2.6.4 薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ..... 2
2.6.4.2　分析法..... 2
　　2.6.4.2.1　　サル血清中抗アフリベルセプト抗体濃度..... 2
2.6.4.3　吸収..... 2
2.6.4.4　分布..... 3
2.6.4.5　代謝..... 3
2.6.4.6　排泄..... 3
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用..... 3
2.6.4.8　その他の薬物動態試験..... 3
2.6.4.9　考察及び結論..... 3
2.6.4.10　図表..... 3
引用文献一覧..... 3

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

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）〕を既承認用量の 2mg から 8mg に増量して高濃度製剤（以下、本剤）にて硝子体内投与することにより、既承認用量と比較して中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（AMD）及び糖尿病黄斑浮腫（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。

アフリベルセプトの包括的な非臨床薬物動態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）にて提出済みであり、その薬物動態特性は既に明らかにされている。したがって、本剤の承認申請にあたって、高濃度製剤を用いて新たに独立した非臨床薬物動態試験は実施しなかった。一方、臨床での本剤及びそれに高濃度で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に、カニクイザルにおいてアフリベルセプト 4mg 及び 7mg/eye の両眼 6 ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験（4.2.3.2.1 R-13513）、並びに高分子量分子種を約 [redacted]%及び [redacted]%含有する高濃度製剤を用いたアフリベルセプト 5.6mg/eye の両眼 3 ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験（4.2.3.2.2 R-14270）をそれぞれ実施し、これらの試験のトキシコキネティクス評価〔抗アフリベルセプト抗体（ADA）の影響評価を含む〕をそれぞれ 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 に記載した。これらの追加試験では、電気化学発光法を用いたサル血清中の ADA の分析法を新たに開発し使用したことから、その分析法の要約を 2.6.4.2.1 に記載した。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　サル血清中抗アフリベルセプト抗体濃度

参照項目：4.2.2.1.1 R-14132

既提出の毒性試験では、サル血清中 ADA 濃度はバリデーションを実施した酵素免疫測定法を使用して測定した（AMD CTD 2.6.4.2.3.2）。

一方、今回追加したカニクイザル反復投与毒性試験（4.2.3.2.1 R-13513 及び 4.2.3.2.2 R-14270）におけるサル血清中 ADA 濃度の測定には、新たに開発しバリデーションを実施したブリッジングイムノアッセイを使用した。検出には電気化学発光法を用いた。この測定法は力価に基づく半定量的測定法であり、三段階で評価する。最初にスクリーニングアッセイを実施し、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、確認アッセイとして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、阻害が認められた場合には ADA 陽性と判定した。最後に、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 の検出力を改善した。マウスの抗アフリベルセプトモノクローナル抗体を陽性対照として使用した場合の検出感度は 3.4ng/mL であり、陽性対照が 250ng/mL のとき、アフリベルセプトが 372.2ng/mL を上回る濃度で共存すると ADA は検出されなかった。

そのほかの既存の分析法に関しては AMD CTD 2.6.4.2 を参照。

2.6.4.3　吸収

AMD CTD 2.6.4.3 参照

2.6.4.4　分布

AMD CTD 2.6.4.4 参照

2.6.4.5　代謝

AMD CTD 2.6.4.5 参照

2.6.4.6　排泄

AMD CTD 2.6.4.6 参照

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

AMD CTD 2.6.4.7 参照

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

AMD CTD 2.6.4.8 参照

2.6.4.9　考察及び結論

AMD CTD 2.6.4.9 参照

2.6.4.10　図表

該当なし

引用文献一覧

該当なし

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: Aflibercept

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administration / method	Test compound	Bayer Report no. (Regeneron Repot no.)	Location
Analytical methods					
Analytical Methods	Monkey serum	n.a.	Anti-aflibercept antibody	R-14132 (VGFT-AV-12112-VA-01V2)	4.2.2.1.1
Pharmacokinetics					
n.a.					
Distribution					
n.a.					
Metabolism					
n.a.					
Excretion					
n.a.					
Pharmacokinetic drug interactions					
n.a.					
Other PK studies					
n.a.					

n.a. = not applicable

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: Aflibercept

Type of Study	Method	Analyte	Matrix	Testing Facility	Bayer Report no. (Regeneron Repot no.)	Location in CTD
Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-VEGF Trap Antibodies in Monkey Serum	titer-based immuno-assay	Anti-aflibercept antibody	Monkey serum	[redacted]	R-14132 (VGFT-AV-12112-VA-01V2)	4.2.2.1.1

以降の項番号は、記載なしのため省略。