2.4　非臨床試験の概括評価の目次

2.4.1　非臨床試験計画概略 2
2.4.2　薬理試験 2
2.4.2.1　RNV ウサギモデルにおけるアフリベルセプト投与による血管漏出抑制作用 3
2.4.2.2　安全性薬理試験 3
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 7
2.4.6　参考文献一覧 8

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

アフリベルセプト（VEGF Trap）〔一般名 aflibercept（INN）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）〕は、血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor）阻害薬（抗VEGF 薬）であり、本邦では「アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL」及び「アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL」として、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（AMD）、網膜静脈閉塞に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫（DME）、病的近視における脈絡膜新生血管、血管新生緑内障の効能・効果で承認されており、「アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL」は未熟児網膜症の効能・効果でも承認されている。成人に対する 1 回用量は 2mg（容量 0.05mL）であり（未熟児網膜症では用量 0.4mg、容量 0.01mL）、既承認製剤の用法・用量を支持するための非臨床試験成績は中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD に対する初回承認申請書添付資料（以下、AMD CTD）として提出済みである。

今回、承認申請する高濃度製剤（114.3mg/mL、以下、本剤）は、アフリベルセプトを既承認用量の 2mg から 8mg（容量 0.07mL）に増量して硝子体内投与することが可能であり、既承認用量と比較して滲出型 AMD（nAMD）及び DME に対する効果持続期間の延長と投与回数の減少が期待される。

本剤の臨床試験を開始するにあたり新たに 3 つの非臨床試験を実施した。はじめに、高濃度製剤の血管漏出抑制作用及びその作用時間を既承認製剤と比較するため、網膜新生血管（RNV）ウサギモデルを用いた効力薬理試験を実施した。更に、本剤 8mg の臨床試験開始を支持するために、サルの反復硝子体内投与毒性試験 2 試験を実施した。まず、初回承認申請時に明らかにした安全性プロファイルを本剤に対応する高濃度製剤で確認することを目的とした 6 ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験を実施した。次に、本剤中に含まれる高分子量分子種（凝集体）の安全性を担保するための 3 ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験を実施した。高濃度製剤を用いる独立した非臨床薬物動態試験は実施せず、毒性試験におけるトキシコキネティクスにて限定的な曝露量評価を実施した。本剤は既承認製剤と比べて高用量が投与されることから、本剤をヒトに投与したときの遊離型アフリベルセプトの曝露量と既存の非臨床試験の曝露量との比を計算し、安全域を再評価した（初回承認申請時に提出済みの非臨床試験成績の詳細は AMD CTD 2.6.2～2.6.7 を参照）。毒性試験では、本剤に含まれる新添加物の安全性についても評価した。

2.4.2　薬理試験

本剤 8mg の開発を支持するため、RNV ウサギモデルを用いた *in vivo* 試験を新たに実施し、本項では、当該 RNV ウサギモデルにおけるアフリベルセプトの効果について記載した（2.4.2.1）。ヒトでの用量 2 及び 8mg に相当する用量のアフリベルセプトをウサギに硝子体内投与し、アフリベルセプトの血管漏出抑制作用及びその作用時間を評価した。

また、初回承認申請時に既提出の安全性薬理試験及び本承認申請にあたり追加実施したカニクイザル 6 ヵ月反復硝子体内投与試験における各種動物の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と本剤 8mg を nAMD 又は DME 患者の片眼に硝子体内反復投与後の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（国外第Ⅱ相 CANDELA 試験、国際共同第Ⅲ相 PHOTON 及び PULSAR 試験の母集団薬物動態解析：5.3.3.5.2 R-14327 Table 21）との曝露量比を算出した（2.4.2.2）。

2.4.2.1　RNV ウサギモデルにおけるアフリベルセプト投与による血管漏出抑制作用

RNV ウサギモデルを用いて、アフリベルセプトの血管漏出抑制作用及びその作用時間を検討する *in vivo* 試験を実施した。ウサギに投与した 0.5 及び 2mg/eye の用量は、硝子体容積比で外挿すると、ヒトでは約 2 及び 8mg/eye の用量に相当する。アフリベルセプト 0.5 及び 2mg/eye の投与後 7 日目（1 週目）では、いずれの用量でも血管漏出が完全に抑制された。この血管漏出の完全な抑制は、アフリベルセプト 0.5mg/eye 投与群では投与後 15 日目（2 週目）まで認められた一方で、アフリベルセプト 2mg/eye 投与群では投与後 30 日目（4 週目）まで認められた。また、アフリベルセプト 0.5mg/eye 投与群では投与後 4 週目に 3 眼（n＝7）で血管漏出が再び認められた一方で、アフリベルセプト 2mg/eye 投与群では投与後 6 週目に 1 眼（n＝8）で血管漏出が再び認められた。よって、0.5mg/eye 投与群と比較して 2mg/eye 投与群では血管漏出完全抑制期間が延長することが明らかとなった。これらの結果より、患者に本剤 8mg を硝子体内投与することで網膜血管漏出抑制期間の延長が可能であり、1 年あたりの投与回数を減らすことができると考えられる。

2.4.2.2 安全性薬理試験

初回承認申請時に既提出の安全性薬理試験において、アフリベルセプトによる呼吸器系機能及び血栓形成に対する影響は認められなかった。また、安全性薬理エンドポイントを組み込んだサルの反復投与毒性試験において、アフリベルセプトを全身投与しても中枢神経系機能及び心血管系機能への影響は認められなかった。

マウス及びラットを用いた血圧に関する試験において、アフリベルセプトを単回皮下投与すると収縮期及び拡張期血圧いずれも用量依存的な上昇が認められた。更に、切開創及び切除創治癒モデルウサギを用いた試験において、アフリベルセプトを反復静脈内投与すると切開創傷及び切除創傷の治癒速度の遅延、並びに創傷の伸張強度の低下が認められた。

更に、本承認申請にあたり追加実施した安全性薬理エンドポイントを含むカニクイザル 6 ヵ月反復硝子体内投与試験においても、高用量のアフリベルセプトを投与しても心血管系機能（脈拍数、血圧及び心電図）、中枢神経系機能及び呼吸器系機能（呼吸数及びパルスオキシメトリー評価）への影響は認められなかった（4.2.3.2.1 R-13513）

これらの試験での各種動物における遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と本剤 8mg を nAMD 又は DME 患者の片眼に反復硝子体内投与後の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（国外第Ⅱ相 CANDELA 試験、国際共同第Ⅲ相 PHOTON 及び PULSAR 試験の母集団薬物動態解析：5.3.3.5.2 Table 21）との曝露量比を表 2.4.2.2- 1 に示す。

アフリベルセプトを全身投与（静脈内及び皮下投与）した既提出の安全性薬理試験において、呼吸器系機能、中枢神経系機能及び血栓形成に関する曝露量比は 4240 倍以上〔サル及びウサギの無影響量（NOEL）と比較〕であった。収縮期及び拡張期血圧に関する曝露量比は 6.5 倍（ラットの NOEL と比較）、切開創及び切除創治癒に関する曝露量比は 39.7 倍〔ウサギの最小毒性量（LOAEL）と比較〕であった。呼吸器系機能、中枢神経系機能及び血栓形成における曝露量比と比較すると、収縮期及び拡張期血圧、並びに切開創及び切除創治癒における曝露量比は低い値を示した。

表 2.4.2.2- 1 患者の片眼に本剤 8mg を反復硝子体内投与後の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度に対する各種動物における遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の曝露量比

Study / Endpoint	Dose	Free C_{max} (µg/mL)	Safety margins / exposure ratios based on free C_{max}
Human exposure			
Model-prediction exposures ($C_{max,8\text{-}12weeks}$) after IVT injections of 8 mg aflibercept in study eye on weeks 0, 4, and 8 in patients with nAMD or DME[a] (Module 5.3.3.5.2 R-14327, Quantitative Pharmacology Simulation PK Report, VGFT-PK-22159-SR-01V1, Table 21)	8 mg IVT unilateral	0.154	NA
Safety Pharmacology studies:	***Testing integrated in an IVT toxicology study in monkeys on the new aflibercept 8 mg formulation***		
NOEL for cardiovascular, respiratory & central nervous system function tested in a toxicological IVT monkey study utilizing the aflibercept 8 mg formulation[b] (Module 4.2.3.2.1 R-13513, VGFT-TX-18169)	7 mg IVT bilateral (every 4 weeks)	20.7	134
Safety Pharmacology studies:	***Testing in systemic nonclinical studies in rats, rabbits and monkeys***		
NOEL for respiratory[1)] & central nervous system function tested in a toxicological monkey study (AMD CTD 4.2.3.2-15 VGFT-TX-05009)	30 mg/kg BW IV (once weekly up to 15 weeks, then every 2 weeks)	653	4240
NOEL for the potential of thrombosis formation in the rabbit (AMD CTD 4.2.1.3-5 VGFT-TX-06012)	30 mg/kg BW IV (day -6, -3 and 1)	1060	6883
Blood pressure in telemetered mice & rats NOEL rat LOAEL mouse* (↑ by 14/12 mmHg syst./diast.) (AMD CTD 4.2.1.3-9 VGFT-MX-08018)	Single dose 0.15 mg/kg BW SC 2.5 mg/kg BW SC	 1.00 11.6	 6.50 75
Incisional / excisional wound healing in the rabbit LOAEL (delays in wound healing)* (AMD CTD 4.2.1.3-7 VGFT-TX-06010, AMD CTD 4.2.1.3-8 VGFT-TX-06011)	0.3 mg/kg BW IV (4 treatment occasions, once weekly)	6.11	 39.7

BW = body weight; IV = intravenous; LOAEL = lowest observed adverse effect level; MoEs = multiples of exposure; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; NOEL = no observable effect level; SC = subcutaneous. *: No NOAEL identified; 1) : evaluated by clinical observation in VGFT-TX-05009

[a] In the Phase 2b study CANDELA and the two Phase 3 studies PHOTON and PULSAR the initial three IVT doses were given at an interval of 4 weeks as a loading dose, while longer treatment intervals were applied later. As a conservative approach, the PopPK model-predicted exposures for free aflibercept following three initial IVT doses of aflibercept in participants with nAMD or DME after the third dose was used for the calculation of exposure multiples. For details see: Module 5.3.3.5.2 R-14327, Quantitative Pharmacology Simulation PK Report, VGFT-PK-22159-SR-01V1, Table 21.

[b] The mean C_{max} at 7 mg/eye in Module 4.2.3.2.1 R-13513, VGFT-TX-18169, Appendix 9.5 Toxicokinetic Report, Table 1; after the 2nd dose (exposure after the 2nd dose was selected for calculation of exposure multiples in safety pharmacology and toxicology, since after the 7th dose the dosing interval extended into the recovery period and there was no 28 day sample taken. Therefore, AUC_{tau} was an extrapolated $AUC_{0\text{-}28}$.).

2.4.3　薬物動態試験

高濃度製剤を使用したアフリベルセプトの独立した非臨床薬物動態試験は実施しなかった。一方、本剤 8mg の臨床試験を支持するために新たに実施したサルにおける高濃度製剤反復硝子体内投与毒性試験（4.2.3.2.1 R-13513 及び 4.2.3.2.2 R-14270）のトキシコキネティクス〔抗アフリベルセプト抗体（ADA）の影響評価を含む〕については毒性試験の概要文（2.6.6）に記載した。

新たに実施した反復硝子体内投与毒性試験（4.2.3.2.1 R-13513 及び 4.2.3.2.2 R-14270）でのサル血清中における ADA 濃度測定は、既存の酵素免疫測定法に替えて、電気化学的発光法により検出を行うブリッジングイムノアッセイを使用した。この測定法は力価に基づく半定量的測定法であり、段階的評価を行った。はじめにスクリーニングアッセイで ADA の有無を検討した。スクリーニングアッセイで陽性反応が認められた場合には、確認アッセイにより、過剰なアフリベルセプトの存在下でその陽性反応が特異的に阻害されるか否かを検討した。特異的阻害が認められた場合には ADA 陽性と判定し、ADA の力価を測定した。この分析法では血清試料の酸性化による前処理を行うことにより、アフリベルセプト共存下の血清中における ADA の検出力が改善されている。

2.4.4　毒性試験

既承認のアフリベルセプト（40mg/mL）2mg/eye 投与を支持する既提出の毒性試験プログラムに加えて、アフリベルセプト 8mg/eye の臨床硝子体内投与を目的とした高濃度製剤（114.3mg/mL）の開発を支持するために、新たに 2 つの毒性試験を実施した。すなわち、高濃度製剤を用いたより高用量でのサルの 6 ヵ月間反復硝子体内投与試験（4.2.3.2.1 R-13513）、高濃度製剤中の高分子量分子種の安全性を支持するための、高濃度の高分子量分子種を含有する高濃度製剤を用いたサルの 3 ヵ月間反復硝子体内投与試験（4.2.3.2.2 R-14270）を実施した。

追加実施した 2 つのサル反復硝子体内投与毒性試験を含む一連のサルを用いた主要な硝子体内反復投与毒性試験及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（初回承認申請時に既提出）における無毒性量及び LOAEL における血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）と本剤 8mg/eye を nAMD 又は DME 患者の片眼に硝子体内投与後の全身曝露量（国外第Ⅱ相 CANDELA 試験、国際共同第Ⅲ相 PHOTON 及び PULSAR 試験の母集団薬物動態解析：5.3.3.5.2 Table 21）との比を表 2.4.5- 1 に示す。

カニクイザルの 6 ヵ月間反復硝子体内投与試験（4.2.3.2.1 R-13513；2.6.6.3.1）における眼（硝子体）局所への影響は、一過性の前眼部炎症兆候に限定された。高濃度製剤（80mg/mL 及び 140mg/mL）を 4mg/eye 及び 7mg/eye の用量で両眼へ反復硝子体内投与時の忍容性は良好であり、硝子体内投与後に軽度かつ一過性の前眼部炎症徴候（1 例 1 回でスコア+2、他は+1 までの房水細胞及びスコア 0.5 の房水フレア）が観察されたが、次回の観察時までにおおむね消失し、2 回目以降の投与後には初回投与後より軽減した。また、この炎症兆候は網膜電位図、眼底写真及び眼の病理組織学的検査で関連する変化が認められなかったことから、毒性とは判断しなかった。

初回承認申請時に既提出のカニクイザル 8 ヵ月間反復硝子体内投与試験（AMD CTD 4.2.3.2-11 VGFT-TX-05011）では最高 4mg/eye までの用量を両眼に 4 週間に 1 回ずつ計 9 回反復硝子体内投与したところ、眼局所以外の毒性標的は鼻甲介の呼吸上皮（びらん・潰瘍など）に限定されていた。臨床 8mg/eye 投与を支持するために今回新たに実施したサル 6 ヵ月間反復硝子体内投与試験（2.6.6.3.1）では、高濃度製剤（80mg/mL 及び 140mg/mL）を、4mg/eye 及び 7mg/eye の高用量（サルとヒトの硝子体容積比を考慮すると、ヒトへ各々8mg/eye 及び 14mg/eye 投与に相当）にて 4 週間に 1 回ずつ両側に計 7 回反復硝子体内投与したが、毒性標的は先のサル 8 ヵ月間反復硝子体内投与試験結果と同じく、鼻甲介の呼吸上皮のみであり、高用量投与による新たな毒性は生

じなかった。また、当該所見は先の 8 ヵ月間反復硝子体内投与試験と同様に、休薬により回復又は軽減する可逆性変化であった。

既提出のサル 8 ヵ月間反復硝子体内投与試験（AMD CTD 4.2.3.2-11 VGFT-TX-05011）において、鼻甲介への影響を認めなかった無毒性量（0.5mg/eye）での血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-28days}$）は、本剤 8mg/eye を nAMD 又は DME 患者の片眼へ反復硝子体内投与したとき（国外第Ⅱ相 CANDELA 試験、国際共同第Ⅲ相 PHOTON 及び PULSAR 試験の母集団薬物動態解析：5.3.3.5.2 Table 21）の全身曝露量（$C_{max,\ week8-12}$：0.154μg/mL 及び $AUC_{week8-12}$：48.72μg·h/mL）と比較して、各々5.2 倍及び 3.3 倍高かった（表 2.4.5- 1）。

一方、追加実施した高分子量分子種を高濃度含む製剤を用いたサル 3 ヵ月間反復硝子体内投与試験（4.2.3.2.2 R-14270；2.6.6.3.2）では、5.6mg/eye の用量を両眼に 4 週間隔で計 4 回反復硝子体内投与したが、鼻甲介上皮に病理組織学的異常所見は認められなかった。鼻甲介上皮に病変が観察された先の 6 ヵ月間サル反復硝子体内投与試験（2.6.6.3.1；高濃度研究用処方 4mg/eye の 3 ヵ月間反復硝子体内投与群）に比べて、当該サル反復硝子体内投与試験で血漿中遊離型アフリベルセプト曝露量が高かったにもかかわらず、本試験で鼻甲介に粘膜病変は生じなかった。その成因として先の試験投与容量（50μL/眼）と比較して本試験ではより少量（40μL/眼）であったことによる差異が一因と推察された。硝子体内投与時の 1 回投与容量がより少なかった場合には、硝子体への投与液が涙液とともに鼻涙管へ逆流して漏出する薬剤量が減少し、鼻甲介上皮への影響が出現しなかった可能性、すなわち、鼻甲介上皮への影響は全身血流を介した薬剤曝露よりも鼻涙管からの漏出薬剤の直接曝露の寄与が大きい可能性が示唆される。この追加実施した高濃度高分子量分子種を含む高濃度製剤のサル 3 ヵ月間反復硝子体内投与試験（2.6.6.3.2）において、鼻甲介上皮に病変を認めなかった無毒性量（5.6mg/eye）投与時の全身曝露量は、C_{max} として 20.1 及び 21.7μg/mL、$AUC_{0-28days}$ として 5136 及び 5448μg·h/mL であり、本剤 8mg/eye を nAMD 又は DME 患者の片眼へ反復硝子体内投与したとき（国外第Ⅱ相 CANDELA 試験、国際共同第Ⅲ相 PHOTON 及び PULSAR 試験の母集団薬物動態解析：5.3.3.5.2 Table 21）の全身曝露量より C_{max} で 131 及び 141 倍、$AUC_{0-28days}$ で 105 及び 112 倍高かった。すなわち、ヒトとサルの硝子体容積の差を考慮すると、先のサル 8 ヵ月間反復硝子体内投与試験（AMD CTD 4.2.3.2-11 VGFT-TX-05011）での投与容量（50μL/eye）は、ヒトへの 100μL/眼投与に相当し、今回実施したサル 3 ヵ月間反復硝子体内（両眼）投与試験（2.6.6.3.2）の投与容量（40μL/eye）でもヒトへの 80μL/eye 投与に相当することを考慮すると、nAMD/DME 患者への 8mg/eye 投与（70μL/eye の片側投与）後に鼻粘膜に悪影響がみられる可能性は低いと考えられた。

生殖発生毒性に関しては、既提出のウサギ胚・胎児発生に関する試験（AMD CTD 4.2.3.5.2-5 PH-36888）の結果、最低用量（LOAEL＝0.1mg/kg を妊娠 1、7 及び 13 日目に皮下投与）から催奇形性が認められ、安全域が得られていない。したがって、既承認製剤の既承認用量（2mg）での添付文書において、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与禁忌、妊娠可能な女性には投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること」と規定しているが、本剤の 8mg 投与時においても妊婦へ投与すると胎児にリスクが認められる可能性が否定できないことから、この注意喚起を踏襲すべきである。

申請製剤中の L-アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖及びポリソルベート 20 は医薬品添加剤としての硝子体内投与による使用前例がないか、その 1 日最大投与量が使用前例を超える。これらの添加物については、静脈内投与における使用前例より全身投与時の安全性を評価した。また、追加実施された高濃度製剤を用いたサル 6 ヵ月間反復硝子体内投与試験（4.2.3.2.1 R-13513）におけるこれら添加物を含む溶媒対照（formulation 2）群の成績に基づき、眼（硝子体）投与部位局所の安全性を評価した。その結果、申請製剤の用法・用量に従った臨床適用において、申請製剤中に配合される上記 4 添加物に安全性上の懸念はないと考えられる。

2.4.5　総括及び結論

一連の非臨床試験成績から nAMD 及び DME 患者における本剤 8mg の硝子体内投与による使用が支持された。

RNV ウサギモデルを用いた *in vivo* 試験の結果、ヒトでの用量 8mg に相当する高用量のアフリベルセプトを硝子体内投与したウサギでは、ヒトでの用量 2mg に相当するアフリベルセプトを投与したウサギと比較して、血管漏出抑制期間の延長が認められた。よって、患者に本剤 8mg を硝子体内投与することで網膜血管漏出抑制期間の延長が可能であり、1 年あたりの投与回数を減らすことができると考えられる。

初回承認申請時に既提出の安全性薬理試験及び追加実施したカニクイザル 6 ヵ月反復硝子体内投与試験における各種動物の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と本剤 8mg を nAMD 又は DME 患者の片眼に反復硝子体内投与後の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（国外第Ⅱ相 CANDELA 試験、国際共同第Ⅲ相 PHOTON 及び PULSAR 試験の母集団薬物動態解析：5.3.3.5.2 Table 21）との曝露量比を算出した。アフリベルセプトを全身投与（静脈内及び皮下投与）した既提出の安全性薬理試験において、収縮期及び拡張期血圧に関する曝露量比は 6.5 倍（ラットの NOEL と比較）、切開創及び切除創治癒に関する曝露量比は 39.7 倍（ウサギの LOAEL と比較）であった。これらの曝露量比は低い値を示したことから、本剤 8mg を投与した患者において血圧の上昇、並びに切開創及び切除創治癒が潜在的リスクとして考えられる。特に、高血圧は用量依存的かつ最も高頻度に認められたことから、血圧上昇が遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度と関連して発現する有害事象の指標として最も鋭敏であると考えられる（初回承認申請時審査報告書 p.31）。

収縮期及び拡張期血圧については、PULSAR 試験（2.7.4.A.2.1.6.9.1）、CANDELA 試験（2.7.4.A.2.1.6.9.2）及び PHOTON 試験（2.7.4.B.2.1.6.9）において、高血圧の発現割合は各試験の群間（アフリベルセプト 2mg 投与群と 8mg 投与群との比較）でほぼ同程度であった。

これまでに実施された市販のアフリベルセプト 2mg 製剤を用いた毒性試験で確立された安全性プロファイルは、本剤 8mg を支持する新たな高濃度製剤を用いて実施した 2 つのサル反復硝子体内投与毒性試験においても確認された。サルにアフリベルセプト高濃度製剤 4 及び 7mg/eye（硝子体容積の差に基づくと、ヒトへの各々約 8 及び 14mg/eye に相当）を 4 週間に 1 回両側硝子体内へ投与したところ、眼（硝子体）局所の毒性は認められなかった。既に実施された市販のアフリベルセプト 2mg 製剤に関するサル反復硝子体内投与試験の場合と同様に、硝子体内投与後の眼以外の所見は、鼻甲介上皮の病変に限定され、本剤 8mg の片側硝子体内投与後の臨床曝露量を超える曝露量で発現した。

生殖発生毒性に関しては、既提出のウサギ胚・胎児発生に関する試験（AMD CTD 4.2.3.5.2-5 PH-36888）の結果、最低用量（0.1mg/kg を妊娠 1、7 及び 13 日目に皮下投与）から催奇形性が認められ、安全域が得られていない。したがって、既承認製剤の既承認用量（2mg）の添付文書において、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与禁忌、妊娠可能な女性には投与中適切な避妊法を用いるよう指導すること」と規定しているが、本剤の申請用量（8mg）投与時にもこの注意喚起を踏襲すべきと考えられる。

表 2.4.5- 1 サル反復硝子体内（両眼）投与及びウサギ生殖発生毒性試験の遊離型曝露量と本剤 8mg/eye を nAMD 又は DME 患者へ硝子体内投与（片側）後の遊離型曝露量との比

Study Type / Report No.	Dose	Exposure of Free Aflibercept in Plasma		Safety Margins / Exposure Ratios[a]	
		Mean C_{max} (µg/mL)	Mean $AUC_{0\text{-}28\ days}$ (µg·h/mL)	Based on C_{max}	Based on AUC
Human	*Unilateral IVT treatment*				
Model-prediction exposures (C_{max} and AUC in weeks 8-12) after intravitreal injections of 8 mg aflibercept in study eye on Weeks 0, 4, and 8 in Patients with nAMD or DME [a] Module 5.3.3.5.2 R-14327, Quantitative Pharmacology Simulation PK Report,VGFT-PK-22159-SR-01V1, Table 21	8 mg/eye (unilateral)	0.154 (week8-12)	48.72 (week8-12)	NA	NA
Cynomolgus monkeys	*Bilateral IVT treatment (every 4 weeks)*				
8-Month IVT Toxicity AMD CTD M4.2.3.2-11, Report VGFT-TX-05011	NOAEL: 0.5 mg/eye[b]	0.802	160	5.2	3.3
	LOAEL: 2 mg/eye[b]	4.46	2023	29	42
6-month IVT Toxicity (high concentration bridging study) Module 4.2.3.2.1, R-13513	NOAEL: ND				
	LOAEL: 4 mg/eye[c]	12.3	3264	80	67
3-month IVT Toxicity (high concentration bridging study with [redacted] and [redacted]% HMWs) Module 4.2.3.2.2, R-14270	NOAEL: 5.6 mg/eye ([redacted]%)[d]	21.7	5448	141	112
	5.6 mg/eye ([redacted]%)[d]	20.1	5136	131	105
	IV treatment (IV infusion for 30 min., weekly up to week 15, then every other week)				
6-month IV Toxicity (Including Investigation of Fertility) AMD CTD M4.2.3.2-15, Report VFGT-TX-05009	LOAEL: 3 mg/kg[b]	94.6	4416	614	90
Rabbits	*IV administration (GD 6, 9, 12, 15, 18) / SC administration (GD 1, 7, 13)*				
Reproductive IV Toxicity (EFD study) AMD CTD M4.2.3.5.2-3, Report VGFT-TX-06002	LOAEL EFD: 3 mg/kg[b]	56.1	1935	364	40
Reproductive SC Toxicity (EFD study) AMD CTD M4.2.3.5.2-5, Report PH-36888	LOAEL EFD: 0.1 mg/kg[b]	0.259	28.8	1.7	0.6

AUC = Area under the concentration time curve; C_{max} = Maximal concentration; GD = Gestation day; IVT = intravitreal; IV = intravenous; SC = subcutaneous; EFD = embryofetal development; NA = not applicable; ND: not determined; NOAEL = No observed adverse effect level; LOAEL = Lowest observed adverse effect level

[a]: In the Phase 2b study CANDELA and the two Phase 3 studies PHOTON and PULSAR the initial three IVT doses were given at an interval of 4 weeks as a loading dose, while longer treatment intervals were applied later. As a conservative approach, the PopPK model-predicted exposures for free aflibercept following three initial IVT doses of aflibercept in participants with nAMD or DME after the third dose was used for the calculation of exposure multiples. For details see: Module 5.3.3.5.2 R-14327, Quantitative Pharmacology Simulation PK Report,VGFT-PK-22159-SR-01V1, Table 21.

[b]: C_{max} and $AUC_{0\text{-}28\ days}$ in already submitted toxicology studies were copied from AMD CTD M2.6.6 (page 47 of 53). AUCs for 6-month IV study in monkeys and reproductive IV study in rabbits were $AUC_{0\text{-}168h}$, AUC for reproductive SC study in rabbits was $AUC_{0.5\text{-}72hrs}$.

[c]: The mean C_{max} and $AUC_{0\text{-}28days}$ (AUC from 136 µg·day/mL reported value) at 4 mg/eye in M4.2.3.2.1, R-13513, Appendix 9.5 Toxicokinetic Report, Table 1; after the 2nd dose (the C_{max} and $AUC_{0\text{-}28}$ values after the 2nd dose were selected, since after the 7th dose the dosing interval extended into the recovery period and there was no 28 days sample taken. Therefore, AUC_{tau} was an extrapolated $AUC_{0\text{-}28}$).

[d]: The mean C_{max} and $AUC_{0\text{-}28days}$ (AUCs from 227 and 214 µg·day/mL reported values for material with [redacted] and [redacted]% impurities (high molecular weight species) at 5.6 mg/eye in M4.2.3.2.2,R-14270, Appendix 9.5 Toxicokinetic Report, Table 1; after the 2nd dose (the 2nd dose was chosen, since TK was measured up to 28 days post dose, while after the 3rd and 4th dose it was only measured up to 21 or 7 days post dose, respectively).

2.4.6 参考文献一覧

該当なし。