審議結果報告書

令　和　５　年　８　月　２５　日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　レケンビ点滴静注200mg、同点滴静注500mg
［一　般　名］　レカネマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　エーザイ株式会社
［申請年月日］　令和５年１月 16 日

［審 議 結 果］
令和５年８月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 5 年 8 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　レケンビ点滴静注 200 mg、同点滴静注 500 mg
［一　般　名］　レカネマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　エーザイ株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 1 月 16 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にレカネマブ（遺伝子組換え）200 又は 500 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　　質］レカネマブは、遺伝子組換え抗ヒトアミロイドベータペプチドモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。レカネマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レカネマブは、454 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

Lecanemab is a recombinant anti-human amyloid beta peptide monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Lecanemab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lecanemab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 454 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

［構　　　造］

軽鎖（L 鎖）

```
DVVMTQSPLS LPVTPGAPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK
LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLRI SRVEAEDVGI YYCFQGSHVP
PTFGPGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

重鎖（H 鎖）

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCSASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAY
ISSGSSTIYY GDTVKGRFTI SRDNAKNSLF LQMSSLRAED TAVYYCAREG
GYYYGRSYYT MDYWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE
EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP
REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT
TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL
SPGK
```

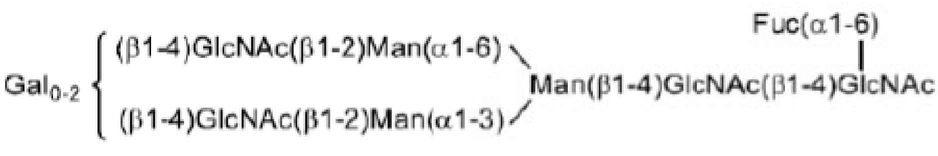
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C219－H 鎖 C227、H 鎖 C233－H 鎖 C233、H 鎖 C236－H 鎖 C236

部分的プロセシング：H 鎖 K454

糖鎖結合：H 鎖 N304

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：$C_{6544}H_{10088}N_{1744}O_{2032}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）

分子量：147,179.58

［特 記 事 項］　優先審査（令和 5 年 1 月 26 日付け薬生審査発第 3 号）
医薬品事前評価相談実施品目

［審査担当部］　新薬審査第二部

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、アミロイド関連画像異常（浮腫／滲出液貯留、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血）の発現状況、抗血小板薬、抗凝固薬及び血栓溶解薬併用患者での安全性、長期投与時の安全性及び有効性等について、さらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

［用法及び用量］

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

別　紙

審査報告（1）

令和 5 年 6 月 16 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　レケンビ点滴静注 200 mg、同点滴静注 500 mg
［一　般　名］　レカネマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　エーザイ株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 1 月 16 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にレカネマブ（遺伝子組換え）200 又は 500 mg を含有する注射剤
［申請時の効能・効果］
早期アルツハイマー病（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症）の病態進行の抑制
［申請時の用法・用量］
通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。

［目　　次］

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ADの臨床的特徴は、緩徐に進行する認知機能全般の低下であるが、臨床症状発現の10～20年前にAβで構成されるアミロイド斑の神経細胞外蓄積等が始まることが示されている。アミロイド斑のAD臨床症状への影響の機序は解明されていないものの、脳におけるAβの産生と除去の不均衡により脳に蓄積・沈着したAβが神経変性を生じさせ、認知機能低下に関連すると考えられている。MCI due to ADは、AD病理を有しかつ軽度の認知機能障害が生じているものの、日常生活に大きな支障を及ぼすまでは至っていない認知症発症前の段階であるが、数年で日常生活に著しい影響を及ぼす状態へ移行することから、MCI due to ADを含む早期の段階で疾患の進行を抑制することが重要と考えられている。

脳内においてAβはモノマー、小さな二量体及び三量体からより大きなオリゴマー、プロトフィブリル（PF）までの可溶性凝集体、不溶性のフィブリル等の様々な形態で存在し、そのうち、AβPFは強い神経細胞毒性を示すことが報告されている（Int J Mol Sci 2020; 21: 952）。本薬は、申請者により創製された、可溶性AβPFに対する遺伝子組換えヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、可溶性AβPFに選択的に結合し、ミクログリアによる食作用を介してこれを除去することにより、MCI due to AD及び軽度AD-D患者におけるADの疾患進行による臨床状態の悪化を抑制する薬剤として開発された。

本薬の臨床開発は、2010年より開始され、2017年からはバイオジェン株式会社との共同開発が行われている。ADに係る効能・効果について、米国では国際共同第Ⅱ相試験（201試験）で認められたAβプラークの減少効果等に基づき、2023年1月に「アルツハイマー病の治療[1]」の効能・効果で迅速承認され、その直後に国際共同第Ⅲ相試験（301試験）の成績に基づき完全承認（full approval）に向けた一部変更申請が行われた。欧州では2023年1月に承認申請が行われた。2023年6月時点で米国で承認され、米国以外では欧州を含む5の国・地域で承認審査中である。

本邦では、2013年から本薬の臨床開発が開始され、今般、MCI due to AD及び軽度AD-D患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（301試験）成績（「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）等に基づき、「早期アルツハイマー病（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症）の病態進行の抑制」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

以下の項においては、特に断りのない限り、「MCI due to AD及び軽度AD-D」を別記に示すとおり「早期AD」と略語記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

[redacted]で免疫し、当該マウスの脾臓細胞及びマウス骨髄腫細胞を融合させることによりハイブリドーマが作製され、産生する抗体の[redacted]に対する結合能を指標として最適なクローンが選択された。当該クローンから重鎖及び軽鎖の可変領域の配列をクローニングし、[redacted]のキメラ発現ベクターが作製され、[redacted]及び[redacted]の配列をヒトの配列と置換し、ヒト化が行われた。当該配列

[1] INDICATIONS AND USAGEとして、本薬による治療は、臨床試験で治療が開始された集団である早期AD患者で開始する必要があること、本適応の継続的な承認は、検証的試験で臨床的なベネフィットが確認されることが条件となる場合があること等が記載されている。

を基に[redacted]された重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片を用いて本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をCHO細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB及びWCBが調製された。

MCB、WCB及びEEPCBに対する特性解析及び純度試験がICH Q5A（R1）、Q5B及びQ5Dガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中で保管される。MCBの更新予定はないが、WCBは必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB融解、種培養、生産培養、ハーベスト、ウイルス不活化（[redacted]）、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス不活化（[redacted]）、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[redacted]、[redacted]、[redacted]最終ろ過及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞であるCHO細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB及びEEPCBについて純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
ウイルス不活化（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス不活化（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧21.94	≧10.43	≧20.59	≧9.77

[redacted]

2.1.4　製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（開発順に各製法を製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験には[redacted]、第 II 相試験には[redacted]、第 III 相試験には[redacted]の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の変更、並びに[redacted]
- 製法 B から製法 C：[redacted]、[redacted]及び[redacted]の変更、並びに[redacted]
- 製法 C から申請製法：[redacted]及び[redacted]の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、翻訳後修飾（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、ジスルフィド結合、トリスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸
生物学的性質	Aβ 結合活性
	[redacted]結合親和性（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、[redacted]結合親和性
	ADCP 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- Aβ 結合活性は、[redacted]により測定され、本薬の Aβ に対する結合能が確認された。
- [redacted]結合親和性及び[redacted]結合親和性は、[redacted]により測定され、本薬の[redacted]及び[redacted]に対する結合能が確認された。
- ADCP 活性は、[redacted]を用いた[redacted]により測定され、本薬が ADCP 活性を示すことが確認された。

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B*及び　不純物C*　が目的物質由来不純物とされた。これらの目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、　不純物D*　、　不純物E*　、不純物F*、　不純物G*　、　不純物H*　、エンドトキシン及びバイオバーデンが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、不純物I*、　不純物J*　、　不純物D*　及びバイオバーデンは原薬の規格及び試験方法、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、糖鎖プロファイル、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）、SEC、[redacted]C、　不純物J*　、不純物I*及び　不純物D*　）、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]、生物活性（[redacted]及び[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3：原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 C	3	[redacted]±[redacted]°C	[redacted]カ月[a]	[redacted] プラスチック製バッグ
	申請製法	4		[redacted]カ月[a]	
加速試験	製法 C	3	[redacted]±[redacted]°C	[redacted]カ月	
	申請製法	4		[redacted]カ月	
苛酷試験	製法 C	3	[redacted]±[redacted]°C/ [redacted]±[redacted]%RH	[redacted]カ月	
	申請製法	4		[redacted]カ月	

a：[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の増加、並びに[redacted]及び[redacted]の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]プラスチック製バッグを用いて、[redacted]以下で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）に、内容液量 2 mL 又は 5 mL あたり本薬 200 mg 又は 500 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、充填・打栓・巻締め、選別、包装・表示・保管及び試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。なお、製剤の主な製造方法の変更は、原薬の製法変更（「2.1.4　製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）と同時期に実施された（原薬の製法を踏まえ、開発順に各製法を製法 A-1、製法 A-2、製法 B、製法 C 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験には[redacted]、第 II 相試験には[redacted]、第 III 相試験には[redacted]の製剤が使用された。

- 製法 A-1 から製法 A-2 : [redacted]の変更
- 製法 A から製法 B : [redacted]、処方及び[redacted]の変更
- 製法 B から製法 C : [redacted]及び処方の変更、並びに[redacted]
- 製法 C から申請製法：[redacted]及び[redacted]の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）、SEC 及び[redacted]C）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[redacted]、生物活性（[redacted]及び[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表4：製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	200 mg	製法C	3	5±3℃	18カ月[a]	ガラスバイアル及び[redacted]ゴム栓
	500 mg		3			
	200 mg	申請製法	3		[redacted]カ月[a]	
	500 mg		4			
加速試験	200 mg	製法C	3	25±2℃/60±5%RH	6カ月	
	500 mg		3			
	200 mg	申請製法	3		6カ月	
	500 mg		4			
苛酷試験	200 mg	製法C	3	40±2℃/75±5%RH	6カ月	
	500 mg		3			
	200 mg	申請製法	3		6カ月	
	500 mg		4			
光安定性	200 mg	製法C	1	総照度120万lux·h以上及び総近紫外放射エネルギー200 W·h/m^{2}以上、25℃/60%RH		
	500 mg		1			

a：[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[redacted]の増加傾向及び[redacted]の減少傾向が認められたが、それ以外の試験項目については、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]の増加、[redacted]の増加傾向、並びに[redacted]及び[redacted]の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]及び[redacted]の増加、並びに[redacted]、[redacted]及び[redacted]の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び[redacted]ゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも18カ月とされた。

2.3　品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物」の項及び「2.1.5.3　製造工程由来不純物」の項参照）。

- CQAの特定：

本剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下のCQAが特定された。

原薬のCQA：性状（色及び澄明性）、pH、浸透圧、[redacted]、[redacted]、確認試験（[redacted]、[redacted]）、タンパク質濃度、CE-SDS（非還元及び還元）での純度、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、不純物A*、不純物B*、不純物K*、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]、HCP、宿主細胞由来DNA、不純物G*、微生物汚染（バイオバーデン及び無菌）、エンドトキシン、外来性感染性物質

製剤のCQA：性状（目に見える微粒子）、採取容量、不溶性微粒子（10 μm以上及び25 μm以上）

- 工程の特性解析

*新薬承認情報提供時に置き換え

工程のリスクアセスメント及び特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びにCQA及び工程性能に影響を及ぼす工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 本薬のAβへの結合性及び選択性（CTD 4.2.1.1.38、4.2.1.1.39、4.2.1.1.1（参考資料）、4.2.1.1.4（参考資料））

非結合状態の本薬の濃度を50%に減少させるAβ（1-40）モノマー及びAβ（1-42）PFの濃度（幾何平均値［95%CI］）をELISA法により検討した結果、それぞれ27000［13000, 57000］nmol/L及び3.6［2.7, 4.8］nmol/Lであった。

Aβ（1-40）モノマー及びAβ（1-42）PFに対する本薬の結合におけるK_DをSPR法[2)]により検討した結果、Aβ（1-40）モノマー及びAβ（1-42）PFに対する本薬の結合におけるK_D又はK_{D1}値（幾何平均値）は、それぞれ1700及び1.16 nmol/Lであった。

非結合状態の本薬の濃度を50%に減少させるAβ（1-40）モノマー、小Aβ（1-42）PF[3)]及び大Aβ（1-42）PF[4)]の濃度（平均値）をELISA法により検討した結果、それぞれ25000超、0.80及び0.79 nmol/Lであった。Aβ（1-42）モノマーをインキュベートし光架橋反応により作成した架橋Aβ（1-42）PF及び架橋Aβ（1-42）オリゴマー（2～3量体、6～8量体及び8～12量体）についても同様に検討した結果、非結合状態の本薬の濃度を50%に減少させる濃度（平均値）は、それぞれ1.04、436.5超、40.89超及び6.09 nmol/Lであった。また、Aβの凝集性を高めるとされる修飾体であるAβ（pE3-42）PFについても同様に検討した結果、本薬はAβ（pE3-42）PFへの結合性を示さなかった。

Aβ（1-28）モノマー、小Aβ（1-42）PF[3)]、大Aβ（1-42）PF[4)]、Aβ（1-40）フィブリル及びAβ（1-42）フィブリルに対する本薬の結合におけるK_D又はK_{D1}値（平均値）をSPR法[5)]により検討した結果、それぞれ2290、0.97、0.16、1.33及び1.79 nmol/Lであった。架橋Aβ（1-42）オリゴマーについても同様に検討した結果、非架橋Aβ（1-42）PF、架橋Aβ（1-42）PF及び架橋Aβ（1-42）オリゴマー（2～3量体、6～8量体及び8～12量体）に対する本薬の結合におけるK_{D1}値（平均値）は、それぞれ1.92、3.02、270、67.3及び29.1 nmol/Lであった。また、Aβ（pE3-42）PFについても同様に検討した結果、K_{D1}値（平均値）は232 nmol/Lであった。

ADと診断され*APOE4*遺伝子型がホモ接合型の3例の患者由来の新鮮凍結脳側頭皮質組織から調製した可溶性脳抽出物を、本薬（0.068～68000 pmol/L）とインキュベートした後、ECLIA法により本薬と結合した各Aβ量を測定し、上清中のAβPFを本薬のマウスIgG2a相同抗体であるmAb158を用いて検出した。その結果、上清中AβPFの量は本薬の濃度依存的に減少した。免疫沈降されたAβ（x-40）及びAβ

2) Aβ（1-40）モノマーは1:1結合モデル、Aβ（1-42）PFは2価アナライトモデルで解析した。
3) 推定サイズ75～400 kDa
4) 推定サイズ300～5000 kDa
5) Aβ（1-28）モノマーは1：1結合モデル、他のAβは2価アナライトモデルで解析した。検討された2価アナライトモデルでは正確なK_{D2}値の決定ができなかったため、示していない。

（x-42）量は本薬の濃度依存的に増加し、Aβ（x-42）に対する EC_{50} は Aβ（x-40）に対する EC_{50} と比較して小さかった。

3.1.1.2 本薬及び mAb158 の Aβ への結合性及び選択性（CTD 4.2.1.1.2（参考資料）、4.2.1.1.3（参考資料）、4.2.1.1.6（参考資料））

非結合状態の本薬又は mAb158[6] の濃度を 50%に減少させる Aβ（1-40）モノマー及び AβPF の濃度を ELISA 法により検討した結果、本薬で 3300 及び 3.3 nmol/L、mAb158 で 6000 及び 5 nmol/L であった。

Aβ（1-42）PF（46 量体）及び Aβ（1-42）オリゴマー（3 及び 6 量体）に対する mAb158 の結合能について、各 Aβ 種の結合量を ELISA 法で測定することにより検討した結果、Aβ（1-42）PF（46 量体）への結合能が最も高く、次いで Aβ（1-42）オリゴマー（6 量体）、Aβ（1-42）オリゴマー（3 量体）の順に結合能が高かった。

本薬又は mAb158 の Aβ（1-40）モノマー及び Aβ（1-42）PF に対する k_a、k_d 及び K_D を SPR 法[7] により検討した。Aβ モノマーに対する本薬及び mAb158 の結合における K_D はそれぞれ 3300 及び 4200 nmol/L であった。また、AβPF に対する本薬及び mAb158 の結合における k_{a1} はそれぞれ 6.6×10^5 及び 5.1×10^5 $L\cdot mol^{-1}\cdot s^{-1}$、$k_{d1}$ はそれぞれ 0.0013 及び 0.0032 s^{-1} であった。

本薬（0.0008～5 nmol/L）、本薬の結合フラグメントである $F(ab')_2$-2401（0.0008～5 nmol/L）、mAb158（1.3 nmol/L）及び mAb158 の結合フラグメントである Fab158（2、20 及び 200 nmol/L）の AβPF に対する結合能について、各結合フラグメントの結合量を ELISA 法で測定することにより検討した結果、AβPF への結合能は、$F(ab')_2$-2401 と本薬で同程度であり、Fab158 で mAb158 に比べて低かった。

3.1.1.3 Aβ における本薬の結合部位及び本薬と Aβ 複合体の構造（CTD 4.2.1.1.5（参考資料）、4.2.1.1.7（参考資料）、4.2.1.1.41（参考資料））

Aβ における本薬の結合部位を、6 種の C 末端ビオチン化ペプチド（Aβ（1-16）、Aβ（2-16）、Aβ（3-16）、Aβ（4-16）、Aβ（5-16）又は Aβ（6-16））及び 2 種の N 末端ビオチン化ペプチド（Aβ（1-16）又は Aβ（1-42））を用いた BLI 法により検討した。その結果、本薬は C 末端ビオチン化ペプチドの Aβ（1-16）及び Aβ（2-16）への高い結合性を示し、C 末端ビオチン化 Aβ（3-16）への部分的な結合性を示したが、他の C 末端ビオチン化ペプチド及び N 末端ビオチン化ペプチドへの結合性は示さず、本薬の結合に Aβ の N 末端から 2～3 のアミノ酸残基が重要であることが示唆された。

本薬の Fab と Aβ（1-9）ペプチドの複合体を X 線構造解析で解析した結果、2 つの Fab が非対称ユニットを形成し、Aβ（1-9）ペプチドは 2 つの Fab の内の 1 つに結合することが示された。

本薬存在下及び非存在下において、PBS 溶液中の Aβ（1-40）モノマー及び Aβ（1-42）PF の H/D 交換を水素－重水素交換質量分析により検討した。その結果、本薬非存在下では Aβ（1-40）モノマー及び Aβ（1-42）PF のいずれも N 末端領域（1-19）及び中間領域（20～34）における H/D 交換が認められたが、本薬存在下では Aβ（1-40）モノマーは N 末端領域、Aβ（1-42）PF は N 末端領域及び中間領域における H/D 交換が抑制された。以上のことから、申請者は、①本薬が Aβ（1-42）PF の N 末端及び中間領域の

---

[6] 本薬はヒト化抗体であり、マウスに投与したときに抗薬物抗体が生成され、薬効評価に十分な抗体濃度が維持できないことが懸念されたため、マウスを用いた主な薬理試験では本薬のマウス IgG2a 相同抗体である mAb158 を使用した。

[7] Aβ モノマーは 1：1 結合モデル、AβPF は 2 価アナライトモデルで解析した。検討された 2 価アナライトモデルでは正確な k_{a2} 値及び K_{d2} 値の決定ができなかったため、示していない。

両方からなるコンフォメーションエピトープと相互作用する、又は②本薬が Aβ（1-42）PF の N 末端領域に結合して中間領域の構造変化を引き起こす可能性があると考察した。

3.1.1.4 本薬及び mAb158 の Aβ の β シート形成阻害作用（CTD 4.2.1.1.8（参考資料））

本薬（680 nmol/L）、mAb158（670 nmol/L）、対照抗体であるヒト IgG1、マウス IgG2a（各 100 μg/mL）又は媒体（PBS）を、Aβ（1-42）オリゴマー及びチオフラビン T 存在下でインキュベートし、β シート形成を蛍光強度の経時的測定により検討した。その結果、ヒト IgG1、マウス IgG2a 及び媒体では蛍光強度が経時的に増加したが、本薬及び mAb158 では蛍光強度の増加は認められなかった。

3.1.1.5 本薬及び mAb158 の AβPF のラット海馬神経細胞への結合阻害作用（CTD 4.2.1.1.9（参考資料）、4.2.1.1.10）

ラット胎児の海馬由来の初代培養神経細胞を用いて、本薬（0.02～680 nmol/L）、対照抗体であるヒト IgG（100 μg/mL）又は媒体（PBS）を、Aβ（1-42）PF とともに添加してインキュベートし、免疫蛍光法により樹状突起スパインへの AβPF の結合量を測定した。その結果、本薬は濃度依存的に AβPF の樹状突起スパインへの結合を阻害し、IC_{50}（平均値［95%CI］）は 8.2［2.3, 30］nmol/L であった。同様に、mAb158（67 nmol/L）を用いた検討では、mAb158 は AβPF の樹状突起スパインへの結合を完全に阻害[8]した。

3.1.1.6 Aβ 誘発細胞障害に対する本薬の作用（CTD 4.2.1.1.11（参考資料）、4.2.1.1.12（参考資料）、4.2.1.1.13（参考資料））

Aβ（1-42）凝集体（0、1000 nmol/L）と本薬（0、10、30、100、300、1000 及び 3000 nmol/L）をインキュベートした後、ニワトリ胎児の大脳皮質由来の初代培養神経細胞又は SH-SY5Y 細胞に添加し、それぞれ 144 時間又は 96 時間培養し、細胞生存率を MTT 試験により評価した。その結果、初代培養神経細胞の生存率は、Aβ（1-42）凝集体存在下では非存在下の約 60%であり、本薬の処置による濃度依存的な増加傾向が認められ、本薬 3000 nmol/L では約 80%であった。また、SH-SY5Y 細胞の生存率は、Aβ（1-42）凝集体存在下で非存在下の約 60%であったが、本薬 100 nmol/L を添加したときに最大 74%であった。

ラット胎児の中隔野由来の初代培養神経細胞を、本薬（680 及び 2000 nmol/L）、mAb158（670 nmol/L）又は媒体（PBS）存在下でインキュベートした後、Aβ（1-42）PF を添加し、培養 2 日後に細胞外への LDH 放出割合[9]を測定した。その結果、Aβ（1-42）PF による LDH 放出割合（平均値）は、本薬 680 及び 2000 nmol/L で 13.3%及び 9.5%、mAb158 670 nmol/L で 10.7%、媒体で 21.4%であり、LDH 放出割合は媒体添加時に比べ、本薬及び mAb158 添加時で低値であった。Aβ（1-42）オリゴマーによる LDH 放出割合についても、本薬（136、272、408、544 及び 680 nmol/L）又は mAb158（670 nmol/L）の影響を同様に検討した結果、LDH 放出割合（平均値）は、本薬 136～680 nmol/L で 8.8%～16.9%、媒体で 16.3%であり、本薬 272 nmol/L 以上で媒体添加時に比べ低値であった。mAb158 670 nmol/L（19.3%）と媒体添加時（22.0%）では差はみられなかった。

同様の検討として、ラット胎児の中隔野由来の初代培養神経細胞を、本薬（340、1020、5100 及び 6800 nmol/L）又は媒体（PBS）存在下でインキュベートした後、Aβ（1-42）PF を添加し、培養 2 日後に

[8] 抗 PSD-95 抗体及び抗 Aβ 抗体で共染色された面積（平均値±標準誤差）は、0±0%であった。
[9] 細胞内及び培養液中の総 LDH 活性に対する培養液中の LDH 活性の割合。

細胞外への LDH 放出割合を測定した。その結果、LDH 放出割合（平均値）は、本薬添加時（10.9%～12.4%）と媒体添加時（11.6%）で差はみられなかった。

3.1.1.7 マウス海馬を用いた Aβ 誘発 LTP 障害に対する本薬の作用（CTD 4.2.1.1.14（参考資料））

本薬（2 及び 20 nmol/L）とオリゴマーを主とする Aβ（1-42）1000 nmol/L の混合物、オリゴマーを主とする Aβ（1-42）1000 nmol/L、又は媒体を添加した人工 CSF を、マウスの海馬スライス（1 群 4～7 スライス）に 15 分間反応させた後、θ バースト刺激（100 Hz、4 パルスを 5 Hz 間隔で 15 回電気刺激）により LTP を誘導し、θ バースト刺激 90 分後の興奮性シナプス後場電位を検討した。その結果、θ バースト刺激 90 分後のベースラインに対する興奮性シナプス後場電位の変化率（平均値）は、媒体群で＋62.8%、Aβ（1-42）群で＋18.3%であり、Aβ（1-42）群で媒体群と比べ有意に小さかった。本薬 2 及び 20 nmol/L 群では、それぞれ＋36.8%及び＋47.4%であり、本薬 20 nmol/L 群で Aβ（1-42）群と比べ有意に大きかった。

3.1.1.8 FcR への結合性（CTD 4.2.1.1.15（参考資料）、4.2.1.1.16（参考資料）、4.2.1.1.17（参考資料））

ヒト又はマウス FcγR I に対する本薬及び mAb158 の結合性を ELISA 法により検討した結果、マウス FcγR I に対する mAb158 の結合性は本薬の 16 倍であったが、ヒト FcγR I に対する本薬と mAb158 の結合性は同等であった。

ヒト及びマウス FcγR I に対する本薬及び mAb158 の結合における K_D を SPR 法により検討した結果、ヒト及びマウス FcγR I に対する K_D（平均値）は、本薬で 19 及び 220 nmol/L、mAb158 で 31 及び 19 nmol/L であった。

ヒト組換え型 His 標識 Fc タンパクをセンサーに固定し、本薬（25 及び 50 μg/mL）、ヒト IgG（25 及び 50 μg/mL）又は本薬と同じ Fc を有する対照抗体 A（25 及び 50 μg/mL）を用いて、ヒト FcγR への結合性を BLI 法により検討した。その結果、FcγR I に対する結合における K_D は、本薬 25 及び 50 μg/mL で 8.56 及び 7.33 nmol/L、ヒト IgG 25 及び 50 μg/mL で 18.3 及び 31.8 nmol/L、対照抗体 A 25 及び 50 μg/mL で 8.13 及び 7.37 nmol/L であった。FcγR II b/c に対して本薬は結合性を示さなかった。FcγR III a/b に対する結合における K_D は、本薬 25 及び 50 μg/mL で 49.9 及び 42.1 nmol/L、ヒト IgG 25 及び 50 μg/mL で 23.3 及び 19.5 nmol/L、対照抗体 A 25 及び 50 μg/mL で 39.8 及び 31.1 nmol/L であった。

ヒト FcRn に対する本薬の結合における K_D を SPR 法により検討した結果、K_D は pH6 で 0.64 μmol/L であり、pH7.4 では特異的だが低い結合性が示された。

3.1.1.9 ミクログリアによる Aβ 除去に対する作用（CTD 4.2.1.1.18（参考資料）、4.2.1.1.19（参考資料））

EOC20 細胞に、FcγR 阻害剤の存在下又は非存在下で Aβ（1-42）PF（100 nmol/L）と本薬（0.04～10 μg/mL）の複合体を加えて 2 時間インキュベートした後、細胞内の AβPF 量を ELISA 法により測定した。その結果、本薬は FcγR 阻害剤の非存在下で EOC20 細胞における AβPF の取込み量を濃度依存的に増加させ、本薬の FcR を介する AβPF 取込みの EC_{50}（平均値±標準偏差）は 257±61 ng/mL であった。FcγR 阻害剤の存在下では、EOC20 細胞における AβPF の取込み量は本薬の濃度依存的に低下した。FcγR 阻害剤の非存在下での AβPF の取込み量から存在下での AβPF の取込み量を除いた取込み量は、FcγR 阻害剤の非存在下での AβPF 取込み量に本薬の濃度依存的に近似した。

AD 患者由来のミクログリアに、FcR 阻害剤の存在下又は非存在下で AβPF（1 ng/mL）及び等モルの本薬又は媒体を添加して 12 時間インキュベートした後、細胞内 AβPF 量を ELISA 法により測定した。

その結果、ミクログリアにAβPFのみを添加したときの細胞内AβPF濃度（平均値±標準誤差）は、FcR阻害剤存在下及び非存在下で79.75±5.15及び98.23±8.12 pg/mLであった。ミクログリアにAβPF及び本薬を添加したときの細胞内AβPF濃度（平均値±標準誤差）は、FcR阻害剤存在下及び非存在下で17.78±5.89及び164.50±12.28 pg/mLであった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 APP$^{NL\text{-}G\text{-}F}$マウスを用いた脳内AβPFに対するmAb158の作用（CTD 4.2.1.1.43）

6カ月齢の雄APP$^{NL\text{-}G\text{-}F}$[10]マウス（各群8～10例）に、mAb158（10及び30 mg/kg）又は媒体（PBS）を1週間に1回16週間腹腔内投与し、最終投与から7日後に脳を採取し、脳内の種々のAβ量をELISA法により測定した。また、抗ヒトAβN末端モノクローナル抗体82E1を用いた免疫組織化学染色により、嗅球及び脳室を除く全脳におけるAβプラーク面積を定量した。その結果、脳内AβPF、可溶性及び不溶性Aβ（1-42）量（平均値±標準誤差）は、mAb158 10、30 mg/kg群及び媒体群でそれぞれ7.44±0.88、7.55±1.06及び15.11±0.92 pmol/g、35.2±1.8、33.2±1.8及び127.5±12.4 pmol/g、959±48、1240±53及び2884±72 pmol/gであり、いずれもmAb158 10及び30 mg/kg群で媒体群と比べ有意に低値であった。Aβプラーク面積は、mAb158のいずれの用量群でも媒体群と比べ有意に低値であった。

3.1.2.2 Tg2576マウスを用いた脳内AβPFに対するmAb158の作用（CTD 4.2.1.1.27（参考資料）、4.2.1.1.29（参考資料）、4.2.1.1.30（参考資料）、4.2.1.1.31（参考資料）、4.2.1.1.32（参考資料）、4.2.1.1.33（参考資料）、4.2.1.1.42（参考資料））

12カ月齢の雌Tg2576[11]マウス（各群11～17例）に、mAb158（35 mg/kg）又は媒体（PBS）を1週間に1回、4又は18週間腹腔内投与し、最終投与から7日後に脳を採取し、脳内の種々のAβ量をECLIA法により測定した。また、抗ヒトAβ（1-16）モノクローナル抗体6E10を用いた免疫組織化学染色及びチオフラビンS染色により、大脳皮質におけるAβプラーク及び高密度コアプラークを定量した。脳内AβPF量（平均値±標準偏差、以下同様）は、mAb158群及び媒体群で、4週間後で4.9±3.1及び13.0±6.5 ng/g、18週間後で13.1±7.7及び103.2±52.5 ng/gであり、いずれの時点においてもmAb158群で媒体群と比べ有意に低値であった。18週間後の脳内可溶性及び不溶性Aβ（x-42）量は、mAb158群で媒体群と比べ有意に低値であったが、脳内可溶性及び不溶性Aβ（x-38）、脳内可溶性及び不溶性Aβ（x-40）量に群間差はなかった。4週間後では、いずれの脳内Aβ量についても群間差はなかった。大脳皮質のAβプラーク面積及びAβプラーク密度は、18週間後のmAb158群で媒体群と比べ有意に低値であった。4週間後ではAβプラーク面積及び密度に群間差はなかった。大脳皮質の高密度コアプラーク面積及び密度は、4及び18週間後のいずれの時点においても群間差はなかった。

12カ月齢の雌Tg2576マウス（各群15～18例）にmAb158（1、5、15及び50 mg/kg）又は媒体（PBS）を1週間に1回18週間腹腔内投与し、最終投与から5日後に脳を採取し、脳内の種々のAβ量をELISA法により測定した。また、抗ヒトAβ（1-16）モノクローナル抗体6E10、抗Aβ40抗体及び抗Aβ42抗体を用いた免疫組織化学染色並びにチオフラビンS染色により、大脳皮質及び海馬のAβプラーク及び高密度コアプラーク面積を定量した。その結果、脳内AβPF量は、mAb158の1、5、15、50 mg/kg群及び

---

10) Swedish変異（K670N/M671L）、Arctic変異（E693G）及びIberian変異（I716F）を有するヒト*APP*遺伝子をノックインし、生後6カ月以前からAβプラークを形成するADモデルマウス。

11) Swedish変異（K670N/M671L）を有するヒト*APP*遺伝子を過剰発現し、生後9～12カ月頃にAβプラークを形成するADモデルマウス。

媒体群でそれぞれ 4481±803、5467±1055、3528±714、1170±309 及び 4593±931 pmol/L であり、mAb158 50 mg/kg 群で媒体群に比べ有意に低値であった。可溶性 Aβ（1-42）量は、mAb158 50 mg/kg 群で媒体群に比べ有意に低値であった。可溶性 Aβ（x-40）、不溶性 Aβ（1-40）及び Aβ（x-40）量は、mAb158 5 mg/kg 群で媒体群に比べ有意に高値であった。mAb158 のその他の用量群での不溶性 Aβ（1-40）、Aβ（x-40）及び Aβ（1-42）、Aβ（x-42）量に媒体群との差はなかった。大脳皮質及び海馬の Aβ プラーク及び高密度コアプラーク面積は、mAb158 のいずれの用量群においても媒体群との差はなかった。

20 カ月齢の雌 Tg2576 マウス（各群 18～34 例）に mAb158（24 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 4 週間腹腔内投与し、最終投与から 24 時間後に脳を採取し、脳内の種々の Aβ 量を ELISA 法により測定した。その結果、脳内 AβPF 量は、mAb158 群及び媒体群で 15.8±2.0 及び 22.2±4.0 nmol/L であり、mAb158 群と媒体群に差はなかった。可溶性及び不溶性 Aβ（1-40）、Aβ（1-42）、Aβ（x-40）、Aβ（x-42）量に群間差はなかった。

4 カ月齢の雌 Tg2576 マウス（各群 14～15 例）に mAb158（3、6 及び 12 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 18 週間腹腔内投与し、最終投与から 5 日後に脳及び CSF を採取し、脳内及び CSF 中 Aβ（1-42）PF 量を ELISA 法により測定した。その結果、脳内 AβPF 量は、mAb158 の 3、6、12 mg/kg 群及び媒体群でそれぞれ 1.02±0.04、1.00±0.04、0.98±0.05 及び 1.18±0.04（OD（450 nm））であり、いずれの mAb158 群においても媒体群に比べ有意に低値であった。CSF 中の AβPF 量は、mAb158 の 3、6、12 mg/kg 群及び媒体群でそれぞれ 51±8、37±15、24±7 及び 46±6 pmol/L であり、群間差はなかった。

12.5 カ月齢の雌 Tg2576 マウス（各群 20 例）に mAb158 12 及び 24 mg/kg、対照抗体（IgG）24 mg/kg 又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 18 週間腹腔内投与し、最終投与から 5 日後に脳を採取し、抗ヒト Aβ（1-16）モノクローナル抗体 6E10 を用いた免疫組織化学染色及びチオフラビン S 染色により大脳皮質及び海馬の Aβ プラーク及び高密度コアプラーク面積を定量した。その結果、Aβ プラーク面積は、大脳皮質で mAb158 のいずれの用量群でも対照抗体群及び媒体群に比べ、有意に低値であった。海馬では、mAb158 のいずれの用量群でも対照抗体群に比べ有意に低値であったが、媒体群との差はなかった。高密度コアプラーク面積は、大脳皮質及び海馬ともに、mAb158 のいずれの用量群でも対照抗体群及び媒体群との差はなかった。

10 カ月齢の雌 Tg2576 マウス及び同腹仔野生型マウス（各群 15～20 例）に mAb158 50 mg/kg 又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 12 週間腹腔内投与し、最終投与から 7 又は 8 日後に脳を採取し、抗ヒト Aβ（1-16）モノクローナル抗体 6E10 及び抗ヒト Aβ（17-24）モノクローナル抗体 p2454 を用いた免疫組織化学染色により Aβ プラーク面積を定量した。また、抗 Iba1 抗体を用いた免疫組織化学染色によりミクログリアを染色し、突起のないミクログリアを活性化ミクログリアとして定量した。Tg2576 マウスにおいて、6E10 陽性 Aβ プラーク面積は、海馬では mAb158 群で媒体群に比べ有意に低値であったが、大脳皮質では群間差はなかった。p2454 陽性 Aβ 陽性プラーク面積は、大脳皮質及び海馬ともに mAb158 群で媒体群に比べ有意に低値であった。活性化ミクログリア数は、海馬では mAb158 群で媒体群に比べ有意に低値であったが、大脳皮質では群間で差はなかった。

12 カ月齢の雌 Tg2576 マウス（各群 18～21 例）に mAb158 35 mg/kg 又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 18 週間腹腔内投与し、最終投与から 7 日後又は 12 週後に脳を採取し、脳内の種々の Aβ 量を ECLIA 法により測定した。また、抗ヒト Aβ モノクローナル抗体 6E10 を用いた免疫組織化学染色及びチオフラビン S 染色により大脳皮質の Aβ プラーク及び高密度コアプラークを定量した。その結果、最終投与 7 日後及び 12 週後における脳内 AβPF 量は、mAb158 群で 22.5±3.6 及び 45.2±17.2 ng/g、媒体群で 163.6±81.8 及び 328.8±101.9 ng/g であり、いずれの時点においても mAb158 群で媒体群と比べ有意に低値であ

った。可溶性及び不溶性 Aβ（x-42）量は、いずれの時点においても mAb158 群で媒体群と比べ有意に低値であった。可溶性及び不溶性 Aβ（x-38）及び Aβ（x-40）量は、いずれの時点においても群間差はなかった。Aβ プラーク面積及び密度は、いずれの時点においても mAb158 群で媒体群と比べ有意に低値であった。高密度コアプラーク面積及び密度は、いずれの時点においても群間差はなかった。

3.1.2.3 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスを用いた AβPF に対する mAb158 の作用（CTD 4.2.1.1.22（参考資料）、4.2.1.1.23（参考資料）、4.2.1.1.24（参考資料）、4.2.1.1.25（参考資料）、4.2.1.1.26（参考資料））

9～16 カ月齢の雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$[12)] マウス（各群 6 例）に mAb158（1、3 及び 10 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 4 週間腹腔内投与し、最終投与から 7 日後に脳を採取し、脳内 AβPF 量を ELISA 法により測定した。その結果、mAb158 1、3、10 mg/kg 群及び媒体群の脳内 AβPF 量（平均値±標準誤差）は、470.9±133.2、256.6±36.1、193.3±56.6 及び 631.1±152.0 pmol/L であり、mAb158 3 及び 10 mg/kg 群で、媒体群に比べ有意に低値であった。

9～10 カ月齢の雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（各群 8～10 例）に mAb158（12 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 18 週間腹腔内投与し、最終投与から 1～3 日後に脳を採取し、脳内の種々の Aβ 量を ELISA 法により測定した。また、大脳皮質及び海馬の Aβ プラーク面積を抗 Aβ40 抗体を用いた免疫組織化学染色及びコンゴーレッド染色により定量した。その結果、mAb158 群及び媒体群の脳内 AβPF 量は 115 及び 484 pmol/L であり、mAb158 群で媒体群に比べ有意に低値であった。可溶性及び不溶性総 Aβ、Aβ（1-40）及び Aβ（1-42）量のいずれにも群間差はなかった。大脳皮質及び海馬の Aβ プラーク面積にも群間差はなかった。

12～14 カ月齢の雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（各群 8～9 例）に mAb158（10 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 13 週間腹腔内投与し、最終投与から 7 日後に脳を採取し、脳内の種々の Aβ 量を ELISA 法により測定した。その結果、脳内 AβPF 量（平均値±標準誤差）は mAb158 群及び媒体群で 254±25 及び 605±49 pmol/L であり、mAb158 群で媒体群に比べ有意に低値であった。脳内総 Aβ（1-40）及び総 Aβ（1-42）量はいずれも mAb158 群で媒体群に比べ有意に低値であった。

12～14 カ月齢の雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（各群 2～7 例）に mAb158（0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 17 週間腹腔内投与し、最終投与から 7 日後に脳及び CSF を採取し、脳内及び CSF 中の種々の Aβ 量を ELISA 法により測定した。その結果、mAb158 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 群の脳内 AβPF 量は媒体群に比べそれぞれ 28%、33%、54%及び 50%低値であり、いずれも有意差が認められた。CSF 中 AβPF 量は、mAb158 0.3、1 及び 3 mg/kg 群では媒体群と差はなかったが、mAb158 10 mg/kg 群では媒体群に比べ 85%低値であり、有意差が認められた。脳内総 Aβ（x-40）及び総 Aβ（x-42）量並びに CSF 中 Aβ（1-40）及び Aβ（1-42）量は、mAb158 のいずれの用量群においても媒体群との間に差は無かった。脳内可溶性 Aβ（x-40）及び Aβ（1-42）についても、mAb158 のいずれの用量群においても媒体群との間に差はなかった。

18～24 カ月齢の雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（各群 7～11 例）に mAb158（12 mg/kg）又は媒体（PBS）を 1 週間に 1 回 14 週間腹腔内投与し、最終投与から 7 日後に脳を採取し、脳内の種々の Aβ 量を ELISA 法により測定した。その結果、mAb158 群の脳内 AβPF 量は媒体群に比べ 52%低値であり、有意差が認められた。脳内可溶性 Aβ（x-42）量は、mAb158 群で媒体群と比べ 56%低値であり、有意差が認められた。脳内可溶性 Aβ（x-40）量に群間差はなかった。

[12)] Swedish 変異（K670N/M671L）及び Arctic 変異（E693G）を有するヒト *APP* 遺伝子を過剰発現し、生後 5～6 カ月で Aβ プラークを形成する AD モデルマウス。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 血漿及び CSF 中タンパク質への本薬の結合（CTD 4.2.1.2.1（参考資料）、4.2.1.2.2（参考資料））

カニクイザル脳抽出物、Hela 細胞、BE(2)-C 細胞、SH-SY5Y 細胞、ヒト CSF 又はヒト血漿を用いて、本薬と結合するタンパク質を免疫沈降させ、得られたタンパク質を LC-MS により解析した結果、ヒト CSF 又はヒト血漿のいずれかから検出されたタンパク質は 46 種類であり、ヒト CSF 及びヒト血漿の両方から検出されたタンパク質はフィブリノーゲン α 鎖、β 鎖及び γ 鎖の 3 種類であった。

免疫沈降法により、本薬とフィブリノーゲンの結合性を AβPF の存在下又は非存在下で検討した結果、AβPF 非存在下では本薬とフィブリノーゲンは免疫沈降しなかった一方で、AβPF 存在下ではフィブリノーゲン α 鎖が免疫沈降した。

マウス、ラット、サル、健康成人及び AD 患者の血漿を用いて、本薬と結合する血漿タンパクを免疫沈降させ、ウェスタンブロット法又は MS により同定した。その結果、すべての血漿において、本薬と THBS1 が、カニクイザル及び AD 患者の血漿において、本薬と 75-80 kDa のタンパク質が免疫沈降した[13)]。さらに、ヒト THBS1 に対する本薬及び mAb158 の結合における K_D を SPR 法により検討した結果、ヒト THBS1 に対する本薬及び mAb158 の結合における K_D 値はそれぞれ 4 及び 6.6 μmol/L であった。

3.2.2 本薬の抗原性予測（CTD 4.2.1.2.4（参考資料））

本薬の可変領域を網羅するよう設計した 9 アミノ酸ペプチドと 34 種の HLA クラスⅡアロタイプとの結合性を *in silico* 解析により検討した。その結果、7 種の 9 アミノ酸ペプチドが HLA クラスⅡに強い結合性を示し、5 種の 9 アミノ酸ペプチドが中程度の結合性を示すことが示唆された。また、BLAST 検索により、本薬の可変領域と過去に同定された T 細胞エピトープとの配列相同性を分析した結果、本薬の重鎖の F32 及び軽鎖の V83 が T 細胞エピトープである可能性が示唆された。

3.2.3 本薬の T 細胞応答性（CTD 4.2.1.2.5（参考資料））

幅広い HLA 多様性を持つ健康成人 25 例の PBMC に本薬（0 又は 300 nmol/L）を添加し、培養 5、6、7 及び 8 日後に ^{3}H チミジンの取込みを指標に T 細胞増殖を検討した。ベースライン値と比べ、1 時点でも ^{3}H チミジンが 2 倍以上取り込まれ、かつ本薬非添加群と比べ有意差が認められたものを T 細胞増殖陽性とした結果、3/25 例の PBMC で陽性であった。IL-2 捕捉抗体を固定したプレートに PBMC 及び本薬（0 又は 300 nmol/L）を添加し、培養 8 日後にプレートに捕捉された IL-2 量を測定した。ベースライン値と比べて 2 倍以上の IL-2 が産生され、かつ本薬非添加群と比べ有意差が認められたものを IL-2 産生陽性とした結果、2/25 例の PBMC で陽性であった。

3.2.4 mAb158 による脳微小出血の可能性（CTD 4.2.1.1.25（参考資料）、4.2.1.1.30（参考資料）、4.2.1.1.31（参考資料）、4.2.1.1.33（参考資料））

Tg-APP_{ArcSwe} マウス及び Tg2576 マウスを用いた検討において、脳組織病理学的評価を実施した結果、mAb158（1～50 mg/kg）投与による脳微小出血は観察されず、組織病理学的変化も観察されなかった。

---

13) 75-80 kDa のタンパク質は同定に至らなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表5のとおりであった。

表5：安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	カニクイザル（1群雌雄各3例）	一般行動（機能観察総合評価法）、鼓膜温度	0[a]、5、15、50 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.3.2.1
呼吸器系	カニクイザル（1群雌雄各3例）	呼吸回数、一回換気量、分時換気量（全身プレチスモグラフ法）	0[a]、5、15、50 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.3.2.1
心血管系	カニクイザル（1群雌雄各3例）	血圧、心電図、心拍数	0[a]、5、15、50 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.3.2.1

a：125 mmol/L 塩化ナトリウム及び0.02%ポリソルベート80を含む25 mmol/L クエン酸緩衝液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬が早期ADの病態進行を抑制する機序について、以下のように説明した。

様々な形態が存在するAβのうち、Aβオリゴマー又はPFが神経細胞の樹状突起スパインのようなシナプス後膜部分へ結合し、シナプス障害を誘発することが示唆されている（Nat Neurosci 2001; 4: 887-93、J Neurosci 2004; 24: 10191-200）。

In vitro 試験において、本薬及びmAb158はAβPFに選択的に結合し、可溶性Aβ種に対する本薬及びmAb158の結合親和性は、Aβのオリゴマーサイズに比例して高くなり、AβPFに対して最も高い結合親和性が認められた。また、本薬及びmAb158はAβオリゴマーのβシート形成を阻害し、ラット海馬神経細胞の樹状突起スパインへのAβPFの結合を阻害したほか（本薬：IC_{50} 8.2 nmol/L、mAb158：67 nmol/Lで完全に阻害）、マウス海馬スライスにおけるAβオリゴマーの興奮性シナプス後場電位の低下作用に対する抑制等を示した。以上の結果は、本薬がAβ凝集体の生成を阻害し、Aβ凝集体により誘発される神経細胞障害を抑制することを示唆している。

In vivo 試験において、mAb158の投与により$APP^{NL\text{-}G\text{-}F}$マウス、Tg2576マウス及び$Tg\text{-}APP_{ArcSwe}$マウスの脳内のAβPF量及びAβプラーク量が減少した。Tg2576マウスを用いた試験では、mAb158投与により脳内の活性化ミクログリア数の減少が認められたが、この結果は、活性化ミクログリアがAβプラークの周囲に集積し、凝集又は蓄積した病的なAβの除去に関与する可能性があるとされていること（Am J Pathol 1998; 152: 307-17、Front Immunol 2022; 13: 856376）を踏まえると、Aβプラークの除去が進んだ結果を反映したものと考える。*In vitro* 試験において、本薬はヒトFcγRⅠ及びFcγRⅢに結合性を示したことから、本薬のFcを介したAβ除去作用にはFcγRⅠ及びFcγRⅢが関与することが示唆された。また、AD患者由来のミクログリア培養細胞にAβPFを添加するとAβが取り込まれたが、本薬存在下では、本薬非存在下と比較してAβのミクログリアへの取込みが増加し、その取込みはFcR阻害剤により阻害された。これらの結果は、本薬がAβ凝集体と結合し、FcγRⅠ及びFcγRⅢを介したAβのミクログリアへの取込みを促進する可能性を示唆している。以上より、本薬のAβ凝集体のオプソニン化とそれに続くミクログリアによる食作用が、本薬による脳内Aβ量の減少作用に寄与している可能性が示唆されたと考える。なお、$Tg\text{-}APP_{ArcSwe}$マウス及びTg2576マウスの脳内AβPF量の減少が認められたときのCSF中mAb158濃度は、それぞれ27～1300 ng/mL及び350～1900 ng/mLであり、軽度又は中等度のAD-D患者を対象とした臨床薬理試験（101試験）において本薬10 mg/kgを隔週で7回投与したときの最終投与24時間後及び14日後のCSF中本薬濃度（263及び116 ng/mL）と大きな差はなかった。

以上より、本薬がヒトの脳内においても AβPF に結合して AβPF 量を減少させることが期待でき、早期 AD の病態進行の抑制効果を示す可能性があると考える。

機構は、本薬による脳内 AβPF 量の減少が臨床症状改善に寄与する可能性について、非臨床試験の成績に基づき検討することには限界があるものの、申請者の説明を踏まえると、本薬がヒトにおいても脳内の AβPF に結合して AβPF 量を減少させることが期待できると判断した。

3.R.2 副次的薬理試験について

機構は、本薬が THBS1 に結合することにより、臨床上重大な懸念が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。THBS1 は、トロンビン刺激による血小板の活性化を介して α 顆粒から分泌され、血小板凝集、血管新生阻害、腫瘍の浸潤、転移及び腫瘍環境における免疫応答促進に関与すると考えられている（J Surg Res 2004; 122: 135-42）。THBS1 は胚発生時に多くの組織で発現するが、健康成人での発現は 50～250 ng/mL と低値である（J Surg Res 2004; 122: 135-42）。加齢及び加齢に伴う 2 型糖尿病や心血管疾患等で増加が観察されること、THBS1 が低いと悪性腫瘍の予後が悪いことが報告されている（Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2020; 24: 291-9）。

THBS1 欠損マウスでは、トロンビン誘発血小板凝集の減少はみられず、各種臓器にも大きな異常はみられなかったが、白血球、単球及び好酸球の増加がみられ、肺炎が観察されている（J Clin Invest 1998; 101: 982–92）。よって、上記で報告された各種疾患における THBS1 の増加及び減少は、主に疾患の原因ではなく結果と考えられるが、THBS1 による免疫応答促進が示唆されていること（J Surg Res 2004; 122: 135-42）及び THBS1 欠損マウスで肺炎が観察されたことから、本薬が THBS1 に結合することで生じ得る影響として肺炎の増悪が懸念される。しかしながら、本薬の毒性試験の凝固系検査を含む血液検査及び病理組織学的検査において、本薬投与による各血球数の変化、凝固異常、肺炎等の THBS1 の関与を示唆する所見は観察されていない。また、201 試験 Core Study の本薬群で 9 例（5 mg/kg 隔週投与群 4 例、10 mg/kg 月 1 回投与群 3 例、10 mg/kg 隔週投与群 2 例）、301 試験 Core Study の本薬群で 4 例の軽度～重度の肺炎が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、本薬が THBS1 に結合することにより臨床上重大な懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルにおける本薬の血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は、ラットでは 0.25 μg/mL、サルでは 0.50 μg/mL であった。また、マウスにおける本薬のマウス IgG2a 相同抗体である mAb158 の血漿中及び CSF 中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限はそれぞれ 0.2 及び 0.002 μg/mL であった。rec158 の ^{125}I-標識体投与後の放射能はガンマカウンターを用いて測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1、4.2.3.1.1、4.2.3.1.2（参考資料）、4.2.2.2.3（参考資料）、4.2.2.2.4）

43 週齢の雌性 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与したときの血漿中又は CSF 中 mAb158 の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：加齢 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与したときの mAb158 の PK パラメータ [a]

投与量 (mg/kg)	測定試料	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}168h}$[b] (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	血漿	11.101	4	1068.135	69.70
	CSF	0.051	72	5.638	−
5	血漿	52.113	24	6711.346	104.74
	CSF	0.245	24	29.859	−
15	血漿	170.080	8	17637.855	56.04
	CSF	0.562	24	53.217	−

3～4 例/時点、−：算出せず

a：平均血漿中濃度又は CSF 中濃度に基づき算出、b：最終測定時点

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したとき、又は雄性サルに単回静脈内若しくは皮下投与したときの血清中本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。また、雄性サルに本薬 10 mg を静脈内投与したときの本薬の CL は 0.189±0.029 mL/h/kg、V_{ss} は 65.1±15.5 mL/kg であり、皮下投与したときの本薬の絶対的 BA（$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づき算出）は 95.9%であった。

表 7：ラット又はサルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	静脈内	10	雄	3	279.7±11.6[a]	−	23727.3±711.2[b]	278.1±23.8
			雌	3	255.7±17.6[a]	−	23135.8±1561.1[b]	251.3±59.2
		30	雄	3	897.9±42.2[a]	−	61222.5±4030.7[b]	229.3±27.8
			雌	3	727.6±43.6[a]	−	53621.8±4270.3[b]	207.2±27.3
		100	雄	3	2458.9±234.9[a]	−	216832.0±7945.0[b]	226.6±23.5
			雌	3	2257.1±275.2[a]	−	188217.9±2825.8[b]	222.9±17.5
サル	静脈内	5	雄	3	139.0±35.1[a]	−	21415.4±2193.2[c]	289.3±52.4
		10	雄	3	−	−	55100±9100[d]	241.4±49.5
		50	雄	3	1336.2±341.7[a]	−	226441.7±16735.6[c]	312.3±22.8
	皮下	10	雄	3	94.8±6.3	96.0±63.5	52900±4100[d]	270.9±45.1
		50	雄	4	472.1±18.2	72.0±27.7	194842.8±22096.0[e]	255.6±51.9

−：算出せず

a：$C_{0.083h}$、b：$AUC_{0\text{-}384h}$、c：$AUC_{0\text{-}672h}$、d：$AUC_{0\text{-}inf}$、e：$AUC_{0\text{-}840h}$

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.6.1）

雌雄サルに、本薬を 1 週間に 1 回 39 週間反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：サルに本薬を 1 週間に 1 回反復静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	測定時点 (日目)	C_{max}（μg/mL）[b]		$AUC_{0\text{-}168h}$（μg·h/mL）	
			雄	雌	雄	雌
15	4/4	1	421±85	340±32[c]	28100±5700	26900±800[c]
		92	988±157	812±135	106000±36000	92100±16400
		274	1170±300	937±272	120000±41000	103000±29000
50	4/4	1	1520±140	1280±260	114000±6000	96400±18800
		92	3680±440	2950±290	405000±37000	361000±42000
		274	3310±850	2610±390	353000±75000	293000±60000
100[a]	6/6	1	2270±250[d]	2340±270	173000±5000[d]	171000±18000
		92	5390±240	4190±330	584000±57000	485000±37000
		274	4150±280	4760±950	463000±40000	574000±72000

a：1 回 50 mg/kg を 3 時間間隔で 2 回投与
b：15 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与群では $C_{0.083h}$、100 mg/kg 群では $C_{3.083h}$
c：3 例、d：5 例

雌雄サルに、本薬を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときの血清中本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9：サルに本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	測定時点 (日目)	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）	
			雄	雌	雄	雌
10	4/4	1	52.4±11.6	54.6±15.1	657±145	797±366
		28	1470±110	1610±170	32000±1300	32600±4000

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.3.1（参考資料））

10 カ月齢の雌性野生型マウス及び 23 カ月齢の雌性 Tg2576 マウスに本薬のマウス IgG2c 相同抗体である rec158 の ^{125}I-標識体 0.37 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 3、24、48、72、168、240 及び 336 時間後における放射能の組織分布を評価した（各 4 例）。野生型マウスにおいて、肝臓中の放射能濃度が最も高く、心臓、腎臓、肺及び脾臓中の放射能濃度が高い傾向がみられ、脳中の放射能濃度は低かった。野生型マウスと比較して脳内の Aβ の量が多い Tg2576 マウスにおいても、各組織中の放射能濃度の相対的な分布から野生型マウスと同様の組織分布を示すことが示唆されており、脳からの放射能の消失と血液やその他の組織からの消失に明確な差異は認められなかった。

4.2.2 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性に関する試験は実施されていないが、本薬は FcRn に結合することが示されており（「3.1.1.8　FcR への結合性」の項参照）、ヒトにおいて IgG は FcRn に結合し、胎盤を通過するとの報告（Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-25、Clin Dev Immunol 2012; 2012: 985646）があることから、申請者は IgG 抗体である本薬についても胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると説明した。

4.2.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。IgG 抗体である本薬は、他の IgG 抗体と同様に細胞内異化作用により分解されると考える。また、本薬の乳汁移行については、IgG は乳汁中に排泄されるとの報告（Vaccine 2003; 21:

3374-6、Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 528-35）があることから、本薬も同様に乳汁中に排泄されると考える。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の組織分布以外の分布、代謝及び排泄について検討した非臨床薬物動態試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明より、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験及び薬理試験における病理組織学的評価）が実施された。病理組織学的評価を行った薬理試験は遺伝子改変マウスである Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス及び Tg2576 マウスを用いて実施され、被験物質として本薬のマウス IgG2a 相同抗体である mAb158 が投与された。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1、4.2.3.1.2（参考資料））

ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 10）。いずれの試験でも死亡及び急性毒性は認められなかった。

表 10：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0[a]、10、30、100	特記すべき所見なし	＞100	4.2.3.1.1
雄カニクイザル	静脈内	5、50	特記すべき所見なし	＞50	4.2.3.1.2（参考資料）

a：25 mmol/L クエン酸ナトリウム、125 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%（w/v）ポリソルベート 80

5.2 反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）

カニクイザルを用いた 4 週間又は 39 週間反復投与毒性試験が実施された（表 11）。脾臓において重量の高値及び胚中心の変化が認められ、異種タンパクである本薬に対する免疫反応であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。本薬の無毒性量における曝露量（$AUC_{0\text{-}\tau}$）は 518500 μg･h/mL（雌雄平均）であり、これを 2 倍して推定した $AUC_{0\text{-}2week}$ は臨床用量（10 mg/kg）投与時のヒトでの曝露量[14]（$AUC_{0\text{-}2week}$：37700 μg･h/mL）の約 27 倍であった。

[14] 海外第 I 相試験（101 試験）における 10 mg/kg 投与時の平均値。

表 11：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/週）	主な所見	無毒性量（mg/kg/週）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間（1 回/週）＋休薬 5 週間	0[a]、5、15、50	≧15：脾臓の重量高値、胚中心の増加・拡大 回復性：不明	50	4.2.3.2.1
雌雄カニクイザル	静脈内	39 週間（1 回/週）＋休薬 13 週間	0[a]、15、50、100	≧15：脾臓の重量高値、胚中心の増加 回復性：あり	100	4.2.3.2.2

a：25 mmol/L クエン酸ナトリウム、125 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%（w/v）ポリソルベート 80

5.3 遺伝毒性試験

本薬は IgG 抗体であり、DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類において免疫原性を示す可能性があることから、標準的ながん原性試験は実施されなかった。以下の点から、本薬のがん原性リスクは低いと申請者は判断した。

- 本薬は IgG 抗体であり、遺伝毒性のリスクは想定されないこと。
- 本薬は、発がんに至る可能性のある免疫調節活性（免疫抑制や免疫増殖）に対する作用を示さないこと。
- 本薬を用いた反復投与毒性試験において、発がん性を疑う病理組織学的変化及び免疫抑制の可能性を示す所見は認められなかったこと。

5.5 生殖発生毒性試験

繁殖可能な週齢において本薬の標的である Aβ の蓄積が認められる動物種は存在しないこと等から、本薬の生殖発生毒性試験は実施されなかった。以下の点から、本薬の生殖発生毒性リスクは低いと申請者は判断した。

- Aβ 産生が低減するよう APP の発現を抑制又は欠損させたマウスにおいて、受胎能が維持されていたことから、Aβ 及びその凝集体のクリアランスを促進する本薬が受胎能や胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬を用いた反復投与毒性試験において、雌性周期及び雌雄生殖器への影響は認められなかったこと。

5.6 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与時の局所刺激性は、ラット及びサルの単回投与毒性試験（表 10）、及びサルにおける反復投与毒性試験（表 11）で評価され、投与部位に本薬の投与に関連する所見は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.3）

ヒト、ラット及びカニクイザルの正常組織から凍結切片を作成し、免疫組織化学的手法により本薬の組織交差反応性が評価された。ラットの切片ではいずれの組織でも本薬特異的な染色は認められなかった。カニクイザルの切片では下垂体中葉の内分泌細胞及び腎臓の近位尿細管上皮細胞の細胞質、並びに大脳、小脳及び脊髄の軟膜及び軟膜下血管周囲腔に本薬特異的な染色が認められた。ヒトの切片では大脳の細胞外 Aβ プラークの他、脳神経組織等の神経細胞やグリア細胞、消化管組織等の上皮細胞や単核細胞、膵島細胞等、種々の組織の細胞質に本薬特異的な染色が認められた。

5.7.2 薬理試験における病理組織学的検査

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス及び Tg2576 マウスを用いて mAb158 を反復投与する薬理試験が実施され、病理組織学的検査が行われた（表 12）。mAb158 のオンターゲット毒性は認められず、mAb158 投与に起因する脳の微小出血や炎症性変化は認められなかった。

表 12：薬理試験における病理組織学的検査

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	結果	添付資料 CTD
雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス 18～24 カ月齢	腹腔内	14 週間 （1 回/週）	0^a、12	脳の微小出血は対照群と mAb158 投与群で同程度であった。	4.2.1.1.25 （参考資料）
雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス 及び野生型マウス 12～14 カ月齢	腹腔内	17 週間 （1 回/週）	0^a、0.3、1、3、10	特段の所見なし	4.2.1.1.26 （参考資料）
雌 Tg2576 マウス 12.5 カ月齢	腹腔内	18 週間 （1 回/週）	0^a、12、24	脳の微小出血は対照群と mAb158 12mg/kg 群で同程度であった。	4.2.1.1.31 （参考資料）
雌 Tg2576 マウス 4 カ月齢	腹腔内	18 週間 （1 回/週）	0^a、3、6、12	特段の所見なし	4.2.1.1.30 （参考資料）
雌 Tg2576 マウス 12 カ月齢	腹腔内	18 週間 （1 回/週）	0^a、1、5、15、50	特段の所見なし	4.2.1.1.33 （参考資料）

a：PBS

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 脳血管の所見について

機構は、本薬を用いた反復投与毒性試験及び mAb158 を用いた薬理試験において脳の微小出血や炎症性変化は認められていないものの、本薬と同様に Aβ を除去する他の抗 Aβ 抗体では非臨床試験及び臨床試験で脳の微小出血が認められていることから、本薬と他の抗 Aβ 抗体で脳の血管の所見の発現状況に差が生じた要因、及び本薬投与時でも脳の微小出血が臨床で発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬と同様に Aβ を除去する抗 Aβ 抗体として、aducanumab 及びそのマウス相同抗体である ^{ch}12F6A、bapineuzumab のマウス相同抗体である 3D6 等があり、これらを含む多くの抗 Aβ 抗体で Tg マウスモデルを用いた検討において脳微小出血の増加が認められている（表 13）。これらの脳微小出血の増加は、脳内の Aβ プラークの除去や、IgG の FcR への結合による食作用活性化の寄与が原因であると考えられている（Front Neurosci 2014; 8: 235 等）。mAb158 の薬理試験では脳内 Aβ プラークの減少が認められた一方で、脳の微小出血の増加は認められなかった（「5.7.2 薬理試験における病理組織学的検査」の項参照）。これらの抗 Aβ 抗体はターゲットとする Aβ 種が本薬と異

なり、本薬及び mAb158 は AβPF に選択的に結合するよう設計されている。本薬及び mAb158 の AβPF に対する結合親和性は、Aβ モノマーへの親和性の 1000 倍以上であり、Aβ フィブリル及び Aβ オリゴマーへの親和性と比べても高いことから（「3.1.1.1　本薬の Aβ への結合性及び選択性」の項及び「3.1.1.2 mAb158 の Aβ への結合性及び選択性」の項参照）、脳の微小出血の発現状況の差異はターゲット分子に対する親和性の差による可能性があると考える。

表 13：本薬、mAb158 及び他の抗 Aβ 抗体の非臨床試験における脳の微小出血の発現状況

抗体名	ターゲット分子 （結合する構造及び認識部位）	Tg マウスモデルにおける脳内 Aβ プラークに対する作用	Tg マウスモデルにおける脳の微小出血の発現状況
本薬及び mAb158	Aβ オリゴマー、AβPF Aβ ペプチド残基 2-3	プラーク減少	なし
Aducanumab 及び ^{ch}12F6A[a]	Aβ オリゴマー、AβPF、Aβ フィブリル、Aβ プラーク Aβ ペプチド残基 3-7	不明	微小出血増加
3D6[b]	Aβ モノマー、Aβ オリゴマー、Aβ フィブリル Aβ ペプチド残基 1-5	プラーク減少	微小出血増加
6E10[c]	Aβ モノマー、Aβ オリゴマー、Aβ プラーク Aβ ペプチド残基 1-16 又は 17	プラーク減少	微小出血増加
2286[d]	不明 Aβ ペプチド残基 28-40	プラーク減少	微小出血増加
2H6[e]	不明 Aβ ペプチド残基 33-40	プラーク減少	微小出血増加
10D5[f]	不明 Aβ ペプチド残基 3-7	プラーク減少	微小出血増加

a：FDA non-clinical review BLA 761178
b：J Neurosci 2005; 25: 629-36、Alzheimers Dement 2013; 9: S105-15
c：J Negat Results Biomed 2017;16: 1、Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 4501-6
d：J Neuroinflammation 2004;1: 24、CNS Neurol Disord Drug Targets 2009; 8: 50-64
e：J Neurosci 2006; 26: 5340-6、CNS Neurol Disord Drug Targets 2009; 8: 50-64
f：Mol Neurodegener. 2017; 12: 12

本薬、並びに他の抗 Aβ 抗体として aducanumab 及び donanemab の臨床試験で認められた脳微小出血の発現状況について検討した（表 14）。本薬をヒトに投与した際の脳の微小出血の発現頻度は他の抗 Aβ 抗体と比較して大きくなかった。

表 14：本薬、aducanumab 及び donanemab の臨床試験における脳の微小出血の発現状況

抗体名	脳の微小出血の発現例数及び頻度			
本薬[a]	プラセボ群	10 mg/kg 群		
	68/897 例 7.6%	126/898 例 14.0%		
Aducanumab[b]	プラセボ群	3 mg/kg 群	6 mg/kg 群	10 mg/kg 群
	71/1087 例 6.5%	141/760 例 18.6%	35/333 例 10.5%	212/1105 例 19.2%
Donanemab[c]	プラセボ群	700 mg/1400 mg 群		
	6/125 例 4.8%	26/131 例 19.8%		

a：301 試験 Core Study、78 週投与
b：ENGAGE 試験／EMERGE 試験併合（FDA Medical Review BLA 761178）、78 週投与
c：TRIAL BLAZER-ALZ 試験（N Engl J Med. 2021; 384: 1691-704）、72 週投与

機構は、以下のように考える。mAb158 を用いた非臨床試験では脳の微小出血の増加は認められていないものの、申請者が説明する脳の微小出血の発現機序を踏まえると、本薬投与時に ARIA と関連して脳の微小出血が惹起される可能性は否定できない。ARIA に関連する微小出血が許容可能なリスクであるのか、また当該リスクに対する注意喚起の適切性については、臨床試験結果も踏まえて、「7.R.4.1 ARIA について」の項で検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

軽度又は中等度の AD-D 患者を対象とした海外第 I 相試験（101 試験）、及び早期 AD 患者を対象とした国内第 I 相試験（104 試験）では[redacted]の製造方法で製造した製剤が、早期 AD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（201 試験）では[redacted]の製造方法で製造された製剤が、並びに早期 AD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）では[redacted]の製造方法で製造された製剤が使用された。プロセス A-1、プロセス B-1、プロセス C-1 及びプロセス C-2 で製造された製剤の間で、品質上の同等性及び同質性が確認されている。

本薬の血清中濃度は ELISA 法又は IP-LC-MS/MS により測定され、定量下限は 6.00 又は 0.500 μg/mL であった。また、本薬の CSF 中濃度は ECL 法又は IP-LC-MS/MS により測定され、定量下限は 3.00 又は 5.00 ng/mL であった。

血清中の本薬に対する ADA 及び中和抗体は ECL 法により測定され、ADA の検出下限は 1.09～9.77 ng/mL であり、中和抗体の検出感度は 584 又は 1385 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 軽度又は中等度の AD-D 患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（101 試験、CTD 5.3.4.2.1、5.3.4.2.2、実施期間 2010 年 8 月～2012 年 9 月）

外国人の軽度又は中等度の AD-D 患者を対象に、本薬 0.3～15 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータは、表 15 のとおりであった。また、本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後における本薬の CSF 中濃度は 96.3±45.1 ng/mL であり、血清中濃度の 0.043%であった。

本薬投与後において、0.3 mg/kg 群 1 例、3.0 mg/kg 群 1 例、10 mg/kg 群 5 例、15 mg/kg 群 4 例で ADA 陽性[15]であった。

[15] 本薬投与前に ADA が認められず、かつ本薬投与後に ADA が認められた被験者。

表 15：本薬を単回静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3	6	8.50±2.42	2.20	−	−
1	6	24.7±3.62	1.78	−	103[b]
3	6	74.2±11.1	1.83	7430±1210	83.5±13.7
10	6	264±32.4	2.00	38000±7340	165±45.5
15	6	418±54.5	2.00	66900±17600	174±36.1

a：中央値、b：1 例、−：算出せず

外国人の軽度又は中等度の AD-D 患者を対象に、本薬 0.3、1 若しくは 3 mg/kg を 4 週間に 1 回（計 4 回）又は本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回（計 7 回）反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータは、表 16 のとおりであった。また、本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回計 7 回投与したとき、7 回目投与 24 時間後及び 14 日後における本薬の CSF 中濃度はそれぞれ 263±106 及び 116±109 ng/mL であり、血清中濃度の 0.133%及び 0.290%であった。

本薬の反復投与後において、1 mg/kg 群 1 例、3 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 4 例で ADA 陽性[15)]であった。

表 16：本薬を反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	投与日 (日目)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg・h/mL)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3[e]	6	1	7.62±0.63[b]	1.75[b]	156±12.1[c]	−	−
	6	84	7.26±1.53	2.32	133±23.4	−	−
1[e]	6	1	30.9±3.54	2.00	548±68.9	−	133±20.6[d]
	6	84	30.6±4.59[d]	1.61[d]	470±110[c]	−	−
3[e]	6	1	81.4±16.2	2.08	1380±339	−	133±27.4
	6	84	68.8±8.98[b]	2.10[b]	1220±132[b]	−	−
10[f]	6	1	267±61.8	1.67	4750±1210	27200±8820	105±22.1
	6	84	307±70.2	1.88	5720±1230	37700±9110	127±29.9

a：中央値、b：5 例、c：3 例、d：4 例、e：4 週間に 1 回投与、f：2 週間に 1 回投与、−：算出せず

6.2.1.2 早期 AD 患者を対象とした単回及び反復投与試験（104 試験、CTD 5.3.4.2.3、5.3.4.2.4、5.3.4.2.5、実施期間 2013 年 9 月～2015 年 3 月）

日本人の早期 AD 患者を対象に、本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与して 6 週間休薬後、2 週間に 1 回（計 5 回）反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータは、表 17 のとおりであった。また、本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg を 2 週間に 1 回計 4 回投与したときの最終投与 14 日後における本薬の CSF 中濃度はそれぞれ 70.7、120 及び 274 ng/mL で、血清中濃度の 0.729%、0.645%及び 0.803%であり、本薬の用量によらず同程度であった。

本薬投与後において、2.5 mg/kg 群 5 例、5 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 6 例で ADA 陽性[15)]を示した。そのうち中和抗体陽性例は 7 例であった。

表 17：本薬を単回及び反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-inf} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
単回投与								
2.5	6	64.2±13.6	2.140	7320±1120	−	153±30.0	0.349±0.0531	62.0±15.5
5	6	133±9.14	2.055	18200±6970	−	149±52.0	0.310±0.117	53.1±13.7
10	7	235±34.1	2.080	33000±9800	−	159±16.0	0.325±0.0934	61.9±12.2
反復投与								
2.5	6	72.8±19.4	1.150	−	8980±1690	−	−	−
5	5	154±26.3	1.920	−	22700±7790	−	−	−
10	6	299±45.7	2.010	−	39500±7330	−	−	−

a：中央値、−：算出せず

6.2.1.3 PPK 解析（CTD 5.3.3.5.1）

海外第 I 相試験（101 試験）、国内第 I 相試験（104 試験）、国際共同第 II 相試験（201 試験）及び国際共同第 III 相試験（301 試験）における被験者 1619 例から得られた 21929 時点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

本薬の PK は、中心コンパートメントからの線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。PPK 解析対象被験者の背景因子の分布について、性別は男性 819 例、女性 800 例、人種は白人 1307 例、黒人 48 例、アジア人（日本人、中国人、韓国人を除く）21 例、日本人 138 例、中国人 6 例、韓国人 54 例、その他 45 例、採血時点での ADA の有無はあり 1225 点、なし 20703 点、年齢は 72［50, 93］歳（中央値［最小値, 最大値］、以下同様）、体重 72［37.7, 130.5］kg、アルブミン 43［35, 54］g/L、ADA の抗体価 16［1, 50000］であり、これらすべての因子が PK パラメータに対する共変量の候補とされた。最終モデルにおいて、統計学的に有意な共変量として、CL に対して ADA の有無、体重、アルブミン及び性別、V_c に対して性別、体重及び人種、V_p に対して人種が選択されたが、いずれの共変量についても本薬の PK パラメータへの影響の程度は臨床的に意義のあるものではなかった。

最終モデルにおけるパラメータの母集団平均（相対標準誤差）は、CL が 0.0154 L/h（1.60%）、V_c が 3.24 L（0.799%）、V_p が 2.00 L（4.09%）、コンパートメント間のクリアランスが 0.00718 L/h（4.23%）であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施されていないが、本薬はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、他の内因性 IgG 抗体と同様に、肝薬物代謝酵素により代謝されず、異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解され、また本薬は高分子化合物（分子量：約 150000）であるため、未変化体として腎臓から排泄される可能性は低いと申請者は説明した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。海外第 I 相試験（101 試験）及び国内第 I 相試験（104 試験）の成績に基づき、本薬 10 mg/kg を単回投与（表 15 及び表 17）及び本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与（表 16 及び表 17）したときの本薬の PK の国内外差について検討し

た結果、本薬 10 mg/kg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$、並びに本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はいずれも日本人と外国人で類似していた。

また、101 試験、104 試験、201 試験及び 301 試験のデータを用いた PPK 解析において、CL、V_c 及び V_p に対する有意な共変量として人種及び体重が選択されたが、本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したときの C_{max} 及び AUC に人種及び体重はいずれも顕著な影響を及ぼさなかった。

以上より、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える。

機構は、本薬の PK に明確な国内外差はないとする申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.2 ADA について

申請者は、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。201 試験及び 301 試験について、本薬群における ADA 陽性 [15] 例及び中和抗体陽性例の割合は、表 18 のとおりであった。

表 18：201 試験及び 301 試験の本薬群における ADA 陽性 [15] 例及び中和抗体陽性例の割合 [a]

試験名	本薬群	
	ADA 陽性	中和抗体陽性 [b]
201 試験 Core Study（10 mg/kg 月 1 回投与）	61.0（150/246）	19.3（29/150）
201 試験 Core Study（10 mg/kg 隔週投与）	40.9（63/154）	25.4（16/63）
201 試験 OLE 期	7.1（16/224）	0（0/11）
301 試験 Core Study	5.5（49/884）	4.1（2/49）
301 試験 OLE 期	5.7（50/884）	4.0（2/50）

%（例数）

a：201 試験 Core Study は、201 試験 OLE 期、301 試験 Core Study 及び 301 試験 OLE 期と測定に使用したバリデーション試験が異なる。b：分母は ADA 陽性例

PPK 解析の結果、ADA 陽性 [15] の被験者の C_{max} 及び AUC は ADA 陰性の被験者と同程度であったことから、ADA の発現により PK に対する明確な影響は認められないと考える。

また、注入に伴う反応の発現と ADA の発現には明らかな関係性が認められなかったこと（「7.R.4.3 注入に伴う反応について」の項参照）を踏まえると、ADA の発現は本薬の安全性等にも影響を及ぼさないと考える。

機構は、臨床試験において、本薬の PK、安全性等に ADA や中和抗体が大きく影響することを示唆する結果は得られていないとする申請者の説明は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す 3 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 19：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	104	I	早期 AD 患者	26 例	プラセボ、本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与、6 週間休薬後に、2 週間に 1 回、5 回静脈内投与	安全性 PK
	国際共同	201 Core Study	II		856 例	プラセボ、本薬を 2.5、5 若しくは 10 mg/kg を 2 週間に 1 回又は 5 若しくは 10 mg/kg を 1 カ月に 1 回、18 カ月間静脈内投与	有効性 安全性 用量反応
		201 OLE 期			180 例	本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、60 カ月間静脈内投与	有効性 安全性
		301 Core Study	III		1795 例	プラセボ又は本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、18 カ月間静脈内投与	有効性 安全性
		301 OLE 期			964 例[a]	本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、48 カ月間静脈内投与	

a：OLE 期の投与例数

7.1 国内第 I 相試験（104 試験、CTD 5.3.4.2.3、5.3.4.2.4、5.3.4.2.5、実施期間 2013 年 9 月～2015 年 3 月）

本薬の安全性及び PK を検討する目的で、日本人の早期 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内 7 施設で実施された［目標症例数 24 例］。

60 日間の観察期に続く 14 週間が治療期とされ、治療期初日にプラセボ、本薬 2.5 mg/kg（コホート 1）、5 mg/kg（コホート 2）又は 10 mg/kg（コホート 3）が単回静脈内投与され、6 週間休薬後に、2 週間に 1 回、5 回静脈内投与することとされた。

治験薬の投与は、以下のいずれかが生じた場合、中止することとされた。

- 脳の MRI 検査で以下の所見が認められた場合
  - ➢ MRI 所見に基づく血管原性脳浮腫
  - ➢ MRI 所見に基づく脳出血の発現、脳表ヘモジデリン沈着症、症候性の脳微小出血
- 以下の症状が認められた場合
  - ➢ NCI-CTCAE version 3.0 の Grade 3 以上に該当する過敏症反応
  - ➢ 髄膜脳炎と一致する症状
  - ➢ CRP 及びフィブリノーゲンの持続的な増加（ベースライン値と比べて持続的に 25%以上）
  - ➢ その他の用量制限毒性、又は治験責任医師及び治験依頼者が被験者の安全性を考慮して継続投与は許容できないと判断される症状

主な選択基準は、以下に該当する 50 歳以上 90 歳以下の早期 AD 患者とされた。

＜MCI due to AD 患者＞

- コホート 1 の場合、NIA-AA の MCI due to AD の主要臨床基準に合致し、コホート 2 及び 3 の場合、NIA-AA の MCI due to AD～intermediate likelihood（AD による MCI である可能性が中等度）の診断基準に合致する
- スクリーニング時の CDR が 0.5 点であり、かつ CDR の記憶に関する評価が 0.5 点以上である
- スクリーニング時の 1 年以上前に主観的な記憶の低下が発生し、それが緩やかに進行しているとの訴えがある、又は、情報提供者又は担当医師により記憶の低下が 1 年以上前から緩やかに進行していることが指摘される

- スクリーニング時の Wechsler Memory Scale-Revised（WMS-R）の論理的記憶Ⅱ（遅延再生）のスコアが、年齢で調整した平均値の 1～1.5 標準偏差以下[16]である

＜軽度 AD-D 患者＞

- NIA-AA の Probable AD dementia の主要臨床基準に合致する
- スクリーニング時の CDR が 0.5 点又は 1 点であり、かつ CDR の記憶に関する評価が 0.5 点以上である

＜全被験者＞

- スクリーニング時の MMSE スコアが 22 点以上 30 点以下である
- コホート 2 及び 3 の場合、スクリーニング時のアミロイド PET 検査で陽性を示唆する所見が確認されている
- スクリーニング時の MRI 検査で、以下に示すような臨床的意義のある病変が認められていない
  - 4 つ以上の脳微小出血（最大径 10 mm 以下）、症候性の脳微小出血、最大径 10 mm 超の脳出血、脳表ヘモジデリン沈着症、血管原性脳浮腫、脳挫傷、脳軟化症、動脈瘤、血管奇形、占拠性病変（例：くも膜嚢胞）、脳腫瘍（例：髄膜腫）
- コホート 3 の場合、*APOE* 遺伝子型がホモ接合型の *APOE4*（ε4/ε4）ではない

AD の症状改善薬について、ChE 阻害薬は、治療期開始の 12 週間以上前から用量を変更しないこととされ、メマンチンを使用している患者の本試験への組入れは不可とされた。

無作為化された 26 例のうち、24 例（プラセボ群 5 例、本薬群 19 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （5 例）	本薬群		
		コホート 1 （2.5 mg/kg 隔週投与） （6 例）	コホート 2 （5 mg/kg 隔週投与） （6 例）	コホート 3 （10 mg/kg 隔週投与） （7 例）
全有害事象	80.0（4）	83.3（5）	83.3（5）	71.4（5）
主な事象 [a]				
心房細動	0（0）	0（0）	0（0）	28.6（2）
脳微小出血	0（0）	0（0）	0（0）	28.6（2）
頭痛	20.0（1）	33.3（2）	0（0）	14.3（1）
鼻咽頭炎	40.0（2）	0（0）	0（0）	14.3（1）
起立性低血圧	60.0（3）	50.0（3）	33.3（2）	0（0）

%（例数）
a：プラセボ群又は本薬群のいずれかのコホートで複数例に発現した事象

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群のコホート 1（2.5 mg/kg 隔週投与）で 1 例（頭痛）、コホート 2（5 mg/kg 隔週投与）で 1 例（急性膵炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

[16] 50 歳以上 64 歳以下：15 点以下、65 歳以上 69 歳以下：12 点以下、70 歳以上 74 歳以下：11 点以下、75 歳以上 79 歳以下：9 点以下、80 歳以上 90 歳以下：7 点以下

7.2　国際共同第Ⅱ相試験（201 試験、CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.8、実施期間 2012 年 12 月～実施中（2022 年 4 月データカットオフ））

本薬の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、早期 AD 患者（MCI due to AD の可能性が中等度である患者[17] 又は軽度 AD-D 患者[18]）を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内外 149 施設で実施された［目標症例数 800 例[19]］。

無作為化後の最大 21 カ月間（最大 18 カ月間の治療期及び 3 カ月間のフォローアップ期）が Core Study とされ、Core Study の解析終了（2018 年 7 月）後、9～59 カ月間（平均 24 カ月間）の Gap 期間を経て、最大 63 カ月間（最大 60 カ月間の投与期間及び 3 カ月間のフォローアップ期）の OLE 期が開始された。このうち、日本人での有効性及び安全性評価に重要な Core Study は全体集団の結果に加え、日本人集団の結果も記載する。

①Core Study

被験者は、最初の 196 例がプラセボ群、本薬 2.5 mg/kg 隔週投与群、5 mg/kg 月 1 回投与群、5 mg/kg 隔週投与群、10 mg/kg 月 1 回投与群又は 10 mg/kg 隔週投与群に 2：1：1：1：1：1 の比で無作為に割り付けられ[20]、196 例以降は事前に規定された中間解析毎に、その結果に基づき各群の割付確率を変動させるベイズ流の RAR[21] が実施された。中間解析及び RAR の実施は外部の独立した解析担当者が実施し、独立中間モニタリング委員会が中間解析結果の評価及び RAR の運用を監視した。本試験では、いずれの中間解析においても、無益性及び早期有効中止の判定基準を満たさなかったため Core Study は最終解析のためのデータが集積されるまで継続された。なお、201 試験 Core Study の試験初期にみられた ARIA-E の発現状況を踏まえ、治験実施計画書改訂第 4 版（2014 年 7 月）以降、ApoE ε4 ホモ接合型キャリアの 10 mg/kg 隔週投与群への割付けが、治験実施計画書改訂第 5 版（2014 年 8 月）以降、ApoE ε4 ヘテロ接合型キャリアの 10 mg/kg 隔週投与群への割付けが中止され[22]、RAR アルゴリズムは、350 例目の登録時の中間解析の実施前に ApoE ε4 保因状況を考慮するよう改変された[23]。

---

[17] NIA-AA による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし、その可能性が中等度に区分され、スクリーニング期及び観察期の CDR スコアが 0.5 かつ Memory Box スコアが 0.5 以上であり、主観的記憶障害が潜行性に発症し、スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する患者。

[18] NIA-AA による AD-D（臨床的確診）の中核となる臨床基準を満たし、スクリーニング期及び観察期の CDR スコアが 0.5～1.0 かつ Memory Box スコアが 0.5 以上である患者。

[19] 被験者数を 800 例とした場合、主要評価項目である治験薬投与後 12 カ月における ADCOMS のベースラインからの変化量について、本薬の ED_{90} の投与量とプラセボとの間に臨床的に意味のある群間差（本薬の 1 年間の投与により ADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制する場合と定義）を検出する確率として、中間解析では 95%超、最終解析時には 80%超確保できることがシミュレーションにより確認された。なお、本試験では MCI due to AD 集団を全体の 60%以上、軽度 AD-D 集団を全体の 30%以上確保することとされた。

[20] 疾患ステージ［MCI due to AD／軽度 AD-D］、ApoE ε4 保因状況［キャリア／ノンキャリア］、AD 症状改善薬［ChE 阻害薬又は／及びメマンチンの併用有無］を層別因子とした無作為化が実施された。

[21] 196 例以降、800 例集積するまでは 50 例追加集積する毎に ADCOMS のデータを対象とした中間解析（無益性及び早期有効中止の判定を含む）が実施され、800 例を超えた時点で、3 カ月毎に同様の中間解析が 3 回実施された。それぞれの中間解析結果に基づき各群の割付確率が随時更新された（各群の割付確率は分散成分による重み付けを行い更新され、プラセボ群の割付確率は ED_{90} である可能性が最も高い本薬の用量群への割付確率と対応させることとされた）。

[22] 201 試験 Core Study の実施中に Data and Safety Monitoring Board は重篤な副作用データを評価し、ApoE ε4 ホモ接合型キャリアを本薬 10 mg/kg 隔週投与群に割り付けないよう勧告した。当該勧告に続いて、EMA は ApoE ε4 キャリア（ヘテロ接合型及びホモ接合型）の 10 mg/kg 隔週投与群への割付けの中止、及び 10 mg/kg 隔週投与群で投与期間が 6 カ月未満の ApoE ε4 キャリア（ヘテロ接合型及びホモ接合型）への速やかな治験中止を要請した。

[23] ApoE ε4 キャリア及びノンキャリアの各集団別に中間解析及び割付確率の更新を実施するよう、RAR アルゴリズムが改変された。

治療期は、プラセボ、本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg を 2 週間又は 1 カ月に 1 回（本薬 2.5 mg/kg は 2 週間に 1 回のみ）静脈内投与することとされた（ApoE ε4 キャリアの 10 mg/kg 隔週投与は、上述のとおり試験途中で中止された）。

治験薬の投与は、ARIA-E 又は ARIA-H のうち脳出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は症候性の脳微小出血が生じた場合、中止することとされた。

主な選択基準は、以下を満たす 50～90 歳の早期 AD 患者とされた。

- WMS-IV LM IIの点数が年齢調整平均値を少なくとも 1 標準偏差下回る（50～64 歳：15 以下、65～69 歳：12 以下、70～74 歳：11 以下、75～79 歳：9 以下、80～90 歳：7 以下）
- エピソード記憶障害が客観的に示される
- アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込み又は CSF 中 Aβ（1-42）のいずれかの評価によりアミロイド陽性を示唆する所見が確認されている
- スクリーニング期及び観察期の MMSE スコアが 22 以上 30[24] 以下である
- スクリーニング期の GDS スコアが 8 未満である
- スクリーニング期の脳 MRI 検査において、以下に示すような臨床的意義のある所見が認められていない
  - 5 カ所以上の脳微小出血（最大径 10 mm 以下）
  - 最大径 10 mm 超の脳出血
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
  - 血管原性脳浮腫
  - 脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形又は感染病巣
  - 多発性ラクナ梗塞、大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患
  - 占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はないこととした）

AD の症状改善薬（ChE 阻害薬又は／及びメマンチン）は、ベースラインの 12 週間以上前から Core Study 中は用量を変更しないこととされた。なお、日本ではメマンチンを使用している患者の本試験への組入れは不可とされた。

次回の治験薬投与前の、免疫反応や注入に伴う反応を最小化するための予防的投薬の要否については、治験責任医師が臨床所見及び臨床検査結果に基づき被験者の治験薬に対する免疫反応の有無を評価した上で判断することとされた。

＜全体集団＞

無作為化された 856 例（プラセボ群 247 例、本薬 2.5 mg/kg 隔週投与群 52 例、本薬 5 mg/kg 月 1 回投与群 51 例、本薬 5 mg/kg 隔週投与群 92 例、本薬 10 mg/kg 月 1 回投与群 253 例、本薬 10 mg/kg 隔週投与群 161 例、以下同順）のうち、854 例（245 例、52 例、51 例、92 例、253 例、161 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、評価可能な有効性主要評価項目のデータがベースライン及び治験薬投与後の 1 点以上にある 825 例（238 例、52 例、48 例、89 例、246 例、152 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析集団とされた。また、1 つ以上の PD パラメータを

[24] 英国、スペイン、ドイツ、スウェーデン、フランス及びオランダでは 28。