目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.2.1 ファリシマブ測定法 5
2.6.4.2.2 ADA 測定法 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 単回投与 5
2.6.4.3.1.1 ウサギ 5
2.6.4.3.1.2 カニクイザル 6
2.6.4.3.2 反復投与 9
2.6.4.3.2.1 カニクイザル 2 カ月間反復 IVT 及び IV 投与試験 9
2.6.4.3.2.2 カニクイザル 6 カ月間反復 IVT 投与試験 10
2.6.4.3.2.3 妊娠カニクイザルへの反復 IV 投与試験 12
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 13
2.6.4.6 排泄 14
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 14
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 14
2.6.4.9 考察及び結論 14
2.6.4.10 図表 15
2.6.4.11 参考文献 15

表一覧

表 2.6.4.2.1-1 カニクイザル生体試料におけるファリシマブ測定法バリデーション結果 5
表 2.6.4.3.1.1-1 雄ウサギにファリシマブを IV 及び IVT 投与後の PK パラメータ 6
表 2.6.4.3.1.1-2 雄ウサギに RO6867488を IV 及び IVT 投与後の PK パラメータ 6
表 2.6.4.3.1.2-1 雄カニクイザルにファリシマブ及び RO6867488をそれぞれ0.3 mg/kg で 単回 IV 投与後の血清中 PK パラメータ 7
表 2.6.4.3.1.2-2 雄カニクイザルにファリシマブ及び RO6867488をそれぞれ1.5 mg/眼で 単回 IVT 投与後の眼組織及び血清中 PK パラメータ 8
表 2.6.4.3.2.1-1 雌雄カニクイザルにファリシマブを4週に1回反復 IVT 及び IV 投与した際の TK パラメータ（2カ月間反復投与毒性試験） 9
表 2.6.4.3.2.1-2 カニクイザル2カ月間反復投与毒性試験における血清中 ADA 陽性例数 10
表 2.6.4.3.2.2-1 雌雄カニクイザルにファリシマブを4週に1回反復 IVT 投与した際の TK パラメータ（6カ月間反復投与毒性試験） 11
表 2.6.4.3.2.2-2 カニクイザル6カ月間反復 IVT 投与毒性試験における ADA 陽性例数 12
表 2.6.4.3.2.3-1 妊娠カニクイザルにファリシマブを反復 IV 投与した胚・胎児発生に関する試験における血清中ファリシマブ濃度及び ADA 陽性例数 13

図一覧

図 2.6.4.3.1.2-1 雄カニクイザルにファリシマブ及び RO6867488をそれぞれ0.3 mg/kg で 単回 IV 投与後の血清中濃度推移 7
図 2.6.4.3.1.2-2 雄カニクイザルにファリシマブを1.5 mg/眼で単回 IVT 投与後の 眼組織及び血清中ファリシマブ濃度推移..... 8

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to the last measurable concentration time	投与後0時間から最終定量可能時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-x}}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to x hours	投与後0時間から x 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	投与後無限大時間まで外挿した薬物濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
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
FcγRIIIa	Fc gamma receptor type IIIa	Fc ガンマ受容体タイプⅢa
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
NA	not applicable	評価せず，評価不適
NS	no sample	対象試料なし
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RE	relative error	相対誤差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ファリシマブ（遺伝子組換え）（以降，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）に選択的に結合する，ヒト化二重特異性免疫グロブリン G（IgG）1 抗体であり，眼科領域における新しいタイプの抗体医薬である。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ている（2.6.2.1）。また，ファリシマブ の Fc 領域は，硝子体内（IVT）投与後の全身循環での安全性を高める目的で，エフェクター細胞上に発現している Fcγ 受容体，及び胎児性 Fc 受容体（FcRn）への結合を示さないよう改変されている。

臨床投与経路である IVT 投与でのファリシマブの薬物動態（PK）評価は，げっ歯類よりも眼の機能形態上対応許容なウサギ及びカニクイザルを用いて実施した。ヒトとカニクイザルのVEGF-121のアミノ酸配列は同一であり，また Ang-2への結合親和性 K_D 値はヒトで20 nmol/L，カニクイザルでは13 nmol/L であったことから，カニクイザルにおいて，ファリシマブはVEGF-A 及び Ang-2両標的分子へヒトと同等な結合性を示すと考えられる（2.6.2.6）。ウサギの VEGF[1)] 及び Ang-2（表2.6.3.2-1）もファリシマブに交差反応を示すと推測されるが，PK 試験において抗薬物抗体（ADA）産生の血清中濃度への影響が大きかったため，カニクイザルが PK 評価及びトキシコキネティクス（TK）評価のためのより適切な動物種であった。

非臨床 PK 試験の多くは IVT 投与で，また一部の試験は静脈内（IV）投与で実施し，ファリシマブ投与後の血清中ファリシマブ濃度推移及び ADA 産生を評価した。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。また TK 試験として，IVT 及び IV 反復投与時の血清中ファリシマブ の TK パラメータ並び ADA 産生を評価した。

カニクイザルにおける非臨床 PK 及び TK 試験の結果の要約を以下に示す。

- 雄カニクイザルにファリシマブを 0.3 mg/kg 単回 IV 投与後に，ファリシマブは速やかに全身から消失した。また RO6867488（FcγRIIIa への結合能はないが，FcRn への結合能を有する野生型ファリシマブ類縁 IgG）に比較し消失半減期（$t_{1/2}$）の短縮が認められた。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）を示す薬物動態が観察され，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。
- 雌雄カニクイザルに 2 カ月間（4 週間ごとに，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 週間ごとに，0.5，1.5 又は 1.5/3 mg/眼/回の IVT 投与）の両 Good Laboratory Practice（GLP）毒性試験おいて，ファリシマブを IVT 投与後，最高血清中濃度（C_{max}）及び薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}336h}$ 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 カ月間反復投与毒性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 カ月間反復投与毒性試験の結果と合わせると，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 の用量で妊娠 20 日目から週 1 回，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，母動物と同様に血清中に ADA が確認された。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　ファリシマブ測定法

（資料番号　4.2.2.1-1，4.2.2.1-2）

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]を用いて検出する酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を開発し，バリデートした（表 2.6.4.2.1-1）。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濃度も本方法に準じた方法にて測定した。各マトリックス及び動物種における分析法の定量範囲等は表2.6.5.2-1及び表2.6.5.2-2に示す。なお，定量範囲の下限値を定量下限として定義している。

表 2.6.4.2.1-1　カニクイザル生体試料におけるファリシマブ測定法バリデーション結果

試料	定量範囲 (ng/mL)	最小希釈率	分析単位内精度 (%CV)	分析単位内真度 (%RE)	分析単位間精度 (%CV)	分析単位間真度 (%RE)
血清 4.2.2.1-1	2.00 – 64.0	1/10	0.939 – 4.60	–7.00 – 4.50	4.56 – 7.01	–6.72 – 0.800
硝子体液 4.2.2.1-2	7.81 – 500	1/100	2.15 – 4.18	–5.13 – 1.00	3.03 – 5.38	–5.20 – 1.00

CV：変動係数，RE：相対誤差

2.6.4.2.2　ADA 測定法

（資料番号　4.2.2.1-3）

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 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。カニクイザル及びウサギにおける単回投与 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液中及び房水中の ADA は，本方法に準じた方法にて測定した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

2.6.4.3.1.1　ウサギ

（資料番号　4.2.2.2-1，4.2.2.2-2）

ファリシマブ及び RO6867488（FcγRIIIa への結合能はないが，FcRn への結合能を有する野生型ファリシマブ類縁 IgG）を雄ウサギに IV 投与あるいは IVT 投与した際の PK を評価した。ファリシマブ及び RO6867488の PK パラメータをそれぞれ表 2.6.4.3.1.1-1及び表 2.6.4.3.1.1-2に示す。

ファリシマブを白色ウサギ（New Zealand white）に1.25 mg/kg で単回 IV 投与後の血清中

AUC は，RO6867488を1 mg/kg 単回 IV 投与時と比べて低かった。ファリシマブを有色ウサギ（pigmented HY79b）に IVT 投与後の硝子体液中濃度は血清中濃度に比べて高く維持され，AUC 比は1000倍以上であった。しかしながら，ウサギにおいては ADA 産生が全個体で確認され，PK 評価にも影響を与えていることから，ウサギは PK 評価の適切な動物種ではないと考えられた。

表 2.6.4.3.1.1-1　雄ウサギにファリシマブを IV 及び IVT 投与後の PK パラメータ

	IV　（白色ウサギ）		IVT　（有色ウサギ）	
用量	0.1 mg/kg	1.25 mg/kg	0.59 mg/眼 (0.261 mg/kg)	
試料	血清	血清	硝子体液（右）	血清
C_{max} (µg/mL)	3.39 (11)	41.3 (13)	547	0.427
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	103	NA
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg•h/mL)	71.2 (27)	821 (24)	75700 (0-672 h)	44.7 (0-168 h) 57.0 (0-336 h)

IVT 投与は右目に実施
IV 投与群は3例の平均値（%CV）を示す。IVT 投与群は各時点2例の composite data より算出した値を示す。
NA：評価不適（ADA 産生による濃度低下のため）
血清中 ADA 測定：Day 7以降全時点で ADA 陽性
硝子体液中 ADA 測定：Day 14以降全時点で ADA 陽性
[4.2.2.2-1 Appendix 6 Table 8及び Table 12，　4.2.2.2-2 Table 6及び Table 12より作成]

表 2.6.4.3.1.1-2　雄ウサギに RO6867488を IV 及び IVT 投与後の PK パラメータ

	IV　（白色ウサギ）		IVT　（有色ウサギ）	
用量	0.1 mg/kg	1 mg/kg	0.525 mg/眼 (0.234 mg/kg)	
試料	血清	血清	硝子体液（右）	血清
C_{max} (µg/mL)	1.97 (2.3)	42.5 (22)	695	0.543
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	100	NA
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg•h/mL)	47.9 (2.0)	2260 (26.4)	95100 (0-672 h)	64.7 (0-168 h) 94.6 (0-336 h)

IVT 投与は右眼に実施
NA：評価不適（ADA 産生による濃度低下のため）
IV 投与群は3例の平均値（%CV）を示す。IVT 投与群は各時点2例の composite data より算出した値を示す。
血清中 ADA 測定：Day 7以降全時点で ADA 陽性
硝子体液中 ADA 測定：Day 14以降全時点で ADA 陽性
[4.2.2.2-1 Appendix 6 Table 5及び Table 10，4.2.2.2-2 Table 3及び Table 9より作成]

2.6.4.3.1.2　　カニクイザル

（資料番号　4.2.2.2-3，4.2.2.2-4）

ファリシマブを雄カニクイザルに IV 投与（0.3 mg/kg）あるいは IVT 投与（1.5 mg/眼，ほぼ 0.3 mg/kg に相当）した際の PK を評価した。

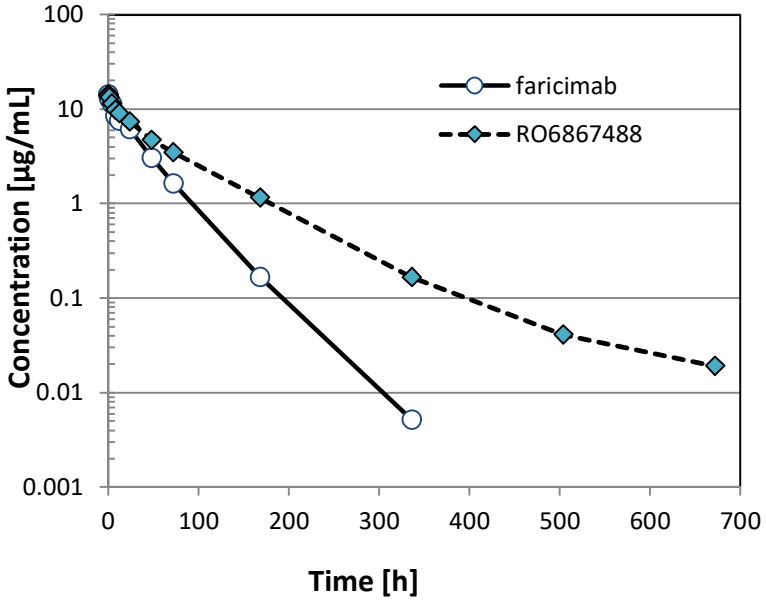
単回 IV 投与後の血清中ファリシマブは，RO6867488（FcγRIIIa への結合能はないが，FcRn への結合能を有する野生型ファリシマブ類縁 IgG）投与時の血清中 RO6867488に比べて，消失が早く，全身曝露が低かった（図 2.6.4.3.1.2-1及び表 2.6.4.3.1.2-1）。これは，FcRn への結合能の改変の効果によると考えられる。

IVT 投与後においては，血清中のファリシマブ濃度推移は硝子体液中及び房水中のファリシマブ濃度推移との比較より，眼から血流への移行律速が要因と考えられる flip-flop 現象を示す

薬物動態が観察された（図 2.6.4.3.1.2-2及び表 2.6.4.3.1.2-2）。IVT 投与後においても，$t_{1/2}$ 値より血清中ファリシマブの全身からの消失は RO6867488に比べ速やかであることが認められた。

ADA の産生は IVT 投与後168時間までは血清中で認められておらず，1試験（4.2.2.2-3）では IVT 投与後336時間で2例中1例のサルが ADA 陽性となり，投与後672時間では2例中2例が ADA 陽性であった。房水中には ADA は確認されなかった（IV 投与後の個体については ADA の評価は実施していない）。また別の1試験（4.2.2.2-4）では IVT 投与後336時間以降の血清試料で ADA が確認された。

図 2.6.4.3.1.2-1　雄カニクイザルにファリシマブ及び RO6867488をそれぞれ0.3 mg/kg で単回 IV 投与後の血清中濃度推移



各点は2例の平均値を示す。

[4.2.2.2-3 Appendix 5 Table 15－16より作成]

表 2.6.4.3.1.2-1　雄カニクイザルにファリシマブ及び RO6867488をそれぞれ0.3 mg/kg で単回 IV 投与後の血清中 PK パラメータ

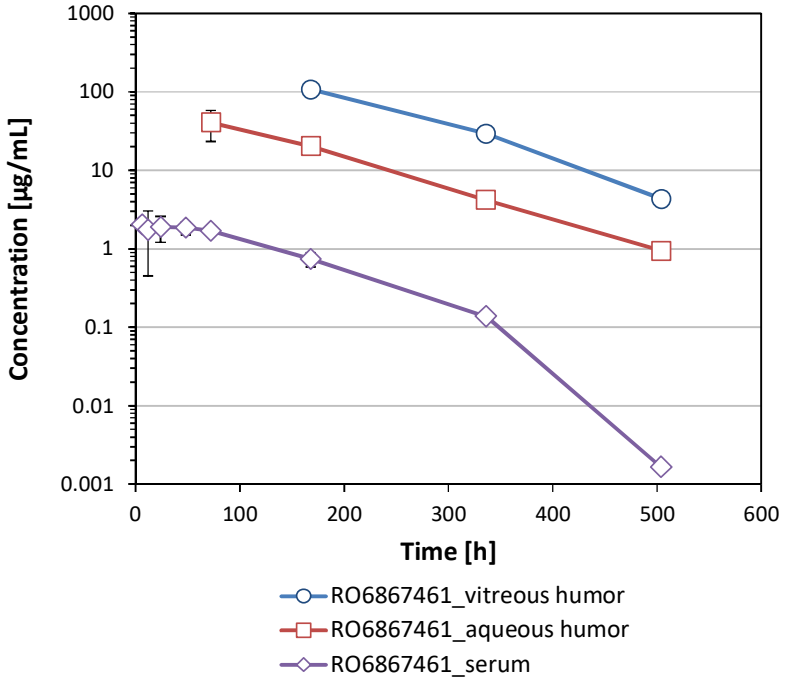
	ファリシマブ	RO6867488
C_{max} (µg/mL)	14.6, 13.9	14.0, 14.5
$t_{1/2}$ (h)	32.2, 31.8	107, 108
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg•h/mL)	498, 441	854, 809
CL (mL/min/kg)	0.0100, 0.0113	0.00584, 0.00616
V_{ss} (L/kg)	0.0237, 0.0263	0.0285, 0.0294

値は2例の結果の個別値を示す。

CL：全身クリアランス，V_{ss}：定常状態の分布容積

[4.2.2.2-3 Appendix 5 Table 18－19より作成]

図 2.6.4.3.1.2-2　雄カニクイザルにファリシマブを1.5 mg/眼で単回 IVT 投与後の眼組織及び血清中ファリシマブ濃度推移



RO6867461:ファリシマブ

硝子体液は各時点1例の結果，房水は各時点3例（72 h），2例（168及び336 h）及び1例（504 h）の結果，並びに血清中濃度は各時点3例 （336 h は2例，6及び504 h は1例）の結果を示す。エラーバーは標準偏差を示す。

[4.2.2.2-4　Appendix 6 Table 2－4 より作成]

表 2.6.4.3.1.2-2　雄カニクイザルにファリシマブ及び RO6867488をそれぞれ1.5 mg/眼で単回 IVT 投与後の眼組織及び血清中 PK パラメータ

	ファリシマブ 1.5 mg/眼(0.364 mg/kg) 4.2.2.2-4			ファリシマブ 1.5 mg/眼(0.321 mg/kg) 4.2.2.2-3		RO6867488 1.5 mg/眼(0.320 mg/kg) 4.2.2.2-3	
試料	硝子体液*	房水 n=3	血清 n=3	房水 n=2	血清 n=2	房水 n=2	血清 n=2
C_{max} (µg/mL)	107	40.8 (43.0)	2.16 (28.8)	30.3, 167	4.27, 3.31	87.5, 49.4	5.45, 3.74
T_{max} (h)	168	72 (0.0)	32 (108.3)	72, 72	24, 24	72, 72	24, 24
$t_{1/2}$ (h)	72.5	93.5 (21.0)	68.9 (11.6)	68.1, 68.8	82.9, 95.7	60.6, 71.7	114, 171
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg•h/mL)	23200	4750 (45.9)	238 (16.6)	5610, 30700	302, 288	16700, 9610	759, 486
AUC_{inf} (µg•h/mL)	23700	7210 (29.0)	318 (6.2)	5620, 30700	302, 290	16700, 9620	771, 538

*硝子体液のパラメータは各時点1例の濃度から算出した値を示す。
3例の結果は平均値を示し，括弧内は%CV を示す。
2例の結果は個別値を示す。
T_{max}：最高濃度到達時間

[4.2.2.2-3　Appendix 5 Table 8－11，4.2.2.2-4 Appendix 6 Table 5－7より作成]

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　カニクイザル2カ月間反復 IVT 及び IV 投与試験

（資料番号　4.2.3.2-3）

雌雄カニクイザルにファリシマブを1.5, 3.0及び6.0 mg/眼/回の用量で4週ごと計3回反復 IVT 投与，あるいは5.0 mg/kg の用量で4週ごと計3回反復 IV 投与した。TK パラメータを表 2.6.4.3.2.1-1に示す。

IVT 投与後の血清中ファリシマブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336h}$ は用量比例的な増加を示した。雌雄の曝露量に一部の用量群でやや違いはあるものの，一貫した明らかな雌雄差は認められず（雌／雄 AUC 比は0.532–1.60），反復投与による蓄積性も認められなかった（蓄積係数は0.337–0.976）。また，IV 投与群においても雌雄差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

本試験においては，いずれのファリシマブ投与群においても Day 29（2回目投与前）には血清中に ADA の発現が認められ（表 2.6.4.3.2.1-2），血清中濃度低下との関連が示唆された。

表 2.6.4.3.2.1-1　雌雄カニクイザルにファリシマブを4週に1回反復 IVT 及び IV 投与した際の TK パラメータ（2カ月間反復投与毒性試験）

		ファリシマブ 平均値 (% CV)			
		IV	IVT		
TK パラメータ	雌雄 M/F	5.0 mg/kg 各 n=5	1.5 mg/眼 各 n=3	3.0 mg/眼 各 n=3	6.0 mg/眼 各 n=5
血清中濃度					
初回投与 (Day 1)					
C_{max}	M	142 (11)	2.57 (10)	5.86 (25)	11.0 (15)
(µg/mL)	F	155 (9)	2.29 (16)	5.41 (26)	12.4 (17)
T_{max}	M	0.45 (112)	38.7 (75)	22.0 (0)	22.0 (0)
(h)	F	0.08 (0)	38.7 (75)	38.7 (75)	32.0 (70)
$AUC_{0\text{-}336h}$	M	6140 (7)	427 (17)	878 (21)	1690 (10)
(µg•h/mL)	F	5780 (7)	384 (5)	841 (14)	1670 (7)
3回目投与 (Day 57)					
C_{max}	M	163 (14) [b]	0.966 (35)	[2.68, 3.46] [a]	[8.04, 12.2] [a]
(µg/mL)	F	159 (7)	[1.96, 1.77] [a]	[2.63, 4.46] [a]	7.06 (29) [c]
T_{max}	M	0.39 (137) [b]	72.0 (0)	[72, 22] [a]	[72, 22] [a]
(h)	F	0.63 (79)	[72, 72] [a]	[72, 22] [a]	34.5 (72) [c]
$AUC_{0\text{-}336h}$	M	6370 (6) [b]	145 (49)	[522, 600] [a]	[1640, 1790] [a]
(µg•h/mL)	F	5580 (38)	[337, 351] [a]	[222, 729] [a]	914 (72) [c]
硝子体液中濃度					
投与期間 Day71	M	NS	16.1 (42)	42.9 (24)	NA
(µg/mL)	F	NS	30.4 (52)	[24.5, 61.5] [a]	[127, 201] [a]
回復期間 Day29	M	NS	NS	NS	[0.0519, 0.0383] [a]
(µg/mL)	F	NS	NS	NS	[0.0638, 0.0607] [a]

硝子体液試料は剖検時に採取。投与した側の硝子体液中の濃度を示す。
IVT 投与の溶媒対照群及び高用量群並びに IV 投与群の雌雄各2例を，投与期間終了後（Day71）より4週間の回復性試験に供した。
[a]2例の個別値，[b]3例の平均値（%CV），[c]4例の平均値（%CV）を示す。
NA：評価せず，　NS：対象試料なし

[4.2.3.2-3 Toxicokinetic Report Table 3.1 − 3.8，Vitreous Analysis Report Table 5より作成]

表 2.6.4.3.2.1-2　カニクイザル2カ月間反復投与毒性試験における血清中 ADA 陽性例数

ADA 陽性例数/全例数						
	IV		IVT			
	溶媒	5.0 mg/kg	溶媒	1.5 mg/眼	3.0 mg/眼	6.0 mg/眼
投与期間						
Day 1	0/10	0/10	0/10	0/6	0/6	0/10
Day 29	0/10	6/10	0/10	3/6	2/6	7/10
Day 57	0/10	6/10	0/10	3/6	4/6	7/10
Day 71	0/10	8/10	1/10	3/6	4/6	7/10
回復期間						
Day 29	0/4	3/4	0/4	NS	NS	2/4

IVT 投与の溶媒対照群及び高用量群並びに IV 投与群の雌雄各2例を，投与期間終了後（Day 71）より4週間の回復性試験に供した。
IVT 投与のコントロール群で Day 71に認められた ADA 陽性1例はファリシマブを誤投与された個体である。
NS：対象試料なし

[4.2.3.2-3 Anti-Drug Antibody Report Table 4より作成]

2.6.4.3.2.2　カニクイザル6カ月間反復 IVT 投与試験

（資料番号 4.2.3.2-4）

雌雄カニクイザルにファリシマブを0.5，1.5 及び3.0 mg/眼/回の用量で4週ごと計7回反復 IVT 投与した（3.0 mg/眼/回群の初回投与は1.5 mg/眼，以下1.5/3.0 mg/眼と表記）。TK パラメータを表 2.6.4.3.2.2-1に示す。

IVT 投与後の血清中ファリシマブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ は初回投与及び6回目投与ともに概ね用量比例的な増加を示した。曝露量は雌が雄より高い傾向にあるが，$AUC_{0\text{-}72h}$ 比（雌／雄）は1.14–2.14であり，顕著な性差はないものと考えられた。反復投与による明確な蓄積性は認められず，6回目投与後の個体別の蓄積係数は0.00634–1.30であり，個体によっては ADA 産生による曝露量の低下が顕著であった。回復期間も含め，最終的にファリシマブを投与した32例中20例が ADA 陽性であった（表 2.6.4.3.2.2-2）。

表 2.6.4.3.2.2-1　雌雄カニクイザルにファリシマブを4週に1回反復 IVT 投与した際の TK パラメータ（6カ月間反復投与毒性試験）

		ファリシマブ 平均値 (% CV)		
		IVT		
	雌雄	0.5 mg/眼	1.5 mg/眼	1.5/3.0 mg/眼
TK パラメータ	M/F	各 n=3	各 n=5	各 n=8
血清中濃度				
初回投与 (Day 1)			各 n=13	
C_{max}	M	0.374 (18)	1.36 (23)	
(μg/mL)	F	0.668 (20)	2.37 (24)	
T_{max}	M	56.0 (49)	42.5 (57)	
(h)	F	40.0 (69)	48.5 (55)	
$AUC_{0\text{-}72h}$	M	20.0 (22)	76.5 (28)	
(μg•h/mL)	F	39.5 (19)	138 (20)	
2回目投与 (Day 29)				
C_{max}	M	NS	NS	1.85 (45)
(μg/mL)	F	NS	NS	3.82 (21)
T_{max}	M	NS	NS	55.8 (54)
(h)	F	NS	NS	39.5 (88)
$AUC_{0\text{-}72h}$	M	NS	NS	105 (48)
(μg•h/mL)	F	NS	NS	225 (22)
6回目投与 (Day 141)				
C_{max}	M	0.204 (68)	[1.16, 1.75] [a]	1.83 (34) [d]
(μg/mL)	F	0.236 (73)	1.68 (29) [c]	2.47 (75) [f]
T_{max}	M	40.0 (69)	[24, 72] [a]	52.8 (50) [d]
(h)	F	56.0 (49)	60.0 (40) [c]	72.0 (0) [f]
$AUC_{0\text{-}72h}$	M	[19.4, 15.2] [a]	[68.4, 98.8] [a]	116 (36) [d]
(μg•h/mL)	F	[26.0] [a]	95.3 (31) [c]	163 (62) [e]
硝子体液中濃度				
投与期間 Day 184	M	4.00 (53)	17.2 (97) [b]	44.9 (42) [d]
(μg/mL)	F	5.72 (37)	14.4 (55) [b]	4.13 (137) [d]
回復期間 Day 92	M	NS	NA	BLQ
(μg/mL)	F	NS	BLQ	BLQ

硝子体液試料は剖検時に採取。投与した側の硝子体液中の濃度を示す。
Day 29は1.5/3.0 mg/眼投与群のみ測定対象。
[a]1又は2例の個別値，[b] 3例の平均値（%CV），[c] 4例の平均値（%CV），[d] 5例の平均値（%CV），[e] 6例の平均値（%CV），[f]7例の平均値（%CV）を示す。
BLQ：定量下限未満，NS：対象試料なし，　NA：評価せず（早期剖検時の測定のため）

[4.2.3.2-4　Toxicokinetic Report　Table 1，Table 2.9 − 2.13，Table 3.1 − 3.6より作成]

表 2.6.4.3.2.2-2　カニクイザル6カ月間反復 IVT 投与毒性試験における ADA 陽性例数

	ADA 陽性例数/全例数			
	Vehicle	0.5 mg/眼	1.5 mg/眼	1.5/3.0 mg/眼
血清				
投与期間				
Day 1	0/10	0/6	0/10	0/16
Day 29	NS	NS	NS	7/16
Day 141	0/9	4/6	5/9	10/16
Day 184	0/8	4/6	4/9	9/16
回復期間				
Day 92	0/2	NS	0/2	2/6
硝子体液				
投与期間 Day 184*	0/8	1/6	2/7	3/10
回復期間 Day 92*	0/2	NS	1/3	2/6

* 早期剖検例を含む。1.5 mg/眼/回の雄2例がそれぞれ Day 135又は Day 218に早期剖検された。

NS：対象試料なし

[4.2.3.2-4　Toxicokinetic Report , Final Toxicokinetic report Amendment No.1 Table A 改変].

2.6.4.3.2.3　妊娠カニクイザルへの反復 IV 投与試験

（資料番号 4.2.3.5.2-1）

妊娠カニクイザルにファリシマブを1及び3 mg/kg の用量で妊娠20日目から週1回，計5回反復 IV 投与する胚・胎児発生に関する試験の一環として，初回（妊娠20日目）及び5回目投与（妊娠48日目）1時間後の母動物の血清中ファリシマブ濃度，及び妊娠100日目（剖検時）における母動物及び胎児血清中ファリシマブ濃度を測定した。結果を表 2.6.4.3.2.3-1に示す。

反復投与後（妊娠48日目）の母動物の血清中ファリシマブ濃度は初回投与時より低く，これはファリシマブ投与のほとんどの個体で認められた ADA による影響と考えられた。反復投与後の ADA 産生の低い個体（ADA titer 320 以下）では，初回投与時とほぼ同様な用量比例的な血清中ファリシマブ濃度を示した。妊娠100日目における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 ADA が血清中に認められた。

表 2.6.4.3.2.3-1　妊娠カニクイザルにファリシマブを反復 IV 投与した胚・胎児発生に関する試験における血清中ファリシマブ濃度及び ADA 陽性例数

投与量 (mg/kg/週):	0 (Control)	1	3
母動物・胎児数（投与開始時）	18	18	18
血清中ファリシマブ濃度 (µg/mL)			
妊娠20日目，投与1時間後	BLQ	36.4 (16.7)	108.7 (16.8)
妊娠48日目，投与1時間後	BLQ	23.4 (67.4) [a]	47.7 (107.9) [b]
（ADA titer 320 以下の個体のみ）	BLQ	37.5 (13.7) [c]	114.2 (16.7) [c]
妊娠100日目，母動物	BLQ [d]	BLQ [e]	BLQ [f]
妊娠100日目，胎児	BLQ [d]	BLQ [e]	BLQ [g]
血清中 ADA 陽性例数（陽性例数/全例数）			
妊娠20日目，母動物	0/18	0/18	1/18
妊娠48日目，母動物	1/18	10/13	15/15
妊娠100日目，母動物	0/17	10/13	14/15
妊娠100日目，胎児	0/17	7/13	14/15

[a]13例の平均値（%CV），[b]15例の平均値（%CV），[c]5例の平均値（%CV），[d]17例の結果，[e]13例の結果，[f]15例の結果（1例のみ0.00275 µg/mL），[g]15例の結果を示す。
BLQ：定量下限未満
[4.2.3.5.2-1　Memo - Interpretation of Toxicokinetics and Immunogenicity Results Table 1 − 2 改変]

2.6.4.4　分布

定型的な *in vivo* での組織分布試験は実施していない。

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_{inf} 比で硝子体液の約30%）及び全身循環（AUC_{inf} 比で硝子体液の1.3%）に移行した。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 V_{ss} は0.025 L/kg（表 2.6.4.3.1.2-1，2例の平均値）であり，サルの血漿容積（約0.045 L/kg[2)]）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。ファリシマブの分布パターンは内因性 IgG とほぼ同様と考えられる。また，ファリシマブの *in vitro* 組織交差反応性試験では，ファリシマブによる特異的染色が，正常ヒト組織の血管内皮，細網細胞，造血細胞，単核白血球，細胞外物質及び血管平滑筋細胞において観察され，報告されている VEGF-A 及び Ang-2の発現部位と一致していることから（2.6.6.8.1），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，母動物と同様に胎児血清中には ADA が検出された（2.6.4.3.2.3）。ファリシマブは，サルやヒトでの抗体の胎盤通過性[3)]に関与する FcRn へ結合しないよう改変されており，胎盤通過性は通常の抗体より低いものと考えられたが，上記妊娠カニクイザルでの試験では，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。

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

代謝に関する試験は実施していない。

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，「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）。

ファリシマブは抗体のリサイクリングに関与する FcRn へ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。

2.6.4.6 排泄

尿糞中排泄に関する試験は実施していない。

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[4)，5)]。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。

2.6.4.7 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（2.6.6.8.2），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相互作用を生じることはほとんどないと考えられる。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

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，すべてのファリシマブ投与群で 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）。

カニクイザルにおけるファリシマブの PK 及び TK 試験の結果は以下のとおりであった。

- 単回 IV 投与後（0.3 mg/kg），ファリシマブは FcRn 結合能を有する類縁抗体（RO6867488）より速やかな消失を示し，FcRn へ結合しないよう Fc 領域を改変した効果が認められた。一方，単回 IVT 投与（1.5 mg/眼）した際には，眼から全身循環への移行が律速と考えられる flip-flop 現象を示す PK が観察され，硝子体液，房水及び血清中のファリシマブ濃度推移に強い関連性が認められた。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。
- 2 カ月間（4 週ごとに，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，0.5，1.5 又は 1.5/3 mg/眼/回の IVT 投与）の両 GLP 毒性試験において，雌雄カニクイザルにファリシマブを IVT 投与後，血清中曝露量（C_{max} 及び AUC）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。
- 妊娠カニクイザルに 1 及び 3 mg/kg の用量で妊娠 20 日目から週 1 回，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，母動物と同様に血清中に ADA が確認された。

新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫（DME）などの後眼部疾患に対する治療薬の IVT 投与は，後眼部での薬剤濃度を高め，全身曝露低減により安全性を高めることが期待される。

IVT 投与後のファリシマブの網膜等への分布試験は実施していないが，IgG や Fab を用いた IVT 投与時の薬物動態評価[6)] より，IVT 投与後のファリシマブは同様に網膜に分布するものと推測される。また，眼からの薬物の消失は血液網膜関門を通り，脈絡膜の血流に達することで生じ，更に，前房からも房水を介して全身循環系に至ると考えられる[6)，7)]。このため，全身循環に到達する濃度は硝子体液中濃度に比べかなり低くなると想定され，実際，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（表 2.6.4.3.1.2-2）。ファリシマブは FcRn へ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 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 投与後のファリシマブは眼から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，FcRn への結合能を有する RO6867488の IVT 投与後に比較して消失は速やかである（IV 投与時と IVT 投与時の血清中 $t_{1/2}$比較，表 2.6.4.3.1.2-1及び表 2.6.4.3.1.2-2）。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（2.7.2.2.3.1）の解析においても確認されている。

以上，カニクイザルにおけるファリシマブの PK 及び TK 試験の結果は，非臨床安全性評価及びヒトでの薬物動態評価を支持するものであると考える。また，IVT 投与後のファリシマブの全身循環の濃度が低く，そこからの消失も FcRn への結合能を有する抗体に比べて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。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) Lucentis (Ranibizumab) Injection (BLA Application No.: 125156) Pharmacology Review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125156s0000_Lucentis_PharmR.pdf
2) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
3) 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.
4) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-59.
5) Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507.
6) Gadkar K, Pastuskovas CV, Le Couter JE, Elliott M, Zhang J, Lee CV, et al. Design and Pharmacokinetic Characterization of Novel Antibody Formats for Ocular Therapeutics. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:5390-400.
7) Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. Retina 2007;27:1260-6.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 9
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 19
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 20
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 22
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 22
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 22
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 22
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 22
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 22
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 23
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 23
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 23

表一覧

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧 3
表 2.6.5.2-1 ファリシマブ及び ADA 測定法バリデーション試験結果 5
表 2.6.5.2-2 PK 及び TK 試験におけるファリシマブ及び ADA 測定 6
表 2.6.5.3-1 ウサギ単回硝子体内投与 9
表 2.6.5.3-2 ウサギ単回静脈内投与 10
表 2.6.5.3-3 カニクイザル単回硝子体内及び静脈内投与 11
表 2.6.5.3-4 カニクイザル単回硝子体内投与 12
表 2.6.5.4-1 カニクイザル2カ月反復硝子体内及び静脈内投与（4週1回，3回投与） 13
表 2.6.5.4-2 カニクイザル6カ月反復硝子体内投与（4週1回，7回投与） 16
表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復静脈内投与 20

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to the last measurable concentration time	投与後0時間から最終定量可能時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-x}}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to x hours	投与後0時間から x 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	投与後無限大時間まで外挿した薬物濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
F	female	雌
GD	gestation day	妊娠日数
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
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
M	male	雄
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NA	not applicable	評価せず，評価不適
NS	no sample	対象試料なし
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q4W	every 4 weeks	4週ごと
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No. Location in CTD
Absorption				
PK after single dose	Pigmented HY79b rabbit	IVT	[redacted] France	1048818 4.2.2.2-1
PK after single dose	New Zealand white rabbit	IV	F. Hoffmann-La Roche Ltd. Switzerland	1048699 4.2.2.2-2
PK after single dose	Cynomolgus monkey	IVT or IV	[redacted] U.S.	1050473 4.2.2.2-3
PK after single dose	Cynomolgus monkey	IVT	[redacted] U.S.	1053033 4.2.2.2-4
2-Month GLP Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT or IV	[redacted] U.S.	1053361 4.2.3.2-3
6-Month GLP Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT	[redacted] U.S.	1057630 4.2.3.2-4
EFD study	Cynomolgus monkey	IV	[redacted] Germany	1093222 4.2.3.5.2-1
Distribution				
No dedicated distribution studies were conducted.				
Metabolism				
No dedicated metabolism studies were conducted.				

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No. Location in CTD
Excretion				
No dedicated excretion studies were conducted.				
Pharmacokinetic Drug Interactions				
No dedicated pharmacokinetic drug interaction studies were conducted.				
Other				
No other PK studies were conducted.				

EFD=embryo-fetal development; IV=intravenous; IVT=intravitreal; PK=pharmacokinetics; GLP= Good Laboratory Practice; U.S.=United States

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1 ファリシマブ及び ADA 測定法バリデーション試験結果

Report No. Location in CTD	Analyte(s)	Assay	Species/ Matrix	Range of Quantitation	Bioanalytical Laboratory	Additional Information
1056820 4.2.2.1-1	Faricimab	ELISA	Cynomolgus monkey / serum	2–64 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The inter-run precision of 4.56 – 7.01%, inter-run accuracy of –6.72 – 0.800%, intra-run precision of 0.939 – 4.60%, and intra-run accuracy of –7.00 – 4.50% were obtained for QC sample of faricimab. Minimum dilution:1/10 Faricimab is stable in cynomolgus monkey serum for at least five freeze/thaw cycles, 24 hours at ambient temperature and 37 days when frozen at –20°C or –70°C.
1056822 4.2.2.1-2	Faricimab	ELISA	Cynomolgus monkey / vitreous humor	7.81–500 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The inter-run precision of 3.03 – 5.38%, inter-run accuracy of –5.20 – 1.00%, mean intra-run precision of 2.15 – 4.18%, and mean intra-run accuracy of –5.13 – 1.00% were obtained for QC sample of faricimab in assay buffer. Minimum dilution:1/100
1056821 4.2.2.1-3	ADA	ELISA	Cynomolgus monkey / serum	1.7/3[a]–128 ng/mL	[redacted] (U.S.)	A screening cut point factor of 2.00 and a confirmatory cut point of 18.8% minimum required % signal inhibition were determined. Nine out of ten individual serum lots tested in the recovery assessments of the validation were within the acceptance criteria. Mean assay sensitivity was determined to be 1.24 ng/mL. Minimum dilution:1/10 Anti-faricimab antibody is stable in cynomolgus monkey serum for at least six freeze/thaw cycles, 24 hours at ambient temperature, and 398 days when frozen at –20°C or –70°C.

[a] The low positive control (LPC) antibody concentration, in 100% serum, was either 3.00 ng/mL (LPC # 1) or 1.70 ng/mL (LPC # 2).

ADA=anti-drug antibody; CTD=Common Technical Document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; QC=quality control; U.S.=United States.

表 2.6.5.2-2 PK 及び TK 試験におけるファリシマブ及び ADA 測定

Report No. Location in CTD	Analyte(s)	Assay	Species/ Matrix	Range of Quantitation for Faricimab	Bioanalytical Laboratory	Additional Information
1048818 4.2.2.2-1	Faricimab, ADA	ELISA	Pigmented Rabbit (strain HY79b) / vitreous humor and serum.	1–50 ng/mL (serum); 5–250 ng/mL (vitreous humor)	Hoffmann-La Roche Inc. (U.S.)	Rabbit vitreous humor and serum samples were received frozen and kept frozen in a −70°C freezer until analyzed. Minimum dilution for faricimab assay:1/10 for serum, 1/50 for vitreous humor Minimum dilution for ADA assay: 1/50 ADA screening cut point factor: 1.5
1048699 4.2.2.2-2	Faricimab, ADA	ELISA	New Zealand white rabbit / serum	1–50 ng/mL	Hoffmann-La Roche Inc. (U.S.)	Rabbit serum samples were received frozen and kept frozen in a −20°C or −70°C freezer until analyzed. Minimum dilution:1/10 (faricimab), 1/50 (ADA) ADA screening cut point factor: 1.5
1050473 4.2.2.2-3	Faricimab ADA	ELISA	Cynomolgus monkey / serum and aqueous humor	1–50 ng/mL	Hoffmann-La Roche Inc. (U.S.)	Monkey serum and aqueous humor samples were received frozen and were kept frozen in a −70° C freezer until analyzed. Minimum dilution for faricimab assay:1/10 for serum, 1/100 for aqueous humor The precision and accuracy of the assay, as determined from the analysis of QC samples were satisfactory throughout the study ranged from 2.1% to 4.3% (precision) and from –14.7% to –5.3% (accuracy). Minimum dilution for ADA assay: 1/50 ADA screening cut point factor: 1.5

表 2.6.5.2-2 PK 及び TK 試験におけるファリシマブ及び ADA 測定（続）

Report No. Location in CTD	Analyte(s)	Assay	Species/ Matrix	Range of Quantitation for Faricimab	Bioanalytical Laboratory	Additional Information
1053033 4.2.2.2-4	Faricimab, ADA	ELISA	Cynomolgus monkey / serum	1–50 ng/mL	[redacted] (U.S.)	Monkey serum samples were received frozen and were kept frozen in a –70°C freezer until analyzed. The precision and accuracy of the faricimab assay, as determined from the analysis of quality control samples were satisfactory throughout the study and ranged from –6.13% to 3.00% (accuracy). Minimum dilution:1/10 (faricimab), 1/20 (ADA) ADA screening cut point factor: 2
	Faricimab	ELISA	Cynomolgus monkey / aqueous humor and vitreous humor	1–50 ng/mL	Hoffmann-La Roche Inc. (U.S.)	Monkey aqueous humor samples were received frozen and were kept frozen in a –70°C freezer until analyzed. Minimum dilution:1/100 The precision and accuracy of the faricimab assay, as determined from the analysis of quality control samples were satisfactory throughout the study and ranged from –4.6% to –2.5% (accuracy for aqueous humor) and –0.4% to 3.3% (accuracy for vitreous humor).
1053361 4.2.3.2-3	Faricimab, ADA	ELISA	Cynomolgus monkey / serum	2–64 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The faricimab assay was conducted using 100 µL of sample aliquot of cynomolgus monkey serum diluted 10-fold with assay buffer. The inter-assay precision and accuracy of the assay, as determined from the analysis of QC samples ranged from 3.14% to 5.50% (precision) and from 5.00% to 9.00% (accuracy) for the low, medium, and high QC samples. Minimum dilution for ADA:1/10 ADA screening cut point factor: 2
			Cynomolgus monkey / vitreous humor	7.81–500 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The faricimab assay was conducted using 100 µL sample aliquot of cynomolgus monkey vitreous humor diluted 100-fold with assay buffer. The inter-run precision and accuracy of the assay, as determined from the analysis of quality control (QC) samples prepared in assay buffer, ranged from 2.52% to 3.59% (precision) and from –0.125% to 2.00% (accuracy) for the low, medium, and high QC samples. ADA was not an object to be evaluated in vitreous humor.

表 2.6.5.2-2 PK 及び TK 試験におけるファリシマブ及び ADA 測定（続）

Report No. Location in CTD	Analyte(s)	Assay	Species/ Matrix	Range of Quantitation for Faricimab	Bioanalytical Laboratory	Additional Information
1057630 4.2.3.2-4	Faricimab, ADA	ELISA	Cynomolgus monkey / serum	2–64 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The faricimab assay was conducted using 100 µL of sample aliquot of cynomolgus monkey serum diluted 10-fold with assay buffer. The inter-assay precision and accuracy of the assay, as determined from the analysis of QC samples ranged from 3.40% to 7.25% precision) and from –2.50% to 1.00% (accuracy) for the low, medium, and high QC samples. Faricimab is stable in cynomolgus monkey serum for 398 days when frozen at –70°C. Minimum dilution for ADA:1/10 ADA screening cut point factor: 2
			Cynomolgus monkey / vitreous humor	7.81–500 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The faricimab assay was conducted using 10 µL of sample aliquot of cynomolgus monkey vitreous humor diluted 100-fold with assay buffer. The inter-assay precision and accuracy of the assay, as determined from the analysis of QC samples ranged from 3.81% to 6.89% (precision) and from –6.67% to 0.00% (accuracy) for the low, medium, and high QC samples. Minimum dilution for ADA:1/10 ADA screening cut point factor: 2
1093222 4.2.3.5.2-1	Faricimab, ADA	ELISA	Cynomolgus monkey / serum	2–64 ng/mL	[redacted] (U.S.)	The faricimab assay was conducted using aliquot of cynomolgus monkey serum diluted 10-fold with assay buffer. The inter-assay precision and accuracy of the assay, as determined from the analysis of QC samples ranged from 4.0% to 5.5% precision) and from –7.8% to 1.2% (accuracy) for the low, medium, and high QC samples. Minimum dilution for ADA:1/10 ADA screening cut point factor: 2

ADA=anti-drug antibody; CTD=Common Technical Document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; QC=quality control; U.S.=United States.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1 ウサギ単回硝子体内投与

Test Article: Faricimab, RO6867488

Location in CTD: 4.2.2.2-1

Species:	HY79b pigmented rabbits	**Doses:**	RO6867461 (faricimab): 590 µg/eye RO6867488: 525 µg/eye
Sex (M/F)/No. of Animals:	16M/group (2M/time point)	**Sample:**	Serum and vitreous humor
Vehicle/Formulation:	Solution in [redacted] mmol/L [redacted], [redacted] mmol/L [redacted] and [redacted]% tween 20 at pH [redacted]	**Sampling Time:**	1, 7 hours, 2, 4, 7, 14, 21, 28 days
Method of Administration:	IVT injection in right eyes/50 µL	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab), RO6867488, ADA
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

PK Parameters:	**Faricimab**		**RO6867488**	
	Vitreous Humor	**Serum**	**Vitreous Humor**	**Serum**
T_{max} (h)	7	48	7	96
C_{max} (µg/mL)	547	0.427	695	0.543
$t_{1/2}$ (h) vitreous	103	NA	100	NA
AUC (µg•h/mL) vitreous (0-672h) and serum (0-336h)	75700	57	95100	94.6
MRT (h)	124	101	128	119

Additional information: GLP Status: Non-GLP; PK parameters were estimated by non-compartment analysis using composite data. Mean body weights for faricimab and RO6867488 dosing group were 2.258 and 2.246 kg, respectively.

All animals were tested positive in formation of anti-drug antibodies (ADAs) after 2 weeks post-dosing. ADA's were detected in serum and vitreous humor.

ADA=Anti-drug antibody; AUC=area under the curve; C_{max} =maximum concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IVT=intravitreal; M=Male; MRT=mean residence time; NA=Not applicable; $t_{1/2}$= elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration.

表 2.6.5.3-2 ウサギ単回静脈内投与

Test Article: Faricimab, RO6867488
Location in CTD: 4.2.2.2-2

Species:	New Zealand white rabbits	**Doses (mg/kg):**	RO6867461 (faricimab): 0.1, 1.25[a] RO6867488: 0.1, 1.0
Sex (M/F)/No. of Animals:	3M/group	**Sample:**	Serum
Vehicle/Formulation:	Solution in [redacted]mmol/L [redacted], [redacted] mmol/L [redacted] and [redacted]% tween 20 at pH [redacted]	**Sampling Time:**	0.1 mg/kg: 0.25, 1, 3, 7, 24, 72, 168 and 336 hours post-dose 1 or 1.25 mg/kg: 1, 7, 24, 72, 168, 336, 504 and 672 hours post-dose
Method of Administration:	IV (bolus) / 0.1 or 0.5 mL/kg	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab) RO6867488 ADA
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

	Faricimab		**RO6867488**	
PK Parameters: Mean (CV%)	**0.1 mg/kg**	**1.25 mg/kg**	**0.1 mg/kg**	**1.0 mg/kg**
C_{max} (µg/mL)	3.39 (11)	41.3 (13)	1.97 (2.3)	42.5 (22)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg•h/mL)	71.2 (27)	821 (24)	47.9 (2.0)	2260 (26)

Additional information: GLP Status: Non-GLP; PK parameters were estimated by non-compartment analysis.

During the studies, overall, no obvious pharmacological or toxicological signs were observed in the New Zealand white rabbits. In the New Zealand white rabbits from studies EX[redacted]_104418 (RO6867488 1.0 mg/kg) and EX[redacted]_1044198(faricimab 1.25 mg/kg), ADA were detected as positive. ADA have not been analyzed for the other studies. Due to ADA formation, rabbit seems not to be a suitable model for ocular PK studies.

[a] Actual dose. Nominal dose was 1.0 mg/kg.

ADA=Anti-drug antibody; AUC =area under the curve; C_{max} =maximum concentration; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; M=Male; IV=intravenous.

表 2.6.5.3-3 カニクイザル単回硝子体内及び静脈内投与

Test Article: Faricimab, RO6867488
Location in CTD:4.2.2.2-3

Species:	Cynomolgus monkeys	**Doses:**	IVT; 1500 µg/eye (50 µL/right eye) , IV; 0.3 mg/kg (0.566 mL/kg)
Sex (M/F)/No. of Animals:	2M/group	**Sample:**	Serum and aqueous humor
Vehicle/ Formulation:	Solution in [redacted] mmol/L [redacted], [redacted] mmol/L [redacted] and [redacted]% tween20 at pH [redacted]	**Sampling Time:**	IVT: 24, 72, 168, 336, 504, 672 hours post-dose for blood and 72, 336 and 672 hours post-dose for aqueous humor. IV: 0.083, 0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 168, 336, 504 and 672 hours post-dose
Method of Administration:	IVT or IV	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab), RO6867488, ADA
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

PK Parameters: Individual Values	**Faricimab 1500 µg/eye (IVT)**		**Faricimab 0.3 mg/kg (IV)**	**RO6867488 1500 µg/eye (IVT)**		**RO6867488 0.3 mg/kg (IV)**
	Serum	Aqueous humor	Serum	Serum	Aqueous humor	Serum
T_{max} (h)	24, 24	72, 72	0.083, 0.083	24, 24	72, 72	0.083, 0.5
C_{max} (µg/mL)	4.27, 3.31	30.3, 167	14.6, 13.9	5.45, 3.74	87.5, 49.4	14.0, 14.5
$t_{1/2}$ (h)	82.9, 95.7	68.1, 68.6	32.2, 31.8	114, 171	60.6, 71.7	107, 108
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg•h/mL)	302, 288	5610, 30700	498, 441	759, 486	16700, 9610	854, 809
AUC_{inf} (µg•h/mL)	302, 290	5620, 30700	498, 441	771, 538	16700, 9620	856, 812
CL (mL/min/kg)	NA	NA	0.0100, 0.0113	NA	NA	0.00584, 0.00616
V_{ss} (L/kg)	NA	NA	0.0237, 0.0263	NA	NA	0.0285, 0.0294
MRT (h)	88.2, 102	98.1, 96.0	39.3, 38.7	157, 216	104, 110	81.3, 79.5

Additional information: GLP Status: Non-GLP PK parameters were estimated by non-compartment analysis. The IVT doses for faricimab and RO6867488 were equivalent to 0.321 and 0.320 mg/kg, respectively. ADA measurements were negative for all aqueous humor samples. Formation of ADA affected only last time points (8 days post-dose), of serum after IVT administration. ADA measurements have not been performed in IV samples.

ADA=Anti-drug antibody; AUC=area under the curve; CL=total clearance; C_{max} =maximum concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IV=intravenous; IVT=intravitreal; M=Male; MRT=mean residence time; NA=Not applicable; $t_{1/2}$= elimination half-life; Tmax=time to maximum concentration; V_{ss}= volume of distribution at steady-state.

表 2.6.5.3-4 カニクイザル単回硝子体内投与

Test Article: Faricimab
Location in CTD: 4.2.2.2-4

Species:	Cynomolgus monkeys	**Doses:**	1500 µg/eye (50 µL/right eye)
Sex (M/F)/No. of Animals:	3M	**Sample:**	Serum, aqueous humor, and vitreous humor
Vehicle/Formulation:	Solution in [redacted] mmol/L [redacted], [redacted] mmol/L [redacted] and [redacted] % tween20 at pH[redacted]	**Sampling Time:**	Serum: 6 (n=1), 12, 24, 48, 72, 168, 336 (n=2) and 504 (n=1) hours post-dose Aqueous humor: 72, 168 (n=2), 336 (n=2) and 504 (n=1) hours post-dose Vitreous humor: 168 (n=1), 336 (n=1) and 504 (n=1) hours post-dose
Method of Administration:	IVT	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab)
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

PK Parameters: Mean (CV%) or [Individual Values]	**1500 µg/eye Serum**	**1500 µg/eye Aqueous Humor**	**1500 µg/eye Vitreous Humor**
T_{max} (h)	32 (108)	72 (0.0)	168
C_{max} (µg/mL)	2.16 (28.8)	40.8 (43.0)	107
$t_{1/2}$ (h)	68.9 (11.6)	93.5 (21.0)	72.5
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg•h/mL)	238 (16.6)	[3210, 6290]	NA
AUC_{inf} (µg•h/mL)	318 (6.2)	7210 (29.0)	23700
MRT (h)	111 (19.4)	153 (33.2)	217

Additional information: GLP Status: Non-GLP. PK parameters were estimated by non-compartment analysis. The IVT dose for faricimab was equivalent to 0.364 mg/kg.
Of the 19 analyzed cynomolgus monkey serum samples, three samples were tested positive during screening (M2 [redacted][a]: 336 h, M3 [redacted][a]: 336 and 504 h).
Faricimab was not detected in the untreated left eye samples (aqueous humor and vitreous humor) at any of the measured time points (Appendix 5 Bioanalytical Reports).

[a] The description represents sex, group, animal number.

ADA=Anti-drug antibody; AUC =area under the curve; C_{max} =maximum concentration; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IVT=intravitreal; M=Male; MRT=mean residence time; NA=Not applicable; $t_{1/2}$= elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1 カニクイザル2カ月反復硝子体内及び静脈内投与（4週1回，3回投与）

Test Article: Faricimab

Location in CTD: 4.2.3.2-3

Species:	Cynomolgus monkey	**Dose:**	1.5, 3 or 6 mg/eye (IVT, 50 µL/right eye); 5 mg/kg (IV)
Sex (M/F)/No. of Animals:	3–5M/3–5F/group	**Sample:**	Serum and vitreous humor
Vehicle/Formulation:	[redacted]mmol/L [redacted] [redacted] buffer, [redacted] mmol/L sodium chloride, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted]mmol/L sucrose, pH [redacted]	**Sampling Time:**	Serum Groups 1(control, IVT), 2, 3, and 4 (IVT): Day 1: predose; 1, 7, 22, 72, 168, 336, and 672 hours post-dose Day 57: predose; 1, 7, 22, 72, 168, 336 hours post-dose, and 648, 1008 hours post-dose (for recovery animals only). Group 5 (control, IV): 1 hour post-dose on Days 1 and 57. Group 6 (IV): Day 1: predose, 5 min, 1, 3, 7, 24, 48, 72, 168, 336, and 672 hours post-dose Day 57: predose, 5 min, 1, 3, 7, 24, 48, 72, 168, 336 hours post-dose, and 648 and 1008 hours post-dose (for recovery animals only). TK sampling for ADA: Days 1, 29 and 57 predose and at scheduled and unscheduled sacrifices. Vitreous humor Scheduled and unscheduled sacrifices for all group.
Method of Administration:	IVT or IV (Q4W)	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab), ADA
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

表 2.6.5.4-1 カニクイザル2カ月反復硝子体内及び静脈内投与（4週1回，3回投与）（続）

TK Parameters						
IVT Dose Level (mg/right eye/dose):	**1.5 (Group 2)**		**3 (Group 3)**		**6 (Group 4)**	
Sex: No. of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Serum: Mean (CV%) or [Individual Value]						
Day 1 - Dosing Phase						
T_{max} (h)	38.7 (75)	38.7 (75)	22.0 (0)	38.7 (75)	22.0 (0)	32.0 (70)
C_{max} (µg/mL)	2.57 (10)	2.29 (16)	5.86 (25)	5.41 (26)	11.0 (15)	12.4 (17)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg•h/mL)	427 (17)	384 (5)	878 (21)	841 (14)	1690 (10)	1670 (7)
Day 57- Dosing Phase						
T_{max} (h)	72 (0)	[72, 72]	[72, 22]	[72, 22]	[72, 22]	34.5 (72) [a]
C_{max} (µg/mL)	0.966 (35)	[1.96, 1.77]	[2.68, 3.46]	[2.63, 4.46]	[8.04, 12.2]	7.06 (29) [a]
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg•h/mL)	145 (49)	[337, 351]	[522, 600]	[222, 729]	[1640, 1790]	914 (72) [a]
Vitreous Humor Right Eye Concentration (µg/mL): Mean (CV%) or [Individual Value]						
Dosing Phase Day 71	16.1 (42)	30.4 (52)	42.9 (24)	[24.5, 61.5]	NA	[127, 201]
Recovery Phase Day 29	NS	NS	NS	NS	[0.0519, 0.0383]	[0.0638, 0.0607]
Serum: Number of ADA Positive Animals						
Dosing Phase Day 1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/5	0/5
Dosing Phase Day 29	2/3	1/3	1/3	1/3	3/5	4/5
Dosing Phase Day 57	2/3	1/3	2/3	2/3	3/5	4/5
Dosing Phase Day 71	2/3	1/3	2/3	2/3	3/5	4/5
Recovery Phase Day 29	NS	NS	NS	NS	0/2	2/2

表 2.6.5.4-1 カニクイザル2カ月反復硝子体内及び静脈内投与（4週1回，3回投与）（続）

TK Parameters		
IV Dose Level (mg/kg):	**5 (Group 6)**	
Sex: No. of Animals	**M: 5**	**F: 5**
Serum: Mean (CV%)		
Day 1 - Dosing Phase		
T_{max} (h)	0.45 (112)	0.08 (0)
C_{max} (µg/mL)	142 (11)	155 (9)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg•h/mL)	6140 (7)	5780 (7)
Day 57 - Dosing Phase		
T_{max} (h)	0.39 (137) [b]	0.63 (79)
C_{max} (µg/mL)	163 (14) [b]	159 (7)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg•h/mL)	6370 (6) [b]	5580 (38)
Serum: Number of ADA Positive Animals		
Dosing Phase Day 1	0/5	0/5
Dosing Phase Day 29	4/5	2/5
Dosing Phase Day 57	4/5	2/5
Dosing Phase Day 71	4/5	4/5
Recovery Phase Day 29	1/2	2/2

Additional information: Animals in Groups 1, 2, 3, and 4 were dosed intravitreally. Animals in Groups 5 and 6 were dosed intravenously. Three males and one female given 6 mg/eye and one female given 3 mg/eye did not receive the 3rd monthly dose on Day 57 of the dosing phase due to the presence of ocular inflammation. One animal in the control group had one confirmed positive ADA sample post-dose. ADA positivity in the control group can be explained by the incorrect dose of faricimab. TK parameters were estimated by non-compartment analysis. Some animals excluded from the mean of TK parameters due positive results for ADA.

[a] n=4; [b] n=3.

ADA=Anti-drug antibody; AUC=area under the curve; C_{max} =maximum concentration; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; NA=not applicable; NS=no sample; IV=intravenous; IVT=intravitreal; M=male. T_{max}=time to maximum concentration

表 2.6.5.4-2 カニクイザル6カ月反復硝子体内投与（4週1回，7回投与）

Test Article: Faricimab
Location in CTD: 4.2.3.2-4

Species:	Cynomolgus monkey	**Dose:**	0.5, 1.5, or 1.5/3 mg/eye (50 µL/right eye)
Sex (M/F)/No. of Animals:	3–8M/3–8F/group	**Sample:**	Serum and vitreous humor
Vehicle/Formulation:	[redacted]mmol/L [redacted] buffer, [redacted]mmol/L sodium chloride, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted] mmol/L sucrose, pH [redacted]	**Sampling Time:**	Serum Days 1 and 141 (all animals): Predose, 1, 7, 24, and 72 hours post-dose; Day 29: Predose (Group No.1(control), 2 and 3) Predose, 1, 7, and 72 hours post-dose (Group No. 4 only) Days 58, 85, and 113 (all animals): Predose and 24 hours post-dose TK sampling for ADA: Predose of Days 1 and 141(all animals) and Day 29 (Group No. 4), and prior to necropsy of all scheduled (Dosing Phase Day 184, Recovery Phase Day 92) and unscheduled sacrifices. Vitreous humor (all animals): Samples were collected at scheduled (Dosing Phase Day 184, Recovery Phase Day 92) and unscheduled sacrifices.
Method of Administration:	IVT (Q4W)	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab), ADA
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

表 2.6.5.4-2 カニクイザル6カ月反復硝子体内投与（4週1回，7回投与）（続）

TK Parameters: Dose (mg/eye/dose):	0 (Control)		0.5 (Group 2)		1.5 (Group 3)		1.5/3 (Group 4)	
Sex: No. of Animals	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Serum: Mean (CV%) or [Individual Value]								
Dosing Phase Day 1								
T_{max} (h)	NA	NA	56.0 (49)	40.0 (69)	42.5 (57) [a]	48.5 (55) [a]	42.5 (57) [a]	48.5 (55) [a]
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	0.374 (18)	0.668 (20)	1.36 (23) [a]	2.37 (24) [a]	1.36 (23) [a]	2.37 (24) [a]
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg•h/mL)	NA	NA	20.0 (22)	39.5 (19)	76.5 (28) [a]	138 (20) [a]	76.4 (27) [a]	138 (20) [a]
Dosing Phase Day 29								
T_{max} (h)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	55.8 (54)	39.5 (88)
C_{max} (µg/mL)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	1.85 (45)	3.82 (21)
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg•h/mL)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	105 (48)	225 (22)
Dosing Phase Day 141								
T_{max} (h)	NA	NA	40.0 (69)	56.0 (49)	[24, 72]	60.0 (40) [b]	52.8 (50) [c]	72.0 (0) [d]
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	0.204 (68)	0.236 (73)	[1.16, 1.75]	1.68 (29) [b]	1.83 (34) [c]	2.47 (75) [d]
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg•h/mL)	NA	NA	[19.4, 15.2]	[26.0]	[68.4, 98.8]	95.3 (31) [b]	116 (36) [c]	163 (62) [e]
Vitreous Humor Right Eye Concentration (µg/mL), Mean (CV%)								
Terminal Sacrifice (Dosing Phase Day 184)	BLQ	BLQ	4.00 (53)	5.72 (37)	17.2 (97) [f]	14.4 (55) [f]	44.9 (42) [c]	4.13 (137) [c]
Recovery Sacrifice (Recovery Phase Day 92)	BLQ	BLQ	NS	NS	NA	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5.4-2 カニクイザル6カ月反復硝子体内投与（4週1回，7回投与）（続）

ADA Analysis:								
Dose (mg/eye/dose):	**0 (Control)**		**0.5 (Group 2)**		**1.5 (Group 3)**		**1.5/3 (Group 4)**	
Sex: No. of Animals	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Serum								
Number of Positive Animals								
Dosing Phase Day 1	0/5	0/5	0/3	0/3	0/5	0/5	0/8	0/8
Dosing Phase Day 29	NS	NS	NS	NS	NS	NS	4/8	3/8
Dosing Phase Day 141	0/4	0/5	1/3	3/3	2/4	3/5	5/8	5/8
Dosing Phase Day 184	0/4	0/4	1/3	3/3	2/4	2/5	5/8	4/8
Recovery Phase Day 92	0/1	0/1	NS	NS	NA	0/2	2/3	0/3
Vitreous Humor								
Number of Positive Animals								
Unscheduled or terminal sacrifice (Dosing Phase Day184)	0/4	0/4	0/3	1/3	1/4	1/3	1/5	2/5
Interium or recovery sacrifice (Recovery Phase Day 92)	0/1	0/1	NS	NS	1/1	0/2	2/3	0/3
Additional information: TK parameters were estimated by non-compartment analysis. Some animals excluded from the mean of TK parameters due positive results for ADA. Animals in Group 4 were given 1.5 mg/eye/dose on Day 1 and 3 mg/eye/dose from Day 29 onward. On Day 1 of the dosing phase animals in Groups 3 and 4 were dosed at the same level (1.5 mg/right eye). Therefore, the mean (CV%) toxicokinetic parameters for the day were calculated together (n=13).								

[a] n=13 (total number of Group 3 and Group 4); [b] n=4; [c] n=5; [d] n=7; [e] n=6; [f] n=3

ADA=Anti-drug antibody; AUC=area under the curve; BLQ=below the limit of quantification; C_{max} =maximum concentration; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; NA=not applicable; NS=no sample; IVT=intravitreal; M=male; T_{max}=time to maximum concentration.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当なし

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復静脈内投与

Test Article: Faricimab

Location in CTD: 4.2.3.5.2-1

Species:	Cynomolgus monkey	**Dose (mg/kg):**	1, 3 mg/kg/week
Sex (M/F)/No. of Animals:	18F/group	**Sample:**	Serum
Vehicle/Formulation:	[redacted]mM L-histidine/acetate buffer, [redacted] mM sodium chloride, [redacted]mM sucrose, [redacted]mM L-methionine, [redacted]% polysorbate 20 (pH 5.5)	**Sampling Time:**	GD20 and GD48: Dam (predose, 1 hour post-dose) GD100: Dam and Fetus
Method of Administration:	IV weekly (GD 20, 27, 34, 41, 48)	**Analyte:**	RO6867461 (faricimab), ADA
Feeding Condition:	Fed	**Assay:**	ELISA

TK Results:			
Daily Dose (mg/kg/week):	**0 (Control)**	**1**	**3**
Number of Pregnant Dams:	18	18	18
Serum Concentration (µg/mL):			
Mean (CV%)			
GD 20, 1h post-dose	BLQ	36.4 (16.7)	108.7 (16.8)
GD 48, 1h post-dose	BLQ	23.4 (67.4) [e]	47.7 (107.9) [f]
GD 48, 1h post-dose (animals with ADA titer > 320 excluded)	BLQ	37.5 (13.7) [a]	114.2 (16.7) [b]
GD 100, Dam	BLQ [d]	BLQ [e]	BLQ [c]
GD 100, Fetus	BLQ [d]	BLQ [e]	BLQ [f]
ADA Occurrence:			
Number of Positive Animals			
GD 20, Dam	0/18	0/18	1/18
GD 48, Dam	1/18	10/13	15/15
GD 100, Dam	0/17	10/13	14/15
GD 100, Fetus	0/17	7/13	14/15

表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復静脈内投与（続）

Additional information:

[a] Animals in G2 (1 mg/kg/week) [redacted], and [redacted] were ADA negative. Animal [redacted] revealed a titer of 80 and animal [redacted] had a titer of 320 at GD48, 0 hours. The exposure results from these 5 animals were used for the calculation of Mean serum concentration (n=5). For 4 animals ([redacted]), there was not sufficient sample volume left to perform titration of the GD48 positive ADA samples. Because the titer for these 4 animals is unknown, the TK results couldn`t be taken into consideration for the calculation of mean serum concentration.

[b] All animals in G3 (3 mg/kg/week) developed ADAs. The following 5 animals developed a weak ADA response with titers ≤ 320 at GD48 ([redacted] titer 80; [redacted] titer 320; [redacted] titer 160; [redacted] titer 10, [redacted] titer 10). These 5 animals were included in the calculation of the mean serum concentration (n=5). For 3 animals ([redacted]), there was not sufficient sample volume left to perform titration of the GD48 positive ADA samples. Because the titer for these three animals is unknown, the TK results couldn`t be taken into consideration for the calculation of mean serum concentration.

[c] One animal ([redacted]) had a concentration of 0.00275 μg/mL, and other samples from 14 animals were BLQ (n=15).

[d] n=17; [e] n=13; [f] n=15; ADA=anti-drug antibody; BLQ=blow limit of quantitation; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; GD=gestation day; IV=intravenous.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

該当なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし