目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発過程 3
2.7.1.1.2 薬物動態評価のための分析法 3
2.7.1.1.2.1 ファリシマブの分析法 4
2.7.1.1.2.1.1 血漿中ファリシマブ濃度分析法 4
2.7.1.1.2.1.2 房水中ファリシマブ濃度分析法 4
2.7.1.1.2.2 抗ファリシマブ抗体の分析法 4
2.7.1.1.2.2.1 スクリーニング分析法 5
2.7.1.1.2.2.2 確認分析法 5
2.7.1.1.2.2.3 抗体価分析法 5
2.7.1.1.3 バイオマーカー分析法 5
2.7.1.1.3.1 Ang-2 の分析法 5
2.7.1.1.3.1.1 血漿中総 Ang-2 の分析法 5
2.7.1.1.3.1.2 血漿中遊離 Ang-2 の分析法 5
2.7.1.1.3.1.3 房水中遊離 Ang-2 の分析法 6
2.7.1.1.3.2 VEGF の分析法 6
2.7.1.1.3.2.1 血漿中遊離 VEGF の分析法 6
2.7.1.1.3.2.2 房水中遊離 VEGF の分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 参考文献 7
2.7.1.5 付録 7

表一覧

表 2.7.1.1.1-1 臨床試験で用いられたファリシマブ製剤の要約 3
表 2.7.1.5-1 生物分析法の要約 8
表 2.7.1.5-2 各臨床試験で実施した生物分析法の要約 10

略語一覧

略語	英名	和名
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
SIMOA	single molecule array	—
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
wAMD	wet age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ファリシマブ（以降，本剤）は，ファリシマブ（遺伝子組換え）（以降，ファリシマブ）6 mg を有効成分とする pH 5.5の薬液を，2 mL のガラスバイアルに充填した注射剤である。本節では，本剤の生物薬剤学及び関連する分析法の概要を記載した。

2.7.1.1.1　製剤開発過程

臨床試験で用いた本剤及びそれぞれの製剤を用いた臨床試験を表 2.7.1.1.1-1に要約する。いずれの試験においてもバイアル製剤を用いた。

表 2.7.1.1.1-1　臨床試験で用いられたファリシマブ製剤の要約

	第 I 相試験製剤	第 II 相試験製剤	第 III 相試験製剤/ 市販予定製剤
容器	2 mL ガラスバイアル		
臨床試験	BP28936試験	JP39844試験 BP29647試験 BP30099試験 CR39521試験	GR40306試験 GR40844試験 GR40349試験 GR40398試験
ファリシマブ濃度 (mg/mL)	[redacted]	[redacted]	120
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L-ヒスチジン (mmol/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
塩化ナトリウム （mmol/L）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製白糖（mmol/L）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L-メチオニン （mmol/L）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポリソルベート20 （mg/mL）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH*	[redacted]	[redacted]	5.5

*[redacted]を用いて，それぞれ[redacted]及び5.5に調製した。

[2.3.P.2 表2.3.P.2.2.1-1及び表2.3.P.2.3-2を改変]

いずれの試験でも，ファリシマブ濃度が[redacted] mg/mL あるいは120 mg/mL となる製剤を使用した。第 I/II 相臨床試験と第 III 相臨床試験間において，添加剤の組成を変更（表2.3.P.2.2.1-1参照）しているため，これらの組成変更が曝露量に与える影響を，母集団薬物動態モデルを用いて評価した。解析の詳細は2.7.2.3.4.2に記載したとおりで，各製剤間で若干の影響はみられたが，その程度は大きくなかった。

2.7.1.1.2　薬物動態評価のための分析法

本申請の評価資料とした臨床試験における薬物動態の評価のために用いたファリシマブの分析法及び抗ファリシマブ抗体の分析法の要約を表 2.7.1.5-1に示した。いずれの分析法も分析

施設ごとにバリデーション試験を実施し，検証した。各分析法を以下に示した。

2.7.1.1.2.1　ファリシマブの分析法

2.7.1.1.2.1.1　血漿中ファリシマブ濃度分析法

（資料番号：5.3.1.4-01）

ヒト血漿（K3-EDTA）試料中のファリシマブの濃度は，すべての臨床試験でバリデートされた比色 ELISA 法によって測定した。捕捉[redacted]（[redacted]）を結合させたマイクロプレートに血漿試料を添加後，検出[redacted]（[redacted]）を加え，ファリシマブを測定した。

本法における定量下限は0.800 ng/mL，定量上限は50.0 ng/mL であった。

本法において，糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema，DME）患者及び新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者の血漿の影響は認められなかった。溶血，高脂血症の影響もみられなかった。

干渉試験を行った結果，1000 ng/mL の Ang-2，100 ng/mL の VEGF 165は本法に影響を与えなかった。また，20.0 ng/mL のラニビズマブ，10.0 µg/mL のアフリベルセプトも本法に影響を与えなかった。

2.7.1.1.2.1.2　房水中ファリシマブ濃度分析法

（資料番号：5.3.1.4-02，5.3.1.4-03）

ヒト房水試料中のファリシマブの濃度は，第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験ではクオリフィケートされた比色 ELISA 法（5.3.1.4-02）によって，第 III 相臨床試験ではバリデートされた比色 ELISA 法（5.3.1.4-03）によって測定した。両分析法は同じ測定原理を用いており，捕捉[redacted]（[redacted]）を結合させたマイクロプレートに房水試料を添加後，検出[redacted]（[redacted]）を加え，ファリシマブを測定した。

本法における定量下限は7.81 ng/mL，定量上限は500 ng/mL であった。

本法において，健康成人の房水の影響は認められなかった。

干渉試験を行った結果，1000 ng/mL の Ang-2，1000 ng/mL の VEGF 165は本法に影響を与えなかった。また，20.0 µg/mL 以上のラニビズマブは本法に影響を与えたが，10.0 µg/mL のアフリベルセプトは本法に影響を与えなかった。

なお，JP39844試験において房水採取が任意であったため，房水中ファリシマブ濃度測定は発生しなかった。

2.7.1.1.2.2　抗ファリシマブ抗体の分析法

（資料番号：5.3.1.4-04，5.3.1.4-05）

ヒト血漿（K3-EDTA）試料中の抗ファリシマブ抗体は，すべての臨床試験でバリデートされた3種類の半定量 ELISA 法を段階的に用いて検出した。検出法の概略は以下のとおり。

すべての血漿試料をスクリーニング測定に供した。スクリーニング測定で陽性となった試料を確認測定に供した。確認測定で陽性となった試料は抗体価を測定し，報告した。なお，スクリーニング測定もしくは確認測定で陰性となった試料は「陰性」と報告した。

抗ファリシマブ抗体はファリシマブが二価であることに基づき検出しているため，陽性コントロールはファリシマブに対する2種類の抗体（[redacted]）の混合物を用いてバリデーション試験を実施した。

それぞれの分析法の概略を以下に示す。

2.7.1.1.2.2.1　スクリーニング分析法

抗ファリシマブ抗体のスクリーニング測定は，血漿試料を[redacted]及び[redacted]を含む捕捉/検出溶液と混合することにより検出した。

本分析法のカットポイントは偽陽性率5%で計算し，2.0であった。

2.7.1.1.2.2.2　確認分析法

抗ファリシマブ抗体のスクリーニング分析法にファリシマブを添加することにより結合の競合性を分析し，陽性反応がファリシマブ特異的結合であることを確認した。

第I相臨床試験及び第II相臨床試験では偽陽性率0.1%で計算しカットポイント37.2%であり，測定感度は0.957 ng/mL であった（資料番号：5.3.1.4-04）。第III相臨床試験より，偽陽性率1%に変更しカットポイント24.4%であり，測定感度は1.04 ng/mL であった（資料番号：5.3.1.4-05）。

2.7.1.1.2.2.3　抗体価分析法

抗ファリシマブ抗体のスクリーニング分析法を用いて段階希釈した血漿試料を分析し，抗体価を求めた。

2.7.1.1.3　バイオマーカー分析法

本申請の評価資料とした臨床試験において，Ang-2及び VEGF をバイオマーカーとして測定した。各分析法の要約を表 2.7.1.5-1に示した。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し，バリデートした。各分析法を以下に示した。

2.7.1.1.3.1　Ang-2の分析法

2.7.1.1.3.1.1　血漿中総 Ang-2の分析法

（資料番号：5.3.1.4-06）

ヒト血漿（K3-EDTA）試料中の総 Ang-2の濃度は，すべての第III相臨床試験でバリデートされたサンドウィッチ ECL 法により測定した。血漿試料は前処理を行わず測定に供した。血漿試料に捕捉抗体（ビオチン標識抗 Ang-2抗体）及び検出抗体（ルテニウム標識抗 Ang-2抗体）を加え Ang-2を結合させ電気化学発光検出器で測定した。

本法における定量下限は0.300 ng/mL，定量上限は9.20 ng/mL であった。

本法において，DME 及び wAMD 患者の血漿の影響は認められなかった。

干渉試験を行った結果，60.5 µg/mL のファリシマブは本法に影響を与えなかった。

2.7.1.1.3.1.2　血漿中遊離 Ang-2の分析法

（資料番号：5.3.1.4-07）

ヒト血漿（K3-EDTA）試料中の遊離 Ang-2の濃度は，すべての第III相臨床試験でバリデートされたサンドウィッチ ECL 法により測定した。血漿試料は血漿試料中のファリシマブ-Ang-2結合体をファリシマブの VEGF 結合部位に対する抗イディオタイプ抗体を用いた免疫除去の前処理を施し，遊離 Ang-2のみとした後に測定に供した。血漿試料に捕捉抗体（ビオチン標識抗 Ang-2抗体）及び検出抗体（ルテニウム標識抗 Ang-2抗体）を加え Ang-2を結合させ電気化学発光検出器で測定した。

本法における定量下限は0.300 ng/mL，定量上限は10.3 ng/mL であった。

本法において，DME 及び wAMD 患者の血漿の影響は認められなかった。

2.7.1.1.3.1.3 房水中遊離 Ang-2の分析法

（資料番号：5.3.1.4-08）

ヒト房水試料中の遊離 Ang-2の濃度は，すべての第 III 相臨床試験でバリデートされたサンドウィッチイムノアッセイをベースにした SIMOA（Single Molecule Array）法により測定した。房水試料は試料中のファリシマブ-Ang-2結合体をファリシマブの抗 VEGF 結合部位に対する抗イディオタイプ抗体を用いた免疫除去の前処理により除去し，遊離 Ang-2のみとして測定に供した。捕捉抗体（抗 Ang-2抗体）を結合させた常磁性マイクロスフィアに房水試料を添加後，検出抗体（ビオチン標識抗 Ang-2抗体）を加え Ang-2を測定した。

本法における定量下限は4.04 pg/mL，定量上限は1750 pg/mL であった。

本法において，健康成人の房水の影響は認められなかった。DME，DR 及び nAMD 患者の房水の影響は試料の希少性のため実施しなかった。

干渉試験を行った結果，0.22~2 µg/mL のファリシマブは Ang-2濃度値を低下させた。540 µg/mL のアフリベルセプトは本法に影響を与えなかった。

2.7.1.1.3.2 VEGF の分析法

2.7.1.1.3.2.1 血漿中遊離 VEGF の分析法

ヒト血漿（CTAD もしくは K3-EDTA）試料中の遊離 VEGF 濃度は，第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験ではバリデートされた比色 ELISA 法を用いて，第 III 相臨床試験ではバリデートされた SIMOA 法を用いて測定した。

各分析法の概略を以下に示す。

2.7.1.1.3.2.1.1 比色 ELISA 法

（資料番号：5.3.1.4-09, 5.3.1.4-10）

BP28936試験，JP39844試験，BP29647試験及び BP30099試験の血漿試料中遊離 VEGF の濃度は，VEGF に対するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体をそれぞれ捕捉抗体及び検出抗体とする比色 ELISA 法を用いて測定した。

本法における定量下限及び定量上限は BP28936試験でそれぞれ31.3 pg/mL，2000 pg/mL（資料番号：5.3.1.4-09），JP39844試験，BP29647試験及び BP30099試験ではそれぞれ15.6 pg/mL，1000 pg/mL（資料番号：5.3.1.4-10）であった。

本法において，健康成人血漿及び溶血の影響は認められなかった。

干渉試験を行った結果，3000 pg/mL のラニビズマブ，170 pg/mL の VEGF R1 Fc キメラ及び14000 pg/mL の VEGF R2 Fc キメラは本法に影響を与えなかった。1 µg/mL のファリシマブは本法に干渉を示した。

2.7.1.1.3.2.1.2 SIMOA 法

（資料番号：5.3.1.4-11）

第 III 相臨床試験の血漿試料中遊離 VEGF 濃度は，VEGF に対するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体をそれぞれ捕捉抗体及び検出抗体とする SIMOA 法を用いて測定した。

本法における定量下限は3.66 pg/mL，定量上限は7500 pg/mL であった。

本法において，高濃度の VEGF 測定時に溶血及び高脂血症は測定値に影響を与えた。

干渉試験を行った結果，427 pg/mL の VEGF R2は本法への影響が認められなかったが，300~630 pg/mL の VEGF R1は影響が認められた。一方，ファリシマブ及びアフリベルセプトは本法に干渉した。

2.7.1.1.3.2.2 房水中遊離 VEGF の分析法

（資料番号：5.3.1.4-12）

第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の房水試料中遊離 VEGF 濃度は，VEGF に対するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体をそれぞれ捕捉抗体及び検出抗体とする SIMOA 法を用いて測定した。

房水試料を特異的な抗 VEGF-A 抗体をコーティングした常磁性マイクロスフィアと混合し洗浄したのち，ビオチン標識抗 VEGF-A 抗体で検出するサンドウィッチ法で VEGF を測定した。

本法における定量下限は1.46 pg/mL，定量上限は4.80 ng/mL であった。

干渉試験を行った結果，ファリシマブ及びアフリベルセプトは本法に干渉した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

各臨床試験で実施した生物分析法の要約を表 2.7.1.5-2に示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4 参考文献

該当資料なし

2.7.1.5 付録

生物分析法の要約表を以下に添付した。

表 2.7.1.5-1　生物分析法の要約

被測定物質	測定試料	測定方法番号	バリデーション試験番号 (Roche 報告書番号)	測定場所	定量範囲	真度 (%RE)	精度 (%CV)
ファリシマブ	血漿	[redacted]	1061938	[redacted]	0.8 – 50 ng/mL	-7.47% to 6.50% (Intra) -4.20% to 3.00% (Inter)	2.99% to 8.44% (Intra) 2.75% to 6.10% (Inter)
ファリシマブ	房水	[redacted]	1062732[a]	[redacted]	7.81 – 500 ng/mL	-24.7% to -17.2% (Intra) -21.0% to -14.6% (Inter)	2.21% to 7.47% (Intra) 4.26% to 5.60% (Inter)
ファリシマブ	房水	[redacted]	1106459	[redacted]	7.81 – 500 ng/mL	-17.4% to 17.5% (Intra) -10.8% to 1.50% (Inter)	≦20.4% (Intra) ≦12.5% (Inter)
総 Ang-2	血漿	[redacted]	1102330	[redacted]	0.3 - 9.2 ng/mL	-14.7% to 8.6% (Intra) -6.2% to 1.8%. (Inter)	0.1% to 6.4% (Intra) 1.3% to 11.2% (Inter)
遊離 Ang-2	血漿	[redacted]	1105351	[redacted]	0.3 - 10.3 ng/mL	-3.7% to 11.1% (Intra) -14.8% to 17.2% (Inter)	4.9% to 5.7% (Intra) 1.6% to 14.0% (Inter)
遊離 Ang-2	房水	[redacted]	1105680	[redacted]	4.04 – 1750 pg/mL	-5.8% to 14.9% (Intra) -6.4% to 12.2% (Inter)	3.4% to 8.3% (Intra) 4.3% to 9.3% (Inter)
遊離 VEGF	血漿	[redacted]	1065323 (Amendment 1)	[redacted]	31.3 – 2000 pg/mL	-8.3% to 3.6% (Intra) -11.9% to 9.5% (Inter)	1.1% to 3.3% (Intra) 2.8% to 7.7% (Inter)
遊離 VEGF	血漿	[redacted] (Amendment 3)	1065323 (Amendment 3)	[redacted]	15.6 – 2000 pg/mL	-20.3% to 17.6%(Intra)	0.0% to 8.7%(Intra)
遊離 VEGF	血漿	[redacted]	1105710	[redacted]	3.66 – 7500 pg/mL	-5.7% to 14.8% (Intra) -1.3% to 8.0% (Inter)	1.0% to 10.0% (Intra) 5.0% to 17.8% (Inter)
遊離 VEGF	房水	[redacted]	1085875	[redacted]	1.46 – 4800 pg/mL	NC	2.1% to 15.8% (Intra) 12.2% to 23.8% (Inter)

CV =変動係数; RE = 相対誤差

[a] クォリファイドメソッド

[redacted] (USA)

[redacted] (USA)

[redacted] (Germany)

[redacted] (Germany)

NC: Not Conducted

表 2.7.1.5-1 生物分析法の要約（続）

被測定物質	測定試料	測定方法番号	バリデーション試験番号 (Roche 報告書番号)	測定場所	測定感度	精度 (%CV)
抗ファリシマブ抗体	血漿	[redacted]	1061515	[redacted]	0.957 ng/mL	≤ 9.86% (Intra) 3.05% to 6.82% (Inter)
抗ファリシマブ抗体	血漿	[redacted]	1061515 (Addendum IV)	[redacted]	1.04 ng/mL	NC

CV =変動係数; RE = 相対誤差

[redacted] (USA)

[redacted] (USA)

NC: Not Conducted

表 2.7.1.5-2 各臨床試験で実施した生物分析法の要約

臨床試験番号	測定場所 (測定試験番号)	測定方法番号	被測定物質	測定試料	測定限度 (ng/mL)
BP28936	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
BP28936	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
BP28936	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	0.957
BP28936	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	血漿	0.0313
JP39844	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
JP39844	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	0.957
JP39844	[redacted]	[redacted] (Amendment 3)	遊離 VEGF	血漿	0.0156
BP29647	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
BP29647	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
BP29647	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	0.957
BP29647	[redacted]	[redacted] (Amendment 3)	遊離 VEGF	血漿	0.0156
BP29647	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146
BP30099	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
BP30099	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
BP30099	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	0.957
BP30099	[redacted]	[redacted] (Amendment 3)	遊離 VEGF	血漿	0.0156

臨床試験番号	測定場所 (測定試験番号)	測定方法番号	被測定物質	測定試料	測定限度 (ng/mL)
BP30099	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146
CR39521	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
CR39521	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
CR39521	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	0.957
CR39521	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146
GR40306	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
GR40306	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
GR40306	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	1.04
GR40306	[redacted]	[redacted]	総 Ang-2	血漿	0.3
GR40306	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	血漿	0.6
GR40306	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	房水	0.00404
GR40306	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	血漿	0.00366
GR40306	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146
GR40844	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
GR40844	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
GR40844	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	1.04
GR40844	[redacted]	[redacted]	総 Ang-2	血漿	0.3

臨床試験番号	測定場所 (測定試験番号)	測定方法番号	被測定物質	測定試料	測定限度 (ng/mL)
GR40844	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	血漿	0.6
GR40844	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	房水	0.00404
GR40844	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	血漿	0.00366
GR40844	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146
GR40349	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
GR40349	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
GR40349	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	1.04
GR40349	[redacted]	[redacted]	総 Ang-2	血漿	0.3
GR40349	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	血漿	0.6
GR40349	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	房水	0.00404
GR40349	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	血漿	0.00366
GR40349	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146
GR40398	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	血漿	0.800
GR40398	[redacted]	[redacted]	ファリシマブ	房水	7.81
GR40398	[redacted]	[redacted]	抗ファリシマブ抗体	血漿	1.04
GR40398	[redacted]	[redacted]	総 Ang-2	血漿	0.3
GR40398	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	血漿	0.6

臨床試験番号	測定場所 (測定試験番号)	測定方法番号	被測定物質	測定試料	測定限度 (ng/mL)
GR40398	[redacted]	[redacted]	遊離 Ang-2	房水	0.00404
GR40398	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	血漿	0.00366
GR40398	[redacted]	[redacted]	遊離 VEGF	房水	0.00146

CV =変動係数; RE = 相対誤差.

[redacted] (USA)
[redacted] (Germany)
[redacted] (Germany)

目次

2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.1.2 臨床薬物動態 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 15
2.7.2.2.2 健康成人を対象とした臨床試験 15
2.7.2.2.3 患者を対象とした第 I 相臨床試験 15
2.7.2.2.3.1 BP28936 試験（海外第 I 相臨床試験） 15
2.7.2.2.3.1.1 血漿中薬物動態 15
2.7.2.2.3.1.2 房水サンプルを評価した患者における薬物動態 17
2.7.2.2.3.1.3 薬力学 19
2.7.2.2.3.1.4 免疫原性 20
2.7.2.2.3.2 JP39844 試験（国内第 I 相臨床試験） 20
2.7.2.2.3.2.1 血漿中薬物動態 20
2.7.2.2.3.2.2 免疫原性 21
2.7.2.2.4 nAMD 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験 21
2.7.2.2.4.1 BP29647 試験（海外第 II 相臨床試験） 21
2.7.2.2.4.1.1 房水中薬物動態 21
2.7.2.2.4.1.2 血漿中薬物動態 23
2.7.2.2.4.1.3 薬力学 26
2.7.2.2.4.1.4 免疫原性 29
2.7.2.2.4.2 CR39521 試験（海外第 II 相臨床試験） 29
2.7.2.2.4.2.1 房水中薬物動態 30
2.7.2.2.4.2.2 血漿中薬物動態 30
2.7.2.2.4.2.3 薬力学 31
2.7.2.2.4.2.4 免疫原性 32
2.7.2.2.4.3 GR40306 試験（国際共同第 III 相臨床試験） 33
2.7.2.2.4.3.1 房水中薬物動態 33
2.7.2.2.4.3.2 血漿中薬物動態 36
2.7.2.2.4.3.3 薬力学 37
2.7.2.2.4.3.4 免疫原性 41
2.7.2.2.4.4 GR40844 試験（海外第 III 相臨床試験） 41
2.7.2.2.4.4.1 房水中薬物動態 41
2.7.2.2.4.4.2 血漿中薬物動態 44
2.7.2.2.4.4.3 薬力学 46
2.7.2.2.4.4.4 免疫原性 49
2.7.2.2.5 DME 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験 49
2.7.2.2.5.1 BP30099 試験（海外第 II 相臨床試験） 49
2.7.2.2.5.1.1 房水中薬物動態 49
2.7.2.2.5.1.2 血漿中薬物動態 53
2.7.2.2.5.1.3 薬力学 55

2.7.2.2.5.1.4 免疫原性 57
2.7.2.2.5.2 GR40349 試験（国際共同第 III 相臨床試験） 57
2.7.2.2.5.2.1 房水中薬物動態 57
2.7.2.2.5.2.2 血漿中薬物動態 60
2.7.2.2.5.2.3 薬力学 64
2.7.2.2.5.2.4 免疫原性 68
2.7.2.2.5.3 GR40398 試験（海外第 III 相臨床試験） 68
2.7.2.2.5.3.1 房水中薬物動態 68
2.7.2.2.5.3.2 血漿中薬物動態 71
2.7.2.2.5.3.3 薬力学 74
2.7.2.2.5.3.4 免疫原性 79
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 79
2.7.2.3.1 ファリシマブの薬物動態 79
2.7.2.3.1.1 吸収 • 分布 • 代謝 • 排泄 79
2.7.2.3.1.2 試験間及び疾患間での薬物動態の比較 80
2.7.2.3.1.3 蓄積性 82
2.7.2.3.2 臨床用法 • 用量の設定根拠 82
2.7.2.3.2.1 nAMD 患者における臨床用法 • 用量 83
2.7.2.3.2.2 DME 患者における臨床用法 • 用量 83
2.7.2.3.3 日本人と外国人の薬物動態の比較 83
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析 83
2.7.2.3.4.1 解析方法 83
2.7.2.3.4.2 解析結果 85
2.7.2.3.5 曝露量-有効性解析 90
2.7.2.3.6 曝露量-安全性解析 91
2.7.2.3.7 曝露量-薬力学解析 92
2.7.2.3.8 内因性要因の検討 92
2.7.2.3.8.1 肝障害 92
2.7.2.3.8.2 腎障害 92
2.7.2.3.8.3 民族差の検討 93
2.7.2.3.9 外因性要因の検討 93
2.7.2.3.10 ファリシマブの薬力学 93
2.7.2.3.11 免疫原性 93
2.7.2.4 特別な試験 94
2.7.2.4.1 健康成人対象試験 94
2.7.2.4.2 薬物相互作用 94
2.7.2.4.3 QT/QTc 間隔に対する影響 94
2.7.2.5 参考文献 95

表一覧

表 2.7.2.1.2-1 ファリシマブの臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要（nAMD） 10

表 2.7.2.1.2-2 ファリシマブの臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要（DME）..... 13
表 2.7.2.2.3.1.1-1 本剤単回及び反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ（BP28936試験）..... 16
表 2.7.2.2.3.1.2-1 本剤単回及び反復硝子体内投与時の個々の患者における血漿中及び房水中ファリシマブの半減期（BP28936試験）..... 19
表 2.7.2.2.3.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ（JP39844試験）..... 21
表 2.7.2.2.4.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（BP29647試験）... 23
表 2.7.2.2.4.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（BP29647試験）... 25
表 2.7.2.2.4.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（CR39521試験）.. 30
表 2.7.2.2.4.2.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（CR39521試験）.. 31
表 2.7.2.2.4.3.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（GR40306試験）.. 35
表 2.7.2.2.4.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（GR40306試験）.. 37
表 2.7.2.2.4.4.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（GR40844試験）.. 43
表 2.7.2.2.4.4.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（GR40844試験）.. 45
表 2.7.2.2.5.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（BP30099試験）... 51
表 2.7.2.2.5.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（BP30099試験）... 54
表 2.7.2.2.5.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40349試験）..... 59
表 2.7.2.2.5.2.1-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40349試験）..... 60
表 2.7.2.2.5.2.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40349試験）..... 62
表 2.7.2.2.5.2.2-2 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40349試験）..... 63
表 2.7.2.2.5.3.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40398試験）..... 70
表 2.7.2.2.5.3.1-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40398試験）..... 71
表 2.7.2.2.5.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40398試験）..... 73
表 2.7.2.2.5.3.2-2 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40398試験）..... 74
表 2.7.2.3.4.1-1 母集団薬物動態解析に用いた各試験の症例数及び房水中又は血漿中薬物濃度のポイント数..... 84
表 2.7.2.3.4.2-1 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値 86
表 2.7.2.3.4.2-2 ファリシマブの薬物動態パラメータに対する共変量の影響 88
表 2.7.2.3.4.2-3 本剤6.0 mg 反復硝子体内投与時の疾患及び投与レジメンごとの定常状態におけるファリシマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態モデルによる予測）..... 89
表 2.7.2.3.4.2-4 ファリシマブの薬物動態パラメータ推定値 90
表 2.7.2.3.6-1 nAMD 及び DME 患者における曝露量カテゴリーごとの IOI 発現状況（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，及び GR40398試験）..... 92
表 2.7.2.3.11-1 各試験における ADA の発現状況..... 94

図一覧

図 2.7.2.2.3.1.1-1 本剤単回硝子体内投与，反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（中央値）（BP28936試験） 15
図 2.7.2.2.3.1.1-2 本剤反復硝子体内投与時の C_{max}，AUC_{0-28d}（初回及び3回目投与時の平均値 ± 標準偏差及び投与回ごとの個別値）（BP28936試験） 17
図 2.7.2.2.3.1.2-1 本剤単回硝子体内投与，反復硝子体内投与時の血漿中及び房水中ファリシマブ濃度の個別推移（BP28936試験） 18
図 2.7.2.2.3.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（JP39844試験） 20
図 2.7.2.2.4.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験） 22
図 2.7.2.2.4.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験） 24
図 2.7.2.2.4.1.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験） 26
図 2.7.2.2.4.1.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験） 27
図 2.7.2.2.4.1.3-3 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験） 28
図 2.7.2.2.4.1.3-4 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験） 29
図 2.7.2.2.4.2.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（CR39521試験） 32
図 2.7.2.2.4.3.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40306試験） 34
図 2.7.2.2.4.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40306試験） 36
図 2.7.2.2.4.3.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験） 38
図 2.7.2.2.4.3.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験） 39
図 2.7.2.2.4.3.3-3 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験） 40
図 2.7.2.2.4.3.3-4 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験） 41
図 2.7.2.2.4.4.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40844試験） 42
図 2.7.2.2.4.4.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40844試験） 44
図 2.7.2.2.4.4.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験） 46
図 2.7.2.2.4.4.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験） 47
図 2.7.2.2.4.4.3-3 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験） 48

図 2.7.2.2.4.4.3-4 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験） 48
図 2.7.2.2.5.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験） 50
図 2.7.2.2.5.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験） 53
図 2.7.2.2.5.1.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験） 55
図 2.7.2.2.5.1.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験） 56
図 2.7.2.2.5.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40349試験） 58
図 2.7.2.2.5.2.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40349試験） 61
図 2.7.2.2.5.2.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験） 64
図 2.7.2.2.5.2.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験） 65
図 2.7.2.2.5.2.3-3 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験） 66
図 2.7.2.2.5.2.3-4 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験） 66
図 2.7.2.2.5.2.3-5 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験） 67
図 2.7.2.2.5.2.3-6 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験） 68
図 2.7.2.2.5.3.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40398試験） 69
図 2.7.2.2.5.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40398試験） 72
図 2.7.2.2.5.3.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験） 75
図 2.7.2.2.5.3.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験） 76
図 2.7.2.2.5.3.3-3 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験） 77
図 2.7.2.2.5.3.3-4 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験） 77
図 2.7.2.2.5.3.3-5 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験） 78
図 2.7.2.2.5.3.3-6 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験） 79
図 2.7.2.3.1.2-1 本剤初回投与1週及び16週後における房水中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差） 81
図 2.7.2.3.1.2-2 本剤初回投与1週及び4週後における血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差） 82
図 2.7.2.3.4.1-1 ファリシマブの母集団薬物動態モデル 85

図 2.7.2.3.5-1 DME 患者における硝子体内曝露量カテゴリーごとの CST の時間推移（GR40349試験及び GR40398試験）..... 91

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AH	aqueous humor	房水
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン2
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-28d}	area under concentration-time curve from Time 0 to 28d	投与後0日から28日までの AUC
AUC_{inf}	area under concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0時間から無限時間までの AUC
AUC_{τ} AUC_{tau}	area under the concentration-time curve during one dosing interval	投与間隔での AUC
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
dBCVA	change of BCVA from baseline	BCVA の絶対変化量
dCST	change of CST from baselin	CST の絶対変化量
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IOI	intraocular inflammation	眼内炎症
IOP	intraocular pressure	眼圧
IVT	intravitreal	硝子体内
k	plasma elimination rate constant	消失速度定数
k_{AH}	AH elimination rate constant	房水からの消失速度定数
k_{VH}	VH elimination rate constant	硝子体からの消失速度定数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAD	multiple ascending dose	反復投与用量漸増
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NONMEM	nonlinear mixed-effect modeling software	非線形混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性

NPDR	non-proliferative DR	非増殖糖尿病網膜症
pdBCVA	percent change of BCVA from baseline	BCVA の%変化量
pdCST	percent change of CST from baseline	CST の%変化量
PDR	proliferative DR	増殖糖尿病網膜症
Pl	plasma	血漿
PRP	pan-retinal laser photocoagulation	汎網膜光凝固
PTI	personalized treatment interval	—
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
Q8W	every 8 weeks	8週間隔
Q12W	every 12 weeks	12週間隔
Q16W	every 16 weeks	16週間隔
SAD	single ascending dose	単回投与用量漸増
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2,k}$	plasma elimination half-life	血漿からの消失半減期
$t_{1/2,kAH}$	AH elimination half-life	房水からの消失半減期
$t_{1/2,kVH}$	VH elimination half-life	硝子体からの消失半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V_A	distribution volume of the aqueous humor compartment	房水コンパートメントの分布容積
V_c	distribution volume of the plasma compartment	血漿コンパートメントの分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VH	vitreous humor	硝子体
V_H	distribution volume of the vitreous humor compartment	硝子体コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当するヒト生体試料を用いた試験は実施されていない。

2.7.2.1.2 臨床薬物動態

ファリシマブ（遺伝子組換え）は，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.で創製された，血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A，VEGF-A）及びアンジオポエチン2（angiopoietin-2，Ang-2）に選択的に結合するヒト化二重特異性 IgG1抗体である。

ファリシマブ製剤（以降，本剤）の臨床薬物動態は，国内で実施した第 I 相臨床試験（JP39844試験）と海外で実施された第 I 相臨床試験（BP28936試験），海外で実施された第 II 相臨床試験（BP29647試験，CR39521試験，BP30099試験），海外で実施された第 III 相臨床試験（GR40844試験，GR40398試験），国内からも参画した国際共同第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40349試験）の計9試験により検討した。

国内及び海外で実施された全試験から得られた薬物濃度データを用いて，ファリシマブの母集団薬物動態解析を実施した。また，第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，GR40398試験）のデータを用いて，有効性，安全性に関する曝露量 - 反応解析を行った。更に，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験）及び第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験），並びに糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした第II相臨床試験（BP30099試験）及び第III相臨床試験（GR40349試験，GR40398試験）のデータを用いて薬力学に関する曝露量 - 反応解析を行った。ファリシマブの臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要を表 2.7.2.1.2-1及び表 2.7.2.1.2-2に示した。

表 2.7.2.1.2-1　ファリシマブの臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要（nAMD）

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	投与例数	薬物動態（PK） サンプリングポイント	抗薬物抗体（ADA） 採血ポイント
海外	BP28936 第 I 相 評価資料 5.3.3.2-1	多施設共同非ランダム化非遮蔽単回及び反復用量漸増非対照並行群間比較	nAMD 患者	安全性，忍容性，PK，PD	Part A：本剤0.5，1.5，3.0，又は6.0 mg を単回 IVT 投与。（12週時に最終来院） Part B：本剤3.0又は6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院）	計24例 Part A：12例 各群3例 Part B：12例 各群6例	Part A ・血漿 Day 1：投与前 Day 3，7，14，28，56，84：来院時 ・房水 Day 1：投与前 Day 7，14，28，56，84：来院時 Part B ・血漿 Day 1，28，56：投与前 Day 7，35，63，70，84，112，140：来院時 ・房水 Day 1，28，56：投与前 Day 7，35，63，70，84，112，140：来院時	Part A Day 1：投与前 Day 3，7，14，28，84：来院時 Part B Day 1，28，56：投与前 Day 7，84，112，140：来院時
国内	JP39844 第 I 相 評価資料 5.3.3.2-2	多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増非対照	nAMD 患者及び DME 患者	安全性，忍容性，PK，PD	1.5 mg 投与群：本剤1.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院） 6.0 mg 投与群：本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院）	計12例 1.5 mg 投与群：6例（内，nAMD 患者は2例） 6.0 mg 投与群：6例（内，nAMD 患者は2例）	・血漿 Day 1，29，57：投与前 Day 3，8，15，36，64，71，85，113，141：来院時 中止時	Day 1，29，57：投与前 Day 3，8，15，85，113，141：来院時 中止時
海外	BP29647 第 II 相 評価資料 5.3.5.1-nAMD-1	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行	nAMD 未治療患者	有効性，安全性，忍容性，PK	A 群：ラニビズマブ0.5 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） B 群：本剤1.5 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院）	計273例 A 群：68例 B 群：46例 C 群：39例	・血漿 Day 1 Week 4，12，13，16，24，36 中止時	Day 1 Week 4，12，16，24，36 中止時

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	投与例数	薬物動態（PK） サンプリングポイント	抗薬物抗体（ADA） 採血ポイント
		群間比較			C 群：本剤6.0 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） D 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を28週時まで Q8W で IVT 投与。（36週時に最終来院） E 群：ラニビズマブ0.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院）	D 群：46例 E 群：64例 （10例［1施設］は GCP 違反により解析から除外）	・房水 Day 1 Week 16，20，32 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。	投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。
海外	CR39521 第 II 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-2	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD 未治療 患者	有効性，安全性，PK	A 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を48週時まで Q12W で IVT 投与。（52週時に最終来院） B 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mg を48週時まで Q12W～Q16W で IVT 投与。（52週時に最終来院） C 群：ラニビズマブ0.5 mg を48週時まで Q4W で IVT 投与。（52週時に最終来院）	計76例 A 群：24例 B 群：31例 C 群：16例 （5例［1施設］は GCP 違反により解析から除外）	・血漿 Day 1 Week 16，24，28，44，52 中止時 ・房水 Day 1 Week 24，28，32，36，52 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。	Day 1 Week 16，24，28，44，52 中止時 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。
国際	GR40306 第 III 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-3	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD 未治療 患者	有効性，安全性，作用持続性，PK	A 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。20週時，24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mg を60週時まで Q8W～Q16W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を108週時まで PTI で IVT 投与。（112週時に最終来院） B 群：アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降，アフリベルセプト2.0 mg を108週時まで Q8W で IVT 投与。（112週時に最終来院）	計671例 A 群：334例 B 群：337例	・血漿 Day 1 Week 4，16，20，48，76，112 中止時 Day 7 （房水検体を採取した場合のみ） ・房水 Day 1，7 Week 16，20，24，28，64，68，72，76 中止時	Day 1 Week 4，20，48，76，112 中止時 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。
海外	GR40844 第 III 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-4					計658例 A 群：331例 B 群：327例		

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	投与例数	薬物動態（PK） サンプリングポイント	抗薬物抗体（ADA） 採血ポイント
							投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。	

DME = 糖尿病黄斑浮腫; GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令; IVT = 硝子体内; nAMD = 新生血管を伴う加齢黄斑変性; PD = 薬力学; PTI = personalized treatment interval; Q4W = 4週間隔; Q8W = 8週間隔; Q12W = 12週間隔; Q16W = 16週間隔。

表 2.7.2.1.2-2　ファリシマブの臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要（DME）

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	投与例数	薬物動態（PK） サンプリングポイント	抗薬物抗体（ADA） 採血ポイント
国内	JP39844 第 I 相 評価資料 5.3.3.2-2	多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増非対照	nAMD 患者及び DME 患者	安全性，忍容性，PK，PD	1.5 mg 投与群：本剤1.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院） 6.0 mg 投与群：本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院）	計12例 1.5 mg 投与群：6例（内，DME 患者は4例） 6.0 mg 投与群：6例（内，DME 患者は4例）	・血漿 Day 1，29，57：投与前 Day 3，8，15，36，64，71，85，113，141：来院時 中止時	Day 1，29，57：投与前 Day 3，8，15，85，113，141：来院時 中止時
海外	BP30099 第 II 相 評価資料 5.3.5.1-DME-1	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME 未治療及び既治療患者	有効性，安全性，忍容性，PK	A 群：ラニビズマブ0.3 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） B 群：本剤1.5 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） C 群：本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院）	計229例 未治療患者 A 群：59例 B 群：54例 C 群：55例 既治療患者 A 群：31例 B 群：1例 C 群：29例 （2例［1施設］は GCP 違反により解析から除外）	・血漿 Day 1，7 Week 4，12，20，24，36 中止時 Week 26，28，32（房水検体を採取した場合のみ） ・房水 Day 1，7 Week 12，20，24，26，28，32 中止時 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。	Day 1，7 Week 4，12，20，24，28，32，36 中止時 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。
国際	GR40349 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-DME-2	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME 未治療及び既治療患者	有効性，安全性，PK	A 群：本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。（100週時に最終来院） B 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で IVT 投与。（100週時に最終来院）	計940例 A 群：315例 B 群：313例 C 群：312例	・血漿 Day 1 Week 4，28，52，76，100 中止時 Day 7，Week 32（房水検体を採取	Day 1 Week 4，28，52，76，100 中止時 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。
海外	GR40398 第 III 相 評価資料					計951例 A 群：317例 B 群：319例		

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	投与例数	薬物動態（PK） サンプリングポイント	抗薬物抗体（ADA） 採血ポイント
	5.3.5.1- DME-3				C 群：アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で IVT 投与。以降はアフリベルセプト2.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。（100週時に最終来院）	C 群：315例	した場合のみ） ・房水 Day 1，7 Week 16， 20，32，76，80，84，88 中止時 投与日にサンプリングを行う場合は投与前に実施する。	

DME = 糖尿病黄斑浮腫; GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令; IVT = 硝子体内; nAMD = 新生血管を伴う加齢黄斑変性; PD = 薬力学; PTI = personalized treatment interval; Q4W = 4週間隔; Q8W = 8週間隔。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.2 健康成人を対象とした臨床試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.3 患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験

2.7.2.2.3.1 BP28936試験（海外第Ⅰ相臨床試験）

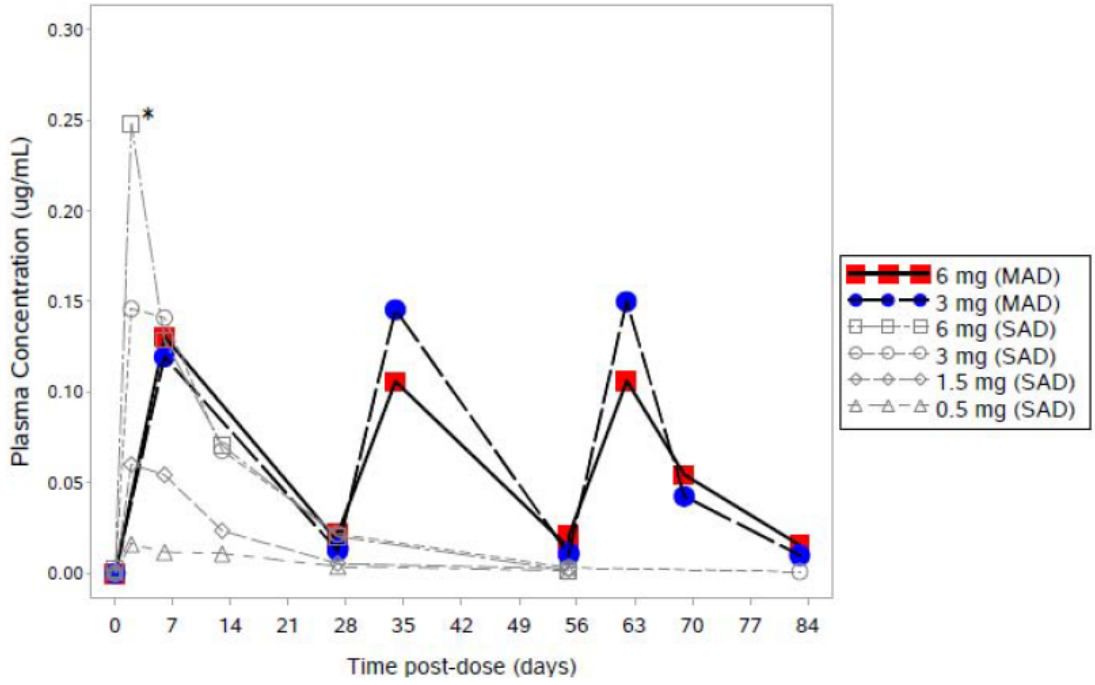
BP28936試験は，本剤を単回及び反復硝子体内投与した際の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価することを目的とした多施設共同非ランダム化非対照非遮蔽単回及び反復用量漸増並行群間試験である。海外の nAMD 患者に本剤0.5，1.5，3.0及び6.0 mg を単回硝子体内投与し（パート A），本剤投与時の最大耐用量（MTD）を確認した。その後，本剤3.0及び6.0 mg を4週間隔（Q4W）で3回反復硝子体内投与した（パート B）。パート A では各群3例，パート B では各群6例の患者が割り付けられた。

2.7.2.2.3.1.1 血漿中薬物動態

1) 血漿中ファリシマブ濃度

本剤0.5，1.5，3.0及び6.0 mg を単回硝子体内投与，本剤3.0及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.3.1.1-1に示した。なお，Day 3における6.0 mg 投与群のデータは1例の患者からのみ取得された。

図 2.7.2.2.3.1.1-1 本剤単回硝子体内投与，反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（中央値）（BP28936試験）



SAD（単回投与用量漸増）：*Day 3において6.0 mg 投与群は1例の患者のデータを表示
MAD（反復投与用量漸増）：Day 84までのデータを表示

[5.3.3.2-1 Figure 6を再掲]

2) 血漿中薬物動態パラメータ

本剤0.5，1.5，3.0及び6.0 mg を単回硝子体内投与及び，本剤3.0及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.3.1.1-1に示した。

本剤単回投与において，0.5～6.0 mg 投与群で，ファリシマブの最高血漿中濃度（C_{max}）の中央値は0.0162～0.187 μg/mL，投与後0時間から無限時間までの AUC（AUC_{inf}）の中央値は9.63～54.2 μg·h/mL であり，曝露量は3.0 mg 投与群まで用量比例的に増加した。本剤反復投与において，3.0及び6.0 mg 投与群で，ファリシマブの C_{max} の平均値はそれぞれ0.152及び0.116 μg/mL，定常状態における投与後0日から28日までの AUC（AUC_{0-28d}）の平均値はそれぞれ36.5及び35.2 μg·h/mL であり，用量間で明確な違いはみられなかった。また，血漿中ファリシマブの C_{max} は房水中ファリシマブの C_{max} の100分の1以下であった（2.7.2.2.3.1.2）。

血漿中ファリシマブ半減期（$t_{1/2}$）は5.06～15.4日の範囲であった。単回投与時の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は用量に依存せず3日又は7日であった。反復投与時には，初回の観察時点である投与後1週間で既に T_{max} に到達していた。

表 2.7.2.2.3.1.1-1 本剤単回及び反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ（BP28936試験）

Dose/part	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (days)
0.5 mg SAD (n=3)	0.0162	0.366，0.438	7.29，15.4
	0.0215 (81) [0.00746−0.0409]	0.401(12) (n=2) [0.366−0.438]	11.3 (51) (n=2) [7.29−15.4]
1.5 mg SAD (n=3)	0.0600	0.746	6.02
	0.0539 (37) [0.0316−0.0701]	0.788 (16) [0.683−0.929]	7.89 (52) [5.06−12.6]
3.0 mg SAD (n=3)	0.160	2.13	7.41
	0.135 (40) [0.0725−0.171]	2.20 (21) [1.78−2.71]	8.46 (35) [6.16−11.8]
6.0 mg SAD (n=2)	0.126*，0.248	1.82，2.70	6.76，7.71
	0.187 (46) [0.126−0.248]	2.26 (28) [1.82−2.70]	7.24 (9.3) [6.76−7.71]
3.0 mg MAD (n=5)	0.150	1.64	5.16
	0.152 (34) [0.0725−0.210]	1.52 (23) [1.03−1.93]	5.91 (51) [3.14−10.6]
6.0 mg MAD (n=6)	0.108	1.39	7.08
	0.116 (37) [0.0734−0.176]	1.47 (31) [0.979−2.10]	7.34 (14) [6.50−9.29]

上段：中央値
下段：平均値（変動係数，%），[範囲]で表示

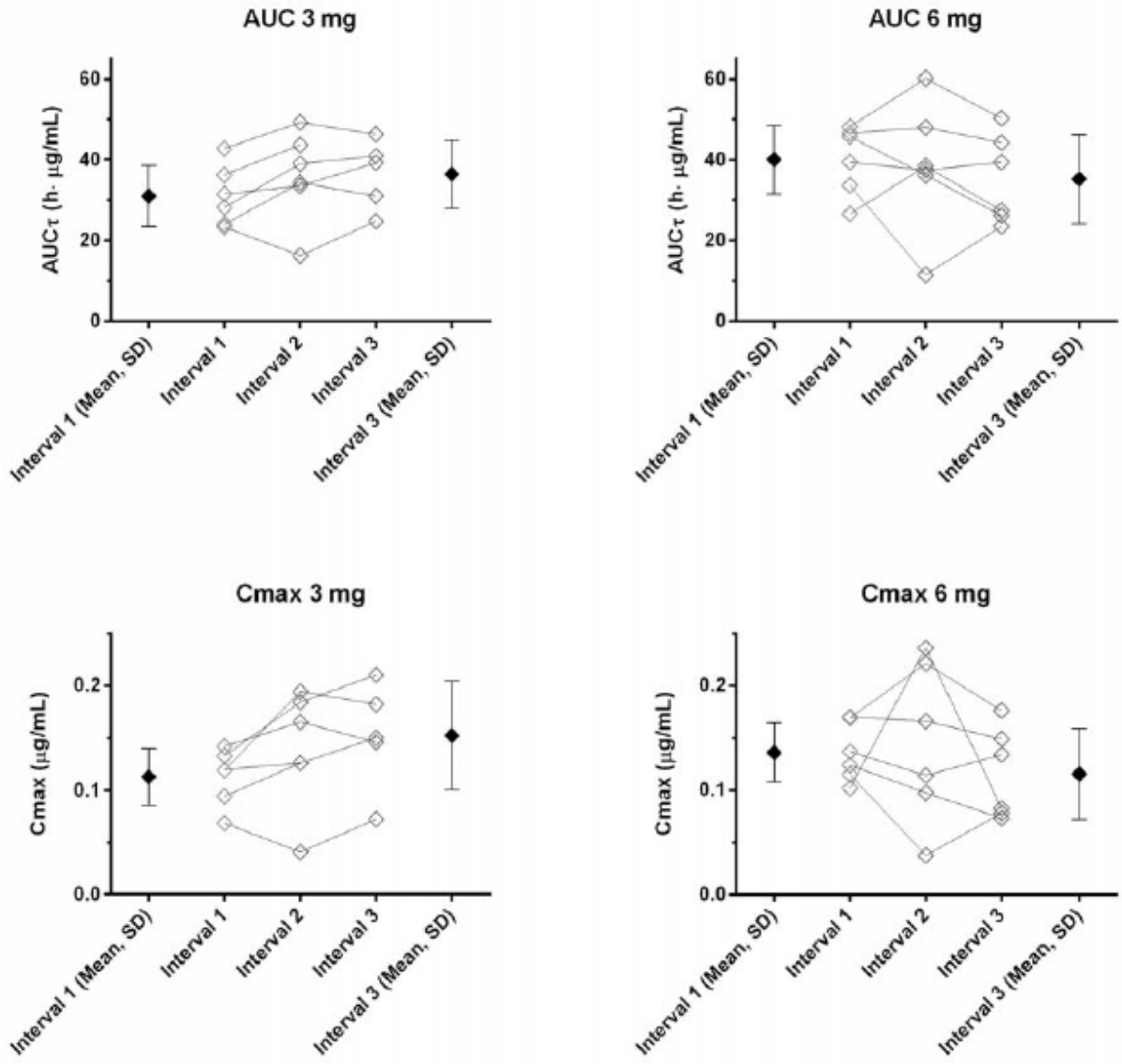
*Day 7のデータを表示
AUC：SAD では AUC_{inf}，MAD では AUC_{0-28d} で表示
SAD：中央値と平均値（変動係数，%）[範囲]
MAD：3回目投与時の中央値と平均値（変動係数，%）[範囲]
個別データが記載されている場合は n=2である

[5.3.3.2-1 Table 7を改変]

3) 蓄積率

本剤3.0及び6.0 mg 反復硝子体内投与時における，投与回ごとの C_{max}，AUC_{0-28d} を図2.7.2.2.3.1.1-2に示した。初回投与時の C_{max}，AUC_{0-28d} と3回目投与時の C_{max}，AUC_{0-28d} に明らかな蓄積はみられなかった。これらの結果は単回硝子体内投与時の AUC_{inf}/AUC_{0-28d} 比に基づいて予測した蓄積率1.17[1.03～1.46]（平均値[範囲]）と一致していた。

図 2.7.2.2.3.1.1-2 本剤反復硝子体内投与時の C_{max}，AUC_{0-28d}（初回及び3回目投与時の平均値 ± 標準偏差及び投与回ごとの個別値）（BP28936試験）



AUCτ = AUC_{0-28d}
Interval 1：初回投与
Interval 2：2回目投与
Interval 3：3回目投与

[5.3.3.2-1 Figure 8を再掲]

2.7.2.2.3.1.2 房水サンプルを評価した患者における薬物動態

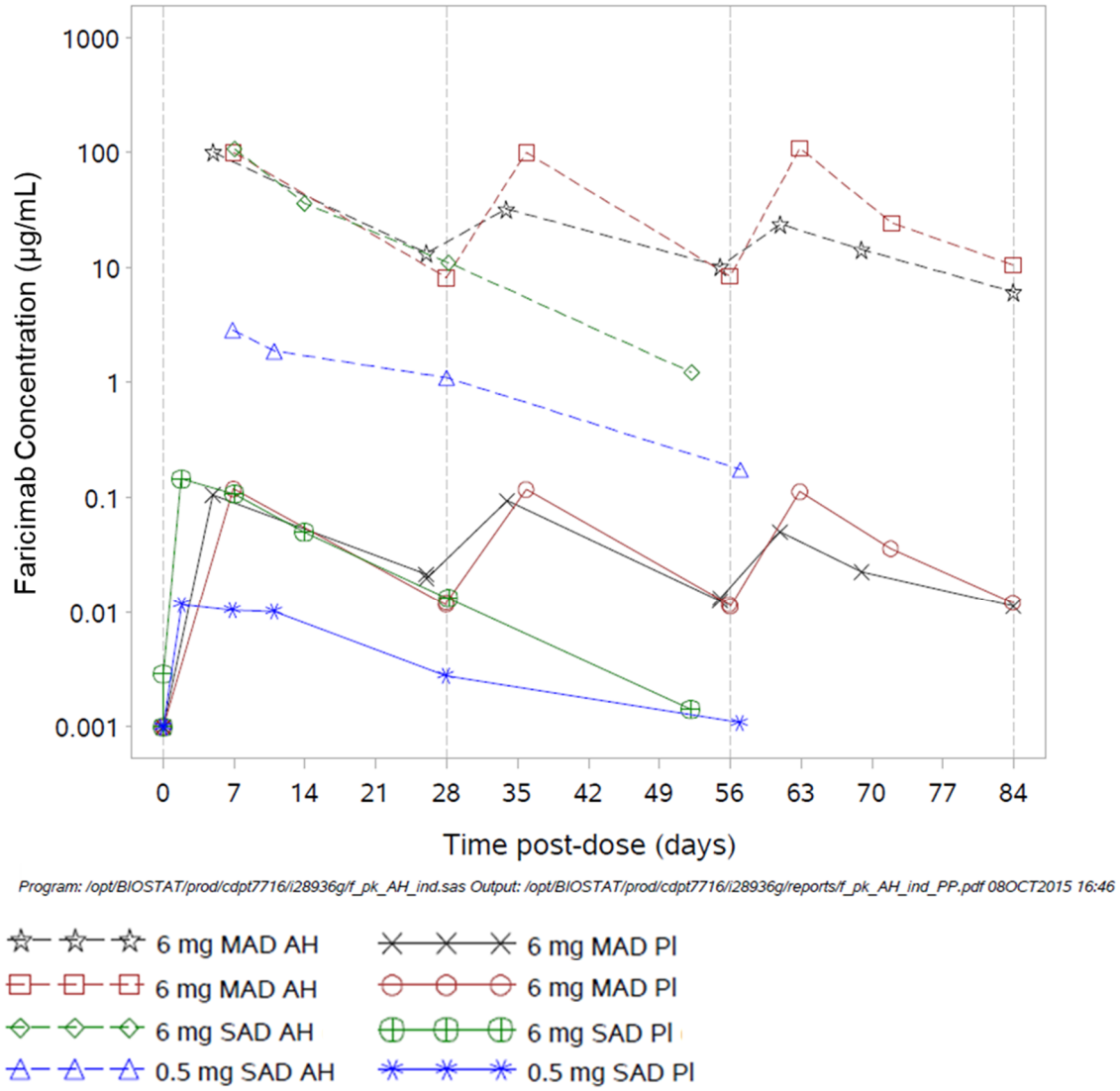
1) 房水中ファリシマブ濃度

本剤0.5，1.5，3.0及び6.0 mg を単回硝子体内投与，本剤3.0及び6.0 mg を反復硝子体内投与し

た患者の内追加で同意を取得した7例［単回投与5例，反復投与2例］の患者の房水サンプルを採取した。その内単回投与の2例の患者については，同意撤回，有害事象の発現による測定の中断のため評価できなかった。また，単回投与の1例の患者については，投与はされていたものの複数時点の硝子体内濃度，血漿中濃度が検出されなかったことから，解析からは除外した。

4例（0.5 mg 単回投与1例，6.0 mg 単回投与1例，6.0 mg 反復投与2例）の患者サンプルについて評価を行い，これらの患者の房水中ファリシマブ濃度と血漿中ファリシマブ濃度を図2.7.2.2.3.1.2-1に示した。本剤6.0 mg を投与した3例の患者の房水中ファリシマブ濃度は，0.5 mg 投与した患者より高かった。

図 2.7.2.2.3.1.2-1 本剤単回硝子体内投与，反復硝子体内投与時の血漿中及び房水中ファリシマブ濃度の個別推移（BP28936試験）



AH：Aqueous humor
Pl：Plasma
房水サンプルを評価した患者のみ表示
片対数グラフで表示

[5.3.3.2-1 Figure 9を改変]

2) 半減期

本剤0.5，6.0 mg を単回硝子体内投与，本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した患者の内房水サンプルを評価した4例の患者について，血漿中，房水中ファリシマブの半減期の要約統計量を表2.7.2.2.3.1.2-1に示した。

各患者の血漿中ファリシマブ濃度推移と房水中ファリシマブ濃度推移には関連性がみられ，互いに平行に推移した（図 2.7.2.2.3.1.2-1）。この結果は，カニクイザルへのファリシマブの硝子体内投与後に観察された眼から血流への移行律速が要因と考えられる flip−flop の薬物動態と一致している（2.6.4.1）。房水中ファリシマブの半減期は6.08～13.4日の範囲であった。

表 2.7.2.2.3.1.2-1 本剤単回及び反復硝子体内投与時の個々の患者における血漿中及び房水中ファリシマブの半減期（BP28936試験）

Part, Dose	$t_{1/2}$ (days) in Plasma	$t_{1/2}$ (days) in Aqueous Humor
SAD, 0.5 mg	15.4	13.4
SAD, 6.0 mg	7.71	7.61
MAD, 6.0 mg	6.61	6.08
MAD, 6.0 mg	9.29	8.38

房水サンプルを評価した患者のみ表示
MAD：3回目投与時の見かけの半減期を表示

[5.3.3.2-1 Table 8を改変]

2.7.2.2.3.1.3 薬力学

ファリシマブの薬力学的特性を評価するために，本剤を単回及び反復硝子体内投与した際の血漿中及び房水中遊離血管内皮増殖因子（VEGF），遊離アンジオポエチン2（Ang-2），総Ang-2濃度を評価した。房水サンプルは単回投与（0.5，6.0 mg 投与群）で3例，反復投与（6.0 mg 投与群）で2例の患者から取得したサンプルが評価可能であった。また，単回投与の1例の患者については，投与はされていたものの複数時点の硝子体内濃度，血漿中濃度が検出されなかったことから，解析からは除外した。

1) 房水中 Ang-2 濃度

房水中遊離 Ang-2濃度は2例の患者において，ベースラインから定量下限未満（BLQ）となった。3例の患者において本剤単回及び反復投与後に低下した。また，房水中総 Ang-2濃度に明確な変化はみられなかった（5.3.3.2-1 Figure 12-13）。

2) 房水中 VEGF 濃度

房水中遊離 VEGF 濃度は2例の患者において，ベースラインから BLQ となった。3例の患者において本剤単回及び反復投与後に低下した（5.3.3.2-1 Figure 12-13）。

3) 血漿中 Ang-2 濃度

血漿中遊離 Ang-2濃度及び総 Ang-2濃度は本剤単回及び反復投与群において初回投与1週後に，軽微な増加がみられた（5.3.3.2-1 5.2.4，p501-504，p515-518，p527-529，p540-542）。

4) 血漿中 VEGF 濃度

本剤反復投与後の血漿中遊離 VEGF 濃度に明確な変化はみられなかった（5.3.3.2-1 5.2.4，p505-508，p530-532）。

2.7.2.2.3.1.4 免疫原性

BP28936試験において，抗薬物抗体（ADA）陽性となった患者はみられなかった（5.3.3.2-1 6.10.4，p1128-1133）。

2.7.2.2.3.2 JP39844試験（国内第 I 相臨床試験）

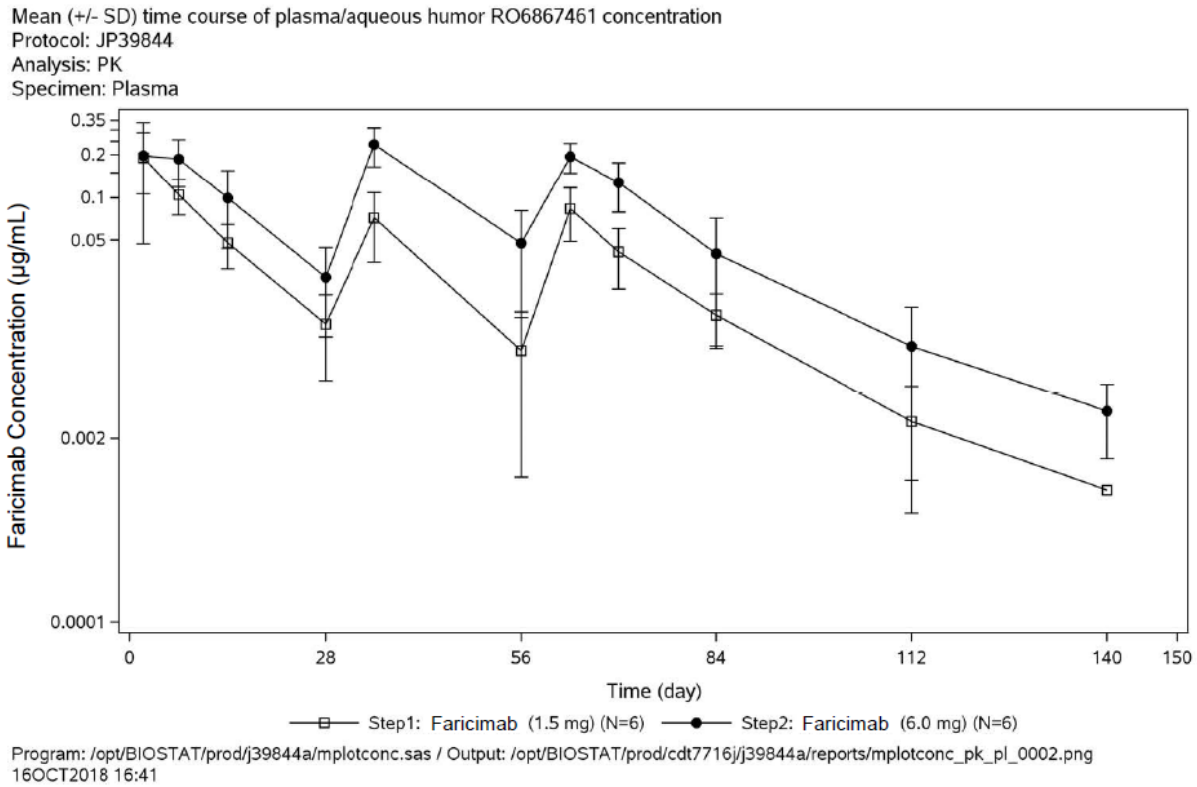
JP39844試験は，本剤を反復硝子体内投与した際の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価することを目的とした多施設共同非ランダム化非遮蔽反復用量漸増非対照試験である。国内の nAMD 患者及び DME 患者に本剤1.5 mg を Q4W で3回反復硝子体内投与した（ステップ1）。安全性を確認後，本剤6.0 mg を Q4W で3回反復硝子体内投与した（ステップ2）。ステップ1及びステップ2では，それぞれ6例の患者（nAMD 患者が2例，DME 患者が4例）が割り付けられた。なお，本試験では房水サンプルは得られなかった。

2.7.2.2.3.2.1 血漿中薬物動態

1) 血漿中ファリシマブ濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.3.2.1-1 に示した。血漿中ファリシマブ濃度は投与2日後に最高値を示し，その後一相性の消失を示した。また，血漿中ファリシマブ濃度は用量依存的に増加した。

図 2.7.2.2.3.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（JP39844試験）



片対数グラフで表示

[5.3.3.2-2 図11.4.1-1を改変]

2) 血漿中薬物動態パラメータ

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表2.7.2.2.3.2.1-1に示した。ファリシマブの曝露量は用量依存的に増加した。また，血漿中ファリシマブの消失半減期の平均値は6.40～9.96日であった。また，蓄積率の平均値は1.06～1.65であり，ほとんど蓄積はみられなかった。

表 2.7.2.2.3.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ（JP39844試験）

Period	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	AUC_{0-28d} (μg·day/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
Single dose（1回目投与後）					
1.5 mg	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5
	0.196 (0.138)	1.90 [1.82–7.89]	1.94 (0.823)	2.23 (0.883)	6.40 (2.48)
6.0 mg	n=6	n=6	n=6	n=4	n=4
	0.225 (0.0745)	1.97 [1.88–8.11]	3.10 (1.07)	3.53 (0.944)	8.03 (3.75)
Steady state（3回目投与後）					
1.5 mg	n=6	n=6	n=6	n=3	n=3
	0.0830 (0.0341)	6.87 [4.87–7.85]	1.03 (0.341)	1.37 (0.253)	9.92 (2.42)
6.0 mg	n=6	n=6	n=6	n=4	n=4
	0.195 (0.0462)	7.05 [4.90–8.89]	3.15 (0.936)	4.68 (1.17)	9.96 (3.25)

T_{max}（中央値及び範囲）を除き，平均値及び標準偏差（SD）で表示

[5.3.3.2-2 表11.4.1-1を改変]

2.7.2.2.3.2.2 免疫原性

JP39844試験において，ADA 陽性となった患者はみられなかった（5.3.3.2-2 12.5.4，Table 15.2-10）。

2.7.2.2.4 nAMD 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験

2.7.2.2.4.1 BP29647試験（海外第 II 相臨床試験）

BP29647試験は，本剤を反復硝子体内投与した際の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を評価することを目的とした多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間試験である。本試験は日本人を含まない未治療の nAMD 患者を対象として，A～E 群の5群にランダムで割り付けた。A 群の患者（68例）にはラニビズマブ0.5 mg を32週時まで Q4W で硝子体内投与した。B 群の患者（46例）には本剤1.5 mg を32週時まで Q4W で硝子体内投与した。C 群の患者（39例）には本剤6.0 mg を32週時まで Q4W で硝子体内投与した。D 群の患者（46例）には本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，本剤6.0 mg を28週時まで8週間隔（Q8W）で硝子体内投与した。E 群の患者（64例）にはラニビズマブ0.5 mg を8週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，本剤6.0 mg を32週時まで Q4W で硝子体内投与した。

2.7.2.2.4.1.1 房水中薬物動態

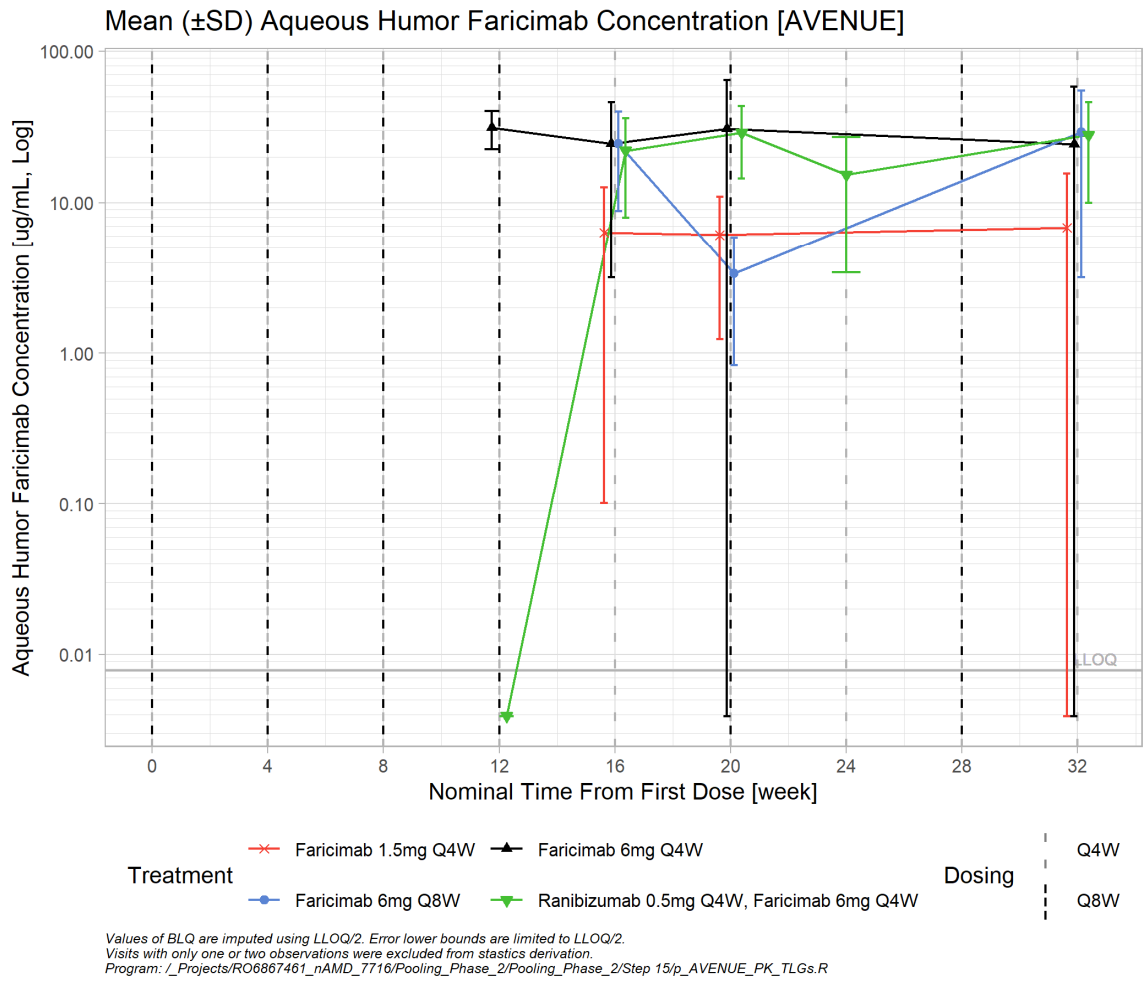
本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.4.1.1-1及び表 2.7.2.2.4.1.1-1に示した。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した40例の患者の房水サンプルを採取した。

直近の本剤投与から4週後における平均房水中ファリシマブ濃度は本剤6.0 mg Q4W 群で本剤1.5 mg Q4W 群の約4倍高かった。本剤初回投与16週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は本剤1.5 mg Q4W 群で6.33（6.23）μg/mL，本剤6.0 mg Q4W 群で24.5（21.4）μg/mL であり，20週時の平均房水中ファリシマブ濃度は16週時の濃度と同程度であった。

本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，本剤6.0 mg を28週時まで Q8W で硝子体内投与した際の平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は16週時において24.4（15.6）μg/mL であり，20週時には3.36（2.52）μg/mL まで低下した。

図 2.7.2.2.4.1.1-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験）



片対数グラフで表示

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-8を再掲]

表 2.7.2.2.4.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（BP29647試験）

Visit	Faricimab 1.5 mg Q4W	Faricimab 6.0 mg Q4W	Faricimab 6.0 mg Q8W	Ranibizumab 0.5 mg Q4W, Faricimab 6.0 mg Q4W
Week 4				
n	1	0	0	2
Mean (SD), µg/mL	1.77 (-)	-	-	0.00391 (0.00)
Median, µg/mL	1.77	-	-	0.00391
Week 8				
n	1	0	0	2
Mean (SD), µg/mL	2.01 (-)	-	-	0.00391 (0.00)
Median, µg/mL	2.01	-	-	0.00391
Week 12				
n	1	3	0	6
Mean (SD), µg/mL	7.59 (-)	31.4 (8.91)	-	0.00391 (0.00)
Median, µg/mL	7.59	32.6	-	0.00391
Week 13				
n	0	0	1	0
Mean (SD), µg/mL	-	-	94.0 (-)	-
Median, µg/mL	-	-	94.0	-
Week 16				
n	8	4	6	13
Mean (SD), µg/mL	6.33 (6.23)	24.5 (21.4)	24.4 (15.6)	22.0 (14.1)
Median, µg/mL	3.65	22.7	24.5	23.8
Week 20				
n	8	5	8	11
Mean (SD), µg/mL	6.10 (4.86)	30.8 (33.7)	3.36 (2.52)	28.9 (14.5)
Median, µg/mL	5.55	15.1	2.77	35.1
Week 24				
n	1	0	0	4
Mean (SD), µg/mL	3.07 (-)	-	-	15.3 (11.9)
Median, µg/mL	3.07	-	-	16.2
Week 32				
n	8	5	7	17
Mean (SD), µg/mL	6.81 (8.70)	24.3 (33.8)	29.2 (26.0)	28.0 (18.0)
Median, µg/mL	3.36	12.5	30.2	29.2

BLQ となったファリシマブ濃度は定量下限（LLOQ）/2とした。なお LLOQ は0.00781 µg/mL であった。

[5.3.5.3-nAMD-2 Table 3-8を改変]

2.7.2.2.4.1.2 血漿中薬物動態

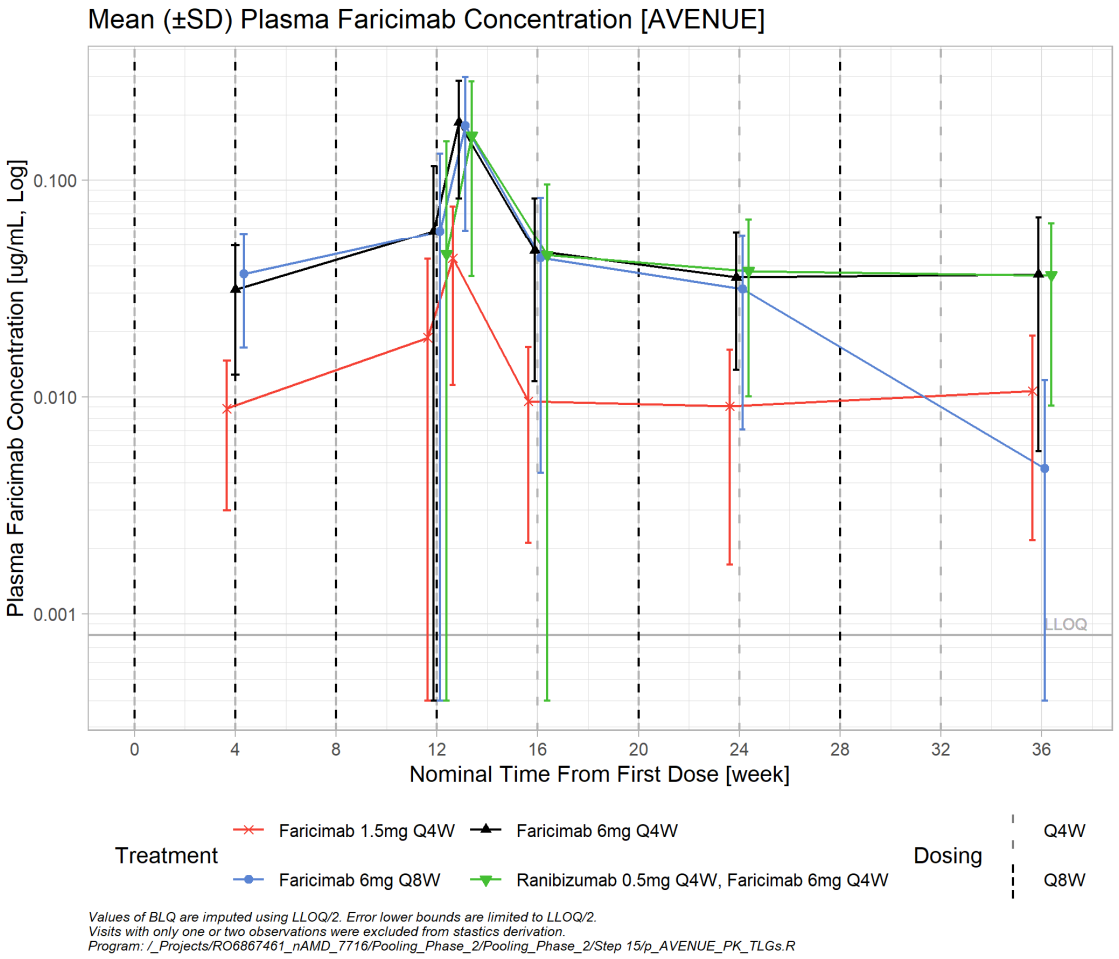
本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.4.1.2-1 及び表 2.7.2.2.4.1.2-1に示した。

本剤初回投与12週後の平均血漿中ファリシマブ濃度において，本剤6.0 mg Q4W 群は本剤1.5 mg Q4W 群の約3倍高く用量依存的な曝露の増大がみられた。また，本剤6.0 mg Q4W 群と本剤

6.0 mg を12週時まで Q4W で，その後 Q8W で投与を行った群について，12週時では両群で同程度の血漿中ファリシマブ濃度を示した。しかし，24週時以降において，Q8W 群では本剤の投与頻度が減少するため，Q4W 群より血漿中ファリシマブ濃度が低くなった。

最終投与から8週後の平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は本剤6.0 mg Q8W 群で0.00469（0.00724）μg/mL となった。

図 2.7.2.2.4.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験）



片対数グラフで表示

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-9を再掲]

表 2.7.2.2.4.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（BP29647試験）

Visit	Faricimab 1.5 mg Q4W	Faricimab 6.0 mg Q4W	Faricimab 6.0 mg Q8W	Ranibizumab 0.5 mg Q4W, Faricimab 6.0 mg Q4W
Baseline				
n	46	39	45	63
Mean (SD), µg/mL	0.00040 (0)	0.00040 (0)	0.00040 (0)	0.00047 (0.00059)
Median, µg/mL	0.00040	0.00040	0.00040	0.00040
Week 4				
n	45	38	44	0
Mean (SD), µg/mL	0.00883 (0.00585)	0.0311 (0.0185)	0.0366 (0.0198)	-
Median, µg/mL	0.00673	0.0289	0.0325	-
Week 12				
n	31	30	38	56
Mean (SD), µg/mL	0.0187 (0.0244)	0.0579 (0.0577)	0.0579 (0.0739)	0.0453 (0.106)
Median, µg/mL	0.00822	0.0405	0.0432	0.00040
Week 13				
n	46	43	50	62
Mean (SD), µg/mL	0.0433 (0.0320)	0.184 (0.102)	0.178 (0.120)	0.161 (0.125)
Median, µg/mL	0.0480	0.177	0.182	0.156
Week 16				
n	43	40	45	58
Mean (SD), µg/mL	0.00952 (0.00741)	0.0470 (0.0352)	0.0435 (0.0391)	0.0447 (0.0506)
Median, µg/mL	0.00830	0.0379	0.0360	0.0339
Week 24				
n	39	38	45	58
Mean (SD), µg/mL	0.00907 (0.00739)	0.0353 (0.0220)	0.0312 (0.0241)	0.0378 (0.0278)
Median, µg/mL	0.00842	0.0325	0.0248	0.0339
Week 36				
n	40	36	42	58
Mean (SD), µg/mL	0.0107 (0.00847)	0.0364 (0.0308)	0.00469 (0.00724)	0.0361 (0.0269)
Median, µg/mL	0.00862	0.0275	0.00217	0.0327

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 µg/mL であった。全検体が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.3-nAMD-2 Table 3-9を改変]

2.7.2.2.4.1.3　薬力学

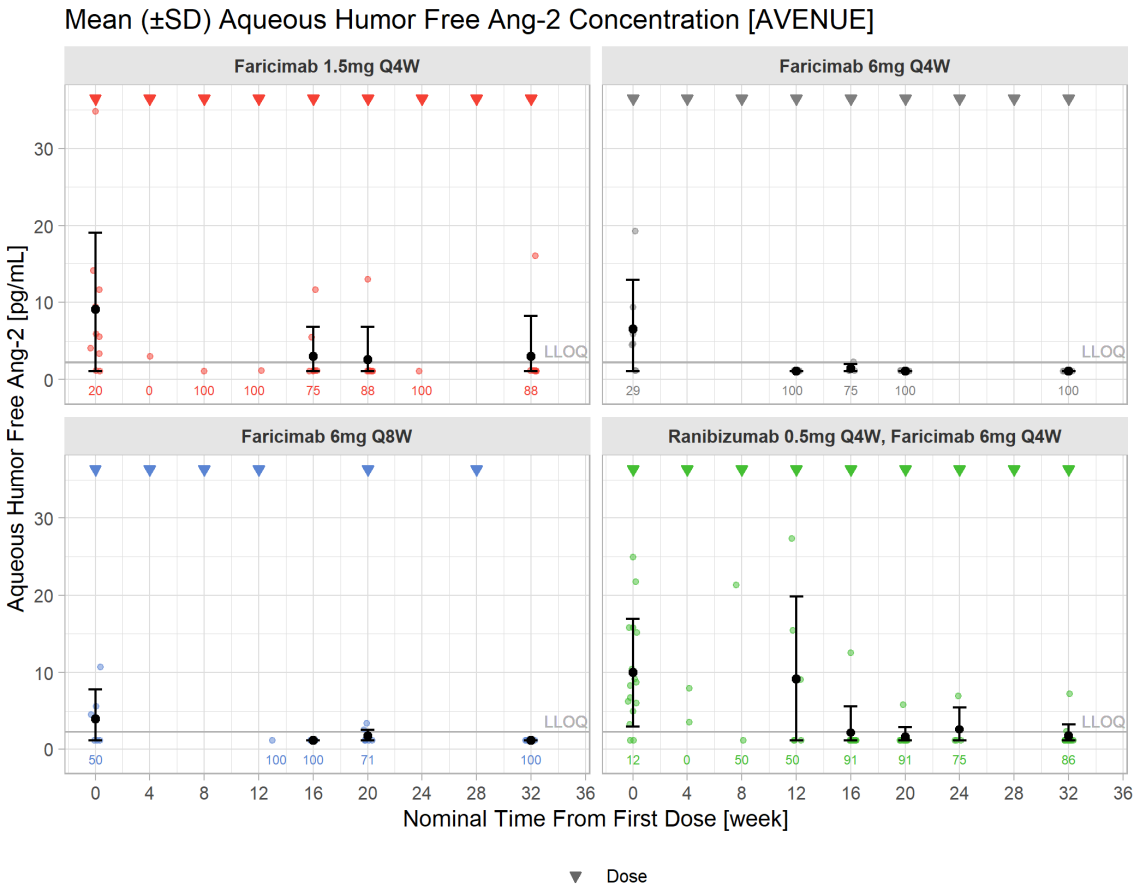
本剤を投与した205例の患者の血漿サンプルを採取した。また，追加で同意を取得した45例の患者の房水サンプルを採取した。

1)　房水中 Ang-2 濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の平均房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.4.1.3-1に示した。

ベースラインにおいて13～50%の検体で房水中遊離 Ang-2濃度は BLQ であり，投与後最大で100%の検体で BLQ となった。ベースラインにおける平均房水中遊離 Ang-2濃度は，投与群全体として4.04～114 pg/mL の範囲であった。本剤初回投与32週後の平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は，1.5 mg Q4W 群で2.98（5.26）pg/mL，6.0 mg Q4W 群で1.12（0.00）pg/mL（全検体が BLQ となり，LLOQ/2として算出）と依然としてベースラインより低いままであり，本剤1.5 mg 又は6.0 mg を Q4W で投与した場合，少なくとも4週間は房水中 Ang-2を抑制することが示された。ラニビズマブ投与後，本剤6.0 mg を投与した群において房水中遊離 Ang-2濃度はラニビズマブ投与期間では変化せず，本剤投与開始4週後に低下した（5.3.5.1-nAMD-1 6.2，p713-720）。

図 2.7.2.2.4.1.3-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験）



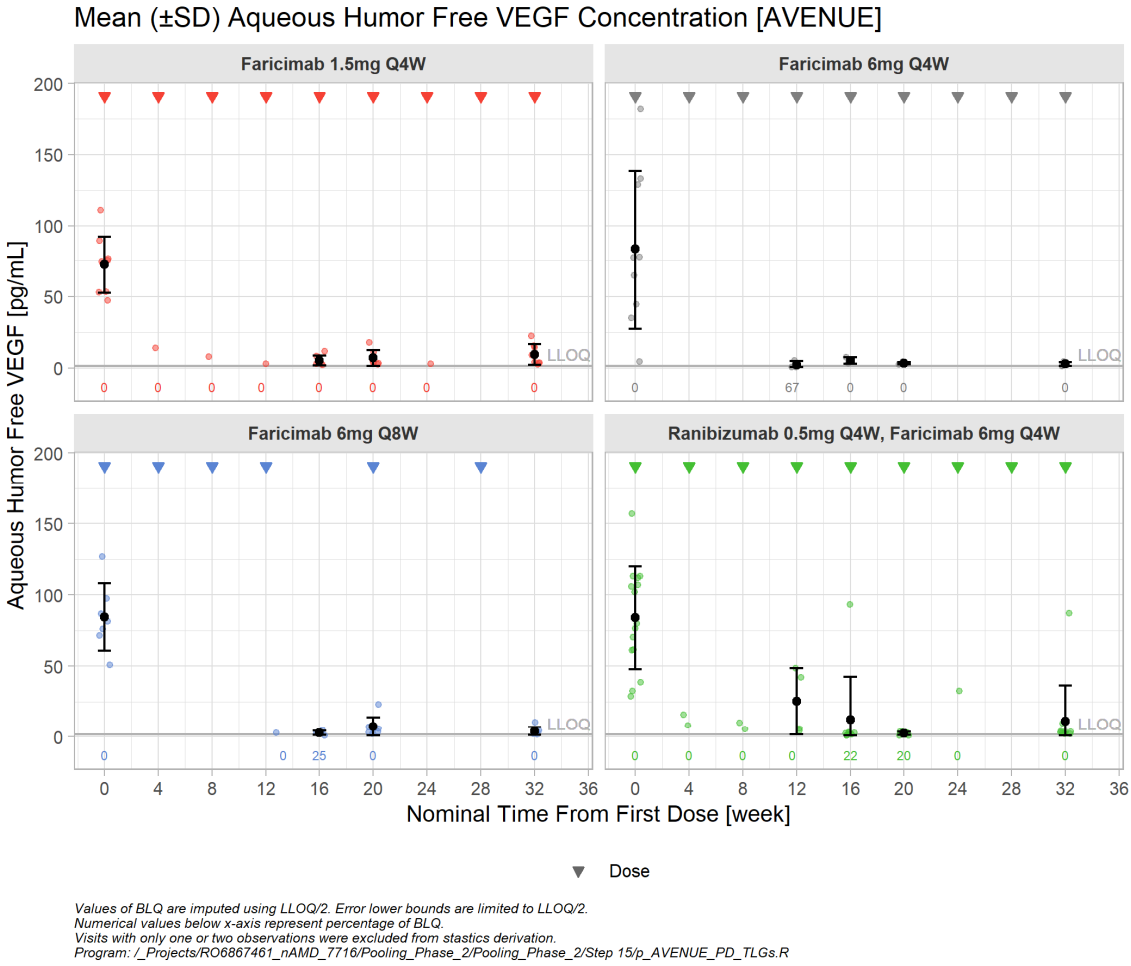
[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-10を再掲]

2)　房水中 VEGF 濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の平均房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.4.1.3-2に示した。

ベースラインにおいて平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，投与群全体として72.5（19.8）～86.9（46.3）pg/mL の範囲であった。本剤4回目投与4週後（16週時）において平均房水中遊離 VEGF 濃度は，すべてのファリシマブ投与群で同程度であり，2.73～12.2 pg/mL の範囲であった。本剤初回投与32週後の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，6.0 mg Q4W 群で2.89（1.42）pg/mL，6.0 mg Q4W 投与後 Q8W 群で4.05（2.99）pg/mL となり，Q4W 投与と Q8W 投与で同程度の VEGF 抑制を示した。ラニビズマブ投与後，本剤6.0 mg を投与した群において房水中遊離 VEGF 濃度はラニビズマブ投与後から低下したままであった（5.3.5.1-nAMD-1 6.2，p721-728）。

図 2.7.2.2.4.1.3-2　本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験）



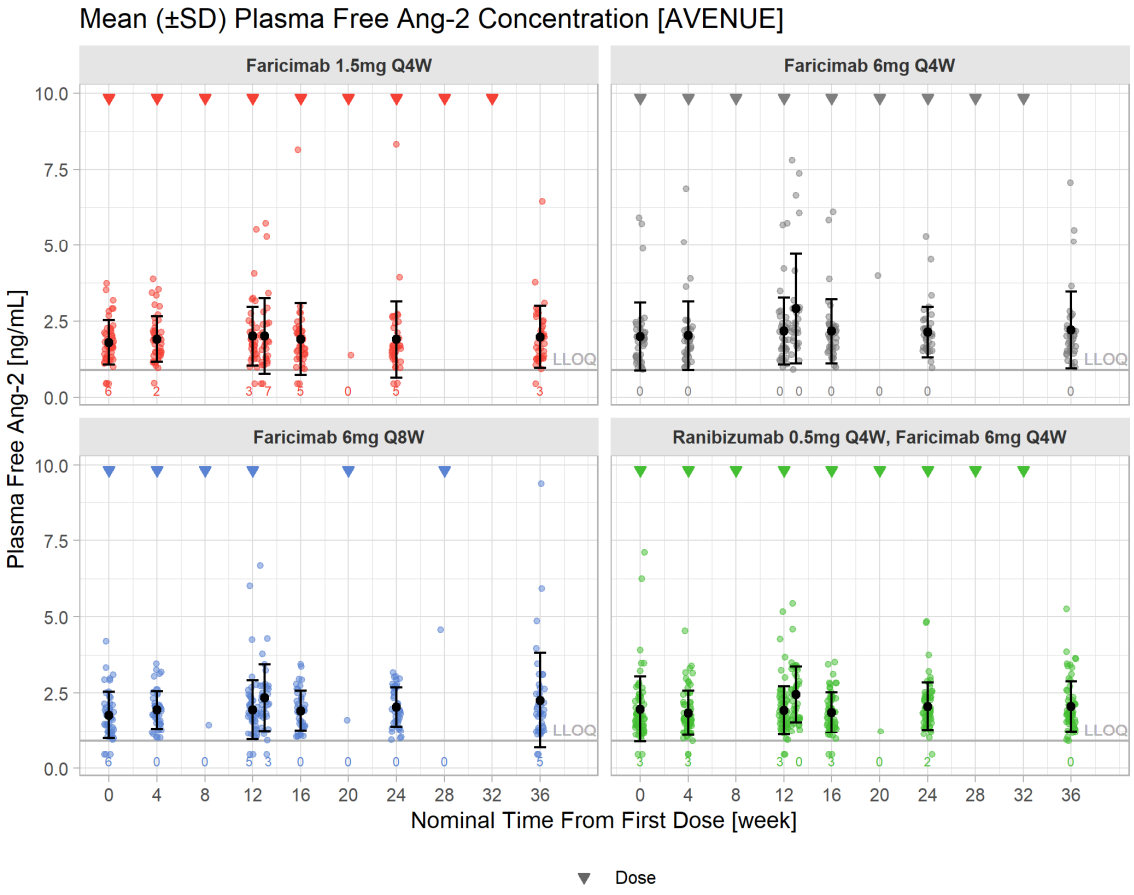
[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-11を再掲]

3)　血漿中 Ang-2 濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の平均血漿中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.4.1.3-3に示した。

血漿中遊離 Ang-2濃度及び総 Ang-2濃度は全群でベースラインからの明確な変化がみられなかった。また，全群の治験薬投与1週後（13週時）において，血漿中遊離及び総 Ang-2濃度はベースラインに比べわずかに高かった（5.3.5.1-nAMD-1 6.1，p737-752）。

図 2.7.2.2.4.1.3-3　本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験）



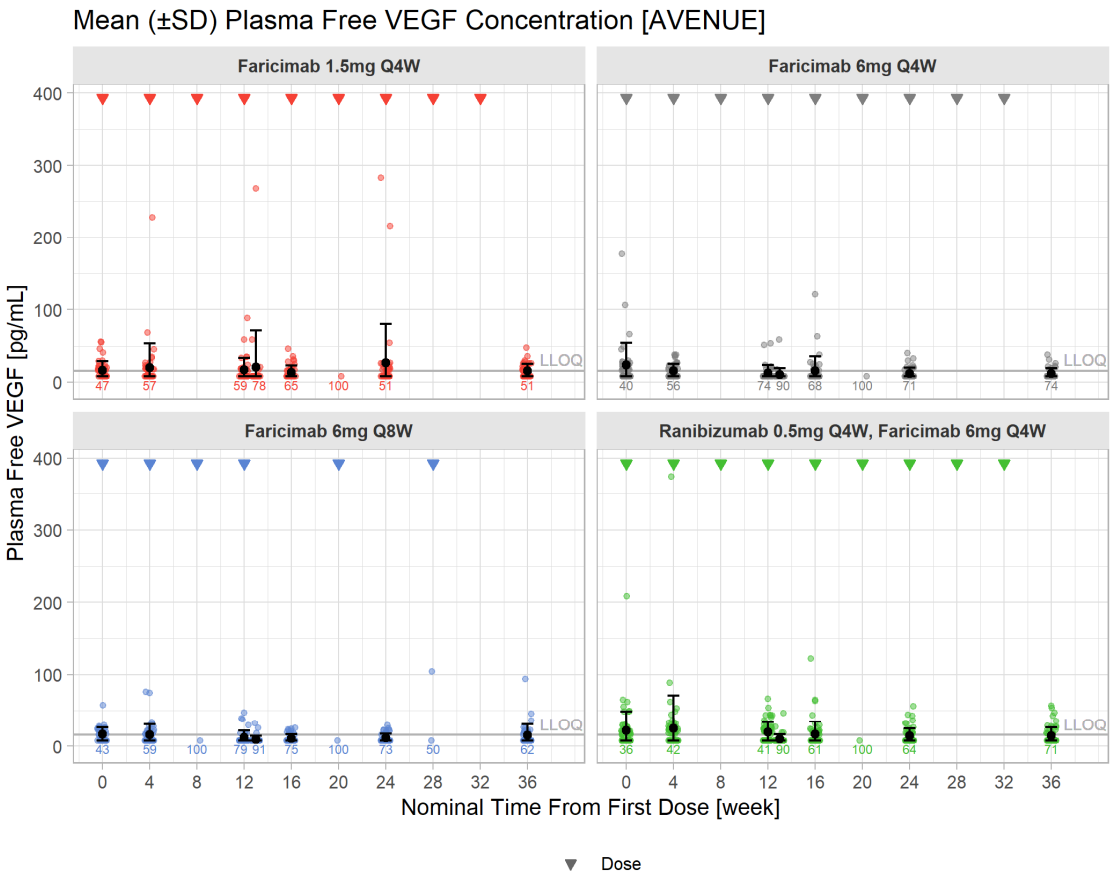
[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-12を再掲]

4)　血漿中 VEGF 濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の平均血漿中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.4.1.3-4に示した。

血漿中遊離 VEGF 濃度はラニビズマブ投与群及び本剤1.5 mg 投与群でベースラインからの明確な変化はみられなかった。本剤6.0 mg 投与群では，本剤投与開始13週後において血漿中遊離 VEGF 濃度のわずかな低下がみられた。また，多くの血漿中遊離 VEGF 濃度はベースラインから BLQ であった（5.3.5.1-nAMD-1 6.1，p729-736）。

図 2.7.2.2.4.1.3-4　本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP29647試験）



[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-13を再掲]

2.7.2.2.4.1.4　免疫原性

ADA は本剤初回投与36週後まで評価した。また，本剤投与例の内ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された患者は195例中5例（2.6%）であった。本剤投与例の内 Treatment induced ADA（ベースラインで陰性，投与後に陽性）又は Treatment boosted ADA（ベースラインで陽性，投与後に抗体価上昇）と判定された患者は195例中22例（11.3%）であり，B 群で3例，C 群で3例，D 群で9例，E 群で7例であった。ADA は本剤初回投与4週後から36週後に発現した。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった（5.3.5.1-nAMD-1 8.12.4，Table 35）。

2.7.2.2.4.2　CR39521試験（海外第 II 相臨床試験）

CR39521試験は，本剤を12週及び16週間隔（Q12W 及び Q16W）で反復硝子体内投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間試験である。本試験は日本人を含まない未治療の nAMD 患者を A～C 群の3群にランダムで割り付けた。A 群の患者（24例）には本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で，その後本剤6.0 mg を48週時まで Q12W で，硝子体内投与した。B 群の患者（31例）には本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で，その後本剤6.0 mg を48週時まで Q16W で，硝子体内投与した。24週時検査で疾患活動性ありと評価された B 群の患者は，以降は本剤6.0 mg の Q12W での硝子体内投与に変更した。C 群の患者（16例）にはラニビズマブ0.5 mg を48週時まで Q4W で硝子体内投

与した。

2.7.2.2.4.2.1 房水中薬物動態

本剤6.0 mg を Q12W 及び Q16W で硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を表2.7.2.2.4.2.1-1に示した。本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した14例の患者の房水サンプルを採取した。また，Q16W 群のデータは例数が少ないため，解釈に注意が必要である。

本剤6.0 mg を Q12W で投与した際の房水中ファリシマブ濃度は Q16W で投与した際と比較して高かった。本剤投与12週後（Q12W 群：24及び36週時，Q16W 群：24週時）に取得した25サンプルの内6サンプルが BLQ であった。また，本剤投与16週後（Q16W 群：28週時）に取得した3サンプルはすべて BLQ であった（5.3.5.1-nAMD-2 6.1）。

表 2.7.2.2.4.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（CR39521試験）

Visit	Faricimab Q12W	Faricimab Q16W
4 Weeks Post Dosing*		
n	8	3
Mean (SD), µg/mL	19.0 (14.9)	2.99 (1.14)
Median, µg/mL	14.4	2.87
8 Weeks Post Dosing**		
n	11	3
Mean (SD), µg/mL	4.73 (4.52)	0.0931 (0.131)
Median, µg/mL	4.24	0.0243
12 Weeks Post Dosing***		
n	11	3
Mean (SD), µg/mL	1.14 (1.24)	0.204 (0.0286)
Median, µg/mL	1.01	0.00391

*Q12W の場合は28週時，Q16W の場合は32週時に該当する

**Q12W の場合は32週時，Q16W の場合は36週時に該当する

***Q12W の場合は36週時，Q16W の場合は24週時に該当する

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 µg/mL であった。

[5.3.5.3-nAMD-2 Table 3-10を改変]

2.7.2.2.4.2.2 血漿中薬物動態

本剤6.0 mg を Q12W 及び Q16W で硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を表2.7.2.2.4.2.2-1に示した。

Q4W での4回目投与4週後（16週時）の平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は Q12W 群で0.0322（0.0176）µg/mL，Q16W 群で0.0306（0.0211）µg/mL と同程度であった。

表 2.7.2.2.4.2.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（CR39521試験）

Visit	Faricimab Q12W	Faricimab Q16W
4 Weeks Post 4th Monthly Dose (Week 16)		
n	35	18
Mean (SD), µg/mL	0.0322 (0.0176)	0.0306 (0.0211)
Median, µg/mL	0.0330	0.0301
8 Weeks Post Dose*		
n	30	15
Mean (SD), µg/mL	0.00450 (0.00450)	0.00363 (0.00387)
Median, µg/mL	0.00383	0.00203
12 Weeks Post 4th Monthly Dose (Week 24)		
n	34	18
Mean (SD), µg/mL	0.00138 (0.00232)	0.00107 (0.00129)
Median, µg/mL	0.00040	0.00040

*Q12W の場合は44週時，Q16W の場合は52週時に該当する
BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 µg/mL であった。
[5.3.5.3-nAMD-2 Table 3-11を改変]

2.7.2.2.4.2.3 薬力学

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した14例の患者の房水サンプルを採取した。

1) 房水中 Ang-2 濃度

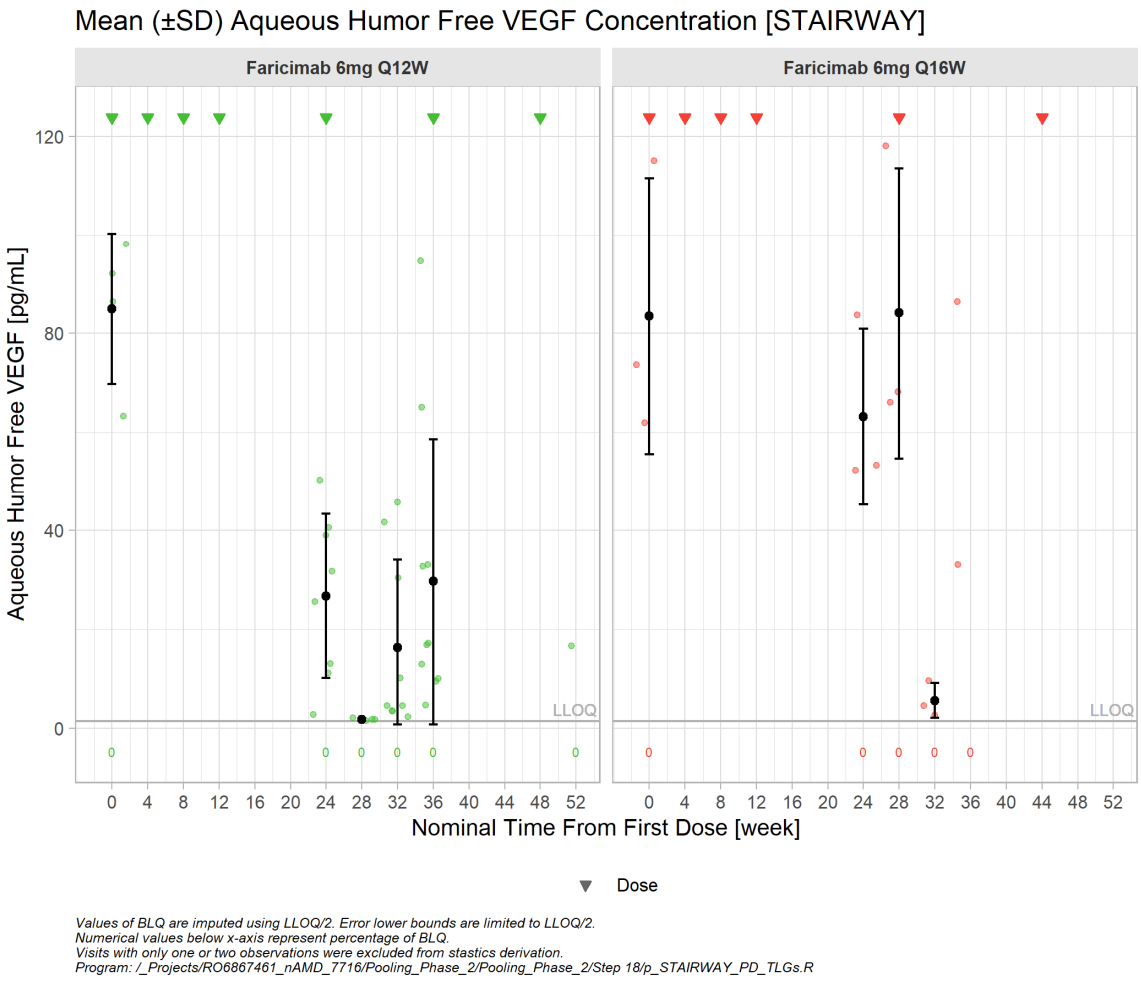
ほとんどの房水中遊離 Ang-2濃度はベースラインから BLQ であった（5.3.5.1-nAMD-2 6.2, p237-239）。

2) 房水中 VEGF 濃度

本剤6.0 mg を Q12W 及び Q16W で硝子体内投与した際の平均房水中遊離 VEGF 濃度を図2.7.2.2.4.2.3-1に示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，Q12W 群で84.9（15.2）pg/mL，Q16W 群で83.5（27.9）pg/mL であった。直近の本剤投与から4週後の房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は Q12W 群（28週時）で1.75（0.233）pg/mL，Q16W 群（32週時）で5.59（3.54）pg/mL まで抑制された。Q12W 群において，直近の本剤投与から8週後（32週時）及び12週後（36週時）の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）はそれぞれ16.2（17.8）pg/mL，29.6（28.9）pg/mL とベースラインより低かった。Q16W 群において，4回目投与12週後（24週時）に房水中遊離 VEGF を抑制する傾向がみられたが，4回目投与16週後（28週時）の房水中遊離 VEGF 濃度はベースラインと同程度であった（5.3.5.1-nAMD-2 6.2，p234-236）。

図 2.7.2.2.4.2.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（CR39521試験）



[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-14を再掲]

2.7.2.2.4.2.4 免疫原性

ADA は本剤初回投与52週後まで評価した。CR39521試験においてベースラインから ADA 陽性と判定された患者はいなかった。本剤投与例の内 Treatment induced ADA と判定された患者は55例中6例（10.9%）であった。この内2例は Q12W 群，4例は Q16W 群であった。これら6例の患者の内5例はベースラインで陰性，1例はベースラインデータが欠測していたが，本剤投与後に陽性となったため，Treatment induced ADA とした。ADA は本剤初回投与16週後から34週後に発現した。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった（5.3.5.1-nAMD-2 8, Table 29）。

2.7.2.2.4.3 GR40306試験（国際共同第 III 相臨床試験）

GR40306試験は，本剤を反復硝子体内投与した際の有効性，安全性，作用持続性及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間試験である。

本試験は日本人を含む未治療の nAMD 患者を A 群又は B 群にランダムで割り付けた。A 群の患者（334例）には，本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，20週時に疾患活動性の評価を実施した。疾患活動性ありとされた患者は，その後本剤を Q8W で硝子体内投与した。24週時に再度，疾患活動性の評価を実施し，疾患活動性ありとされた患者（20週時に疾患活動性ありと判定され，本剤を Q8W で硝子体内投与している患者は除く）は，その後本剤を Q12W で硝子体内投与した。20週時及び24週時に疾患活動性が認められなかった患者には，本剤を Q16W で硝子体内投与した。20週時及び24週時における疾患活動性の評価に従って，60週時まで Q8W，Q12W 又は Q16W で本剤を硝子体内投与した。60週時以降は108週時まで A 群の全患者に personalized treatment interval（PTI）投与（Q8W，Q12W 又は Q16W）を行った（表 2.7.3.2.1.1.1-3）。B 群の患者（337例）には，アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，108週時まで Q8W でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を継続した。

GR40306試験では，日本における安全性評価例数確保のため，日本延長コホートとして被験者を81例追加登録した。日本延長コホート期間中に追加登録した患者から得たデータは，GR40306試験の主要解析に含めなかった。本試験に組み入れられた全体集団671例（A 群：334例，B 群：337例）の内，日本部分集団は計52例（A 群：26例，B 群：26例）であり，日本部分集団のデータと GR40306試験における全体集団のデータを比較した。

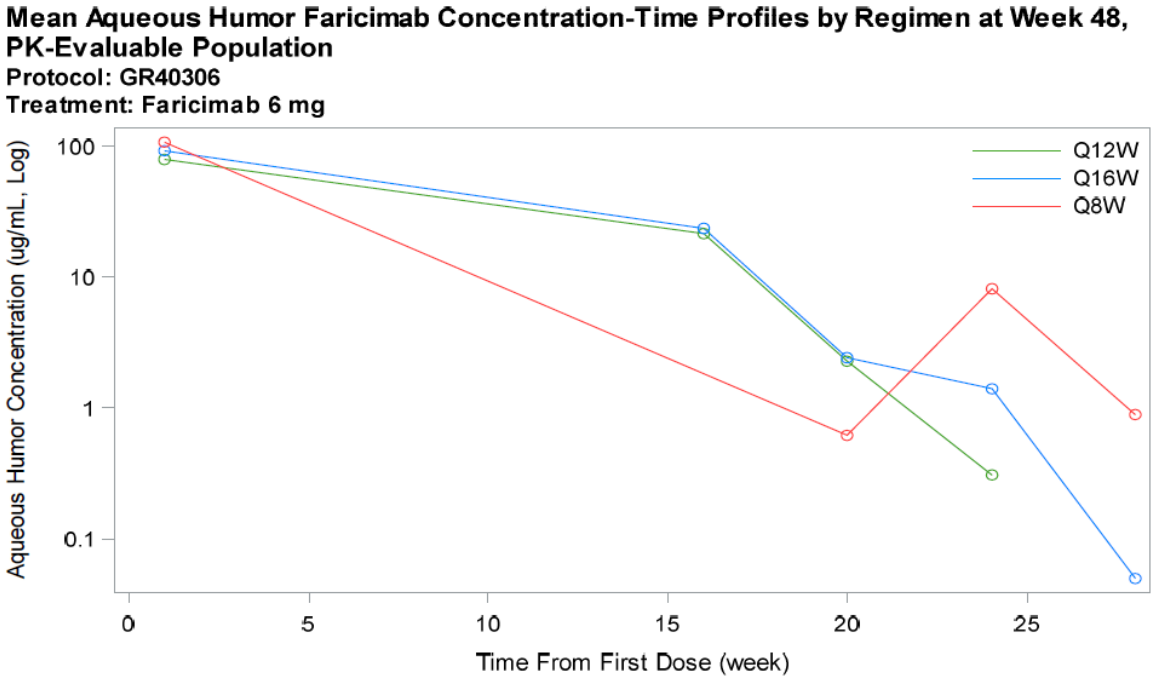
2.7.2.2.4.3.1 房水中薬物動態

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.4.3.1-1及び表 2.7.2.2.4.3.1-1に示した。本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した47例の患者の房水サンプルを採取した。

房水中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示した。直近の本剤投与から4週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，16週時で23.0（16.9）μg/mL，24週時で8.05（8.73）μg/mL であった。直近の本剤投与から8週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，20週時で2.04（2.30）μg/mL，28週時で0.871（0.955）μg/mL であった。本剤4回目投与12週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，24週時で1.14（4.49）μg/mL であった。本剤4回目投与16週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，28週時で0.0464（0.0497）μg/mL であった。

房水中ファリシマブ濃度について，本剤4回目投与12週後（24週時）及び16週後（28週時）には13.8%及び27.8%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.4.3.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40306試験）



BLQ=Below Limit of Quantification. BLQ results at post-dose are set to half of the lower limit of quantification of 0.00781 ug/mL.
Time points with at least 5 samples are included in the plot.
Program: _Projects\RO6867461_nAMD_7716\Filling_Pooling_Filling_Pooling\Step 11\p_Timecourse_PK_ADA.sas

片対数グラフで表示

[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 11を改変]

表 2.7.2.2.4.3.1-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（GR40306試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		41	41	0	0	-	0
Day 7		34	0	92.5	37.0	40.0	94.9
Week 16		31	0	23.0	16.9	73.3	20.3
	4 Weeks Post Dose	31	0	23.0	16.9	73.3	20.3
Week 20		34	3	1.98	2.29	115	1.56
	8 Weeks Post Dose	33	3	2.04	2.30	113	1.60
	12 Weeks Post Dose	1	0	0.288	-	-	0.288
Week 24		36	4	2.26	5.82	258	0.265
	4 Weeks Post Dose	6	0	8.05	8.73	109	3.17
	12 Weeks Post Dose	29	4	1.14	4.49	394	0.206
	16 Weeks Post Dose	1	0	0.0410	-	-	0.0410
Week 28		24	5	0.286	0.604	211	0.0645
	4 Weeks Post Dose	1	0	1.68	-	-	1.68
	8 Weeks Post Dose	5	0	0.871	0.955	110	0.314
	16 Weeks Post Dose	18	5	0.0464	0.0497	107	0.0289

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 μg/mL であった。
全例が BLQ となった際の SD は0とした。
CV：変動係数

[5.3.5.1-nAMD-3 p444の Table を改変]

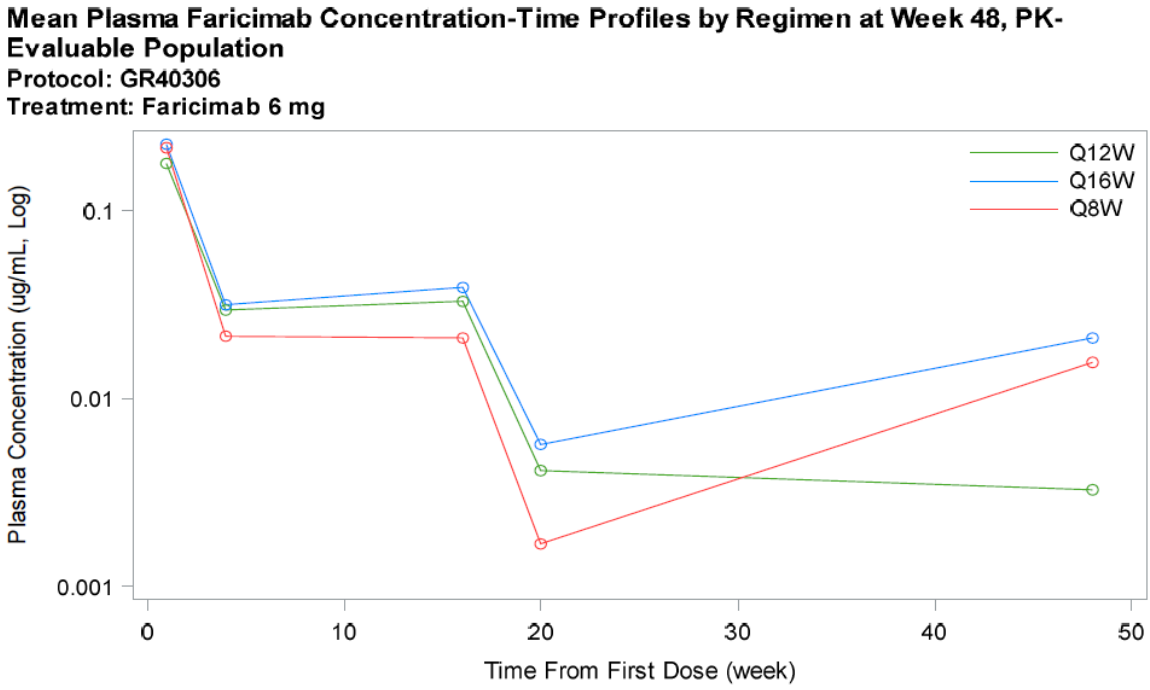
2.7.2.2.4.3.2 血漿中薬物動態

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.4.3.2-1及び表2.7.2.2.4.3.2-1に示した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示した。直近の本剤投与から4週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，4週時で0.0288（0.0194）μg/mL，16週時で0.0340（0.0265）μg/mL，48週時で0.0223（0.0184）μg/mL であった。直近の本剤投与から8週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，20週時で0.0044（0.0062）μg/mL，48週時で0.0032（0.0033）μg/mL であった。

血漿中ファリシマブ濃度について，直近の本剤投与から8週後（20週時及び48週時）には28.7%及び32.3%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.4.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40306試験）



片対数グラフで表示

[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 12を改変]

表 2.7.2.2.4.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（GR40306試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		323	322	0	0.0005	1800	0
Day 7		44	0	0.207	0.0905	43.7	0.198
Week 4		318	1	0.0288	0.0194	67.3	0.0254
Week 16		306	11	0.0335	0.0266	79.4	0.0284
	4 Weeks Post Dose	301	8	0.0340	0.0265	78.0	0.0285
	8 Weeks Post Dose	4	2	0.0040	0.0042	104	0.0039
	12 Weeks Post Dose	1	1	0.0004	-	-	0.0004
Week 20		293	87	0.0044	0.0062	142	0.0022
	4 Weeks Post Dose	1	0	0.0014	-	-	0.0014
	8 Weeks Post Dose	286	82	0.0044	0.0062	140	0.0023
	12 Weeks Post Dose	5	4	0.0005	0.0003	53.6	0.0004
	16 Weeks Post Dose	1	1	0.0004	-	-	0.0004
Week 48		240	78	0.0136	0.0175	129	0.0057
	4 Weeks Post Dose	140	8	0.0223	0.0184	82.9	0.0172
	8 Weeks Post Dose	31	10	0.0032	0.0033	104	0.0022
	12 Weeks Post Dose	59	50	0.0007	0.0011	144	0.0004
	16 Weeks Post Dose	7	7	0.0004	0	0	0.0004
	More than 16 Weeks	3	3	0.0004	0	0	0.0004

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-nAMD-3 p450の Table を改変]

2.7.2.2.4.3.3 薬力学

本剤を投与した333例の患者の血漿サンプルを採取した。また，追加で同意を取得した47例の患者の房水サンプルを採取した。

1) 房水中 Ang-2 濃度

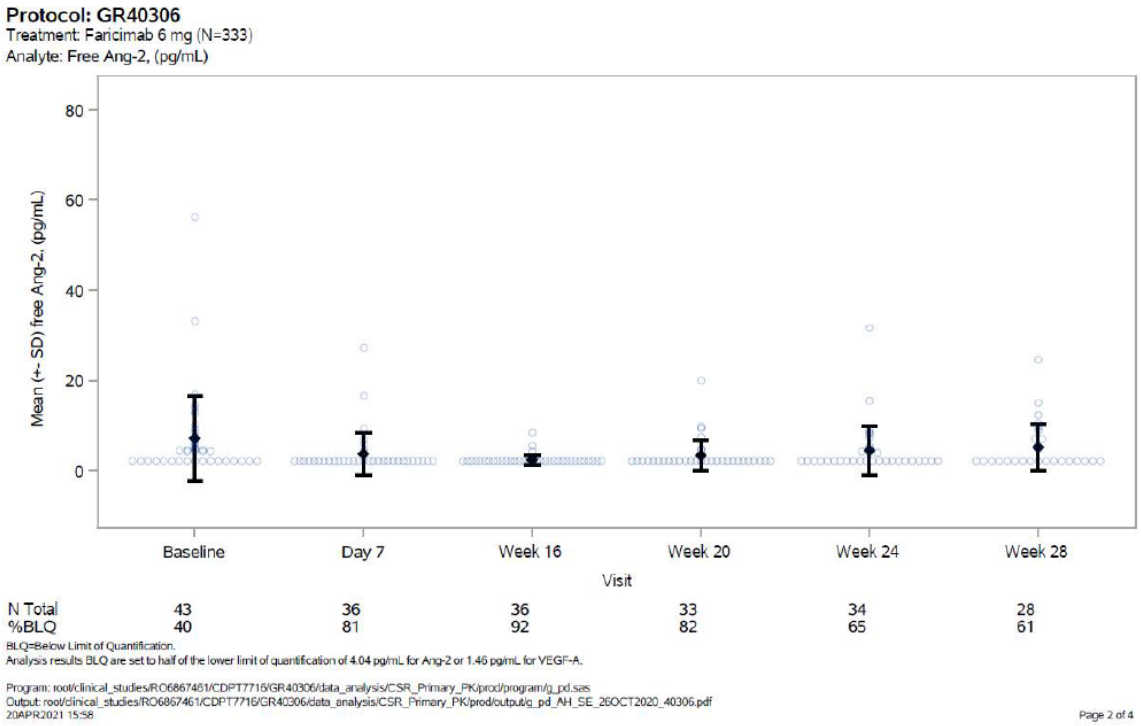
本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.4.3.3-1に示した。房水中遊離 Ang-2濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は7.17（9.62）pg/mL であった。また，ベースラインにおいて39.5%のサンプルが BLQ であり，投与後は最大91.7%（16週時）が

BLQ となった。

本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は3.71（4.92）pg/mL と急激な抑制がみられ，少なくとも疾患活動性を評価する20週時まで持続した。また，投与からの期間が長くなるにつれて，BLQ となる割合は減少した。しかし，最長の投与間隔である直近の本剤投与から16週後においてもベースラインと比較して BLQ となるサンプルの割合は高かった（5.3.5.1-nAMD-3 6.3，p461）。

図 2.7.2.2.4.3.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験）



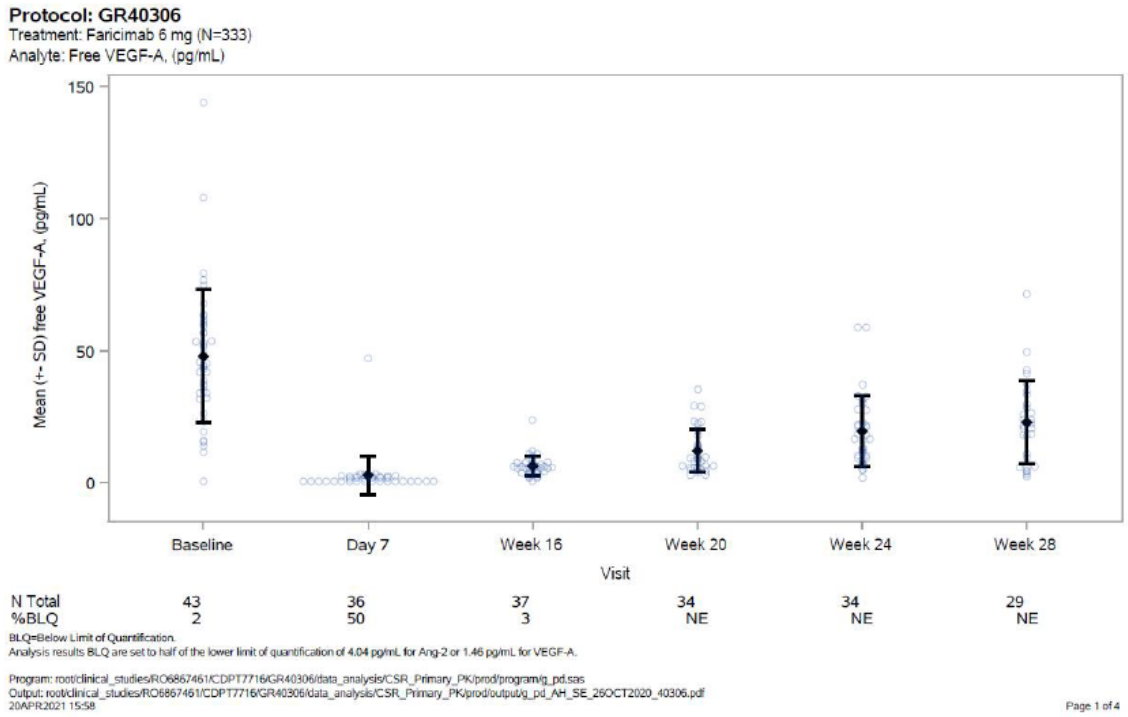
[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 14を再掲]

2) 房水中 VEGF 濃度

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.4.3.3-2に示した。房水中遊離 VEGF 濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は47.9（25.5）pg/mL であった。本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は2.83（7.65）pg/mL と急激な抑制がみられ，少なくとも疾患活動性を評価する20週時まで持続した。また，投与からの期間が長くなるにつれて房水中遊離 VEGF 濃度は増加した（5.3.5.1-nAMD-3 6.3，p459）。

図 2.7.2.2.4.3.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験）

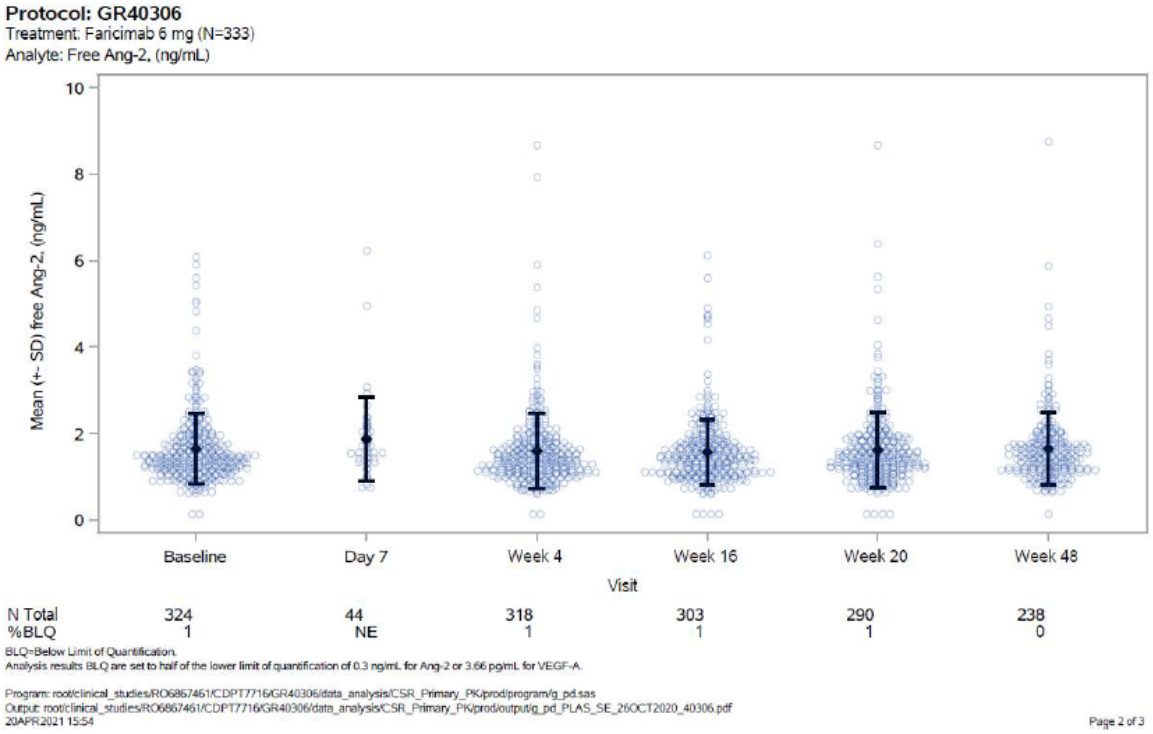


[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 13を再掲]

3) 血漿中 Ang-2 及び VEGF 濃度

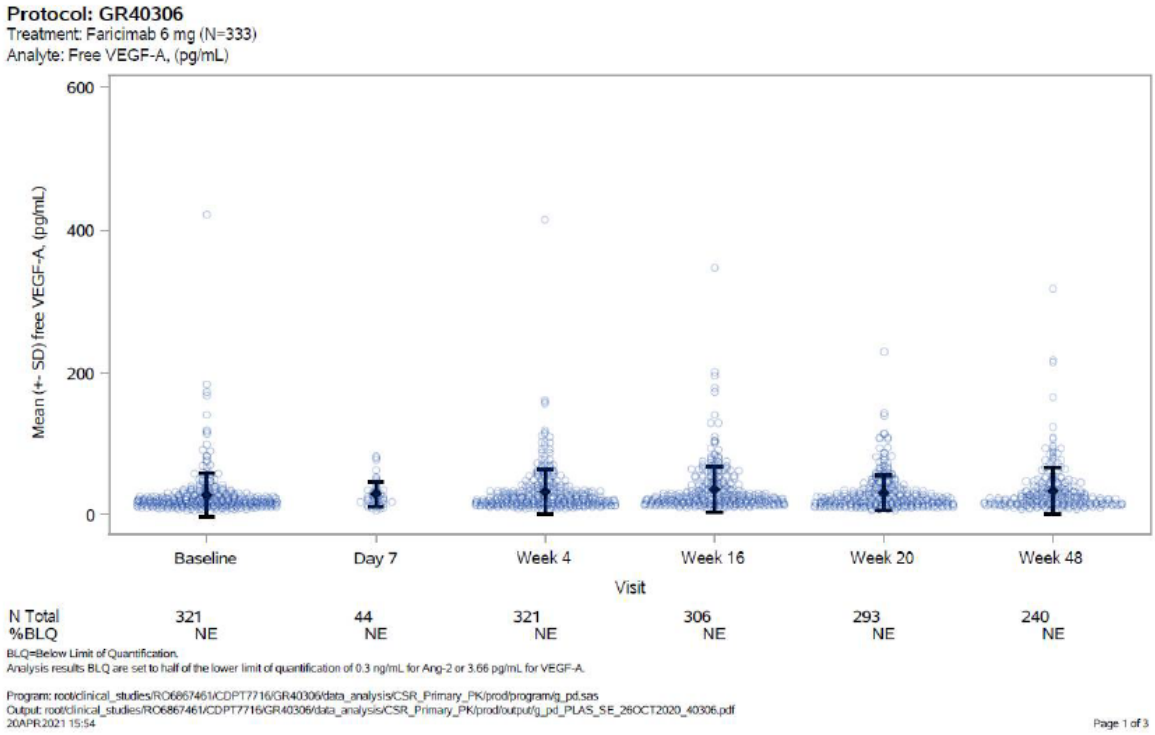
本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.4.3.3-3に，遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.4.3.3-4に示した。本剤投与群において，血漿中遊離 Ang-2濃度及び遊離 VEGF 濃度のベースラインからの変化はみられなかった（5.3.5.1-nAMD-3 6.3，p484，p486）。

図 2.7.2.2.4.3.3-3 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験）



[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 16を再掲]

図 2.7.2.2.4.3.3-4 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40306試験）



[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 15を再掲]

2.7.2.2.4.3.4 免疫原性

GR40306試験において322例中10例（3.1%）の患者がベースラインから ADA 陽性と判定された。本剤投与群において328例中29例（8.8%）の患者が Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA と判定された。また，328例中28例（8.5%）が Treatment induced ADA であり，328例中1例（0.3%）が Treatment boosted ADA であった。（5.3.5.1-nAMD-3 8.1，Table 36）。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった（5.3.5.1-nAMD-3 8.2）。

2.7.2.2.4.4 GR40844試験（海外第 III 相臨床試験）

GR40844試験の方法は GR40306試験と同様である（2.7.2.2.4.3）。日本人を含まない未治療の nAMD 患者を A 群に331例，B 群に327例，ランダムで割り付けた。

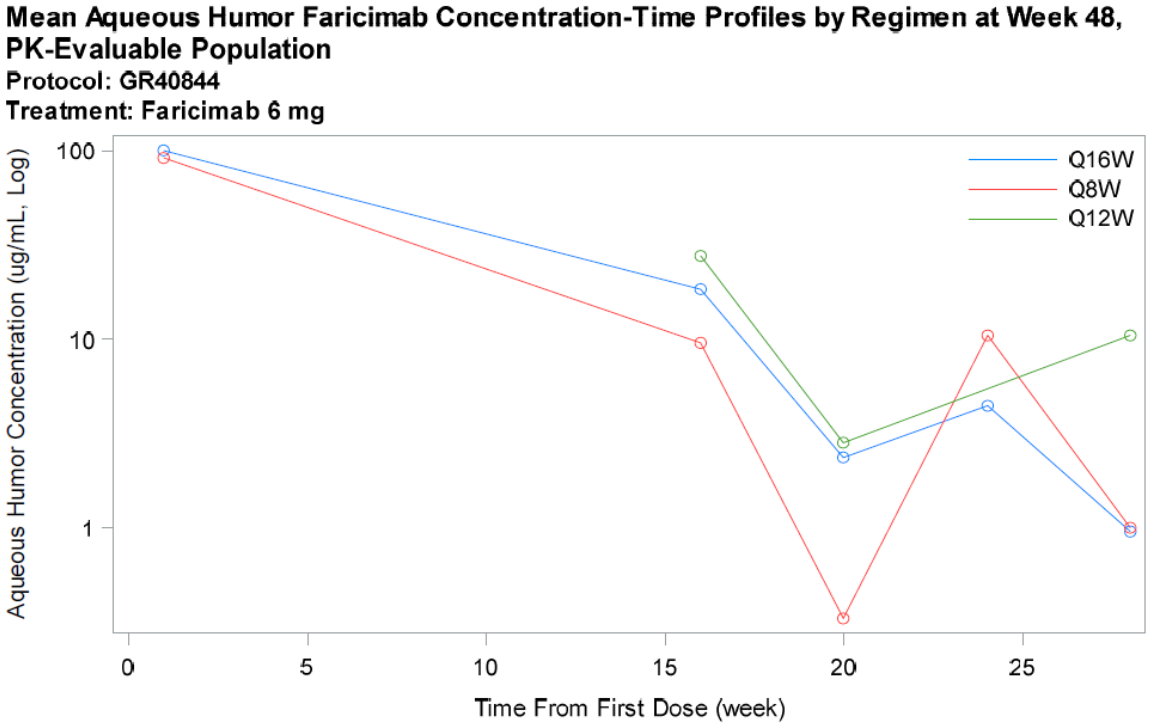
2.7.2.2.4.4.1 房水中薬物動態

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.4.4.1-1及び表 2.7.2.2.4.4.1-1に示した。本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した34例の患者の房水サンプルを採取した。

房水中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示した。直近の本剤投与から4週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，16週時で19.3（21.6）μg/mL，24週時で12.5（7.98）μg/mL であった。直近の本剤投与から8週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，20週時で1.84（4.21）μg/mL，28週時で1.63（1.44）μg/mL であった。本剤4回目投与12週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，24週時で1.28（3.14）μg/mL であった。本剤4回目投与16週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，28週時で0.359（0.790）μg/mL であった。

房水中ファリシマブ濃度について，本剤4回目投与12週後（24週時）及び16週後（28週時）には20.0%及び58.3%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.4.4.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40844試験）



BLQ=Below Limit of Quantification. BLQ results at post-dose are set to half of the lower limit of quantification of 0.00781 ug/mL.
Time points with at least 5 samples are included in the plot.
Program: _Projects\RO6867461_nAMD_7716\Filling_Pooling_Filling_Pooling\Step 11\p_Timecourse_PK_ADA.sas

片対数グラフで表示

[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 11を改変]

表 2.7.2.2.4.4.1-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（GR40844試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		32	31	0.0096	0.0543	566	0
Day 7		27	0	101	52.0	51.4	104
Week 16		30	0	18.7	21.4	114	10.8
	4 Weeks Post Dose	29	0	19.3	21.6	112	11.0
	8 Weeks Post Dose	1	0	3.24	-	-	3.24
Week 20		29	2	1.80	3.93	218	0.398
	8 Weeks Post Dose	25	1	1.84	4.21	229	0.398
	12 Weeks Post Dose	4	1	1.55	1.58	102	1.61
Week 24		24	3	5.49	7.68	140	0.606
	4 Weeks Post Dose	9	0	12.5	7.98	63.8	11.7
	12 Weeks Post Dose	15	3	1.28	3.14	245	0.0550
Week 28		22	7	3.06	7.51	245	0.234
	4 Weeks Post Dose	3	0	17.2	15.2	88.2	19.9
	8 Weeks Post Dose	7	0	1.63	1.44	88.4	1.60
	16 Weeks Post Dose	12	7	0.359	0.790	220	0.0039

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 μg/mL であった。

[5.3.5.1-nAMD-4 p447の Table を改変]

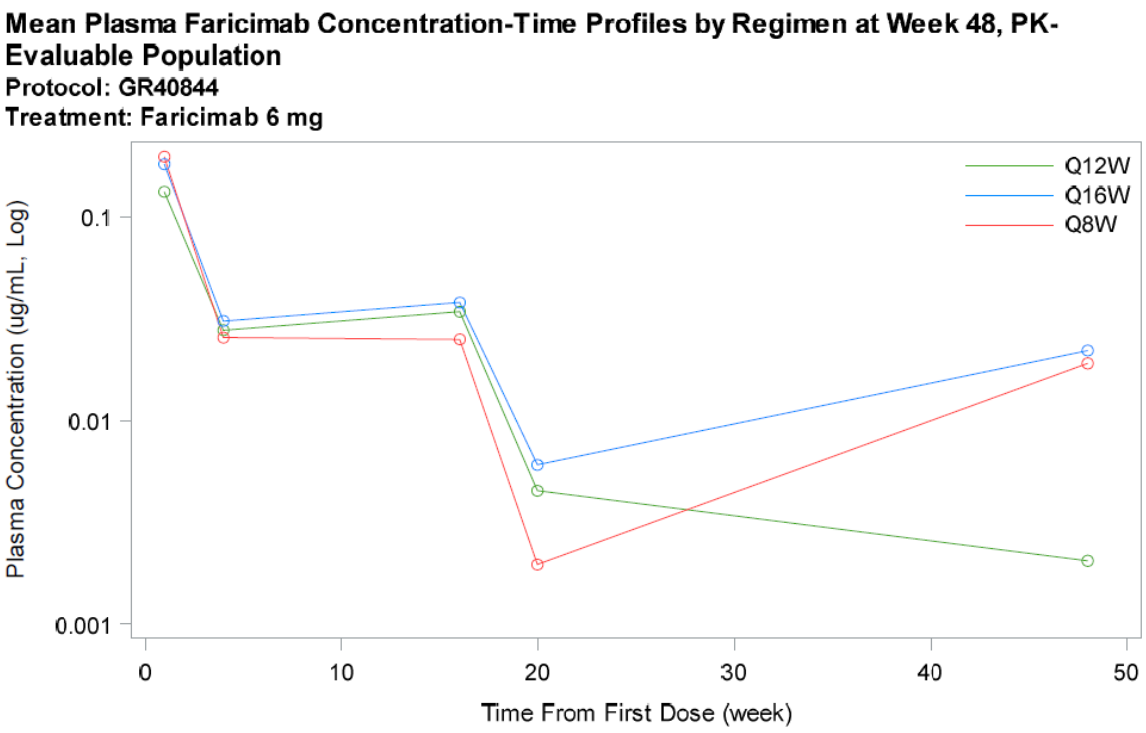
2.7.2.2.4.4.2 血漿中薬物動態

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.4.4.2-1及び表 2.7.2.2.4.4.2-1に示した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示した。直近の本剤投与から4週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，4週時で0.0287（0.0209）μg/mL，16週時で0.0337（0.0250）μg/mL，48週時で0.0246（0.0187）μg/mL であった。直近の本剤投与から8週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，20週時で0.0046（0.0052）μg/mL，48週時で0.0049（0.0061）μg/mL であった。

血漿中ファリシマブ濃度について，直近の本剤投与から8週後（20週時及び48週時）には26.0%及び27.2%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.4.4.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40844 試験）



片対数グラフで表示

[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 12を改変]

表 2.7.2.2.4.4.2-1　本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（GR40844試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		321	320	0	0.0001	1790	0
Day 7		31	0	0.180	0.0872	48.5	0.165
Week 4		319	1	0.0287	0.0209	72.7	0.0252
Week 16		298	7	0.0334	0.0250	75.0	0.0274
	4 Weeks Post Dose	295	7	0.0337	0.0250	74.3	0.0281
	8 Weeks Post Dose	3	0	0.0070	0.0037	52.9	0.0065
Week 20		301	80	0.0046	0.0051	112	0.0027
	4 Weeks Post Dose	1	0	0.0098	-	-	0.0098
	8 Weeks Post Dose	292	76	0.0046	0.0052	111	0.0027
	12 Weeks Post Dose	8	4	0.0018	0.0025	136	0.0007
Week 48		263	82	0.0151	0.0184	122	0.0071
	4 Weeks Post Dose	154	3	0.0246	0.0187	76.2	0.0206
	8 Weeks Post Dose	22	6	0.0049	0.0061	123	0.0024
	12 Weeks Post Dose	75	62	0.0008	0.0013	154	0.0004
	16 Weeks Post Dose	6	5	0.0007	0.0006	96.5	0.0004
	More than 16 Weeks	6	6	0.0004	0	0	0.0004

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-nAMD-4 p453の Table を改変]

2.7.2.2.4.4.3 薬力学

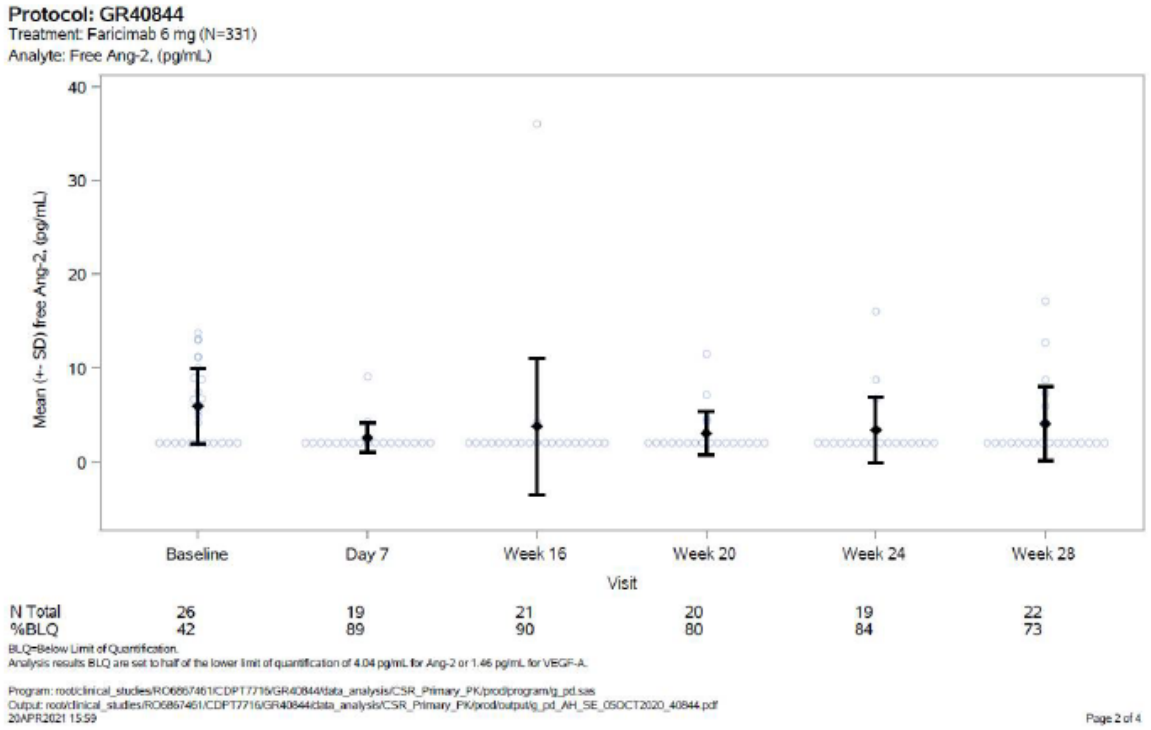
本剤を投与した331例の患者の血漿サンプルを採取した。また，追加で同意を取得した34例の患者の房水サンプルを採取した。

1) 房水中 Ang-2 濃度

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.4.4.3-1に示した。房水中遊離 Ang-2濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は5.90（4.13）pg/mL であった。本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は2.51（1.66）pg/mL と急激な抑制がみられ，少なくとも疾患活動性を評価する20週時まで持続した。また，投与からの期間が長くなるにつれて，BLQ となる割合は減少した。しかし，最長の投与間隔である直近の本剤投与から16週後においてもベースラインと比較して BLQ となるサンプルの割合は高かった（5.3.5.1-nAMD-4 6.3，p465）。

図 2.7.2.2.4.4.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験）



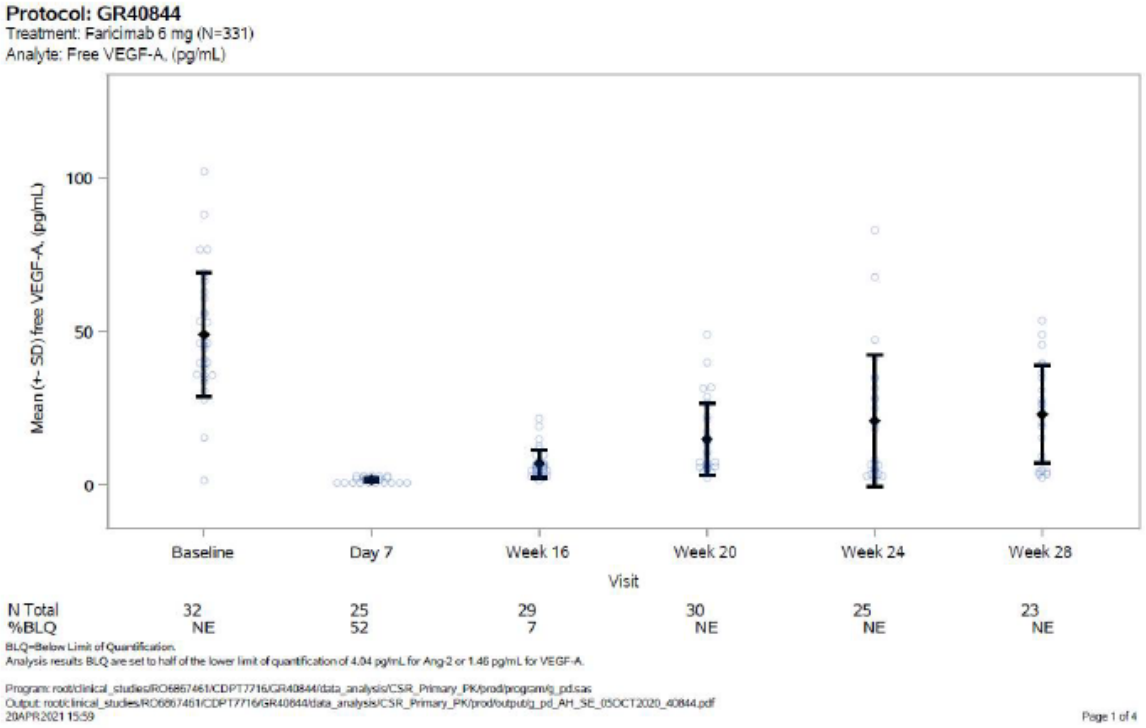
[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 14を再掲]

2) 房水中 VEGF 濃度

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.4.4.3-2に示した。房水中遊離 VEGF 濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は49.0（20.5）pg/mL であった。本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は1.71（0.93）pg/mL と急激な抑制がみられ，少なくとも疾患活動性を評価する20週時まで持続した。また，投与からの期間が長くなるにつれて房水中遊離 VEGF 濃度は増加した（5.3.5.1-nAMD-4 6.3，p463）。

図 2.7.2.2.4.4.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験）



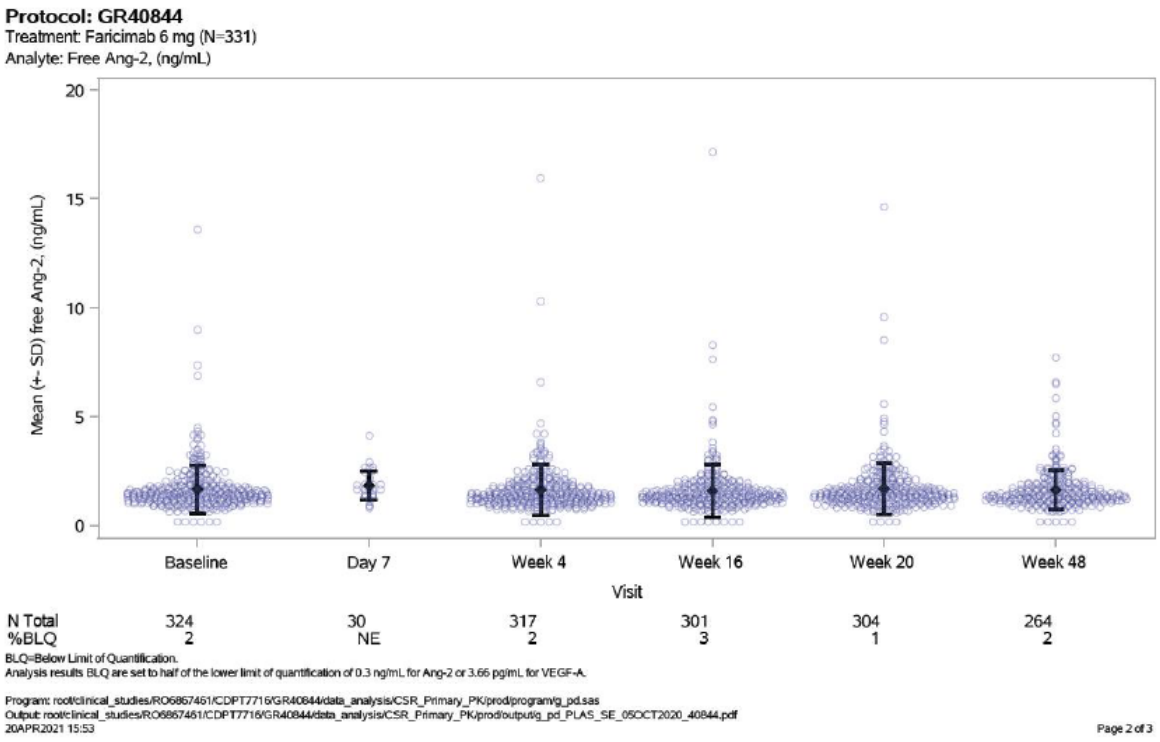
[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 13を再掲]

3) 血漿中 Ang-2 及び VEGF 濃度

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.4.4.3-3に，遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.4.4.3-4に示した。

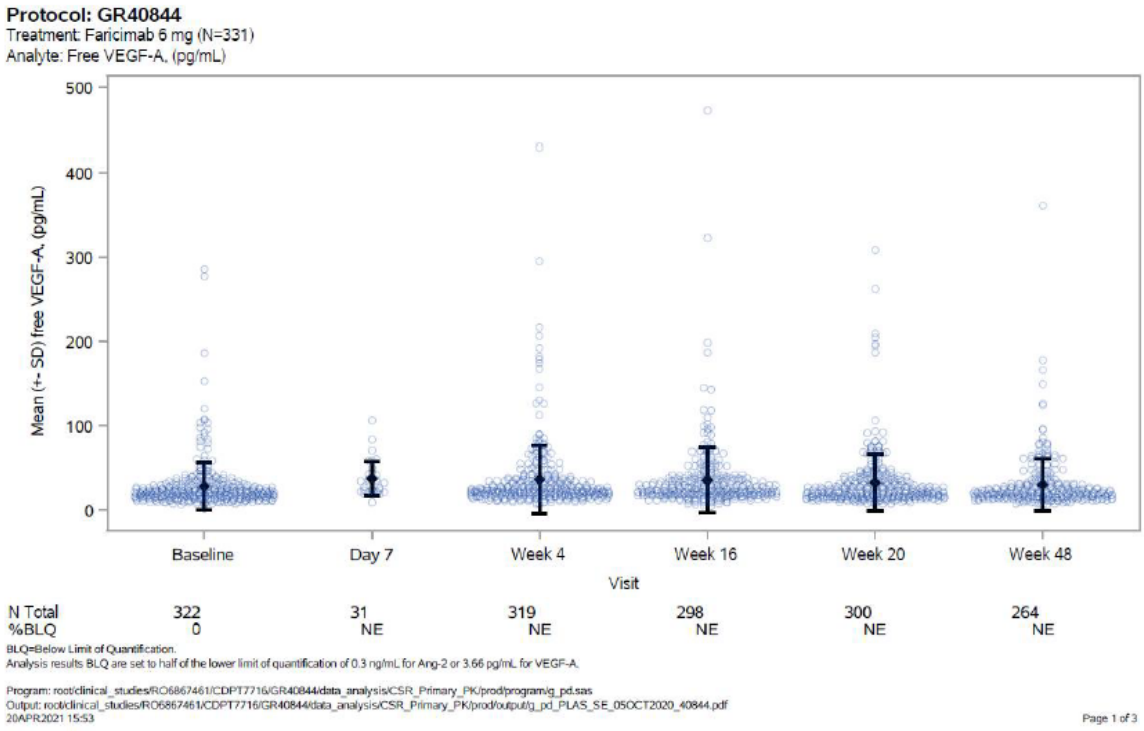
本剤投与群において，血漿中遊離 Ang-2濃度及び遊離 VEGF 濃度のベースラインからの変化はみられなかった（5.3.5.1-nAMD-4 6.3，p488，490）。

図 2.7.2.2.4.4.3-3 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験）



[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 16を再掲]

図 2.7.2.2.4.4.3-4 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（GR40844試験）



[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 15を再掲]

2.7.2.2.4.4.4 免疫原性

GR40844試験において318例中2例（0.6%）の患者がベースラインから ADA 陽性と判定された。本剤投与群において329例中39例（11.9%）の患者が投与後に Treatment induced ADA と判定された（5.3.5.1-nAMD-4 8.1，Table 36）。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった（5.3.5.1-nAMD-4 8.2）。

2.7.2.2.5 DME 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験

2.7.2.2.5.1 BP30099試験（海外第 II 相臨床試験）

BP30099試験は，本剤を反復硝子体内投与した際の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を評価することを目的とした多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間試験である。本試験は日本人を含まない抗 VEGF 薬未治療の DME 患者を A～C 群の3群に，抗 VEGF 薬既治療の DME 患者を A，C 群の2群にランダムで割り付けた。A 群の患者（90例；未治療患者59例，既治療患者31例）にはラニビズマブ0.3 mg を20週時まで Q4W で，B 群の患者（55例；未治療患者54例，既治療患者1例）には本剤1.5 mg を20週時まで Q4W で，C 群の患者（84例；未治療患者55例，既治療患者29例）には本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で硝子体内投与した。24週時から36週時まではすべての患者に対し，4週間隔で経過観察を実施した。観察期間において事前に設定した基準に達した患者は，ラニビズマブ0.3 mg を硝子体内に単回投与し，試験を終了した。

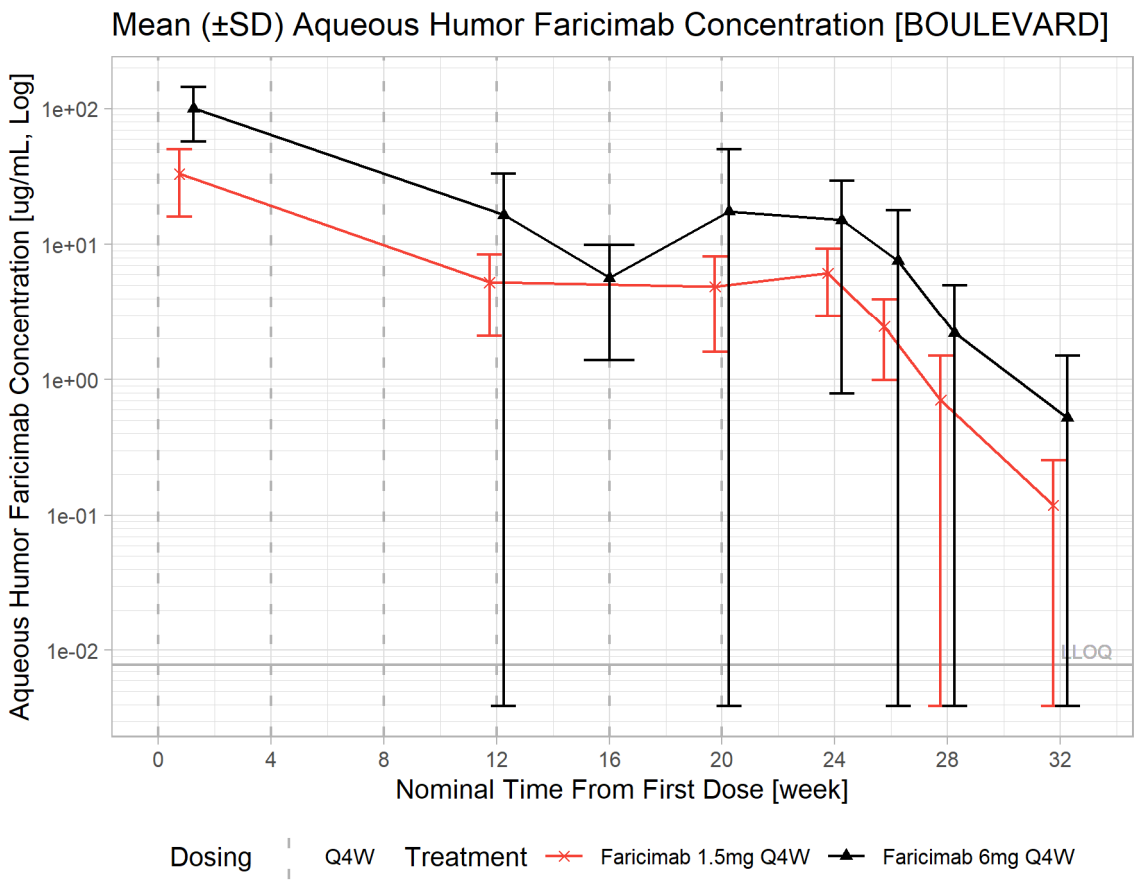
2.7.2.2.5.1.1 房水中薬物動態

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.5.1.1-1 及び表 2.7.2.2.5.1.1-1に示した。本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した46例の患者の房水サンプルを採取した。

本剤初回投与1週後の平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で33.1（17.1）μg/mL，6.0 mg 投与群で100（43.1）μg/mL であり，本剤初回投与12週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で5.26（3.15）μg/mL，6.0 mg 投与群で16.5（16.7）μg/mL であり，6.0 mg 投与群の房水中ファリシマブ濃度は1.5 mg 投与群の約3倍高かった。また，房水中ファリシマブ濃度は，Q4W の投与で安定していた。

20週時に本剤の最終投与を行った後，両投与群で房水中ファリシマブ濃度は並行して低下した。最終投与から8週後（28週時）の平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で0.707（0.796）μg/mL，6.0 mg 投与群で2.21（2.80）μg/mL まで低下した。最終投与から12週後（32週時）の平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で0.118（0.135）μg/mL，6.0 mg 投与群で0.522（0.970）μg/mL まで低下した。

図 2.7.2.2.5.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験）



Values of BLQ are imputed using LLOQ/2. Error lower bounds are limited to LLOQ/2.
Visits with only one or two observations were excluded from stastics derivation.
Program: /_Projects/RO6867461_DME_70122/BP30099_BOULEVARD/_analysis_tree/Step 12/p_BOULEVARD_PK_TLGs.R

片対数グラフで表示

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-15を再掲]

表 2.7.2.2.5.1.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（BP30099試験）

Visit	Faricimab 1.5 mg Q4W	Faricimab 6.0 mg Q4W
Baseline		
n	14	28
Mean (SD), µg/mL	0.00391 (0)	0.00391 (0)
Median, µg/mL	0.00391	0.00391
Week 1		
n	8	20
Mean (SD), µg/mL	33.1 (17.1)	100 (43.1)
Median, µg/mL	31.3	85.5
Week 4		
n	1	2
Mean (SD), µg/mL	2.68 (-)	6.22 (5.35)
Median, µg/mL	2.68	6.22
Week 8		
n	1	1
Mean (SD), µg/mL	7.71 (-)	2.02 (-)
Median, µg/mL	7.71	2.02
Week 12		
n	14	27
Mean (SD), µg/mL	5.26 (3.15)	16.5 (16.7)
Median, µg/mL	4.99	12.5
Week 16		
n	1	3
Mean (SD), µg/mL	6.84 (-)	5.68 (4.29)
Median, µg/mL	6.84	7.57
Week 20		
n	14	24
Mean (SD), µg/mL	4.88 (3.28)	17.5 (32.6)
Median, µg/mL	5.74	8.19
Week 24		
n	12	21
Mean (SD), µg/mL	6.15 (3.18)	15.1 (14.3)
Median, µg/mL	6.85	11.2
Week 26		
n	8	21
Mean (SD), µg/mL	2.46 (1.47)	7.58 (10.3)
Median, µg/mL	2.49	2.86
Week 28		
n	10	24
Mean (SD), µg/mL	0.707 (0.796)	2.21 (2.80)
Median, µg/mL	0.367	1.13
Week 32		
n	10	22
Mean (SD), µg/mL	0.118 (0.135)	0.522 (0.970)
Median, µg/mL	0.0605	0.0624

Week 36		
n	1	0
Mean (SD), µg/mL	0.0165 (-)	-
Median, µg/mL	0.0165	-

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 µg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-1 p585-586の Table を改変]

2.7.2.2.5.1.2 血漿中薬物動態

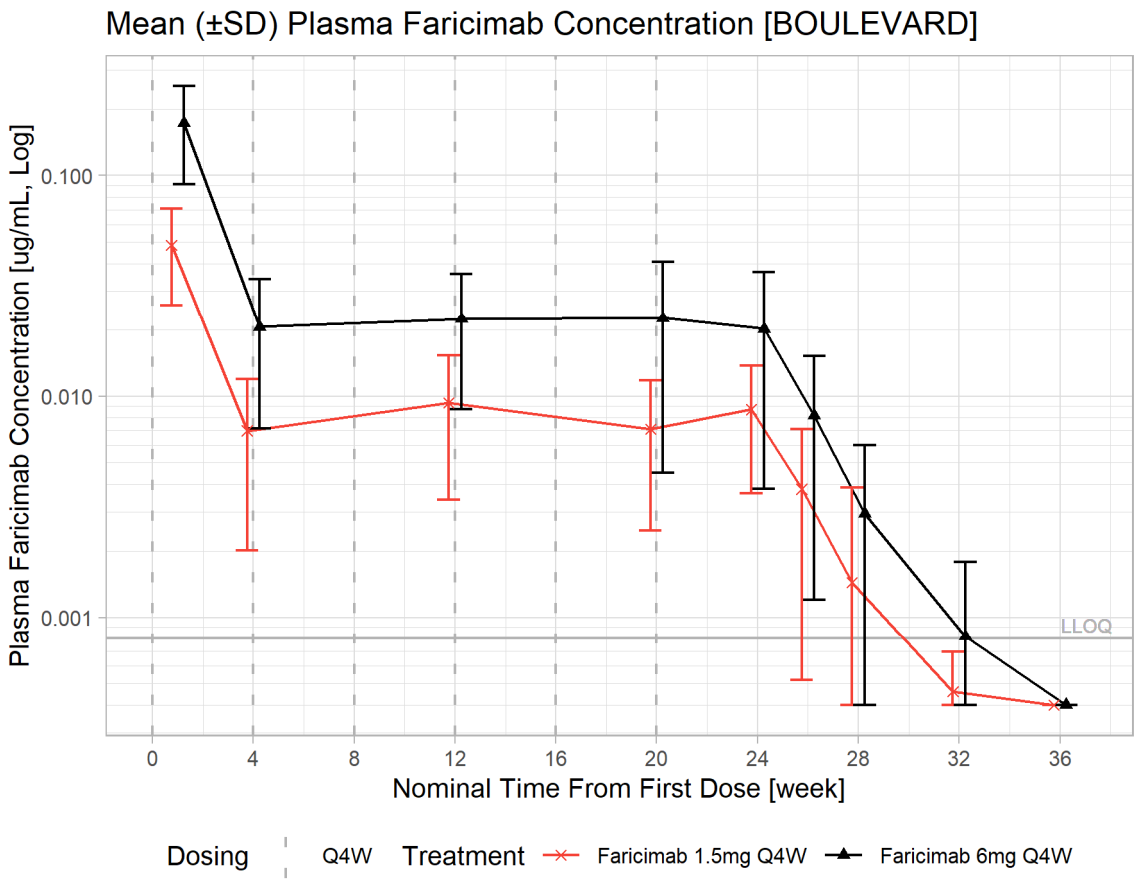
本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.5.1.2-1及び表 2.7.2.2.5.1.2-1に示した。

本剤初回投与1週後の平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で0.0484（0.0225）μg/mL，6.0 mg 投与群で0.172（0.0806）μg/mL であり，本剤初回投与4週後の平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で0.00697（0.00496）μg/mL，6.0 mg 投与群で0.0206（0.0135）μg/mL であった。また，血漿中ファリシマブ濃度は Q4W の投与で安定していた。

最終投与から8週後（28週時）の平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で0.00144（0.00242）μg/mL，6.0 mg 投与群で0.00294（0.00307）μg/mL まで低下した。最終投与から12週後（32週時）の平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で0.00046（0.00023）μg/mL，6.0 mg 投与群で0.00082（0.00097）μg/mL と更に低下した。

全体として，6.0 mg 投与群の血漿中ファリシマブ濃度は1.5 mg 投与群の約2～4倍高かった。

図 2.7.2.2.5.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験）



Values of BLQ are imputed using LLOQ/2. Error lower bounds are limited to LLOQ/2.
Visits with only one or two observations were excluded from stastics derivation.
Program: /_Projects/RO6867461_DME_70122/BP30099_BOULEVARD/_analysis_tree/Step 12/p_BOULEVARD_PK_TLGs.R

片対数グラフで表示

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-16を再掲]

表 2.7.2.2.5.1.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（BP30099試験）

Visit	Faricimab 1.5 mg Q4W	Faricimab 6.0 mg Q4W
Baseline		
n	54	78
Mean (SD), µg/mL	0.00040 (0)	0.00040 (0)
Median, µg/mL	0.00040	0.00040
Week 1		
n	52	68
Mean (SD), µg/mL	0.0484 (0.0225)	0.172 (0.0806)
Median, µg/mL	0.0453	0.162
Week 4		
n	53	76
Mean (SD), µg/mL	0.00697 (0.00496)	0.0206 (0.0135)
Median, µg/mL	0.00587	0.0170
Week 12		
n	51	71
Mean (SD), µg/mL	0.00932 (0.00593)	0.0224 (0.0136)
Median, µg/mL	0.00825	0.0202
Week 16		
n	1	1
Mean (SD), µg/mL	0.00342 (-)	0.0166 (-)
Median, µg/mL	0.00342	0.0166
Week 20		
n	52	70
Mean (SD), µg/mL	0.00711 (0.00464)	0.0226 (0.0181)
Median, µg/mL	0.00701	0.0194
Week 24		
n	49	64
Mean (SD), µg/mL	0.00869 (0.00506)	0.0202 (0.0164)
Median, µg/mL	0.00862	0.0146
Week 26		
n	13	25
Mean (SD), µg/mL	0.00380 (0.00328)	0.00818 (0.00698)
Median, µg/mL	0.00258	0.00825
Week 28		
n	13	29
Mean (SD), µg/mL	0.00144 (0.00242)	0.00294 (0.00307)
Median, µg/mL	0.00040	0.00238
Week 32		
n	15	22
Mean (SD), µg/mL	0.00046 (0.00023)	0.00082 (0.00097)
Median, µg/mL	0.00040	0.00040
Week 36		
n	37	53
Mean (SD), µg/mL	0.00040 (0)	0.00040 (0)
Median, µg/mL	0.00040	0.00040

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 µg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-1 p587-588の Table を改変]

2.7.2.2.5.1.3　薬力学

本剤を投与した133例の患者の血漿サンプルを採取した。また，追加で同意を取得した46例の患者の房水サンプルを採取した。

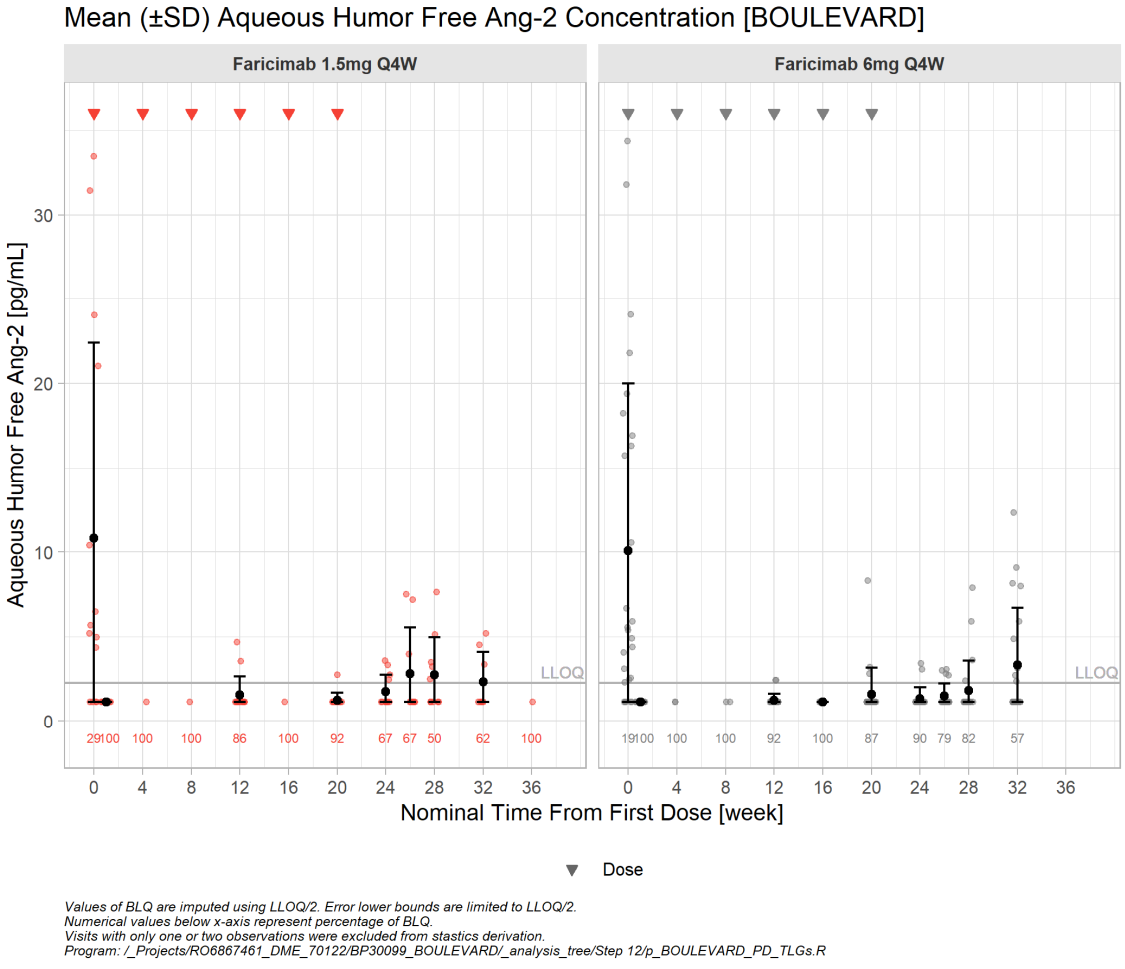
1)　房水中 Ang-2 濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の平均房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.1.3-1に示した。多くの房水中遊離 Ang-2濃度は BLQ であった。

ベースラインにおける平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で10.8（11.6）pg/mL，6.0 mg 投与群で10.1（9.92）pg/mL であった。本剤初回投与1週後の平均房水中遊離 Ang-2濃度は，両投与群ともに BLQ であり，投与期間中抑制されたままであった。

最終投与から8週後（28週時）の平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は，ベースライン時よりも低く，1.5 mg 投与群で2.75（2.20）pg/mL，6.0 mg 投与群で1.82（1.77）pg/mL となった。最終投与から12週後（32週時）の平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で2.33（1.74）pg/mL，6.0 mg 投与群で3.33（3.37）pg/mL となり依然としてベースライン時より低かった（5.3.5.1-DME-1 6.2，p589-592）。

図 2.7.2.2.5.1.3-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験）



Values of BLQ are imputed using LLOQ/2. Error lower bounds are limited to LLOQ/2.
Numerical values below x-axis represent percentage of BLQ.
Visits with only one or two observations were excluded from stastics derivation.
Program: /_Projects/RO6867461_DME_70122/BP30099_BOULEVARD/_analysis_tree/Step 12/p_BOULEVARD_PD_TLGs.R

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-17を再掲]

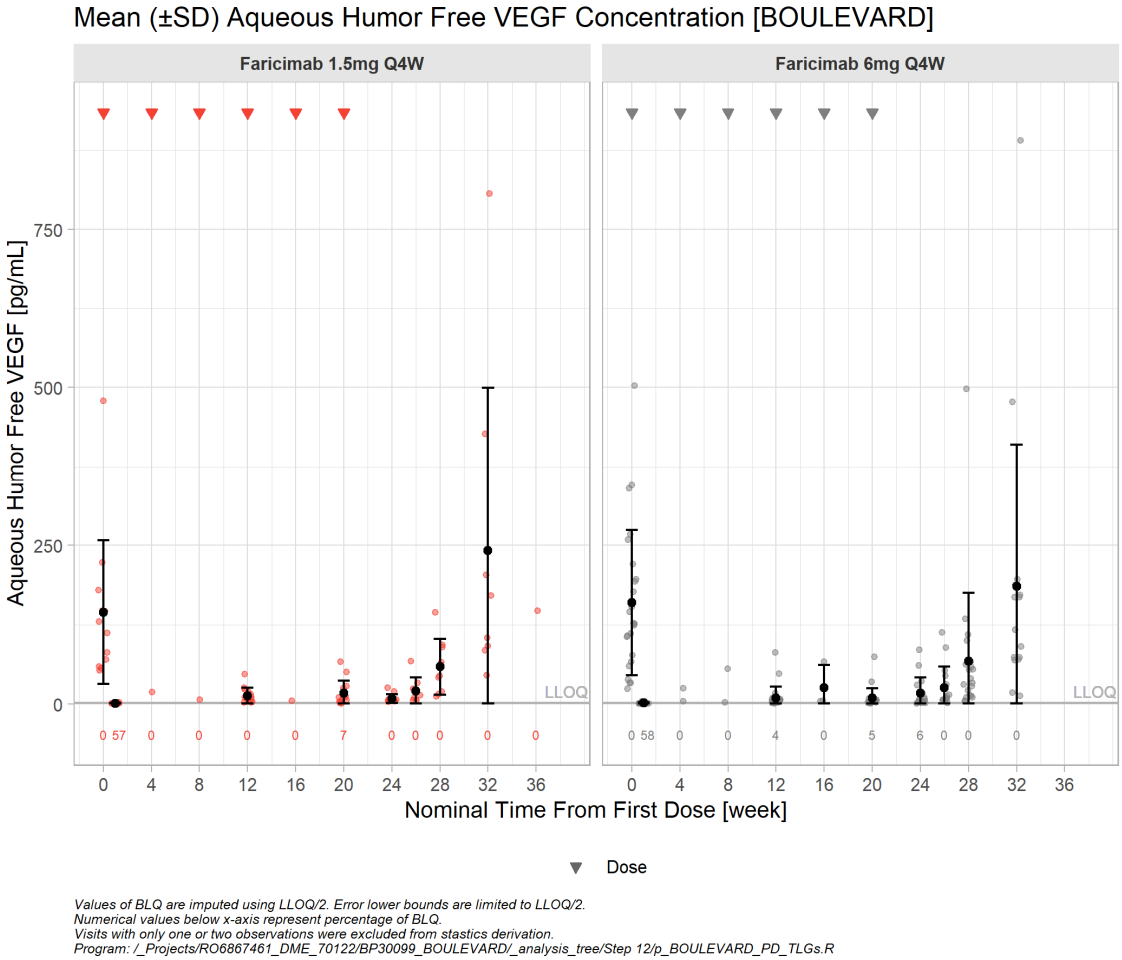
2) 房水中 VEGF 濃度

本剤1.5及び6.0 mg を反復硝子体内投与した際の平均房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.1.3-2に示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で145（113）pg/mL，6.0 mg 投与群で160（114）pg/mL であった。本剤初回投与1週後の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で1.29（0.77）pg/mL，6.0 mg 投与群で1.54（1.17）pg/mL といずれの投与群においても低下し，投与期間中抑制されたままであった。

最終投与から8週後（28週時）の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，依然としてベースライン時よりも低く，1.5 mg 投与群で58.6（44.0）pg/mL，6.0 mg 投与群で67.3（108）pg/mL であった。最終投与から12週後（32週時）の平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は，1.5 mg 投与群で242（258）pg/mL，6.0 mg 投与群で185（225）pg/mL となった（5.3.5.1-DME-1 6.2，p593-596）。

図 2.7.2.2.5.1.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（平均値 ± 標準偏差）（BP30099試験）



[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-18を再掲]

3) 血漿中 Ang-2 濃度

血漿中遊離 Ang-2濃度及び総 Ang-2濃度は全群でベースラインからの明確な変化がみられなかった（5.3.5.1-DME-1 6.1，p611-622，p645-656）。

4) 血漿中 VEGF 濃度

多くの血漿中遊離 VEGF 濃度は BLQ であった。本剤6.0 mg 投与群において，初回投与1週後の血漿中遊離 VEGF 濃度はベースラインやその後のトラフ濃度と比較してわずかに低かった（5.3.5.1-DME-1 6.1，p639-644，p673-678）。

2.7.2.2.5.1.4 免疫原性

ADA は本剤初回投与36週後まで評価した。また，本剤投与例の内ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された患者は3例（2.2%）であった。本剤投与例の内 Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA と判定された患者は135例中10例（7.4%）であり，本剤1.5 mg 投与群で3例，本剤6.0 mg 投与群で7例の患者にみられた。本剤1.5 mg 投与群の1例の患者はベースラインと投与後で ADA 陽性であったが，抗体価の上昇が見られなかったため，治療によって ADA 反応が増強されたとは考えられなかった。ADA による明確な薬物動態への影響はみられなかった（5.3.5.1-DME-1 8.12.4，Table 34）。

2.7.2.2.5.2 GR40349試験（国際共同第 III 相臨床試験）

GR40349試験は，本剤を反復硝子体内投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間試験である。

本試験は日本人を含む抗 VEGF 薬未治療及び既治療の DME 患者を A 群，B 群又は C 群にランダムで割り付けた。A 群の患者（315例）には，本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，96週時まで Q8W で硝子体内投与を継続した（Q8W 群）。B 群の患者（313例）には，本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，96週時まで本剤6.0 mg を PTI（Q4W，Q8W，Q12W 又は Q16W）で硝子体内投与した（PTI 群）。C 群の患者（約312例）には，アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で硝子体内投与したのち，96週時まで Q8W でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を継続した（アフリベルセプト群）。

本試験に組み入れられた全体集団940例（A 群：315例，B 群：313例，C 群：312例）の内，日本部分集団は計60例（A 群：21例，B 群：19例，C 群：20例）であった。

2.7.2.2.5.2.1 房水中薬物動態

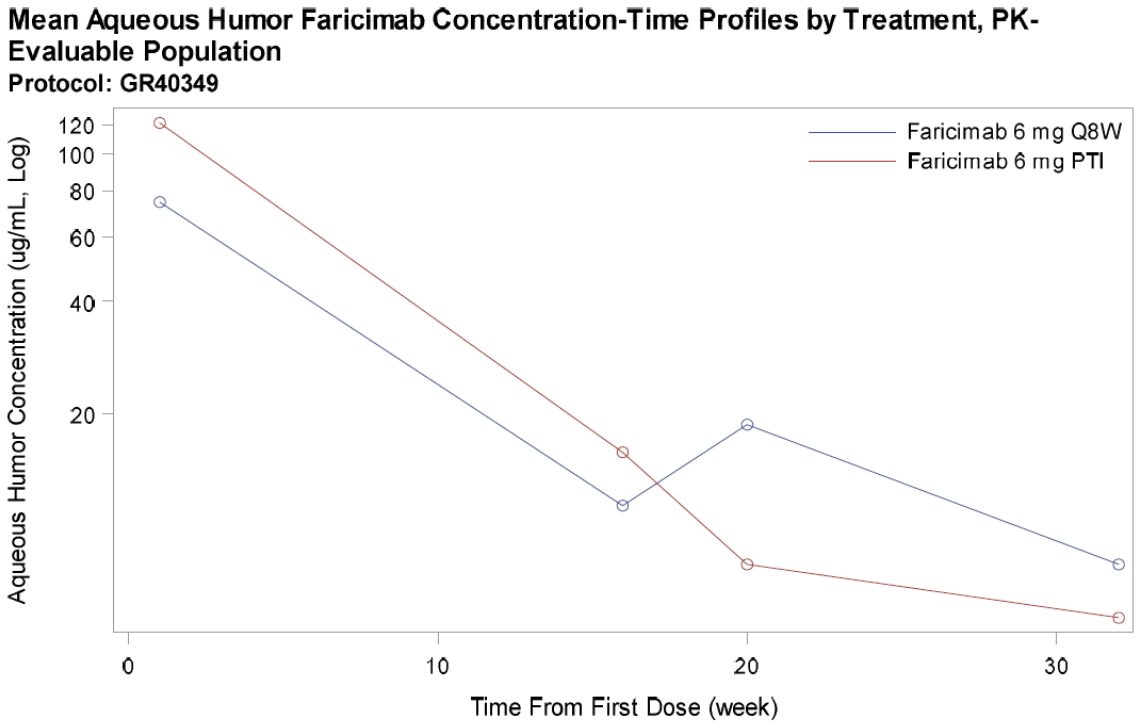
本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.5.2.1-1，表 2.7.2.2.5.2.1-1及び表 2.7.2.2.5.2.1-2に示した。本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した80例の患者の房水サンプルを採取した。

房水中ファリシマブ濃度は両本剤投与群ともに試験期間を通じて検出可能であった。また，高い患者間変動を示した。

直近の本剤投与から4週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 Q8W 群において16週時で12.2（10.4）μg/mL，20週時で18.8（16.1）μg/mL，32週時で8.07（7.91）μg/mL であり，本剤 PTI 群において16週時で15.7（12.4）μg/mL，20週時で15.7（12.9）μg/mL，32週時で16.0（19.5）μg/mL であった。直近の本剤投与から8週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 PTI 群において20週時で2.12（2.49）μg/mL であった。

本剤 PTI 群において直近の本剤投与から12週後（32週時）には33.3%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.5.2.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40349試験）



片対数グラフで表示

[5.3.5.1-DME-2 Figure 30を改変]

表 2.7.2.2.5.2.1-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40349 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		34	34	0	0	-	0
Day 7		26	2	74.0	43.3	58.5	73.6
Week 16		28	0	11.3	10.5	92.5	9.94
	4 Weeks Post Dose	26	0	12.2	10.4	85.3	11.5
	8 Weeks Post Dose	2	0	0.244	0.332	136	0.244
Week 20		22	0	18.8	16.1	85.6	16.2
	4 Weeks Post Dose	22	0	18.8	16.1	85.6	16.2
Week 32		25	0	7.86	7.82	99.5	6.26
	4 Weeks Post Dose	24	0	8.07	7.91	98.0	6.32
	8 Weeks Post Dose	1	0	2.75	-	-	2.75

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-2 p1069の Table を改変]

表 2.7.2.2.5.2.1-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40349 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (µg/mL)	SD	CV (%)	Median (µg/mL)
Baseline		35	35	0	0	-	0
Day 7		37	0	122	71.4	58.7	114
Week 16		29	0	15.7	12.4	78.7	12.4
	4 Weeks Post Dose	29	0	15.7	12.4	78.7	12.4
Week 20		26	1	7.87	10.8	137	3.82
	4 Weeks Post Dose	11	0	15.7	12.9	81.8	13.0
	8 Weeks Post Dose	15	1	2.12	2.49	117	0.487
Week 32		24	4	5.64	13.1	233	0.245
	4 Weeks Post Dose	8	0	16.0	19.5	122	8.11
	8 Weeks Post Dose	4	0	1.53	2.65	173	0.276
	12 Weeks Post Dose	12	4	0.134	0.237	177	0.0224

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 µg/mL であった。
全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-2 p1070の Table を改変]

2.7.2.2.5.2.2 血漿中薬物動態

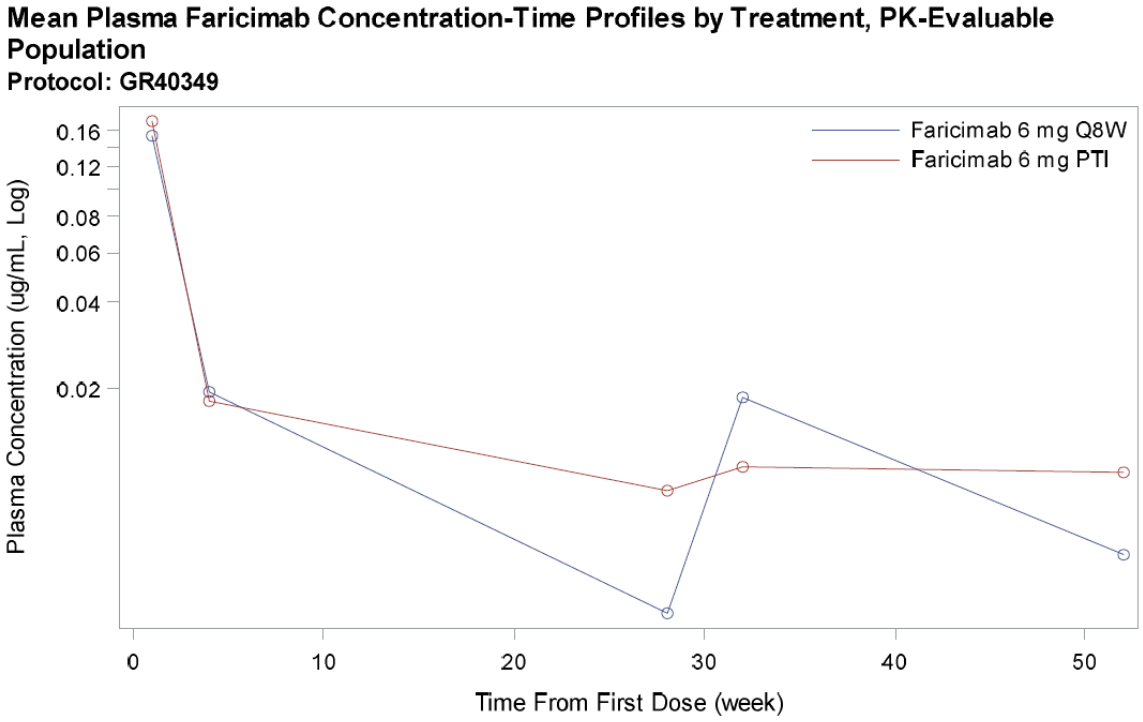
本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.5.2.2-1，表 2.7.2.2.5.2.2-1及び表 2.7.2.2.5.2.2-2に示した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示した。

各投与4週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 Q8W 群において4週時で0.0193（0.0160）µg/mL であり，本剤 PTI 群において4週時で0.0181（0.0139）µg/mL，52週時で0.0176（0.0142）µg/mL であった。各投与8週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 Q8W 群において28週時で0.0029（0.0039）µg/mL，52週時で0.0025（0.0038）µg/mL であり，本剤 PTI 群において28週時で0.0028（0.0037）µg/mL，52週時で0.0024（0.0035）µg/mL であった。

直近の本剤投与から8週後（28週時及び52週時）において，本剤 Q8W 群では42.0%及び48.8%，本剤 PTI 群では33.1%及び41.1%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.5.2.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40349試験）



BLQ=Below Limit of Quantification. BLQ results at post-dose are set to half of the lower limit of quantification of 0.0008 ug/mL.
Time points with at least 5 samples are included in the plot.
Program: _Projects\RO6867461_DME_70122\Filling_Pooling_Filling_Pooling\Step 13\p_Timecourse_PK_ADA.sas

片対数グラフで表示

[5.3.5.1-DME-2 Figure 31を改変]

表 2.7.2.2.5.2.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40349 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		297	297	0	0	-	0
Day 7		35	1	0.154	0.0695	45.1	0.142
Week 4		292	4	0.0193	0.0160	82.9	0.0146
Week 28		260	109	0.0032	0.0051	158	0.0013
	4 Weeks Post Dose	7	1	0.0168	0.0163	96.9	0.0184
	8 Weeks Post Dose	250	105	0.0029	0.0039	136	0.0013
	12 Weeks Post Dose	2	2	0.0004	0	0	0.0004
	16 Weeks Post Dose	1	1	0.0004	-	-	0.0004
Week 32		30	3	0.0187	0.0154	82.3	0.0154
	4 Weeks Post Dose	28	2	0.0193	0.0155	80.4	0.0154
	8 Weeks Post Dose	2	1	0.0097	0.0131	136	0.0097
Week 52		244	104	0.0053	0.0104	199	0.0013
	4 Weeks Post Dose	39	3	0.0199	0.0189	94.8	0.0144
	8 Weeks Post Dose	201	98	0.0025	0.0038	154	0.0010
	12 Weeks Post Dose	2	1	0.0008	0.0005	68.9	0.0008
	16 Weeks Post Dose	2	2	0.0004	0	0	0.0004

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-2 p1080の Table を改変]

表 2.7.2.2.5.2.2-2 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40349 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		303	303	0	0	-	0
Day 7		43	0	0.173	0.0713	41.2	0.172
Week 4		290	7	0.0181	0.0139	76.5	0.0148
Week 28		260	62	0.0088	0.0140	160	0.003
	4 Weeks Post Dose	92	6	0.0197	0.0187	95.3	0.0151
	8 Weeks Post Dose	166	55	0.0028	0.0037	129	0.0018
	12 Weeks Post Dose	2	1	0.0007	0.0004	59.9	0.0007
Week 32		26	12	0.0106	0.0213	201	0.001
	4 Weeks Post Dose	8	0	0.0315	0.0297	94	0.0241
	8 Weeks Post Dose	5	1	0.0031	0.0032	103	0.0013
	12 Weeks Post Dose	13	11	0.0006	0.0005	83.1	0.0004
Week 52		248	84	0.0102	0.0133	131	0.0041
	4 Weeks Post Dose	134	5	0.0176	0.0142	80.8	0.0154
	8 Weeks Post Dose	56	23	0.0024	0.0035	150	0.0011
	12 Weeks Post Dose	40	38	0.0005	0.0003	71.9	0.0004
	16 Weeks Post Dose	15	15	0.0004	0	0	0.0004
	More than 16 Weeks	3	3	0.0004	0	0	0.0004

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-2 p1081の Table を改変]

2.7.2.2.5.2.3 薬力学

本剤を投与した623例の患者の血漿サンプルを採取した。また，追加で同意を取得した85例の患者の房水サンプルを採取した。

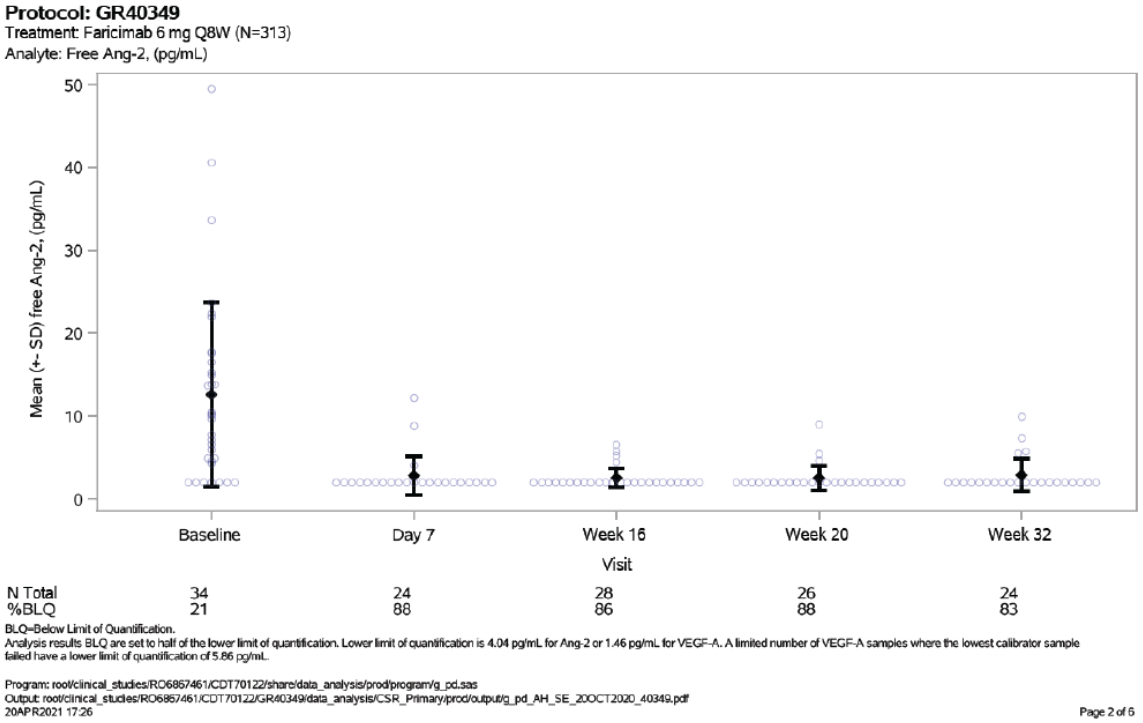
1) 房水中 Ang-2 濃度

本剤 Q8W 群の房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.2.3-1，本剤 PTI 群の房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.2.3-2に示した。房水中遊離 Ang-2濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は本剤 Q8W 群で12.6（11.2）pg/mL，本剤 PTI 群で13.3（12.8）pg/mL であった。また，ベースラインにおいて本剤 Q8W 投与群で20.6%，本剤 PTI 群で18.8%のサンプルが BLQ であり，投与後は最大でそれぞれ88.5%（20週時），93.1%（16週時）が BLQ となった。

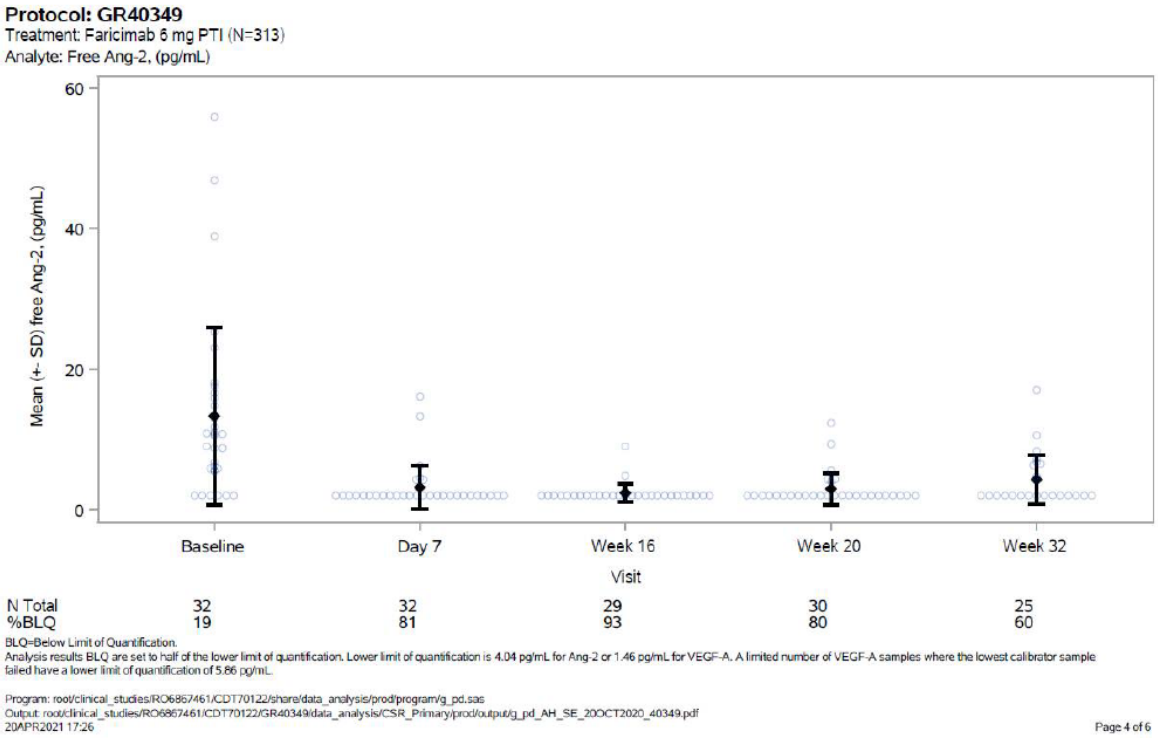
両本剤投与群において，本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 Ang-2濃度は3.2 pg/mL 以下と急激な抑制がみられ，抑制は試験期間を通じて持続した（5.3.5.1-DME-2 6.3，p1092-1093）。

図 2.7.2.2.5.2.3-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 33を改変]

図 2.7.2.2.5.2.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 33を改変]

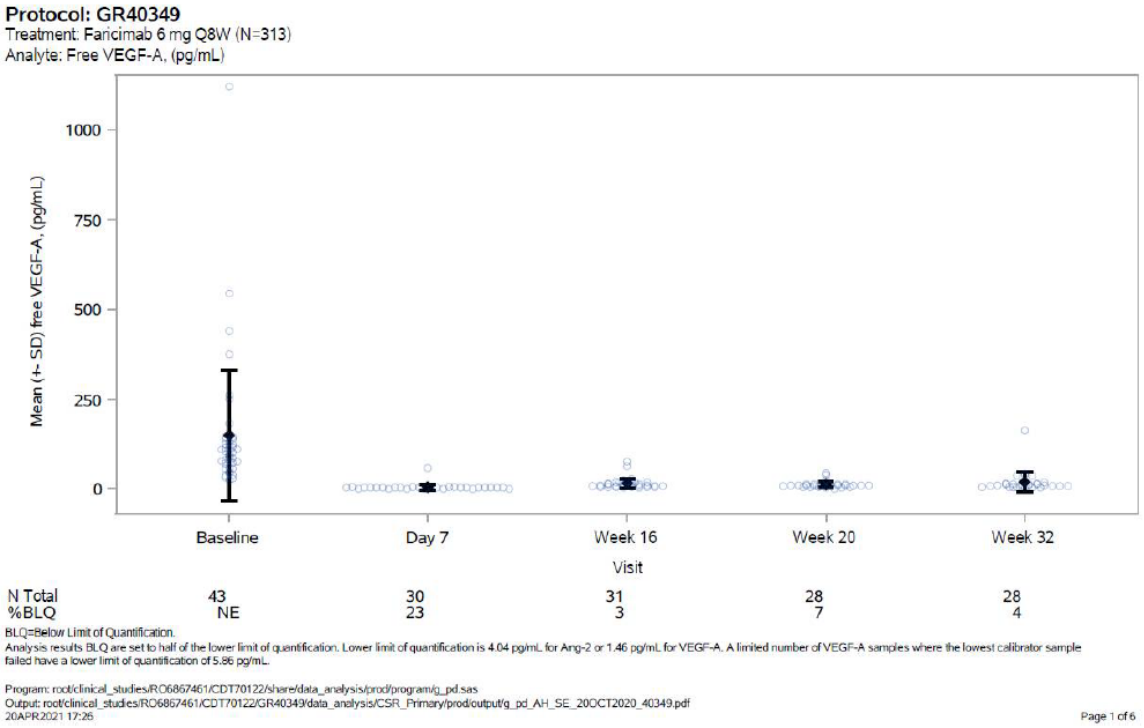
2) 房水中 VEGF 濃度

本剤 Q8W 群の房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.2.3-3，本剤 PTI 群の房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.2.3-4に示した。房水中遊離 VEGF 濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離VEGF濃度（SD）は本剤Q8W群で149（185）pg/mL，本剤 PTI 群で102（72.7）pg/mL であった。

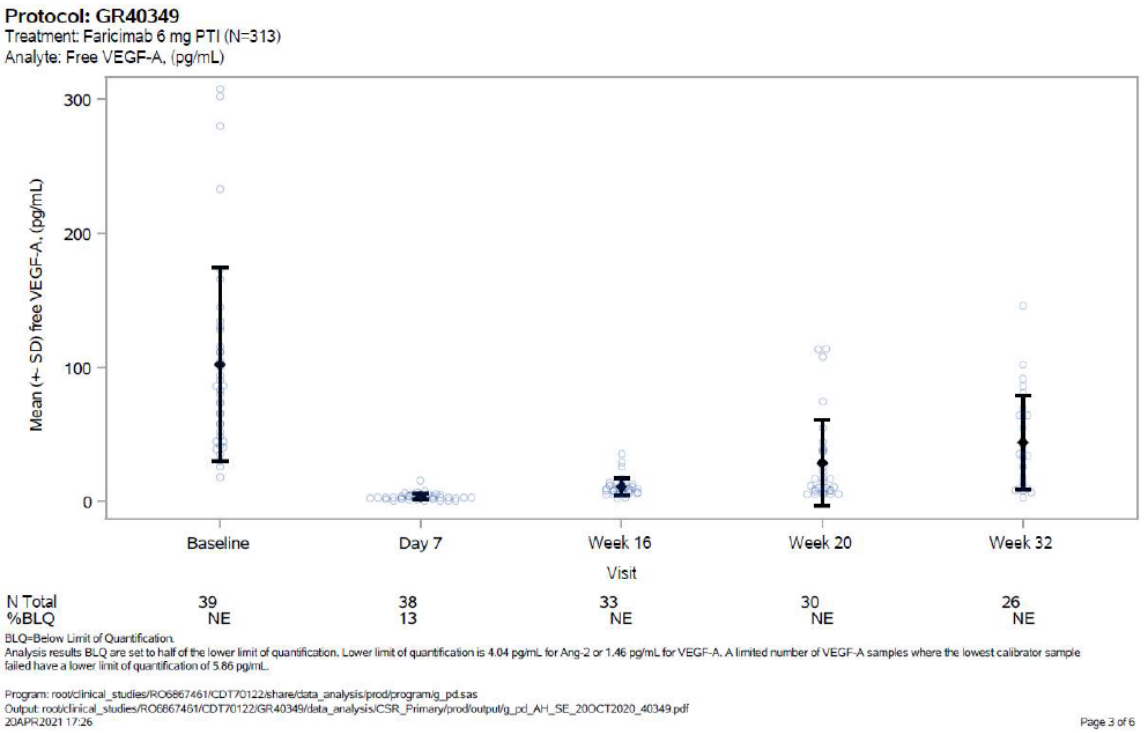
両本剤投与群において，本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 VEGF 濃度は5 pg/mL 未満と急激な抑制がみられ，その後持続した。本剤 Q8W 群における平均房水中遊離 VEGF 濃度は投与後から32週時まで18.7 pg/mL 以下であった。本剤 PTI 群における平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は32週時に最も高く，44.0（36.1）pg/mL であった。また，投与からの期間が長くなるにつれて房水中遊離 VEGF 濃度は増加する傾向がみられた（5.3.5.1-DME-2 6.3，p1089-1090）。

図 2.7.2.2.5.2.3-3 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 32を改変]

図 2.7.2.2.5.2.3-4 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験）



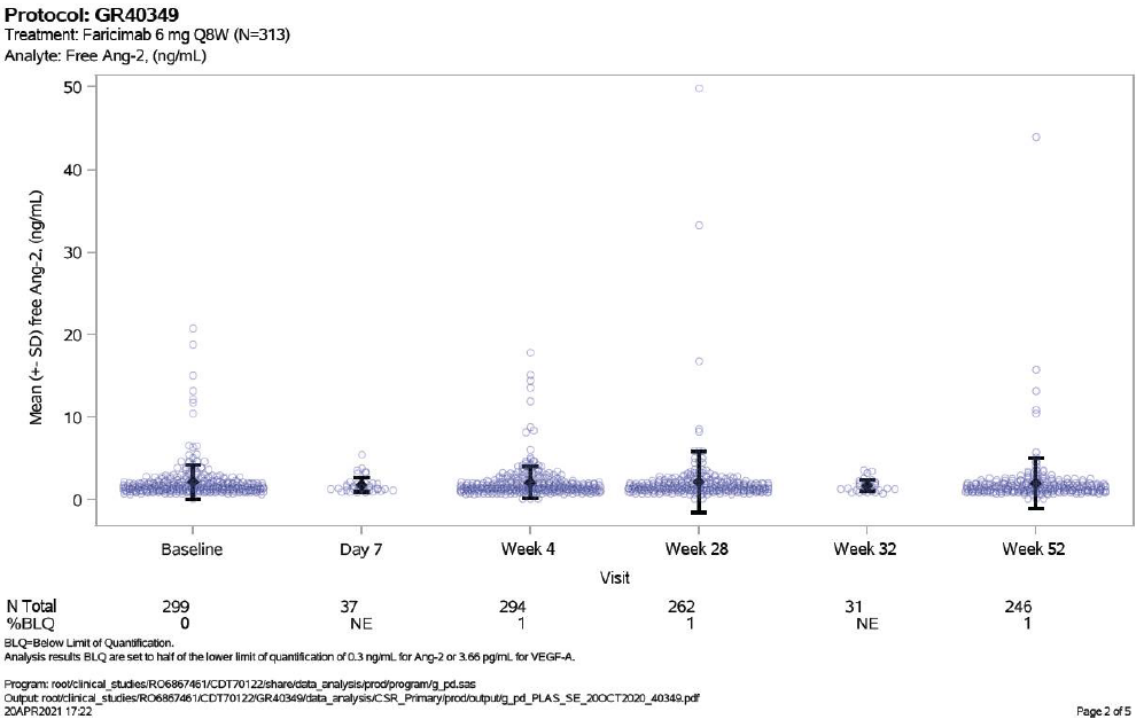
[5.3.5.1-DME-2 Figure 32を改変]

3) 血漿中 Ang-2 及び VEGF 濃度

本剤 Q8W 群の血漿中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.2.3-5に，遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.2.3-6に示した。

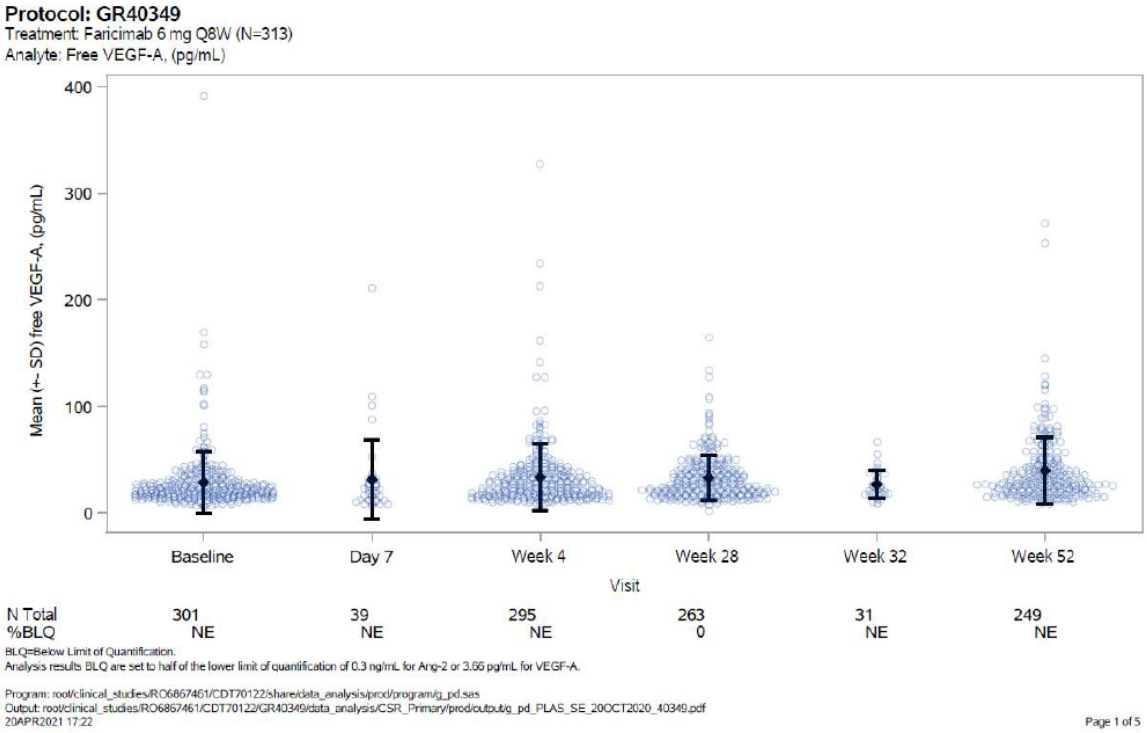
本剤投与群において，血漿中遊離 Ang-2濃度及び遊離 VEGF 濃度のベースラインからの変化はみられなかった（5.3.5.1-DME-2 6.3，p1130-1131，p1133-1134）。

図 2.7.2.2.5.2.3-5 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 34を改変]

図 2.7.2.2.5.2.3-6 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40349試験）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 34を改変]

2.7.2.2.5.2.4 免疫原性

GR40349試験において603例中6例（1.0%）の患者がベースラインにおいて ADA 陽性と判定された。本剤投与群において619例中62例（10.0%）の患者が Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA と判定された。この内，619例中61例（Q8W 群：31例，PTI 群：30例）が Treatment induced ADA であり，PTI 群の1例が Treatment boosted ADA であった。（5.3.5.1-DME-2 8.1，Table 36）。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった（5.3.5.1-DME-2 8.2）。

2.7.2.2.5.3 GR40398試験（海外第 III 相臨床試験）

GR40398試験の方法は GR40349試験と同様である（2.7.2.2.5.2）。日本人を含まない抗 VEGF 薬未治療及び既治療の DME 患者を A 群（Q8W 群）に317例，B 群（PTI 群）に319例，C 群（アフリベルセプト群）に315例，ランダムで割り付けた。

2.7.2.2.5.3.1 房水中薬物動態

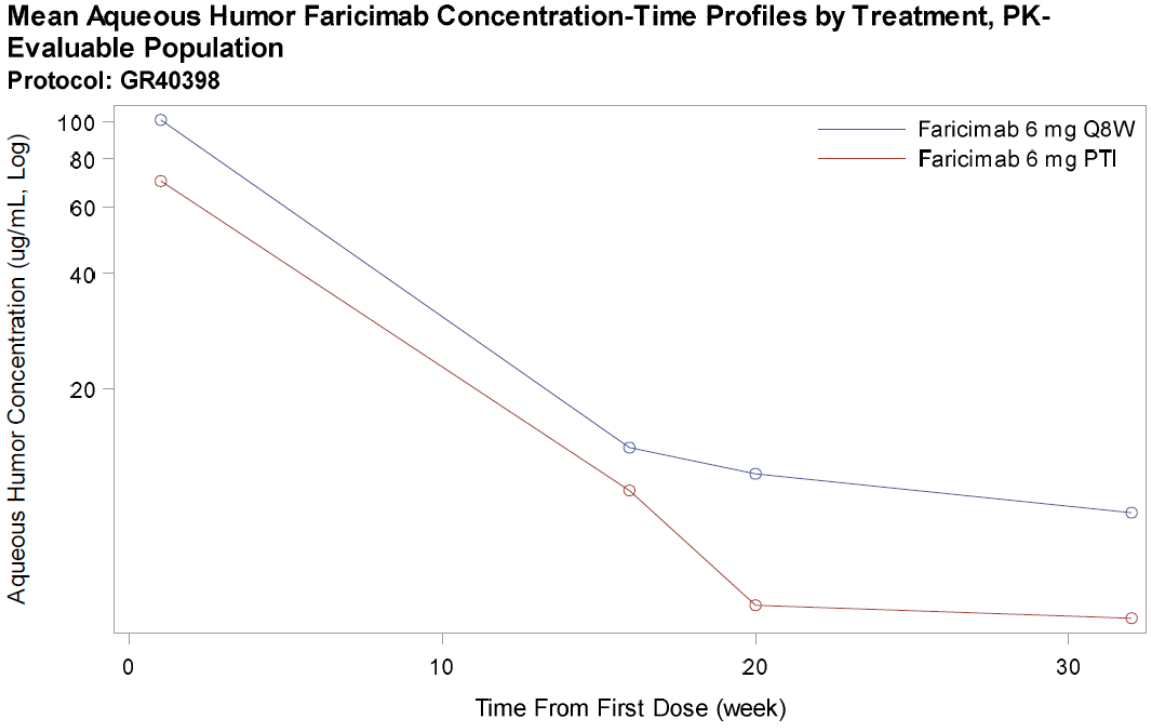
本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の房水中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.5.3.1-1，表 2.7.2.2.5.3.1-1及び表 2.7.2.2.5.3.1-2に示した。本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した44例の患者の房水サンプルを採取した。

房水中ファリシマブ濃度は両本剤投与群ともに試験期間を通じて検出可能であった。また，高い患者間変動を示した。

各投与4週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 Q8W 群において16週時で14.8（12.8）μg/mL，20週時で13.7（12.7）μg/mL，32週時で9.42（8.33）μg/mL であり，本剤 PTI 群において16週時で11.5（10.9）μg/mL，20週時で16.3（15.9）μg/mL，32週時で11.2（12.9）μg/mL であった。各投与8週後における平均房水中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 PTI 群において20週時で0.444（0.564）μg/mL であった。

本剤 PTI 群において直近の本剤投与から12週後（32週時）には42.9%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.5.3.1-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40398 試験）



BLQ=Below Limit of Quantification. BLQ results at post-dose are set to half of the lower limit of quantification of 0.00781 ug/mL.
Time points with at least 5 samples are included in the plot.
Program: _Projects\RO6867461_DME_70122\Filling_Pooling_Filling_Pooling\Step 13\p_Timecourse_PK_ADA.sas

片対数グラフで表示

[5.3.5.1-DME-3 Figure 30を改変]

表 2.7.2.2.5.3.1-1 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40398 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		19	19	0	0	-	0
Day 7		17	0	101	70.3	69.3	79.4
Week 16		17	0	13.9	12.9	92.5	7.60
	4 Weeks Post Dose	16	0	14.8	12.8	86.3	8.10
	8 Weeks Post Dose	1	0	0.0460	-	-	0.0460
Week 20		14	0	11.9	12.5	105	7.72
	4 Weeks Post Dose	12	0	13.7	12.7	92.9	9.31
	8 Weeks Post Dose	2	0	1.35	1.76	131	1.35
Week 32		16	0	9.42	8.33	88.5	6.49
	4 Weeks Post Dose	16	0	9.42	8.33	88.5	6.49

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-3 p1074の Table を改変]

表 2.7.2.2.5.3.1-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40398 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (µg/mL)	SD	CV (%)	Median (µg/mL)
Baseline		23	23	0	0	-	0
Day 7		18	1	69.8	45.1	64.7	60.3
Week 16		16	0	10.8	10.9	101	7.12
	4 Weeks Post Dose	15	0	11.5	10.9	94.8	7.28
	8 Weeks Post Dose	1	0	0.0467	-	-	0.0467
Week 20		16	0	5.41	11.2	207	0.518
	4 Weeks Post Dose	5	0	16.3	15.9	97.1	14.7
	8 Weeks Post Dose	11	0	0.444	0.564	127	0.201
Week 32		17	3	4.98	9.67	194	0.197
	4 Weeks Post Dose	7	0	11.2	12.9	115	6.86
	8 Weeks Post Dose	3	0	1.93	3.15	163	0.197
	12 Weeks Post Dose	7	3	0.0300	0.0521	173	0.0126

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.00781 µg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-3 p1075の Table を改変]

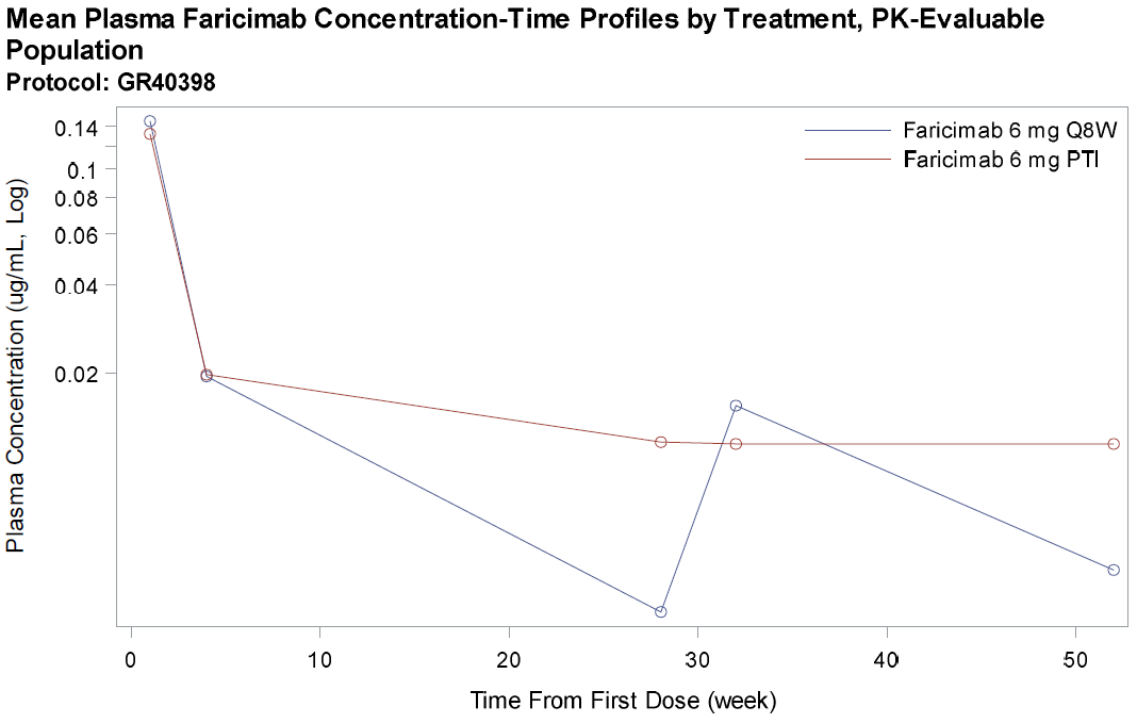
2.7.2.2.5.3.2 血漿中薬物動態

本剤6.0 mg を反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.7.2.2.5.3.2-1，表 2.7.2.2.5.3.2-1及び表 2.7.2.2.5.3.2-2に示した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示した。各投与4週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 Q8W 群において4週時で0.0193（0.0163）µg/mL であり，本剤 PTI 群において4週時で0.0197（0.0151）µg/mL，52週時で0.0191（0.0144）µg/mL であった。各投与8週後における平均血漿中ファリシマブ濃度（SD）は，本剤 Q8W 群において28週時で0.0027（0.0035）µg/mL，52週時で0.0023（0.0032）µg/mL であり，本剤 PTI 群において28週時で0.0032（0.0040）µg/mL，52週時で0.0021（0.0028）µg/mL であった。

直近の本剤投与から8週後（28週時及び52週時）には本剤 Q8W 群において37.4%及び41.8%，本剤 PTI 群において38.0%及び38.5%のサンプルが BLQ となった。

図 2.7.2.2.5.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値）（GR40398試験）



BLQ=Below Limit of Quantification. BLQ results at post-dose are set to half of the lower limit of quantification of 0.0008 ug/mL.
Time points with at least 5 samples are included in the plot.
Program: _Projects\RO6867461_DME_70122\Filling_Pooling_Filling_Pooling\Step 13\p_Timecourse_PK_ADA.sas

片対数グラフで表示

[5.3.5.1-DME-3 Figure 31を改変]

表 2.7.2.2.5.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（Q8W 群）（GR40398 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		296	291	0.0002	0.0024	1314	0
Day 7		22	0	0.147	0.0766	52.3	0.132
Week 4		281	7	0.0193	0.0163	84.3	0.0160
Week 28		261	97	0.0030	0.0051	168	0.0010
	4 Weeks Post Dose	5	0	0.0214	0.0218	102	0.0150
	8 Weeks Post Dose	254	95	0.0027	0.0035	130	0.0010
	12 Weeks Post Dose	1	1	0.0004	-	-	0.0004
	16 Weeks Post Dose	1	1	0.0004	-	-	0.0004
Week 32		18	2	0.0154	0.0121	78.5	0.0135
	4 Weeks Post Dose	18	2	0.0154	0.0121	78.5	0.0135
Week 52		242	95	0.0042	0.0078	185	0.0010
	4 Weeks Post Dose	35	3	0.0164	0.0140	85.6	0.0140
	8 Weeks Post Dose	196	82	0.0023	0.0032	140	0.0010
	12 Weeks Post Dose	5	4	0.0005	0.0003	51.6	0.0004
	16 Weeks Post Dose	6	6	0.0004	0	0	0.0004

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-3 p1085の Table を改変]

表 2.7.2.2.5.3.2-2 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（PTI 群）（GR40398 試験）

Visit	Most Recent Dose	n	BLQ (n)	Mean (μg/mL)	SD	CV (%)	Median (μg/mL)
Baseline		306	304	0	0.0006	1600	0
Day 7		24	1	0.131	0.0780	59.4	0.136
Week 4		286	7	0.0197	0.0151	76.8	0.0160
Week 28		279	66	0.0116	0.0189	163	0.0040
	4 Weeks Post Dose	110	2	0.0247	0.0246	99.8	0.0180
	8 Weeks Post Dose	166	63	0.0032	0.0040	127	0.0020
	12 Weeks Post Dose	3	1	0.0011	0.0008	71.3	0.0010
Week 32		20	9	0.0114	0.0205	180	0.0010
	4 Weeks Post Dose	7	0	0.0259	0.0278	108	0.0210
	8 Weeks Post Dose	6	2	0.0073	0.0137	188	0.0010
	12 Weeks Post Dose	7	7	0.0004	0	0	0.0004
Week 52		266	82	0.0115	0.0141	123	0.0060
	4 Weeks Post Dose	150	6	0.0191	0.0144	75.4	0.0160
	8 Weeks Post Dose	52	20	0.0021	0.0028	133	0.0010
	12 Weeks Post Dose	45	37	0.0015	0.0058	388	0.0004
	16 Weeks Post Dose	13	13	0.0004	0	0	0.0004
	More than 16 Weeks	6	6	0.0004	0	0	0.0004

BLQ となったファリシマブ濃度は LLOQ/2とした。なお LLOQ は0.000800 μg/mL であった。全例が BLQ となった際の SD は0とした。

[5.3.5.1-DME-3 p1086の Table を改変]

2.7.2.2.5.3.3 薬力学

本剤を投与した630例の患者の血漿サンプルを採取した。また，追加で同意を取得した46例の患者の房水サンプルを採取した。

1) 房水中 Ang-2 濃度

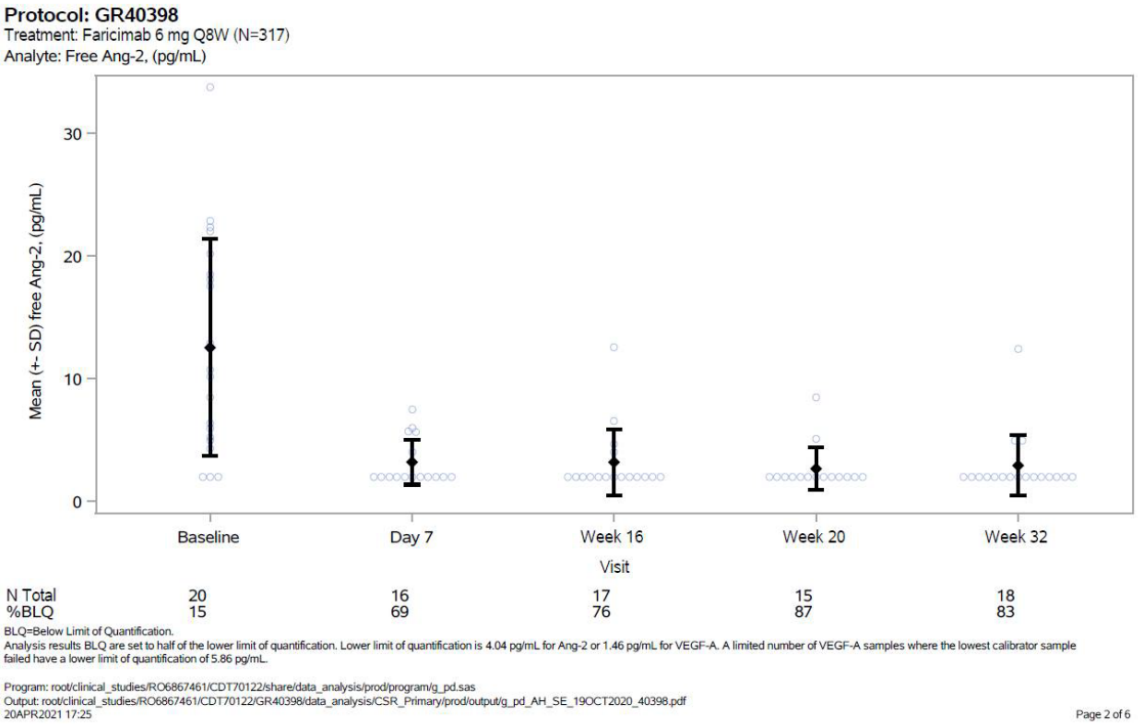
本剤 Q8W 群の房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.3.3-1，本剤 PTI 群の房水中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.3.3-2に示した。房水中遊離 Ang-2濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離 Ang-2濃度（SD）は本剤 Q8W 群で12.5（8.9）pg/mL，本剤 PTI 群で9.1（7.4）pg/mL であった。また，ベースラインにおいて本剤 Q8W 投与群で15.0%，本剤 PTI 群で30.4%のサンプルが BLQ であり，投与後は最大でそれぞれ86.7%（20週時），

100%（16週時）が BLQ となった。

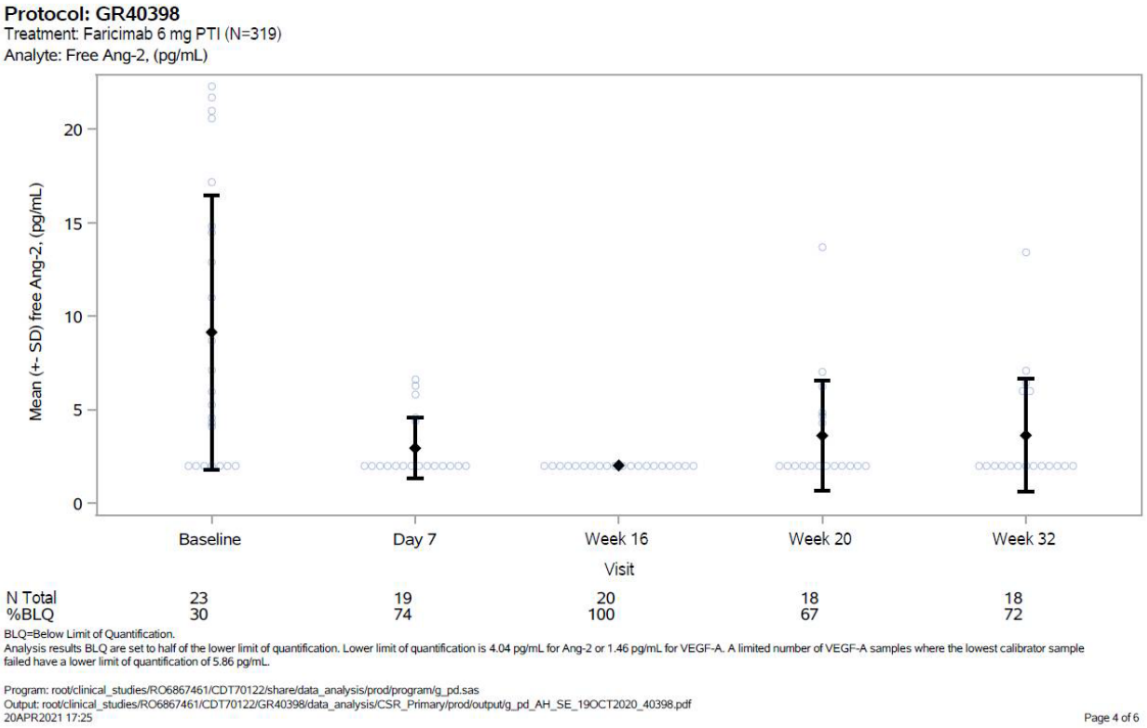
両本剤投与群において，本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 Ang-2濃度は3.2 pg/mL 以下と急激な抑制がみられ，抑制は試験期間を通じて持続した（5.3.5.1-DME-3 6.3，p1097-1098）。

図 2.7.2.2.5.3.3-1　本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 33を改変]

図 2.7.2.2.5.3.3-2 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 Ang-2濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 33を改変]

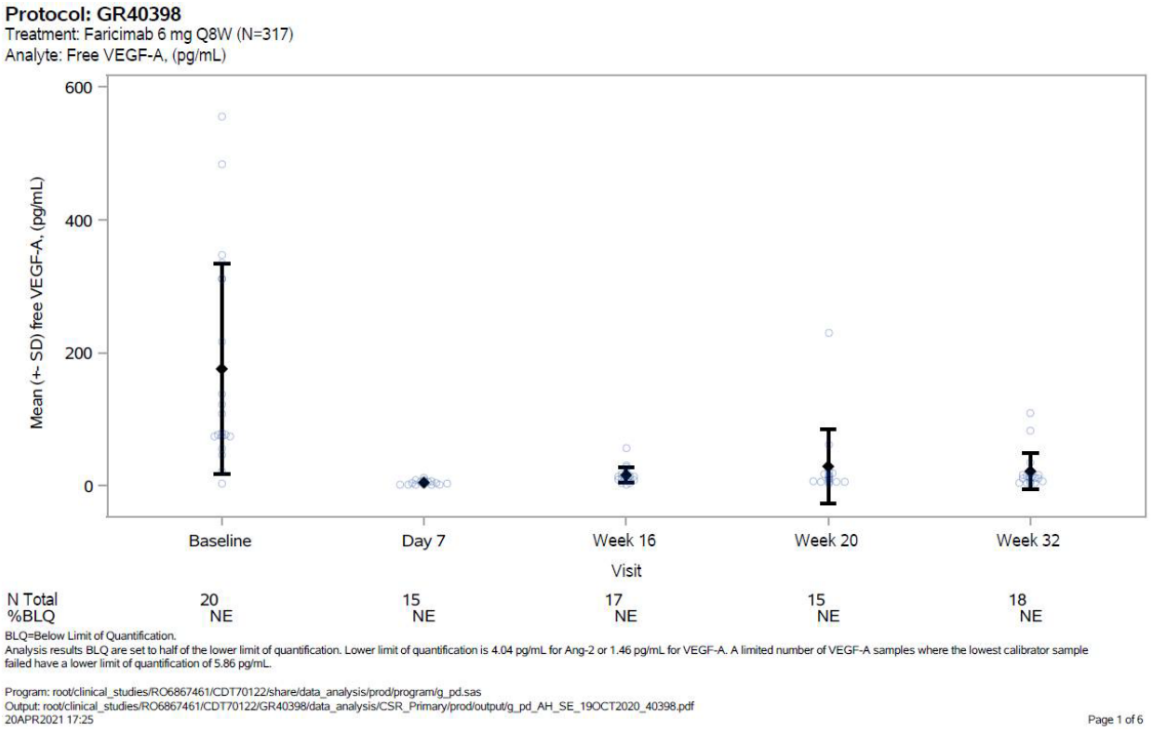
2) 房水中 VEGF 濃度

本剤 Q8W 群の房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.3.3-3，本剤 PTI 群の房水中遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.3.3-4に示した。房水中遊離 VEGF 濃度は高い患者間変動を示した。

ベースラインにおける平均房水中遊離VEGF濃度（SD）は本剤Q8W群で176（160）pg/mL，本剤 PTI 群で96.3（60.9）pg/mL であった。

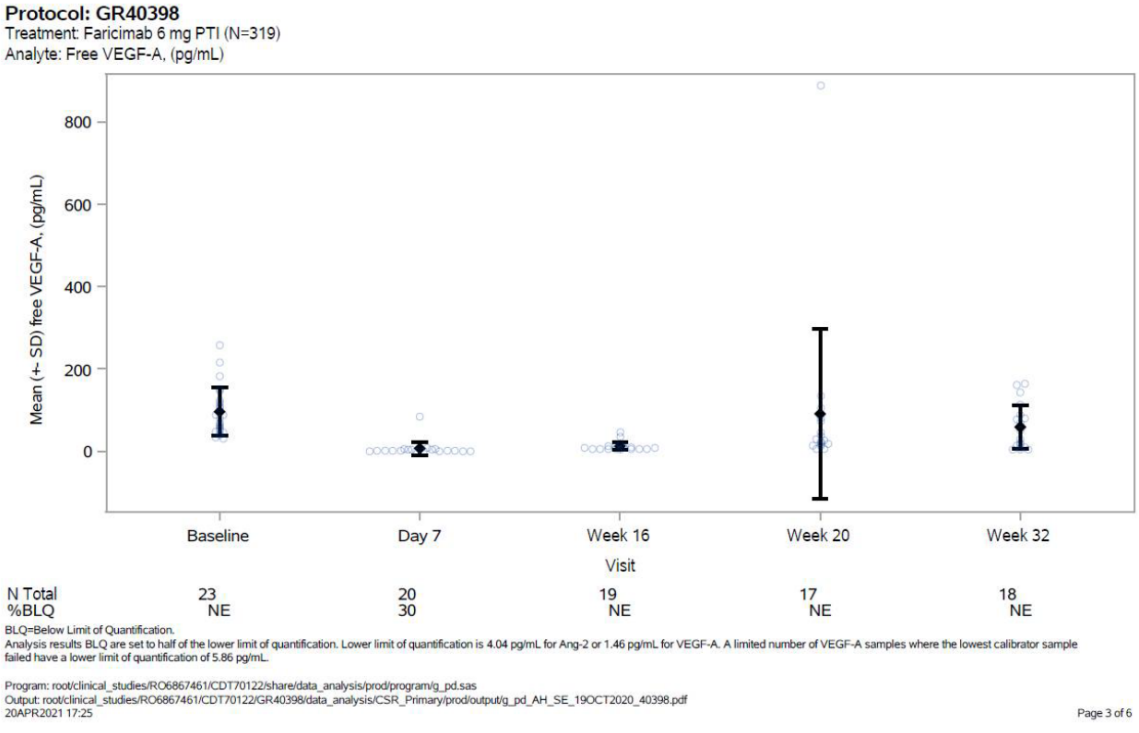
両本剤投与群において，本剤初回投与7日後の平均房水中遊離 VEGF 濃度は7.1 pg/mL 以下と急激な抑制がみられ，その後持続した。本剤 Q8W 群における平均房水中遊離 VEGF 濃度は投与後から32週時まで29.1 pg/mL 以下であった。本剤 PTI 群における平均房水中遊離 VEGF 濃度（SD）は32週時で59.0（55.9）pg/mL であった。また，投与からの期間が長くなるにつれて房水中遊離 VEGF 濃度は増加する傾向がみられた（5.3.5.1-DME-3 6.3，p1094-1095）。

図 2.7.2.2.5.3.3-3 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 32を改変]

図 2.7.2.2.5.3.3-4 本剤反復硝子体内投与時の房水中遊離 VEGF 濃度（PTI 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験）



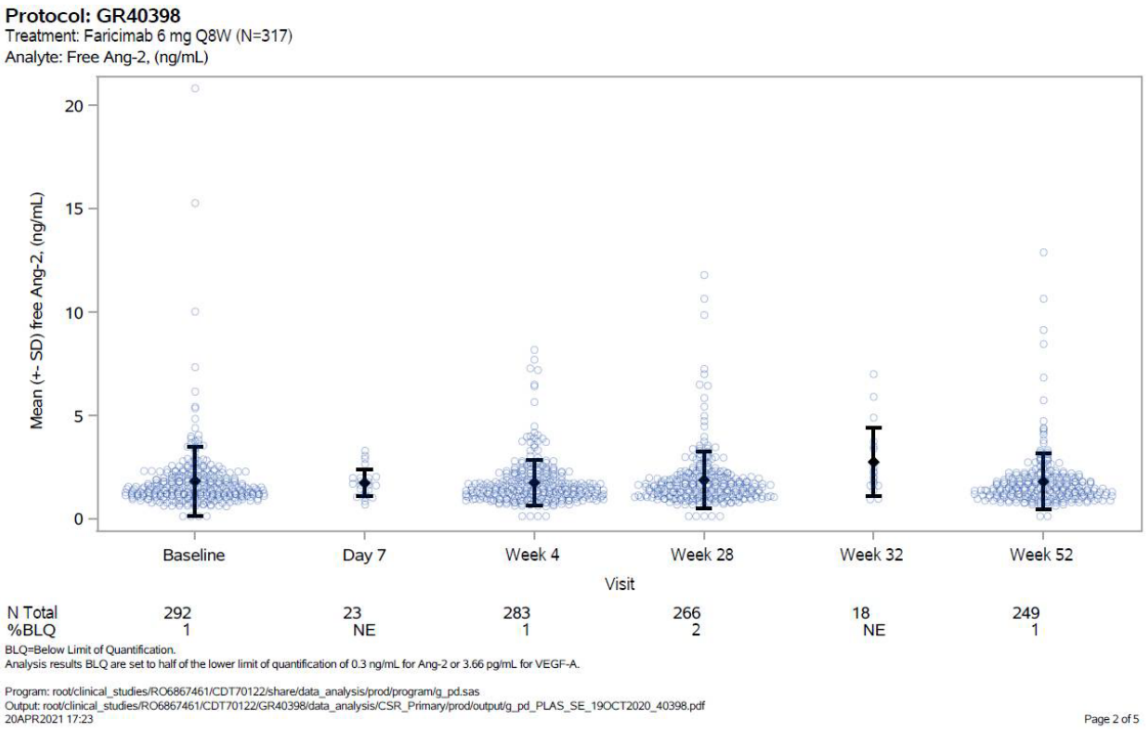
[5.3.5.1-DME-3 Figure 32を改変]

3) 血漿中 Ang-2 及び VEGF 濃度

本剤 Q8W 群における血漿中遊離 Ang-2濃度を図 2.7.2.2.5.3.3-5に，遊離 VEGF 濃度を図 2.7.2.2.5.3.3-6に示した。

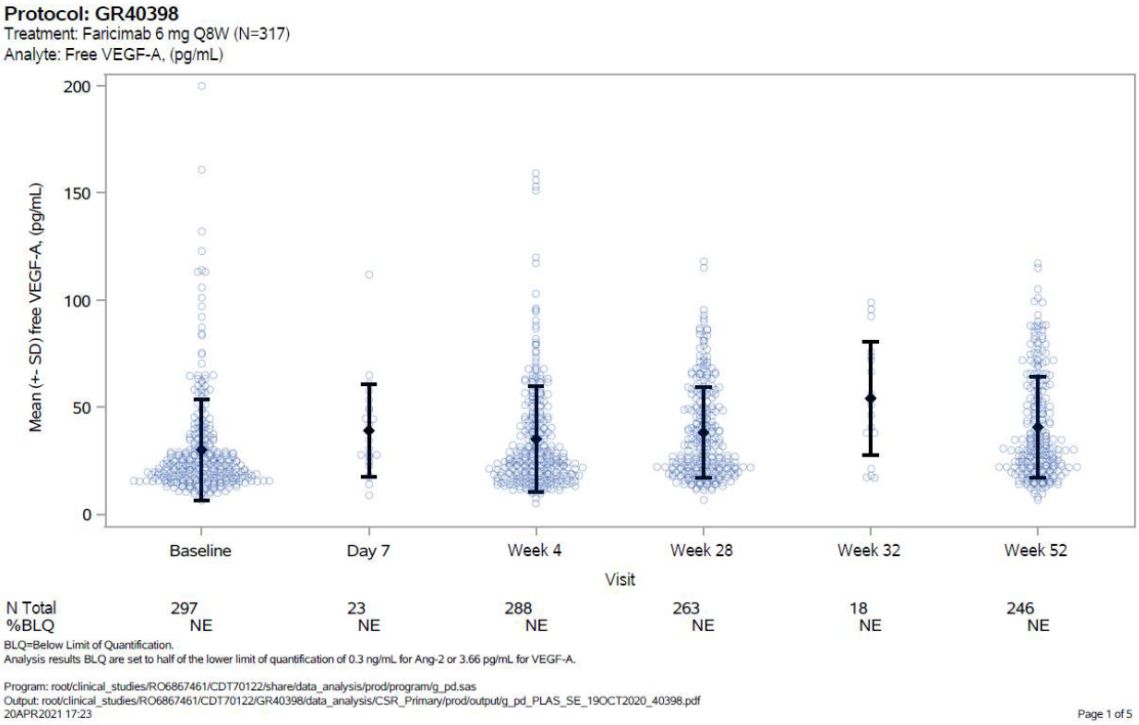
本剤投与群において，血漿中遊離 Ang-2濃度及び遊離 VEGF 濃度のベースラインからの変化はみられなかった（5.3.5.1-DME-3 6.3，p1135-1136，p1138-1139）。

図 2.7.2.2.5.3.3-5 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 Ang-2濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 34を改変]

図 2.7.2.2.5.3.3-6 本剤反復硝子体内投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度（Q8W 群）（平均値 ± 標準偏差）（GR40398試験）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 34を改変]

2.7.2.2.5.3.4 免疫原性

GR40398試験において604例中4例（0.6%）の患者がベースラインにおいて ADA 陽性と判定された。本剤投与群において624例中43例（6.9%）の患者が Treatment induced ADA と判定された（Q8W 群：20例，PTI 群：23例）（5.3.5.1-DME-3 8.1，Table 36）。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった（5.3.5.1-DME-3 8.2）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ファリシマブの薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収・分布・代謝・排泄

1) 吸収・分布

ファリシマブは硝子体内注射により投与されるため，本剤 6.0 mg 投与直後に硝子体内濃度が最大となる。母集団薬物動態解析により nAMD 及び DME 患者集団における硝子体中ファリシマブの C_{max} の平均値は 1330～1410 μg/mL と推定される。また，本剤を硝子体内投与した際の房水中及び血漿中薬物濃度の推移は，硝子体（VH）コンパートメント，房水（AH）コンパートメント，及び血漿コンパートメントから成る線形 3-コンパートメントモデルにより表され，血漿中ファリシマブは投与後 2～3 日で C_{max} に到達し，その平均値は nAMD 患者集団で 0.22～0.26 μg/mL，DME 患者集団で 0.22～0.26 μg/mL であった。母集団薬物動態解析による本剤硝子体内投与後の血漿コンパートメントの分布容積（V_c）は約 1.5 L であり，限られた範囲にしか分布しないことが示された（2.7.2.3.4）。

2) 代謝

ファリシマブの代謝に関する検討は実施されていない。免疫グロブリン G（IgG）抗体は主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受け，その後体内から除去又は再利用される[1),2)]。ファリシマブは IgG 抗体の再利用を担う胎児性 Fc 受容体（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（2.6.4.5）。

3) 排泄

ファリシマブの硝子体から房水中への排泄は遅く，母集団薬物動態解析による硝子体からの消失半減期の推定値は約 7～8 日であった。硝子体からの推定値と同様に，BP28936 試験で本剤 6.0 mg を投与された患者における房水からの消失半減期は約 6～8 日であった。

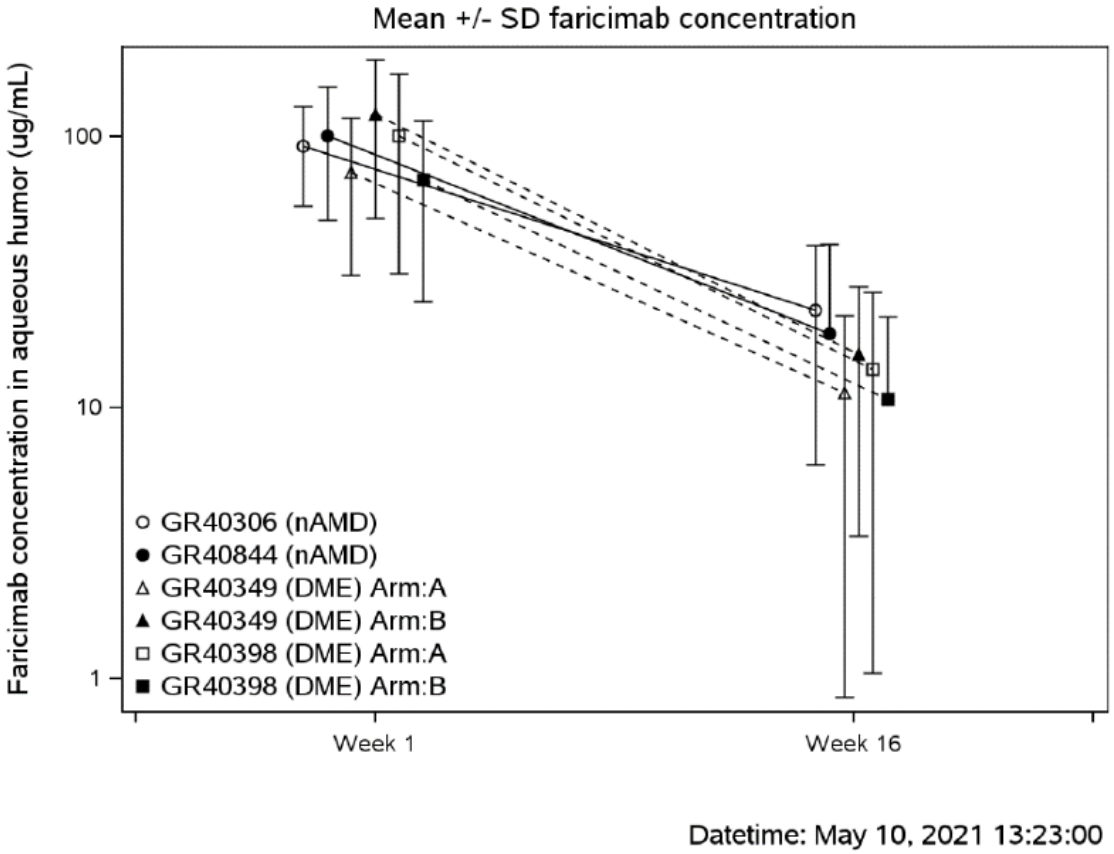
ファリシマブの血漿からの消失は flip−flop の薬物動態がみられ，見かけ上血漿からの消失半減期と房水からの消失半減期は同程度であった。また，母集団薬物動態解析によるクリアランスの平均値は約 2.0～2.4 L/day であり，血漿からの消失半減期の推定平均値は約 0.6～0.7 日であった（2.7.2.3.4 及び 2.7.2.2.3.1.2）。

2.7.2.3.1.2 試験間及び疾患間での薬物動態の比較

海外又は国際共同試験として実施された第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，GR40398試験）について，試験間及び疾患間での薬物動態の比較を行った。

投与間隔が同様である時点において，試験間及び疾患間での比較を行った結果（図 2.7.2.3.1.2-1及び図 2.7.2.3.1.2-2），平均房水中及び血漿中ファリシマブ濃度は試験間及び疾患間で大きな差異はみられなかった。また，母集団薬物動態解析（2.7.2.3.4）において，疾患は共変量に組み込まれなかったことから，疾患によるファリシマブの薬物動態の差異はないと考えられる。

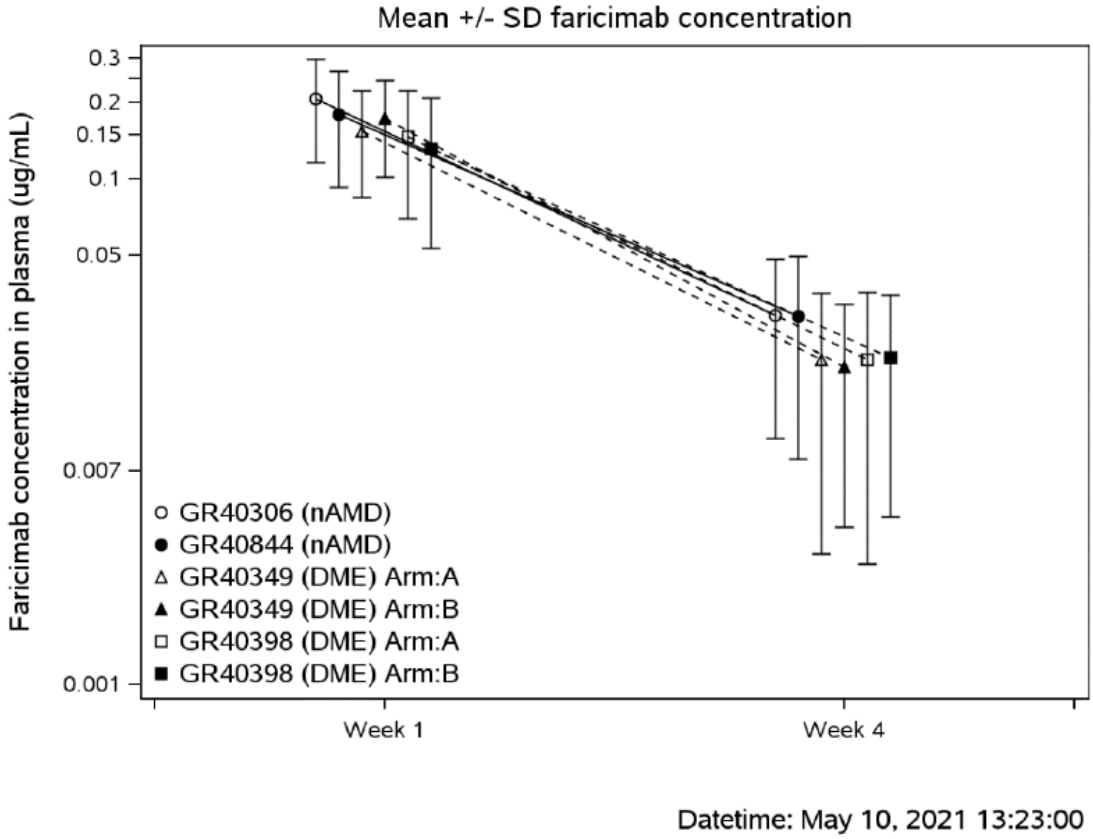
図 2.7.2.3.1.2-1　本剤初回投与1週及び16週後における房水中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）



片対数グラフで表示

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-20を改変]

図 2.7.2.3.1.2-2 本剤初回投与1週及び4週後における血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）



片対数グラフで表示

[5.3.5.3-nAMD-2 Figure 4-19を改変]

2.7.2.3.1.3 蓄積性

BP28936試験及びJP39844試験において，外国人及び日本人に本剤6.0 mg を Q4W で反復硝子体内投与した結果，血漿中ファリシマブ濃度にほとんど蓄積はみられなかった（2.7.2.2.3.1.1及び2.7.2.2.3.2.1）。

2.7.2.3.2 臨床用法・用量の設定根拠

本剤の用量6.0 mg/50 µL は投与可能な最高用量であり，第 I 相臨床試験（BP28936試験）にて6.0 mg までの単回投与及び反復投与の忍容性が，国内第 I 相臨床試験（JP39844試験）にて6.0 mg までの反復投与の忍容性がそれぞれ良好であったことが確認されている。nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験及び BP30099試験）では，本剤1.5 mg 及び6.0 mg を Q4W～Q8W で投与した。両試験において6.0 mg の用量は，1.5 mg の用量と同様に忍容性が高く，房水では約3～4倍高いファリシマブ濃度を示した。また，本剤6.0 mg 投与時の安全性プロファイルはラニビズマブを Q4W で投与した場合と一致していた。

ファリシマブの用量比例的な房水中薬物動態と作用機序（眼内 VEGF 及び Ang-2の阻害）に基づくと，本剤6.0 mg の硝子体内投与は1.5 mg 投与と比較して，より長期にわたる濃度の維持が可能である。また，曝露量 - 薬力学解析の結果から，高曝露群の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2をより長期間にわたって抑制することが示された（2.7.2.3.7）。

したがって，本剤6.0 mg 投与では長期間の眼内 VEGF，Ang-2の阻害による投与頻度の軽減が期待される。

2.7.2.3.2.1 nAMD 患者における臨床用法・用量

BP29647試験（第 II 相臨床試験）において，本剤6.0 mg Q4W，Q8W 投与患者ではラニビズマブ0.5 mg Q4W 投与患者と同程度の有効性（最高矯正視力（BCVA）及び中心領域網膜厚（CST）の改善）及び安全性がみられた（2.7.3.2.1.7.3及び2.7.4.1.1.4.3）。

CR39521試験（第 II 相臨床試験）において，本剤6.0 mg Q12W，Q16W 投与患者ではラニビズマブ0.5 mg Q4W 投与患者と同程度の有効性及び安全性がみられた（2.7.3.2.1.8.3及び2.7.4.1.1.4.4）。これらの結果から，本剤6.0 mg の投与は最大 Q16W まで投与間隔を延長できる可能性が示され，第 III 相臨床試験では，本剤6.0 mg を Q4W で4回硝子体内投与したのちに Q8W，Q12W 又は Q16W で投与する用法用量設定を行った。また，Q4W の本剤開始用法は，VEGF 及び Ang-2を最大限抑制し，比較的短期間で BCVA の安定と CST の減少を行うことを目的としている。

2.7.2.3.2.2 DME 患者における臨床用法・用量

BP30099試験（第 II 相臨床試験）において，抗 VEGF 薬未治療患者では，本剤6.0 mg Q4W 投与によって BCVA のベースラインからの改善が認められた。また，その平均変化量はラニビズマブ0.3 mg Q4W 投与患者と比較して有意に大きかった（2.7.3.2.2.9.3）。更に，観察期間における疾患再活性化評価の結果（2.7.3.2.2.9.3）から，本剤6.0 mg の投与間隔は Q16W まで延長できる可能性が示された。これらの結果から，第 III 相臨床試験では本剤6.0 mg を Q4W で6回硝子体内投与したのちに Q8W で投与，及び本剤6.0 mg を Q4W で4回硝子体内投与したのちに PTI（Q4W，Q8W，Q12W 又は Q16W）で投与する用法用量設定を行った。

2.7.2.3.3 日本人と外国人の薬物動態の比較

国内及び海外で実施された第 I 相臨床試験（JP39844試験及び BP28936試験）において，日本人及び日本人以外の血漿中ファリシマブの見かけの消失半減期は同様であった。硝子体からの消失は血漿からの消失よりも遅いと考えられるため，見かけの血漿からの消失半減期は硝子体からの消失半減期を反映したものと考えられる。したがって，硝子体中ファリシマブ濃度推移は日本人/日本人以外で同様であると考えられた（5.3.3.2-2 11.4.8）。

また，nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験（nAMD 患者：GR40306試験，DME 患者：GR40349試験）において，日本人患者の血漿中濃度あるいは房水中濃度域は，日本人以外の血漿中濃度あるいは房水中濃度域のほぼ範囲内であった（5.3.5.3-nAMD-2）。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

ファリシマブの母集団薬物動態特性を明らかにすること，nAMD 患者及び DME 患者におけるファリシマブの薬物動態に寄与する内因性及び外因性要因を検討すること，並びに曝露量 - 反応解析のための個別曝露量を算出することを目的として，非線形混合効果モデルによりファリシマブの母集団薬物動態解析を実施した。以下にその概要を示す（詳細は5.3.3.5-2を参照）。

2.7.2.3.4.1 解析方法

1) 解析に用いたデータ

国内及び海外で実施された第 I 相臨床試験（JP39844試験，BP28936試験），海外で実施された第 II 相臨床試験（BP29647試験，CR39521試験，BP30099試験），並びに海外又は国際共同試験として実施された第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，GR40398試験）の9試験から得られた薬物濃度データを用いて，ファリシマブの母集団薬物動態解析を実施した。本剤投与後，少なくとも1時点において房水中又は血漿中薬物濃度が定量された症例を解析対象とした。ファリシマブの初回投与前の薬物濃度データは解析から除外し，

ファリシマブ投与開始後における BLQ データは，NONMEM の M3 method[3] を用いて補完して解析を行った。母集団薬物動態解析の結果は，284例1095時点の房水中薬物濃度データ，及び2246例8372時点の血漿中薬物濃度データに基づいて得られた。解析対象とした各試験の症例数及び試料ごと（房水又は血漿）の薬物濃度のポイント数を表 2.7.2.3.4.1-1に示す。

表 2.7.2.3.4.1-1　母集団薬物動態解析に用いた各試験の症例数及び房水中又は血漿中薬物濃度のポイント数

Compartment	Study	Number of subjects	Total number of observations	Number (%) of quantifiable samples	Number (%) of BLQ samples
AH	**Total**	**284**	**1095**	**1027 (93.8%)**	**68 (6.2%)**
	BP28936	4	24	24 (100%)	0 (0%)
	BP29647	23	67	67 (100%)	0 (0%)
	BP30099	50	272	253 (93%)	19 (7%)
	CR39521	14	56	47 (83.9%)	9 (16.1%)
	GR40306	45	160	148 (92.5%)	12 (7.5%)
	GR40349	73	242	233 (96.3%)	9 (3.7%)
	GR40398	42	135	130 (96.3%)	5 (3.7%)
	GR40844	33	139	125 (89.9%)	14 (10.1%)
Plasma	**Total**	**2246**	**8372**	**6793 (81.1%)**	**1579 (18.9%)**
	BP28936	23	198	165 (83.3%)	33 (16.7%)
	BP29647	135	766	726 (94.8%)	40 (5.2%)
	BP30099	137	874	691 (79.1%)	183 (20.9%)
	CR39521	58	261	174 (66.7%)	87 (33.3%)
	JP39844	12	132	117 (88.6%)	15 (11.4%)
	GR40306	330	1214	1034 (85.2%)	180 (14.8%)
	GR40349	615	1886	1425 (75.6%)	461 (24.4%)
	GR40398	606	1814	1408 (77.6%)	406 (22.4%)
	GR40844	330	1227	1053 (85.8%)	174 (14.2%)

AH = 房水；BLQ = 定量下限未満

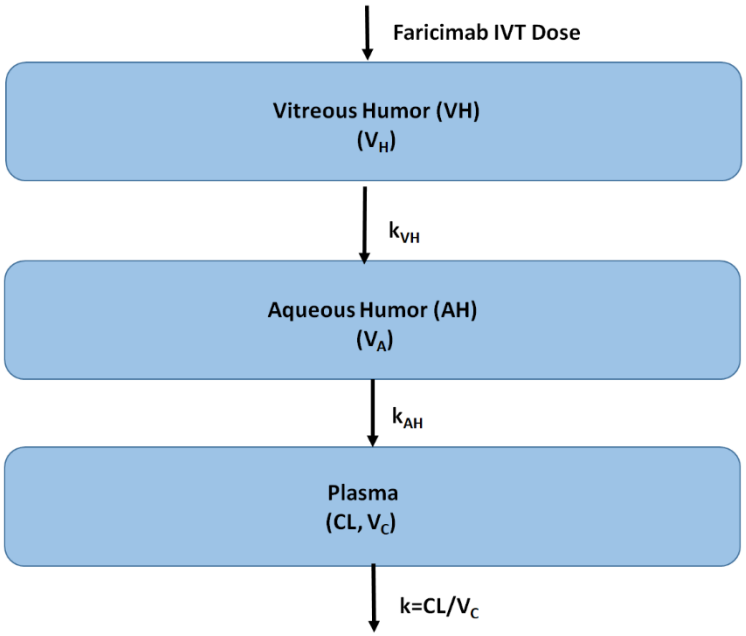
［5.3.3.5-2 Table 3を再掲］

2)　母集団薬物動態モデルの構築

ファリシマブの母集団薬物動態モデルは，第 II 相臨床試験（BP29647試験, CR39521試験, BP30099試験）のデータを用いて過去に予備的に検討されていた（5.3.3.5-1）。本剤を硝子体内投与した際の母集団薬物動態モデルは，VH コンパートメント（投与コンパートメント），AH コンパートメント，及び血漿コンパートメントから成る線形3-コンパートメントモデルとして構築された。コンパートメントモデルのパラメータ化は，クリアランス及び分布容積に基づいて行い，VH コンパートメントの容積は文献値より0.0045 L[4] として固定した。

第 II 相臨床試験のデータに基づいて構築されたモデルをベースとし，第 I 相及び第 III 相臨床試験を含むファリシマブの臨床試験のデータを利用して母集団薬物動態モデルの更新を行い，パラメータ推定を行った。検討した母集団薬物動態モデルの概略図を図 2.7.2.3.4.1-1に示す。

図 2.7.2.3.4.1-1　ファリシマブの母集団薬物動態モデル



IVT＝ 硝子体内；CL＝ クリアランス；k＝ 消失速度定数；k_{AH}＝ 房水からの消失速度定数；k_{VH}＝ 硝子体からの消失速度定数；V_A＝ 房水コンパートメントの分布容積；V_C＝ 血漿コンパートメントの分布容積；V_H＝ 硝子体コンパートメントの分布容積

［5.3.3.5-2 Figure 7を再掲］

3)　共変量の選択

母集団薬物動態モデルの構築過程において検討された共変量を以下に示す。

- 人口統計学的情報：体重，性別，年齢，人種
- 腎機能指標：クレアチニンクリアランス（CrCL）
- 肝機能指標：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），総ビリルビン，総蛋白
- 病態関連情報：疾患（nAMD，DME），nAMD の臨床所見（脈絡膜新生血管（CNV）の種類，色素上皮剥離の厚さ，嚢胞様腔，病変の厚さ，眼圧（IOP），白内障手術の有無），DME の臨床所見（非増殖糖尿病網膜症（NPDR） / 増殖糖尿病網膜症（PDR），レーザーによる治療歴，ステロイドの使用歴，治療歴の有無，IOP，白内障手術の有無，汎網膜光凝固（PRP））
- 薬剤関連情報：製剤，ADA の有無

2.7.2.3.4.2　解析結果

1)　最終母集団薬物動態モデル

構築された母集団薬物動態モデル（Model 051）のパラメータ推定値を表 2.7.2.3.4.2-1に示す。本剤を硝子体内投与した際の房水中及び血漿中薬物濃度の推移は，VH コンパートメント，AH コンパートメント，及び血漿コンパートメントから成る線形3-コンパートメントモデルにより表された。

ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与える共変量として年齢，製剤（第 I/II 相臨床試験用製剤 vs 第 III 相臨床試験用製剤），及び ADA の有無が，血漿中薬物動態に影響を与える共変量として性別，体重，及び製剤が同定された。その他の共変量（人種，ベースラインにおける病態，過去の治療歴，非試験眼の治療，IOP を低下させる併用薬の使用歴，肝機能及び腎機能を含む）はファリシマブの薬物動態パラメータに影響を与えなかった。

表 2.7.2.3.4.2-1 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

Parameter		Estimate	%RSE	95%CI	Variability	Shrinkage
V_A (mL)	θ_1	0.253	12.4	0.191 ; 0.315		
V_C (L)	θ_2	1.48	4.47	1.35 ; 1.61		
k_{VH} (1/day)	θ_3	0.0929	0.674	0.0917 ; 0.0941		
k_{AH} (1/day)	θ_4	15.6	12.9	11.6 ; 19.5		
CL (L/day)	θ_5	2.33	1.29	2.27 ; 2.39		
SD_{prop}	θ_6	0.414	1.44	0.402 ; 0.426		
SD_{PhaseI}	θ_7	0.614	5.28	0.55 ; 0.677		
$SD_{PhaseII}$	θ_8	0.788	2.61	0.748 ; 0.828		
$V_{C,WT}$	θ_9	1.00	10.6	0.795 ; 1.21		
CL_{WT}	θ_{10}	0.773	4.88	0.699 ; 0.847		
CL_{female}	θ_{11}	0.863	1.56	0.836 ; 0.889		
$CL_{formulation1}$	θ_{12}	0.816	1.71	0.788 ; 0.843		
$k_{VH,age}$	θ_{13}	-0.533	6.46	-0.6 ; -0.465		
$k_{VH,ADA}$	θ_{14}	1.30	1.5	1.27 ; 1.34		
$k_{AH,formulation1}$	θ_{15}	0.719	6.48	0.628 ; 0.81		
ω^2_{VC}	Ω(1,1)	1.34	5.4	1.2 ; 1.48	CV=115.6%	60.5%
ω^2_{kVH}	Ω(2,2)	0.087	2.33	0.083 ; 0.091	CV=29.5%	5.0%
R ω_{kVH} ω_{AH}	Ω(2,3)	0.0251	29	0.0108 ; 0.0394	R=0.174	
ω^2_{kAH}	Ω(3,3)	0.24	9.11	0.197 ; 0.282	CV=48.9%	60.0%
R ω_{kAH} ω_{CL}	Ω(3,4)	0.0311	21.1	0.0182 ; 0.0439	R=0.349	
ω^2_{CL}	Ω(4,4)	0.0331	7.75	0.028 ; 0.0381	CV=18.2%	52.9%
ω^2_{ε}	Ω(5,5)	0.086	7.03	0.0741 ; 0.0978	CV=29.3%	42.3%
σ^2_{AH}	Σ(1,1)	1	Fixed			10.6%
σ^2_{plasma}	Σ(2,2)	1	Fixed			17.5%

CI = 信頼区間；CL = クリアランス；CL_{WT} = 体重の CL への影響；CL_{female} = 性別の CL への影響；$CL_{formulation1}$ = 製剤の CL への影響；CV = 変動係数；k_{AH} = 房水からの消失速度定数；$k_{AH,formulation1}$ = 房水からの消失速度定数への製剤の影響；k_{VH} = 硝子体からの消失速度定数；$k_{VH,ADA}$ = 硝子体からの消失速度定数への ADA の影響；$k_{VH,age}$ = 硝子体からの消失速度定数への年齢の影響；ω^2 = 各パラメータの個体間変動を表す共分散；R = 変動効果間の相関；RSE = 相対標準誤差；SD_{prop} = 比例誤差モデルに基づく残差；SD_{PhaseI} = 第 I 相臨床試験データに対する残差の補正；$SD_{PhaseII}$ = 第 II 相臨床試験データに対する残差の補正；σ^2 = 残差変動；V_A = 房水コンパートメントの分布容積；V_C = 血漿コンパートメントの分布容積；$V_{C,WT}$ = 血漿コンパートメントの分布容積への体重の影響；ε = 残余誤差

［5.3.3.5-2 Table 14を再掲］

2) 共変量の影響

ファリシマブの薬物動態パラメータに対する共変量の影響を検討した（表 2.7.2.3.4.2-2）。房水及びファリシマブの作用部位である硝子体における薬物動態に直接的に影響を与える要因として，年齢，ADA，及び製剤が挙げられた。年齢の増加とともに硝子体からの消失速度（k_{VH}：硝子体からの消失速度定数）は減少し，硝子体でのファリシマブの滞留時間が伸びると示唆された。リファレンスとなる65歳の患者と比較して，44歳の患者及び89歳の患者では k_{VH} はそれぞれ23.1%増加及び15.4%減少すると予測され，その結果硝子体における曝露量（AUC）としてはそれぞれ18.8%の低下及び18.1%の上昇と，その影響は限定的であると考えられた。ADA 陽性患者では ADA 陰性患者よりも k_{VH} は30.4%増加すると予測されたが，ADA の発現率は概して低いこと（2.7.2.3.11），第 III 相臨床試験の結果から眼内炎症を除き ADA がファリシマブの安全性及び有効性に影響を与えるような傾向が認められていないことから，ADA による臨床的に意義のある影響はないと考えられた（2.7.4.4.1.2及び2.7.3.3.5）。

その他のコンパートメントにおける薬物動態に影響を与える要因として，性別，体重及び製剤が挙げられた。抗体製剤の特徴として一般的に見受けられるように，分布容積及びクリアランスは体重と正の相関を示し，クリアランスは女性患者においてわずかに低い傾向を示した。

房水中及び血漿中の薬物動態のいずれにおいても製剤（第 I/II 相臨床試験用製剤 vs 第 III 相臨床試験用製剤）の違いによる影響が認められたが，その程度は大きくなく，また試験間差の影響と区別することが難しいと考えられた。

表 2.7.2.3.4.2-2　ファリシマブの薬物動態パラメータに対する共変量の影響

Parameter	Covariate	Reference	Value	Effect [95%CI]
Central Volume (V_C)	Weight (kg)	80	51	-36.4 [-42.1;-30.1]
			129	61.5 [46.2;78.4]
Clearance (CL)	Weight	80	51	-29.4 [-31.7;-27]
			129	44.7 [39.7;49.9]
	SEXF	Male	Female	-13.7 [-16.4;-11.1]
	Formulation	Phase III	Phase I-II	-18.4 [-21.2;-15.7]
Ocular elimination rate constant (k_{VH})	Age (years)	65	44	23.1 [19.9;26.4]
			89	-15.4 [-17.1;-13.6]
	ADA	no ADA	ADA	30.4 [26.6;34.3]
AH elimination rate constant (k_{AH})	Formulation	Phase III	Phase I-II	-28.1 [-37.2;-19]
Plasma AUC	Weight	80	51	41.6 [37;46.4]
			129	-30.9 [-33.3;-28.4]
	SEXF	Male	Female	15.9 [12.5;19.6]
	Formulation	Phase III	Phase I-II	22.6 [18.6;26.9]
VH AUC	Age (years)	65	44	-18.8 [-20.9;-16.6]
			89	18.1 [15.7;20.7]
	ADA	no ADA	ADA	-23.3 [-25.5;-21]
AH AUC	Formulation	Phase III	Phase I-II	39.1 [23.5;59.4]

ADA＝ 抗薬物抗体；AH＝ 房水；AUC＝ 薬物濃度-時間曲線下面積；CI＝ 信頼区間；SEXF＝ 性別（女性）；VH＝ 硝子体

［5.3.3.5-2 Table 15を再掲］

3)　定常状態における薬物動態パラメータの算出

第 III 相臨床試験のデータを用いた曝露量 - 反応解析のため，構築された母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて，本剤6.0 mg を反復投与した際の定常状態における曝露量パラメータを疾患及び投与レジメンごとに算出し（表 2.7.2.3.4.2-3），また，投与レジメン非依存的な薬物動態パラメータとして各コンパートメントからの移行/消失速度定数及び半減期を算出した（表 2.7.2.3.4.2-4）。

同じ投与レジメンで比較すると，疾患によらず硝子体中，房水中，及び血漿中の曝露量はいずれも類似していると予測された。また，投与間隔をあけるほど定常状態におけるトラフ濃度（$C_{trough,ss}$）は低くなり，個体間変動も大きくなると予測された。

表 2.7.2.3.4.2-3　本剤6.0 mg 反復硝子体内投与時の疾患及び投与レジメンごとの定常状態におけるファリシマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態モデルによる予測）

Group	Compartment	N	AUC_{tau} (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$C_{trough,ss}$ (μg/mL)
DME Arm B Q4W	VH	71	12200 (3490)	1410 (67.3)	0	77.1 (67.7)
	AH		1450 (245)	169 (35.5)	0.305 (0.0523)	8.48 (6.37)
	Plasma		2.65 (0.529)	0.255 (0.0617)	2.06 (0.77)	0.0166 (0.0113)
DME Arm B Q8W	VH	89	13500 (3760)	1340 (13)	0	9.2 (13.1)
	AH		1560 (406)	157 (41.2)	0.331 (0.0736)	0.908 (1.05)
	Plasma		2.6 (0.574)	0.22 (0.0572)	2.2 (1.07)	0.00168 (0.00206)
DME Arm B Q12W	VH	120	14000 (3610)	1330 (3.12)	0	1.36 (3.13)
	AH		1570 (366)	151 (37.1)	0.336 (0.0674)	0.12 (0.236)
	Plasma		2.74 (0.558)	0.224 (0.0619)	2.15 (0.688)	0.000214 (0.000413)
DME Arms B Q16W	VH	296	14500 (4480)	1330 (0.982)	0	0.366 (0.986)
	AH		1560 (247)	148 (37)	0.335 (0.057)	0.0295 (0.0705)
	Plasma		2.71 (0.615)	0.215 (0.0718)	2.38 (1.67)	0.000111 (0.000832)
nAMD Arm A Q8W	VH	132	13200 (3400)	1340 (11.4)	0	7.87 (11.4)
	AH		1480 (213)	152 (33.1)	0.316 (0.0459)	0.746 (0.891)
	Plasma		3.05 (0.634)	0.257 (0.0709)	2.34 (1.01)	0.00163 (0.00184)
nAMD Arm A Q12W	VH	210	15700 (4420)	1340 (4.68)	0	2.75 (4.7)
	AH		1570 (224)	136 (29.4)	0.343 (0.0528)	0.224 (0.329)
	Plasma		3.11 (0.672)	0.227 (0.0662)	2.41 (0.957)	0.000452 (0.000641)
nAMD Arm A Q16W	VH	286	16500 (4870)	1330 (1.67)	0	0.736 (1.68)
	AH		1640 (454)	136 (38.4)	0.359 (0.0907)	0.0661 (0.192)
	Plasma		3.18 (0.684)	0.22 (0.0775)	2.83 (1.72)	0.000116 (0.000235)

平均値（標準偏差）として表す。

AH = 房水；AUC_{tau} = 投与間隔での AUC；C_{max} = 最高濃度；$C_{trough,ss}$ = 定常状態におけるトラフ濃度；DME = 糖尿病黄斑浮腫；nAMD = 新生血管を伴う加齢黄斑変性；Q4W = 4週間隔；Q8W = 8週間隔；Q12W = 12週間隔；Q16W = 16週間隔；T_{max} = 最高濃度到達時間；VH = 硝子体

［5.3.3.5-2 Table 20を再掲］

表 2.7.2.3.4.2-4 ファリシマブの薬物動態パラメータ推定値

Disease	N	k_{VH} (1/day)	$t_{1/2,kVH}$ (day)	k_{AH} (1/day)	$t_{1/2,kAH}$ (day)	$k=CL/V_C$ (1/day)	$t_{1/2,k}$ (day)	CL (L/day)	V_C (L)
DME	1221	0.104 (0.032)	7.26 (2.2)	15.8 (2.93)	0.0451 (0.00858)	1.46 (0.402)	0.611 (1.21)	2.35 (0.514)	1.99 (2.87)
nAMD	660	0.094 (0.029)	8.06 (2.4)	15.5 (3.04)	0.0463 (0.0104)	1.35 (0.485)	0.712 (0.759)	2 (0.446)	1.97 (2)

平均値（標準偏差）として表す。

CL＝ クリアランス；DME＝ 糖尿病黄斑浮腫；k＝ 消失速度定数；k_{AH}＝ 房水からの消失速度定数；k_{VH}＝ 硝子体からの消失速度定数；nAMD＝ 新生血管を伴う加齢黄斑変性；$t_{1/2,k}$＝ 血漿からの消失半減期；$t_{1/2,kAH}$＝ 房水からの消失半減期；$t_{1/2,kVH}$＝ 硝子体からの消失半減期；V_C＝ 血漿コンパートメントの分布容積

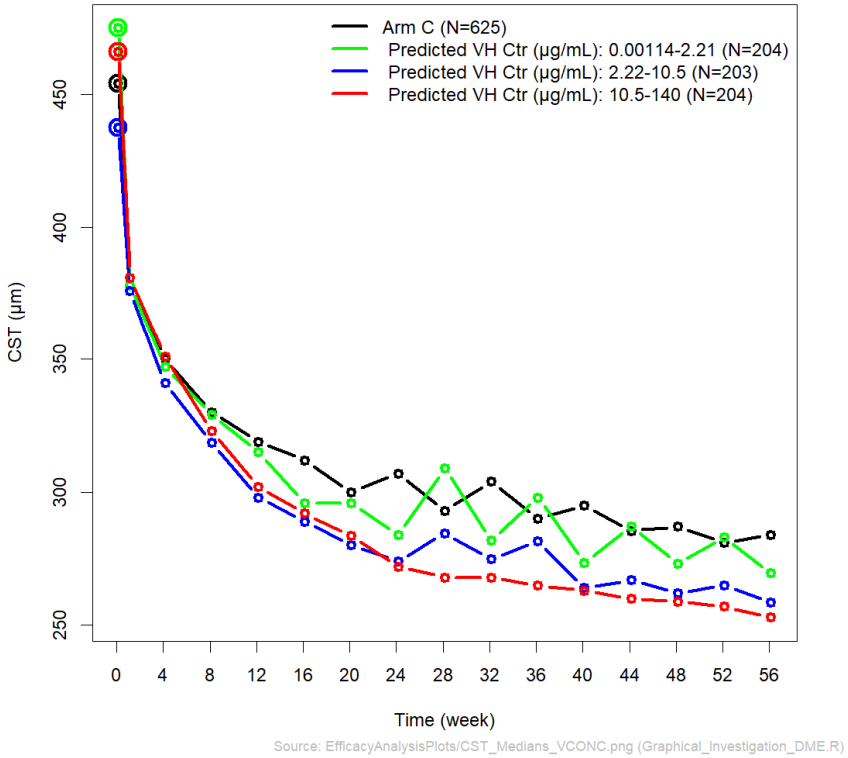
［5.3.3.5-2 Table 17を改変］

2.7.2.3.5 曝露量 - 有効性解析

ファリシマブの曝露量と有効性の関連を評価するため，第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，及び GR40398試験）のデータを用いて，曝露量–有効性解析を行った。曝露量の指標としては，ファリシマブの作用部位である硝子体内における曝露を代表する指標として，母集団薬物動態モデルより予測された各投与レジメンでの定常状態における硝子体内トラフ濃度（投与レジメン依存的）又は硝子体からの消失半減期（投与レジメン非依存的）を用いた。有効性指標としては，第 III 相臨床試験の主要評価項目である最高矯正視力（BCVA）及びそのベースラインからの変化量（dBCVA：絶対変化量，pdBCVA：%変化量），並びに副次的評価項目の一つである中心領域網膜厚（CST）及びそのベースラインからの変化量（dCST：絶対変化量，pdCST：%変化量）を用いた。各患者の曝露量指標に応じて三分位の曝露量カテゴリーに分け，カテゴリーごとで有効性指標の変化を視覚的に検討した（詳細は5.3.3.5-2 3.11及び5.3.3.5-2 5.3を参照）。

DME 患者において，ファリシマブの曝露量が高かった患者群において CST がより減少する傾向が認められたが（図 2.7.2.3.5-1），それ以外は，nAMD 患者及び DME 患者のいずれにおいてもファリシマブの曝露量と有効性指標の間に明確な曝露量 - 有効性関係は示唆されなかった。

図 2.7.2.3.5-1 DME 患者における硝子体内曝露量カテゴリーごとの CST の時間推移
（GR40349試験及び GR40398試験）



CST＝ 中心領域網膜厚；VH C_{tr}＝ 硝子体内トラフ濃度

［5.3.3.5-2 Figure 182を再掲］

2.7.2.3.6 曝露量 - 安全性解析

ファリシマブの曝露量と安全性の関連を評価するため，第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，及び GR40398試験）のデータを用いて，曝露量 - 安全性解析を行った。安全性指標として眼内炎症（IOI）の発現を検討した。第 III 相臨床試験では対象とした疾患（nAMD：GR40306試験及び GR40844試験，DME：GR40349試験及び GR40398試験）並びに治療群によって投与レジメンが異なるが，IOI の発現はいずれも投与開始初期（Q4W 投与期間中）に認められたことから，曝露量の指標としては，ファリシマブの作用部位である硝子体内における曝露を代表する指標として，母集団薬物動態モデルより予測された4週に1回投与した際の定常状態における硝子体内トラフ濃度（投与レジメン依存的）又は硝子体からの消失半減期（投与レジメン非依存的）を用いた。各患者の曝露量指標に応じて三分位の曝露量カテゴリーに分け，カテゴリーごとでの IOI 発現状況を比較し，さらに IOI の発現率と曝露量の関係をロジスティック回帰分析により解析した（詳細は5.3.3.5-2 3.10及び5.3.3.5-2 5.2を参照）。

nAMD 患者及び DME 患者のいずれにおいても，ファリシマブの曝露量と IOI 発現の間に明確な曝露量 - 安全性関係は示唆されなかった（表 2.7.2.3.6-1）。

表 2.7.2.3.6-1 nAMD 及び DME 患者における曝露量カテゴリーごとの IOI 発現状況
（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，及び GR40398試験）

VH $C_{trough,ss}$		Number of		Percent of Patients with Events (%)
Exposure Group	Range (µg/mL)	Patients	Events	
nAMD (GR40306, GR40844)				
Low	3.32-82.2	210	9	4.3
Mid	82.2-174	209	1	0.5
High	174-632	209	2	1.0
DME (GR40349, GR40398)				
Low	1.27-57.3	407	11	2.7
Mid	57.3-130	407	5	1.2
High	130-597	407	2	0.5

DME = 糖尿病黄斑浮腫；nAMD = 新生血管を伴う加齢黄斑変性；VH $C_{trough,ss}$ = 定常状態における硝子体内トラフ濃度

［5.3.3.5-2 Table 26及び Table 27を改変］

2.7.2.3.7 曝露量 - 薬力学解析

ファリシマブの曝露量と薬力学マーカーの関連を評価するため，nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験）及び第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験），並びに DME 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP30099試験）及び第 III 相臨床試験（GR40349試験，GR40398試験）のデータを用いて，曝露量 - 薬力学解析を行った。曝露量の指標としては，ファリシマブの作用部位である硝子体内における曝露を代表する指標として，母集団薬物動態モデルより予測された各投与レジメンでの定常状態における硝子体内トラフ濃度（投与レジメン依存的）又は硝子体からの消失半減期（投与レジメン非依存的）を用いた。薬力学マーカーとしては，ファリシマブの標的抗原である VEGF 及び Ang-2の房水中遊離濃度を用いた。各患者群/投与レジメン群における曝露量指標の中央値により高曝露群と低曝露群に分け，群ごとで薬力学マーカーの変化を視覚的に検討した（詳細は5.3.3.5-2 3.12を参照）。

概して，nAMD 患者及び DME 患者ともに，高曝露群（i.e., 硝子体内トラフ濃度が高い，硝子体からの消失半減期が長い）の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2をより長期間にわたって抑制した（詳細は5.3.3.5-2 5.4を参照）。

2.7.2.3.8 内因性要因の検討

母集団薬物動態モデルにおいて，ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与えうる以下の共変量を検討した（2.7.2.3.4.2）。

2.7.2.3.8.1 肝障害

ファリシマブの開発プログラムにおいて，ファリシマブの薬物動態に対する肝障害の影響を評価する臨床薬理試験は実施されていない。なお，母集団薬物動態解析の結果から，肝機能指標は共変量として組み込まれなかった（2.7.2.3.4.2）。

2.7.2.3.8.2 腎障害

ファリシマブの開発プログラムにおいて，ファリシマブの薬物動態に対する腎障害の影響を評価する臨床薬理試験は実施されていない。なお，母集団薬物動態解析の結果から，腎機能指標は共変量として組み込まれなかった（2.7.2.3.4.2）。

2.7.2.3.8.3 民族差の検討

母集団薬物動態モデルにおいて，人種は共変量として組み込まれなかった（2.7.2.3.4.2）。

2.7.2.3.9 外因性要因の検討

母集団薬物動態モデルにおいて，ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与える共変量として製剤（第 I/II 相臨床試験用製剤 vs 第 III 相臨床試験用製剤）の違いによる影響を検討した。製剤の違いによる影響が認められたが，その程度は大きくなく，また試験間差の影響と区別することが難しいと考えられた（2.7.2.3.4.2）。

2.7.2.3.10 ファリシマブの薬力学

1) 房水中 Ang-2 及び VEGF

nAMD 及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験において，本剤投与後，房水中遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度の急激な抑制がみられ，抑制は一定期間持続した（2.7.2.2.4.3.3，2.7.2.2.4.4.3，2.7.2.2.5.2.3，2.7.2.2.5.3.3）。

2) 血漿中 Ang-2 及び VEGF

nAMD 及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験において，本剤投与後の血漿中遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度はベースラインから変化しなかった（2.7.2.2.4.3.3，2.7.2.2.4.4.3，2.7.2.2.5.2.3，2.7.2.2.5.3.3）。

2.7.2.3.11 免疫原性

第 I 相臨床試験（BP28936試験，JP39844試験），第 II 相臨床試験（BP29647試験，CR39521試験，BP30099試験），第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，GR40398試験）で免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.3.11-1に示した。ADA の有無（陽性例又は陰性例）は，Shankar ら[5] の推奨に従い，ベースライン時に ADA 陰性であり，本剤投与後のすべての検体が陰性を示した場合 ADA negative，ベースライン時から ADA 陽性であったが，本剤投与後に採取されたいずれの検体も，ベースライン時と比較して ADA 抗体価が4倍以上とならなかった場合 Treatment unaffected ADA，ベースライン時に ADA 陰性であったが，本剤投与後に ADA 反応が確認された場合 Treatment induced ADA，ベースライン時から ADA 陽性であったが，本剤投与後に採取された1つ以上の検体中の ADA 抗体価が，ベースライン抗体価の4倍以上となった場合 Treatment boosted ADA に分類した。また，Treatment induced ADA 及び Treatment boosted ADA を陽性例と判定した。

全体として，本剤投与後の ADA 発現率は低かった。nAMD 及び DME 患者を対象とした，第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験では11%以下の患者が Treatment induced ADA となった。

nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験では全体として10.4%の患者が，DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験では全体として8.4%の患者が Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA となった。いずれの試験においても，ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった。また，ADA による安全性への影響は2.7.4.4.1.2に，有効性への影響は2.7.3.3.5に示した。

表 2.7.2.3.11-1 各試験における ADA の発現状況

Study	Indication	Baseline-ADA Evaluable Patients n	Baseline ADA Prevalence n (%)	Post-baseline ADA Evaluable Patients n	Treatment-Induced or Boosted ADAs n (%)
Phase I					
BP28936	nAMD	24	0 (0.0%)	24	0 (0.0%)
JP39844	nAMD/DME	12	0 (0.0%)	12	0 (0.0%)
Phase II					
BP29647	nAMD	195	5 (2.6%)	195	22 (11.3%)
CR39521	nAMD	55	0 (0.0%)	55	6 (10.9%)
BP30099	DME	135	3 (2.2%)	135	10 (7.4%)
Phase III					
GR40306	nAMD	322	10 (3.1%)	328	29 (8.8%)
GR40844	nAMD	318	2 (0.6%)	329	39 (11.9%)
GR40349	DME	603	6 (1.0%)	619	62 (10.0%)
GR40398	DME	604	4 (0.6%)	624	43 (6.9%)
Pooled	nAMD	640	12 (1.9%)	657	68 (10.4%)
Pooled	DME	1207	10 (0.8%)	1243	105 (8.4%)

［5.3.3.2-1 6.10.4，p1128-1133，5.3.3.2-2 12.5.4，Table 15.2-10，5.3.5.1-nAMD-1 8.12.4，Table 35，5.3.5.1-nAMD-2 8，Table 29，5.3.5.1-nAMD-3 8.1，Table 36，5.3.5.1-nAMD-4 8.1，Table 36，5.3.5.1-DME-1 8.12.4，Table 34，5.3.5.1-DME-2 8.1，Table 36，5.3.5.1-DME-3 8.1，Table 36 を改変］

なお，nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験の日本延長コホートを含む52週時までの Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA の割合は11.0%（77/697例）であった。（2.7.4.7 表 2.7.4.7-41）

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施されていない。

2.7.2.4.1 健康成人対象試験

すべての臨床試験は患者を対象として実施された。

2.7.2.4.2 薬物相互作用

ファリシマブはモノクローナル抗体であるため，シトクロム P450，その他の代謝酵素，トランスポーターを介した薬物相互作用が発現する可能性は低い。そのため，薬物相互作用試験は実施されていない。

2.7.2.4.3 QT/QTc 間隔に対する影響

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において，心拍数及び心電図検査（QT 及び QTc

を含む）の結果から，心血管系に関する有害事象は認められておらず，QT 延長を引き起こす可能性は低い。更に，ファリシマブの血漿中濃度は低かったため，ファリシマブによる QT/QTc 間隔への影響を評価するための thorough QT/QTc 試験は実施されていない（2.6.2.4）。

2.7.2.5 参考文献

1） Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.

2） Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.

3） Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001;28:481-504.

4） Hutton-Smith LA, Gaffney EA, Byrne HM, Maini PK, Schwab D, Mazer NA. A mechanistic model of the intravitreal pharmacokinetics of large molecules and the pharmacodynamic suppression of ocular vascular endothelial growth factor levels by ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Mol Pharm 2016;13:2941-50.

5） Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J 2014;16:658-73.