目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収（投与後の循環血中濃度推移） 6
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 14
2.6.4.6 排泄 14
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 14
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 14
2.6.4.9 考察及び結論 14
2.6.4.10 図表 16
2.6.4.11 参考文献 16

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
Aβ	amyloid β	アミロイドβ
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（あるいは抗レカネマブ抗体）
APP	amyloid precursor protein	アミロイド前駆体タンパク質
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}x)}$	AUC from zero time to fixed time-point x	投与時から投与後時点 x までの濃度-時間曲線下面積（時点 x; 168 時間，384 時間，672 時間）
C_{5min}	concentration at 5 minutes after the dose	投与後 5 分における濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F	absolute bioavailability	絶対バイオアベイラビリティ
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
mAb158	surrogate murine monoclonal antibody of lecanemab	－（レカネマブのマウス IgG2a 相同体）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetics / pharamcodynamics	－（薬物動態／薬力学）
rec158	murine homologous recombinant protein of lecanemab	－（レカネマブのマウス IgG2a 相同体）
^{125}I-rec158	^{125}Iodine-labeled rec158	－（^{125}ヨウ素標識 rec158）
SD	Sprague Dawley	－（ラット系統名）
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
Tg2576	transgenic mice expressing human APP with Swedish mutation	－（トランスジェニックマウス系統名）
$Tg\text{-}APP_{ArcSwe}$	transgenic mice expressing human APP with Arctic and Swedish mutations	－（トランスジェニックマウス系統名）
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

－は該当なしを示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

レカネマブを Sprague Dawley（SD）ラット及びカニクイザルに単回あるいは反復投与したときの薬物動態（PK）を評価した。また，レカネマブのマウス IgG2a 相同体である mAb158 を Tg2576 マウスに単回投与したときの PK についても検討した。さらに，レカネマブ及びレカネマブの別のマウス IgG2a 相同体である rec158 の Tg-APP_{ArcSwe} マウスにおける PK についても検討した。

酵素免疫測定法（ELISA）によるマウス血漿及び希釈緩衝液中 mAb158 の濃度測定，並びにカニクイザル血清中レカネマブの濃度測定について定量法バリデーションを行った。希釈緩衝液は，脳脊髄液（CSF）の代用マトリクスとして使用した。mAb158 の定量範囲は，マウス血漿で 0.2～40 μg/mL，希釈緩衝液で 0.002～0.4 μg/mL であった。サル血清中レカネマブの定量範囲は 0.50～100 μg/mL であった。ELISA によるサル血清中抗レカネマブ抗体（抗薬物抗体；ADA）の濃度測定について定量法バリデーションを行い，定量範囲は 0.1～2 μg/mL であった。さらに追加のバリデーションにより，ELISA によるサル血清中レカネマブの濃度測定法及び電気化学発光（ECL）法によるサル血清中 ADA の検出法が構築された。

雌性 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与（1，5 及び 15 mg/kg）したときの血漿中濃度は，投与後 4～24 時間で最高値に達した後，56.04～104.74 時間の最終消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。この時の最高濃度（C_{max}）及び投与時から投与後 168 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}168h)}$）は 1～15 mg/kg の投与量範囲で投与量公比に従って上昇した。CSF 中 mAb158 濃度推移の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$は，1～5 mg/kg の間では投与量公比に従って増加したが，5～15 mg/kg の間では投与量公比未満の増加であった。1，5 及び 15 mg/kg の各投与量において，mAb158 の CSF 中濃度は血漿中濃度に比べ，それぞれ 0.20%～0.81%，0.13%～0.48%及び 0.06%～0.37%であった。

毒性試験において雌雄 SD ラットにレカネマブを単回静脈内投与（10，30 及び 100 mg/kg）したときの血清中濃度推移を検討した。投与後 5 分における濃度（C_{5min}），$AUC_{(0\text{-}384h)}$あるいは $t_{1/2}$ に顕著な性差は認められなかった。C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}384h)}$は 10～100 mg/kg の投与量範囲で雌雄とも投与量公比に従って増加し，$t_{1/2}$（207.2～278.1 時間）に投与量の違いによる明確な差は認められなかった。

雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内投与（5 及び 50 mg/kg）したとき，血清中濃度の C_{5min}及び$AUC_{(0\text{-}672h)}$は投与量公比に従って増加し，$t_{1/2}$は各投与量でそれぞれ 289.3 時間及び 312.3 時間であった。

レカネマブのサルにおける PK をさらに評価するために，雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内投与あるいは皮下投与（ともに 10 mg/kg）し，血清中濃度を測定した。単回静脈内投与後の血清中レカネマブの PK プロファイルは，低い全身クリアランス（CL：0.189 mL/h/kg）及び小さい定常状態の分布容積（V_{ss}：65.1 mL/kg）を示し，241.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。単回皮下投与後のレカネマブの血清中濃度は 96.0 時間で最高値に達し，270.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。レカネマブの $t_{1/2}$ は単回静脈内投与後及び皮下投与後で同等であった。単回皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティ（F）は 95.9%であった。

毒性試験において雌雄カニクイザルにレカネマブを週 1 回 4 週間反復静脈内投与（5，15 及び

50 mg/kg，合計 5 回投与）したとき，血清中濃度推移に性差はなく，C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$に線形性が認められた。50 mg/kg 投与群の最終投与後の $t_{1/2}$ は，雄で 320 時間，雌で 417 時間であり，週 1 回投与の投与間隔より長かった。そのため，最終投与時の $AUC_{(0\text{-}168h)}$は初回投与後の値に比べ 2.3～2.9 倍に増加した。この試験で ADA は全ての個体で認められなかった。毒性試験において雌雄カニクイザルにレカネマブを週 1 回 39 週間反復静脈内投与（15，50 及び 100 mg/kg，合計 40 回投与）したとき，初回投与日，投与 92 日目及び投与 274 日目における $AUC_{(0\text{-}168h)}$に性差はなく，雌雄ともにほぼ投与量公比に従って増加した。100 mg/kg 投与群における最終投与後の $t_{1/2}$ は，雌雄でそれぞれ 410 時間及び 419 時間であった。投与 92 日目における $AUC_{(0\text{-}168h)}$は全ての用量において初回投与時の値と比較して増加した（2.8～3.8 倍）が，投与 274 日目と投与 92 日目では $AUC_{(0\text{-}168h)}$に差は認められなかった。この試験で ADA は全ての個体で検出されなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 放射性標識化合物

放射性標識レカネマブを用いた検討は実施されていない。^{125}I-rec158 は，rec158 と活性化 ^{125}I を混合して調製され，Tg2576 マウスにおける組織分布試験に用いられた（4.2.2.3.1）。^{125}I-rec158 をマウスに投与した後，放射能を単一光子放射断層撮影（SPECT）でモニターし，臓器中放射能をガンマカウンターで測定した。

2.6.4.2.2 ELISA による分析法

2.6.4.2.2.1 マウス血漿及び CSF 中 mAb158 濃度の定量法バリデーション（添付資料 4.2.2.1.1［試験番号 B09010］，添付資料 4.2.2.1.2［試験番号 B09012］）

ELISA によるマウス血漿（4.2.2.1.1）及び希釈緩衝液（1%スキムミルク及び 0.05% Tween®20 含有リン酸緩衝生理食塩水）（4.2.2.1.2）中の mAb158 の濃度測定について定量法バリデーションを行った。希釈緩衝液は，CSF の代用マトリクスとして使用した。ビオチン化プロトフィブリル及び西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ウサギ抗マウス免疫グロブリン G（IgG）をそれぞれ捕捉抗原及び二次抗体として使用した。

これらの定量法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 B09010 及び B09012）に示した。マウス血漿及び希釈緩衝液中の mAb158 の定量範囲はそれぞれ 0.2～40 μg/mL 及び 0.002～0.4 μg/mL であった。マウス血漿及び希釈緩衝液中の mAb158 は，–20°C 未満で保存した場合，それぞれ 127 日及び 28 日間安定であった。

2.6.4.2.2.2 ラット血清中レカネマブ濃度の測定（添付資料 4.2.3.1.1［試験番号 S09060］）

試験番号 S09060（4.2.3.1.1）において，ELISA によるラット血清中レカネマブ濃度の測定がなされ，測定範囲は 0.25～400 μg/mL であった。

なお，この毒性試験で実施されたレカネマブの濃度測定については完全にバリデートされていない ELISA を用いて行われた。

2.6.4.2.2.3 サル血清中レカネマブ濃度の定量法バリデーション（添付資料 4.2.2.1.3［試験番号 PRD09-018］，添付資料 4.2.2.1.4［試験番号 PRD09-019］，添付資料 4.2.2.1.7［試験番号 M19-0280-01］）

ELISA によるサル血清中レカネマブの濃度測定について定量法バリデーションを行った（4.2.2.1.3，4.2.2.1.4）。ビオチン化プロトフィブリル及びアルカリホスファターゼ結合ヤギ抗ヒト IgG を，それぞれ捕捉抗原及び二次抗体として使用した。

これらの定量法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 PRD09-018 及び PRD09-019）に示した。サル血清中レカネマブの定量範囲は 0.50～100 μg/mL であった。サル血清中レカネマブは，–20°C で保存した場合 6 ヵ月間安定であった。

ELISA によるサル血清中レカネマブの濃度測定法がさらに開発され，定量法バリデーションがなされた（4.2.2.1.7）。ビオチン化プロトフィブリル及びアルカリホスファターゼ結合ヤギ抗ヒト IgG を，それぞれ捕捉抗原及び二次抗体として使用した。

この定量法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 M19-0280-01）に示した。サル血清中レカネマブの定量範囲は 0.500～100 μg/mL であった。この定量法バリデーションの結果は，（1）検量線，（2）選択性，（3）分析内の真度と精度，（4）分析間の真度と精度，（5）希釈直線性，（6）フック効果の許容基準を満たした。

2.6.4.2.2.4 サル血清中抗レカネマブ抗体濃度の定量法バリデーション（添付資料 4.2.2.1.5［試験番号 PRD09-079］，添付資料 4.2.2.1.6［試験番号 PRD09-080］）

ELISA によるサル血清中 ADA の濃度測定について定量法バリデーションを行った（4.2.2.1.5，4.2.2.1.6）。

これらの定量法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 PRD09-079 及び PRD09-080）に示した。サル血清中 ADA の定量範囲は 0.1～2 μg/mL であった。サル血清中 ADA は–20°C で保存した場合 373 日間安定であった。

2.6.4.2.3 ECL による分析法

2.6.4.2.3.1 サル血清中抗レカネマブ抗体の検出法バリデーション（添付資料 4.2.2.1.8［試験番号 M19-0281-01］）

ECL 法によるサル血清中 ADA の検出法が開発され，検出法のバリデーションがなされた（4.2.2.1.8）。

この検出法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 M19-0281-01）に示した。この検出法バリデーションの結果は以下の許容基準を満たした：（1）スクリーニングカットポイントの確立，（2）特異性カットポイントの確立，（3）感度，（4）再現性，（5）選択性，（6）フック効果，（7）drug tolerance。

2.6.4.3 吸収（投与後の循環血中濃度推移）

2.6.4.3.1 mAb158 のマウスにおける単回投与（添付資料 4.2.2.2.1［試験番号 B09013］）

雌性 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与（1，5 及び 15 mg/kg）したときの PK を評価した。投与後 2，4，8，24，72 及び 168 時間に血漿及び CSF を採取し，mAb158 濃度は ELISA で測定した（4.2.2.2.1）。mAb158 の PK パラメータを表 2.6.4-1 に示した。

血漿中濃度は腹腔内投与後 4～24 時間で最高値に達した後，56.04～104.74 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中 mAb158 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$は，1～15 mg/kg の投与量範囲で投与量公比に従って上昇した。CSF 中 mAb158 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$は，1～5 mg/kg の間では投与量公比に従って増加したが，5～15 mg/kg の間では投与量公比未満の増加であった。1，5 及び 15 mg/kg の各投与量において mAb158 の CSF 中濃度は血漿中濃度に比べ，それぞれ 0.20%～0.81%，0.13%～0.48%及び 0.06%～0.37%であり，$AUC_{(0\text{-}168h)}$についてはそれぞれ 0.53%，0.44%及び 0.30%であった。これらの値はアミロイドβ（Aβ）を標的とする抗体を含む他のモノクローナル抗体で報告されている値と近似していた（Wang, et al., 2008; Nitsch and Hock, 2008）。

表 2.6.4-1 雌性 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与した時の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	1	5	15
Pharmacokinetic Parameters for Plasma			
$t_{½}$ (h)	69.70	104.74	56.04
C_{max} (µg/mL)	11.101	52.113	170.080
t_{max} (h)	4	24	8
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	1068.135	6711.346	17,637.855
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µg·h/mL)	1297.104	9876.685	19,977.531
$MRT_{(0\text{-}inf)}$ (h)	97.29	148.38	78.91
Pharmacokinetic Parameters for CSF			
C_{max} (µg/mL)	0.051	0.245	0.562
t_{max} (h)	72	24	24
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	5.638	29.859	53.217

Plasma and CSF concentration profiles of mAb158 in female Tg2576 mice were evaluated after a single intraperitoneal dose. Each parameter was calculated with the mean concentration of 3 or 4 animals. $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from zero time to 168 hours, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, CSF = cerebrospinal fluid, $MRT_{(0\text{-}inf)}$ = mean residence time from time zero extrapolated to infinite time, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, Tg = transgenic, Tg2576 = transgenic mice expressing human APP with Swedish mutation, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (B09013)

2.6.4.3.2 レカネマブ及び rec158 のマウスにおける単回投与（添付資料 4.2.2.2.2［試験番号 AD-TR-059［参考］］）

レカネマブあるいは rec158 を Tg-APP_{ArcSwe} マウス及び non-Tg マウスに単回腹腔内投与したときの，血漿，CSF 並びに脳中のレカネマブ及び rec158 濃度の $t_{1/2}$ を評価し，抗体の消失が標的分子（Aβ）に依存しているかどうかを検討した。レカネマブ及び rec158 濃度は ELISA で測定した（4.2.2.2.2）。

12～13 ヵ月齢の Tg-APP_{ArcSwe} マウス及び 10～14 ヵ月齢の non-Tg マウスを試験に用いた。レカネマブあるいは rec158 をマウスに腹腔内投与し（10 mg/kg），血漿，CSF 及び脳を所定の時点で採取した（n=6/各時間）。雄のみを使用してレカネマブを評価し，雌のみを用いて rec158 を評価

した。レカネマブ投与後 4 時間，24 時間，3 日及び 7 日目，rec158 投与後 4 時間，2 日，7 日，14 日，21 日及び 44 日目の各試料を測定した。血漿，CSF 及び脳中の各抗体濃度を用いて PK 解析を行い，$t_{1/2}$ を算出した（表 2.6.4-2，表 2.6.4-3）。

レカネマブの PK は Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスと non-Tg マウスで類似しており，いずれのマウスでも $t_{1/2}$ は短かった。レカネマブの血漿及び CSF における $t_{1/2}$ は，Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスでともに 1.4 日であり，non-Tg マウスでは 1.6 及び 2.5 日であった。レカネマブの CSF における $t_{1/2}$ が Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスに比べ non-Tg マウスでわずかに長くなった要因は，少ないデータポイントとばらつきの大きさによるものと思われた。Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスと non-Tg マウスでレカネマブの血漿中濃度の $t_{1/2}$ に差がみられなかったことから，Aβ に依存した相違はないと考えられた。脳組織におけるレカネマブの $t_{1/2}$ は，Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスと non-Tg マウスで，それぞれ 3.5 日及び 1.8 日であり，Aβ によってレカネマブが Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスの脳内に長く保持されることが示唆された。血漿，CSF 及び脳組織におけるレカネマブの $t_{1/2}$ は non-Tg マウスでは同等であったが，一方，Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスにおいては脳組織における $t_{1/2}$ が血漿及び CSF の約 2.5 倍となり，脳組織の Aβ によってレカネマブが脳内に長く保持されることが示唆された。

表 2.6.4-2 雄性 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス及び non-Tg マウスにレカネマブを単回腹腔内投与（10 mg/kg）したときの血漿，脳脊髄液及び脳における消失半減期

Matrix	Elimination Half-Life (days)	
	Tg-APP$_{ArcSwe}$	Non-Tg
Plasma	1.4	1.6
Cerebrospinal Fluid	1.4	2.5
Brain	3.5	1.8

Each group/time point consisted of 6 animals, and the half-life was estimated by using results of 3 to 6 animals after excluding results considered to be inappropriate such as blood contamination.
Tg = transgenic, Tg-APP$_{ArcSwe}$ = transgenic mice expressing human amyloid β precursor protein with Arctic and Swedish mutations.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (AD-TR-059)

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス及び non-Tg マウスに rec158 を単回腹腔内投与（10 mg/kg）した PK 試験結果から，rec158 の両マウスにおける血漿中濃度の $t_{1/2}$ は約 6～7 日と算出された。この時の CSF 中濃度の $t_{1/2}$ も両マウスで血漿中の値と同等であった。rec158 の脳中濃度の $t_{1/2}$ は両マウスで異なっており（Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスが 18 日，non-Tg マウスが 9.8 日），Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスの $t_{1/2}$ の方が長かった。Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスの脳中濃度の $t_{1/2}$ は血漿中濃度の値の 2.7 倍であった。

表 2.6.4-3 雌性 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス及び non-Tg マウスに rec158 を単回腹腔内投与（10 mg/kg）したときの血漿，脳脊髄液及び脳における消失半減期

Matrix	Elimination Half-Life (days)	
	Tg-APP$_{ArcSwe}$	Non-Tg
Plasma	6.7	6.5
Cerebrospinal Fluid 1st assay	6.1	6.7
Cerebrospinal Fluid 2nd assay[a]	7.3	9.2
Brain	18.0	9.8

Each group/time point consisted of 6 animals, and the half-life was estimated by using results of 3 to 6 animals after excluding results considered to be inappropriate such as blood contamination.
Tg = transgenic, Tg-APP$_{ArcSwe}$ = transgenic mice expressing human amyloid β precursor protein with Arctic and Swedish mutations.
a: Some mouse samples had insufficient cerebrospinal fluid for conduct of 2nd assay.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (AD-TR-059)

2.6.4.3.3 レカネマブのラットにおける単回投与（添付資料 4.2.3.1.1［試験番号 S09060］）

雌雄 SD ラットにレカネマブを単回静脈内投与（10，30 及び 100 mg/kg）したときのトキシコキネティクスを検討し（4.2.3.1.1），レカネマブの血清中濃度推移の PK パラメータ（C_{5min}，$AUC_{(0\text{-}384h)}$及び $t_{1/2}$）を表 2.6.4-4 に示した。血清中レカネマブ濃度は ELISA で測定した。

雄の C_{5min}，$AUC_{(0\text{-}384h)}$及び $t_{1/2}$ は雌と比較してそれぞれ 1.1～1.2，1.0～1.2 及び 1.0～1.1 倍であり，これら PK パラメータに明確な性差は認められなかった。C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}384h)}$は，雌雄ともに 10～100 mg/kg の投与量範囲で用量依存的に増加した。$t_{1/2}$ は，雌雄でそれぞれ 207.2～251.3 時間（8.6～10.5 日）及び 226.6～278.1 時間（9.4～11.6 日）であり，投与量の違いによる明確な差は認められなかった。

表 2.6.4-4 雌雄 Sprague Dawley ラットにレカネマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移の薬物動態パラメータ

Sex	Dose (mg/kg)	C_{5min} (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}384h)}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
Male	10	279.7±11.6	23,727.3±711.2	278.1±23.8
	30	897.9±42.2	61,222.5±4030.7	229.3±27.8
	100	2458.9±234.9	216,832.0±7945.0	226.6±23.5
Female	10	255.7±17.6	23,135.8±1561.1	251.3±59.2
	30	727.6±43.6	53,621.8±4270.3	207.2±27.3
	100	2257.1±275.2	188,217.9±2825.8	222.9±17.5

Each value represents the mean ±SD of 3 animals.
$AUC_{(0\text{-}384h)}$ = AUC from zero time to 384 hours, C_{5min} = concentration 5 minutes after the dose, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.
出典：添付資料 4.2.3.1.1 (S09060)

2.6.4.3.4 レカネマブのサルにおける単回投与
（添付資料 4.2.3.1.2［試験番号 S09019｛参考｝］，添付資料 4.2.2.2.3［試験番号 B121284｛参考｝］，添付資料 4.2.2.2.4［試験番号 B200685］）

雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内投与（5 及び 50 mg/kg）したときのトキシコキネティクスを検討した（4.2.3.1.2）。血清中のレカネマブ濃度は ELISA で測定した。レカネマブの PK パラメータを表 2.6.4-5 に示した。

C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}672h)}$は 5～50 mg/kg の投与量範囲で投与量公比に従って増加し，$t_{1/2}$ は各投与量でそれぞれ 289.3 時間（12.1 日）及び 312.3 時間（13.0 日）であった。

雄性カニクイザルにレカネマブを単回皮下投与（50 mg/kg）したときの血清中濃度推移を検討した（4.2.2.2.3）。血清中のレカネマブ濃度は ELISA で測定した。

C_{max} 及び最高濃度到達時間（t_{max}）は 472.1 µg/mL 及び 72.0 時間であり，$t_{1/2}$ は 255.6 時間であった（表 2.6.4-5）。

表 2.6.4-5 雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内あるいは皮下投与したときの血清中濃度推移の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Dose (mg/kg)/Route		
	5/IV	50/IV	50/SC
$t_{½}$ (h)	289.3±52.4	312.3±22.8	255.6±51.9
C_{5min} for IV (µg/mL)	139.0±35.1	1336.2±341.7	NA
C_{max} for SC (µg/mL)	NA	NA	472.1±18.2
t_{max} (h)	NA	NA	72.0±27.7
$AUC_{(0\text{-}672h)}$ for IV (µg•h/mL)	21,415.4±2193.2	226,441.7±16,735.6	NA
$AUC_{(0\text{-}840h)}$ for SC (µg•h/mL)	NA	NA	194,842.8±22,096.0
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µg•h/mL)	NC	NC	218,759.0±32,805.5

Values represent the mean ±SD of 3 animals for intravenous administration and 4 animals for subcutaneous administration.
$AUC_{(0\text{-}672/840h)}$ = AUC from zero time to 672/840 hours, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_{5min} = concentration at 5 minutes after the dose, IV = intravenous, NA = not applicable, NC = not calculated, SC = subcutaneous, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.1.2 (S09019)，添付資料 4.2.2.2.3 (B121284)

レカネマブのサルにおける PK をさらに検討するために，雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内投与あるいは皮下投与（ともに 10 mg/kg）し，ELISA で血清中濃度を測定した（4.2.2.2.4）。レカネマブの PK パラメータを表 2.6.4-6 に示した。

単回静脈内投与後の血清中レカネマブの PK プロファイルは，低い CL（0.189 mL/h/kg）及び小さい V_{ss}（65.1 mL/kg）を示し，241.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。単回皮下投与後のレカネマブの血清中濃度は 96.0 時間で最高値に達し，270.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。単回皮下投与後の F は 95.9%であった。

この試験において ADA は，皮下投与後 29 日目の 1 分析サンプル，並びに静脈内及び皮下投与後 57 日目の 4 分析サンプルで検出された（2 サンプル／投与経路）。

表 2.6.4-6 雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内あるいは皮下投与したときの血清中濃度推移の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	IV Administration	SC Administration
	10 mg/kg	10 mg/kg
t_{max} (h)	NA	96.0±63.5
C_{max} (µg/mL)	NA	94.8±6.3
$t_{½}$ (h)	241.4±49.5	270.9±45.1
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	53,400±9900	50,800±4700
$AUC_{(0-24h)}$ (µg·h/mL)	5050±1140	908±279
$AUC_{(0-inf)}$ (µg·h/mL)	55,100±9100	52,900±4100
$MRT_{(0-inf)}$ (h)	344±50	439±15
CL (mL/h/kg)	0.189±0.029	NA
V_{ss} (mL/kg)	65.1±15.5	NA
F (%)	NA	95.9

Each value represents the mean ±SD of 3 animals.
F was calculated by dividing mean $AUC_{(0-inf)}$ after subcutaneous administration by that after intravenous administration.
$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, $AUC_{(0-24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CL = total clearance, C_{max} = maximum observed concentration, F = absolute bioavailability, IV = intravenous, $MRT_{(0-inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, NA = not applicable, SC = subcutaneous, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
出典：添付資料 4.2.2.2.4 (B200685)

2.6.4.3.5 レカネマブのサルにおける反復投与（添付資料 4.2.3.2.1［試験番号 B090486］，添付資料 4.2.3.2.2［試験番号 B100068］，添付資料 4.2.3.6.1［試験番号 B200192］）

雌雄カニクイザルにレカネマブを 5，15 及び 50 mg/kg の投与量で週 1 回 4 週間反復静脈内投与（合計 5 回投与）したときのトキシコキネティクスを検討した（4.2.3.2.1）。血清中のレカネマブ濃度は ELISA で測定した。レカネマブの PK パラメータを表 2.6.4-7 に示した。

初回投与後の血清中濃度推移の C_{5min} 及び $AUC_{(0-168h)}$ は雌雄ともに投与量公比に従って上昇し，性差は認められなかった。投与 29 日目における C_{5min} 及び $AUC_{(0-168h)}$ は全ての用量で初回投与時に比べて増加した。50 mg/kg 最終投与後の $t_{1/2}$ は雌雄でそれぞれ 417 時間及び 320 時間であり，投与間隔より長かった。そのため血清中濃度の蓄積が認められ，投与 29 日目における $AUC_{(0-168h)}$ は，初回投与時に比べ 2.3 から 2.9 倍増加した。

この試験で規定した時点における血清中 ADA を測定したが，ADA は全ての個体で検出されなかった。

表 2.6.4-7 雌雄カニクイザルにレカネマブを 4 週間反復静脈内投与したときの血清中濃度推移の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	N	Day	Male[a]		Female[a]	
			C_{5min} (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (μg·h/mL)	C_{5min} (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (μg·h/mL)
5	3	Day 1	145	10,400	127	8800
	3	Day 29	292	29,700	203	20,800
15	3	Day 1	416	31,300	383	26,000
	3	Day 29	905	82,100	710	65,600
50	5	Day 1	1370	103,000	1210	83,000
	5	Day 29	2640	268,000	1970	189,000
Recovery Group						
Dose (mg/kg)	**N**	**Day**	**Male[b]**		**Female[b]**	
			$AUC_{(0\text{-}840h)}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	$AUC_{(0\text{-}840h)}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
50	2	Day 29	617,000	320	461,000	417

Serum concentration profiles of lecanemab after intravenous doses in cynomolgus monkeys were evaluated after either a single dose (Day 1) or after the 5th weekly dose (Day 29). Lecanemab was administered by rapid infusion.

a: C_{5min} and $AUC_{(0\text{-}168h)}$ values represent the mean of 3 or 5 animals.

b: $AUC_{(0\text{-}840h)}$ and half-life values represent the mean of 2 animals.

$AUC_{(0\text{-}168/840h)}$ = AUC from zero time to 168/840 hours, C_{5min} = concentration 5 minutes after the dose, N = number of animals, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.

出典：添付資料 4.2.3.2.1 (B090486)

雌雄カニクイザルにレカネマブを 15，50 及び 100 mg/kg の投与量で週 1 回 39 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスを検討した（合計 40 回投与）。15 及び 50 mg/kg の投与は 1 回で行い，100 mg/kg の投与は投与日に 2 回に分けて実施した（4.2.3.2.2）。血清中のレカネマブ濃度は ELISA で測定した。レカネマブの PK パラメータを表 2.6.4-8 に示した。

初回投与日，投与 92 日目及び投与 274 日目において $AUC_{(0\text{-}168h)}$に性差は認められず，雌雄ともにほぼ投与量公比に従って増加した。投与 92 日目における $AUC_{(0\text{-}168h)}$は全ての投与量において初回投与時と比較して増加した（2.8～3.8 倍）。しかし，投与 274 日目と投与 92 日目では相違は認められなかった。100 mg/kg 投与群における最終投与後の血清中濃度の消失は遅く，投与 365 日目（投与 274 日目の 1 回目投与から 2187 時間）の血清中レカネマブ濃度は投与 274 日目の投与後 3 時間 5 分（2 回目の投与後 5 分）の濃度の約 2%であった。この時の $t_{1/2}$ は雌雄でそれぞれ 410 時間及び 419 時間であった。

この試験で規定した時点における血清中 ADA を測定したが，ADA は全ての個体で検出されなかった。

表 2.6.4-8 雌雄カニクイザルにレカネマブを 39 週間反復静脈内投与したときの血清中濃度推移の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male[a]		Female[a]	
		$C_{5min/3h5min}$ (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (μg·h/mL)	$C_{5min/3h5min}$ (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (μg·h/mL)
15	Day 1	421	28,100	340[b]	26,900[b]
	Day 92	988	106,000	812	92,100
	Day 274	1170	120,000	937	103,000
50	Day 1	1520	114,000	1280	96,400
	Day 92	3680	405,000	2950	361,000
	Day 274	3310	353,000	2610	293,000
100	Day 1	2270[c]	173,000[c]	2340	171,000
	Day 92	5390	584,000	4190	485,000
	Day 274	4150	463,000	4760	574,000
Recovery Group					
Dose (mg/kg)	**Day**	**Male[d]**		**Female[d]**	
		$AUC_{(0\text{-}2187h)}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	$AUC_{(0\text{-}2187h)}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
100	Day 274	1,960,000	419	2,290,000	410

Lecanemab was administered intravenously by rapid infusion. Serum concentrations were measured after 1st, 14th (Day 92), and 40th (Day 274) dose. The dose of 100 mg/kg was given as 2 doses of 50 mg/kg at 3 hours apart.

$AUC_{(0\text{-}168/2187h)}$ = AUC from zero time to 168/2187 hours, $C_{5min/3h5min}$ = concentration at 5 minutes (15 and 50 mg/kg) or 3 hours 5 minutes (100 mg/kg) after the 1st injection, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.

a: Values represent the means of 4 animals for 15 and 50 mg/kg and 6 animals for 100 mg/kg.

b: Values represent the means of 3 animals.

c: Values represent the means of 5 animals.

d: Values represent the means of 2 animals.

出典：添付資料 4.2.3.2.2 (B100068).

レカネマブの反復投与皮下局所刺激性試験において，雌雄カニクイザルにレカネマブを 1 日 1 回，4 週間（28 日間）皮下投与したときのトキシコキネティクスを検討した（4.2.3.6.1）。血清中のレカネマブ濃度は ELISA で測定した。レカネマブの PK パラメータを表 2.6.4-9 に示した。

C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は反復投与によって増加した。初回投与日及び投与 28 日目において PK パラメータに性差は認められなかった。

この試験で規定した時点における血清中 ADA を測定したが，全ての検体で ADA は検出されなかった。

表 2.6.4-9 雌雄カニクイザルを用いたレカネマブの 4 週間反復皮下局所刺激性試験における血清中濃度推移の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			
		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (μg·h/mL)
10	Day 1	52.4±11.6	24.0±0.0	657±145	NA
	Day 28	1470±110	1.50±1.73	32,000±1300	92,900±3500
Dose (mg/kg)	**Day**	**Female**			
		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (μg·h/mL)
10	Day 1	54.6±15.1	20.0±8.0	797±366	NA
	Day 28	1610±170	5.00±3.83	32,600±4000	90,100±9300

Each parameter represents the mean ±SD of 4 animals.
$AUC_{(0\text{-}24/72h)}$ = AUC from zero time to 24/72 hours, C_{max} = maximum observed concentration, NA = not applicable, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.6.1 (B200192)

2.6.4.3.6 吸収に対する食事の影響

非臨床動物における食餌効果は検討されていない。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ^{125}I-rec158 の Tg2576 及び non-Tg マウスにおける組織への移行と消失（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 BIOMA-2012-057｛参考｝］）

10 ヵ月齢の雌性 non-Tg マウスと 23 ヵ月齢の雌性 Tg2576 マウスに ^{125}I-rec158 を腹腔内投与（0.37 mg/kg）し，14 日間 SPECT により脳や末梢組織への分布を検討した。マウスは 14 日目に屠殺し，ガンマカウンターにより脳内や末梢組織内の放射能濃度を測定した（4.2.2.3.1）。試験結果の概略及び PK 解析結果を 2.6.5.5 項（試験番号 BIOMA-2012-057）に示した。

non-Tg マウスでは脳，心臓，肺，筋肉で Tg2576 マウスに比べ高い放射能濃度を示した。脳内濃度の放射能濃度推移は他の組織と類似していた。脳内濃度の消失相の推移は血漿や血液と同様であった。したがって ^{125}I-rec158 が血漿や他の組織に比べ脳内に長くとどまるという知見はなかった。Tg2576 マウスでは non-Tg マウスに比べて ^{125}I-rec158 投与後の血漿や血液への暴露は小さかった。Tg2576 マウスと non-Tg マウスの血液からの $t_{1/2}$ はそれらの血漿からの $t_{1/2}$ と同等であった。脳内の Aβ 量が多い Tg2576 マウスにおいて脳内や他の末梢組織への保持や分布が大きいという知見はなかった。

以上の結果は，ヒトにおいて短かったレカネマブの $t_{1/2}$ が脳内への取り込みやその他の動態に起因するという仮説を支持するものではなく，末梢組織への特別な取り込みや保持の事実もなかった。

2.6.4.4.2 レカネマブの血球，血漿及び血清への移行（添付資料 5.3.2.3.1［試験番号 EIS-R1912R1｛参考｝］）

免疫沈降及び液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を組み合わせたレカネマブのヒト血清中濃度測定法を用いて，レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合あるいは血球への移行を評価した（5.3.2.3.1）。試験結果の概略を 2.6.5.6 項（試験番号 EIS-R1912R1）

に示した。

被験者より同時に採取した血漿試料と血清試料のレカネマブ濃度を比較した。その結果，血漿中レカネマブ濃度は血清中レカネマブ濃度と同等であり，レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合は低いと考えられた。

レカネマブの血球への移行については，健常成人，健常高齢者及びアルツハイマー型認知症患者から得た 3 種類の血液を用いて実施した。レカネマブ（12，112.5 μg/mL）を血液に添加しインキュベーションした後，血漿中のレカネマブ濃度を測定した。同時に，血液と同じ既知濃度の血漿試料を調製し，血液添加試料から得られた血漿中レカネマブ濃度と比較することによりレカネマブの血球への移行性を評価した。調製された両血漿試料のレカネマブ濃度の差はいずれの被験者においても 20%程度であった。以上のように，血液にレカネマブを添加した後の血漿中濃度と，血漿にレカネマブを添加したときの血漿中濃度に大きな差が認められなかったことから，レカネマブの血球移行性は低いと考えられた。

2.6.4.4.3 胎盤通過

レカネマブの胎盤通過試験は検討されていない。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

レカネマブの代謝試験は検討されていない。

2.6.4.6 排泄

レカネマブの排泄試験は検討されていない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

非臨床 in vivo における薬物間相互作用試験は検討されていない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は検討されていない。

2.6.4.9 考察及び結論

雌性 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与（1，5 及び 15 mg/kg）したときの mAb158 の血漿中及び CSF 中濃度は，それぞれ 1～15 mg/kg 及び 1～5 mg/kg の投与量範囲で線形の PK を示した。mAb158 の CSF 中濃度は血漿中濃度に比べ 0.06%～0.81%の範囲であり，投与量に関係なくおおむね一定であった。これらの値は Aβ を標的とする抗体を含む他のモノクローナル抗体で報告されている値と近似していた（Wang, et al., 2008; Nitsch and Hock, 2008）。

毒性試験において雌雄 SD ラットにレカネマブを単回静脈内投与（10，30 及び 100 mg/kg）したときの血清中濃度の C_{5min}，$AUC_{(0\text{-}384h)}$及び $t_{1/2}$ に顕著な性差は認められなかった。C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}384h)}$は 10～100 mg/kg の投与量範囲で雌雄ともに投与量公比に従って増加し，$t_{1/2}$（207.2～278.1 時間）に投与量の違いによる明確な差は認められなかった。

雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内投与（5 及び 50 mg/kg）したとき，血清中濃度の C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}672h)}$は投与量公比に従って増加し，$t_{1/2}$ は各投与量でそれぞれ 289.3 時間（12.1 日）

及び 312.3 時間（13.0 日）であった。

雄性カニクイザルにレカネマブを単回静脈内投与あるいは皮下投与（ともに 10 mg/kg）し，レカネマブのサルにおける PK をさらに評価した。単回静脈内投与後の血清中レカネマブの PK プロファイルは，低い CL（0.189 mL/h/kg）及び小さい V_{ss}（65.1 mL/kg）を示し，241.4 時間（10.1 日）の $t_{1/2}$ で消失した。単回皮下投与後のレカネマブの血清中濃度は 96.0 時間で最高値に達し，270.9 時間（11.3 日）の $t_{1/2}$ で消失した。レカネマブの $t_{1/2}$ は単回静脈内投与後及び皮下投与後で同等であり，単回皮下投与後の F は 95.9%であった。

毒性試験において雌雄カニクイザルにレカネマブを週 1 回反復静脈内投与（5～100 mg/kg）したとき，血清中濃度推移に性差はなく，線形性が認められた。$t_{1/2}$ は 320～419 時間であり，週 1 回投与の投与間隔より長かったため，レカネマブの蓄積性（初回投与時に比べて 2.3～3.8 倍増加）が観察された。この試験で ADA はいずれの個体でも検出されなかった。

101 試験（BAN2401-A001-101）の単回投与漸増試験コホートでのレカネマブの血清中 $t_{1/2}$ は 85.2～163 時間の範囲であった。臨床試験に入った治療用モノクローナル抗体のレビューでは，30 分から 32 日までの幅広い $t_{1/2}$ が報告されており（Keizer, et al., 2010），これら抗体の中ではレカネマブの $t_{1/2}$ は比較的短いことが示唆された。また，マウス，ラット及びカニクイザルにおける mAb158／レカネマブの $t_{1/2}$ は，他のモノクローナル抗体で報告されている値の範囲内であった。

レカネマブの比較的短いヒト $t_{1/2}$ にかかわる特性について in vitro で検討した。フィブリノーゲンなどの凝固に関与する血漿タンパク質及び血球へのレカネマブの分配は限定的であり，ヒトにおけるレカネマブの短い $t_{1/2}$ は，血漿タンパク質への結合又は血球への移行性に起因する可能性がないことが示唆された。

IgG 抗体の長い血清中半減期は，胎児性 Fc 受容体（FcRn）に起因するとされている（Deng, et al., 2012）。IgG 抗体と FcRn の相互作用は pH に依存しており，pH 6 では IgG 抗体が FcRn に結合し，pH 7.4 では受容体から解離する。pH 6 での高い結合親和性だけでなく，pH 7.4 での低い結合親和性も IgG 抗体の全身クリアランスを低下させる可能性がある（Deng, et al., 2010）。2.6.2.2.1.14 項において，ヒト FcRn とレカネマブの間の比較的高い親和性が pH 6 で観察され，レカネマブと FcRn の間の低いが特異的な相互作用が pH 7.4 で観察された。これらのことが，レカネマブの短い血清中半減期の要因になっている可能性が推察された。

レカネマブの代謝及び排泄に関する試験は実施していない。内因性 IgG はリソソームにおいてペプチド及びアミノ酸に分解され，排出されることが報告されている（Roopenian et al., 2007; Wang et al., 2008）。よって，レカネマブも同様に，ペプチド及びアミノ酸に分解され，排泄されると考えられる。また，IgG は乳汁中に排泄されるとの報告があることから（Van de Perre, 2003; Palmeira et al., 2009），レカネマブも乳汁中に排泄されると考えられる。

レカネマブの胎盤通過性の試験は実施していないが，IgG は FcRn に結合し，胎盤を通過することが報告されていることから（Roopenian et al., 2007; Palmeira et al., 2012），FcRn に結合するレカネマブも胎盤を通過し胎児に移行する可能性がある。

以上，レカネマブの PK の特徴を SD ラット及びカニクイザルを用いて評価し，レカネマブ，mAb158 又は rec158 の PK の特徴を野生型マウス及びトランスジェニックマウスを用いて評価した。これらの試験結果は，動物におけるレカネマブの薬物動態特性，PK/PD の関係性，並びに

適応症におけるヒトのリスク査定のために暴露に基づく安全性マージンを評価する上で適切であり，十分なものであると考える。

2.6.4.10 図表

図表は，本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Deng R, Jin F, Prabhu S, Iyer S. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8:141–60.

Deng R, Loyet KM, Lien S, Iyer S, DeForge LE, Theil F-P, et al. Pharmacokinetics of humanized monoclonal anti-tumor necrosis factor-α antibody and its neonatal Fc receptor variants in mice and cynomolgus monkeys. Drug Metab Dispos. 2010;38:600–5.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493–507.

Nitsch RM, Hock C. Targeting β-amyloid pathology in Alzheimer's disease with Aβ immunotherapy. Neurotherapeutics. 2008;5:415–20.

Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MMS. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20:528–35.

Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646.

Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7:715–25.

Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine. 2003;21:3374–6.

Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:548–58.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 14
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 17
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 18
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 18
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 18
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo 19
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro 19
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 19
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 19
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 19
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 19
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 19
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 19

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: lecanemab, mAb158, anti-lecanemab antibody, rec158, ^{125}I/I-rec158

Type of Study/Description	GLP[a]	Test Article	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Analytical Method and Validation							
Validation	No	mAb158	Mouse plasma	in vitro	Eisai Co., Ltd.	B09010	4.2.2.1.1
Validation	No	mAb158	Dilution buffer (substitute for mouse CSF)	in vitro	Eisai Co., Ltd.	B09012	4.2.2.1.2
Validation	No	Lecanemab	Monkey serum	in vitro	[redacted]	PRD09-018	4.2.2.1.3
Stability	No	Lecanemab	Monkey serum	in vitro	[redacted]	PRD09-019	4.2.2.1.4
Validation	No	Anti-lecanemab antibody	Monkey serum	in vitro	[redacted]	PRD09-079	4.2.2.1.5
Stability	No	Anti-lecanemab antibody	Monkey serum	in vitro	[redacted]	PRD09-080	4.2.2.1.6
Validation	No	Lecanemab	Monkey serum	in vitro	[redacted]	M19-0280-01	4.2.2.1.7
Validation	No	Anti-lecanemab antibody	Monkey serum	in vitro	[redacted]	M19-0281-01	4.2.2.1.8
Plasma/Serum Concentration-Time Profile							
Single-dose PK	No	mAb158	Tg2576 mice	IP	Eisai Co., Ltd.	B09013	4.2.2.2.1
Single-dose PK in plasma, CSF, and brain	No	Lecanemab rec158	Tg-APP$_{ArcSwe}$ mice non-Tg mice	IP	[redacted]	AD-TR-059	4.2.2.2.2
Single-dose PK	Yes/No[b]	Lecanemab	Rats	IV	Eisai Co., Ltd.	S09060	4.2.3.1.1
Single-dose PK	No	Lecanemab	Monkeys	IV	Eisai Co., Ltd.	S09019	4.2.3.1.2

Test Article: lecanemab, mAb158, anti-lecanemab antibody, rec158, ^{125}I/I-rec158

Type of Study/Description	GLP[a]	Test Article	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Single-dose PK	No	Lecanemab	Monkeys	SC	[redacted]	B121284	4.2.2.2.3
Single-dose PK	No	Lecanemab	Monkeys	IV, SC	[redacted]	B200685	4.2.2.2.4
4-Week repeated-dose PK	Yes	Lecanemab	Monkeys	IV	[redacted]	B090486	4.2.3.2.1
39-Week repeated-dose PK	Yes	Lecanemab	Monkeys	IV	[redacted]	B100068	4.2.3.2.2
4-Week repeated-dose PK (4-Week local irritation study)	Yes	Lecanemab	Monkeys	SC	[redacted]	B200192	4.2.3.6.1
Distribution							
Biodistribution	No	^{125}I/I-rec158	Tg2576 mice	IP	Eisai Inc.	BIOMA-2012-057	4.2.2.3.1
Partitioning in blood	No	Lecanemab	Human blood	in vitro	[redacted]	EIS-R1912R1	5.3.2.3.1
Metabolism: No studies have been conducted.							
Excretion: No studies have been conducted.							
Other Pharmacokinetic Studies: No studies have been conducted.							

a: An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

b: Toxicokinetics under non-GLP.

CSF = cerebrospinal fluid, CTD = common technical document, IP = intraperitoneal, IV = intravenous, mAb158 = surrogate murine monoclonal antibody of lecanemab, PK = pharmacokinetics, rec158 = murine homologous recombinant protein of lecanemab, SC = subcutaneous, Tg = transgenic, Tg2576 mice = transgenic mice expressing human APP (amyloid β precursor protein) with Swedish mutation, Tg-APP$_{ArcSwe}$ mice = transgenic mice expressing human APP with Arctic and Swedish mutations.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: mAb158, lecanemab

Study Number	**B09010**	**B09012**		**PRD09-018, PRD09-019**
Location in CTD	**4.2.2.1.1**	**4.2.2.1.2**		**4.2.2.1.3, 4.2.2.1.4**
Species	Mice	Mice		Monkeys
Analyte	mAb158	mAb158		Lecanemab
Sample Matrix	Plasma	Dilution buffer		Serum
Assay	ELISA	ELISA		ELISA
Internal Standard	NA	NA		NA
		Dilution 1	Dilution 2	
Quantification Range (µg/mL)	0.2 to 40	0.002 to 0.4		0.50 to 100
Coefficient of Determination	0.99915 to 0.99994	0.99883 to 0.99998	0.99959 to 0.99993	0.999 to 1.000
Accuracy of Calibration Standards (%)	within ±12.7	within ±16.7	within ±19.3[a]	within ±16.6
Intraday Assay [b]				
Accuracy (%)	within ±9.0	within ±10.3	within ±7.5	within ±17.2
Precision (%)	within 6.7	within 6.9	within 4.6	within 9.0
Interday Assay [b]				
Accuracy (%)	within ±6.2	within ±10.9	within ±5.4	within ±14.6
Precision (%)	within 8.1	within 10.3	within 7.3	within 12.2
Dilution Reproducibility [c]				
Accuracy (%)	within ±8.6	within ±10.7		within ±15.6
Precision (%)	within 3.4	within 6.4		within 9.1
Recovery (%) [d]	96.7 to 98.5	91.5 to 106.0 (dilution buffer) 86.9 to 119.2 (murine CSF)		85.2 to 108.0
Stability	127 days below –20 °C	28 days below –20 °C		6 months at –20 °C [e]

Test Article: mAb158, lecanemab

Study Number	**B09010**	**B09012**	**PRD09-018, PRD09-019**
Location in CTD	**4.2.2.1.1**	**4.2.2.1.2**	**4.2.2.1.3, 4.2.2.1.4**

CSF = cerebrospinal fluid, CTD = common technical document, Dilution 1 = 5 µL of sample was added to 495 µL of dilution buffer, Dilution 2 = 2 µL of sample was added to 198 µL of dilution buffer, Dilution buffer = phosphate-buffered saline containing 1% skim milk and 0.05% Tween 20, substitute for cerebrospinal fluid (CSF), ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IgG = immunoglobulin G, mAb158 = surrogate murine monoclonal antibody of lecanemab, NA = not applicable.

a: Accuracy at 10 ng/mL was 21.1% in 1 out of 6 batch.

b: Intraday and interday assays were conducted at 0.2, 5, and 40 µg/mL for murine plasma; 0.002, 0.004, 0.04, 0.1, and 0.4 µg/mL for dilution buffer; and 0.50, 1.00, 25.0, and 100 µg/mL for monkey serum.

c: Dilution reproducibility was determined at 100 and 500 µg/mL for murine plasma, 1 and 5 µg/mL for dilution buffer, and 500 and 2000 µg/mL for monkey serum.

d: Recovery was determined at 0.3, 3, and 30 µg/mL for murine plasma; 0.005, 0.05, and 0.3 µg/mL for dilution buffer and murine CSF; and 1.50, 15.0 and 75.0 µg/mL for monkey serum.

e: Stability of lecanemab in the monkey serum was extended from 31 days (Study PRD09-018, 4.2.2.1.3) to 6 months (Study PRD09-019, 4.2.2.1.4).

Additional Information: For mice, biotinylated protofibril and horseradish peroxidase-rabbit anti-mouse IgG were used as antigen and second antibody, respectively. The concentrations obtained from 6 blank murine plasma samples and pooled murine CSF were below the lower limit of quantification. For monkeys, biotinylated protofibril and alkaline phosphatase-goat anti-human IgG were used as antigen and second antibody, respectively. The concentrations obtained from 6 blank monkey serum samples were below the lower limit of quantification.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Study Numbers: PRD09-079, PRD09-080 **Location in CTD: 4.2.2.1.5, 4.2.2.1.6** **Test Article: Anti-lecanemab antibody**

Species	Monkeys
Analyte	Anti-lecanemab antibody
Sample Matrix	Serum
Assay	ELISA
Internal Standard	NA
Quantification Range (µg/mL)	0.1 to 2
Coefficient of Determination	0.997 to 1.000
Accuracy of Calibration Standards (%)	within ±18.1
Intraday Assay [a]	
Accuracy (%)	within ±5.6
Precision (%)	within 8.9
Interday Assay [a]	
Accuracy (%)	within ±5.2
Precision (%)	within 8.7
Dilution Reproducibility	
Accuracy (%)	NA
Precision (%)	NA
Recovery (%)	NA
Stability [b]	373 days at –20 °C

CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IgG = immunoglobulin G, NA = not applicable.

a: Intraday and interday assays were conducted at 0.1, 0.25, 0.5, and 2 µg/mL for monkey serum.

b: Stability of anti-lecanemab antibody in the monkey serum was extended from 92 days (Study PRD09-079, 4.2.2.1.5) to 373 days (Study PRD09-080, 4.2.2.1.6). Study PRD09-080 (4.2.2.1.6) provides stability of anti-lecanemab antibody in monkey serum.

Additional Information: Anti-lecanemab polyclonal antibody as the positive control was IgG purified from rabbit serum. Samples were added to the wells coated with lecanemab, and then biotinylated lecanemab, streptavidin-horseradish peroxidase, and tetramethylbenzidine were added sequentially following a wash for each step. After adding sulfuric acid, absorbance was measured. For 9 out of 10 individual sera, blank values were below the lower limit of quantification. In a nonspiked sample for 1 individual, nonspecific reaction was observed. Adding lecanemab of 1/3 amount of anti-lecanemab antibody was able to lower absorbance value to the background level.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Study Number: M19-0280-01 **Location in CTD: 4.2.2.1.7** **Test Article: lecanemab**

Species	Monkeys
Analyte	Lecanemab
Sample Matrix	Serum
Assay	ELISA
Internal Standard	NA
Quantification Range (μg/mL)	0.500 to 100
Coefficient of Determination	1
Accuracy of Calibration Standards (%)	within ±9.1
Intraday Assay [a]	
Accuracy (%)	within ±8.4
Precision (%)	within 5.5
Interday Assay [a]	
Accuracy (%)	within ±3.1
Precision (%)	within 7.1
Dilution Reproducibility and Hook Effect	
Accuracy (%)	The values of D1 (10-fold) and D2 (100-fold) were −2.8% and −6.4%, respectively.
Precision (%)	The values of D1 (10-fold) and D2 (100-fold) were 2.8% and 3.1%, respectively.
Hook Effect	The results show no hook effect.
Recovery (%)	NA
Stability	NA

CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NA = not applicable.

a: Intraday and interday assays were conducted at 0.500, 1.50, 15.0, 75.0, and 100 μg/mL for monkey serum.

Additional Information: none.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Study Number: M19-0281-01 **Location in CTD: 4.2.2.1.8** **Test Article: Anti-lecanemab antibody**

Species	Monkeys
Analyte	Anti-lecanemab antibody
Sample Matrix	Serum
Assay	ECL
Internal Standard	NA
Establishment of Screening Cut Point	Normalization factor of this measurement method was calculated as 1.09.
Establishment of Specificity Cut Point	Specificity cut point was calculated as 31.1.
Sensitivity	The sensitivity concentration was defined as 0.488 ng/mL or less.
Reproducibility	Reproducibility of quality control samples met the acceptance criteria. Normalization factor for titer cut point was calculated as 1.17. Reproducibility of titer met the acceptance criteria.
Selectivity	Possible to judge as positive in case of 100 ng/mL of positive control-spiked individual serum.
Hook Effect	There was no hook effect.
Drug Tolerance	One hundred ng/mL of positive control-spiked serum was detectable in presence of 50,000 ng/mL of lecanemab and 500 ng/mL of positive control-spiked serum was detectable in presence of 100,000 ng/mL of lecanemab.

CTD = common technical document, ECL = electrochemiluminescence, NA = not applicable.

Additional Information: none.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

Pharmacokinetics of mAb158 in Female Tg2576 Mice Study Number: B09013 Location in CTD: 4.2.2.2.1 Test Article: mAb158

Species	Mice	Mice	Mice
Strain	Tg2576	Tg2576	Tg2576
Sex/Number of Animals	Female/4/time point	Female/4/time point	Female/4/time point
Feeding Condition	Non-fasted	Non-fasted	Non-fasted
Vehicle/Formulation	PBS	PBS	PBS
Method of Administration	IP	IP	IP
Dose (mg/kg)	1	5	15
Sample	Plasma, CSF	Plasma, CSF	Plasma, CSF
Analyte/Assay	mAb158/ELISA	mAb158/ELISA	mAb158/ELISA
PK Parameters for Plasma			
$t_{½}$ (h)	69.70	104.74	56.04
C_{max} (µg/mL)	11.101	52.113	170.080
t_{max} (h)	4	24	8
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg•h/mL)	1068.135	6711.346	17,637.855
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µg•h/mL)	1297.104	9876.685	19,977.531
$MRT_{(0\text{-}inf)}$ (h)	97.29	148.38	78.91
PK Parameters for CSF			
C_{max} (µg/mL)	0.051	0.245	0.562
t_{max} (h)	72	24	24
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg•h/mL)	5.638	29.859	53.217

Lot number of mAb158 used in this study was 090608. Each parameter was calculated with the mean concentration of 3 or 4 animals.
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from zero time to 168 hours, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, C_{max} = maximum observed concentration, CSF = cerebrospinal fluid, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IP = intraperitoneal, mAb158 = surrogate murine monoclonal antibody of lecanemab, $MRT_{(0\text{-}inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, PBS = phosphate buffered saline, PK = pharmacokinetic, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, Tg2576 mice = transgenic mice expressing human APP (amyloid β precursor protein) with Swedish mutation, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
Additional Information: After IP dose to Tg2576 mice, mAb158 in plasma showed linear pharmacokinetics from 1 to 15 mg/kg. The mean C_{max} and $AUC_{(0\text{-}168h)}$ values in the CSF increased in a dose-proportional manner between 1 and 5 mg/kg and increased in a less than dose-proportional manner between 5 and 15 mg/kg. The mean ratios of mAb158 concentration in the CSF versus that in plasma were 0.20% to 0.81%, 0.13% to 0.48%, and 0.06% to 0.37% at 1, 5, and 15 mg/kg, respectively.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Pharmacokinetics of Lecanemab and rec158 in Female Tg2576 and Non-Tg Mice **Study Number: AD-TR-059** **Location in CTD: 4.2.2.2.2** **Test Article: lecanemab, rec158**

Species	Mice	Mice	Mice	Mice
Strain	Tg-APP$_{ArcSwe}$	non-Tg littermates	Tg-APP$_{ArcSwe}$	non-Tg littermates
Sex/Number of Animals	Male/6/time point	Male/6/time point	Female/6/time point	Female/6/time point
Feeding Condition	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Vehicle/Formulation	PBS	PBS	PBS	PBS
Method of Administration	IP	IP	IP	IP
Dose (mg/kg)	10	10	10	10
Sample	Plasma, CSF, brain	Plasma, CSF, brain	Plasma, CSF, brain	Plasma, CSF, brain
Analyte/Assay	Lecanemab/ELISA	Lecanemab/ELISA	rec158/ELISA	rec158/ELISA
Half-Life Estimated (days)				
Plasma	1.4	1.6	6.7	6.5
CSF	1.4	2.5	6.1, 7.3	6.7, 9.2
Brain	3.5	1.8	18.0	9.8

Lot numbers of lecanemab and rec158 used in this study were [redacted] and 101108, respectively. Sampling points were 4 and 24 hours, and 3 and 7 days after dosing for lecanemab, and 4 hours, and 2, 7, 14, 21 and 44 days after dosing for rec158. The half-lives were estimated by using 3 to 6 animal results/time point.

CSF = cerebrospinal fluid, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IP = intraperitoneal, PBS = phosphate buffered saline, rec158 = murine homologous recombinant protein of lecanemab, Tg = transgenic, Tg-APP$_{ArcSwe}$ mice = transgenic mice expressing human APP (amyloid β precursor protein) with Arctic and Swedish mutations.

Additional Information: Lecanemab and rec158 plasma half-lives were not target dependent (similar in Tg and non-Tg mice). Lecanemab and rec158 half-lives in the CSF were similar in Tg and non-Tg mice, and there was no obvious lengthening of the half-life in the CSF compared to the plasma either of the antibodies. Lecanemab and rec158 half-lives in the brain were target dependent (longer in Tg than non-Tg). Lecanemab and rec158 half-lives in Tg-mouse brain were longer than those in plasma.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Pharmacokinetics of Lecanemab in Rats　　Study Number: S09060　　Location in CTD: 4.2.3.1.1　　Test Article: lecanemab

Species/Strain	Rats/SD	Rats/SD	Rats/SD	Rats/SD	Rats/SD	Rats/SD
Sex/Number of Animals	Male/3	Male/3	Male/3	Female/3	Female/3	Female/3
Feeding Condition	Non-fasted					
Vehicle/Formulation	[redacted], [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted]					
Method of Administration	IV					
Dose (mg/kg)	10	30	100	10	30	100
Sample	Serum					
Analyte/Assay	Lecanemab/ELISA					
PK Parameters						
$t_{½}$ (h)	278.1±23.8	229.3±27.8	226.6±23.5	251.3±59.2	207.2±27.3	222.9±17.5
C_{5min} (µg/mL)	279.7±11.6	897.9±42.2	2458.9±234.9	255.7±17.6	727.6±43.6	2257.1±275.2
$AUC_{(0-384h)}$ (µg•h/mL)	23,727.3±711.2	61,222.5±4030.7	216,832.0±7945.0	23,135.8±1561.1	53,621.8±4270.3	188,217.9±2825.8

Lot number of lecanemab used in this study was [redacted]. Each parameter represents the mean ± standard deviation of 3 animals.

$AUC_{(0-384h)}$ = AUC from zero time to 384 hours, C_{5min} = concentration at 5 minutes after the dose, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IgG = immunoglobulin G, IV = intravenous, PK = pharmacokinetic, SD = Sprague Dawley, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.

Additional Information: Serum levels of lecanemab were determined by the ELISA with biotinylated protofibrils (capture antigen) and alkaline phosphatase labeled goat anti-human IgG (detection antibody). Quantification range was 0.25 to 400 µg/mL. The mean C_{5min} and $AUC_{(0-384h)}$ of lecanemab in rats increased dose-dependently.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Pharmacokinetics of Lecanemab in Monkeys　　**Test Article: lecanemab**

Study Numbers	**S09019**	**S09019**	**B121284**
Location in CTD	**4.2.3.1.2**	**4.2.3.1.2**	**4.2.2.2.3**
Species/Strain	Monkeys/Cynomolgus	Monkeys/Cynomolgus	Monkeys/Cynomolgus
Sex/Number of Animals	Male/3	Male/3	Male/4
Feeding Condition	Non-fasted	Non-fasted	Non-fasted
Vehicle/Formulation	[redacted], [redacted], polysorbate 80, [redacted]	[redacted], [redacted], polysorbate 80, [redacted]	[redacted] polysorbate 80 + [redacted] histidine buffer
Method of Administration	IV	IV	SC
Dose (mg/kg)	5	50	50
Sample	Serum	Serum	Serum
Analyte/Assay	Lecanemab/ELISA	Lecanemab/ELISA	Lecanemab/ELISA
PK Parameters			
$t_{½}$ (h)	289.3±52.4	312.3±22.8	255.6±51.9
C_{5min} for IV, C_{max} for SC (µg/mL)	139.0±35.1	1336.2±341.7	472.1±18.2
t_{max} (h)	NA	NA	72.0±27.7
$AUC_{(0\text{-}672h)}$ for IV, $AUC_{(0\text{-}840h)}$ for SC (µg•h/mL)	21,415.4±2193.2	226,441.7±16,735.6	194,842.8±22,096.0
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µg•h/mL)	NC	NC	218,759.0±32,805.5

Lot numbers of lecanemab used in studies S09019 and B121284 were [redacted] and [redacted], respectively. Each parameter represents the mean ±SD of 3 animals for intravenous doses and 4 animals for subcutaneous dose.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}x)}$ = AUC from zero time to fixed time-point x, C_{5min} = concentration at 5 minutes after the dose, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IV = intravenous, NA = not applicable, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic, SC = subcutaneous, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.

Additional Information: The mean C_{5min} and $AUC_{(0\text{-}672h)}$ of lecanemab in monkeys increased dose-dependently after intravenous dosing.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

Pharmacokinetics of Lecanemab in Monkeys　　Study Number: B200685　　Location in CTD: 4.2.2.2.4　　Test Article: lecanemab

Species/Strain	Monkeys/Cynomolgus	Monkeys/Cynomolgus
Sex/Number of Animals	Male/3	Male/3
Feeding Condition	Non-fasted	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Formulation for SC diluted 20-fold with water for injection	[redacted] L-histidine, [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted]
Method of Administration	IV	SC
Dose (mg/kg)	10	10
Sample	Serum	Serum
Analyte/Assay	Lecanemab/ELISA	Lecanemab/ELISA
PK Parameters		
t_{max} (h)	NA	96.0±63.5
C_{max} (µg/mL)	NA	94.8±6.3
$t_{½}$ (h)	241.4±49.5	270.9±45.1
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	53,400±9900	50,800±4700
$AUC_{(0-24h)}$ (µg·h/mL)	5050±1140	908±279
$AUC_{(0-inf)}$ (µg·h/mL)	55,100±9100	52,900±4100
$MRT_{(0-inf)}$ (h)	344±50	439±15
CL (mL/h/kg)	0.189±0.029	NA
V_{ss} (mL/kg)	65.1±15.5	NA
F (%)	NA	95.9

Lot number of lecanemab used in this study was [redacted]. Each value represents the mean ±SD of 3 animals. F was calculated by dividing mean $AUC_{(0-inf)}$ after subcutaneous administration by that after intravenous administration.

$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, $AUC_{(0-24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, CL = total clearance, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, F = absolute bioavailability, $MRT_{(0-inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, SC = subcutaneous, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Additional Information: None

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

4-Week Repeated Dose Pharmacokinetics of Lecanemab in Monkeys　**Study Number: B090486**　**Location in CTD: 4.2.3.2.1**　**Test Article: lecanemab**

Species/Strain		Monkeys/Cynomolgus					
Sex/Number of Animals		Male/3	Male/3	Male/5	Female/3	Female/3	Female/5
Feeding Condition		Non-fasted					
Vehicle/Formulation		[redacted], [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted]					
Method of Administration		IV					
Dose (mg/kg)		5	15	50	5	15	50
Dose Regimen		Once a week for 4 weeks (5 total doses)					
Sample/Analyte/Assay		Serum/Lecanemab/ELISA					
PK Parameters							
C_{5min} (µg/mL)	Day 1	145±21	416±55	1370±150	127±7	383±45	1210±280
	Day 29	292±11	905±100	2640±370	203±52	710±106	1970±210
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg•h/mL)	Day 1	10,400±600	31,300±5200	103,000±14,000	8800±1030	26,000±2100	83,000±7100
	Day 29	29,700±1300	82,100±9700	268,000±20,000	20,800±1700	65,600±5300	189,000±19,000
$AUC_{(0\text{-}840h)}$ (µg•h/mL)	Day 29	NA	NA	617,000	NA	NA	461,000
$t_{½}$ (h)	Day 29	NA	NA	320	NA	NA	417

Lot number of lecanemab used in this study was [redacted]. Each parameter represents the mean ±SD of 3 or 5 animals, except $AUC_{(0\text{-}840h)}$ and half-life. $AUC_{(0\text{-}840h)}$ and half-life represent the mean of 2 animals. These animals were used for recovery of lecanemab toxicity.
$AUC_{(0\text{-}x)}$ = AUC from zero time to fixed time-point x, C_{5min} = concentration at 5 minutes after the dose, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IV = intravenous, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.
Additional Information: No apparent sex differences were observed in the C_{5min}, $AUC_{(0\text{-}168h)}$, or $AUC_{(0\text{-}840h)}$ values. The exposure (C_{5min} and $AUC_{(0\text{-}168h)}$) of lecanemab appeared to increase in a dose proportional manner at the range studied. Due to the long half-life, accumulation of lecanemab was seen after repeated doses. Anti-lecanemab antibodies were less than the lower limit of quantification (0.1 µg/mL) in all animals throughout the experimental period.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

4-Week Repeated Dose Pharmacokinetics of Lecanemab in Monkeys **Study Number: B200192** **Location in CTD: 4.2.3.6.1** **Test Article: lecanemab**

Species/Strain		Monkeys/Cynomolgus	
Sex/Number of Animals		Male/4	Female/4
Feeding Condition		Non-fasted	
Vehicle/Formulation		[redacted] L-histidine, [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted]	
Method of Administration		SC	
Dose (mg/kg)		10	10
Dose Regimen		Once per day for 4 weeks (28 days)	
Sample/Analyte/Assay		Serum/Lecanemab/ELISA	
PK Parameters			
C_{max} (µg/mL)	Day 1	52.4±11.6	54.6±15.1
	Day 28	1470±110	1610±170
t_{max} (h)	Day 1	24.0±0.0	20.0±8.0
	Day 28	1.50±1.73	5.00±3.83
$AUC_{(0-24h)}$ (µg•h/mL)	Day 1	657±145	797±366
	Day 28	32,000±1300	32,600±4000
$AUC_{(0-72h)}$ (µg•h/mL)	Day 1	NA	NA
	Day 28	92,900±3500	90,100±9300

Lot number of lecanemab used in this study was [redacted]. Each parameter represents the mean ±SD of 4 animals.
$AUC_{(0-x)}$ = AUC from zero time to fixed time-point x, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, SC = subcutaneous, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
Additional Information: The mean C_{max} and $AUC_{(0-24h)}$ values were increased by repeated dosing with no apparent sex differences. In anti-drug antibody analysis, all analytical samples were judged to be negative.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

39-Week Repeated Dose Pharmacokinetics of Lecanemab in Monkeys **Study Number: B100068** **Location in CTD: 4.2.3.2.2** **Test Article: lecanemab**

Species/Strain		Monkeys/Cynomolgus					
Sex/Number of Animals		Male/4	Male/4	Male/6	Female/4	Female/4	Female/6
Feeding Condition		Non-fasted					
Vehicle/Formulation		[redacted], [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted]					
Method of Administration		IV					
Dose (mg/kg)		15	50	100	15	50	100
Dose Regimen		Once a week for 39 weeks (40 total doses)					
Sample/Analyte/Assay		Serum/Lecanemab/ELISA					
PK Parameters							
$C_{5min/3h5min}$ (µg/mL)	Day 1	421±85	1520±140	2270±250[a]	340±32[b]	1280±260	2340±270
	Day 92	988±157	3680±440	5390±240	812±135	2950±290	4190±330
	Day 274	1170±300	3310±850	4150±280	937±272	2610±390	4760±950
$AUC_{(0-168h)}$ (µg•h/mL)	Day 1	28,100±5700	114,000±6000	173,000±5000[a]	26,900±800[b]	96,400±18,800	171,000±18,000
	Day 92	106,000±36,000	405,000±37,000	584,000±57,000	92,100±16,400	361,000±42,000	485,000±37,000
	Day 274	120,000±41,000	353,000±75,000	463,000±40,000	103,000±29,000	293,000±60,000	574,000±72,000
$AUC_{(0-2187h)}$ (µg•h/mL)	Day 274	NA	NA	1,960,000	NA	NA	2,290,000
$t_{½}$ (h)	Day 274	NA	NA	419	NA	NA	410

Lot numbers of lecanemab used in this study were [redacted] and [redacted]. $C_{5min/3h5min}$: C_{5min} for 15 and 50 mg/kg groups and C_{3h5min} for 100 mg/kg group since 100 mg/kg dose was given as 50 mg/kg twice with 3 hours apart. Each parameter represents the mean ±SD of 4 or 6 animals, except $AUC_{(0-2187h)}$ and half-life.

a: n=5, b: n=3

$AUC_{(0-2187h)}$ and half-life represent the mean of 2 animals. These animals were used for recovery of lecanemab toxicity.

$AUC_{(0-x)}$ = AUC from zero time to fixed time-point x, $C_{5min/3h5min}$ = concentration at 5 minutes or 3 hour 5 minutes after the 1st dose of the day, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IV = intravenous, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life.

Additional Information: No apparent sex differences were observed in mean $AUC_{(0-168h)}$, $AUC_{(0-2187h)}$, or half-life values. The exposure ($C_{5min/3h5min}$ and $AUC_{(0-168h)}$) of lecanemab appeared to increase in a dose proportional manner at the range studied. Due to the long half-life, accumulation of lecanemab was seen after repeated doses. No serum anti-lecanemab antibodies were detected in any animals at any dose levels until the end of the recovery period.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

^{125}I/I-rec158 Biodistribution Study in Tg2576 Mice **Study Number: BIOMA-2012-057** **Location in CTD: 4.2.2.3.1** **Test Article: ^{125}I/I-rec158**

Species/Strain	Mice/Tg2576-129S6	Mice/129S6SvEv (non-Tg)	Mice/Tg2576-129S6	Mice/129S6SvEv (non-Tg)
Sex/Number of Animals	Female/4	Female/4	Female/4	Female/4
Feeding Condition	Not reported			
Drinking Water	Access water ad libitum containing 20 mmol/L potassium iodide starting from 4 days prior to dosing and continuing until end of the study			
Vehicle/Formulation	Saline			
Method of Administration	IP			
Dose (mg/kg)	0.37 mg/kg of ^{125}I-rec158	0.37 mg/kg of ^{125}I-rec158	0.37 mg/kg of I-rec158	0.37 mg/kg of I-rec158
Sample	Plasma, blood	Plasma, blood	Plasma	Plasma
Analyte	^{125}I-Radioactivity	^{125}I-Radioactivity	I-rec158	I-rec158
Assay	Gamma counting	Gamma counting	ELISA	ELISA
PK Parameters in Plasma				
C_{max} / t_{max}	0.765 µg eq./mL / 3 h	1.52 µg eq./mL / 3 h	34.8 µg/mL / 3 h	39.6 µg/mL / 3 h
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ / $t_{½}$	63.4 µg eq.•h/mL / 89 h	110 µg eq.•h/mL / 88 h	4949 µg•h/mL / 82 h	6773 µg•h/mL / 121 h
PK Parameters in Blood				
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ / $t_{½}$	39.0 µg eq.•h/mL / 102 h	63.7 µg eq.•h/mL / 99 h	NA	NA

Lot number of rec158 used was 110204. Each parameter represents the mean value of 3 or 4 animals.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, CTD = common technical document, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, IP = intraperitoneal, ^{125}I/I-rec158 = ^{125}I/I-labeled murine homologous recombinant protein of lecanemab, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life, Tg = transgenic, Tg2576 = transgenic mice expressing human APP (amyloid β precursor protein) with Swedish mutation, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.

Additional information: Distribution of radioactivity was assessed by single photon emission computed tomography (SPECT) and ex vivo gamma counting on 14 days after the dose. In vivo images were acquired at 3, 24, 48, 72, 168, 240, and 336 hours post-injection using the NanoSPECT/CT® (Bioscan, Washington, DC). Higher concentrations of radioactivity were found in the brain, heart, lungs, and muscle of the non-Tg group compared to the Tg2576 group. Radioactivity half-lives in the brain were 105 and 96 hours in Tg2576 and non-Tg mice, respectively. There was no evidence to suggest that ^{125}I-rec158 showed prolong brain retention or sequestration with slower elimination compared to plasma or other organs.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

Plasma Protein Binding **Study Number: EIS-R1912R1** **Location in CTD: 5.3.2.3.1** **Test Article: lecanemab**

Type of Study		In vitro partitioning of lecanemab in human plasma and blood		
Test Article		Lecanemab		
Concentration		12 and 112.5 µg/mL		
Test System		Human whole blood and plasma spiked with lecanemab		
Method		Lecanemab was spiked into whole blood from 3 types of subjects (healthy normal subjects, healthy elderly subjects, and Alzheimer's disease patients), incubated for 1 hour. In parallel, plasma was obtained by centrifugation of whole blood and then spiked with the same amount of lecanemab. These plasma samples were processed by immunoprecipitation by mouse monoclonal antibody against human IgG1 followed by tryptic digestion and resulting tryptic peptide of lecanemab was quantified by the liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Peak area ratio of the tryptic peptide of lecanemab to the internal standard is shown below.		
		Peak Area Ratio		
		Healthy Normal Blood	**Healthy Elderly Blood**	**Alzheimer's Disease Patient Blood**
Blood	Spiked at 12 µg/mL	0.513±0.053	0.415±0.023	0.308±0.017
Plasma	Spiked at 12 µg/mL	0.621±0.085	0.426±0.012	0.396±0.007
Blood	Spiked at 112.5 µg/mL	4.05±0.24	3.43±0.22	2.93±0.11
Plasma	Spiked at 112.5 µg/mL	5.50±0.14	4.21±0.17	3.43±0.088

Lot number of lecanemab used was [redacted]. Values represent the mean ±SD of 3 determinations.
CTD = common technical document, IgG = immunoglobulin G.
Additional information: Plasma samples were compared to the corresponding serum clinical samples collected at the same time from study subjects. The plasma lecanemab concentrations were similar to the previously established serum concentrations, suggesting that there was no substantial partition of lecanemab into plasma clotting proteins.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における試験は検討されていない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は検討されていない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo

In vivo における代謝試験は検討されていない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro

In vitro における代謝試験は検討されていない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

薬物代謝酵素の誘導又は阻害試験は検討されていない。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

排泄試験は検討されていない。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁中排泄試験は検討されていない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

非臨床 in vivo における薬物間相互作用試験は検討されていない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は検討されていない。