法

2.7.2.1.4.1.1 ROP 患者

参照項目：2.7.1.1.2

遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の血漿中濃度は、バリデーションされたELISA を用いて測定した。

遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の定量下限（LLOQ）は、それぞれ15.6 及び31.3ng/mL であった。過去の成人を対象とした試験と試験 20090 との間で、遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の分析法に意味のある変更はなかった。

2.7.2.1.4.1.2 成人患者

成人患者における遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の血漿中濃度は、バリデーションされた ELISA を用いて測定した。生物学的分析法の詳細は AMD CTD 2.7.1.1.5 に示した。成人を対象とした試験における遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体のLLOQ はそれぞれ 15.6 及び 43.9ng/mL であった。

2.7.2.1.4.1.3 結合型アフリベルセプトの算出

アフリベルセプト複合体濃度から、当該複合体中のアフリベルセプト当量を意味する結合型アフリベルセプト濃度を算出する方法については 2.7.1.1.2.3 に要約する。

2.7.2.1.4.2 データ収集と解析

2.7.2.1.4.2.1 未熟児網膜症患者

ROP を効能・効果とした本開発プログラムにおいて血漿中濃度データを収集した臨床試験は試験 20090 のみである。ROP 患者における血漿中濃度は少数点採血に基づいた。

試験 20090 では、24 週目までの 6 時点（投与 1 日目、2 週目、4 週目、8 週目、12 週目及び 24 週目）の血液試料（各 0.6mL）から薬物動態データを収集した（5.3.5.1.1 PH-41617/Table 7-2）。本試験開始時において片眼のみが適格眼であった被験者数は少数（4 例）であったことから、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は、片眼又は両眼投与に関わらず測定時点ごとに記述統計量を求め一覧表にした。また、全体集団での記述統計量に加え、ベースライン時の体重（1,000g 未満、1,000g 以上 1,500g 未満、1,500g 以上 2,000g 未満、2,000g 以上 2,500g 未満又は 2,500g 以上）、性別及び人種等の部分集団ごとにも記述統計量を求め要約した（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 7.7.6）。

本試験の試験対象集団は、基礎にある未熟性のため多臓器疾患を併発しているリスクが高い。したがって、以下のベースラインの疾患特性を収集し、記述統計量を用いて要約した（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 7.6.3.2）。

- ROP の分類（Zone Ⅰ、Zone Ⅱ、plus status、aggressive posterior-ROP）
- ベースライン時の酸素補給（あり、なし）
- 敗血症の病歴（あり、なし）
- 壊死性腸炎の病歴（あり、なし）

- 脳室内出血の病歴（あり、なし）

薬物動態解析の結果は 2.7.2.2.1.1 に示す。

2.7.2.1.4.2.2 成人患者

アフリベルセプトの薬物動態の評価のため、成人患者又は健康成人被験者を対象にアフリベルセプト静脈内投与（試験 PDY6656 及び試験 305）、並びに IVT 投与（試験 702.PK）したときの血漿中濃度データを頻回採血法にてを収集した。

成人 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 311523 では、少数点採血法にて血漿中濃度データを収集した。

いずれの場合も、LLOQ 未満を含めた個々の測定値に基づき平均値を算出した。平均値の算出に際し、LLOQ 未満は 0ng/mL として取り扱った。平均値が LLOQ 未満であった場合は定量下限未満として報告した（AMD CTD 2.7.2.1.2.2）。個別値及び平均値について、血漿中濃度の経時的推移グラフを用いて評価し、得られたパラメータの記述統計量を算出した。

成人患者と小児患者の薬物動態の比較解析については、2.7.2.3.1 に示す。

2.7.2.1.5 薬力学データ及び解析の概略

2.7.2.1.5.1 未熟児網膜症患者

1 歳未満の小児では血圧の日内リズムが確立されていないため[4, 5]、測定日における測定時刻は特に規定されていなかった。当日の検査項目にアフリベルセプトの血漿中濃度測定が含まれる来院時に、可能な限り他の検査を実施する前の落ち着いた状況下にて血圧測定及び採血を併せて実施した（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 7.3.4）。新生児特定集中治療室の設備の中では標準化した条件での測定が困難であるため、外れ値の発生を含め、被験者の血圧値のばらつきは大きかった（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 7.4.4.4.3）。

血圧測定には、乳児用の完全自動測定装置を用い、スクリーニング時から 24 週目（来院 14 又は試験終了時）まで測定した。特定の安全性パラメータ（血圧、尿タンパク及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象）と曝露量との関連性はグラフを用いて評価した。

アフリベルセプト濃度（遊離型及び結合型）と薬力学安全性マーカー〔収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、並びに SBP 及び DBP のベースラインからの変化量〕の散布図を各薬物動態試料採取時点で示す（図 2.7.2.3-12 及び図 2.7.2.3-13）。散布図では、LLOQ 未満であったアフリベルセプト濃度は LLOQ の 1/2 の値として示す。片眼に投与した被験者と両眼に投与した被験者、アフリベルセプトの初回投与後（30 日以内）に治験薬投与下で重篤な有害事象が発現した被験者と発現しなかった被験者をそれぞれ区別して示す。

在胎期間と 4 週目の SBP 及び DBP の測定値、並びに変化量についても同様に散布図を作成し、アフリベルセプト群及び網膜光凝固術群の被験者を区別して示す（図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）。更に、ベースライン時の体重と 4 週目の SBP 又は DBP の測定値、並びに変化量について同様の散布図を示す（図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11）。

2.7.2.1.5.2 成人患者

参照項目：AMD CTD 2.7.2.2.2.1
AMD CTD 2.7.2.2.3.1
AMD CTD 2.7.2.2.4.5

成人を対象とした臨床薬理試験では、アフリベルセプトを静脈内投与及び IVT 投与したときの血圧値を全身性の薬力学パラメータとして評価した。血圧測定は、24 時間血圧測定（試験 PDY6656）又は自動装置による標準的な臨床的評価法（試験 305、試験 702 及び試験 311523）により実施した。

小児及び成人を比較した薬力学の解析結果を 2.7.2.3.2、曝露－反応関係の解析結果を 2.7.2.3.3 に示す。

2.7.2.1.6 免疫原性及び解析の概要

アフリベルセプトはタンパク質であるため、治療薬として患者に投与した場合、ADA 反応を誘発する可能性がある。

2.7.2.1.6.1 未熟児網膜症患者

試験 20090 では、ADA の発現を調べるために血清試料を採取し、バリデーションされたブリッジングイムノアッセイ法により測定した。モノクローナル抗体標準品に基づくこの測定法の感度は約 7.1ng/mL であり、陽性結果は容量あたりの抗体単位に相当する質量（ng/mL）で報告する。測定方法の詳細は 2.7.1.1.2.4 に示す。

試験 20090 と成人 AMD 患者を対象とした臨床試験で中和抗薬物抗体（Nab）測定法に変更はなかった。測定方法の詳細は AMD CTD 2.7.1.1.5.5 に示した。いずれの試験においてもバリデーションされたリガンド結合測定法により測定した。モノクローナル抗体標準品に基づくこの測定法の感度は約 940ng/mL であり、陽性又は陰性のいずれかとして報告した。

免疫原性の測定結果は 2.7.2.2.1.3 に示す。

2.7.2.1.6.2 成人患者

成人被験者におけるアフリベルセプトに対する ADA 測定法には 2 種類あった。最初の ADA 測定法は、マウス抗アフリベルセプト抗体を検量線用標準物質とする半定量的直接 ELISA であり、モノクローナル抗体標準品を用いるこの測定法の感度は約 238ng/mL であった。その後、標識したアフリベルセプトを架橋成分として用いる高感度ブリッジングイムノアッセイ法による ADA 測定法が開発された。陽性対照に基づくこのブリッジングイムノアッセイ法の感度は約 5.4ng/mL であった。測定方法の詳細は AMD CTD 2.7.1.1.5.4 に示した。

ブリッジングイムノアッセイ法を用いて検討された成人患者と小児患者での免疫原性の比較解析については 2.7.2.3.4 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 未熟児網膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 20090）

参照項目：2.7.6.1
5.3.5.1.1 PH-41617

本試験は、ROP 患者を対象としたアフリベルセプト IVT 投与の有効性、安全性及び忍容性について、網膜光凝固術を対照に検討する無作為化、非遮蔽、2 群比較試験であった。本試験では ROP 患者におけるアフリベルセプトの有効性、安全性及び忍容性を評価するとともに、アフリベルセプト群の 75 例を対象としてアフリベルセプトの薬物動態、薬力学、曝露－反応関係及び免疫原性を検討した。

本試験は、スクリーニング又はベースライン来院、23 週間の治療期間及び 24 週目の最終来院で構成され、試験期間は少なくとも 24 週間である。118 例をアフリベルセプト 0.4mg/0.01mL の IVT 投与又は網膜光凝固術に 2：1 の比率で無作為割付けした（アフリベルセプト群：75 例、網膜光凝固術群：43 例）。試験治療例数は計 113 例（アフリベルセプト群：75 例、網膜光凝固術群：38 例）で、薬物動態解析対象集団（PKS）はアフリベルセプト群の 75 例全例であった。

アフリベルセプト群 75 例では、146 眼〔片眼投与：4 例（5.3%）、両眼投与：71 例（94.7%）〕にアフリベルセプトを 172 回投与した。不注意により過量投与した 1 回を除き、治療を要する 1 眼あたりの投与量はいずれも 0.4mg/0.01mL であった。16 例（21.3%）が少なくとも片眼に 2 回の投与を受けた。網膜光凝固術群 38 例のうち4 例（8 眼）に 9 回、レスキュー治療としてアフリベルセプトが投与された。

アフリベルセプト群では、男性が 54.7%、女性が 45.3%であり、白人が 73.3%、アジア人が 22.7%であった。出生時の在胎期間の範囲は 23～31 週（中央値：26 週）であった。ベースラインの体重の範囲は 800～3,800g（中央値：1,862g）であった。網膜光凝固術群では、男性が 50.0%、女性が 50.0%であり、白人が 73.7%、アジア人が 23.7%であった。出生時の在胎期間の範囲は 24～31 週（中央値：26 週）であった。ベースラインの体重の範囲は 898～3,608g（中央値：1,736g）であった。ベースラインの体重を除き、人口統計学的特性について、群間で注目すべき差異は認められなかった。ベースラインの体重はアフリベルセプト群で重い傾向にあり、体重が 2,500g 以上の被験者は 19 例（25.3%）であったのに対し、網膜光凝固術群では 2 例（5.3%）であった。体重の平均値±標準偏差（SD）はアフリベルセプト群で 2,028±676g、網膜光凝固術群で 1,842±554g であった。

試験期間中、死亡に至った有害事象が 3 例、並びに眼及び全身の重篤な有害事象が 13 例（11.5%）及び 32 例（28.3%）で報告された。

2.7.2.2.1.1 薬物動態

遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-1、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に示す。

遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度は 0 週目の 1 日目（投与約 24 時間後）にピーク濃度（481ng/mL）に達し、その後低下した。4 週目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は平均で 133ng/mL で、8 週間以内にすべての被験者で LLOQ 未満又は LLOQ 付近まで低下した。早産児に IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は、ばらつきが大きかった。

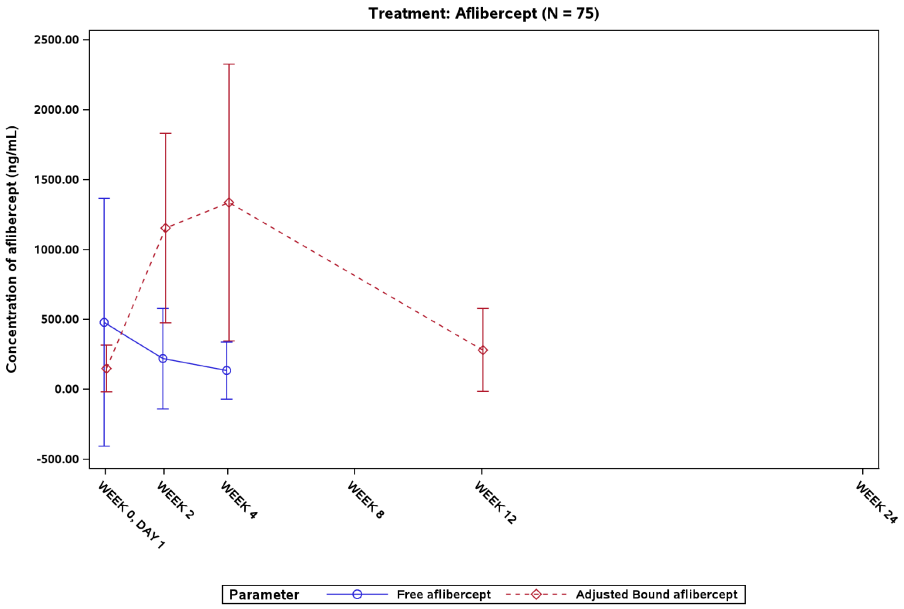
結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は 0 週目の 1 日目（149ng/mL）から 4 週目（1,336ng/mL）にかけて上昇し、その後低下した。24 週目でも 14 例中 9 例に LLOQ を上回る血漿中濃度が認められた。

表 2.7.2.2-1　遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の記述統計量

Time	N total	N ≥ LLOQ [a]	Arith. Mean ± SD (ng/mL)	Range (ng/mL)
	Free aflibercept			
Week 0/Day 1	75	66	481 ± 885	<LLOQ – 4570
Week 2	66	60	219 ± 359	<LLOQ – 2750
Week 4	68	54	133 ± 205	<LLOQ – 923
Week 8	3	1	N.C.	<LLOQ – 16.1
Week 12	7	1	N.C.	<LLOQ – 194 [b]
Week 24	14	0	N.C.	<LLOQ
	Adjusted bound aflibercept			
Week 0/Day 1	75	66	149 ± 166	<LLOQ – 968
Week 2	65	60	1154 ± 677	<LLOQ – 2646
Week 4	67	61	1336 ± 990	<LLOQ – 5887
Week 8	3	1	N.C.	<LLOQ – 1090
Week 12	7	5	281 ± 297	<LLOQ – 803
Week 24	14	9	N.C.	<LLOQ – 457

N.C.: not calculable.
a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics.
LLOQ of free aflibercept = 15.6 ng/mL, LLOQ of adjusted bound aflibercept = 22.4 ng/mL.
b: The patient showing high concentrations of free aflibercept in plasma at week 12 (RNR 300010001) results from a bilateral re-dosing in week 11 (see 5.3.5.1.1 PH-41617/Listing 16.2.5/1, 16.2.5/4).
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/1

図 2.7.2.2-1　遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度推移（算術平均値±算術 SD）（PKS）



Values below LLOQ were substituted by 0 for the calculation of statistics.
LLOQ for different parameters: Free aflibercept-15.6 ng/mL, Adjusted Bound aflibercept-22.44ng/mL.
Adjusted Bound aflibercept = 0.717*Bound aflibercept.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/1

初回投与時における片眼投与及び両眼投与別の遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の記述統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示す。初回投与時に片眼投与された被験者は 4 例と少数であったことから、片眼及び両眼投与別の評価は行わなかった。

表 2.7.2.2-2 初回投与時における片眼投与（4 例）及び両眼投与（71 例）別の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の記述統計量

	Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
Unilateral	N obs./ N obs. ≥ LLOQ[a]	4/3	3/3	3/2			
	Arith. Mean ± SD	113 ± 102	60.5 ± 27.9	22.3 ± 20.0			
	Range (ng/mL)	BLQ - 246	28.3 - 76.6	BLQ - 38.4			
Bilateral	N obs./ N obs. ≥ LLOQ[a]	71/63	63/57	65/52	3/1	7/1	14/0
	Arith. Mean ± SD	501 ± 905	227 ± 366	138 ± 208	N.C.	N.C.	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ - 4570	BLQ - 2750	BLQ - 923	BLQ - 16.1	BLQ - 194	BLQ - BLQ

N: number of observations, N obs: number of observations.
a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics.
Source: 5.3.5.1.4 PH-42122/ Table 1.1.1/1

表 2.7.2.2-3 初回投与時における片眼投与（4 例）及び両眼投与（71 例）別の結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の記述統計量

	Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
Unilateral	N obs./ N obs. ≥ LLOQ[a]	4/4	3/3	3/3			
	Arith. Mean ± SD	112 ± 67.8	635 ± 287	643 ± 185			
	Range (ng/mL)	26.5 - 172	398 - 954	505 - 853			
Bilateral	N obs./ N obs. ≥ LLOQ[a]	71/62	62/57	64/58	3/1	7/5	14/9
	Arith. Mean ± SD	151 ± 170	1179 ± 681	1368 ± 1001	N.C.	281 ± 297	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ - 968	BLQ - 2646	BLQ - 5887	BLQ - 1090	BLQ - 803	BLQ - 457

N: number of observations.
a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics.
Source: 5.3.5.1.4 PH-42122/ Table 1.1.1/1

本試験に組入れた被験者の部分集団間の比較は、8 週目以降のほとんどの試料の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度が LLOQ 未満であったことから、4 週目までの成績に基づいて探索的に行った。データの解釈においては、全般的に部分集団間の被験者数に大きなばらつきがあることを考慮する必要がある。

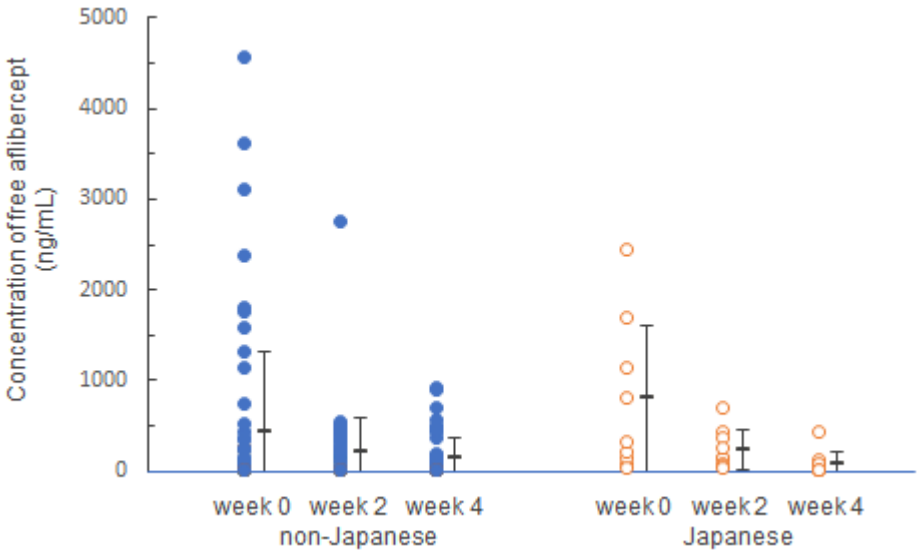
ベースライン時の体重別の遊離型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移を表 2.7.2.2-4、部分集団別の遊離型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移を表 2.7.2.2-5 に示す。また、日本

人及び外国人被験者における遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の測定時点別の算術平均値±算術 SD 及び個別値分布を図 2.7.2.2-2 に示す。

遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（算術平均値）は、ベースライン時の体重にかかわらず、いずれも 0 週目の 1 日目が最も高く、それ以降低下した（表 2.7.2.2-4）。体重で層別した部分集団において、いずれの時点においても最低体重集団（500～1,000g）では、最高体重集団（＞2,500g）と比較して平均遊離型アフリベルセプト濃度は高かった。しかしながら、いずれの部分集団においても個別値のばらつきが大きかったことから、体重と遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の間に明らかな関係はみられなかった。

遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度に出生時の在胎期間による明らかな差は認められなかった。また、すべての測定時点において男女間で意味のある差は認められなかった。日本人被験者における血漿中濃度の個別値は外国人被験者での濃度範囲内にあり、平均値±SD の範囲もほぼ重複しており、日本人被験者と外国人被験者との間に意味のある一貫した差は認められなかった。遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度を人種間で比較した結果みられた差異については、少数例での極端な測定値の影響であり、それぞれの人種の遊離型アフリベルセプト濃度に大きな差はないと判断した。

図 2.7.2.2-2　日本人及び外国人被験者における遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の測定時点別の算術平均値±算術 SD 及び個別値分布（PKS）



Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Listing 16.2.5/4

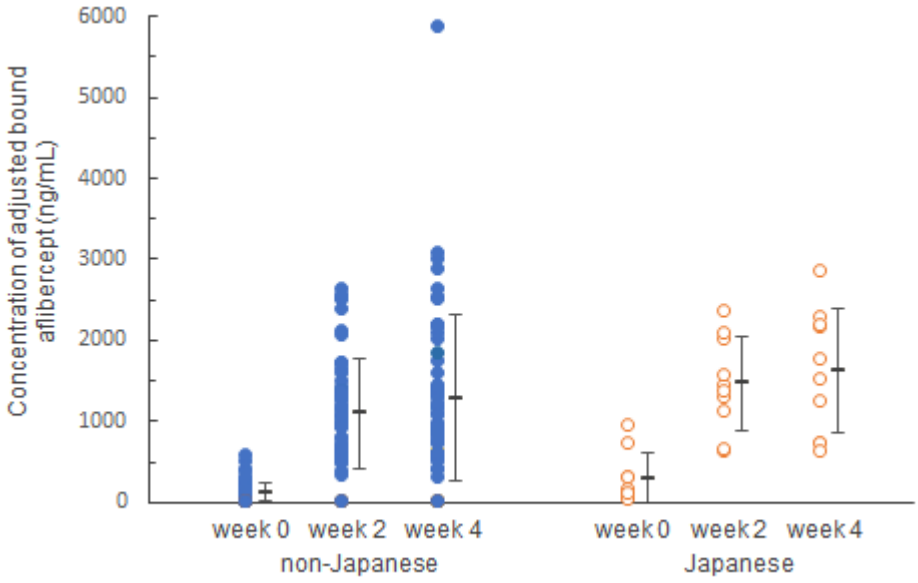
ベースライン時の体重別の結合型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移を表 2.7.2.2-6、部分集団別の結合型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移を表 2.7.2.2-7 に示す。また、日本人及び外国人被験者における結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の測定時点別の算術平均値±算術 SD 及び個別値分布を図 2.7.2.2-3 に示す。

結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（算術平均値）は、ベースライン時の体重にかかわらず、2 週目又は 4 週目にピーク濃度に達し、その後低下した。体重で層別した部分集団において、いずれの時点においても最低体重集団（500～1,000g）では最高体重集団（＞2,500g）と比較して平均結合型アフリベルセプト濃度は高かった。しかしながら、いずれの部分集団においても個別

値のばらつきが大きかったことから、体重と結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の間に明らかな関係はみられなかった。

結合型アフリベルセプトの血漿中濃度については、出生時の在胎期間が 24 週以上 27 週未満の部分集団では、在胎期間がより短い集団やより長い集団と比較して低かったが、結合型アフリベルセプト濃度に大きなばらつきがあることや、24 週未満の被験者数は 24 週以上 27 週未満及び 27 週以上の被験者と比較して被験者数が極端に少なかったことを考慮する必要があると考える。また、男女間で意味のある差は認められなかった。日本人被験者における結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度は、外国人被験者と比較して高かった。しかし、日本人被験者における血漿中濃度の個別値及び平均値±SD の範囲はいずれも外国人被験者とほぼ重複しており、日本人被験者と外国人被験者との間に意味のある一貫した差はみられなかった。人種間での結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（算術平均値）の比較では、異なる人種間において大きな差は認められなかった。

図 2.7.2.2-3　日本人及び外国人被験者における結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の測定時点別の算術平均値±算術 SD 及び個別値分布（PKS）



Adjusted Bound aflibercept = 0.717*Bound aflibercept.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Listing 16.2.5/4

ベースライン時の酸素補給及び過去の病歴（敗血症、壊死性腸炎又は脳室内出血）の影響は、遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度のいずれにも認められなかった。

遊離型アフリベルセプト濃度（算術平均値）は 0 週目の 1 日目にピーク濃度に達し、その後低下した。結合型アフリベルセプト濃度（算術平均値）は 4 週目まで上昇し、その後低下した。探索的な部分集団解析では、ベースライン時の体重、性別、地域、人種、在胎期間、ベースライン時の酸素補給、並びに過去の病歴に関して、遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2.2-4 ベースライン時の体重別の遊離型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移（PKS）

Baseline BW (g)	Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
500-1000	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	3/3	3/3	3/2			
	Arith. Mean ± SD	989 ± 788	233 ± 140	168± 227			
	Range (ng/mL)	136 – 1690	85.6 – 365	BLQ – 426			
1000-1500	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	11/11	11/11	11/10	1/1	1/0	1/0
	Arith. Mean ± SD	504 ± 739	202 ± 144	68.6 ± 43.8	16.1 ± N.C.	N.C.	N.C.
	Range (ng/mL)	24.4 – 2450	35.0 – 442	BLQ – 151	16.1		
1500-2000	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	30/27	26/24	29/24	1/0	3/0	7/0
	Arith. Mean ± SD	620 ± 1203	319 ± 534	155 ± 215	N.C.	N.C.	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 2750	BLQ – 906			
2000-2500	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	12/9	9/7	9/7	1/0	2/0	2/0
	Arith. Mean ± SD	319 ± 552	103 ± 162	124 ± 227	N.C.	N.C.	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ – 1750	BLQ – 505	BLQ – 708			
>2500	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	19/16	17/15	16/11		1/1	4/0
	Arith. Mean ± SD	270 ± 434	136 ± 134	136 ± 248		194 ± N.C	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ – 1580	BLQ – 415	BLQ – 923		194	

BLQ: Below level of quantitation.

a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics. LLOQ of free aflibercept = 15.6 ng/mL.

Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/2

表 2.7.2.2-5 部分集団別の遊離型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移（PKS）

Subgroup		Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
GA	< 24 weeks	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	4/4	3/3	4/3			1/0
		Arith. Mean ± SD	804 ± 753	156 ± 184	316 ± 316			N.C.
		Range (ng/mL)	22.1 – 1690	18.7 – 365	BLQ – 708			
	24 – < 27 weeks	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	45/38	43/37	41/32	3/1	4/0	7/0
		Arith. Mean ± SD	301 ± 707	186 ± 173	99 ± 164	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 3620	BLQ – 706	BLQ – 923	BLQ – 16.1		
	≥ 27 weeks	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	26/24	20/20	23/19		3/1	6/0
		Arith. Mean ± SD	742 ± 1106	299 ± 601	163 ± 238		N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	26.2 – 2750	BLQ – 906		BLQ – 194	
Gender	Male	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	41/36	35/32	37/28	1/0	4/1	9/0
		Arith. Mean ± SD	387 ± 674	166 ± 162	106 ± 159	N.C.	N.C.	N.C
		Range (ng/mL)	BLQ – 3100	BLQ – 507	BLQ – 708	BLQ	BLQ – 194	BLQ
	Female	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	34/30	31/28	31/26	2/1	3/0	5/0
		Arith. Mean ± SD	593 ± 1087	279 ± 493	166 ± 248	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 2750	BLQ – 923	BLQ - 16.1	BLQ	BLQ
Region	Japanese	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	10/10	10/10	10/7	1/1	1/0	2/0
		Arith. Mean ± SD	800 ± 805	230 ± 216	85.5 ± 127	16.1 ± N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	42.0 – 2450	35.3 – 706	BLQ – 426	16.1	BLQ	BLQ
	Non-Japanese	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	65/56	56/50	58/47	2/0	6/1	12/0
		Arith. Mean ± SD	432 ± 892	217 ± 380	141 ± 215	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 2750	BLQ – 923	BLQ	BLQ – 194	BLQ
Race	White	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	55/47	46/42	49/40	2/0	6/1	12/0
		Arith. Mean ± SD	430 ± 857	220 ± 414	151 ± 227	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4750	BLQ – 2750	BLQ – 923	BLQ	BLQ –194	BLQ
	Black or African American	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	2/2	2/2	1/1			
		Arith. Mean ± SD	87.6 ± 3.11	200 ± 175	120 ± N.C.			
		Range (ng/mL)	85.4 – 89.8	76.5 – 324	120			
	Asian	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	17/16	17/15	17/12	1/1	1/0	2/0
		Arith. Mean ± SD	715 ± 1022	203 ± 185	66.4 ± 100	16.1 ± N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 3620	BLQ – 706	BLQ – 426	16.1	BLQ	BLQ

Subgroup		Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
Race	Multiple	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	1/1	1/1	1/1			
		Arith. Mean ± SD	56.4 ± N.C.	507 ± N.C.	425 ± N.C.			
		Range (ng/mL)	56.4	507	425			
O_2 supplementation at baseline	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	45/40	42/39	41/35	2/1	2/0	7/0
		Arith. Mean ± SD	335 ± 690	251 ± 428	141 ± 217	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 3620	BLQ – 2750	BLQ – 923	BLQ – 16.1	BLQ	BLQ
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	30/26	24/21	27/19	1/0	5/1	7/0
		Arith. Mean ± SD	699 ± 1092	164 ± 180	121 ± 190	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 550	BLQ – 708	BLQ	BLQ – 194	BLQ
History of sepsis	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	32/28	28/24	28/21	2/0	4/1	7/0
		Arith. Mean ± SD	344 ± 654	185 ± 161	99.4 ± 148	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 3100	BLQ – 507	BLQ – 708	BLQ	BLQ – 194	BLQ
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	43/38	38/36	40/33	1/1	3/0	7/0
		Arith. Mean ± SD	582 ± 1019	244 ± 454	157 ± 236	16.1 ± N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 2750	BLQ – 923	16.1	BLQ	BLQ
History of necrotizing enterocolitis	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	15/13	14/13	14/12		2/0	5/0
		Arith. Mean ± SD	450 ± 960	386 ± 707	165 ± 263		N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 3620	BLQ – 2750	BLQ – 906		BLQ	BLQ
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	60/53	52/47	54/42	3/1	5/1	9/0
		Arith. Mean ± SD	488 ± 873	174 ± 165	125 ± 189	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 706	BLQ – 923	BLQ – 16.1	BLQ – 194	BLQ
History of intraventricular hemorrhage	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	19/13	17/13	16/10	2/0	3/0	7/0
		Arith. Mean ± SD	413 ± 893	137 ± 153	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 3620	BLQ – 415	BLQ – 131			
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	56/53	49/47	52/44	1/1	4/1	7/0
		Arith. Mean ± SD	503 ± 889	247 ± 404	164 ± 225	16.1 ± N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 4570	BLQ – 2750	BLQ – 923	16.1	BLQ – 194	BLQ

a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics. LLOQ of free aflibercept = 15.6 ng/mL.
Source:5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/3～14.4/10

表 2.7.2.2-6 ベースライン時の体重別の結合型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移（PKS）

Baseline BW (g)	Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
500-1000	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	3/3	3/3	3/3			
	Arith. Mean ± SD	388 ± 328	1597 ± 682	1405 ± 803			
	Range (ng/mL)	100 – 746	1140 – 2380	731 – 2294			
1000-1500	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	11/11	11/11	11/10	1/1	1/1	1/1
	Arith. Mean ± SD	210 ± 264	1378 ± 488	1509 ± 617	1090 ± N.C.	558 ± N.C.	341 ± N.C.
	Range (ng/mL)	50 –968	533 –2094	418 –2201	1090 –1090	558 –558	341 –341
1500-2000	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	30/27	26/24	29/26	1/0	3/2	7/3
	Arith. Mean ± SD	133 ± 129	1287 ± 731	1559 ± 1189	N.C.	128 ± 117	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ – 524	BLQ –2646	BLQ –5887		BLQ – 228	BLQ – 265
2000-2500	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	12/10	9/7	8/7	1/0	2/1	2/1
	Arith. Mean ± SD	139 ± 160	704 ± 582	689 ± 619	N.C.	N.C.	N.C.
	Range (ng/mL)	BLQ – 576	BLQ – 1714	BLQ – 2108		BLQ – 223	BLQ – 45
>2500	N obs./ N obs. ≥ LLOQ [a]	19/15	16/15	16/14		1/1	4/4
	Arith. Mean ± SD	106 ± 79.4	955 ± 627	1123 ± 872		803 ± N.C.	269 ± 139
	Range (ng/mL)	BLQ – 234	BLQ – 2510	BLQ – 3090		803 – 803	139 – 457

a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics. LLOQ for adjusted bound aflibercept-22.4 ng/mL.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/2

表 2.7.2.2-7 部分集団別の結合型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移（PKS）

Subgroup		Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
GA	< 24 weeks	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	4/4	3/3	4/4			1/0
		Arith. Mean ± SD	419 ± 310	1402 ± 877	1347 ± 808			N.C.
		Range (ng/mL)	35.6 – 746	685 – 2380	622 – 2294			BLQ
	24 – < 27 weeks	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	45/38	42/37	41/36	3/1	4/2	7/4
		Arith. Mean ± SD	119 ± 151	1040 ± 609	1210 ± 782	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2510	BLQ – 2868	BLQ – 1090	BLQ – 558	BLQ – 341
	≥ 27 weeks	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	26/24	20/20	22/21		3/3	6/5
		Arith. Mean ± SD	159 ± 129	1357 ± 763	1568 ± 1317		396 ± 355	175 ± 174
		Range (ng/mL)	BLQ – 524	483 – 2646	BLQ – 5887		156 – 803	BLQ – 457
Gender	Male	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	41/36	34/32	37/34	1/0	4/3	9/5
		Arith. Mean ± SD	147 ± 173	1163 ± 680	1275 ± 820	N.C.	297 ± 351	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2510	BLQ – 3090	BLQ	BLQ – 803	BLQ – 457
	Female	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	34/30	31/28	30/27	2/1	3/2	5/4
		Arith. Mean ± SD	151 ± 161	1145 ± 685	1411 ± 1177	N.C.	260 ± 281	158 ± 144
		Range (ng/mL)	BLQ – 746	BLQ – 2646	BLQ – 5887	BLQ – 1090	BLQ – 558	BLQ – 341
Region	Japanese	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	10/10	10/10	10/10	1/1	1/1	2/2
		Arith. Mean ± SD	297 ± 314	1466 ± 578	1622 ± 768	1090 ± N.C.	558 ± N.C.	303 ± 54.2
		Range (ng/mL)	45.6 –968	633 – 2380	647 – 2868	1090 – 1090	558 – 558	265 – 341
	Non-Japanese	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	65/56	55/50	57/51	2/0	6/4	12/7
		Arith. Mean ± SD	126 ± 119	1098 ± 683	1286 ± 1021	N.C.	235 ± 296	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 576	BLQ – 2646	BLQ – 5887	BLQ	BLQ – 803	BLQ – 457
Race	White	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	55/48	45/41	48/42	2/0	6/4	12/7
		Arith. Mean ± SD	136 ± 125	1106 ± 706	1286 ± 1082	N.C.	235 ± 296	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 576	BLQ – 2646	BLQ – 5887	BLQ	BLQ – 803	BLQ – 457
	Black or African American	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	2/2	2/2	1/1			
		Arith. Mean ± SD	116 ± 61.9	940 ± 546	1298 ± N.C			
		Range (ng/mL)	72.4 – 160	554 –1326	1298 – 1298			
	Asian	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	17/15	17/16	17/17	1/1	1/1	2/2
		Arith. Mean ± SD	199 ± 267	1254 ± 608	1429 ± 736	1090 ± N.C..	558 ± N.C.	303 ± 54.2
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2380	306 – 2868	1090 – 1090	558 – 558	265 – 341

Subgroup		Parameter	Week 0/ Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
Race	Multiple	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	1/1	1/1	1/1			
		Arith. Mean ± SD	72.4 ± N.C.	2079 ± N.C.	2194 ± N.C.			
		Range (ng/mL)	72.4 – 72.4	2079 – 2079	2194 – 2194			
O_2 supplementation at baseline	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	45/41	41/38	41/38	2/1	2/1	7/3
		Arith. Mean ± SD	138 ± 174	1132 ± 621	1346 ± 1016	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2560	BLQ – 5887	BLQ – 1090	BLQ – 558	BLQ – 341
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	30/25	24/22	26/23	1/0	5/4	7/6
		Arith. Mean ± SD	165 ± 155	1192 ± 777	1319 ± 966	N.C.	282 ± 305	156 ± 166
		Range (ng/mL)	BLQ – 576	BLQ – 2646	BLQ – 3090	BLQ	BLQ – 803	BLQ – 457
History of sepsis	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	32/28	28/24	27/24	2/0	4/2	7/3
		Arith. Mean ± SD	124 ± 121	1041 ± 580	1175 ± 701	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 576	BLQ – 2094	BLQ – 2201	BLQ	BLQ – 803	BLQ – 457
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	43/38	37/36	40/37	1/1	3/3	7/6
		Arith. Mean ± SD	167 ± 193	1240 ± 738	1444 ± 1140	1090 ± N.C.	314 ± 214	171 ± 134
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2646	BLQ – 5887	1090 – 1090	156 – 558	BLQ – 341
History of necrotizing enterocolitis	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	15/14	14/13	14/13		2/2	5/4
		Arith. Mean ± SD	108 ± 84.9	1363 ± 790	1812 ± 1510		192 ± 50.7	118 ± 118
		Range (ng/mL)	BLQ – 316	BLQ – 2560	BLQ – 5887		156 – 228	BLQ – 288
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	60/52	51/47	53/48	3/1	5/3	9/5
		Arith. Mean ± SD	159 ± 180	1097 ± 640	1210 ± 772	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2646	BLQ – 3011	BLQ – 1090	BLQ – 803	BLQ – 457
History of intraventricular hemorrhage	Yes	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	19/14	17/13	16/12	2/0	3/1	7/3
		Arith. Mean ± SD	83.5 ± 92.7	827 ± 670	1097 ± 933	N.C.	N.C.	N.C.
		Range (ng/mL)	BLQ – 316	BLQ – 2510	BLQ – 3090	BLQ	BLQ – 228	BLQ – 192
	No	N obs./N obs. ≥ LLOQ[a]	56/52	48/47	51/49	1/1	4/4	7/6
		Arith. Mean ± SD	171 ± 180	1270 ± 647	1411 ± 1004	1090 ± N.C.	435 ± 302	207 ± 175
		Range (ng/mL)	BLQ – 968	BLQ – 2646	BLQ – 5887	1090	156 – 803	BLQ – 457

a: Values below LLOQ were substituted by 0 for arithmetic statistics. LLOQ of adjusted bound aflibercept = 22.4 ng/mL.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/3～14.4/10

2.7.2.2.1.2 薬力学

SBP 及びベースラインからの変化量の来院日別記述統計量を表 2.7.2.2-8 に示す。

SBP（平均値）は、ベースライン時（アフリベルセプト群：76.4mmHg、網膜光凝固術群：75.4mmHg）及び 24 週目（アフリベルセプト群：86.7mmHg、網膜光凝固術群：88.8mmHg）のいずれでも、群間で大きな差はなかった。24 週目にはベースライン時と比較してアフリベルセプト群で約 10mmHg、網膜光凝固術群で約 14mmHg の SBP 増加がみられたが、これは試験対象集団における体重の増加及び臓器系の発達を反映したものと考えられた（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 10.6.3）。

表 2.7.2.2-8 SBP 及びベースラインからの変化量の来院日別記述統計量（片眼及び両眼投与）（SAF）

			Value at visit (mmHg)			Change from baseline at visit (mmHg)	
Group	Visit	n	Mean / SD	(Min - Max)	n	Mean / SD	(Min - Max)
Aflibercept (N=75)	BL	73	76.4 / 12.6	(45 - 121)			
	W0, D1	74	77.5 / 12.7	(42 - 120)	72	1.0 / 11.6	(-40 - 34)
	W2	72	80.6 / 12.5	(57 - 122)	70	4.8 / 15.0	(-39 - 49)
	W4	71	81.2 / 13.3	(50 - 120)	69	5.1 / 14.6	(-49 - 46)
	W8	66	82.4 / 13.2	(55 - 115)	64	6.6 / 16.2	(-34 - 43)
	W12	70	85.5 / 13.3	(57 - 115)	68	8.3 / 16.5	(-28 - 48)
	W24	67	86.7 / 13.0	(55 - 129)	65	9.6 / 14.2	(-22 - 38)
Laser (N=38)	BL	38	75.4 / 12.0	(51 - 110)			
	W0, D1	37	77.5 / 11.2	(50 - 100)	37	2.1 / 13.9	(-24 - 37)
	W2	37	77.6 / 14.1	(56 - 135)	37	2.2 / 18.5	(-50 - 63)
	W4	36	82.8 / 14.6	(56 - 130)	36	7.2 / 16.1	(-26 - 50)
	W8	30	83.6 / 12.7	(59 - 122)	30	8.8 / 14.8	(-34 - 32)
	W12	30	81.1 / 12.6	(51 - 101)	30	5.3 / 19.5	(-39 - 43)
	W24	36	88.8 / 15.1	(60 - 125)	36	13.1 / 17.7	(-20 - 53)

BL: baseline, D: day, W: week.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.3.4.3/1

DBP（平均値）は、ベースライン時（アフリベルセプト群：44.1mmHg、網膜光凝固術群：44.9mmHg）及び 24 週目（アフリベルセプト群：51.6mmHg、網膜光凝固術群：52.5mmHg）のいずれでも群間で大きな差はなかった。24 週目にはベースライン時と比較して両群共に約 8mmHg の増加がみられたが、SBP の場合と同様に、これも試験対象集団における体重の増加及び臓器系の発達を反映したものと考えられた（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 10.6.3）。

出生時の在胎期間と SBP 及び DBP のベースラインからの変化量との関係を探索的に解析したが、アフリベルセプト群と網膜光凝固術群との間に差異は認められず、いずれの群においてもベースラインからの血圧の変化量と在胎期間との間に関連性は認められなかった（図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）。ベースライン時の体重と血圧との関連性にも群間で明らかな差異は認められなかった（図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11）。

要約すると、血圧の測定値にはいずれの群においても大きなばらつきが認められた。探索的な評価から、血圧の経時的な変化は早産児集団において予測される体重の増加及び臓器系の発達を反映したものであり、群間で差異は認められないことが示された。

2.7.2.2.1.3 免疫原性

試験 20090 における免疫原性の評価を表 2.7.2.2-9 に示す。

本試験における免疫原性は非常に低かった。治験薬投与下で発現した ADA 反応は、12 週目にアフリベルセプト群の 1 例で低力価（1,000 未満）の ADA 反応のみであり、臨床的に意味のある ADA 反応は認められなかった。この被験者に NAb 反応は認められなかった。

表 2.7.2.2-9 試験 20090 における免疫原性の評価（ADA 解析対象集団）

	Aflibercept
Number of subjects with at least one ADA assessment during study	75 (100%)
ADA positive	1 (1.3%)
Treatment-emergent ADA response	1 (1.3%)
Treatment-boosted ADA response	0
Number of subjects with at least one ADA assessment at week 12	71 (100%)
Maximum titer	
Low (titer <1,000)	1 (1.4%)
Moderate (1,000 <= titer <= 10,000)	0
High (titer >10,000)	0
Number of subjects with potential neutralizing antibodies at week 12	1 (100%)
Subjects NAB positive assessment	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.3.4.4/1～14.3.4.4/3

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態の比較

小児における薬物動態データは、いずれも試験 20090 において少数点採血（被験者あたり 3～6 時点）により得られた血漿中濃度である。これらのデータを成人の IVT 投与及び静脈内投与したときのデータと比較した。

2.7.2.3.1.1 アフリベルセプト濃度の未熟児網膜症患者と成人との比較

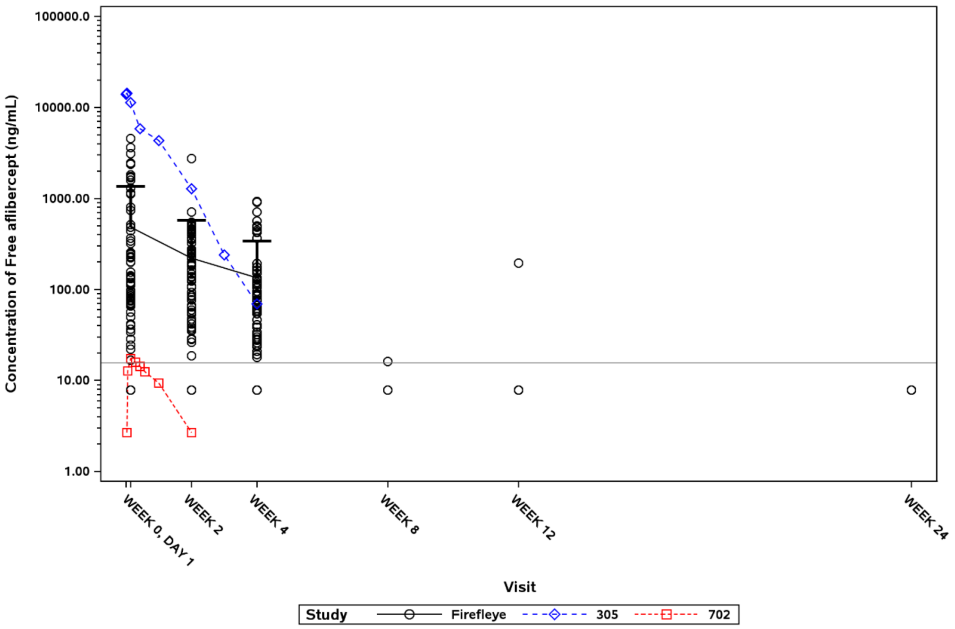
遊離型アフリベルセプト

成人 AMD 患者に 1mg/kg のアフリベルセプトを静脈内投与及び 2mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移、並びに ROP 患者の片眼又は両眼に 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移及び個別値を図 2.7.2.3-1 に示す。

ROP 患者の遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度は、成人 AMD 患者にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したときと比較して高かったが、成人患者に 1mg/kg〔アフリベルセプトの最大耐用量（MTD）〕を静脈内投与したときの血漿中濃度と比較すると（AMD CTD 2.7.2.3.1.1）、ROP 患者における 1 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は成人患者より約 1 桁低く、その後も概ね 4 週目までこれを下回っていた。遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移をグラフで比較した結果、ROP 患者における遊離型アフリベルセプトの血漿中からの消失は成人と比較して遅いと考えられたが、8 週目以降はほとんどの ROP 患者において LLOQ 未満であった。遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度が LLOQ 以上であった被験者数は 8 週目では 3 例中 1 例であった。

12 週目では 7 例中、11 週目に両眼に再投与された 1 例を除き、LLOQ 未満であった。24 週目では 14 例中、LLOQ 以上の血漿中濃度がみられた被験者はいなかった。

図 2.7.2.3-1　成人 AMD 患者に 1mg/kg のアフリベルセプトを静脈内投与及び 2mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移（算術平均値）、並びに ROP 患者の片眼又は両眼に 1 眼につき 0.4mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移（算術平均値±SD）及び個別値



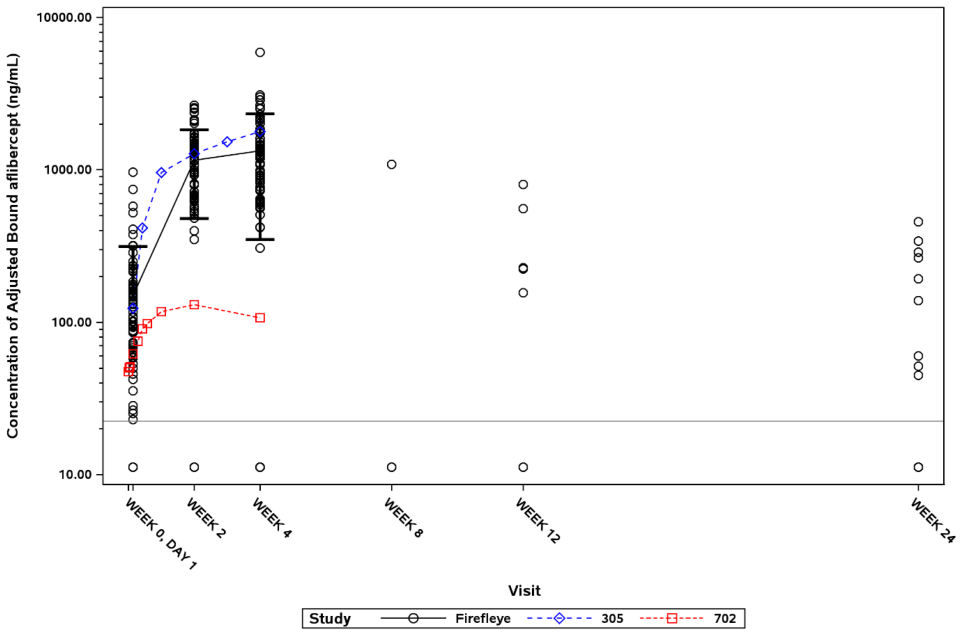
Adult reference data: Upper dashed line: Mean concentrations of free aflibercept after 1 mg/kg IV administration in adult patients (n=7) (VGFT-OD-0305); Lower dashed line: Mean concentrations of free aflibercept after repeated IVT administration of 2 mg in adult patients (n=6) (VGFT-OD-0702, VGFT-OD-0702.PK); Solid line: Mean concentrations of free aflibercept in pediatric ROP patients (表 2.7.2.2-1).
LLOQ for free aflibercept: 15.6 ng/mL. Values below LLOQ are presented as 1/2 LLOQ.
Source: 5.3.5.1.4 PH-42122/Figure 1.1.1.1/1

結合型アフリベルセプト

成人 AMD 患者に 1mg/kg のアフリベルセプトを静脈内投与及び 2mg を IVT 投与したときの結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移、並びに ROP 患者の片眼又は両眼に 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を IVT 投与したときの結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移及び個別値を図 2.7.2.3-2 に示す。

ROP 患者の結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度は、成人 AMD 患者にアフリベルセプトを IVT 投与したときと比較して高かったが、成人 AMD 患者に MTD（1mg/kg）を静脈内投与したときの血漿中濃度と比較すると同程度であった。ROP 患者にアフリベルセプトを IVT 投与したときの結合型アフリベルセプト濃度（幾何平均値）は 2 週目まで上昇し、その濃度が 4 週目まで持続した後、緩徐に低下した。

図 2.7.2.3-2　成人 AMD 患者に 1mg/kg のアフリベルセプトを静脈内投与及び 2mg を IVT 投与したときの結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移（算術平均値）、並びに ROP 患者の片眼又は両眼に 1 眼につき 0.4mg を IVT 投与したときの結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移（算術平均値±SD）及び個別値



Adult reference data: Upper dashed line: Mean concentrations of adjusted bound aflibercept after 1 mg/kg IV administration in adult patients (n=7) (VGFT-OD-0305); Lower dashed line: Mean concentrations of adjusted bound aflibercept after multiple IVT administrations of 2 mg in adult patients (n=6) (VGFT-OD-0702, VGFT-OD-0702.PK); Solid line: Mean concentrations of adjusted bound aflibercept in pediatric ROP patients (表 2.7.2.2-1).
LLOQ for adjusted bound aflibercept: 22.4 ng/mL. Values below LLOQ are presented as 1/2 LLOQ.
Source: 5.3.5.1.4 PH-42122/Figure 1.1.1.1/2

成人 AMD 患者と ROP 患者におけるアフリベルセプト濃度の比較を表 2.7.2.3-1 に示す。なお、試験 20090 では薬物動態パラメータを算出していないことから、ROP 患者では C_{max} の代わりにピーク濃度（遊離型は 1 日目、結合型は 4 週目の平均血漿中濃度）を用いた。

表 2.7.2.3-1　成人 AMD 患者と ROP 患者におけるアフリベルセプト濃度の比較

Parameter	Adult (n=6)	Preterm (n= 75)
IVT Dose	2 mg	2 x 0.4 mg
Body Weight	Mean (range)	Mean (range)
	77.0 (69 - 87) kg	2.03 kg (0.800 - 3.80 kg)
Max. mean plasma concentration (ng/mL)	Mean (range)	Mean (range)
Free aflibercept	19.3 (LLOQ – 54.0)	481 (LLOQ – 4570)
Adj. bound aflibercept	186 (100 – 286)	1336 (LLOQ - 5887)

Source: AMD CTD 5.3.5.4-1 VGFT-OD-0702/Table 14.1.2/2
AMD CTD 5.3.3.2-1 VGFT-OD-0702.PK/Table 3.4.2.2, 3.4.2.4
5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.1.4/1, 14.4/1

試験 20090 の ROP 患者における遊離型及び結合型アフリベルセプトの C_{max}（平均値）は、成人患者にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したときの約 25 倍及び 7 倍高かった。体重あたりの投与量を考慮するとこれらの差は予想の範囲内と考えられた。

2.7.2.3.1.2 吸収及び分布

2.7.2.3.1.2.1 小児患者における吸収及び分布

ROP 患者における薬物動態は既に承認された効能・効果における成人患者と同様であった。遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は、AMD 患者にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したときと比較して高かったが、MTD（1mg/kg）を静脈内投与後に測定した遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度を概ね投与 4 週間後まで下回っていた。多くの ROP 患者で最高濃度が認められた 0 週目の 1 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度のばらつきは大きかった。その後、遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は徐々に低下し、8 週間以内にほぼすべての個別値が LLOQ 未満となった。

試験 20090 での投与約 24 時間後の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は、成人の体循環血漿中 VEGF の 50%と結合するために必要な濃度（2,910ng/mL）の約 1/6 であった[6)]。薬物動態－薬力学関係が年齢によって変化しないと仮定すると、血圧変化などの全身作用は考えにくい。

ROP 患者に 1 眼につき 0.4mg（2kg の早産児の両眼に投与した場合、約 0.4mg/kg に相当）を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は、成人患者に 1mg/kg 以上の用量を静脈内投与したときより約 1 桁低かった（2.7.2.3.1.1）。一方、両者の結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に大きな差異はみられなかった。投与時に存在した体循環血漿中の内因性 VEGF と、その後数週間に合成される VEGF に完全に結合するためには、1mg/kg 以上の静脈内投与が必要であることを考慮すると、ROP 患者で検討した IVT 投与量では内因性 VEGF と完全に結合することができなかったと考えられる。IVT 投与後に全身性の作用を認めなかったことは、検討した IVT 投与量とそれによる全身曝露量では、体循環血漿中の VEGF 活性阻害を生じるのに十分なレベルまで体循環血漿中の内因性遊離 VEGF 濃度を低下させないという推論を裏付けている（2.7.2.3.3.1）。

2.7.2.3.1.2.2 成人患者における吸収及び分布

参照項目：NVG CTD 2.7.2.3.1.1

種々の疾患の成人患者を対象とした試験から以下の知見が得られている。IVT 投与後、眼から体循環血漿中へ緩やかに移行したアフリベルセプトは、体循環血漿中では主として不活性で安定な VEGF との複合体として認められるが、内因性 VEGF と結合可能であるのは「遊離型アフリベルセプト」のみである[7)]。

AMD 患者を対象とした頻回採血による薬物動態サブスタディ（試験 702.PK）でアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したとき、投与 1～3 日後の遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度（C_{max}）は平均で約 20μg/L（範囲：0～54μg/L）と低く、投与 2 週間後にはほぼ全被験者で遊離型アフリベルセプトは検出されなかった。したがって、アフリベルセプト 2mg を Q4 IVT 投与しても遊離型アフリベルセプトは血漿中に蓄積しないことが示された。

上記の遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度（平均値）は、動物モデルで得られた体循環血漿中 VEGF の生物学的活性を 50%阻害するのに必要なアフリベルセプト濃度の約 1/50～1/500 であった。この動物モデルでは、遊離型アフリベルセプトの体循環血漿中濃度が約 10,000μg/L に達した後に血圧の変動が認められ、約 1,000μg/L を下回った時点で血圧はベースラインの値

に回復した。AMD 患者に 2mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度（平均値）は、健康成人被験者を対象とした試験で体循環血漿中 VEGF の 50%と結合するために要する濃度（2,910ng/mL）の 1/100 以下と推定される[6]。したがって、血圧変動などの全身への影響はほとんどない[7]。

網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病黄斑浮腫又は病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象とした薬物動態サブスタディの試験結果は一貫していた。遊離型アフリベルセプトの血漿中最高濃度（平均値）は 30～50μg/L であり、個別値についても 140μg/L を上回らなかった。その後、ほぼ 1 週間以内に血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は LLOQ 未満又は LLOQ に近い値まで低下し、4 週間後の次回投与前には全被験者で検出できなかった[7]。

2.7.2.3.1.3 消失

2.7.2.3.1.3.1 小児患者におけるアフリベルセプトの消失

小児におけるアフリベルセプトの薬物動態データはほとんどない。2～21 歳（中央値：12.9 歳）の固形がん患者 21 例を対象にした安全性、忍容性を評価する用量漸増試験で 5～17 歳の 8 例における初回投与（推奨用量：4mg/kg 静脈内投与）後の遊離型アフリベルセプトの $t_{1/2}$ を求めた結果、その平均値は過去に成人で測定された値の範囲内であった[8]。

試験 20090 では、試験の初期段階において早産児集団に対する採血回数に制限があったため、遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の $t_{1/2}$ を高い確度で評価することはできなかった。早産児及び成人集団の遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度推移をグラフで比較した結果、早産児における遊離型アフリベルセプトの血漿中からの消失は成人と比較して遅いと考えられた。幾何平均値及び算術平均値に基づいた非常に大まかな推定の結果、遊離型アフリベルセプトの平均濃度は1 日目から 28 日目にかけてそれぞれ約 1/2.3（幾何平均値）～1/3.6（算術平均値）に低下したことから、1 日目に測定された濃度の 50%が消失するのは約 17～24 日後と考えられた。

試験 20090 では、結合型アフリベルセプト濃度は初回投与から約 4 週間後まで上昇した。24 週目まで血漿検体を採取することができた例数は少なかったことから、12 週目までのデータに基づき以下のように考察した。すなわち、4 週目から 12 週目にかけて結合型アフリベルセプトの平均濃度が約 1/4.8（算術平均値）（表 2.7.2.2-1）～1/6.5（幾何平均値）（5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.4/1）まで低下したことに基づくと、28 日目の濃度の 50%が血漿中から消失するのは約 21～25 日の範囲内であると考えられた。

試験 20090 における体重あたりの投与量（0.8mg/2.03kg）は、成人被験者（2mg/77.0kg）と比較して高い（表 2.7.2.3-1）。ROP 患者において体重あたりの投与量に応じて結合型アフリベルセプト濃度が上昇していたことから、標的介在経路を介した消失が飽和に達していないことが示された。

タンパク質分解の非特異的で標的介在性ではない経路は、早産児患者と同様に成人においても定量されておらず、局在も明らかになっていない。早産児の基礎代謝速度は正期産児と比較して低く、出生後の初期 1 ヵ月における上昇の速度がより遅いことが報告されていることから[9]、早産児におけるタンパク質分解過程は発達途中であり、その結果、消失過程が延長していると推測される。

2.7.2.3.1.3.2 成人におけるアフリベルセプトの消失

参照項目：AMD CTD 2.7.2.2.2.1
AMD CTD 2.7.2.3.1.2

アフリベルセプトはいずれの経路で投与された場合も、体循環血漿中のアフリベルセプトは最初に遊離型（非結合型）として認められる。遊離型アフリベルセプト濃度は、最高血漿中濃度に達した後、VEGF との結合（遊離型アフリベルセプトから VEGF－アフリベルセプト複合体への変換）と、比較的遅い非飽和性のクリアランスによって低下する。標的介在性の薬物動態（TMDD）とは、ある薬物の（投与量に対して）ある程度の量が薬理学的標的部位（受容体又は酵素など）に高い親和性で結合する機序を述べたものである。そのため、この相互作用は薬物の薬物動態特性に反映される。標的リガンドへの結合及びそれに続くエンドサイトーシスが主な薬物消失経路である場合、標的への結合の飽和は非線形の薬物クリアランスとして表される[10)]。

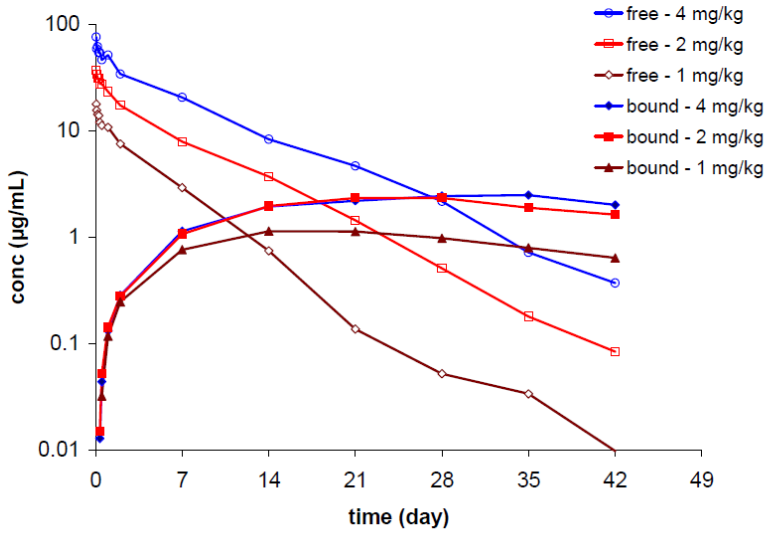
天然に存在する 5 つの VEGF アイソフォームの 1 つである $VEGF_{165}$ について、2－コンパートメントモデルによって記述された薬物動態モデルが作成されている[11)]。本モデルにおいて、TMDD を考慮した $VEGF_{165}$ の消失は、特異的で飽和を示す高親和性の受容体への結合と、その後の内在化と分解、並びに非飽和性の機序によって記述される。遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態の記述にも同様のモデルが用いられた。アフリベルセプトの薬物動態の特徴はこのモデルとよく符号することから、アフリベルセプトが遊離型 VEGF との結合による標的介在性のクリアランスと、これより遅い非飽和性のタンパク質分解経路によって消失することが示される。

健康成人被験者に静脈内投与したときの遊離型及び結合型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移を図 2.7.2.3-3 に示す。

成人における遊離型アフリベルセプトの薬物動態は非線形性であり、$t_{1/2}$ には用量の増加に応じた延長がみられた。$t_{1/2}$ の最大値はアフリベルセプト 4mg/kg 静脈内投与後の約 6 日である。また、結合型アフリベルセプトの $t_{1/2}$ も、評価した用量範囲で用量の増加と共に延長した。結合型アフリベルセプトの $t_{1/2}$ は約 20 日である。これらの $t_{1/2}$（推定値）は、類縁の融合タンパク質で報告された数値と一致している[12, 13)]。IVT 投与については、成人にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したときの定量可能な血漿中濃度が十分な期間得られていないため、$t_{1/2}$ を決定することはできなかった[3)]。

健康男性被験者における結合型アフリベルセプトの C_{max} 及び AUC は、静脈内投与した 1～2mg/kg の用量に比例して増加し、2～4mg/kg でプラトーに達した。このことから、これら 2 つの高用量では、すべての内因性 VEGF と結合するのに十分な量の遊離型アフリベルセプトが存在していることが示される。結合型アフリベルセプトの t_{max}（中央値）には、投与量 1mg/kg で 14 日間から投与量 4mg/kg で 28 日間まで用量の増加に伴う延長がみられた。遊離型アフリベルセプト濃度は、1、2 及び 4mg/kg の投与後それぞれ 10 日間、18 日間及び 28 日間、結合型アフリベルセプト濃度を上回って推移した。

図 2.7.2.3-3　健康成人被験者に静脈内投与したときの遊離型及び結合型アフリベルセプトの平均濃度－時間推移



Source: AMD CTD 2.7.2/図 2.7.2-1

2.7.2.3.1.3.3　　Fc 受容体の潜在的な役割

アフリベルセプトはヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、胎児性 Fc 受容体（FcRn）がアフリベルセプトの分布及び消失過程に関与することが報告されている[14]。

新生児では、獲得免疫が完全に発達するまで時間がかかるため、生後間もない間は自然免疫による防御に大きく依存している[15]。5 種類の抗体クラスのうち、IgG は血清、並びに気道、遠位消化管及び泌尿生殖器などの特定の粘膜組織に最も多く存在し、妊娠中に活性化した FcRn を介して、胎盤を通過し母親から胎児に能動的に移行する唯一の抗体である。このようにして、生後間もない新生児に短期間の受動免疫及び感染防御が与えられる。更に近年、FcRn の発現は在胎期間に依存しており、ヒトの妊娠後期に最も高いことが報告されている[15]。

FcRn の機能は、体内の他の多くの部位にも及び、生涯にわたり体液性及び細胞性免疫反応の調節に重要な役割を果たしている[16]。また、内皮細胞及び骨髄由来細胞の両方に発現しており、IgG を異化から保護する上で不可欠な役割を果たしている。その機能によって、IgG は細胞表面に再提示され、血流に戻ることが可能となり、成人の血清中における消失半減期が延長する[17]。

早産児における FcRn 発現の増加は、遊離型及び結合型アフリベルセプトの分布及び消失過程のいずれにおいても重要な役割を果たし、成人と比較して遊離型アフリベルセプトの $t_{1/2}$ が延長していることの原因と考えられる。FcRn の発現は在胎期間に依存することから、遊離型及び結合型アフリベルセプトの分布及び消失過程のいずれにおいても全体的なばらつきの要因である可能性がある。また、内因性 IgG レベルには年齢依存性が知られている。すなわち、血清中 IgG 濃度は誕生後の最初の数ヶ月間に概ね半減し、FcRn 結合に対する内因性及び外因性の Fc 領域含有タンパク質間の競合は、IgG 含有治療薬の体内動態における重要な因子として同定されている[18]。例えば、内因性 IgG 濃度が低い場合には FcRn に結合する外因性 IgG の割合が高くなり、治療用抗体の排泄が遅くなりうる。

成人では、単回 IVT 投与したときのアフリベルセプトの房水における半減期の中央値は 11 日間であった[19]。その後、眼から体循環血漿中への移行が、血漿中からの見かけの $t_{1/2}$ の律速段階

となり、フリップフロップが生じる。薬物動態のフリップフロップは、早産児集団でも同様に起こりうる。アフリベルセプトは、おそらく FcRn を介して網膜内皮細胞の細胞内を通って輸送されるというエビデンスが増えている[20]。早産児の眼の輸送過程における、アフリベルセプトの体循環血への分布に対する FcRn の関与については不明ではあるものの、妥当であると考えられる。遊離型アフリベルセプトの血漿中からの消失の遅延は、眼及び体循環血における FcRn 依存性過程の複合作用の結果である可能性がある。

成人では、ヒトにおけるアフリベルセプトの代謝及び代謝経路を評価するための正式な臨床薬理試験は実施しておらず、アフリベルセプトと他分子との薬物－薬物相互作用の可能性を明らかにするための試験も実施していない。融合タンパク質のような治療用生物学的製剤は、アミノ酸に分解され、他のタンパク質に再利用されるため、代謝研究は通常行われない。

大半の治療用タンパク質と同様に、アフリベルセプトの腎臓からの排泄は予測されない。未変性の Ig は高分子であるため、通常腎臓でろ過されない。非常に少量の Ig が胆汁中に認められるが、その胆汁排泄率は成人における IgA の場合、消失分の約 3%に過ぎない[21]。アフリベルセプトは、大半の治療用タンパク質と同様に、肝チトクローム P450（CYP）代謝酵素によって代謝されないと考えられる。このため、アフリベルセプトが、肝臓の代謝酵素 CYP によって代謝される分子との意味のある相互作用を起こす可能性は低い。

これらの考察は早産児にも当てはまる。したがって、成人及び早産児集団における代謝酵素活性の潜在的な違いには、意味はないと考えられる。

結論として、FcRn 依存性の分布及び消失過程は早産児において主要な役割を果たすと考えられる。CYP を介して代謝されるすべての薬物との薬物－薬物相互作用と同様に、CYP に依存する代謝が発達中の早産児ではアフリベルセプトの薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。

2.7.2.3.1.4 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

2.7.2.3.1.4.1 小児患者における内因性要因

小児集団では、探索的な部分集団解析でベースライン時の体重、性別、在胎期間、人種、地域（日本、日本以外の地域）、ベースライン時の酸素補給、並びに過去の病歴の遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に及ぼす影響について検討された。これらの共変量は、遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に対し、臨床的に意味のある影響を示さなかった。

2.7.2.3.1.4.2 成人における内因性要因

成人集団では、試験 311523 の探索的な部分集団解析で年齢、性別、体格指数、腎機能（クレアチニンクリアランスを指標）、並びに地域（日本、ヨーロッパ又は日本以外の地域）が遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に及ぼす影響について検討したが、これらの共変量はいずれも遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えられた（AMD CTD 2.7.2.2.4.5）。また、NVG 及び非 NVG 患者集団で評価したいずれの部分集団についても、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は同様な値を示し、明らかな差はみられなかったことから、人口統計学的特性や疾患に関連した病態の違いは、遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された〔NVG の承認申請書添付資料（NVG CTD）2.7.2.3.1.5〕。

2.7.2.3.1.5 薬物動態の結論

ROP を有する早産児にアフリベルセプトを 1 眼につき 0.4mg IVT 投与した（被験者の約 95%は両眼投与）。遊離型アフリベルセプトの平均血漿中濃度は投与約 24 時間後にピーク濃度

（481ng/mL）に達し、その後低下した。4 週目の平均血漿中濃度は 133ng/mL であり、8 週間以内に LLOQ 未満又はそれに近い値まで低下した。ROP 患者における遊離型アフリベルセプト濃度は、予想されたとおり、成人の滲出型 AMD 患者に 1 眼につき 2mg を IVT 投与したときの濃度を上回ったが（試験 702.PK）、成人患者に MTD（1mg/kg）を静脈内投与したときの濃度を概ね 4 週目まで下回った（試験 305）。推移図に基づいた探索的な評価の結果、ROP 患者における遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の消失は成人と比較して緩やかであることが示された。結合型アフリベルセプトの平均血漿中濃度は 4 週目にピーク濃度（1,336ng/mL）に達し、その後低下した。24 週目でも 14 例中 9 例に LLOQ を上回る血漿中濃度が認められた（表 2.7.2.2-1）。ROP 患者における結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は、成人患者に 1mg/kg の用量で静脈内投与したときと同程度であった。

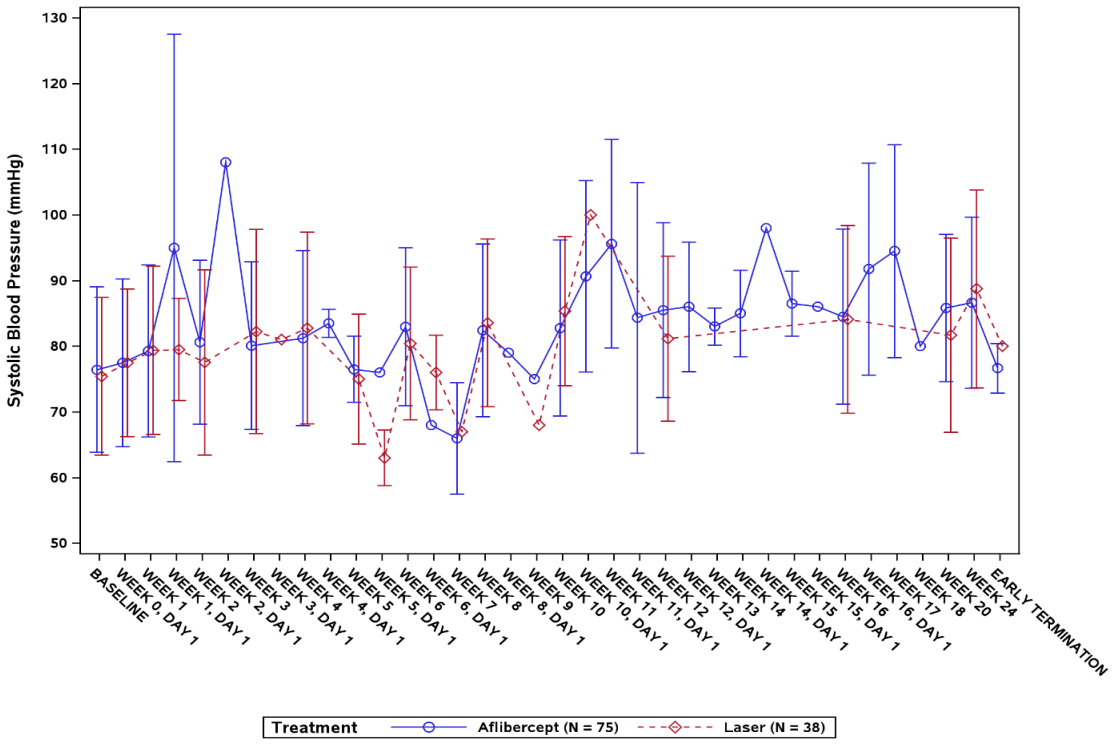
探索的な部分集団解析では、ベースライン時の体重、出生時の在胎期間、性別、地域（日本、日本以外の地域）、人種、ベースライン時の酸素補給、並びに敗血症、壊死性腸炎及び脳室内出血の病歴に関して、遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度に意味のある影響は認められなかった。

2.7.2.3.2　全身性の薬力学の試験間の比較

2.7.2.3.2.1　小児患者における血圧変化

試験 20090 における SBP を図 2.7.2.3-4 に示す。

図 2.7.2.3-4　試験 20090 における SBP（平均値±SD）（SAF）



Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.3.4.3/1

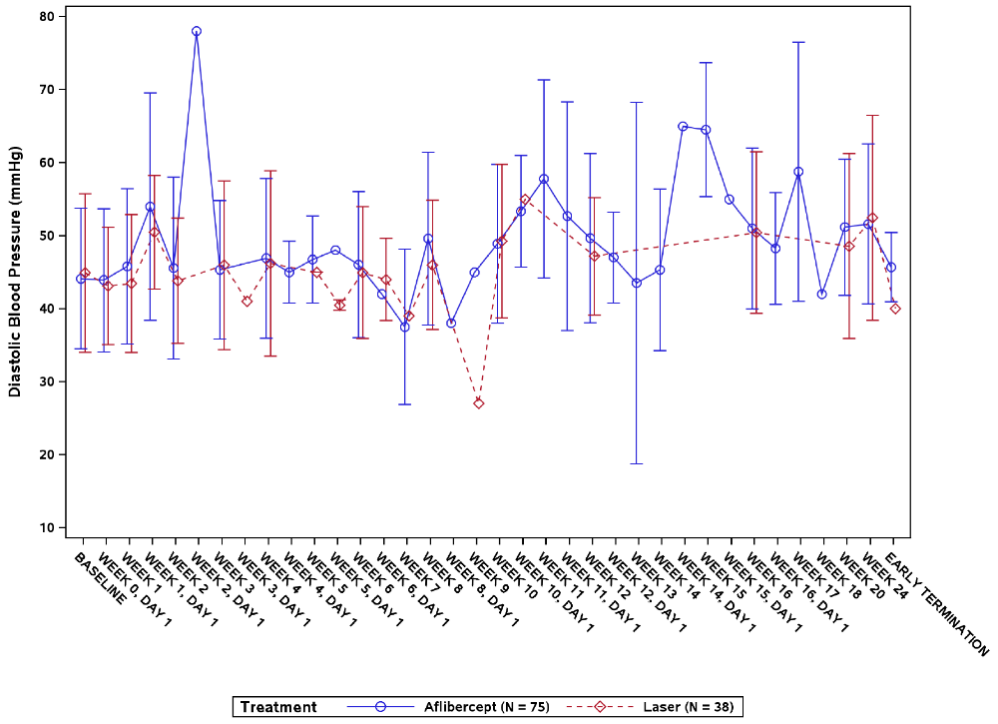
試験 20090 のいずれの投与群でも 24 週目の SBP にベースラインからの変動がみられた。しかしながら、その変動はわずかであり、臨床的に有意な変動とは考えられなかった。試験期間中、

単一の外れ値が散見されたが、試験期間を通して認められたものはなかった。ベースラインの SBP（平均値±SD）は、アフリベルセプト群では 76.4±12.6mmHg 及び網膜光凝固術群では 75.4±12.0mmHg、24 週目の SBP（平均値±SD）は、アフリベルセプト群では 86.7±13.0mmHg 及び網膜光凝固術群では 88.8±15.1mmHg であり、いずれの時点でも群間で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 10.6.3）。

ベースラインの被験者の平均週齢は 10 週であった（5.3.5.1.1 PH-41617/Table 8-2）。在胎期間（平均値）は 26 週、PMA（平均値）は 36 週であった。PMA が 36 週の新生児の SBP（生後 2 週目に測定）の中央値は 72mmHg（95 パーセンタイル：87mmHg）[22] であり、試験対象集団と比較してわずかに低いが、値が重複する範囲は広い。24 週目における試験対象集団の PMA（平均値）は 60 週であった。比較として、PMA が 44 週の新生児の SBP（生後 2 週目に測定）の中央値は 88mmHg（95 パーセンタイル：105mmHg）[22] であり、すなわち、24 週目の試験対象集団の SBP 値は正常範囲内であった。

試験 20090 における DBP を図 2.7.2.3-5 に示す。

図 2.7.2.3-5　試験 20090 における DBP（平均値±SD）（SAF）



Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.3.4.3/2

DBP の経時的な変動が両群にみられたがわずかな変化であり、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。SBP と同様に、単一時点での外れ値は特定の臨床状況に関連する可能性があり、長期間持続した外れ値はなかった。

ベースラインの DBP（平均値±SD）は、アフリベルセプト群では 44.1±9.6mmHg 及び網膜光凝固術群では 44.9±10.9mmHg、24 週目の DBP（平均値±SD）は、アフリベルセプト群では 51.6±11.0mmHg、網膜光凝固術群では 52.5±14.0mmHg であり、いずれの時点でも群間で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-41617/Section 10.6.3）。PMA が 36 週の新生児の DBP（生後 2 週に測

定）の中央値は 50mmHg（95 パーセンタイル：65mmHg）[22] であり、試験対象集団より高い傾向があるが、SBP と同様に広い範囲で重複がみられた。

注目すべき点は、試験期間を通して、有害事象として高血圧が報告されなかったことである。

2.7.2.3.2.2　成人における血圧変化

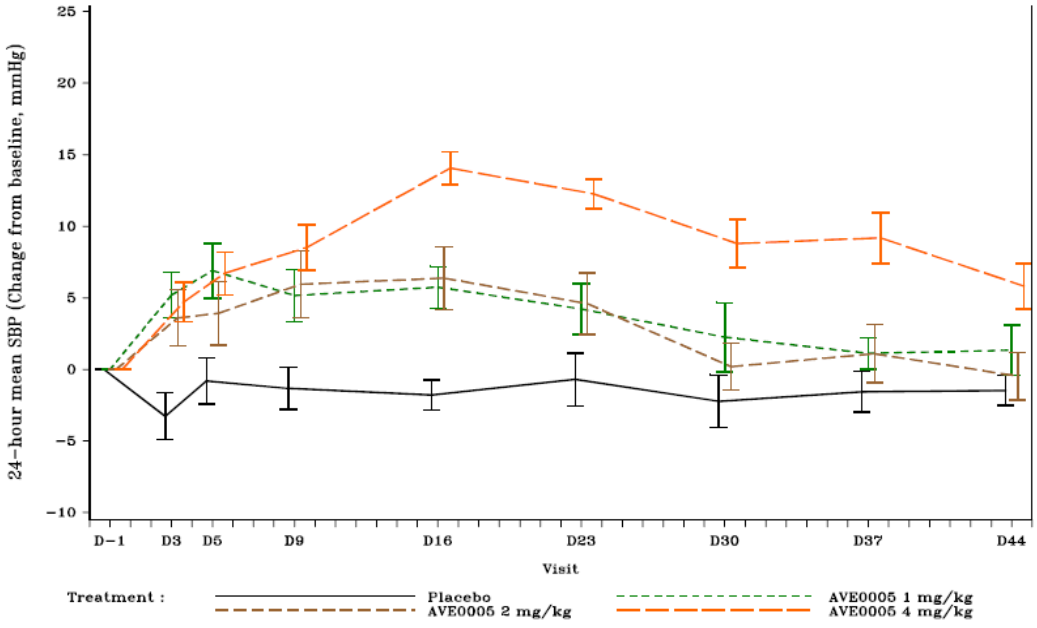
健康成人被験者における 24 時間平均 SBP のベースラインからの変化量を図 2.7.2.3-6 に示す。

網膜疾患を有する成人患者でも、血圧データには被験者間でのばらつきが大きかった[3]。

健康成人被験者を対象とした PDY6656 試験では、ベースラインからの血圧の変化量を主要評価項目として 24 時間連続的に血圧を測定した結果、データのばらつきは小さかった。アフリベルセプト 1 及び 2mg/kg 投与によって、3 日目から 16 日目及び 23 日目まで 24 時間平均 SBP に有意な上昇が認められた。アフリベルセプト 4mg/kg 投与では 44 日目まで 24 時間平均 SBP に有意な上昇が認められた。1mg/kg 投与時の 24 時間平均 SBP の上昇は 5 日目にピークの 7mmHg に達し、その後低下した（AMD CTD 2.7.2.2.2.1）。

滲出型 AMD 患者では臨床的な背景あるばらつきが健康成人被験者と比較して大きかったにもかかわらず、静脈内投与後の血圧上昇は滲出型 AMD 患者と健康成人被験者で非常によく一致していた（AMD CTD 2.7.2.3.3.3）。試験 305 の結果、1mg/kg 静脈内投与が網膜疾患患者集団における MTD と考えられた（AMD CTD 2.7.2.3.3.3/図 2.7.2-10）。

図 2.7.2.3-6　健康成人被験者における 24 時間平均 SBP のベースラインからの変化量（平均値±SE）（SAF）

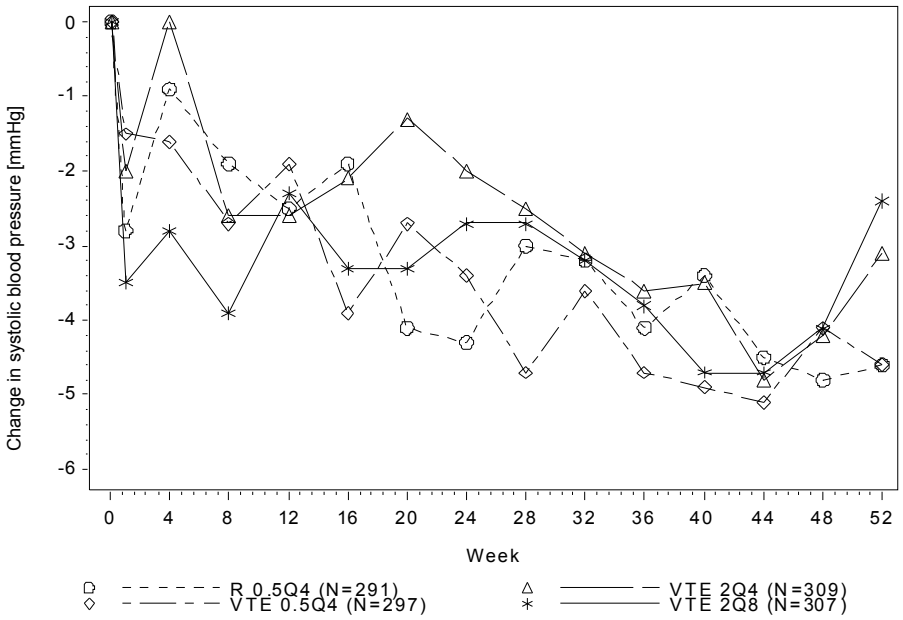


AVE0005: aflibercept
Baseline is the Day -1 value. Means ± SEM presented.
Source: AMD CTD 2.7.2/図 2.7.2-2

試験 311523 における AMD 患者のベースラインから 52 週目までの SBP の変化量を図 2.7.2.3-7 に示す。

上記のアフリベルセプト 1mg/kg 以上を静脈内投与したときとは対照的に、試験 311523 ではいずれの投与群でも平均血圧は試験期間中を通して緩やかに低下した。アフリベルセプト 2mg を反復 IVT 投与したときの成人患者の血圧データを併合解析した結果、IVT 投与したときの遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度にかかわらず、血圧に変化は認められなかった[3)]。

図 2.7.2.3-7 試験 311523 における AMD 患者のベースラインから 52 週目までの SBP の変化量（平均値）（SAF）



0.5Q4: 0.5 mg administered every 4 weeks, 2Q4: 2 mg administered every 4 weeks, 2Q8: 2 mg administered every 8 weeks, R: ranibizumab, VTE: aflibercept
Source: AMD CTD 5.3.5.1-3 A36355/Figure 12

2.7.2.3.2.3 薬力学に影響を及ぼす内因性要因

血圧に及ぼす内因性要因の影響は、成人の眼疾患患者を対象とした開発プログラムにおいて評価されていない。

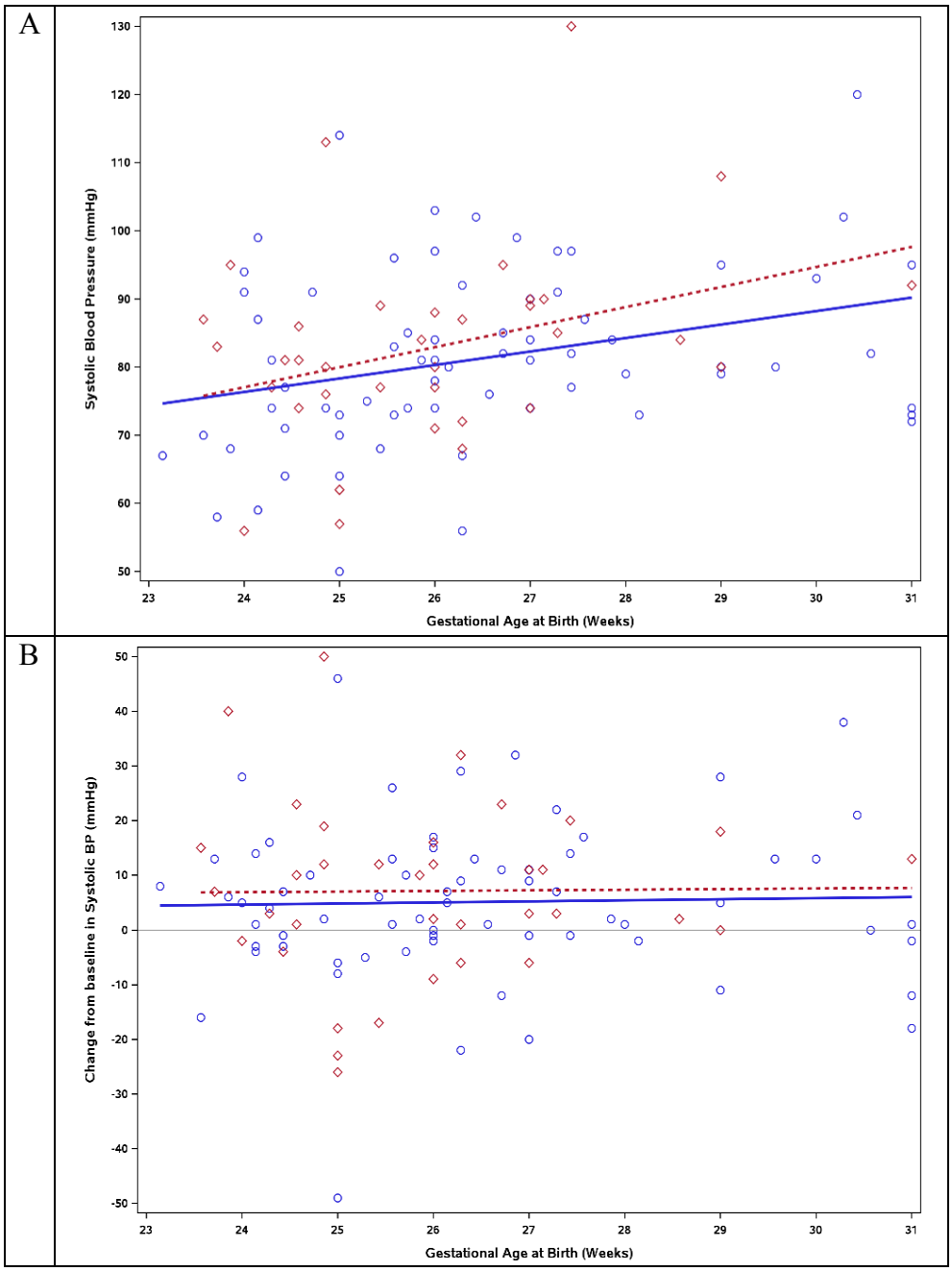
2.7.2.3.2.3.1 血圧及び在胎期間

在胎期間と 4 週目の SBP（A）及び SBP のベースラインからの変化量（B）の散布図を図 2.7.2.3-8、在胎期間と 4 週目の DBP（A）及び DBP のベースラインからの変化量（B）の散布図を図 2.7.2.3-9 に示す。

4 週目に測定した SBP は在胎期間と正の相関を示し、出生時から測定時までの血圧発達の差異を反映していた（図 2.7.2.3-8 A）。4 週目とベースラインとの SBP の差には在胎期間との関連性が認められなかったことから（図 2.7.2.3-8 B）、血圧上昇は主に出生からベースラインの投与前までに起きていることが示された。群間に差は認められなかった。

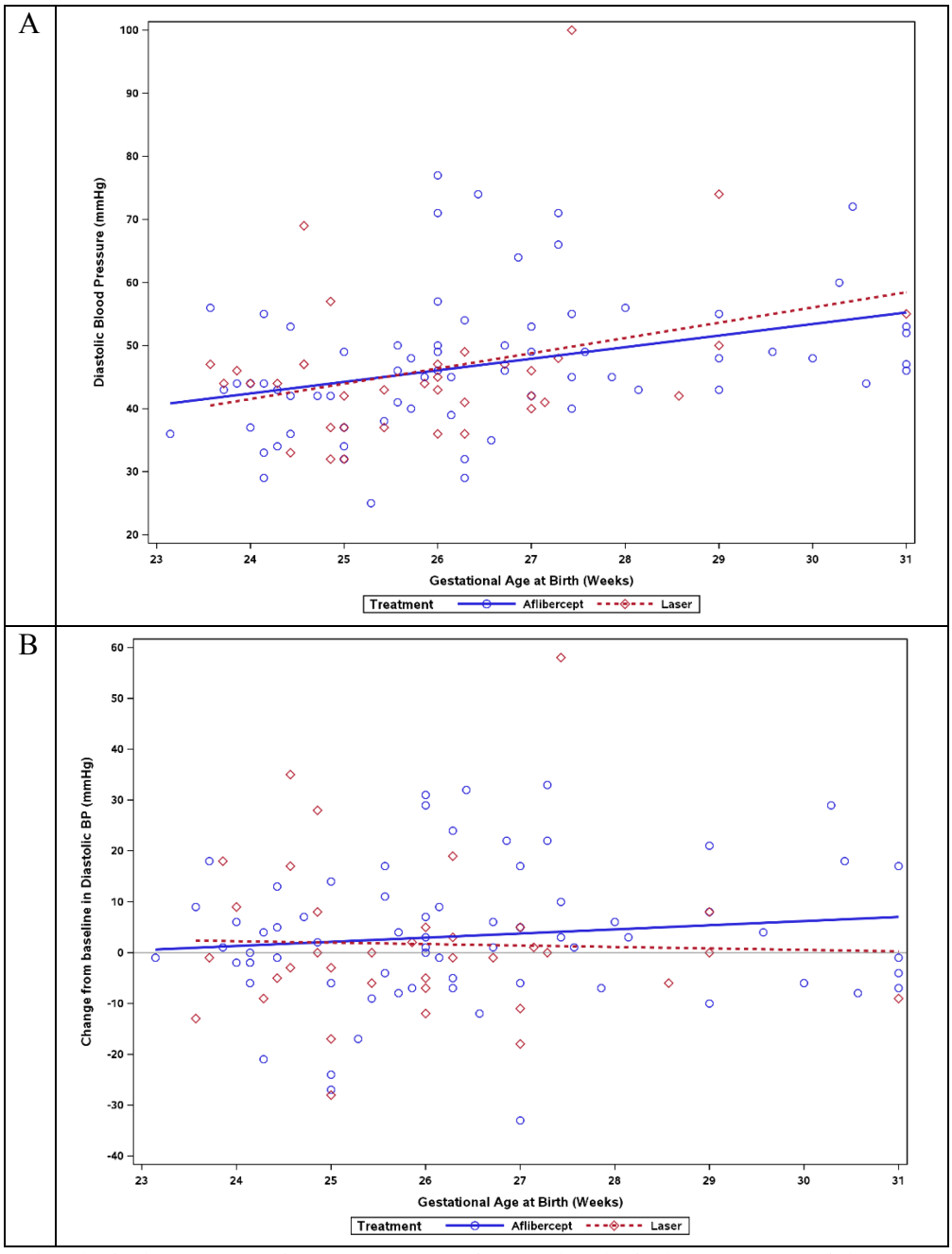
DBP についても同様の相関関係が認められた。

図 2.7.2.3-8　在胎期間と 4 週目の SBP（A）及び SBP のベースラインからの変化量（B）の散布図（SAF）



Squares: individual observations laser group, circles: individual observations aflibercept group
dotted line: regression line for laser; solid line: regression line aflibercept.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/35, 14.4/37

図 2.7.2.3-9　在胎期間と 4 週目の DBP（A）及び DBP のベースラインからの変化量（B）の散布図（SAF）



Squares: individual observations laser group, circles: individual observations aflibercept group
dotted line: regression line for laser; solid line: regression line aflibercept.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/36, 14.4/38

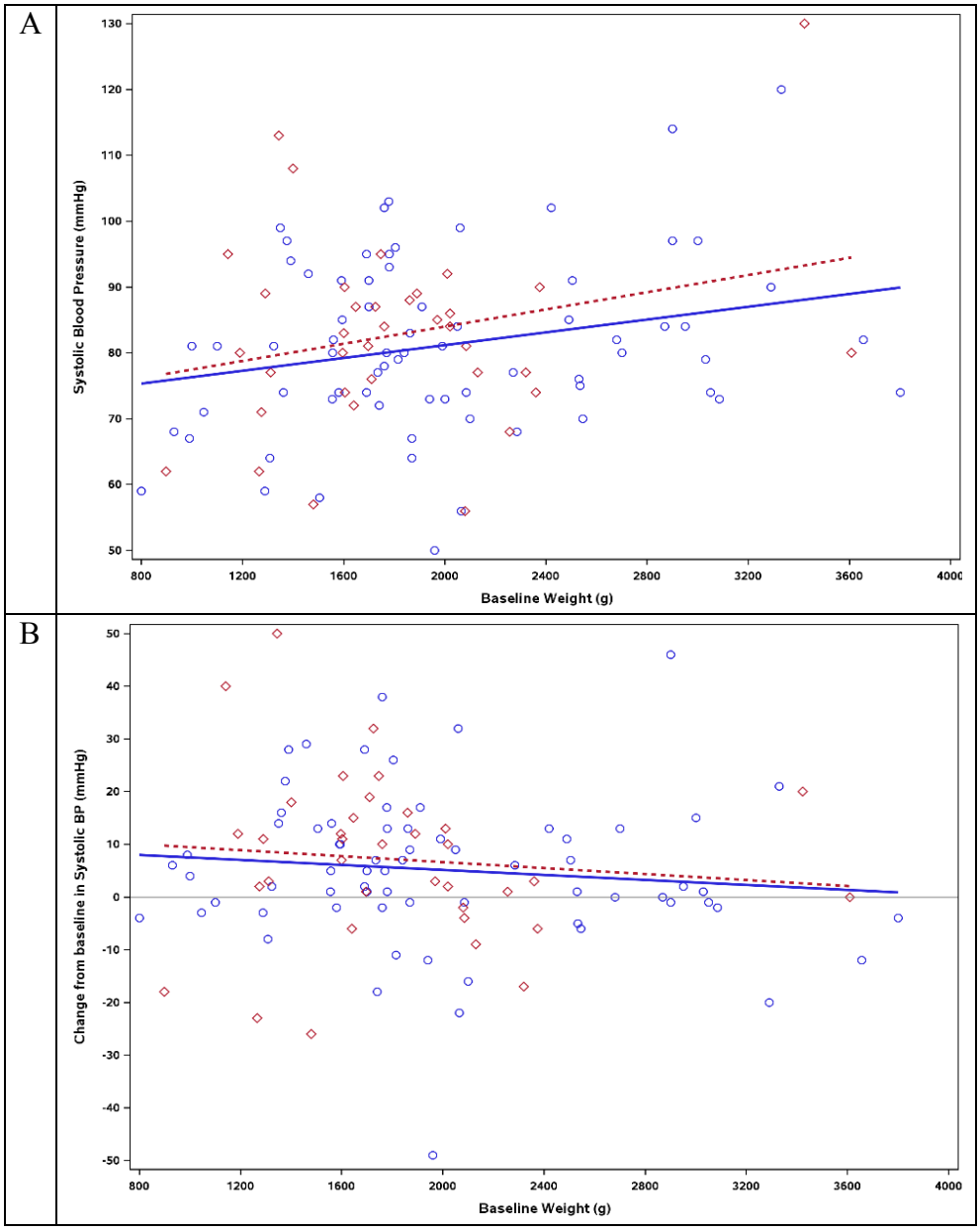
2.7.2.3.2.3.2　　血圧及びベースライン時の体重

ベースライン時の体重と 4 週目の SBP（A）及び SBP のベースラインからの変化量（B）の散布図を図 2.7.2.3-10、ベースライン時の体重と 4 週目の DBP（A）及び DBP ベースラインからの変化量（B）の散布図を図 2.7.2.3-11 に示す。

4 週目に測定した SBP は体重と正の相関を示した（図 2.7.2.3-10 A）。4 週目とベースラインとの SBP の差は、わずかに負の相関を示したものの、体重との関連性は認められなかった（図 2.7.2.3-10 B）。群間に差は認められなかった。

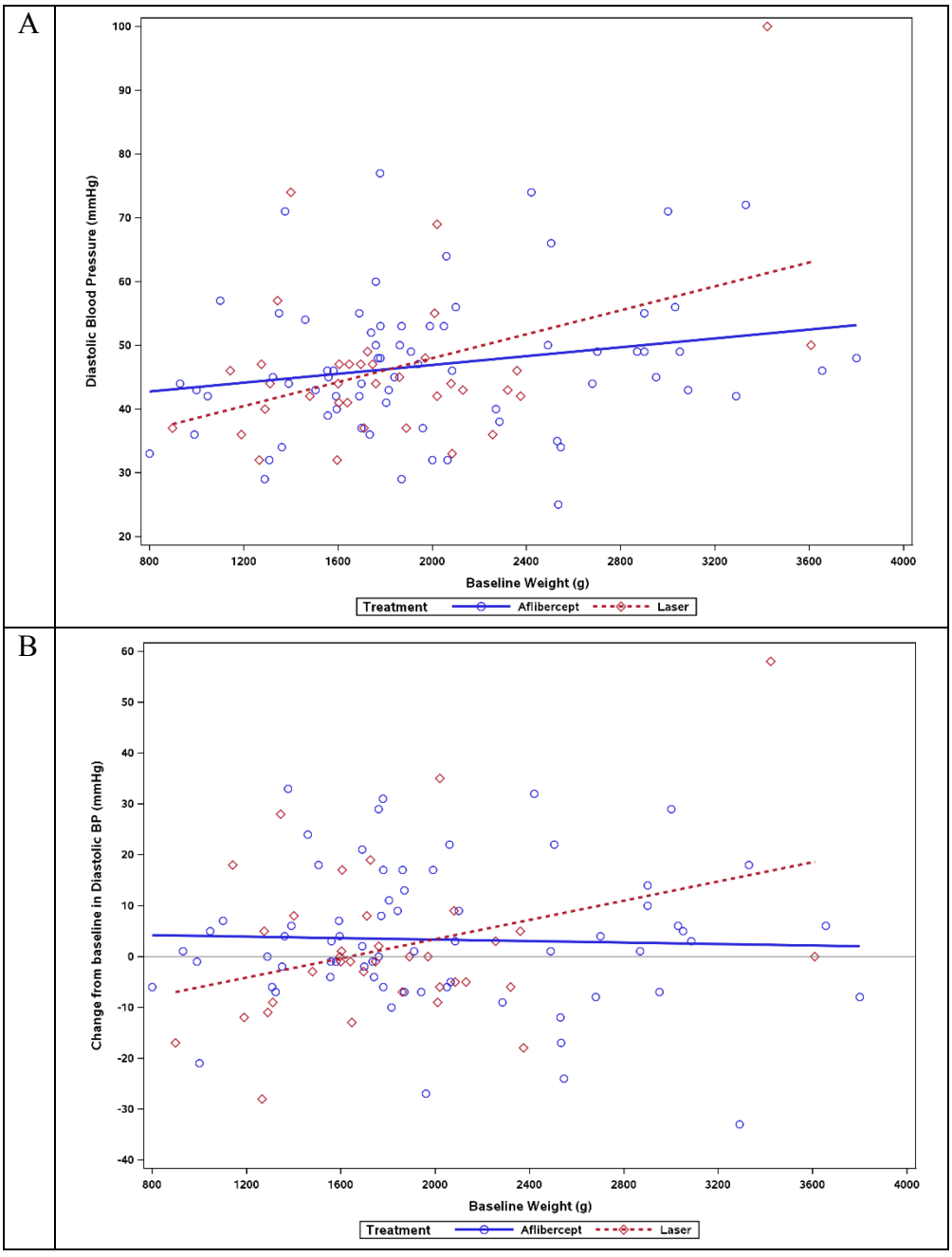
DBP については、相関関係が群間で異なり、アフリベルセプト群より網膜光凝固術群で体重との正の相関を示した。この効果は、群間での真の差というよりも、網膜光凝固術群における外れ値によって強く影響を受けた可能性がある。

図 2.7.2.3-10　ベースライン時の体重と 4 週目の SBP（A）及び SBP ベースラインからの変化量（B）の散布図（SAF）



Squares: individual observations laser group, circles: individual observations aflibercept group
dotted line: regression line for laser; solid line: regression line aflibercept.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/39, 14.4/41

図 2.7.2.3-11　ベースライン時の体重と 4 週目の DBP（A）及び DBP ベースラインからの変化量（B）の散布図（SAF）



Squares: individual observations laser group, circles: individual observations aflibercept group
dotted line: regression line for laser; solid line: regression line aflibercept.
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/40, 14.4/42

2.7.2.3.2.4　　薬力学に影響を及ぼす外因性要因

血圧に及ぼす外因性要因の影響は、成人患者を対象としたアフリベルセプトの臨床開発プログラムで評価されておらず、ROP 患者でも評価しなかった。

2.7.2.3.2.5 薬力学の結論

試験 20090 の ROP 患者の SBP 及び DBP（いずれも平均値）は試験が進行するにつれて上昇した。また、在胎期間及び体重はいずれも血圧と正の相関を示す。全試験期間を通して、アフリベルセプト群と網膜光凝固術群の血圧に意味のある差異は認められなかった。全体的な血圧のばらつきは大きいが、平均血圧は公表されているデータの範囲内であった。探索的評価から、在胎期間及び体重と血圧との関連性には群間で明らかな差異は認められなかった。

2.7.2.3.3 曝露－反応関係

本項では、全身性抗 VEGF 作用のマーカーとして血圧にのみ言及する。更に、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現と曝露量との関係を検討した。有効性（曝露－反応関係のその他の側面）については 2.5.4 に示す。

2.7.2.3.3.1 アフリベルセプト濃度及び血圧

アフリベルセプトを IVT 投与したときの SBP 及び DBP のベースラインからの変化量には大きなばらつきがみられた。アフリベルセプトの全身曝露量と血圧及び血圧の変化量との関連性を経時的に更に探索した。

試験 20090 において ROP 患者から薬物動態用試料の採取を行った各来院日（1 日目、14 日目及び 28 日目）における、SBP 及び DBP、並びにベースラインからのそれぞれの変化量を、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の個別値に対してプロットした。

14 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と SBP（A）及び SBP のベースラインからの変化量（B）の散布図を図 2.7.2.3-12 に示す。成人においては静脈内投与 2 週間後付近（16 日目）で血圧（平均値）の差が最大に達したことから（図 2.7.2.3-6）、この探索的アプローチには 14 日目のデータを用いた。図 2.7.2.3-12 では、治験薬投与開始時に片眼又は両眼投与であった被験者及び投与開始後 30 日間に何らかの重篤な有害事象が発現した被験者を区別して示す。

14 日目における遊離型アフリベルセプト濃度と SBP との関連性はないことが示された。1 日目及び 28 日目でも同様の結果が得られた（5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/5、14.4/7、14.4/17、14.4/19）。

14 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と DBP（A）及び DBP のベースラインからの変化量（B）の散布図を図 2.7.2.3-13 に示す。

14 日目における遊離型アフリベルセプト濃度と DBP との関連性はないことが示された。1 日目及び 28 日目でも同様の結果が得られた（5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/8、14.4/10、14.4/20、14.4/22）。

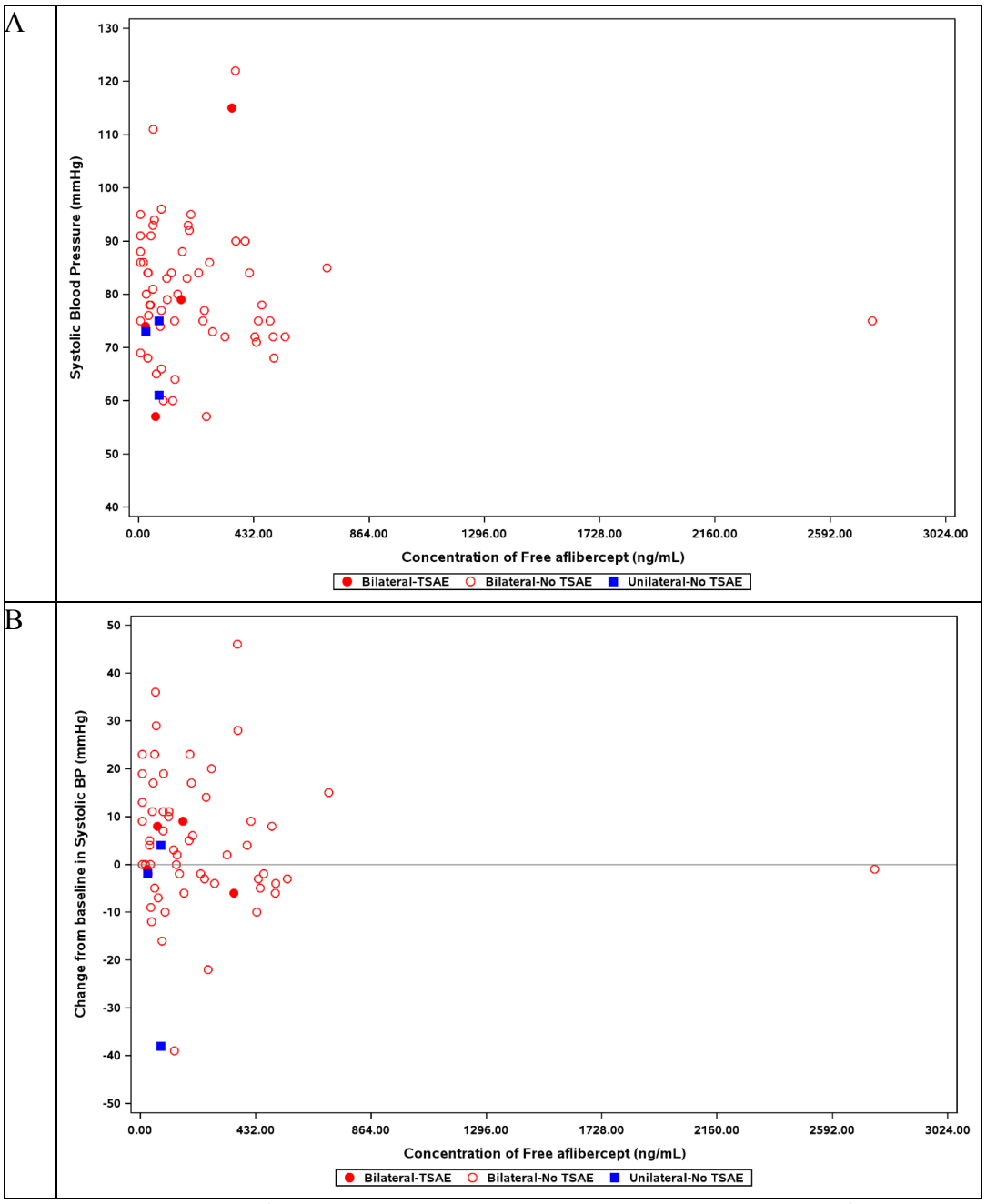
治験薬投与下で重篤な有害事象が発現した被験者のデータは、遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の全範囲に分布しており、血圧又は血圧の変化量との明らかな関連性は認められなかった。なお、DBP が最も高かった（94mmHg）ROP 患者にみられた重篤な有害事象は軽度の肺炎であった。当該事象は 23 日目に発現し、治療薬の投与により 48 日目に消失した。当該事象とアフリベルセプトとの関連性は否定された（5.3.5.1.1 PH-41617 Table 14.3.2/2）。

この探索的アプローチでは、遊離型アフリベルセプト濃度を主要な検討対象とした。また、VEGF に結合したアフリベルセプトは循環血中から除去された VEGF の累積量を反映することから、結合型アフリベルセプト濃度についても同様のアプローチで血圧との関係を探索的に検討した。

いずれにも SBP 及び DBP、並びに SBP 及び DBP のベースラインからの変化量との関連性は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 14.4/11～14.4/16、14.4/23～14.4/28）。

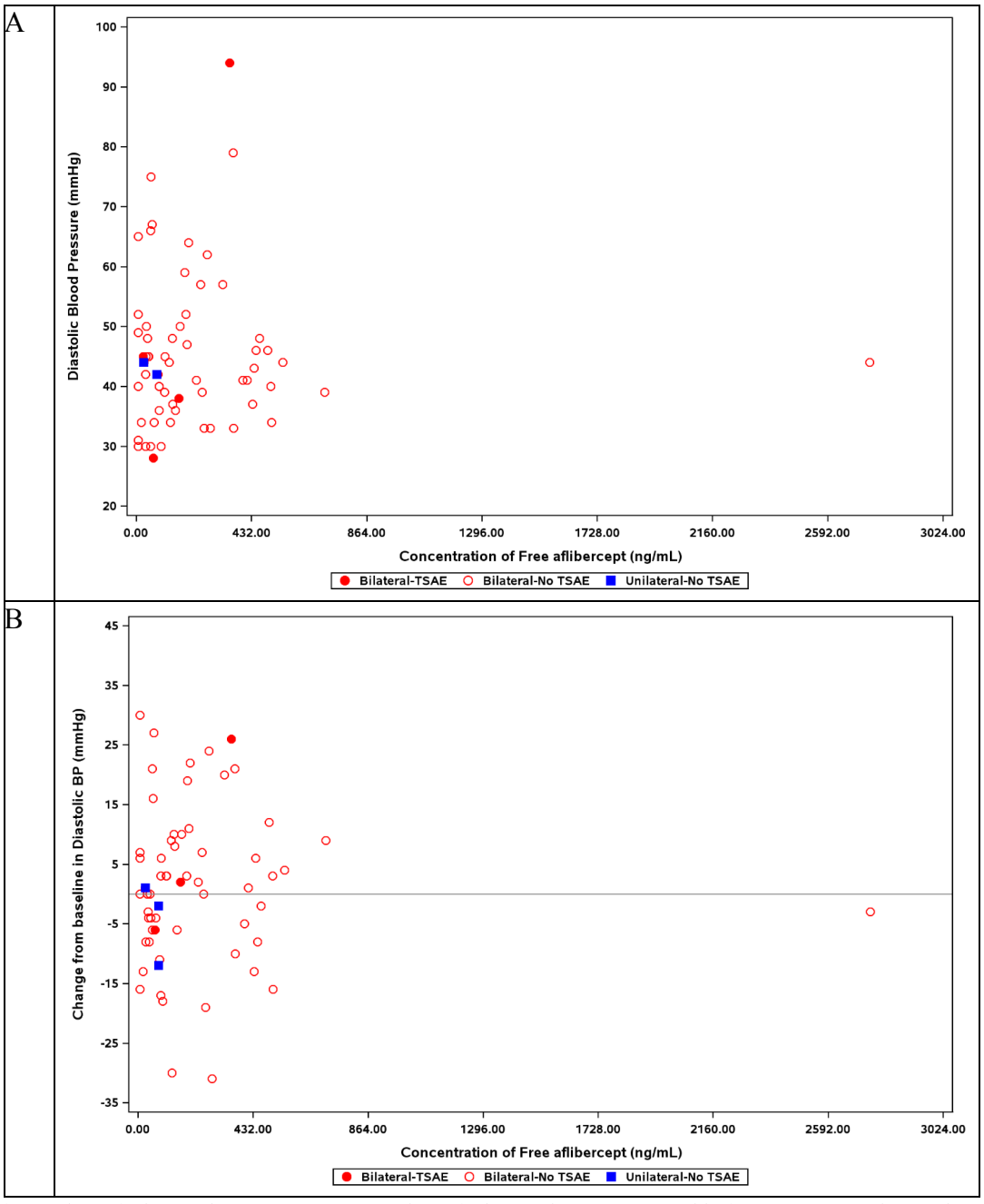
治験薬投与下で重篤な有害事象を発現した被験者のデータは、結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の全範囲に分布しており、血圧又は血圧の変化量との明らかな関連性は認められなかった。

図 2.7.2.3-12　14 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と SBP（A）及び SBP のベースラインからの変化量（B）の散布図



TSAE: treatment-emergent SAE (within 30 days after first aflibercept administration).
Filled circles: bilateral TSAE, empty circles: bilateral no TSAE, filled squares: unilateral no TSAE.
Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ.
Source: 5.3.5.1.4 PH-42122/Figure 1.1.1/22, 1.1.1/34

図 2.7.2.3-13　14 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と DBP（A）及び DBP のベースラインからの変化量（B）の散布図



Filled circles: bilateral TSAE, empty circles: bilateral no TSAE, filled squares: unilateral no TSAE.
Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ.
Source: 5.3.5.1.4 PH-42122/Figure 1.1.1/25, 1.1.1/37

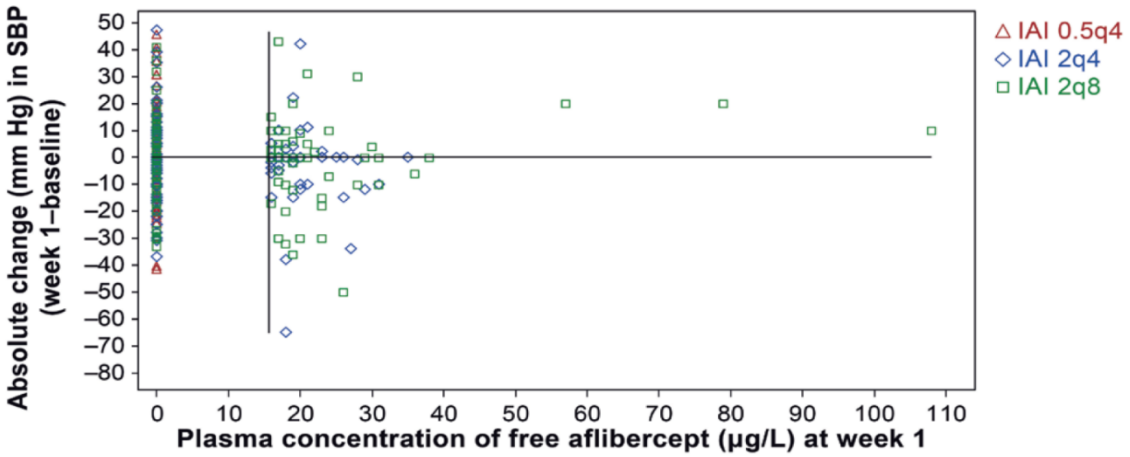
試験 311523 における遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度と SBP のベースラインからの変化量との関連性を図 2.7.2.3-14 に示す。

成人患者にアフリベルセプトを IVT 投与したときには、試験期間を通して SBP 及び DBP にベースラインからの意味のある変化は認められず、群間又は効能・効果間に臨床的に意味のある差は認められなかった [3)]。試験 311523 では、アフリベルセプトを IVT 投与された成人 AMD 患者の血

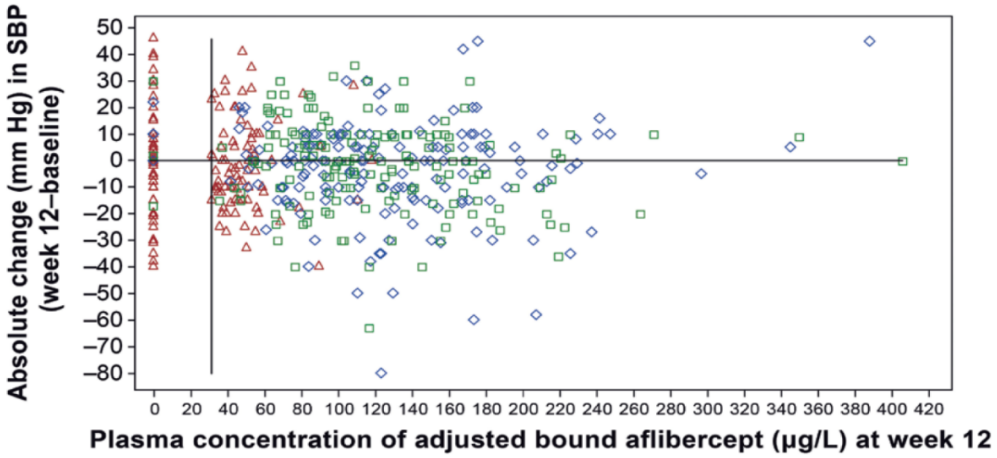
圧と遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度の関連性を評価した。この解析では、C_{max} 付近を評価時点とするため、遊離型アフリベルセプト濃度との関連性には 1 週目、結合型アフリベルセプト濃度との関連性には 12 週目のデータを用いた。その結果、遊離型又は結合型アフリベルセプトの体循環血漿中濃度と血圧変動との間に関連性は認められなかった。

遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度が LLOQ を下回った被験者での血圧変化は、遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ を上回った被験者（最大値は遊離型アフリベルセプトで約 110 μg/L、結合型アフリベルセプトで約 410 μg/L）と同じ範囲内であった。更に、アフリベルセプト濃度又は IVT 投与量の増加に伴って血圧が上昇する傾向は認められなかった。

図 2.7.2.3-14　試験 311523 における遊離型（上）及び結合型（下）アフリベルセプト濃度と SBP のベースラインからの変化量との関連性



Plasma concentration of free aflibercept<15.6 μg/L (LLOQ) is set to 0.
Vertical line=15.6 μg/L (LLOQ); horizontal line shows BP change of 0.



Plasma concentration of adjusted bound aflibercept<31.5 μg/L (LLOQ) is set to 0.
Vertical line=31.5 μg/L (LLOQ); horizontal line shows BP change of 0.

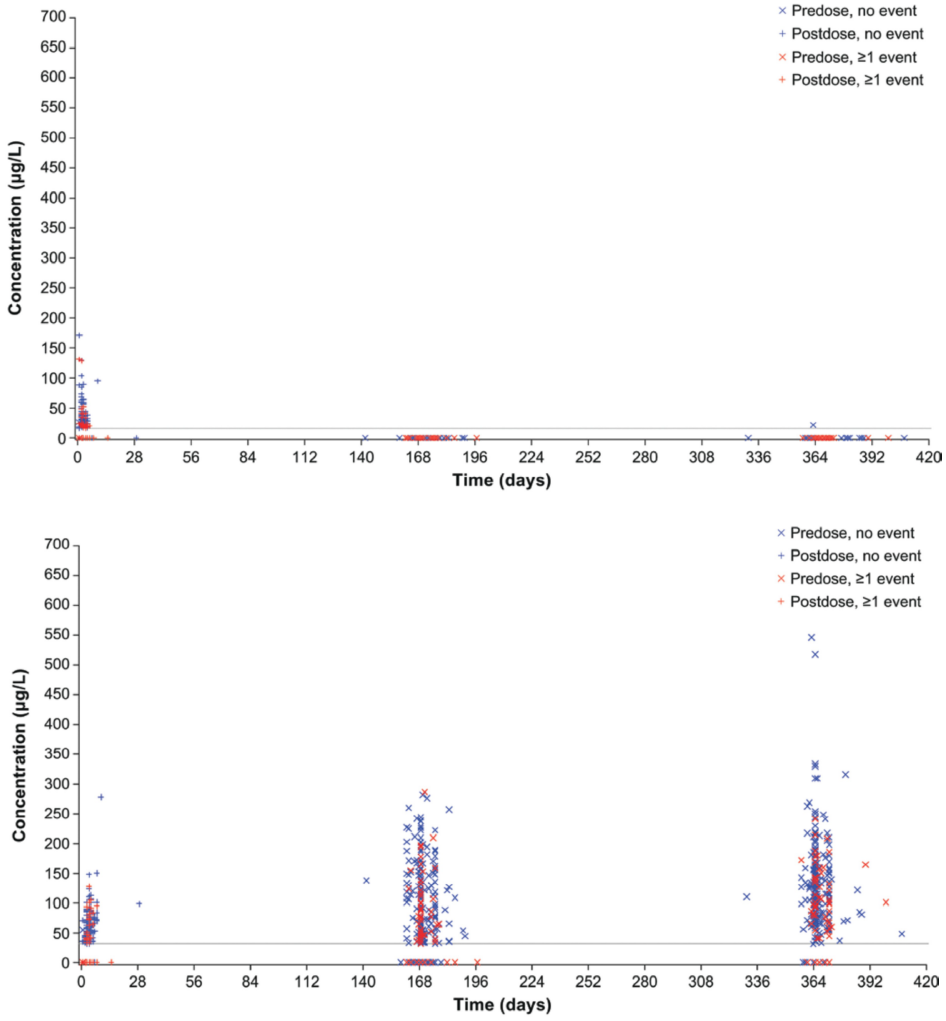
0.5q4: 0.5 mg every 4 weeks, 2q4: 2 mg every 4 weeks, 2q8: 2 mg every 8 weeks
BP: blood pressure, IAI: intravitreal aflibercept injection
Source: 参考文献 3/Figure 2

試験 311523 における高血圧の発現別の遊離型（上）及び結合型（下）アフリベルセプト濃度の時間による分布を図 2.7.2.3-15 に示す。

遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度と血圧関連の有害事象（例：高血圧）の発現との関連性を、試験 311523 の最初の 1 年間、すなわち薬物動態用試料を採血した全期間にわたって探索した。試験の最初の 1 年間（x 軸上の初回投与後の時間）のいずれかの時点で、有害事象などを発現した被験者のアフリベルセプト濃度（y 軸上の範囲）はすべて赤色で示し、発現しなかった被験者の濃度は青色で示した。その結果、青色と赤色記号は同じ濃度範囲に分布していたことから、遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度と血圧関連の有害事象の発現との間に相関がないことが示された。

全体として、アフリベルセプトの IVT 投与時には、早産児集団及び成人を対象としたいずれの試験においても血圧に対する影響は認められず、遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度との関連性も認められなかった。

図 2.7.2.3-15　試験 311523 における高血圧の発現別の遊離型（上）及び結合型（下）アフリベルセプト濃度の時間による分布



Source: 参考文献 3/Figure 4

成人に 1mg/kg 以上の用量のアフリベルセプトを静脈内投与したときには用量に応じて異なる血圧上昇が認められた（図 2.7.2.3-6）。遊離型及び結合型アフリベルセプトをこの変動の重要な決定因子として検討した。静脈内投与と血圧上昇との間には時間的な差がみられたが、その大

部分は、VEGFーアフリベルセプト複合体を形成することで内因性遊離 VEGF 濃度が低下し、結果的に体循環血漿中の VEGF 活性が阻害されて血圧に影響が生じるまでの時間と考えられる。再び体循環血漿中の遊離 VEGF 濃度がシグナル伝達の活性化が可能な濃度にまで回復すると、血圧も投与前のレベルに低下する（AMD CTD 2.7.2.3.3.3）。以上のとおり、血圧上昇を生じるには、体循環血漿中の遊離型アフリベルセプトが十分な量の内因性 VEGF に結合する必要があることから、持続的な血圧上昇をもたらすためには、長期間にわたり、遊離型アフリベルセプト濃度が結合型アフリベルセプト濃度を上回らなければならない（図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-6）。

早産児における遊離型アフリベルセプト濃度は、アフリベルセプト 1mg/kg を静脈内投与された成人患者より約 1 桁低い濃度であった。個別値でみても、ROP 患者で最も高かったのは 1 日目の 4,570ng/mL であった。この濃度は成人患者にアフリベルセプト 1mg/kg 静脈内投与 1 週間後の血漿中濃度に相当した（図 2.7.2.3-1）。これらの高い血漿中アフリベルセプト濃度と重篤な有害事象との間に関連性はなかった（図 2.7.2.3-12 及び図 2.7.2.3-13）。試験 20090 を通して、この高濃度が測定されたのは 1 時点のみであり、複数の測定時点で 1,000ng/mL を超える濃度を示した被験者はいなかった。また、結合型アフリベルセプト濃度と比較して遊離型アフリベルセプト濃度が繰り返し高くなった被験者もみられなかった。

このように、ROP 患者においてアフリベルセプトの血漿中濃度と血圧上昇との間に明らかな関連性が認められないという探索的結果は、早産児において遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の上昇は短期間のみであり、血圧上昇を引き起こすのに十分な量の内因性 VEGF と結合するほど長期間の上昇ではなかった。結果として、初回投与後 4 週間の間に血圧に対する持続的な影響はみられなかった。

2.7.2.3.3.2 アフリベルセプト濃度及びその他の安全性所見

遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度が高かった ROP 患者 10 例における有害事象データを表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2 遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度が高かった 10 例における有害事象

Primary system organ class /器官別大分類 Preferred term/基本語 MedDRA version 23.1	Free aflibercept		Bound aflibercept		Total number of patients (%)	
	Events	N=10 (100%)	Events	N=10 (100%)	Events	N=15 (100%)
ANY EVENT	40	10 (100.0%)	40	9 (90.0%)	58	14 (93.3%)
Cardiac disorders/心臓障害	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Cardiac failure/心不全	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Congenital, familial and genetic disorders/先天性、家族性および遺伝性障害	2	1 (10.0%)	2	1 (10.0%)	2	1 (6.7%)
Ankyloglossia congenital/先天性舌小帯短縮症	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Atrial septal defect/心房中隔欠損症	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Endocrine disorders/内分泌障害	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Cushingoid/クッシング様症状	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Eye disorders/眼障害	16	7 (70.0%)	15	6 (60.0%)	22	9 (60.0%)
Astigmatism/乱視	1	1 (10.0%)	2	2 (20.0%)	2	2 (13.3%)
Corneal oedema/角膜浮腫	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Eye discharge/眼脂	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)

Primary system organ class /器官別大分類 Preferred term/基本語 MedDRA version 23.1	Free aflibercept Events	 N=10 (100%)	Bound aflibercept Events	 N=10 (100%)	Total number of patients (%) Events	 N=15 (100%)
Macular degeneration/ 黄斑変性	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Macular fibrosis/黄斑線維症	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Myopia/近視	4	2 (20.0%)	3	2 (20.0%)	5	3 (20.0%)
Retinal detachment/ 網膜剥離	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Retinal haemorrhage/ 網膜出血	2	2 (20.0%)	3	2 (20.0%)	4	3 (20.0%)
Vitreoretinal traction syndrome/ 硝子体網膜牽引症候群	2	1 (10.0%)	0	0	2	1 (6.7%)
Vitreous haemorrhage/ 硝子体出血	2	2 (20.0%)	1	1 (10.0%)	2	2 (13.3%)
Vitreous opacities/ 硝子体混濁	2	1 (10.0%)	2	1 (10.0%)	2	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders/胃腸障害	2	2 (20.0%)	4	3 (30.0%)	5	4 (26.7%)
Abdominal distension/ 腹部膨満	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Gastrooesophageal reflux disease/胃食道逆流性疾患	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Inguinal hernia/ 鼠径ヘルニア	0	0	2	1 (10.0%)	2	1 (6.7%)
Umbilical hernia/ 臍ヘルニア	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions/ 一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Pyrexia/発熱	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Infections and infestations/感染症および寄生虫症	2	2 (20.0%)	3	3 (30.0%)	5	5 (33.3%)
Bronchiolitis/細気管支炎	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Bronchitis/気管支炎	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	2	2 (13.3%)
Nasopharyngitis/上咽頭炎	0	0	2	2 (20.0%)	2	2 (13.3%)
Injury, poisoning and procedural complications/傷害、中毒および処置合併症	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Overdose/過量投与	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Investigations/臨床検査	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Intraocular pressure increased/ 眼圧上昇	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders/ 代謝および栄養障害	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Hypokalaemia/ 低カリウム血症	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)

Primary system organ class /器官別大分類 Preferred term/基本語 MedDRA version 23.1	Free aflibercept		Bound aflibercept		Total number of patients (%)	
	Events	N=10 (100%)	Events	N=10 (100%)	Events	N=15 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	2 (20.0%)	1	1 (10.0%)	3	2 (13.3%)
Cerebral haemangioma/脳血管腫	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Haemangioma/血管腫	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Haemangioma of liver/肝臓血管腫	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Nervous system disorders/神経系障害	2	2 (20.0%)	2	2 (20.0%)	2	2 (13.3%)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy/低酸素性虚血性脳症	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Intraventricular haemorrhage/脳室内出血	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Renal and urinary disorders/腎および尿路障害	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Glycosuria/糖尿	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	3 (30.0%)	4	2 (20.0%)	7	4 (26.7%)
Bronchopulmonary dysplasia/気管支肺異形成症	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Chronic respiratory disease/慢性呼吸疾患	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Oropharyngeal pain/口腔咽頭痛	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Pneumonia aspiration/誤嚥性肺炎	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Pneumothorax/気胸	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Pulmonary hypertension/肺高血圧症	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Upper respiratory tract inflammation/上気道の炎症	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders/皮膚および皮下組織障害	2	1 (10.0%)	2	2 (20.0%)	4	3 (20.0%)
Dermatitis/皮膚炎	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Dermatitis diaper/おむつ皮膚炎	1	1 (10.0%)	0	0	1	1 (6.7%)
Eczema infantile/乳児湿疹	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Skin disorder/皮膚障害	0	0	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Vascular disorders/血管障害	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)
Vasodilatation/血管拡張	1	1 (10.0%)	1	1 (10.0%)	1	1 (6.7%)

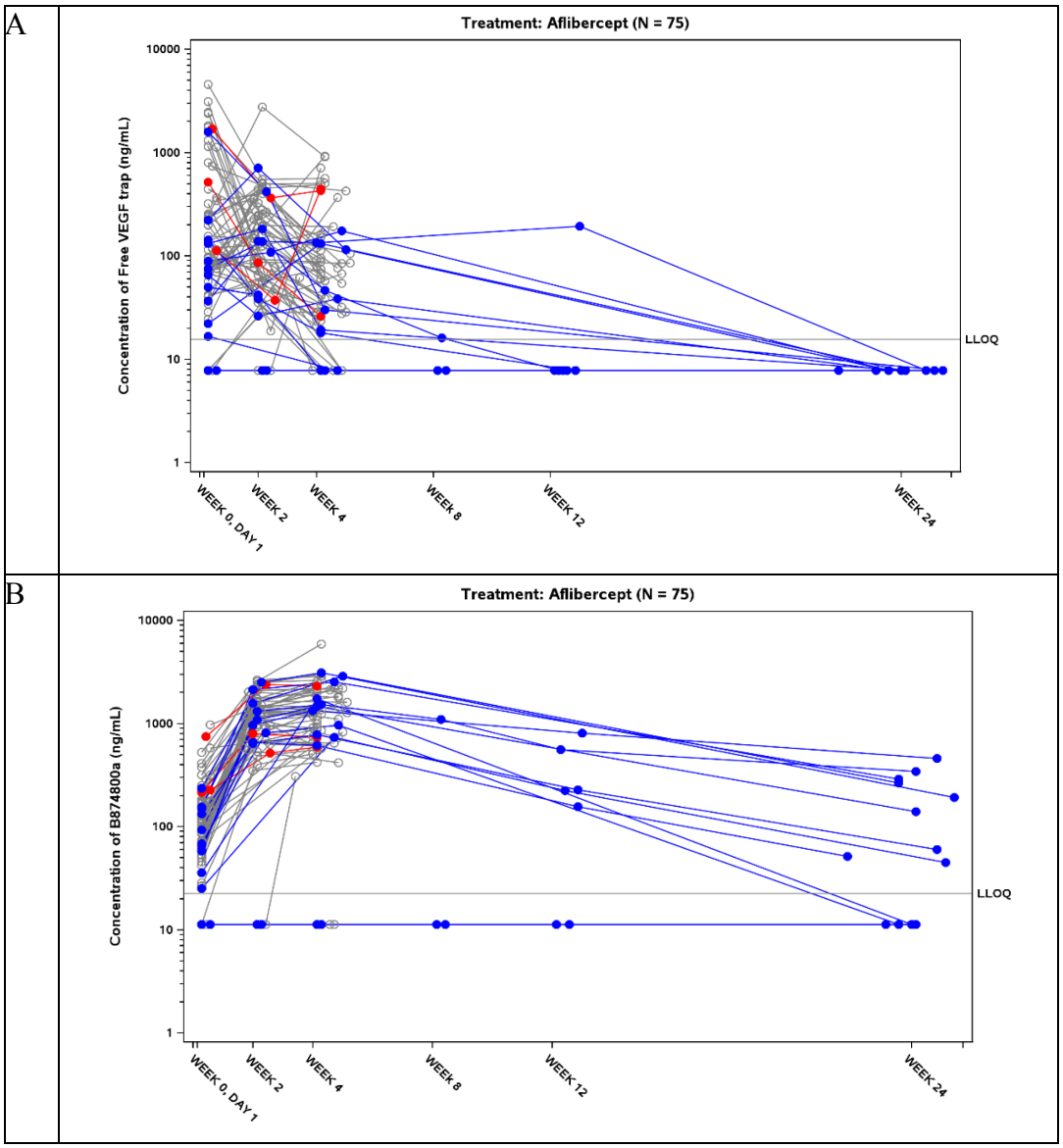
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class. A subject can contribute to the highest free, as well as the highest adjusted bound concentration summary and will be counted for each, but only once per total.

Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Listing 16.4.1.4/1

遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度が高かった被験者で認められた有害事象は早産児で典型的なものであり、アフリベルセプトの全身作用の関与が疑われるような有害事象は認められなかった。

更に、死亡に至った 3 例の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を評価するため、遊離型（A）及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（B）の個別値を図 2.7.2.3-16 に示す。

図 2.7.2.3-16　遊離型（A）及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（B）の個別値



Red: Subjects who died; Blue: Subjects with week 8 assessments onwards.
Note: The patient with the highest concentration of free aflibercept at week 12 had a re-injection 1 week before (5.3.5.1.1 PH-41617/Listing 16.2.5/1, 16.2.5/4).
Source: 5.3.5.1.1 PH-41617/Figure 16.4.1.4/1, 16.4.1.4/2

遊離型及び結合型濃度はいずれもアフリベルセプト群全体の分布の範囲内であり、全被験者の濃度の範囲内であった。12 週目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度が高値を示した 1 例がみられたが、これは 11 週目に当該被験者の両眼にアフリベルセプトが再投与されたためと考えられた（5.3.5.1.1 PH-41617/Listing 16.2.5/1、16.2.5/4）。

アフリベルセプト投与開始後 30 日に治験薬投与下で発現した重篤な有害事象を発現した被験者の血漿中濃度は、全被験者の濃度の範囲内であった。

2.7.2.3.3.3 曝露－反応関係の結論

曝露－反応関係探索の結果、早産児を対象に 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を両眼投与したときに得られた濃度範囲では、SBP 及び DBP の変化量と遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度との関連性は認められなかった。このような早産児集団のデータは、成人集団について記述されているデータと一致している。高濃度の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度が認められた ROP 患者においても、血漿中濃度と血圧との関連性が認められなかった。

アフリベルセプトの血漿中濃度、全身性の有害事象、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象及び死亡について、これらの事象と曝露量との関連性を探索的に評価した結果、アフリベルセプトの全身曝露量とこれらの臨床上問題とすべき安全性所見との関連性はみられなかった。

2.7.2.3.4 免疫原性

ADA の測定方法については、2.7.2.1.6 に示す。

VIEW 1 試験〔試験 VGFT-OD-0605（AMD CTD 5.3.5.1-2 VGFT-OD-0605）〕、試験 311523 及び試験 20090 における抗アフリベルセプト抗体陽性の被験者数を表 2.7.2.3-3 に示す。

アフリベルセプトを IVT 投与した 6 試験において、当初の ELISA による ADA 測定法を用いて成人 AMD 患者 223 例及び成人糖尿病黄斑浮腫患者 220 例の試料を評価したところ、アフリベルセプトが免疫反応を引き起こす可能性が低いことが示された（AMD CTD 2.7.2.3.4）。

ELISA による ADA 測定法の約 40 倍以上の感度を有するブリッジング ADA 測定法を用いた試験 VGFT-OD-0605 及び試験 311523 の結果でも、アフリベルセプトは AMD 患者集団において、IVT 投与後に免疫反応を引き起こす可能性は低いことが示された。

ROP 患者では、試験 VGFT-OD-0605 及び試験 311523 で用いられたブリッジングアッセイと同様の改良ブリッジングアッセイを用いて検討し、その結果、試験 20090 では低力価の陽性が 1 例に認められたのみであり、非常に低い免疫原性が示された。試験 20090 では投与後の ADA 陽性が 1 件のみであったため、成人を対象とした長期投与試験で評価した持続性及び一過性の ADA 陽性の基準を適用しなかった。この ADA 反応は、2.7.6.1.2.4.9.5 に示したとおり臨床的に意味のあるものではなかった。

表 2.7.2.3-3 試験 VGFT-OD-0605、試験 311523 及び試験 20090 における抗アフリベルセプト抗体陽性の被験者数

	N	Negative	Positive	Not drug-induced[a]	Persistent	Transient
VIEW 1	907	875 (96.5%)	30 (3.3%)	16 (1.8%)	11 (1.2%)	3 (0.3%)
VIEW 2	911	864 (94.8%)	34 (3.7%)	17 (1.9%)	10 (1.1%)	7 (0.8%)
FIREFLEYE	75	74 (98.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)	NA	NA

a: Defined as a subject that was positive in the ADA assay at baseline and titer did not increase substantially in subsequent samples.

Source: AMD CTD 2.7.2/表 2.7.2-8
5.3.5.1.1 PH-41617/Table 14.3.4.4/1

2.7.2.3.5 概要と結論

試験 20090 では、1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg の IVT 投与又は網膜光凝固術を受けた ROP を有する早産児における薬物動態、薬力学及び ADA 発現に関する検討を行った。また、成人の網膜疾患を対象とした過去の臨床試験の薬物動態、薬力学及び ADA 発現のデータと比較した。

その結果、ROP 患者に IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は 1 日目にピーク濃度に達した後、低下した。1 日目の血漿中遊離型濃度は 481ng/mL で、4 週目では 133ng/mL であった。遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は、すべての被験者で 8 週間以内に LLOQ 未満又は LLOQ 付近まで低下した。

結合型アフリベルセプト濃度（平均値）は 4 週目にピーク濃度に達し、その濃度は 1,336ng/mL であった。24 週目においても 14 例中 9 例では LLOQ を上回った。

探索的な部分集団解析の結果、ベースライン時の体重、性別、地域、人種、在胎期間、ベースライン時の酸素補給、並びに敗血症及び脳室内出血の病歴に関して、遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

ROP 患者における遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は、成人 AMD 患者に IVT 投与したときの濃度と比較して高かったが、成人患者に MTD（1mg/kg）を静脈内投与したときの血漿中濃度と比較すると、ROP 患者における 1 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は成人患者より約 1 桁低かった。ROP 患者における結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は、成人患者に 1mg/kg の用量で静脈内投与したときと同程度であった。

全身性の薬力学パラメータとして血圧を測定した。試験 20090 の試験対象集団では、SBP 及び DBP（平均値）に出生時からの経過時間に応じた上昇がみられ、在胎期間及びベースライン時の体重はそれぞれ血圧と正の相関を示した。探索的評価から、在胎期間及び体重と血圧との関連性には群間で識別可能な差は認められなかった。全試験期間を通して、血圧において群間で意味のある差は認められなかった。したがって、1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの全身曝露量は ROP 患者の血圧にほぼ影響しないことが示された。全体として、個体間における血圧のばらつきは大きいが、平均血圧は公表されているデータの範囲内であった。

探索的評価では、成人患者と同様に、ROP 患者においても SBP 及び DBP の変化量と遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度との間に関連性は認められなかった。高濃度の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度が認められた ROP 患者においても、血漿中濃度と血圧との関連性が認められなかった。

試験 20090 において検討した用量を ROP 患者に IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は、成人患者に静脈内投与したときと比較して明らかに低く、ROP 患者では血漿中の内因性 VEGF 濃度を有意に低下させるのに十分な濃度又は期間、遊離型アフリベルセプトは血漿中に存在しないことが示された。その結果、ROP 患者では血圧への影響がみられなかったものと考えられた。

アフリベルセプトの血漿中濃度と全身性の有害事象及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現との間に関連は認められなかった。臨床的に意味のある ADA の発現は認められなかった。

参考文献一覧

1) Hellgren G et al., Pediatr Res 2016:79:70-75 doi:10.1038/pr.2015.181
2) Hartnett ME, Ophthalmoloy. 2015:122:200-210
3) Kaiser PK et al., BMJ Open Ophthalmol 2019:4:e000185
4) Guo YF et al., Am Heart J 2003:145:779-786
5) Massin MM et al., Arch Dis Child 2000:83:179-182
6) Thai HT et al., Br J Clin Pharmacol 2011:72:402-414
7) Eylea SmPC. Summary of Product Characteristics (EU) 2021/08/03
8) Zaltrap SmPC. Summary of Product Characteristics (US) 2019/11
9) Mestyán J et al., Pediatr Res 1968:2:161-171
10) Mager DE et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001:28:507-532
11) Eppler SM et al., Clin Pharmacol Ther 2002:72:20-32
12) Ma Y et al., Acta Pharmacol Sin 2009:30:364-371
13) Nestorov I et al., Br J Clin Pharmacol 2006:62:435-445
14) Rath T et al., Crit Rev Biotechnol 2015:35:235-254
15) Lozano NA et al., Am J Reprod Immunol 2018:80(3)
16) Palmeira P et al., Clin Dev Immunol 2012:985646
17) Kane SV et al., Am J Gastroenterol 2009:104:228-233
18) Pan X et al. Aaps j 2020 May 24;22(4):76
19) Do DV et al., Retina 2020:40:643-647
20) Deissler HL et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019:257:83-94
21) Delacroix DL et al., SJ Clin Invest 1982:70:230-241
22) Dionne JM et al., Pediatr Nephol 2012:27:159

2.7.3 臨床的有効性の目次

2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 2
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.3.3.1　試験対象集団 2
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 2
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 3
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 3
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 3
2.7.3.6　付録 3
参考文献一覧 3

2.7.3 臨床的有効性

本製造販売承認事項一部変更承認申請では、試験 20090 及び試験 20275 のみを臨床データパッケージとし、有効性評価に関する内容は 2.5、2.7.6.1、2.7.6.2 と重複するため、それらを参照することとした。

2.7.3.1 背景及び概観

以下を参照のこと。

- 2.5.1 製品開発の根拠
- 2.5.4.2.1 試験デザイン（試験 20090）
- 2.5.4.2.2 試験デザイン（試験 20275）
- 2.5.4.3.1 解析手法（試験 20090）
- 2.5.4.3.2 解析手法（試験 20275）
- 2.7.6.1.1 試験計画の概要（試験 20090）
- 2.7.6.2.1 試験計画の概要（試験 20275）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

以下を参照のこと。

- 2.7.6.1.2.1 試験対象集団（試験 20090）
- 2.7.6.1.2.2 有効性の結果（試験 20090）
- 2.7.6.2.2.1 試験対象集団（試験 20275）
- 2.7.6.2.2.2 有効性の結果（試験 20275）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

以下を参照のこと。

- 2.5.4.4.1.1 被験者の内訳（試験 20090）
- 2.5.4.4.1.2 解析対象集団（試験 20090）
- 2.5.4.4.1.3 人口統計学的及びベースライン特性（試験 20090）
- 2.5.4.4.2.1 被験者の内訳（試験 20275）
- 2.5.4.4.2.2 人口統計学的及びベースライン特性（試験 20275）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

以下を参照のこと。

- 2.5.4.4.1.4 有効性主要評価項目（試験 20090）
- 2.5.4.4.1.5 有効性副次評価項目（試験 20090）
- 2.5.4.4.1.6 日本人集団の結果（試験 20090）

- 2.5.4.4.2.3　有効性評価項目（試験 20275）
- 2.5.4.4.2.4　日本人集団の結果（試験 20275）

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

以下を参照のこと。

- 2.5.4.4.1.7　部分集団における有効性評価（試験 20090）
- 2.7.6.1.2.2.6　部分集団解析（試験 20090）
- 2.7.6.2.2.2.5　部分集団解析（試験 20275）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下を参照のこと。

- 2.5.4.2.1　試験デザイン（試験 20090）
- 2.5.4.5　推奨用法・用量

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

以下を参照のこと。

- 2.5.4.6　効果の持続、耐薬性

2.7.3.6　付録

なし

参考文献一覧

該当なし

2.7.4 臨床的安全性の目次

略語一覧 2
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 3
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 3
2.7.4.2　有害事象 3
2.7.4.2.1　有害事象の解析 3
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 3
2.7.4.2.1.2　死亡 3
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 3
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 3
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 3
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 3
2.7.4.3　臨床検査値の評価 4
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 4
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 4
2.7.4.5.1　内因性要因 4
2.7.4.5.2　外因性要因 4
2.7.4.5.3　薬物相互作用 4
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 4
2.7.4.5.5　過量投与 4
2.7.4.5.6　薬物乱用 4
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 4
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 4
2.7.4.6　市販後データ 4
2.7.4.7　付録 5
参考文献一覧 5

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象

2.7.4 臨床的安全性

本製造販売承認事項一部変更承認申請では、試験 20090 及び試験 20275 のみを臨床データパッケージとし、安全性評価に関する内容は 2.5、2.7.6.1、2.7.6.2 と重複するため、それらを参照することとした。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.5.1.4、2.7.6.1.1（試験 20090）及び 2.7.6.2.1（試験 20275）参照

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.6.1.2.4.1（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.1（試験 20275）参照

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.6.1.2.1.3（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.1.2（試験 20275）参照

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.6.1.2.4.2（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.2（試験 20275）参照

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.6.1.2.4.3（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.3（試験 20275）参照

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.6.1.2.4.4（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.4（試験 20275）参照

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.6.1.2.4.5（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.5（試験 20275）参照

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.4.6（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.6（試験 20275）参照

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.6.1.2.4.3（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.3（試験 20275）参照

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験 20090 について、死亡、試験治療に関連のある重篤な TEAE 及び試験治療の中止に至った重篤な TEAE がみられた被験者、並びに意図しない過量投与が行われた被験者の叙述を 5.3.5.1.1 PH-41617 Section 15 に示す。

試験 20275 について、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象がみられた被験者の叙述を 5.3.5.1.2 PH-41618 Section 15 に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.6.1.2.4.8（試験 20090）参照

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.2.4.9（試験 20090）及び 2.7.6.2.2.3.7（試験 20275）参照

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.5.5.4 参照

2.7.4.5.2　外因性要因

試験 20090 では外因性要因の解析は行っていない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

2.7.2.3.1.3.3 参照

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

2.5.5.4 参照

2.7.4.5.5　過量投与

2.5.5.4 参照

2.7.4.5.6　薬物乱用

該当なし

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

2.5.5.4 参照

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当なし

2.7.4.6　市販後データ

2.5.5.5 参照

2.7.4.7　付録

該当なし

参考文献一覧

該当なし