ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　非臨床試験計画概略 1
2.4.1.1　動物種の選択 2
2.4.1.2　PDAPP マウスを用いた試験でのマウスサロゲート抗体 mE8c の使用 3
2.4.1.3　投与経路 3
2.4.1.4　用量設定 3
2.4.1.5　PDAPP マウスを用いた微小出血評価 4
2.4.1.6　非臨床評価における留意点 4
2.4.1.7　化学的及び製剤学的考察 5
2.4.2　薬理試験 6
2.4.3　薬物動態試験 6
2.4.4　毒性試験 6
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.6　参考文献 8

2.4　非臨床試験の概括評価

ドナネマブ（LY3002813）は、脳アミロイドプラークのみに存在する、アミノ末端（N 末端）の 2 つのアミノ酸が欠落し、ピログルタミン酸修飾を受けたアミロイド β ペプチド（$A\beta_{p3\text{-}X}$）（Bridel et al. 2017）を認識するヒト化 IgG1 抗体である（本承認申請資料中で $A\beta_{p3\text{-}X}$ は N3pG Aβ、N3pE Aβ、又は N3pGlu Aβ とも称されている。それらに対応して、ドナネマブ及びそのマウスサロゲート抗体は抗 N3pG Aβ 抗体などと称されている場合もある）。抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体であるドナネマブはアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）患者の進行を遅らせる治療薬となる可能性のある薬剤として開発中である。

AD 患者の脳で見られる病理組織学的特徴は、変性した神経突起を周囲に伴う Aβ プラークの存在及び神経原線維変化である（Hyman et al. 2012）。アミロイド仮説では、AD の発症に必要な早期の脳内での変化は Aβ の産生及び沈着とされている（Hardy and Selkoe 2002）。この仮説を臨床的に裏付けるものとして、AD の発症前には脳実質内の Aβ 濃度が上昇することが示されている（Jack et al. 2013）。また、AD 患者では、脳内 Aβ の過剰産生を引き起こす遺伝子変異（Fleisher et al. 2015）及び Aβ 産生に対する保護作用を有する遺伝子の変異（Jonsson et al. 2012）が認められる。さらに、AD の早期に、脳内アミロイドの存在が軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）から認知症への移行リスクを増加させると考えられている（Doraiswamy et al. 2012）。これらのことから、Aβ の産生及び沈着を抑制する又は Aβ の除去を促進する薬剤は、AD の進行を遅らせる可能性があると考えられる。

AD 患者を対象とした臨床試験において、ドナネマブの臨床効果が評価され、ドナネマブの反復投与により脳内プラークが減少することが示されている。

本項にはドナネマブの薬理、薬物動態（pharmacokinetics：PK）及び毒性データの総括評価を示す。

2.4.1　非臨床試験計画概略

ドナネマブの非臨床試験計画は、現行の規制ガイダンスに従って、その薬効薬理、安全性薬理、PK、及び潜在的毒性を特徴づけ、AD 患者を対象とした臨床試験及び承認申請のために立案された。

薬効薬理試験は、沈着プラークに特異的な抗体が、可溶性及び不溶性両方の Aβ に結合する抗体よりも、標的認識及びプラーク除去能が強いことを確認することに焦点を当て計画、遂行した。

- 沈着プラークのみに存在する $A\beta_{p3\text{-}X}$ を特異的に標的とする高親和性マウス抗体を IgG1（mE8）及び IgG2a（mE8c）として作製した。ドナネマブは、mE8 を親抗体として作製されたヒト化 IgG1 抗体である。エフェクター機能の強さの点で、mE8c は mE8 よりもドナネマブ（ヒト IgG1）の薬効を評価するのに適したサロゲート抗体であると考えられた。これらの抗体は、N 末端の 2 つのアミノ酸が欠落し、ピログルタミン酸修飾を受けた Aβ（$A\beta_{p3\text{-}X}$）を高い親和性（1 nM 未満）で認識する。
- Ex vivo 試験で、抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体の組織学的な結合プロファイル並びにオプソニン化能及びミクログリアによる貪食に対する促進能を検討した。
- In vivo での標的結合及び有効性は、高齢の $APPV^{V717F}$ トランスジェニックマウス（別名：PDAPP マウス）を用いて評価した。PDAPP マウスは、ヒト変異型アミロイド前駆体タンパ

ク質（APP^{V717F}）を過剰発現しており、加齢により脳内に領域特異的なAβ沈着が生じる。

カニクイザルにドナネマブを投与した際の PK 及びトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価した。さらに、PDAPP マウス及び CD-1 マウスを用いて mE8c の PK 及び TK も評価した。サル血清中ドナネマブ濃度、並びにマウス血漿及び血清中 mE8c 濃度の定量にはバリデート済みの酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を使用した。サル血清中のドナネマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）を測定するための ELISA 法のバリデーションも行った。

安全性薬理試験及び毒性試験は、現行の規制ガイダンスに準拠して計画、実施した。

- ドナネマブの試験として、カニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験（中枢神経系、心血管系、及び呼吸系機能の安全性薬理及び TK の評価を含む）並びにヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いた組織交差反応性試験を実施した。
- マウスサロゲート抗体の mE8c を用いて、高齢 PDAPP マウスでの最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験を実施した。さらに、高齢 PDAPP マウスに mE8c を 3 ヵ月間反復投与し、脳アミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy：CAA）関連微小出血の評価に特化した試験を実施した。
- サル及び PDAPP マウスを用いた反復投与毒性試験では、標準的な病理組織学的検査に加え、脳の神経病理学的評価も実施した。
- ドナネマブのがん原性、生殖発生毒性及び薬物乱用を評価するための非臨床試験は実施せず、作用機序、標的に関する公表文献、並びに非臨床及び臨床試験成績に基づくリスク評価を行った。

カニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験、PDAPP マウスを用いた 6 週間又は 6 ヵ月間反復投与毒性試験、及び組織交差反応性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）を遵守し、その時点で有効であった経済協力開発機構（Organisation for Economic Cooperation and Development：OECD）及び日本の厚生労働省（Ministry of Health, Labour, and Welfare：MHLW）の基準に従って実施した。PDAPP マウスを用いた 2 つの試験（6 ヵ月間反復投与薬理及び毒性試験並びに 3 ヵ月間微小出血試験）は、GLP 適用試験ではないが、社内ガイドライン（Good Research Practices）に従って実施し、試験実施施設の信頼性保証監査を受けた。その他の薬効薬理試験及び薬物動態試験は、これらの規制には該当しない。本薬の開発中、該当する医薬品規制調和国際会議（ICH）、厚生労働省（MHLW）、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）及び米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス文書も参照した。

2.4.1.1　動物種の選択

ドナネマブの薬理学的標的である $A\beta_{p3\text{-}X}$ は、沈着アミロイドプラークのみに存在し、毒性試験で汎用される若齢動物の脳には存在しない。抗体薬の安全性評価には、標的エピトープを発現し、薬理作用を発現する動物種を用いることが推奨され、適切な動物種が存在しない場合には、ヒト型の標的を発現するトランスジェニック動物の使用が推奨される（ICH S6[R1]）。したがって、

ドナネマブの非臨床安全性評価には以下の点を考慮し、高齢 PDAPP マウス及びカニクイザルを用いた。

- 高齢 PDAPP マウスを、オンターゲット作用の評価に用いた。PDAPP マウスは、ヒト変異型 APP を高レベルで発現し、AD の神経病理学的特徴が認められる脳アミロイドーシスのトランスジェニックモデルである（Games et al. 1995）。
- PDAPP マウスでは、加齢により、AD 患者と同様の領域特異的な海馬及び皮質内 Aβ の蓄積が認められる（Johnson-Wood et al. 1997）。PDAPP マウスの沈着プラークに $A\beta_{p3\text{-}X}$ が認められる割合は、AD 患者での割合と類似している（平均 0.6%～2%）（DeMattos et al. 2012）。
- カニクイザルは、特にモノクローナル抗体の毒性評価で非げっ歯類のモデルとして広く受け入れられていることから、ドナネマブの安全性評価に使用した。
- サルでは、20 歳を超えるとアミロイドプラークの発現頻度が増加するが、高齢のサルのアミロイド沈着レベルは個体差が大きい（Uno et al. 1996）。また高齢のサルは入手が困難で、背景データも十分でないことから、毒性試験に使用することは不可能と考えられる。したがって、反復投与毒性試験では、若齢のサルを使用し、ドナネマブのオフターゲット毒性を評価する 6 週間反復投与試験のみ実施した。

2.4.1.2　PDAPP マウスを用いた試験でのマウスサロゲート抗体 mE8c の使用

ドナネマブは、マウス親抗体（mE8）を基に作製されたヒト化抗体であり、ヒトでのエフェクター機能を最大化するためにヒト IgG1 アイソタイプとして構築された。ヒト化抗体のマウスへの反復投与で生じる免疫原性による影響を避けるため、PDAPP マウスを用いた非臨床試験では、mE8 のアナログ mE8c（マウスで最大のエフェクター機能を示す IgG2a アイソタイプ）を用いた。

- IgG2a アイソタイプ（マウスでのエフェクター機能が高い）の mE8c を高齢 PDAPP マウスに投与したところ、アミロイドプラーク減少作用はマウス IgG1 アイソタイプ（マウスでのエフェクター機能が低い）mE8 よりも強かった。
- mE8c の結合親和性及びエピトープマッピングは、ヒト化抗体ドナネマブに類似していた（CTD 第 2.6.2.2.1 項）。
- PDAPP マウスを用いた毒性試験では、mE8c を投与し、マウスアミロイド沈着モデルで抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体の投与に関連するオンターゲット作用による潜在的な影響を評価した。

2.4.1.3　投与経路

カニクイザルを用いたドナネマブの毒性試験の投与経路は、臨床投与経路である静脈内（intravenous：IV）投与とした。

PDAPP マウスを用いた試験では、週 1 回反復 IV 投与を行うことが困難であることから、持続的な全身曝露を得る投与経路として、皮下（subcutaneous：SC）又は腹腔内（intraperitoneal：IP）投与を選択した。

2.4.1.4　用量設定

- サルを用いた 6 週間反復投与毒性試験でのドナネマブの用量は、試験計画時に予定されていた第 1 相臨床試験の用量範囲との比率に基づいて設定した。高用量の 100 mg/kg は、第 1 相

試験の予定最高用量である 10 mg/kg の 10 倍であった（CTD 第 2.6.6.3.1 項）。

- PDAPP マウスを用いた試験での用量は、ICH S6(R1)ガイダンスに従い、この動物モデルで mE8c の薬力学反応が飽和する用量である 12.5 mg/kg/週を高用量とし、試験計画時に予定されていた臨床用量を考慮して設定した。

2.4.1.5　PDAPP マウスを用いた微小出血評価

mE8c を高齢 PDAPP マウスに 12.5 mg/kg の用量で週 1 回、3 ヵ月間 IP 投与し、脳内の CAA 関連微小出血又はその他の神経変性性変化の評価に特化した試験を実施した（MB135 試験、CTD 第 2.6.6.8.2 項）。

本試験で使用した PDAPP マウスの齢（試験開始時に 23～24 ヵ月齢）及び mE8c の投与期間は、以下の報告を考慮し、高齢動物の十分な生存期間を確保するとともに、背景病変レベルの微小出血が被験薬投与により悪化した場合の変化を検出できる条件を選択した。

- CAA はマウスの加齢とともに重症度が継続的に進行する。摘出した脳血管の $A\beta_{1\text{-}40}$ の沈着は CAA のマーカーであり、約 21 ヵ月齢未満のマウスでは明らかでないが、21 ヵ月齢以降は一貫して脳内で見られた（Racke et al. 2005）。
- 検出可能な CAA の発現前に抗体投与を開始すると、微小出血の発症に重要と考えられる CAA の進行が抑制される可能性が考えられた。微小出血を惹起することが知られている抗アミロイド抗体 3D6 は、マウスへの投与を 11～12 ヵ月齢で開始した場合、脳内プラーク及び CAA（したがって微小出血の可能性も）を抑制する（Bard et al. 2000; Schroeter et al. 2008）のに対し、22～23 ヵ月齢で投与を開始すると微小出血の発現頻度を増加させる（Racke et al. 2005; DeMattos et al. 2012）ことが報告されている。

なお、PDAPP マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与試験での微小出血の評価は、以下の理由から適切でないと考えられたため実施しなかった（8222743 及び 504531 試験）。

- 6 ヵ月間反復投与毒性試験の目的は、mE8c を長期投与したときの薬理活性（プラーク減少作用）の用量反応を評価し、臨床検査及び脳の神経病理学的評価を含む病理学的評価を実施することであった。したがって、アミロイドプラークが海馬及び皮質に一貫して存在し、かつ約 6 ヵ月間の投与期間でマウスの生存状況が悪化しないモデルとして、12～16 ヵ月齢の動物を用いた。上述の通り、CAA の発現が明らかでない齢（すなわち 21 ヵ月齢未満）から投与を開始したことで、投与により CAA 発現が抑制される可能性が考えられた。
- これらの試験では陽性対照群を設定しなかったため、微小出血の悪化を検出するための試験系の感度が検証できなかった。

2.4.1.6　非臨床評価における留意点

非臨床試験では、特記すべき問題点はなかった。

ドナネマブは、通常、毒性試験に用いられる年齢での動物種には存在しない標的のみに特異的に結合することから、非臨床安全性評価パッケージでは、ICH S6(R1)で推奨される代替的なアプローチを採用した。非臨床試験パッケージについては FDA に相談し以下の点について合意を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.4.1.7　化学的及び製剤学的考察

ドナネマブ不純物の毒性は、カニクイザルを用いたドナネマブ（ロット [redacted]、概要表 2.6.7.4）の 6 週間反復投与毒性試験の一環として評価した（8242713 試験）。無影響量（no-observed-effect level：NOEL）を投与時の動物での不純物の曝露量は、臨床用量の 1400 mg を 4 週に 1 回投与した場合のヒトでの予測曝露量を上回ったことから、不純物の規格値設定は毒性学的観点から妥当と考えられる（表 2.6.6-2）。

カニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験（8242713 試験）に使用されたロット [redacted]、臨床試験に用いられたロット [redacted]、及び市販後使用予定の細胞株由来の開発ロット [redacted] のドナネマブを 1 mg/kg の用量でカニクイザルに IV 又は SC 投与したところ、血清中 PK に特記すべき違いは認められなかった（8301447-PK 試験、CTD 第 2.6.4.3.1.1 項）。

サル 6 週間反復投与毒性試験で使用した溶媒（注射用滅菌水で調製した 10 mM クエン酸ナトリウム、150 mM 塩化ナトリウム、及び 0.02%［w/v］ポリソルベート 80）に含まれる緩衝液、界面活性剤、pH、及び等張性は、臨床用製剤と同じであった（CTD 第 3.2.P.2 項）。ドナネマブはエフェクター機能を介した安全性上の懸念を示さないと予想される（CTD 第 3.2.S.3.1 項）。ドナネマブは抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：ADCC）の主要メディエーターである FcγRIIIa に結合するが、標的とするペプチドは細胞外にあり、標的細胞への直接的な関連及び結合はないため、ドナネマブは ADCC 活性を媒介しないと考えられる。同様に、ドナネマブが補体依存性細胞傷害（complement dependent cytotoxicity：CDC）を媒介する可能性は低い。

2.4.2　薬理試験

薬理試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.2.1 項）参照。

2.4.3　薬物動態試験

薬物動態試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.4.1 項）参照。

2.4.4　毒性試験

毒性試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.6.1 項）参照。

2.4.5　総括及び結論

一連の非臨床試験において、ドナネマブの薬理作用、薬物動態、及び毒性を評価した。

効力を裏付ける試験において、可溶性 Aβ ペプチドに結合しないプラーク特異的な抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体は、Aβ プラークに対する高い結合能及び除去能を有することが示された。高齢 PDAPP マウスにマウスサロゲート抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体（mE8 及び mE8c）を投与したとき、Aβ プラークが減少した。mE8 を基に作製されたヒト化抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体ドナネマブは良好な in vitro 結合及び高齢 PDAPP マウスでの in vivo 標的結合を示した。臨床試験において、ドナネマブを脳アミロイドプラーク（ベースライン時の florbetapir - PET により測定）が確認された AD 患者に投与したところ、プラセボ群と比較して、プラーク量が減少したのみならず、臨床症状が改善したことが示されている。

薬物動態試験において、ドナネマブをカニクイザルに単回投与した際の PK を SC 投与経路で検討したところ、バイオアベイラビリティはほぼ 100%であり、消失半減期は約 1 週間であった。ドナネマブをカニクイザルに 1～100 mg/kg の用量で週 1 回、6 週間反復投与したところ、蓄積はほとんど又は全く認められず、曝露量はほぼ用量に比例して増加した。TK に特筆すべき性差は認められなかった。高齢 PDAPP マウスモデルを用いて実施した非臨床試験では、評価したすべての試験においてマウスサロゲート抗体 mE8c の血漿中又は血清中での曝露が認められ、複数の用量を投与した際の曝露量には用量との関連性が確認された。

ドナネマブの毒性試験では、ドナネマブを 100 mg/kg/週までの用量で、カニクイザルに 6 週間 IV 投与した結果、投与に関連した変化は認められなかった。またハザード検出を目的とした高齢 PDAPP マウスの試験では、100 mg/kg までの用量の mE8c を高齢 PDAPP マウスに週 1 回の頻度で最長 5 ヵ月間投与したとき、又は 12.5 mg/kg までの用量で 6 ヵ月間投与したとき、投与に関連した変化は認められなかった。これらの結果から、ドナネマブの長期投与による毒性の懸念はないことが示された。

なお、臨床試験では注目すべき有害事象として、以下の非臨床試験で認められなかったいくつかの事象が報告された（CTD 第 2.7.4 項）。

- 過敏症及び注入に伴う反応
  - 臨床試験では、全身性の注入に伴う反応が報告され、臨床症状として悪寒及び紅潮が最も多く認められた。
  - 非臨床試験では、関連性のある変化の徴候（体温、一般状態の変化など）は認められなかった。

- アミロイド関連画像異常（ARIA-E、ARIA-H）
  - 臨床試験では、画像検査異常（アミロイド関連画像異常－浮腫及び滲出液貯留［amyloid-related imaging abnormality edema/effusion：ARIA-E］及びアミロイド関連画像異常－出血及びヘモジデリン沈着［amyloid-related imaging abnormality hemorrhage/hemosiderin deposition：ARIA-H］など）が報告され、ドナネマブ群での発現頻度は、プラセボ群より高かった。
  - 高齢 PDAPP マウスを用いた微小出血評価では、マウスサロゲート抗体 mE8c（抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体、IgG2a）及び mE8（抗 $A\beta_{p3\text{-}X}$ 抗体、IgG1）は、プラーク減少作用を示す用量で微小出血を悪化させないことが示された（CTD 第 2.6.6.8.2 項）。一方、陽性対照の抗 Aβ N 末端抗体 m3D6（bapineuzumab のマウスサロゲート抗体）の沈着プラークへの結合は軽微でプラーク減少作用を示さなかったが、微小出血を顕著に悪化させた。
  - 非臨床試験での微小出血評価と、臨床的エビデンスとの関連性は不明である。米国 FDA は当初、非臨床での微小出血試験実施を要求したものの、ARIA が臨床条件下で直接観察可能であることから、後に不要と判断している（Sperling et al. 2011）。

- 局所注入及び注射部位反応
  - 臨床試験では、局所注入及び注射部位反応がプラセボとドナネマブで同等に報告された。
  - 非臨床試験では、カニクイザルにドナネマブを 100 mg/kg/週までの用量で週 1 回、6 週間 IV 投与したとき、注射部位の刺激及び反応を示す一般状態の変化及び肉眼所見は認められなかった。

- ADA
  - 臨床試験では、著しい（約 90%）発現頻度の ADA が報告された。
  - カニクイザルの試験では、高用量群の一部で ADA 反応が認められたのみであり、関連する一般状態の変化は認められず、ドナネマブの曝露量への影響も認められなかった。
  - mE8c を高齢 PDAPP マウスに 100 mg/kg/週までの用量で最長 5 ヵ月間投与したとき、関連する変化は認められなかった。
  - 一般的に、免疫関連の変化は動物モデルで再現されないことが多く、動物試験におけるヒト又はヒト化タンパク質の免疫原性の評価は、ヒトでの免疫原性を予測するものではないとされている。(ICH S6[R1])。

ドナネマブについて、標準的な生殖発生毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。標的（Aβ プラーク）に関連する公表文献、ドナネマブ及び mE8c の薬理及び毒性試験成績、並びにドナネマブ及びその他の抗 Aβ 抗体薬の臨床的安全性データに基づく評価の結果、ドナネマブがヒトで生殖発生及び腫瘍発生のリスクを有する可能性は低いと考えられた。臨床試験で、ドナネマブに関連した腫瘍及び悪性腫瘍の増加は認められていない（CTD 第 2.7.4 項）。またドナネマブは生殖能力を有する女性には使用されないと予測される（CTD 第 2.7.4 項）。

Weight of evidence に基づく評価の結果、ドナネマブの薬物乱用の可能性は低いと考えられる（CTD 第 2.6.6.8.4 項）。また、ドナネマブについて乱用、離脱、及びリバウンドの臨床的エビデンスは報告されていない（CTD 第 2.7.4 項）

サル 6 週間反復投与毒性試験と臨床推奨用量での用量比及び曝露量に基づく安全域を表 2.4-1 に示す。サル 6 週間反復投与毒性試験でのドナネマブの NOEL は、臨床推奨用量である 1400 mg/月（約 20 mg/kg/月）の 20 倍であった。100 mg/kg/週の用量でドナネマブをカニクイザルに投与したときの定常状態の曝露量（C_{ss}）は、臨床曝露量と比較して 10.5 倍であった。なお先に述べたよ

うに、PDAPP マウスモデルを用いた反復投与毒性試験は、ハザード検出には有用であるが、定量的ヒトリスク評価のための安全域の算出には適切でないと考えられる。

以上、ドナネマブの薬力学、PK、及び毒性の特徴は、オンターゲット及びオフターゲット作用を評価するための非臨床モデルで適切に評価された。これまでに完了した薬効薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験成績から、AD 患者の治療におけるドナネマブの使用を支持するものと考える。

表 2.4-1. 投与量及び定常状態曝露量に基づくドナネマブの安全域

	用量（mg/kg/月）	用量比 [a]	$AUC_{0\text{-}t,ss}$（µg•hr/mL）	C_{ss}（µg/mL）	安全域 [a]
ヒト [b]	20	20x	54900	81.7	10.5x
サルの NOEL[c]	400[c]	–	142000	855	–

略号：AUC_{ss} = 定常状態の血清中濃度－時間曲線下面積、C_{ss} = 定常状態の血清中濃度、NOEL = 無影響量

[a] 用量比は、mg/kg 単位での動物の用量／ヒト用量である。安全域は、サルの投与頻度（週 1 回）とヒトの投与頻度（月 1 回）の違いを補正するため、C_{ss} に基づき算出した。安全域 = 動物の C_{ss}／ヒトの C_{ss}

[b] 用量（mg/kg/月）は体重を 70 kg と仮定し算出した。母集団解析結果から算出された、4 週ごとに 1400 mg/月の用量でドナネマブを静脈内投与したときの $AUC_{0\text{-}28days,ss}$ µg•hr/mL、$C_{average,ss}$（$AUC_{0\text{-}28days,ss}$ µg•hr/mL/672 時間）を示す。（添付資料 5.3.3.5.2、母集団 PK 報告書）

[c] カニクイザルの反復投与毒性試験（8242713 試験）で決定された NOEL。サルに週 1 回、6 週間投与した（推定 400 mg/kg/月）。サルの C_{ss} 曝露量（$AUC_{0\text{-}166hr}$ µg•hr/mL / 166 時間）は、投与 36 日目の $AUC_{0\text{-}166hr}$ の雌雄平均値から算出した。

2.4.6 参考文献

Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H et al. Peripherally administered antibodies against amyloid β-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nature Medicine*. 2000; 6(8): 916-919.

Bridel C, Hoffmann T, Meyer A, Durieux S, Koel-Simmelink MA, Orth M et al. Glutaminyl cyclase activity correlates with levels of Aβ peptides and mediators of angiogenesis in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Alz Res Therapy.* 2017; 9: 38. h

DeMattos RB, Lu J, Tang Y, Racke MM, Delong CA, Tzaferis JA et al. A plaque-specific antibody clears existing β-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron*. 2012; 76: 908-920.

Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD et al. AV45-A11 Study Group. Amyloid-β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*. 2012 Oct 16; 79(16): 1636-44.

Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gutierrez Gomez M, Langois CM, et al. Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study. *JAMA Neurol*. 2015; 72(3): 316-324.

Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β-amyloid precursor protein. *Nature*. 1995; 373(6514): 523-527.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297(5580): 353-356.

Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(1): 1-13.

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS et al. Tracking pathophysiological process in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 207-216.

Johnson-Wood K, Lee M, Motter R, Hu K, Gordon G, Barbour R et al. Amyloid precursor protein processing and $A\beta_{42}$ deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 1550-1555.

Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012; 488(7409): 96-99.

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(3): 629-636.

Schroeter S, Khan K, Barbour R, Doan M, Chen M, Guido T et al. Immunotherapy reduces vascular amyloid-β in PDAPP mice. *J Neurosci*. 2008; 28(27): 6787-6793.

Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT et al. Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) in amyloid modifying therapies: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(4): 367-385.

Uno H, Alsum PB, Dong S, Richardson R, Zimbric ML, Thieme CS et al. Cerebral amyloid angiopathy and plaques, and visceral amyloidosis in aged macaques. *Neurobiol Aging*. 1996; 17(2): 275-281.