mAb158 の 12 及び 24 mg/kg 投与により減少したが，Aβ(x-40)量には変化がなかった（表 2.6.2-10）。

表 2.6.2-10 Tg2576 マウスの脳内 Aβ プロトフィブリル並びに可溶性及び不溶性 Aβ 量に対する mAb158 の 18 週間反復投与効果

Treatment	Brain Aβ Protofibril (nmol/L)	Soluble Aβ(x-42) (ng/g brain)	Soluble Aβ(x-40) (ng/g brain)	Insoluble Aβ(x-42) (μg/g brain)	Insoluble Aβ(x-40) (μg/g brain)
PBS	0.564±0.031	9.0±1.1	13.9±2.2	7.5±0.4	24.4±1.7
IgG (24 mg/kg/week)	0.728±0.041	13.3±1.8	15.6±2.5	8.0±0.5	26.2±2.1
mAb158 (12 mg/kg/week)	0.413±0.026$^{*, ###}$ (73.2%)	3.6±1.0$^{*, #}$ (40.0%)	9.6±2.1 (69.1%)	5.6±0.3$^{*, #}$ (74.7%)	22.4±1.7 (91.8%)
mAb158 (24 mg/kg/week)	0.337±0.018$^{***, ###}$ (59.7%)	3.0±0.7$^{*, #}$ (33.3%)	11.1±2.1 (79.9%)	6.1±0.5$^{#}$ (81.3%)	24.3±2.0 (99.6%)

データは平均値±標準誤差を示す（n=20）。カッコ内の値は PBS 群に対する百分率を示す。
Aβ プロトフィブリル濃度（nmol/L）は Aβ(x-42)量に換算して示した。mAb158，IgG 又は PBS を 1 週間 1 回で 18 週間，マウスに腹腔内投与した。
Aβ＝ アミロイド β，Aβ(x-40)＝Aβ のアミノ酸残基 x から 40 のフラグメント，Aβ(x-42)＝Aβ のアミノ酸残基 x から 42 のフラグメント，IgG＝免疫グロブリン G，Insoluble＝ギ酸抽出画分，PBS＝ リン酸緩衝生理食塩水，Soluble＝トリス緩衝生理食塩水抽出画分.
* P<0.05, *** P<0.001 は PBS 処置群に対して一元配置分散分析後，Dunnett 型多重比較検定により解析した。
# P<0.05, ### P<0.001 は IgG 処置群に対して一元配置分散分析後，Dunnett 型多重比較検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.31（W-20090276［参考］）

mAb158 の 12 及び 24 mg/kg の 18 週間投与により，コントロール群に対して，6E10 陽性 Aβ プラーク（周辺及びコア Aβ プラーク）の減少も観察されたが，チオフラビン S 陽性プラーク（高密度コアプラーク）に変化はみられなかった（表 2.6.2-11）。

表 2.6.2-11 Tg2576 マウスの脳内 Aβ プラークに対する mAb158 の 18 週間反復投与効果

Treatments	6E10-Positive Area (%)		Thioflavin S-Positive Area (%)	
	Cortex	Hippocampus	Cortex	Hippocampus
PBS	1.46±0.13	1.05±0.13	0.35±0.04	0.38±0.07
IgG (24 mg/kg/week)	1.60±0.13	1.40±0.18	0.46±0.04	0.46±0.07
mAb158 (12 mg/kg/week)	0.99±0.12$^{*, #}$	0.77±0.13$^{#}$	0.38±0.04	0.30±0.05
mAb158 (24 mg/kg/week)	0.74±0.09$^{*, #}$	0.81±0.12$^{#}$	0.37±0.05	0.38±0.06

データは平均値±標準誤差を示す（n=20）。
mAb158，IgG 又は PBS をマウスに 1 週間 1 回で 18 週間腹腔内投与した。6E10（周辺及びコア Aβ プラーク）及びチオフラビン S 陽性領域（高密度コアプラーク）は，画像解析ソフト（AxioVision）で定量した。
6E10＝ 抗ヒト Aβ(1-16)モノクローナル抗体，Aβ＝ アミロイド β，IgG＝ 免疫グロブリン G，PBS＝ リン酸緩衝生理食塩水.
* P<0.05 は PBS 処置群に対して一元配置分散分析後，Dunnett 型多重比較検定により解析した。# P<0.05 は IgG 処置群に対して一元配置分散分析後，Dunnett 型多重比較検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.31（W-20090276［参考］）

（添付資料 4.2.1.1.32, 試験番号 NSEA2014-015［参考］）

Tg2576 マウス又は同腹仔野生型マウス（雌，10 ヵ月齢，15～20 例/群）に，mAb158（50 mg/kg/週）を 12 週間，腹腔内投与した。コントロール群は，PBS を投与した。最終投与の 7～8 日後に脳及び CSF を採取し，Aβ プロトフィブリル，Aβ(1-40)及び Aβ(1-42)量をそれぞれの ELISA によって測定した。右半脳は 4%パラホルムアルデヒドで固定して切片を作製し，Aβ プラークを検出するために 2 種の抗 Aβ 抗体（6E10, p2454）で染色し，ミクログリアを検出するために Iba1 をマーカーとして染色し，突起のないミクログリアを活性化ミクログリアとした。

その結果，mAb158 の 50 mg/kg で 12 週間投与により，コントロール群に対して，脳内 Aβ プロトフィブリル，Aβ(1-40)，Aβ(1-42)，Aβ プラーク及び活性化ミクログリアが減少したが，CSF 中の Aβ(1-40)及び Aβ(1-42)に有意な減少はみられなかった（表 2.6.2-12，表 2.6.2-13）。

表 2.6.2-12 Tg2576 マウスの脳内 Aβ プロトフィブリルを含む Aβ 量に対する mAb158 の 12 週間反復投与効果

Treatment/Mice	Brain					CSF		
	Soluble Fraction			Insoluble Fraction				
	Aβ PF (pmol/ g brain)	Aβ(1-42) (pmol/ g brain)	Aβ(1-40) (pmol/ g brain)	Aβ(1-42) (pmol/ g brain)	Aβ(1-40) (nmol/ g brain)	Aβ PF (nmol/L)	Aβ(1-42) (nmol/L)	Aβ(1-40) (nmol/L)
PBS/wild-type	3.2±0.4*	BQL (<0.02)	BQL (<0.31)	BQL (<12)	BQL (<0.01)	BQL (<0.244)	BQL (<0.120)	BQL (<0.625)
PBS/Tg2576	29.8±2.9	1.16±0.15	1.85±0.09	511±41	1.55±0.23	BQL (<0.244)	0.659±0.083	6.69±0.63
mAb158 (50 mg/kg/week)/Tg2576	5.8±0.3*	0.17±0.02*	1.00±0.06*	151±32*	0.55±0.17*	BQL (<0.244)	0.783±0.082	6.89±0.50

データは平均値±標準誤差を示す（PBS/wild-type 群, n=15; PBS/Tg2576 群, n=16; mAb158/Tg2576 群, n=19～20）。
Aβ プロトフィブリル濃度（nmol/L）は Aβ(1-42)量に換算して示した。mAb158 又は PBS を 1 週間 1 回で 12 週間，マウスに腹腔内投与した。
Aβ = アミロイド β，BQL = 定量限界以下，CSF = 脳脊髄液，PBS = リン酸緩衝生理食塩水，PF = プロトフィブリル.
* P<0.05 は PBS/Tg2576 群に対して対応のない t 検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.32（NSEA2014-015［参考］）

表 2.6.2-13 Tg2576 マウスの脳内 Aβ プラーク及びミクログリア細胞に対する mAb158 の 12 週間反復投与効果

Treatment/Mice	6E10-Positive Area (%)		p2454-Positive Area (%)		Microglia (count/mm^2)		Activated Microglia (count/mm^2)	
	Cortex	Hippo-campus	Cortex	Hippo-campus	Cortex	Hippo-campus	Cortex	Hippo-campus
PBS/wild-type	0.01±0.00*	0.01±0.00*	0.26±0.06*	0.47±0.09*	642.0±26.9	491.9±18.7	6.0±0.9*	2.7±0.5*
PBS/Tg2576	2.08±0.72	3.64±1.03	2.60±0.29	2.30±0.31	705.8±26.8	516.4±19.1	17.4±3.2	7.7±1.1
mAb158 (50 mg/kg/week)/ Tg2576	1.10±0.26	1.51±0.24*	0.89±0.12*	1.29±0.21*	653.0±26.8	508.9±15.8	12.0±1.5	4.3±0.6*

データは平均値±標準誤差を示す（PBS/wild-type 群, n=15; PBS/Tg2576 群, n=16; mAb158/Tg2576 群, n=20）。
mAb158 又は PBS を 1 週間 1 回で 12 週間，マウスに腹腔内投与した。免疫染色陽性領域及びミクログリア数は，画像解析ソフト（Aperio Technologies）で定量した。
6E10 = 抗ヒト Aβ(1-16)モノクローナル抗体，Aβ = アミロイドβ，p2454 = 抗ヒト Aβ(17-24)抗体（クローン：p2454），
PBS = リン酸緩衝生理食塩水.
* P<0.05 は PBS/Tg2576 群に対して対応のない t 検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.32（NSEA2014-015［参考］）

（添付資料 4.2.1.1.33, 試験番号 W-20100318［参考］）

Tg2576 マウス（雌，12 ヵ月齢，15～18 例/群）に，mAb158（1, 5, 15, 50 mg/kg/週）を 18 週間，腹腔内投与した。コントロール群は，PBS を投与した。最終投与の 5 日後に脳を摘出し，Aβ プロトフィブリル，Aβ(1-40)，Aβ(1-42)，Aβ(x-40)及び Aβ(x-42)量をそれぞれの ELISA によって測定した。さらに，Aβ プラークを免疫組織化学的染色等により測定した。

その結果，mAb158 の 50 mg/kg，18 週間投与により，脳内 Aβ プロトフィブリル及び可溶性 Aβ(1-42)量は，コントロール群に対して，それぞれ 25.5%及び 33.3%に減少した（表 2.6.2-14）。5 mg/kg 投与群では，脳内可溶性及び不溶性 Aβ(x-40)及び不溶性 Aβ(1-40)量は，コントロール群と比較して増加した（不溶性のデータは表中に表示していない）。Aβ プラークには有意な変化はみられなかった（表 2.6.2-15）。

表 2.6.2-14 Tg2576 マウスの脳内可溶性画分の Aβ プロトフィブリル，Aβ(x-42)，Aβ(x-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-40)に対する mAb158 の 18 週間反復投与効果

Treatments	Brain PF (nmol/L)	Soluble Aβ(x-42) (ng/g brain)	Soluble Aβ(x-40) (ng/g brain)	Soluble Aβ(1-42) (ng/g brain)	Soluble Aβ(1-40) (ng/g brain)
PBS	4.59±0.93	13.1±3.2	50.5±6.1	4.5±0.8	23.6±2.9
mAb158 1 mg/kg/week	4.48±0.80	11.8±2.8	69.6±7.7	4.9±0.8	35.1±3.7
mAb158 5 mg/kg/week	5.47±1.06	20.1±3.9	91.3±10.0* (180.8%)	6.1±1.1	32.4±3.7
mAb158 15 mg/kg/week	3.53±0.71	15.1±3.4	69.9±6.2	4.3±0.9	24.0±3.9
mAb158 50 mg/kg/week	1.17±0.31* (25.5%)	5.4±1.3	62.8±5.6	1.5±0.3* (33.3%)	23.1±2.8

データは平均値±標準誤差を示す（n=15～18）。
カッコ内の値は PBS 群に対する百分率を示す。Aβ プロトフィブリル濃度（nmol/L）は Aβ(1-42)量に換算して示した。
mAb158 又は PBS を 1 週間 1 回で 18 週間，マウスに腹腔内投与した。動物番号 75（50 mg/kg），動物番号 25（1 mg/kg）及び動物番号 55（15 mg/kg）には誤りがあり，それぞれ 2，4 及び 17 回目の投与時に，17.6%，5.4%及び 16.0%多い用量を投与した。
Aβ＝ アミロイドβ，Aβ(x-40)＝Aβ のアミノ酸残基 x から 40 のフラグメント，Aβ(x-42)＝Aβ のアミノ酸残基 x から 42 のフラグメント，PBS＝ リン酸緩衝生理食塩水，PF＝ プロトフィブリル.
* *P*<0.05 は PBS 群に対して一元配置分散分析後，Dunnett 型多重比較検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.33（W-20100318［参考］）

表 2.6.2-15 Tg2576 マウスの脳内 Aβ プラークに対する mAb158 の 18 週間反復投与効果

Treatments	6E10-Positive Area (%)		Thioflavin S-Positive Area (%)	
	Cortex	Hippocampus	Cortex	Hippocampus
PBS	0.66±0.07	0.36±0.07	0.33±0.05	0.17±0.05
mAb158 1 mg/kg/week	0.63±0.10	0.35±0.05	0.29±0.06	0.19±0.04
mAb158 5 mg/kg/week	0.61±0.09	0.39±0.11	0.29±0.04	0.18±0.06
mAb158 15 mg/kg/week	0.55±0.08	0.29±0.07	0.28±0.05	0.11±0.02
mAb158 50 mg/kg/week	0.38±0.06	0.21±0.05	0.19±0.04	0.11±0.02

データは平均値±標準誤差を示す（n=15～18）。
6E10 及びチオフラビン S 陽性領域は，画像解析ソフト（AxioVision）で定量した。mAb158 又は PBS を 1 週間 1 回で 18 週間，マウスに腹腔内投与した。動物番号 75（50 mg/kg），動物番号 25（1 mg/kg）及び動物番号 55（15 mg/kg）には誤りがあり，それぞれ 2，4 及び 17 回目の投与時に，17.6%，5.4%及び 16.0%多い用量を投与した。
6E10＝ 抗ヒト Aβ(1-16)モノクローナル抗体，Aβ＝ アミロイドβ，PBS＝ リン酸緩衝生理食塩水.
PBS 群に対して一元配置分散分析後，Dunnett 型多重比較検定により解析したが，有意差はなかった。
出典：添付資料 4.2.1.1.33（W-20100318［参考］）

（添付資料 4.2.1.1.42, 試験番号 NCL-1065［参考］）

mAb158 を長期投与後に休薬した後の脳内 Aβ 量及び Aβ プラークに対する効果を検討した。Tg2576 マウス（雌，12 ヵ月齢）に，mAb158（35 mg/kg/週）を 18 週間腹腔内投与した後，12 週間休薬した。コントロール群は，PBS を投与した。採血は投与前と初回投与の 1, 4, 8, 12, 16 及び 18 週間後（それぞれ投与 7 日後のトラフ）及び休薬中（初回投与の 19, 21, 23, 26 及び 30 週間後）

に行い，血漿中の mAb158 及び ADA 濃度を測定した。最終投与から 7 日後及び 12 週間休薬後の左半脳を使用して mAb158 暴露量を ELISA で測定し，Aβ プロトフィブリル，Aβ(x-38)，Aβ(x-40)及び Aβ(x-42)量をそれぞれ ECLIA で測定した。右半脳は，パラフィン包埋して切片を作製し，6E10 及びチオフラビン S を用いて染色した。大脳皮質における Aβ プラークを画像解析により定量した。

血漿中の mAb158 の平均暴露量を図 2.6.2-22 に示した。最終投与の 6 週間後には，血漿中の mAb158 の平均暴露量は無作用レベルと考えられる濃度（5 μg/mL）以下に達した。休薬期間の mAb158 の血漿中濃度から求めた半減期の平均値は 5.7 日であった（個別値は 3.9～7.7 日）。

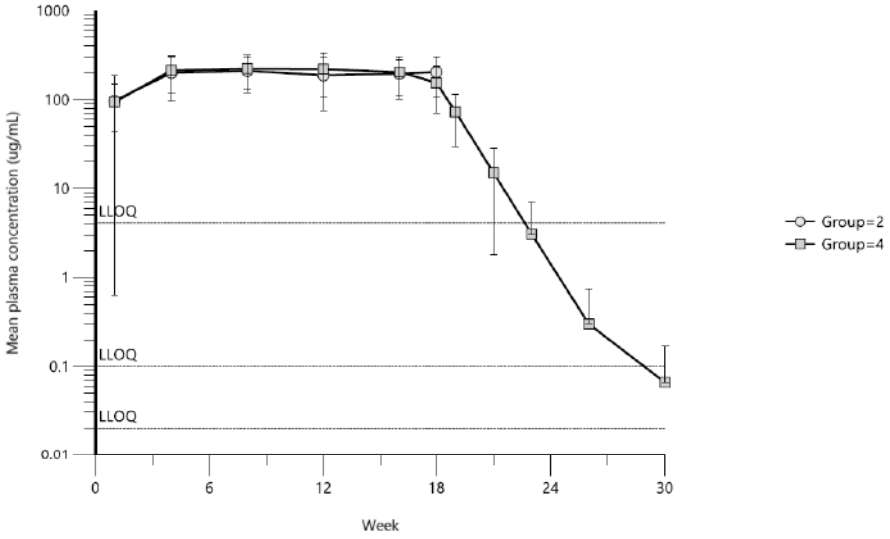


図 2.6.2-22 Tg2576 マウスにおける血漿中 mAb158 暴露量

mAb158 を 35 mg/kg で 1 週間 1 回で 18 週間，Tg2576 マウスに腹腔内投与した。投与期間中のトラフ値（投与 7 日後で次の投与の 1 時間前）及び休薬期間における mAb158 の血漿中濃度を示す。Group=2 は 18 週間投与群を，Group=4 は 18 週間投与後 12 週間休薬した群を示す。LLOQ（0.02, 0.10 又は 4.12 μg/ml，サンプルの希釈による）より小さい値は，LLOQ の 1/2（0.01, 0.05 又は 2.06 μg/ml）とした。データは平均値±標準偏差又は平均値+標準偏差を示す（n=19, 21）。LLOQ＝ 定量下限. 出典：添付資料 4.2.1.1.42（NCL-1065［参考］）

脳内 mAb158 濃度は，12 週間の休薬後には全ての個体において定量下限（LLOQ: 16 ng/g）以下となった。

mAb158 を 18 週間投与後，及び 18 週間投与し 12 週間休薬後の Aβ プロトフィブリル量に対する効果を調べた（表 2.6.2-16）。コントロール群において，脳内 Aβ プロトフィブリル量は，16.5 ヵ月齢（18-wcck on-trcatmcnt）から 19.5 ヵ月齢（18-wcck on-trcatmcnt＋12-wcck off-trcatmcnt）まで加齢とともに 2 倍に増加した。脳内 Aβ プロトフィブリル量は，18 週間の mAb158 投与により，コントロール群と比較して 86%減少した。18 週間投与後 12 週間休薬したマウスでは，休薬期間中に脳内 Aβ プロトフィブリル量の増加がみられたものの，コントロール群と比較して 86%の減少を示した。

表 2.6.2-16 Tg2576 マウスに mAb158 を 18 週間投与後 12 週間休薬の脳内 Aβ プロトフィブリル量に対する効果

Treatment duration	Treatment	n	Aβ protofibril (ng/g)	% reduction compared to PBS control
18-week on-treatment	PBS	20	163.6±81.8	–86% ****
	mAb158	19	22.5±3.6	
18-week on-treatment + 12-week off-treatment	PBS	18	328.8±101.9	–86% ****
	mAb158	21	45.2±17.2	

データは平均値±標準偏差を示す（n=18～21）。マウスに mAb158 又は PBS を 1 週間 1 回で 18 週間腹腔内投与した 7 日後又は 12 週間休薬後の脳内 Aβ プロトフィブリル量を示す。
Aβ = アミロイドβ，PBS = リン酸緩衝生理食塩水.
**** P<0.0001 は対数変換後，PBS 処置群に対して対応のない t 検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.42（NCL-1065［参考］）

脳内の総可溶性及び不溶性ヒト Aβ(x-38)，Aβ(x-40)及び Aβ(x-42)量も測定した（図 2.6.2-23）。Tg2576 マウスにおいて，mAb158 の 18 週間投与又は 18 週間投与後 12 週間休薬により，コントロール群と比較して，可溶性 Aβ(x-42)量はそれぞれ 61%又は 56%減少し，不溶性 Aβ(x-42)量はそれぞれ 41%又は 34%減少した。

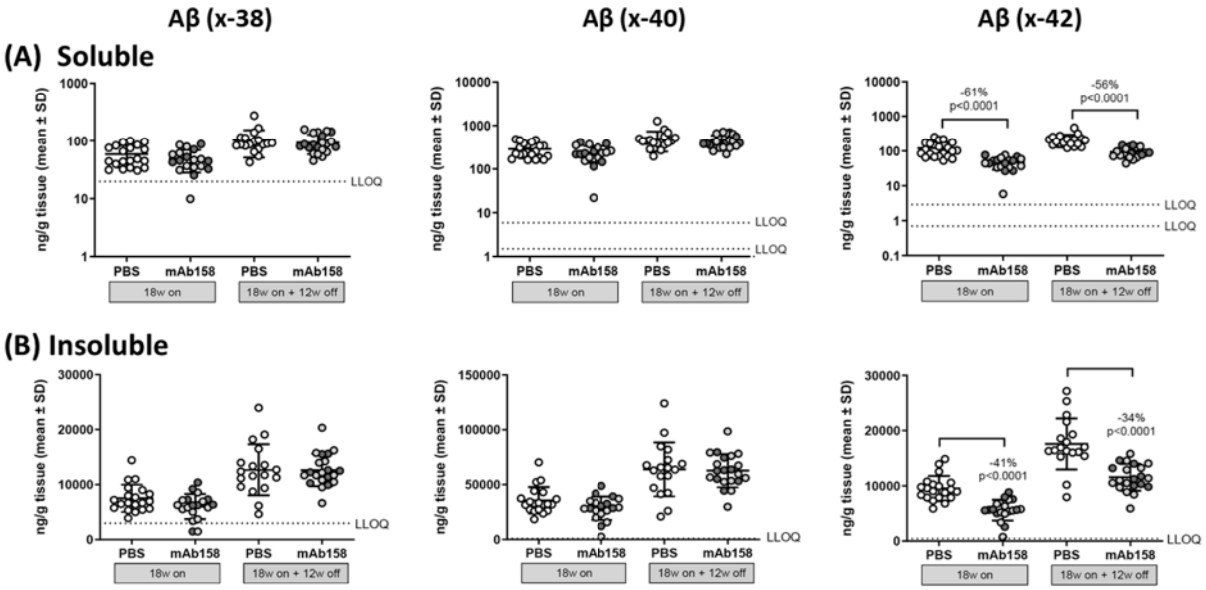


図 2.6.2-23 Tg2576 マウスに mAb158 を 18 週間投与後 12 週間休薬の脳内可溶性及び不溶性 Aβ 量に対する効果

mAb158（35 mg/kg）又は媒体（PBS）を，18 週間腹腔内投与の最終投与の 7 日後又は 12 週間休薬後の脳内総（A）可溶性及び（B）不溶性 Aβ(x-38), Aβ(x-40)及び Aβ(x-42)量を示す。可溶性及び不溶性 Aβ(x-38)の LLOQ（それぞれ 19.8 及び 2977 ng/g）より小さい値は，LLOQ の 1/2（それぞれ 9.9 及び 1488 ng/g）とした。平均値±標準偏差（n=18～21）をバーで示す。赤丸は ADA 陽性個体を示す。Aβ = アミロイドβ，Aβ(x-38) = Aβ のアミノ酸残基 x から 38 のフラグメント，Aβ(x-40) = Aβ のアミノ酸残基 x から 40 のフラグメント，Aβ(x-42) = Aβ のアミノ酸残基 x から 42 のフラグメント，ADA = 抗薬物抗体，LLOQ = 定量下限，off = off-treatment，on = on-treatment，PBS = リン酸緩衝生理食塩水. P<0.0001 は媒体群に対して対応のない t 検定により解析した（グラフ A の統計解析は対数変換して行った）。出典：添付資料 4.2.1.1.42（NCL-1065［参考］）

大脳皮質における 6E10 陽性の Aβ プラークを定量した（図 2.6.2-24A）。Tg2576 マウスにおいて，18 週間の mAb158 投与により，Aβ プラークの面積及び密度は，コントロール群と比較して有意に減少した（18 週間投与の 7 日後に，それぞれ 59%及び 52%減少し，18 週間投与及び 12 週間休薬後に，それぞれ 41%及び 40%減少した）。一方，図 2.6.2-24B に示すように，mAb158 の 18 週間投与により，高密度コアプラーク（チオフラビン S 陽性）には有意な影響はみられなかった。以上より，このマウスモデルでは，mAb158 は主に周辺プラークを除去し，コアプラークには作用しないことが示された。

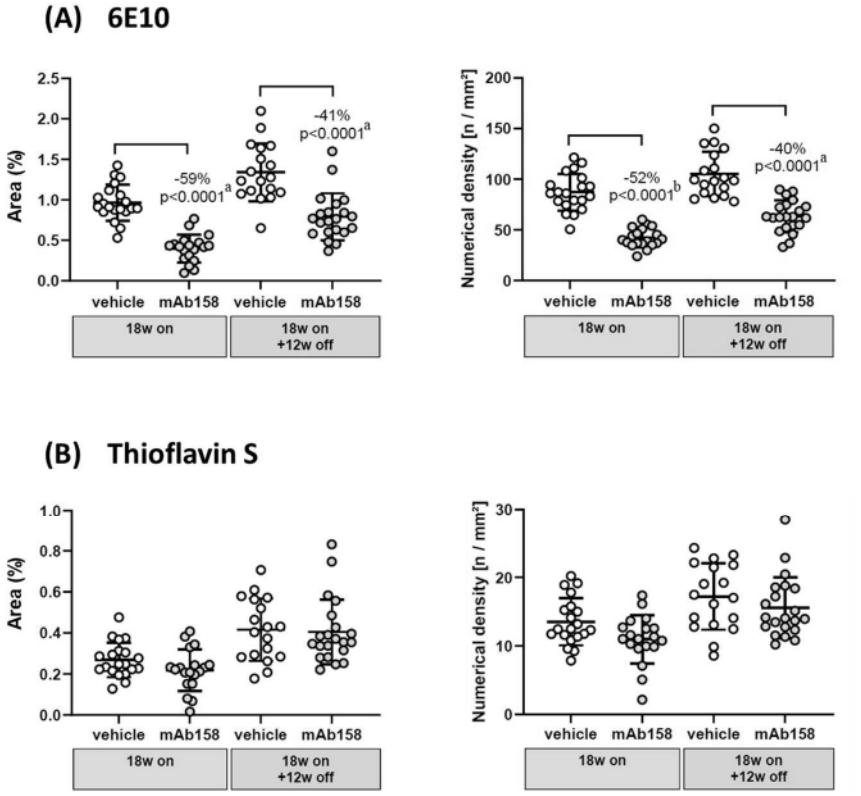


図 2.6.2-24 Tg2576 マウスに mAb158 を 18 週間投与後 12 週間休薬の大脳皮質における 6E10 及びチオフラビン S 陽性プラークの面積及び密度に対する効果

mAb158（35 mg/kg）又は媒体（PBS）を 18 週間腹腔内投与の最終投与の 7 日後又は 12 週間休薬後の大脳皮質の（A）6E10 及び（B）チオフラビン S 陽性の面積及び密度を定量した。データは，平均値±標準偏差（n=18～21）を示す。6E10＝ 抗ヒト Aβ(1-16)モノクローナル抗体，Aβ＝アミロイドβ，PBS＝ リン酸緩衝生理食塩水． *P*<0.0001[a] は，媒体群に対して対応のない *t* 検定により解析した。*P*<0.0001[b] は，媒体群に対して Mann-Whitney の U 検定により解析した。出典：添付資料 4.2.1.1.42（NCL-1065［参考］）

2.6.2.2.2.3 APP^{NL-G-F} マウスにおける Aβ プロトフィブリルに対する mAb158 の効果

2.6.2.2.2.3.1 長期（16 週間）投与実験（添付資料 4.2.1.1.43，試験番号 M20003）

APP^{NL-G-F} マウスにおける脳内 Aβ プロトフィブリル，Aβ(1-42)及び Aβ プラークに対する効果を検討した。

APP^{NL-G-F} マウス（雄，26～27 週齢［6 ヵ月齢］，8～10 例/群）に，mAb158（10 及び 30 mg/kg/

週）を 16 週間腹腔内投与した。コントロール群は，PBS を投与した。最終投与から 7 日後に脳を摘出した。無処置群の脳サンプルは，6 ヵ月齢時に摘出した。右半脳を使用して Aβ プロトフィブリル及び Aβ(1-42)量を ELISA で測定した。左半脳はパラフィン包埋して切片を作製し，抗ヒト Aβ N 末端モノクローナル抗体（クローン：82E1）を用いて Aβ 陽性プラークを染色した。嗅球及び脳室を除く全脳におけるプラークの面積（%）を画像解析により定量した。

脳内の Aβ プロトフィブリル，可溶性 Aβ(1-42)及び不溶性 Aβ(1-42)量を，それぞれ図 2.6.2-25A, B 及び C に示す。脳切片における Aβ プラークに対する mAb158 の効果を図 2.6.2-25D に示す。mAb158 の 10 mg/kg 及び 30 mg/kg の 16 週間投与により，媒体コントロール群と比べて，Aβ プロトフィブリル量は，それぞれ 51%及び 50%減少した。可溶性 Aβ(1-42)量は，それぞれ 72%及び 74%減少した。不溶性 Aβ(1-42)量は，それぞれ 67%及び 57%減少した。Aβ プラークの面積は，それぞれ 83%及び 76%減少した。

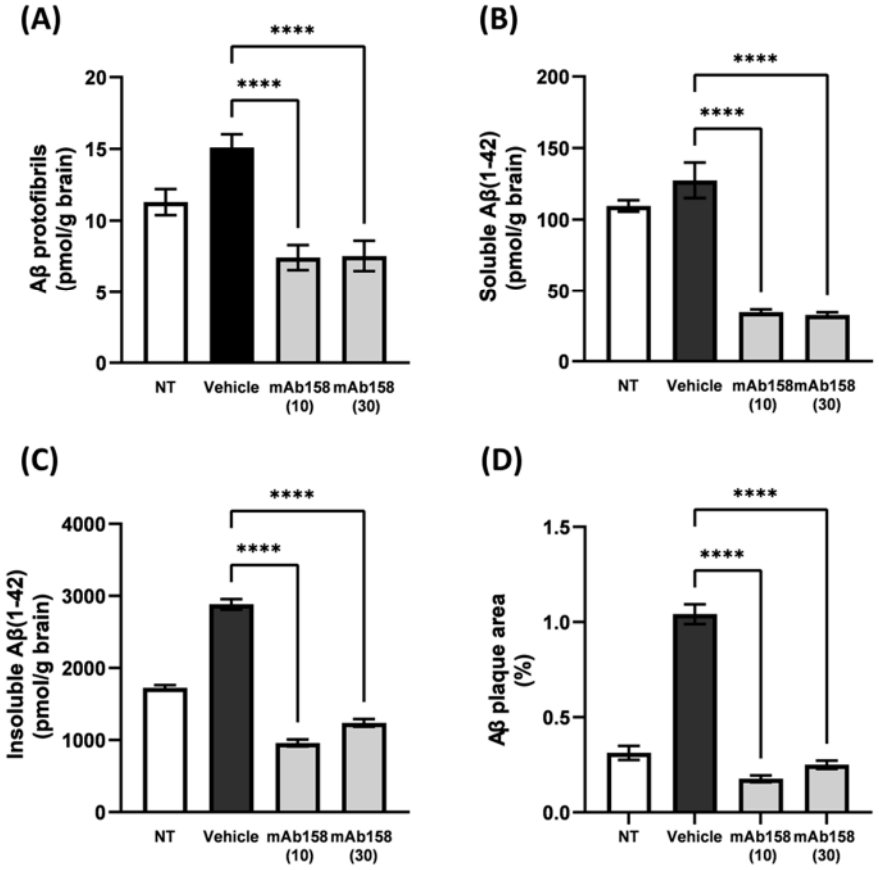


図 2.6.2-25 APP^{NL-G-F} マウスの脳内 Aβ プロトフィブリル量，可溶性及び不溶性 Aβ(1-42)量，並びに Aβ プラーク面積に対する mAb158 の効果

mAb158（10 又は 30 mg/kg）又は媒体（PBS）を，16 週間腹腔内投与の最終投与 7 日後の脳内（A）Aβ プロトフィブリル（B）可溶性 Aβ(1-42)（C）不溶性 Aβ(1-42)量及び（D）Aβ プラーク面積（脳スライス全体に対する百分率）を示す。NT は，6 ヵ月齢における無処置サンプルを示す。データは，平均値±標準誤差（n=8～10）を示す。なお，16 回目の投与用量の一部に誤りがあった（10 mg/kg 群の 2 例で 9 又は 12 mg/kg を投与し，30 mg/kg 群の 1 例で 26 mg/kg を投与した）。Aβ＝アミロイドβ，NT＝無処置，PBS＝リン酸緩衝生理食塩水．　**** P<0.0001 は，媒体群に対して Dunnett 型多重比較検定により解析した。出典：添付資料 4.2.1.1.43（M20003）

2.6.2.2.2.4 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスにおける Aβ プロトフィブリルに対する rec158 の効果及び Tg2576 マウスにおける mAb158 と rec158 の比較

2.6.2.2.2.4.1 rec158 の短期投与実験（添付資料 4.2.1.1.34，試験番号 AD-TR-055［参考］）

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（雌雄，13 ヵ月齢，17 又は 18 例/群）に rec158（20 mg/kg/週）を 4 週間，腹腔内投与した。コントロール群は，PBS を投与した。最終投与の 3 時間，24 時間及び 7 日後に脳及び血液並びに 24 時間後の CSF を採取した。脳内の Aβ プロトフィブリル量を ELISA で測定し，血漿及び CSF 中の Aβ モノマー量を ECLIA で測定した。

最終投与の 3 時間，24 時間及び 7 日後の脳内 Aβ プロトフィブリル量は，コントロール群と比較して，それぞれ 53%，54%及び 45%減少した。血漿中の Aβ(x-40)及び Aβ(x-42)量は，コントロール群と比較して差はなかったが，最終投与の 3 時間の Aβ(x-40)量のみ 145%に増加した。CSF 中の Aβ(x-40)及び Aβ(x-42)量に影響はなかった。

2.6.2.2.2.4.2 mAb158 と rec158 の比較（添付資料 4.2.1.1.35，試験番号 NSEA2013-025［参考］）

Tg2576 マウスにおける脳内 Aβ プラーク，プロトフィブリル量及びミクログリアに対する mAb158 及び rec158 の効果を評価した。

Tg2576 マウス（雌，9 ヵ月齢，8 又は 9 例/群）に，mAb158 又は rec158（20 mg/kg/週）を 8 週間，腹腔内投与し，最終投与の 7 日後に脳を摘出した。左半脳を使用して Aβ プロトフィブリル量を ELISA で測定した。右半脳は 4%パラホルムアルデヒドで後固定し切片を作製し，Aβ プラークを検出するために 6E10 で染色し，ミクログリアを検出するために Iba1 で染色した。

mAb158 及び rec158 を 8 週間投与した後の Aβ プロトフィブリル量は，無処置群と比較して有意な減少はみられなかった。右半脳を用いて Aβ プラークを検出した結果を（表 2.6.2-17）に示す。mAb158 の投与により，大脳皮質及び海馬の Aβ プラーク及びミクログリアは減少した。一方，rec158 の投与では，大脳皮質のミクログリアの減少のみ観察された。

rec158 の方が mAb158 より効果が弱かった原因として，rec158 は mAb158 に比べて ADA が生成されやすく血漿中濃度が低かったことが考えられた。

表 2.6.2-17 Tg2576 マウスの脳内 Aβ プラーク及びミクログリア細胞に対する mAb158 及び rec158 の 8 週間反復投与効果

Treatments	Mice	6E10-Positive Area (%)		Iba1-Positive Area (%)	
		Cortex	Hippocampus	Cortex	Hippocampus
No treatment	Wild type	—	—	3.86±0.38	4.45±0.48
No treatment	Tg2576	0.81±0.09	1.96±0.28	3.99±0.37	4.56±0.38
mAb158 20 mg/kg/week	Tg2576	0.33±0.10*	1.10±0.18*	1.73±0.20*	2.60±0.29*
Rec158 20 mg/kg/week	Tg2576	0.65±0.11	2.16±0.22	2.53±0.24*	3.63±0.42

データは平均値±標準誤差を示す（n=8～9）。
mAb158 又は rec158 を 1 週間 1 回で 8 週間，マウスに腹腔内投与した。びまん性プラーク（6E10 染色）及びミクログリア（Iba1 染色）の面積（%）は，分析した全面積に対する染色陽性面積の百分率を示した。
6E10 = 抗ヒト Aβ(1-16)モノクローナル抗体，Aβ = アミロイドβ，Iba1 = 抗 Iba1 ウサギ抗体，— = 測定なし.
* P<0.05 は Tg2576 マウスの No treatment 群に対して対応のない t 検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.35（NSEA2013-025［参考］）

2.6.2.2.2.5 老齢 Tg2576 マウスにおける mAb158 イメージング研究（添付資料 4.2.1.1.36，試験番号 BIOMA-2012-056［参考］）

脳機能イメージング法を用いて，脳血流，脳代謝，神経細胞障害における mAb158 の効果を評価した。

老齢 Tg2576 マウス（雌，19 ヵ月齢，20 例/群：実験過程で約 50%が死亡したため，最終的に，mAb158 投与群は 10 例/群，媒体投与群は 9 例/群）に mAb158（50 mg/kg/週）又は媒体（メチルセルロース）を 12 週間，腹腔内投与した。^{18}F-フルオロデオキシグルコース（FDG）陽電子放出断層撮影（PET），^{99m}Tc-HMPAO 単一光子放射断層撮影（SPECT）及び ^{123}I-IMZ SPECT により，それぞれ局所糖代謝，局所血流量及び神経細胞の生存性を評価した。^{123}I-IMZ は中枢のベンゾジアゼピン受容体に強い親和性を持つリガンドで，神経細胞の生存性の指標に用いられる。

その結果，mAb158 投与 12 週間後に媒体投与群と比較して，^{99m}Tc-HMPAO 濃度の有意な上昇が大脳皮質のみで認められたことから，大脳皮質での局所血流量の増加が示唆された。^{18}F-FDG の脳内濃度は，媒体投与群と比較して有意差はなかった。大脳皮質，海馬，中脳及び線条体の ^{123}I-IMZ 濃度の有意な上昇がみられた（表 2.6.2-18）ことから，mAb158 投与によって神経細胞の生存性が上昇したと考えられた。

表 2.6.2-18 Tg2576 マウスにおける mAb158 又は媒体の 12 週間反復投与による ^{123}I-IMZ 取り込み量変化の比較

Region	Difference in Mean Changes (%)	Standard Error (%)	*P* value[a]
Cortex	44	10	0.0012
Entire Brain	29	13	0.0830
Hippocampus	32	9	0.0060
Hypothalamus	15	9	0.2406
Midbrain	22	8	0.0323
Olfactory	18	14	0.3907
Striatum	25	8	0.0222
Thalamus	4.3	18	0.9881

データは平均値及び標準誤差を示す（n=10）。
IMZ = iomazenil.
a: 媒体（メチルセルロース）コントロール群に対して，Dunnett 型検定により解析した。
出典：添付資料 4.2.1.1.36（BIOMA-2012-056［参考］）

2.6.2.2.2.6 Tg2576 マウスにおける恐怖条件付け学習試験に対する mAb158 の効果（添付資料 4.2.1.1.37，試験番号 W-20100159［参考］）（添付資料 4.2.1.1.32，試験番号 NSEA2014-015［参考］）

抗 Aβ プロトフィブリル抗体療法が AD に関連する行動障害に影響を与えるかどうかを検討するため，恐怖条件付け学習試験における mAb158 の効果を Tg2576 マウス用いて評価した。「文脈的恐怖条件付け記憶」と「音恐怖条件付け記憶」の指標として，すくみ反応時間を用いた。

添付資料 4.2.1.1.37 では，Tg2576 マウス（雌，4 ヵ月齢，10～15/群）に，mAb158（3, 6, 12 mg/kg/週）を 16 週間，腹腔内投与した。コントロール群は，PBS を投与した。添付資料 4.2.1.1.32 では，Tg2576 マウス（雌，10 ヵ月齢，16～20/群）に，mAb158（50 mg/kg/週）を 12 週間，腹腔内投与した。コントロール群及び同腹仔野生型マウスには，PBS を投与した。

最終投与の翌日から 2 日間にわたる恐怖条件付け学習試験を行った。試験の 1 日目に，マウスをチャンバーに入れて探索行動させた後，音の合図及び電気ショックを与えた。試験の 2 日目，「文脈的恐怖条件付け記憶」試験としてマウスを同じチャンバーに入れ，すくみ反応時間を測定した。その結果，すくみ反応時間を有意に延長する作用はみられなかった。

さらに，「音恐怖条件付け記憶」実験として（添付資料 4.2.1.1.37 のみ），マウスを新規チャンバーに入れ，音合図なし及び有りでのすくみ反応時間を測定し，音合図有りのすくみ反応時間を測定した。その結果，すくみ反応時間を有意に延長する作用はみられなかった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 血漿及び CSF タンパク質へのレカネマブの結合性

ヒト化抗 Aβ 抗体は，他の血漿タンパク質，特にフィブリノゲンに結合して見かけの半減期が短縮する可能性が報告されている（Vugmeyster, et al., 2011）。よって，レカネマブのオフターゲット結合の可能性を調べた。

フィブリノゲンの免疫沈降（添付資料 4.2.1.2.1, 試験番号 BIOMT-2012 001［参考］）

DynaBeads™M-270 エポキシ又はプロテイン A/G アガロースビーズに結合させたレカネマブを健康成人の血漿及び CSF タンパクと免疫沈降させた。検体前処理に免疫沈降を用いた液体クロマトグラフィー/質量分析（IP-LC/MS）により，血漿又 CSF のいずれかで検出されたタンパクは合計 46 種であったが，血漿と CSF の両方で検出されたタンパクは 3 種（フィブリノゲン α，β，γ 鎖）であった。そこで，ヒト血漿から精製したフィブリノゲン鎖を用いて，Aβ プロトフィブリルとレカネマブの結合に対する影響を検討した。

その結果，レカネマブはフィブリノゲンには結合しないこと，レカネマブは Aβ プロトフィブリル存在下でのみフィブリノゲン α を免疫沈降させることが確認された。さらに検出されたフィブリノゲン α は極微量で何らかの副次的な結果の可能性が示唆された。以上より，フィブリノゲンへの結合性がレカネマブの半減期が短い一因である可能性は低いと考えられた。

THBS1 の免疫沈降（添付資料 4.2.1.2.2, 試験番号 AD-TR-060［参考］）

マウス，ラット，サル，健康成人及び AD 患者の血漿を用いて，レカネマブと結合する血漿タンパクを免疫沈降法にて検出し，ウェスタンブロット法により同定した。さらに，SPR 法により結合解析を行った。

その結果，全ての血漿から 150 kDa のタンパクがレカネマブによって免疫沈降された。ヒト血漿から免疫沈降された 150 kDa のタンパクは，マススペクトルにより THBS1 と同定された。ヒト組換え THBS1 とレカネマブを結合させたものと，免疫沈降で得られたものは同一であると確認された。THBS1 は Aβ の N 末端から 3～8 番目のアミノ酸と配列類似性のある領域を持っているが，Aβ の N 末端から 3～8 番目のアミノ酸はレカネマブの線状エピトープと重複している。SPR 法により，レカネマブのヒト型 THBS1 への K_D 値は，4 μmol/L であった。

2.6.2.3.2 免疫原性

2.6.2.3.2.1 マウスにおけるレカネマブの免疫原性（添付資料 4.2.1.2.3，試験番号 W-20090269［参考］）

免疫原性を評価するために，Tg2576 マウス（雌，17 ヵ月齢）にレカネマブ，ヒト IgG 又は媒体（PBS）を 24 mg/kg/日で 14 日間腹腔内投与した。最終投与の 24 時間後に採血し，血漿中の抗ヒト免疫グロブリン活性を ELISA で測定した。データは，レカネマブがこれらの条件下で免疫応答を生成したことを示す（図 2.6.2-26）。Tg2576 マウスにレカネマブ又はヒト IgG を投与することにより，血漿中に抗ヒト IgG 抗体が検出された。

以上から，Tg2576 マウスにおけるレカネマブ投与実験は，抗ヒト IgG 抗体の形成によりレカネマブの効果を適切に評価できないと考えられた。

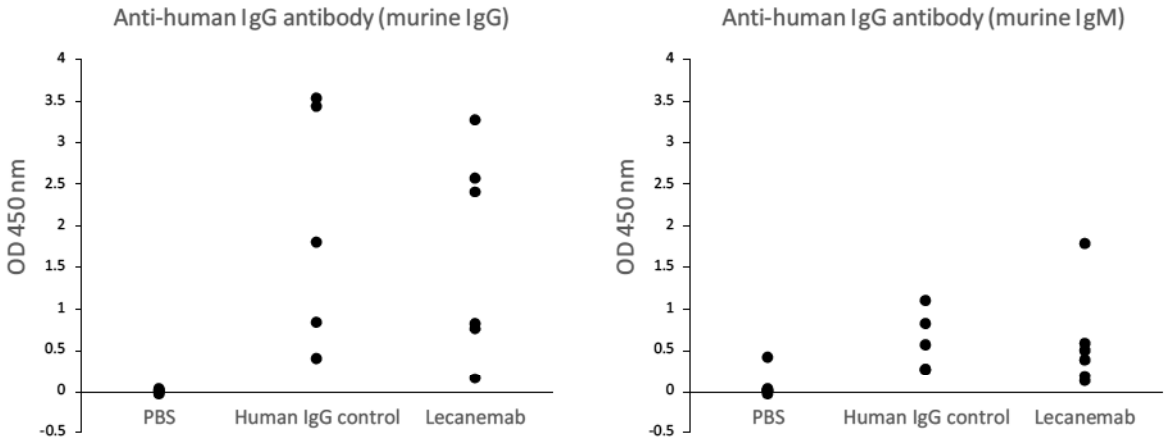


図 2.6.2-26 Tg2576 マウスにおけるレカネマブの免疫原性

レカネマブ（24 mg/kg/day），ヒト IgG コントロール（24 mg/kg/day）及び PBS を 14 日間 Tg2576 マウスに腹腔内投与した（n=5～7）。最終投与の 1 日後に，血漿中の抗ヒト IgG 抗体（マウス IgG 及び IgM）を酵素免疫測定法で測定した。Ig＝ 免疫グロブリン，OD450 nm＝450 nm における光学密度，PBS＝ リン酸緩衝生理食塩水.　出典：添付資料 4.2.1.2.3（W-20090269［参考］）

2.6.2.3.2.2 レカネマブの抗原性予測（添付資料 4.2.1.2.4，試験番号 AD-TR-117［参考］）

ヒト白血球型抗原（HLA）クラス II は，抗原に結合してヘルパーCD4$^+$ T 細胞に提示し，ヘルパーCD4$^+$ T 細胞を活性化することが知られている。レカネマブの抗原性を調べるために，レカネマブの可変領域の HLA クラス II への結合性及び T 細胞エピトープ性を，それぞれ iTope™及び TCED™で in silico 分析した。

iTope

レカネマブ可変領域（1 アミノ酸ずつ重なりをずらしながら合成した 9 アミノ酸ペプチド）と 34 種の HLA クラス II アロタイプの結合ポケットとの結合性を iTope で予測した。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，5 種が中程度の結合性を示すと考えられた。HLA クラス II への強い結合性と T 細胞エピトープ性は相関すると考えられているが，

中程度の結合性も T 細胞応答を引き起こす可能性がある。

TCED

TCED は，EpiScreen T 細胞エピトープマッピングアッセイで以前にスクリーニングされた全て（>10,000）のペプチドの配列を含むデータベースである。TCED の BLAST 検索分析より，以前に同定された T 細胞エピトープとの高い配列相同性を特定した。その結果，重鎖の F32 及び軽鎖の V83 が T 細胞エピトープ性を示す可能性があると考えられた。

これらの結果から，レカネマブの可変領域配列が免疫原性を示す可能性が示唆されたため，さらに ex vivo EpiScreen 解析により T 細胞応答性を評価した（2.6.2.3.2.3 項）。

2.6.2.3.2.3 T 細胞応答性（添付資料 4.2.1.2.5, 試験番号 AD-TR-145［参考］）

レカネマブの免疫原性を評価するため，幅広い HLA 多様性を持つ 25 人の健康成人の末梢血単核細胞（PBMC）を用いて，2 つの ex vivo 試験（EpiScreen：T 細胞増殖試験，インターロイキン 2［IL-2］産生試験）を行った。

EpiScreen タイムコース T 細胞増殖試験

PBMC（2×10^6～3×10^6 cells/mL）をレカネマブ（300 nmol/L）と 37 °C で 5% CO_2 雰囲気下 8 日間培養した。培養 5, 6, 7 及び 8 日後に，培養液を一部取って 96 ウェルプレート中で[^{3}H]チミジンと 18 時間インキュベート後，[^{3}H]チミジンの取り込みを測定した。ベースラインの値と比較して 2.0 倍以上の取り込みがみられ（Stimulation Index［SI］≥2.0）かつ有意差があるもの（P<0.05，媒体コントロール群と t 検定で比較）を陽性とした。経時変化の中の 1 点でも陽性である提供者は，陽性とした。その結果，3 人の PBMC は，T 細胞増殖試験において陽性（SI≥2.0, P<0.05）であった。

EpiScreen IL- 2 ELISpot 試験

IL-2 捕捉抗体をコートした酵素免疫スポットプレートに，PBMC（2×10^6～3×10^6 cells/mL）及びレカネマブ（300 nmol/L）を加え，37 °C の 5% CO_2 雰囲気下 8 日間培養した。培養 8 日後のプレート中の IL-2 量を，ビオチン-ストレプトアビジン系により定量した。2.0 倍以上の IL-2 の産生がみられ（SI≥2.0）かつ有意差があるもの（P<0.05，媒体コントロール群と t 検定で比較）を陽性とした。その結果，2 人の PBMC は，IL-2 産生試験において陽性（SI≥2.0, P<0.05）であった。

25 人の提供者の内の 2 人の PBMC は，T 細胞増殖試験，IL-2 産生試験の両方で陽性となった（陽性率 8%）。一般に，両方の試験で陽性となる割合が 10%以上であるタンパク製剤は，臨床で免疫原性となる危険性が高いと考えられるが，レカネマブの陽性率は 8%と低かったため，臨床で免疫原性となる可能性は低いと考えられた。

2.6.2.3.3 脳微小出血の可能性検討

いくつかの試験の中で，脳微小出血の可能性も検討した（2.6.6.8.3 項）。

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスを用いた検討：（添付資料 4.2.1.1.25［参考］）

Tg2576 マウスマウスを用いた検討：（添付資料 4.2.1.1.30［参考］）（添付資料 4.2.1.1.31［参考］）（添付資料 4.2.1.1.33［参考］）

（添付資料 4.2.1.1.33［参考］）では，脳及びその他の主要な臓器/組織の組織病理学的評価も実施した。

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスでは，細胞内に可溶性 Aβ 凝集体を含むアミロイド蓄積が多く，早い月齢から実質及び血管アミロイドーシスを示しアミロイド斑を生成する（Lord, et al., 2006）。老齢 Tg2576 マウスでは，AD 患者にみられるように，広範囲に及ぶ実質への Aβ 沈着及び脳血管系への Aβ 沈着（脳アミロイドアンギオパチー［CAA］）がみられる。抗 Aβ 抗体は，Tg2576 マウスを含む種々の Tg モデルで CAA 関連の脳微小出血を悪化させることが報告されている（Pankiewicz, et al., 2017; Pfeifer, et al., 2002; Racke, et al., 2005; Wilcock, et al., 2004; Zago, et al., 2013）。

これら試験のいずれにおいても，mAb158 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（2.6.6.8.3 項）。これら試験における Aβ プロトフィブリル量への効果は，2.6.2.2.2.1 項及び 2.6.2.2.2.2 項に記載した。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 カニクイザルにおける安全性薬理エンドポイント（CV 系，CNS 及び呼吸器系）の評価（添付資料 4.2.3.2.1，試験番号 B090486）

レカネマブの CV 系，CNS 及び呼吸器系に対する影響は，カニクイザルを用いた 4 週間間歇投与毒性試験に組み入れて評価した。レカネマブの CV 系，CNS 及び呼吸系に対する影響は認められなかった。本試験は GLP に準拠して実施した。安全性薬理試験のリストは，表 2.6.2-19 に示した。

表 2.6.2-19 カニクイザルを用いた 4 週間間歇投与毒性試験における安全性薬理エンドポイントの評価

評価システム	Method	Timing
CV 系	拡張期/収縮期/平均血圧，脈拍数	投与前，Day 7
	標準四肢誘導による心電図測定（PR 間隔，QRS 時間，RR 間隔，QT 間隔及び QTc [Bazett's 補正]）	投与前，Day 35 Day 61 回復群のみ
CNS	Functional Observation Battery 法 - ケージサイド観察：姿勢，意識，流涙，流涎，神経系，まぶたの位置，視覚/頭の反応 - ケージ外での観察：瞳孔反射，協調運動	投与前，Day 1
	鼓膜温度	投与前，Day 7
呼吸器系	ホールボディープレチスモグラフィー（呼吸回数，一回換気量，分時換気量）	投与前，Day 4 又は 6

レカネマブはカニクイザル（3 例/性/メイン群，2 例/性/回復群）に週 1 回の静脈内投与（投与用量 5, 15, 50 mg/kg）により 4 週間間歇的に投与した（合計 5 回投与，Day 1, 8, 15, 22 及び 29）。
CNS =中枢神経系，CV =心血管，QTc = 心拍数で補正した QT.
出典：添付資料 4.2.3.2.1（B090486）

レカネマブは，カニクイザルにおいて 5 から 50mg/kg の投与量まで CV 系，CNS 及び呼吸器系に影響しなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当せず

2.6.2.6 考察及び結論

AD 患者の脳における Aβ 蓄積が AD の発症と進行に関連することが知られている。Aβ の毒性は，Aβ オリゴマー/プロトフィブリルによると考えられており，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てシナプス障害を誘発することが示唆されている（Nilsberth, et al., 2001; Lacor, et al., 2004）。

In vitro 実験より，レカネマブ及びサロゲートマウス抗体 mAb158 は，共に Aβ プロトフィブリルに選択的に結合することが示された。レカネマブ及び mAb158 の Aβ プロトフィブリルへの結合の IC_{50} 値は，それぞれ 0.56～3.6 及び 5 nmol/L であり，モノマーへの結合の IC_{50} 値は 1000 倍以上大きかった。なお，レカネマブの Aβ プロトフィブリルへの結合の IC_{50} 値（0.56～3.6 nmol/L＝82～530 ng/mL）は，臨床試験 Study BAN2401-A001-101 において 10 mg/kg を隔週で 7 回投与の 24 時間及び 14 日後の CSF 中濃度（それぞれ，263 及び 116 ng/mL；添付資料 5.3.4.2.1）と概ね符合した。SPR 法より，レカネマブは Aβ(1-40)モノマー（k_a: 4.06×10^3～8.08×10^4 $L\cdot mol^{-1}\cdot s^{-1}$; k_d: 6.89×10^{-3}～1.57×10^{-1} s^{-1}）に比較して，Aβ(1-42)プロトフィブリルに速い結合（k_{a1}: 7.79×10^4～7.55×10^5 $L\cdot mol^{-1}\cdot s^{-1}$）及び遅い解離（$k_{d1}$: 9.05×10^{-5}～1.3×10^{-3} s^{-1}）を示した。レカネマブの Aβ(1-42)プロトフィブリル及び Aβ(1-40)モノマーに対する K_{D1} 及び K_D 値は，それぞれ 0.16～1.16 及び 1700～3300 nmol/L であった。これらの結果は，レカネマブが Aβ モノマーより Aβ プロトフィブリルに選択性が高いことを示す。レカネマブの Aβ 種への親和性は，Aβ プロトフィブリルに対して最も高く，Aβ オリゴマーの 8～12 量体，6～8 量体，2～3 量体と Aβ オリゴマーサイズの降順で低くなった。レカネマブのフィブリルへの結合性は，プロトフィブリルよりも 1.4～11 倍低かった。以上より，レカネマブは Aβ モノマーよりもプロトフィブリルに選択的に結合するが，Aβ プロトフィブリルより分子サイズの小さい可溶性 Aβ 凝集体（オリゴマー）及び Aβ プラークの主要構成成分である不溶性 Aβ フィブリルにも結合性を示した。

Aβ ペプチドの N 末端から 2～3 アミノ酸は，レカネマブ結合エピトープの 1 次構造として重要であることが，Aβ の N 末端からアミノ酸を順番に切断した実験から示された。mAb158，mAb158 の Fab フラグメント，レカネマブ及びレカネマブの $F(ab')_2$ フラグメントの Aβ プロトフィブリルへの結合比較実験より，mAb158 及びレカネマブは Fab 構造より $F(ab')_2$ 構造で Aβ プロトフィブリルに高い結合性を有することが示唆された。レカネマブ及び mAb158 は，Aβ の β シート形成を阻害した。この結果は，レカネマブ及び mAb158 が Aβ 凝集体の生成を遅らせて Aβ 凝集体による神経毒性作用を阻害する可能性があることを示唆している。レカネマブは，ラット海馬神経細胞の樹状突起スパインへの Aβ プロトフィブリルの結合を IC_{50} 値 1.2 μg/mL（8.2 nmol/L）で阻害することが確認された。レカネマブは，マウス海馬スライスにおける Aβ オリゴマー誘発 LTP 抑制を回復させた。なお，レカネマブ単独では LTP に影響を与えなかった。この結果は，レカネマブが AD 患者の学習及び記憶を改善する可能性を示唆する。レカネマブは，鶏大脳皮質神経細胞及び SH-SY5Y ヒト神経芽腫細胞における Aβ プロトフィブリル誘発細胞死を抑制した。レカネマブは，ラット中隔野から調製した初代培養神経細胞における Aβ プロトフィブリル誘発神経細胞障害を抑制したが，その後の実験では再現されなかった。これらの結果

は，レカネマブが Aβ 凝集体によって誘発される神経細胞障害を抑制し，AD 患者の認知機能低下の進行を遅らせる可能性があることを示唆する。

レカネマブは，ヒト IgG と同様にヒト FcγRI 及び FcγRIII に結合性を示したが，ヒト FcγRIIb/c には示さなかった。IgG の FcγR への結合は，ミクログリアによる食作用を活性化することが知られている。Fc を介した Aβ 除去作用には FcγRI 及び FcγRIII が関与するが，これはレカネマブのような Aβ の N 末端をエピトープとする抗体に共通の特徴であることが知られている（Bard, et al., 2000; Bard, et al., 2003）。AD 患者ミクログリア培養細胞に Aβ プロトフィブリルを添加すると Aβ が取り込まれたが，その取り込みは Fc 受容体阻害剤で阻害されなかった。レカネマブ存在下では，さらに Aβ の取り込みが増加し，その取り込みは Fc 受容体阻害剤でほとんど阻害された。この結果は，レカネマブによる Aβ 取り込みは Fc 受容体を介すること，レカネマブは Fc 受容体を介さない Aβ 取り込みを Fc 受容体を介する取り込みにシフトさせる可能性を示唆する。以上より，可溶性 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，レカネマブの AD 治療薬としての作用機序に大きく貢献している可能性が示唆された。

他の抗 Aβ 抗体（アデュカヌマブ及びガンテネルマブの類似体）と同じ実験条件下で比較したところ，レカネマブは可溶性 Aβ プロトフィブリルに対して最も高い結合性及び選択性を示した。アデュカヌマブは，レカネマブと同様にプロトフィブリルに対して高い親和性を示したが，速度論的特性は異なっていた：アデュカヌマブは，レカネマブと比較して 2 桁速い k_{a1} 値及び k_{d1} 値を示した。Selkoe（2019）は，「サイズが小さく拡散性があり細胞障害を与える Aβ オリゴマーの中和には，アデュカヌマブよりもこの抗体の方が効率的であるだろう」と示唆している。

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスにおいて，mAb158（3 及び 10 mg/kg/週）及び他のマウスサロゲート抗体 rec158（20 mg/kg/週）の 4 週間投与後の脳の Aβ プロトフィブリル量は，コントロール群と比較して有意に減少した。mAb158 の長期投与（17 週間）実験における Aβ プロトフィブリル量は，0.3 mg/kg/週でコントロール群と比較して有意に減少した。Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスにおいて，Aβ プロトフィブリル量の減少がみられた時の mAb158 の CSF 中濃度（27～1300 ng/mL）は，mAb158 の Aβ プロトフィブリルに対する in vitro IC_{50} 値（5 nmol/L = 740 ng/mL）と同じレベルであった。

Tg2576 マウスにおいて，mAb158（12, 24, 35 及び 50 mg/kg/週）の 18 週間投与後の脳の Aβ プロトフィブリル量は，コントロール群と比較して有意に減少した。mAb158 の 12, 24 及び 35 mg/kg の 18 週間投与により，コントロール群に対して，6E10 陽性 Aβ プラーク（周辺及びコア Aβ プラーク）の減少も観察されたが，チオフラビン S 陽性プラーク（高密度コアプラーク）に変化はみられなかった。mAb158（35 mg/kg/週）の 18 週間投与後に 12 週間休薬したマウスでは，休薬期間中に脳内 Aβ プロトフィブリル量及び Aβ プラーク面積に増加がみられたものの，コントロール群と比較して有意に減少していた。6E10 陽性の Aβ プラークの大きさと蛍光強度の分析より，mAb158 は，大きさが 300 μm^2 未満又は強度が 500 au 未満のプラークを減少させる効果が高いことが示された。これらの結果は，このマウスモデルでは，mAb158 は主に周辺プラークを除去し，コアプラークには作用しないことを示す。なお，Tg2576 マウスにおいて，mAb158（20～50 mg/kg/週）の 2～18 週間投与により Aβ プロトフィブリル量又は Aβ プラークの減少がみられた時の mAb158 の CSF 中濃度（350～1900 ng/mL：添付資料 4.2.2.2.1 の CSF/plasma ratio 0.37%を用いて血漿中濃度から求めた計算値）は，mAb158 の Aβ プロトフィブリルに対する in vitro IC_{50} 値（5 nmol/L = 740 ng/mL）と同じレベルであった。

APP^{NL-G-F} マウスにおいて，mAb158（10 及び 30 mg/kg/週）の 16 週間投与後の脳の Aβ プロトフィブリル量は，コントロール群と比較して有意に減少した。mAb158 の 10 及び 30 mg/kg の 16 週間投与により，コントロール群に対して，82E1 陽性 Aβ プラーク（周辺及びコア Aβ プラーク）の減少も観察された。APP^{NL-G-F} マウスは，Tg-APP_{ArcSwe} マウスと同じく C57BL/6J マウスを遺伝的背景とする。よって，APP^{NL-G-F} マウスにおける mAb158 の中枢での曝露量は，Tg-APP_{ArcSwe} マウスの中枢での曝露量に匹敵すると考えられる。APP^{NL-G-F} マウス及び Tg-APP_{ArcSwe} マウスにおける mAb158（10 mg/kg/週）の効果は同程度であった。

以上より，mAb158 の Aβ プロトフィブリルに対する in vitro IC_{50} 値は，モデルマウス（Tg-APP_{ArcSwe}，Tg2576）で脳内 Aβ プロトフィブリル量の減少がみられた時の mAb158 の CSF 中濃度と同じレベルであり，in vitro データから in vivo の薬効を外挿することは可能であると考えられた。また，レカネマブの Aβ プロトフィブリルに対する in vitro IC_{50} 値は，臨床試験 Study BAN2401-A001-101 において 10 mg/kg を隔週で 7 回投与の 24 時間及び 14 日後の CSF 中濃度と概ね符合したことから，モデルマウスを用いて本薬をヒトに投与した際の有効性を推定することは可能であると考えられた。

Tg2576 マウスを用いて，マウス脳内の Aβ プラーク，Aβ プロトフィブリル及びミクログリアへの rec158 の効果も検討したが，mAb158 と比較して効果は弱かった。rec158 は mAb158 と比較して ADA 産生が高く，rec158 の血漿中濃度が低かったためであると考えられた。

老齢 Tg2576 マウスに mAb158（50 mg/kg/週）を 12 週間，腹腔内投与し，^{18}F-FDG-PET，^{99m}Tc-HMPAO SPECT 及び ^{123}I-IMZ SPECT により，それぞれ局所糖代謝，局所血流量及び神経細胞の生存性を評価した。^{18}F-FDG の脳内濃度は，媒体投与群と比較して有意差はなかったことから，局所糖代謝には影響しないことを示唆する。大脳皮質での ^{99m}Tc-HMPAO の取り込みの増加がみられたことから，局所血流量の増加が示唆された。脳内の ^{123}I-IMZ の取り込みの増加がみられたことから，神経細胞の生存性の増加が示唆された。

Tg2576 マウスにおける恐怖条件付け学習試験では，mAb158（50 mg/kg/週）の 12 週間腹腔内投与によって，すくみ反応時間を有意に延長する作用はみられなかった。Tg2576 マウスを含む AD モデルマウスは，脳内の Aβ 病理を評価するのに適したモデルであるが，その学習障害が AD 患者での認知障害を再現しているかは不明である。

THBS1 は Aβ の N 末端から 3～8 番目のアミノ酸と配列類似性のある領域を持っているが，Aβ の N 末端から 3～8 番目のアミノ酸はレカネマブの線状エピトープと重複している。THBS1 に対するレカネマブの K_D 値は 4 μmol/L であり，レカネマブに対する Aβ プロトフィブリルの IC_{50} 値（0.56～3.6 nmol/L）と比較して高濃度であった。ヒト血漿中の THBS1 のレベルは 50～250 ng/mL と報告されているが（Esemuede, et al., 2004），レカネマブの血漿中濃度（10 mg/kg 隔週投与の定常状態での予測 C_{max} 値 280.5 μg/mL，試験番号 CPMS-BAN2401-002R）と比較して低いため，THBS1 がレカネマブの体内動態に影響する可能性は低いと考えられる。THBS1 は，トロンビン刺激による血小板の活性化を介して，α 顆粒から分泌される。THBS1 欠損マウスでは，トロンビン誘発血小板凝集に減少は見られず，白血球の増加が見られ，肺炎が観察されたことが報告されている（Lawler, et al., 1998）。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，臨床 201 及び 301 試験において報告された肺炎はいず

れも治験薬との因果関係は否定されており，レカネマブと THBS1 の結合性が臨床上重大な懸念となる可能性は低いと考えられる。

レカネマブの免疫原性リスクは，EpiScreen の 2 つの ex vivo 実験で評価した。一般に，両方の試験で陽性となる割合が 10%以上であるタンパク製剤は，臨床で免疫原性となる危険性が高いと考えられるが，レカネマブの陽性率は 8%と低かったため，臨床で免疫原性となる可能性は低いと考えられた。

レカネマブの安全性薬理評価（CV 系，CNS 及び呼吸系）は，カニクイザルを用いた週 1 回の静脈内投与（投与用量 5, 15, 50 mg/kg）による 4 週間間歇投与（合計 5 回投与）の毒性試験に組み入れて実施した。レカネマブは 5 から 50 mg/kg の用量において CV 系，CNS 及び呼吸系に対する影響は認められなかった。

結論として，in vitro 実験より，レカネマブ及びマウスサロゲート抗体 mAb158 は，Aβ プロトフィブリルに対する強力で選択的な抗体であり，Aβ の凝集を阻害すること，Aβ 凝集体によって誘発される神経細胞の生存率低下を部分的に抑制すること，AD 患者ミクログリアにおける Aβ 凝集体の取り込みを促進することが示された。In vivo 実験より，mAb158 は，APP-Tg マウス及び APP ノックインマウスの脳内の Aβ プロトフィブリル及び Aβ プラークを減少させることが示された。これらの結果は，レカネマブが AD の疾患修飾薬となり得ることを示唆している。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

Bard F, Barbour R, Cannon C, Carretto R, Fox M, Games D, et al. Epitope and isotype specificities of antibodies to β-amyloid peptide for protection against Alzheimer’s disease-like neuropathology. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:2023–8.

Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid β-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. Nat Med. 2000;6:916–9.

Dodart JC, May P. Overview on rodent models of Alzheimer’s disease. Curr Protoc Neurosci. 2005;Chapter 9:Unit 9.22.

Esemuede N, Lee T, Pierre-Paul D, Sumpio BE, Gahtan V. The role of thrombospondin-1 in human disease. J Surg Res. 2004;122:135–42.

Götz J, Streffer JR, David D, Schild A, Hoerndli F, Pennanen L, et al. Transgenic animal models of Alzheimer’s disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy. Mol Psychiatry. 2004;9:664–83.

Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Aβ

elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. Science. 1996;274:99–102.

Huttunen HJ, Havas D, Peach C, Barren C, Duller S, Xia W, et al. The acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor CI-1011 reverses diffuse brain amyloid pathology in aged amyloid precursor protein transgenic mice. J Neuropathol Exp Neurol. 2010;69:777–88.

Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, Shoji M, Ashe KH, Younkin SG. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid β protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2001;21:372–81.

Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid β oligomers. J Neurosci. 2004;24:10191–200.

Lawler J, Sunday M, Thibert V, Duquette M, George EL, Rayburn H, et al. Thrombospondin-1 is required for normal murine pulmonary homeostasis and its absence causes pneumonia. J Clin Invest. 1998;101:982–92.

Lord A, Kalimo H, Eckman C, Zhang XQ, Lannfelt L, Nilsson LN. The arctic Alzheimer mutation facilitates early intraneuronal Aβ aggregation and senile plaque formation in transgenic mice. Neurobiol Aging. 2006;27:67–77.

Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Aβ protofibril formation. Nat Neurosci. 2001;4:887–93.

Nilsson P, Saito T, Saido TC. New mouse model of Alzheimer's. ACS Chem Neurosci. 2014;5:499–502.

Pankiewicz JE, Baquero-Buitrago J, Sanchez S, Lopez-Contreras J, Kim J, Sullivan PM, et al. APOE genotype differentially modulates effects of anti-Aβ, passive immunization in APP transgenic mice. Mol Neurodegener. 2017;12:12.

Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, Stalder A, Deller T, Staufenbiel M, et al. Cerebral hemorrhage after passive anti-Aβ immunotherapy. Science. 2002;298:1379.

Racke MM, Boone LI, Hepburn DL, Parsadainian M, Bryan MT, Ness DK, et al. Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid β. J Neurosci. 2005;25:629–36.

Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, Nagata K, Saito T, Strooper BD, et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. EMBO J. 2017;36:2473–87.

Selkoe DJ. Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. Nat Rev Neurol. 2019;15:365–6.

Terai K, Iwai A, Kawabata S, Tasaki Y, Watanabe T, Miyata K, et al. β-amyloid deposits in transgenic mice expressing human β-amyloid precursor protein have the same characteristics as those in Alzheimer's disease. Neuroscience. 2001;104:299–310.

Vugmeyster Y, Szklut P, Wensel D, Ross J, Xu X, Awwad M, et al. Complex pharmacokinetics of a humanized antibody against human amyloid beta peptide, anti-Abeta Ab2, in nonclinical species. Pharm Res. 2011;28:1696–706.

Wilcock DM, Colton CA. Anti-Aβ immunotherapy in Alzheimer's disease: Relevance of transgenic mouse studies to clinical trials. J Alzheimers Dis. 2008;15:555–69.

Wilcock DM, Rojiani A, Rosenthal A, Subbarao S, Freeman MJ, Gordon MN, et al. Passive immunotherapy against Aβ in aged APP-transgenic mice reverses cognitive deficits and depletes parenchymal amyloid deposits in spite of increased vascular amyloid and microhemorrhage. J Neuroinflammation. 2004;1:24.

Zago W, Schroeter S, Guido T, Khan K, Seubert P, Yednock T et al. Vascular alterations in PDAPP mice after anti-Aβ immunotherapy: Implications for amyloid-related imaging abnormalities. Alzheimers Dement. 2013;9:S105–15.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.3.3 副次的薬理試験 7
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 8

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: lecanemab

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Primary Pharmacodynamics						
In Vitro Pharmacodynamics						
Binding affinities of lecanemab and mAb158 to Aβ protofibrils and other Aβ species	No	Competitive ELISA and SPR assay	in vitro	[redacted]	AD-TR-445	4.2.1.1.1
					AD-TR-006	4.2.1.1.2
		Competitive ELISA	in vitro	Eisai Co., Ltd.	M22001	4.2.1.1.38
		SPR assay	in vitro	Eisai Co., Ltd.	M22002	4.2.1.1.39
		Sandwich ELISA	in vitro	Eisai Co., Ltd.	W-20090268	4.2.1.1.3
		Immunodepletion and immunoprecipitation	in vitro	[redacted]	NCL-1120	4.2.1.1.40
Binding affinities to Aβ protofibrils in human AD brain	No	Immunoprecipitation and ECLIA	in vitro	[redacted]	AD-TR-461	4.2.1.1.4
Binding to a truncated Aβ peptides	No	BLI	in vitro	Eisai Inc.	BR-035	4.2.1.1.5
Interaction analysis of lecanemab and Aβ	No	HDX-MS	in vitro	Eisai Co., Ltd.	W-20220659	4.2.1.1.41
Binding of Fab and $F(ab')_2$ fragments of mAb158 and lecanemab to Aβ protofibrils	No	SDS-PAGE and ELISA	in vitro	[redacted]	AD-TR-085	4.2.1.1.6
Binding of Fab fragment of lecanemab to Aβ(1-9)	No	X-ray structure analysis	in vitro	[redacted]	W-20210274	4.2.1.1.7
Effect of lecanemab and mAb158 on β-sheet formation of Aβ	No	Fluorescence intensity of thioflavin T staining	in vitro	Eisai Co., Ltd.	W-20090273	4.2.1.1.8
Effect of lecanemab and mAb158 on Aβ protofibril binding to rat primary hippocampal neurons	No	Immunofluorescent microscopy imaging	in vitro	Eisai Co., Ltd.	W-20090258	4.2.1.1.9
					M09007	4.2.1.1.10

Test Article: lecanemab

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Effect on Aβ aggregates induced toxicity in primary chicken cortical neurons or human neuroblastoma cells	No	MTT	in vitro	[redacted]	CO18660	4.2.1.1.11
Effect of lecanemab and mAb158 on Aβ protofibril- and oligomer-induced neuronal cell toxicity in rat primary medial septum neurons	No	LDH release	in vitro	Eisai Co., Ltd.	W-20090274	4.2.1.1.12
					M09010	4.2.1.1.13
Effect of lecanemab-Aβ adducts on LTP in murine hippocampal slices	No	MEA	in vitro	[redacted]	CO16640	4.2.1.1.14
Binding of lecanemab and mAb158 to human and murine FcγRI	No	SPR and ELISA	in vitro	[redacted]	AD-TR-019	4.2.1.1.15
Binding to human FcγRI, FcγRII, and FcγRIII	No	BLI	in vitro	Eisai Inc.	BR-034	4.2.1.1.16
Binding to human FcRn	No	SPR	in vitro	[redacted]	AD-TR-058	4.2.1.1.17
Effects on Aβ protofibril uptake in murine microglial cell line	No	ELISA	in vitro	[redacted]	AD-TR-123	4.2.1.1.18
Effects on Aβ protofibril uptake in human microglial cells	No	ELISA	in vitro	[redacted]	LMS 0432-02-26207	4.2.1.1.19
In Vivo Pharmacodynamics						
Effect of mAb158 on Aβ-protofibril levels in mice – Short-term administration of mAb158	No	Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (10 – 14 mo)	IP IV	[redacted]	AD-TR-008 Errata	4.2.1.1.20 4.2.1.1.20-2
		Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (12 mo)	IP		AD-TR-014	4.2.1.1.21
		Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (9 – 16 mo)			AD-TR-010	4.2.1.1.22

Test Article: lecanemab

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Effect of mAb158 on Aβ-protofibril levels in mice – Long-term administration of mAb158 (Some other Aβ species were also measured)	No	Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (9 – 10 mo)	IP	[redacted]	AD-TR-007	4.2.1.1.23
		Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (12 – 14 mo)			AD-TR-070	4.2.1.1.24
		Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (18 – 24 mo)			AD-TR-009	4.2.1.1.25
		Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (12 – 14 mo)			AD-TR-011	4.2.1.1.26
Effect of mAb158 on Aβ-protofibril levels in mice – Short-term administration of mAb158 (Some other Aβ species were also measured)	No	Mouse/Tg2576 (12 mo)	IP	[redacted]	AD-TR-443	4.2.1.1.27
		Mouse/Tg2576 (14 mo)		Eisai Co., Ltd.	W-20090278	4.2.1.1.28
		Mouse/Tg2576 (20 mo)			W-20100295	4.2.1.1.29
Effect of mAb158 on Aβ-protofibril levels in mice – Long-term dose-finding of mAb158	No	Mouse/Tg2576 (4 mo)	IP	Eisai Co., Ltd.	W-20090277	4.2.1.1.30

Test Article: lecanemab

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Effect of mAb158 on Aβ-protofibril levels and plaque burden in mice – Long-term dose-finding of mAb158 (Some other Aβ species were also measured)	No	Mouse/Tg2576 (12 mo)	IP	[redacted]	AD-TR-443	4.2.1.1.27
		Mouse/Tg2576 (12.5 mo)		Eisai Co., Ltd.	W-20090276	4.2.1.1.31
		Mouse/Tg2576 (10 mo)			NSEA2014-015	4.2.1.1.32
		Mouse/Tg2576 (12 mo)			W-20100318	4.2.1.1.33
		Mouse/Tg2576 (12 mo)		[redacted]	NCL-1065	4.2.1.1.42
Effect of mAb158 on Aβ-protofibril levels and plaque burden in mice (Some other Aβ species were also measured)	No	Mouse/APP^{NL-G-F} (6 mo)	IP	Eisai Co., Ltd.	M20003	4.2.2.1.43
Effect of rec158 on Aβ-protofibril levels in mice – Short-term administration of rec158	No	Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$ (13 mo)	IP	[redacted]	AD-TR-055	4.2.1.1.34
Comparison of mAb158 and rec158 on Aβ plaques in mice	No	Mouse/Tg2576 (9 mo)	IP	Eisai Co., Ltd.	NSEA2013-025	4.2.1.1.35
A longitudinal multimodal imaging study of the effects of mAb158 on brain function in aged mice	No	Mouse/Tg2576 (19 mo)	IP	Eisai Inc.	BIOMA-2012-056	4.2.1.1.36
Effects of mAb158 on fear conditioning test	No	Mouse/Tg2576 (4 mo)	IP	Eisai Co., Ltd.	W-20100159	4.2.1.1.37
		Mouse/Tg2576 (10 mo)			NSEA2014-015	4.2.1.1.32

Test Article: lecanemab

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Secondary Pharmacodynamics						
An integrated summary of studies investigating the potential interaction of lecanemab with multiple proteins human plasma and CSF	No	ProtoArray Screen and Immunoprecipitation LC-MS experiments	in vitro	Eisai EKC	BIOMT-2012 001	4.2.1.2.1
Identification of lecanemab-binding plasma proteins	No	SDS-PAGE, western blotting, Mass Spectrometry, and SPR	in vitro	[redacted]	AD-TR-060	4.2.1.2.2
Immunogenicity assessment	No	Mouse/Tg2576 (17 mo)	IP	Eisai Co., Ltd.	W-20090269	4.2.1.2.3
In silico analysis of peptide binding to HLA class II and helper $CD4^+$ T cell epitopes	No	iTope™ and TCED™ analyses	in vitro	[redacted]	AD-TR-117	4.2.1.2.4
EpiScreen™ immunogenicity analysis	No	The EpiScreen™ time course T cell assay and IL-2 ELISpot assay	in vitro	[redacted]	AD-TR-145	4.2.1.2.5
Assessment of microhemorrhage in mice	No	Mouse/Tg-APP_{ArcSwe} (18 – 24 mo)	IP	[redacted]	AD-TR-009	4.2.1.1.25
		Mouse/Tg2576 (4 mo)		Eisai Co., Ltd.	W-20090277	4.2.1.1.30
		Mouse/Tg2576 (12.5 mo)			W-20090276	4.2.1.1.31
		Mouse/Tg2576 (12 mo)			W-20100318	4.2.1.1.33
Safety Pharmacology						
Conducted as part of the 4-week repeated-dose toxicity study in monkey	Yes	Cynomolgus monkey	IV	[redacted]	B090486	4.2.3.2.1

Test Article: lecanemab

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Pharmacodynamic Drug Interactions						
No studies were conducted						

Aβ = amyloid β, AD = Alzheimer's disease, BLI = biolayer interferometry, CTD = Common Technical Document, CSF = cerebrospinal fluid, ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, Fab = fragment antigen-binding, FcRn = neonatal Fc receptor, FcγR = Fcγ receptor, GLP = Good Laboratory Practice, HDX-MS = hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry, IL-2 = interleukin-2, IP = intraperitoneal, IV = intravenous, LC-MS = liquid chromatography coupled with mass spectrometry, LDH = lactate dehydrogenase, LTP = long-term potentiation, MEA = multi electrode array, MTT = microculture tetrazolium test, mo = month old, SDS-PAGE = sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SPR = surface plasmon resonance.
a: An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.
b: [redacted]

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験結果は 2.6.2.2 項に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験結果は 2.6.2.3 項に記載した。

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: lecanemab

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP[a]	Study Number
CV system, CNS, and Respiratory system	Monkey/ cynomolgus	IV	lecanemab: 0, 5, 15, 50 mg/kg	0 and 50 mg/kg: 5/sex/group including 2/sex/group for recovery[b] 5 and 15 mg/kg: 3/sex/group	No adverse effects	Yes	B090486

CNS = central nervous system, CV = cardiovascular, GLP = Good Laboratory Practice, IV = intravenous.
a: An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.
b: ECG was recorded in the recovery group during recovery period.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当せず