目次

2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.1.1 薬理試験 5
2.4.1.2 薬物動態試験 5
2.4.1.3 毒性試験 5
2.4.1.4 GLP 及びガイドライン 6
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.1.1 *In vitro* 試験 6
2.4.2.1.2 *In vivo* 試験 7
2.4.2.1.3 副次的薬理試験 7
2.4.2.1.4 安全性薬理試験 7
2.4.2.1.5 薬力学的薬物相互作用 8
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 生体試料分析法 8
2.4.3.2 吸収 8
2.4.3.2.1 単回投与時の薬物動態 8
2.4.3.2.2 反復投与時のトキシコキネティクス 9
2.4.3.3 分布 9
2.4.3.4 代謝 9
2.4.3.5 排泄 9
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 急性毒性試験 10
2.4.4.2 反復投与毒性試験 10
2.4.4.3 遺伝毒性試験 11
2.4.4.4 がん原性試験 11
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 11
2.4.4.6 局所刺激性試験 12
2.4.4.7 その他の毒性試験 12
2.4.4.8 新添加物の安全性評価 12
2.4.4.9 動物からヒトへの外挿（曝露量，臨床との関連） 12
2.4.5 総括及び結論 15
2.4.6 参考文献 17

表一覧

表 2.4.4.9-1 反復投与毒性試験における全身曝露量と DME 及び nAMD の臨床推奨用量における曝露量との比較..... 15

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
Ang-1	angiopoietin-1	アンジオポエチン-1
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
Fab	fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学的検査
ITC	isothermal microcalorimetry	等温マイクロカロリメトリー
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
K_D	dissociation constant	解離定数
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
rhVEGF-165	recombinant human VEGF-165	組換えヒト VEGF-165
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期

略語	英名	和名
Tie-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ファリシマブ（遺伝子組換え）（以下，ファリシマブ）は，血管内皮増殖因子（VEGF）-Aとアンジオポエチン-2（Ang-2）に対するヒト化二重特異性免疫グロブリン G（IgG）1抗体であり[1)]，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫（DME）を適応疾患としている。新規治療薬としてのファリシマブの妥当性を評価するため，その薬効薬理，薬物動態及び毒性に関する特性を以下の非臨床試験により確認した。

2.4.1.1 薬理試験

ファリシマブの標的に対する結合親和性，特異性及び生物活性を検討するため，*in vitro* 及び *in vivo* の薬理試験を実施した。*In vitro* 試験では，等温マイクロカロリメトリー（ITC）測定及び表面プラズモン共鳴（SPR）測定を用いて，VEGF-A，Ang-2及びアンジオポエチン-1（Ang-1）に対するファリシマブの結合性を評価した。また，SPR 測定において，各種 Fcγ 受容体及び胎児性 Fc 受容体（FcRn）との結合性を評価した。2種類の細胞アッセイを用いて，標的である VEGF-A 及び Ang-2に対するファリシマブの中和活性を評価した。*In vivo* 試験では，カニクイザルのレーザー誘発脈絡膜新生血管（CNV）モデルを用いて，フルオレセイン蛍光眼底造影（FFA）にて活動性 CNV 病変（血管新生及び血管透過性の亢進）の発生を評価することにより，ファリシマブ硝子体内（IVT）投与の効果を検討した。

安全性薬理に関しては，ファリシマブの中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果から評価した。

2.4.1.2 薬物動態試験

ウサギ及びカニクイザルにおいてファリシマブを非 GLP 下で単回 IVT 投与及び単回静脈内（IV）投与し，血清中ファリシマブの薬物動態（PK）を評価した。硝子体液中及び房水中のファリシマブ濃度の測定は一部の IVT 投与の試験で実施した。ウサギはいずれの単回投与においても抗薬物抗体（ADA）産生の PK への影響が大きかったため，反復投与時の薬物動態評価は，GLP 下で実施したカニクイザルのトキシコキネティクス（TK）試験のデータを用いて行った。なお，PK／TK 評価はノンコンパートメント解析により得られたパラメータを用いて実施した。カニクイザル血清中及び硝子体中ファリシマブ濃度の測定は，バリデートした酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて実施した。また，バリデートしたスクリーニング検査及び抗体価検査（ELISA）でカニクイザル血清中の ADA を測定し，ADA がファリシマブの曝露量に与える影響を評価した。バリデート対象試料以外での測定（ウサギ各種試料，カニクイザル房水など）は，バリデートした上記の方法に準じて実施した。

モノクローナル抗体の代謝は，通常，分子量の小さいペプチド及びアミノ酸への分解であり，その代謝経路は一般的によく分かっている（医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1)ガイドライン，「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」薬食審査発0323 第1号，平成24年3月23日）とされるため，定型的な代謝，排泄試験は実施しなかった。また，分布に関しても定型的な *in vivo* での組織分布試験は実施しなかった。

2.4.1.3 毒性試験

ICH S6(R1)ガイドラインに従い，ファリシマブの主要な毒性試験はカニクイザルを用い，臨床適用経路と同じ IVT 投与によって実施した。加えて，ファリシマブの全身的な影響を評価するため，IV 投与による評価も実施した。臨床試験の投与間隔（最短で4週ごと投与）を考慮し，主要な反復投与毒性試験における投与間隔（4週ごと投与）及び回復期間（4週間及び13週間）を設定した。長期反復投与毒性試験の投与期間はバイオテクノロジー応用医薬品において十分な期間と考えられる6カ月間とした。使用動物は，①ファリシマブの標的に対する交差結合性

がヒトと同等であること，②眼の解剖学的及び機能的特徴がヒトと類似していること，③IVT投与に対する適合性が優れていることからカニクイザルを選択した。同理由により，開発初期はウサギも毒性評価動物種として選択されたが，ウサギを用いて実施した探索的な非 GLP 試験においてファリシマブに対する ADA に関連した免疫介在性の毒性所見が認められたことから，その後の GLP 試験においてウサギを2種目の動物種として用いなかった。よって，GLP 試験（一般毒性試験及び胚•胎児発生に関する試験）はカニクイザルのみを用いて実施した。なお，げっ歯類は①～③の点を満たさないことから，適切な動物種ではないと判断した。

ファリシマブの毒性試験プログラムとして，ウサギ及びカニクイザルを用いた予備試験並びにカニクイザルを用いた最長6カ月間の反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた胚•胎児発生に関する試験を実施した。また，ヒトの正常組織を用いた *in vitro* 組織交差反応性試験，免疫系への影響を確認する目的で，ヒト血液を用いたサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験及び補体活性化に関する *in vitro* 試験を実施した。急性毒性試験については独立した試験を実施せず，反復投与毒性試験の初回投与後の結果を用いて評価した。ファリシマブはバイオテクノロジー応用医薬品であり，げっ歯類の VEGF-A に対する交差反応性がヒトと比べて低いこと，ウサギ及びカニクイザルにおいて高免疫原性であることから，ICH S6(R1)ガイドラインに基づき，遺伝毒性試験及びげっ歯類を用いたがん原性試験は実施しなかった。雌雄生殖能は，反復投与毒性試験における生殖器官の病理組織学的検査結果から評価した。局所刺激性は，ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験における投与部位についての検討結果より評価した。安全性薬理は，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験内に中枢神経系，心血管系及び呼吸系の評価項目を組み込み評価した。なお，カニクイザルを用いた最長6カ月間の反復投与毒性試験では国内又は海外第 I 相及び第 II 相臨床試験と同一処方のファリシマブ製剤を用い，カニクイザルを用いた胚•胎児の発生に関する試験のみをファリシマブの国際共同第 III 相臨床試験及び市販予定製剤を用いて実施した。

ファリシマブの市販予定製剤に含まれる新添加物（L-ヒスチジン，酢酸，L-メチオニン及びポリソルベート20）に関して，ファリシマブの非臨床試験，臨床試験結果，海外承認薬及び[redacted]の臨床試験結果，並びに文献情報に基づき安全性を評価し，安全性上の懸念はないと判断した。

2.4.1.4 GLP 及びガイドライン

ヒトを対象とする臨床試験の実施をサポートするための主要な毒性試験及び安全性薬理評価は，米国 FDA の GLP 省令（21 CFR Part 58）又は OECD の GLP 原則［C(97)186/Final］に従って OECD のデータ相互受入（Mutual Acceptance of Data）プログラムの加盟国で実施した。更に，主要な試験を支持する追加の毒性，薬理及び薬物動態試験を実施した。これらの試験は GLP 非適合試験であるが，科学的な信頼性をもって実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* 試験

ファリシマブの一方の抗原結合フラグメント（Fab）は VEGF-A に結合し，もう一方の Fab は独立して Ang-2に結合するよう分子設計されている[1)]。ITC 測定において，VEGF-121，VEGF-165及び Ang-2に対するファリシマブの結合親和性（解離定数［K_D］値）は，それぞれ3，3及び22 nmol/L であった。一方，SPR 測定において，ファリシマブは Ang-1に結合しなかった。以上より，ファリシマブは，標的である VEGF-A と Ang-2へ特異的に結合することが確認された。

ファリシマブの Fc 領域は，IgG1のアミノ酸配列に基づいているが，特定の点変異の導入に

より Fcγ 受容体及び FcRn との結合相互作用が起こらないよう改変されている[1)]。これにより，ファリシマブの Fc 領域によるエフェクター機能が抑制されること，及び全身曝露量を減少させることで，安全性プロファイルの改善へ寄与するよう分子設計されている。SPR 測定において，ファリシマブは各種 Fcγ 受容体及び FcRn と結合しないことが確認された。

標的である VEGF-A 及び Ang-2に対するファリシマブの中和活性を評価するため，2種類の細胞アッセイを実施した。ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いた組換えヒト VEGF-165（rhVEGF-165）による増殖に対して，ファリシマブは濃度依存的に HUVEC 増殖を抑制し，その 50% 阻害濃度（IC_{50}）は 116 ± 12 ng/mL であった。また，ヒト tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2（Tie-2）受容体を安定的に発現させた[redacted]を用いた Ang-2による Tie-2受容体のリン酸化に対して，ファリシマブは濃度依存的に Tie-2受容体リン酸化を抑制し，その IC_{50}は10.8 ± 1.7 μg/mL であった。これらのことから，ファリシマブが標的である VEGF-A と Ang-2の活性を中和することが確認された。

2.4.2.1.2　*In vivo* 試験

カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルを用いて，ファリシマブの効果を検討した[1) ,2)]。FFA により活動性 CNV 病変（血管新生及び血管透過性の亢進）の発生を評価した。被験物質（アイソタイプ対照抗体90 μg/眼，抗 VEGF-A Fab 抗体［ラニビズマブ］30 μg/眼，抗 Ang-2抗体90 μg/眼，ファリシマブ30及び90 μg/眼）は単回 IVT 投与した。アイソタイプ対照抗体投与では病変の重症度に変化はみられなかったが，それ以外の抗体投与ではいずれも重症度の低減が認められた。抗 VEGF-A Fab 抗体及び抗 Ang-2抗体の投与では，レーザー誘発病変の重症度グレードが，ベースラインからそれぞれ−0.64及び−0.46まで低減し，改善が認められた。ファリシマブ30及び90 μg/眼の投与では，重症度グレードが，ベースラインからそれぞれ−0.68及び−0.99まで低減し，改善が認められた。VEGF-A に対する結合部位のモル数が同等となる用量で比較した場合，ファリシマブ90 μg/眼の投与は，抗 VEGF-A Fab 抗体30 μg/眼の投与よりも有意に病変の重症度を低減させたことから，抗 Ang-2作用の付加が効果増強へ寄与する可能性が示された。

以上より，ファリシマブは，カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルを用いた *in vivo* 試験において，抗 VEGF-A Fab 抗体単独投与の場合と比べて血管新生及び血管漏出の重症度を有意に低減することが示された。

2.4.2.1.3　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.4.2.1.4　安全性薬理試験

ファリシマブはバイオテクノロジー応用医薬品であることから，ICH S6(R1)ガイドライン及び ICH M3(R2)ガイドライン（「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ついてのガイダンス」薬食審査発0219第4号，平成22年2月19日）を参考に，また，動物実験の3R（代替法の利用／使用動物数の削減／苦痛の軽減）の原則に従い，独立した安全性薬理試験は実施せず，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において，安全性薬理の項目を評価した。カニクイザルを用いた6カ月間（4週ごと，計7回）反復 IVT 投与又は2カ月間（4週ごと，計3回）IVT 又は IV 投与において，一般状態観察，呼吸数及び体温測定，神経学的検査，心拍数及び心電図検査（QT 及び補正 QT 間隔［QTc］を含む）並びに病理組織学的検査により，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した。これらの試験において，ファリシマブに関連した中枢神経系，心血管系及び呼吸系に関する有害作用は認められなかった（2.6.6.3, 2.6.7.7参照）。

2.4.2.1.5 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

ウサギあるいはカニクイザルにファリシマブを単回IVT投与又はIV投与し，非臨床PKを評価した。一部の試験では，FcRnへの結合能を有しFabはファリシマブと同じ類縁抗体（RO6867488）を単回IVT投与又はIV投与し，そのPKをファリシマブと比較した。また，カニクイザルにファリシマブを反復IVT投与又はIV投与した毒性試験におけるTKも評価した。以下に，ファリシマブのPKあるいはTKに関する試験の要約を示す。

2.4.3.1 生体試料分析法

カニクイザル血清及び硝子体液試料中のファリシマブ濃度を測定するため，[redacted]を用いてファリシマブを捕捉し，[redacted]を用いて検出するELISA法を開発し，バリデートした。カニクイザルにおけるファリシマブの定量範囲は血清で2.00–64.0 ng/mL，硝子体液で7.81–500 ng/mLである。カニクイザル房水中及びウサギ試料中のファリシマブ濃度，また，Fabがファリシマブと同一のRO6867488も本方法に準じた方法にて測定した。

カニクイザル血清中のADAを測定するため，[redacted]を捕捉試薬とし，[redacted]を検出試薬とする1ステップのブリッジングELISA法を開発し，バリデートした。GLP試験に適用するため，スクリーニング段階のカットポイントをプレート上の陰性対照の平均反応値の2倍相当とし，確認段階のカットポイントを18.8%（阻害率）として，このADAアッセイの妥当性を検証した。低濃度陽性対照は1.7 ng/mL，高濃度陽性対照は128 ng/mLとした。単回投与PK試験等のnon-GLP試験では，スクリーニングアッセイでのカットポイントをプレート上の陰性対照の平均反応値の1.5倍相当とした。カニクイザル硝子体中及び房水中のADAは，本方法に準じた方法にて測定した。

2.4.3.2 吸収

2.4.3.2.1 単回投与時の薬物動態

雄カニクイザルにファリシマブを0.3 mg/kgの用量で単回IV投与後，ファリシマブは速やかに全身から消失した。またFcRnへの結合能を有するRO6867488を0.3 mg/kg単回IV投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）が約108時間であるのに対し，ファリシマブの$t_{1/2}$は約32時間であり，FcRnへの結合を示さない改変によりファリシマブの$t_{1/2}$の短縮が認められた。

雄カニクイザルにファリシマブを1.5 mg/眼の用量で単回IVT投与した際，眼から血流への移行律速が要因と考えられるflip-flop現象（律速過程の速度が，消失相のみかけの消失速度として観察される現象）を示すPKが観察され，硝子体液，房水及び血清中の濃度推移に強い関連性が認められた。血清中ファリシマブ濃度はIVT投与後2日以内に最高血清中濃度（C_{max}）に達するが，血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は硝子体液中AUCの1%程度であった。IVT投与後もファリシマブはRO6867488より速やかな血清からの消失を示した。IVT投与後168時間まで血清中にADAは認められず，血清中濃度にADA産生による影響がみられたのは，投与後168時間から更に経過した時点の試料のみであった。

白色ウサギに単回IV投与（0.1及び1.0–1.25 mg/kg）及び有色ウサギに単回IVT投与（0.53–0.59 mg/眼）した試験においても，カニクイザルと同様にファリシマブの消失が早いためRO6867488に比べて血清中AUCは小さく，また，ファリシマブIVT投与後の血清中AUCは硝子体液中AUCの0.1%未満であった。しかし，投与後7日目以降，全時点でADA産生が認められ，血清中濃度への影響が大きく，これ以上の評価は不適であった。

2.4.3.2.2 反復投与時のトキシコキネティクス

2カ月間（4週ごとに，計3回，1.5，3又は6 mg/眼/回の IVT 投与及び5 mg/kg/回の IV 投与），並びに6カ月間（4週ごとに，計7回，0.5，1.5又は3（初回のみ1.5）mg /眼/回の IVT 投与）の両 GLP 毒性試験おいて，雌雄カニクイザルにファリシマブを IVT 投与後，血清中 C_{max} 及び AUC（$AUC_{0\text{-}336h}$ あるいは $AUC_{0\text{-}72h}$）の平均値は概ね用量に比例して増加した。6カ月間反復投与試験では雌の曝露量が雄より高い傾向が認められたが顕著な差はなく，2カ月間反復投与試験の結果を併せると，一貫した明確な性差はないものと考えられた。反復投与による全身曝露量の蓄積性は認められなかったが，ファリシマブ投与の多くの個体（2カ月反復投与毒性試験で32例中22例，6カ月間反復投与毒性試験で32例中20例）で ADA 産生が認められ，一部の個体では全身曝露量が低下する影響が認められた。

妊娠カニクイザルに1 及び3 mg/kg/回の用量で妊娠20日目から1週ごとに，計5回 IV 投与した胚•胎児発生に関する試験では，反復投与による母動物の血清中曝露量の低下が認められ，ADA 産生との関連が示唆された。妊娠100日目の胎児血清中にはファリシマブは認められなかったが，母動物と同様にほとんどの胎児で ADA が血清中に認められた。

2.4.3.3 分布

ファリシマブの組織分布試験は実施していない（2.4.1.2項参照）。

ファリシマブ単回 IVT 投与後のカニクイザルにおいては，ファリシマブは房水（AUC 比で硝子体液の約30%）及び全身循環（AUC 比で硝子体液の1%程度）に移行する。片眼に投与した際には，投与していない側の眼にはファリシマブは検出されなかった（表 2.6.5.3-4）。

ファリシマブ単回 IV 投与後のカニクイザルにおける定常状態の分布容積は0.025 L/kg であり，サルの血漿容積（約0.045 L/kg[3]）より小さいことから，全身投与後のファリシマブはほとんど血清中に存在し，組織移行性は低いことが示唆された。また，ファリシマブの *in vitro* 組織交差反応性試験では，ヒトの組織の染色パターンは概ね VEGF-A 及び Ang-2発現部位として報告されている組織と一致していることから（2.4.4.7），ファリシマブはこれら VEGF-A 及び Ang-2発現組織に限局して分布することが考えられた。

妊娠カニクイザルへの反復 IV 投与後，胎児血清中にファリシマブは認められなかったが，母動物と同様に，ほとんどの胎児で血清中に ADA が検出された。ファリシマブは，サルやヒトでの抗体の胎盤通過性[4]に関与する FcRn には結合しないよう改変されてはいるが， ADA 産生の影響があることから，ファリシマブの胎盤通過性は評価できなかった。

2.4.3.4 代謝

ファリシマブの代謝試験は実施していない（2.4.1.2項参照）。

バイオテクノロジー応用医薬品であるモノクローナル抗体の代謝は，通常，分子量の小さいペプチド及びアミノ酸への分解であり，その代謝経路は一般的によく分かっているとされている（ICH S6 (R1) ガイドライン）。

ファリシマブは抗体のリサイクリングに関与する FcRn には結合しないよう改変されていることから，FcRn への結合能を有する内因性 IgG や他の IgG モノクローナル抗体薬に比較してリソソームでの分解を受けやすいことが推察される。

2.4.3.5 排泄

ファリシマブの排泄試験は実施していない（2.4.1.2項参照）。

一般的に，IgG は尿又は胆汁中にほとんど排泄されず，主にリソソームによる分解で生じた小ペプチド及びアミノ酸は尿に排泄されるか，内因性アミノ酸プールに入る[5),6)]。ファリシマブの体内からの排泄は，内因性 IgG や他の IgG モノクローナル抗体薬と同様であると考えられる。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であるため，併用薬との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は限定的と考えられる（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」薬生薬審発0723 第4号，平成30年7月23日）。更に，0.1−100 μg/mL の濃度範囲でファリシマブを介した特異的なサイトカイン放出は確認されなかったことから（2.4.4.7），サイトカインにより変動を受けるチトクローム P450等を介する相互作用の可能性はほとんどないと考えられる。また，IgG 分子の消失経路は低分子のものとは明らかに異なるため，ファリシマブは低分子薬と併用した際に薬物動態学的な相互作用を生じることはほとんどないと考えられる。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 急性毒性試験

ファリシマブの急性毒性試験は実施せず，反復投与毒性試験における初回投与後7日目までの結果を用いて評価した。

雌雄ウサギ又はカニクイザルを用いた2週間，2カ月間及び6カ月間反復投与試験において，最大6 mg/眼の用量まで IVT 投与をした場合又は最大10 mg/kg まで IV 投与をした場合のいずれにおいても，初回投与後に死亡例は認められなかった。また，初回投与後7日目までにファリシマブ投与に起因した毒性所見は認められなかった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

- 雌雄ウサギを用いた 2 週間予備試験では，ファリシマブを 2 週ごと計 2 回，IVT 及び IV 投与した。いずれの投与経路でもウサギでは初回投与後にファリシマブに対する ADA 産生が認められ，IVT 投与群では免疫に関連する反応による重度の眼炎症が生じたため，忍容性は低いと判断された。加えて，ファリシマブを 3 又は 10 mg/kg の用量で IV 投与した際にも複数の臓器で壊死が認められた。これらの所見はファリシマブに対する ADA 発現に由来すると考えられ，ウサギを用いた更なる試験は実施しなかった。
- 雌雄カニクイザルを用いた 2 週間予備試験では，ファリシマブを 2 週ごと計 2 回，IVT 又は IV 投与した。両投与経路において忍容性は良好であり，ファリシマブに関連する局所性又は全身性の影響は生じなかった。IVT 投与群において投与操作に関連した一過性の眼の所見が溶媒対照群及びファリシマブ投与群に共通して認められたが，毒性学的な意義は低いと考えられた。ファリシマブを投与した個体 20 例中 10 例において，用量及び投与経路を問わず，投与後の少なくとも 1 時点で ADA 産生が認められた。
- 雌雄カニクイザルを用いた 2 カ月間試験では，ファリシマブを 4 週ごと計 3 回，IVT 又は IV 投与した。IVT 投与群でファリシマブ投与眼において重度の眼炎症が生じ，眼科学的検査において異常所見が認められ，病理組織学的検査においても眼組織への細胞浸潤を伴っていた。4 週間の回復期間終了時点で，6 mg/眼/回 IVT 投与群の雄 1 例及び 5 mg/kgIV 投与群の雄 1 例で，心臓の大動脈起始部にファリシマブに関連したごく軽微な混合細胞性炎症が認められた。免疫組織化学的検査（IHC）により，心臓の組織におけるこれらの所見は免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化に関連すると考えられた。ファリシマブを IVT 又は IV 投与した 32 例中 22 例で，投与期間中の少なくとも 1 時点以上で ADA 陽性であり，これらの動物では全身曝露量が低下した。1.5 mg/眼/回の IVT 投与では雌 1 例のみにおいて病理組織学的検査で視神経乳頭に血管周囲形質細胞／混合細胞浸潤が認められたが，浸潤がごく軽微であったことから毒性学的な意義は低いと考えられ，無毒性量（NOAEL）は IVT 投与で 1.5 mg/眼/回と判断した。

- 雌雄カニクイザルを用いた 6 カ月間試験において，ファリシマブを 4 週ごと計 7 回，IVT 投与した際，1.5 又は 1.5/3 mg/眼/回で眼炎症が認められた。眼炎症が認められた一部の動物では，スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影（SD-OCT）における網膜神経線維層及び血管壁の肥厚を伴い，病理組織学的検査において網膜内層，視神経乳頭，硝子体内へのごく軽微から軽微な混合細胞浸潤が認められた。これらの所見は，13 週間の休薬後の病理組織学的検査では部分的に回復した。眼炎症を認めた個体の多くでは試験期間中に ADA が認められ，全身曝露の低下が生じた。IHC の結果より，網膜内層，視神経乳頭，硝子体内への細胞浸潤はファリシマブに対する免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化によるものと考えられた。したがって，本試験における NOAEL はファリシマブ投与による変化が認められなかった 0.5 mg/眼/回と判断された。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

ファリシマブはバイオテクノロジー応用医薬品であることから，ICH S6(R1)ガイドラインで示されている考え方に従い，遺伝毒性試験は実施していない。一般に，ファリシマブのような遺伝子組換えヒト化二重特異性 IgG1抗体が，DNA や他の染色体成分に対し直接相互作用するとは想定されない。

2.4.4.4 がん原性試験

ファリシマブはバイオテクノロジー応用医薬品であることから，ICH S6(R1)ガイドラインで示されている考え方に従い，潜在的な発がん性リスクを評価した。ファリシマブはげっ歯類の VEGF-A に対する交差反応性がヒトと比べて低いこと，ウサギ及びカニクイザルにおいて高免疫原性であることから，標準的なげっ歯類を用いたがん原性試験は適切ではないと判断し，実施していない。

カニクイザルを用いた非臨床毒性試験では，眼局所及び全身諸臓器において標的分子に関連した所見は認められておらず，免疫系への抑制作用や，病理組織学的検査において過形成や前がん病変も認められていない。これまでに得られた臨床情報の蓄積においてもファリシマブの発がん性や自然免疫及び獲得免疫に対する明らかな負の作用を示唆する情報はない。

一般に，ファリシマブのような遺伝子組換えヒト化二重特異性 IgG1抗体が，DNA や他の染色体成分に対し直接相互作用するとは想定されない。加えてファリシマブの作用機序からは細胞増殖活性の増強は想定されず，免疫機能に対し抑制的に作用しないと考えられ，VEGF 及び Ang-2の遺伝子欠損動物の情報からも，これらの分子が発がん性に関連しないことが示されている。更に，VEGF 阻害剤（ベバシズマブ）をはじめとする血管新生阻害剤は，抗悪性腫瘍薬として開発されている実績があるという事実から，ファリシマブの潜在的な発がん性リスクに関する懸念は低いと考えられた。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

受胎能に及ぼす影響について，カニクイザルを用いた最長6カ月間の硝子体内反復投与試験において評価したが，雌雄の生殖器官に対する影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた胚•胎児発生に関する試験では，母動物における免疫原性の影響を考慮し，器官形成期に限定してファリシマブを週1回，計5回，母動物に対し IV 投与した。本試験において，母動物及び催奇形性を含む胚•胎児への影響は認められず，NOAEL は最高用量の 3 mg/kg と判断された。

なお，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，一般毒性試験の結果より，ADA の産生のため投与期間を通して十分な血中曝露が維持できないと考えられたため，実施していない。

2.4.4.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施していない。ファリシマブの臨床適用経路である IVT 投与における忍容性に関する情報は，ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験から取得した。これらの試験ではIVT 投与群において，初回投与後に投与操作に関連した一過性の眼の所見が溶媒対照群及びファリシマブ投与群に共通して認められたが，毒性学的な意義は低いと考えられた。投与期間中には，IVT 投与群のファリシマブ投与眼において重度の眼内炎が生じたが，眼炎症を認めた個体の多くで ADA が認められ，IHC により，ファリシマブに対する免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化によるものと考えられた。

2.4.4.7 その他の毒性試験

1) ヒト正常組織を用いた交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験を実施した結果，ファリシマブによる特異的染色は，VEGF-A 及び Ang-2の既報の発現部位と概ね一致しており，未知の交差反応性は認められなかった。

2) サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験

健康成人の全血を用いたサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験において，ファリシマブにより誘導されたサイトカインのパターンとその絶対量，陽性検体の頻度は，低リスク対照薬セツキシマブのプロファイルに比べ同等かやや増加したが，高リスク対照薬アレムツズマブと比較すると絶対量は1/5～1/300（腫瘍壊死因子［TNF］α については1/5～1/30）であった。したがって，ファリシマブの IVT 投与によるサイトカイン放出症候群の発症リスクは低いと考えられた。

3) 補体活性化に関する *in vitro* 試験

健康成人の全血を用いた補体活性に関する *in vitro* 試験において，ファリシマブの C3a 及び C5a 放出レベルは溶媒又はリン酸緩衝液と同等であり，ファリシマブが直接的に補体経路を活性化する可能性は低いと考えられた。

2.4.4.8 新添加物の安全性評価

ファリシマブの市販予定製剤に含まれる添加物のうち，L-ヒスチジン，酢酸，L-メチオニン及びポリソルベート20が新添加物に該当する。L-ヒスチジン及びポリソルベート20は硝子体内注射としての国内使用前例の含量を超えており，酢酸及び L-メチオニンは硝子体内注射としての国内使用前例がない。L-ヒスチジン，酢酸，L-メチオニン及びポリソルベート20に関して，ファリシマブの非臨床試験，臨床試験結果，海外承認薬及び[redacted] の臨床試験結果，並びに文献情報に基づき安全性を評価し，ファリシマブ製剤におけるこれら新添加物には安全性上の懸念はないと判断した（1.13.4.1.1.4参照）。

2.4.4.9 動物からヒトへの外挿（曝露量，臨床との関連）

ファリシマブの非臨床安全性プロファイルを明らかにするために，カニクイザルを用いて臨床適用経路である IVT 投与にて最長6カ月間，IV 投与にて最大2カ月間の GLP 毒性試験を実施した。いずれの試験においても，ファリシマブの標的分子である VEGF-A 及び Ang-2に関連した毒性所見は安全性薬理評価のエンドポイントを含め認められなかった。NOAEL は4週ごと6カ月間投与の試験において0.5 mg/眼/回及び，4週ごと2カ月間投与の試験において1.5 mg/眼/回と判断された。

カニクイザルを用いた2カ月間反復投与毒性試験ではファリシマブを3又は6 mg/眼/回で IVT 投与した際に，ファリシマブ投与眼において眼炎症が生じ，眼科学的検査において異常所見が認められた。これらの所見は，病理組織学的検査で視神経乳頭における血管周囲形質細胞／混

合細胞の浸潤，網膜／硝子体内層の混合細胞浸潤，前部ぶどう膜／角膜縁 における形質細胞／混合細胞の浸潤を伴っていた。同試験では，4週間の回復期間の終了時に，6 mg/眼/回の IVT 投与及び5 mg/kg の IV 投与の各雄1例において，心臓の大動脈起始部にごく軽微な混合細胞の浸潤が認められた。カニクイザルを用いた6カ月反復投与毒性試験では，1.5又は1.5/3 mg/眼/回の用量で IVT 投与した際に，ファリシマブ投与眼において眼炎症が認められた。眼炎症は一部の動物において SD-OCT の網膜神経線維層及び血管壁の肥厚を伴い，病理組織学的検査において網膜内層，視神経乳頭，硝子体内へのごく軽微から軽微な混合細胞浸潤が認められた。炎症性の変化が認められた動物では，ADA 産生とそれに伴う曝露量の低下が生じ，IHC の結果より，炎症に関連する病理組織学的所見に一致してカニクイザルの免疫グロブリン並びに補体成分を含む顆粒の沈着が認められた。このことから，炎症性の変化はヒト化抗体であるファリシマブを投与したことにより生じたカニクイザルの免疫反応に起因する，カニクイザル特異的な変化と考えられた。加えて，ファリシマブ及び IVT 投与を適用経路とする既承認又は開発段階のヒト化抗体又は Fab の臨床試験で得られた安全性及び免疫原性の情報からは，カニクイザルに対しヒト化タンパクを IVT 投与した際に生じる ADA 産生及び炎症性変化と，臨床における ADA 産生，眼炎症又は視力低下の間に明らかな関連は認められていない[7)] 。これらのことから，カニクイザルで認められた免疫反応に起因した炎症性変化のヒトに対する外挿性は低いと考えられた。

雌雄の受胎能への影響については，カニクイザルを用いた最長6カ月間の硝子体内反復投与試験において評価した。病理組織学的検査において雌雄の生殖器官に所見は認められず，ファリシマブが雌雄の受胎能へ影響する可能性は低いと考えられた。胚•胎児発生に及ぼす影響については，カニクイザルを用いた胚•胎児発生に関する試験において，母動物に対し器官形成期に IV 投与を実施して評価した。最高用量である 3 mg/kg/週まで，母動物及び胚•胎児においてファリシマブに関連した毒性所見は認められなかった。これらの試験を含め，ファリシマブの非臨床試験及び臨床試験において，生殖発生に関する毒性を示唆する情報は得られておらず，また，IVT 投与時の全身曝露量が極めて低いことと，ファリシマブの Fc 領域の特性により通常の IgG 抗体に比較して胎盤移行性が低いと考えられることからも生殖発生毒性に関する影響は小さいものと考えられる。しかしながら，現時点において妊娠及び授乳に関するファリシマブの臨床安全性情報が限定的であることと，ファリシマブの血管新生阻害作用を考慮すると，胚•胎児発生（催奇形性を含む）及び生殖能に影響を及ぼす可能性は否定できないことから，妊娠中，授乳中又は妊娠可能性のある女性に対する使用については注意喚起を必要とする。

主要な試験であるカニクイザル2カ月間反復投与試験及びカニクイザル6カ月間反復投与試験，更にカニクイザルを用いた胚•胎児発生に関する試験で得られた曝露量と，日本人を対象とした臨床試験における臨床推奨用量投与時の曝露量との比較を表 2.4.4.9-1に示した。2カ月間反復投与試験（4週ごと計3回）の IVT 又は IV 投与，6カ月間反復投与試験（4週ごと計7回）の IVT 投与の最高用量（順に6 mg/眼/回，5 mg/kg，1.5/3 mg/眼/回）におけるファリシマブの C_{max} 及び AUC は，日本人の nAMD 患者又は DME 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（JP39844 試験，2.7.2.2.3.2参照）における臨床推奨用量（6 mg/眼/回）投与時の全身曝露を上回っており，6カ月間反復投与試験の最高用量においてそれぞれ11.0倍（C_{max}）及び1.8倍（AUC）であった。また，カニクイザルを用いた胚•胎児発生に関する試験において妊娠動物に対し，器官形成期に当たる妊娠20日目から妊娠48日目にかけ3 mg/kg の用量で週1回 IV 投与した際の C_{max} は，日本人を対象とした臨床試験における臨床推奨用量投与時の C_{max} を上回っていた（586倍）。

カニクイザルを用いた2カ月間反復投与試験及び6カ月間反復投与試験の IVT 投与における NOAEL（順に1.5 mg/眼/回，0.5 mg/眼/回）は，共に臨床推奨用量（6 mg/眼/回）を下回る。6カ月間反復投与試験の NOAEL における曝露量は，日本人を対象とした臨床試験における臨床推奨用量投与時の曝露量と同等（C_{max}）か下回る（AUC）。一方，それぞれの試験において設定された最高用量（順に6 mg/眼/回，1.5/3 mg/眼/回）まで，免疫原性及びそれに伴う炎症性変化

を除いて投与局所及び全身性に毒性所見は認められておらず，非臨床試験で認められた免疫原性及びそれに伴う炎症性変化はヒトへの外挿性が低いこと，ヒト及びカニクイザルの硝子体内容積はそれぞれ4.0 mL 又は2.0 mL であることを考慮すると[8)]，非臨床試験では臨床において推奨用量のファリシマブを IVT 投与した際の硝子体内濃度を超える条件下において忍容性が確認されていると考えられた。

表 2.4.4.9-1　反復投与毒性試験における全身曝露量と DME 及び nAMD の臨床推奨用量における曝露量との比較

試験の種類/動物種	用量 IVT（mg/眼/回） IV（mg/kg）	C_{max}	AUC	曝露量比（動物/ヒト[a]）	
		平均（μg/mL）	平均（μg•h/mL）	C_{max}	AUC
カニクイザル 2カ月間 GLP					
最高用量（IVT）	6	8.58	1317[b]	44.0	17.4
NOAEL（IVT）	1.5	1.42	245[b]	7.3	3.2
最高用量（IV）	5	161	5975[b]	825.6	79.0
カニクイザル 6カ月間 GLP					
最高用量（IVT）	1.5/3[d]	2.15	139.5[c]	11.0	1.8
NOAEL（IVT）	0.5	0.22	20.2[c]	1.1	0.3
カニクイザル 胚•胎児発生に関する試験 GLP					
最高用量／NOAEL（IV）	3	114.2[e]	−	585.6	−

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準，平均：雌雄の C_{max} 又は AUC の平均値，カニクイザルの VEGF-A 及び Ang-2 に対するファリシマブの結合親和性はヒト VEGF-A 及び Ang-2 と同等

a：日本人の nAMD 及び DME 患者にファリシマブ（単剤）の 6 mg/眼を月に 1 回 IVT 投与した時の C_{max} 0.195 μg/mL 及び $AUC_{0\text{-}28d}$ 75.6 μg•h/mL［JP39844 試験，2.7.2.2.3.2］

b：$AUC_{0\text{-}336h}$

c：$AUC_{0\text{-}72h}$

d：初回のみ 1.5 mg/眼/回，2 回目以降は 3 mg/眼/回を IVT 投与

e：妊娠 48 日目時点の ADA 力価が 320 以下であった 5 例の平均値

2.4.5　総括及び結論

ファリシマブは，VEGF-A と Ang-2に対して高親和性の結合を示したが，Ang-1には結合しなかったことから，標的である VEGF-A と Ang-2へ特異的に結合することが確認された。ファリシマブの Fc 領域は，エフェクター細胞上に発現している Fcγ 受容体及び FcRn への結合が起こらないよう特定アミノ酸の点変異導入により改変されている[1)]。ファリシマブは，SPR 測定において Fcγ 受容体及び FcRn と結合しないことが確認された。ファリシマブは，細胞アッセイにおいて，rhVEGF-165による HUVEC 増殖及び Ang-2による Tie-2受容体リン酸化を，それぞれ濃度依存的に抑制したことから，VEGF-A 及び Ang-2の活性を中和することが確認された。ファリシマブは，カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルを用いた *in vivo* 試験において，抗 VEGF-A Fab 抗体単独投与の場合と比べて血管新生及び血管漏出の重症度を有意に低減した[1)，2)]。

これらの非臨床薬理試験の結果から，ファリシマブは，眼疾患における病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たす VEGF-A 及び Ang-2を同時に阻害することで，nAMD 及び DME に

対して治療効果を発揮すると考えられた。

ウサギ及びカニクイザルを用いてファリシマブの PK 及び TK 評価を実施したところ，すべての薬物投与群で ADA の産生が確認され，ウサギでは血清中濃度への影響が大きく，PK 及び TK の評価にはカニクイザルを用いるほうが適切と考えられた。カニクイザルにおいても，半数以上のファリシマブ投与動物に ADA 産生が認められ，血清中濃度にも影響が認められた個体も存在した。しかしながら，動物での免疫原性はヒトに対する免疫原性を予測するものではないと考える（ICH S6 (R1) ガイドライン）。

IVT 投与後の血清中ファリシマブ濃度は硝子体液中濃度に比べかなり低く，ファリシマブ IVT 投与後のカニクイザルでは，血清中ファリシマブの AUC は硝子体液中の1%程度であった。ファリシマブは FcRn に結合しないよう改変されていることから，FcRn への結合能を有する類縁抗体 RO6867488に比べて，IV 投与では速やかに全身循環から消失することが認められている。IVT 投与後は全身循環への移行が律速となる flip-flop 現象を示す PK が認められ，IV 投与時より全身循環からの消失は遅延しているが，RO6867488の IVT 投与後に比較して消失は速やかである。カニクイザルに4週ごとに反復 IVT 投与した2カ月間並びに6カ月間の毒性試験において，ファリシマブの血清中曝露量は概ね用量に比例して増加し，両試験を考慮すると一貫した明確な性差はないものと考えられた。反復投与による全身曝露量の蓄積性は認められなかったが，一部の個体では ADA 産生により全身曝露量が低下する影響が確認された。

IVT 投与後の flip-flop 現象と考えられる血清中濃度推移は，第 I 相臨床試験結果の解析においても確認されており（2.7.2.2.3.1），カニクイザルでの結果はヒトの薬物動態評価を支持するものであった。また，全身循環の濃度が低く，そこからの消失も比較的速やかであることから，全身的な安全性に大きな懸念が生じる可能性は低いと推察される。

ファリシマブの非臨床安全性プロファイルを明らかにするために，カニクイザルを用いて臨床適用経路である IVT 投与にて最長6カ月間，IV 投与にて最長2カ月間の GLP 毒性試験を実施した。いずれの試験においても，ファリシマブの標的分子である VEGF-A 及び Ang-2に関連した毒性所見は安全性薬理評価のエンドポイントを含め認められなかった。NOAEL は4週ごと6カ月間投与の試験において0.5 mg/眼/回及び，4週ごと2カ月間投与の試験において1.5 mg/眼/回と判断された。非臨床試験における NOAEL は臨床推奨用量（6 mg/眼/回）を下回るが，それぞれの試験において設定された最高用量（順に6 mg/眼/回，1.5/3 mg/眼/回）まで，免疫原性及びそれに伴う炎症性変化を除いて投与局所及び全身性に毒性所見は認められていない。非臨床試験で認められた免疫原性及びそれに伴う炎症性変化はヒトへの外挿性が低いこと，ヒト及びカニクイザルの硝子体内容積はそれぞれ4.0 mL 又は2.0 mL であることを考慮すると[8)]，非臨床試験では臨床において推奨用量のファリシマブを IVT 投与した際の硝子体内濃度を超える条件下において忍容性が確認されていると考えられた。

ファリシマブはバイオテクノロジー応用医薬品であることから，ICH S6 (R1) ガイドラインに従い，遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。ファリシマブには VEGF-A の中和作用による抗腫瘍効果が想定され，臨床及び非臨床試験においてこれまでに得られた知見からも発がん性を示唆するものは無く，ファリシマブの潜在的な発がん性リスクに関する懸念は低いと考えられた。

カニクイザルを用いた最長6カ月間の硝子体内反復投与試験において雌雄の生殖器官に病理組織学的所見は認められず，雌雄の受胎能への影響は低いと考えられた。胚•胎児発生に及ぼす影響については，カニクイザルを用いた胚•胎児発生に関する試験において，母動物に対し器官形成期に IV 投与を実施して評価し，最高用量である3 mg/kg/週まで母動物及び胚•胎児においてファリシマブに関連した毒性所見は認められなかった。これらの試験を含めてファリシマブの非臨床試験及び臨床試験結果において，生殖発生に関する毒性を示唆する情報は得られておらず，IVT 投与時の全身曝露量が極めて低いことと，ファリシマブの Fc 領域の特性によ

り通常の IgG 抗体に比較して胎盤移行性が低いと考えられる点からも，ファリシマブが生殖発生毒性に対して影響する可能性は小さいものと考えられる。しかしながら，現時点において妊娠及び授乳に関するファリシマブの臨床安全性情報が限定的であることと，ファリシマブの血管新生阻害作用を考慮すると，胚•胎児発生（催奇形性を含む）及び生殖能に影響を及ぼす可能性は否定できないことから，妊娠中，授乳中又は妊娠可能性のある女性に対する使用については注意喚起を必要とする。

正常ヒト組織を用いた組織交差反応性試験において，ファリシマブに関する未知の交差反応性は認められなかった。サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験の結果から，ファリシマブの投与によるサイトカインの放出や末梢での免疫細胞枯渇の実質的なリスクはないことが示唆された。また，補体活性化に関する *in vitro* 試験の結果より，ファリシマブが直接的に補体経路を活性化する可能性は低いと考えられた。

ファリシマブの市販予定製剤に含まれる新添加物（L-ヒスチジン，酢酸，L-メチオニン及びポリソルベート20）に関して，ファリシマブの非臨床試験，臨床試験結果，海外承認薬及び[redacted]の臨床試験結果，並びに文献情報に基づき安全性を評価し，安全性上の懸念はないと判断した。

以上の非臨床試験結果より，ファリシマブは有効性及び適切な使用下での安全性を備えた nAMD 及び DME に対する新規治療薬となりえると考える。

2.4.6　参考文献

1) Regula JT, von Leithner PL, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Tun SBB, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. EMBO Mol Med 2016;8:1265-88.
2) Regula JT, von Leithner PL, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Tun SBB, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. EMBO Mol Med 2019;11:e10666 Corrigendum.
3) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
4) Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.
5) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-59.
6) Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507.
7) van Meer PJ, Kooijman M, Brinks V, Gispen-de Wied CC, Silva-Lima B, Moors EH, et al. Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment. MAbs 2013;5:810-6.
8) Vézina M. Comparative Ocular Anatomy in Commonly Used Laboratory Animals. In: Weir AB and Collins M editors. Assessing Ocular Toxicology in Laboratory Animals. New York: Humana Press, 2013:1-21.