目次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験....6
2.4.2.1　効力を裏付ける試験....6
2.4.2.2　副次的薬理試験 7
2.4.2.3　安全性薬理試験 8
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験....8
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.3.1　分析法....8
2.4.3.2　吸収 9
2.4.3.3　分布 9
2.4.3.4　代謝 9
2.4.3.5　排泄 10
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用....10
2.4.4　毒性試験....10
2.4.4.1　単回投与毒性試験....10
2.4.4.2　反復投与毒性試験....11
2.4.4.3　遺伝毒性試験....12
2.4.4.4　がん原性試験....12
2.4.4.5　生殖発生毒性試験....12
2.4.4.6　幼若動物を用いた試験 13
2.4.4.7　局所刺激性試験 13
2.4.4.8　その他の毒性試験....14
2.4.5　総括及び結論 14
2.4.6　参考文献一覧 18

表

表 2.4- 1　アバシンカプタド　ペゴルの毒性試験及び安全性薬理試験における NOAEL での全身曝露量とヒトの全身曝露量との比較 15

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
anti-VEGF	anti-vascular endothelial growth factor：抗血管内皮細胞増殖因子
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration：投与後最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve from the time of dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions：反復投与条件での投与時から次の投与間隔の開始までの濃度－時間曲線下面積
C3	complement component 3：補体第 3 成分
C5	complement component 5：補体第 5 成分
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DB	Dutch-Belted
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
EFD	embryo-fetal development：胚・胎児発生
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
GGT	gamma-glutamyl transferase：ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
hERG	human ether-à-go-go related gene：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPBL	human peripheral blood lymphocytes：ヒト末梢血リンパ球
HPLC-UV	high performance liquid chromatography with ultraviolet detection：高速液体クロマトグラフィー―紫外線吸収
IC_{50}	concentration of drug required for 50% inhibition of activity in vitro：in vitro で 50%の活性阻害に必要な薬物濃度
IC_{99}	concentration of drug required for 99% inhibition of activity in vitro：in vitro で 99%の活性阻害に必要な薬物濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ICR	Institute of Cancer Research
IL	Interleukin：インターロイキン
K_D	dissociation constant：解離定数
MAC	membrane attack complex：細胞膜傷害性複合体
MRHD	maximum recommended human dose：ヒト推奨最大用量
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NOAEL	no-observed-adverse-effect level：無毒性量
NOEL	no-observed-effect level：無作用量
NZW	New Zealand White
PD	pharmacodynamics：ファーマコダイナミクス
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
SD	Sprague-Dawley
S9	9000 x *g* supernatant：9000 x *g* 上清画分
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
TD	toxicodynamics：トキシコダイナミクス
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム（ARC1905，以下，アバシンカプタド　ペゴル）は，GA を伴う萎縮型 AMD の治療薬として開発中の PEG 共役 RNA アプタマーであり，ヒト C5 に対して高い親和性と選択性で結合して補体活性化を阻害する。アバシンカプタド　ペゴルの推奨用法・用量は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に，アバシンカプタド　ペゴルとして 2 mg/0.1 mL（リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として）を最初の 12 カ月間は 1 カ月に 1 回，硝子体内投与する。12 カ月経過後は 1 カ月若しくは 2 カ月に 1 回，硝子体内投与する。

GA を伴う萎縮型 AMD では，補体経路，特に C5 の活性化が網膜色素上皮及び光受容体の変性の要因とされていることから［Brandstetter et al, 2015］，アバシンカプタド　ペゴルの有用性が期待される。

非臨床試験では主にアバシンカプタド　ペゴルを使用しているが，ARC187（アバシンカプタド　ペゴルと異なる供給元の分岐 PEG が同じオリゴヌクレオチドに結合した PEG 共役アプタマー），ARC672（ヘキシルアミノリンカーがホスホジエステル結合によって 5’末端に結合したアバシンカプタド　ペゴルのオリゴヌクレオチド部分）及び ARC186（5’末端にヒドロキシル基をもつアバシンカプタド　ペゴルのオリゴヌクレオチド部分）を用いた薬理試験も実施した。これら 3 つのアプタマーは，いずれもアバシンカプタド　ペゴルの C5 結合オリゴヌクレオチド部分を有するため，その薬理活性はアバシンカプタド　ペゴルと同等と考えられる。薬物動態試験では，アバシンカプタド　ペゴルに加え ARC187 及び 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルも用いた。使用されたアプタマーは各試験で明記されている。なお，アバシンカプタド　ペゴルの濃度及び用量は，特に明記しない限りオリゴヌクレオチドの量として表記した。非臨床試験に使用したアバシンカプタド　ペゴル原薬の各ロットの純度は，［2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧］及び［3.2.S.4.4 Batch Analyses］に記載されている。アバシンカプタド　ペゴルの不純物プロファイルは，［3.2.S.4.4 Batch Analyses］に詳細に記載されている。また，アバシンカプタド　ペゴル製剤に含まれているリン酸水素二ナトリウム七水和物及び塩化ナトリウムが，日本国内での硝子体内投与における使用前例の範囲外であり新規添加剤に該当する。これら新規添加剤についての評価は［3.2.A.3 添加剤　リン酸水素二ナトリウム七水和物］及び［3.2.A.3 添加剤　塩化ナトリウム］に記載しており，安全性上の懸念がないと考えている。

アバシンカプタド　ペゴルの非臨床試験は，化合物の効力，標的への関与，選択性，薬物動態，安全性薬理及び毒性に焦点を当てている。アバシンカプタド　ペゴルが反応を示すヒトの病態を反映した GA の適切な動物モデルはない。薬理試験では，効力を裏付ける薬理作用，副次的薬理作用及び安全性薬理作用を検討した［2.6.2 薬理試験の概要文及び 2.6.3 薬理試験概要表］。安全性薬理試験は，ICH ガイドライン S7A（安全性薬理試験ガイドライン）及び S7B（ヒト用医薬品の心室再分極遅延［QT 間隔延長］の潜在的可能性に関する非臨床的評価）に従って実施し

た。効力を裏付ける薬理試験には，結合試験及び補体活性阻害試験が含まれ，副次的薬理試験ではアバシンカプタド　ペゴルの潜在的なオフターゲット作用を評価した。

薬物動態試験では，アバシンカプタド　ペゴルの吸収，分布，代謝及び排泄の特徴を明らかにするために，一連の in vivo 試験並びに in vitro 試験を実施した［2.6.4 薬物動態試験の概要文及び 2.6.5 薬物動態試験概要表］。

毒性試験では，当初，アバシンカプタド　ペゴルは，他の疾患（心血管系）への適応を想定していたため，硝子体内投与経路とは異なる静脈内投与経路を用いた多数の試験が実施された。薬理試験及び安全性薬理試験も同様である。アバシンカプタド　ペゴルの単回及び反復静脈内投与毒性試験に用いるげっ歯類及び非げっ歯類として，SD ラット及びカニクイザルを選択した。

SD ラットは，アンチセンスオリゴヌクレオチドで報告されている非特異的な凝固阻害（APTT の延長）や標的臓器へのオリゴヌクレオチド関連物質の蓄積に対して感受性を有する可能性が高く［Farman & Kornbrust, 2003］，薬理活性を示さないものの，アバシンカプタド　ペゴルの非臨床毒性評価に適した種であると考えられた。

カニクイザルは，アバシンカプタド　ペゴルがヒトと比べて作用が弱いものの C5 に対しても作用する。また，カニクイザルはアンチセンスオリゴヌクレオチドで報告されている非特異的な凝固阻害（APTT の延長）や標的臓器へのオリゴヌクレオチド関連物質の蓄積に対して感受性を有することが報告されている［Farman & Kornbrust, 2003］。したがって，カニクイザルはアバシンカプタド　ペゴルの PD や TD［2.6.2 薬理試験の概要文］及び毒性［2.6.6 毒性試験の概要文］の評価が可能である動物種と考えられた。両動物種（SD ラット及びカニクイザル）ともに，他のオリゴヌクレオチド（アンチセンス）製品の評価に広く使用されている。

静脈内投与はアバシンカプタド　ペゴルの予定臨床投与経路ではないものの，静脈内投与試験で得られた結果は，アバシンカプタド　ペゴルの薬理学的及び毒性学的な作用の理解の一助となる。

安全性薬理試験［2.6.2 薬理試験の概要文及び 2.6.3 薬理試験概要表］では，in vitro hERG チャネル電気生理学的試験と，SD ラット及びカニクイザルを用いた GLP に準拠した単回静脈内投与試験が実施され，中枢神経系，心血管系及び呼吸系への影響を評価した。

アバシンカプタド　ペゴルの毒性プロファイルを明らかにするため，ICH ガイドライン M3（R2）（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施に関するガイダンス），S2（R1）（医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス）並びに S5（R3）（医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン）に準拠して，非臨床毒性試験を実施した。すべての重要な毒性試験は，GLP に準拠して実施された。実施した毒性試験は，NZW ウサギ及びビーグル犬を用いた単回及び反復硝子体内投与毒性試験［2.6.6.3 反復投与毒性試験］，SD ラット及びカニクイザルを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験［2.6.6.2 単回投与毒性試験及び 2.6.6.3 反復投与毒性試験］，in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験［2.6.6.4 遺伝毒性試験］，SD ラット及び NZW ウサギを用いた EFD 試験［2.6.6.6 生殖発生毒性試験］であった。

アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与による反復投与毒性は，NZW ウサギ及びビーグル犬における重要な GLP 準拠の長期（9 カ月間の反復投与）試験で評価した［2.6.6 毒性試験の概要文及び 2.6.7 毒性試験概要表］。

アバシンカプタド　ペゴルを反復硝子体内投与した際の毒性試験は，以下の理由により，NZW ウサギとビーグル犬を選択した。a）GA の適切な動物モデルは存在しないこと，b）両動物種とも眼毒性試験で一般的に使用されている種であること，c）両動物種ともアンチセンスオリゴヌクレオチドの炎症誘発作用に反応すること，d）C5 阻害に起因する過剰な作用を評価できる動物種はないこと（カニクイザルにおけるアバシンカプタド　ペゴルの C5 活性化阻害作用は，ヒトで観察される作用よりも 10 倍程度低く，アバシンカプタド　ペゴルの粘度，投与容量の制限及び炎症反応（細胞浸潤など）の発現により，カニクイザルで C5 の阻害作用を過度に引き起こすための高い用量を投与することが不可能であるため）。

重要な反復投与毒性試験は，予定されている臨床投与と同様に，月 1 回の硝子体内投与で実施した。臨床では長期にわたりアバシンカプタド　ペゴルが投与される予定であるため，反復投与毒性試験における投与期間は，両動物種とも最長 9 カ月（10 回投与）とした。加えて，抗 VEGF 薬（ラニビズマブ［ルセンティス®］）とアバシンカプタド　ペゴルの併用投与による影響をウサギとイヌで評価した。また，アバシンカプタド　ペゴルの毒性プロファイルは SD ラット及びカニクイザルを用いた静脈内投与による単回及び反復投与試験によっても確認している。

アバシンカプタド　ペゴルの遺伝毒性試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び雌雄 ICR マウスを用いた小核試験［2.6.6 毒性試験の概要文及び 2.6.7 毒性試験概要表］を GLP に準拠して実施した。

アバシンカプタド　ペゴルの化学的な構造，選択的な薬理作用機序，これまでに得られた非臨床及び臨床のデータ，硝子体内投与での低い全身曝露などから，がん原性を示唆する事項は見当たらず，がん原性試験は実施しなかった。

アバシンカプタド　ペゴルの生殖発生毒性評価［2.6.6 毒性試験の概要文及び 2.6.7 毒性試験概要表］としては，SD ラット及び NZW ウサギを用いた EFD 試験が実施された。これらの 2 種は，EFD 試験で通常用いられる動物種である。既に述べたように，カニクイザルにおけるアバシンカプタド　ペゴルの活性はヒトにおける活性の 10 分の 1 程度である［2.6.2.2.1.2.4 ヒト，カニクイザル及び SD ラットにおける抗補体活性（C5-PHARM-005-05 試験）］。カニクイザルを用いて過度の薬理作用が胎児の発生に影響を及ぼすかどうかを明らかにするには，静脈内投与で非常に高い用量を投与する必要があるが，そのような非常に高い用量は流産を引き起こし，試験結果の解釈を困難にする可能性がある。以上のことから，通常用いられるラット及びウサギの 2 種の動物種を用いた胚・胎児の発生への有害作用の検出を上回る利点はないものと判断し，EFD 試験でカニクイザルを使用することは適切ではないと判断した。本薬は，硝子体内投与であり全身曝露が非常に低いこと，実施した毒性試験の結果から生殖能に影響を及ぼす可能性は低く，出生児に影響を及ぼす可能性も低いと考えられること，さらに適応症が加齢に伴う疾患であることか

ら，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

アバシンカプタド　ペゴルの臨床投与経路は硝子体内である。硝子体内投与後の眼への局所刺激性については，NZW ウサギ及びビーグル犬を用いた GLP に準拠した反復投与毒性試験で評価し，独立した局所刺激性試験は実施しなかった。

安全域は，主な毒性試験から得られた全身曝露量を用いて，ヒトの曝露量と比較した。AUC_{last} が算出されなかった試験の安全域は，C_{max} を用いて算出した。安全域算出に用いたヒトの全身曝露量は，月 1 回 2 mg の推奨臨床用量を硝子体内投与した被験者の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の定常状態での平均値（ISEE2008 PK 報告書［5.3.3.2-2］）を用いた。

既に述べたように，アバシンカプタド　ペゴルの非臨床薬理プロファイル［2.6.2 薬理試験の概要文及び 2.6.3 薬理試験概要表］，薬物動態プロファイル［2.6.4 薬物動態試験の概要文及び 2.6.5 薬物動態試験概要表］及び毒性プロファイル［2.6.6 毒性試験の概要文及び 2.6.7 毒性試験概要表］は，一連の非臨床試験において評価されており，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療薬としての製造販売承認申請を支持するものであった。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

アバシンカプタド　ペゴルの非臨床における効力を裏付ける薬理プロファイルは広範囲に評価されている［2.6.2.2 効力を裏付ける試験］。アバシンカプタド　ペゴルは，高い親和性（K_D 値：6.0 nmol/L［95%信頼区間: 3.4, 11］）でヒト C5 に結合した。さらに，アバシンカプタド　ペゴルは，ヒツジ赤血球溶血試験系においてヒト血清存在下で補体の古典経路を阻害し（in vitro IC_{99} 値：5.09 ± 0.5 nmol/L），カニクイザル血清存在下（約 10 倍）及びラット血清存在下（数千倍）よりも高い効力を示した。加えて，アバシンカプタド　ペゴルは，ザイモサンを介して C5a を生成する試験系において，ヒト血清存在下で補体の第二経路を阻害し（IC_{99} 値：1090 ± 198 nmol/L），カニクイザル血清存在下よりも約 4～6 倍高い効力を示した。

補体経路の最終段階である C5 を選択的に阻害することのメリットは，病原体を排除する機能（C3a 及び C3b 生成に至る上流補体因子の機能）を損なうことなく，C5a 及び MAC の炎症誘発を阻害することである。ARC186 は他の補体成分（C1q，C3，C4，C5a des Arg 及び C6）も補体制御蛋白（B 因子及び H 因子）も認識しないことを確認した。また，in vitro 心肺バイパス回路チュービングループモデルにおいて，アバシンカプタド　ペゴルが C3a の生成を阻害しないことも確認された。したがって，アバシンカプタド　ペゴルは病原体に対する宿主防御などの補体経路の有益な効果を維持することができると示唆される。これらのデータは，標的を絞って炎症機能を抑制することで，アバシンカプタド　ペゴルが，想定される副作用を軽減しながら GA 病変の進行を遅らせる可能性があることを示している。

アバシンカプタド　ペゴルのカニクイザル C5 活性化に対する阻害活性はヒト C5 活性化に対する活性よりも低いが，アバシンカプタド　ペゴルをカニクイザルに静脈内投与した 3 つの in vivo 単回及び反復投与試験において，血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度が 130 μg/mL を超えると，補体の古典及び第二経路を介した補体経路の活性化が阻害されることが示された。

2.4.2.2　副次的薬理試験

アバシンカプタド　ペゴルの副次的薬理試験は，蛋白結合，抗凝固作用及び補体活性化作用に焦点が当てられている。以下に要約し，詳細は［2.6.2.3 副次的薬理試験］に示す。

ラット及びヒトの蛋白パネルに対する親和性評価において，アバシンカプタド　ペゴルは，スクリーニングパネルに含まれる約 160 の蛋白のうち 13 のリガンド結合を阻害した。8 つはヒト（ニューロメジン U2，ケモカイン CCR4，腫瘍壊死因子，血管作動性腸管ペプチド 1，上皮成長因子，ガラニン 1，ケモカイン CXCR2 及び副腎皮質刺激ホルモン放出因子 1），5 つはラット（コルヒチン，カルシウムチャネル N 型，カリウムチャネル，ストリキニーネ感受性グリシン及びアドレナリン α1A）であった。ヒト蛋白に対する IC_{50} 値は 0.268～10.6 μmol/L（3.45～137 μg/mL）であり，硝子体内投与後の動物又はヒトのアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度よりも顕著に高かった。

アンチセンス分子などのオリゴヌクレオチド治療薬は，抗凝固作用及び補体活性化作用を引き起こすことがあり，これらの分子の一部にホスホロチオエート結合が存在することが原因と報告されている［Henry et al, 1997; Sheehan & Lan, 1998］。アバシンカプタド　ペゴルのオフターゲット作用である抗凝固作用及び補体活性化作用は，in vitro 及びカニクイザル及び SD ラットを用いた in vivo 試験の両方で評価されている。

アバシンカプタド　ペゴルは，in vitro 結合実験において特定の凝固系因子と相互作用することが示唆されたが，これらの結果は APTT 又はプロトロンビン時間の変化につながるものではなかった。In vivo では，臨床における硝子体内投与時に比べて高曝露となる静脈内投与後にのみ，その作用は観察された。さらに，反復硝子体内投与の in vivo 試験の結果から，アバシンカプタド　ペゴルに，ヒトにおける想定血漿中濃度で臨床的に意味のある抗凝固作用又は APTT 延長のリスクの懸念はないことが示唆された。

加えてアバシンカプタド　ペゴルは，in vitro ヒト血清中 C3a 生成測定系又は in vivo カニクイザルにおける血漿 Bb 及び C3a の測定において，2000 μg/mL の濃度でも，補体の活性化を示さなかった。

なお，ヒトに 2 mg を月 1 回硝子体内投与した際の定常状態での平均血漿中 C_{max} は，0.347 μg/mL である。したがって，これらの結果よりヒトにアバシンカプタド　ペゴルを月 1 回硝子体内投与した場合，これらのパラメータに対する全身性の有害作用が生じないことが示唆される。

2.4.2.3　安全性薬理試験

中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対する影響を評価するため，アバシンカプタド　ペゴルの安全性薬理試験を実施した［2.6.2.4 安全性薬理試験］。

アバシンカプタド　ペゴルの hERG 電流への影響を評価するために，100 μmol/L（1288.2 μg/mL）までの濃度でパッチクランプ法により非 GLP 下で試験を実施した。アバシンカプタド　ペゴルは，濃度依存的に hERG 電流の抑制作用を示したが，IC_{50} は 100 μmol/L 以上であった。また，カニクイザルを用いて心血管系及び呼吸系への影響について GLP に準拠した単回静脈内投与試験を実施した結果，いずれの投与量においても心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。評価した最高用量（100 mg/kg）の C_{max} 及び AUC_{last} は，2072 μg/mL 及び 22927 μg·h/mL であり，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与による MRHD である 2 mg の月 1 回投与で予想される C_{max} の数千倍，$AUC_{0-\tau}$ の 202 倍であった。SD ラットを用いて中枢神経系への影響について GLP に準拠した単回静脈内投与試験を実施した結果，中枢神経系への影響は認められなかった。別途実施した毒性試験での TK 結果に基づき，評価した最高投与量（260 mg/kg）での C_{max} 及び AUC_{last} は，MRHD における C_{max} の数千倍，$AUC_{0-\tau}$ の 152 倍であった（表 2.4- 1）。

以上，実施した安全性薬理試験の結果から，MRHD での月 1 回の硝子体内投与でのアバシンカプタド　ペゴルは，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

SD ラットを用いて，アバシンカプタド　ペゴルがヘパリン誘発活性凝固時間値及び／又はプロタミンによるその中和に薬力学的に影響を及ぼす可能性を，ARC187 を用いて評価した。In vitro で ARC186 はプロタミンに対する弱い親和性を示した一方で，ARC187（平均血漿中濃度は 13.60 μmol/L［175.2 μg/mL］）は，ラットにおいてヘパリンの抗凝固剤としての作用又はヘパリンの効果を中和するプロタミンの作用を阻害しなかった。この血漿中濃度は，MRHD で月 1 回硝子体内投与した後のヒトの血漿中濃度の数百倍である。アバシンカプタド　ペゴルとヘパリン及び／又はプロタミンとの間の薬力学的相互作用は，ヒトにおける硝子体内投与による潜在的リスクにはならないと考えられる。

その他の薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

生体試料中の放射能濃度は LSC 法で測定した。血漿，硝子体液，房水及び網膜中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は，HPLC-UV 法若しくはハイブリダイゼーション法により測定した［2.6.4.2 分析法］。

2.4.3.2　吸収

アバシンカプタド　ペゴルをマウス，ラット及びカニクイザルに静脈内投与，並びにウサギ（NZW）及びイヌに硝子体内投与したときの薬物動態を評価した［2.6.4.3 吸収及び 2.6.7 毒性試験概要表］。アバシンカプタド　ペゴルをマウス，ラット及びカニクイザルに静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は，それぞれ 2.23，4.5～25.7 及び 41.0～68.7 h であった。ウサギ（NZW）及びイヌに反復硝子体内投与したときのアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は低かったが，投与量に依存して増加した。ウサギ（NZW）では，反復投与による血漿中濃度への影響は認められなかったが，イヌでは 1 回及び 3 回投与後の血漿中濃度に比べて 10 回投与後で顕著に高かった。両動物種ともに，アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。

2.4.3.3　分布

アバシンカプタド　ペゴルの 3 mg／眼をウサギ（DB）に硝子体内投与したときの眼内分布及び薬物動態を評価した［2.6.4.4 分布］。ウサギ（DB）にアバシンカプタド　ペゴル（3 mg／眼）を硝子体内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルは少なくとも最終測定時間である投与後 30 日まで血漿，硝子体液，房水及び網膜で検出された。アバシンカプタド　ペゴル濃度は，房水や網膜よりも硝子体液で顕著に高く，投与されたアプタマーの大部分が長期間にわたって硝子体に滞留した。硝子体液における $t_{1/2}$ は約 4 日であり，投与後 30 日のアバシンカプタド　ペゴル濃度は 11.4 μg/mL であった。アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は，硝子体液，房水及び網膜中濃度と比較して顕著に低かった。アバシンカプタド　ペゴルは硝子体液から網膜を含む他の眼組織に移行した後，血漿中へ緩徐に排出されると考えられた。

アバシンカプタド　ペゴルのヒト血漿蛋白結合を評価した［2.6.4.4 分布］。試験結果より明確な結論は示すことができないが，血漿蛋白に対する結合は最小限であると考えられた。

2.4.3.4　代謝

アバシンカプタド　ペゴルのラット，カニクイザル及びヒト血清（ヌクレアーゼを含む）における代謝は非常に遅かった［2.6.4.5 代謝］。アバシンカプタド　ペゴルはヒト肝ミクロソームにおいてほとんど代謝されなかった。アバシンカプタド　ペゴルをヒト，カニクイザル及びラット肝 S9 とインキュベーションしたところ，ヒトにおける 24 h 後の残存率はインキュベーション開始後の S9 の追加補充の有無にかかわらず 48%であった。カニクイザル及びラットにおける 6 h 後の残存率は，S9 の追加補充の有無にかかわらず 0%であった。アバシンカプタド　ペゴルは S9 画分に存在する細胞ヌクレアーゼにより主に代謝されると推察された。

2.4.3.5　排泄

17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したとき，放射能は主に尿中に排泄され，糞中では検出されなかったことから，アバシンカプタド　ペゴルの主排泄経路は尿中排泄と考えられた［2.6.4.6 排泄］。

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

アバシンカプタド　ペゴルの CYP に対する IC_{50} 値は約 4 µmol/L（CYP1A2 及び CYP2D6）又は 4 µmol/L 以上（CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4）であった。また，ヒト肝細胞を 1 日 1 回 3 日間 6 濃度（0.3 から 100 µmol/L）のアバシンカプタド　ペゴルで処理したところ，CYP1A2 に対しては 3 例中 2 例で，CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 3 例中 1 例で 2 倍以上の mRNA の上昇が認められた（最大誘導倍率: CYP1A2 2.32 倍，CYP2B6 2.07 倍，CYP3A4 2.15 倍）。2 倍以上の上昇が認められた最低濃度は，CYP1A2 では 1 µmol/L，CYP2B6 及び CYP3A4 では 3 µmol/L であった［2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用］。硝子体内投与後の低い血漿中アバシンカプタドペゴル濃度を考慮すると，CYP 阻害及び誘導を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.4.4　毒性試験

アバシンカプタド　ペゴルの毒性プロファイルを評価するために単回及び反復投与毒性，生殖発生毒性及び遺伝毒性試験を実施した。

これらの非臨床毒性試験データは，アバシンカプタド　ペゴルの毒性プロファイルを十分に評価できており，臨床用量の選択，薬剤の添付文書に情報を提供している。非臨床毒性試験プログラムにおける標的臓器の詳細な評価では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療に関して，ヒトに対する毒性リスクが低いと結論できる。硝子体内投与による臨床曝露量での主要な所見は，可逆的かつ毒性学的意義の低い網膜の空胞化に限定されていた。したがって，ヒトの MRHD における臨床用量，すなわち月 1 回 2 mg の硝子体内投与では，眼球又は視覚に対するリスクはほとんどないと考えられる。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

SD ラット及びカニクイザルを用いた GLP に準拠した毒性試験において，アバシンカプタドペゴルの単回静脈内投与は良好な忍容性を示した［2.6.6.2 単回投与毒性試験］。

ラット（各群，雄 9 例，雌 7～9 例）に 800 mg/kg を最高投与量として単回静脈内投与した際の NOEL は 26 mg/kg であったが，NOAEL は 260 mg/kg であった。260 mg/kg では，GGT，コレステロール，血清蛋白，アルブミン，グロブリン値の低値と脾臓，リンパ節，胸腺，脳の脈絡

叢，その他の組織における軽微なマクロファージの空胞化が認められた。NOAEL での曝露量は MRHD での曝露量の 152 倍であった（表 2.4- 1）。

カニクイザル（雌雄各 1 例／群）において，単回静脈内投与後，24 時間かけて持続静脈内投与した（総投与量として最高 287 mg/kg）。アバシンカプタド　ペゴル投与により，可逆的な網状赤血球数，単球数，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット，血小板数，コレステロール，GGT，血清蛋白，アルブミン，グロブリン，無機リンの低値及び平均血小板容積の高値並びに肝臓，脾臓，リンパ節及びその他の組織におけるマクロファージの空胞化が認められた。NOEL 及び NOAEL は 28.7 mg/kg であり，その際の曝露量は MRHD での曝露量の 31 倍であった（表 2.4- 1）。

これらの結果はアバシンカプタド　ペゴルが重篤な急性毒性を誘発する可能性が低いことを示している。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

NZW ウサギ（雌雄各 2～9 例／群）及びビーグル犬（雌雄各 2～9 例／群）を用いた GLP 試験［2.6.6.3 反復投与毒性試験］において，ラニビズマブ併用あるいは非併用で，硝子体内投与によるアバシンカプタド　ペゴルの 9 カ月間（10 回）反復投与毒性を実施した。

ウサギでは，アバシンカプタド　ペゴル投与に関連した所見は，最高用量（1.5 mg／眼）での網膜の空胞化のみであり，休薬期間終了後に回復した。NOEL は 0.5 mg／眼であったが，1.5 mg／眼で認められた所見は毒性学的意義の低い変化であったため，アバシンカプタド　ペゴルの NOAEL は 1.5 mg／眼と考えられた。NOAEL での血中 C_{max} は，MRHD での C_{max} と比較し 0.15 倍であった（表 2.4- 1）。

ビーグル犬では 0.3，1.0 及び 3.0 mg／眼の 9 カ月間（10 回）の反復投与後に網膜の空胞化が認められた。さらに，3.0 mg／眼では，脳の視索の空胞化が認められた。この変化は網膜にみられた変化の二次的な変化と考えられた。最高用量である 3.0 mg／眼（ヒトでは 4.5 mg／眼に相当）で観察された網膜の空胞化は，より長期の休薬により消失する可能性が高いと考えられた。3.0 mg／眼の視索の空胞化は，臨床眼科学的検査で所見が認められず，重篤な毒性とは考えなかったものの，NOAEL は 1.0 mg／眼とした。NOAEL での血中 C_{max} 値は，MRHD での C_{max} と比較し 0.57 倍であった（表 2.4- 1）。いずれの試験においても，空胞化は網膜の細胞内への PEG 化アプタマーの取り込みを反映している可能性が高く，オリゴヌクレオチドに起因する変化ではないと考えられた。

また，SD ラット及びカニクイザルを用いた静脈内投与（静脈内投与後，7 日間の連続持続静脈内投与）により，アバシンカプタド　ペゴルの反復投与毒性を評価した。ラット（雌雄各 6～12 例／群）では，NOAEL は求められなかった。アバシンカプタド　ペゴル投与により，種々の臨床検査パラメータの変化及び病理組織学的所見，すなわちマクロファージの空胞化，好塩基性空胞化，肥大／増生が肝臓，脾臓，リンパ節，胸腺及び骨髄を中心として種々の組織で投与量依存的に認められた。これらの変化は，休薬期間終了後に回復あるいは回復傾向にあり，回復性が

ある変化と判断された。カニクイザル（雌雄各 3～5 例／群）を用いた試験では，NOAEL は求められなかった。MTD は 423 mg/kg であった。最高用量の 1410 mg/kg で DLT である凝固不全に伴う心肺不全，血小板減少症，貧血，低蛋白血症，浮腫，出血が認められたが，最低用量の 141 mg/kg での血中 AUC_{last} は，MRHD の $AUC_{0-\tau}$ に比べて 114 倍高かった。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

アバシンカプタド　ペゴルは，GLP に準拠した細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，雌雄 ICR マウス（雌雄各 5 例／群）を用いた小核試験において，変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。また，同様の化学修飾が施されたオリゴヌクレオチドやアバシンカプタド　ペゴルの構成成分に遺伝毒性を示唆する情報はなかった。したがって，アバシンカプタド　ペゴルはヒトに対する遺伝毒性リスクはないと結論できる。

2.4.4.4　がん原性試験

硝子体内投与時の全身曝露は極めて低いこと，遺伝毒性試験及び 9 カ月間反復投与毒性で発がんのリスクを示唆する結果は認められなかったこと，同効あるいは同様の物理化学的特性を有する上市品で発がんのリスクが上昇する報告がないことから，アバシンカプタド　ペゴルが発がん性を有していないと考えられた。また，局所投与によるげっ歯類のがん原性試験実施が困難であることから，がん原性試験は実施しなかった。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

雌性 SD ラット（各群 24 例）及び雌性 NZW ウサギ（各群 20 例）を用いて GLP に準拠した静脈内投与による胚・胎児発生に関するアバシンカプタド　ペゴルの影響を評価した。予備試験の結果から，両動物種における本試験での最高用量は，1.2 mg/kg/day が適切であると考えられた。胚・胎児発生に関する試験では，着床から硬口蓋の閉鎖までの期間，SD ラット（妊娠 6 日から 17 日）及び NZW ウサギ（妊娠 7 日から 19 日）に 1 日 1 回，静脈内投与した結果，アバシンカプタド　ペゴルは催奇形性作用並びに胚・胎児致死作用を示さなかった。

SD ラットを用いた胚・胎児発生試験では，0.1，0.4 及び 1.2 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与した。骨格変異である胸腰部短小過剰肋骨の発生率の増加がすべての用量で認められた。この変異は，アバシンカプタド　ペゴル投与に起因した他の骨格所見がなく，胎児の子宮内発育にも影響を及ぼさないことから，形態異常の懸念を示唆するものではないと考えられた［DeSesso & Scialli, 2018］。この所見は，骨化領域が隣接する椎骨の外側突起に吸収されることからも生後の発達に影響を及ぼすことはない変異であり，げっ歯類での過剰肋骨の自然発生率は 30%程度である［Chernoff & Rodgers, 2004］。1.2 mg/kg/day までの母動物静脈内投与によ

る C_{max} 値は，MRHD での C_{max} と比較し 76 倍高く，この曝露によっても催奇形性作用は認められなかった。

NZW ウサギを用いた胚・胎児発生試験では，0.12，0.4 及び 1.2 mg/kg/day の用量で妊娠 7 日から 19 日まで静脈内投与した。いずれの投与群においても胎児形態異常誘発作用並びに胚・胎児致死作用は認められなかった。最高用量である 1.2 mg/kg/day の C_{max} は，MRHD での C_{max} と比較し 120 倍高かった。

これらの結果から，母動物及び胎児発生に対する NOAEL は，いずれの動物種においても 1.2 mg/kg/day と考えられた。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については，硝子体内投与時の全身曝露は極めて低いこと，実施した毒性試験の結果から生殖能に影響を及ぼす可能性は低く，出生児に影響を及ぼす可能性も低いと考えられること，さらに妊娠可能な女性に投与される可能性が低いことから実施しなかった。

アバシンカプタド　ペゴルの乳汁への移行性に関するデータはなく，アバシンカプタド　ペゴルの妊娠及び授乳に関連するヒトでの安全性情報は得られておらず，［2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用］（本体）で考察する。

2.4.4.6　幼若動物を用いた試験

アバシンカプタド　ペゴルは，加齢に伴う疾患に適応されるため，幼若動物を用いた毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.7　局所刺激性試験

NZW ウサギ及びビーグル犬を用いた重要な反復投与毒性試験で眼の局所刺激性が評価され，独立した局所刺激性試験は実施していない。病理組織学的検査では，ウサギ（1.5 mg／眼）及びビーグル犬（0.3，1.0 及び 3.0 mg／眼）ともに網膜の空胞化，ビーグル犬（3.0 mg／眼）の脳に二次的な視索の空胞化が認められたのみであった。これらの所見は，眼科検査の結果からは明らかな眼機能への影響は認められなかった。結膜（ウサギとイヌの両方）及び角膜（イヌのみ）の所見は，投与手技に起因するものであった。眼への影響は臨床試験でも認められているが［2.7.4 臨床的安全性］（本体及び補遺），その大半は硝子体内投与操作に関連するものであり，眼科検査により適切にモニタリングすることで管理可能であった。以上のことから，アバシンカプタド　ペゴルの月 1 回の硝子体内投与においては，眼に対する臨床上の懸念がほとんどないと判断できる。

また，SD ラット及びカニクイザルを用いた静脈内投与試験において，投与部位の局所刺激性を評価した結果，投与部位にアバシンカプタド　ペゴルに関連した所見は認められなかった。

2.4.4.8　その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施していない。

2.4.5　総括及び結論

アバシンカプタド　ペゴルは C5 活性の強力かつ選択的な阻害薬である。アバシンカプタド　ペゴルは他の補体成分や制御蛋白を認識せず，宿主防御機構に重要な構成要素である C3 から C3a 及び C3b への切断を阻害しない。したがって，病原体に対する宿主防御などの補体経路の有益な効果を維持することが期待できる。このことは臨床試験のデータからさらに裏付けられており，アバシンカプタド　ペゴルによる治療が全身性又は眼感染症の発現リスクの上昇と関連していないことが示されている［2.7.4.2.1.6.3.1 全身性感染症］（本体）。さらに，アバシンカプタド　ペゴルは，他のオリゴヌクレオチドが示すオフターゲットの抗凝固作用及び補体活性化作用を誘発する可能性を示さなかった。

アバシンカプタド　ペゴルの C5 阻害活性には大きな種差が認められた。加えて，GA の適切なモデルは存在しない。そのため，非臨床薬理試験のデザイン及び解釈に利用できる動物種の選択肢は限られている。さらに，カニクイザルにおけるアバシンカプタド　ペゴルの作用は，ヒトにおける作用の 10 分の 1 程度であった。一方で，カニクイザルの試験で見られた静脈内投与後の全身曝露は，硝子体内投与後の全身曝露よりも顕著に高い。したがって，カニクイザルの試験結果は，アバシンカプタド　ペゴル投与後の毒性を十分に評価できていると考えられた。非臨床毒性試験では，安全性に関する顕著な懸念はなかった。

表 2.4- 1 に，アバシンカプタド　ペゴルの毒性試験及び安全性薬理試験（カニクイザル）での NOAEL における曝露量（AUC_{last} あるいは AUC_{last} が算出されなかった場合は C_{max}）の，MRHD である月 1 回 2 mg の硝子体内投与での曝露量に対するマージンを示す。

表 2.4- 1　アバシンカプタド　ペゴルの毒性試験及び安全性薬理試験における NOAEL での全身曝露量とヒトの全身曝露量との比較

Species	**Route of administration and duration**	**Dose at NOAEL**	**C_{max} at NOAEL**	**AUC_{last} at NOAEL**	**Margin to human $AUC_{0-\tau}$ at 2 mg once monthly[a]**	**Margin to human C_{max} at 2 mg once monthly[b]**	**Study Report / CTD Number**
NZW rabbits	IVT; One month (single-dose) 9 months (10 injections, repeat-dose)	1.5 mg/eye[c]	51.3 ng/mL	Not calculated	-	0.15	XGL00005 / 4.2.3.2-1
Beagle dogs	IVT; One month (single-dose) 9 months (10 injections, repeat-dose)	1.0 mg/eye[c]	198.3 ng/mL	Not calculated	-	0.57	XGL00006 / 4.2.3.2-2
SD rats	Single iv bolus injection	260 mg/kg	M: 2465 µg/mL F: 2205 µg/mL	M: 18574 µg·h/mL F: 17279 µg·h/mL	152	-	KSH00038 / 4.2.3.1-1 (参)
	Single iv bolus injection followed by continuous infusion over 7 consecutive days	Not identified; data are provided for the lowest dose tested (367 mg/kg)	364 µg/mL	33355 µg·h/mL	294	-	501280 / 4.2.3.2-3 (参)
Pregnant SD rats	iv bolus injection; 12 days	1.2 mg/kg/day	26500 ng/mL (GD 6)	128000 ng·h/mL (GD 6)	14[d]	76	20334075 / 4.2.3.5.2-3
Pregnant NZW rabbits	iv bolus injection; 13 days	1.2 mg/kg/day	41700 ng/mL (GD 7)	78800 ng·h/mL (GD 7)	9[e]	120	20332454 / 4.2.3.5.2-4
Cynomolgus monkeys	Single iv bolus injection followed by continuous infusion over 24 hours	28.7 mg/kg	M: 215 µg/mL F: 202 µg/mL	M: 3569 µg·h/mL F: 3869 µg·h/mL	31	-	KSH00033 / 4.2.3.1-2 (参)
	Single iv bolus injection followed by continuous infusion over 7 consecutive days	Not identified; data are provided for the lowest dose tested (141 mg/kg)	M: 165 µg/mL F: 179 µg/mL	M: 12968 µg·h/mL F: 14370 µg·h/mL	114	-	KSH00040 / 4.2.3.2-4 (参)
	Single iv injection	10 mg/kg[f]	220 µg/mL	2238 µg·h/mL	20	-	KSH00039 / 4.2.1.3-2

AUC_{last}: area under the concentration-time curve from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration; $AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve from the time of dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions; C_{max}: maximum concentration; F: female; GD: gestation day; iv: intravenous; IVT: intravitreal; M: male; NOAEL: no observed adverse effect level; NZW: New Zealand White; SD: Sprague Dawley.

a: The human $AUC_{0-\tau}$ value at 2 mg once monthly was 4726 ng·day/mL (113424 ng·h/mL, ISEE2008 PK Report).
b: The human C_{max} value at 2 mg once monthly was 347 ng/mL (ISEE2008 PK Report).
c: Avacincaptad pegol was administered to both eyes of the animals.
d: For the calculation of the margin to human $AUC_{0-\tau}$, the cumulative exposure (AUC_{last}) over the dosing period of 12 days was used.
e: For the calculation of the margin to human $AUC_{0-\tau}$, the cumulative exposure (AUC_{last}) over the dosing period of 13 days was used.
f: NOAEL for toxicological effect. NOEL is 100 mg/kg for cardiovascular, respiratory, and body temperature effects.

ウサギ（1.5 mg／眼）及びビーグル犬（0.3，1.0 及び 3.0 mg／眼）の試験で認められた病理組織学的所見は，網膜の限局性空胞化，ビーグル犬（3.0 mg／眼）では脳における二次的な視索の空胞化であり，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与は良好な忍容性を示した。NOAEL における C_{max} はウサギで 51.3 ng/mL，イヌで 198.3 ng/mL であり，MRHD の C_{max} に対して，それぞれ 0.15 倍及び 0.57 倍であった。2 つの重要な反復投与毒性試験では，アプタマー溶液の粘度（30 mg/mL のオリゴヌクレオチド濃度を超える溶液は高い粘性を示す）及び投与容量（ウサギ及びイヌの眼でそれぞれ最大 50 μL 及び 100 μL）に基づいて，実施可能な最大用量としたが，硝子体内投与ではこれ以上大きなマージンを得ることはできなかった。

いずれの試験においても，認められた空胞化は網膜の細胞内への PEG 化オリゴヌクレオチドの取り込みを反映している可能性が高い（すなわち，空胞はオリゴヌクレオチドに結合した PEG により生じる可能性がある）。PEG 又は PEG 化分子の細胞への取り込みのメカニズムに関する報告はほとんどないが，空胞化は，PEG 化分子のエンドサイトーシスとそれに続くリソソーム経路を介した輸送の後に起こる可能性が高いと考えられる。PEG 化分子がリソソームに到達すると，活性部分（オリゴヌクレオチド）は分解されるが，分解や排泄されなかった PEG は細胞質内にとどまることになる［Fletcher et al, 2019］。多くの器官及び組織の貪食細胞あるいは非貪食細胞における細胞の空胞化は，特に PEG 分子量が 30 kDa 以上の際に認められていることが PEG 化医薬品の毒性試験で確認されている。しかし，細胞の空胞化は，組織の変性や壊死，細胞の形態的異常又は臓器機能変化などの病理学的影響とは関連していない［Ivens et al, 2015］。これらの反復硝子体内投与試験で認められた所見は，眼科検査において明らかな眼の機能への影響が認められなかったことから毒性学的意義の低い変化と考えられた。網膜の空胞化はいずれの動物種においても回復性を示し，ビーグル犬における最高用量 3.0 mg／眼（ヒトでは 4.5 mg／眼に相当）で認められた網膜の空胞化は，回復時間が長くなれば消失する可能性が高い。さらに，18 カ月のアバシンカプタド　ペゴルの月 1 回 4 mg の臨床用量では，良好な安全性プロファイルが示されている（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）。したがって，ヒトの MRHD，すなわち月 1 回 2 mg の硝子体内投与は，眼球又は視覚に対するリスクはほとんどないと考えられる。臨床安全性の概要［2.7.4 臨床的安全性］（本体及び補遺）に記載した第 1 相，第 2 相及び第 3 相臨床試験から得られた臨床安全性の評価は，非臨床毒性試験で観察された標的臓器への影響について，ヒトにおけるリスクが低いとの結論を支持している。

アバシンカプタド　ペゴルの SD ラット及びカニクイザルにおける単回静脈内投与の忍容性は良好であり，NOAEL における曝露量は，MRHD での曝露量のそれぞれ 152 倍及び 31 倍であった。SD ラットにおける反復投与の忍容性は良好であり，最低用量（367 mg/kg）の曝露量は MRHD での曝露量の 294 倍であった。カニクイザルで反復投与したとき，最低用量（141 mg/kg）での曝露は MRHD での曝露量の 114 倍であり，最高用量（1410 mg/kg）では DLT として心肺不全に起因する変化が認められた。静脈内投与はアバシンカプタド　ペゴルの臨床投与経路ではなく，全身曝露は硝子体内投与での曝露量よりも数十倍以上高いが，これらの試験結果はアバシンカプタド　ペゴルの毒性プロファイルの解釈の一助となる。

アバシンカプタド　ペゴルを SD ラット及び NZW ウサギの器官形成期に静脈内投与した際，母動物及び胎児に影響がない投与量の C_{max} は，MRHD の C_{max} のそれぞれ 76 倍及び 120 倍であった。

アバシンカプタド　ペゴルの乳汁移行性，母乳を介した新生児への影響又は乳汁分泌への作用についてはデータがない。

細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び雌雄 ICR マウスを用いた小核試験において，アバシンカプタド　ペゴルは，変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかったことから，遺伝毒性による発がんリスクはないと考えられる。また，実施した非臨床毒性試験では，アバシンカプタド　ペゴルにより発がん性を示唆するような形質転換細胞や増殖性病変はみられていない。選択的な作用機序，非臨床及び臨床データ並びに硝子体内投与での低い全身曝露に基づいて，アバシンカプタド　ペゴルはヒトに対して発がん性の懸念がないと結論できるため，がん原性試験は実施しなかった。

アバシンカプタド　ペゴルは，硝子体内投与及び静脈内投与のいずれにおいても良好な投与局所に対する忍容性を示した。硝子体内投与毒性試験の 2 試験で認められた病理組織学的な眼の所見に関する考察は前述した。いずれの試験においても，アバシンカプタド　ペゴルに関連した明らかな眼に対する局所刺激性を示唆する所見やその他の眼の変化は認められなかった。認められた結膜（ウサギとイヌの両方）及び角膜（イヌのみ）の所見は，投与手技に起因するものであった。アバシンカプタド　ペゴルは，生物由来ではなく化学的に修飾されたオリゴヌクレオチドを有しており，炎症を惹起するリスクが低いことから，局所反応が認められなかったことは予期されていたことである。さらに，SD ラットとカニクイザルに静脈内投与した際の投与部位にアバシンカプタド　ペゴルに関連した所見は認められなかった。このことは，ピボタル臨床試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）において，重篤な眼内炎症，血管炎又は眼内炎に関連した事象が認められなかったことと矛盾しない結果であった［2.7.4 臨床的安全性］（本体及び補遺）。

非臨床薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の結果から，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に，アバシンカプタド　ペゴルとして 2 mg/0.1 mL（リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として）を最初の 12 カ月間は 1 カ月に 1 回，12 カ月経過後は 1 カ月若しくは 2 カ月に 1 回，硝子体内投与することは適切であると考えられた。

2.4.6　参考文献一覧

Brandstetter C, Holz FG, Krohne TU. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by lipofuscin-mediated photooxidative damage. J Biol Chem. 2015;290(52):31189-98.

Chernoff N, Rogers JM. Supernumerary ribs in developmental toxicity bioassays and in human populations: Incidence and biological significance. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2004;7(6):437-49.

DeSesso JM, Scialli AR. Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies. Birth Defects Res. 2018;110:1157-87.

Farman CA, Kornbrust DJ. Oligodeoxynucleotide studies in primates: antisense and immune stimulatory indications. Toxicol Pathol. 2003;31(Suppl.):119-22.

Fletcher AM, Tellier P, Douville J, Mansell P, Graziano MJ, Mangipudy RS, et al. Adverse vacuolation in multiple tissues in cynomolgus monkeys following repeat-dose administration of a PEGylated protein. Toxicol Lett. 2019;317:120-9.

Henry SP, Giclas PC, Leeds J, Pangburn M, Auletta C, Levin A A, et al. Activation of the alternative pathway of complement by a phosphorothioate oligonucleotide: potential mechanism of action. J Pharmacol Exp Ther. 1997;281(2):810-6.

Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.

Sheehan JP, Lan HC. Phosphorothioate oligonucleotides inhibit the intrinsic tenase complex. Blood. 1998;92(5):1617-25.