目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 AD の臨床的/病態生理学的側面 7
2.5.1.3 治療の現状 9
2.5.1.4 AD を対象としたレカネマブの開発 10
2.5.1.4.1 開発を支持する科学的背景 10
2.5.1.4.2 想定する適応症 10
2.5.1.5 臨床開発の概要 10
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス 13
2.5.1.6.1 臨床開発に関する外国規制当局との主な合意事項 13
2.5.1.6.2 国内における臨床開発計画及び対面助言の概要 13
2.5.1.6.3 公表済みのガイドラインとの整合 20
2.5.1.6.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 背景 21
2.5.3.2 レカネマブの薬物動態プロファイル 21
2.5.3.3 母集団薬物動態 21
2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 22
2.5.3.5 有効性に関する暴露-反応解析 22
2.5.3.6 薬力学バイオマーカーの暴露-反応解析 23
2.5.3.6.1 アミロイド PET の暴露-反応解析 23
2.5.3.6.2 血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応解析 24
2.5.3.6.3 血漿中の p-tau181 の暴露-反応解析 25
2.5.3.7 安全性における暴露-反応解析：ARIA-E 及び ARIA-H 単独 25
2.5.3.8 免疫原性 27
2.5.3.9 臨床薬理の結論 27
2.5.4 有効性の概括評価 29
2.5.4.1 治験デザイン 29
2.5.4.2 有効性及びバイオマーカーの解析に用いた評価指標 34
2.5.4.2.1 主要評価項目の妥当性 34
2.5.4.2.2 評価指標に関する日本特有の事項 35
2.5.4.3 被験者集団 35
2.5.4.3.1 被験者の内訳 35
2.5.4.3.2 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性 36
2.5.4.3.3 臨床評価指標のベースライン値 37

2.5.4.3.4 *APOE4* 保因状況 37
2.5.4.4 用量設定 38
2.5.4.5 解析方法 38
2.5.4.5.1 有効性の部分集団解析 39
2.5.4.6 有効性の結果 40
2.5.4.6.1 臨床的有効性 40
2.5.4.7 バイオマーカー 51
2.5.4.7.1 アミロイド PET 53
2.5.4.7.2 タウ PET 54
2.5.4.7.3 血漿バイオマーカー 54
2.5.4.7.4 CSF バイオマーカー 54
2.5.4.8 部分集団における結果の比較 54
2.5.4.8.1 ChE 阻害薬の併用有無別での有効性 55
2.5.4.8.2 日本人における有効性 55
2.5.4.9 有効性の発現 56
2.5.4.10 有効性の持続及び長期的なベネフィットの維持 57
2.5.4.10.1 レカネマブの継続投与に対する支持 57
2.5.4.11 有効性の結論 58
2.5.5 安全性の概括評価 60
2.5.5.1 レカネマブの暴露 60
2.5.5.2 有害事象 61
2.5.5.2.1 TEAE 61
2.5.5.2.2 死亡 62
2.5.5.2.3 重篤な TEAE 63
2.5.5.2.4 有害事象及び/又は臨床検査値異常による投与中止 63
2.5.5.2.5 休薬又は注入途中に中断に至った TEAE 64
2.5.5.2.6 申請適応症において注目すべき有害事象 65
2.5.5.2.7 レカネマブ暴露による TEAE：301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE における長期使用 74
2.5.5.2.8 臨床検査値の評価 74
2.5.5.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 75
2.5.5.3.1 バイタルサイン 75
2.5.5.3.2 心電図パラメータ 75
2.5.5.3.3 免疫原性及び抗薬物抗体の産生 75
2.5.5.3.4 自殺傾向 76
2.5.5.4 特定の集団及び状況下での安全性 76
2.5.5.4.1 内因性要因及び外因性要因 76
2.5.5.4.2 薬物相互作用 77
2.5.5.4.3 自動車運転及び機械操作に対する影響，又は精神機能の障害 78

2.5.5.5 薬物有害反応 78
2.5.5.6 同種の他の開発中薬剤との有害事象プロファイルの比較 79
2.5.5.7 上市後データ 81
2.5.5.8 安全性の結論 81
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 82
2.5.6.1 治療の背景 82
2.5.6.2 ベネフィット 82
2.5.6.2.1 有効性結果の臨床的意義 83
2.5.6.3 リスク 85
2.5.6.4 *APOE4* ホモ接合型キャリアにおけるベネフィット・リスク評価 87
2.5.6.5 全体のベネフィット・リスク評価 96
2.5.7 参考文献 102

臨床に関する概括評価の略号一覧表

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 beta	アミロイドβ
Aβ(1-x)	amyloid beta monomer from amino acid 1 to x	アミロイドベータモノマー（アミノ酸 1～x 番まで）
Aβ42/40 ratio	ratio of Aβ(1-42) to Aβ(1-40)	アミロイドβ(1-42)/アミロイドβ(1-40)比
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADA	anti-lecanemab antibodies	抗レカネマブ抗体
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale containing 14 tasks	–
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score	–
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment	–
AD-D	Alzheimer's disease dementia	アルツハイマー病による認知症
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	–
APOE	Apolipoprotein E	アポリポタンパク E
APOE4	Apolipoprotein E ε4 variant	アポリポタンパク E の ε4 対立遺伝子
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	Amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion	アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	Amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage	アミロイド関連画像異常-出血
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	生物製剤ライセンス申請
BPSD	behavioral and psychological symptoms of dementia	認知症の行動・心理症状
BTD	breakthrough therapy	ブレイクスルーセラピー
CAA	cerebral amyloid angiopathy	脳アミロイド血管症
CDR	Clinical Dementia Rating	–
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Sum of Boxes	–
ChE	cholinesterase	コリンエステラーゼ
CHMP	Committee for Medicinal Products for human Use	欧州医薬品委員会
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CRF	case report form	症例報告書
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
$C_{ss,av}$	average steady-state concentration	定常状態における平均濃度
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール

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）
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
ED_{90}	The dose regimen with at least 90% of the maximum effective dose treatment effect	治療効果が最大となる用量での治療効果の 90%以上となる用法用量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level version	–
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFAP	glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性タンパク質
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale	–
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
ITT	intent-to-treat	–
IxRS	interactive voice and web response system	双方向音声/web 応答システム
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
MCI	mild cognitive impairment	軽度認知障害
MCID	minimally clinically important difference	臨床的意義のある最小の変化
MCI due to AD	mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	アルツハイマー病による軽度認知障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed-effects model for repeated measures	経時的反復測定データに対する混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Examination	–
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴断層撮影
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NIA-AA	National Institute on Aging – Alzheimer's Association	米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会
NMDA	*N*-methyl-D-aspartate	*N*-メチル-D-アスパラギン酸
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices	医薬品医療機器総合機構

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）
	Agency	
p-tau181	human tau protein phosphorylated at threonine in position 181	リン酸化タウ 181
QOL	quality of life	–
QOL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease	–
RAR	response-adaptive randomization	反応適応的無作為化
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	解析計画書
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SUVr	standard uptake value ratio	–
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal values	顕著な臨床検査異常値
t-tau	total tau	総タウ
tPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲンアクチベーター
ZBI	Zarit's Burden Interview	Zarit 介護負担尺度

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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。

2.5.1.2 AD の臨床的/病態生理学的側面

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。

世界全体での認知症患者は 2019 年時点で約 5500 万人であり，2050 年までに 1 億 3900 万人に増加すると推定されている（Alzheimer's Disease International, 2022）。一方，Project Alzheimer's Value Europe（PAVE）による世界的な AD の疫学研究では，50 歳以上の全人口の 22%に当たる 4 億 1600 万人が AD 連続体のいずれかの段階にあると推定されている。このことは，認知症発症前の AD の初期段階にさらに多数存在することを示しており，AD による認知症（AD-D）の 3200 万人に対して，前駆期 AD 及びプレクリニカル AD がそれぞれ 6900 万人，3 億 1500 万人と推定されている（Gustavsson, et al., 2022）。国内では，2012 年時点の認知症患者総数が約 462 万人，軽度認知障害（MCI）患者数が約 400 万人であり，65 歳以上高齢者の約 25%が認知症又はその予備群であると推計されている（厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業, 2013）。高齢化の進展に伴い，この数はさらに増加し，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（公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, 2017 年度）。

AD の臨床的特徴は，緩徐に進行する認知機能全般の低下である。進行に伴い発動性が低下し，立つ，座る等の基本的な運動能力が喪失し，末期患者は寝たきりになる。特徴的な認知機能低下は，海馬・側頭葉内側面の障害によるもの忘れと記銘力障害，側頭・頭頂・後頭領域障害による語健忘，視空間性障害，失行，側頭葉外側面の障害による意味記憶障害，前頭葉障害による病識・自発性低下である。出来事記憶の障害が特徴的で，取り繕いや振り返りもしばしばみられる。中等度では即時記憶障害と近い順からの長期記憶障害が進行し，意味記憶障害と失語による使用できる単語の減少が加わり，重度ではほとんど全ての記憶が障害される。構成障害がよくみられ，時計，立方体や複雑な図形の描写模写がまず障害される。観念性失行による日常用いる道具の使用障害，複数物品の使用障害，観念運動失行による口頭・視覚命令による模倣の障害，肢筋運動失行などの皮質症状が加わってくる。着衣失行も中等度 AD-D でよくみられる症状で，これらの失行は習い覚えた動作としての手続き記憶の障害と合併して進行する。記憶障害とともに仕事や家事を行う遂行機能能力低下が初期に気づかれ，進行すると行動の発動の低下，保続や固執，衝動性や脱抑制となり，自己修正も困難となる。およそ 80%に進行とと

もに行動・心理症状（BPSD）が出現し，初期の抑うつ，アパシーから易怒性，暴言暴力，焦燥興奮，拒絶，幻覚，せん妄，不眠，徘徊などがみられる。最終的に整容，着衣，食事，トイレ，入浴などのセルフケア，言葉の理解や発語もできなくなり，立つ，座る，歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行し，寝たきり状態となる。末期の低栄養や脱水，誤嚥性肺炎などの感染症などの合併症によって死亡する（日本神経学会, 2017）。AD の病態生理学過程に従い，これらの症状の進行も不可逆的であり，失われた機能が回復することはない。そのため，患者本人はもちろん家族，介護者にかかる身体的，心理的負担は大きく，生活の質を低下させる。さらには経済的負担も大きく，ヘルスケアシステム全体にも甚大な影響を及ぼす。

診断後生存期間は，2 年及び 20 年という極端な例もあるものの，典型的にはわずか 4～8 年である（Alzheimer's Association, 2021）。2016 年には，全世界で 140～190 万人が AD が原因で死亡したと推定されている（GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019）。国内では，平均生存期間はおよそ 10 年で，死亡原因の第 5 位（女性）及び第 10 位（男性）を占める（日本神経学会, 2017）。高齢化が進展していることを踏まえると，AD による死亡も増加し続けると予想される。しかしながら，心血管疾患，悪性新生物，糖尿病等の他の死因上位の疾患とは異なり，AD の根本的な経過を修飾する治療薬は承認されていない。

AD のリスク因子は加齢，遺伝子及び家族歴である。年齢別の有病率は 65 歳以降 5 年ごとに約 2 倍に増加する。AD のリスクを高める遺伝子のうち，アポリポタンパク E（APOE）の ε4 対立遺伝子（*APOE4*）は，最も強い遺伝的リスク因子として知られている（Elias-Sonnenschei, et al., 2011; Mattsson, et al., 2018）。最も一般的な *APOE* 遺伝子型である ε3/ε3 と比較して，ε4 ヘテロ接合型は AD のリスクを約 3 倍に，ε4 ホモ接合型は 8～12 倍に増加させる（Alzheimer's Association, 2021）。一般集団では ε4 キャリア（ホモ接合型又はヘテロ接合型）が約 15%～20%であるのに対し（Mattsson, et al., 2018），アミロイド病理が確認された AD-D 集団では約 3 分の 2 が ε4 キャリアである（Mattsson, et al., 2017）。

現在の AD 研究領域における共通認識として，AD では臨床症状が発現する何年も前に脳の構造的及び生物学的変化が生じるとされている。2007 年に発表された International Working Group の AD 研究診断基準，及び 2011 年に発表された米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会（NIA-AA）の AD 診断基準のいずれにおいても，臨床診断に先行するバイオマーカーの存在を軸とした病態生理学的連続性の概念が採用されている。AD は，生物学的には，2 つの異常タンパク質の蓄積の存在によって定義される。すなわち，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。バイオマーカー研究（Jack, et al., 2013），臨床病理学的研究（Delacourte, et al., 2002）及びコホート研究（Amieva, et al., 2008）により，AD の疾患過程は臨床症状発現の 10～20 年前に始まることが示されている。アミロイド斑及び神経原線維変化の病理形成，並びにそれらの 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（Hardy and Selkoe, 2002）。そして，脳内 Aβ の蓄積が AD 連続体に沿った認知機能低下のリスク増大に関連する（Ising, et al., 2015; Selkoe, 2013; Wisniewski and Goñi, 2015）と仮定されている。

AD の疾患過程が臨床症状発現の前に始まるとの理解が進み，認知症発症前のステージ（プレ

クリニカル AD 及び MCI due to AD）（Dubois, et al., 2010; Sperling, et al., 2011; Jack, et al., 2018）から軽度，中等度及び高度の認知症ステージ（McKhann, et al., 2011）までを含む診断フレームワークが提唱されてきた。AD の生物学的分類には，陽電子放出断層撮影（PET）や脳脊髄液（CSF）を用いた脳アミロイド蓄積の確認等，バイオマーカーによる AD 病理の確認が含まれる（Jack, et al., 2018; Dubois, et al., 2021）。なお，MCI due to AD は軽度の認知機能障害が生じているものの日常生活に大きな支障を及ぼすまでには至っていない段階を指すが，MCI から認知症発症までの長期観察研究である米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（ADNI）研究では，脳内アミロイド陽性の後期段階 MCI から認知症への移行率は 1 年で 24.7%，1 年半で 31.2%であり，3 年では 60.0%に達したこと，日本での J-ADNI 研究でもその移行率は 1 年で 30.4%，1 年半で 43.4%であり，3 年では 63.5%に達したことが報告されている（Iwatsubo, et al., 2018）。疾患経過に伴い短期間で日常生活に著しい影響を及ぼす段階へ移行するため，認知症発症の前段階であってもこの段階で疾患の進行を抑制することは極めて重要である。

そこで，今日の AD 研究領域では，疾患連続体の早期段階での疾患修飾薬による介入が AD の病態進行を遅らせ得る有用なアプローチとなるとの考え（Shi, et al., 2022）の下，疾患連続体の早期段階に焦点を当てた研究が盛んに行われている。

2.5.1.3 治療の現状

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（ChE）阻害薬（ドネペジル塩酸塩等）（Birks, 2006）及び *N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬（メマンチン塩酸塩）（McShane, et al., 2006）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。また，非薬物療法及び介護についても，AD の進行に明確な影響を及ぼすエビデンスは得られていない。

米国では，抗 Aβ 抗体であるアデュカヌマブ（Aduhelm®）が 2021 年 6 月に，脳内 Aβ 蓄積量の減少効果に基づき，アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）及び軽度 AD-D を対象とした AD 治療薬として米国食品医薬品局（FDA）に迅速承認され，さらに本薬が 2023 年 7 月に，臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化抑制効果に基づき，MCI due to AD 及び軽度 AD-D を対象とした AD 治療薬として完全承認された。なお，米国以外の国では，日本を含め現時点で承認されていない。

ヒューマンサイエンス振興財団が，医師を対象に各種疾患に対する治療満足度と当該疾患治療に対する薬剤の貢献度についてアンケート調査を実施しているが，この調査報告によると，AD の治療に対する薬剤の貢献度及び治療満足度はどちらも極めて低く，現在の AD の症状改善薬では十分な患者貢献が出来ていない状況である（公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, 2019 年度）。そのため，早期段階で治療を開始し，AD の病態進行を遅らせ得る疾患修飾薬の開発が強く求められている。実際，2019 年 6 月に日本で発表された認知症施策推進大綱においても，認知症予防への施策の一つとして疾患修飾薬開発研究の促進が挙げられている。

したがって，AD の背景病理を標的とし，疾患の進行を抑制する効果的な治療法には，依然と

して緊急かつ高いアンメットメディカルニーズが世界的に存在する。

2.5.1.4 AD を対象としたレカネマブの開発

2.5.1.4.1 開発を支持する科学的背景

レカネマブは，スウェーデンの家族性 AD 患者で見出された Arctic 変異を開発起源とする，新規のヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。この変異を含む Aβ は，凝集して Aβ プロトフィブリルを優先的に形成しやすいことが知られている（Nilsberth, et al., 2001; Tucker, et al., 2015）。Aβ は，単量体（モノマー），小さな二量体及び三量体からより大きなオリゴマー及びプロトフィブリルまでの可溶性 Aβ 凝集体，そして不溶性のフィブリルと，様々な形態で存在する。このうち Aβ プロトフィブリルがシナプス機能を障害し，神経細胞毒性を示すことが示唆されており（Ono and Tsuji, 2020），これが AD の進行に伴って臨床的に観察される認知機能低下，そして最終的には認知症を引き起こすと考えられている。

レカネマブは，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得るとの仮説の下で開発された。レカネマブは，モノマーと比較して高分子量の可溶性プロトフィブリルに選択的に結合するよう設計されており（Tucker, et al., 2015），脳内アミロイド斑の主要構成成分である不溶性フィブリルにも結合する。レカネマブは，高分子量の可溶性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）結合する点で，他の抗 Aβ モノクローナル抗体とは異なる。したがって，レカネマブは AD 病理に関与する最も毒性の高い Aβ 種に対して，より高い活性を有すると考えられている。レカネマブはミクログリアによるクリアランス及び受動的な CSF 中への排出を介して，脳内のプロトフィブリル及びアミロイド斑を除去すると考えられている。

2.5.1.4.2 想定する適応症

レカネマブは，AD に対する治療薬として開発されている。レカネマブは静脈内投与製剤及び皮下投与製剤が開発中であるが，静脈内投与製剤の開発が先行している。本製造販売承認申請は，レカネマブ静脈内投与製剤の早期 AD（MCI due to AD 及び軽度 AD-D）に対する承認取得を目的とするものである。

2.5.1.5 臨床開発の概要

レカネマブ静脈内投与製剤については，本申請資料作成時点で，6 つの臨床試験が完了又は進行中である。このうち，本申請資料には，健康成人，並びに軽度から中等度 AD-D 及び早期 AD 被験者 2812 例（うち，レカネマブ投与 2183 例）から得られたデータが含まれる。

臨床第 1 相試験では，軽度から中等度の AD-D を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（BAN2401-A001-101，101 試験）（用量範囲：0.1～15 mg/kg），早期 AD の日本人患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（BAN2401-J081-104，104 試験）（用量範囲：2.5～10 mg/kg），及び健康成人を対象としたレカネマブ単回皮下投与の絶対バイオアベイラビリティ試験（BAN2401-A001-004，004 試験）の 3 試験が完了している。

臨床第 2 相試験では，早期 AD を対象とした 1 試験（BAN2401-G000-201，201 試験）の Core

Study（201 試験 Core）が完了，非盲検継続投与期（201 試験 OLE）が進行中である。201 試験 Core は，早期 AD 被験者を対象に，レカネマブ静脈内投与の安全性，忍容性及び有効性を確認することを目的とした，ベイズ流反応適応的無作為化（RAR）デザインによる国際共同，多施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験である。本治験では，盲検下で中間解析を複数回行い，投与後 12 ヵ月時点での Alzheimer's Disease Composite Score（ADCOMS）に基づいて，プラセボ群及びレカネマブの 5 つの用法用量群への被験者の RAR を実施し，また最も有効な用法用量（ED_{90}）を同定した。被験者には 18 ヵ月間治験薬を投与した。201 試験 OLE は，201 試験 Core に参加した被験者を対象に，非盲検下でレカネマブ 10 mg/kg を最長 60 ヵ月（5 年）隔週静脈内投与する試験である。

臨床第 3 相試験では，早期 AD を対象とした 1 試験（BAN2401-G000-301，301 試験，Clarity AD）の Core Study（301 試験 Core）が完了，OLE 期（301 試験 OLE）が進行中である。301 試験 Core は，早期 AD 被験者を対象に，レカネマブ静脈内投与のプラセボに対する優越性を検証することを目的とした，国際共同，多施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験である。本治験では，早期 AD 被験者にプラセボ又はレカネマブ 10 mg/kg を隔週で 18 ヵ月間静脈内投与し，Clinical Dementia Rating Sum of Boxes（CDR-SB）等で評価される AD の臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の変化を指標として有効性を評価した。301 試験 OLE は，301 試験 Core を完了した被験者を対象に，非盲検下でレカネマブ 10 mg/kg を最長 48 ヵ月（4 年）隔週静脈内投与する試験である。その他に，プレクリニカル AD を対象とした 1 試験（BAN2401-G000-303，303 試験，AHEAD 3-45）も進行中である。

本申請では，上記のうち 101 試験，104 試験，004 試験，201 試験（Core Study，及び OLE 期［中間カットオフデータ］），301 試験（Core Study，及び OLE 期［中間カットオフデータ］）の計 5 試験のデータを提出する。本申請に際して提出する臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。なお，301 試験 Core は中国で登録された被験者のみ現在も進行中であり，当該被験者のデータは本申請には含まれない。

表 2.5.1-1 製造販売承認申請に際して提出する臨床データパッケージ

資料区分	試験番号	概要				被験者数		進捗状況	添付資料番号
		対象集団	デザイン		用法用量[a]，投与期間又は回数	全体	日本		
評価資料	BAN2401-J081-104	MCI due to AD 及び軽度 AD-D	国内，単回及び反復投与試験		[SAD] PBO，LEC: 2.5, 5, 10 mg/kg [MAD] PBO，LEC: 2.5, 5, 10 mg/kg 隔週（5 回投与）[b]	24	24	完了	5.3.4.2.3 5.3.4.2.4 5.3.4.2.5
	BAN2401-G000-201	MCI due to AD 及び軽度 AD-D	国際共同，用量反応試験	Core Study（二重盲検）	PBO，LEC: 2.5, 5, 10 mg/kg 隔週，5, 10 mg/kg 月 1 回（18 ヵ月）	856	34	完了	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2 5.3.5.1.6
				OLE 期（非盲検）	LEC: 10 mg/kg 隔週（60 ヵ月）	180	21	進行中	5.3.5.1.3 5.3.5.1.8
	BAN2401-G000-301	MCI due to AD 及び軽度 AD-D	国際共同，検証試験	Core Study（二重盲検）	PBO，LEC: 10 mg/kg 隔週（18 ヵ月）	1795	152	完了	5.3.5.1.4 5.3.5.1.9
				OLE 期（非盲検）	LEC: 10 mg/kg 隔週（48 ヵ月）	964	136	進行中	5.3.5.1.5
参考資料	BAN2401-A001-101	軽度及び中等度 AD-D	外国，単回及び反復投与試験		[SAD] PBO, LEC: 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 15 mg/kg [MAD] PBO，LEC: 0.3, 1, 3 mg/kg 月 1 回（4 回），10 mg/kg 隔週（7 回）	80	–	完了	5.3.4.2.1 5.3.4.2.2
	BAN2401-A001-004	健康成人	外国，絶対バイオアベイラビリティ試験		LEC: 10 mg/kg（静脈内投与），700 mg（皮下投与）	60	5	完了	5.3.1.1.1

AD-D = Alzheimer's disease dementia，LEC = lecanemab，MAD = multiple ascending dose，MCI due to AD = mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease，OLE = open-label extension，PBO = placebo，SAD = single ascending dose

a: 記載のないものは静脈内投与である

b: 同一の被験者に対して用量漸増単回投与（SAD）及び用量漸増反復投与（MAD）パートを実施した。したがって，各被験者は同一用量の治験薬を合計 6 回投与された（SAD パート 1 回，MAD パート 5 回）

2.5.1.6 規制当局によるガイダンス

2.5.1.6.1 臨床開発に関する外国規制当局との主な合意事項

レカネマブの臨床開発では，規制当局との広範な相談を実施し，科学的な助言を得るための協議のほか，FDA，医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び欧州医薬品庁（EMA）との[redacted]相談を実施した。これらの協議において，[redacted]との合意がなされた。

米国では，レカネマブは，2021 年 6 月に FDA により AD を対象としたブレイクスルーセラピー（BTD）に指定された。20[redacted]年[redacted]月に実施した Type B BTD Multidisciplinary meeting では，[redacted]について，FDA と合意した。2021 年 12 月にはファストトラック指定を受けた。2022 年 7 月には迅速承認制度に基づき，早期 AD を適応とした BLA が受理された。本迅速承認申請は優先審査（Priority review）の指定を受け，2023 年 1 月に迅速承認された。その直後には，完全承認に向けた生物製剤ライセンス一部変更申請を提出し，2023 年 3 月に本申請の受理及び優先審査指定がなされ，2023 年 7 月に完全承認を取得した。

欧州では，2023 年 1 月に承認申請が EMA に受理され，現在審査中である。また，中国でも 2022 年 12 月に申請データの提出を開始し，2023 年 2 月には優先審査指定を受けた。さらに，2023 年 5 月にカナダ及び英国（北アイルランドを除く），2023 年 6 月に韓国において，それぞれ承認申請を行った。

2.5.1.6.2 国内における臨床開発計画及び対面助言の概要

国内で本薬の臨床開発を計画した 20[redacted]年当時，[redacted]を計画した。そして，PMDA への[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）において，[redacted]について相談した。対面助言で示された機構見解の要点を表 2.5.1-2 に示す。その後，2013 年 9 月より 104 試験を開始し，試験の結果，日本人被験者における安全性及び薬物動態は外国人の結果と同様であることが示され，忍容性も良好であった。

表 2.5.1-2 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]	
相談事項	[redacted]
機構見解	[redacted]
[redacted]	
相談事項	[redacted]
機構見解	[redacted]
[redacted]	
相談事項	[redacted]
機構見解	[redacted]
対応	[redacted]

[redacted]
国内でも 20[redacted]年[redacted]月（外国では 2012 年 12 月）より 201 試験を開始した。201 試験 Core では，早期 AD 被験者を全体で 856 例（うち日本人 34 例）を登録し，レカネマブの至適用量の探索と用量反応性の検討を行った結果，レカネマブは 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 隔週投与で AD における各種臨床症状の進行抑制効果を示した。また，10 mg/kg 隔週投与までの用法用量の安全性が確認され，その忍容性に問題はないと考えられた。201 試験 Core の解析後，レカネマブの長期投与時の安全性及び忍容性等を評価するべく，201 試験 OLE を 20[redacted]年[redacted]月（外国では 2018 年 12 月）より開始した。本試験では全体で 180 例（うち日本人 21 例）の被験者を登録した。

201 試験 Core の結果に基づき，[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）及び事後相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し，[redacted]について相談した。対面助言で示された機構見解の要点を表 2.5.1-3 に示す。本相談では，[redacted]との見解を得た。一方，[redacted]について合意し，機構見解に基づき適切に対応した。

なお，国際共同治験である 201 試験及び 301 試験への日本人被験者の参加については，1) AD の最も強い遺伝的リスク因子であり発症時期に影響する *APOE4*（Elias-Sonnenschein, et al., 2011）の保因者に顕著な地域差はみられないこと（Mattsson, et al., 2018），2) 国内でも米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）又は NIA-AA による診断基準の使用が推奨されており（日本神経学会, 2017），AD の診断に試験参加国間で大きな差がないこと，3) 近年の AD の診断基準ではバイオマーカーを軸とした概念が取り入れられており，対象被験者の選択に参加国間で大きな違いが生じないと考えられること，4) 国内の AD 治療薬の承認状況は外国と同様であり，AD 治療に関しても参加国間で差はないと考えられること，5) 101 試験及び 104 試験の結果，日本人におけるレカネマブの薬物動態は非日本人と同様であることが示されたこと，また，6) 301 試験への参加に際しては，201 試験においてレカネマブの有効性及び安全性が日本人集団と全体集団で同様であることが示されたことから，支障となり得る内因性及び外因性民族的要因はなく，参加可能と考えた。

301 試験は，早期 AD 被験者を対象に，レカネマブ 10 mg/kg を隔週で 18 ヵ月投与した際の安全性及び有効性を検証することを目的として計画した。国内では 20[redacted]年[redacted]月（外国では 2019 年 3 月）より 301 試験を開始し，全体で 1795 例（うち日本人 152 例）の被験者を登録して Core Study を完了した。

なお，201 試験 OLE 及び 301 試験の進行中，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の拡大により，治験実施施設に来院できず，治験薬の投与及び治験の評価が実施できない被験者が生じた。[redacted]医薬品事前面談（20[redacted]年[redacted]日）にて議論のうえ，201 試験 OLE 及び 301 試験の治験実施計画書を改訂した。

表 2.5.1-3 [redacted]相談（[redacted]）及び事後相談

[redacted]	
相談事項	[redacted]
機構見解	[redacted]
[redacted]	
相談事項	[redacted]
機構見解	[redacted]
対応	[redacted]

301 試験 Core の結果，レカネマブは 10 mg/kg 隔週投与により，CDR-SB を指標とした AD の臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化をプラセボ群と比較して統計学的有意に抑制することが示され（27%抑制），主要エンドポイントを達成した。また，レカネマブはアミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量を統計学的有意に減少させるとともに，Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale containing 14 tasks（ADAS-Cog14），ADCOMS 及び Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL）を指標とした臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化を統計学的有意に抑制することが示された。また，レカネマブは，早期 AD 患者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ことが示された。日本人集団においても有効性及び安全性に関して全体集団と一貫した結果が得られた。

301 試験 OLE は，レカネマブの長期投与時の安全性及び忍容性等を評価するべく，20[redacted]年[redacted]月（外国では 2020 年 11 月）に開始した。

なお，20[redacted]年[redacted]月には医薬品事前評価相談（臨床）（評 P229，評 P228）を実施し，[redacted]の事前評価を受けた。医薬品事前評価相談で示された機構見解の要点を表 2.5.1-4 及び表 2.5.1-5 に示す。

さらに，[redacted]と考えられたことから，20[redacted]年[redacted]月には，医薬品優先審査品目該当性相談（優 P59）を申し込んだ。

表 2.5.1-4 医薬品事前評価相談（第 I 相試験）（評 P229）

[redacted]	
機構見解	[redacted]

表 2.5.1-5 医薬品事前評価相談（第 II 相試験）（評 P228）

[redacted]	
機構見解	[redacted]
[redacted]	
機構見解	[redacted]
[redacted]	
機構見解	[redacted]

表 2.5.1-5 医薬品事前評価相談（第 II 相試験）（評 P228）

	[redacted]
[redacted]	
機構見解	[redacted]
[redacted]	
機構見解	[redacted]

表 2.5.1-5 医薬品事前評価相談（第 II 相試験）（評 P228）

[redacted]	[redacted]
機構見解	[redacted]

2.5.1.6.3 公表済みのガイドラインとの整合

レカネマブの臨床開発は，FDA，PMDA，EMA（欧州医薬品委員会［CHMP］）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）が管轄する適切なガイドラインに従って進めた。また，治験は FDA（FDA, 2018; FDA, 2019）及び EMA（EMA, 2018; EMA, 2001）のガイダンスに示された主要な推奨に従って実施した。

2.5.1.6.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

全ての治験は，世界医師会ヘルシンキ宣言，ICH，CHMP（EMA, 2016），及び日本の GCP，各国の薬事及びデータ保護関連法規，並びに他の適切な規制用件に従って実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

治験薬及び市販用製剤は cGMP（米国 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準）に従い製造したものであり，プロセス A-1，プロセス B-1 及びプロセス C の異なる 3 つの製造方法がある。プロセス C はさらにプロセス C-1 及びプロセス C-2 に分かれており，[redacted]の変更を表している。原薬及び製剤の市販用の製造方法にはプロセス C-2 を用いる予定である。

Process A-1（プロセス A-1）（[redacted]の製造方法）がレカネマブの最初の製造方法である。本プロセスで製造した治験用の薬剤を[redacted]，[redacted]並びに[redacted]に使用した。

Process B-1（プロセス B-1）（[redacted]の製造方法）はレカネマブの[redacted]（[redacted]ため），[redacted]治験が実施できるようにするために導入された。プロセス B-1 で製造したレカネマブを[redacted]に使用した。

Process C（プロセス C）（[redacted]の製造方法）は[redacted]を含まない製剤を製造する。プロセス C の開発により，[redacted]で投与することができ，市販用に十分な量の薬剤を供給できる。

プロセス C はさらに[redacted]により区別される。プロセス C-1 は原薬及び製剤ともに[redacted]の[redacted]で製造したものであり，プロセス C-2 は[redacted]の[redacted]で製造した原薬を用い[redacted]又は[redacted]で製剤を製造したものである。最初の市販用にはプロセス C-2（[redacted]で製剤化したもの）を予定している。

上記 3 つの製造方法により製造した薬剤は，物理化学的及び生物学的特性について，同等／同質であることが十分に特性解析されている。ICH Q5E に従い，同等性／同質性試験を実施し，プロセス A-1 からプロセス B-1，プロセス B-1 からプロセス C-1 及びプロセス C-1 からプロセス C-

2 への変更を支持する結果が得られた（2.3.S.2.6.4 項及び 2.3.P.2.3.3 項）。

臨床試験においては，レカネマブ製剤はバイアルに充填された水溶液として提供し，使用前に製剤を生理食塩液と混合した。市販製剤も静脈内投与を予定している。

また，臨床試験における薬物動態評価を目的とした血清及び CSF 中のレカネマブ濃度，血清中抗レカネマブ抗体（以下，ADA）及び抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）の測定は，ガイダンスに基づき選択性，精度，感度及び安定性等がバリデートされた方法で実施した。

臨床試験における液性（血漿及び CSF）バイオマーカーの測定及び *APOE4* 遺伝子型決定は，適切な感度と再現性が確認された市販キットあるいは臨床検査室改善法（CLIA）の認定を受けた検査施設で実施された。

詳細は 2.7.1 項に示す。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景

レカネマブの臨床薬理評価として，レカネマブの薬物動態特性の把握並びに薬物動態に及ぼす内因性要因（年齢，人種，性別等）及び外因性要因（製造方法/製剤）の影響を評価した。また，レカネマブの暴露と臨床的有効性の評価指標（CDR-SB 及び ADAS-Cog14），バイオマーカー（アミロイド PET，血漿中 Aβ[1-42]と Aβ[1-40]の比［Aβ42/40 比］，血漿中のリン酸化タウ 181［p-tau181］及びタウ PET），安全性の指標（アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留［ARIA-E］及びアミロイド関連画像異常-出血［ARIA-H］）の関係を検討した。検討に際しては，健康成人を対象とした 004 試験，軽度から中等度の AD-D を対象とした 101 試験並びに MCI due to AD 及び軽度 AD-D を対象とした 104 試験，201 試験 Core 及び OLE，301 試験 Core 及び OLE のデータを用いて評価した（2.7.2.1.2 項）。評価した最大投与量は，単回投与時は 15 mg/kg，反復投与時は 10 mg/kg 隔週である。

2.5.3.2 レカネマブの薬物動態プロファイル

0.3～15 mg/kg の単回投与の範囲で，血清中のレカネマブの C_{max} 及び AUC は概ね用量依存的に増加した。レカネマブの薬物動態は，静脈内投与終了後の速やかな分布相と緩徐な消失相で特徴づけられた。1 mg/kg 以上の用量を投与した際のレカネマブの $t_{½}$ の平均値は 5～7 日であった。10 mg/kg 隔週投与では，3～4 回目の投与後に定常状態に達し，AUC に基づく累積係数は約 1.5 であった。1 mg/kg 以上を投与した場合，レカネマブのクリアランス及び $t_{½}$ は同様であり，暴露は用量依存的に増加したことから，線形の薬物動態であることが示唆された（2.7.2.3.1 項）。

2.5.3.3 母集団薬物動態

母集団薬物動態解析は，101 試験，104 試験，201 試験 Core 及び OLE 並びに 301 試験 Core 及び OLE でレカネマブを単回又は反復投与したときのデータを用いて実施した。薬物動態解析データセットには，1619 例の被験者から得られた 21929 点のレカネマブの血清中濃度が含まれた。レカネマブの薬物動態プロファイルは，0 次投与と中心コンパートメントからの 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。クリアランスの母集団推定値は 0.0154 L/h と低く，個体間変動は 34.9%であった。中心コンパートメントの分布容積の母集団推定値は 3.24 L，個体間変動は 12.2%であった。レカネマブのクリアランスは ADA 発現時に 13%増加し，女性は男性

に比べクリアランスが 20.9%低いと推定された（2.7.2.3.2 項）。

2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

母集団薬物動態解析を行い，レカネマブの薬物動態の個体間変動を説明できる可能性のある内因性要因（例えば，年齢，性別，人種）及び外因性要因（製造方法／製剤）を検討した。

レカネマブの薬物動態に及ぼす内因性要因として，体重，アルブミン，性別及び時間依存的な ADA の有無がクリアランスに有意な影響を及ぼした。体重，性別及び人種（日本人又はそれ以外の人種）が中心コンパートメントの分布容積に，人種（日本人又はそれ以外の人種）が末梢コンパートメントの分布容積に有意な影響を及ぼした。肝機能の指標（アルカリホスファターゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びビリルビン），クレアチニンクリアランスを含むその他の共変量によりレカネマブの薬物動態は影響を受けなかった（2.7.2.3.3 項）。10 mg/kg 隔週投与したときの定常状態におけるレカネマブの薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討したところ，アルブミン及び人種はレカネマブの暴露に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。女性は男性に比べ，AUC が 26%高く，ADA が陽性の被験者は陰性の被験者に比べ，AUC は 11%低かった。体重が低い被験者は，体重が重い被験者に比べ AUC が低かった。統計的に有意な影響を及ぼす共変量がレカネマブの薬物動態に及ぼす影響は小さく，臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.2.3.3 項）。

臨床試験で使用した製剤間でのレカネマブの薬物パラメータは同様であった（2.7.1.3 項）。その他の外因性要因がレカネマブの薬物動態に及ぼす影響は評価していない。レカネマブはサイトカインに対する影響や免疫調整作用を有しないこと，また，レカネマブの消失が内因性の免疫グロブリンと同様の分解経路を介することから，レカネマブがチトクローム P450 により代謝される低分子併用薬の体内動態に影響を与える可能性，また，併用薬剤や腎又は肝機能障害によりレカネマブの体内動態が影響を受ける可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3 項）。

2.5.3.5 有効性に関する暴露-反応解析

301 試験 Core 又は 201 試験 Core でプラセボ又はレカネマブを投与された被験者のデータを用いて，有効性に関する暴露-反応解析を行った。目的は，以下のとおりである。

- 有効性の評価項目である CDR-SB と ADAS-Cog14 を指標として，プラセボ群における AD の疾患進行をモデル化する。
- レカネマブの暴露とこれらの臨床評価指標の関係性を定量化する。
- 暴露-反応関係の個体間変動に影響を与える因子を特定する。

CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の暴露-反応モデルにおいて，レカネマブが CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を指標とした疾患進行速度を暴露依存的に抑制すると推定され，暴露-反応モデルはレカネマブの定常状態における平均血清中濃度（$C_{ss,av}$）によって最もよく説明された（図 2.5.3-1）。レカネマブの薬剤効果のパラメータの Eta シュリンケージは，事前に設定していた検討可否の基準である 30%を超えていたため，レカネマブの薬剤効果に及ぼす共変量の影響については検討しなかった。

モデルによる予測では，10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与することにより，プラセボに比べ CDR-SB は平均 34.2%（95%信頼区間：31.8%～36.5%），ADAS-Cog14 は平均 31.0%（95%信頼区間：

25.2%～36.8%）疾患進行速度が抑制された。

軽度 AD-D 患者は，MCI due to AD 患者と比較して，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の疾患進行速度がそれぞれ 50%及び 58%速いと推定された。年齢，性別，体重，人種又は *APOE4* 保因状況（ノンキャリア又はキャリア）について，疾患進行速度に対する有意な影響は認められなかった。

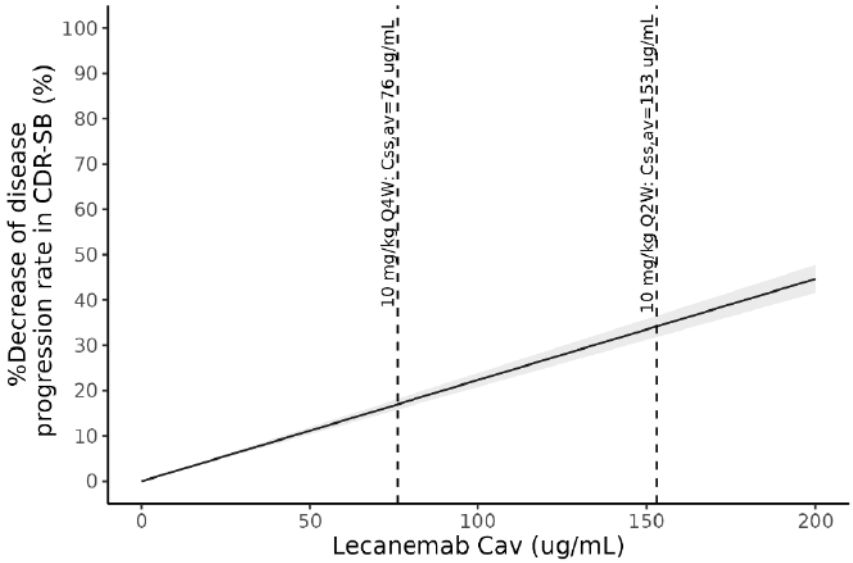


図 2.5.3-1 レカネマブの暴露と CDR-SB を指標とした疾患進行速度抑制の関係

Line and area represent mean and 95% confidence interval.
CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes, Cav = average plasma concentration.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 18 を引用）

AD 症状改善薬をベースライン時に併用していた患者では，併用していなかった患者と比較して，CDR-SB の疾患進行速度は 67%，ADAS-Cog14 の疾患進行速度は 79%速いと推定された。

詳細は 2.7.2.3.4 項に示す。

2.5.3.6 薬力学バイオマーカーの暴露-反応解析

2.5.3.6.1 アミロイド PET の暴露-反応解析

アミロイド PET の暴露-反応解析は，301 試験 Core 又は OLE，201 試験 Core においてレカネマブを投与されレカネマブの血清中濃度が測定されている被験者，又はプラセボ投与を受けた被験者でベースライン及び投与後の PET 評価を少なくとも 1 回受けた被験者を対象とした。201 試験 OLE で 10 mg/kg を隔週で投与され，ベースラインの PET 評価を受けた被験者も対象とした。血清中レカネマブ濃度と脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET センチロイドスケール）の経時推移の関係は，血清中レカネマブ濃度の上昇に伴って脳内 Aβ 蓄積量が減少する間接反応モデルによって記述された。

レカネマブは暴露及び時間依存的に脳内 Aβ 蓄積量を減少させた。年齢は薬剤効果に影響を及ぼす唯一の有意な共変量であり，高齢者ではレカネマブによる脳内 Aβ の除去効果が高いと推定

された。被験者単位での ADA の有無及び中和抗体の有無は，レカネマブによる脳内 Aβ の除去効果に影響を与えなかった。*APOE4* 保因状況は，アミロイド PET のベースラインの有意な共変量であった。*APOE4* キャリアは，*APOE4* ノンキャリアよりもアミロイド PET のベースラインが約 28%高かった。*APOE4* キャリアではアミロイド PET のベースラインが高く，そのため投与後初期の脳内 Aβ 除去速度は速くなるが，治療開始後 18 ヵ月の時点では，*APOE4* キャリアもノンキャリアもほぼ同程度の脳内 Aβ 蓄積量に至ると考えられた。

脳内 Aβ の分解の半減期は約 14 年であり，治療中止によって治療開始前の半分程度まで脳内 Aβ が再蓄積するのに要する期間は約 14 年と推定された。

暴露-反応モデルで予測した 18 ヵ月間のアミロイド PET の経時推移では，10 mg/kg 隔週投与では 10 mg/kg 月 1 回投与に比べ早期にかつ大きなアミロイド PET の減少が示された。73 歳の *APOE4* ノンキャリアでは，18 ヵ月間のレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与によってアミロイド陰性化（センチロイドスケール 30 未満）が達成できると推定された（図 2.5.3-2）。

詳細は 2.7.2.3.5.1 項に示す。

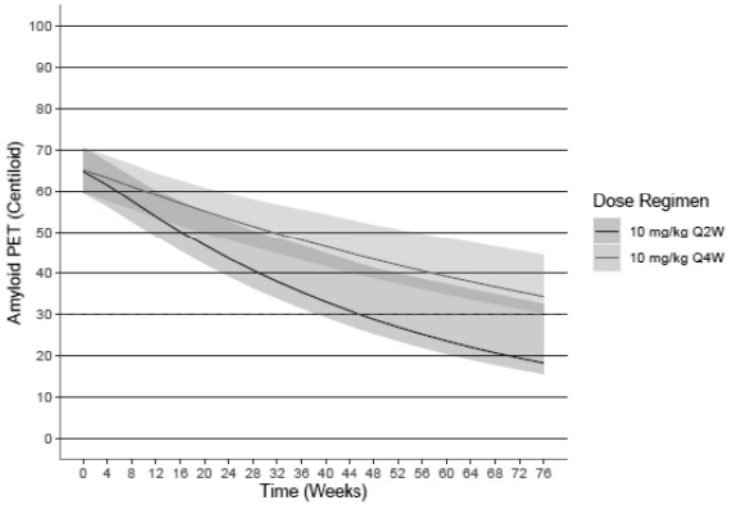


図 2.5.3-2 18 ヵ月間 10 mg/kg 隔週又は 10 mg/kg 月 1 回投与した場合のアミロイド PET のモデル推定値の推移（*APOE4* ノンキャリア）

Solid line and shaded area show predicted median and 95% CI, respectively. Dashed line represents Centiloid = 30.0, indicating amyloid negative line; Q2W=every two weeks; Q4W=every four weeks.
APOE4 = apolipoprotein E4, PET = positron emission tomography.

（2.7.2 項の図 2.7.2-8 を引用）

2.5.3.6.2 血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応解析

血漿中 Aβ42/40 比は脳内 Aβ 蓄積量と相関することが示されており（Schindler, et al., 2019），脳内 Aβ 蓄積量の減少を目的とした治療により，血漿中 Aβ42/40 比が増加することが予想される。

血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応解析は，301 試験 Core 又は OLE，201 試験 Core においてレカネマブを投与されレカネマブの血清中濃度が測定されている被験者，又はプラセボ投与を受けた被験者で，ベースライン及び投与後に 1 点以上の血漿中 Aβ42/40 比の測定値がある被験者を対象とした。201 試験 OLE で 10 mg/kg を隔週で投与され，ベースライン及び投与後に血漿中 Aβ42/40

比の測定値がある被験者も対象とした。

血清中レカネマブ濃度と血漿中 Aβ42/40 比の経時推移の関係は，血清中レカネマブ濃度の上昇に伴って血漿中 Aβ42/40 比が増加する間接反応モデルで記述された。10 mg/kg 隔週投与により，血漿中 Aβ42/40 比は増加した。

体重は薬剤効果に影響を及ぼす有意な共変量であったが，ADA の有無又は中和抗体の有無を含めたその他の共変量は薬剤効果に有意な影響を及ぼさなかった。

性別，年齢，人種（日本人又はそれ以外の人種），ADA の有無はベースラインの血漿中 Aβ42/40 比と関連する有意な共変量であった。しかし，これらの共変量が 10 mg/kg 隔週投与 18 ヵ月後の血漿中 Aβ42/40 比に及ぼす影響は，臨床的意義がない程度であると考えられた。

モデルで推定された血漿中 Aβ42/40 比の低下の半減期は約 1.5 年であり，脳内 Aβ の分解の半減期の推定値（約 14 年）よりも短かった。この結果から，血漿中 Aβ42/40 比の変化は，Aβ フィブリルが脳内アミロイド斑へゆっくり蓄積していく過程とは対照的に，可溶性 Aβ 凝集体の初期のダイナミックな凝集過程を反映していると考えられた。

詳細は 2.7.2.3.5.2 項に示す。

2.5.3.6.3 血漿中の p-tau181 の暴露-反応解析

p-tau181 は，タウの病理と相関するバイオマーカーである（Jack, et al., 2018）。下流のタウ病理に対するレカネマブの効果を検討するため，レカネマブ暴露–血漿中 p-tau181 反応モデルを構築した。

血漿中 p-tau181 の暴露-反応解析は，301 試験 Core 又は OLE，201 試験 Core においてレカネマブを投与されレカネマブの血清中濃度が測定されている被験者，又はプラセボ投与を受けた被験者で，ベースライン及び投与後に 1 点以上の血漿中 p-tau181 濃度の測定値がある被験者を対象とした。201 試験 OLE で 10 mg/kg を隔週で投与され，ベースライン及び投与後に血漿中 p-tau181 濃度の測定値がある被験者も対象とした。

血清中レカネマブ濃度と血漿中 p-tau181 濃度の経時推移の関係は，血清中レカネマブ濃度の上昇に伴って血漿中 p-tau181 濃度が低下することを仮定した間接反応モデルによって記述された。薬剤効果は E_{max} 関数としてモデルに組み込まれた。

血漿中 p-tau181 濃度の消失半減期は約 1.6 年と推定され，血漿中 Aβ42/40 比の低下の半減期（約 1.5 年）とほぼ同程度であり，脳内 Aβ の分解の半減期の予測値（約 14 年）よりも短かった。これらの結果から，血漿中の p-tau181 と Aβ42/40 比が，脳内 Aβ の蓄積を早期の段階から示す指標となり得ることが示唆された。

詳細は 2.7.2.3.5.3 項に示す。

2.5.3.7 安全性における暴露-反応解析：ARIA-E 及び ARIA-H 単独

レカネマブの暴露と ARIA-E の発現率の関係の解析は，301 試験 Core 及び 201 試験 Core の被験者を対象とした。ARIA-E の発現率は，レカネマブの定常状態における最高血清中濃度（$C_{ss,max}$）によって最もよく説明された。

探索した共変量の中で，*APOE4* 保因状況は ARIA-E 発現率を予測する有意な共変量であった。また，*APOE4* 遺伝子型も ARIA-E 発現率に対して有意な共変量となった。10 mg/kg 隔週投与後

のモデルで予測した ARIA-E 発現率は *APOE4* ヘテロ接合型キャリア（9.85%）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（28.0%）で高かった。ノンキャリアのモデル予測による ARIA-E 発現率は，5.45%であった（図 2.5.3-3）。

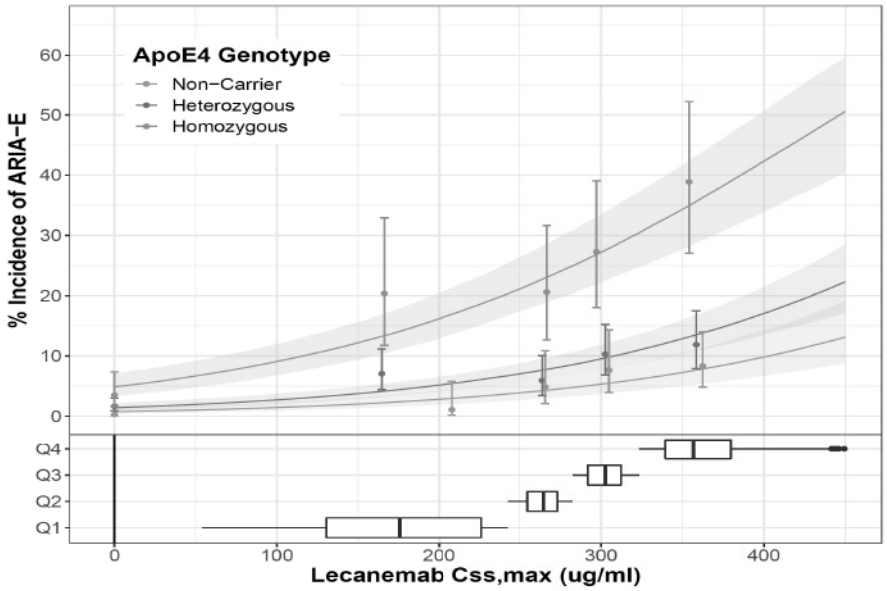


図 2.5.3-3　*APOE4* 遺伝子型別の ARIA-E 発現率の実測値及びモデル予測値とレカネマブの $C_{ss,max}$ の関係

In the top panel, filled circles represent pooled Study 201 Core and 301 Core observed incidence of ARIA-E for each lecanemab $C_{ss,max}$ quartile (1Q-4Q) and placebo, plotted at the median $C_{ss,max}$ of each group. Wiskers represent 95% confidence interval of the observed ARIA-E incidence. Solid simulated lines represent the model-predicted % incidence of ARIA-E in *APOE4* genotypes. The shaded areas represent the 95% confidence interval of the predicted incidence. In the bottom pane, the range of model-predicted $C_{ss,max}$ values for the total Study 201 Core and 301 Core analysis set in each quartile is displayed.

APOE4 = apolipoprotein E4, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion, $C_{ss,max}$ = maximum concentration at steady-state.

（2.7.2 項の図 2.7.2-18 を引用）

ARIA-H は ARIA-E を併発している場合と，ARIA-E を併発せず単独で ARIA-H が発現する場合がある。301 試験 Core において ARIA-E を併発した ARIA-H は投与開始後早期の段階で発現することが多く，一方，ARIA-E を併発していない ARIA-H は投与期間中において時期を問わず発現した。

治験期間中に 1 度も ARIA-E を発現しなかった被験者で認められた ARIA-H（以降：ARIA-H 単独）の発現率はレカネマブの暴露と相関は認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群とプラセボ群で同程度であった（図 2.5.3-4）。

いずれの *APOE4* 遺伝子型（ノンキャリア，ヘテロ接合型キャリア，ホモ接合型キャリア）においても ARIA-H 単独の発現率はレカネマブ投与又は 10 mg/kg 隔週投与における暴露との明確な相関は認められなかった。

ARIA-H 単独の発現率は *APOE4* ヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアと比較して，ホモ接合型キャリアで高かった。

詳細な情報は 2.7.2.3.6 項及び 2.7.2.3.7 項に示す。

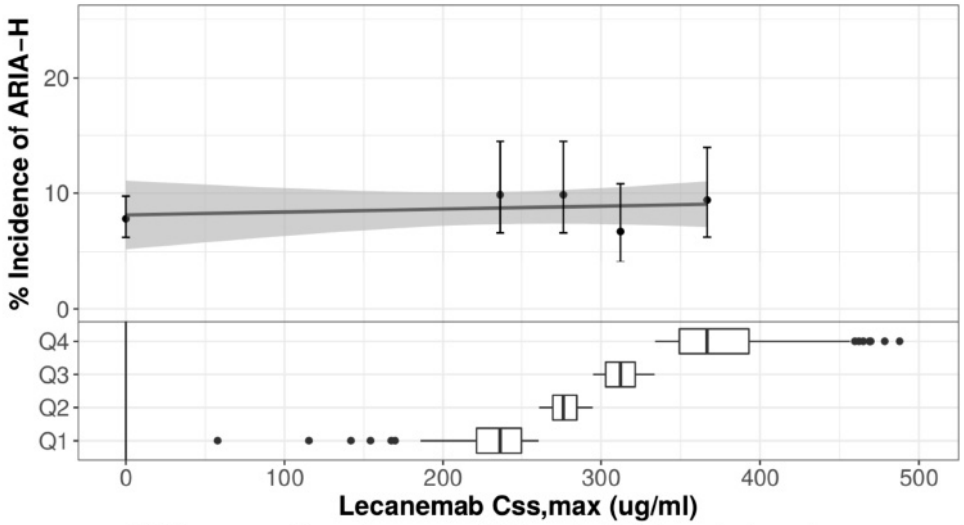


図 2.5.3-4　301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率とレカネマブの $C_{ss,max}$ の関係

In the top panel, filled circles represent the observed incidence rate of isolated ARIA-H for lecanemab $C_{ss,max}$ each quartile (1Q-4Q) and placebo, plotted at the median $C_{ss,max}$ of each group. Whiskers represent 95% confidence intervals of the observed isolated ARIA-H incidence. The blue line represents a linear smooth of the datapoints; the grey area is the associated 95% confidence interval of the linear smooth. In the bottom panel, the range of model-predicted $C_{ss,max}$ values of Study 301 Core analysis set in each quartile is displayed.
ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, $C_{ss,max}$ = maximum concentration at steady-state.

（2.7.2 項の図 2.7.2-17 を引用）

2.5.3.8 免疫原性

母集団薬物動態解析により，ADA と中和抗体の有無は，レカネマブの血清中濃度に臨床的に意味のある影響を与えないことが示唆された。母集団薬物動態解析により，レカネマブのクリアランスは ADA 発現時に 13%増加すると推定されたが，これはクリアランスパラメータ推定値の個体間変動の範囲内であり，臨床的に意味のあるものでなかった。ADA 抗体価は時間依存性共変量として検討したが，レカネマブのクリアランスに有意な影響を与えなかった。したがって，レカネマブの血清中濃度は ADA 抗体価により影響を受けなかった。

レカネマブによる脳内アミロイドのクリアランス及び脳内アミロイドの陰性化は，ADA 産生の影響を受けなかった。この結果は，暴露-反応モデル解析によってさらに裏付けられた。被験者レベルでの ADA 及び中和抗体の産生状況は，アミロイド PET センチロイドスケール，血漿中 Aβ42/40 比，並びに p-tau181 に対する本薬の効果に影響を及ぼさなかった。

ADA 及び中和抗体の産生は，プラセボ群と比較したレカネマブ 10 mg/kg 隔週群における臨床症状の悪化（CDR-SB 及び ADAS-Cog14）抑制効果にも影響を及ぼさなかった。

詳細な情報は 2.7.2.3 項及び Integrated Summary of Immunogenicity（添付資料 5.3.5.3.9）に示す。

2.5.3.9 臨床薬理の結論

血清中のレカネマブの C_{max} 及び暴露量（AUC）は，単回投与時の 0.3～15 mg/kg の範囲でほぼ線形に増加した。レカネマブの $t_{½}$ の平均値は，1 mg/kg 以上の用量で投与した場合，5～7 日であ

った。隔週投与では，3～4 回目の投与で定常状態に達した。

レカネマブの薬物動態プロファイルは，0 次投与と中心コンパートメントからの 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。母集団薬物動態パラメータに対する共変量の影響は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった。最終的な薬物動態モデルに含まれる共変量は，クリアランスに対する体重，アルブミン，性別及び ADA の有無，中心コンパートメントの分布容積に対する体重，性別及び人種（日本人又はそれ以外の人種），末梢コンパートメントの分布容積に対する人種（日本人又はそれ以外の人種）の影響であった。ADA の抗体価，年齢，人種，肝機能の指標及びクレアチニンクリアランスは，レカネマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。統計的に有意な影響を及ぼす共変量がレカネマブの薬物動態に及ぼす影響を検討したところ，その影響は小さく，臨床的に意味のあるものではないと考えられた。レカネマブの暴露は日本人集団と韓国人集団の間で同様であり，その他の集団の暴露のばらつきの範囲内であった。

レカネマブは CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を指標とした疾患進行速度を暴露依存的に抑制すると推定され，暴露-反応モデルはレカネマブの $C_{ss,av}$ によって最もよく説明された。モデルによる予測では，10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与することにより，プラセボに比べ CDR-SB は平均 34.2%（95%信頼区間：31.8%～36.5%），ADAS-Cog14 は平均 31.0%（95%信頼区間：25.2%～36.8%）疾患進行速度が抑制された。

レカネマブは暴露及び時間依存的に脳内 Aβ 蓄積量を減少させた。年齢は薬剤効果に影響を及ぼす唯一の有意な共変量であり，高齢者ではレカネマブによる脳内 Aβ の除去効果が高いと推定された。*APOE4* 遺伝子型はレカネマブによる脳内 Aβ の除去効果に有意な影響を与えなかった。被験者単位での ADA の有無及び中和抗体の有無は，レカネマブによる脳内 Aβ の除去効果に影響を与えなかった。暴露-反応モデルにより，10 mg/kg 隔週投与により，血漿中 Aβ42/40 比は増加し，血漿中 p-tau181 濃度は低下することが示唆された。血漿中 Aβ42/40 比の低下の半減期は約 1.5 年，血漿中 p-tau181 濃度の消失半減期は約 1.6 年と推定され，ほぼ同程度であり，脳内 Aβ の分解の半減期（約 14 年）よりも短かった。これらの結果から，血漿中の Aβ42/40 比と p-tau181 濃度が，脳内 Aβ の蓄積を早期の段階から示す指標となり得ることが示唆された。

ARIA-E の発現率は，レカネマブの $C_{ss,max}$ によって最もよく説明された。探索した共変量の中で，*APOE4* 保因状況は ARIA-E 発現率を予測する有意な共変量であった。また，*APOE4* 遺伝子型も ARIA-E 発現率に対して有意な共変量となった。10 mg/kg 隔週投与後のモデルで予測した ARIA-E 発現率は *APOE4* ヘテロ接合型キャリア（9.85%）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（28.0%）で高かった。ノンキャリアのモデル予測による ARIA-E 発現率は，5.45%であった。ARIA-H 単独の発現率はレカネマブの暴露と相関は認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群とプラセボ群で同程度であった。いずれの *APOE4* 遺伝子型においても ARIA-H 単独の発現率はレカネマブ投与又は 10 mg/kg 隔週投与における暴露との明確な相関は認められなかった。

レカネマブの ADA のプロファイル並びに薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対する ADA の影響が最小限であることから，レカネマブは免疫原性のリスクが低い薬剤であると考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

レカネマブの早期 AD に対する疾患修飾薬としての有効性は，適切かつ十分にコントロールされた臨床第 3 相試験（301 試験）及び臨床第 2 相試験（201 試験）で得られた，臨床症状の進行に対する抑制効果，脳内 Aβ 蓄積及びその下流に位置する液性（血漿及び CSF）及び画像（タウ PET）バイオマーカーで示される AD の背景病理に対する効果，並びに暴露-反応関係により裏付けられた。

301 試験 Core は，レカネマブの有効性を裏付ける主要データであり，その有効性は 201 試験 Core のデータからも支持された。301 試験 Core は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与のプラセボに対する優越性を検証することを目的とした国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，1795 例の被験者が登録された。18 ヵ月間の 301 試験 Core を完了した被験者は，301 試験 OLE の選択基準に合致し，かつ除外基準に該当しない場合，OLE 期にそのまま継続して移行した。301 試験 OLE でレカネマブ（10 mg/kg 隔週投与）を 6 ヵ月以上投与された被験者数は限られており，有効性及びバイオマーカーに関する結論を導くことはできないため，301 試験 OLE のデータは本項には含まない。

201 試験 Core は，レカネマブの安全性，忍容性及び有効性を評価する，ベイズ流 RAR デザインを用いた国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，856 例の被験者が登録された。201 試験 Core では，盲検下で中間解析を複数回行い，投与後 12 ヵ月時点での ADCOMS に基づいて，プラセボ群及びレカネマブの 5 つの用法用量群への被験者の RAR を実施し，また最も有効な用法用量（ED_{90}）を同定した。201 試験 Core は 18 ヵ月間の治療期及びその後 3 ヵ月間のフォローアップ期から構成され，被験者には 18 ヵ月間治験薬を投与した。

201 試験 Core の解析後，レカネマブ無投与の Gap 期間（被験者ごとに 9～59 ヵ月，平均 24 ヵ月）を経て，201 試験 OLE を開始した。201 試験 OLE では，中間カットオフデータから，レカネマブ再投与及び新規投与（Core Study プラセボ群［45 例］）に関する付加的なデータが得られた。Gap 期間のデータから，投与終了後もレカネマブの効果が維持されること，一方で脳内 Aβ が除去された後も，投与頻度は減らせる可能性はあるものの，投与を継続する必要があることが支持された。

本申請で提出する 301 試験及び 201 試験の結果から，レカネマブが早期 AD に対して疾患修飾作用を有することが示された。レカネマブは，CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL を指標とした AD の臨床症状の進行を抑制するとともに，脳内 Aβ 蓄積量を時間及び用量依存的に減少させた。

2.5.4.1 治験デザイン

レカネマブの早期 AD の治療薬としての有効性を支持する，臨床的有効性及びバイオマーカーのデータを得た臨床試験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験とそのデザイン概略

試験番号 実施医療機関数 国ごとの実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数[b] （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）	主な有効性エンドポイント
臨床第 2 相及び第 3 相試験						
BAN2401-G000-301 Core（301 試験 Core） 合計医療機関数: 235（北米 112 施設，欧州［オーストラリアを含む］55 施設，アジア太平洋地域 47 施設，中国 21 施設）	2019 年 3 月 27 日～2022 年 8 月 25 日	早期 AD 被験者を対象にレカネマブの有効性及び安全性を検証することを目的とした，国際共同，多施設，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較試験	MCI due to AD 又は軽度 AD-D 50 歳以上 90 歳以下の男女 スクリーニング及びベースライン時の MMSE が 22 以上 30 以下 脳内アミロイド病理を反映する以下のバイオマーカーのいずれかによりアミロイド陽性所見が確認されている: ・アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込みの評価 ・CSF 中 t-tau/Aβ(1-42) 比の評価	PBO（IV） LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	PBO 無作為化/完了: 897/757 性別: M 411/F 464 人種: W 677/B 24/JP 64/Ch 8/SK 74/AI 1/OA 1/AMI 2/O 12 *APOE4* 保因状況: Y 600（HO: 132, HET: 468）/N 275 疾患のステージ: MCI 544/軽度 AD-D 331 LEC 10 mg/kg 隔週 無作為化/完了: 898/729 性別: M 416/F 443 人種: W 655/B 20/JP 87/Ch 5/SK 50/AI 2/OA 3/O 21 *APOE4* 保因状況: Y 592（HO: 136, HET: 456）/N 267 疾患のステージ: MCI 528/軽度 AD-D 331	主要エンドポイント 投与後 18 ヵ月における CDR-SB 重要な副次エンドポイント 投与後 18 ヵ月における以下の項目；アミロイド PET，ADCOMS，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験とそのデザイン概略

試験番号 実施医療機関数 国ごとの実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数[b] （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）	主な有効性エンドポイント
BAN2401-G000-201 Core（201 試験 Core） 合計医療機関数: 149（北米 93 施設，欧州 34 施設，アジア太平洋地域 22 施設）	2012 年 12 月 20 日～2018 年 7 月 19 日（21 ヵ月）	早期 AD 被験者を対象に，レカネマブの有効性，安全性及び忍容性を確認することを目的とした，ベイズ流 RAR デザインによる国際共同，多施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験	MCI due to AD 及び軽度 AD-D 50～90 歳の男女 スクリーニング及びベースライン時の MMSE が 22 以上 30 以下（UK，ES，DE，SE，FR 及び NL では，22 以上 28 以下） 以下のいずれかによってアミロイド蓄積を示唆する所見が確認されている: a. アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込みの評価 b. CSF 中 Aβ(1-42)の評価	PBO（IV） LEC 2.5 mg/kg 隔週（IV） LEC 5 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 5 mg/kg 隔週（IV） LEC 10 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	PBO 無作為化/完了: 247/186[a] 性別: M 101/F 137 人種: W 216/B 5/JP 10/OA 5/Ch 1/O 1 *APOE4* 保因状況: Y 169（HO: 40, HET: 129）/N 69 疾患のステージ: MCI 154/軽度 AD-D 84 LEC 2.5 mg/kg 隔週 無作為化/完了: 52/34 性別: M 26/F 26 人種: W 48/B 2/JP 1/OA 1 *APOE4* 保因状況: Y 38（HO: 5, HET: 33）/N 14 疾患のステージ: MCI 34/軽度 AD-D 18 LEC 5 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了: 51/40 性別: M 24/F 24 人種: W 46/B 1/OA 1 *APOE4* 保因状況: Y 37（HO: 11, HET: 26）/N 11 疾患のステージ: MCI 33/軽度 AD-D 15 LEC 5 mg/kg 隔週 無作為化/完了: 92/64 性別: M 41/F 48 人種: W 73/B 4/JP 6/OA 3/O 3 *APOE4* 保因状況: Y 81（HO: 14, HET: 67）/N 8 疾患のステージ: MCI 52/軽度 AD-D 37	主要エンドポイント 投与後 12 ヵ月における ADCOMS 重要な副次エンドポイント 投与後 18 ヵ月における以下の項目；アミロイド PET，ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験とそのデザイン概略

試験番号 実施医療機関数 国ごとの実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数[b] （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）	主な有効性エンドポイント
					LEC 10 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了: 253/159 性別: M 136/F 110 人種: W 222/B 4/JP 12/OA 5/O 3 *APOE4* 保因状況: Y 218（HO: 58, HET: 160）/N 28 疾患のステージ: MCI 166/軽度 AD-D 80	
					LEC 10 mg/kg 隔週 無作為化/完了: 161/87 性別: M 88/F 64 人種: W 141/B 4/JP 5/OA 2 *APOE4* 保因状況: Y 46（HO: 8, HET: 38）/N 106 疾患のステージ: MCI 90/軽度 AD-D 62	
					LEC 全体 無作為化/完了: 609/384 性別: M 315/F 272 人種: W 530/B 15/JP 24/OA 12/O 6 *APOE4* 保因状況: Y 420（HO: 96, HET: 324）/N 167 疾患のステージ: MCI 375/軽度 AD-D 212	

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験とそのデザイン概略

試験番号 実施医療機関数 国ごとの実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数[b] （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）	主な有効性エンドポイント
BAN2401-G000-201 非盲検継続投与期 （201 試験 OLE） 合計医療機関数: 59 （北米 40 施設，欧州 5 施設，アジア太平洋地域 14 施設）	2018 年 12 月 12 日～2021 年 6 月 30 日（有効性，薬物動態及びバイオマーカーデータのカットオフ日）/2022 年 4 月 15 日（安全性データのカットオフ日）	201 試験の非盲検継続投与期	Core Study の Visit 42（Week 79）を完了した，又は Core Study 中に規定された理由で試験を中止した被験者	LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	LEC 10 mg/kg 隔週 登録/完了: 180/0 性別: M 93/F 87 人種: W 148/B 2/A 30（JP 21/Ch 1/SK 8） *APOE4* 保因状況: Y 125（HO: 28, HET: 97）/N 55 疾患のステージ: MCI 110/軽度 AD-D 70	主要エンドポイント 安全性及び忍容性 副次エンドポイント アミロイド PET

Aβ(1-42) = amyloid beta monomer from amino acid 1 to 42, AD = Alzheimer's disease, ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, AD-D = Alzheimer's disease dementia, AI = Asian Indian, AMI = American Indian or Alaskan Native, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, B = Black or African American, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, Ch = Chinese/China, CSF = cerebrospinal fluid, DE = Germany, ES = Spain, F = female, FR = France, HET = heterozygous, HO = homozygous, JP = Japanese/Japan, LEC = lecanemab, M = male, MCI = mild cognitive impairment, NL = Netherlands, O = other, OA = other Asian, IV = intravenous, MMSE = Mini Mental State Examination, N = no, OLE = open-label extension, PBO = placebo, PET = positron emission tomography, RAR = response-adaptive randomization, SE = Sweden, SK = South Korea, UK = United Kingdom, W = White, Y = yes.

a: BAN2401-G000-201 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者のうち，2 例は治験薬の投与前に試験を中止した

b: 性別，人種，*APOE4* 保因状況及び疾患のステージは，301 試験 Core では FAS+，201 試験 Core では FAS，201 試験 OLE では OLE SAS を対象とした被験者数を示した（添付資料 5.3.5.1.1 の 2 項，添付資料 5.3.5.1.8 の 2 項，添付資料 5.3.5.1.4 の 2 項，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.3 及び Table 14.1.4.1.1，添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.1.4.1 及び Table 14.1.4.1.1，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.1.3.1 及び Table 14.1.4.1.1 を引用）

2.5.4.2 有効性及びバイオマーカーの解析に用いた評価指標

FDA（FDA, 2013; FDA, 2018）及び EMA（EMA, 2018）から発出された AD の治療薬開発に関するガイダンス及びガイドラインに従い，301 試験及び 201 試験はレカネマブの早期 AD に対する疾患修飾薬としての有効性を示せるようデザインされた。確立された臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL）により，AD の臨床症状（認知機能及び日常生活機能）に対するレカネマブの悪化抑制効果を包括的に評価した。また，複数の画像及び液性バイオマーカーを組み合わせることにより，AD の背景病理に対するレカネマブの効果を評価した。

その他，AD の臨床症状に対する悪化抑制効果の評価には，コンポジットスコアである ADCOMS 及び modified integrated Alzheimer's Disease Rating Scale（iADRS）も用いた。また，健康関連 Quality of Life（QOL）を European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level version（EQ-5D-5L）及び Quality of Life in Alzheimer's Disease（QOL-AD）により，介護負担度を Zarit 介護負担尺度（ZBI）により評価した。

なお，301 試験及び 201 試験ともに，有効性評価者に対して各評価指標のトレーニングを実施した。CDR，ADAS-Cog14 及び MMSE については，認定を受けた評価者が実施し，一貫性確保のため中央レビューが実施された。301 試験 Core において，CDR 評価者は被験者の医学的情報の管理に関与してはならず，また，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS 評価）を除き，全ての安全性評価の結果（安全性 MRI，臨床検査及び有害事象の結果を含むがこれらに限定されない）へのアクセスが禁じられた。201 試験 Core でも，有効性及び安全性データは，各実施医療機関においてそれぞれ別の担当者が収集した。

詳細は 2.7.3.1.5.4 項に示す。

2.5.4.2.1 主要評価項目の妥当性

301 試験 Core では主要評価項目として CDR-SB を，201 試験 Core では主要評価項目として ADCOMS を設定した。

201 試験の計画段階において，MCI due to AD を含む早期 AD に対して承認された薬剤はなく，疾患の早期段階における比較的軽微な臨床症状の長期的進行又は治療効果を測定する標準的かつ高感度の臨床評価指標は確立されていなかった。そこで，当社は，MCI 集団を対象とした複数の試験から得られた臨床データ（ADNI 研究を含めた 4 試験のプラセボデータ）を用いて，MCI 集団における臨床症状の進行及び治療効果を鋭敏に捉え得るコンポジットスコア ADCOMS を開発した。ADCOMS は認知機能及び日常生活機能の両方を評価可能なスケールであり，既存の臨床評価尺度と比較して早期 AD の臨床症状進行に対する感度が最大 30%高く，より少ない症例数で早期 AD を対象とした治験を実施し得ること，また当該集団における ChE 阻害薬の治療効果を検出し得ることが示されている（Wang, et al., 2016）。以上を踏まえ，201 試験 Core では ADCOMS を主要評価項目として選択し，同時に CDR-SB を評価項目（最終的には重要な副次評価項目）に設定した。201 試験 Core では，ADCOMS 及び CDR-SB はいずれも早期 AD におけるレカネマブの有効性評価に適用可能と考えられる結果が得られた。そこで[redacted] FDA 及び EMA との相談において，FDA から[redacted]とのコメントを，また EMA からは[redacted]

[redacted]とのコメントを得た。FDA のガイダンス（FDA, 2013）及び EMA のガイドライン（EMA, 2016a）では，早期 AD を対象とした試験において，認知機能及び日常生活機能の両方を評価し得るバリデートされたコンポジットスケールを単一の主要評価項目として用いることが適切又は可能とされ，適切なツールの一例として CDR-SB が挙げられている。CDR-SB は，3 項目の認知ドメイン（記憶，見当識，判断力と問題解決能力）及び 3 項目の機能ドメイン（地域社会の活動，家庭及び趣味，身の回りの世話）により構成される「ハイブリッド」尺度であり（Morris, 1997; Rockwood, et al., 2000），早期 AD 集団における疾患進行を長期的に評価するための妥当性及び信頼性，反応性を有することが報告され（Cedarbaum, et al., 2013; Samtani, et al., 2014），上記ガイドラインの発出以降 Aβ を標的とする複数の薬剤の検証的試験で主要評価項目として用いられた。以上の背景を踏まえ，301 試験では CDR-SB を主要評価項目に設定し，ADCOMS は 201 試験の有効性の再現性を確認するべく重要な副次評価項目に設定することとした。[redacted]の相談において PMDA の合意を得た。

2.5.4.2.2 評価指標に関する日本特有の事項

アミロイド PET 検査のトレーサーとして，104 試験ではフルテメタモルを，201 試験ではフルテメタモル及びフロルベタピル（日本ではフルテメタモルのみ）を，301 試験ではフルテメタモル，フロルベタピル及びフロルベタベン（日本ではフルテメタモル及びフロルベタピルのみ）を使用した。日本では，フルテメタモル及びフロルベタピルは，AD-D が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内 Aβ プラークの可視化を適応とする診断薬として承認されている。また，フロルベタベンも院内製造用合成機器が医療機器として承認されている。国内で編纂されたアミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン（日本核医学会, ほか, 2017）において，フロルベタベンも含む 3 つのトレーサー間で推奨される使用方法に違いはない。

2.5.4.3 被験者集団

2.5.4.3.1 被験者の内訳

レカネマブ投与群において治験を完了した被験者の割合は，301 試験 Core（81.2%）では，201 試験 Core（61.6%）に比して高かった。これには，201 試験 Core では，ARIA-E を発現した全ての被験者が臨床症状の有無（無症候性又は症候性）及び画像上の重症度にかかわらず治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与を中止したこと，また，治験途中での EU 規制当局からの要請に従ってレカネマブ 10 mg/kg 隔週群への *APOE4* キャリアの新たな割付けを禁止した時点で，投与期間が 6 ヵ月未満であった 10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリア被験者の治験を中止する措置を取ったことが影響している。

301 試験 Core では，合計 1795 例の被験者がプラセボ群（897 例）又はレカネマブ群（898 例）に割り付けられ，1486 例（プラセボ群 757 例，レカネマブ群 729 例）が 301 試験を完了した（2.7.3.2.1.1 項）。Core Study で治験を中止した被験者（プラセボ群 140 例［15.6%］，レカネマブ群 169 例［18.8%］）の中止理由はプラセボ群とレカネマブ群で類似しており，中止理由として同意撤回及び有害事象が多かった（表 2.7.3-2）。

201 試験 Core では，合計 856 例の被験者がプラセボ群（247 例）又はレカネマブ群（609 例）に割り付けられ，このうちプラセボ群に割り付けられた 2 例は治験薬が投与されなかった。合計 854 例（プラセボ群 245 例，レカネマブ群 609 例）の投与例のうち，552 例（プラセボ群 177 例，レカネマブ群 375 例）が試験を完了した（2.7.3.2.2.1.1 項）。Core Study で治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群（27.8%［68 例］）と比較してレカネマブ群（38.4%［234 例］）で高かった。治験中止はレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群（38.7%［98 例］）及び 10 mg/kg 隔週群（46.0%［74 例］）の被験者に多く，これは ARIA-E の発現（ARIA-E が発現した者は速やかに治験を中止することを治験実施計画書で規定した），又は *APOE4* キャリアで投与期間が 6 ヵ月未満の 10 mg/kg 隔週群被験者の治験を中止するよう治験途中に EU の規制当局から要請されたことと関係した（2.7.3.1.4.2.1.1 項）。

201 試験 OLE では，Core Study を中止した場合でも，OLE 期の適格性基準を満たした被験者は，OLE 期への参加を可とした。Core Study で無作為化された 856 例の被験者のうち，180 例が OLE 期に参加し，レカネマブ 10 mg/kg 隔週が投与された（2.7.3.2.2.1.2 項）。

2.5.4.3.2 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性

2.5.4.3.2.1 人口統計学的特性

全体として，301 試験 Core 及び 201 試験 Core の被験者の人口統計学的特性は，早期 AD の患者集団を反映していた。301 試験 Core 及び 201 試験 Core はともに，グローバルで被験者を登録し，ほぼ同一の選択/除外基準を用いたため，試験間で人口統計学的特性にほとんど違いはみられなかった。両試験とも国際共同治験であるが，301 試験では人種及び民族の多様性をより確保するように治験が実施された。

301 試験 Core では，人口統計学的特性は，同集団を対象とした他の臨床試験と一致しており，全体としてプラセボ群とレカネマブ群で同様であった（表 2.7.3-3）。ITT Full Analysis Set+（以下 FAS+）の 1734 例のうち，女性が 907 例（52.3%）であり，White 1332 例（76.8%），Asian 295 例（17.0%），Black 又は African American 44 例（2.5%）であった。年齢の中央値（範囲）は 72.0 歳（50～90 歳）であった。

201 試験 Core では，人口統計学的特性は，同集団を対象とした他の臨床試験と一致しており，*APOE4* 保因状況を除いて，全体としてプラセボ群とレカネマブ群で同様であった（2.7.3.2.2.2.1 項，2.5.4.3.4 項）。FAS の 825 例の被験者のうち，女性が 409 例（49.6%）であり，人種は White 746 例（90.4%），Asian 52 例（6.3%），Black 又は African American 20 例（2.4%）であった。年齢の中央値（範囲）は，72.0 歳（50～90 歳）であった。

201 試験 OLE の人口統計学的特性は，201 試験 Core の結果と同様であった（2.7.3.2.2.2.2 項）。

2.5.4.3.2.2 疾患関連のベースライン特性

全体として，301 試験及び 201 試験の被験者の疾患関連のベースライン特性は一致していた。MCI due to AD 及び軽度 AD-D と診断された被験者の割合も両試験間で同程度であった。

301 試験 Core では，疾患関連のベースライン特性は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の間で同様であった（2.7.3.2.1.3 項）。ベースライン時の CDR スコア（CDR global score；総合評価）は 0.5 の被験者の割合が高く（80.7%［1400 例］），その他の被験者の CDR スコアはいずれ

も 1（19.3%［334 例］）であった。早期 AD の臨床診断別の被験者の割合は，MCI due to AD が 61.8%（1072 例），軽度 AD-D が 38.2%（662 例）であり，治験デザインと一致していた。ベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた被験者の割合は 52.8%（915 例）であった。

201 試験 Core では，疾患関連のベースライン特性は，プラセボ群とレカネマブ群で同様であった（2.7.3.2.2.3.1 項）。大多数の被験者は CDR スコアが 0.5 であり（85.3%［704 例］），残りの被験者のスコアは 1 であった（14.7%［121 例］）。早期 AD の臨床診断は，MCI due to AD が 64.1%（529 例），軽度 AD-D が 35.9%（296 例）であり，治験デザインと一致していた。ベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた被験者の割合は 54.2%（447 例）であった。

201 試験 OLE の疾患関連のベースライン特性は，201 試験 Core のベースラインから進行していた。201 試験 OLE の CDR スコアは，201 試験 Core と比較して高かった（2.7.3.2.2.3.2 項）。

2.5.4.3.3 臨床評価指標のベースライン値

臨床評価指標のベースライン値は，301 試験と 201 試験で概ね一致しており，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群におけるベースライン時の CDR-SB の平均値は，それぞれ 3.17 及び 2.97 であった。

301 試験 Core のベースラインの各臨床評価指標スコア（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS，及び Mini-Mental State Examination［MMSE］）は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であった（2.7.3.2.1.3.2 項）。CDR-SB のベースライン値（平均値［標準偏差］）は，プラセボ群（3.22［1.343］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（3.17［1.340］）で同程度であった。

201 試験 Core では，臨床評価指標（CDR-SB，ADAS Cog14，ADCOMS，及び MMSE）のベースライン値はプラセボ群とレカネマブ群で同程度であった（2.7.3.2.2.5.1 項）。ベースライン時の CDR-SB の平均値（標準偏差）は，プラセボ群（2.89［1.454］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（2.97［1.401］）で類似していた。

201 試験 OLE の臨床評価指標のベースライン値は，201 試験 Core に比べて，悪化していた（2.7.3.2.2.5.2 項）。CDR-SB のベースライン値（平均値［標準偏差］）は 5.28（3.514）であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.3）。

2.5.4.3.4 *APOE4* 保因状況

301 試験では無作為化時の層別により *APOE4* キャリアは群間に均等に分布した。一方，201 試験では EU の規制当局から要請を受け治験実施計画書を改訂したことにより，レカネマブ高用量群において *APOE4* キャリアの分布に不均衡が生じた。

301 試験 Core では，多くの被験者（1192 例［68.7%］）が *APOE4* キャリア（ヘテロ接合型 924 例［53.3%］，ホモ接合型 268 例［15.5%］）であり，*APOE4* ノンキャリアは 542 例（31.3%）であった（2.7.3.2.1.3.1 項）。

201 試験 Core では，多くの被験者（589 例［71.4%］）が *APOE4* キャリア（ヘテロ接合型 453 例［54.9%］，ホモ接合型 136 例［16.5%］）であり，*APOE4* ノンキャリアは 236 例（28.6%）であった。なお，治験途中の EU の規制当局からの要請に従い，*APOE4* キャリアのレカネマブ 10 mg/kg 隔週群への新たな割付けを禁止し，10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアのうち投与期間

が 6 ヵ月未満の被験者の治験を中止する措置を取ったことにより，*APOE4* 保因状況（キャリア/ノンキャリア）は投与群間で不均衡となった。したがって，10 mg/kg 隔週群では *APOE4* キャリアが少なく（*APOE4* キャリア 30.3%），*APOE4* キャリアはベイズ流 RAR により次いで有効な投与群として選択された 10 mg/kg 月 1 回群に多く割り付けられた（*APOE4* キャリア 88.6%）（2.7.3.2.2.4.1 項）。

201 試験 OLE の *APOE4* キャリアの割合（69.4%）は，201 試験 Core と同程度であった（2.7.3.2.2.4.2 項）。

2.5.4.4 用量設定

301 試験 Core の主要目的は，早期 AD 被験者を対象に投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を検証し，その有効性を確認することであった。301 試験 Core で設定された，漸増投与を必要としないレカネマブの用法用量（10 mg/kg 隔週投与）は，201 試験 Core で確認されたレカネマブの安全性及び有効性に基づき決定された（2.7.3.4.1 項）。この用法用量は，脳内に蓄積した Aβ を除去する上で最も効果的であり，また，その安全性プロファイル，特に，注入に伴う反応及び ARIA-E 等に関する安全性は許容可能と考えられた。

201 試験 Core では，最も有効な用法用量としてレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与が同定され，至適用量の特定の観点で試験の目的を達成し，以下の所見が認められた：

- レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，主要なバイオマーカー及び臨床評価指標に対して，検討した用法用量の中で最も高い効果を示した
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であった
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の ADA 陽性被験者の割合は，他群に比べて低かった。ADA は，薬物動態，薬力学，あるいは臨床評価指標に対して，重要な影響を与えなかった

なお，201 試験 Core で検討した投与間隔及び用量範囲（2.5 mg/kg 隔週投与～10 mg/kg 隔週投与）は，101 試験で得られた安全性及び薬物動態のデータと，マウスにおける脳内可溶性 Aβ 凝集体減少の非臨床薬物動態/薬力学モデリングの総合的レビューに基づいて決定したものである（2.7.3.1.5.2 項）。

2.5.4.5 解析方法

各試験の解析計画書は，それぞれ添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9，添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.9 及び添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix 16.1.9 に示した。301 試験 Core 及び 201 試験 Core において，有効性の解析に用いた主要解析対象集団は，無作為化後に一回以上治験薬が投与され，評価可能な有効性主要評価項目のデータ（301 試験 Core では CDR-SB，201 試験 Core では ADCOMS）を治験薬投与後に一点以上有する被験者の集団とした。この解析対象集団を 301 試験 Core では FAS+，201 試験 Core では FAS と呼称する。

301 試験 Core では，FAS+を対象に経時的反復測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量の主解析を実施し，レカネマブ群とプラセボ群を比較した。この MMRM には，CDR-SB のベースライン値を共変量として，投与群，評価時点，無作為化時の層別因子（疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，