ミロイド PET センチロイドスケールに関する重要な副次エンドポイントの解析には PD 解析対象集団（2.7.3.1.4.1.1.6 項参照）を用いた。

主要エンドポイント及び重要な副次エンドポイントに対して，感度分析及び/又は補足的解析を実施した。

2.7.3.1.6.1.1.2 201 試験（Core，OLE 期）

主要エンドポイントである投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量について，用量反応に関するベイズ流の解析を実施した。解析は FAS を対象に，事前に規定した打ち切り手順を用いて実施した。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量は，頻度論の統計手法及びベイズ流の手法を用いて解析した。解析は治験実施計画書に事前に規定しており，投与後 12 ヵ月時点の結果にかかわらず，治験は投与後 18 ヵ月まで継続することを事前に規定した。治験依頼者には，投与後 18 ヵ月終了時点まで盲検性が維持された。頻度論の解析は，ベースライン値を共変量，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］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び 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］），地域，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果に含めた MMRM に基づき実施した。

その他の臨床評価指標に関する重要な副次エンドポイントについても，上記と同様の頻度論の統計手法を用いて解析した。

治験途中の EU の規制当局からの要請により（2.7.3.1.4.2 項），投与群間で *APOE4* キャリアの割合に不均衡が生じたため，臨床評価指標に対する治療効果への *APOE4* の影響を評価するべく，*APOE4* 保因状況と他の変数との交互作用を考慮した様々な MMRM に基づく解析を実施した。また，無作為化手順の変更前に無作為化された被験者を対象に，臨床評価指標の MMRM に基づく解析を実施した。

3 ヵ月間のフォローアップ期における臨床的有効性の評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）についても，上記と同一の MMRM に基づく頻度論の解析を実施した。

臨床的有効性の評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）について，異なるモデルに基づく解析も実施した：

1. 上記 MMRM にベースライン値と評価時点との交互作用項を含めたモデルに基づく解析
2. 上記 MMRM にベースライン値と評価時点との交互作用項，投与群と *APOE4* 保因状況との交互作用項，評価時点と *APOE4* 保因状況との交互作用項，並びに投与群と評価時点と *APOE4* 保因状況との交互作用項を含めたモデルに基づく解析
3. Natural cubic splines model with 2 degrees of freedom（NCS2）に基づく解析。モデルには上記 1 と同じ変数を含むが，評価時点はスプライン基底関数に置換した
4. Quadratic mixed model（QMM）に基づく解析。モデルには上記 1 と同じ変数を含むが，評価時点，投与群と評価時点との交互作用項，並びにベースライン値と評価時点との交互作用項は，連続時間としての評価時点（week），weekの二乗成分（week*week），投与群と week との交互作用項，投与群と week*week との交互作用項，ベースライン値と

week との交互作用項，並びにベースライン値と week*week との交互作用項に置換した
5. Disease progression model for repeated measures（DPM）に基づく解析。プラセボ群での認知機能低下に対して，治療効果を乗じた DPM を，疾患進行率の比を評価するためにあてはめた

201 試験 OLE では，臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の OLE 期ベースラインからの変化について，MMRM に基づく解析を実施した。

アミロイド PET SUVr，血漿中 Aβ42/40 比及び p-tau181 についても解析を実施した。利用可能な検体がある被験者では，血漿中バイオマーカーを測定した。アミロイド PET SUVr，血漿中 Aβ42/40 比及び p-tau181 の間の相関関係，並びにこれらのバイオマーカーと臨床評価指標との相関関係を，相関解析を用いて集団レベル及び被験者レベルで評価した。

201 試験 Core で CSF サブスタディに参加した被験者のうち，利用可能な検体がある場合は，CSF 中バイオマーカーの解析を実施した。投与後 12 及び 18 ヵ月における Aβ(1-42)，p-tau181，t-tau，NfL 及びニューログラニンのベースラインからの変化量を評価した。以下に示す追加解析を実施した：

1. CSF データに大幅な外れ値が数点みられたため，CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化量について，ノンパラメトリックな Wilcoxon 検定を事前に計画していたパラメトリックな検定の感度分析として実施した
2. いくつかの感度分析において，CSF 中 Aβ(1-42)，t-tau 及び p-tau181 の定量限界未満値をそれぞれの定量限界値で補完した
3. いくつかの解析では，解析対象例数を増やすため，レカネマブの 10 mg/kg 隔週群と 10 mg/kg 月 1 回群を併合した 10 mg/kg 併合群を用いた
4. CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化量について，勾配解析も実施した
5. AD の病態メカニズムをより理解するために，CSF 中バイオマーカーとして追加した項目（例：コンタクチン-2，YKL-40）について解析した（添付資料 5.3.5.1.6 の 5 項）

2.7.3.1.6.1.2 有効性の部分集団解析

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，有効性評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14，ADCS MCI-ADL［ADCS MCI-ADL は 301 試験 Core のみ］）及びバイオマーカー（アミロイド PET，並びに血漿中 Aβ42/40 比，p-tau181 等）について部分集団解析を実施した：

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（White，Black or African American，Asian，その他）
- 地域（北米，欧州，アジア）
- 疾患ステージ（MCI due to AD，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，ノンキャリア）
- *APOE4* 遺伝子型別（ホモ接合型キャリア，ヘテロ接合型キャリア，ノンキャリア）

また，301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，有効性評価指標及びバイオマーカーについて日本人集団を対象とした部分集団解析を実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

301 試験 Core における被験者の内訳を表 2.7.3-2 に示した。

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［100%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例［100%］）。

投与例 1795 例中，プラセボ群の 757 例（84.4%）及び 10 mg/kg 隔週群の 729 例（81.2%）が Core Study を完了した。治験中止例の中止理由の内訳はプラセボ群と 10 mg/kg 隔週群で類似しており，中止理由として同意撤回及び有害事象が多かった。

表 2.7.3-2 被験者の内訳及び治験中止理由 – 301 試験 Core（全無作為化例）

	Placebo	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly	Combined Total
Randomized, n	897	898	1795
Not treated, n	0	0	0
Treated, n (%)	897 (100)	898 (100)	1795 (100)
Completed Core study, n (%)	757 (84.4)	729 (81.2)	1486 (82.8)
Discontinued from Core study, n (%)	140 (15.6)	169 (18.8)	309 (17.2)
Primary reason for discontinuation[a], n (%)			
Adverse event[b]	28 (3.1)	51 (5.7)	79 (4.4)
Subject choice	24 (2.7)	26 (2.9)	50 (2.8)
Pregnancy	0	0	0
Inadequate therapeutic effect	0	0	0
Lost to follow-up	5 (0.6)	4 (0.4)	9 (0.5)
Withdrawal of consent	67 (7.5)	69 (7.7)	136 (7.6)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	16 (1.8)	19 (2.1)	35 (1.9)

Percentages are based on the number of subjects treated in the relevant treatment group.
CRF = case report form.
a: As reported on the Disposition – Core Phase CRF.
b: Corresponding adverse event(s) leading to discontinuation from the study were reported on the Adverse Event CRF.

Subjects who completed Visit 42 are considered as the subjects who completed Core Study. If subjects have missing primary reason for discontinuation, they are counted under “Other” for discontinuation reason.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.1.3.1 を引用）

2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性

301 試験 Core の FAS+における人口統計学的特性を表 2.7.3-3 に示した。

FAS+において，女性（52.3%［907 例］）及び White（76.8%［1332 例］）の割合が高かった。Asian の割合は 17.0%（295 例）であり，また，Japanese，South Korean 及び Chinese の割合は，それぞれ 8.7%（151 例），7.2%（124 例）及び 0.7%（13 例）であった。

年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：50～90 歳）であった。

表 2.7.3-3 人口統計学的特性 – 301 試験 Core（FAS+）

Category	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)	Combined Total (N=1734)
Age (year)[a]			
n	875	859	1734
Mean (SD)	71.0 (7.80)	71.4 (7.87)	71.2 (7.84)
Median	72.0	72.0	72.0
Min, Max	50, 90	50, 90	50, 90
Age group, n (%)			
<65 years	178 (20.3)	166 (19.3)	344 (19.8)
>=65 years	697 (79.7)	693 (80.7)	1390 (80.2)
>=65, <75 years	381 (43.5)	368 (42.8)	749 (43.2)
>=75 years	316 (36.1)	325 (37.8)	641 (37.0)
Sex, n (%)			
Male	411 (47.0)	416 (48.4)	827 (47.7)
Female	464 (53.0)	443 (51.6)	907 (52.3)
Race, n (%)			
White	677 (77.4)	655 (76.3)	1332 (76.8)
Black or African American	24 (2.7)	20 (2.3)	44 (2.5)
Asian	148 (16.9)	147 (17.1)	295 (17.0)
Japanese	64 (7.3)	87 (10.1)	151 (8.7)
Chinese	8 (0.9)	5 (0.6)	13 (0.7)
South Korean	74 (8.5)	50 (5.8)	124 (7.2)
Asian Indian	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)
Other Asian	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
American Indian or Alaskan Native	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Other	12 (1.4)	21 (2.4)	33 (1.9)
Missing	12 (1.4)	16 (1.9)	28 (1.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	108 (12.3)	107 (12.5)	215 (12.4)
Not Hispanic or Latino	743 (84.9)	715 (83.2)	1458 (84.1)
Missing	24 (2.7)	37 (4.3)	61 (3.5)
Weight (kg)			
n	875	859	1734
Mean (SD)	70.77 (14.964)	71.45 (15.503)	71.11 (15.233)
Median	70.00	70.60	70.00
Min, Max	38.6, 118	37.6, 130.4	37.6, 130.4
BMI (kg/m^2)			
n	875	859	1734
Mean (SD)	25.42 (4.010)	25.62 (4.138)	25.52 (4.074)
Median	25.30	25.30	25.30
Min, Max	17, 35	16.5, 36.6	16.5, 36.6
Region, n (%)			
North America	516 (59.0)	514 (59.8)	1030 (59.4)
Europe (including Australia)	213 (24.3)	204 (23.7)	417 (24.0)
Asia Pacific (excluding China)	146 (16.7)	141 (16.4)	287 (16.6)

BMI = body mass index.
a: Age is calculated at Date of Informed Consent.
Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

2.7.3.2.1.3 疾患関連のベースライン特性

301 試験 Core の FAS+における疾患関連のベースライン特性を表 2.7.3-4 に示した。

疾患関連のベースライン特性は，投与群間で類似していた。罹病期間の平均値は 1.38 年（範囲：0～11.2 年）であり，症状発現からの期間の平均値（標準偏差）は 4.14 年（2.439 年）であった。ベースライン時の CDR スコアは 0.5 の被験者の割合が高く（80.7%［1400 例］），その他の被験者の CDR スコアはいずれも 1（19.3%［334 例］）であった。

無作為化前期間中に確認された早期 AD の臨床診断別の被験者の割合は，MCI due to AD が 61.8%（1072 例），軽度 AD-D が 38.2%（662 例）であり，投与群間で類似していた。

表 2.7.3-4 疾患関連のベースライン特性– 301 試験 Core（FAS+）

Category	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)	Combined Total (N=1734)
Use of AD symptomatic medication at baseline (CRF), n (%)			
Yes	468 (53.5)	447 (52.0)	915 (52.8)
No	407 (46.5)	412 (48.0)	819 (47.2)
Clinical subgroup (CRF), n (%)			
MCI due to AD	544 (62.2)	528 (61.5)	1072 (61.8)
Mild AD dementia	331 (37.8)	331 (38.5)	662 (38.2)
Number of years of disease since diagnosis			
n	873	859	1732
Missing	2	0	2
Mean (SD)	1.34 (1.537)	1.41 (1.507)	1.38 (1.522)
Median	0.80	0.80	0.80
Min, Max	0, 11.2	0, 10	0, 11.2
Number of years since onset of symptoms			
n	875	858	1733
Missing	0	1	1
Mean (SD)	4.15 (2.528)	4.13 (2.346)	4.14 (2.439)
Median	3.60	3.75	3.70
Min, Max	0.5, 25.6	0.4, 21.2	0.4, 25.6
Global CDR Score, n (%)			
0	0	0	0
0.5	706 (80.7)	694 (80.8)	1400 (80.7)
1	169 (19.3)	165 (19.2)	334 (19.3)
2	0	0	0
3	0	0	0

AD = Alzheimer's disease, CDR = Clinical Dementia Rating, CRF = case report form, MCI = mild cognitive impairment.
Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.1， Table 14.1.4.1.4 を引用）

2.7.3.2.1.3.1 *APOE4* の保因状況

301 試験 Core の FAS+における *APOE4* の保因状況を表 2.7.3-5 に示した。

被験者の多く（68.7%［1192 例］）は *APOE4* キャリア（ホモ接合型 15.5%［268 例］，ヘテロ接合型 53.3%［924 例］）であり，*APOE4* ノンキャリアの割合は 31.3%（542 例）であった。また，*APOE4* 保因状況は投与群間で類似していた。

表 2.7.3-5　*APOE4* の保因状況– 301 試験 Core（FAS+）

Category	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)	Combined Total (N=1734)
APOE4 carrier status (Laboratory), n (%)			
Carriers	600 (68.6)	592 (68.9)	1192 (68.7)
Homozygous	132 (15.1)	136 (15.8)	268 (15.5)
Heterozygous	468 (53.5)	456 (53.1)	924 (53.3)
Noncarriers	275 (31.4)	267 (31.1)	542 (31.3)

APOE4 = apolipoprotein E4.
Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

2.7.3.2.1.3.2 臨床評価指標のベースライン値

FAS+の CDR-SB のベースライン値の平均値（標準偏差）は，プラセボ群 3.22（1.343），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 3.17（1.340）であり，早期 AD 患者の CDR-SB スコアとして矛盾のない数値であった。また，CDR-SB 及び他の臨床評価指標（ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS，MMSE）のベースライン値は，いずれも投与群間で類似していた（以上，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.4）。

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

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳

2.7.3.2.2.1.1 201 試験 Core

合計 856 例の被験者がプラセボ群（247 例）又はレカネマブ群（609 例）に割り付けられ，このうち，プラセボ群に割り付けられた 2 例は治験薬が投与されなかった。

合計 854 例（プラセボ群 245 例，レカネマブ群 609 例）の投与例のうち，552 例（プラセボ群 177 例，レカネマブ群 375 例）が 201 試験 Core を完了した（表 2.7.3-6）。

Core Study で治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群（68 例［27.8%］）と比較してレカネマブ群（234 例［38.4%］）で高かった。治験中止はレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群（98 例［38.7%］）及び 10 mg/kg 隔週群（74 例［46.0%］）の被験者で多かった。これは，ARIA-E の発現（ARIA-E の発現例は全例とも治験実施計画書の規定に基づき早期治験中止），並びに 10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアで投与期間が 6 ヵ月未満の被験者は治験を中止するよう治験途中に EU の規制当局から要請されたことと関係した（2.7.3.1.4.2 項）。

上述の差を除き，被験者の内訳及び主な治験薬投与の中止理由の割合は，無作為化時の層別因子（すなわち，疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び 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］）ごとの部分集団の間で類似しており，また，これらの部分集団の当該割合は無作為化された集団全体と類似していた（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12）。

表 2.7.3-6 被験者の内訳及び治験中止理由 – 201 試験 Core（全無作為化例）

		Lecanemab					
	Placebo	2.5 mg/kg Biweekly	5 mg/kg Monthly	5 mg/kg Biweekly	10 mg/kg Monthly	10 mg/kg Biweekly	Total
Randomized, n	247	52	51	92	253	161	609
Not treated, n	2	0	0	0	0	0	0
Treated, n	245	52	51	92	253	161	609
Completed the study, n (%)[a]	177 (72.2)	35 (67.3)	37 (72.5)	61 (66.3)	155 (61.3)	87 (54.0)	375 (61.6)
Discontinued from the study, n (%)[a]	68 (27.8)	17 (32.7)	14 (27.5)	31 (33.7)	98 (38.7)	74 (46.0)	234 (38.4)
Primary reason for discontinuation[b]							
Adverse event[c]	10 (4.1)	4 (7.7)	2 (3.9)	5 (5.4)	23 (9.1)	12 (7.5)	46 (7.6)
Lost to follow-up	7 (2.9)	0	1 (2.0)	2 (2.2)	4 (1.6)	3 (1.9)	10 (1.6)
Subject choice	15 (6.1)	5 (9.6)	2 (3.9)	7 (7.6)	14 (5.5)	8 (5.0)	36 (5.9)
Withdrawal of consent	23 (9.4)	1 (1.9)	5 (9.8)	13 (14.1)	37 (14.6)	20 (12.4)	76 (12.5)
Other	13 (5.3)	7 (13.5)	4 (7.8)	4 (4.3)	20 (7.9)	31 (19.3)	66 (10.8)

CRF = case report form.
a: Percentages are based on the number of subjects treated in the relevant treatment group.
b: As reported on the Subject Disposition CRF.
c: Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.2.1 を引用）

2.7.3.2.2.1.2 201 試験 OLE

201 試験 OLE では，Core Study を中止した場合でも，OLE 期の適格性基準を満たした被験者は，OLE 期への参加を可とした。Core Study で無作為化された 856 例の被験者のうち，180 例が OLE 期に参加し，レカネマブ 10 mg/kg を隔週で投与された（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 6）。Core Study の投与群別の被験者数は，プラセボ群 45 例，レカネマブ低用量群（2.5 mg/kg 隔週，5 mg/kg 月 1 回，5 mg/kg 隔週）37 例，10 mg/kg 月 1 回群 60 例，及び 10 mg/kg 隔週群 38 例であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.1.3.2）。

2.7.3.2.2.2 人口統計学的特性

2.7.3.2.2.2.1 201 試験 Core

201 試験 Core の人口統計学的特性は，同集団を対象とした他の臨床試験と一致しており，*APOE4* 保因状況を除いて，全体としてプラセボ群とレカネマブ群で同様であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7）。年齢の中央値（範囲）は，72 歳（50～90 歳）であった。男性（416 例［50.4%］）及び女性（409 例［49.6%］）の割合は同程度であったが，男性の割合は，プラセボ群（42.4%）と比較してレカネマブ群（53.7%）で高かった。被験者の多くは White（746 例［90.4%］）であった。Asian は 52 例（6.3%）であり，Chinese，Japanese 及び other Asian が含まれた（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7）。

人口統計学的特性は FAS と安全性解析対象集団で同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2）。

2.7.3.2.2.2.2 201 試験 OLE

201 試験 OLE の人口統計学的特性は，Core Study の結果と同様であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 8）。OLE 期の人口統計学的特性は，Core Study での投与群に基づき示した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.2）。

2.7.3.2.2.3 疾患関連のベースライン特性

2.7.3.2.2.3.1 201 試験 Core

201 試験 Core における疾患関連のベースライン特性は，投与群間で同様であった。被験者の多くはベースライン時の CDR スコアが 0.5 であり（704 例［85.3%］），残りの被験者のスコアは 1 であった（121 例［14.7%］）。罹病期間の中央値は 2 年（範囲：1～12 年）であり，診断時の年齢の中央値は 71 歳（範囲：49～90 歳）であった。症状の発現時の年齢の中央値は 69 歳（範囲：45～89 歳）であった。無作為化前期間に確認された早期 AD の臨床診断は，529 例（64.1%）が MCI due to AD，296 例（35.9%）が軽度 AD-D であり（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7），治験デザインと一致していた。ベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた被験者の割合は，全体集団（54.2%）及び MCI due to AD（45.6%）と比較して軽度 AD-D（69.6%）で高かった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.1）。

2.7.3.2.2.3.2 201 試験 OLE

201 試験 Core では，CDR スコアに基づく選択基準（CDR スコア：MCI due to AD は 0.5，軽度 AD-D は 0.5～1.0）を設定していた。その後，OLE 期ベースライン時において，180 例の OLE 期

登録例のうち 30 例の CDR スコアは 1 を超えており，早期 AD から進行していた。なお，OLE 期登録例の他の 150 例については，OLE 期ベースライン時の CDR スコアは 1 以下であり，早期 AD からの進行はみられなかった（以上，添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.3）。

2.7.3.2.2.4 *APOE4* の保因状況

2.7.3.2.2.4.1 201 試験 Core

201 試験 Core では，被験者の多くが *APOE4* キャリア（589 例［71.4%］：ヘテロ接合型 453 例［54.9%］及びホモ接合型 136 例［16.5%］）であり，*APOE4* ノンキャリアは 236 例（28.6%）であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7）。なお，治験途中の EU の規制当局からの要請に従い，*APOE4* キャリアのレカネマブ 10 mg/kg 隔週群への新たな割付けを禁止し，10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアのうち投与期間が 6 ヵ月未満の被験者の治験を中止する措置を取ったことにより，*APOE4* 保因状況（キャリア又はノンキャリア）は投与群間で不均衡となった（2.7.3.1.4.2 項）。したがって，10 mg/kg 隔週群では *APOE4* キャリアが少なく（同群の 30.3%の被験者），*APOE4* キャリアの多くは，ベイズ流 RAR により，次いで有効な投与群として選択された 10 mg/kg 月 1 回群（同群の 88.6%の被験者）に割り付けられた。

2.7.3.2.2.4.2 201 試験 OLE

201 試験 OLE の *APOE4* キャリアの割合は 69.4%であり，Core Study の結果と同程度であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 8）。OLE 期の疾患関連のベースライン特性は Core Study での投与群に基づき示した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.2）。

2.7.3.2.2.5 臨床評価指標のベースライン値

2.7.3.2.2.5.1 201 試験 Core

201 試験 Core における臨床評価指標のベースライン値（平均値）は，プラセボ群とレカネマブ群で同程度であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 9）。

軽度 AD-D の被験者では，MCI due to AD の被験者と比較して，CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 のベースライン値（平均値）が高く，MMSE のベースライン値（平均値）は低かった。このことから，軽度 AD-D の被験者では，ベースライン時の障害の程度がより高いことが示された（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.3）。

2.7.3.2.2.5.2 201 試験 OLE

201 試験 OLE の臨床評価指標のベースライン値（平均値）の結果から，Core Study と比較して OLE 期ではベースライン時の障害の程度がより高いことが示された（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 10）。OLE 期の臨床評価指標のベースライン値は Core Study での投与群に基づき示した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.4）。

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

2.7.3.2.3.1 臨床的有効性

301 試験 Core 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。

2.7.3.2.3.1.1 CDR-SB

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（調整済み平均）の群間差（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群–プラセボ群，以下同様）は–0.451 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が示され（27.1%抑制，*P*=0.00005），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.7.3-3，表 2.7.3-7）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が示された（いずれの評価時点とも *P*<0.01）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

FAS+を対象とした各評価時点における CDR-SB の変化量（調整済み平均）の解析結果は，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2 に示した。

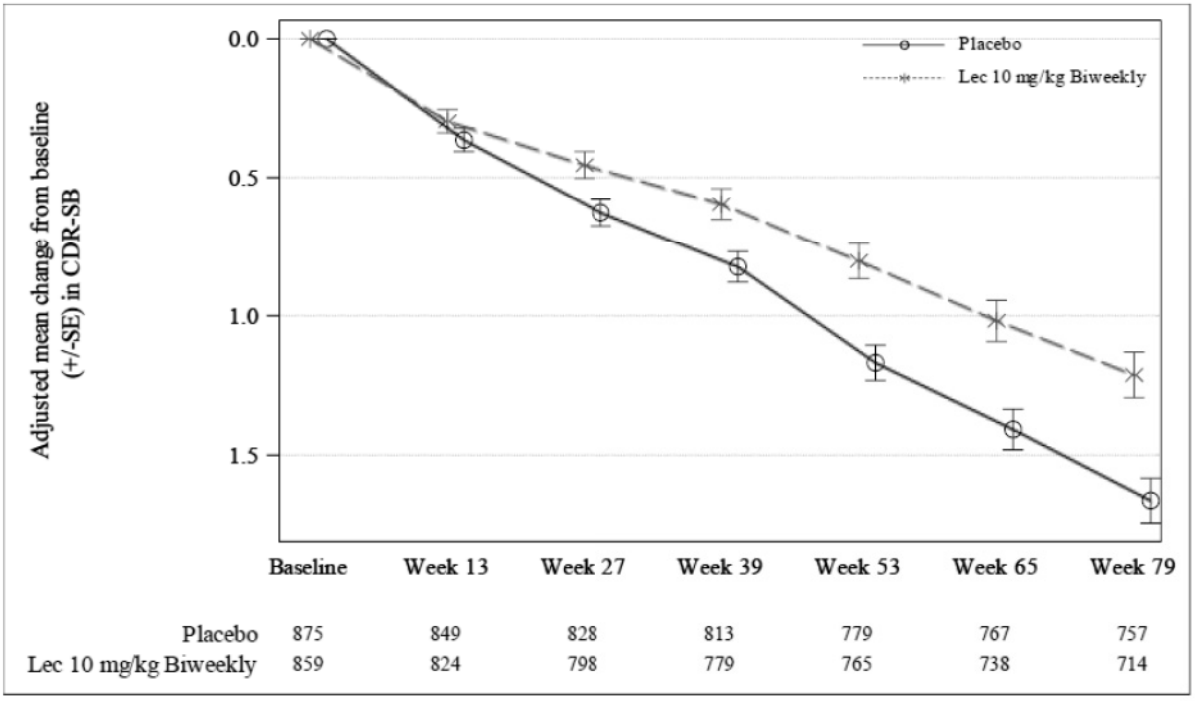


図 2.7.3-3　CDR-SB のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes, MMRM = mixed model for repeated measures.
Adjusted means are provided by the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
The observations described at all post-treatment visit are included in MMRM to provide the adjusted mean at each post-treatment visit.

（添付資料5.3.5.1.4のFigure 14.2.1.1.2aを引用）

表 2.7.3-7　CDR-SB のベースラインからの変化量 – 301 試験 Core（FAS+）

Visit Statistic	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)
Baseline (Summary Statistics)		
n	875	859
Mean (SD)	3.22 (1.343)	3.17 (1.340)
Median	3.00	3.00
Min, Max	0.5, 8.5	0.5, 8
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	875	859
n	757	714
Adjusted mean (SE)	1.663 (0.080)	1.213 (0.082)
Adjusted mean difference: Lecanemab – Placebo	—	–0.451
95% Confidence interval for differences	—	–0.669, –0.233
P-value	—	0.00005
% Difference vs. Placebo	—	–27.1%

CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes, MMRM = mixed model for repeated measures.
m shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits. n shows the number of subjects at each visit and may be different from visit to visit.
The change from baseline for overall population is analyzed using the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.
% difference is calculated as adjusted mean difference divided by adjusted mean for placebo group.
（添付資料 5.3.5.1.4のTable 14.2.1.1.1，Table 14.2.1.1.2 を引用）

主要エンドポイント（投与後 18 ヵ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量）に対して複数の感度分析（対数変換後の CDR-SB のベースラインからの変化量に関する解析，多重補完法の適用後の rank ANCOVA を用いた解析，Tipping point analysis，無作為化時の層別因子として IxRS データを用いた解析）を実施した結果，主解析の結果の頑健性が示された。また，補足的解析（FAS 及び PPS を対象とした解析，FAS+を対象に治験薬投与中止時点あるいは AD 症状改善薬の新規投与開始/用量調整後時点を打ち切りとした解析等）の結果からも同様に，主解析の結果の頑健性が示された（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 8）。

18 ヵ月間の投与における CDR スコアの次段階以降への悪化について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.572～0.833，*P*=0.00011）であり，レカネマブ投与により病態進行リスクは 31%減少した。なお，CDR スコアの次段階以降への悪化までの期間は，無作為化から CDR スコアが悪化するまでの期間（すなわち，連続した 2 回の Visit で CDR スコアがベースラインから 0.5 以上悪化した場合の，最初に悪化が認められた Visit までの期間）と定義した（図 2.7.3-4）。FAS+を対象とした CDR スコアの悪化までの期間に関する要約を添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.3.3.1 に示した。

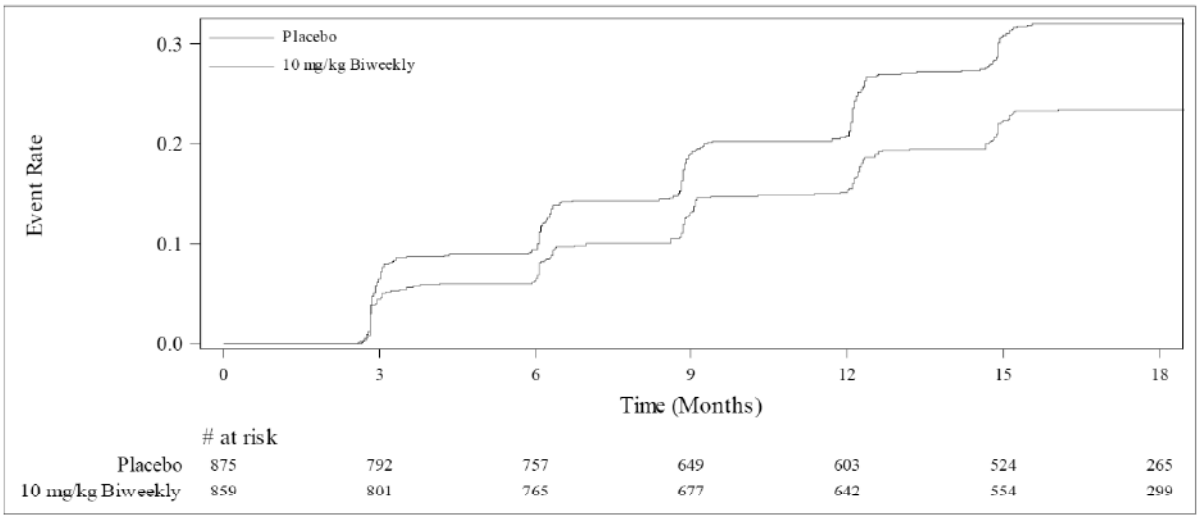


図 2.7.3-4　CDR スコアの悪化までの期間 – 301 試験 Core（FAS+）

CDR = Clinical Dementia Rating.
Time to worsening of global CDR scores is defined as time in days from randomization to a confirmed worsening of the CDR scores (ie, the first worsening where there is an increase from baseline by at least 0.5 points on the global CDR score, in 2 consecutive visits).
Time to worsening of global CDR scores will be censored at the date of last CDR assessment if no event. Time in months is calculated by time in days divided by 30.417.

（添付資料5.3.5.1.4のFigure 14.2.3.3.1を引用）

FAS+を対象に線形混合効果モデルにより傾きの平均値を用いて解析した CDR-SB の経時変化率を図 2.7.3-5 に示した。301 試験 Core において，CDR-SB の変化量の群間差は経時的に拡大しており，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における CDR-SB の経時的悪化はプラセボ群に比して 29.3%緩徐化され（95%信頼区間：16.1%～42.4%，*P*=0.00001），10 mg/kg 隔週投与は，18 ヵ月の期間においてプラセボに比して約 5.3 ヵ月分の CDR-SB の悪化を抑制すること，また，投与後 18 ヵ月にプラセボ群でみられた CDR-SB の悪化と同レベルの悪化を示すまでの期間を 7.5 ヵ月遅延させると推定された。

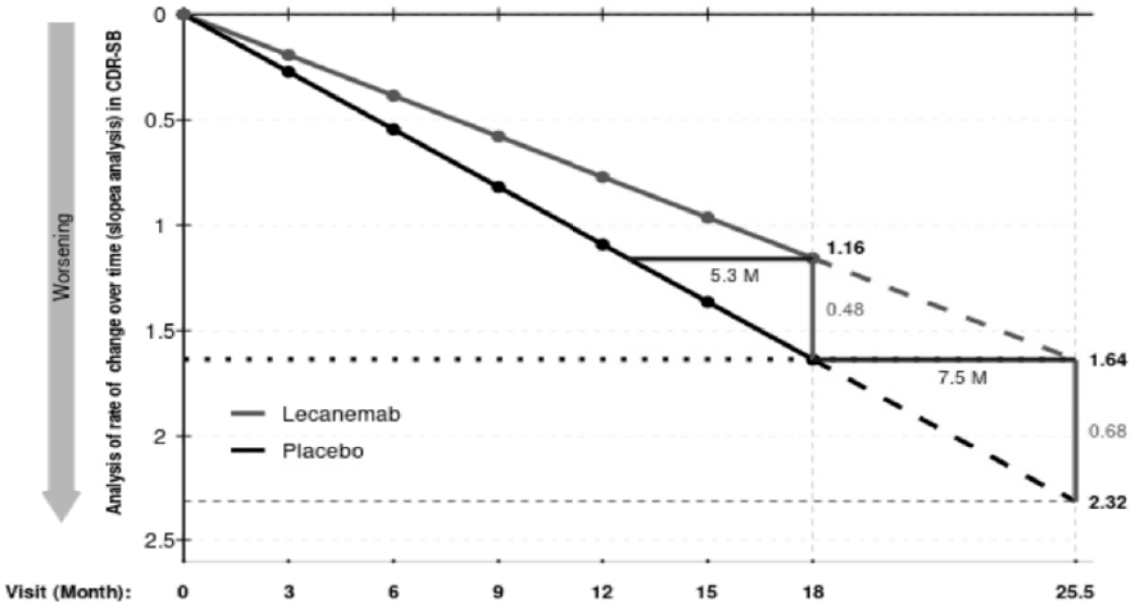


図 2.7.3-5 線形混合効果モデルにより解析した CDR-SB の経時変化率 – 301 試験 Core（FAS+）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes.

（添付資料5.3.5.1.4のFigure 4を引用）

2.7.3.2.3.1.2 ADAS-Cog14

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（調整済み平均）の群間差は–1.442 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示され（25.8%抑制，*P*=0.00065），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.7.3-6，表 2.7.3-8）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.05，それ以降はいずれも *P*<0.001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大する傾向にあった。

FAS+を対象とした各評価時点における ADAS-Cog14 の変化量（調整済み平均）の解析結果は，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.2.2 に示した。

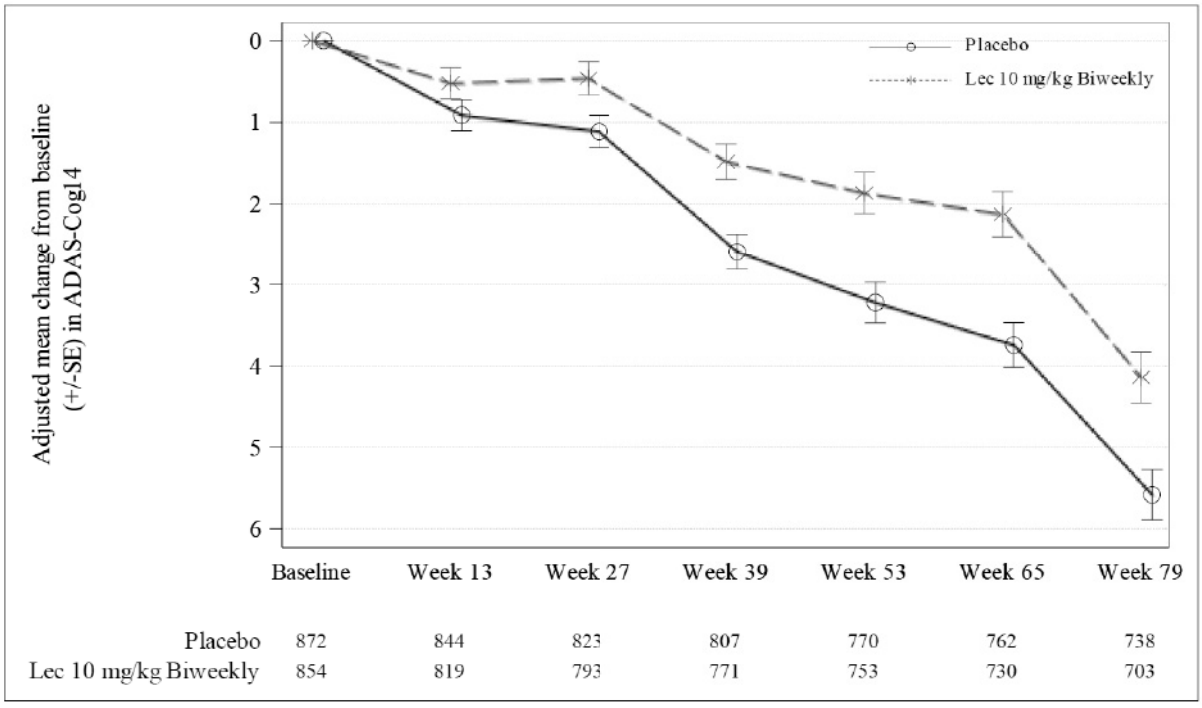


図 2.7.3-6 ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale 14-item version, MMRM = mixed model for repeated measures.
Adjusted means are provided by the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
The observations described at all post-treatment visit are included in MMRM to provide the adjusted mean at each post-treatment visit.

（添付資料5.3.5.1.4のFigure 14.2.2.2.2aを引用）

表 2.7.3-8　ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量 – 301 試験 Core（FAS+）

Visit Statistic	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)
Baseline (Summary Statistics)		
n	873	856
Mean (SD)	24.37 (7.561)	24.45 (7.082)
Median	24.00	24.33
Min, Max	5.0, 60.7	4.7, 47.7
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	872	854
n	738	703
Adjusted mean (SE)	5.581 (0.309)	4.140 (0.314)
Adjusted mean difference: Lecanemab – Placebo	—	–1.442
95% Confidence interval for differences	—	–2.270, –0.613
P-value	—	0.00065
% Difference vs. Placebo	—	–25.8%

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version, MMRM = mixed model for repeated measures.
m shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits. n shows the number of subjects at each visit and may be different from visit to visit.
The change from baseline for overall population is analyzed using the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.
% difference is calculated as adjusted mean difference divided by adjusted mean for placebo group.
（添付資料 5.3.5.1.4のTable 14.2.2.2.1，Table 14.2.2.2.2 を引用）

2.7.3.2.3.1.3 ADCOMS

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は –0.050 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADCOMS の悪化抑制が示され（23.5%抑制，*P*=0.00002），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.7.3-7，表 2.7.3-9）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADCOMS の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

FAS+を対象とした各評価時点における ADCOMS の変化量（調整済み平均）の解析結果は，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.3.2 に示した。

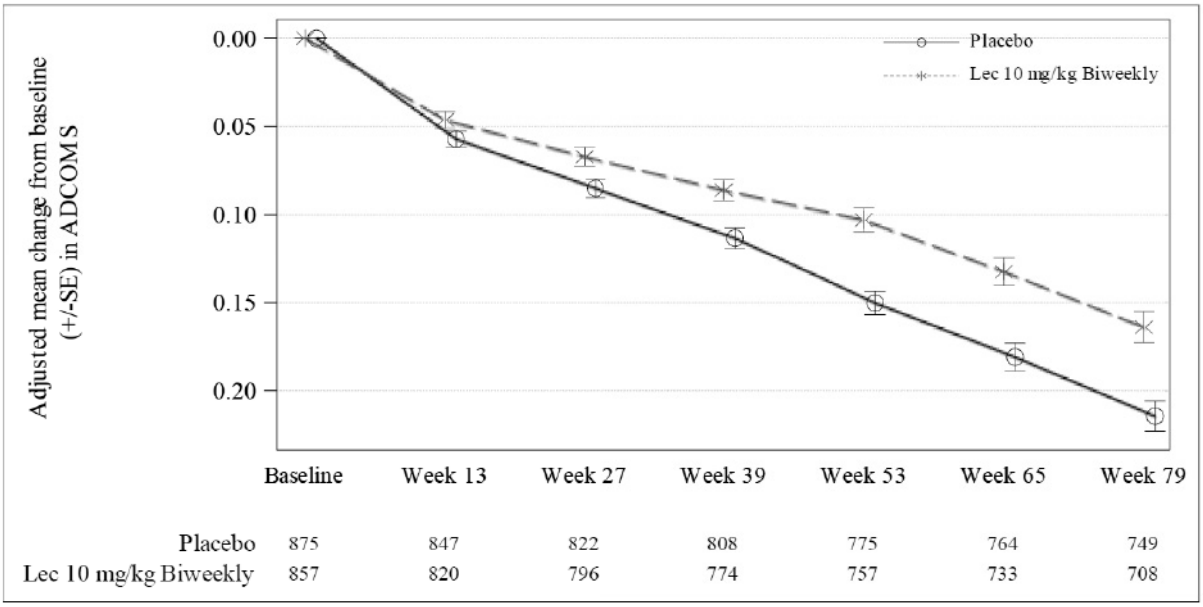


図 2.7.3-7 ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, MMRM = mixed model for repeated measures.
Adjusted means are provided by the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
The observations described at all post-treatment visit are included in MMRM to provide the adjusted mean at each post-treatment visit.

（添付資料5.3.5.1.4のFigure 14.2.2.3.2aを引用）

表 2.7.3-9　ADCOMS のベースラインからの変化量 – 301 試験 Core（FAS+）

Visit Statistic	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)
Baseline (Summary Statistics)		
n	875	859
Mean (SD)	0.400 (0.1470)	0.398 (0.1471)
Median	0.390	0.385
Min, Max	0.07, 0.91	0.08, 0.94
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	875	857
n	749	708
Adjusted mean (SE)	0.214 (0.009)	0.164 (0.009)
Adjusted mean difference: Lecanemab – Placebo	—	–0.050
95% Confidence interval for differences	—	–0.074, –0.027
P-value	—	0.00002
% Difference vs. Placebo	—	–23.5%

ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, MMRM = mixed model for repeated measures.
m shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits. n shows the number of subjects at each visit and may be different from visit to visit.
The change from baseline for overall population is analyzed using the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.
% difference is calculated as adjusted mean difference divided by adjusted mean for placebo group.
（添付資料 5.3.5.1.4のTable 14.2.2.3.1，Table 14.2.2.3.2 を引用）

2.7.3.2.3.1.4 ADCS MCI-ADL

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（調整済み平均）の群間差は 2.016 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示され（36.6%抑制，*P*<0.00001），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.7.3-8，表 2.7.3-10）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.0001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

FAS+を対象とした各評価時点における ADCS MCI-ADL の変化量（調整済み平均）の解析結果は，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.4.2 に示した。

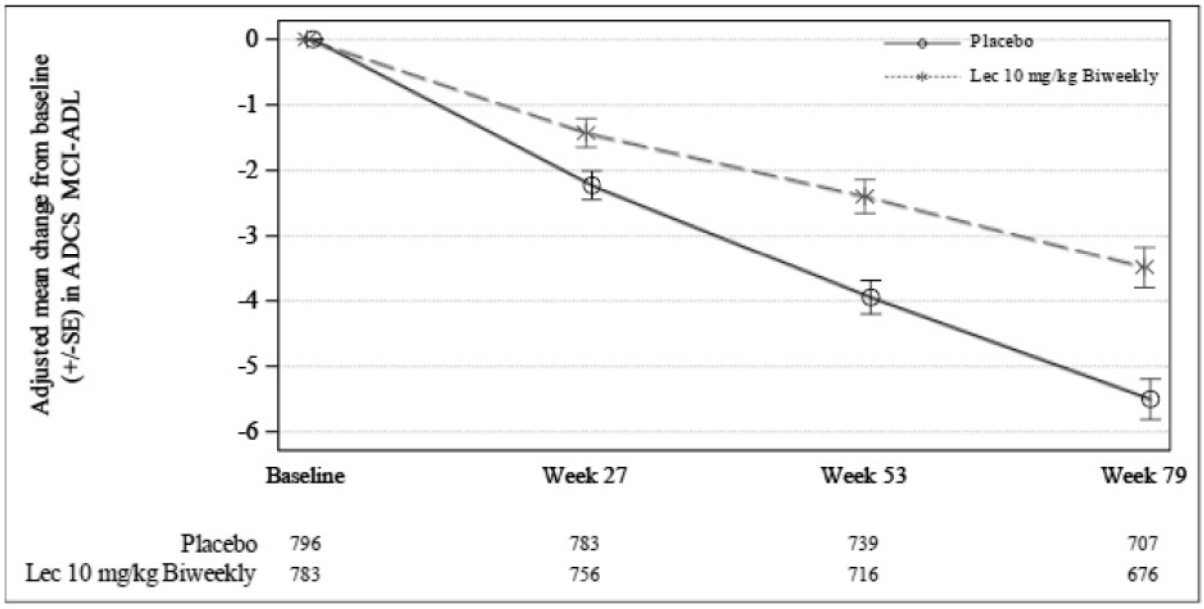


図 2.7.3-8 ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, MMRM = mixed model for repeated measures.
Adjusted means are provided by the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
The observations described at all post-treatment visit are included in MMRM to provide the adjusted mean at each post-treatment visit.
This assessment is administered to the study partner to evaluate the subject status.
（添付資料5.3.5.1.4のFigure 14.2.2.4.2aを引用）

表 2.7.3-10　ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量 – 301 試験 Core（FAS+）

Visit Statistic	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)
Baseline (Summary Statistics)		
n	822	808
Mean (SD)	40.9 (6.89)	41.2 (6.61)
Median	42.0	42.0
Min, Max	12, 53	13, 53
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	796	783
n	707	676
Adjusted mean (SE)	–5.500 (0.308)	–3.484 (0.313)
Adjusted mean difference: Lecanemab – Placebo	—	2.016
95% Confidence interval for differences	—	1.208, 2.823
P-value	—	<.00001
% Difference vs. Placebo	—	–36.6%

ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, MMRM = mixed model for repeated measures.
m shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits. n shows the number of subjects at each visit and may be different from visit to visit.
The change from baseline for overall population is analyzed using the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.
% difference is calculated as adjusted mean difference divided by adjusted mean for placebo group.
This assessment is administered to the study partner to evaluate the subject status.

（添付資料 5.3.5.1.4のTable 14.2.2.4.1，Table 14.2.2.4.2 を引用）

2.7.3.2.3.1.5 modified iADRS

投与後 18 ヵ月における modified iADRS のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 3.157 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な modified iADRS の悪化抑制が示され（30.2%抑制，*P*=0.00001），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.7.3-9）。

10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な modified iADRS の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.0001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

FAS+を対象とした各評価時点における modified iADRS の変化量（調整済み平均）の解析結果は，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.3.1.2 に示した。

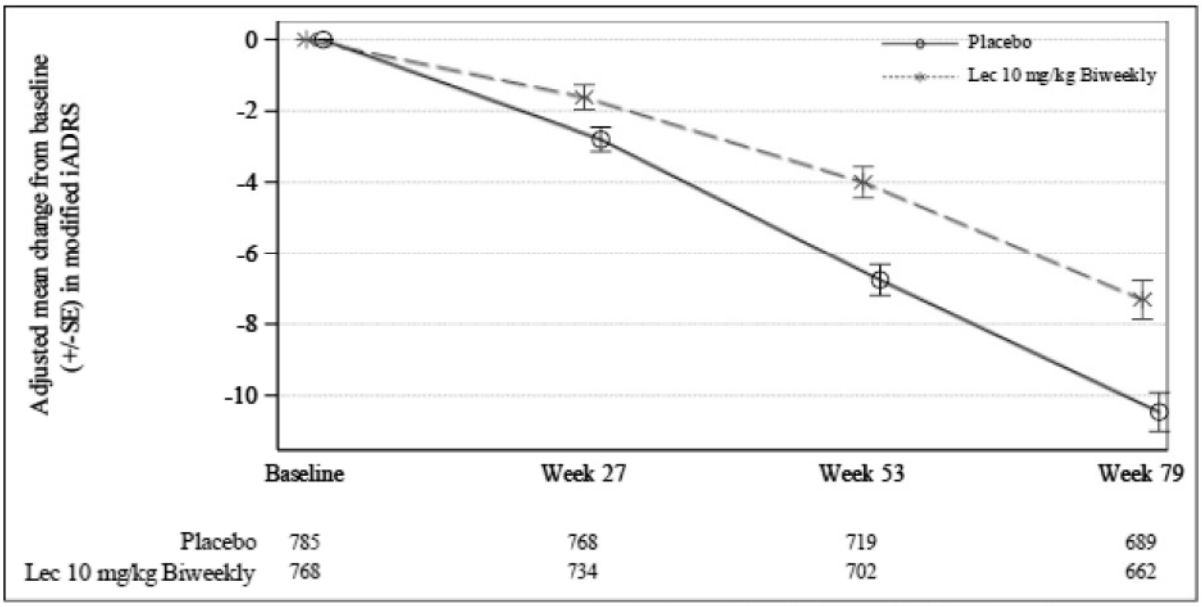


図 2.7.3-9　modified iADRS のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, MMRM = mixed model for repeated measures.
Adjusted means are provided by the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
The observations described at all post-treatment visit are included in MMRM to provide the adjusted mean at each post-treatment visit.

（添付資料5.3.5.1.4のFigure 14.2.3.1.2を引用）

2.7.3.2.3.1.6 健康関連 QOL（EQ-5D-5L，QOL-AD）及び介護負担度（ZBI）

301 試験 Core において，レカネマブは EQ-5D-5L 及び QOL-AD を指標とした健康関連 QOL の低下，並びに ZBI を指標とした介護負担度の増大をそれぞれ抑制した（図 2.7.3-10）。

EQ-5D-5L を指標とした被験者の QOL 評価（被験者自身による評価）のうち，投与後 18 ヵ月における Health Today（あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください）スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 2.017 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な低下抑制が示された（49.1%抑制，*P*=0.00383）。被験者の Health Today スコアのスタディパートナーによる評価，並びにスタディパートナーの Health Today スコアのスタディパートナー自身による評価について，投与後 18 ヵ月におけるベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 0.286 及び–0.448 であり，10 mg/kg 隔週群においてプラセボ群に対する有意な低下抑制は示されなかった（プラセボ群に対する低下抑制率はそれぞれ 7.2%［*P*=0.68982］及び–21.0%［*P*=0.44396］）。

QOL-AD を指標とした被験者の QOL 評価（被験者自身及びスタディパートナーによる評価）について，投与後 18 ヵ月における Total Score のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差はそれぞれ 0.657 及び 0.535 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な QOL 低下の抑制が示された（それぞれ 55.6%抑制［*P*=0.00231］及び 22.9%抑制

［*P*=0.02558］）。

ZBI を指標としたスタディパートナーの介護負担度について，投与後 18 ヵ月の Total Score のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–2.211 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な負担度増大の抑制が示された（38.4%抑制，*P*=0.00002）。

FAS+を対象とした各評価時点における EQ-5D-5L，QOL-AD 及び ZBI の変化量（調整済み平均）の解析結果は，それぞれ添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.3.4.2，Table 14.2.3.5.2 及び Table 14.2.3.6.2 に示した。

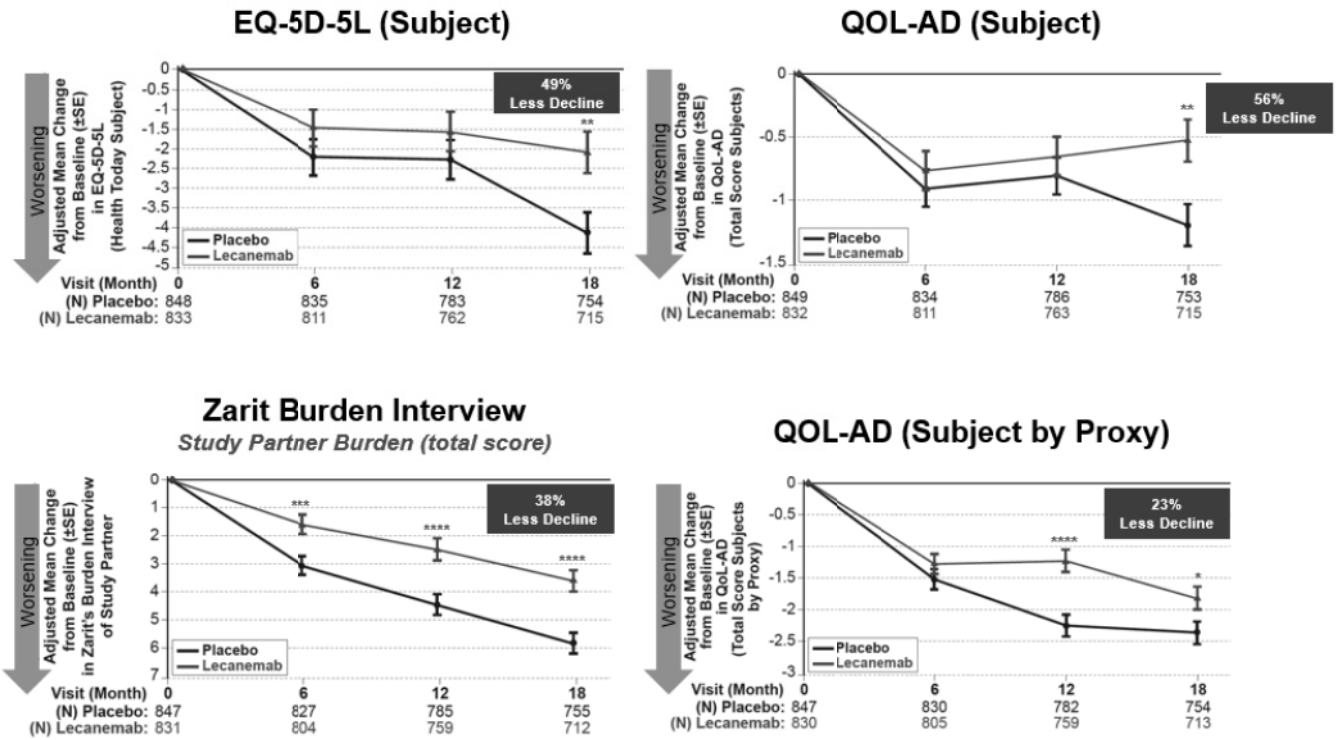


図 2.7.3-10　EQ-5D-5L，QOL-AD，ZBI のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

EQ-5D-5L = European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level version, MMRM = mixed models for repeated measures, QOL-AD = Quality of Life in Alzheimer's Disease
* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001; **** P<0.0001.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.3.4.2［EQ-5D-5L］，Table 14.2.3.5.2［QOL-AD］，Table 14.2.3.6.2［ZBI］を引用）

2.7.3.2.3.2 バイオマーカー
2.7.3.2.3.2.1 アミロイド PET
2.7.3.2.3.2.1.1 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

PD 解析対象集団（アミロイド PET）（プラセボ群 344 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 354 例）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を図 2.7.3-11 に示した。

10 mg/kg 隔週投与は投与後 3 ヵ月以降の全ての評価時点で，プラセボ投与と比較して脳内 Aβ 蓄積量を有意に減少させた（*P*<0.00001）。投与後 18 ヵ月におけるセンチロイドスケールの変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群で–55.5，プラセボ群で 3.6 であり（当該変化量［調整済み平均］の群間差：–59.1［*P*<0.00001］），10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して，脳内 Aβ 蓄積量の有意な減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.1.2）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

10 mg/kg 隔週群のセンチロイドスケールの平均値は，ベースライン時で 77.9 であったが，投与後 18 ヵ月時点で 23.0 となり，アミロイド陽性の閾値である 30 を下回った（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.1.1）。

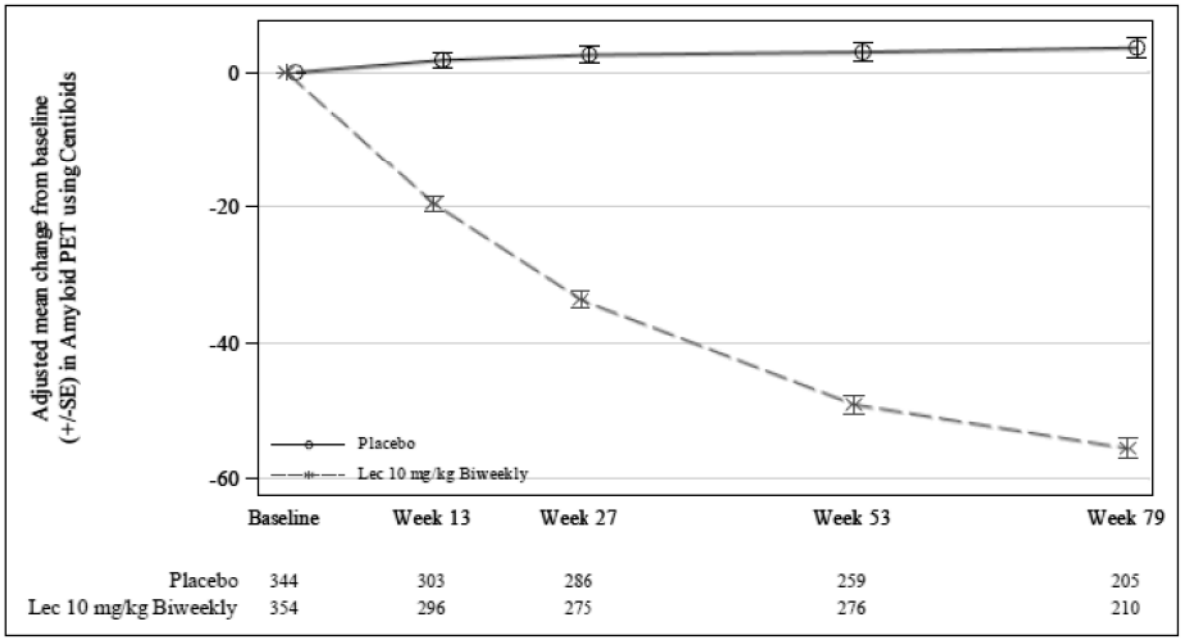


図 2.7.3-11 アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）－301 試験 Core（PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

MMRM = mixed model for repeated measures, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography.
Adjusted means are provided by the MMRM with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.
The observations described at all post-treatment visit are included in MMRM to provide the adjusted mean at each post-treatment visit.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.2.1.2a を引用）

2.7.3.2.3.2.1.2 アミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量

アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量についてもトレーサー（フロルベタベン又はフロルベタピル）別に解析を実施した。

トレーサーとしてフロルベタベンを使用した集団（プラセボ群 306 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 312 例）では，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–0.323 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な減少が認められた（*P*<0.00001）（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.7.1.2，Table 14.2.7.1.2）。

トレーサーとしてフロルベタピルを使用した集団（プラセボ群 40 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 42 例）では，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–0.357 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な減少が認められた（*P*<0.00001）（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.7.1.2，Table 14.2.7.1.2）。

いずれのトレーサーを用いた結果でも，10 mg/kg 隔週群では，投与後 3 ヵ月（*P*<0.00001）の早期及びそれ以降の全ての評価時点（*P*<0.00001）において，プラセボ群と比較して高度に有意なアミロイド PET SUVr の減少が認められた。

2.7.3.2.3.2.1.3 アミロイド陰性化例の割合

アミロイド PET センチロイドスケールに基づく陰性化例の割合について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では投与後 3 ヵ月の早期（プラセボ群 0.8%，10 mg/kg 隔週群 5.5%，*P*=0.00232）から投与後 18 ヵ月までの全ての評価時点でプラセボ群に対する有意な差が示された。投与後 18 ヵ月におけるセンチロイドスケールに基づく陰性化例の割合は，プラセボ群（0.6%）と比較して 10 mg/kg 隔週群（60.4%）で有意に高かった（*P*<0.00001）（図 2.7.3-12，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.1.5）。

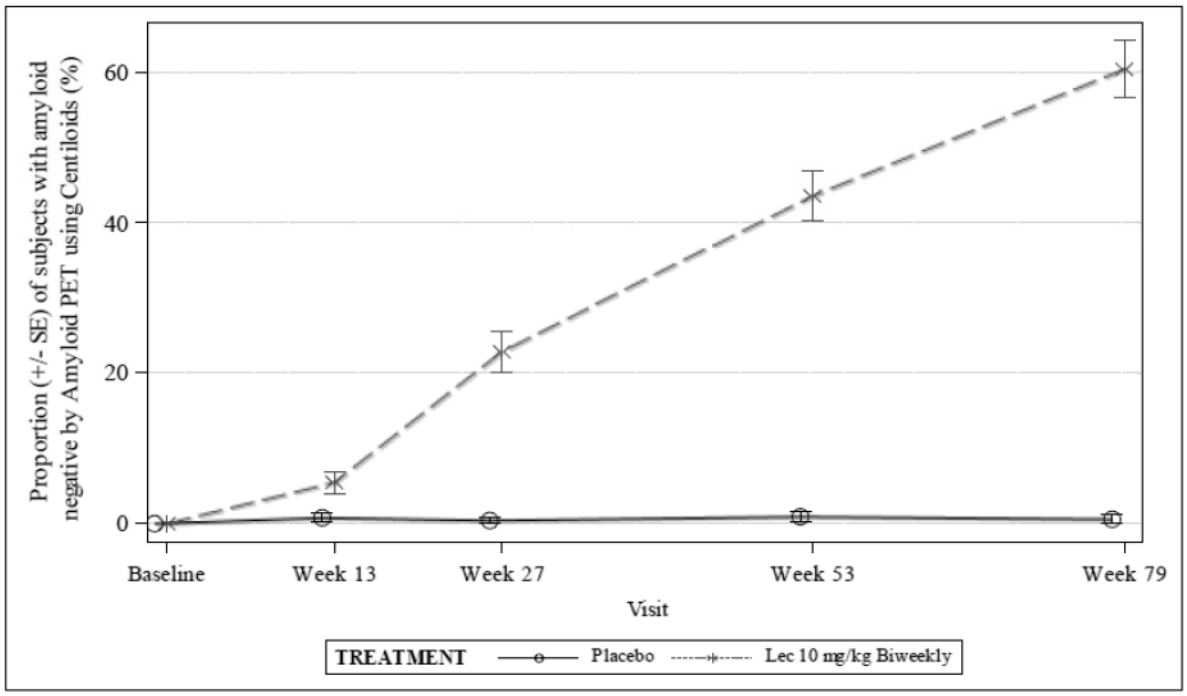


図 2.7.3-12　アミロイド PET センチロイドスケールに基づく陰性化例の割合– 301 試験 Core（PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

Amyloid status is based on amyloid PET using Centiloids. Amyloid PET using Centiloids >=30 is considered as amyloid positive. Only
subjects who enrolled in the amyloid PET substudy and were amyloid positive at baseline are included.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.7.1.5 を引用）

2.7.3.2.3.2.2 タウ PET

側頭葉，内側側頭葉，側頭葉超の 3 つの複合領域では，AD 疾患過程の初期段階でタウ蓄積が認められることが知られている。これら 3 領域での，投与後 18 ヵ月におけるタウ PET SUVr を指標とした脳内タウ蓄積量のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は，内側側頭葉 ROI –0.068（*P*=0.00237），側頭葉超 ROI –0.071（*P*=0.01195），側頭葉 ROI –0.065（*P*=0.01619）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また，この差は投与後 13 ヵ月から認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.2.2）。

プラセボ群及び 10 mg/kg 隔週群のいずれでも，ベースライン時のタウ PET SUVr は他の脳領域と比較してこれらの側頭葉領域で最も高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.2.1）。

投与後 18 ヵ月における全体タウ蓄積量，並びに後頭葉 ROI，頭頂葉 ROI，帯状回 ROI，前頭葉 ROI 及び皮質灰白質全体 ROI の脳内タウ蓄積量のベースラインからの変化量に関して，有意な結果は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.2.2）。

2.7.3.2.3.2.3 vMRI による形態的指標

投与後 18 ヵ月における海馬体積の変化量（調整済み平均）は，プラセボ群–207.98 mm^3，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群–188.94 mm^3 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な萎縮抑制が示された（*P*=0.00519）。*APOE4* 保因状況別の結果では，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア

（プラセボ群–220.28 mm³，10 mg/kg 隔週群–211.93 mm³，*P*=0.35680［以下同順］）及びノンキャリア（–182.67 mm³，–160.40 mm³，*P*=0.08325）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（-235.07 mm³，–182.99 mm³，*P*=0.00224）でプラセボ群に対する萎縮抑制が最も大きく，かつ有意であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.5.2）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して側脳室拡大を伴う全脳体積及び皮質厚の減少が示された。これは偽萎縮と矛盾しない所見であった。

2.7.3.2.3.2.4 血漿バイオマーカー

血漿中 Aβ42/40 比，p-tau181 及びグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）のベースラインからの変化量について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では投与後 6 ヵ月から投与後 18 ヵ月までの全ての評価時点でプラセボ群に対する有意な差が示された（*P*<0.00001）。

投与後 18 ヵ月における血漿中 Aβ42/40 比のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 0.007（*P*<0.00001）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な増加が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.3.2）。

投与後 18 ヵ月における血漿中 p-tau181 及び GFAP のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は，それぞれ–0.776（*P*<0.00001）及び–83.983（*P*<0.00001）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.3.2）。

なお，投与後 18 ヵ月における血漿中 NfL のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–1.106（*P*=0.07339）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して数値的な減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.3.2）。

2.7.3.2.3.2.5 CSF バイオマーカー

CSF 中 Aβ(1-42)，p-tau181，t-tau 及びニューログラニンについて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では投与後 12 及び 18 ヵ月時点でプラセボ群に対する有意な差が示された（*P*<0.00001）。

投与後 18 ヵ月における CSF 中 Aβ(1-42)のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 289.824（*P*<0.00001）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な増加が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.4.2）。

投与後 18 ヵ月における CSF 中 p-tau181，t-tau 及びニューログラニンのベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は，それぞれ–28.464（*P*<0.00001），–124.929（*P*<0.00001）及び-89.660（*P*<0.00001）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.4.2）。

2.7.3.2.3.3 バイオマーカー間の相関関係

2.7.3.2.3.3.1 アミロイド PET と血漿中 Aβ42/40 比との相関関係

投与後 18 ヵ月時点では，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 蓄積量の減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加と被験者レベルで相関していた（Pearson の相関係数=–0.298，*P*<0.00001）（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.7.3.3）。

2.7.3.2.3.3.2 アミロイド PET と血漿中リン酸化タウ 181 との相関関係

投与後 18 ヵ月時点では，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 蓄積量の減少は，血漿中 p-tau181 の減少と被験者レベルで相関していた（Pearson の相関係数=0.364, *P*<0.00001）（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.7.3.3）。

2.7.3.2.3.3.3 アミロイド PET と血漿中 GFAP との相関関係

投与後 18 ヵ月時点では，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 蓄積量の減少は，血漿中 GFAP の減少と被験者レベルで相関していた（Pearson の相関係数=0.324, *P*<0.00001）（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.7.3.3）。

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

301 試験 Core の散布図による相関関係の評価において，被験者レベルではアミロイド PET センチロイドスケールの変化量を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少と CDR-SB の変化量との間に有意な相関は示されなかった（図 2.7.3.2.3.4）。疾患ステージの違いや AD 症状改善薬併用の有無等により被験者それぞれの臨床症状の自然経過（無治療時の CDR-SB 変化量）が異なること，レカネマブ投与によるアミロイド蓄積の減少量（センチロイドスケール変化量）はベースライン値に依存して異なること（ベースライン値が高いほど減少幅が大きい），レカネマブ投与による臨床的有効性はアミロイド蓄積の減少より遅れて認められる可能性があること，また，アミロイド PET 薬剤は診療への適用では陽性/陰性の定性判定のみに用いられるものであり（日本核医学会，ほか, 2017），個人レベルでの臨床的有効性の予測への用途は確立していないこと等から，被験者レベルでのこのような散布図に基づく評価は，本薬による臨床症状の進行抑制とバイオマーカーの変化の関連を考察する上で最適なアプローチではない可能性が考えられた。

一方，201 試験 Core では，2.7.3.2.4 項で後述するとおり，レカネマブ投与はアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量を用量依存的に減少させるとともに，CDR-SB 等を指標とした臨床症状の悪化を用量依存的に抑制し，脳内 Aβ 蓄積量の減少が臨床症状の悪化抑制と集団レベルで相関することが示された。また，アミロイド PET SUVr のベースラインからの変化と CDR-SB 等の有効性評価指標との関係をモデリングにより検討した結果，PET SUVr のベースラインからの減少は疾患の進行抑制の有意な予測因子（P<0.001）として同定された。モデルで予測した CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14 の疾患進行速度は，PET SUVr がベースラインから 0.1 単位減少するごとに，それぞれ 13.7%，11.9%，12.2%減少した。そして，301 試験 Core においても，レカネマブは 10 mg/kg 隔週投与により脳内 Aβ 蓄積量を減少させるとともに，臨床症状の悪化抑制効果を示した（2.7.3.2.3.2.1 項，2.7.3.2.3.1 項）。レカネマブの作用機序を踏まえると，レカネマブによる脳内 Aβ 蓄積量の減少が臨床症状の進行抑制につながったものと考える。

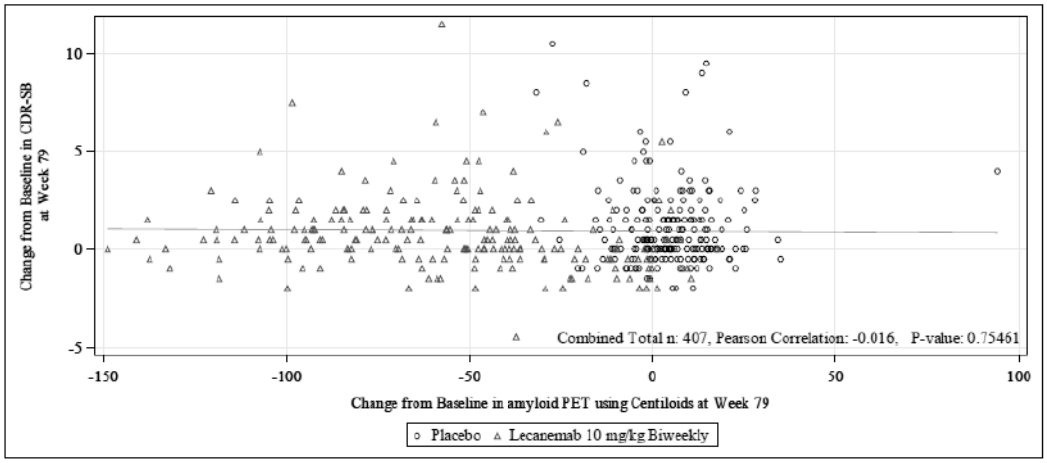


図 2.7.3.2.3.4　投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量及び CDR-SB のベースラインからの変化量の散布図 – 301 試験 Core（FAS+のうち，PD 解析対象集団［アミロイド PET］に属する集団）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography.

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

2.7.3.2.4.1 臨床的有効性

201 試験 Core では，投与後 12 ヵ月の ADCOMS を指標として，最も有効な用法用量がレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与であることを同定し，至適用量の特定の観点で試験の目的を達成した。10 mg/kg 隔週群では，3 つの臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）全てで，プラセボ群と比較して一貫した治療効果が認められた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 13）。10 mg/kg 隔週群で認められた結果は，臨床評価指標，並びに主解析であるベイズ流解析を含む統計手法を通じて一貫していた。

201 試験 Core はベイズ流 RAR デザインを導入した試験であり，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った。投与後 12 ヵ月時点での試験の成功基準は，レカネマブの ED_{90} の用量群で臨床的に意味のある差（CSD：レカネマブの 1 年にわたる投与により ADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制した場合と定義）が認められる確率が 80%超であることと定義した。主解析は，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%超であるかを評価することであった。201 試験 Core では，レカネマブの ED_{90} として 10 mg/kg の隔週投与が同定され，至適用量の特定の観点で試験の目的を達成した。投与後 12 ヵ月において 10 mg/kg 隔週群で CSD が認められる確率は 64%であり，試験の成功基準である 80%を下回った。また，投与後 18 ヵ月において CSD が認められる確率は，レカネマブの最高用量である 10 mg/kg 月 1 回群（51%）及び 10 mg/kg 隔週群（76%）で高かった。

投与後 18 ヵ月時点の解析は，重要な副次エンドポイントとして事前に規定した。18 ヵ月は，疾患修飾作用を確認するために必要な最短の治験期間である。投与後 18 ヵ月においてレカネマブ 10 mg/kg 隔週群がプラセボ群と比較して ADCOMS の悪化を少なくとも 25%抑制する確率は，上述のとおり 76%であり，ベイズ流解析の成功基準である 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 隔週群ではプラセボ群と比較して 3 つの全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の悪化抑制が示され，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 では統計学的な有意差が認められた（それぞれ 30%及び 47%の悪化抑制）。投与後 18 ヵ月における CDR-SB のプラセボ群に対する悪化抑制率は 26%であり，名目上の *P* 値は 0.125 であった。ADCOMS 及び ADAS-Cog14 では，投与後 6 ヵ月の早期から統計学的な有意差が認められた。3 つの臨床評価指標全てについて，治療効果は複数の感度分析で一貫していた（図 2.7.3-13［CDR-SB］，添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 15［ADCOMS］及び Figure 16［ADAS-Cog14］）。

2.7.3.2.4.1.1 CDR-SB

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月において，レカネマブの最高用量群（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 の悪化が抑制された。この所見は，複数の統計解析で同様に示され，また，頻度論の統計手法として用いた MMRM の解析結果とベイズ流解析結果との一貫性もみられており，MMRM に基づき算出した 10 mg/kg 隔週群におけるプラセボ群に対する悪化抑制率は 26%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 38）。また，投与後 18 ヵ月において CDR-SB の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率（ベイズ流解析）は，

10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 94.1%及び 96.4%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 37）。

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のレカネマブ各群とプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群）について，ベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 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それぞれ 26%及び 33%の悪化抑制が示された。また，前述のとおり，投与後 18 ヵ月において CDR-SB の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率（the Bayesian analogue of the conventional MMRM analysis）は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 94.1%及び 96.4%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 37）。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された。

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 MMRM に基づく調整済み平均は，プラセボ群 1.499，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 1.248，10 mg/kg 隔週群 1.102 であり，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における当該調整済み平均のプラセボ群との差（10 mg/kg 群–プラセボ群，以下同様）は，それぞれ–0.250 及び–0.396 であった。また，CDR-SB のベースラインからの増加（悪化）は，5 mg/kg 月 1 回群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 26%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 38）。

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について，EU 規制当局の要請による無作為化手順の変更前に無作為化された約 350 例を対象に，MMRM に基づく解析を実施した。その結果，この被験者集団で認められたレカネマブの効果は，解析対象例数が比較的少ないことに留意する必要はあるものの，全体集団に比べて良好であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 40%の悪化抑制が示され，また，当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差は–0.523（90%信頼区間：–1.212～0.166，*P*=0.211）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 39）。

アミロイド PET サブスタディに参加した被験者集団における治験薬の平均投与期間は 17 ヵ月超であり（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 12.1.1），治験実施計画書に規定した治験薬投与期間の遵守例が比較的多く含まれていた。当該被験者集団の治療効果は，全体集団に比べて比較的高かった。その結果の概要を以下に示す。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 MMRM に基づく調整済み平均は，プラセボ群 1.308，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 0.988，10 mg/kg 隔週群 0.494 であり，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における当該調整済み平均のプラセボ群との差は，それぞれ–0.320 及び–0.815 であった。また，CDR-SB のベースラインからの増加（悪化）は，5 mg/kg 月 1 回群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 62%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.11d）。

フォローアップ Visit（投与終了後 3 ヵ月）において，レカネマブの最高用量群（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 の悪化が抑制されており，効果は持続していた（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 13.1.1.9）。

疾患ステージ，*APOE4* 保因状況及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無別の各部分集団の解析結果は，概して全体集団と同様であった。部分集団解析結果の詳細は 2.7.3.3.3 項に

示した。

CDR-SB に関する感度分析（事前に規定した解析及び事後解析）として，複数の追加モデルに基づく解析を実施した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における CDR-SB のベースラインからの変化量について感度分析を実施し，その結果をベイズ流解析結果及び MMRM の解析結果とともに図 2.7.3-13 に示した。10 mg/kg 隔週群における治療効果は複数の感度分析で一貫しており，そのプラセボ群に対する CDR-SB の悪化抑制率は 26.5%～34.8%であった。

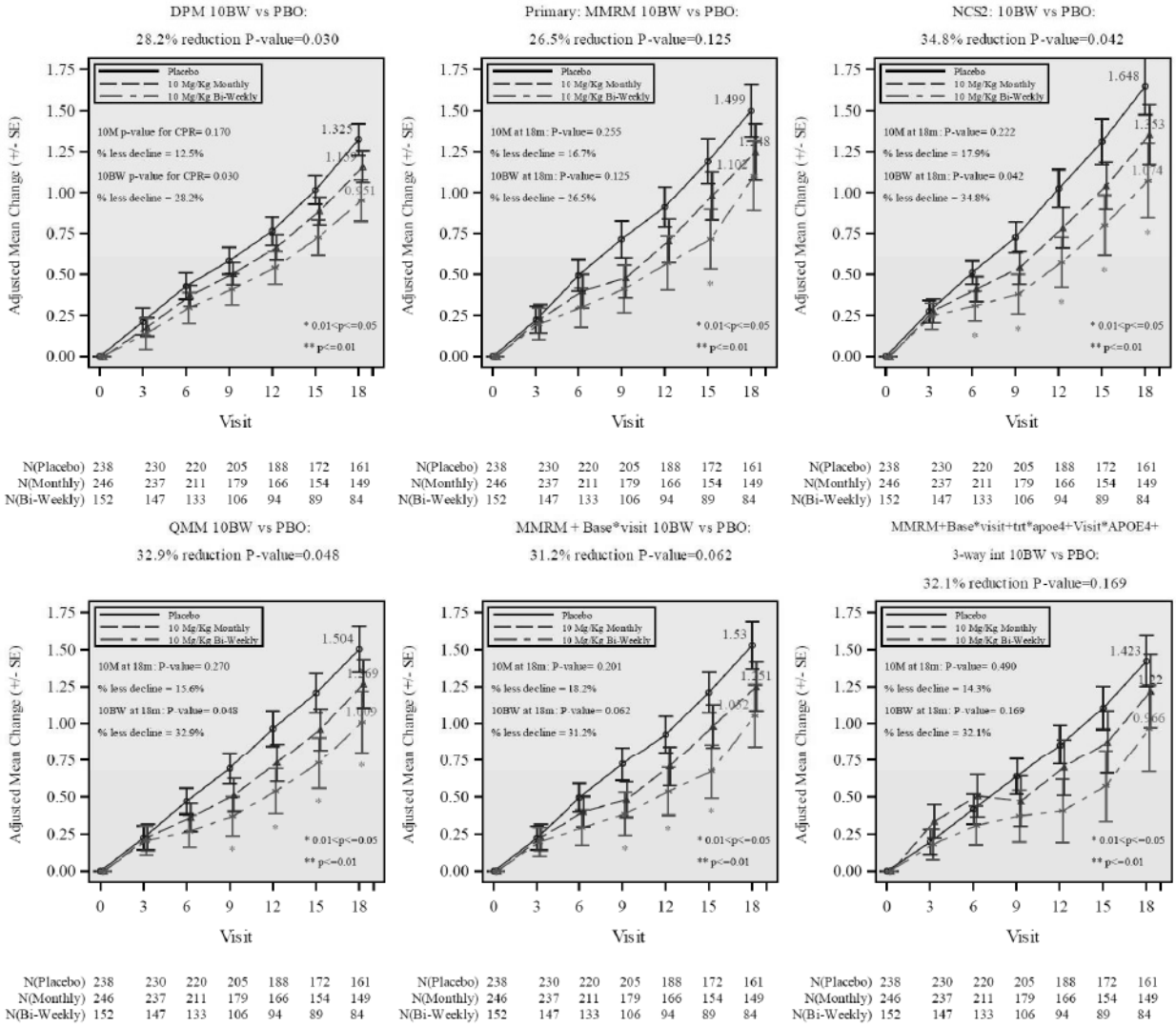


図 2.7.3-13　CDR-SB のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE） – 治療効果の一貫性 – 201 試験 Core

The primary MMRM used treatment group, visit, clinical subgroup (MCI due to AD, Mild Alzheimer's Disease Dementia), the presence or absence of ongoing AD treatment (ie, AChEIs or memantine or both), *APOE4* status (carrier, noncarrier), region, treatment group-by-visit interaction as factors, and baseline value as covariate. DPM for repeated measures with a proportional treatment effect was fit to evaluate the DPR of disease which measures the proportion of progression comparing the treatment group to Placebo group.

AChEI = acetylcholinesterase inhibitor, AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BW = bi–weekly, CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes, DPM = disease progression model for repeated measures, DPR = Disease Progression Ratio, M = monthly, m = month, MCI = mild cognitive impairment, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, NCS2 = natural cubic splines model with 2 degrees of freedom, PBO = placebo, QMM = quadratic mixed model, SE = standard error.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 13.1.1.1b を引用）

2.7.3.2.4.1.2 ADCOMS

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月において，レカネマブの最高用量群（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 ADCOMS の悪化が抑制された。この所見は，複数のモデルを用いた統計解析で同様に示され，また，頻度論の統計手法として用いた MMRM の解析結果とベイズ流解析結果との一貫性もみられており，MMRM 及びベイズ流解析に基づき算出した 10 mg/kg 隔週群におけるプラセボ群に対する悪化抑制率は，それぞれ 30%及び 27%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 30［MMRM］，Table 28［ベイズ流解析］）。

試験の成功基準は，レカネマブの ED_{90} の用量群で CSD（レカネマブの 1 年にわたる投与により ADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制した場合と定義）が認められる確率が 80%超であることと定義した。投与後 18 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較して少なくとも 25%抑制する確率は，レカネマブの 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群で比較的高く，それぞれ 51%及び 76%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 28）。

前述したとおり，投与後 18 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較して少なくとも 25%抑制する確率（ベイズ流解析）は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 76%であり，成功基準（80%）をわずかに下回った。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの平均変化量のレカネマブ各群とプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群）について，ベイズ流解析を実施した。その結果，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それぞれ 17%及び 27%の悪化抑制が示された。また，投与後 18 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率（the Bayesian analogue of the conventional MMRM analysis）は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 92.7%及び 97.7%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 28）。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量の MMRM に基づく調整済み平均は，プラセボ群 0.193，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 0.166，10 mg/kg 隔週群 0.136 であり，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における当該調整済み平均のプラセボ群との差（10 mg/kg 群–プラセボ群，以下同様）は，それぞれ–0.028 及び–0.057 であった。また，ADCOMS のベースラインからの増加（悪化）は，5 mg/kg 隔週群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 30%であった（*P*=0.034）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 30）。なお，ADCOMS の悪化抑制について，10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する統計学的有意差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 15）。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量について，EU 規制当局の要請による無作為化手順の変更前に無作為化された被験者を対象に，MMRM に基づく解析を実施した。その結果，この被験者集団で認められたレカネマブの効果は，解析対象例数が比較的少ないことに留意する必要はあるものの，全体集団に比べて良好であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 35%の悪化抑制が示され，また，当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差は–0.066（90%信頼区間：–0.139～0.007，*P*=0.138）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 31）。

アミロイド PET サブスタディに参加した被験者集団における治験薬の平均投与期間は 17 ヵ月超であり（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 12.1.1），治験実施計画書に規定した治験薬投与期間の遵守例が比較的多く含まれていた。当該被験者集団の治療効果は，全体集団に比べて比較的高かった。その結果の概要を以下に示す。投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量の MMRM に基づく調整済み平均は，プラセボ群 0.164，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 0.117，10 mg/kg 隔週群 0.071 であり，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における当該調整済み平均のプラセボ群との差は，それぞれ–0.047 及び–0.093 であった。また，ADCOMS のベースラインからの増加（悪化）は，いずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 57%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.11a）。

フォローアップ Visit（投与終了後 3 ヵ月）において，レカネマブの最高用量群（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 ADCOMS の悪化が抑制されており，効果は持続していた（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 13.1.1.9）。

疾患ステージ，*APOE4* 保因状況及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無別の部分集団解析結果は，各集団とも全体集団と概して同様であり，プラセボ群との比較により評価したレカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ADCOMS に対する治療効果は，他の部分集団に比べて *APOE4* キャリアでより高かった。部分集団解析結果の詳細は 2.7.3.3.3 項に示した。

ADCOMS に関する感度分析（事前に規定した解析及び事後解析）として，複数の追加モデルに基づく解析を実施した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ADCOMS のベースラインからの変化量について感度分析を実施し，その結果をベイズ流解析結果及び MMRM の解析結果とともに添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 15 に示した。10 mg/kg 隔週群における治療効果は複数の感度分析で一貫しており，そのプラセボ群に対する ADCOMS の悪化抑制率は 29.1%～37.4%であった（$P \leq 0.05$）。

2.7.3.2.4.1.3 ADAS-Cog14

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月において，レカネマブの最高用量群（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 ADAS-Cog14 の悪化が抑制された。この所見は，複数のモデルを用いた統計解析で同様に示され，また，頻度論の統計手法として用いた MMRM の解析結果とベイズ流解析結果との一貫性もみられており，MMRM 及びベイズ流解析に基づき算出した 10 mg/kg 隔週群におけるプラセボ群に対する悪化抑制率は 47%及び 56%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Tables 45［MMRM］，Tables 44［ベイズ流解析］）。また，投与後 18 ヵ月において ADAS-Cog14 の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 81.7%及び 98.8%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 44）。

投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの平均変化量のレカネマブ各群とプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群）について，ベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 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それぞれ 20%及び 56%の悪化抑制が示された。また，前述のとおり，投与後 18 ヵ月において ADAS-Cog14 の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率（the Bayesian analogue of the conventional MMRM

analysis）は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 81.7%及び 98.8%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 44）。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された。

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の MMRM に基づく調整済み平均は，プラセボ群 4.902，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 4.624，10 mg/kg 隔週群 2.588 であり，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における当該調整済み平均のプラセボ群との差（10 mg/kg 群–プラセボ群，以下同様）は，それぞれ–0.278 及び–2.313 であった。また，ADAS-Cog14 のベースラインからの増加（悪化）は，2.5 mg/kg 隔週群及び 5 mg/kg 月 1 回群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 47%であった（*P*=0.017）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 45）。なお，ADAS-Cog14 の悪化抑制について，10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する統計学的有意差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 16）。

アミロイド PET サブスタディに参加した被験者集団における治験薬の平均投与期間は 17 ヵ月超であり（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 12.1.1），治験実施計画書に規定した治験薬投与期間の遵守例が比較的多く含まれていた。当該被験者集団の治療効果は，全体集団に比べて比較的高かった。その結果の概要を以下に示す。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の MMRM に基づく調整済み平均は，プラセボ群 4.251，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 3.480，10 mg/kg 隔週群 0.821 であり，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における当該調整済み平均のプラセボ群との差は，それぞれ–0.771 及び–3.430 であった。また，ADAS-Cog14 のベースラインからの増加（悪化）は，5 mg/kg 月 1 回群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 81%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.11b）。

フォローアップ Visit（投与終了後 3 ヵ月）において，レカネマブの最高用量群（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 ADAS-Cog14 の悪化が抑制されており，効果は持続していた（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 13.1.1.9）。

疾患ステージ，*APOE4* 保因状況及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無別の部分集団解析結果は，各集団とも全体集団と概して同様であり，プラセボ群との比較により評価したレカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ADAS-Cog14 に対する治療効果は，他の部分集団に比べて *APOE4* キャリアでより高かった。部分集団解析結果の詳細は 2.7.3.3.3 項に示した。

ADAS-Cog14 に関する感度分析（事前に規定した解析及び事後解析）として，複数の追加モデルに基づく解析を実施した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量について感度分析を実施し，その結果をベイズ流解析結果及び MMRM の解析結果とともに添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 16 に示した。10 mg/kg 隔週群における治療効果は複数の感度分析で一貫しており，そのプラセボ群に対する ADAS-Cog14 の悪化抑制率は 37.4%～55.9%であった（$P \leq 0.05$）。

2.7.3.2.4.2 バイオマーカー

2.7.3.2.4.2.1 アミロイド PET

201 試験 Core 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統計学的有意に脳内 Aβ 蓄積量を減少させた。アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標とした，各評価時点における脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量の調整済み平均を，それぞれ図 2.7.3-14 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 5 に示した。ベースライン時のアミロイド PET SUVr の平均値は，全ての投与群で 1.4 であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 25）。投与後 18 ヵ月における変化量（調整済み平均）は，プラセボ群で 0.004 の増加であったのに対し，10 mg/kg 月 1 回群では 0.225，10 mg/kg 隔週群では 0.306 の減少であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 26）。また，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変化量（調整済み平均）は，プラセボ群で 1.004，10 mg/kg 月 1 回群で–53.412，10 mg/kg 隔週群で–72.495 であった。プラセボ群と 10 mg/kg 隔週群の当該変化量の群間差は–73.499（P<0.001）であり，10 mg/kg 隔週群では脳内 Aβ 蓄積量の有意な減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.3.2h）。10 mg/kg 隔週群でのセンチロイドスケールの平均値は，ベースライン時に 78.02 であったが，投与後 18 ヵ月時点では 5.46 となった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.3.5）。

投与後 12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET 検査の視覚読影では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のそれぞれ 65.1%及び 81.1%の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた。一方，プラセボ群での陰性化例の割合は，それぞれ 11.5%及び 21.6%であった（表 2.7.3-11）。なお，プラセボ群での陰性化例の割合は，脳内 Aβ 蓄積量の比較的低い被験者における視覚読影のばらつきの影響を受けている可能性がある。投与後 18 ヵ月における 10 mg/kg 隔週群でのアミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールの平均値は，アミロイド陽性の閾値である 1.17 及び 30 をそれぞれ下回っていた。なお，投与後 12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールに基づく陰性化例の割合は，プラセボ群でそれぞれ 5.5%及び 3.6%，10 mg/kg 隔週群でそれぞれ 60.5%及び 81.3%であり，いずれの時点でも 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも P<0.001）。これらのアミロイド陰性化の結果は，レカネマブの投与により脳内 Aβ が有意に除去されることを示す。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群での時間依存的な脳内 Aβ クリアランスは 201 試験 OLE でも同様に認められ，より早期の評価時点（投与後 3 及び 6 ヵ月）でも認められた（2.7.3.2.5.2 項）。

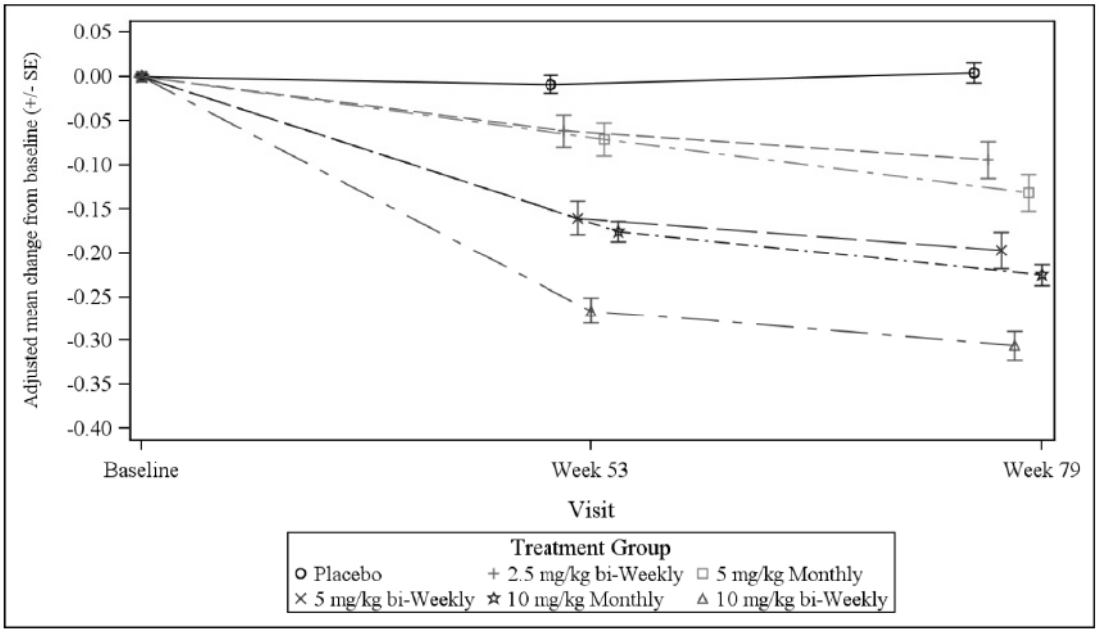


図 2.7.3-14 アミロイド PET SUVr（参照領域：全小脳）を指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE） – 201 試験 Core（PD 解析対象集団）

Aβ = amyloid beta, PD = pharmacodynamics, PET = positron emission tomography, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.
Only PET data using Florbetapir tracer is included.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2.3.4e を引用）

表 2.7.3-11　投与後 12 及び 18 ヵ月における視覚読影に基づくアミロイド陰性例の割合 – 201 試験 Core（PD 解析対象集団）

		Lecanemab					
Parameter Visit Statistic	Placebo (N=99)	2.5 mg/kg Biweekly (N=28)	5 mg/kg Monthly (N=28)	5 mg/kg Biweekly (N=27)	10 mg/kg Monthly (N=89)	10 mg/kg Biweekly (N=44)	Combined 10 mg/kg Monthly and Biweekly (N=133)
Amyloid Negative – Overall							
Week 53 (Month 12)							
n	11	5	10	12	37	28	65
Evaluable subjects	96	27	28	25	89	43	132
Proportion of subjects with negative amyloid (%)	11.5	18.5	35.7	48.0	41.6	65.1	49.2
90% CI for proportions (%)	6.560, 18.253	7.594, 35.062	20.824, 52.998	30.513, 65.861	32.735, 50.843	51.478, 77.119	41.775, 56.736
P-value[a]	—	0.1504	0.0039	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 79 (Month 18)							
n	19	9	11	14	64	30	94
Evaluable subjects	88	23	23	24	83	37	120
Proportion of subjects with negative amyloid (%)	21.6	39.1	47.8	58.3	77.1	81.1	78.3
90% CI for proportions (%)	14.625, 30.051	22.164, 58.315	29.609, 66.485	39.679, 75.361	68.245, 84.460	67.384, 90.768	71.232, 84.352
P-value[a]	—	0.0497	0.0105	0.0007	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Amyloid positive or negative is based on visual interpretation of PET images. Only subjects who enrolled in the PET substudy are included. Proportion of subjects with negative amyloid = (number of subjects with negative amyloid at the visit)/(total number of subjects at each visit for each treatment group) x 100. Only PET data using florbetapir tracer is included.
CI = confidence interval, PD = pharmacodynamics, PET = positron emission tomography.
a: *P*-value for comparing each BAN2401 group versus the placebo group.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Tables 14.2.2.3.3，14.2.2.3.3.1 を引用）

2.7.3.2.4.2.2 CSF バイオマーカー

201 試験 Core における CSF サブスタディの投与後 18 ヵ月において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して Aβ(1-42)は増加し，p-tau181 は減少したが，t-tau は投与後 12 ヵ月と 18 ヵ月で結果が一貫しなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3.1.5a～c）。Core Study で認められた CSF 中 Aβ(1-42)の増加は，脳内 Aβ 凝集のダイナミクスの変化，又は脳内 Aβ クリアランスに関連した Aβ モノマー量の正常化を反映している可能性がある。また，p-tau181 の減少は，Aβ を標的とすることで AD 病態生理過程の下流の神経変性過程にも影響を与え得ることを示唆している。

2.7.3.2.4.2.2.1 Aβ(1-42)

201 試験 Core では，レカネマブの用量及び時間依存的に CSF 中 Aβ(1-42)が増加し，投与後 12 ヵ月では 2.5 mg/kg 隔週群を除く全ての用量群で，投与後 18 ヵ月では全ての用量群で統計学的に有意な増加が認められた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 6，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3.1.5a）。

2.7.3.2.4.2.2.2 リン酸化タウ 181

201 試験 Core の投与後 12 及び 18 ヵ月において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して CSF 中 p-tau181 が減少し，投与後 18 ヵ月では統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12 投与後 12 及び 18 ヵ月における CSF 中 p-tau181 濃度の群間比較 – 201 試験 Core（PD 解析対象集団）

Parameter Sampling Time Statistic	Placebo (N=24)	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N=12)
p-tau181 (pg/mL)		
At 12 Months		
n	22	10
Least Square Mean at 12 Months	3.258	–9.732
LS Mean Difference: Active – Placebo		–12.990
P-value		0.078
At 18 Months		
n	19	10
Least Square Mean at 18 Months	1.436	–10.880
LS Mean Difference: Active – Placebo		–12.315
P-value		0.044

CSF = cerebrospinal fluid, LS = least squares, PD = pharmacodynamics, p-tau181 = human tau protein phosphorylated at threonine in position 181.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3.1.5c を引用）

2.7.3.2.4.2.2.3 総タウ

201 試験 Core の投与後 12 及び 18 ヵ月において，レカネマブ 10 mg/kg 併合群（月 1 回群及び隔週群）では CSF 中 t-tau の減少が認められ，投与後 12 ヵ月の結果はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3.1.5.1b）。

2.7.3.2.4.2.2.4 ニューロフィラメント軽鎖

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月における CSF 中 NfL の増加は，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 併合群（月 1 回群及び隔週群）で数値上小さかった（添付資料 5.3.5.1.6 の Table 14）。

2.7.3.2.4.2.2.5 ニューログラニン

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月において，レカネマブ 10 mg/kg 併合群（月 1 回群及び隔週群）では，CSF 中ニューログラニンの減少が数値上認められた（添付資料 5.3.5.1.6 の Table 10）。

2.7.3.2.4.2.3 血漿バイオマーカー

201 試験 Core の投与後 12 及び 18 ヵ月において，レカネマブ 10 mg/kg 併合群（月 1 回群及び隔週群）ではプラセボ群と比較して血漿中 Aβ42/40 比の増加，並びに血漿中 p-tau181 の減少が認められた。Core Study で認められた血漿中 Aβ42/40 比の増加は，脳内 Aβ 凝集のダイナミクスの変化，又は脳内 Aβ クリアランスに関連した Aβ モノマー量の正常化を反映している可能性がある。血漿中 p-tau181 は，アミロイド PET で評価される脳内 Aβ 蓄積量及びタウ PET で評価される神経原線維変化と相関する（Janelidze, et al., 2020）。レカネマブ投与による血漿中 p-tau181 の減少は，脳内 Aβ 蓄積量の減少及び 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ある。

2.7.3.2.4.2.3.1 Aβ42/40 比

201 試験 Core において，284 例を対象に血漿中 Aβ42/40 比を評価した。被験者の内訳は以下のとおり：プラセボ群 88 例，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 13 例，5 mg/kg 月 1 回群 16 例，5 mg/kg 隔週群 29 例，10 mg/kg 月 1 回群 95 例，10 mg/kg 隔週群 43 例（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 15.1.1.2）。ベースライン及びベースライン後の各評価時点で，本評価に必要な検体量が入手可能であった被験者数は限られていたことから，血漿中 Aβ42/40 比の解析対象例数は少なかった。

レカネマブの全ての用量群で血漿中 Aβ42/40 比は用量及び時間依存的に増加し，投与後 12 及び 18 ヵ月では，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群（各評価時点で $P \leq 0.04$）及び 10 mg/kg 隔週群（各評価時点で $P \leq 0.004$）においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。血漿中 Aβ42/40 比のベースラインからの変化量（調整済み平均）を添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 7 に示した。

2.7.3.2.4.2.3.2 リン酸化タウ 181

201 試験 Core において，562 例を対象に血漿中 p-tau181 を評価した。被験者の内訳は以下のとおり：プラセボ群 179 例，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 36 例，5 mg/kg 月 1 回群 38 例，5 mg/kg 隔週群 70 例，10 mg/kg 月 1 回群 155 例，10 mg/kg 隔週群 84 例（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 15.1.2.2）。

投与後 12 及び 18 ヵ月では，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少（MMRM に基づく解析，いずれも $P<0.0001$）が認めら

れた。血漿中 p-tau181 のベースラインからの変化量（調整済み平均）を添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 8 に示した。

2.7.3.2.4.2.3.3 ニューロフィラメント軽鎖

201 試験 Core における血漿中 NfL に関する解析では，特筆すべき結果は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3.1.1h 及び Table 14.2.3.1.1.1h）。

2.7.3.2.4.3 バイオマーカー間の相関関係

2.7.3.2.4.3.1 アミロイド PET と血漿中 Aβ42/40 比との相関関係

201 試験 Core では，脳内 Aβ 蓄積量の経時的な減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加と相関していた。2.7.3.2.4.2.3.1 項に示したとおり，分析に必要な量を満たす検体数が限られていたことから，PD 解析対象集団と比較して，血漿中 Aβ42/40 比の解析対象例数は少なかった。レカネマブ投与によるアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加と集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 9，Pearson の相関係数= –0.790，*P*=0.112）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 10，Pearson の相関係数= –0.355，*P*=0.001）で相関していた。

2.7.3.2.4.3.2 アミロイド PET と血漿中リン酸化タウ 181 との相関関係

201 試験 Core では，レカネマブ投与によるアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少は，血漿中 p-tau181 の減少と集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 11，Pearson の相関係数=0.841，*P*=0.074）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 12，Pearson の相関係数=0.349，*P*=0.000）で相関していた。

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

201 試験 Core において，レカネマブは，用量及び時間依存的にアミロイド PET SUVr，血漿中 Aβ42/40 比及び血漿中 p-tau181 を指標とした脳内 Aβ 蓄積量及び AD 病態生理過程の下流のタウ病理への効果を示した。脳内 Aβ 蓄積量の減少は，CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 の悪化の抑制と相関していた。

2.7.3.2.4.4.1 アミロイド PET SUVr と臨床評価指標との相関関係

201 試験 Core では，アミロイド PET SUVr に対する効果と臨床評価指標に対する効果との相関関係を，レカネマブ各用量群でベースライン後に両評価指標（アミロイド PET SUVr 及び臨床評価指標）のデータを有する被験者集団を対象に解析した。レカネマブ投与によるアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少は，CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化抑制と，集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 17，Pearson の相関係数=0.805，*P*=0.100）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.4.3a，Pearson の相関係数=0.119，*P*=0.059）で相関した。ADCOMS（集団レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 18，Pearson の相関係数=0.832，*P*=0.080］，被験者レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.4.3b，Pearson の相関係数=0.128，*P*=0.045］）及び ADAS-Cog14（集団レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 19，Pearson の相関係数=0.699，*P*=0.189］，被験者レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.4.3c，Pearson の相関係数=0.057，*P*=0.373］）でも，同様の結果が認められた。

投与後 12 及び 18 ヵ月における臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）とアミロイド PET SUVr（ベースラインからの変化量）との相関を添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 22，23，24 及び Table 66 に示した。

2.7.3.2.4.4.2 血漿中 Aβ42/40 比と臨床評価指標との相関関係

201 試験 Core における血漿中 Aβ42/40 比に対する効果と臨床評価指標に対する効果との相関関係について，ベースライン後に両指標（Aβ42/40 比及び臨床評価指標）のデータを有するレカネマブ群の被験者を対象に解析した。レカネマブ投与による血漿中 Aβ42/40 比の増加は，CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化抑制と，集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 21，Pearson の相関係数= –0.569，*P*=0.317）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.1.5a，Pearson の相関係数= –0.173，*P*=0.012）で相関していた。ADCOMS（集団レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 22，Pearson の相関係数= –0.306，*P*=0.617］，被験者レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.1.5b，Pearson の相関係数= –0.179，*P*=0.010］）及び ADAS-Cog14（集団レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 23，Pearson の相関係数= –0.372，*P*=0.537］，被験者レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.1.5c，Pearson の相関係数= –0.147，*P*=0.035］）でも，同様の結果が認められた。

2.7.3.2.4.4.3 血漿中リン酸化タウ 181 と臨床評価指標との相関関係

201 試験 Core における血漿中 p-tau181 に対する効果と臨床評価指標に対する効果との相関関係について，ベースライン後に両指標（p-tau181 及び臨床評価指標）のデータを有するレカネマブ群の被験者を対象に解析した。レカネマブ投与による血漿中 p-tau181 の減少は，CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化抑制と，集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 24，Pearson の相関係数=0.467，*P*=0.428）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.2.5a，Pearson の相関係数= –0.013，*P*=0.782）で相関していた。ADCOMS（集団レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 25，Pearson の相関係数=0.300，*P*=0.623］，被験者レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.2.5b，Pearson の相関係数= –0.001，*P*=0.980］）及び ADAS-Cog14（集団レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 26，Pearson の相関係数=0.343，*P*=0.572］，被験者レベル［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.2.5c，Pearson の相関係数=0.020，*P*=0.682］）でも，同様の結果が認められた。

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

2.7.3.2.5.1 臨床的有効性

201 試験 Core の終了から OLE 期開始の間には，平均 24 ヵ月（9～59 ヵ月）の Gap 期間が存在し，被験者はこの間レカネマブの投与を受けなかった。Gap 期間中に早期 AD よりも疾患ステージが進行した被験者は，Core Study 登録時の早期 AD の適格性基準を満たさなくなっているため，OLE 期における全ての臨床的有効性の解析から除外した。解析からは除外されたものの，早期 AD から進行した被験者においても 201 試験 Core での治療ベネフィットが得られたと考えられる。

201 試験 Gap 期間の臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の変化から，Core

Study 終了時に認められたレカネマブの臨床的有効性は OLE 期ベースラインまで維持されたことが示された。Gap 期間中における Core Study レカネマブ群の臨床症状の進行率は，Core Study プラセボ群と同程度であった。この“delayed stop design”による結果は，レカネマブが AD に対する疾患修飾効果を有することに整合する。

201 試験 OLE において，臨床症状の進行抑制はレカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）のいずれでも認められた。この結果は，AD の早期段階でレカネマブの投与を開始し，かつ継続することで，長期臨床効果が増強するとの概念を支持するものであった。

2.7.3.2.5.1.1 CDR-SB

201 試験 Core 及び Gap 期間の評価時点における CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均）について，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類（1 以下又は 1 超）別に添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 33 に示した。OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 を超えていた被験者集団，すなわち，早期 AD よりも進行した被験者集団では，Core Study 及び Gap 期間を通じて，早期 AD の被験者集団（同スコアが 1 以下）と比較してより大きな CDR-SB の増加が示された。なお，当該変化量の調整済み平均（早期 AD よりも進行した被験者集団 vs 早期 AD の被験者集団）は，Core Study の投与後 18 ヵ月で 2.104 vs 0.569，OLE 期ベースライン時で 7.752 vs 1.401 であった。

Core Study 及び Gap 期間の評価時点における CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均）について，早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団を対象として Core Study の投与群別に算出し，図 2.7.3-15 に示した。Core Study を通じて，レカネマブ 10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群における CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量は，いずれもプラセボ群と比較して小さかった（改善）。なお，Core Study の投与後 18 ヵ月における当該変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群 0.253，10 mg/kg 月 1 回群 0.500，プラセボ群 1.025 であった。

被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間において，Core Study で示されたプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg（隔週，月 1 回）群との治療効果の差は維持され，CDR-SB を指標とした臨床症状は，プラセボ群と比較して 10 mg/kg（隔週，月 1 回）群で良好であった。なお，OLE 期ベースライン時における CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群 0.999，10 mg/kg 月 1 回群 1.251，プラセボ群 1.742 であった（図 2.7.3-15）。

OLE 期の評価時点における CDR-SB の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均）を図 2.7.3-16 に示した。OLE 期において，CDR-SB は投与後 6 ヵ月まで増加を続けたものの，レカネマブの新規投与例及び再投与例ともに，投与後 12 及び 18 ヵ月までにその増加は緩やかとなり，レカネマブ投与による疾患の進行抑制が示唆された。ただし，Core Study でレカネマブ 10 mg/kg が月 1 回投与された再投与例での当該治療効果は明確ではなかった。

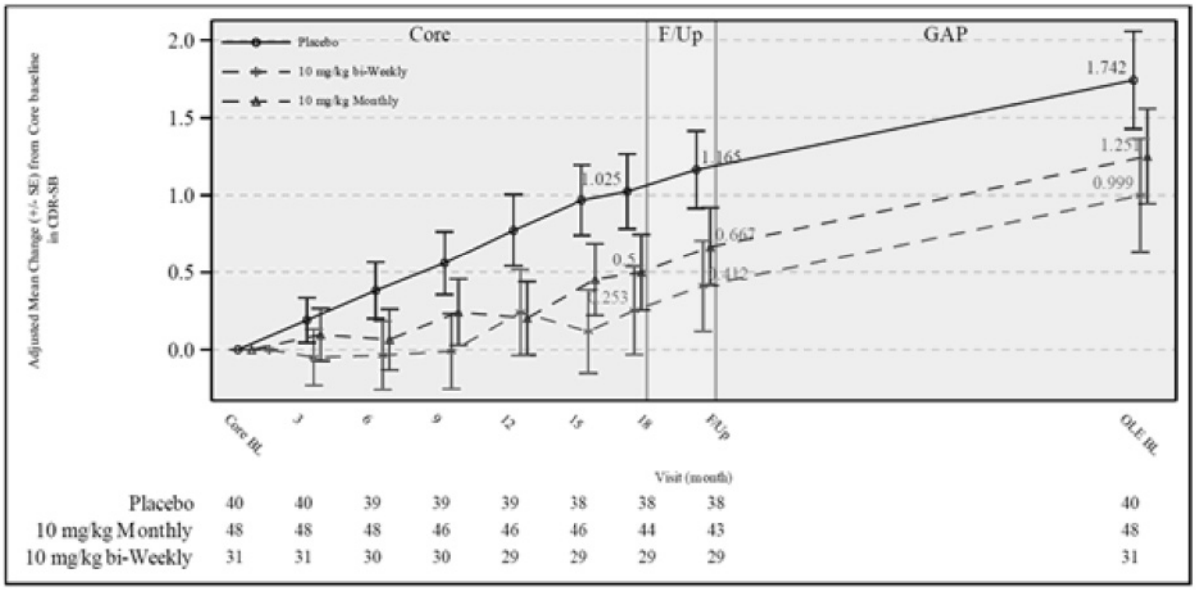


図 2.7.3-15 CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 Core 及び Gap 期間（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団）

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. Core Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from Core Baseline is analyzed using the MMRM with Core treatment group, visit, Core treatment group by visit interaction, randomization stratification variables (*APOE4* status, clinical subgroup, and the presence or absence of concurrent approved symptomatic AD treatment [eg, AChEIs, or memantine, or both]), region as fixed effects, and Core baseline value and Gap duration as covariate. The Gap duration is included as a time-varying covariate in the model. The adjusted mean at OLE Baseline is reported with Gap duration = 24 months. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random. Plots are presented by treatment groups in Core.
AChEI = acetylcholinesterase inhibitor, AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = baseline, CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, EAD = early Alzheimer's disease, F/Up = follow-up, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.3.1.2 を引用）

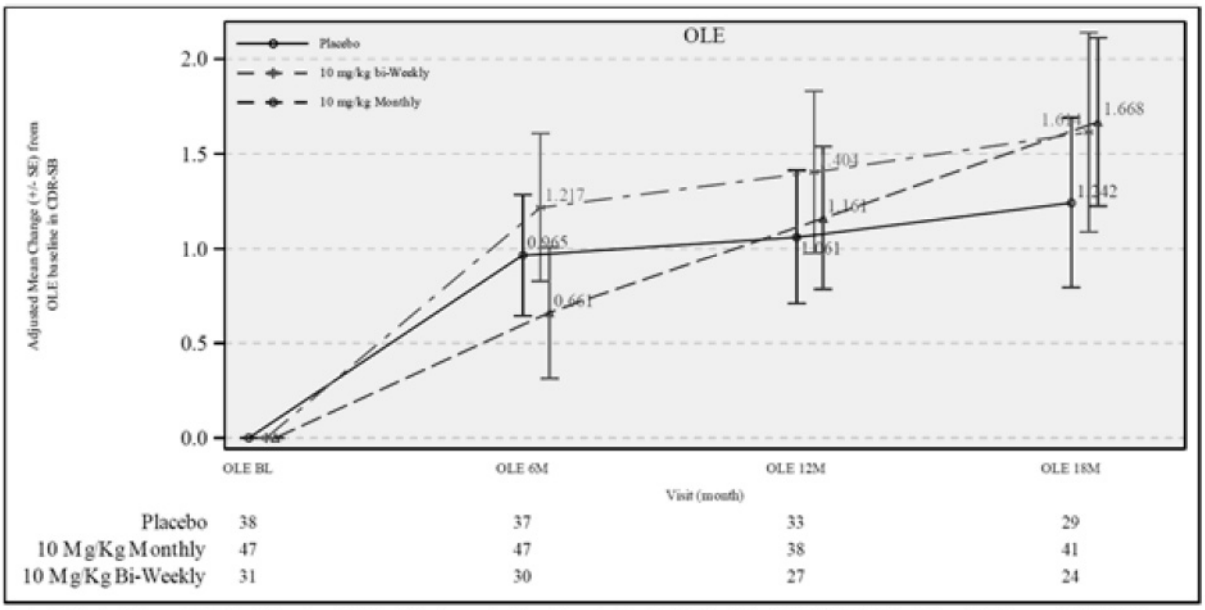


図 2.7.3-16　CDR-SB の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 OLE（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期 FAS）

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. OLE Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from OLE baseline is analyzed using the MMRM with Core treatment group, visit, Core treatment group by visit interaction, *APOE4* status as fixed effects, and OLE baseline value and Gap duration as covariates. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random. Plots are presented by treatment groups in Core.
AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, EAD = early Alzheimer's disease, FAS = full analysis set, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.
（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.3.1.3 を引用）

2.7.3.2.5.1.2 ADCOMS

201 試験 Core 及び Gap 期間の評価時点における ADCOMS の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均）について，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類（1 以下又は 1 超）別に添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 36 に示した。早期 AD よりも進行した被験者集団（OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 超）では，Core Study 及び Gap 期間を通じて，早期 AD の被験者集団（同スコアが 1 以下）と比較してより大きな ADCOMS の増加が示された。なお，当該変化量の調整済み平均（早期 AD よりも進行した被験者集団 vs 早期 AD の被験者集団）は，Core Study の投与後 18 ヵ月で 0.279 vs 0.090，OLE 期ベースライン時で 0.800 vs 0.215 であった。

Core Study 及び Gap 期間の評価時点における ADCOMS の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均）について，早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団を対象として Core Study の投与群別に算出し，添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 37 に示した。Core Study を通じて，レカネマブ 10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群における ADCOMS の Core Study ベースラインからの変化量は，いずれもプラセボ群と比較して小さかった（改善）。なお，Core Study の投与後 18 ヵ月における当該変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群 0.055，10 mg/kg 月 1 回群 0.074，