目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 9
2.6.6.5 がん原性試験 9
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 9
2.6.6.7 局所刺激性試験 9
2.6.6.8 その他の毒性試験 10
2.6.6.9 考察及び結論 14
2.6.6.10 図表 17
2.6.6.11 参考文献 17

毒性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
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
APP	amyloid precursor protein	アミロイド前駆体タンパク質
$AUC_{(0\text{-}168h)}$	AUC from time zero to 168 hours	投与時から 168 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}384h)}$	AUC from time zero to 384 hours	投与時から 384 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}672h)}$	AUC from time zero to 672 hours	投与時から 672 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}840h)}$	AUC from time zero to 840 hours	投与時から 840 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}2187h)}$	AUC from time zero to 2187 hours	投与時から 2187 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血清中濃度–時間曲線下面積
C_{5min}	concentration at 5 minutes	投与後 5 分の濃度
C_{3h5min}	concentration at 3 hours and 5 minutes	投与後 3 時間 5 分の濃度
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
ECG	electrocardiography	心電図測定
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin gamma	免疫グロブリン G
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝食塩水
SD	Sprague Dawley	―
Tg	transgenic	遺伝子改変

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

レカネマブの毒性を評価するため，Sprague Dawley（SD）ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験，カニクイザルを用いた週 1 回投与による 4 週間及び 39 週間間歇投与毒性試験を静脈内投与により実施した。局所刺激性については，カニクイザルを用いて皮下投与により評価した。さらに，遺伝子改変（Tg）マウス（Tg-APP$_{ArcSwe}$及びTg2576）にレカネマブのマウス相同抗体である mAb158 を週 1 回最長 18 週間まで間歇腹腔内投与した薬理試験において，脳微小出血の有無を検索するとともに，主要な臓器・組織についても病理組織学的検査を実施した。レカネマブの組織交差反応性については，SD ラット，カニクイザル及びヒトの凍結正常組織パネルを用いて評価した。毒性試験リストを表 2.6.6-1 に示した。

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類と投与期間	投与経路	動物種	投与化合物	GLP の適否
単回投与毒性試験				
単回投与	静脈内	SD ラット	レカネマブ	適[a]
単回投与	静脈内	カニクイザル	レカネマブ	否
反復投与毒性試験				
4 週間間歇投与及び 5 週間回復性	静脈内	カニクイザル	レカネマブ	適
39 週間間歇投与及び 13 週間回復性	静脈内	カニクイザル	レカネマブ	適
局所刺激性試験				
4 週間	皮下	カニクイザル	レカネマブ	適
その他の試験				
交差反応性	(in vitro)	SD ラット，カニクイザル及びヒト組織	レカネマブ	適
薬理試験における病理組織学的検査[b]	腹腔内	Tg-APP$_{ArcSwe}$ 及び Tg2576 マウス	mAb158	否

GLP = Good Laboratory Practice, SD = Sprague Dawley, Tg = transgenic.

a: トキシコキネティクスを除く。

b: 添付資料 4.2.1.1.25［試験番号 AD-TR-009］，4.2.1.1.30［試験番号 W-20090277］，4.2.1.1.31［試験番号 W-20090276］，4.2.1.1.26［試験番号 AD-TR-011］，及び 4.2.1.1.33［試験番号 W-20100318］。

単回投与毒性試験

レカネマブの単回静脈内投与毒性試験では，臨床試験開始当時の最大投与可能用量（SD ラット = 100 mg/kg，カニクイザル = 50 mg/kg）までレカネマブの投与に起因した変化は認められなかった。

反復投与毒性試験

レカネマブの間歇反復静脈内投与による毒性は，カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週試験で評価した。4 週間及び 39 週間間歇反復投与毒性試験いずれにおいても，低速静脈内投与による 1 日当たりの当時の最大投与可能用量である 100 mg/kg まで，レカネマブの投与に起因した変化は認められなかった。カニクイザルにおいて，試験期間中にレカネマブに対する抗薬物抗体（ADA）は検出されなかった。4 週間間歇反復投与毒性試験において安全性薬理評価項目への影響を検討したが，心血管系，呼吸器系，中枢神経系への影響は認められなかった。これらの反復投与毒性試験では，脾臓の絶対及び相対重量，及び病理組織学的評価における胚中心の増加（胚中心の大きさ及び数の増加）傾向が認められた。これらの変化は，静脈内投与された異種タンパク質に対する生体の非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。

遺伝毒性試験

医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1)ガイドラインに基づき，遺伝毒性試験は実施していない。

がん原性試験

ICH S6(R1)ガイドラインに基づき，がん原性試験は実施していない。

生殖発生毒性試験

対象となる女性患者で妊娠能力を有する可能性が低いことから，ICH S6(R1)ガイドラインの記載内容も踏まえ，生殖発生毒性試験は実施していない。

局所刺激性試験

SD ラット及びカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験，カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間間歇反復静脈内投与毒性試験，及びカニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験のいずれにおいても，投与部位に局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

その他の毒性試験

免疫毒性及び ADA については，カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間反復投与毒性試験において評価した。これらの試験において，脾臓の絶対及び相対重量，及び胚中心の増加傾向が認められたが，これらの変化は，静脈内投与された異種タンパク質に対する生体の非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。レカネマブ投与に関連したその他の変化が何も認められなかったことを踏まえると，これらの脾臓所見についてヒトへの関連性はほとんどないと考えられた。カニクイザルを用いた静脈内あるいは皮下反復投与毒性試験において，ADA は検出されなかった。

レカネマブと SD ラット，カニクイザル，及びヒトの正常組織との交差反応性を検討した。その結果，カニクイザルの下垂体中葉の内分泌細胞（細胞質），腎臓の近位尿細管上皮細胞（細胞質），及び大脳，小脳，脊髄の軟膜及び軟膜下/血管周囲腔に陽性反応がみられた。SD ラットでは，いずれの組織も陽性反応は認められなかった。ヒト正常組織では，大脳の細胞外 Aβ プラー

ク，神経細胞及びグリア細胞，種々の組織における上皮細胞（細胞質）及び単核細胞（細胞質）及び膵島細胞（細胞質）に陽性反応がみられたが，血管内の血清とは反応しなかった。生体内でモノクローナル抗体が細胞質に達することはないため，細胞質成分に陽性反応がみられたことに毒性学的な意義はないと考えられた。

レカネマブのオンターゲット毒性を評価するため，Tg マウス（Tg-APP_{ArcSwe} 及び Tg2576）を用いた薬理試験において，標的臓器（脳）及び主要な臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。Tg-APP_{ArcSwe} マウス（12～24 ヵ月齢）への 12 mg/kg の 14 週間投与あるいは 10 mg/kg の 17 週間投与，及び Tg2576 マウス（4～12.5 ヵ月齢）への 50 mg/kg の 18 週間投与のいずれにおいても，mAb158 の投与に起因する病理組織学的変化や，脳の微小出血は認められなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットにおける単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1，試験番号 S09060）

レカネマブの 10，30，あるいは 100 mg/kg（投与容量：それぞれ 1，3，あるいは 10 mL/kg）を SD ラット（雌雄各 5 匹/群）に単回静脈内投与した際の毒性を検討した。対照群（5 匹/性）には媒体（[redacted] の [redacted] と [redacted] Polysorbate 80 を含む [redacted] の [redacted] クエン酸緩衝液）を高用量群と同様に 10 mL/kg 投与した。全ての生存例は 17 日目に剖検した。トキシコキネティクス群（雌雄各 3 匹/群）には，主試験群のラットと同様にレカネマブを投与した。検査項目として，一般状態観察（生死の確認を含む），体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，トキシコキネティクス測定，臓器重量測定，肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。本試験は，トキシコキネティクス測定を除き，GLP に準拠して実施した。

その結果，いずれの投与量においても死亡は認められず，一般状態，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査，臓器重量測定，肉眼的観察及び病理組織学的検査においてもレカネマブの投与に起因した影響は認められなかった。投与後 5 分の濃度（C_{5min}）及び投与時から 384 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}384h)}$）は，雌雄ともに 10～100 mg/kg にかけて投与量の増加に伴い上昇し，半減期は約 9～12 日であった。

以上，最大投与可能用量である 100 mg/kg（当時の投与液の最大濃度とラットにおける単回急速静脈内投与の最大投与容量から算出）まで，ラットに毒性所見は認められなかった。このことから，ラットにおける単回投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）は 100 mg/kg であった。

2.6.6.2.2 サルにおける単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.2，試験番号 S09019［参考］）

レカネマブの 5 あるいは 50 mg/kg（投与容量：それぞれ 0.5 あるいは 5 mL/kg）を雄のカニクイザル（3 匹/群）に伏在静脈より 2 mL/min の速度で単回静脈内投与した際の毒性を検討した。投与容量の 5 mL/kg は，試験実施施設においてサルでの低速静脈内投与による 1 日当たりの投与可能最大量であった。単回投与後 4 週間まで，一般状態観察（生死の確認を含む），体重及び摂餌量測定，トキシコキネティクス測定を実施した。

その結果，死亡例は認められず，一般状態，体重及び摂餌量測定においてもレカネマブの投与に起因した影響は認められなかった。C_{5min} 及び投与時から 672 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}672h)}$）は，5～50 mg/kg にかけて投与量の増加に伴い上昇し，半減期は約 12～

13 日であった。

以上，最大投与可能用量である 50 mg/kg（当時の投与液の最大濃度とサルにおける単回低速静脈内投与の最大投与容量から算出）まで，サルに毒性所見は認められなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 サルにおける 4 週間間歇投与毒性試験及び 5 週間休薬による回復性試験（添付資料 4.2.3.2.1，試験番号 B090486）

レカネマブの 5，15，あるいは 50 mg/kg（投与容量：それぞれ 0.5，1.5，あるいは 5 mL/kg）をカニクイザル（雌雄各 3 匹/群）に週 1 回，4 週間（計 5 回投与）にわたり 2 mL/min の速度で静脈内投与した際の毒性を検討した。対照群（3 匹/性）には，媒体（[redacted] の[redacted]と[redacted] Polysorbate 80 を含む[redacted] の[redacted] クエン酸緩衝液）を高用量群と同様に 5 mL/kg 投与した。主試験群の動物は，最終投与の 1 週間後（36 日目）に剖検した。対照群と高用量（50 mg/kg）群については，回復性を検討する目的で雌雄各 2 匹を加え，最終投与の 5 週間後（64 日目）に剖検した。検査項目として，一般状態観察（生死の確認を含む），体重及び摂餌量測定，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，眼科学的検査，トキシコキネティクス測定，ADA 測定，臓器重量測定，肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。さらに，レカネマブの安全性薬理評価として，機能観察総合評価法（FOB）による詳細観察，全身プレチスモグラフィーによる呼吸器系機能検査，心電図測定（ECG），血圧，及び体温の測定も行った。

その結果，死亡例は認められず，いずれの投与量においても，FOB による詳細観察を含む一般状態観察，体重及び摂餌量測定，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，全身プレチスモグラフィー，ECG，血圧，体温，眼科学的検査，及び肉眼的観察にレカネマブ投与に起因した影響は認められなかった。レカネマブの標的は脳内に存在するため，大脳（前頭葉，側頭葉，頭頂葉），間脳，小脳，中脳，橋，延髄の詳細な病理組織学的観察を行ったが，いずれの用量においてもレカネマブ投与に関連した病変は認められなかった。

15 mg/kg の雄及び 50 mg/kg の雌では，脾臓の絶対重量の増加が認められた。脾臓の胚中心の大きさと数の増加は，15 及び 50 mg/kg の雄と 50 mg/kg の雌で明らかであった。これらの変化は，サルにおける静脈内投与した異種タンパク質に対する非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。その他の臓器では，レカネマブ投与に関連した病理組織学的あるいは重量の変化は認められなかった。

トキシコキネティクス測定の結果を表 2.6.6-2 にまとめた。C_{5min}，投与時から 168 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}168h)}$），及び投与時から 840 時間までの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}840h)}$）は，投与量の増加に伴い上昇し，性差は認められなかった。全ての用量で 1 日目と比較して 29 日目の C_{5min} と $AUC_{(0\text{-}168h)}$は明らかに増加した。29 日目以降，雄及び雌における半減期は，それぞれ 320 及び 417 時間（それぞれ 13.3 及び 17.4 日）であった。実験期間を通じて，いずれの用量においても ADA は検出されなかった。

表 2.6.6-2　サルにおける 4 週間間歇投与毒性試験及び 5 週間休薬による回復性試験における TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	動物数	投与日	雄		雌	
			C_{5min} [a] (μg/mL)	$AUC_{(0-168h)}$ [a] (μg·h/mL)	C_{5min} [a] (μg/mL)	$AUC_{(0-168h)}$ [a] (μg·h/mL)
5	3	1	145	10,400	127	8800
	3	29	292	29,700	203	20,800
15	3	1	416	31,300	383	26,000
	3	29	905	82,100	710	65,600
50	5	1	1370	103,000	1210	83,000
	5	29	2640	268,000	1970	189,000
回復群						
投与量 (mg/kg)	動物数	投与日	雄		雌	
			$AUC_{(0-840h)}$ [b] (μg·h/mL)	半減期 [b] (時間)	$AUC_{(0-840h)}$ [b] (μg·h/mL)	半減期 [b] (時間)
50	2	29	617,000	320	461,000	417

$AUC_{(0-168h)}$ = AUC from time zero to 168 hours, $AUC_{(0-840h)}$ = AUC from time zero to 840 hours, C_{5min} = concentration at 5 minutes.

a:　C_{5min} 及び $AUC_{(0-168h)}$は 3 あるいは 5 匹の動物の平均値を示す。
b:　$AUC_{(0-840h)}$及び半減期は 2 匹の動物の平均値を示す。
出典：添付資料 4.2.3.2.1（B090486）。

以上，本試験における NOAEL は 50 mg/kg と考えられた。

2.6.6.3.2 サルにおける 39 週間間歇投与毒性試験及び 13 週間休薬による回復性試験（添付資料 4.2.3.2.2，試験番号 B100068）

レカネマブの 15，50，あるいは 100 mg/kg（投与容量：それぞれ 1.5，5 mL/kg，あるいは 5 mL/kg を 1 日 2 回投与）をカニクイザル（雌雄各 4 匹/群）に週 1 回，39 週間（計 40 回投与）にわたり 2 mL/min の速度で静脈内投与した際の毒性を検討した。対照群（4 匹/性）には，媒体（[redacted] の[redacted]と[redacted] Polysorbate 80 を含む[redacted] クエン酸緩衝液）を高用量群と同様に 5 mL/kg を 1 日 2 回投与した。主試験群の動物は，最終投与の 1 週間後（281 日目）に剖検した。対照群と高用量（100 mg/kg）群については，回復性を検討する目的で雌雄各 2 匹を加え，最終投与の 13 週間後（365 日目）に剖検した。検査項目として，一般状態観察（生死の確認を含む），体重及び摂餌量測定，ECG，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，眼科学的検査，トキシコキネティクス測定，ADA 測定，臓器重量測定，肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。

その結果，いずれの投与量においても死亡はみられず，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，ECG，眼科学的検査，肉眼的観察で異常は認められなかった。レカネマブの標的は脳内に存在するため，大脳（前頭葉，側頭葉，頭頂葉），間脳，小脳，中脳，橋，延髄の詳細な病理組織学的観察を行ったが，いずれの用量においてもレカネ

マブ投与に関連した病変は認められなかった。

100 mg/kg 群の雌 2 例で，脾臓重量の増加及び胚中心のわずかな増加が認められた。しかし，個体別では脾臓重量の増加と脾臓の胚中心の増加との明確な関係は認められなかった。これらの変化は先に実施した 4 週間反復投与毒性試験でもみられており，サルにおける静脈内投与した異種タンパク質に対する非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。回復期間の終了時点では，いずれの動物においても脾臓の胚中心の増加は認められなかった。

トキシコキネティクス測定の結果を表 2.6.6-3 にまとめた。$AUC_{(0\text{-}168h)}$は，1，92，及び 274 日目に投与量の増加に伴い上昇し，性差は認められなかった。全ての用量において $AUC_{(0\text{-}168h)}$は 1 日目から 92 日目にかけて反復投与により増加したが，92 日目と 274 日目に差は認められなかった。最終投与の 274 日目以降，100 mg/kg における血清中濃度は緩やかに低下し，365 日目（274 日目の投与から 2187 時間後）には，274 日目の投与後 3 時間 5 分の濃度（C_{3h5min}）の約 2%まで低下した。雄及び雌における半減期は，それぞれ 419 及び 410 時間であった。実験期間を通じて，いずれの動物においても ADA は検出されなかった。

表 2.6.6-3　サルにおける 39 週間間歇投与毒性試験及び 13 週間休薬による回復性試験における TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	動物数	投与日	雄		雌	
			C_{5min} [a] (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ [a] (μg·h/mL)	C_{5min} [a] (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ [a] (μg·h/mL)
15	4	1	421	28,100	340 [b]	26,900 [b]
	4	92	988	106,000	812	92,100
	4	274	1170	120,000	937	103,000
50	4	1	1520	114,000	1280	96,400
	4	92	3680	405,000	2950	361,000
	4	274	3310	353,000	2610	293,000
100	6	1	2270 [d]	173,000 [c]	2340 [d]	171,000
	6	92	5390 [d]	584,000	4190 [d]	485,000
	6	274	4150 [d]	463,000	4760 [d]	574,000
回復群						
投与量 (mg/kg)	動物数	投与日	雄		雌	
			$AUC_{(0\text{-}2187h)}$ [e] (μg·h/mL)	半減期 [e] (時間)	$AUC_{(0\text{-}2187h)}$ [e] (μg·h/mL)	半減期 [e] (時間)
100	2	274	1,960,000	419	2,290,000	410

$AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from time zero to 168 hours, C_{5min} = concentration at 5 minutes, C_{3h5min} = concentration at 3 hours and 5 minutes.

a: C_{5min} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$は 4 あるいは 6 匹の動物の平均値を示す。
b: n=3.
c: n=5.

d: C_{3h5min}.
e: $AUC_{(0\text{-}2187h)}$及び半減期は 2 匹の動物の平均値を示す。
出典：添付資料 4.2.3.2.2（B100068）。

以上，本試験の NOAEL は，サルにおける低速静脈内投与の 1 日当たり（bis in die）の最大投与用量である 100 mg/kg と考えられた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

レカネマブは免疫グロブリン G（IgG）1 モノクローナル抗体であり，直接遺伝毒性を誘発したり，活性代謝物や遺伝毒性代謝物を形成するとは考えられない。したがって，ICH S6(R1)ガイドラインに基づき，遺伝毒性試験は実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

ICH S6(R1)ガイドラインの記載を踏まえて発がん性リスクの証拠の重み（Weight of Evidence）を考慮して評価を行った結果，がん原性試験は不要と考えられたため実施していない（2.6.6.9 ）。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

レカネマブの標的となる可溶性アミロイドβ（Aβ）凝集体は通常の生殖発生毒物試験に用いる動物種では検出されない，また，サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において生殖器官への影響がなく，アミロイド前駆体タンパク質（APP）の変異あるいはノックアウトマウスにおいて交配や出産が確認できている。さらに，適応疾患の女性患者では妊娠能力を有する可能性が低いことから，ICH S6(R1)ガイドラインの記載内容も踏まえ，生殖発生毒性試験は実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

静脈内投与した際の局所刺激性は，ラット及びサルの単回静脈内投与毒性試験，及びサルにおける 4 週間及び 39 週間の静脈内間歇投与毒性試験で評価した。いずれの用量においても投与部位にレカネマブの局所刺激性を示唆する所見は認められなかった（2.6.6.2.1 ; 2.6.6.2.2 ; 2.6.6.3.1 ; 2.6.6.3.2 ）。

2.6.6.7.1 サルにおける 4 週間反復投与による局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6.1，試験番号 B200192）

レカネマブを皮下投与した際の局所刺激性を評価する目的で，200 mg/mL 濃度のレカネマブの 10 mg/kg をカニクイザル（雌雄各 4 匹/群）に 1 日 1 回，4 週間（28 日間）にわたり皮下投与した。レカネマブは 4 ヵ所の異なる背部に毎日順番に投与を行った（部位 No. 1 → 2 → 3 → 1 → 2 → 3 → 4 の順番で 4 週間投与することで，急性の局所効果と回復性を評価した）。対照群（4 匹/性）には，プラセボ（[redacted] ヒスチジン，[redacted]，[redacted] Polysorbate 80）を 10 mg/kg 群と同様に 0.05 mL/kg 投与した。全ての動物は最終投与の 3 日後（31 日目）に剖検した。検査項目として，一般状態観察（生死の確認と，投与部位の観察を含む），体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液生化学的検査，トキシコキネティクス測定，ADA 測定，肉眼的観察及び病理組織学的検査（投与部位，腋窩リンパ節，鼠径リンパ節，及び脾臓）を実施した。

その結果，200 mg/mL の濃度では局所刺激性は認められず，その他，レカネマブの投与に起因

した変化も認められなかった。また，本試験においてADAは検出されなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性及び免疫毒性

ADAと潜在的な免疫毒性については，サルを用いた反復投与毒性試験で評価した。サルへの静脈内あるいは皮下投与においてADAは検出されなかった。脾臓重量及び胚中心の増加傾向が4週間及び39週間静脈内投与毒性試験で認められたが，これらの変化は，サルにおける異種タンパク質に対する非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。

2.6.6.8.2 組織交差反応性

2.6.6.8.2.1 ラット及びサル正常組織との交差反応性試験（添付資料 4.2.3.7.7.2，試験番号 S09058）

レカネマブとラット及びサルの正常組織との交差反応性を検討した。SD ラット及びカニクイザルの正常凍結組織（雌雄各 1 匹/動物種）を用い，レカネマブを 2 濃度（5 及び 25 µg/mL）で免疫組織染色を実施した。この組織交差反応性試験で使用する試薬の濃度と染色条件は，ヒト組織を用いた予備検討（試験番号 IM1553［添付資料 4.2.3.7.7.1］）と検証試験（試験番号 IM1559［添付資料 4.2.3.7.7.3］）を参照した。

その結果，カニクイザルの以下の組織において陽性反応がみられた：

- 下垂体中葉の内分泌細胞（細胞質）
- 腎臓の近位尿細管上皮細胞（細胞質）
- 大脳，小脳，及び脊髄の軟膜

SDラットではいずれの組織に対しても陽性反応はみられなかった。

レカネマブは陽性対照組織である老齢 Tg2576 マウスの脳に対して明らかな陽性反応を示した一方で，陰性対照組織である SD ラット又はカニクイザルの横紋筋に対しては反応を示さなかった。また，陰性対照抗体であるヒト IgG1 抗体は，陽性対照組織又は陰性対照組織のいずれとも反応を示さなかった。

以上，レカネマブはサル正常組織において下垂体中葉の内分泌細胞，腎臓の近位尿細管上皮細胞，大脳，小脳，脊髄の軟膜及び軟膜下/血管周囲腔に陽性反応を示した。SD ラットではいずれの正常組織にも陽性反応はみられなかった。

2.6.6.8.2.2 ヒト正常組織との交差反応性試験（添付資料 4.2.3.7.7.3，試験番号 IM1559）

レカネマブとヒトの正常組織との交差反応性を検討した。ヒトの正常凍結組織（各組織 3 検体）を用い，レカネマブを 2 濃度（5 及び 25 µg/mL）で免疫組織染色を実施した。この組織交差反応性試験で使用する試薬の濃度と染色条件は，ヒト組織を用いた予備検討（試験番号 IM1553［添付資料 4.2.3.7.7.1］）と陽性・陰性対照組織を用いた検証の結果に基づいて決定した。

その結果，以下のように多くの組織において陽性反応がみられた：

- 細胞外プラーク（Aβ と考えられる）：大脳
- 神経細胞：a) 大脳及び小脳，b) 網膜，c) 副腎及び唾液腺の神経節，d) 食道，小腸及び大腸（結腸）の筋層間神経叢，e) 脊髄
- グリア細胞：a) 大脳及び小脳，b) 下垂体後葉，c) 脊髄

- 上皮細胞：a) 副腎皮質，b) 食道，小腸及び大腸（結腸），c) 近位尿細管，d) 肝細胞，e) 膵腺房，f) 下垂体前葉，g) 胎盤栄養膜，h) 唾液腺腺房及び導管，i) 精巣精原細胞及びセルトリ細胞），j) 甲状腺濾胞，k) 尿管，l) 子宮体部内膜
- 単核細胞：a) 卵管，b) 小腸及び大腸（結腸），c) 肺，d) リンパ節，e) 唾液腺，f)脾索，g) 扁桃
- その他：a) 膵島細胞

これらの陽性反応は，Aβ と考えられる細胞外プラークを除き，細胞質内（神経細胞の核周囲）及び細胞質内顆粒においてみられた。

レカネマブは陽性対照組織であるアルツハイマー病（AD）脳に対して明らかな反応を示した一方，陰性対照組織であるヒトの横紋筋に対しては反応を示さなかった。また，陰性対照抗体であるヒト IgG1 抗体は，陽性対照組織又は陰性対照組織のいずれとも反応を示さなかった。

以上，レカネマブは大脳の細胞外 Aβ プラーク，神経細胞，グリア細胞，種々の組織における上皮細胞，単核細胞及び膵島細胞に陽性反応を示したが，血管内の血清には反応しなかった。生体内でモノクローナル抗体が細胞質に達することはないため，細胞質成分に陽性反応がみられたことに毒性学的な意義はないと考えられた（Hall, et al., 2008）。

2.6.6.8.3 薬理試験における病理組織学的検査

レカネマブのオンターゲット毒性を評価するため，Tg マウスモデル（Tg-APP$_{ArcSwe}$ 及び Tg2576）に以下のように mAb158（レカネマブのマウス相同抗体）を投与した薬理試験において病理組織学的検査を実施した。

a) mAb158 の 12 mg/kg を 14 週間腹腔内投与（Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス，18～24 ヵ月齢，試験番号 AD-TR-009［添付資料 4.2.1.1.25］），
b) mAb158 の 0.3，1，3，10 mg/kg を 17 週間腹腔内投与（Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス，12～14 ヵ月齢，試験番号 AD-TR-011［添付資料 4.2.1.1.26］），
c) mAb158 の 12 及び 24 mg/kg を 18 週間腹腔内投与（Tg2576 マウス，12.5 ヵ月齢，試験番号 W-20090276［添付資料 4.2.1.1.31］），
d) mAb158 の 3，6，12 mg/kg を 18 週間腹腔内投与（Tg2576 マウス，4 ヵ月齢，試験番号 W-20090277［添付資料 4.2.1.1.30］），及び
e) mAb158 の 1，5，15，又は 50 mg/kg を 18 週間腹腔内投与（Tg2576 マウス，12 ヵ月齢の雌，試験番号 W-20100318［添付資料 4.2.1.1.33］）

脳における微小出血の可能性について，試験番号 AD-TR-009，W-20090276，W-20090277，及び W-20100318 で検討を行った。さらに，試験番号 AD-TR-011（腸間膜リンパ節，小腸及び大腸，胃，腎臓，肝臓，脾臓，肺，及び心臓）及び W-20100318（肝臓，脾臓，腎臓，心臓，胸腺，顎下及び腸間膜リンパ節，肺，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，及び肉眼的異常部位）では，脳及び他の主要臓器・組織の病理組織学的評価を行った。

その結果，いずれの試験においても，mAb158 の投与に起因する脳の微小出血は認められず，主要な臓器・組織における病理組織学的変化も認められなかった（以下に代表的な 3 試験の結果の詳細を示した）。

試験番号 AD-TR-009 では，mAb158 の薬理作用として脳抽出物中のプロトフィブリル（可溶性

Aβ 凝集）がプラセボ（リン酸緩衝食塩水［PBS］）対照群と比して有意に低下（52%）したが，微小出血の平均スコア（ヘモジデリン陽性の出血面積又は出血数）に差は認められなかった（図 2.6.6-1）。

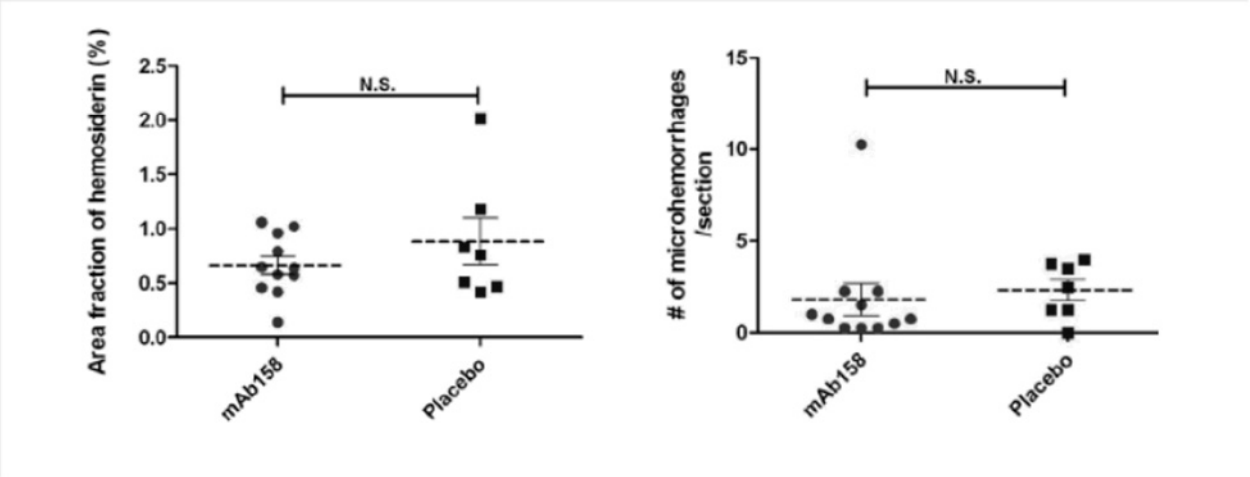


図 2.6.6-1　Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスにみられた微小出血

18～24 ヵ月齢の Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスに mAb158 の 12 mg/kg を週 1 回，14 週間腹腔内投与した。ヘモジデリン染色（A）及びヘマトキシリン・エオジン染色（B）ともに，PBS 対照群と mAb158 群との間で，微小出血に差は認められなかった。微小出血は，ヘモジデリン陽性部位の面積 ± 標準誤差（A）又は組織切片あたりの出血数 ± 標準誤差（B）として表した。

出典：試験番号 AD-TR-009（添付資料 4.2.1.1.25）。

試験番号 W-20090276 では，脳血管への Aβ プラークが髄膜動脈で観察され，低頻度ではあるが大脳皮質の動静脈及び毛細血管にもみられた。Aβ プラークは，検査を実施した全てのマウスの脳において主に大脳皮質と海馬回にみられた。微小出血は，大脳皮質及び海馬回において，PBS 対照群，IgG 対照群及び mAb158 の 12 mg/kg 群で 1 群あたりそれぞれ 2 例ずつに認められたが，mAb158 の 24 mg/kg 群では認められなかった（表 2.6.6-4）。対照群の動物においても微小出血がみられたことから，これらの微小出血は本系統の正常マウスにおいてみられる背景病変と考えられた。いずれの動物の脳においても，上記以外の脳における組織学的変化はみられなかった。

表 2.6.6-4　Tg2576 マウスにみられた微小出血

投与量 (mg/kg/week)	**対照（PBS）**	**対照（IgG）**	**mAb158**	**mAb158**
	0	**24**	**12**	**24**
動物数	20	20	20	20
ヘマトキシリン・エオジン染色				
大脳皮質	2	1	1	0
海馬/大脳皮質	0	0	1	0

ベルリンブルー染色				
大脳皮質	0	1	0	0
髄膜	1	0	0	0
海馬	1	0	0	0
微小出血がみられた動物の総数	2	2	2	0

12.5 ヵ月齢の Tg2576 雌マウスに mAb158 の 12，24 mg/kg を週 1 回，18 週間腹腔内投与した。大脳右半球を 10%リン酸緩衝ホルマリンで固定後，パラフィン包埋し，ヘマトキシリン・エオジン染色及びベルリンブルー染色を行った。微小出血及びヘモジデリンを顕微鏡により観察した。

出典：試験番号 W-20090276（添付資料 4.2.1.1.31）。

試験番号 W-20100318 では，mAb158 の高用量（50 mg/kg）群において有意な薬力学的効果がみられた（可溶性 Aβ 凝集の減少，2.6.2 章参照）。その 50 mg/kg 群においても，脳微小出血又は脳及び他の臓器・組織における病理組織学的変化はみられなかった。

表 2.6.6-5　Tg2576 マウスにおける初回及び 17 回目投与の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	初回投与	17 回目投与
1 mg/kg/week		
C_{max} (µg/mL)	10.602 ± 2.819	5.461 ± 3.025
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	1283.288 ± 328.833	532.550 ± 347.765
AUC Ratio (17th/first)	NA	0.41 ± 0.18
5 mg/kg/week		
C_{max} (µg/mL)	68.416 ± 15.362	3.808 ± 2.406
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	8167.874 ± 1972.163	243.726 ± 61.791
AUC Ratio (17th/first)	NA	0.03 ± 0.01
15 mg/kg/week		
C_{max} (µg/mL)	149.096 ± 29.927	94.504 ± 23.765
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	17,438.682 ± 2274.296	8221.313 ± 3847.217
AUC Ratio (17th/first)	NA	0.54 ± 0.28
50 mg/kg/week		
C_{max} (µg/mL)	585.740 ± 90.830	355.724 ± 85.513
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	67,450.520 ± 10,370.202	40,439.007 ± 12,794.197
AUC Ratio (17th/first)	NA	0.53 ± 0.13

ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

12 ヵ月齢の Tg2576 雌マウスに mAb158 の 1，5，15，50 mg/kg を週 1 回，17 週間にわたり腹腔内投与した。血漿中 mAb158 濃度は，ELISA 法により測定を行った。

$AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from time zero to 168 hours, C_{max} = maximum observed concentration.

出典：試験番号 W-20100318（添付資料 4.2.1.1.33）。

以上，Tg-APP$_{ArcSwe}$ 及び Tg2576 マウスの病理組織学的検査では，最大で 50 mg/kg の投与量を長期間反復投与しても，mAb158 のオンターゲット毒性はいずれの臓器においても認められなかった。同様の薬理作用を有する他の抗 Aβ モノクローナル抗体では，脳において微小出血，炎症性変化，ミクログリア細胞活性化などが報告されているが，mAb158 を投与した試験においては，いずれも認められなかった（Racke, et al., 2005; Wilcock and Colton, 2009; Thakker, et al., 2009; Zago et al., 2013; Pankiewicz et al., 2017）。

2.6.6.9 考察及び結論

レカネマブは可溶性 Aβ 凝集体に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。レカネマブの非臨床安全性評価として，静脈内投与による単回投与毒性試験（SD ラット，カニクイザル），4 週間及び 39 週間間歇投与毒性試験（カニクイザル）を実施した。また，レカネマブの皮下の局所刺激性を評価するため，皮下投与による 4 週間反復投与による局所刺激性試験（カニクイザル）を行った。通常の毒性試験に用いられる正常かつ若い動物は標的エピトープである可溶性 Aβ 凝集体を発現していないため，AD 患者に安全性情報を外挿するための動物種として正常ラット又はサルは適切ではない可能性がある。しかしながら，カニクイザルとヒトの IgG1 は類似していることから，一般的にカニクイザルでヒトの PK 予測が可能であり，レカネマブのオフターゲット毒性を評価するのに適した動物種であると考えられる。 第 2 種の動物種としては，SD ラットを選択した。さらに，レカネマブのオンターゲット毒性を評価するため，ヒト型 Aβ を過剰発現する Tg マウス（Tg-APP$_{ArcSwe}$,及び Tg2576）に mAb158（レカネマブのマウス相同抗体）を長期間投与した薬理試験の中で，脳及び他の主要な臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。また，レカネマブの組織交差反応性について，SD ラット，カニクイザル及びヒトの凍結正常組織パネルを用いて評価した。

SD ラットを用いた単回投与毒性試験では，当時の最大投与可能用量である 100 mg/kg においてもレカネマブによる変化は認められなかった（C_{5min} = 2,358 µg/mL 及び $AUC_{(0\text{-}384h)}$ = 202,525 µg·h/mL）。

カニクイザルの静脈内投与による単回投与，4 週間及び 39 週間間歇投与毒性試験では，低速静脈内投与の 1 日当たりの最大投与用量である 100 mg/kg においてもレカネマブ投与に起因した毒性は認められなかった（投与 274 日目の C_{3h5min} = 4,455 µg/mL 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = 518,500 µg·h/mL）。4 週間間歇投与毒性試験では，心血管系，呼吸器系，中枢神経系に対する影響もなかった。レカネマブを静脈内あるいは皮下に反復投与しても，投与部位に局所刺激性の変化は認められず，ADA も検出されなかった。カニクイザルの静脈内投与による 4 週間又は 39 週間間歇投与毒性試験において脾臓における重量の増加傾向及び胚中心の増加が認められたが，13 週間の休薬により回復性が確認され，異種タンパク質であるヒト化モノクローナル抗体に対する弱い免疫反応によるものだと考えられた。胚中心の増加は，免疫原性をもつ外来タンパク質に対する典型的な適応性反応で，抗原に反応した B 細胞の増殖を示すものである（Greaves, 1990; Rogers, et al., 2006）。今回サルでみられた免疫反応はヒトでの ADA 産生を示唆するものではなく，ヒトにおける安全性への懸念はないと考えられた。レカネマブに起因した

その他の変化も無く，脾臓の変化も毒性学的な意義は乏しいと考えられることから，カニクイザルにおける NOEAL は 100 mg/kg 以上と考えられた。

レカネマブの発がん性リスクについて，ICH S6(R1)ガイドラインの記載を踏まえて以下のように証拠の重み（Weight of Evidence）を考慮し，評価を行った：

レカネマブについて，遺伝毒性の懸念は無く，作用機序（可溶性 Aβ 凝集体のクリアランス促進）と発がん性との関連性，慢性毒性試験における発がん性を疑う病理組織学的な兆候，免疫抑制を示唆する変化は，一切確認されていない。これら証拠の重み（Weight of Evidence）を考慮した評価から，レカネマブがヒトにおける発がん性リスクは極めて低いと考えられた。さらに，レカネマブはげっ歯類に対して免疫原性を示す可能性があることからげっ歯類を用いたがん原性試験からは有益な情報が得られないと考えられ，マウス相同抗体を用いてがん原性試験を実施する意義も低い。したがって，がん原性試験を実施する必要はないと考えた。

生殖発生毒性試験については，下記に示した理由から実施の必要性はないと考えた。

1. レカネマブの投与対象となる早期 AD 患者は一般的に 50 歳以上と考えられ，女性患者が妊娠能力を有する可能性は低い。
2. ICH S6(R1)ガイドラインには「生殖発生毒性の評価は，薬理学的に適切な動物種を用いて実施すべきである」と記載されている。生殖発生毒性の評価には性成熟した若い成獣のラットやウサギ，あるいはサルが通常用いられるが，レカネマブの標的となる可溶性 Aβ 凝集体はこれらの月齢・動物種では検出されないため，いずれもレカネマブの生殖発生毒性評価に適切な動物種ではない。
3. ICH S6(R1)ガイドラインに記載されているように，受胎能への影響の可能性は，サルを用いた長期反復投与毒性試験における雌雄生殖器官の検査（性周期，器官重量，及び病理組織学的検査）により判断できると考えられる。サルを用いたレカネマブの 39 週間間歇投与及び 13 週間回復性試験（投与量は最大 100 mg/kg/週）では，雌の性周期，雌雄生殖器の器官重量，及び病理組織学的検査において，レカネマブ投与による影響を示唆する所見は認められなかった。したがって，レカネマブが生殖機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。
4. APP を欠損させたマウスでは Aβ 産生が減少，若しくは産生されないため，それらマウスの表現型は，レカネマブの生殖毒性考察に有用な情報となる。APP mRNA の発現を野生型マウスの 5 分の 1 から 10 分の 1 に減少させた変異マウス（Müller, et al. 1994）では，空間学習能や探索行動の大幅な低下，脳梁欠損症の発生率増加，また，APP を完全に欠損させた APP ノックアウトマウスでは，前肢の握力低下，自発運動の低下，学習・記憶能の低下がみられる（Senechal, et al. 2008; Zheng, et al. 1995）。一方，これらのマウスで受胎能は維持されていることから，APP は受胎能，胚・胎児発生，出生後の生存率に対して重要な役割を担っていないと考えられる。したがって，Aβ あるいはその凝集体のクリアランスを促進する医薬品は，受胎能や胚・胎児発生に有害な作用を起こす可能性は低いと考えられた。なお，APP ノックアウトマウスの出生児が成長すると上記のような神経・神経筋機能への影響がみられるが，妊娠期だけ APP や Aβ を除去しても同様の機能障害を起こすかどうかは不明である。

レカネマブの局所刺激性について，レカネマブを動物の静脈内（10 mg/mL）あるいは皮下

（200 mg/mL）に投与したが，投与部位に局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

レカネマブの組織交差反応性について，ラット，サル及びヒトの凍結正常組織パネルを用いて評価した。カニクイザルの下垂体中葉細胞の細胞質，腎臓の近位尿細管上皮細胞の細胞質，及び大脳，小脳，脊髄の軟膜及び軟膜下/血管周囲に陽性反応がみられた一方，SD ラットでは，いずれの組織も陽性反応は認められなかった。また，レカネマブとヒトの正常組織との交差反応性試験において，大脳の細胞外 Aβ プラーク，神経細胞及びグリア細胞，種々の組織における上皮細胞，単核細胞及び膵島細胞が陽性を示した。これらの陽性反応は，大脳の Aβ プラークを除き，細胞質内あるいは細胞質内顆粒においてみられた。生体内ではモノクローナル抗体が細胞質内に到達することはないため，これら陽性反応の毒性学的な意義はないと考えられた（Hall, et al.,2008）。

レカネマブのオンターゲット毒性を評価するため，マウス相同抗体 mAb158 を投与した Tg-APP_{ArcSwe} 及び Tg2576 マウスについて病理組織学的検査を実施した。Tg-APP_{ArcSwe} マウスに 12 mg/kg を 14 週間あるいは最高 10 mg/kg を 17 週間投与した試験において，脳における微小出血や他の臓器・組織における病理組織学的変化はみられなかった。同様に，Tg2576 マウスに最高 50 mg/kg を 18 週間まで投与（初回/17 回目の暴露は C_{max} = 585/355 µg/mL 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = 67,450/40,439 µg·h/mL）し，有意な薬力学的効果（可溶性 Aβ 凝集体の減少）がみられたが，mAb158 の投与に起因する脳微小出血又は脳及び他の臓器・組織における病理組織学的変化はみられなかった。

レカネマブは，既知の乱用薬物との化学構造上の，あるいは薬理学的な類似性はなく，医療関係者の管理下で患者に静脈内投与される。レカネマブの半減期は長いため，退薬症候やリバウンド（反跳現象）は起こらないと考えられる。また，非臨床試験や臨床試験において，乱用の可能性を示唆する所見は認められなかった。また，一般的にバイオ医薬品は薬物乱用の可能性が低い（de Zafra, et al., 2018）ことも考慮し，レカネマブの薬物依存性試験を実施する必要はないと考えた

レカネマブの in vivo におけるオンターゲット及びオフターゲット毒性の安全性プロファイルのまとめを，表 2.6.6-6 に示す。

表 2.6.6-6　In vivo 毒性評価のまとめ

試験種 動物種	投与期間	**投与量 (mg/kg)**	**特記すべき所見**
レカネマブの静脈内投与（単回あるいは週 1 回）による毒性試験			
SD ラット	単回	10, 30, 100	NOAEL: 100 mg/kg
カニクイザル	単回	5, 50	NOAEL: 50 mg/kg
	4 週間投与及び 5 週間回復	5, 15, 50	NOAEL: 50 mg/kg
	39 週間投与及び 13 週間回復	15, 50, 100	NOAEL: 100 mg/kg
レカネマブの皮下投与（1 日 1 回）による局所刺激性試験			
カニクイザル	4 週間	10	局所刺激性なし
mAb158 の腹腔内投与（週 1 回）による薬理試験における病理組織学的検査			

Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス	14 週間 17 週間	12 0.3, 1, 3, 10	レカネマブ投与に起因した脳微小出血，又は脳及び他の臓器・組織における病理組織学的変化はみられなかった。
Tg2576 マウス	18 週間 18 週間 18 週間	3, 6, 12 12, 24 1, 5, 15, 50	

APP = amyloid precursor protein, NOAEL = no observed adverse effect level, Tg = transgenic.
データ引用元：試験番号 S09060（添付資料 4.2.3.1.1），S09019（4.2.3.1.2），B090486（4.2.3.2.1），B100068（4.2.3.2.2），B200192（4.2.3.6.1），AD-TR-009（4.2.1.1.25），AD-TR-011（4.2.1.1.26），W-20090277（4.2.1.1.30），W-20090276（4.2.1.1.31），W-20100318（4.2.1.1.33）。

以上，レカネマブはSD ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験，カニクイザルを用いた 39 週間までの静脈内反復間歇投与毒性試験，カニクイザルを用いた 4 週間の皮下局所刺激性試験，あるいは Tg マウス（Tg-APP$_{ArcSwe}$ 及び Tg2576）を用いた 18 週間までの反復投与の薬理試験において，毒性を示さなかった。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において，NOAEL である 100 mg/kg での全身暴露量（投与 274 日の C_{3h5min} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$の雌雄平均値）は，それぞれ 4,455 µg/mL 及び 518,500 µg·h/mL であった。これらの暴露量は，最大臨床用量（10 mg/kg，2 週間隔）の定常時の C_{max} 及び反復投与時の投与間隔ごとの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tau)}$）（それぞれ 307 µg·h/mL 及び 37,700 µg·h/mL [試験番号 BAN2401-A001-101 参照，添付資料 5.3.4.2.1]）に対し，それぞれ約 14 及び 27 倍の安全域となる（カニクイザルの毒性試験は週 1 回の投与であったため，カニクイザルの AUC を 2 倍として，同じ期間での安全域を計算した）。これらのレカネマブの毒性評価の結果は，承認申請に必要な非臨床安全性評価項目を満たし，レカネマブが AD 適応の承認を受けるのに十分なものであると考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

De Zafra CLZ, Markgraf CG, Compton, DR, Hudzik TJ. Abuse liability assessment for biologic drugs – all molecules are not created equal. Regul Toxicol Pharmacol. 2018;92:165–72.

Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies. Interpretation and relevance in drug safety evaluation. Third ed. New York: Elsevier; 1990. p. 122.

Hall W, Price-Schiavi S, Wicks J, Rojko J. Tissue cross-reactivity studies for monoclonal antibodies: Predictive value and use for selection of relevant animal species for toxicity testing. In: Cavagnaro JA, editor. Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals: a science-based approach to facilitating clinical trials. Hoboken: Wiley-Interscience; 2008. p. 208–40.

Müller U, Cristina N, Li ZW, Wolfer DP, Lipp HP, Rülicke T, et al. Behavioral and anatomical deficits in mice homozygous for a modified beta-amyloid precursor protein gene. Cell. 1994;79:755–65.

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(1):12

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.

Rogers J, Li R, Mastroeni D, Grover A, Leonard B, Ahern G, et al. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. Neurobiol Aging. 2006;27:1733–9.

Senechal Y, Kelly PH, Dev KK. Amyloid precursor protein knockout mice show age-dependent deficits in passive avoidance learning. Behav Brain Res. 2008; 186(1):126–32.

Thakker DR, Weatherspoon MR, Harrison J, Keene TE, Lane DS, Kaemmerer WF, et al. Intracerebroventicular amyloid-beta antibodies reduce cerebral amyloid angiopathy and associated micro-hemorrhages in aged Tg2576 mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:4501–6.

Wilcock DM, Colton CA. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2009;8:50–64.

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(5 Suppl):S105–15.

Zheng H, Jiang M, Trumbauer ME, Sirinathsinghji DJ, Hopkins R, Smith DW, et al. beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. Cell. 1995;81(4):525–31.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 11
2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験 17
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験 17
2.6.7.10 がん原性試験 17
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 18
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 18
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 18
2.6.7.15 新生児を用いた試験 18
2.6.7.16 局所刺激性試験 19
2.6.7.17 その他の毒性試験 20

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Lecanemab

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Single-Dose Toxicity							
Rat/Sprague Dawley	Intravenous	Single	0, 10, 30, 100	Yes [c]	Eisai	S09060	4.2.3.1.1
Monkey/Cynomolgus	Intravenous	Single	5, 50	No	Eisai	S09019	4.2.3.1.2
Repeated-Dose Toxicity							
Monkey/Cynomolgus	Intravenous (weekly)	4 weeks with 5 weeks recovery	0, 5, 15, 50	Yes	[redacted]	B090486	4.2.3.2.1
Monkey/Cynomolgus	Intravenous (weekly)	39 weeks with 13 weeks recovery	0, 15, 50, 100	Yes	[redacted]	B100068	4.2.3.2.2
Local Tolerance							
Monkey/Cynomolgus	Subcutaneous (daily)	4 weeks	0, 10	Yes	[redacted]	B200192	4.2.3.6.1
Other Toxicity Studies							
Tissue Cross-Reactivity							
Selected Tissues [d]	(in vitro)	NA	0.5-25 µg/mL	No	[redacted]	IM1553	4.2.3.7.7.1
Rat and Monkey Tissues	(in vitro)	NA	5, 25 µg/mL	Yes	Eisai	S09058	4.2.3.7.7.2
Human Tissues	(in vitro)	NA	5, 25 µg/mL	Yes	[redacted]	IM1559	4.2.3.7.7.3
Pathological Examination in Pharmacological Study							
Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$	Intraperitoneal (weekly)	14 weeks	0, 12 (mAb158)	No	[redacted]	AD-TR-009	4.2.1.1.25
Mouse/Tg2576	Intraperitoneal (weekly)	18 weeks	0, 3, 6, 12 (mAb158)	No	Eisai	W-20090277	4.2.1.1.30

Test Article: Lecanemab

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Mouse/Tg2576	Intraperitoneal (weekly)	18 weeks	0, 12, 24 (mAb158)	No	Eisai	W-20090276	4.2.1.1.31
Mouse/Tg-APP$_{ArcSwe}$	Intraperitoneal (weekly)	17 weeks	0, 0.3, 1, 3, 10 (mAb158)	No	[redacted]	AD-TR-011	4.2.1.1.26
Mouse/Tg2576	Intraperitoneal (weekly)	18 weeks	0, 1, 5, 15, 50 (mAb158)	No	Eisai	W-20100318	4.2.1.1.33

[redacted], [redacted], CTD = common technical document, Eisai = Eisai Co., Ltd., GLP = Good Laboratory Practice, [redacted], [redacted], NA = not applicable, NOAEL = no observed adverse effect level.

a: Unless otherwise specified. For single-dose toxicity and repeated-dose toxicity, the highest NOAEL is underlined. mAb158 is a murine monoclonal antibody for lecanemab.
b: Indicates study includes a GLP Compliance statement.
c: Toxicokinetics under non-GLP.
d: Selected human tissues from normal subjects and Alzheimer's disease brain. Normal monkey, rat, and mouse brain and kidney.

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Lecanemab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP[a]	Study Number	Location
Single-Dose Study	Rat	Intravenous	0, 10, 30, 100	Yes[b]	S09060	4.2.3.1.1
Single-Dose Study	Monkey	Intravenous	0, 5, 50	No	S09019	4.2.3.1.2
4-Week Toxicity Study	Monkey	Intravenous (weekly)	0, 5, 15, 50	Yes	B090486	4.2.3.2.1
39-Week Toxicity Study	Monkey	Intravenous (weekly)	0, 15, 50, 100	Yes	B100068	4.2.3.2.2
4-Week Local Irritation Study	Monkey	Subcutaneous (daily)	0, 10	Yes	B200192	4.2.3.6.1

CTD = common technical document, GLP = Good Laboratory Practice.

a: Indicates study includes a GLP Compliance statement.
b: Toxicokinetics under non-GLP.

2.6.7.3 トキシコキネティクス成績の一覧

Test Article: Lecanemab

	Single Dose (Rat) and Steady State C_{max} (µg/mL)						
Species	Rat		Monkey				Human
Method of Administration	Intravenous		Intravenous		Subcutaneous		Intravenous
Sex (M/F)	M	F	M	F	M	F	M and F
Dose (mg/kg)							
5	–	–	292[a]	203[a]	–	–	–
10	279.7[b]	255.7[b]	–	–	1470[c]	1610[c]	280.5[d]
15	–	–	1170[e]	937[e]	–	–	–
30	897.9[b]	727.6[b]	–	–	–	–	–
50	–	–	3310[e]	2610[e]	–	–	–
100	2458.9[b]	2257.1[b]	4150[f]	4760[f]	–	–	–

Note: Values were taken from a longer-term study if the same dose level was used in more than one study.

– = not applicable, C_{5min} = concentration at 5 minutes, C_{3h5min} = concentration at 3 hours and 5 minutes, F = female, M = male.

a: C_{5min} in 4-Week Toxicity Study (weekly dosing, Day 29; 添付資料 4.2.3.2.1［Study No. B090486］).

b: C_{5min} in Single-Dose Study (添付資料 4.2.3.1.1［Study No. S09060］).

c: C_{max} in 4-Week Local Irritation Study (daily dosing, Day 28; 添付資料 4.2.3.6.1［Study No. B200192］).

d: Predicted steady-state value for 10 mg/kg every 2 weeks.

e: C_{5min} in 39-Week Toxicity Study (weekly dosing, Day 274; 添付資料 4.2.3.2.2［Study No. B100068］).

f: C_{3h5min} in 39-Week Toxicity Study (weekly dosing, Day 274; 添付資料 4.2.3.2.2［Study No. B100068］).

Test Article: Lecanemab

	Single Dose (Rat) and Steady State AUC (μg·h/mL)						
Species	Rat		Monkey				Human
Method of Administration	Intravenous		Intravenous		Subcutaneous		Intravenous
Sex (M/F)	M	F	M	F	M	F	M and F
Dose (mg/kg)							
5	–	–	29,700[a]	20,800[a]	–	–	–
10	23,727.3[b]	23,135.8[b]	–	–	92,900[c]	90,100[c]	37,480[d]
15	–	–	120,000[d]	103,000[d]	–	–	–
30	61,222.5[b]	53,621.8[b]	–	–	–	–	–
50	–	–	353,000[e]	293,000[e]	–	–	–
100	216,832.0[b]	188,217.9[b]	463,000[e]	574,000[e]	–	–	–

Note: Values were taken from a longer-term study if the same dose level was used in more than one study.

– = not applicable, $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from time zero to 168 hours, $AUC_{(0\text{-}384h)}$ = AUC from time zero to 384 hours, $AUC_{(0\text{-}72h)}$ = AUC from time zero to 72 hours, F = female, M = male.

a: $AUC_{(0\text{-}384h)}$ in 4-Week Toxicity Study (weekly dosing, Day 29; 添付資料 4.2.3.2.1［Study No. B090486］).
b: $AUC_{(0\text{-}168h)}$ in Single-Dose Study (添付資料 4.2.3.1.1［Study No. S09060］).
c: $AUC_{(0\text{-}72h)}$ in 4-Week Local Irritation Study (daily dosing, Day 28; 添付資料 4.2.3.6.1［Study No. B200192］).
d: Predicted steady-state value for 10 mg/kg every 2 weeks.
e: $AUC_{(0\text{-}168h)}$ in 39-Week Toxicity Study (weekly dosing, Day 274; 添付資料 4.2.3.2.2［Study No. B100068］).

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Test Article: Lecanemab

Batch (Lot) No.	Purity (%)		Specified Impurities		Study Number	Type of Study
	Reduced SDS PAGE	SE HPLC	Hamster DNA[a]	CHO Host Cell Protein[a]		
Proposed Specification:	≥[redacted]%[b]	≥[redacted]%[c]	≤[redacted]pg/mg[d]	Report Result[e]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	NM[f]		IM1553	Tissue cross-reactivity study (preliminary)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<[redacted]	<[redacted]	S09060	Single-dose toxicity study (rat, intravenous)
					S09019	Single-dose range toxicity study (monkey, intravenous)
					B090486	4-week toxicity study with 5-week recovery (monkey, intravenous)
					S09058	Tissue cross-reactivity study (rat and monkey tissues)
					IM1559	Tissue cross-reactivity study (human tissues)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<[redacted][g]	[redacted][g]	B100068	39-week toxicity study with 13-week recovery (monkey, intravenous)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<[redacted][g]	[redacted][g]	B100068	39-week toxicity study with 13-week recovery (monkey, intravenous)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<[redacted]	[redacted][h]	B200192	4-week local irritation study (monkey, subcutaneous)

Test Article: Lecanemab

Batch (Lot) No.	Purity (%)		Specified Impurities		Study Number	Type of Study
	Reduced SDS PAGE	SE HPLC	Hamster DNA[a]	CHO Host Cell Protein[a]		

NM = not measured.

a: Analytical item for drug substance
b: % Immunoglobulin G (IgG) as heavy and light chains by reduced Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide (or capillary) Gel Electrophoresis (SDS PAGE [or cSDS]).
c: Area % IgG monomer by size exclusion (SE) HPLC.
d: Quantitation by quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR).
e: Quantitation by Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) or by immunoassay with chemiluminescent detection.
f: Impurity: Aggregate level was [redacted] % by SE HPLC.
g: Analytical results for drug substance of Lot No. [redacted].
h: Proposed specification was ≤100 ng/mg for Lot No. R20-01 (drug substance for subcutaneous administration).

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: Lecanemab

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/Sprague Dawley	Intravenous (citrate buffer [a])	0, 10, 30, 100	5M and 5F	>100	>100	No toxicological changes were observed at up to the maximum feasible dose of 100 mg/kg. Serum half-life of lecanemab was 9 to 12 days.	S09060
Monkey/ Cynomolgus	Intravenous (citrate buffer [a])	5, 50	3M	>50	>50	No toxicological changes were observed at up to 50 mg/kg. Serum half-life of lecanemab was 12 to 13 days.	S09019

F = female, M = male.

a: [redacted], [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted].

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

None.

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A　　**Test Article: Lecanemab**

Study Title: BAN2401: A 4-Week Intermittent Intravenous Dose Toxicity Study With 5-Week Recovery Period in Monkeys		**Study No. B090486**
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus	Duration of Dosing: Once per week for 4 weeks (5 total doses, Days 1, 8, 15, 22, 29)	Location in CTD: 4.2.3.2.1
Initial Age: 3 to 5 years	Duration of Postdose: 5 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Intravenous injection from saphenous vein	
Vehicle / Formulation: Citrate buffer ([redacted], [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted])		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 50 mg/kg		

Daily Dose:	**0 (Control)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals (Recovery):	**M: 3 (2)**	**F: 3 (2)**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3 (2)**	**F: 3 (2)**
Toxicokinetics: C_{5min} (µg/mL)								
Day 1	ND	ND	145	127	416	383	1370	1210
Day 29	ND	ND	292	203	905	710	2640	1970
Toxicokinetics: Serum Concentration (µg/mL)								
Day 43	NE	NE	NE	NE	NE	NE	655	543
Day 50	NE	NE	NE	NE	NE	NE	487	309
Day 57	NE	NE	NE	NE	NE	NE	324	283
Day 64	NE	NE	NE	NE	NE	NE	265	226
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)								
Day 1	NC	NC	10,400	8800	31,300	26,000	103,000	83,000
Day 29	NC	NC	29,700	20,800	82,100	65,600	268,000	189,000

Daily Dose:		0 (Control)		5		15		50	
Number of Animals (Recovery):		M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 (2)	F: 3 (2)
Anti-Lecanemab Antibody in Serum [a]		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Noteworthy Findings									
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%) [b]		4.80 kg	2.90 kg	+3	0	+7	−1	+4	−2
Food Consumption		–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiogram:		–	–	–	–	–	–	–	–
CNS Function [c]:		–	–	–	–	–	–	–	–
Respiratory Function [d]:		–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Pressure [e]:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights [f]:									
Spleen (Absolute)	Day 36 (n=3)	3.300 g	1.787 g	−2	+29	+78*	+72	+31	+123*
	Day 64 (n=2)	5.185 g	2.625 g	NE	NE	NE	NE	+42	+29
Spleen (Relative)	Day 36 (n=3)	0.0700%	0.0580%	−7	+37	+64	+86	+21	+133
	Day 64 (n=2)	0.1015%	0.0925%	NE	NE	NE	NE	+43	+29
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose:	0 (Control)		5		15		50	
Number of Animals (Recovery):	**M: 3 (2)**	**F: 3 (2)**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3 (2)**	**F: 3 (2)**
Histopathology:								
Number Evaluated (Recovery):	3 (2)	3 (2)	3	3	3	3	3 (2)	3 (2)
Spleen Increased germinal center Slight	0 (1)	0 (0)	0	1	2	1	2 (0)	2 (0)
Moderate	1 (1)	0 (0)	1	0	1	0	0 (1)	1 (0)

– = no noteworthy findings, $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from time zero to 168 hours, C_{5min} = concentration at 5 minutes, CNS = central nervous system, CTD = common technical document, F = female, GLP= Good Laboratory Practice, M = male, NC = not calculated, ND = not detected, NE = not examined.

a: Anti-Lecanemab antibody was determined predose and 168 hours postdose on Day 1, predose on Days 15, 22, and 29, and 168, 336, 504, 672, and 840 hours postdose on Day 29. All values were below the quantifiable limit (<100 ng/mL).
b: Day 36 (7 days after final administration). For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
c: Parameters include tympanic membrane temperature, consciousness, lacrimation, salivation, posture, nervous symptom, eyelid position, visual/head response, pupillary response, and coordinated movement.
d: Parameters include respiratory rate, tidal volume, and minute volume.
e: Parameters include diastolic/systolic/mean blood pressure and pulse.
f: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance (*: $P<0.05$) is based on actual data.

2.6.7.7.B **Test Article: Lecanemab**

Study Title: BAN2410: A 39-Week Intermittent Intravenous Dose Toxicity Study With 13-Week Recovery Period in Monkeys		**Study No. B100068**
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus	Duration of Dosing: Once per week for 39 weeks (40 total doses, Days 1 to 274)	Location in CTD: 4.2.3.2.2
Initial Age: 3 to 5 years	Duration of Postdose: 13 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] for male, [redacted] 20[redacted] for female	Method of Administration: Intravenous injection from saphenous vein; Twice a day for 100 mg/kg.	
Vehicle / Formulation: Citrate buffer ([redacted], [redacted], [redacted] polysorbate 80, [redacted]) / Liquid formulation		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg		

Daily Dose:	**0 (Control)**		**15**		**50**		**100[a]**	
Number of Animals (Recovery):	**M: 4 (2)**	**F: 4 (2)**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4 (2)**	**F: 4 (2)**
Toxicokinetics: C_{5min} (µg/mL)								
Day 1	ND	ND	421	340[b]	1520	1280	2270[c]	2340[c]
Day 92	ND	ND	988	812	3680	2950	5390[c]	4190[c]
Day 274	ND	ND	1170	937	3310	2610	4150[c]	4760[c]
Toxicokinetics: Serum Concentration (µg/mL)								
Day 288	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2020	2120
Day 295	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1640	1640
Day 302	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1150	1300
Day 309	NE	NE	NE	NE	NE	NE	942	964
Day 316	NE	NE	NE	NE	NE	NE	659	742
Day 323	NE	NE	NE	NE	NE	NE	512	562

Daily Dose:	0 (Control)		15		50		100[a]	
Number of Animals (Recovery):	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Day 330	NE	NE	NE	NE	NE	NE	315	469
Day 337	NE	NE	NE	NE	NE	NE	190	148
Day 344	NE	NE	NE	NE	NE	NE	195	239
Day 351	NE	NE	NE	NE	NE	NE	171	194
Day 358	NE	NE	NE	NE	NE	NE	153	149
Day 365	NE	NE	NE	NE	NE	NE	97.5	111
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}168h)}$ (μg·h/mL)								
Day 1	NC	NC	28,100	26,900[b]	114,000	96,400	173,000[d]	171,000
Day 92	NC	NC	106,000	92,100	405,000	361,000	584,000	485,000
Day 274	NC	NC	120,000	103,000	353,000	293,000	463,000	574,000
Anti-Lecanemab Antibody in Serum[e]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Noteworthy Findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[f]	4.98 kg	3.03 kg	–2	+7	–1	+6	–1	+14
Food Consumption	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations:	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiogram:	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:	–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmoscopy	–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis:	–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose:		0 (Control)		15		50		100[a]	
Number of Animals (Recovery):		M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Organ Weights[g]:									
Spleen (Absolute)	Day 281 (n=4)	2.905 g	3.010 g	+3	+15	+14	+10	+31	+55
	Day 365 (n=2)	2.835 g	2.185 g	NE	NE	NE	NE	+78	+8
Spleen (Relative)	Day 281 (n=4)	0.0553%	0.0968%	+11	+14	+21	+6	+39	+40
	Day 365 (n=2)	0.0685%	0.0760%	NE	NE	NE	NE	+52	+2
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:									
Number Evaluated (Recovery):		4 (2)	4 (2)	4	4	4	4	4 (2)	4 (2)
Spleen: Increased germinal center	Minimal	1 (1)	0 (1)	1	1	1	1	2 (2)	0 (1)
	Mild	1 (0)	1 (0)	1	1	0	0	0 (0)	2 (0)

– = no noteworthy findings, $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = AUC from time zero to 168 hours, C_{3h5min} = concentration at 3 hours and 5 minutes, C_{5min} = concentration at 5 minutes, CTD = common technical document, F = female, GLP= Good Laboratory Practice, M = male, NC = not calculated, ND = not detected, NE = not examined.

a: 100 mg/kg was the maximum feasible dose per day based on dose volume for slow bolus injection in monkeys.

b: n=3.

c: C_{3h5min}.

d: n=5.

e: Anti-Lecanemab antibody was determined predose on Days 1 to 274, and up to 2184 hours postdose after the 2nd dosing on Day 274. All values were below the quantifiable limit (<100 ng/mL). Although one isolated incidence of positive value was obtained in 1 male receiving 50 mg/kg, it was considered to be non-specific reaction because it was detected before the dosing period.

f: Day 281 (7 days after final administration). For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

g: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験

Lecanemab is an IgG1 monoclonal antibody and is not expected to induce direct genotoxicity or form active or genotoxic metabolites. Therefore, no genotoxicity studies were conducted (ICH S6(R1)).

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

Lecanemab is an IgG1 monoclonal antibody and is not expected to induce direct genotoxicity or form active or genotoxic metabolites. Therefore, no genotoxicity studies were conducted (ICH S6(R1)).

2.6.7.10 がん原性試験

A weight-of-evidence assessment of carcinogenicity risk was conducted considering the factors specified in ICH S6(R1).

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Reproductive and developmental toxicity studies were not conducted because the intended patient population are individuals 50 years of age and older, the soluble aggregates of amyloid β (Aβ) targeted by lecanemab are not detectable in standard toxicology species, no effects were observed in the reproductive tract in the 39-week toxicity study in cynomolgus monkeys, and amyloid precursor protein (APP) knock-out/down mice are fertile.

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

Reproductive and developmental toxicity studies were not conducted because the intended patient population are individuals 50 years of age and older, the soluble aggregates of Aβ targeted by lecanemab are not detectable in standard toxicology species, no effects were observed in the reproductive tract in the 39-week toxicity study in cynomolgus monkeys, and APP knock-out/down mice are fertile.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Reproductive and developmental toxicity studies were not conducted because the intended patient population are individuals 50 years of age and older, the soluble aggregates of Aβ targeted by lecanemab are not detectable in standard toxicology species, no effects were observed in the reproductive tract in the 39-week toxicity study in cynomolgus monkeys, and APP knock-out/down mice are fertile.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

Reproductive and developmental toxicity studies were not conducted because the intended patient population are individuals 50 years of age and older, the soluble aggregates of Aβ targeted by lecanemab are not detectable in standard toxicology species, no effects were observed in the reproductive tract in the 39-week toxicity study in cynomolgus monkeys, and APP knock-out/down mice are fertile.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

Toxicity studies in juvenile animals were not conducted because the intended patient population are individuals 50 years of age and older.

2.6.7.16 局所刺激性試験

Test Article: Lecanemab

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	Subcutaneous (See footnote[a])	0, 10	4M and 4F	>10	>10	Lecanemab was well tolerated at 10 mg/kg with no local irritation at a concentration of 200 mg/mL. No anti-lecanemab antibodies were detected in this study.	B200192

F = female, M = male.

a: [redacted] Histidine; [redacted] Polysorbate80.

2.6.7.17 その他の毒性試験

Test Article: Lecanemab

Species / Strain	Method of Administration	Concentration (μg/mL)	Noteworthy Findings	Study Number
Tissue Cross-Reactivity Studies				
Selected Human Tissues from Normal Subjects and Alzheimer's Disease Brain, Normal Monkey, Rat, and Mouse Brain and Kidney	(in vitro)	0.5, 25	Primary antibody staining of lecanemab at concentrations of 5 and 25 μg/mL using indirect precomplexing immunostaining procedure was judged appropriate for use in the main tissue cross-reactivity study (Study No. IM1559). The tissue positive control was determined as cryosections of human brain with Alzheimer's disease (with histologically apparent amyloid plaques).	IM1553
Rat and Monkey Tissues	(in vitro)	5, 25	Lecanemab-specific staining was present throughout the cynomolgus monkey tissue panel examined as follows: 1) Endocrine cells (cytoplasm) in intermediate lobe of pituitary, 2) Proximal tubular epithelial cells (cytoplasm) in kidney, 3) Pia mater, and subpial/perivascular space in cerebrum, cerebellum, and spinal cord. No Lecanemab-specific staining was present throughout the SD rat tissue panel examined.	S09058

Test Article: Lecanemab

Species / Strain	Method of Administration	Concentration (µg/mL)	Noteworthy Findings	Study Number
Tissue Cross-Reactivity Studies				
Human Tissues	(in vitro)	5, 25	Lecanemab-specific staining was present as follows: 1) Extracellular (presumed amyloid) plaques, a) Brain – cerebrum, 2) Neurons, a) Brain – cerebrum and cerebellum, b) Retina, eye, c) Ganglia, adrenal and salivary gland, d) Myenteric plexi, gastrointestinal tract – colon (large intestine), esophagus and small intestine, e) Spinal cord, 3) Glial cells, a) Brain – cerebrum and cerebellum, b) Pituitary, neurohypophysis, c) Spinal cord, 4) Epithelium, a) Adrenal, cortex, b) Gastrointestinal tract – colon (large intestine), esophagus, and small intestine, c) Kidney, proximal tubules, d) Liver, hepatocytes, e) Pancreas, acini, f) Pituitary, adenohypophysis, endocrine cells, g) Placenta, trophoblasts, h) Salivary gland, acini and ducts, i) Testis, germinal (spermatogenic cells and Sertoli cells), j) Thyroid, follicular, k) Ureter, l) Uterus – body (endometrium), 4) Mononuclear cells, a) Fallopian tube, b) Gastrointestinal tract – colon (large intestine) and small intestine, c) Lung, d) Lymph node, e) Salivary gland, f) Spleen, Cords of Billroth, g) Tonsil, 5) Other, a) Islet cells, Pancreas. The staining of lecanemab in neurons, as well as staining of epithelium, mononuclear cells, and islet cells were observed within the cytoplasm (perinuclear in neurons) and in cytoplasmic granules.	IM1559

Test Article: Lecanemab

Species / Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Pathological Examination in Pharmacologic Studies						
18 – 24 month old Tg-APP$_{ArcSwe}$ Mouse	Intraperitoneal (weekly)	14 weeks	0, 12 (mAb158)	8M and 4F/group	No difference in microhemorrhage scores or cerebral amyloid angiopathy was observed between mice treated with mAb158 and placebo (PBS).	AD-TR-009
4 month old Tg2576 Mouse	Intraperitoneal (weekly)	18 weeks	0, 3, 6, 12 (mAb158)	15F/group	No test article-related microhemorrhage was observed in the brains of these mice.	W-20090277
12.5 month old Tg2576 Mouse	Intraperitoneal (weekly)	18 weeks	0, 12, 24 (mAb158) 24 (IgG)	20 – 21F/group	No test article-related microhemorrhage was observed in the brains of these mice.	W-20090276
12 – 14 month old Tg-APP$_{ArcSwe}$ or non-Tg Mouse	Intraperitoneal (weekly)	17 weeks	0, 0.3, 1, 3, 10 (mAb158) For non-Tg mouse; 0, 10	2 – 4/sex/group	No test article-related histopathological changes were observed.	AD-TR-011
12 month old Tg2576 Mouse	Intraperitoneal (weekly)	18 weeks	0, 1, 5, 15, 50 (mAb158)	17 – 18F/group	Neither test article-related histopathological changes nor microhemorrhage in the brain and other major organs/tissues from mice were observed. mAb158 was highly immunogenic; systemic exposure levels of mAb158 were low due to the production of anti-mAb158 antibodies at all dose levels after repeated dosing.	W-20100318

Test Article: Lecanemab

Species / Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Pathological Examination in Pharmacologic Studies						
Dependence						
No dependence studies were conducted as is typical for biologics.						

F = female, M = male, PBS = phosphate-buffered saline, Tg = transgenic.