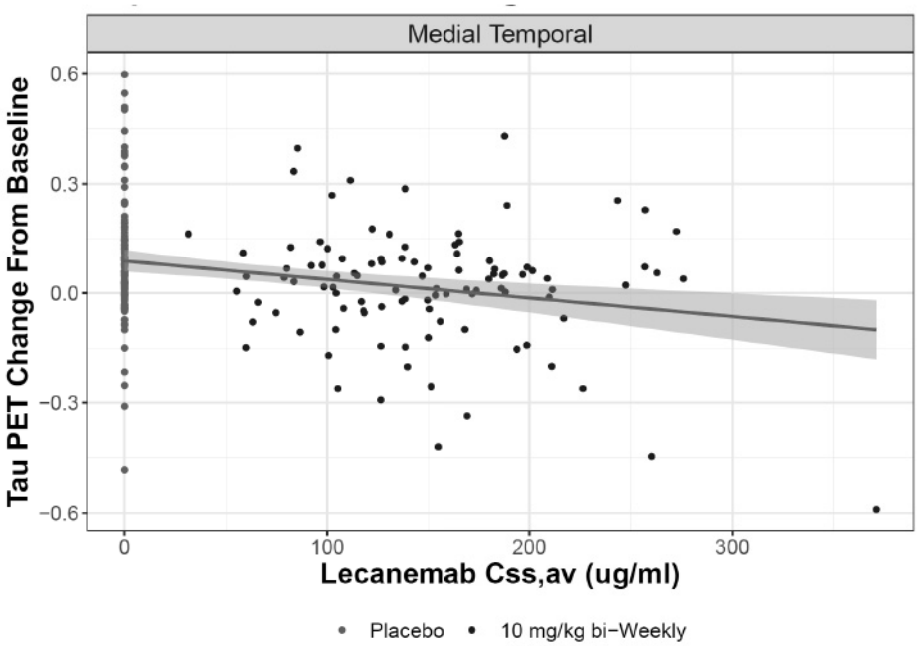


図 2.7.2-15　タウ PET SUVr のベースラインからの変化とレカネマブの $C_{ss,av}$ のモデル推定値の関係

$C_{ss,av}$ = average steady-state concentration, SUVr = standard uptake value ratio, Tau PET = Tau positron emission tomography

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 21 を引用）

2.7.2.3.6 安全性における暴露-反応解析

2.7.2.3.6.1 ARIA-E

201 試験 Core と 301 試験 Core を統合した暴露-反応解析のデータセットでは，177 件の ARIA-E の発現が認められた。図による視覚的評価において，レカネマブの暴露の増加に伴って ARIA-E 発現率が上昇する傾向が認められたため，ARIA-E 発現率とレカネマブの暴露の関係を以下のロジット関数を用いてモデル化し，暴露パラメータである $C_{ss,av}$，$C_{ss,min}$ 及び $C_{ss,max}$ との関係を検討した。

$$\mathrm{Logit}[P(Y_i = 1)] = B + Slope * (Lecanemab\ \ Exposure) + E_{cov}$$

ここで，$P(Y_i = 1)$は ARIA-E の発現割合，B はベースラインロジット，$Slope$ は線形関数で表したレカネマブの暴露の効果，$Lecanemab\ Exposure$ は薬物動態モデルから推定した被験者ごとのレカネマブの $C_{ss,av}$，$C_{ss,min}$ 又は $C_{ss,max}$，E_{cov} は共変量の効果を表す。

$C_{ss,max}$ を組み入れたモデルは，$C_{ss,av}$ 及び $C_{ss,min}$ の場合よりも NONMEM の目的関数値（OFV）の低下が大きかったため，ARIA-E の発現率を予測するレカネマブの暴露パラメータとして $C_{ss,max}$ を選択した。ARIA-E 発現率のロジスティック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 2.7.2-16 に示した。パラメータは良好な精度で推定された（%RSE ≤ 20.6%）。探索した共変量の中で，*APOE4* 保因状況は ARIA-E 発現率を予測する唯一の有意な共変量であった。年齢，体重，性別，人種，ベースラインの MMSE スコア，ADA 及び中和抗体の影響は認められなかった。図 2.7.2-16 に，$C_{ss,max}$ の関数として ARIA-E 発現率の実測値と予測値のプロットを示した。*APOE4* 保因状況は ARIA-E 発現率の予測因子であり，*APOE4* ノンキャリアと比較

してキャリアにおいて ARIA-E 発現率は約 2.6 倍高くなると推定された。10 mg/kg 隔週投与後の $C_{ss,max}$（平均値として 305 μg/mL）における *APOE4* キャリアとノンキャリアの ARIA-E 発現率の予測値は，それぞれ 14%及び 5.4%であった。

表 2.7.2-16　ARIA-E 発現率のロジスティック回帰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
Logit* = *INT* + *SLP*Css,max* + *APOE4				
Intercept (INT)	-4.86	5.29	-4.85	-5.42 - - 4.00
Slope of lecanemab exposure effect (SLP; per $C_{ss,max}$ unit [μg/mL])	0.00656	9.57	0.00929	0.00530 – 0.100
APOE4: Effect of *APOE4* carrier	1.05	20.6	1.01	0.50 – 1.50

APOE4 = apolipoprotein E4, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion, CI = confidence interval; $C_{ss,max}$ = maximum concentration at steady state; INT = intercept; %RSE = percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100; SLP: Slope of lecanemab exposure effect.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 24 を引用）

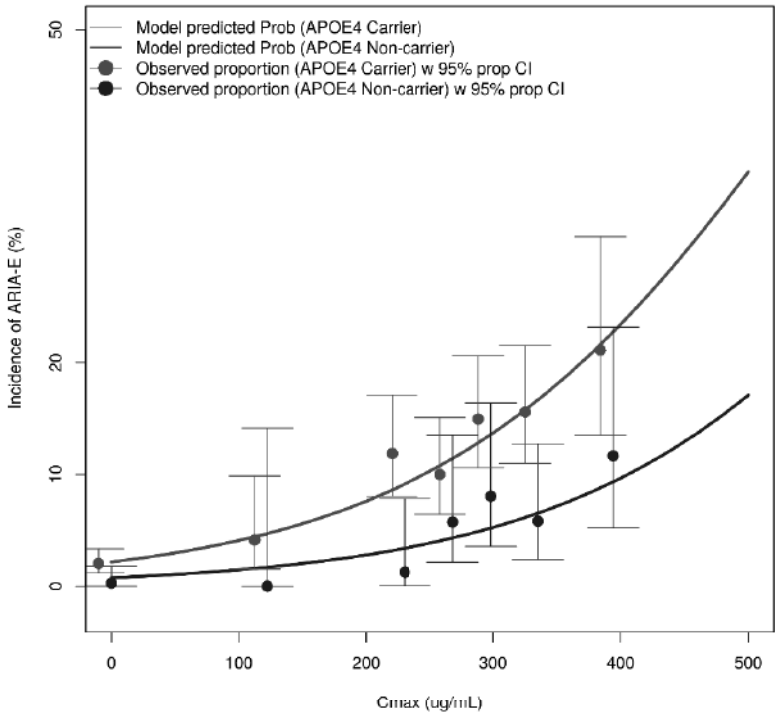


図 2.7.2-16　ARIA-E 発現率の実測値及びモデル予測値とレカネマブの $C_{ss,max}$ の関係

Filled circles represent the observed proportion of subject with ARIA-E for $C_{ss,max}$ percentiles (0^{th}, 10^{th}, 30^{th}, 50^{th}, 70^{th}, 90^{th}, 100^{th}) plotted at the median $C_{ss,max}$ of each percentile group. Whiskers represent 95 % confidence intervals for observed proportion of subjects with ARIA-E. Solid lines represent the model prediction.

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

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 21 を引用）

2.7.2.3.6.2 ARIA-H

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ていた。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 を「ARIA-H 単独」として定義し，ARIA-H 単独の発現率とレカネマブの暴露の関係性を評価した。301 試験 Core の暴露-反応解析のデータセットにおいて，ARIA-H 単独の発現が 150 例の被験者で認められた。表 2.7.2-17 に 301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率を示した。

ARIA-H 単独の発現率とレカネマブの暴露の関係性を評価するために，図による視覚的評価を実施した。レカネマブの暴露パラメータとして薬物動態モデルから推定した $C_{ss,av}$，$C_{ss,min}$ 及び $C_{ss,max}$ を検討した。その結果，いずれの暴露パラメータも ARIA-H 単独の発現率との間に明確な関係性は認められなかった。例として，レカネマブの $C_{ss,max}$ と 301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率の関係性を図 2.7.2-17 に示した。

表 2.7.2-17 301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率

	Subjects Experiencing Isolated ARIA-H		
	One or More Cases	No Cases	Overall Incidence (%)
Placebo	70	827	7.80
LEC10-BW	80	812	8.97

ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 25 を引用）

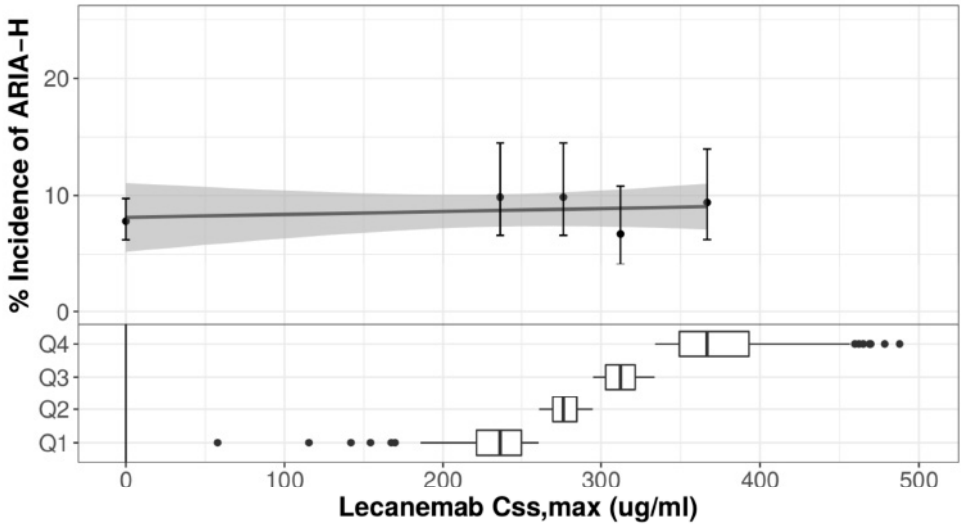


図 2.7.2-17 301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率とレカネマブの $C_{ss,max}$ の関係

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.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 22 を引用）

2.7.2.3.7 暴露-反応関係に対する *APOE4* 遺伝子型の影響

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関係について 2.7.2.3.4 ，2.7.2.3.5 及び 2.7.2.3.6 項で述べたが，追加解析として CDR-SB，アミロイド PET，ARIA-E 及び ARIA-H 単独に対する *APOE4* 遺伝子型の影響を探索的に検討した（追加解析の解析報告書 [CPMS-BAN2401-003R-ADD-v1]：添付資料番号 5.3.3.5.3）。

301 試験 Core と 201 試験 Core を統合した暴露-反応解析データセットにおける *APOE4* 遺伝子型別の被験者数の内訳を表 2.7.2-18 に示した。内訳はホモ接合型キャリアが 415 例，ヘテロ接合型キャリアが 1423 例，ノンキャリアが 803 例であった。

表 2.7.2-18 301 試験 Core と 201 試験 Core を統合した暴露-反応解析データセットにおける *APOE4* 遺伝子型別の被験者数の内訳

Study	Treatment	*APOE4* Genotype				
		Noncarrier	Carrier	Heterozygous	Homozygous	Total
301 Core	Placebo	286	611	478	133	897
	10 mg/kg biweekly	274	618	477	141	892
201 Core	Placebo	71	174	134	40	245
	2.5 mg/kg biweekly	14	38	33	5	52
	5.0 mg/kg monthly	11	40	28	12	51
	5.0 mg/kg biweekly	8	84	70	14	92
	10 mg/kg monthly	27	224	164	60	251
	10 mg/kg biweekly	112	49	39	10	161
201 Core + 301 Core	All Treatments	803	1838	1423	415	2641

APOE4 = apolipoprotein E4

（添付資料 5.3.3.5.3 の Table 1 を引用）

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

2.7.2.3.4 項で述べたとおり，CDR-SB の暴露-反応モデルにおいては，レカネマブの薬剤効果のパラメータの Eta シュリンケージが事前に設定していた共変量検討可否の基準である 30%を超えていたため，薬剤効果への共変量の影響については検討しなかった。Eta シュリンケージが大きいことを踏まえた上で，本項では，*APOE4* 遺伝子型が共変量として薬剤効果に影響するか否かについて探索的に評価した。

2.7.2.3.4 項で述べた CDR-SB の暴露-反応の最終モデルに追加する形で，薬剤効果に対する *APOE4* 遺伝子型の影響をモデルに組み入れ，その統計的有意性を検討した。薬剤効果に対する *APOE4* 遺伝子型の影響をモデルに組み入れた際，NONMEM の目的関数値（OFV）の統計的有意

な減少は認められなかった（OFV の減少：4.62）。この結果から，レカネマブは *APOE4* 遺伝子型に関係なく，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。

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

2.7.2.3.5.1 項で述べたアミロイド PET の暴露-反応の最終モデルに追加する形で，*APOE4* 遺伝子型の影響をモデルに組み入れ，その統計的有意性を検討した。本解析データセットにおける *APOE4* 遺伝子型別の被験者の内訳は，ホモ接合型キャリアが 157 例，ヘテロ接合型キャリアが 578 例，ノンキャリアが 388 例であった。

2.7.2.3.5.1 項で述べたアミロイド PET の暴露-反応の最終モデルでは，*APOE4* 保因状況（キャリア又はノンキャリアの 2 群）はベースラインのアミロイド PET に影響を及ぼす有意な共変量であったが，本解析では *APOE4* 遺伝子型，すなわち，ホモ接合型キャリア，ヘテロ接合型キャリア又はノンキャリアの 3 群に分類した際のベースラインのアミロイド PET への影響を検討した。その結果，*APOE4* 保因状況（2 群）から *APOE4* 遺伝子型（3 群）へと変更したモデルにおいて，目的関数値の統計的有意な減少は認められなかったため，ベースラインのアミロイド PET はキャリアとノンキャリアの間では違いがあるものの，ホモ接合型とヘテロ接合型キャリアの間では違いがないことが示唆された。また，薬剤効果に対する *APOE4* 遺伝子型の影響についても検討を行ったが，有意な影響は認められなかった。

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

2.7.2.3.6.1 項で述べたとおり，ARIA-E の発現率は，レカネマブの $C_{ss,max}$ と最もよく相関しており，*APOE4* キャリアで高かった。ARIA-E の暴露-反応モデルの共変量である *APOE4* 保因状況（2 群）を *APOE4* 遺伝子型（3 群）へと変更したモデルを構築し，*APOE4* 遺伝子型の影響について評価した。*APOE4* 遺伝子型の影響をホモ接合型キャリア，ヘテロ接合型キャリア又はノンキャリアの 3 群として検討したモデルでは，キャリア又はノンキャリアの 2 群のモデル，若しくはホモ接合型キャリアとそれ以外（ヘテロ接合型キャリア及びノンキャリア）の 2 群のモデルよりも，有意に目的関数値が低下した。*APOE4* 遺伝子型（3 群）の影響を組み入れた ARIA-E の暴露-反応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を表 2.7.2-19 に示した。パラメータは良好な精度で推定された（%RSE ≤ 35.8%）。図 2.7.2-18 に，*APOE4* 遺伝子型別の ARIA-E 発現率の実測値と予測値のプロットを示した。10 mg/kg 隔週投与後の $C_{ss,max}$（平均値として 305 μg/mL）における ARIA-E 発現率の *APOE4* ノンキャリアの予測値は 5.45%（95%信頼区間：3.75%～7.84%），ヘテロ接合型キャリアの予測値は 9.85%（95%信頼区間：7.96%～12.1%），ホモ接合型キャリアの予測値は最も高く，28.0%（95%信頼区間：22.6%～34.1%）であった。

表 2.7.2-19　*APOE4* 遺伝子型の影響を組み入れた ARIA-E 発現率の
ロジスティック回帰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

	NONMEM		Bootstrap	
Parameter	**Point Estimate**	**%RSE**	**Median**	**95% CI**
$Logit = INT + SLP*C_{ss,max} + Cov_{APOE4Hetero} + Cov_{APOE4Homo}$				
Intercept (INT)	-4.89	5.38	-4.91	-5.55 – -4.39
Slope of lecanemab exposure effect (SLP; per $C_{ss,max}$ unit [μg/mL])	0.00666	9.82	0.00670	0.00540 – 0.00790
$Cov_{APOE4Hetero}$: Effect of *APOE4* Heterozygous	0.640	35.8	0.630	0.236 – 1.15
$Cov_{APOE4Homo}$: Effect of *APOE4* Homozygous	1.91	12.7	1.92	1.52 – 2.51

APOE4 = apolipoprotein E4, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion, INT = intercept, RSE = relative standard error, SLP = disease progression rate.

（添付資料 5.3.3.5.3 の Table 4 を引用）

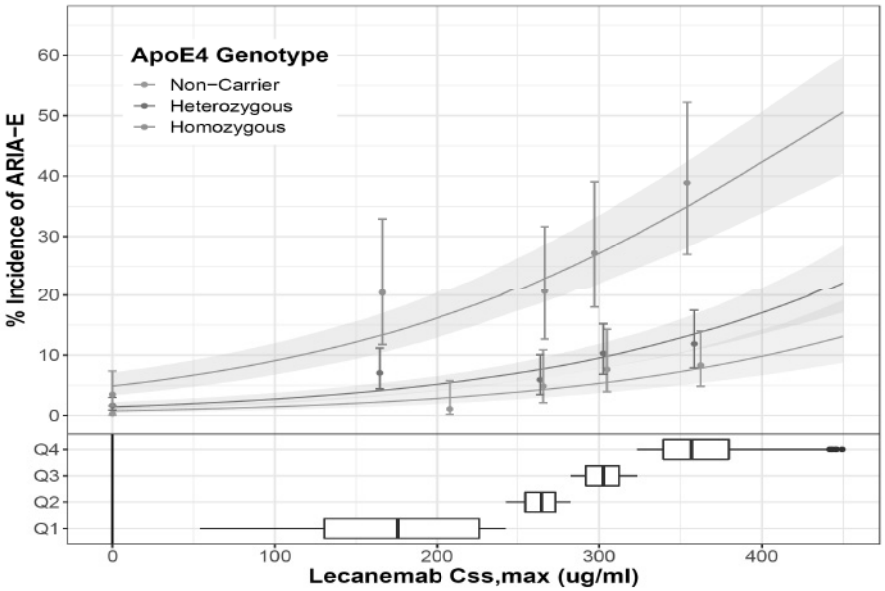


図 2.7.2-18　*APOE4* 遺伝子型別の ARIA-E 発現率の実測値及びモデル予測値と
レカネマブの $C_{ss,max}$ の関係

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.

（添付資料 5.3.3.5.3 の Figure 1 を引用）

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

2.7.2.3.6.2 項で述べたとおり，301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率は，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り，レカネマブの暴露との関連は認められなかっ

た。301 試験 Core の暴露-反応解析のデータセットを基に，表 2.7.2-20 に 301 試験 Core における ARIA-H 単独の *APOE4* 遺伝子型別の発現率を示した。

表 2.7.2-20　301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率（*APOE4* 遺伝子型別）

		Subjects Experiencing Isolated ARIA-H		
	***APOE4* Genotype**	**One or More Cases**	**No Cases**	**Overall Incidence (%)**
Placebo	Noncarrier	11	275	3.85
	Carrier	59	552	9.66
	Heterozygous	35	443	7.32
	Homozygous	24	109	18.0
	Total	**70**	**827**	**7.80**
LEC10-BW	Noncarrier	23	251	8.39
	Carrier	57	561	9.22
	Heterozygous	40	437	8.39
	Homozygous	17	124	12.1
	Total	**80**	**812**	**8.97**

APOE4 = apolipoprotein E4, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly.

（添付資料 5.3.3.5.3 の Table 5 を引用）

ARIA-H 単独の発現率とレカネマブの暴露の *APOE4* 遺伝子型別の関係性を評価するために，図による視覚的評価を実施した。その結果，いずれの暴露パラメータ（$C_{ss,av}$，$C_{ss,min}$ 及び $C_{ss,max}$）も ARIA-H 単独の発現率との間に明確な関係性は認められなかった。例として，レカネマブの $C_{ss,max}$ と 301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率の *APOE4* 遺伝子型別関係性を図 2.7.2-19 に示した。

APOE4 遺伝子型別の ARIA-H 単独の発現率は，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り，また，全体的にホモ接合型キャリアで発現率が高かった。

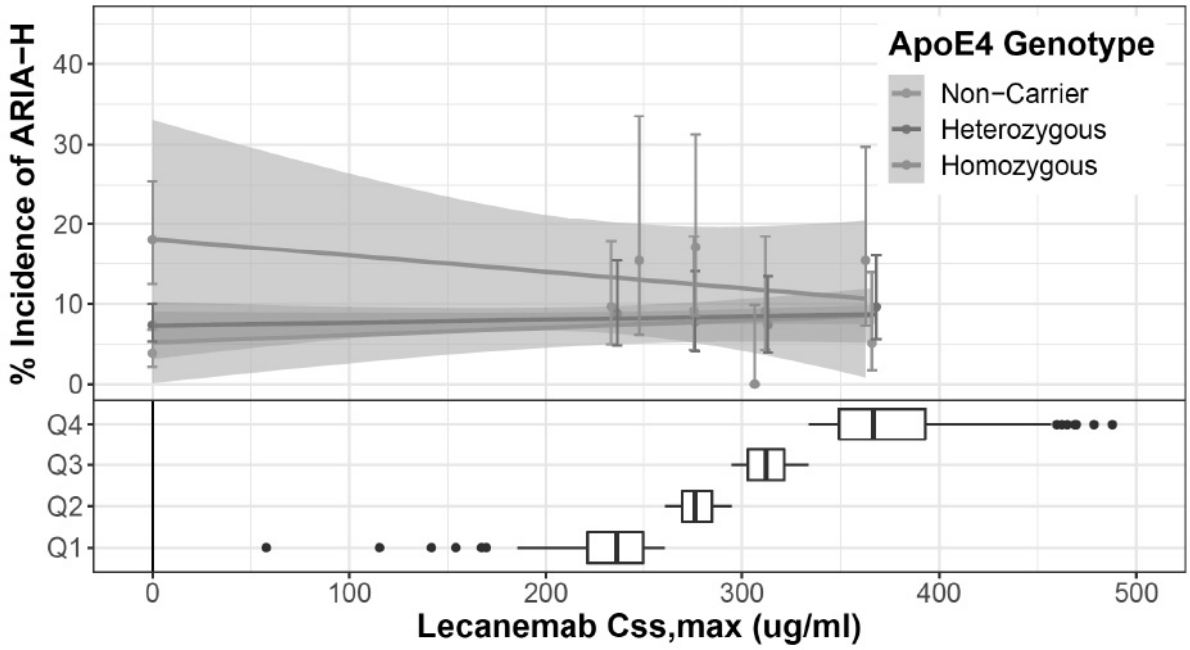


図 2.7.2-19　301 試験 Core における ARIA-H 単独の発現率とレカネマブの $C_{ss,max}$ の関係（*APOE4* 遺伝子型別）

In the top panel, filled circles represent the observed proportion of subject with isolated ARIA-H for $C_{ss,max}$ quartiles plotted at the median $C_{ss,max}$ of each group. Whiskers represent 95% confidence intervals for observed proportion of subjects with isolated ARIA-H. The blue, green, and red lines represent linear smooth of datapoints in each genotype group; the grey area is the associated 95% confidence interval of the linear smooth. In the bottom panel, the range of model-predicted $C_{ss,min}$ values in the entire Study 301 Core dataset is displayed by quartile.
APOE4 = apolipoprotein E4, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, $C_{ss,max}$ = maximum concentration at steady-state.

（添付資料 5.3.3.5.3 の Figure 2 を引用）

2.7.2.4 特別な試験

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。

免疫原性について評価した結果は添付資料 5.3.5.3.9 の 7 項に示した。

目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 概観 6
2.7.3.1.1.1 臨床的有効性の背景 6
2.7.3.1.1.2 臨床開発に関する主な合意事項 7
2.7.3.1.2 アルツハイマー病 7
2.7.3.1.2.1 AD の臨床的/病態生理学的側面 7
2.7.3.1.2.2 治療の現状 9
2.7.3.1.3 AD を対象としたレカネマブの開発 9
2.7.3.1.3.1 レカネマブの概観 9
2.7.3.1.3.2 想定する適応症 10
2.7.3.1.4 有効性評価試験の概観 10
2.7.3.1.4.1 301 試験（Core Study：完了，OLE 期：現在実施中） 15
2.7.3.1.4.2 201 試験（Core Study：完了，OLE 期：現在実施中） 19
2.7.3.1.5 有効性評価試験の重要な特徴 25
2.7.3.1.5.1 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性 25
2.7.3.1.5.2 用量の選択及び用量反応性の評価 26
2.7.3.1.5.3 対照薬の種類 27
2.7.3.1.5.4 評価項目の選択 27
2.7.3.1.5.5 投与期間 31
2.7.3.1.5.6 無作為化及び盲検化 31
2.7.3.1.6 解析手法 32
2.7.3.1.6.1 臨床評価指標及びバイオマーカーの解析 32
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 35
2.7.3.2.1 301 試験 Core の被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性 35
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳 35
2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性 35
2.7.3.2.1.3 疾患関連のベースライン特性 37
2.7.3.2.2 201 試験（Core，OLE 期）の被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性 38
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳 38
2.7.3.2.2.2 人口統計学的特性 40
2.7.3.2.2.3 疾患関連のベースライン特性 40
2.7.3.2.2.4 *APOE4* の保因状況 41
2.7.3.2.2.5 臨床評価指標のベースライン値 41
2.7.3.2.3 301 試験 Core の臨床評価指標及びバイオマーカーの結果の要約 41

2.7.3.2.3.1 臨床的有効性 41
2.7.3.2.3.2 バイオマーカー 55
2.7.3.2.3.3 バイオマーカー間の相関関係 58
2.7.3.2.3.4 バイオマーカーと臨床評価指標との相関関係 60
2.7.3.2.4 201 試験 Core の臨床評価指標及びバイオマーカーの結果の要約 61
2.7.3.2.4.1 臨床的有効性 61
2.7.3.2.4.2 バイオマーカー 68
2.7.3.2.4.3 バイオマーカー間の相関関係 73
2.7.3.2.4.4 バイオマーカーと臨床評価指標との相関関係 73
2.7.3.2.5 201 試験 OLE の臨床評価指標及びバイオマーカーの結果の要約 74
2.7.3.2.5.1 臨床的有効性 74
2.7.3.2.5.2 バイオマーカー 79
2.7.3.2.5.3 バイオマーカー間の相関関係 82
2.7.3.2.5.4 バイオマーカーと臨床評価指標との相関関係 82
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 83
2.7.3.3.1 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性 83
2.7.3.3.2 臨床評価指標及びバイオマーカー 84
2.7.3.3.2.1 201 試験の Core，Gap 期間及び OLE における臨床評価指標及びアミロイド PET SUVr，血漿中 Aβ42/40 比，血漿中リン酸化タウ 181 84
2.7.3.3.2.2 201 試験 Core，Gap 期間及び OLE を通じた臨床評価指標 85
2.7.3.3.2.3 201 試験 Core，Gap 期間及び OLE を通じたアミロイド PET SUVr，血漿中 Aβ42/40 比及び血漿中リン酸化タウ 181 87
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 89
2.7.3.3.3.1 301 試験 Core 89
2.7.3.3.3.2 201 試験 Core 97
2.7.3.3.3.3 日本人集団における有効性 105
2.7.3.3.4 免疫原性が有効性に及ぼす影響 114
2.7.3.3.5 レカネマブの投与終了後の効果の持続 115
2.7.3.3.6 レカネマブの継続投与に対する支持 115
2.7.3.4 推奨用法用量に関する臨床情報の解析 116
2.7.3.4.1 早期 AD 患者を対象とした臨床第 2 相及び第 3 相試験における用法用量の設定根拠 116
2.7.3.4.2 レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の臨床評価指標及びバイオマーカーに対する効果 116
2.7.3.4.3 レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を支持する安全性の概観 119
2.7.3.4.4 暴露-反応関係 119
2.7.3.4.4.1 レカネマブと臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14）との暴露-反応解析 119
2.7.3.4.4.2 レカネマブとアミロイド PET センチロイドスケールとの暴露-反応解析 120
2.7.3.4.5 推奨用法用量 120

臨床的有効性の略号一覧表

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）
AChEI	acetylcholinesterase inhibitor	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Intiative	—
ADA	anti-lecanemab antibodies	抗レカネマブ抗体
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks	—
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score	—
AD-D	Alzheimer's disease dementia	アルツハイマー病による認知症
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living	—
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment	—
ANCOVA	analysis of covariance	—
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
APP	amyloid precursor protein	アミロイド前駆体タンパク質
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-脳浮腫/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
BLA	Biologics License Application	生物製剤ライセンス申請
BTD	Breakthrough Therapy designation	ブレイクスルーセラピー
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CDR	Clinical Dementia Rating	—
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes	—
C_{min}	minimum observed concentration	最低濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSD	clinically significant difference	臨床的に意味のある差
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
$C_{ss,av}$	steady-state average concentration	定常状態における平均濃度
$C_{ss,min}$	steady-state minimum concentration	定常状態における最低濃度
DPM	disease progression model for repeated measures	—
DSMB	Data Safety Monitoring Board	独立安全性データモニタリング委員会
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

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）
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
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
FAS+	ITT Full Analysis Set+	最大の解析対象集団+
FDA	United States 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 of Pharmaceuticals of Human Use	—
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IP/LC-MS/MS	immunoprecipitation liquid chromatography-tandem mass spectrometry	免疫沈降液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
ISE	Integrated Summary of Efficacy	—
IxRS	interactive voice and web response system	双方向音声/web 応答システム
MCI	mild cognitive impairment	軽度認知障害
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
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	磁気共鳴画像法
NCS2	natural cubic splines model with 2 degrees of freedom	
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NIA-AA	National Institute of Aging-Alzheimer’s Association	米国国立老化研究所-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
PAVE	Project Alzheimer’s Value Europe	—
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 Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
p-tau181	human tau protein phosphorylated at threonine in position 181	リン酸化タウ 181

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）
QMM	quadratic mixed model	—
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
ROI	region of interest	—
SUVr	standard uptake value ratio	—
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t-tau	total tau	総タウ
VAS	Visual Analog Scale	—
vMRI	volumetric magnetic resonance imaging	体積磁気共鳴画像法
ZBI	Zarit Burden Interview	—

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 概観

2.7.3.1.1.1 臨床的有効性の背景

レカネマブ（BAN2401）は，高分子量の可溶性プロトフィブリルに対して優先的に結合する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。また，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）に対する承認取得を目的とするものである。

レカネマブの開発起源はスウェーデンの家族性 AD 患者で見出された Arctic 変異であり，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おり（Nilsberth, et al., 2001; Tucker, et al., 2015），レカネマブは Aβ プロトフィブリルを標的とする薬剤として開発された。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，その凝集過程において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，これが AD の進行に伴って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，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。

脳内 Aβ 蓄積は，タウオパチー，神経変性及び認知機能低下に先行する AD の明確な病理学的特徴である。この概念は，米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA-AA）が提唱する AT(N) Classification System（Aβ ペプチドを示す「A」，タウを示す「T」及び神経変性を示す「N」の有無により AD の連続体を細分化する）に組み込まれており，Aβ の存在が AD の遍在的な要件と考えられている（Jack, et al., 2018）。

レカネマブの早期 AD に対する有効性は，適切かつ十分にコントロールされた臨床第 3 相試験（BAN2401-G000-301 試験，以下，301 試験）及び臨床第 2 相試験（BAN2401-G000-201 試験，以下，201 試験）で確認された臨床症状の進行に対する抑制効果，脳内 Aβ 蓄積に対する減少効果，液性（血漿及び脳脊髄液［CSF］）及び画像（タウ陽電子放出断層撮影［PET］）バイオマーカーで示される疾病の背景病理に対する効果，並びに暴露-反応関係により支持される。

301 試験 Core のデータはレカネマブの有効性を支持する主要なデータであり，その有効性は 201 試験 Core のデータからも支持された。201 試験非盲検継続投与期（OLE 期，全例にレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与）の中間カットオフデータは，レカネマブ再投与例及び新規投与例（Core Study プラセボ群［45 例］）における付加的なデータである。201 試験では，Core Study 終了と OLE 期開始の間に，被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間（9～59 ヵ月，平均 24 ヵ月）が存在する。Gap 期間のデータは，レカネマブの効果が維持されること，一方で脳内から 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性があることを支持した。

301 試験及び 201 試験の結果から，レカネマブによる Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB），Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks（ADAS-Cog14）及び Alzheimer's Disease Composite Score（ADCOMS），Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL，301 試験のみ）を指標とした AD の臨床症状の進行抑制，並びにレカネマブによる脳内 Aβ 蓄積量の時間及び用量依存的な減少が示された。

301 試験及び 201 試験の有効性の結果は，2.7.4 項に記載された安全性の結果を補完するものであり，レカネマブは現在開発中の他の抗 Aβ 抗体と比較してアミロイド関連画像異常（ARIA）発現率が低いことが示された。したがって，レカネマブは漸増投与を必要とせず，治療用量で投与開始可能である。

2.7.3.1.1.2 臨床開発に関する主な合意事項

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，米国食品医薬品局（FDA），医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び欧州医薬品庁（EMA）との医薬品第 2 相試験終了後相談を実施した。これらの協議において，早期 AD に対するレカネマブの適応取得を目的とする上で，301 試験のデザイン（CDR-SB を主要評価項目とすること）及び対象患者（早期 AD）は適切である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。2021 年 9 月に実施した Type B BTD Multidisciplinary meeting では，201 試験 Core 及び OLE で得られたバイオマーカー及び有効性のデータを，迅速承認制度に基づくレカネマブの生物製剤ライセンス申請（BLA）に用いること，及び 301 試験 Core がレカネマブの臨床的有効性に関する検証的試験になり得ることについて，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。

2.7.3.1.2 アルツハイマー病

2.7.3.1.2.1 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，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 以上がアルツハイマー病による認知症（AD-D）になると想定される（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り，末期患者は寝たきりになる。AD の診断後の生存期間は，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 による死亡は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-Sonnenschein, 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 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，PET や 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。

2.7.3.1.2.2 治療の現状

国内において，現時点で軽度，中等度及び/又は高度 AD-D の治療薬として承認されている薬剤は，アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）（ドネペジル塩酸塩等）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）のみである。これらの薬剤はいずれも認知症症状を一時的に緩和する症状改善薬であり，病態そのものの進行は抑制しない（Birks, 2006; McShane, et al.,2006）。

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存在する。

レカネマブのベネフィットとリスクに関する結論は 2.5.6 項に示した。

2.7.3.1.3 AD を対象としたレカネマブの開発

2.7.3.1.3.1 レカネマブの概観

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。また，本申請は，早期 AD 患者に対する承認取得を目的とするものである。

臨床開発では，AD の連続体に沿った臨床試験（プレクリニカル AD［Stage 1 及び 2］の被験者を対象とした BAN2401-G000-303 試験［現在実施中］，早期 AD［Stage 3 及び 4］の被験者を対象とした 301 試験及び 201 試験［両試験とも OLE 期は現在実施中］）が実施されてきた。これらの試験に組み入れられる被験者の Stage では，レカネマブのような可溶性 Aβ 凝集体を標的とした疾患修飾薬による介入が AD の疾患進行を遅らせ得る可能性がある。

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おり（Nilsberth, et al., 2001; Tucker, et al., 2015），レカネマブは Aβ プロトフィブリルを標的とする薬剤として開発された。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，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，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（1000 倍以上），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，ミクログリアによる Fcγ受容体を介した可溶性 Aβ 凝集体の取込み及び除去作用を促進した（Kaplow, et al., 2013; Swanson, et al., 2013）。レカネマブのマウス抗体 mAb158 は，アミロイド前駆体タンパク質（APP）遺伝子改変マウスの脳内 Aβ プロトフィブリルを除去し，アミロイド斑を減少させ，また，アミロイド斑形成の初期段階も抑制した。レカネマブのプロトフィブリル及びフィブリルへの結合により，ミクログリアによる Fcγ 受容体を介した Aβ 凝集体の取込み除去作用が促進され，これが Aβ 凝集体による神経細胞毒性の中和，Aβ 凝集体の脳内からの除去，さらには，神経変性及び認知機能低下の抑制につながると想定される。

APP トランスジェニックマウスモデル及びヒトの病理学的データから，脳内 Aβ 凝集のダイナミクスは *APOE* アイソフォーム依存性であり，*APOE4* は他の *APOE* アイソフォームと比較して可溶性 Aβ 凝集体種のレベルを増加させることが示されている（Hashimoto, et al., 2012; Hori, et al., 2015）。これらの可溶性 Aβ 凝集体は，シナプスで毒性作用を示し（Wang, et al., 2002; Lacor, et al., 2004; Townsend, et al., 2006; Lacor, et al., 2007; Shughrue, et al., 2010），*APOE4* はヒト脳においてこれらの凝集体種をシナプス構成要素に局在させることによりシナプス消失をさらに促進する（Koffie, et al., 2012）。レカネマブは，高分子量の可溶性 Aβ 凝集体を標的とし，その毒性作用を中和し，かつ脳内 Aβ の除去を促すことが期待される。

2.7.3.1.3.2 想定する適応症

本申請は，早期 AD 患者（MCI due to AD 患者及び軽度認知症患者）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。

レカネマブは疾患修飾薬であり，この疾患修飾作用は臨床評価指標及びバイオマーカー（液性及び画像）の変化量の評価データから支持される。

2.7.3.1.4 有効性評価試験の概観

レカネマブの早期 AD に対する有効性を支持する，有効性，バイオマーカー及び暴露-反応関係のデータを得た臨床試験（301 試験 Core 及び 201 試験 Core，いずれも完了）並びに早期 AD に対する有効性評価に用いた実施中の臨床試験（201 試験 OLE）のデザイン概略を表 2.7.3-1 に示した。

なお，301 試験は継続投与として OLE 期を実施中であるが，投与期間が 6 ヵ月を超える被験者数が限られていたことから，当該 OLE 期において有効性及びバイオマーカーの解析は実施せず，中間総括報告書（添付資料 5.3.5.1.5）にも記載していない。ただし，最終的にこれらの解析は実施し，301 試験 OLE の総括報告書の最終版に記載する予定である。

表 2.7.3-1　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 患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 2.7.3-1　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 患者を対象に，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 2.7.3-1　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 2.7.3-1　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）

2.7.3.1.4.1 301 試験（Core Study：完了，OLE 期：現在実施中）

2.7.3.1.4.1.1 治験デザイン

301 試験 Core は，レカネマブ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る。Core Study は 18 ヵ月間の試験であり，適格性が確認された被験者をプラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群（以下，10 mg/kg 隔週群）のいずれかに 1：1 の比で無作為化した。本治験の対象集団は，NIA-AA 診断基準により MCI due to AD 又は軽度 AD-D と診断された患者（早期 AD 患者）とした。全ての被験者で，アミロイド PET 又は CSF 検査における t-tau/Aβ(1-42)比の評価による脳アミロイド蓄積の確認を必須とした。また，301 試験 Core では，3 つの任意の経時的サブスタディ（アミロイド PET，タウ PET，CSF バイオマーカー評価）を設けた（2.7.3.1.4.1.1.1 項）。

OLE 期には，Core Study で 18 ヵ月間の治験薬投与を完了後，OLE 期の適格基準を満たす被験者が任意で参加可能とした。

無作為化例は 1795 例であり，全例に治験薬が投与された（プラセボ群 897 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例）。また，無作為化例全体の約 70%が *APOE4* キャリアとなるよう，被験者を割り付けることとした。その他，中国において 111 例が無作為化された。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るが，当該被験者のデータは本申請には含まれない。

Core Study のデータは，中国の無作為化例を除く全ての被験者が治療期を完了した後に固定及び開鍵され，その後，解析を実施した。

OLE 期の総括報告書のデータカットオフ時点では，964 例（中国での登録例は含まない）にレカネマブ 10 mg/kg が隔週投与された。

301 試験 Core の治験デザインの詳細を添付資料 5.3.5.1.4 の 9.1 項に示し，治験デザインの概要を図 2.7.3-1 に示した。

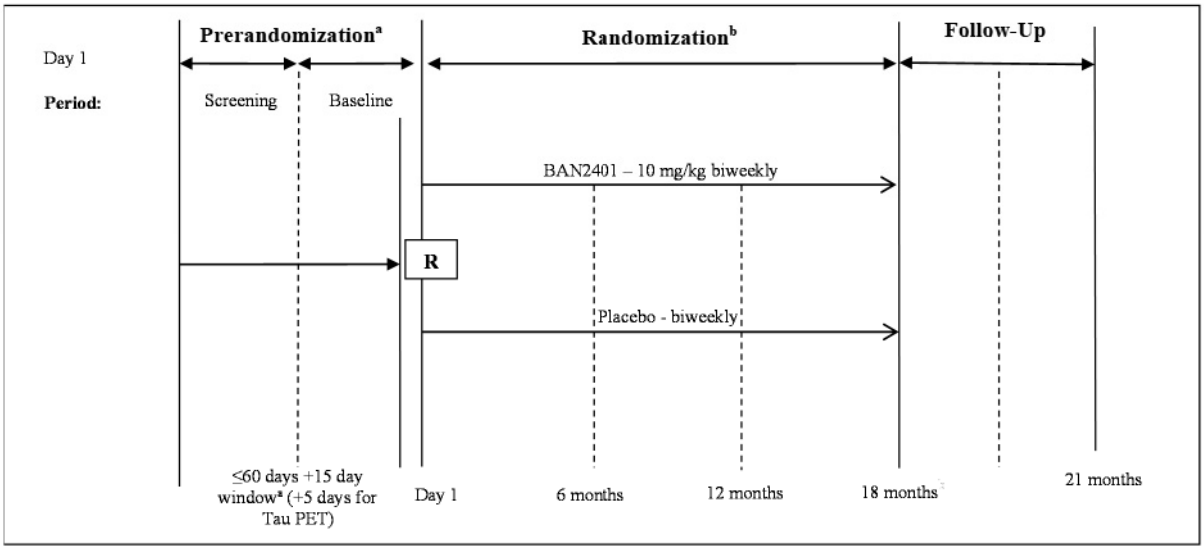


図 2.7.3-1　301 試験 Core の治験デザイン

Subjects (only those subjects not enrolling into the Extension Phase) will have follow-up 3 months after the last administration of study drug.
R = randomization
a: An additional 15 to 90-day window was permitted if prior approval was obtained from the sponsor.
b: Treatment in the Core Study was for 18 months (a 1-month window and related scheduling changes was applied if required for logistical purposes).

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 1 を引用）

2.7.3.1.4.1.1.1 任意のサブスタディ

301 試験 Core では，3 つの任意のサブスタディ（アミロイド PET サブスタディ，CSF バイオマーカーサブスタディ，タウ PET サブスタディ）を設けた。アミロイド PET 又はタウ PET のサブスタディの参加例に対しては，ベースライン時とベースライン後の評価で同一の PET トレーサーが使用された。

- アミロイド PET サブスタディ：投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月において脳内 Aβ 蓄積量を経時的に評価し，レカネマブの target engagement を明らかにするとともに，脳内 Aβ クリアランスを評価した
- CSF バイオマーカーサブスタディ：投与後 12 及び 18 ヵ月において CSF 検査を経時的に実施し，AD の病態生理を反映するバイオマーカー（例：Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，ニューログラニン，ニューロフィラメント軽鎖［NfL］，総タウ［t-tau］及びリン酸化タウ［p-tau］［p-tau181 を含むがこれに限定しない］）に対するレカネマブの効果を評価した。なお，抗凝固療法を受けている被験者の本サブスタディへの参加は不可とした
- タウ PET サブスタディ：投与後 13 及び 18 ヵ月においてタウ PET 検査を経時的に実施した。なお，本サブスタディでは，1）参加可能な実施医療機関で登録され（その実施医療機関の所在地又はタウ PET リガンド製造サイトからの距離条件に拠る），2）ベースライン時にアミロイド PET 検査が陽性であった被験者のみを対象とした

2.7.3.1.4.1.1.2 治験対象集団

301 試験 Core の選択基準及び除外基準は，添付資料 5.3.5.1.4 の 9.3 項に示した。

2.7.3.1.4.1.1.3 臨床評価指標のエンドポイント

301 試験 Core の臨床評価指標のエンドポイントは，以下のとおり設定した：

主要エンドポイント

- 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

重要な副次エンドポイント

- 投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14，ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量

主な探索的エンドポイント

- 投与後 18 ヵ月における modified integrated Alzheimer's Disease Rating Scale（modified iADRS）のベースラインからの変化量
- 治療期の 18 ヵ月間を通じた CDR-SB の経時変化率（傾きの平均値）
- 治療期の 18 ヵ月間における Clinical Dementia Rating（CDR）スコアの悪化までの期間（CDR スコアの悪化は，連続した 2 回の Visit でベースラインから 0.5 以上悪化した場合と定義）
- 投与後 18 ヵ月における European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level version（EQ-5D-5L），Quality of Life in Alzheimer’s Disease（QOL-AD）及び Zarit Burden Interview（ZBI）のベースラインからの変化量

2.7.3.1.4.1.1.4 バイオマーカーのエンドポイント

301 試験 Core のバイオマーカーのエンドポイントは，以下のとおり設定した：

重要な副次エンドポイント

- 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量

その他の主なバイオマーカーのエンドポイント

- 投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET standard uptake value ratio（SUVr）を指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量，並びに投与後 3，6 及び 12 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量
- 投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET の視覚読影，SUVr 及びセンチロイドスケールによって評価した陰性化例の割合
- 投与後 13 及び 18 ヵ月における脳内タウ蓄積量のベースラインからの変化量

- 投与後 12 及び 18 ヵ月における血中及び CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，血漿中 Aβ42/40 比，ニューログラニン［CSF 中のみ］，NfL，t-tau 及び p-tau181）のベースラインからの変化量
- 脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET）の変化と血中及び CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，ニューログラニン［CSF 中のみ］，NfL，t-tau 及び p-tau181 を含むが，これらに限定しない）の変化との相関
- 脳内タウ蓄積量（タウ PET）の変化と血中及び CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，ニューログラニン［CSF 中のみ］，NfL，t-tau 及び p-tau181 を含むが，これらに限定しない）の変化との相関
- 投与後 6，12 及び 18 ヵ月における体積磁気共鳴画像法（vMRI）を用いた MRI の形態的指標（海馬体積を含む）のベースラインからの変化量
- 脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET）の変化と脳内タウ蓄積量（タウ PET）の変化との相関
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14）の変化及び血中バイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，及び p-tau181 を含むが，これらに限定しない）の変化を対象とした暴露-反応関係

2.7.3.1.4.1.1.5 暴露-反応関係

モデル予測に基づくレカネマブの暴露に関する血清中薬物動態パラメータと，臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14），アミロイド PET センチロイドスケール，タウ PET 及び血漿中バイオマーカー（血漿中 Aβ42/40 比，p-tau181）との関連性，並びにアミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）及びアミロイド関連画像異常-出血（ARIA-H）の発現との関連性を検討するため，暴露-反応解析を実施した。

本解析の方法及び結果は，2.7.2.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.4.1.1.6 統計解析の考察

301 試験 Core の有効性評価に用いた解析対象集団として，以下を設定した：

- 最大の解析対象集団+（ITT Full Analysis Set+，以下 FAS+）：無作為化後に治験薬が投与され，主要エンドポイントの評価が可能なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした
- 最大の解析対象集団（ITT FDA Full Analysis Set，以下 FAS）：無作為化後に治験薬が投与され，主要エンドポイントの評価が可能なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした。ただし，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック中（2020 年 3 月 1 日～2020 年 7 月 31 日）に 6 週間（42 日，すなわち連続する 3 回の投与に該当）以上，治験薬の投与が停止された実施医療機関で，当該停止期間終了よりも前に無作為化された被験者は本集団から除外した。なお，ベースライン時は治験薬の初回投与前の直近の測定時点と定義した
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS の部分集団を構成し，本治験の最初の 6 ヵ月間で 3 回以上連続して治験薬を投与できなかった被験者を除外した集団とした
- PD 解析対象集団：治験薬が投与され，1 つ以上の薬力学パラメータを算出することが可能

なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした

本資料中の有効性の結果は，日本/EU での申請における主要解析対象集団と定義した FAS+を対象とした解析結果を示した。なお，FAS は，米国での申請における主要解析対象集団である。

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）を用いてレカネマブ群とプラセボ群を比較した。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］，AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，地域［北米，オーストラリアを含む欧州，中国を除くアジア太平洋地域］），CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。帰無仮説は，投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの平均変化量にレカネマブ群とプラセボ群との間で差がない，とした。帰無仮説は，有意水準を両側 0.05 として検証した。

重要な副次エンドポイントについて以下の順で検定を行うこととした：

- 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量
- 投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量
- 投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量
- 投与後 18 ヵ月における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量

各検定では有意水準を両側 0.05 とし，先行する検定結果が統計学的に有意であった場合にのみ，次の検定を行うこととした。重要な副次エンドポイントの解析でも，主要エンドポイントの主解析と同様の MMRM を用い，各評価項目のベースライン値をモデルに含めることとした。

2.7.3.1.4.1.2 結果

本治験では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与によりプラセボと比較して高度に有意な治療効果が示され，主要エンドポイント及び全ての重要な副次エンドポイントを達成した。レカネマブとプラセボとの治療効果の差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められ，その後，経時的に増大する傾向にあった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の忍容性は良好であった。

2.7.3.1.4.2 201 試験（Core Study：完了，OLE 期：現在実施中）

2.7.3.1.4.2.1 治験デザイン

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，国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験として実施し，ベイズ流反応適応的無作為化（RAR）デザインを導入した。Core Study では，盲検下で中間解析を複数回行うことで，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 を可能にし，投与後 12 ヵ月時点での ADCOMS を指標として最も有効な用法用量を決定した。Core Study 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，全ての被験者は投与後 12 ヵ月時点の中間解析の結果にかかわらず，18 ヵ月間の試験を完了した。

Core Study では，被験者をプラセボ群，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週投与群（以下，隔週投与群は隔週群と略記），5 mg/kg 月 1 回投与群（以下，月 1 回投与群は月 1 回群と略記），5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群に無作為化した。被験者は，NIA-AA による MCI due to AD 又は軽度 AD-D（早期 AD と総称）の臨床基準を満たす者を対象とした。被験者は，アミロイド PET 検査又は CSF 中 Aβ(1-42)のいずれかの評価により，アミロイド蓄積が確認されていることを必須とした。

OLE 期は，Core Study の完了後に開始した。OLE 期には，Core Study に参加した被験者のうち，OLE 期の選択基準に合致し，かつ除外基準に抵触しない被験者が参加できることとした。OLE 期では，9～59 ヵ月（平均値：24 ヵ月）の Gap 期間後に，全ての被験者に対して，レカネマブ（10 mg/kg，隔週投与）が投与された。現在，OLE 期は実施中であり，最大 60 ヵ月（5 年），若しくは被験者の居住国で市販されるか，当該投与のベネフィットリスク評価で有益性が否定されるまで（いずれか早いほうまで）継続する。

Core Study では，856 例が無作為化され，そのうち 247 例がプラセボ群，52 例が 2.5 mg/kg 隔週群，51 例が 5 mg/kg 月 1 回群，92 例が 5 mg/kg 隔週群，253 例が 10 mg/kg 月 1 回群及び 161 例が 10 mg/kg 隔週群に割り付けられた。無作為化された 856 例のうち，854 例が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかった 2 例は，プラセボ群の被験者であった。

合計 180 例が OLE 期でレカネマブ（10 mg/kg，隔週投与）を投与され，このうち 45 例が Core Study でプラセボを投与されていた。

治験デザインの詳細は，添付資料 5.3.5.1.1 の 9.1 項及び添付資料 5.3.5.1.3 の 2 項に記載した。治験デザインを図 2.7.3-2 に示した。

2.7.3.1.4.2.1.1 *APOE4* キャリアへのレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与に関する規制当局の要請

201 試験 Core 期間中の重篤な副作用データより，独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）は，ホモ接合型の *APOE4* キャリアのレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与への割付けは控えるべきとの勧告を行った（添付資料 5.3.5.1.1 の 9.1 項）。DSMB の勧告後，欧州連合（EU）規制当局は *APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）の 10 mg/kg 隔週投与への割付けは中止するよう治験依頼者に要請した。加えて，EU 規制当局は，10 mg/kg 隔週投与が割り付けられ，かつその投与期間が 6 ヵ月未満であった全ての *APOE4* キャリアの治験を直ちに中止するよう要請し，その結果，337 例中 25 例の治験薬投与が中止された。治験を継続した被験者には，用法用量を変更せずに治験薬を投与した。被験者全体での *APOE4* キャリアの割合は約 70%であったが，EU 規制当局の要請に従ったことで，10 mg/kg 隔週群における *APOE4* キャリアの割合は低下し（30%），群間で不均衡が生じた。*APOE4* キャリアの 10 mg/kg 隔週投与に関する上記変更の詳細は，添付資料 5.3.5.1.1 の 9.1 項に記載した。

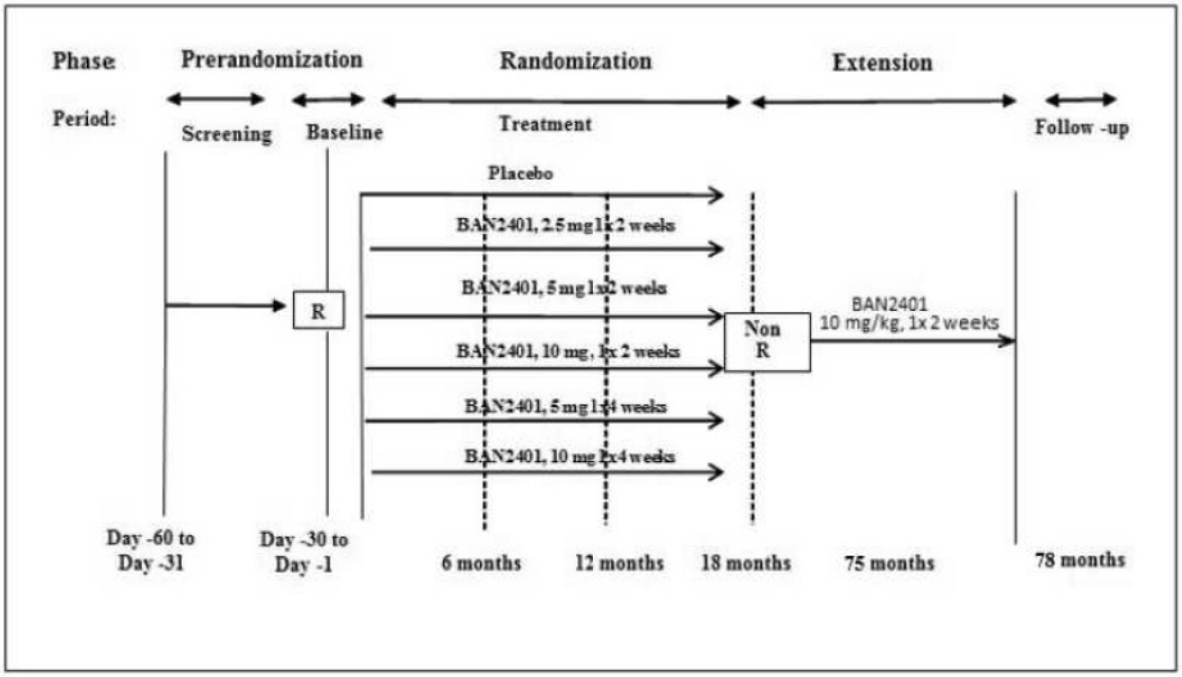


図 2.7.3-2　201 試験の治験デザイン

The OLE Phase was implemented after analysis of the Core, with an intervening off-treatment Gap Period ranging from 9 to 59 months (mean approximately 24 months).

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 1 を引用）

2.7.3.1.4.2.1.2 任意のサブスタディ

201 試験 Core では，2 つの任意のサブスタディ（アミロイド PET サブスタディ，CSF サブスタディ）を設けた。アミロイド PET サブスタディへの参加に同意した被験者に対し，ベースライン時，投与後 12，18 ヵ月にアミロイド PET 検査を実施した。CSF サブスタディへの参加に同意した被験者に対し，ベースライン時，投与後 12，18 ヵ月に CSF 中バイオマーカー濃度を測定した。

OLE 期において，米国及び日本に居住している被験者は，経時的アミロイド PET サブスタディに任意で参加できることとした。OLE 期では，CSF サブスタディは設けなかった。

被験者が受ける被ばく線量を少なくするとともに，より早い時期におけるアミロイド PET に関するデータを収集するため，Core Study での投与群に基づき，以下のいずれかのコホートに被験者を層別化した：

- コホート 1：OLE 期ベースライン時（OLE 期スクリーニング Visit，以下同様），OLE 期 Week 13，OLE 期 Week 53，以降 1 年おきにアミロイド PET 検査を実施
- コホート 2：OLE 期ベースライン時，OLE 期 Week 27，OLE 期 Week 53，以降 1 年おきにアミロイド PET 検査を実施

日本では，アミロイド PET 経時的サブスタディへの参加に同意した被験者に対し，OLE 期ベースライン時，OLE 期 Week 53，それ以降は 1 年おきにアミロイド PET 検査を実施した。

2.7.3.1.4.2.1.3 治験対象集団

主な選択基準及び除外基準を Integrated Summary of Efficacy（ISE［添付資料 5.3.5.3.1］）の Table 4 に示した。全ての選択基準及び除外基準は添付資料 5.3.5.1.1 の 9.3 項及び添付資料 5.3.5.1.3 の 2 項に記載した。

2.7.3.1.4.2.1.4 臨床評価指標のエンドポイント

201 試験 Core 及び OLE における臨床評価指標のエンドポイントは以下のとおりである。主要エンドポイントは投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量であるが，中間解析の結果にかかわらず，投与後 18 ヵ月までの評価は全ての被験者に対して継続することとした。

- Core Study：投与後 18 ヵ月における ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量
- Core Study：投与後 12 ヵ月における ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量
- Core Study：早期 AD 患者を対象とした，投与後 12 及び 18 ヵ月における臨床評価指標のベースラインからの変化とベースライン時にアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積との関連性（暴露-反応モデル及び集団レベルでの相関関係により評価）
- Core Study：早期 AD 患者を対象とした，投与後 18 ヵ月における臨床評価指標のベースラインからの変化とアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積のベースラインからの変化との関連性（暴露-反応モデル及び集団レベルでの相関関係により評価）
- OLE 期：ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量，並びに OLE 期ベースラインからの変化量
- OLE 期：アミロイド陽性と判定された被験者の割合

これらのエンドポイントの評価方法は 2.7.3.1.5.4 項に記載し，詳細は添付資料 5.3.5.1.1 の 9.5.2 項及び添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix 16.1.1 の Appendix 4 の Table 12 に記載した。

2.7.3.1.4.2.1.5 バイオマーカーのエンドポイント

201 試験 Core 及び OLE におけるバイオマーカーのエンドポイントは以下のとおりである。

- Core Study：投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET により得られた脳アミロイド蓄積のベースラインからの変化量
- Core Study：投与後 18 ヵ月における CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181，NfL，ニューログラニン）のベースラインからの変化量
- Core Study：投与後 18 ヵ月における血漿中バイオマーカー（Aβ42/40 比，p-tau181，NfL）のベースラインからの変化量
- OLE 期：投与後 3，6，12 ヵ月並びにその後 1 年ごとの各評価時点におけるアミロイド PET により得られた脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量

2.7.3.1.5.4 項に評価方法を記載し，詳細は添付資料 5.3.5.1.1 の 9.5.2 項及び添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix 16.1.1 の Appendix 4 の Table 12 に記載した。

2.7.3.1.4.2.1.6 暴露-反応関係

モデル予測に基づくレカネマブの暴露に関する血清中薬物動態パラメータと臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14），アミロイド PET SUVr，血漿中バイオマーカー（血漿中 Aβ42/40 比，p-tau181）及び ARIA-E との関連性を検討するため，暴露-反応解析を実施した。

201 試験 Core の解析方法及び結果は添付資料 5.3.5.1.1 の 11.5 項を参照のこと。

2.7.3.1.4.2.1.7 統計解析の考察

201 試験 Core におけるベイズ流の方法を用いた用量反応解析は，主要エンドポイントを指標として，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（ED_{90}）を同定するために行った。事前に規定されたアルゴリズム（本治験の開始前に固定）に則った，16 回の主要エンドポイントに関するベイズ流解析による中間解析を無作為化後期間中に実施し，当該中間解析結果に応じて各群への割付確率を継続的に更新することを可能とするため，RAR デザインを導入した（既に治験薬投与を開始している被験者に対しては，最初に割り付けた用法用量で投与を継続）。このベイズ流アプローチにより，治験を継続しながら被験薬の無益性又は早期有効中止の判定ができ，また，有効性が最も高い投与群への割付確率を継続的に高めることが可能となった。

Core Study では，最初の 196 例をプラセボ群，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群，5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群に 4：2：2：2：2：2 の固定割付比で無作為化した。196 例の無作為化後に，その時点で利用可能な全ての主要評価項目のデータを用いて中間解析を実施し，各投与群への割付比率を RAR により更新した。最初の 196 例が無作為化された時点で実施した初回の中間解析に続いて，250 例が登録された時点で中間解析を実施し，RAR を更新した。これ以降は 50 例が新規に登録されるごと（例；300 例目，350 例目，400 例目）に中間解析を実施し，800 例の登録まで繰り返した（800 例目の登録以降は，各群への割付確率は更新しなかった）。無作為割付けの詳細は，添付資料 5.3.5.1.1 の 9.1.2.1 項に記載した。なお，投与後 18 ヵ月の各種エンドポイントを評価するため，主要エンドポイント（投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量）の結果にかかわらず，投与後 18 ヵ月までの評価は全ての被験者に対して継続することとした。

Core Study における有効性の解析は，FAS（301 試験 Core 試験の FAS+と同様の集団）を対象とし，事前に規定された打ち切り規定を適用した。頻度論の解析は，重要な副次エンドポイントに対して，MMRM を用いて実施した。OLE 期においても，MMRM を用いた解析を実施した。

Core Study 及び OLE 期の解析計画の詳細は，それぞれ添付資料 5.3.5.1.2（総括報告書の Addendum）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。

2.7.3.1.4.2.2 結果

2.7.3.1.4.2.2.1 臨床評価指標

201 試験 Core の主要エンドポイントは，投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインか

らの変化量（ベイズ流解析による評価）であった。試験の成功基準として，単なるプラセボ群に対する優越性ではなく，プラセボ群に対する著明な優越性として，プラセボ群と比較してADCOMS を指標とする臨床症状の悪化を少なくとも 25%抑制する確率が 80%超であることと定義した。本治験では，ED_{90} として 10 mg/kg の隔週投与が同定された。10 mg/kg 隔週群でのADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制する確率は，投与後 12 ヵ月で 64%であり，また，投与後 18 ヵ月では 76%に増加し，成功基準（80%）をわずか 4%下回る結果であった。投与後 18 ヵ月において，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群では，プラセボ群と比較して CDR-SB の悪化（増加）が抑制された。全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）において，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群では，Core Study の治療期最終時において，プラセボ群と比較して悪化がより緩徐であった。Core Study 終了時点でのレカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群とプラセボ群との治療効果の差は，Gap 期間を通じて維持され，当該期間中の疾患進行は各投与群で同程度であった。この所見は，Core Study の 3 ヵ月間のフォローアップ期を通じてレカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群とプラセボ群との治療効果の差が維持された結果と一致しており（もしくはその延長であり），レカネマブの AD に対する潜在的な疾患修飾効果が示唆された。

2.7.3.1.4.2.2.2 バイオマーカー

201 試験 Core の結果より，レカネマブの投与は，病態生理過程に関連する主要なバイオマーカーに一貫して影響を及ぼすことが示された。Core Study において，レカネマブは用量及び時間依存的に，かつ全ての用量群でプラセボ群と比較して脳内 Aβ 蓄積量の減少が認められた。この結果は，10 mg/kg 隔週群の投与後 12 及び 18 ヵ月でそれぞれ 65.1%及び 81.1%の被験者で脳内アミロイドの陰性化（アミロイド陽性から陰性への転化）が認められたことからも裏付けられた。

Core Study 終了から 9～59 ヵ月（平均 24 ヵ月）の Gap 期間後にレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与する OLE 期において，アミロイド PET サブスタディに参加したレカネマブ再投与例（Core Study のレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群，以下，両群を Core Study 10 mg/kg 群と総称）及び新規投与例（Core Study プラセボ群）のいずれでも，投与後 3 ヵ月の早期から脳内 Aβ 蓄積量の減少がみられた。OLE 期における脳内 Aβ 蓄積量の減少の程度は，OLE 期の投与前のアミロイドレベルに依存し，脳内 Aβ 蓄積量がより高い被験者は減少の程度がより大きかった。12 ヵ月間のレカネマブの投与により，脳内 Aβ 蓄積量が時間依存的に減少した。顕著な脳内 Aβ 蓄積量の減少は，アミロイド陰性化例の割合（アミロイド陽性から陰性への転化）によっても示され，投与後 12 ヵ月における視覚読影では 80%を超える被験者が陰性化した。

Core Study 及び OLE 期ともにアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化は，他のバイオマーカー（血漿中 Aβ42/40 比，血漿中 p-tau181）のベースラインからの変化と相関がみられた。アミロイド PET SUVr 測定による脳内 Aβ 蓄積量の長期的な変化は，血漿中 Aβ42/40 比の変化と逆相関がみられ，血漿中 p-tau181 の変化と正の相関がみられた。Gap 期間での無投与期間により，アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量のわずかな増加がみられた。この蓄積量の増加は血漿中 Aβ42/40 比の減少及び血漿中 p-tau181 の増加に反映され，これらの血漿中バイオマーカーは，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。アミロイド

PET SUVr 及び血漿中バイオマーカーにより示された脳内 Aβ 蓄積量のわずかな増加は，Gap 期間中における臨床症状の悪化との関連性がみられた。

レカネマブ投与により，CSF 中 Aβ(1-42)の増加及び p-tau181 の減少が用量依存的に認められ，これは早期 AD の背景病理を標的とするレカネマブの効果を支持するものであった。

2.7.3.1.4.2.2.3 脳内 Aβ クリアランスと臨床評価指標との関連性

レカネマブの投与により，CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状の悪化が時間及び用量依存的に抑制され，これはアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少，血漿中 p-tau181 の減少，血漿中 Aβ42/40 比の増加と関連した。201 試験 Core において，強い相関を示したのは，アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少と CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 の悪化抑制（Pearson 相関係数はそれぞれ 0.805，0.832 及び 0.699），血漿中 Aβ42/40 比の増加と CDR-SB の悪化抑制（Pearson 相関係数は–0.569）であった。被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間（平均値：24 ヵ月）では，血漿中 Aβ42/40 比の減少が認められるとともに，アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量がわずかに増加した。これらは投与終了後の臨床症状の悪化と関連した。Gap 期間中にみられた臨床症状の悪化は，OLE 期の最初の 6～12 ヵ月間継続した。OLE 期において脳内 Aβ 蓄積量は減少し，投与後 12 ヵ月には臨床症状の悪化は緩やかとなり，進行が抑制された。なお，OLE 期では，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）で大きな抑制がみられた。

2.7.3.1.4.2.2.4 安全性

201 試験 Core においてレカネマブ 10 mg/kg 隔週群は良好な忍容性を示した。Core Study では 7 例（プラセボ群 2 例，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 2 例，5 mg/kg 隔週群 1 例，10 mg/kg 月 1 回群 2 例）が死亡し，このうち，2.5 mg/kg 隔週群の 1 例は，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判定された。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（以下，重篤な TEAE）の発現率は，各投与群で同様であった（プラセボ群 17.1%，2.5 mg/kg 隔週群 15.4%，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%，5 mg/kg 隔週群 17.4%，10 mg/kg 月 1 回群 11.5%，10 mg/kg 隔週群 13.0%）。重篤な TEAE の多くは 2 例以下に認められ，用量依存的に発現率が増加する傾向は認められなかった。Core Study では，ARIA-E の発現率が用量依存的に増加する傾向が認められた。10 mg/kg 隔週群では ARIA-E の発現率は 10%未満であった。Core Study で治験薬投与後に発現した ARIA-E の大部分は画像上及び臨床的に軽度から中等度であり，重度/高度の ARIA-E が認められた被験者の割合は，レカネマブ群全体で 1.0%未満及び 10 mg/kg 隔週群で 2%未満であった。Core Study で症候性の ARIA-E を発現した被験者の割合は，レカネマブ群全体で 1%未満（0.8%）及び 10 mg/kg 隔週群で 2%未満（1.9%）であった。

OLE 期における ARIA-E の発現率は，Core Study と同程度であった。

その他の投与群を含む安全性の要約は，添付資料 5.3.5.3.2 の Section 3 に示した。

2.7.3.1.5 有効性評価試験の重要な特徴

2.7.3.1.5.1 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性

301 試験 Core 及び 201 試験 Core における被験者背景の投与群間での均一性について，201 試

験 Core で *APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）の割合がプラセボ群（71.0%）と比べてレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（30.3%）で低かった以外，両試験ともにプラセボ群とレカネマブ群で大きな違いはなかった。10 mg/kg 隔週群での割合が低かった理由として，EU 規制当局の要請に従い治験実施計画書を改訂し，*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が挙げられる。被験者全体での *APOE4* キャリアの割合は約 70%であったが，EU 規制当局の要請に従ったことで，10 mg/kg 隔週群における *APOE4* キャリアの割合は低下し（30%），群間で不均衡が生じた（2.7.3.1.4.2.1.1 項）。

APOE4 は，最も強い遺伝的リスク因子として知られている（Alzheimer's Association, 2021）。一般集団では *APOE4* 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 症例では約 3 分の 2 が *APOE4* キャリアである（Mattsson, et al., 2017）。なお，301 試験 Core，201 試験 Core 及び OLE における *APOE4* キャリアの割合は，それぞれ 69%，71%及び 69%であった。

疾患関連のベースライン特性は，301 試験及び 201 試験間で大きな違いはなく，AD の早期段階にある患者集団の特性を反映していた。201 試験 Core の試験デザインは，MCI due to AD 患者の割合が全体の 60%以上，軽度 AD-D 患者の割合が全体の 30%以上となるよう設計された（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7）。301 試験 Core では，MCI due to AD 患者の割合を 50%以上確保することとした（添付資料 5.3.5.1.4 の 2 項）。なお，MCI due to AD 患者及び軽度 AD-D 患者からなる早期 AD 患者の定義は，添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3 に示した。

治験対象患者として AD 患者を適格に組み入れるために設定した，主要な選択基準及び除外基準を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4 に示した。301 試験 Core 及び 201 試験 Core における全ての選択基準及び除外基準は，それぞれ添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 の 9.3 項及び添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.1 の 9.3 項に示した。

2.7.3.1.5.2 用量の選択及び用量反応性の評価

301 試験 Core で選択されたレカネマブの用量（10 mg/kg 隔週投与）は，本用量が最も有効性が高くベネフィットリスクのバランスが許容可能であることが示された，用量設定試験（201 試験 Core）の結果（2.7.3.2.4 項）に基づくものである。

201 試験 Core における用量範囲（2.5 mg/kg 隔週投与～10 mg/kg 隔週投与）は，BAN2401-A001-101 試験（以下，101 試験）で得られた安全性及び薬物動態のデータ（添付資料 5.3.5.3.2 の 1.2.3.1 項）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くものである。トランスジェニックマウス（Tg-APP_{ArcSwe}）を用いた薬物動態/薬力学解析では，CSF 中最低濃度（C_{min}）と脳内可溶性 Aβ 凝集体減少との関係が示され，CSF 中の 50%阻害濃度（IC_{50}）は 15.1 ng/mL であった。0.3～10 mg/kg を 17 週間投与した Tg-APP_{ArcSwe} マウスでは，脳内可溶性 Aβ 凝集体が減少し，この時の CSF 中 C_{min} の平均値は，27～1300 ng/mL であった。ヒトでの適切な用量を同定するため，101 試験での利用可能な用量漸増単回投与及び用量漸増反復投与の各コホートの薬物動態データをモデル化し，隔週投与時と月 1 回投与時の CSF 中暴露の推定値を得たところ，CSF 中濃度は広範囲に分布した。201 試験 Core での定常状

態における CSF 中最低濃度（CSF 中 $C_{ss,min}$）の推定値は，Tg-APP_{ArcSwe} マウスを用いた 17 週間投与試験で認められた CSF 中濃度の範囲内であり，脳内 Aβ 凝集体の減少に要した IC_{50}（15.1 ng/mL）を上回っていた。

2.7.3.1.5.3 対照薬の種類

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，対照薬としてプラセボを使用した。

2.7.3.1.5.4 評価項目の選択

2.7.3.1.5.4.1 臨床評価指標

301 試験及び 201 試験で用いられた CDR 及び ADAS-Cog14 は，十分に確立された AD の臨床評価指標であり，301 試験で用いられた ADCS MCI-ADL は，AD の日常生活動作の評価指標として周知されている。また，レカネマブの治療効果の評価には，複数の評価指標を組み合わせたコンポジットスケールとして ADCOMS（301 試験及び 201 試験で使用）及び modified iADRS（301 試験でのみ使用）が用いられた。

301 試験において，健康関連 QOL を EQ-5D-5L 及び QOL-AD を用いて評価した。被験者の健康関連 QOL は，被験者自身が記入した EQ-5D-5L 及び QOL-AD の各回答に基づき評価した。また，被験者自身が記入した回答の妥当性を確認するために，被験者のスタディパートナーも被験者の代理者として EQ-5D-5L 及び QOL-AD に回答した。さらに，スタディパートナーは，自身の健康関連 QOL についても EQ-5D-5L に回答した。介護負担度は，認知症患者のスタディパートナーの介護負担を ZBI に基づき評価した。

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することとし，また，一貫性の確保のため，現地の言語能力を有する者による中央レビューを行った。301 試験 Core では，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，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）へのアクセスを禁じた。また，治験実施施設で臨床検査報告書（MRI 報告書を含む）のレビューを実施する者及び有害事象の評価を担当する者は，可能な限り，MMSE 及び ADAS-Cog14 の評価者とは別の者とした。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により収集された。また，両試験ともに，いずれの被験者に対しても，CDR，ADAS-Cog14 あるいは MMSE の評価者は，可能な限り治験を通して変更しないこととした。

2.7.3.1.5.4.1.1 CDR-SB

CDR は，以下の 6 カテゴリーの各機能について，それぞれの障害の程度を 5 段階で示す臨床評価指標である：記憶，見当識，判断力と問題解決能力，地域社会の活動，家庭及び趣味，身の回りの世話（Berg, et al., 1988）。これらの 6 カテゴリーの各機能について得られた評点を統合して，1 つの包括的評点である CDR スコア（0～3 点）が得られる。各カテゴリーの box スコアの合計は，もう一つの指標（CDR-SB）となる。各カテゴリーの box スコアは最高 3 点であるため，6 カテゴリーのスコアの合計は 0～18 点となり，スコアが高いほど機能障害が高度であるこ

とを示す。

prodromal AD 患者又は早期 AD 患者を対象に，同時期に実施された他の薬剤（avagacestat，ベルベセスタット，ガンテネルマブ）の臨床試験での評価結果より，プラセボ投与例の CDR-SB の悪化は 78 週間で 1～2 点と予測された（Coric, et al., 2012; Ostrowitzki, et al., 2017; Egan, et al., 2019）。

CDR 評価の妥当性及び信頼性を適切に確保するため，301 試験及び 201 試験では認定された医療従事者による評価を必須とした。

2.7.3.1.5.4.1.2 ADAS-Cog14

ADAS-cog14 は，AD の臨床試験で最も広く使用されている認知機能尺度である。ADAS-cog14 は構造化された評価尺度であり，記憶（単語再生，遅延単語再生及び単語認識），論理的思考（命令に従う），言語能力（物品の呼称を答える，理解力），見当識，観念運動（手紙を封筒に入れる）及び構成行為（幾何学図形を書き写す）が評価される（Rosen, et al., 1984）。また，口頭言語能力，言語理解，喚語困難，テスト教示の再生能力，迷路課題及び数字の取り消し課題についての評価も行われる。本治験で使用する改訂版では 0～90 点のスコアをつけ，0 点は障害がなく，90 点は最も重度の障害があることを示す。

2.7.3.1.5.4.1.3 ADCOMS

ADCOMS は，CDR の全項目（6 項目），ADAS-Cog14 の 4 項目及び MMSE の 2 項目からなる合計 12 項目の評価スコアである。ADCOMS 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 を含めた 4 試験のプラセボデータ）を用いて当社が開発した，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である。このため，ADCOMS の使用は，より少ない被験者数で早期 AD 患者を対象とした臨床試験の実施を可能とし，また，ベイズ流 RAR デザインを導入した 201 試験 Core の円滑な進行の一助となった。

ADCOMS は，201 試験の結果の再現性を確認するために 301 試験でも用いた。

2.7.3.1.5.4.1.4 ADCS MCI-ADL

ADCS MCI-ADL は，MCI 患者の日常生活動作を評価する 18 項目からなるスケールであり，各患者の介護者により評価される。介護者は，直近 1 ヵ月間の患者の日常生活動作の変化を 0～53 点のスコア（スコアの低下は悪化を示す）で評価した。

2.7.3.1.5.4.1.5 modified iADRS

modified iADRS は，ADAS-Cog14（全ての項目）及び ADCS MCI-ADL（全ての項目）のスコアを組合わせたコンポジットツールである。スコアの範囲は 0～143 点であり，スコアの低下は病態の進行を示す。

2.7.3.1.5.4.1.6 健康関連 QOL 及び介護負担度

EQ-5D-5L

- 健康状態に関連する 5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込み）の記述式評価：それぞれの項目の重症度を 5 段階（問題なし，少し問題

あり，中等度の問題あり，かなり問題あり，並びに遂行不可又は極度の問題あり）で示す評価指標である
- Visual Analog Scale（VAS）評価：今日の健康状態（Health Today）を VAS subtotal スコアとして示す

QOL-AD

AD 患者の quality of life（QOL）を調査するための 13 項目からなる質問票であり，患者自身及びその介護者が回答できるよう設計されている。

ZBI

認知症患者のスタディパートナーの介護負担度を評価するための 22 項目からなる判定ツールであり，認知症の介護研究に用いられる。

2.7.3.1.5.4.2 アミロイド PET 及びタウ PET

アミロイド PET

治験登録時の各被験者における脳内 Aβ 蓄積は，アミロイド PET 検査の視覚読影にて評価した。脳内 Aβ 蓄積量の減少については，アミロイド PET 検査の PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標として，並びに視覚読影に基づいて評価した。

臨床所見及び臨床病理に関する多くのデータから，アミロイドイメージングが脳皮質全体のアミロイド斑を高感度で検出し得るアプローチであることが示されている。^{11}C-ピッツバーグ化合物 B（^{11}C-PiB）を用いた複数の臨床研究では，対照健康被験者の 20%～30%，MCI 患者の 60%～70%，並びに AD 患者の 80%～90%がそれぞれアミロイド陽性であったことが報告されている（Engler, et al., 2006; Aizenstein, et al., 2008; Mathis, et al., 2008; Villemagne, et al., 2011）。^{18}F アミロイドトレーサーとして，フロルベタピル，フロルベタベン及びフルテメタモル（Vandenberghe, et al., 2010）が FDA 及び EMA で承認されている。日本では，フルテメタモル及びフロルベタピルが 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おり，また，フロルベタベンもその院内製造用合成機器が医療機器として承認されている。

近年の経時的アミロイド PET 研究によると，脳内 Aβ 蓄積量は 1 年間あたり，健康対照群，MCI 患者群及び AD 患者群でそれぞれ 1.5%，2.1%及び 5.7%増加し，AD の後期段階ではプラトーに達するか，減少する傾向を示す。（Englund, et al., 2007）。また，このような変化と認知機能の低下との間には，弱いながらも相関が示された。

アミロイド PET SUVr（トレーサー：フロルベタピル）を指標としたアミロイド陽性の閾値（以下，閾値と略称）は 1.17 と定義し，また，この値（1.17）に対応するセンチロイドスケールの閾値は 30 と定義した（Fleisher, et al., 2011）。視覚読影で脳内アミロイド蓄積を判定した場合の境界はセンチロイドスケールの 25～35.7 に相当し，30 の閾値はこの範囲内にある（Rowe, et al., 2018; Amadoru, et al., 2020; Roé-Vellvé, et al., 2020; Bullich, et al., 2021）。また，病理組織学的に“Aβ 病理”の有無を確認した場合（Rowe, et al., 2017）並びに CSF 中の t-tau/Aβ42 比及び p-tau/Aβ42

比の閾値に基づき脳内アミロイド蓄積を判定した場合（Salvadó, et al., 2019）の境界も，センチロイドスケールに換算するとこの閾値（30）と整合する。

タウ PET

タウ PET 画像検査が AD 患者の脳内タウ病理の密度及び分布の測定に利用可能と報告されている（Pascoal, 2018）。301 試験 Core では，投与後 13 及び 18 ヵ月において，皮質灰白質全体 region of interest（ROI），側頭葉超 ROI，前頭葉 ROI，帯状回 ROI，頭頂葉 ROI，後頭葉 ROI，内側側頭葉 ROI 及び側頭葉 ROI におけるタウ PET SUVr，並びに Tau^{IQ} 全体タウ蓄積量により，脳内タウ蓄積の変化を評価した。また，タウ PET のトレーサーは MK-6240 を使用した。

2.7.3.1.5.4.3 バイオマーカー

2.7.3.1.5.4.3.1 血漿バイオマーカー

血漿中 Aβ42/40 比は，免疫沈降液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（IP/LC-MS/MS）法（Nakamura, et al., 2018; Schindler, et al., 2019）で測定した場合において，CSF 中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET 所見のそれぞれに対して良好な相関を示すことが明らかとされた。この知見は，脳内 Aβ 蓄積の評価指標として血漿中 Aβ42/40 比を用いることを支持するものである。

血漿中 p-tau181 は，免疫学的測定法（Simoa）及び IP/LC-MS/MS での測定が可能であり，Braak ステージ I～II に分類される AD の早期段階から増加がみられ，Braak ステージ V～VI への疾患進行に至るまで継続して増加する（Janelidze, et al., 2020）。このバイオマーカーは，タウ PET 所見との相関が高く，その濃度は AD 患者集団では対照集団に比べて 3.5 倍上昇し，MCI 患者集団でも中程度の上昇が認められ，また，AD の臨床診断において，当該パラメータは他のタウオパチーとの鑑別診断に利用できる可能性が考えられる（Janelidze, et al., 2020; Thijssen, et al., 2020）。

2.7.3.1.5.4.3.2 CSF バイオマーカー

レカネマブは可溶性 Aβ 凝集体種を標的とすることで，脳内 Aβ 凝集のダイナミクスを変化させ，かつ Aβ(1-42)モノマー量を変化させる可能性がある。さらに，脳内 Aβ を除去する際の不溶性フィブリルの分解過程で，Aβ モノマー量に変化をもたらすことが想定されている。そこで，レカネマブの target engagement に関連する中心的な薬理作用を評価するため，CSF 中 Aβ(1-42)濃度の変化について調査することとした。

p-tau 及び t-tau は，それぞれ神経原線維変化及び神経変性に対して感度の高いバイオマーカーであり，AD の進行と並行して値が増加することが示されている。なお，現在開発中の他の抗 Aβ モノクローナル抗体薬のバイオマーカーに関するサブスタディでは，当該抗体薬の投与によりタウ病理に関連するバイオマーカー（CSF 中 p-tau181 及びタウ PET）値及び神経変性に関連するバイオマーカー（CSF 中 t-tau）値が減少すること示され，この結果より，CSF 中 p-tau181 の減少は，脳内 Aβ 蓄積量の減少に伴う AD 病態生理過程の下流のタウ病理に対する効果を反映している可能性が示唆された（Budd Haeberlein, et al., 2022）。以上より，CSF 中の p-tau181 及び t-tau の各濃度をモニタリングすることで，レカネマブの疾患修飾作用を支持するエビデンスが得られる可能性が考えられる。

その他，ベースライン時における Aβ(1-42)，t-tau 及び p-tau181 の各濃度についても，被験者の

治験登録時の脳内 Aβ 蓄積量及びタウ病理を解明する上で有用な指標であった。また，アミロイド PET の関連パラメータとともに，CSF 中の可溶性バイオマーカーは，治療効果の差を評価し得るツールとして利用できる可能性がある。

NfL は，軸索変性に関連するバイオマーカーであり，ニューロンに限定して発現する。また，CSF 中の NfL 濃度は，神経細胞の損傷及び細胞死に対して特異的に増加し，神経変性疾患における軸索損傷に伴い異常な値を示す（Khalil, et al., 2018）。MCI 及び AD-D 患者でも CSF 中の NfL 濃度は上昇するが，脳内 Aβ 蓄積量とは相関しない（Mattsson, et al., 2016; Olsson, et al., 2016）。

ニューログラニンは樹状突起棘に優位に発現し，シナプス後伝達に関与しており，シナプス損傷及び神経変性過程に関連するバイオマーカーとして考えられている。CSF 中のニューログラニン濃度は，早期 AD 患者で上昇しており，MCI から AD-D への進行を予測し得るバイオマーカーである（Kvartsberg, et al., 2015）。以上より，CSF 中のニューログラニン濃度をモニタリングすることで，レカネマブのシナプス損傷の軽減効果を支持するエビデンスが得られる可能性が考えられる。

2.7.3.1.5.5 投与期間

301 試験 Core 及び 201 試験 Core におけるレカネマブの投与期間は 18 ヵ月であり，その投与終了後に 3 ヵ月間のフォローアップ期を設けた。また，この投与期間（18 ヵ月）は，臨床評価指標及びバイオマーカーのデータを用いてレカネマブに潜在する疾患修飾作用を確認するために必要と考えられる最短期間として設定した。

201 試験 OLE におけるレカネマブの投与期間は，最大 60 ヵ月（5 年），若しくは被験者の居住国で市販されるか，当該投与のベネフィットリスク評価で有益性が否定されるまで（いずれか早いほうまで）の期間として規定している。

2.7.3.1.5.6 無作為化及び盲検化

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，治療群への被験者割付けの偏りを避け，既知及び未知の被験者特性（例：投与前値の特性）について群間で均衡を保つように，また，統計学的群間比較の妥当性を確保するために無作為化を行った。

201 試験 Core では，主要エンドポイントに関するベイズ流解析による中間解析を頻回に実施し，当該中間解析結果に応じて有効な投与群への割付確率を継続的に高めることを可能とするため，RAR デザインを導入した。すなわち，このベイズ流アプローチにより，治験を継続しながら被験薬の無益性又は早期有効中止の判定ができ，かつ有効な投与群への割付確率を継続的に高めることが可能となった。なお，201 試験 Core の治療期における二重盲検期間は 18 ヵ月であり，この期間は盲検化が維持されるよう事前に規定されていた。ただし，独立中間モニタリング委員会は，中間解析を実施するため，並びに RAR の実施運用を監視するため，当該盲検データへのアクセスは認められていた（添付資料 5.3.5.1.1 の 9.1 項）。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，データ収集及びエンドポイントを評価する際に偏りが生じる可能性を少なくするために，治療群を盲検化した。

2.7.3.1.6 解析手法

301 試験 Core，201 試験 Core 及び OLE の各総括報告書の解析計画書は，それぞれ添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9，添付資料 5.3.5.1.2（総括報告書の Addendum）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。また，ISE の解析計画書に基づく追加解析を計画した（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 1）。201 試験 Core 及び OLE の追加解析結果は，ISE でのバイオマーカー及び臨床データの提示に含めた。

2.7.3.1.6.1 臨床評価指標及びバイオマーカーの解析

2.7.3.1.6.1.1 個々の試験で用いた統計モデル

301 試験 Core では FAS+を，201 試験 Core では FAS を，それぞれ有効性の主要解析対象集団とした。なお，301 試験 Core の FAS+と 201 試験 Core の FAS は同義であり，いずれも無作為化後に治験薬が投与され，主要エンドポイント（CDR-SB［301 試験 Core］，ADCOMS［201 試験 Core］）の評価が可能なデータ（ベースライン［201 試験 Core の FAS は観察期］及び治験薬投与後）を有する被験者集団と定義した。

2.7.3.1.6.1.1.1 301 試験 Core

2.7.3.1.6.1.1.1.1 解析対象集団

301 試験 Core の有効性評価に用いた解析対象集団は，2.7.3.1.4.1.1.6 項を参照のこと。

2.7.3.1.6.1.1.1.2 有効性の解析

主解析のエスティマンド（ICH E9 [R1], 2019）は，FAS+を対象とした投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量の平均値の群間差とした。主解析には，中間事象（ICH E9 [R1], 2019）の後，すなわち，AD 症状改善薬の新規投与開始後又は用量調整後，あるいは治験薬の投与中止後に得られたデータを含め，全てのデータを用いた。

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では，FAS+を対象に MMRM を用いてレカネマブ 10 mg/kg 隔週群及びプラセボ群間で比較した。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］，AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，地域［北米，オーストラリアを含む欧州，中国を除くアジア太平洋地域］），CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。無作為化時の層別因子には，実データ（*APOE4* 保因状況については臨床検査データ，疾患ステージ及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無については症例報告書データ，地域については双方向音声/web 応答システム［IxRS］データ）を用いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。MMRM が収束しない場合には，共分散構造として，よりパラメータの少ない Heterogeneous Toeplitz，Heterogeneous Compound Symmetry，Toeplitz，及び Compound Symmetry の順にあてはめることとした。共分散構造を用いる場合は，治療効果の推定量の分散を推定するため，サンドイッチ推定量を用いることとした。

重要な副次エンドポイントについても，上記と同様の統計手法を用いて解析した。なお，ア