2.7.1.4.62 *APOE4* 遺伝子型決定法

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	[redacted]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	
Selectivity & matrix effect	
Interference & specificity	
Hemolysis effect	
Lipemic effect	
Dilution linearity & hook effect	
Bench-top/process stability	
Freeze-Thaw stability	
Long-term storage	
Parallelism	

2.7.1.4.62 *APOE4* 遺伝子型決定法

Carry over	[redacted]
Method performance in study BAN2401-G000-301 **Report # apoe-[redacted]-20[redacted] : Sample Analysis Report: Molecular genotyping analysis APOE 2, 3, and 4 and sample banking**	
Assay passing rate	[redacted]
Standard curve performance	
QC performance	
Method reproducibility	
Study sample analysis/stability	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	

AD = Alzheimer's disease, *APOE4* = apolipoprotein E4, AQC = analytical QC, [redacted], CSF = cerebrospinal fluid, CV = coefficient of variation, FP = false positive, FQC = functional QC, LIMS = laboratory information management systems, LLOQ = lower limit of quantitation, MGB = minor groove binder, MRD = minimum required dilution , NA = not applicable, PCR = polymerase chain reaction, QC = quality control, qPCR = quantitative polymerase chain reaction, SNP = single nucleotide polymorphism, TE = total error, TN = true negative, ULOQ = upper limit of quantitation, WB = whole blood.

2.7.1.4.63 ヒト血漿中 Aβ40 及び Aβ42 測定法要約

	[redacted]
Analyte	
Validation type	
eCTD reference number	
Method ID	
Duration of time method is in use	
Bioanalytical site	
Matrix	
Platform	
Format	
Stock reference, lot number, expiration date	
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	
Matrix study population	

Link to reports and applicable amendments	[redacted]
Synopsis of amendment history	

AD = Alzheimer's disease, AMR = analytical measurement range, CLIA = Clinical Laboratory Improvements Act, eCTD = electronic Common Technical Document, EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid, ID = identification, LC/MS = liquid chromatography/mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, LOD = limit of detection, LOQ = limit of quantitation, MCI = mild cognitive impairment, [redacted], NA = not applicable, TBD = to be determined, ULOQ = upper limit of quantitation.

2.7.1.4.64 ヒト血漿中 Aβ40 及び Aβ42 測定性能

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	[redacted] Plasma Aβ CLIA Validation Report version 1.0 (135087.126)
Method Description	Amyloid beta protein is enriched from a plasma sample by immunoprecipitation with an amyloid beta-specific antibody; Aβ-40 and Aβ-42 peptides are separated by mass and their concentrations are determined by comparing against a calibration curve.
Materials used for standard calibration curve and concentration	[redacted]
Validated assay range	
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	
Minimum required dilutions (MRDs)	
Source and lot of reagents	
Regressing model and weighting	
Validation parameters	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	
Selectivity & matrix effect	
Interference & specificity	

	[redacted]
Hemolysis effect	
Lipemic effect	
Dilution linearity & hook effect	
Bench-top/process stability	
Freeze-Thaw stability	
Long-term storage	
Parallelism	

Carry over	[redacted]
Method performance in study BAN2401-G000-201 **Report # study 113:　Sample Analysis Report: Determination of Aβ40 and Aβ42 in Human Plasma Samples using [redacted] for Eisai Study BAN2401-G000-201**	
Assay passing rate	[redacted]
Standard curve performance	
QC performance	
Method reproducibility	
Study sample analysis/stability	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	
Method performance in study BAN2401-G000-301 **Report # study 122:　Sample analysis report: Determination of Aβ40 and Aβ42 in Human Plasma Samples using [redacted] for Eisai Study BAN2401-G000-301**	
Assay passing rate	[redacted]
Standard curve performance	

	[redacted]
QC performance	
Method reproducibility	
Study sample analysis/stability	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	

Aβ = amyloid beta, CLIA = Clinical Laboratory Improvements Act, AMR = analytical measurement range, CV = coefficient of variation, DMF = drug master file, HFIP = hexafluoro-2-propanol, HSA = human serum albumin, LBA = ligand binding assay, LLOQ = lower limit of quantitation, LOQ = limit of quantitation, NA = not assessed, PBS = phosphate buffer saline, QC = quality control, SOP = standard operating procedure, TAE = total allowable error, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要 9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 9
2.7.2.1.3 母集団薬物動態及び暴露-反応解析の概要 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 12
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 12
2.7.2.2.2.1 臨床第 1 相試験（AD 患者及び健康成人を対象とした試験） 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.2.3.1 レカネマブの薬物動態プロファイル 23
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 23
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 27
2.7.2.3.4 有効性に関する暴露-反応解析 29
2.7.2.3.5 薬力学バイオマーカーの暴露-反応解析 34
2.7.2.3.5.1 アミロイド PET の暴露-反応解析 34
2.7.2.3.5.2 血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応解析 39
2.7.2.3.5.3 血漿中 p-tau181 の暴露-反応解析 42
2.7.2.3.5.4 タウ PET の暴露-反応解析 45
2.7.2.3.6 安全性における暴露-反応解析 46
2.7.2.3.6.1 ARIA-E 46
2.7.2.3.6.2 ARIA-H 48
2.7.2.3.7 暴露-反応関係に対する *APOE4* 遺伝子型の影響 49
2.7.2.3.7.1 CDR-SB の暴露-反応に対する *APOE4* 遺伝子型の影響の探索的評価 49
2.7.2.3.7.2 アミロイド PET の暴露-反応に対する *APOE4* 遺伝子型の影響の評価 50
2.7.2.3.7.3 ARIA-E の暴露-反応に対する *APOE4* 遺伝子型の影響の評価 50
2.7.2.3.7.4 ARIA-H 単独の暴露-反応に対する APOE4 遺伝子型の影響の評価 51
2.7.2.4 特別な試験 53

臨床薬理試験の略号一覧表

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	アミロイドベータ
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 of Aβ(1-42) to Aβ(1-40)	Aβ(1-42)と Aβ(1-40)の比
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 with 14 tasks	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APOE4	apolipoprotein E4	アポリポタンパク E4
ARIA	amyloid-related imaging abnormalities	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion	アミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	amyloid-related imaging abnormality-cerebral microhemorrhage	アミロイド関連画像異常-脳微小出血
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}x)}$	area under the concentration-time curve from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間後までの濃度-時間曲線下面積
CDR	Clinical Dementia Rating	—
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes	—
CFB	change from baseline	ベースラインからの変化量
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CSD	clinically significant difference	臨床的に意味のある差
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
$C_{ss,min}$	minimum observed concentration at steady state	定常状態における最低濃度

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）
EC_{50}	lecanemab concentration resulting in half of the maximum drug effect	最大薬効の 50%をもたらすレカネマブ濃度
EFF	effect of lecanemab exposure	レカネマブの暴露の効果
E_{max}	maximum percent change from Baseline	ベースラインからの最大変化率
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IV	intravenous	静脈内
K_{out}	rate constant of degradation	消失（又は分解）速度定数
LEC10-BW	lecanemab 10 mg/kg biweekly	レカネマブ 10 mg/kg 隔週群
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
mAb158	murine homologous antibody of lecanemab	レカネマブのマウス相同抗体
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
MMSE	mini mental state examination	—
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
OFV	objective function value	目的関数
OLE	open-label extension	非盲検継続投与期
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
%CFB	Percent change from baseline	ベースラインからの変化率
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
p-tau181	human tau protein phosphorylated at threonine in position 181	リン酸化タウ 181
Q	inter compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q1	first quartile	第 1 四分位数
Q3	third quartile	第 3 四分位数
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SE	standard error	標準誤差
SLP	disease progression rate	疾患進行速度
SUVr	standard uptake value ratio	—
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t-tau	total tau	総タウ
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間

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）
$t_{ss,max}$	time at which the highest drug concentration occurs at steady state	定常状態における最高濃度到達時間
t-tau	total tau	総タウ
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

レカネマブ（BAN2401）は，新規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（mAb）であり，アルツハイマー病（AD）を対象に開発中である。本申請は，早期 AD 患者（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］）に対するレカネマブの承認取得を目的とするものである。

レカネマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生され，可溶性 Aβ 凝集体に選択的に結合して，AD 患者の脳内アミロイド斑を除去するとともに，シナプス機能の障害を引き起こす可溶性 Aβ 凝集体を中和・除去すると考えられている。

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。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。脳内アミロイドに対するレカネマブの効果は，アミロイド陽電子放出断層撮影（アミロイド PET）画像を用いて評価した。脳内アミロイドの除去により，Aβ 凝集のダイナミクスが変化し，Aβ モノマーの量が変化する可能性があるため，レカネマブの標的への結合を裏付ける目的で血漿中の Aβ 濃度の変化を探索した。さらに，AD 病理の下流に及ぼすレカネマブの影響については，血漿中において，タウ病理のバイオマーカーの一つである 181 番目のアミノ酸であるスレオニンがリン酸化されたヒトタウタンパク質（p-tau181）を含むバイオマーカーを用いて探索した。レカネマブの効果により，脳アミロイド病理の下流にあるこれらの病理学的バイオマーカーの蓄積を減少又は減速させると考えられる。

レカネマブの臨床薬理評価として，以下を目的として実施した。

- レカネマブの薬物動態特性の把握
- レカネマブの暴露と臨床的有効性の評価指標（Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes [CDR-SB]，AD Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks [ADAS-Cog14]）との関係の評価
- レカネマブの暴露と安全性の指標（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アミロイド関連画像異常-出血［ARIA-H］［以降：ARIA-H 単独］）との関係の評価
- レカネマブの暴露と薬力学/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 p-tau181，及びタウ PET）との関係の評価
- レカネマブの薬物動態及び暴露-反応関係に及ぼす内因性要因（年齢，人種，性別等）の影響の評価
- 外因性要因（製造方法／製剤）がレカネマブの薬物動態に及ぼす影響の評価

AD 治療薬としてのレカネマブの主要な薬力学評価をサポートする目的で，レカネマブ及びレカネマブのマウスサロゲート抗体（mAb158 及び rec158）を用いて，in vitro 及び in vivo 試験を行った。非臨床試験は，ICH S6(R1)及び ICH M3(R2)ガイドラインに基づき行った。In vitro 薬理実験より，レカネマブ及び mAb158 は，ともに Aβ を中和する作用があることが示された。

主要な臨床薬理評価結果を以下に述べる。

薬物動態

- 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。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。
- 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，抗レカネマブ抗体（以下，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。
- レカネマブのクリアランスは ADA 発現時に 13%増加したが，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はなかった。
- ADA のタイター（以下，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。
- 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。
- 投与中断又は複数回連続して投与できなかった場合，10 mg/kg 隔週投与再開後 4～6 週で治療濃度域に達することが可能であると考えられた。
- 臨床試験で使用された製剤間での静脈内投与後のレカネマブの暴露は同様であった。

有効性に関する暴露-反応解析

有効性に関する暴露-反応解析として，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の暴露-反応モデルを構築した。まず，BAN2401-G000-301 試験（301 試験）の Core Study（以下，Core）及び BAN2401-G000-201（201 試験）Core においてプラセボを投与された被験者のデータを用いて，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の経時的な疾患進行を記述する疾患進行モデルをそれぞれ作成した。次に，プラセボ群とレカネマブ群の両者を含む全被験者のデータを用いて，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 に対して暴露-反応モデルを構築し，疾患進行に対するレカネマブの暴露の影響を検討した。

- 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濃度（$C_{ss,av}$）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%）疾患進行速度が抑制された。
- 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 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。
- レカネマブはアポリポタンパク E（APOE）の ε4 対立遺伝子（*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）に関係なく，CDR-SB を指標とした疾患進行に対する抑制効果が期待できることが示唆された。ただし，レカネマブの薬剤効果のパラメータの Eta シュリンケージの値は大きく，さらにレカネマブを投与した *APOE4* ホモ接合型キャリアの割合は全体の被験者数に対して小さいため，本結果の解釈には注意が必要である。

- 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。レカネマブの暴露及び共変量で調整した際，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の疾患進行速度に対して *APOE4* 保因状況（ノンキャリア又はキャリア）の有意な影響は認められなかった。また，年齢，性別，体重，人種（アジア人又はそれ以外の人種）についても，疾患進行速度に対する有意な影響は認められなかった。
- 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。
- 軽度 AD-D 患者は，MCI due to AD 患者と比較して，ベースラインの CDR-SB は 53%，ADAS-Cog14 は 19%高かった。
- アジア人のベースラインの CDR-SB はその他の人種と比較して 10%低く，ADAS-Cog14 は 13%高かった。ベースラインの ADAS-Cog14 に対して，年齢及びベースライン時の AD 症状改善薬の併用の有無は統計的に有意な影響が認められたものの，その影響は小さく臨床的に意味のあるものではなかった。

<u>薬力学</u>

アミロイド PET の暴露-反応解析：

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）の関係は，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。
- *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 の有無及び抗レカネマブ中和抗体（以下，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* ノンキャリアよりアミロイド PET のベースラインが約 28%高かった。
- 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。

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 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。

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入れられた。
- 検討した共変量である年齢，体重，人種，性別，*APOE4* 保因状況，ADA 及び中和抗体の有無，疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D），ベースラインの MMSE スコアはいずれも薬剤効果に影響を及ぼさなかった。
- ベースラインの血漿中 p-tau181 濃度に対して，体重，ベースラインの MMSE スコア，及び *APOE4* 保因状況は有意な影響が認められた。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 p-tau181 の変化に及ぼす影響は，臨床的意義がない程度であると考えられた。
- 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 分解の半減期の推定値（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。

<u>安全性における暴露-反応解析（ARIA-E 及び ARIA-H 単独）</u>

- ARIA-E の発現率は，レカネマブの定常状態での最高血清中濃度（$C_{ss,max}$）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。

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

免疫原性の結果

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（添付資料 5.3.5.3.9 7 項）。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要

ヒト生体試料を用いたレカネマブのヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績を概要文 2.6.4.4.2 項又は概要表 2.6.5.6 項に示し，本項ではこれら試験の結果の概要を記した。

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

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

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

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

レカネマブの臨床試験は，5 つの臨床試験が完了又は進行中である。臨床薬理試験及び臨床第 2 相及び 3 相試験の一覧表を表 2.7.2-1 に，概要を以下に示した。

臨床第 1 相試験としては，3 試験が完了している。

- BAN2401-A001-101 試験（101 試験）は，軽度から中等度の probable AD-D と臨床的に診断された被験者を対象に実施した。用量漸増単回投与（SAD）パートでは，0.1，0.3，1，3，10，15 mg/kg 又はプラセボを投与し評価した。用量漸増反復投与（MAD）パートでは，0.3，

1，3 mg/kg を月 1 回，10 mg/kg を隔週で投与し（0.3 mg/kg，1 mg/kg 及び 3 mg/kg：4 週間に 1 回投与で合計 4 回，10 mg/kg：2 週間に 1 回投与で合計 7 回），プラセボと比較した。レカネマブを生理食塩水 100～250 mL（薬剤濃度により異なる）で希釈し，60～75 分間かけて点滴静脈内投与した。

- BAN2401-J081-104（104 試験）は，日本人の早期 AD 患者を対象に実施した。104 試験では，レカネマブ 2.5，5，10 mg/kg 又はプラセボを 60±10 分かけて静脈内投与した。初回投与後 6 週間休薬し，その後隔週で 5 回の計 6 回，レカネマブ又はプラセボを投与した。
- BAN2401-A001-004 試験（004 試験）は，健康な被験者にレカネマブを単回皮下投与した際の絶対的なバイオアベイラビリティを評価する試験である。

上記の臨床薬理試験に加え，臨床第 2 相試験の 201 試験 Core 及び臨床第 3 相試験の 301 試験 Core で薬物動態及び薬力学データを取得し，Core が完了した。

201 試験 Core では，反応適応的無作為化デザインを採用し，早期 AD 患者におけるレカネマブの有効性，安全性，及び忍容性を評価した。201 試験では，2.5 mg/kg 隔週，5 mg/kg 月 1 回，5 mg/kg 隔週，10 mg/kg 月 1 回，10 mg/kg 隔週又はプラセボ投与を 18 ヵ月行った。

301 試験 Core は，早期アルツハイマー病患者対象のプラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。レカネマブ 10 mg/kg 隔週を 18 ヵ月間投与し，安全性及び有効性を評価した。

以下の 2 試験の非盲検継続投与（OLE）期（以下，OLE）は継続中である。

- 201 試験の OLE では，全被験者に 10 mg/kg 隔週投与を実施した結果を評価する。
- 301 試験 OLE では，全被験者に 10 mg/kg 隔週投与を実施した結果を評価する。

表 2.7.2-1　臨床試験一覧

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 SAD 及び 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）

2.7.2.1.3 母集団薬物動態及び暴露-反応解析の概要

2 つの第 1 相試験（101 試験及び 104 試験），第 2 相試験（201 試験 Core 及び OLE），第 3 相試験（301 試験 Core 及び OLE）の血清中濃度を統合したデータを用いて，母集団薬物動態解析によりレカネマブの薬物動態を評価した。共変量（例えば，人口統計学的特性）がレカネマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。レカネマブの暴露は，各被験者の投与履歴と薬物動態パラメータの事後推定値を用いて最終的な母集団薬物動態解析モデルから算出した。

次に，モデルにより推定したレカネマブの暴露と主要な臨床的有効性の評価指標である CDR-SB 及び ADAS-Cog14（301 試験 Core 及び 201 試験 Core の統合データ），安全性の指標である ARIA-E（301 試験 Core 及び 201 試験 Core の統合データ）及び ARIA-H 単独（301 試験 Core のデータ），薬力学的バイオマーカーのアミロイド PET（センチロイドスケール），血漿中 Aβ42/40 比，及び血漿中 p-tau181 濃度（301 試験 Core 及び OLE 並びに 201 試験 Core 及び OLE の統合データ）との関係について視覚的又は暴露-反応モデルを用いて評価した。

解析の目的を以下に示す。

- レカネマブの母集団薬物動態特性を明らかにし，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及び外因性要因を特定する。
- レカネマブの暴露-反応関係を理解し，適切な投与量と投与方法を決定する。
- モデルで予測されるレカネマブの血清中暴露と臨床的有効性の評価指標（CDR-SB 及び ADAS-Cog14）との経時的な関係を検討し，その関連性について暴露-反応モデルで解析する。
- モデルで予測されるレカネマブの血清中暴露と ARIA-E 及び ARIA-H 単独の関連性について，視覚的又は暴露-反応モデルを用いて解析する。
- モデルで予測されるレカネマブの血清中暴露と脳内アミロイド PET，血漿中 Aβ42/40 比，及び血漿中 p-tau181 濃度との経時的な関係を暴露-反応モデルで解析する。
- モデルで予測されるレカネマブの血清中暴露とタウ PET との関係を探索する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験

ヒト生体試料を用いたレカネマブのヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績の概要を 2.7.2.1.1 項に記した。In vitro 試験一覧を表 2.7.2-2 に示した。検討された in vitro 試験は，レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合あるいは血球への移行の評価であった。

表 2.7.2-2 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

Study No.	Study Title	CTD Location
Other Studies		
EIS-R1912R1	BAN2401 Partition in Plasma and Blood	5.3.2.3.1

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

AD 患者を対象とした 101 試験及び 104 試験の概要を以下に示した。その他の臨床薬理試験としては，健康成人を対象とした皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価するための試験（004 試験）を実施した。004 試験の薬物動態評価の結果は 2.7.1.2.2 項に記載した。

2.7.2.2.2.1 臨床第 1 相試験（AD 患者及び健康成人を対象とした試験）

2.7.2.2.2.1.1 101 試験（完了）

試験名

軽度から中等度のアルツハイマー病による認知症（AD-D）患者を対象に，レカネマブの静脈内投与時の安全性，忍容性，免疫原性，薬力学効果及び薬物動態の検討を目的とした，無作為化二重盲検プラセボ対照，用量漸増単回投与及び反復投与試験

目的

用量漸増単回投与：

主要目的は，レカネマブを単回静脈内投与した際の安全性及，忍容性，血清中及び CSF 中のレカネマブの薬物動態，並びに免疫原性（血清中 ADA の発現）の評価であった。

用量漸増反復投与：

主要目的は，レカネマブを月 1 回投与で 4 回，又は最高用量を隔週投与で 7 回静脈内投与した際の安全性及び忍容性，血清中及び CSF 中のレカネマブの薬物動態，免疫原性の評価，並びに Aβ プロトフィブリル，Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-x)を含む CSF 中又は血漿中バイオマーカーに対する効果の評価であった。

試験デザイン及び方法

本治験は，SAD と MAD の 2 つのパートで構成された。SAD パート及び MAD パートの無作為化は，スクリーニング期間中に被験者が非造影脳磁気共鳴画像法（MRI）検査を受けた後に行われた。SAD パートでは，成人の軽度から中等度の AD-D 患者 48 例（各コホート 8 例）を，レカネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 3：1 の比で無作為に割り付け，治験薬を 60～75 分間かけて単回静脈内投与した。投与群は，連続的に用量漸増単回投与する 6 つのコホート（0.1 mg/kg，0.3 mg/kg，1 mg/kg，3 mg/kg，10 mg/kg 及び 15 mg/kg）で構成され，12 例の被験者にプラセボを投与した。

MAD パートでは，32 例の被験者は，レカネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 3：1 の比で無作為に 4 つのコホート（各コホート 8 例）に割り付けられ，4 週間に 1 回投与する 0.3 mg/kg，1 mg/kg，3 mg/kg は計 4 回，隔週投与の 10 mg/kg は計 7 回投与することとした。8 例の被験者にプラセボを投与した。試験デザインの詳細は，2.7.6.1.1 項に記載した。

結果

SAD パートの血清中のレカネマブ濃度：

SAD パートのコホート 1～6 の Day 1 の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-3 に示した。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値は，レカネマブの用量増加に伴い概ね比例して上昇した（図 2.7.2-1）。

レカネマブを約 1 時間で単回静脈内投与した際の t_{max} の中央値は，投与開始後 1.78～2.20 時間であった（表 2.7.2-3）。レカネマブ 0.3～15 mg/kg の単回投与では，一次消失を伴う薬物動態特

性を示した。投与後にレカネマブの血清中濃度を測定できた時点が限られていたため，レカネマブの $t_{½}$の平均値は高用量を投与された被験者のみ推定可能であった。3，10，及び 15 mg/kg 投与時の $t_{½}$の平均値は，それぞれ 83.5 時間（3.5 日），165 時間（6.9 日），174 時間（7.3 日）であった。高用量では血清中濃度を測定できた時間が長くなったことに伴い，$t_{½}$が若干長くなる傾向が認められた)。

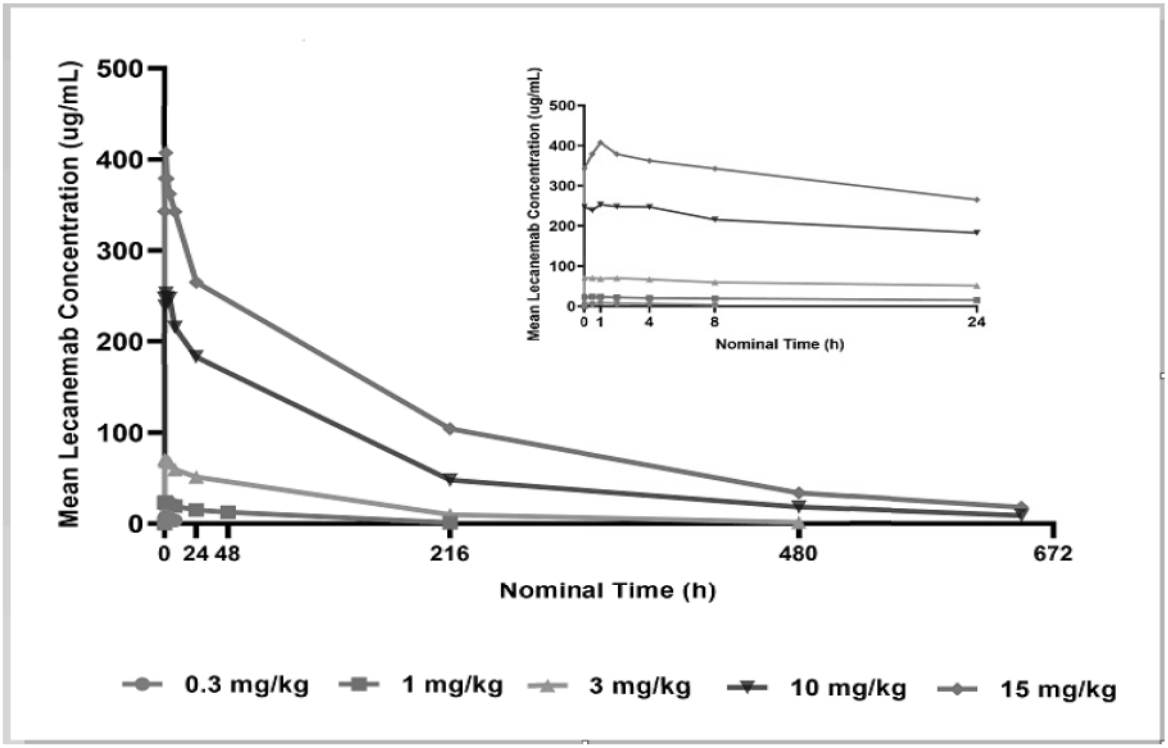


図 2.7.2-1　レカネマブを単回静脈内投与したときの平均血清中レカネマブ濃度推移（PK 解析対象集団）（101 試験）

各コホート 6 例
投与終了時を 0 時間とした

（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 14.2.1.1.1 を引用）

表 2.7.2-3　レカネマブを単回静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）（101 試験）

Cohort[a,b]	Dose (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)		t_{max} (hours)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (µg•h/mL)		$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg•h/mL)		$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µg•h/mL)		$t_{1/2}$ (hours)	
		Mean (SD)	CV%	Median (min, max)	Mean (SD)	CV%	Mean (SD)	CV%	Mean (SD)	CV%	Mean (SD)	CV%
SAD2	0.3	8.50 (2.42)	25.3	2.20 (1.50, 5.00)	136[c]	NC[c]	43.8 (21.1)	60.3	NC	NC	NC	NC
SAD3	1	24.7 (3.62)	14.7	1.78 (1.28, 5.00)	432 (99.6)	22.2	1090 (959)	67.8	NC	NC	103[d]	NC
SAD4	3	74.2 (11.1)	14.8	1.83 (1.22, 5.20)	1390 (140)	9.75	7170 (1320)	20.6	7430 (1210)	17.7	83.5 (13.7)	18.5
SAD5	10	264 (32.4)	12.4	2.00 (1.23, 5.13)	5010 (550)	11.0	35700 (6070)	19.2	38000 (7340)	22.0	165 (45.5)	29.8
SAD6	15	418 (54.5)	13.1	2.00 (2.00, 3.00)	7630 (593)	8.06	62000 (14700)	26.2	66900 (17600)	29.8	174 (36.1)	22.5

CV% = 変動係数（%）, min = minimum, max = maximum, NC = データ不足のため算出せず
a: SAD1 コホート（0.1 mg/kg）ではデータ不足のため，薬物動態パラメータは算出しなかった
b: 各コホート 6 例
c: n=2 のため標準偏差及び変動係数は算出せず
d: n=1

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 15 及び Table 14.2.2.1.1 を引用）

MAD パートの血清中レカネマブ濃度：

レカネマブを月 1 回 0.3～3 mg/kg（MAD1～MAD3）で最大 4 回投与した際及び隔週で 10 mg/kg（MAD4）を最大 7 回投与した際，血清中レカネマブの t_{max} の中央値は，初回投与時は投与開始後 1.67～2.08 時間であり，最終投与時（1.61～2.32 時間）と同様であった。レカネマブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値は，初回投与後 0.3～10 mg/kg の範囲及び月 1 回反復投与時の最終投与後（4 回目）の 0.3～3 mg/kg の範囲でレカネマブの投与量にほぼ比例して増加した。レカネマブは一次消失を伴う薬物動態特性を示し，レカネマブの $t_{½}$の平均値は，105～133 時間（4.4～5.5 日）であった（表 2.7.2-4）。0.3～3mg/kg の範囲で月 1 回 4 回投与したところ，血清中レカネマブの明らかな累積は認められなかった。

MAD4 コホート（10 mg/kg の隔週投与）では，7 回投与のうちの 3 回目（約 6 週間後）に定常状態に達した（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 5）。定常状態における最低血清中濃度（$C_{ss,min}$）は 40 µg/mL であった。AUC に基づいて算出された累積係数は 1.39 であった（添付資料 5.3.4.2.1 の Listing 16.2.6.2）。

表 2.7.2-4　レカネマブを反復静脈内投与したときの初回又は最終投与時のレカネマブの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）（101 試験）

Cohort (Dose Level, mg/kg)[a]	Dose Day	In-fusion No.	C_{max} (μg/mL)		t_{max} (hours)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg•h/mL)		$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (μg•h/mL)		$t_{½}$ (hours)	
			Mean (SD)	CV%	Median (min, max)	Mean (SD)	CV%	Mean (SD)	CV%	Mean (SD)	CV%
MAD1 (0.3) Monthly	1	1	7.62 (0.63)[b]	8.44	1.75 (1.00, 2.02)[b]	156 (12.1)[c]	7.73	NA[d]	NA[d]	NC	NC
	84	4	7.26 (1.53)	20.7	2.32 (1.03, 5.42)	133 (23.4)	17.0	NA[d]	NA[d]	NC	NC
MAD2 (1.0) Monthly	1	1	30.9 (3.54)	12.0	2.00 (1.00, 3.22)	548 (68.9)	12.7	NA[d]	NA[d]	133 (20.6)[e]	15.7[e]
	84	4	30.6 (4.59)[e]	15.6	1.61 (1.17, 5.07)[e]	470 (110)[c]	25.1	NA[d]	NA[d]	NC	NC
MAD3 (3.0) Monthly	1	1	81.4 (16.2)	20.1	2.08 (1.00, 5.53)	1380 (339)	25.1	NA[d]	NA[d]	133 (27.4)	20.7
	84	4	68.8 (8.98)[b]	13.9	2.10 (1.67, 2.42)[b]	1220 (132)[b]	11.3	NA[d]	NA[d]	NC	NC
MAD4 (10) Biweekly	1	1	267 (61.8)	21.1	1.67 (1.27, 3.08)	4750 (1210)	23.9	27200 (8820)	30.5	105 (22.1)	23.5
	84	7	307 (70.2)	21.5	1.88 (1.13, 3.10)	5720 (1230)	19.6	37700 (9110)	25.5	127 (29.9)	24.2

CV% = coefficient of variance, min = minimum, max = maximum, NA = 該当せず, NC = データ不足のため平均値（標準偏差）は算出せず

a: 各コホート 6 例

b: n=5

c: n=3

d: MAD1，MAD2，及び MAD3 ではほとんど又は累積せず，定常状態に到達しなかったため，算出せず

e: n=4

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.2.2.1.2 及び Table 14.2.2.1.3 を引用）

CSF 中レカネマブ濃度：

レカネマブ（15 mg/kg）の単回投与後，又は 0.3，1，3 mg/kg の月 1 回投与の 4 回目の投与後の 24 時間の CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率（%）の平均値は 0.040%～0.076%であった。10 mg/kg を隔週で 7 回投与したとき，7 回目の投与（最終投与）後 24 時間又は 14 日の CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率（%）は 0.13%～0.29%であった（表 2.7.2-5）。

表 2.7.2-5 SAD6, MAD1～4 におけるレカネマブの血清中濃度に対する CSF 中濃度の比（PK 解析対象集団）（101 試験）

	Day 2[a] or Day 85[b] 24 Hours After Final Dose Mean (SD)		Day 10[a] or Day 98[c] 10[a] or 14[c] days Postdose of Final Dose Mean (SD)	
Cohort / Dose	CSF (ng/mL)	CSF:Serum Ratio (%)	CSF (ng/mL)	CSF:Serum Ratio (%)
SAD6 (15 mg/kg) (N = 6)	96.3 (45.1)	0.043 (0.032)	72.2, 624[d]	0.07, 0.81[d]
MAD1 (0.3 mg/kg Monthly) (N = 6)	3.47 (2.13)	0.076 (0.045)	CSF not collected	
MAD2 (1 mg/kg Monthly) (N = 6)	8.89 (5.31)	0.040 (0.027)		
MAD3 (3 mg/kg Monthly) (N = 6)	25.0 (13.3)	0.058 (0.038)		
MAD4 (10 mg/kg Biweekly) (N = 6)	263 (106)	0.133 (0.032)	116 (109)	0.290 (0.140)

a: SAD6 では CSF は Day 2（投与後 24 時間）及び Day 10 に採取した
b: MAD1～4 では CSF は Day 85（最終投与後 24 時間）に採取した
c: MAD4 では CSF は Day 98（7 回目の投与［最終投与］から 14 日目）に採取した
d: 15 mg/kg 群では，3 例での採取が行われる予定であったが，2 例のみ Day 10 に CSF の採取が行われた。1 例は誤って Day 2 に採取が行われた。Day 10 に CSF が採取された 2 例のうち，1 例の CSF 中レカネマブ濃度は 624 ng/mL（血清中濃度に対する CSF 中濃度の比は 0.81%）であり，他の被験者のデータと比較すると外れ値であるため，Day 10 の CSF 中濃度は平均値を算出せず，2 例の個別値を示した。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 19 及び Table 20 を引用）

結論

- 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
- 1 mg/kg 以上の用量を投与した際のレカネマブの $t_{½}$ の平均は 5～7 日であった
- 0.3，1 及び 3 mg/kg を月 1 回反復投与後の暴露の累積は，半減期から推定されるとおりごくわずかか，又は全く認められなかった。10 mg/kg の隔週投与では，3 回目の投与後に定常状態に達し，定常状態の最低血清中濃度は約 40 μg/mL，累積係数は 1.39 であった
- レカネマブ（15 mg/kg）の単回投与後 24 時間，又はレカネマブの 0.3，1 及び 3 mg/kg の月 1 回投与の際の 4 回目投与後 24 時間の時点における CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率は約 0.040%～0.076%であった。10 mg/kg を隔週で 7 回投与したとき，7 回目投与後から 24

時間又は 14 日の CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率は約 0.13%～0.29%であった
- レカネマブの 10 mg/kg（隔週）までの用量を 14 週間静脈内投与した際のレカネマブの忍容性は良好であった

2.7.2.2.2.1.2 104 試験（完了）

試験名

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度アルツハイマー型認知症患者を対象としたレカネマブの反復静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，免疫原性，薬力学的効果の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

目的

主要目的は，日本人のアルツハイマー病（AD）による軽度認知障害（MCI due to AD）及び軽度アルツハイマー型認知症患者に，レカネマブを反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討することであった。

副次目的は，レカネマブを反復静脈内投与した際の血清及び CSF 中のレカネマブの薬物動態，免疫原性，CSF 中のバイオマーカー（Aβ[1-40]，Aβ[1-42]等）に与える影響，並びに安全性，忍容性及び薬力学的効果に及ぼすアポリポタンパク E4（*APOE4*）対立遺伝子の影響を検討することであった。

治験方法

本治験は，合計 24 例（各コホート 8 例）の MCI due to AD 及び軽度アルツハイマー型認知症患者を対象とした，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験であった。本治験は，レカネマブの 3 用量（2.5，5，10 mg/kg）の安全性，忍容性，薬物動態等を評価する 3 つのコホートで構成された。各コホートは観察期（無作為化前），治療期（無作為化から最終投与まで）及びフォローアップ期（最終投与以降）で構成された。コホート 1，2 及び 3 では，それぞれレカネマブの 2.5，5 及び 10 mg/kg を投与した。

観察期は治療期開始前（初回投与日）の 60 日間とし，被験者の適格性を評価した。適格性が確認された被験者は，レカネマブ群又はプラセボ群に 3：1 の比でコホートごとに無作為に割り付けられた。治療期では初回投与後 6 週間休薬した。その後隔週で 5 回（8 週間）の計 6 回，レカネマブ又はプラセボを 60±10 分間かけて点滴静脈内投与して安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。8 週間のフォローアップ期では，反復投与終了後の安全性を評価した。

試験デザインの詳細は，2.7.6.2.1 項に記載した。

結果

SAD の結果：

レカネマブを単回静脈内投与した際の薬物動態は，2.5～10 mg/kg の用量範囲で線形であった。レカネマブの t_{max} は投与終了直後の 1 時間から 4.90 時間の範囲で，中央値は約 2 時間であった。$t_{½}$，CL，分布容積（V_{ss}）の平均値は投与量によらず同様であった。2.5～10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合の $t_{½}$の平均値は 149～159 時間（6.2～6.6 日）であった（図 2.7.2-2 及び表

2.7.2-6)。

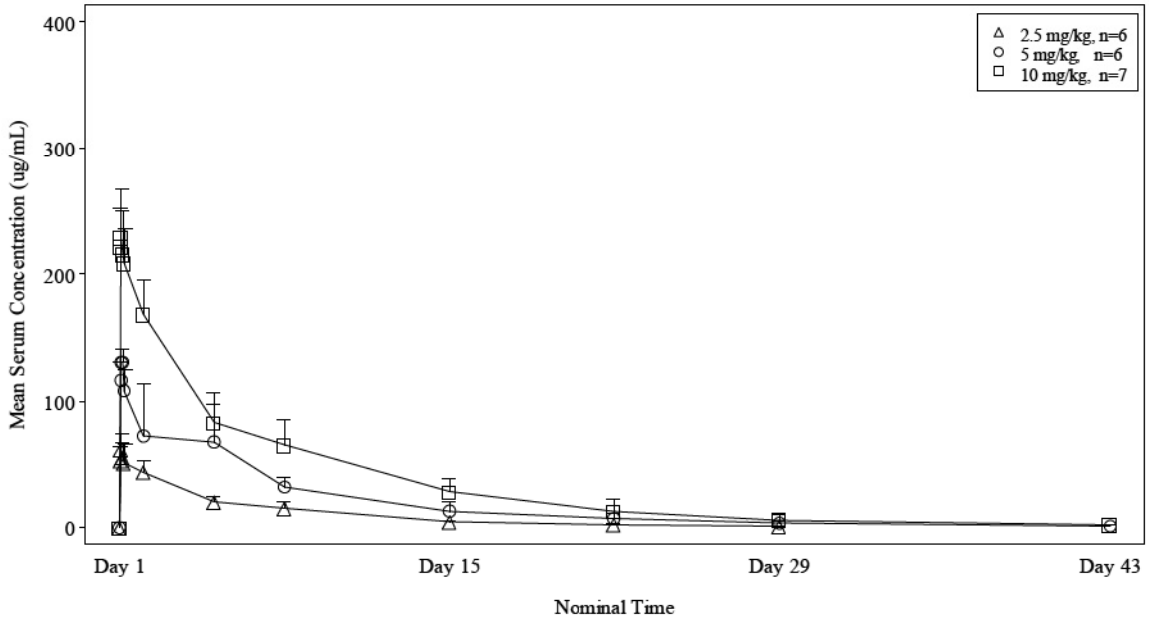


図 2.7.2-2 レカネマブを単回静脈内投与したときの平均血清中レカネマブ濃度推移（線形表示）（PK 解析対象集団）（104 試験）

PK 解析対象集団: N=19
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す

（添付資料 5.3.4.2.3 の Figure 3 を引用）

表 2.7.2-6　レカネマブを単回静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）（104 試験）

PK Parameter	Lecanemab		
	2.5 mg/kg (N = 6)	5 mg/kg (N = 6)	10 mg/kg (N = 7)
C_{max} (µg/mL)	64.2 (13.6)	133 (9.14)	235 (34.1)
t_{max} (h)	2.140 (1.07, 4.90)	2.055 (1.95, 3.12)	2.080 (1.07, 2.87)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg•h/mL)	7070 (1180)	17800 (6640)	32600 (9780)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (µg•h/mL)	1140 (243)	2420 (428)	4550 (639)
$AUC_{(0\text{-}336h)}$ (µg•h/mL)	6220 (1170)	14900 (4410)	26800 (6430)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µg•h/mL)	7320 (1120)	18200 (6970)	33000 (9800)
$t_{½}$ (h)	153 (30.0)	149 (52.0)	159 (16.0)
CL (L/h/kg)	0.000349 (0.0000531)	0.000310 (0.000117)	0.000325 (0.0000934)
V_{ss} (L/kg)	0.0620 (0.0155)	0.0531 (0.0137)	0.0619 (0.0122)

PK 解析対象集団:　N=19
表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 12 を引用）

MAD の結果：

レカネマブの血清中濃度は，投与量の増加に伴いほぼ比例して増加した。$t_{ss,max}$ はほとんどの被験者で投与開始後 1 時間（投与終了時）又は 2 時間であった。隔週の反復投与開始後，5 回の投与のうち 3 回目～4 回目の投与後に定常状態に到達した。C_{max} に基づく累積係数（R_{ac}）は 1.12～1.31 であり，AUC に基づく R_{ac} は 3 用量で約 1.5 であった（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7　レカネマブを隔週で計 5 回反復静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）（104 試験）

PK Parameter	Lecanemab		
	2.5 mg/kg (n=6)	5 mg/kg (n=5)[a]	10 mg/kg (n=6)[b]
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	72.8 (19.4)	154 (26.3)	299 (45.7)
$t_{ss,max}$ (h)	1.150 (1.03, 2.15)	1.920 (0.95, 2.83)	2.010 (1.00, 4.90)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg•h/mL)	1380 (268)	3050 (486)	5830 (887)
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (μg•h/mL)	8980 (1690)	22700 (7790)	39500 (7330)
$R_{ac}(C_{max})$[c]	1.12 (0.0757)	1.17 (0.189)	1.31 (0.143)
$R_{ac}(AUC)$[d]	1.45 (0.136)	1.51 (0.348)	1.59 (0.220)

表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。ただし $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　5 mg/kg 群の被験者 6 例のうち 1 例は，6 回目の投与が行われなかったため，ノンコンパートメント解析から除外した
b:　10 mg/kg 群の被験者 7 例のうち 1 例は，6 回目の投与が行われなかったため，ノンコンパートメント解析から除外した
c:　$R_{ac}(C_{max})$ =　（6 回目投与における $C_{ss,max}$）/（1 回目投与における C_{max}）
d:　$R_{ac}(AUC)$ =　（6 回目投与における $AUC_{(0\text{-}\tau)}$）/（1 回目投与における $AUC_{(0\text{-}336h)}$）
（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14 を引用）

CSF 濃度：

隔週で 4 回投与した後のレカネマブの CSF 濃度は，血清中濃度の平均 0.645%～0.803%であり，2.5～10 mg/kg の用量間で同程度であった（添付資料 5.3.4.2.3 の 11.5.1.2 項）。

主要な結論

- 2.5～10 mg/kg を単回静脈内投与したときのレカネマブの $t_{½}$の平均値は約 6.2～6.6 日であった
- 2.5～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの血清中レカネマブの暴露（C_{max} 及び AUC）は，概ね用量依存的に増加した
- 2.5～10 mg/kg を反復静脈内投与したときの定常状態の血清中レカネマブの暴露量（$AUC_{(0\text{-}\tau)}$）は，単回静脈内投与したときの $AUC_{(0\text{-}336h)}$に比べて約 50%高かった
- 2.5～10 mg/kg を反復静脈内投与したとき，3～4 回目の投与で定常状態に達した。
- CSF 中レカネマブ濃度は血清中濃度の 0.645%～0.803%（平均値）であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

母集団薬物動態解析並びに臨床的有効性の評価指標（CDR-SB 及び ADAS-Cog14），安全性（ARIA-E 及び ARIA-H 単独），画像バイオマーカー（アミロイド PET 及びタウ PET），及び液性

バイオマーカー（血漿中 Aβ42/40 比及び血漿中 p-tau181 濃度）に対するレカネマブの暴露-反応解析は，レカネマブの薬物動態並びにレカネマブの暴露と有効性，薬力学バイオマーカー及び安全性の指標との関係を評価・定量化し，臨床試験で観察された臨床反応及びバイオマーカーの変動に及ぼす因子を理解するために実施された。詳細は以下の項に示した。

2.7.2.3.1 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。

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析に使用した 101 試験，104 試験，201 試験 Core 及び OLE 並びに 301 試験 Core 及び OLE の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。21929 点の血清中濃度のうち，653 点（3.0%）は 101 試験，395 点（1.8%）は 104 試験，7991 点（36.4%）は 201 試験 Core 及び OLE，12890 点（58.8%）は 301 試験 Core 及び OLE 由来のデータであった。301 試験 OLE のデータについては，301 試験 Core でプラセボが投与され，OLE で新たにレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた 2 例の被験者を含むが，それ以外は Core と OLE ともにレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた被験者であった。21929 点の血清中濃度のうち，8595 点（39.2%）は 101 試験，104 試験及び 201 試験 Core にてプロセス A-1 製剤を投与された被験者からのものであり，13334 点（60.8%）は 201 試験 OLE，301 試験 Core 及び OLE にてプロセス B-1 製剤を投与された被験者からのものであった。また，21929 点の血清中濃度のうち，20704 点（94.4%）は採血時点の ADA が陰性，1225 点（5.6%）は ADA が陽性のものであった。

ADA の有無により層別化した 301 試験におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与後のレカネマブの血清中濃度の経時推移を図 2.7.2-3 に示した。ADA の有無にかかわらず，レカネマブ血清中濃度は同様のプロファイルを示した。

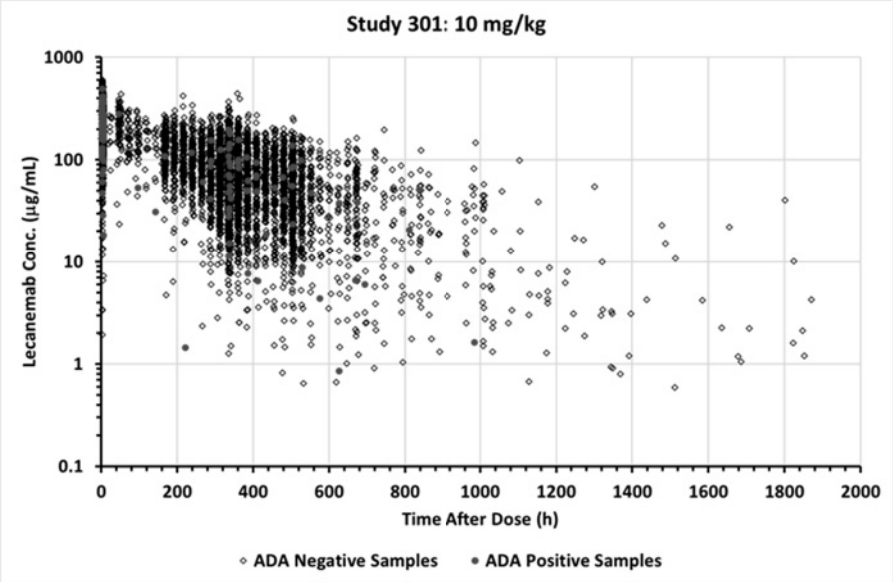


図 2.7.2-3　301 試験における 10 mg/kg 隔週投与後の ADA の有無で層別した血清中レカネマブ濃度推移

ADA = anti-drug antibodies

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 3 を引用）

2 つの第 1 相試験（101 試験及び 104 試験），201 試験 Core 及び OLE 並びに 301 試験 Core 及び OLE の血清中レカネマブ濃度データは，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で最もよく説明された。薬物動態パラメータとして，クリアランス（CL），中心コンパートメントの分布容積（V1），末梢コンパートメントの分布容積（V2），コンパートメント間クリアランス（Q），プロセス A-1 製剤に対するプロセス B-1 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（F1）を推定した。CL，V1，V2 の個体間変動は指数誤差を，個体内変動は比例誤差と絶対誤差による混合誤差を仮定した。

CL に対する共変量として，体重，年齢，アルブミン，性別，人種及び採血時点での ADA の有無と抗体価の影響を，V1 と V2 に対する共変量として体重，年齢，性別及び人種の影響を検討した。また，肝機能の指標として ALP，ALT，AST 及びビリルビン，並びに腎機能障害の指標としてクレアチニンクリアランスが CL に及ぼす影響を視覚的に評価した。

レカネマブの最終的な母集団薬物動態モデルには，統計的に有意な共変量として，CL に対して体重，アルブミン，性別及び時間依存的な ADA の有無が，V1 に対して性別，体重及び人種（日本人又はそれ以外の人種）が，V2 に対して人種（日本人又はそれ以外の人種）の影響が含まれた。最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値をブートストラップ統計量とともに表 2.7.2-8 に示した。全ての主要なモデルパラメータは良好な精度で推定され（推定値の相対標準誤差[%RSE] < 4.30%），個体内変動も小さかった。また，ブートストラップ統計量において共変量の効果の 95%信頼区間に 0 が含まれなかったことも，モデルに含まれる共変量の有意性を支持するものであった。解析結果の詳細は母集団解析報告書 CPMS-BAN2401-003R1-v1（添付資料番号 5.3.3.5.1）に記載した。

表 2.7.2-8 母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Units)	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
Clearance (CL; L/h)	0.0154	1.60	0.0154	0.0147 – 0.0160
Central volume of distribution (V1; L)	3.24	0.799	3.24	3.18 – 3.30
Peripheral volume of distribution (V2; L)	2.00	4.09	2.02	1.83 – 2.21
Inter-compartment Clearance (Q; L/h)	0.00718	4.23	0.00701	0.00155 – 0.0125
Relative Bioavailability (F1) for manufacturing Process B-1	0.904	0.750	0.904	0.890 – 0.918
Covariate Effects				
body weight on CL (exponent)	0.353	10.5	0.344	0.250 – 0.460
albumin on CL (exponent)	-0.374	9.71	-0.372	-0.482 - -0.261
females on CL (ratio)	0.791	2.17	0.791	0.758 – 0.824
ADA positive status at sample level on CL	1.13	0.860	1.13	1.09 – 1.17
body weight on V1 (exponent)	0.513	5.01	0.514	0.469 – 0.558
females on V1 (ratio)	0.868	1.04	0.868	0.853 – 0.884
Japanese on V1 (ratio)	0.920	1.58	0.920	0.896 – 0.945
Japanese race on V2 (ratio)	0.671	11.8	0.665	0.475– 0.835
Inter-individual variability (%CV)				
CL	34.9	4.36	34.8	33.3 – 36.3
Correlation CL and V1 (R: correlation coefficient)	0.144	27.9	0.145	0.0682 – 0.205
V1	12.2	6.53	12.2	11.2 – 13.1
V2	94.6	7.28	95.5	83.7 – 106
F1	8.51	21.5	8.54	5.81 – 10.6
Residual variability				
Proportional (%CV)	21.0	1.23	21.0	20.4 – 21.5
Additive (SD; mg/mL)	1.12	16.8	1.12	<0 – 1.62

ADA = anti-drug antibodies, CL = clearance, %CV = square root of variance *100, F1 = relative bioavailability, h = hour; L = liter, PK = pharmacokinetic, Q = inter-compartment clearance, RSE = relative standard error, V1 = central volume of distribution, V2 = peripheral volume of distribution.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 9 を引用）

レカネマブの CL の推定値は 0.0154 L/h と低く，個体間変動は 34.9%であった。V1 の推定値は 3.24 L であり，個体間変動は 12.2%であった。レカネマブの CL は ADA 発現時に 13%増加し，女性は男性に比べ CL が 20.9%低いと推定された。

10 mg/kg 隔週投与後の定常状態におけるレカネマブの AUC 及び C_{max} に対する共変量の影響を図 2.7.2-4 にフォレストプロットで示した。このプロットでは，体重 72 kg 及び血清アルブミン 43 g/L の男性，非日本人で，プロセス A-1 製剤を投与され，ADA が陰性の被験者を対照とし，各共変量を変化させたときの相対的な AUC 及び C_{max} の変化とその 90%信頼区間を示した。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 が 11%低かった。また，体重が 72 kg（解析対象集団の中央値）の被験者と比較して，低体重（49 kg，解析対象集団の 5%点）の被験者は AUC が 22%低く，高体重（99 kg，解析対象集団の 95%点）の

被験者は AUC が 23%高かった。プロセス B-1 製剤の相対的バイオアベイラビリティは 90.4%であり，C_{max} 又は AUC の対照に対する比の信頼区間は 0.8～1.25 の区間内であった。その他の共変量であるアルブミン，人種，ADA の影響を含め，いずれの共変量もレカネマブの C_{max} 又は AUC に顕著な影響を与えないと考えられた。

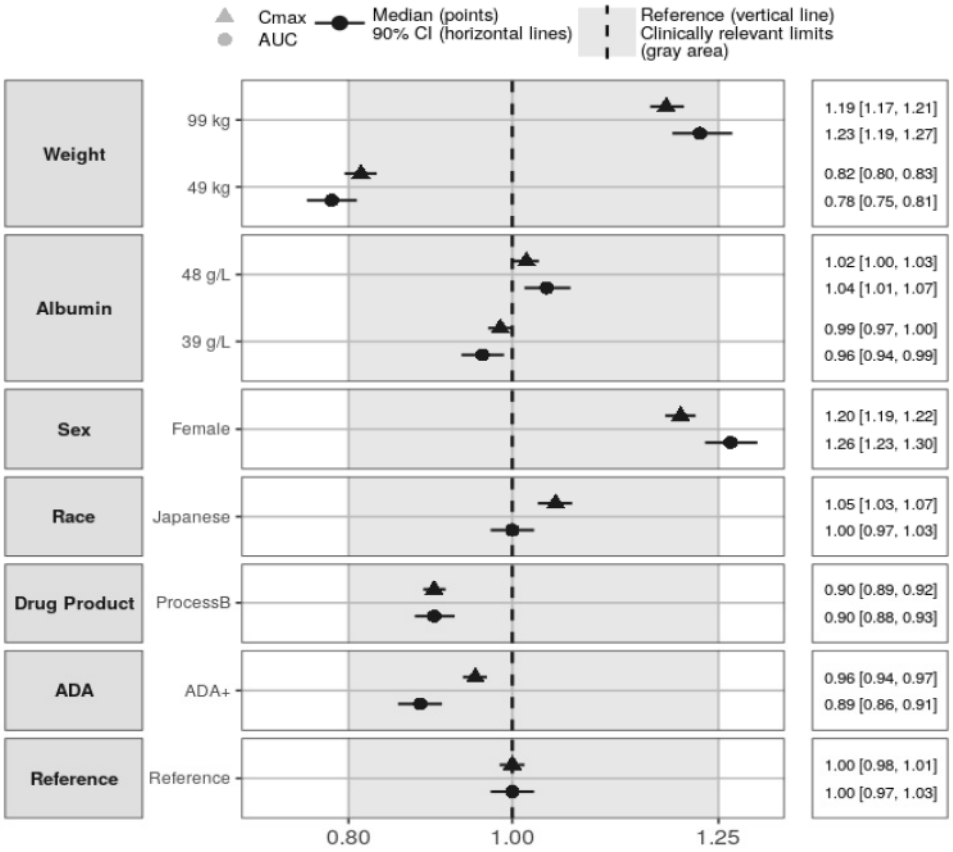


図 2.7.2-4 レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与後の定常状態におけるレカネマブの AUC 及び C_{max} に対する共変量の影響

Covariate effects are expressed as lecanemab exposures at steady-state relative to a reference subject (72 kg male, non-Japanese subject with albumin of 43 g/L who was administered Process A-1 drug product and all PK samples are ADA negative). Body weight and albumin test categories (49 and 99 kg for body weight, 39 and 48 g/L for albumin) represent the 5% and 95% percentiles of PK analysis set, respectively.
Gray area indicates the acceptance interval (0.80 - 1.25).
ADA = anti-drug antibodies, CI = confidence interval, PK = pharmacokinetic.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 5 を引用）

301 試験 Core にてレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた被験者の定常状態におけるレカネマブの $C_{ss,av}$ 及び $C_{ss,max}$ を母集団薬物動態解析モデルによって推定し，日本人集団，韓国人集団及びその他の集団で比較した結果を図 2.7.2-5 に箱ひげ図で示した。いずれのパラメータも日本人集団では，日本人及び韓国人を除くその他の集団の値と比較してやや低い傾向が認められたが，その差は個体間変動の範囲内と考えられた。

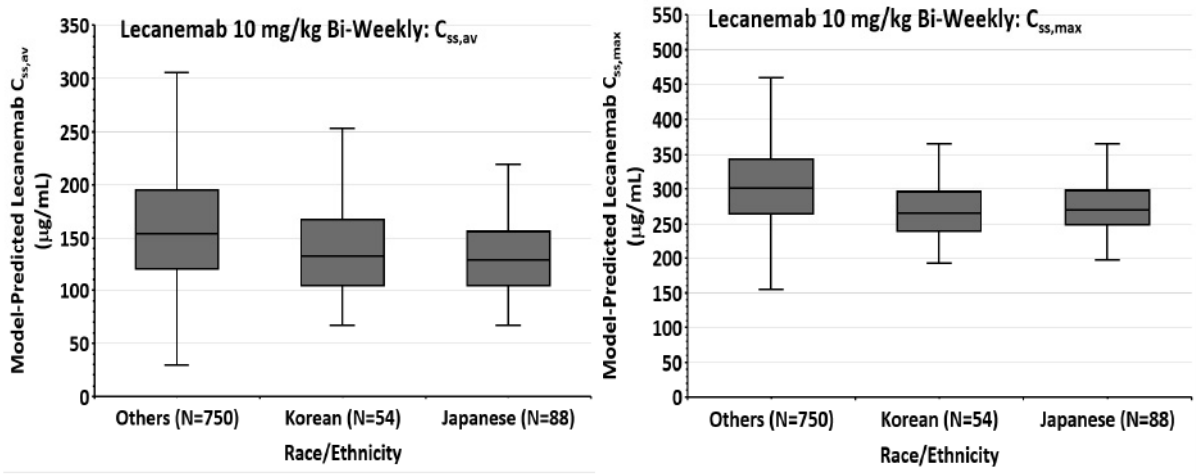


図 2.7.2-5 301 試験 Core におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与後の定常状態における $C_{ss,av}$，$C_{ss,max}$ のモデル推定値の箱ひげ図（日本人集団，韓国人集団及びその他の集団の比較）

$C_{ss,av}$ = average steady-state concentration, $C_{ss,max}$ = maximum concentration at steady-state

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 33 を引用）

レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与後の血清中レカネマブ濃度の予測値を図 2.7.2-6 に示した。第 1 相試験の結果と同様にレカネマブは 3～4 回の投与で定常状態に達すると推定され，投与を中断した場合や複数回連続して投与ができなかった場合でも投与再開後 4～6 週間で治療濃度域に達することが可能であると考えられた。

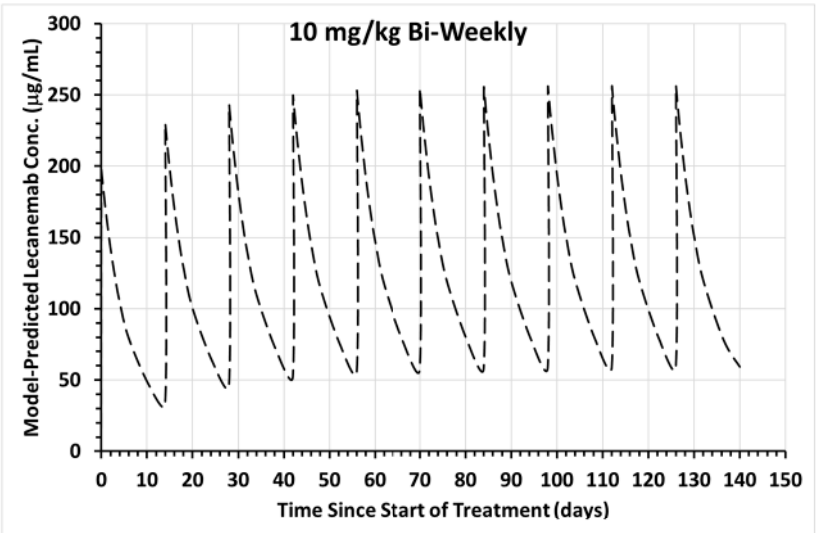


図 2.7.2-6 レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与後の血清中レカネマブ濃度推移の予測値

The PK profile for a typical 72 kg non-Japanese male subject with an albumin of 43 g/L receiving manufacturing Process B 1 for whom all PK samples are ADA negative.
ADA = anti-drug antibodies, PK = pharmacokinetic.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 6 を引用）

2.7.2.3.3 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により，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。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 CL が 20.9%低いと推定された。体重，性別，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（ALP，ALT，AST 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（2.7.2.3.2 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，アルブミンの顕著な影響は認められず，女性は男性に比べ，レカネマブの 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。人種（日本人又はそれ以外の人種）が共変量となったが，301 試験 Core に割り付けられた日本人集団の人口統計学的特性は，体重の平均値が 55.76 kg であり，全体集団の 71.11 kg と比較して低かったことを除き，全体集団と概して同様であった。10 mg/kg 隔週投与後の定常状態において，非日本人に対する日本人の C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は，0.97～1.07 であり，生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の区間内に入った。基準とした体重 72 kg（解析対象集団の中央値）の場合と比較し，体重が低い 49 kg（解析対象集団の 5 パーセンタイル点）の場合では C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は 0.75～0.83，体重が重い 99 kg（解析対象集団の 95 パーセンタイル点）の場合では 1.17～1.27 となり，いずれも C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 とほぼオーバーラップした。したがって，人種（日本人又はそれ以外の人種）及び体重は本薬の C_{max} 及び AUC に顕著な影響を与えなかった。

以上のことから，レカネマブの母集団薬物動態解析において，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。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は低いと考えられた。また，以下の理由から，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。

- レカネマブの消失が内因性の免疫グロブリンと同様に異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解される。
- 本薬は高分子化合物（分子量：約 150,000）であり，未変化体として腎臓から排泄される可能性は低いと考えられる。
- 母集団薬物動態解析において，肝機能の指標として ALP，ALT，AST 及びビリルビン，並びに腎機能障害の指標としてクレアチニンクリアランスが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，いずれもレカネマブの薬物動態パラメータに対して影響を及ぼさないと考えられた。

なお，レカネマブの薬物動態における国内外差については，ノンコンパートメント解析により算出した薬物動態パラメータに基づく評価も行った。101 試験及び 104 試験のデータを用いて，

10 mg/kg 単回投与又は 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を日本人と非日本人間で比較した。表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示したように，10 mg/kg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$並びに 10 mg/kg 隔週投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$は日本人と非日本人で類似していた。ノンコンパートメント解析に基づくレカネマブの薬物動態に明確な国内外差は認められず，母集団薬物動態解析の結果と矛盾しない結果となった。

表 2.7.2-9 日本人及び非日本人に 10 mg/kg を単回又は反復投与時の初回に静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK parameters	Study	Race	N	Mean (SD)
C_{max} (μg/mL)	Study 104	Japanese	7	235 (34.1)
	Study 101 SAD	Non-Japanese	6	264 (32.4)
	Study 101 MAD 1st dose	Non-Japanese	6	267 (61.8)
t_{max} (h)	Study 104	Japanese	7	2.08 (1.07, 2.87)
	Study 101 SAD	Non-Japanese	6	2.00 (1.23, 5.13)
	Study 101 MAD 1st dose	Non-Japanese	6	1.67 (1.27, 3.08)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg・h/mL)	Study 104	Japanese	7	4550 (639)
	Study 101 SAD	Non-Japanese	6	5010 (550)
	Study 101 MAD 1st dose	Non-Japanese	6	4750 (1210)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg・h/mL)	Study 104	Japanese	7	33000 (9800)
	Study 101 SAD	Non-Japanese	6	38000 (7340)
	Study 101 MAD 1st dose	Non-Japanese	6	Not applicable[a]
$t_{1/2}$ (h)	Study 104	Japanese	7	159 (16.0)
	Study 101 SAD	Non-Japanese	6	165 (45.5)
	Study 101 MAD 1st dose	Non-Japanese	6	105 (22.1)

最終採血時間は 104 試験は投与後 42 日，101 試験 SAD は投与後 13 日，MAD 1st dose は投与後 13 日であった。
t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す
a: 該当せず

（表 2.7.2-3，表 2.7.2-4，及び表 2.7.2-6 を引用）

表 2.7.2-10 日本人及び非日本人に 10 mg/kg 隔週投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの比較

PK parameters	Study	Race	N	Mean (SD)
C_{max} (μg/mL)	Study 104	Japanese	6	299 (45.7)
	Study 101	Non-Japanese	6	307 (70.2)
t_{max} (h)	Study 104	Japanese	6	2.01 (1.00, 4.90)
	Study 101	Non-Japanese	6	1.88 (1.13, 3.10)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg•h/mL)	Study 104	Japanese	6	5830 (887)
	Study 101	Non-Japanese	6	5720 (1230)
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (μg•h/mL)	Study 104	Japanese	6	39500 (7330)
	Study 101	Non-Japanese	6	37700 (9110)

t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す

（表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-7 を引用）

2.7.2.3.4 有効性に関する暴露-反応解析

有効性に関する暴露-反応解析として，301 試験 Core と 201 試験 Core の統合データを用いて CDR-SB と ADAS-Cog14 の暴露-反応モデルを構築した。本解析の目的は以下のとおりである。

・ 有効性の主要評価項目である CDR-SB と副次評価項目である 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。

解析対象集団については，301 試験 Core 又は 201 試験 Core においてプラセボ又はレカネマブを投与され，投与後の有効性評価を少なくとも 1 回以上受けた被験者を対象とした。

CDR-SB のデータセットは，301 試験 Core の 1734 例の被験者から 11140 点，201 試験 Core の 828 例の被験者から 4998 点のデータが得られ，合計で 2562 例の被験者の 16138 点のデータが含まれた。そのうち，プラセボ群由来のデータは 1114 例及び 7159 点，レカネマブ群由来のデータは 1448 例及び 8979 点であった。

ADAS-Cog14 のデータセットは，301 試験 Core の 1734 例の被験者から 11065 点，201 試験 Core の 827 例の被験者から 4955 点のデータが得られ，合計で 2561 例の被験者の 16020 点のデータが含まれた。そのうち，プラセボ群由来のデータは 1113 例及び 7113 点，レカネマブ群由来のデータは 1448 例及び 8907 点であった。

まず，プラセボ群のみのデータを用いて，CDR-SB と ADAS-Cog14 の経時的な疾患進行を記述する線形の疾患進行モデルを構築した。疾患進行モデルには，統計的に有意であった共変量を組み込んだ。CDR-SB の疾患進行モデルについては，ベースラインの CDR-SB に対する人種（アジア人又はそれ以外の人種）及び疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）の影響，疾患進行速度に対する AD 症状改善薬（アセチルコリンエステラーゼ阻害剤及び/又はメマンチン）及び疾患ステージの影響が有意な共変量として同定された。CDR-SB の疾患進行速度に対する年齢，性別，*APOE4* 保因状況，人種（アジア人又はそれ以外の人種）の影響は認められなかった。

ADAS-Cog14 の疾患進行モデルについては，ベースラインの ADAS-Cog14 に対する年齢，人種（アジア人又はそれ以外の人種），AD 症状改善薬及び疾患ステージの影響，疾患進行速度に対する AD 症状改善薬及び疾患ステージの影響が有意な共変量として同定された。ADAS-Cog14 の疾患進行速度に対する性別，*APOE4* 保因状況，人種（アジア人又はそれ以外の人種）の影響は認められなかった。

次に，プラセボ群とレカネマブ群の両者を含む全被験者のデータを用いて，疾患進行に対するレカネマブの暴露の影響を検討した。薬物動態モデルから推定した $C_{ss,max}$，$C_{ss,min}$ 又は $C_{ss,av}$ をレカネマブの暴露のパラメータとし，レカネマブが CDR-SB 又は ADAS-Cog14 の疾患進行を暴露依存的に遅らせるという関係性を，以下の式で記述した。パラメータとして，ベースラインの臨床評価指標スコア（BASE），疾患進行速度（SLP）及び疾患進行に対するレカネマブの暴露の効果（EFF）を推定し，パラメータに対する共変量の影響を検討した。

$$Clinical\ \ Score = BASE + SLP \cdot (1 - EFF \cdot Lecanemab\ \ Exposure) \cdot Time$$

本解析で検討したレカネマブの暴露のパラメータである $C_{ss,max}$，$C_{ss,min}$ 又は $C_{ss,av}$ は，いずれも CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を指標とした疾患進行速度の抑制との関連が認められたが，NONMEM の目的関数値（OFV）の減少は $C_{ss,av}$ が最も大きかったため，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のモデルの暴露パラメータとして $C_{ss,av}$ を選択した。CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の最終モデルのパラメータ推定値とブートストラップ統計量を表 2.7.2-11，表 2.7.2-12 にそれぞれ示した。主要なパラメータは良好な精度で推定された（%RSE ≤ 13.8%）。

CDR-SB の暴露-反応モデルで同定された共変量として，アジア人のベースラインの CDR-SB

は他の人種よりも 10%低かった。また，軽度 AD-D では MCI due to AD と比較して，ベースラインの CDR-SB が 53%高く，疾患進行速度が 50%速いと推定された。さらに，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 の疾患進行速度が 67%速いと推定された。

これらの共変量で調整した際，CDR-SB の疾患進行速度に対する *APOE4* 保因状況の有意な影響は認められなかった。また，年齢，性別，体重，人種（アジア人又はそれ以外の人種）についても，CDR-SB の疾患進行速度に対する有意な影響は認められなかった。

ADAS-Cog14 の暴露-反応モデルで同定された共変量として，アジア人のベースラインの ADAS-Cog14 は他の人種よりも 13%高かった。ベースラインの ADAS-Cog14 は年齢とともに高くなる傾向があり，例として 72 歳の患者（解析対象集団の中央値）と比較して 57 歳（解析対象集団の 5%点）の患者ではベースラインの ADAS-Cog14 が 8.3%低く，83 歳の患者（解析対象集団の 95%点）では 5.4%高かった。また，軽度 AD-D では MCI due to AD と比較して，ベースラインの ADAS-Cog14 が 19%高く，疾患進行速度が 58%速いと推定された。さらに，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ベースラインの ADAS-Cog14 が 11%高く，疾患進行速度が 79%速いと推定された。

年齢，性別，体重，人種（アジア人又はそれ以外の人種）又は *APOE4* 保因状況については，ADAS-Cog14 の疾患進行速度に対する有意な影響は認められなかった。

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 を指標とした臨床症状の進行を暴露依存的に抑制すると推定された。この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，共変量の影響については検討しなかった。301 試験 Core における本剤 10 mg/kg 隔週群の被験者の $C_{ss,av}$ の中央値は 153 μg/mL であり，その際の CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の疾患進行速度の抑制率の平均値はそれぞれ 34.2%（95%信頼区間：31.8%～36.5%）及び 31.0%（95%信頼区間：25.2%～36.8%）と推定された。

表 2.7.2-11 CDR-SB の最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Units)	NONMEM		Bootstrap
	Point Estimate	%RSE	Median (95% CI)
CDR-SB = BASE + SLP* (1 – EFF*$C_{ss,av}$) *Time			
BASE: Baseline CDR-SB score	2.47	1.16	2.48 (2.42 – 2.53)
SLP: Disease progression rate (points/day)	0.00156	6.15	0.00155 (0.00136 – 0.00176)
EFF: Slope for effect of lecanemab exposure on disease progression (per $C_{ss,av}$ unit in µg/mL)	0.00223	3.37	0.00226 (0.00187 – 0.00262)
Covariate effects			
Race (Asian vs. Others) on baseline CDR-SB score (ratio [Asian/Others])	0.899	2.25	0.900 (0.856 – 0.940)
Clinical subgroup (mild AD vs. MCI) on baseline CDR-SB score (ratio [mild AD/MCI])	1.53	1.63	1.54 (1.48 – 1.58)
Clinical subgroup (mild AD vs. MCI) on disease progression rate (ratio [mild AD/MCI])	1.50	5.87	1.49 (1.31 – 1.72)
AD symptomatic medication at baseline on disease progression rate (ratio [yes/no])	1.67	6.47	1.70 (1.50 – 1.91)
Inter-individual variability			
Baseline CDR-SB score (%CV)	38.6	3.64	38.5 (37.0 – 40.0)
Disease progression rate (SD)	0.00307	5.91	0.00309 (0.00283 - 0.00335)
Slope for effect of lecanemab exposure (SD)	0.00286	6.76	0.00282 (0.00240 - 0.00335)
Residual variability			
Proportional error (%CV)	17.1	1.89	17.1 (16.5 – 17.7)
Additive error (SD)	0.324	3.83	0.325 (0.297 – 0.346)

AD = Alzheimer's Disease; BASE = baseline CDR-SB score; CDR-SB = clinical dementia rating sum of boxes; CI = confidence interval; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; %CV = percentage coefficient of variation; EFF = slope for effect of lecanemab exposure on disease progression; MCI = mild cognitive impairment; PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, %RSE = percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100; SLP = disease progression rate.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 20 を引用）

表 2.7.2-12 ADAS-Cog14 の最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter (Units)	NONMEM		Bootstrap
	Point Estimate	%RSE	Median (95% CI)
ADAS-Cog14 = BASE + SLP* (1 – EFF*$C_{ss,av}$) *Time			
BASE: Baseline ADAS-Cog14 score	19.7	1.02	19.7 (19.3 – 20.2)
SLP: Disease progression rate (points/day)	0.00469	8.55	0.00471 (0.00392 – 0.00544)
EFF: Slope for effect of lecanemab exposure on disease progression (per $C_{ss,av}$ unit in µg/mL)	0.00203	9.61	0.00201 (0.00163 – 0.00234)
Covariate effects			
Age on baseline ADAS-Cog14 score (exponent)	0.373	13.8	0.372 (0.270 – 0.466)
Race (Asian vs. Others) on baseline ADAS-Cog14 score (ratio [Asian/Others])	1.13	1.44	1.13 (1.10 – 1.16)
Clinical subgroup (mild AD vs. MCI) on baseline ADAS-Cog14 score (ratio [mild AD-D/MCI])	1.19	1.24	1.19 (1.16 – 1.22)
AD symptomatic medication at baseline on baseline ADAS-Cog14 score (ratio [yes/no])	1.11	1.23	1.11 (1.08 – 1.13)
Clinical subgroup (mild AD vs. MCI) on disease progression rate (ratio [mild AD/MCI])	1.58	7.59	1.6 (1.39 – 1.81)
AD symptomatic medication at baseline on disease progression rate (ratio [yes/no])	1.79	9.33	1.78 (1.52 - 2.13)
Inter-individual variability			
Baseline ADAS-Cog14 score (%CV)	28.1	3.78	28.1 (27.0 – 29.2)
Disease progression rate (SD)	0.0118	8.56	0.0118 (0.0109 – 0.0130)
Correlation: baseline and disease progression rate (R)	0.402	6.97	0.405 (0.352 – 0.457)
Slope for effect of lecanemab exposure (SD)	0.00245	22.6	0.00242 (0.00196 – 0.00288)
Residual variability			
Proportional error (%CV)	8.53	3.45	8.56 (7.94 – 9.14)
Additive error (SD)	2.44	2.33	2.43 (2.32 – 2.53)

AD = Alzheimer's Disease; BASE = basline ADAS-Cog14 score; ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14; CI = confidence interval; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; %CV = percentage coefficient of variation; EFF = slope for effect of lecanemab exposure on disease progression; MCI = mild cognitive impairment; %RSE = percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100; SD = standard deviation; SLP = disease progression rate.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 21 を引用）

2.7.2.3.5 薬力学バイオマーカーの暴露-反応解析

2.7.2.3.5.1 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。全体で 1088 例の被験者から 4129 点，レカネマブ投与を受けた 622 例の被験者から 2332 点，プラセボ投与を受けた 466 例の被験者から 1797 点のアミロイド PET センチロイドスケールのデータが得られた。

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（図 2.7.2-7）によって記述された。

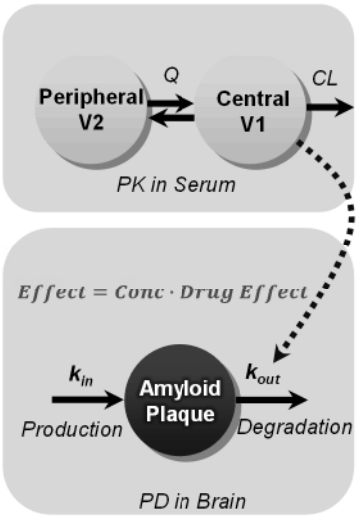


図 2.7.2-7　アミロイド PET の暴露-反応モデル

CL = apparent clearance, K_{in} = rate constant of production, K_{out} = rate constant of degradation, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, PK = pharmacokinetic, Q = apparent inter-compartmental clearance, V1 = central volume of distribution, V2 = peripheral volume of distribution

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 2 を引用）

アミロイド PET のモデル式を以下に示した。

$$\frac{\mathrm{d}Amyloid\ \ Plaque}{\mathrm{dt}} = \mathrm{K_{in}} - \ \ Amyloid\ \ Plaque(\mathrm{t}) \cdot \mathrm{K_{out}} \cdot [1 + \ \ DESLP \cdot Concentration]$$

パラメータとして，ベースラインの脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET センチロイドスケール），脳内 Aβ の分解速度定数（K_{out}），レカネマブの薬剤効果（DESLP）を推定した。

また，アミロイド PET センチロイドスケールの下限値の個体間変動を記述するためのパラメータとして AMFLOOR を設定した。AMFLOOR は 0 を中心として，正及び負の方向に個体間で変動するパラメータであり，これはアミロイド陰性被験者の測定値の平均値を 0 として標準化し

たセンチロイドスケールの定義と一致する。また，ベースラインの脳内 Aβ 蓄積量及びレカネマブの薬剤効果（DESLP）についても個体間変動を推定した。さらに，アミロイド PET センチロイドスケールのベースライン（BSL）が負の値をとることを避けるために，ベースラインのアミロイド PET を以下の式にてロジット変換し，解析を実施した。

$$BSL = 250 \cdot \frac{e^{\varphi}}{(1 + e^{\varphi})}$$

ここで，φ はパラメータの母集団平均，共変量の影響及び個体間変動から構成される関数であり，式中の 250 はセンチロイドスケールの取り得る最大値（ベースラインの実測値の最大値を基に設定）を示す。

アミロイド PET の暴露-反応モデルのパラメータ推定値をブートストラップ統計量とともに表 2.7.2-13 に示した。全ての主要なモデルパラメータは良好な精度で推定された（%RSE < 31%）。K_{out} の推定値から計算した脳内 Aβ の分解の半減期は約 14 年と推定され，そのため，レカネマブにより除去された脳内 Aβ が治療中止によって治療開始前の半分程度まで再蓄積するのに要する期間は約 14 年と推定される。

共変量として，年齢，体重，人種，性別，*APOE4* 保因状況，ADA 及び中和抗体の有無，疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D），ベースラインの MMSE スコアの影響を評価した。*APOE4* 保因状況はアミロイド PET のベースラインに影響を及ぼす有意な共変量であったが，薬剤効果への影響は認められなかった。年齢は薬剤効果に影響を及ぼす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。その他の因子については，アミロイド PET の暴露-反応に対する有意な影響は認められなかった。

表 2.7.2-13 アミロイド PET の暴露-反応モデルにおけるパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
Baseline amyloid plaque, estimated on logit scale[a]	-1.05	5.57	-1.05	-1.15 – -0.926
K_{out} (1/year)	0.0496	30.8	0.0505	0.0206 – 0.0827
Drug Effect (DESLP)	0.162	29.5	0.159	0.102 – 0.373
Covariate effects				
APOE4 carrier on baseline amyloid PET (vs. noncarrier; ratio)[a]	0.658	6.41	0.661	0.587 – 0.763
Age on Drug Effect	3.20	8.78	3.23	2.67 – 3.78
Inter-individual variability				
Baseline on logit scale (SD)	0.699	11.4	0.702	0.600 – 0.771
Amyloid Floor (SD)[b]	21.0	13.5	21.0	18.4 – 24.2
Covariance Amyloid Floor – Drug Effect (R)	0.331	47.6	0.320	0.0724 – 0.497
Drug Effect (%CV)	57.5	24.5	56.9	42.7 – 72.3
Residual variability (SD)				
Proportional (%CV)	9.44	6.33	9.48	8.43 – 10.4
Additive (SD)	6.05	5.70	6.07	5.35 – 6.68

APOE4 = apolipoprotein E4; CI = confidence interval; %CV = Percent coefficient of variation; DESLP = drug effect; Kout = rate constant for elimination; PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, PK = pharmacokinetic, R = correlation coefficient; %RSE=percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100; SD = standard deviation.

a: To avoid negative values in individually estimated baseline amyloid plaque values, a logit transform was used as described in the text. The actual model parameters are provided in the table.

b: As the theta term had been fixed to 0 during base model development, it was completely removed from the model. The associated inter-subject variability term was retained.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 10 を引用）

レカネマブの暴露量が多い被験者ほど脳内 Aβ の減少が速いと推定された。レカネマブを 10 mg/kg 月 1 回及び 10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与した際の 73 歳の *APOE4* ノンキャリアにおけるアミロイド PET の経時推移を図 2.7.2-8 に示した。10 mg/kg 隔週投与では 10 mg/kg 月 1 回投与に比べ，より早期かつ大きなアミロイド PET の減少が期待できると考えられた。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。

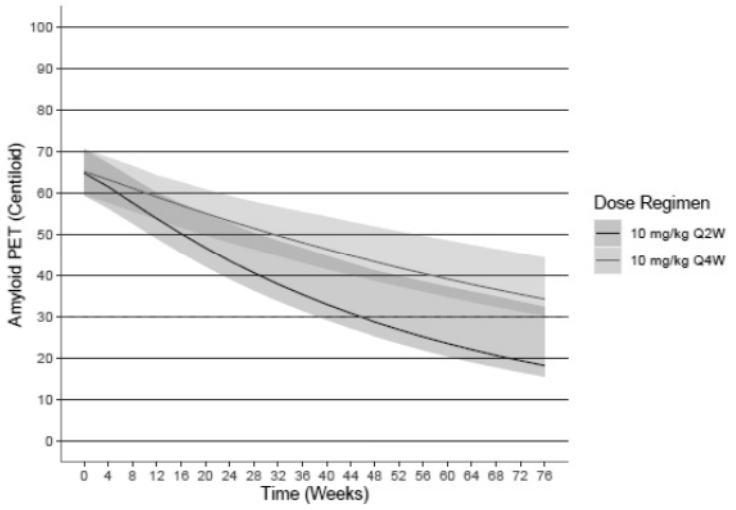


図 2.7.2-8　18 ヵ月間 10 mg/kg 隔週又は 10 mg/kg 月 1 回投与した場合の アミロイド PET のモデル推定値の推移（*APOE4* ノンキャリア）

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.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 22 を引用）

レカネマブによる脳内 Aβ の除去速度に与える年齢の影響を視覚的に示すため，57 歳（解析対象集団の 5%点）と 83 歳（解析対象集団の 95%点）の *APOE4* ノンキャリアの患者を想定し，暴露-反応モデルから 18 ヵ月間レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与した場合のアミロイド PET の時間推移を推定し，図 2.7.2-9 に示した。ベースラインのアミロイド PET が同じと仮定した場合，57 歳の患者と比較して 83 歳の患者では，より速い脳内 Aβ の減少が確認された。また，83 歳の患者では治療開始後 32 週までにアミロイド陰性化（センチロイドスケール 30 未満）が達成できると予測され，一方，57 歳の患者ではアミロイド陰性化達成までに 18 ヵ月よりも長い期間を要すると予測された。

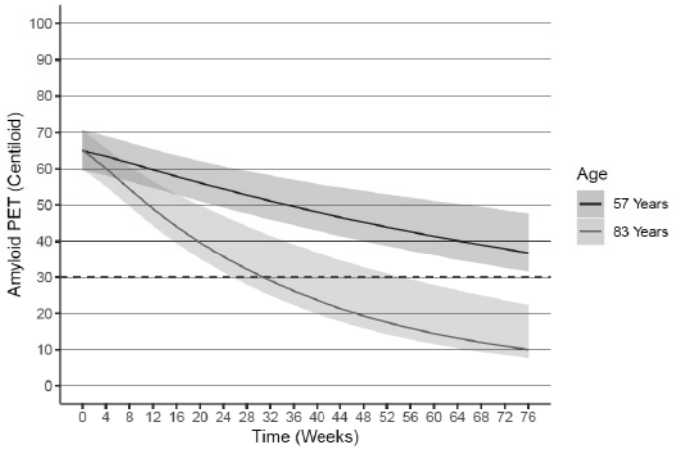


図 2.7.2-9　57 歳及び 83 歳の患者に 18 ヵ月間 10 mg/kg 隔週投与した場合のアミロイド PET のモデル推定値の推移（*APOE4* ノンキャリア）

Simulations were conducted for APOE4 noncarriers, weighing 70 kg.　Solid line and shaded area show predicted median and 95% CI, respectively. Dashed line represents Centiloid = 30.0, indicating amyloid negative line.
APOE4 = apolipoprotein E4, PET = positron emission tomography.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 24 を引用）

APOE4 保因状況はアミロイド PET のベースラインに影響を及ぼす共変量であり，*APOE4* キャリアは *APOE4* ノンキャリアよりもアミロイド PET のベースラインが高かった（センチロイドスケールで 83 対 65）。*APOE4* 保因状況の影響を視覚的に示すため，*APOE4* キャリアと *APOE4* ノンキャリアの患者を想定し，暴露-反応モデルから 18 ヵ月間レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与した場合のアミロイド PET の時間推移を推定し，図 2.7.2-10 に示した。*APOE4* キャリアではベースラインのアミロイド PET 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。

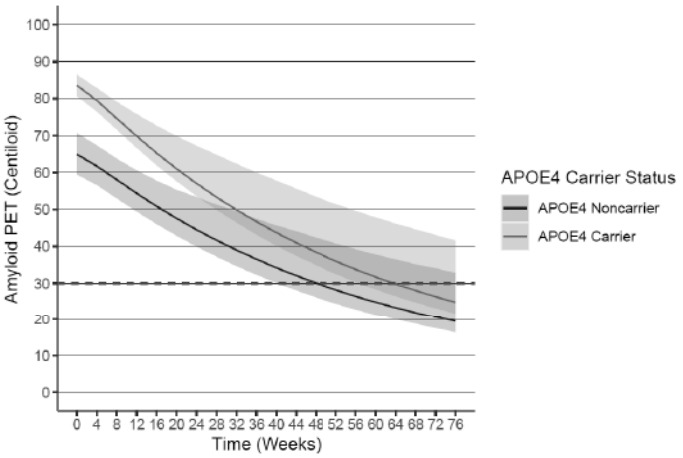


図 2.7.2-10　18 ヵ月間 10 mg/kg 隔週投与した場合のアミロイド PET のモデル推定値の推移（*APOE4* 保因状況別）

Solid line and shaded area show predicted median and 95% CI, respectively. Dashed line represents Centiloid = 30.0, indicating amyloid negative line.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 23 を引用）

2.7.2.3.5.2 血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応解析

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。

血漿中 Aβ42/40 比のデータセットには，合計で 1961 例の被験者の 7544 点の血漿中 Aβ42/40 比データが含まれ，その大部分は 301 試験 Core 若しくは 201 試験 Core のプラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群のデータであった。

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（図 2.7.2-11）によって記述された。

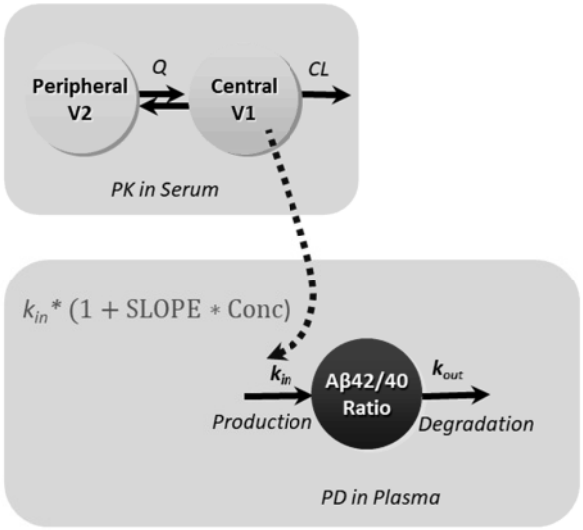


図 2.7.2-11 血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応モデル

Aβ = amyloid beta, Aβ42/40 = ratio of Aβ[1-42] to Aβ[1-40], CL = clearance, K_{in} = rate of production, K_{out} = rate of degradation, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, Q = apparent inter-compartmental clearance, V1 = peripheral volume of distribution, V2 = central volume of distribution.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 3 を引用）

Aβ42/40 比の暴露-反応モデル式を以下に示した。

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} \cdot [1 + \ SLOPE \cdot Conc] - \ R(t) \cdot K_{out}$$

パラメータとして，ベースラインの血漿中 Aβ42/40 比，血漿中 Aβ42/40 比の消失速度定数（K_{out}），レカネマブの薬剤効果（SLOPE）を推定した。ベースライン及び SLOPE の個体間変動には指数誤差を仮定し，両者間の共分散も推定した。個体内変動は比例誤差を仮定した。

共変量として，年齢，体重，人種，性別，*APOE4* 保因状況，ADA 及び中和抗体の有無，疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D），ベースラインの MMSE スコアの影響を評価した。性別，年齢，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。これらの共変量の影響は全て，臨床的意義はない程度のものと考えられた。

また，体重は血漿中 Aβ42/40 比への薬剤効果に影響を及ぼす有意な共変量であった。体重は薬物動態モデル及び血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応モデルの両者に影響を与える共変量であり，薬物動態モデルと血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応モデルを基にしたシミュレーションでは，体重が 70.3 kg（解析対象集団の中央値）の患者と比較して，体重が 48.2 kg（解析対象集団の 5%点）の患者では 18 ヵ月後の血漿中 Aβ42/40 比が 12%低く，一方，97.5 kg（解析対象集団の 95%点）の患者では 18 ヵ月後の血漿中 Aβ42/40 比が 12%高くなると推定された。

血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量を表 2.7.2-14 に示した。主要なモデルパラメータは良好な精度で推定された（%RSE≤50.8%）。

表 2.7.2-14 血漿中 Aβ42/40 比の暴露-反応モデルにおけるパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

	NONMEM		Bootstrap	
Parameter	**Point Estimate**	**%RSE**	**Median**	**95% CI**
Baseline plasma Aβ42/40 ratio	0.0858	0.255	0.0859	0.0854 – 0.863
K_{out} (1/year)	0.452	2.99	0.453	0.283 – 0.622
Slope for lecanemab exposure effect (1/μg/mL)	0.00117	4.07	0.00118	0.000862 – 0.0148
Covariate Effects				
Japanese (vs others) on baseline	1.05	0.559	1.05	1.04 – 1.05
Females (vs males) on baseline	1.01	0.337	1.01	1.00 – 1.02
ADA positive status (vs negative status) on baseline (ratio)	0.975	0.559	0.975	0.964 – 0.986
Age on baseline (exponent)	-0.0624	50.8	-0.0616	-0.0907 - -0.0341
Weight on Slope (exponent)	-0.651	24.6	-0.651	-0.909 - -0.393
Inter-individual variability (%CV)				
Baseline	6.75	6.18	6.72	6.37 – 7.09
Covariance Baseline_Slope (R: correlation coefficient)	-0.491	42.1	-0.500	-0.938 - -0.236
Slope	49.8	36.0	49.7	39.0 – 58.7
Residual variability				
Proportional (%CV)	6.60	1.95	6.60	6.40 – 6.80

ADA = anti-drug antibodies; CI = confidence interval; %CV = coefficient of variation; K_{out} = rate constant of degradation; %RSE=percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 16 を引用）

レカネマブの暴露量が多い被験者ほど血漿中 Aβ42/40 比の増加が速いと推定された。レカネマブを 10 mg/kg 月 1 回及び 10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与した際の血漿中 Aβ42/40 比の経時推移を図 2.7.2-12 に示した。10 mg/kg 隔週投与では 10 mg/kg 月 1 回投与に比べて，早期かつ大きな血漿中 Aβ42/40 比の増加が期待できると考えられた。

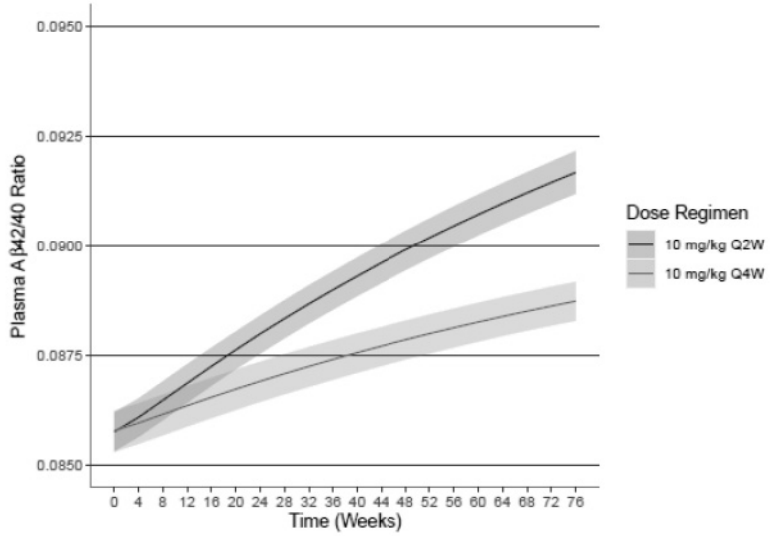


図 2.7.2-12 18 ヵ月間 10 mg/kg 隔週又は 10 mg/kg 月 1 回投与した場合の血漿中 Aβ42/40 比のモデル推定値の推移

Solid line and shaded area show predicted median and 95% CI, respectively.
Aβ = amyloid β, Q2W = every 2 weeks, Q4W = every 4 weeks.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 25 を引用）

K_{out} の推定値から計算した血漿中 Aβ42/40 比の低下の半減期は約 1.5 年であり，これは脳内 Aβ 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。

2.7.2.3.5.3 血漿中 p-tau181 の暴露-反応解析

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。血漿中 p-tau181 のデータセットには，合計で 2179 例の被験者の 7909 点の血漿中 p-tau181 濃度データが含まれ，その大部分は 301 試験 Core 又は 201 試験 Core のプラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群のデータであった。

血漿中 p-tau181 濃度が高い状態は脳内 Aβ 蓄積量が増加していることを示しており，脳内 Aβ 蓄積量の減少を目的とした治療により，血漿中 p-tau181 濃度は低下すると考えられる。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（図 2.7.2-13）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。

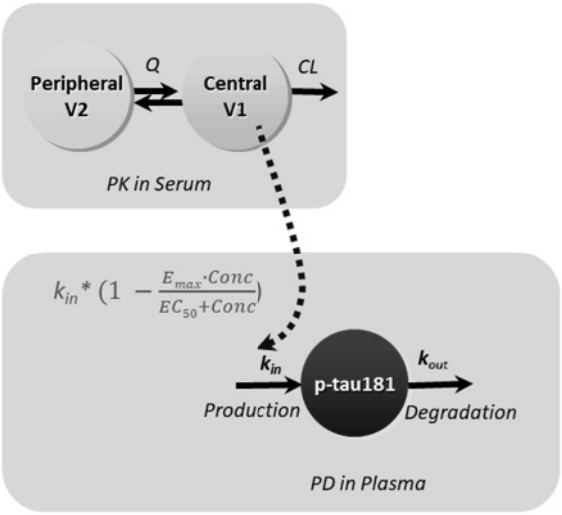


図 2.7.2-13 血漿中 p-tau181 の暴露-反応モデル

CL = apparent clearance, EC_{50} = lecanemab concentration resulting in half of the maximum drug effect, E_{max} = maximum drug effect, K_{in} = rate constant of production, K_{out} = rate constant of degradation, p tau 181 = human tau protein phosphorylated at threonine in position 181, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, Q = apparent inter-compartmental clearance, V1 = central volume of distribution, V2 = peripheral volume of distribution.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 4 を引用）

血漿中 p-tau181 の暴露-反応モデルの式を以下に示した。

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} \cdot \left[1 - \frac{E_{max} \cdot Conc}{EC_{50} + Conc}\right] - R(t) \cdot K_{out}$$

パラメータとして，ベースラインの血漿中 p-tau181 濃度，血漿中 p-tau181 の分解速度定数（K_{out}），レカネマブの最大薬効（E_{max}）及び最大薬効の 50%をもたらすレカネマブ濃度（EC_{50}）を推定した。個体間変動は全てのパラメータに指数誤差を仮定し，個体内変動は比例誤差を仮定した。

血漿中 p-tau181 の暴露-反応モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量を表 2.7.2-15 に示した。EC_{50} を除く主要なモデルパラメータは良好な精度で推定された（%RSE ≤ 21.9%）。

共変量として，年齢，体重，人種，性別，*APOE4* 保因状況，ADA 及び中和抗体の有無，疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D），ベースラインの MMSE スコアの影響を評価した。*APOE4* 保因状況，体重，ベースラインの MMSE スコアはベースラインの血漿中 p-tau181 濃度と関連する有意な共変量であった。一方，薬剤効果に影響を及ぼす共変量は認められなかった。これらの共変量の影響は全て，臨床的意義はない程度のものと考えられた。

表 2.7.2-15　血漿中 p-tau181 の暴露-反応モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ統計量

Parameter	NONMEM		Bootstrap	
	Point Estimate	%RSE	Median	95% CI
Baseline p-tau181 (pg/mL)	3.40	1.44	3.40	3.28 – 3.52
E_{max}	0.480	6.67	0.492	0.277 – 0.686
EC_{50} (μg/mL)	31.4	59.2	27.6	-4.86 – 64.9
K_{out} (1/year)	0.428	21.9	0.411	0.177 – 0.666
Covariate effects				
Body weight on baseline (exponent)	-0.235	17.7	-0.240	-0.317 - -0.155
Baseline MMSE on baseline (exponent)	-0.468	21.8	-0.460	-0.664 - -0.272
APOE4 carrier status (vs noncarrier) on baseline (ratio)	1.07	1.81	1.07	1.03 – 1.11
Inter-individual variability (%CV)				
Baseline	39.7	3.16	40.1	38.2-41.4
Covariance Baseline_E_{max} (R: correlation coefficient)	0.628	20.2	0.650	0.327 – 0.662
E_{max}	28.0	40.0	26.9	8.89 – 38.3
EC_{50}	252	52.3	274	< 0 – 660
K_{out}	63.2	38.3	64.4	42.5 – 78.9
Residual variability				
Proportional (CV%)	19.2	1.25	19.2	18.5 – 19.7

APOE4 = apolipoprotein E4; CI = confidence interval; %CV = percentage coefficient of variation; EC_{50} = lecanemab concentration resulting in half of the maximum drug effect; E_{max} = maximum drug effect; K_{out} = rate constant of degradation; MMSE = mini mental state exam; %RSE = percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100; SD = standard deviation.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 21 を引用）

レカネマブの暴露量が多い被験者ほど血漿中 p-tau181 濃度の低下が速いと推定された。レカネマブを 10 mg/kg 月 1 回及び 10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与した際の血漿中 p-tau181 濃度の経時推移を図 2.7.2-14 に示した。10 mg/kg 隔週投与では 10 mg/kg 月 1 回投与に比べて，早期かつ大きな血漿中 p-tau181 濃度の低下が期待できると考えられた。

K_{out} の推定値から計算した血漿中 p-tau181 濃度の消失半減期は約 1.6 年と推定された。そのため，本剤投与中止後，血漿中 p-tau181 濃度が投与開始前のレベルに戻るには約 8 年（半減期の 5 倍）かかることが示唆された。血漿中 p-tau181 濃度の消失半減期は血漿中 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 分解の半減期の推定値（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。

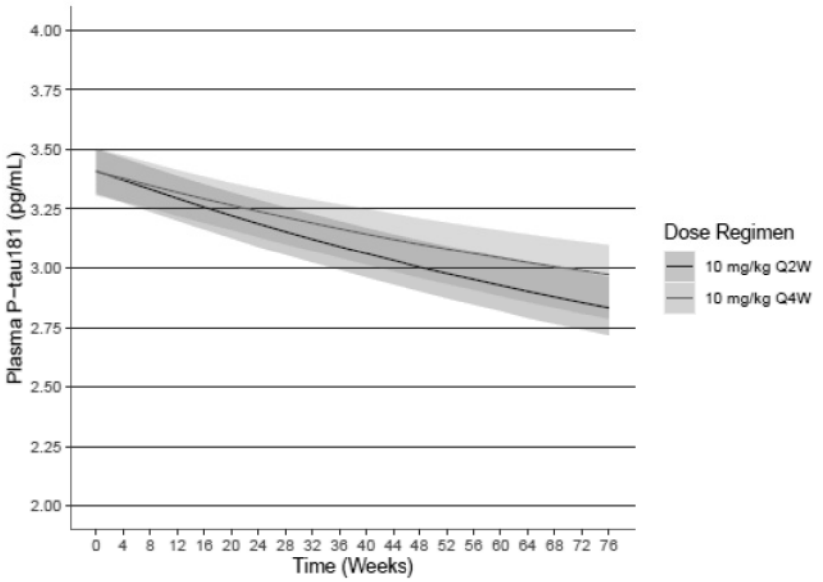


図 2.7.2-14　18 ヵ月間 10 mg/kg 隔週又は 10 mg/kg 月 1 回投与した場合の血漿中 p-tau181 濃度のモデル推定値の推移

Solid line and shaded area show predicted median and 95% CI, respectively.
p-tau181 = human tau protein phosphorylated at threonine in position 181, Q2W = every 2 weeks (biweekly), Q4W = every 4 weeks (monthly)

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 26 を引用）

2.7.2.3.5.4 タウ PET の暴露-反応解析

タウ PET SUVr（領域：内側側頭葉）のデータは，301 試験 Core の 364 例の被験者から得られ，そのうちプラセボ群が 179 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群が 185 例であった。

レカネマブ投与開始後 18 ヵ月時点の脳内 Aβ のベースラインからの変化とタウ PET SUVr のベースラインからの変化の関係について視覚的に検討した結果，脳内 Aβ の減少が大きい被験者ほど投与開始後 18 ヵ月間のタウの蓄積が遅くなる傾向が見られた（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 20）。

レカネマブ投与開始後 18 ヵ月時点のタウ PET SUVr は，プラセボ群の被験者においてはベースラインから増加する傾向が見られたが，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群においては暴露量（$C_{ss,av}$）に伴ってタウの蓄積が遅くなる傾向が見られた（図 2.7.2-15）。