2.2. 緒言

レカネマブ（以下，本薬）は，エーザイ株式会社が早期アルツハイマー病（AD）（AD による軽度認知障害［MCI due to AD］及び軽度認知症［軽度 AD-D］を総称）を対象に開発中のヒト化抗可溶性アミロイドβ（Aβ）凝集体免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。AD 病理において最も毒性が高いことが示唆されている可溶性 Aβ 凝集体（プロトフィブリル）に対して，Aβ モノマーよりも選択的に（1000 倍以上），また不溶性フィブリルよりも優先的に（最大で約 10 倍）結合することを特徴とする。本薬は，可溶性 Aβ 凝集体を標的とすることで，AD の疾患進行を抑制し，臨床症状の進行を遅らせるものと期待される。

AD は原因不明の進行性神経変性疾患であり，記憶及びその他の認知機能，行動，並びに日常生活機能が緩徐に障害される高齢者の認知症で最もよくみられる原因疾患である。高齢化の進展に伴い認知症患者数は増加し，2025 年には国内で 700 万人以上が認知症となり，その 2/3 以上が AD-D であると想定されている。また，AD による死亡も増加し続けると予想される。

AD の病理学的特徴は，Aβ で構成されるアミロイド斑の神経細胞外蓄積及び過剰リン酸化タウからなる神経原線維変化の神経細胞内蓄積である。これらの病理形成及び AD 臨床症状への寄与の機序は未だ完全には解明されていないものの，最も有力な仮説はアミロイドカスケード仮説であり，AD の神経変性過程は脳内 Aβ の産生とクリアランスの不均衡による，脳内 Aβ の蓄積に起因するとされている。

現時点で，国内において，MCI due to AD の段階での投与が承認された薬剤はない。AD-D 治療薬としてコリンエステラーゼ阻害薬（ChE 阻害剤）及び *N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬が承認されているが，NMDA 受容体拮抗薬の適応は中等度及び高度 AD-D であり，軽度 AD-D の段階での投与が承認されているのは ChE 阻害薬のみである。これらはいずれも AD の認知症段階の患者のみに対する症状改善薬であり，その効果は可逆的であり，かつ疾患進行に伴って減弱する。米国では，抗 Aβ 抗体であるアデュカヌマブが，脳内 Aβ 蓄積量の減少効果に基づき，早期 AD を対象とした AD 治療薬として迅速承認され，さらに本薬が，臨床症状の悪化抑制効果に基づき，早期 AD を対象とした AD 治療薬として完全承認されたが，日本を含む他国では未承認である。したがって，AD の背景病理を標的とし，疾患そのものの進行を抑制する疾患修飾薬には，緊急かつ高いアンメットメディカルニーズが存在する。

本薬の開発における非臨床試験として，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験（安全性薬理評価を含む）を実施した。In vitro 薬理試験において，本薬及びマウスサロゲート抗体 mAb158 は高い親和性で Aβ プロトフィブリルに選択的に結合すること，Aβ の凝集を阻害すること，Aβ 凝集体によって誘発される神経細胞生存率低下を部分的に抑制すること及び AD 患者ミクログリアにおける Aβ 凝集体の取り込み（Aβ 凝集体のクリアランス）を促進することが示された。In vivo 薬理試験では，mAb158 はマウスの脳内 Aβ プロトフィブリル及び Aβ プラークを減少させることが示された。毒性試験ではラット及びカニクイザルにおいて毒性変化は認められず，薬理試験における毒性評価では mAb158 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。

本薬の臨床開発では，これまでに臨床第 1 相の 3 試験，並びに早期 AD を対象とした臨床第 2 相及び第 3 相の各 1 試験（201 試験 Core 及び 301 試験 Core）を完了し，201 試験及び 301 試験の継続投与期（OLE）が進行中である。201 試験 Core では，ベイズ流反応適応的無作為化デザイン

を用いて本薬の至適用量の探索と用量反応性の検討を行った結果，本薬は 18 ヵ月間の投与によりプラセボ群と比較して用量依存的かつ経時的な脳内 Aβ 蓄積量の減少を示すとともに，10 mg/kg 隔週の投与で AD における各種臨床症状の進行抑制効果を示し，10 mg/kg 隔週投与が最も有効な用法・用量として同定された。201 試験 Core で認められた本薬の有効性は，201 試験 OLE 開始時までの平均約 2 年の無投与期間中も維持され，本薬が AD に対して疾患修飾作用を有することが支持された。検証的試験と位置付けた 301 試験 Core では，本薬は 10 mg/kg の隔週投与により，Clinical Dementia Rating Sum of Boxes（CDR-SB）等を指標とした AD の臨床症状の悪化をプラセボ群に比して統計学的有意に抑制し，本薬の臨床的有効性が検証された。疾患ステージの次段階への進行リスクの低減効果，被験者の健康関連 QOL の低下抑制効果，及び介護者負担度の増大抑制効果も示され，本薬の有効性の臨床的意義も示された。また，脳内 Aβ 蓄積量の減少効果，及びタウ病理や神経変性を反映するバイオマーカーに対するポジティブな効果も認められ，本薬が AD に対して病態生理学的に疾患を修飾する作用を有することが支持された。安全性については，201 試験及び 301 試験において，注目すべき有害事象として注入に伴う反応及びアミロイド関連画像異常（ARIA）が認められたが，適切な臨床管理を行うことで管理可能であることが示され，本薬 10 mg/kg 隔週投与は早期 AD に対して許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有すると考えられた。

以上から，本薬は早期 AD 治療薬（疾患修飾薬）としての承認申請に必要な試験成績を十分に有していると判断し，以下の効能・効果及び用法・用量を設定のもと，新有効成分含有医薬品としての承認を申請する。

効能・効果：アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
用法・用量：通常，レカネマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/kg を，2 週間に 1 回，約 1 時間かけて点滴静注する。