目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.1.1 急性毒性 6
2.6.6.1.2 反復投与毒性 6
2.6.6.1.3 遺伝毒性 7
2.6.6.1.4 がん原性 7
2.6.6.1.5 生殖発生毒性 7
2.6.6.1.6 局所刺激性 7
2.6.6.1.7 その他の毒性 7
2.6.6.2 急性毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.3.1 ウサギを用いた 2 週間（2 週ごと，計 2 回）投与試験 8
2.6.6.3.2 カニクイザル 2 週間（2 週ごと，計 2 回）投与試験 9
2.6.6.3.3 カニクイザル 2 カ月間（4 週ごと，計 3 回）投与試験（4 週間回復性試験） 10
2.6.6.3.4 カニクイザル 6 カ月間（4 週ごと，計 7 回）投与試験（13 週間回復性試験） 12
2.6.6.4 遺伝毒性試験 14
2.6.6.5 がん原性試験 14
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 14
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 14
2.6.6.6.2 胚•胎児発生に関する試験 14
2.6.6.6.3 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 15
2.6.6.7 局所刺激性試験 15
2.6.6.8 その他の毒性試験 15
2.6.6.8.1 ヒト正常組織を用いた交差反応性試験 15
2.6.6.8.2 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験 16
2.6.6.8.3 補体活性化に関する *in vitro* 試験 16
2.6.6.9 考察及び結論 16
2.6.6.9.1 眼又は心臓における炎症反応 16
2.6.6.9.1.1 眼における炎症反応 17
2.6.6.9.1.2 心臓における炎症反応 17
2.6.6.9.1.3 毒性試験における全身曝露 17
2.6.6.9.2 がん原性 18
2.6.6.9.3 生殖発生毒性 18
2.6.6.9.4 その他の毒性 19

2.6.6.9.5 結論 19
2.6.6.10 図表 19
2.6.6.11 参考文献 19

表一覧

表 2.6.6.1-1 ファリシマブの毒性試験一覧 5

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ERG	electroretinography	網膜電図
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ –グルタミルトランスペプチダーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学的検査
IL	interleukin	インターロイキン
IOP	intraocular pressure	眼圧
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
JET	jacketed external telemetry	体外ジャケット式テレメトリーシステム
MFD	Maximum feasible dose	投与可能な最高用量
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
RDW	red blood cell distribution width	赤血球容積分布幅
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A	血管内皮増殖因子 A

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ファリシマブは，血管内皮増殖因子 A（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 G1（IgG1）抗体である。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，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫（DME）に対して治療効果を発揮することが期待される（2.6.1.1.3項参照）。

ICH S6（R1）（平成24年3月23日　薬食審査発0323第1号「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」について）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硝子体内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，静脈内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。

毒性評価動物種にカニクイザルを選択した理由は以下のとおりである。①標的に対する交差結合性がヒトと同等である（資料番号4.2.1.1-1）。②眼の解剖学的及び機能的特徴が類似している。③硝子体内投与に対する適合性が優れている。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抗薬物抗体（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の点をいずれも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一覧を以下の表 2.6.6.1-1に示した。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，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並びに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を，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）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。安全性薬理については，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。

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。

表 2.6.6.1-1 ファリシマブの毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間 資料番号（試験番号）	動物種又は 試験系	投与経路	投与量又は 適用濃度	GLP 適合性
反復投与毒性試験				
2週間，2週ごと計2回 （予備試験） 4.2.3.2-1 [1053362]	Dutch-Belted ウサギ	IVT IV	1.5, 3, 6 mg/眼 [a b f] 3, 10 mg/kg	非
2週間，2週ごと計2回 （予備試験） 4.2.3.2-2 [1053363]	カニクイザル	IVT IV	1.5, 3, 6 mg/眼 [a b] 0[c], 3, 10 mg/kg	非
2カ月間（4週間回復） 4週ごと計3回 4.2.3.2-3 [1053361]	カニクイザル	IVT IV	0[c], 1.5, 3, 6 mg/眼 [a g] 0[c], 5 mg/kg	適
6カ月間（13週間回復） 4週ごと計7回 4.2.3.2-4 [1057630]	カニクイザル	IVT	0[c], 0.5, 1.5, 1.5/3 mg/眼 [a e h]	適
生殖発生毒性試験				
胚•胎児発生に関する試験 器官形成期，週1回，計5回， 4.2.3.5.2-1 [1093222]	カニクイザル	IV	0[d], 1, 3 mg/kg	適
その他の試験				
組織交差反応性試験 4.2.3.7.7-1 [1055832]	ヒト組織	*In vitro*	1, 20 µg/mL	非
組織交差反応性試験 4.2.3.7.7-2 [1056445]	ヒト組織	*In vitro*	1, 20 µg/mL	適
サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験 4.2.3.7.7-3 [1055400]	ヒト全血	*In vitro*	0.1, 1, 10, 100 µg/ml	非
補体活性化に関する *in vitro* 試験 4.2.3.7.7-4 [1059118]	ヒト全血	*In vitro*	0.1, 1, 10, 100 µg/ml	非

IVT：硝子体内投与，IV：静脈内投与，GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

a：被験物質投与（右眼），溶媒投与（左眼）

b：（溶媒）[redacted] mmol/L [redacted]緩衝液，[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム，[redacted]%（w/v）ポリソルベート20，[redacted] mmol/L 精製白糖，[redacted] mmol/L [redacted]，pH [redacted]

c：（溶媒）[redacted] mmol/L [redacted]緩衝液，[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム，[redacted]%（w/v）ポリソルベート20，[redacted] mmol/L 精製白糖，pH [redacted]

d：（溶媒）[redacted] mmol/L L-ヒスチジン／酢酸緩衝液，[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム，[redacted]%（w/v）ポリソルベート20，[redacted] mmol/L 精製白糖，[redacted]mmol/L L-メチオニン，pH 5.5

e：初回投与のみ1.5 mg/眼/回を右眼に硝子体内投与し，以降は3 mg/眼/回を投与した。

f：1.5 mg/眼投与群の2例を除いた全個体は単回投与のみ（6 mg/眼投与群の個体は2回目の投与前に剖検した）。

g：3 mg/眼投与群の6例中1例及び6 mg/眼投与群の10例中4例については，臨床的な眼炎症が認められたため，3回目の投与を実施しなかった。

h：1.5 mg/眼投与群の10例中2例及び1.5/3 mg/眼投与群の16例中1例では，重度の眼炎症が認められたことから，1.5 mg/眼投与群の2例はそれぞれ2回目，5回目投与後に投与を中断し，1.5/3 mg/眼投与群の1例では6回目投与を実施しなかった。1.5/3 mg/眼投与群の別の1例については，眼炎症は認められなかったが，重度の眼炎症が認められた同群個体との取り違えにより6回目の投与を実施しなかった。

注：下線部で示された投与量は反復投与毒性試験の無毒性量である。

各試験結果の概要を以下に示す。

2.6.6.1.1 急性毒性

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/眼の用量まで硝子体内投与をした場合又は最大10 mg/kg まで静脈内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。

2.6.6.1.2 反復投与毒性

- 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，硝子体内又は静脈内投与した。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，硝子体内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 の用量で静脈内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，硝子体内又は静脈内投与した。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。硝子体内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 11 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 陽性が確認された。
- 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，硝子体内又は静脈内投与した。硝子体内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/kg 硝子体内投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg 静脈内投与群の雄 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。ファリシマブを硝子体内又は静脈内投与した 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/回の硝子体内投与では雌 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）は硝子体内投与で 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，硝子体内投与した際，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。

2.6.6.1.3 遺伝毒性

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）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。

2.6.6.1.4 がん原性

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）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。

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。カニクイザルを用いた非臨床毒性試験成績，臨床情報の蓄積及びファリシマブの作用機序からは，細胞増殖活性の増強や免疫抑制作用は想定されない。加えて，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。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性

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，母動物に対し静脈内投与した。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 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。

2.6.6.1.6 局所刺激性

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硝子体内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。これらの試験では硝子体内投与群において，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，硝子体内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。

2.6.6.1.7 その他の毒性

1) 組織交差反応性

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

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，ファリシマブの硝子体内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

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。

2.6.6.2 急性毒性試験

（資料番号：4.2.3.2-1，4.2.3.2-2，4.2.3.2-3，4.2.3.2-4）

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。

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，ファリシマブを最大6 mg/眼/回の用量まで硝子体内投与をした場合又は最大10 mg/kg まで静脈内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。すべての試験で硝子体内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。

以上のことから，ウサギ又はカニクイザルにおいて硝子体内投与で6 mg/眼/回まで，静脈内投与で10 mg/kg まで，ファリシマブの単回投与後における忍容性は良好であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ウサギを用いた2週間（2週ごと，計2回）投与試験

（資料番号：4.2.3.2-1）

Dutch-Belted ウサギ（各群雌雄2例）の左眼に溶媒を，右眼にファリシマブを1.5，3又は6 mg/眼/回の用量で2週ごと，計2回硝子体内投与した。別の各群雌雄2例に対しては，ファリシマブを3又は10 mg/kg で2週ごと，計2回静脈内投与した。投与期間中は生死を確認するとともに一般状態観察，体重測定，眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査，倒像検眼鏡検査），眼圧（IOP）測定，血液学的検査，血液生化学的検査，血清中ファリシマブ濃度測定及び ADA 測定を実施した。また，安楽死処置後に剖検，病理組織学的検査及び硝子体液中ファリシマブ濃度測定を実施した。

硝子体内投与における投与量は，硝子体内投与を臨床適用とする VEGF 阻害薬ラニビズマブの臨床適用用量及び投与可能な最高用量（MFD）に基づき設定した。低用量については，ラニビズマブの臨床適用用量である0.5 mg/眼/回に，ラニビズマブとファリシマブの分子量比を掛け合わせた1.5 mg/眼/回を薬効用量と推定し設定した。高用量は，MFD である6 mg/眼/回に設定した。用量反応性を評価するため，3 mg/眼を中用量に設定した。静脈内投与における投与量は，3 mg/kg 及び10 mg/kg を設定した。これは推定薬効用量である1.5 mg/眼/回を硝子体内投与した際の AUC のそれぞれ17倍及び56倍に当たる。

試験結果を表2.6.7.6-1に示した。

硝子体内投与群の大半の個体でファリシマブ投与後に重度の眼炎症が認められ，最終投与（Day 15）は1.5 mg/眼/回の雌雄各1例に対してのみ実施し，6 mg/眼/回の全例は最終投与前に早期剖検した。また血液採取後の状態悪化により，10 mg/kg を静脈内投与した雌1例を最終投与後2日目（Day 17）に切迫剖検した。その他の個体は最終投与後2日目に試験計画に従い剖検した。

ウサギに対する1.5，3及び6 mg/眼/回の硝子体内投与により，すべての投与群で初回投与後9

日目から，ファリシマブ投与眼の大半に重度の眼炎症が認められた。眼科学的検査及び眼圧測定における所見は，結膜充血，混濁，眼球突出，角膜浮腫及び眼圧の上昇であった。病理組織学的検査では，すべての投与群で角膜輪部／前部ぶどう膜及び視神経に亜急性炎症が認められた。

1.5及び6 mg/眼/回の硝子体内投与では上部網膜の壊死及び瘢痕形成を伴う変性が，3及び6 mg/眼/回では髄翼の変性がそれぞれ発現した。6 mg/眼/回の硝子体内投与では，ファリシマブ投与により，血液学的検査／血液生化学的検査において網状赤血球数，血漿中フィブリノーゲン，及び血清トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）の上昇が認められたが，軽微であり毒性学的な意義は低いと考えられた。

3及び10 mg/kg の静脈内投与では，肝臓の凝固壊死及び心筋の変性／壊死が認められ，血液学的検査／血液生化学的検査において好酸球数の増加及び血清トランスアミナーゼ（AST，ALT）の上昇が認められた。すべての静脈内投与群で網状赤血球数，赤血球容積分布幅（RDW），白血球亜集団数，血漿中フィブリノーゲン及び／又は γ–グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）の上昇が認められたが，軽微であり毒性学的な意義は低いと考えられた。

ファリシマブの最高血清中濃度（C_{max}）及び濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}336h}$）は，硝子体内及び静脈内の両投与経路において用量に比例して増加し，いずれの投与経路でも雌雄間で顕著な差や一貫した差は認められなかった。各投与経路でファリシマブを投与したすべての個体で，初回投与後少なくとも1時点において ADA 陽性が確認された。ウサギにおける ADA の発現を伴う眼炎症は，ラニビズマブの単回硝子体内投与による局所刺激性試験でも報告されているほか[1)]，最近ではいくつかの開発中の硝子体内投与製剤においても認められている[2)]。本試験で認められた眼炎症も，ADA 産生を伴う免疫反応に関連するものと考えられた。

以上のとおり，本試験においてファリシマブを硝子体内投与したすべての群において免疫に関連する反応によると考えられる重度の眼炎症が，静脈内投与したすべての群において複数の臓器で壊死が認められたことから，いずれの投与経路においても忍容性は低いと判断された。よって，NOAEL は算出されなかった。また，ファリシマブに対する ADA を介した免疫介在性の有害作用により，ウサギではこれ以上の試験を実施しなかった。

2.6.6.3.2 カニクイザル2週間（2週ごと，計2回）投与試験

（資料番号：4.2.3.2-2）

カニクイザル（各群雌雄2例）の左眼に溶媒を，右眼にファリシマブを1.5，3又は6 mg/眼/回の用量で2週ごと，計2回硝子体内投与した。また，別の各群雌雄2例に対しファリシマブを0（溶媒），3又は10 mg/kg で2週ごと，計2回静脈内投与した。投与期間中は生死を確認するとともに一般状態観察，体重測定，眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査，倒像検眼鏡検査），眼圧測定，血液学的検査，血液生化学的検査，血清中ファリシマブ濃度測定及び ADA 測定を実施した。また，最終投与後2日目（Day 17）にすべての動物を剖検し，病理組織学的検査及び硝子体液中ファリシマブ濃度測定を実施した。

硝子体内投与における投与量は，硝子体内投与を臨床適用とする VEGF 阻害薬ラニビズマブの臨床適用用量及び MFD に基づき設定した。低用量については，ラニビズマブの臨床適用用量である0.5 mg/眼/回に，ラニビズマブとファリシマブの分子量比を掛け合わせた1.5 mg/眼/回を薬効用量と推定し設定した。高用量は，MFD である6 mg/眼/回に設定した。用量反応性を評価するため，3 mg/眼/回を中用量に設定した。静脈内投与における投与量は，3 mg/kg 及び10 mg/kg を設定した。これは推定薬効用量である1.5 mg/眼/回を硝子体内投与した際のそれぞれ AUC の17倍及び56倍に当たる。

試験結果を表2.6.7.6-1に示した。

カニクイザルに対し，ファリシマブを1.5，3又は6 mg/眼/回の用量にて2週ごと計2回硝子体

内投与したところ，良好な忍容性が認められた。カニクイザルでは，一般状態，体重測定，眼科学的検査，眼圧測定，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検及び病理組織学的検査において，ファリシマブに関連する局所又は全身性の影響は認められなかった。硝子体内投与群では，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。別途設定した投与群に同じ投与間隔でファリシマブ3又は10 mg/kg を静脈内投与した際にも，影響は認められなかった。ファリシマブを投与した個体20例中11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 陽性が確認された。

硝子体内投与及び静脈内投与のすべての個体において，試験期間を通して，ファリシマブの曝露が認められた。硝子体内投与群では1.5～6 mg/眼/回の範囲において，雄では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336h}$ は用量比を下回る増加を示したが，雌ではいずれも用量に比例した増加を示した。6 mg/眼/回で硝子体内投与した群を除き，両投与経路においてファリシマブの全身曝露量は概して雄で高値であった。

以上のとおり，カニクイザルを用いてファリシマブを1.5，3又は6 mg/眼/回の用量にて2週ごと計2回硝子体内投与あるいは3又は10 mg/kg の用量にて静脈内投与したところ，忍容性は良好であり，ファリシマブに関連する局所又は全身性の影響は生じなかった。したがって，NOAEL は硝子体内投与で6 mg/眼/回（雌雄平均 $AUC_{0\text{-}336h}$ = 1195 µg•h/mL，C_{max} = 6.7 µg/mL），静脈内投与で10 mg/kg（雌雄平均 $AUC_{0\text{-}336h}$ = 16,450 µg•h/mL，C_{max} = 378 µg/mL）と判断した。

2.6.6.3.3 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）

（資料番号：4.2.3.2-3）

カニクイザル（各群雌雄3例又は5例）の左眼に溶媒を，右眼にファリシマブを0（溶媒），1.5，3，又は6 mg/眼/回の用量で4週ごと計3回硝子体内投与した。また，別の各群雌雄5例に対しファリシマブを0（溶媒）又は5 mg/kg で4週に1回，計3回静脈内投与した。硝子体内投与の溶媒対照群及び高用量群並びに静脈内投与群の雌雄各2例は，投与期間終了後（Day 71）より4週間の回復性試験に供した。

試験期間中は生死を確認するとともに一般状態観察，体重測定，摂餌量，呼吸数並びに体温測定，神経学的検査，心電図測定（体外ジャケット式テレメトリーシステム［JET］による），眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査，倒像検眼鏡検査），眼圧測定，SD-OCT，眼底検査（眼底カメラ，フルオレセイン蛍光眼底造影［FFA］），網膜電図（ERG），血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，血清中ファリシマブ濃度測定及び ADA 測定を実施した。また，最終投与後14日目（Day 71）及び4週間の回復期間終了時に剖検し，器官重量測定，病理組織学的検査，硝子体液中ファリシマブ濃度測定及び IHC を実施した。なお，静脈内投与の溶媒対照群全例については，剖検及び病理組織学的検査を実施せず，投与期間又は回復期間中の評価が終了した時点で試験から除外した。

投与経路は，臨床適用経路と同じ硝子体内投与を選択した。加えて，ファリシマブの全身的な影響を評価するため，静脈内投与も実施した。各投与経路における投与量は，カニクイザル2週間試験（1.5，3又は6 mg/眼/回［IVT］若しくは0，3又は10 mg/kg［IV］で2週ごと，計2回投与［2.6.6.3.2項参照］）に基づき設定した。この試験では，すべての群においてファリシマブは良好な忍容性を示したことから，硝子体内投与は MFD である6 mg/眼/回を高用量とし2週間試験と同じ投与量を設定した。静脈内投与は，硝子体内投与における高用量の曝露量に対し AUC で7倍に相当する5 mg/kg を設定した。

試験結果を表2.6.7.7.1-1に示した。

硝子体内投与の溶媒対照群雌1例において，SD-OCT のために実施した麻酔及び挿管に起因した呼吸異常が認められたため，Day 65で切迫剖検した。それ以外の動物に死亡例又は切迫剖検は発生しなかった。

眼科学的検査において，1.5 mg/眼/回の硝子体内投与では，ファリシマブの忍容性は良好であった。3又は6 mg/眼/回を硝子体内投与した眼では重度の眼炎症が6 mg/眼/回の2例で2回目投与前に，3又は6 mg/眼/回の3例では2回目投与後に認められ，炎症の重症度からこれらの動物では3回目の投与を実施しなかった。眼の炎症に対しては抗炎症治療を実施し，部分的な回復が認められた。

SD-OCT 及び眼底検査では，眼炎症を示唆する所見が被験物質を投与した眼に限局して認められた。ERG では，炎症の認められた被験物質投与眼において暗順応における B 波の振幅が抑制されたが，6 mg/眼/回の雄1例を除いて投与期間終了時までに回復した。5 mg/kg の静脈内投与では，大半の個体において ADA が認められたが，眼科所見又は全身性の毒性所見は認められなかった。

病理組織学的所見において，1.5 mg/眼/回の硝子体内投与の雌1例で，被験物質投与眼の視神経乳頭においてごく軽微の血管周囲形質細胞／混合細胞の浸潤が認められた。

3又は6 mg/眼/回の少なくとも1例以上で，ごく軽微から軽微の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／混合細胞の浸潤が認められた。視神経乳頭における血管周囲形質細胞／混合細胞の浸潤及び網膜／硝子体内層の混合細胞浸潤は，倒像検眼鏡検査における血管周囲鞘形成及び硝子体細胞と一致して認められた。6 mg/眼/回の雄2例において網膜及び網膜下層の出血を伴うごく軽微から軽微の変性及び色素沈着マクロファージが認められ，これらは視神経乳頭及び網膜内層の炎症細胞浸潤の二次的な変化と考えられた。視神経乳頭，網膜／硝子体内層及び前部ぶどう膜／角膜縁における細胞浸潤は，被験物質に対する免疫介在性の反応によるものと考えられた。IHC による評価では，1.5 mg/眼/回の雌1例，3 mg/眼/回の雄1例及び雌2例，6 mg/眼/回の雄3例及び雌1例において，ADA と思われるカニクイザル IgG 及び IgM 並びに補体成分 C3 を含む顆粒の沈着が検出された。したがって，被験物質投与眼組織における所見は免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化によるものと考えられた。

6 mg/眼/回を硝子体内投与した雄では，ごく軽微から中等度の胸腺萎縮／退縮と，平均副腎重量／体重比の低下を伴うごく軽微な副腎皮質束状帯の厚さの減少が認められたが，これらはファリシマブの直接的な影響ではなくストレスによる二次的な変化と考えられた。

4週間の回復期間終了時点で，ファリシマブに関連した眼の所見は認められなかった。6 mg/眼/回硝子体内投与群の雄1例及び5 mg/kg 静脈内投与群の雄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。5 mg/kg 静脈内投与群の個体では本所見は ADA の発現と関連していたことから，この好発部位（大動脈起始部）に生じる血液の乱流（流体力）に起因する免疫複合体の沈着が示唆された[3) 4)]。IHC において，ADA と考えられるカニクイザルの免疫グロブリン並びに補体成分 C3を含む顆粒の沈着が検出された。したがって，心臓の組織における所見は免疫介在性（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。

呼吸数並びに体温測定，神経学的検査，心電図測定において，ファリシマブの投与に関連した変化は認められなかった。

硝子体内投与及び静脈内投与のすべての個体において，投与期間を通して各回投与後14日間にわたり血清中にファリシマブが検出されたが，回復14及び29日目では，いずれの投与経路においてもほぼ検出されなかった。硝子体内投与群では1.5～6 mg/眼/回の範囲において，$AUC_{0\text{-}336h}$ は用量に比例して増加した。いずれの投与経路でも，3回目投与（Day 57）後の抗体曝露量に蓄積は認められず，雌雄間で差は認められなかった。硝子体内投与群において，投与期間終了時の硝子体液中ファリシマブ濃度は概ね用量依存的に増加した。

ファリシマブを硝子体内又は静脈内投与した32例のうち22例で，投与期間中の少なくとも1時点以上で ADA 陽性であった。ADA 陽性個体では3回目投与（Day 57）後に全身曝露量の低下が認められた。

以上のとおり，ファリシマブの1.5 mg/眼/回の硝子体内投与で雌1例のみにおいて病理組織学

的検査で視神経乳頭にごく軽微な血管周囲形質細胞／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た。したがって，NOAEL は硝子体内投与で1.5 mg/眼/回（3回目投与後の雌雄平均 $AUC_{0\text{-}336h}$= 245 μg•h/mL，C_{max} = 1.42 μg/mL，投与期間終了後剖検時の硝子体液中濃度の雌雄平均 23.3 μg/mL）と判断した。

2.6.6.3.4 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）

（資料番号：4.2.3.2-4）

カニクイザル（各群雌雄3例［0.5 mg/眼/回］，5例［溶媒対照及び1.5 mg/眼/回］又は8例［1.5/3 mg/眼/回］）の左眼に溶媒を，右眼にファリシマブを0（溶媒），0.5，1.5又は1.5/3 mg/眼/回の用量で4週ごと計7回硝子体内投与した。1.5/3 mg/眼/回では，初回投与（Day 1）のみ1.5 mg/眼/回を右眼に硝子体内投与し，以降は3 mg/眼/回を投与した。生存例に応じて硝子体内投与の溶媒対照群及び中用量群の雌雄最大各2例並びに高用量群の雌雄各3例を，投与期間終了後（Day 184）より13週間の回復性試験に供した。

試験期間中は生死を確認するとともに一般状態観察，体重測定，摂餌量，神経学的検査，心電図測定（JET による），眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査，倒像検眼鏡検査），眼圧測定，SD-OCT，眼底検査（眼底カメラ，FFA），ERG，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，血漿中補体活性及び炎症性サイトカイン測定，血小板欠乏血漿解析，血清中ファリシマブ濃度測定及び ADA 測定を実施した。また，最終投与後15日目（Day 184）及び4週間の回復期間終了時に剖検し，器官重量測定，病理組織学的検査，硝子体液中ファリシマブ濃度測定及び IHC を実施した。

各投与経路における投与量は，カニクイザル2カ月試験（0，1.5，3又は6 mg/眼/回［IVT］若しくは0，5 mg/kg［IV］で4週ごと，計3回投与［2.6.6.3.3項参照］）に基づき設定した。この試験において硝子体内投与の NOAEL は1.5 mg/眼/回であり，雌1例のみにおいて病理組織学的検査で視神経乳頭にごく軽微な血管周囲形質細胞／混合細胞浸潤が認められた。したがって，6カ月間反復投与における NOAEL を得るために，0.5 及び1.5 mg/眼/回を低用量及び中用量に設定した。また，用量漸増による忍容性向上を期待し，1.5/3 mg/眼/回を高用量に設定した。

試験結果を表2.6.7.7.2-1に示した。

溶媒対照群雄1例を偶発的な右上腕骨の骨折により Day 64に切迫剖検した。同群の雌1例においても，最終投与前（Day 169）に膀胱の炎症による状態悪化が認められたため，Day 169に切迫剖検した。また，重度の眼炎症の発現により投与継続が困難と判断された1.5 mg/眼/回の雄2例を，それぞれ2回投与後又は5回投与後，少なくとも13週の休薬期間をおいて Day 135又は Day 218に早期剖検した。

眼科学的検査において0.5 mg/眼/回の硝子体内投与は忍容性が良好であり，軽度の前眼部及び後眼部の炎症（房水及び硝子体液中細胞）が散見されたが，頻度及び程度共に溶媒対照群と同等であった。1.5又は1.5/3 mg/眼/回では，一部の個体で前眼部及び後眼部の炎症の増強が認められたが，その他の個体では忍容性が認められた。1.5又は1.5/3 mg/眼/回を硝子体内投与した眼では，房水及び硝子体液中細胞，前眼房でのフィブリン形成，ケラチン様沈殿物，前部水晶体嚢の壊死組織片，散瞳剤点眼後の瞳孔散大不全，硝子体混濁，硝子体中の白色浮遊物，網膜血管周囲の白色鞘形成が認められた。1.5 mg/眼/回の雄2例及び1.5/3 mg/眼/回の雄1例では，重度の眼炎症が認められ，それぞれ2回目，5回目，6回目投与後に投与を中断した。1.5/3 mg/眼投与群の別の雄1例においても重度の眼炎症が認められたため，6回目の投与を実施しなかった。眼の炎症の発現頻度及び程度は用量相関性が低く，個体ごとに異なる反応性を示したことから，免疫介在性の変化と考えられた。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。溶媒を投与した1眼で認められた軽度（微量）の硝子体液中細胞を除き，すべての眼の所見は13週の回復期間終了時点で消失した。1.5又は1.5/3 mg/眼

/回では，各群少なくとも1例で眼内圧の低下が認められ，雌ではDay 36時点で統計学的有意差を持って減少した。本変化はそれらの個体で観察された眼炎症の二次的な変化と考えられた。

眼底検査及び蛍光眼底造影検査において，0.5 mg/眼/回では忍容性が認められた。1.5又は1.5/3 mg/眼/回の一部の個体で血管周囲鞘形成（網膜の炎症性変化）及び中間透光体混濁（炎症を示唆）が認められた。1.5/3 mg/眼/回の雄1例でDay 88に著明な血管周囲鞘形成が認められたが，Day 173時点では中等度まで部分的に回復した。

SD-OCTにおいて，溶媒対照群及び0.5 mg/眼/回の投与眼で忍容性が認められた。1.5 mg/眼/回を投与した眼では概ね軽度の変化であった。一方，1.5/3 mg/眼/回の投与眼では投与期間中に回復性を示すものから悪化するものまで程度は様々であった。網膜神経線維層及び血管壁の肥厚は炎症によるものと考えられた。

血漿中の補体活性及び炎症性サイトカインの測定では，ファリシマブの投与に関連した変化は認められず，直接的にカニクイザルの免疫系に作用する可能性は示唆されなかった。

投与期間終了後の病理学的検査において，ファリシマブの投与に関連した剖検所見及び器官重量の変化は認められなかった。病理組織学的検査では，1.5 mg/眼/回の雄1例，1.5/3 mg/眼/回の雄1例及び雌3例において，ファリシマブを投与した右眼における網膜内層，視神経乳頭，硝子体内への軽微な混合細胞浸潤が認められ，一部の個体では倒像検眼鏡検査における血管周囲鞘形成に一致した。

回復期間終了後の病理組織学的検査では，重度の眼内炎により投薬を中断した1.5 mg/眼/回の雄2例及びDay 169にかけて投与した1.5/3 mg/眼/回の雄1例で，網膜内層，視神経乳頭，硝子体内へのごく軽微から軽微な単核細胞浸潤が認められた。これらの所見は，投与期間終了時点の病理検査で認められた混合細胞浸潤の部分的な回復性を示していると考えられた。1.5/3 mg/眼/回の一部の個体の組織を用いて実施したIHCにおいて，ファリシマブ及びカニクイザルIgG，IgM 並びに補体成分 C3を含む顆粒の沈着が検出されたことから，網膜内層，視神経乳頭，硝子体内への細胞浸潤は免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化によるものと考えられた。

神経学的検査，心電図測定において，ファリシマブの投与に関連した変化は認められなかった。

ファリシマブを投与したすべての個体において，ファリシマブの全身曝露が検出された。血清中のファリシマブは概して6回目投与（Day 141）の雌雄15例中12例において投与後1時間から72時間にかけて検出可能であった。0.5～3 mg/眼/回の範囲において，初回投与後，2回目投与後及び6回目投与後の $AUC_{0\text{-}72h}$ は用量依存的に増加した。6回目投与後の全身曝露は初回及び2回目投与後と比較してすべての用量で低下し，蓄積率は $AUC_{0\text{-}72h}$ として0.006～1.30であった。全身曝露に雌雄間で顕著な差は認められなかった。ファリシマブを投与した動物では，投与期間中及び回復期間を通じて32例中20例において，少なくとも1時点以上でADAが検出され，これらの動物のうち複数個体で ADA に関連してファリシマブの全身曝露量の低下が認められた。

ファリシマブ投与眼における硝子体液中薬物濃度は投与期間中に用量依存的に増加し，13週間の回復期間終了時点ではすべての動物で検出されなかった。硝子体液中の ADA 測定では，0.5 mg/眼/回の6例中1例の右眼で，1.5 mg/眼/回の10例中3例の左眼又は両眼で，1.5/3 mg/眼/回の16例中5例の右眼又は両眼でADA陽性であった。

血小板欠乏血漿の解析において，ファリシマブの硝子体内投与は循環血中のアンジオポエチン-1（Ang-1）又は Ang-2濃度に影響を及ぼさなかった。血小板欠乏血漿中の VEGF 濃度は検出限界以下のため，本解析中ではVEGFに対するファリシマブの影響は検出されなかった。

以上のとおり，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（6回目投与後の雌雄平均 $AUC_{0\text{-}72h}$ = 20.2 μg•h/mL，C_{max} = 0.22 μg/mL，投与期間終了時点の硝子体液中濃度の雌雄平均4.862 μg/mL）と判断した。

2.6.6.4 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）で示される考え方に従い，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。

2.6.6.5 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）で示される考え方に基づき，潜在的な発がん性リスクについて評価した[5)]。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（資料番号4.2.1.1-1），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。

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。ファリシマブの作用機序は，2種類の重要な血管新生刺激因子である VEGF-A 及び Ang-2を同時に中和する（2.6.2.2.1.1参照）というものであり，ファリシマブによる細胞増殖活性の増強は想定されない。また，ファリシマブの血管新生抑制作用は免疫機能に対し抑制的に作用しないと考えられる[5) 6)]。

カニクイザルを用いた最長6カ月間の非臨床毒性試験では，標的分子に関連した眼局所及び全身性の所見は認められておらず，血液学的検査において免疫系への抑制作用を示唆する変化は認められていない。病理組織学的検査において，造血系，免疫系又は内分泌系の臓器及び組織においても毒性所見は認められておらず，過形成や前がん病変は認められていない。加えて，これまでに得られた臨床情報の蓄積において，ファリシマブの発がん性を示唆するもの並びに自然免疫及び獲得免疫に対する明確な負の作用は認められていない（2.7.4参照）。

血管新生阻害による治療は，VEGF 阻害剤であるベバシズマブをはじめとし，抗悪性腫瘍薬として順調に開発されている。ベバシズマブでは卵巣機能不全の報告があるが[7)]，卵胞形成及び卵母細胞の成熟に機能する VEGF を阻害することによる直接的な影響と考えられ[8)]，申請者が入手可能な範囲において他に内分泌系への作用は報告されていない。また VEGF 及び Ang-2の遺伝子欠損動物の情報からも，これらの分子の欠損と発がん性との関連性は低いことが示唆される[9) −11)]。

以上のことから，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。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（資料番号：4.2.3.2-4）

受胎能に及ぼす影響について，性成熟し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評価した。最大1.5/3 mg/回の用量でファリシマブを4週ごと計7回硝子体内投与したところ，雌雄の生殖器官に対する影響は認められなかった。なお，6カ月試験では精子検査を実施していない。また，ファリシマブが有する血管新生阻害作用は雌の性周期に対して有害な作用を及ぼす可能性が明らかであるため[7) 12)]，カニクイザルを用いた6カ月試験において月経周期は観察していない。

2.6.6.6.2 胚•胎児発生に関する試験

（資料番号：4.2.3.5.2-1）

ウサギを用いた探索的な非 GLP 試験において，ADA に関連した重篤な免疫介在性の毒性所見が認められたことから，ファリシマブの胚•胎児発生に関する試験はカニクイザルを用いて実施した。各群18例の妊娠動物に対し，器官形成期にあたる妊娠20日目から妊娠48日目にかけ

て，0，1又は3 mg/kg のファリシマブを週1回静脈内投与した。母動物は妊娠100日目に帝王切開し，得られた胎児の重量及び器官重量並びに外表，内臓，骨格の異常の有無について評価した。

試験結果を表2.6.7.13.1-1に示した。

1 mg/kg 投与群では，対照群及び3 mg/kg 投与群と比較して流産の頻度が高かったが（順に5/18，1/18及び3/18例），既報の平均範囲内であった[13)]。すべての群で母動物におけるファリシマブの忍容性は良好であり，胎盤重量，胎児重量，胎児器官重量，胎児の外表，内臓，骨格の検査においてファリシマブに関連した変化は認められなかった。ファリシマブを投与した母動物の大半で，ADA 産生を伴う血中曝露の低下が認められた。帝王切開時点の胎児血清中においてファリシマブは検出されなかったが，大半の個体で母動物と同様に ADA が検出されたため，母動物の IgG が胎盤を通過したものと考えられた。

したがって，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3 mg/kg/週まで母動物及び催奇形性を含む胚•胎児への毒性は認められなかった。よって，NOAEL は3 mg/kg/週と判断され，最終投与時の平均 C_{max} は投与群で114.2 µg/mL であった。

2.6.6.6.3 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

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において，ファリシマブ投与により ADA が産生され，投与期間を通して十分な血中曝露が維持できなかったことから，本薬の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の実施は適当ではないと判断し，実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

（資料番号：4.2.3.2-1，4.2.3.2-2，4.2.3.2-3，4.2.3.2-4）

独立した局所刺激性試験は実施していない。投与局所での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（硝子体内投与及び静脈内投与）における投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査の結果から取得した。

これらの試験では硝子体内投与群において，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，有害所見とは考えられず毒性学的な意義は低いと考えられた。投与期間中には，硝子体内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。したがって，ファリシマブの硝子体内投与及び静脈内投与における投与局所での忍容性が確認された。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 ヒト正常組織を用いた交差反応性試験

（資料番号：4.2.3.7.7-1，4.2.3.7.7-2）

ファリシマブのヒト正常組織に対する交差反応性を，各種組織の凍結切片を用いた IHC により検討した。1及び20 µg/mL の濃度のファリシマブをビオチン化ロバ抗ヒト IgG（Fcγ フラグメント特異的）である2次抗体と事前に混合した後，形成された免疫複合体を各組織に適用し，ペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジン及びジアミノベンチジンを用いて可視化し，光学顕微鏡下での観察により評価した。

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，胎盤栄養膜細胞及び血管平滑筋細胞において観察された。概して，観察されたファリシマブに対するいずれの染色も，報告されている VEGF-A 及び Ang-2の発現部位と一致しており，未知の交差反応性は認められなかった[14) –18)]。また，ヒト組織において骨髄，

腎臓，肺，リンパ節等では間質の細胞外物質への染色が観察されたが，細胞外へ分泌されたVEGF-A 及び Ang-2に関連した所見と考えられた[18) 19)]。ヒト組織を用いた探索的交差反応性試験でも，同様の標的分布が認められた。

2.6.6.8.2 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験

（資料番号：4.2.3.7.7-3）

ファリシマブによるサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験では，ファリシマブ，低リスク対照薬セツキシマブあるいは高リスク対照薬アレムツズマブを血液（健康成人30ドナーの新鮮な全血）に，0.1，1，10及び100 µg/mL となるように添加し，24時間培養後の血漿中サイトカイン（インターロイキン［IL］6及び8，TNF-α，及びインターフェロン［IFN］γ）を測定した。また，10ドナーについては，血液細胞数の測定とフローサイトメトリーを用いて免疫細胞サブセット解析を実施した。

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。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（IL-6及び IL-8，TNF-α 及び IFN-γ），その絶対量，及び陽性検体の頻度は，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（TNF-αについては1/5～1/30）であった。更に，フローサイトメトリーによる分析では，ファリシマブをヒト全血とともに24時間インキュベートしたとき，全血中の免疫細胞に対するファリシマブの特異的な結合はみられず，免疫細胞枯渇も認められなかった。したがって，ファリシマブの硝子体内投与によりサイトカイン放出症候群を発症するリスクは低いと考えられた。

2.6.6.8.3 補体活性化に関する *in vitro* 試験

（資料番号：4.2.3.7.7-4）

ファリシマブによる補体活性化に関する *in vitro* 試験では，ファリシマブ，溶媒，リン酸緩衝液，高リスク対照薬アレムツズマブ又は補体活性物質（加熱凝集したガンマグロブリン）を血液（健康成人各群10ドナーの新鮮な全血）に，0.1，1，10及び100 µg/mL となるように添加し，45分間培養後の C3a 及び C5a を測定した。

補体活性化に関する *in vitro* 試験の結果から，0.1～100 µg/mL の範囲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。

2.6.6.9 考察及び結論

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硝子体内投与にて最長6カ月間，静脈内投与にて最大2カ月間の毒性試験をGLP適合下で実施した。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，また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。既承認及び開発中の硝子体内投与医薬品に関する報告と同様に，ファリシマブに対する重度の免疫介在性の毒性所見が認められたため[1) 2)]，その後のGLP 試験ではウサギを2種目の動物として用いなかった。

2.6.6.9.1 眼又は心臓における炎症反応

カニクイザルを用いた2カ月及び6カ月間反復投与毒性試験において，ファリシマブ投与に関連して，眼又は心臓の大動脈起始部において，炎症性の変化が認められた。

2.6.6.9.1.1 眼における炎症反応

2カ月及び6カ月試験における眼の病理組織学的所見は概して，眼科学的検査における眼炎症と一致しており，それらの動物では血清中 ADA の出現とそれに伴う全身曝露量の低下が認められた（2.6.4.3.2参照）。試験内で実施した IHC において，眼の所見はヒト化抗体であるファリシマブに対するカニクイザルの免疫介在性反応とそれに伴う補体の活性化に起因することが示された[20)]。2カ月試験における4週間の回復期間及び6カ月試験における13週間の回復期間中には，眼科学的検査において新たな眼の所見は認められなかった。回復期間終了時の病理組織学的検査において，眼における混合細胞並びに単核細胞の浸潤は，投与期間終了時に評価した動物の組織像と比較して部分的な回復を示した。

2.6.6.9.1.2 心臓における炎症反応

2カ月試験における4週間の回復期間の終了時点では，6 mg/眼/回の硝子体内投与及び5 mg/眼/回の静脈内投与の各雄1例において，心臓の大動脈起始部にファリシマブに関連するごく軽微な混合細胞性炎症が認められた。IHC において，ADA と考えられるカニクイザルの免疫グロブリン並びに補体成分 C3を含む顆粒の沈着が検出されたことから，心臓の組織における所見は免疫介在性（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。最高で1.5/3 mg/眼/回を硝子体内投与した6カ月試験においては眼以外の組織に病理組織学的所見は認められなかった。

カニクイザルにおいてはヒト化抗体を構成する成分の蛋白質構造が種差により異物と認識されるため，2カ月間及び6カ月間試験において眼に認められた炎症反応と2カ月間試験において心臓の大動脈起始部にみられた炎症反応は，ヒト化抗体であるファリシマブを投与したことによるカニクイザルの免疫反応に起因するものであり，ヒトへの外挿性は低いと考えられる。なお，ファリシマブの臨床試験における安全性及び免疫原性情報より，ファリシマブの投与後の ADA 発現率は低く，ADA 陽性患者では軽度から中等度かつ回復性のある眼炎症の発現頻度が高いものの，いずれも管理可能であった。その他に視力低下や安全性全般に対する ADA の明らかな影響は認められていない。（2.7.2.3.11，2.7.4.4.1.2参照）。

このような考え方は，既承認の硝子体内投与の眼科適用として上市された抗 VEGF モノクローナル抗体フラグメントであるラニビズマブ及び，ロシュ社が過去に第 III 相臨床試験まで開発した補体 D 因子に対するモノクローナル抗体である FCFD4514S/lampalizumab のカニクイザルを用いた非臨床硝子体内反復投与毒性試験の結果からも支持される。ラニビズマブの非臨床毒性試験おいても眼炎症が認められており，ヒト化抗体であるラニビズマブを投与したことによるカニクイザルの免疫反応に起因すると考えられた。一方で，申請者が入手可能な範囲におけるラニビズマブの臨床使用における安全性及び免疫原性データでは，ラニビズマブ投与と 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なかった[21) 22)]。同様に，ヒト化抗体に対する免疫介在性の反応は FCFD4514S/ lampalizumab のカニクイザルを用いた非臨床毒性試験においても認められたが[23)]，臨床試験においては FCFD4514S/ lampalizumab 投与と免疫介在性の変化及び眼炎症に明らかな関連は認められなかった[24)]。以上の事実より，ファリシマブ投与で認められた非臨床試験での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と考えられた[25)]。

2.6.6.9.1.3 毒性試験における全身曝露

カニクイザルを用いた6カ月間の反復硝子体内投与毒性試験で最高用量に設定した1.5/3 mg/眼/回における C_{max} 及び AUC は，日本人の nAMD 患者及び 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）において臨床推奨用量である6 mg/眼/回を4週ごと計

3回硝子体内投与した際の全身曝露に対しそれぞれ11.0倍（C_{max}）及び1.8倍（AUC）であり，いずれも臨床推奨用量投与時の曝露量を上回っていた。

カニクイザルを用いた2カ月試験及び6カ月試験の硝子体内投与における NOAEL（順に1.5 mg/眼/回，0.5 mg/眼/回）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 及び2.0 mL であることを考慮すると[26]，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硝子体内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。

2.6.6.9.2 がん原性

ファリシマブはバイオテクノロジー応用医薬品であり，ICH S6（R1）に従い，ファリシマブの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なく[5]，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。

2.6.6.9.3 生殖発生毒性

ファリシマブの生殖発生毒性に関しては，唯一の毒性評価可能な動物種であるカニクイザルを用いた反復投与毒性試験及び胚•胎児発生に関する試験において評価した。これらの試験において，雌雄受胎能，妊娠動物及び胚•胎児発生に関する毒性は認められなかった。

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。6カ月間の反復硝子体内投与毒性試験では精子検査を実施していないが，病理組織学的検査において雄性生殖器に所見は認められなかった。同試験では，雌性生殖器においても病理組織学的所見は認められなかった。月経周期は観察していないが，血管新生は卵巣及び子宮内膜の機能に重要な役割を持つため，ファリシマブが有する血管新生阻害作用は雌の性周期に対して有害な作用を及ぼす可能性が考えられた[12]。抗 VEGF-A モノクローナル抗体であるベバシズマブの臨床使用では卵巣機能不全との関連性が報告されており[7]，類似の作用機序を有するファリシマブにおいても女性生殖器への影響が明らかであると考えられる。

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，妊娠動物に対し器官形成期に静脈内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。

出生前及び出生後の発生に及ぼす影響については，カニクイザルを用いた6カ月試験において ADA の産生とそれに伴う全身曝露量の低下が認められており，着床から離乳までの間にかけてファリシマブを反復投与した場合には母動物において十分な曝露が得られないと考えられたことから実施してない。

ファリシマブの標的分子である VEGF-A 及び Ang-2はいずれも血管新生に関わる分子であり，ファリシマブは血管新生阻害を目的として設計されている（2.6.2.2.1.1参照）。血管新生は胚の着床，器官形成及び胎盤形成において重要な役割を持つ。一般的に，血管新生阻害薬は催奇形成若しくは胎児に対して有害作用を有し，妊娠中の女性における使用は推奨されない[27]。ベバシズマブ及びラニビズマブを始めとする VEGF 阻害薬では，薬理学的作用に基づきヒトの胚•胎児発生における潜在的なリスクが添付文書中に記載されている[7] [21]。Ang-2については現時点で既承認の阻害薬は存在しないが，Ang-2の生体における機能，ノックアウトマウス，過剰発現モデル及びリコンビナントプロテイン投与動物に関する研究から以下の情報が得られており，胚•胎児発生における潜在的なリスクが示唆される。

- Ang-2 は胚及び胎盤において血管リモデリングの過程で発現するとともに[28)] 出生後の血管新生及びリンパ管のパターン形成にも寄与する。Ang-2 のリンパ管形成に関する機能は Ang-1 により補完可能だが，血管新生作用は Ang-1 による補完を受けない[11)]。 Ang-2 はサイトカイン誘導性の血管漏出においても重要な役割を持つ[29)]。
- Ang-2 ノックアウトマウスは血管欠損により多くは出生後 2 週間以内に死亡する。Ang-2 ノックアウトマウスではリンパ管が成熟せず，集合リンパ管が形成されないことが知られており，胎児期には皮膚リンパ管において平滑筋が未成熟の状態で動員され，出生後のリンパ管リモデリングに異常をもたらす[30)]。これらの動物では消化器系の毛細リンパ管においてリンパ管周皮細胞の異常な集積を認める[31)]。
- 一方で，Ang-2 の過剰発現モデルにおいても網膜血管新生において血管周皮細胞の異常な集積が報告されている[32)]。
- Ang-2 のリコンビナントプロテインを正常ラットの硝子体内に投与した際，網膜毛細血管の周皮細胞の脱落が引き起こされる[33)]。

ファリシマブは胎児性 Fc 受容体（FcRn）への結合能を持たないヒト化二重特異性 IgG1抗体である（2.6.2.2.1.2参照）。IgG は妊娠後期において FcRn との結合を介し胎盤を通過することが知られており[34)]，ファリシマブが胎盤を通過する可能性は否定できないが，Fc 領域の特性により一定の制限を受けると考えられる。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は限られている（2.7.4.4.4参照）。

以上のことから，ファリシマブの非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，硝子体内投与時の全身曝露量及び胎盤移行性は低いものの，妊娠及び授乳に関する臨床安全性情報は限定的であり，ファリシマブの血管新生阻害作用を考慮すると，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。

2.6.6.9.4 その他の毒性

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。

2.6.6.9.5 結論

以上の毒性試験プログラムで得られた安全性に関する成績から，nAMD 及び DME に対する硝子体内投与におけるファリシマブの製造販売承認申請が支持されると考えられる。

2.6.6.10 図表

本文中に挿入した。

2.6.6.11 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） de Zafra CLZ, Sasseville VG, Matsumoto S, Freichel C, Milton M, MacLachlan TK, et al. Inflammation and immunogenicity limit the utility of the rabbit as a nonclinical species for ocular biologic therapeutics. Regul Toxicol Pharmacol 2017;86:221-30.
3） Schrieber L, Penny R. Factors influencing immune complex localisation. Rheumatol Int 1984;4:95-109.
4） Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL, Beyer JC. Immunogenicity/hypersensitivity of

biologics. Toxicol Pathol 2014;42:293-300.
5) Faricimab_Humanized anti-VEGF-A and anti-Ang-2 Bispecific Antibody. Carcinogenicity Assessment Document. Roche Report No. 1104409, 20[redacted].
6) Della-Morte D, Riondino S, Ferroni P, Palmirotta R, Pastore D, Lauro D, et al. Impact of VEGF gene polymorphisms in elderly cancer patients: clinical outcome and toxicity. Pharmacogenomics 2015;16:61-78.
7) アバスチン®点滴静注用100 mg/4 mL，400 mg/16 mL，添付文書，2020年9月改訂（第3版），中外製薬株式会社
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_4291413A1022_1_23
8) Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H, Kawabata I. Ovarian function following targeted anti-angiogenic therapy with bevacizumab. Mol Clin Oncol 2017;6:807-10.
9) Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 1996;380:435-9.
10) Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. Nature 1996;380:439-42.
11) Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. Dev Cell 2002;3:411-23.
12) Klauber N, Rohan RM, Flynn E, D'Amato RJ. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. Nat Med 1997;3:443-6.
13) Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol 2010;89:175-87.
14) Chyou S, Ekland EH, Carpenter AC, Tzeng T-J, Tian S, Michaud M, et al. Fibroblast-type reticular stromal cells regulate the lymph node vasculature. J Immunol 2008;181:3887-96.
15) Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R, Lebwohl M. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. J Invest Dermatol 2001;116:713-20.
16) Tseng JJ, Hsu SL, Ho ESC, Hsieh YT, Wen MC, Chou MM. Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2006;194:564-71.
17) Phelps ED, Updike DL, Bullen EC, Grammas P, Howard EW. Transcriptional and posttranscriptional regulation of angiopoietin-2 expression mediated by IGF and PDGF in vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol 2006;290:C352-61.
18) Turley H, Scott PAE, Watts VM, Bicknell R, Harris AL, Gatter KC. Expression of VEGF in routinely fixed material using a new monoclonal antibody VG1. J Pathol 1998;186:313-8.
19) Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. Cells 2019;8:471.
20) Meyer PA. The observation of immune complex formation and deposition in the eyes of living rabbits. Clin Exp Immunol 1987;69:166-78.
21) Lucentis (ranibizumab injection) U.S. Package Insert, Genentech, Inc. March 2018.
https://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf
22) Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose). Eye (Lond) 2015;29:1538-44.
23) Bantseev V, Erickson R, Leipold D, Amaya C, Miller PE, Booler H, et al. Nonclinical Safety Assessment of Anti-Factor D: Key Strategies and Challenges for the Nonclinical Development of

Intravitreal Biologics. J Ocul Pharmacol Ther 2018;34:204-13.
24) Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. Sci Transl Med 2017;9:eaaf1443.
25) 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.
26) Vézina M. Comparative Ocular Anatomy in Commonly Used Laboratory Animals. In: Weir AB, Collins M, editors. Assessing Ocular Toxicology in Laboratory Animals. New York: Humana Press, 2013:1-21.
27) Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA, Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. Cancer Treat Rev 2015;41:301-9.
28) Seval Y, Sati L, Celik-Ozenci C, Taskin O, Demir R. The distribution of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and their receptors Tie-1 and Tie-2 in the very early human placenta. Placenta 2008;29:809-15.
29) Benest AV, Kruse K, Savant S, Thomas M, Laib AM, Loos EK, et al. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. PLoS One 2013;8:e70459.
30) Dellinger M, Hunter R, Bernas M, Gale N, Yancopoulos G, Erickson R, et al. Defective remodeling and maturation of the lymphatic vasculature in Angiopoietin-2 deficient mice. Dev Biol 2008;319:309-20.
31) Shimoda H, Bernas MJ, Witte MH, Gale NW, Yancopoulos GD, Kato S. Abnormal recruitment of periendothelial cells to lymphatic capillaries in digestive organs of angiopoietin-2-deficient mice. Cell Tissue Res 2007;328:329-37.
32) Feng Y, vom Hagen F, Pfister F, Djokic S, Hoffmann S, Back W, et al. Impaired pericyte recruitment and abnormal retinal angiogenesis as a result of angiopoietin-2 overexpression. Thromb Haemost 2007;97:99-108.
33) Hammes HP, Lin J, Wagner P, Feng Y, vom Hagen F, Krzizok T, et al. Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy. Diabetes 2004;53:1104-10.
34) 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.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧 9
2.6.7.5 単回投与毒性試験 10
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 11
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 12
2.6.7.7.1 カニクイザル 2 カ月間（4 週ごと，計 3 回）投与試験（4 週間回復性試験） 12
2.6.7.7.2 カニクイザル 6 カ月間（4 週ごと，計 7 回）投与試験（13 週間回復性試験） 23
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 41
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 41
2.6.7.10 がん原性試験 41
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 41
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 41
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 42
2.6.7.13.1 カニクイザル胚•胎児発生に関する試験 42
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：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 44
2.6.7.15 新生児を用いた試験 44
2.6.7.16 局所刺激性試験 44
2.6.7.17 その他の毒性試験 45
2.6.7.17.1 組織交差反応性試験 45
2.6.7.17.2 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験 45
2.6.7.17.3 補体活性化に関する *in vitro* 試験 46

表一覧

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧表 4
表 2.6.7.2-1 トキシコキネティクス試験の一覧表 6
表 2.6.7.3-1 トキシコキネティクス試験成績の一覧 7
表 2.6.7.4-1 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧 9
表 2.6.7.6-1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 11
表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験） ... 12
表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験） . 23
表 2.6.7.13.1-1 カニクイザル胚•胎児発生に関する試験 42
表 2.6.7.17.1-1 組織交差反応性試験 45
表 2.6.7.17.2-1 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験 45
表 2.6.7.17.3-1 補体活性化に関する *in vitro* 試験 46

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中薬物濃度
ERG	electroretinography	網膜電図
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
GD	gestation day	妊娠日数
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ –グルタミルトランスペプチダーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学的検査
IL	interleukin	インターロイキン
IOP	intraocular pressure	眼圧
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
NA	not applicable	該当なし
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
RDW	red blood cell distribution width	赤血球容積分布幅
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A	血管内皮増殖因子 A

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧表

Test Article: Faricimab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Location in CTD [Report No.]
Single-Dose Toxicity							
No dedicated studies of this type were conducted.							
Repeat-Dose Toxicity							
2-Week Pilot Toxicity Study	Dutch-Belted rabbit	IVT IV	2 weeks	1.5, 3, 6 mg/eye [a] 3, 10 mg/kg	No	[redacted]	4.2.3.2-1 [1053362]
2-Week Pilot Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT IV	2 weeks	1.5, 3, 6 mg/eye [a] 3, 10 mg/kg	No	[redacted]	4.2.3.2-2 [1053363]
2-Month GLP Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT IV	2 months	1.5, 3, 6 mg/eye [a] 5 mg/kg	Yes	[redacted]	4.2.3.2-3 [1053361]
6-Month GLP Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT	6 months	0.5, 1.5, 1.5/3 mg/eye [a]	Yes	[redacted]	4.2.3.2-4 [1057630]
Genotoxicity							
No dedicated studies of this type were conducted.							
Carcinogenicity							
No dedicated studies of this type were conducted.							
Reproductive and Developmental Toxicity							
Embryofetal Development Study	Cynomolgus monkey	IV	4 weeks	1, 3 mg/kg	Yes	[redacted]	4.2.3.5.2-1 [1093222]
Local Tolerance							
No dedicated studies of this type were conducted.							

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧表（続）

Test Article: Faricimab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Location in CTD [Report No.]
Other Toxicity Studies							
Tissue Cross-Reactivity Study	Human tissues	—	—	1, 20 µg/mL	No	[redacted]	4.2.3.7.7-1 [1055832]
Tissue Cross-Reactivity Study	Human tissues	—	—	1, 20 µg/mL	Yes	[redacted]	4.2.3.7.7-2 [1056445]
Cytokine Release	Human blood	—	24 hours	0.1, 1, 10, 100 µg/ml	No	Roche	4.2.3..7.7-3 [1055400]
Human Complement Activation Assay	Human blood	—	45 minutes	0.1, 1, 10, 100 µg/ml	No	Roche	4.2.3.7.7-4 [1059118]

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; IVT = intravitreal

Notes: [redacted] Roche; F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Switzerland.

a: Study eye, control eye injected with only vehicle.

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7.2-1 トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Faricimab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Doses	GLP Compliance	Location in CTD
2-Week Pilot Toxicity Study	Dutch-Belted rabbit	IVT IV	1.5, 3, 6 mg/eye [a] 3, 10 mg/kg	No	4.2.3.2-1
2-Week Pilot Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT IV	1.5, 3, 6 mg/eye [a] 3, 10 mg/kg	No	4.2.3.2-2
2-Month GLP Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT IV	1.5, 3, 6 mg/eye [a] 5 mg/kg	Yes	4.2.3.2-3
6-Month GLP Toxicity Study	Cynomolgus monkey	IVT	0.5, 1.5, 1.5/3 mg/eye [a]	Yes	4.2.3.2-4

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; IVT = intravitreal.

a: Study eye, control eye injected with only vehicle.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 2.6.7.3-1 トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: Faricimab

Dose	Method of administration	Rabbit			
		Mean C_{max} (µg/mL)		Mean AUC_{0-336h} (µg•h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
1.5 mg/eye [a]	IVT	2.41 [c]	2.3 [c]	315 [c]	247 [c]
3 mg/eye [a]	IVT	5.26 [c]	4.77 [c]	790 [c]	578 [c]
6 [b] mg/eye [a]	IVT	11.1 [c]	10.4 [c]	1300 [c]	1110 [c]
3 mg/kg	IV	81.9 [c]	89.5 [c]	2980 [c]	3640 [c]
10 mg/kg	IV	265 [c]	252 [c]	11200 [c]	11400 [c]

AUC = area under the concentration-time curve; IV = intravenous; IVT = intravitreal.

a: Study eye, control eye vehicle only.

b: Single dose only (animals sacrificed prior to second dose).

c: 2-Week Pilot Toxicity Study in Rabbits [4.2.3.2-1].

表 2.6.7.3-1 トキシコキネティクス試験成績の一覧（続）

Test Article: Faricimab

Dose	Method of administration	Cynomolgus Monkey				
		Mean C_{max} (µg/mL)			Mean AUC (µg•h/mL)	
		Male	Female	Pregnant Female	Male	Female
0.5 mg/eye [a]	IVT	0.204 [c, g]	0.236 [c, g]	—	17.3 [c, g]	26 [c, g]
1.5 mg/eye [a]	IVT	3.98 [e]	2.12 [e]	—	514 [e]	213 [e]
		0.966 [b, f]	1.865 [b, f]		145 [b, f]	344 [b, f]
		1.46 [c, g]	1.68 [c, g]		83.6 [c, g]	95.3 [c, g]
3 mg/eye [a]	IVT	7.01 [e]	3.39 [e]	—	943 [e]	574 [e]
		3.07 [b, f]	3.55 [b, f]		411 [b, f]	476 [b, f]
		1.83 [c, d, g]	2.47 [c, d, g]		116 [c, d, g]	163 [c, d, g]
6 mg/eye [a]	IVT	6.58 [e]	6.77 [e]	—	1190 [e]	1200 [e]
		10.1 [b, f]	7.06 [b, f]		1720 [b, f]	914 [b, f]
1 mg/kg	IV	—	—	23.4 [h, i]	—	—
				37.5 [h, j]		
3 mg/kg	IV	115 [e]	93.4 [e]	47.7 [h, i]	4690 [e]	3820 [e]
				114.2 [h, j]		
5 mg/kg	IV	163 [b, f]	159 [b, f]	—	6370 [b, f]	5580 [b, f]
10 mg/kg	IV	469 [e]	287 [e]	—	18900 [e]	14000 [e]

AUC = area under the concentration-time curve; IV = intravenous; IVT = intravitreal.

a: Study eye, control eye vehicle only.

b: Systemic after third dose.

c: Systemic after sixth dose.

d: Right eyes of animals were given 1.5 mg/eye/dose on Day 1 and 3 mg/eye/dose from Day 29 onward.

e: 2-Week Pilot Toxicity Study in Monkeys [4.2.3.2-2].

f: 2-Month GLP Toxicity Study in Monkeys [4.2.3.2-3].

g: 6-Month GLP Toxicity Study in Monkeys [4.2.3.2-4].

h: Embryofetal Development Study in Monkeys [4.2.3.5.2-1].

i: GD48 1 hour post dose (fifth dose), all animals.

j: GD48 1 hour post dose (fifth dose), animals with ADA titer >320 excluded.

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧

表 2.6.7.4-1 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧

Test Article: Faricimab

Batch No. (DS)	Batch No. (DP)	Formulation code (DP)	Purity	Specified Impurities	Unspecified impurities	Total Impurities	Type of Study	Location in CTD
RO6867461		NA	%	NA	: % [a] : % : % : %	NA	2-Week Pilot Toxicity Study in Rabbits	4.2.3.2-1
							2-Week Pilot Toxicity Study in Monkeys	4.2.3.2-2
RO6867461		Ro 686-7461	%	NA	: % : % : % : %	NA	2-Month GLP Toxicity Study in Monkeys	4.2.3.2-3
							Tissue Cross-Reactivity Study (Non-GLP)	4.2.3.7.7-1
							Tissue Cross-Reactivity Study (GLP)	4.2.3.7.7-2
RO6867461		Ro 686-7461	%	NA	: % : % : % : %	NA	6-Month GLP Toxicity Study in Monkeys	4.2.3.2-4

表 2.6.7.4-1 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧（続）

Test Article: Faricimab

Batch No. (DS)	Batch No. (DP)	Formulation code (DP)	Purity	Specified Impurities	Unspecified impurities	Total Impurities	Type of Study	Location in CTD
RO6867461		Ro 686-7461	%	NA		NA	Cytokine Release	4.2.3.7.7-3
							Human Complement Activation Assay	4.2.3.7.7-4
		Ro 686-7461	%	NA		NA	GLP EFD Study in Monkeys	4.2.3.5.2-1

DP = drug product; DS = drug substance; NA = not applicable.

a:

b:

c:

d:

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当試験なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.6-1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Faricimab

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Sex/No./ Group	Doses	Noteworthy Findings	Location in CTD
Dutch-Belted Rabbit	IVT	2 Weeks (2 doses, 2 weeks apart)	2M/2F	1.5, 3, 6 [a] mg/eye [b]	IVT: ≥1.5 mg/eye: Severe ocular inflammation in most animals after single dose administration, opaque and/or protruding eye and red conjunctivae, ↑ IOP, subacute inflammation of limbus/anterior uvea, subacute optic nerve inflammation. 1.5 and 6 mg/eye: Degeneration/necrosis/scar of the superior retina. 3 and 6 mg/eye: Medullary ray degeneration. 6 mg/eye: ↑ Reticulocytes, plasma fibrinogen, serum transaminase levels (AST, ALT).	4.2.3.2-1
	IV			3, 10 mg/kg	IV: 3 and 10 mg/kg: ↑ eosinophils, serum transaminase (AST, ALT), reticulocytes, RDW, leukocyte subpopulations, plasma fibrinogen and/or GGT; myocardium degeneration/necrosis, liver focal/multifocal coagulative necrosis. NOAEL not established. All treated animals confirmed positive for ADAs on one or more occasions post-dose.	
Cynomolgus monkey	IVT	2 Weeks (2 doses, 2 weeks apart)	2M/2F	1.5, 3, 6 mg/eye [b]	NOAEL (IVT): 6 mg/eye	4.2.3.2-2
	IV			3, 10 mg/kg	NOAEL (IV): 10 mg/kg No noteworthy findings. 10/20 treated animals confirmed positive for ADA on one or more occasions post dose.	

ADA = anti-drug antibody; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; F = female; GGT = gamma-glutamyl transpeptidase; IOP = intraocular pressure; IV = intravenous; IVT = intravitreal; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; RDW = red blood cell distribution width.

a: Single dose only (animals sacrificed prior to second dose).

b: Study eye, control eye vehicle only.

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）

Test Article: Faricimab

Report Title:	**2-Month Toxicity and Toxicokinetic Study with RO6867461 Following Intravitreous and Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase**				
Species/Strain:	Cynomolgus monkeys	**Duration of Dosing:**	2 months	**Location in CTD:**	4.2.3.2-3
Initial Age:	2 to 5 years old	**Duration of Postdose:**	4 weeks	**Report No.:**	1053361
Date of First Dose:	[redacted] or [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	IVT or IV injection	**GLP Compliance:**	Yes
		Vehicle/Formulation:	[redacted]mM [redacted]buffer,[redacted] mM sodium chloride, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted] mM sucrose, pH [redacted]		
NOAEL:	1.5 mg/eye/dose for intravitreous administration				
Special Features:	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.				
Performed examinations:	Toxicokinetics, clinical observations, body weight, respiration rate, body temperature, neurological examinations, electrocardiography, ophthalmoscopy, IOP measurements, ERG, SD-OCT, FFA, hematology, coagulation, serum chemistry, urinalysis, urine chemistry, ADA analysis, organ weight, gross pathology, histopathology, IHC				

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	**0 (Group 1)**		**1.5 (Group 2)**		**3 (Group 3)**		**6 (Group 4)**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics:								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	NA	NA	2.57	2.29	5.86	5.41	11	12.4
Day 57	NA	NA	0.966	1.865	3.07	3.55	10.1	7.06
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg•h/mL)								
Day 1	NA	NA	427	384	878	841	1690	1670
Day 57	NA	NA	145	344	411	476	1720	914
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	1[a]	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—
Body Weight	—	—	—	—	—	—	—	—
Respiration Rate	—	—	—	—	—	—	—	—
Body Temperature	—	—	—	—	—	—	—	—
Neurological Examinations	—	—	—	—	—	—	—	—
Electrocardiography	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmoscopy								
Day 29								
Aqueous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	2	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	1	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Day 38								
Retina, perivascular sheathing, right eye	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Day 44								
Conjunctival hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	0	1	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	0	1	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous cell, right eye								
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
4+	0	0	0	0	0	1	2	0
Cornea, keratic precipitates, right eye	0	0	0	0	0	1	3	0
Cornea, fibrin clot, right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Corneal edema, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
Pupil-Iris, pupil dilates incompletely, right eye	0	0	0	0	0	1	3	1

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 44 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	1	2	1	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	1	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	0	0	2	0
Cannot Score	0	0	0	0	0	1	1	0
Vitreous haze	0	0	0	0	0	0	3	0
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Severe	0	0	0	0	0	0	1	0
Cannot Score	0	0	0	0	0	1	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	0	3	1
Retina, hemorrhage, multifocal-some are near macula	0	0	0	0	0	0	1	0
Day 46 [b]								
Conjunctival hyperemia, right eye								
1+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
Aqueous flare, right eye								
Trace	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
2+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Aqueous cell, right eye								
2+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
3+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
4+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 46 [b] (cont.)								
Cornea, keratic precipitates, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
Cornea, fibrin clot, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Corneal edema, right eye								
1+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Pupil-Iris, pupil dilates incompletely, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
Lens, inflammatory cell debris, anterior lens capsule, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Vitreous cell, right eye								
4+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
Cannot Score	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Vitreous haze	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
Severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Retina, perivascular sheathing, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
Retina, hemorrhage	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Retina, subretinal hemorrhage	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Retina, macular edema	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Day 51 [b]								
Aqueous flare, right eye								
Trace	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
1+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Aqueous cell, right eye								
2+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
4+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 51 [b] (cont.)								
Cornea, keratic precipitates, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
Cornea, fibrin clot, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Vitreous cell, right eye								
2+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
3+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
Vitreous haze	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
Moderate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Retina, perivascular sheathing, right eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
Retina, hemorrhage	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Retina, macular edema	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Day 57								
Conjunctival hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous flare, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	1	1	0
4+	0	0	0	0	0	0	1	0
Cornea, keratic precipitates, right eye	0	0	0	0	0	0	2	0
Lens, inflammatory cell debris, anterior lens capsule, right eye	0	0	0	0	0	1	0	0

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 57 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	1	1	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	1
2+	0	0	0	0	0	1	2	0
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
Vitreous haze	0	0	0	0	0	1	3	1
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	0	0	2	1
Moderate	0	0	0	0	0	1	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	1	3	1
Retina, hemorrhage	0	0	0	0	0	0	1	1
Day 60								
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	0	1
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	1	1	0
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
Cornea, keratic precipitates, right eye	0	0	0	0	0	0	2	1
Pupil-Iris, pupil dilates incompletely, right eye	0	0	0	0	0	0	0	1
Vitreous cell, right eye								
Trace	1	1	1	0	0	0	1	0
1+	1	0	0	0	0	0	1	1
2+	0	0	0	0	0	1	1	0
4+	0	0	0	0	0	0	1	0

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 60 (cont.)								
Vitreous flare	0	0	0	0	0	0	0	1
Vitreous haze	0	0	0	0	0	0	3	0
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	0	1	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	1	3	1
Retina, hemorrhage	0	0	0	0	0	0	1	0
Day 71								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	1	2	0
Cornea, keratic precipitates, right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	1	0	0	1	0	2	1
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	1
4+	0	0	0	0	0	1	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	0	1	1
Retina, altered refectivity	0	0	0	0	0	1	0	0
ERG								
Week 5 or 6	—	—	—	—	—	c	d	—
Week 9 or 10	—	—	—	—	—	—	d	—
SD-OCT								
Week 6								
Thinning of inner retina temporally with a focal loss of the inner nuclear layer – right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Small, patchy irregularities in the temporal inner nuclear layer – right eye	0	0	0	0	0	0	1	0

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
FFA								
Week 5 or 6								
Blot retinal hemorrhages – right eye	0	0	0	0	0	1	1	1
Perivascular sheathing – right eye								
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate late vascular leakage – right eye	0	0	0	0	0	1	2	1
Moderate late optic nerve leakage – right eye	0	0	0	0	0	1	0	1
Week 9 or 10								
Blot retinal hemorrhages – right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Perivascular sheathing – right eye								
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Capillary dropout in the temporal macula – right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Hematology	—	—	—	—	—	—	—	—
Coagulation	—	—	—	—	—	—	—	—
Serum Chemistry	—	—	—	—	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology								
Number Examined	3	2	3	3	3	3	3	3
Eye, Right: Infiltration, Plasma Cell/Mixed Cell, Perivascular, Optic Disc								
Minimal	0	0	0	1	0	1	2	1
Slight	0	0	0	0	1	0	1	0
Eye, Right: Infiltration, Mixed Cell, Inner Retina/Vitreous								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	1
Slight	0	0	0	0	0	1	0	0

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravitreous Dose Level (mg/right eye/dose):	0 (Group 1)		1.5 (Group 2)		3 (Group 3)		6 (Group 4)	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Histopathology (cont.)								
Eye, Right: Infiltration, Plasma Cell/ Mononuclear Cell, Anterior Uvea/Limbus								
Minimal	0	0	0	0	1	0	2	0
Slight	0	0	0	0	0	2	0	0
Eye, Right: Degeneration/Pigmented Macrophages, Inner Retina								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Thymus: Atrophy/Involution [e]								
Minimal	0	0	0	NA	0	NA	1	0
Slight	0	0	0	NA	0	NA	1	0
Moderate	0	0	0	NA	0	NA	1	0
Adrenal Cortex: Zona Fasciculata, Decreased [e]								
Minimal	0	0	0	NA	0	NA	3	0
Postdose Evaluation								
Number Evaluated	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology								
Number Examined	2	2	0	0	0	0	2	2
Heart: Inflammation, Mixed Cell, Aortic Root								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

表 2.6.7.7.1-1 カニクイザル2カ月間（4週ごと，計3回）投与試験（4週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Intravenous Dose Level (mg/kg):	**0 (Group 5)**		**5 (Group 6)**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics:				
C_{max} (µg/mL)				
Day 1	NA	NA	142	155
Day 57	NA	NA	163	159
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg•h/mL)				
Day 1	NA	NA	6140	5780
Day 57	NA	NA	6370	5580
Noteworthy Findings				
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	—	—	—	—
Body Weight	—	—	—	—
Respiration Rate	—	—	—	—
Body Temperature	—	—	—	—
Neurological Examinations	—	—	—	—
Electrocardiography	—	—	—	—
Ophthalmoscopy	—	—	—	—
Hematology	—	—	—	—
Coagulation	—	—	—	—
Serum Chemistry	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—
Histopathology	—	—	—	—
Postdose Evaluation				
Number Evaluated	0	0	2	2
Histopathology				
Number Examined	0	0	2	2
Heart: Inflammation, Mixed Cell, Aortic Root				
Minimal	NA	NA	1	0

— = no noteworthy findings; AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed serum concentration; ERG = electroretinography; F =female; FFA = fundus fluorescein angiography; IHC = immunohistochemistry; IOP = intraocular pressure; IV = intravenous; IVT = intravitreal; M = male; NA = not applicable; SD-OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

a: On Day 65 of dosing phase, Animal No. [redacted] was sacrificed in moribund condition. The animal was noted with audible and labored respiration prior to sacrifice. Clinical pathology findings of mildly increased absolute neutrophil count and fibrinogen concentration and mildly decreased albumin concentration were consistent with

an inflammatory response. Microscopic findings of minimal exudate in the lumen of the trachea were noted. Moribund condition was attributed to tracheal exudate resulting from anesthesia and tracheal intubation for optical coherence tomography on Day 64 of the dosing phase, the day prior to its moribund condition.
b: Only three Group 4 males with previously noted ocular inflammation were examined on this day.
c: The Group 3 female (Animal No.[redacted]) with ocular inflammation was noted with significantly lower B waves in the Scotopic -34 dB Single Blue and Scotopic -8 dB Single Red conditions compared with the left eye durring the Week 6 electroretinography interval.
d: The Group 4 males (Animal Nos. [redacted], [redacted], and [redacted]) with ocular inflammation were noted with a depression in Scotopic -34 dB Single Blue B wave amplitude and Scotopic -8 dB Single Red B-wave amplitude during the Week 6 electroretinography interval. Only one Group 4 male (Animal No. [redacted]) continued to show evidence of B-wave depression in the Scotopic -34 dB Single Blue, Scotopic -8 dB, and Single 0 dB Red conditions at the Week 9 or 10 interval.
e: Attributed to stress associated with ocular inflammation rather than a direct effect of the test article.

2.6.7.7.2 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）

Test Article: Faricimab

Report Title:	**RO6867461: 26-Week Partial Ascending-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study Following Once Monthly Intravitreous Injections in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery**							
Species/Strain:	Cynomolgus monkeys	**Duration of Dosing:**	26 weeks			**Location in CTD:**	4.2.3.2-4	
Initial Age:	3 to 6 years old	**Duration of Postdose:**	13 weeks			**Report No.**	1057630	
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (males) or [redacted] 20[redacted] (females)	**Method of Administration:**	IVT injections			**GLP Compliance:**	Yes	
NOAEL:	0.5 mg/eye/dose	**Vehicle/Formulation:**	[redacted] mM [redacted] buffer, [redacted] mM sodium chloride, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted] mM sucrose, pH [redacted]					
Special Features:	Right eyes of animals in Group 4 were given 1.5 mg/eye/dose on Day 1 and 3 mg/eye/dose from Day 29 onward. In life evaluations included SD-OCT, FFA, and ERG. Blood was collected for Ang-1, Ang-2, and VEGF-A analyses, complement anaphylatoxins C3a and C5a and pro-inflammatory cytokines TNFα, IFNγ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12/23p40 and MCP-1 assessments.							
Performed examinations:	Toxicokinetics, ADA analysis, clinical observations, body weight, neurological examinations, electrocardiography, ophthalmoscopy, IOP Measurements, ERG, SD-OCT, FFA, complement analysis, cytokine analyses, hematology, coagulation, clinical chemistry, urinalysis, urine chemistry, organ weights, gross pathology, histopathology, IHC							
Daily Dose (mg/right eye/dose):	**0 (Control)**		**0.5**		**1.5**		**1.5/3**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Toxicokinetics:								
Serum								
Day 1 [a] - Dosing Phase								
T_{max} (hour)	NA	NA	56.00	40.00	42.46	48.54	42.46	48.54
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	0.374	0.668	1.36	2.37	1.36	2.37
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg•h/mL)	NA	NA	20	39.5	76.4	138	76.4	138
Day 29 - Dosing Phase								
T_{max} (hour)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	55.75	39.50
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.85	3.82
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg•h/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	105	225

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	**0 (Control)**		**0.5**		**1.5**		**1.5/3**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Toxicokinetics (cont.):								
Serum								
Day 141 - Dosing Phase								
T_{max} (hour)	NA	NA	40.00	56.00	48.00	60.00	52.80	72.00
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	0.204	0.236	1.46	1.68	1.83	2.47
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg•h/mL)	NA	NA	17.3	26.0 [b]	83.6	95.3	116	163
Vitreous Humor – right eye								
Terminal Sacrifice								
Concentration (µg/mL)	NA	NA	4.003	5.72	10.344	8.624	44.86	4.13
ADA Analysis:								
Serum								
Number of Positive Animals [c]								
Day 29 – Dosing Phase	NA		NA		NA		7	
Day 141 – Dosing Phase	0		4		5		10	
Day 184 – Dosing Phase	0		4		4		9	
Day 92 – Recovery Phase	0		NA		0		2	
Vitreous Humor								
Number of Positive Animals [c]								
Terminal Sacrifice	0		1		2		3	
Recovery Sacrifice	0		NA		1		2	
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	1 [d]	1 [e]	0	0	0	0	0	0
Body Weight	—	—	—	—	—	—	—	—
Qualitative Food Consumption	—	—	—	—	—	—	—	—
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—
Neurological Examinations	—	—	—	—	—	—	—	—
Electrocardiography	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy:								
Day 3								
Aqueous cell, right eye								
Trace	1	1	2	1	4	0	7	1
1+	1	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	0	1	0	1	2	3	0
1+	1	0	0	0	0	0	0	1
Pupil-iris, pupil dilates incompletely, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 8								
Vitreous cell, right eye								
Trace	3	0	2	1	3	0	5	1
1+	1	1	1	0	0	0	1	0
Day 15								
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	0	1	1	0	1	1	1
1+	0	1	1	0	1	0	1	0
Day 33								
Aqueous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	0	1	0	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Aqueous flare, right eye								
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Fibrin clot	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Pupil-iris, pupil dilates incompletely, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 33 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	1	0	1	0	0	0	3	1
1+	0	0	0	0	0	1	0	0
Cannot score	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Severe	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 36								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	1	0	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Aqueous flare, right eye								
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Fibrin clot	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	0	1	0	0	0	3	0
1+	0	0	1	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	1	0	0
Cannot score	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Severe	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
4+	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 43								
Aqueous cell, right eye								
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Aqueous flare, right eye								
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Fibrin clot	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	0	1	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	0	1	1	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 58								
Aqueous cell, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 58 (cont.)								
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 60								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	2	0	0	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Lens, right eye								
Inflammatory cell debris, anterior lens capsule	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	0	1	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	1	0	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 65								
Aqueous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	1	0	0	1	0	1	3	1
4+	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 65 (cont.)								
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 72								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	2	0	0	0
Pupil-iris, pupil dilates incompletely, right eye	0	0	0	0	1	0	1	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	1	0	2	0	1	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	2	0	1	0
Vitreous haze, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 85								
Aqueous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	2	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	1	0
Vitreous haze, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 87/88								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	1	0
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
4+	0	0	0	0	1	0	1	0
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	2	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Edema, 1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrin clot	0	0	0	0	1	0	0	0
Pupil-iris, pupil dilates incompletely, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 87/88 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	2	0	1	0	0	0	1
1+	0	0	0	0	0	0	2	1
3+	0	0	0	0	1	0	0	1
Cannot score	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Severe	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	1	0
Vitreous haze, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	1
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 101								
Aqueous cell, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Lens, right eye								
Inflammatory cell debris, anterior lens capsule	0	0	0	0	2	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	1	1	0	0	0	1	1
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
3+	0	0	0	0	1	0	0	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 101 (cont.)								
Fundus, degraded view, right eye								
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
Vitreous haze, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	1	0
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 113								
Vitreous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 115								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	1	1	0	1	1	1	3
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
4+	0	0	0	0	1	0	1	1
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	1
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
4+	0	0	0	0	1	0	0	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Edema, 1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	1	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 115 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	1	1
1+	0	0	0	0	0	0	0	1
2+	0	0	0	0	1	0	1	0
Cannot score	0	0	0	0	1	0	0	0
Fundus, degraded view, right eye								
Moderate	0	0	0	0	1	0	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	2	0	2	1
Vitreous haze, right eye								
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
Day 129								
Aqueous cell, right eye								
1+	0	0	0	0	1	0	1	1
2+	0	0	0	0	1	0	0	0
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Edema, trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	1	2	2	0	1	1	2	3
1+	0	0	1	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	1	0	1	1
3+	0	0	0	0	1	0	1	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 129 (cont.)								
Fundus, degraded view, right eye								
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	2	0	2	1
Vitreous haze, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 141								
Aqueous cell, right eye								
2+	0	0	0	0	1	0	1	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
Cornea, right eye								
Edema, 1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Pupil-iris, pupil dilates incompletely, right eye	2	0	0	0	1	0	4	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	0	1	0	0	0	1	0
1+	0	0	0	0	1	0	2	1
2+	0	0	0	0	1	0	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	2	1
Vitreous floaters	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 143								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	2	0	0	0	0	1	1
1+	0	0	0	0	0	0	2	0
2+	0	0	0	0	1	0	1	1
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
Conjunctiva hyperemia, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
Cornea, right eye								
Edema, 1+	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	1	2	1	2	2	2	1
1+	0	1	1	0	1	0	1	1
2+	0	0	0	0	1	0	2	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	2	1
Vitreous floaters	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous haze, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
Day 157								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Cornea, right eye								
Edema, Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratic precipitates	0	0	0	0	2	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 157 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	3	2	1	0	2	1	0	2
1+	0	0	0	0	0	0	2	1
2+	0	0	0	0	1	0	1	1
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	1	1
Day 169								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	1	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous cell, right eye								
Trace	0	2	0	0	1	2	2	2
1+	0	0	0	0	1	0	0	1
2+	0	0	0	0	0	0	0	1
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	2	1
Day 172								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	1	0	1	1
4+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous flare, right eye								
1+	0	0	0	0	0	0	1	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Ophthalmoscopy (cont.)								
Day 172 (cont.)								
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	0	1	2	1	1	2	3
1+	0	2	0	0	2	1	1	1
2+	0	0	0	0	0	0	1	2
4+	0	0	0	0	0	0	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	1	0	2	1
Day 184								
Aqueous cell, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	0	2
2+	0	0	0	0	0	0	1	0
Aqueous flare, right eye								
Trace	0	0	0	0	0	0	1	0
Cornea, right eye								
Keratic precipitates	0	0	0	0	1	0	0	2
Vitreous cell, right eye								
Trace	2	2	1	0	2	1	0	0
1+	0	0	0	0	1	0	2	1
2+	0	0	0	0	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	0	0	1	0
Retina, perivascular sheathing, right eye	0	0	0	0	0	0	2	2
IOP Measurements (mmHg)								
Day 36 [e]	—	14	—	12	—	11	—	12

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
FFA								
Day 88								
Perivascular sheathing, right eye								
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Hazy media, right eye	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 173								
Perivascular sheathing, right eye								
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Possible retinal thinning, right eye	0	0	0	0	0	0	0	1
Hazy media, right eye	0	0	0	0	0	0	1	0
SD-OCT								
Week 13/14								
Retinal layer disorganization or discontinuity	0	0	0	0	1	0	0	0
Vitreous syneresis not present at predose	0	0	2	1	0	0	2	3
Macroscopic changes in the thickness of retinal layers [f]	0	0	0	0	1	0	2	1
Partial/posterior vitreous detachment	1	0	0	0	0	0	0	0
Enlarged blood vessels	0	0	0	0	1	0	2	0
Week 25/26								
Vitreous syneresis not present at predose	1	2	1	0	0	0	2	2
Macroscopic changes in the thickness of retinal layers [f]	0	0	0	0	3	0	2	4
Partial/posterior vitreous detachment	1	0	0	0	0	0	0	1
Enlarged blood vessels	0	0	0	0	1	0	2	3
ERG	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Complement Analysis	—	—	—	—	—	—	—	—
Cytokine Analyses	—	—	—	—	—	—	—	—
Hematology	—	—	—	—	—	—	—	—
Coagulation	—	—	—	—	—	—	—	—
Clinical Chemistry	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinalysis	—	—	—	—	—	—	—	—
Urine Chemistry	—	—	—	—	—	—	—	—
Organ Weights	—	—	—	—	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology								
Number Examined	3	3	3	3	3	3	5	5
Right Eye: Infiltrate, mixed cell, inner retina/optic disc/vitreous								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	1
Slight	0	0	0	0	0	0	1	2
Postdose Evaluation								
Number Evaluated	1	1	0	0	0	2	3	3
Died or Sacrificed Moribund	0	0	NA	NA	NA	0	0	0
Ophthalmoscopy -Week 13								
Left Eye, Vitreous Cell, Mixed Color, Trace	1	0	NA	NA	NA	0	0	0
IOP Measurements								
Day 86	15	16	NA	NA	NA	12	17	13
FFA	—	—	NA	NA	NA	—	—	—
SD-OCT								
Week 6 or 7								
Vitreous syneresis not present at predose	0	1	NA	NA	NA	0	0	0
Macroscopic changes in the thickness of retinal layers [f]	0	0	NA	NA	NA	0	1	0
Partial/posterior vitreous detachment	1	0	NA	NA	NA	0	0	0

表 2.6.7.7.2-1 カニクイザル6カ月間（4週ごと，計7回）投与試験（13週間回復性試験）（続）

Test Article: Faricimab

Daily Dose (mg/right eye/dose):	0 (Control)		0.5		1.5		1.5/3	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 8**	**F: 8**
Postdose Evaluation (cont.)								
Histopathology								
Number Evaluated	1	1	0	0	0	2	3	3
Right Eye: Infiltrate, mononuclear cell, inner retina/optic disc/vitreous								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	0	1	0

— = no noteworthy findings; AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed serum concentration; ERG = electroretinography; F = female; FFA = fundus fluorescein angiography; IHC = immunohistochemistry; IOP = intraocular pressure; IVT = intravitreal; M = male; NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration; SD-OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

a: 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 toxicokinetic parameters for the day were calculated together (n = 13).

b: Single animal value.

c: Sexes combined.

d: One control male (Animal No. [redacted]) had limited use of the right arm shortly after dosing on Day 64. Examination by a veterinarian confirmed a complete fracture on the upper right arm (humerus), and the animal was sacrificed. The mortality was considered accidental.

e: One control female (Animal No. [redacted]) was found in moribund condition prior to dosing on Day 169. Clinical observations prior to death included hypoactivity, dehydration, lateral recumbency, hunched posture, and deceased reactivity to stimulus. Veterinary examination showed the animal was dehydrated, very lean, recumbent, largely unresponsive, and had a body temperature too low to register (<32°C). Clinical chemistry findings on the day of sacrifice included moderately to markedly increased urea nitrogen, creatinine, triglycerides, inorganic phosphorus, and potassium; markedly decreased sodium and chloride; and mildly decreased albumin. These changes were consistent with renal dysfunction and correlated with microscopic changes in the urinary bladder and kidneys. The moribund condition was attributed to hemorrhage/inflammation in the urinary bladder.

f: For females, Treatment was not significant but Treatment x Time was significant; due to the significant interaction, data for females were analyzed at each time point using the reduced model (Model 2). On day 36 of the dosing phase, covariate adjusted mean values for females given 1.5 and 1.5/3 mg/eye/dose were significantly lower than the value for controls (p = 0.0137 and 0.0464, respectively). This reduction was likely attributable to the low grade inflammatory response that was present in some of these eyes.

g: Includes findings in outer nuclear layer, inner segment/out segment junction, inner nuclear layer, retinal pigment epithelium, and/or retinal nerve fiber layer.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当試験なし。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当試験なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当試験なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当試験なし。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当試験なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 カニクイザル胚･胎児発生に関する試験

表 2.6.7.13.1-1 カニクイザル胚･胎児発生に関する試験

Test Article: Faricimab

Report Title:	**RO6867461: Intravenous administration embryo-fetal development study in the Cynomolgus monkey**			
Design similar to:	ICH S5 (R3)	**Dosing days:**	GD 20, 27, 34, 41, 48	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2-1
Species/Strain:	Cynomolgus monkey	**Day of Mating:**	GD 0	**Report No.:** 1093222
Initial Age:	3-4 years	**Day of C-Section:**	GD 100	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Mating:	[redacted] **20**[redacted]	**Method of Administration:**	IV	
NOAEL:	**3 mg/kg/week**	**Vehicle/Formulation:**	[redacted] mM L-histidine/ acetate buffer, pH5.5, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] mM sucrose, [redacted] mM L-methionine, [redacted]% polysorbate 20	
Special Features:	**None**			

Maternal Animals			
Daily Dose (mg/kg/week):	**0 (Control)**	**1**	**3**
Toxicokinetics: C_{max} (µg/mL)			
GD 20, 1h post-dose	BLQ	36.4	108.7
GD 48, 1h post-dose	BLQ	23.4	47.7
GD 100, Dam	BLQ	BLQ	0.0002 [a]
Number of Pregnant Dams:	18	18	18
Number Died or Sacrificed Moribund:	1	—	—
Pregnancy Loss:	5.6%	27.8%	16.7%
Clinical Observations			
Vaginal Bleeding Patterns:	—	—	—
Body weight:	—	—	—
Food Consumption:	—	—	—
Necropsy Observations:	—	—	—
Placental weight (g):	53.5	57.4	59.8
ADA occurrence: dams positive			
GD 20	0/18	0/18	1/18
GD 48	1/18	10/13	15/15
GD 100	0/17	10/13	14/15

表 2.6.7.13.1-1 カニクイザル胚･胎児発生に関する試験（続）

Fetuses			
Daily Dose (mg/kg/week):	**0 (Control)**	**1**	**3**
Toxicokinetics: C_{max} (µg/mL)			
GD100, at cesarean section	BLQ	BLQ	BLQ
No. Fetuses Evaluated:	17	13	15
No. Live Fetuses:	17	12	15
Mean Fetal Body Weight (g):	111.6	112.5	116.6
Fetal Anomalies:			
Gross External	—	—	—
Visceral Anomalies	—	—	—
Heart Anomalies	—	—	—
Skeletal Anomalies	—	—	—
ADA occurrence: fetuses positive	0	7	14

— = no noteworthy findings; BLQ = below the limit of quantification; C_{max} = maximum observed serum concentration; GD = gestation day; IV = intravenous.

a: One animal in the group administered 3 mg/kg (Animal No. [redacted]) had a concentration of 0.00275 µg/mL.

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：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

該当試験なし。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当試験なし。

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当試験なし。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 組織交差反応性試験

表 2.6.7.17.1-1 組織交差反応性試験

Test Article: Faricimab

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Sex/No./ Group	Dose	Noteworthy Findings	Location in CTD
Cryosections of normal human tissues	*In vitro*	—	—	1, 20 µg/mL	Faricimab-specific staining in vascular endothelium, reticular cells, mononuclear leukocytes, extracellular material, and stromal cells; no unexpected cross-reactivity observed.	4.2.3.7.7-1
Cryosections of normal human tissues	*In vitro*	—	—	1, 20 µg/mL	Faricimab-specific staining in vascular endothelium, reticular cells, hematopoietic cells, mononuclear leukocytes, extracellular material, placental trophoblasts and vascular smooth muscle cells; no unexpected cross-reactivity observed.	4.2.3.7.7-2

2.6.7.17.2 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験

表 2.6.7.17.2-1 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験

Test Article: Faricimab

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Sex/No./ Group	Dose	Noteworthy Findings	Location in CTD
Human blood	*In vitro*	—	—	0.1–100 µg/mL	Induction of IL-6, IL-8, TNFα, and IFNγ in blood samples up to a factor of 1.57, 0.90, 1.0, and 1.18, respectively. IL-1α, IL-1β, IL-2, and IL-12 levels comparable to vehicle and negative mAb controls. No evidence for RO6867461-specific depletion of peripheral immune cell subsets observed.	4.2.3.7.7-3

IFN = interferon; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor.

2.6.7.17.3 補体活性化に関する *in vitro* 試験

表 2.6.7.17.3-1 補体活性化に関する *in vitro* 試験

Test Article: Faricimab

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Sex/No./ Group	Dose	Noteworthy Findings	Location in CTD
Human blood	*In vitro*	—	—	0.1–100 μg/mL	No significant release of C3a or C5a observed compared to vehicle.	4.2.3.7.7-4