プラセボ群 0.137 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，ADCOMS 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 ADCOMS 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 0.151，10 mg/kg 月 1 回群 0.189，プラセボ群 0.262 であった。

OLE 期の評価時点における ADCOMS の OLE 期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 38 に示した。OLE 期において，ADCOMS 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。

2.7.3.2.5.1.3 ADAS-Cog14

201 試験 Core 及び Gap 期間の評価時点における ADAS-Cog14 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 39 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 ADAS-Cog14 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 10.425 vs 2.213，OLE 期ベースライン時で 30.449 vs 12.170 であった。

Core Study 及び Gap 期間の評価時点における ADAS-Cog14 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 40 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 ADAS-Cog14 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 0.775，10 mg/kg 月 1 回群 1.951，プラセボ群 3.554 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，ADAS-Cog14 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 ADAS-Cog14 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 9.160，10 mg/kg 月 1 回群 11.683，プラセボ群 13.790 であった。

OLE 期の評価時点における ADAS-Cog14 の OLE 期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 FAS を対象として算出し，添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 41 に示した。OLE 期では，レカネマブの新規投与例及び再投与例のいずれにおいても ADAS-Cog14 の増加が継続してみられ，明確な治療効果は示されなかった。レカネマブの再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）における ADAS-Cog14 の増加は，投与後 6 ヵ月から 12 ヵ月にかけて緩やかとなったが，投与後 12 ヵ月から 18 ヵ月にかけては再び増加した。

2.7.3.2.5.2 バイオマーカー

2.7.3.2.5.2.1 アミロイド PET

201 試験 OLE では，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脳内 Aβ 蓄積量について，OLE 期ベースラインからの各変化量に投与後 3 ヵ月の早期から統計学的に有意な減少が認められ（図 2.7.3-17 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 28），この減少は投与後 24 ヵ月まで持続した。Core Study でレカネマブを投与された被験者でも同様の減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4 及び Table 14.2.2.2.4）。

Core Study でレカネマブを投与された被験者では，Core Study での用量依存的に OLE 期ベースライン時の脳内 Aβ 蓄積量が少なかった。Core Study でプラセボを投与された被験者では，OLE 期ベースライン時の脳内 Aβ 蓄積量は多かった。したがって，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）が，アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールのいずれの指標においても，OLE 期ベースラインから最大の減少（平均［標準偏差］）を示した。アミロイド PET SUVr の平均値（標準偏差）は，OLE 期ベースライン時の 1.370（0.1784）から，投与後 12 及び 24 ヵ月（Week 53 及び 105）でそれぞれ 1.091（0.1071）及び 1.037（0.1061）に減少した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3）。センチロイドスケールの平均値（標準偏差）も同様に，OLE 期ベースライン時の 77.201（41.9965）から，投与後 12 及び 24 ヵ月（Week 53 及び 105）でそれぞれ 11.334（25.4449）及び–1.463（24.7746）に減少した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.2.3）。Core Study でレカネマブを投与された被験者でも，OLE 期で継続した脳内 Aβ 蓄積量の減少が認められた。投与後 12 及び 24 ヵ月における SUVr 及びセンチロイドスケールの平均値は，それぞれアミロイド陽性の閾値である 1.17 及び 30 を下回っていた（2.7.3.1.5.4 項）。

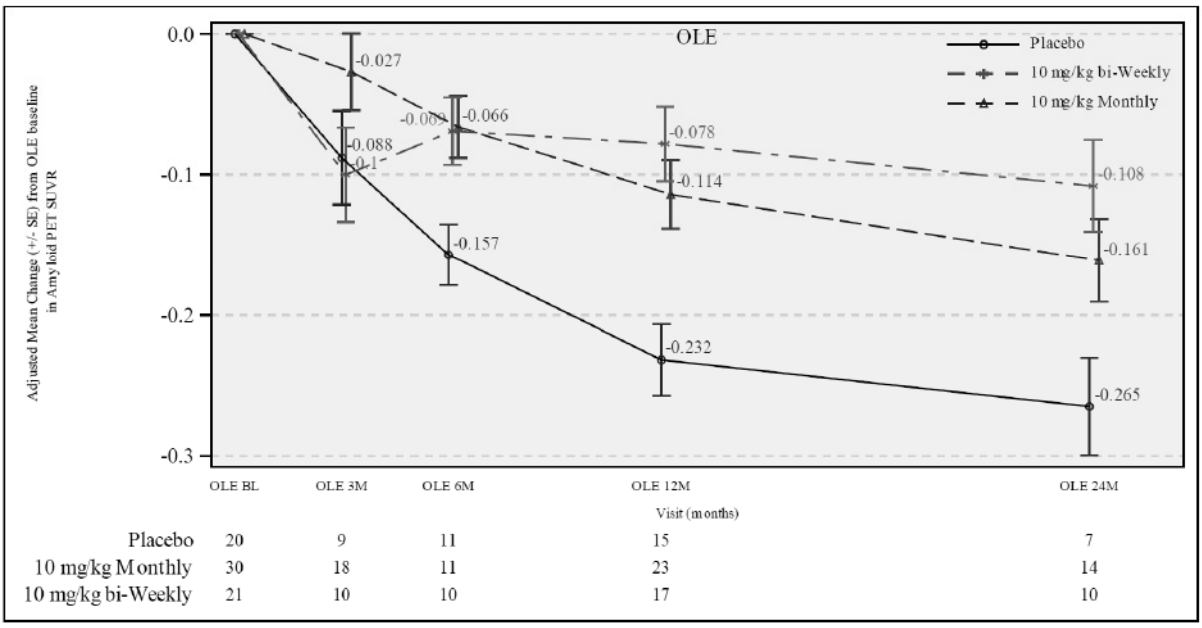


図 2.7.3-17　アミロイド PET SUVr の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 OLE
（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

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 Study treatment group, visit, Core Study 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.
Only PET data using Florbetapir tracer is included.
Plots are presented by treatment groups in Core Study.
APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = baseline, M = month, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 2 を引用）

OLE 期でのレカネマブ新規投与例では，各評価時点での視覚読影において，以下の割合の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた；3 ヵ月（Week 13）：42.9%（7 例中 3 例），6 ヵ月（Week 27）：75.0%（8 例中 6 例），12 ヵ月（Week 53）：83.3%（12 例中 10 例），及び 24 ヵ月（Week 105）：80.0%（5 例中 4 例）（表 2.7.3-13）。これらの割合は，Core Study で認められた割合と同程度であった。

脳内アミロイドの陰性化の結果は，アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールのいずれを指標とした場合も同様であった（表 2.7.3-14 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 15）。アミロイド PET の 3 つの評価指標のいずれにおいても，顕著な脳内 Aβ クリアランスが認められた。

表 2.7.3-13　視覚読影に基づく脳内アミロイドの陰性化
（アミロイド陽性［OLE 期ベースライン時］からの陰性化［OLE 期投与後］）
– 201 試験 OLE（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

	Newly Treated Core Placebo		Re-treated Core 10 mg/kg Monthly		Re-treated Core 10 mg/kg Biweekly	
Visual Read	Negative Subject/Total Subject	Negative Conversion Ratio (%)	Negative Subject/Total Subject	Negative Conversion Ratio (%)	Negative Subject/Total Subject	Negative Conversion Ratio (%)
OLE Week 13	3/7	(42.9)	1/4	(25.0)	0/0	NA
OLE Week 27	6/8	(75.0)	2/2	(100.0)	1/2	(50.0)
OLE Week 53	10/12	(83.3)	2/3	(66.7)	0/2	(0.0)
OLE Week 105	4/5	(80.0)	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)

NA = not applicable, OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography.
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 9 を引用）.

表 2.7.3-14　アミロイド PET SUVr に基づく脳内アミロイドの陰性化
（アミロイド陽性［OLE 期ベースライン時］からの陰性化［OLE 期投与後］）
– 201 試験 OLE（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

	Newly Treated Core Placebo		Re-treated Core 10 mg/kg Monthly		Re-treated Core 10 mg/kg Biweekly	
Amyloid PET SUVr	Negative Subject/Total Subject	Negative Conversion Ratio (%)	Negative Subject/Total Subject	Negative Conversion Ratio (%)	Negative Subject/Total Subject	Negative Conversion Ratio (%)
OLE Week 13	1/7	(14.3)	2/10	(20.0)	1/1	(100.0)
OLE Week 27	6/11	(54.5)	2/7	(28.6)	0/3	(0.0)
OLE Week 53	9/13	(69.2)	5/14	(35.7)	3/5	(60.0)
OLE Week 105	6/6	(100.0)	7/8	(87.5)	4/4	(100.0)

Only PET data using Florbetapir tracer is included.
Amyloid PET SUVr ≥1.17 is considered as amyloid positive.
OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SUVr = standard uptake value ratio.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 10 を引用）

2.7.3.2.5.2.2 血漿バイオマーカー

2.7.3.2.5.2.2.1 Aβ42/40 比

201 試験 OLE では，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）において，OLE 期での 10 mg/kg 隔週投与により血漿中 Aβ42/40 比が増加した（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 29）。レカネマブ再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）で血漿中 Aβ42/40 比のさらなる増加が認められたことは，アミロイド斑の除去後においてもプロトフィブリルを含む Aβ が新たに産生され，レカネマブがこれらを除去している可能性を示唆している。血漿中 Aβ42/40 比が最も増加したのは，レカネマブ新規投与例であった。当集団では，OLE 期ベースラインからのアミロイド PET SUVr の減少も最も大きく（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3），その減少は OLE 期の投与後 3 ヵ月（Week 13）の早期から統計学的に有意となり（$P<0.001$），投与後 24 ヵ月（Week 105）まで維持された（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4）。

2.7.3.2.5.2.2.2 リン酸化タウ 181

201 試験 OLE では，レカネマブ新規投与例及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）において，OLE 期での 10 mg/kg 隔週投与により，Core Study と同様，血漿中 p-tau181 が減少した（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 30）。血漿中 p-tau181 の変化は，レカネマブの Aβ に対する作用が，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。血漿中 p-tau181 が最も減少したのは，レカネマブ新規投与例であった。当集団では，OLE 期ベースラインからのアミロイド PET SUVr の減少も最も大きく（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3），その減少は OLE 期の投与後 3 ヵ月（Week 13）の早期から統計学的に有意となり（$P<0.001$），投与後 24 ヵ月（Week 105）まで維持された（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4）。

2.7.3.2.5.3 バイオマーカー間の相関関係

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

201 試験 OLE では，Core Study（2.7.3.2.4.3 項）と同様の相関関係が認められた。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。血漿中 Aβ42/40 比の OLE 期ベースラインからの増加は，アミロイド PET SUVr の OLE 期ベースラインからの減少と，集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 31，Pearson の相関係数= –0.743，P=0.022）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.1.36，Pearson の相関係数= –0.241，P=0.103）で相関していた。

2.7.3.2.5.3.2 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 OLE では，Core Study（2.7.3.2.4.3 項）と同様の相関関係が認められ，血漿中 p-tau181 の OLE 期ベースラインからの減少は，アミロイド PET SUVr の OLE 期ベースラインからの減少と，集団レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 32，Pearson の相関係数=0.617，P=0.077）及び被験者レベル（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.2.36，Pearson の相関係数=0.370，P=0.020）で相関していた。

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

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

アミロイド PET SUVr 及び臨床評価指標について，201 試験の OLE 期ベースラインからの変化量（平均値）の集団レベルでの相関関係を，添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 42（CDR-SB），Figure 43（ADCOMS）及び Figure 44（ADAS-Cog14）に示した。アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ クリアランスに対する治療効果が高いほど，臨床評価指標に対する治療効果は高く，中でもアミロイド PET SUVr と CDR-SB は最も強く相関していた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 42，Pearson の相関係数=0.390，P=0.445）。レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）では，最も脳内 Aβ クリアランスが高く，臨床評価指標の変化量（平均）が小さかった。

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

血漿中 Aβ42/40 比及び臨床評価指標について，201 試験の OLE 期ベースラインからの変化量（平均値）の集団レベルでの相関関係を，添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 45（CDR-SB），Figure 46

（ADCOMS）及び Figure 47（ADAS-Cog14）に示した。血漿中 Aβ42/40 比を指標とした脳内 Aβ クリアランスに対する治療効果が高いほど，臨床評価指標に対する治療効果は高く，中でも血漿中 Aβ42/40 比と ADAS-Cog14 は最も強く相関していた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 47，Pearson の相関係数=0.351，*P*=0.495）。レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）では，最も脳内 Aβ クリアランスが高く，臨床評価指標の変化量（平均）が小さかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，301 試験 Core，201 試験 Core 及び OLE の各被験者，並びに 201 試験 Core 及び OLE の両期間ともアミロイド PET サブスタディに参加した被験者から得られたデータに基づき，人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性，臨床評価指標及びバイオマーカーに関する結果を要約した。

201 試験の特有のデザイン（Core Study，Gap 期間［無投与期間］及び OLE 期）により，臨床評価指標及びバイオマーカーに対する投与中断及び再開の影響の評価が可能となった。この“delayed stop design”による臨床評価指標及びバイオマーカーに関する結果は，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。また，201 試験 Core 及び OLE において，血漿バイオマーカーとアミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量及び疾患進行との関係性が示された。

201 試験の Gap 期間中，レカネマブの投与中断により，血漿中 Aβ42/40 比の減少，並びに血漿中 p-tau181 の増加が再び認められたが，これは脳内 Aβ の再蓄積を示す早期の指標であり，Gap 期間の臨床症状の悪化と相関している。201 試験 OLE でのレカネマブの投与開始により，これらのバイオマーカーの変化の方向は逆転した。以上の結果から，脳内から Aβ が除去された後であっても，患者が早期 AD のステージにある間は，レカネマブにより高分子量の可溶性 Aβ 凝集体であるプロトフィブリルを標的とし続けることで，ベネフィットが得られる可能性があることが示された。

本試験において，アミロイド PET 及び血漿中バイオマーカーでみられる薬剤投与に関連する変化の間には緊密な関係性があることが示された。この所見から，血漿中バイオマーカーは，個々の被験者におけるレカネマブの治療効果のモニタリングに利用できる可能性が示された。

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

301 試験 Core 及び 201 試験 Core において，選択基準及び除外基準は両試験でほぼ同一であり，その結果として，被験者背景（人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性）に両試験間で大きな違いはみられなかった。また，301 試験 Core 及び 201 試験 Core での被験者背景の投与群間での均一性については，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（2.7.3.1.5.1 項，2.7.3.2.1 項，2.7.3.2.2 項を参照）。

2.7.3.3.2 臨床評価指標及びバイオマーカー

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（2.7.3.2.3 項参照）。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core で得られた臨床的有効性及びバイオマーカーの結果は，両試験間及びエンドポイント間で一貫しており（2.7.3.2.3 項及び 2.7.3.2.4 項参照），また，疾患修飾薬としてのレカネマブの治療効果を支持するものであった。

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

201 試験 Core では，レカネマブ投与によりアミロイド PET SUVr は減少し，この減少は，統計学的有意な血漿中 Aβ42/40 比，血漿中 p-tau181 及び臨床評価指標のそれぞれの変化と相関していた。なお，OLE 期でも Core Study と同様の相関関係が認められた。

2.7.3.3.2.1.1 CDR-SB

201 試験 Core において，アミロイド PET SUVr の減少と CDR-SB の進行抑制の関係性が，レカネマブ 10 mg/kg を隔週で投与された個々の被験者レベルで認められた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 50）。一方，プラセボが投与された被験者では，アミロイド PET SUVr の増加と CDR-SB の急速な悪化が認められた（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 50）。Gap 期間中は，Core Study でレカネマブが投与された被験者で一定の治療効果が維持されたが，全ての群でアミロイド PET SUVr のわずかな増加とともに CDR-SB の全体的な悪化が認められた。OLE 期では，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）の個々の被験者は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群の被験者と同様のパターンを示し，概してアミロイド PET SUVr の減少が CDR-SB の進行抑制を伴っていた。

レカネマブ 10 mg/kg が隔週で投与された個々の被験者レベルでの血漿中 Aβ42/40 比と CDR-SB との関係性は，Core Study，Gap 期間及び OLE 期を通じて，前述のアミロイド PET SUVr と CDR-SB とは逆の関係性であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 50）。

レカネマブ 10 mg/kg が隔週で投与された個々の被験者レベルでの血漿中 p-tau181 と CDR-SB との関係性は，Core Study，Gap 期間及び OLE 期を通じて，前述のアミロイド PET SUVr と CDR-SB との関係性と同様であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 50）。

2.7.3.3.2.1.2 ADCOMS

201 試験において，レカネマブ 10 mg/kg が隔週で投与された個々の被験者レベルでの ADCOMS とアミロイド PET SUVr（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 51），血漿中 Aβ42/40 比（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 52）及び血漿中 p-tau181（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 53）との関係性は，Core Study，Gap 期間及び OLE 期を通じて，いずれも前項（2.7.3.3.2.1.1 項）で記述した CDR-SB の関係性と同様であった。

2.7.3.3.2.1.3 ADAS-Cog14

201 試験において，レカネマブ 10 mg/kg が隔週で投与された個々の被験者レベルでの ADAS-Cog14 とアミロイド PET SUVr（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 54），血漿中 Aβ42/40 比（添付資料

5.3.5.3.1 の Figure 55）及び血漿中 p-tau181（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 56）との関係性は，Core Study，Gap 期間及び OLE 期を通じて，2.7.3.3.2.1.1 項及び前項（2.7.3.3.2.1.2 項）で記述した CDR-SB 及び ADCOMS の関係性と同様であった。

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

201 試験 Core 及び OLE の両期間とも参加した被験者集団では，Core Study の全体集団と同様に，Core Study 終了時点における臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）に基づく疾患進行は，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で抑えられていた。Core Study 終了時点での 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との臨床的治療効果の差は，OLE 期ベースライン時までの無投与の Gap 期間を通じて維持された。全体として，Gap 期間の臨床症状の進行率（傾き）は，両群で同程度であった。OLE 期での 10 mg/kg 隔週投与開始後も，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）と再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）との間で臨床評価指標の差は維持されたが，その進行は緩やかになる傾向が認められた。

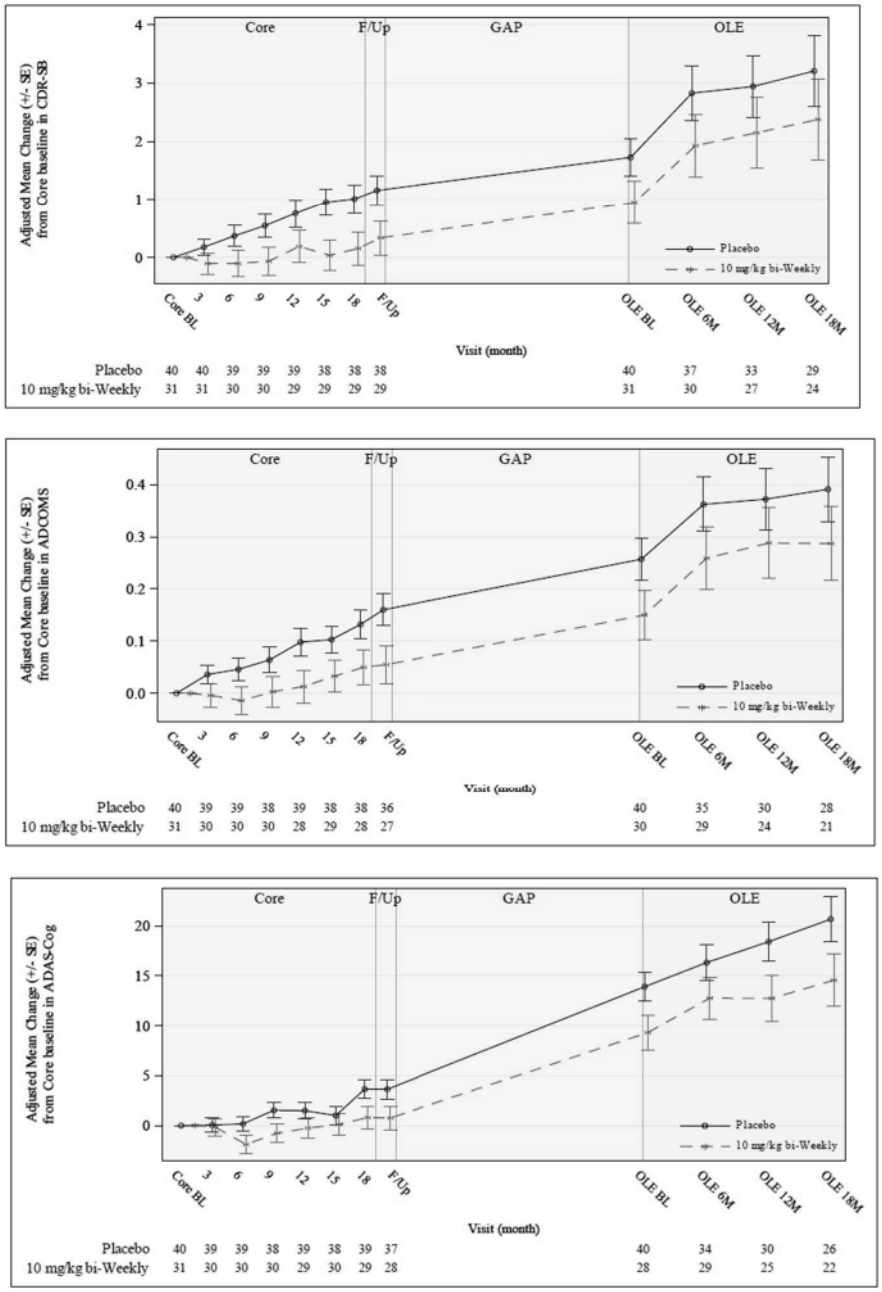


図 2.7.3-18 CDR-SB, ADCOMS and ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE） – 201 試験 Core，Gap 期間及び OLE（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団）

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, BL = baseline, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, F/Up = Follow Up, M = month, OLE = open-label extension, SE = standard error.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 13.1.1.5a，13.1.1.5b，13.1.1.5c を引用）

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

201 試験 Core におけるアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の Core Study ベースラインからの変化量について，プラセボ群では Core Study を通じてわずかに増加したが，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では顕著に減少した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.1）。被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ の再蓄積がわずかに認められた。このことは，AD において想定される脳内 Aβ 蓄積率の自然推移と一致する。OLE 期では，レカネマブ投与により脳内 Aβ 蓄積量は減少し，また，その減少量は OLE 期ベースライン時の脳内 Aβ 蓄積量に依存しており，このベースライン値が他群に比べて高かったレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）において，より大きな減少が示された（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 1）。

Core Study では，レカネマブ投与によりアミロイド PET SUVr は減少し，この減少は，統計学的有意な血漿中 Aβ42/40 比及び血漿中 p-tau181 のそれぞれの変化と相関していた。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 比は緩徐に減少し，また，血漿中 p-tau181 は増加した。一方，アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量は，Gap 期間においてわずかに増加した。OLE 期では，レカネマブ 10 mg/kg の隔週投与により脳内 Aβ 蓄積量は早期に減少し，これに対応して，血漿中バイオマーカーも変動した（図 2.7.3-19）。

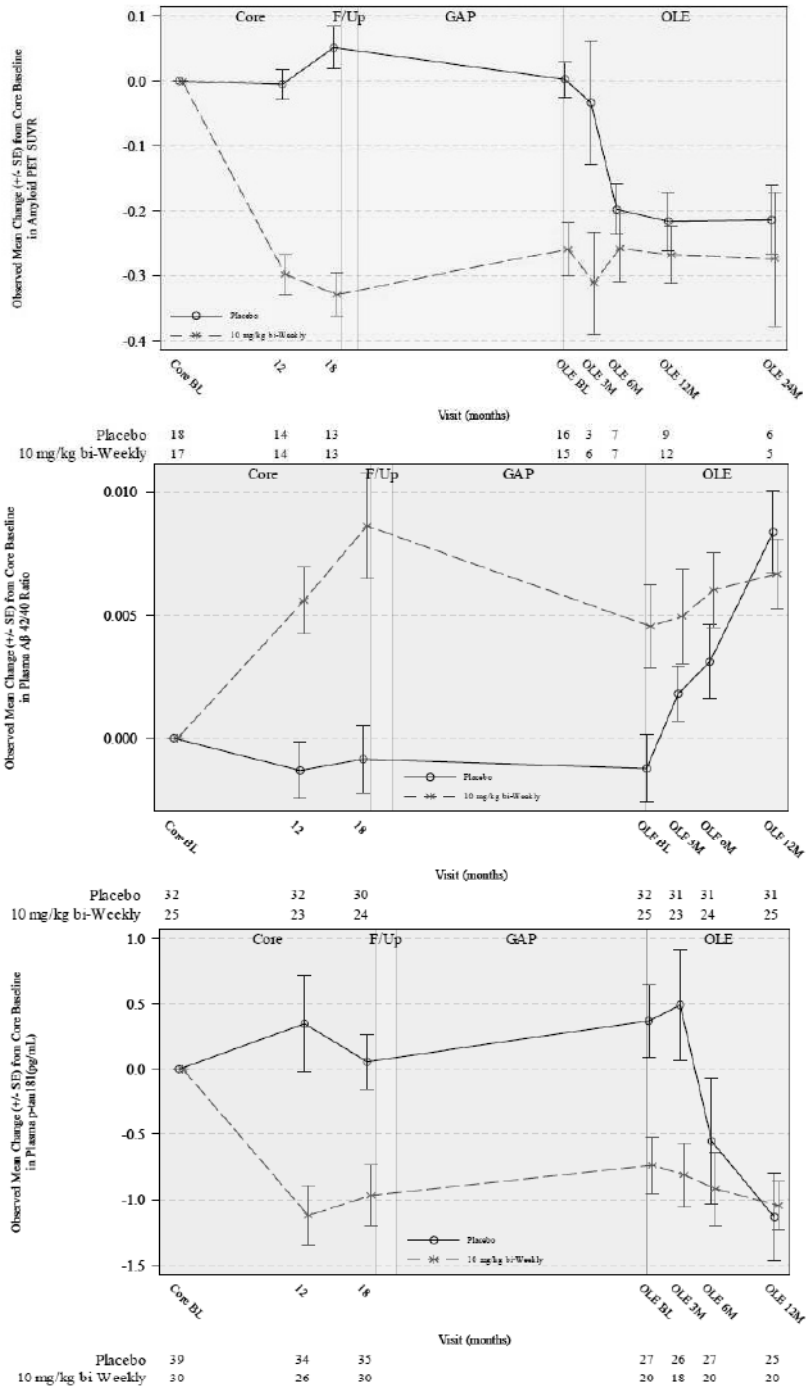


図 2.7.3-19 アミロイド PET SUVr，血漿中 Aβ42/40 比及び血漿中リン酸化タウ 181 の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SE） – 201 試験 Core，Gap 期間及び OLE（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, Aβ42/40 = ratio of Aβ[1-42] to Aβ[1-40], BL = baseline, F/Up = Follow Up, M = month, OLE = open-label extension, PET = positron emission tomography, p-tau181 = phosphorylated human tau protein at threonine in position 181, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 15.1.4.4，15.1.1.35，15.1.2.35 を引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 301 試験 Core

301 試験 Core の無作為化に際し，以下の因子に基づく層別割付を実施した：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）。このため，これらの層別因子別の部分集団における解析対象例数は群間で均一であり，十分な例数が得られた。また，その他の内因性要因についても同様であった。

臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）及びバイオマーカー（液性及び画像）の部分集団解析結果は，全体集団の結果（2.7.3.2.3 項）と大きな違いはなく，無作為化時の層別因子別及び内因性要因別の各部分集団間で一貫していた。

2.7.3.3.3.1.1 301 試験 Core の投与後 18 ヵ月における臨床評価指標の部分集団解析

2.7.3.3.3.1.1.1 無作為化時の層別因子

投与後 18 ヵ月における臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差について，無作為化時の層別因子別（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］）別の部分集団解析を FAS+を対象に実施し，その結果を図 2.7.3-20（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCS MCI-ADL）及び添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.2.3.2b（ADCOMS）に示した。また，AD 症状改善薬の併用有無別の部分集団解析については，AD 症状改善薬の併用の種類（ドネペジル，ガランタミン，リバスチグミン，メマンチン，併用なし）別，並びにコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル，ガランタミン，リバスチグミン）の併用有無別の詳細な部分集団解析を，FAS+の全体集団及び日本人集団を対象に実施した（解析結果は 1.13.2.15-01 照会事項 5 を参照）。

AD 症状改善薬（AChEI 及び/又はメマンチン）のベースライン時の併用有無別の部分集団解析では，両部分集団ともに，全ての臨床評価指標でプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高い治療効果が示され，その効果の程度に部分集団間で大きな違いはなかった。また，AD 症状改善薬の併用の有無を問わず，ADAS-Cog14 を除く臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）でプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で統計学的有意な治療効果が示され（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.3.2，Table 14.2.2.4.2），AD 症状改善薬の併用ありの集団では，ADAS-Cog14 においてもプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で統計学的有意な治療効果が示された（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.2.2）。

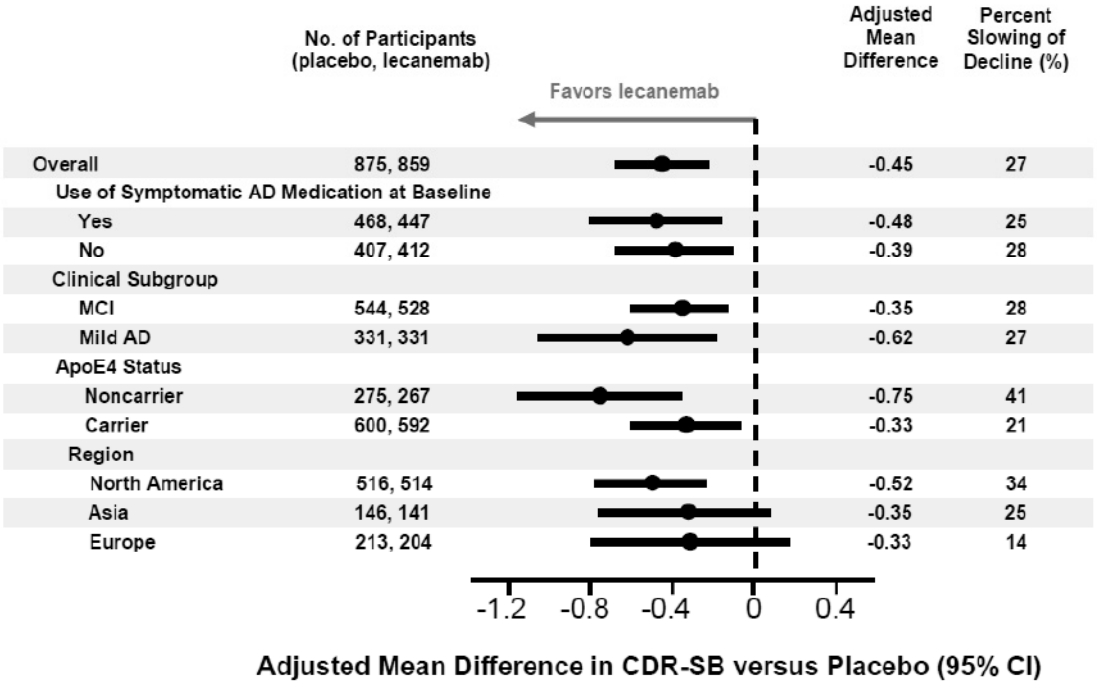
疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）別の部分集団解析では，両部分集団ともに，全ての臨床評価指標でプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で統計学的有意な治療効果が示され（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.2.2，Table 14.2.2.3.2，Table 14.2.2.4.2），その効果の程度に部分集団間で大きな違いはなかった。

APOE4 保因状況（ノンキャリア又はキャリア）別の部分集団解析では，両部分集団ともに，

全ての臨床評価指標でプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で統計学的有意な治療効果が示された（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.2.2，Table 14.2.2.3.2，Table 14.2.2.4.2）。

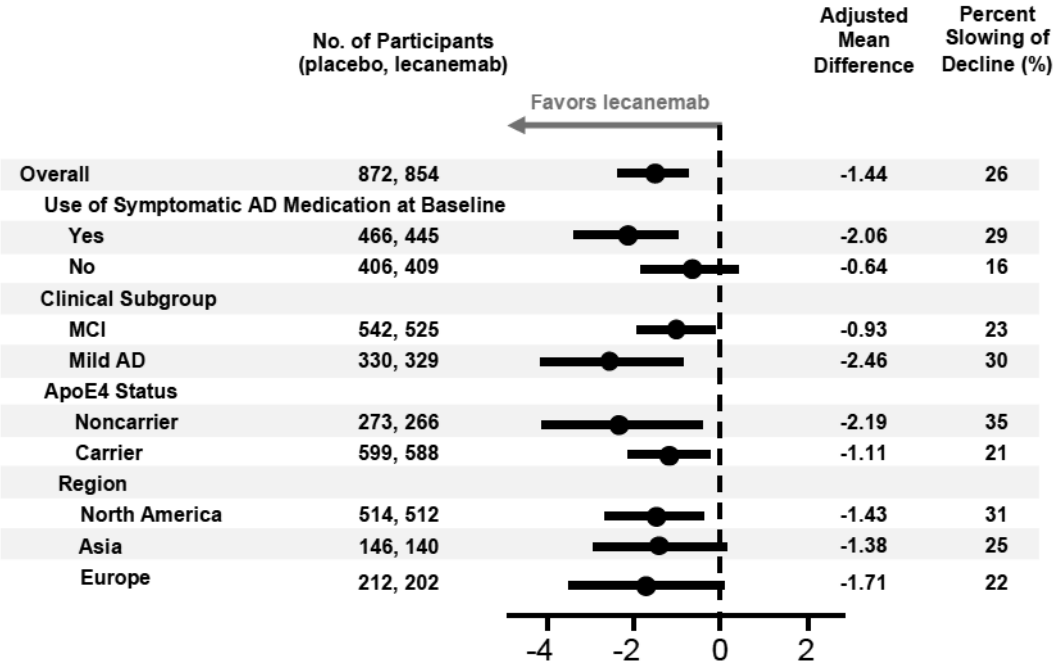
地域（北米，オーストラリアを含む欧州，中国を除くアジア太平洋地域）別の部分集団解析において，いずれの部分集団でも全ての臨床評価指標でプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高い治療効果が数値上示された。

CDR-SB



Adjusted Mean Difference in CDR-SB versus Placebo (95% CI)

ADAS-Cog14



Adjusted Mean Difference in ADAS-Cog14 versus Placebo (95% CI)

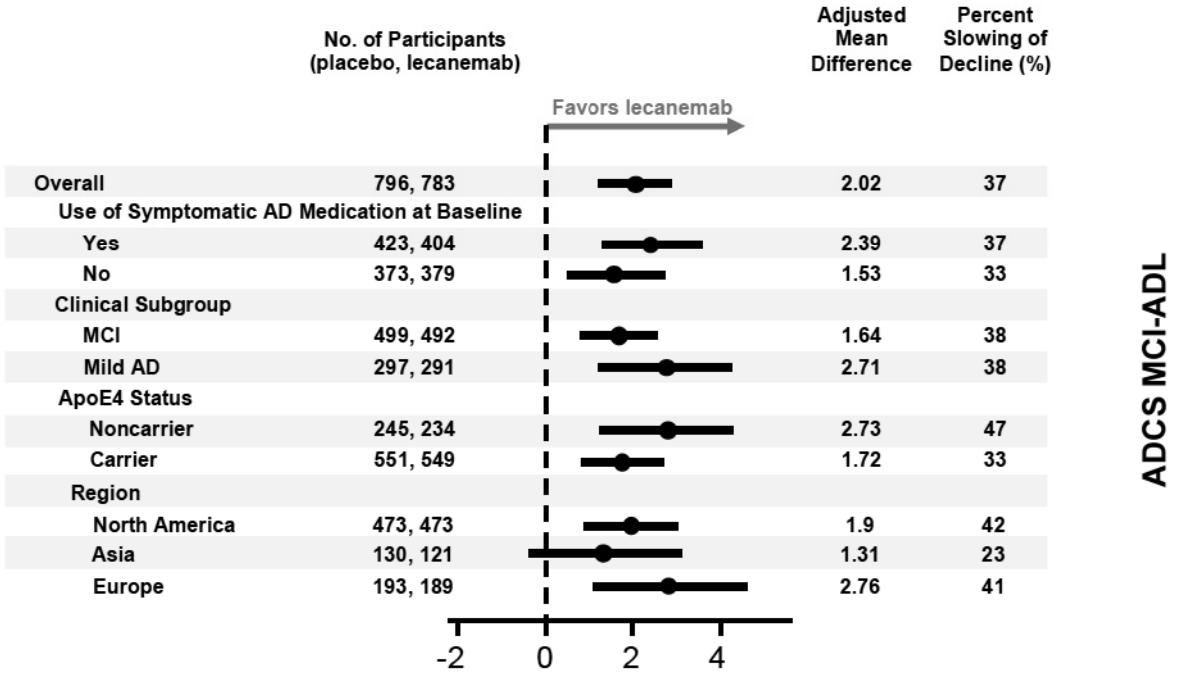


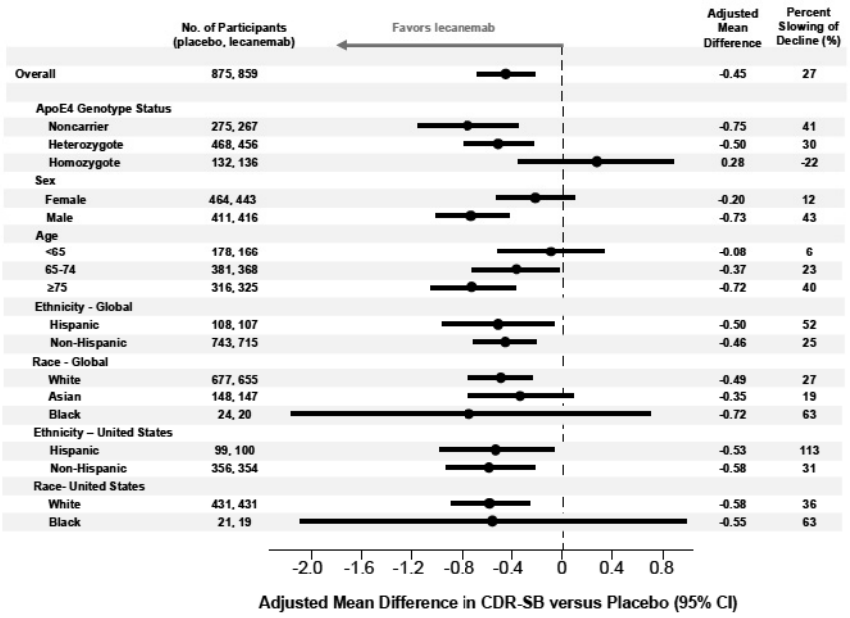
図 2.7.3-20　投与後 18 ヵ月における臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCS MCI-ADL）の無作為化時の層別因子別の部分集団解析
（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群）– 301 試験 Core（FAS+）

AD = Alzheimer's Disease, ADASCog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, *APOE4* = apolipoprotein E4, CDR-SB = clinical dementia rating – sum of boxes, FAS+ = full analysis set+, MCI = mild cognitive impairment.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.1.1.2b，Figure 14.2.2.2.2b，Figure 14.2.2.4.2b を引用）

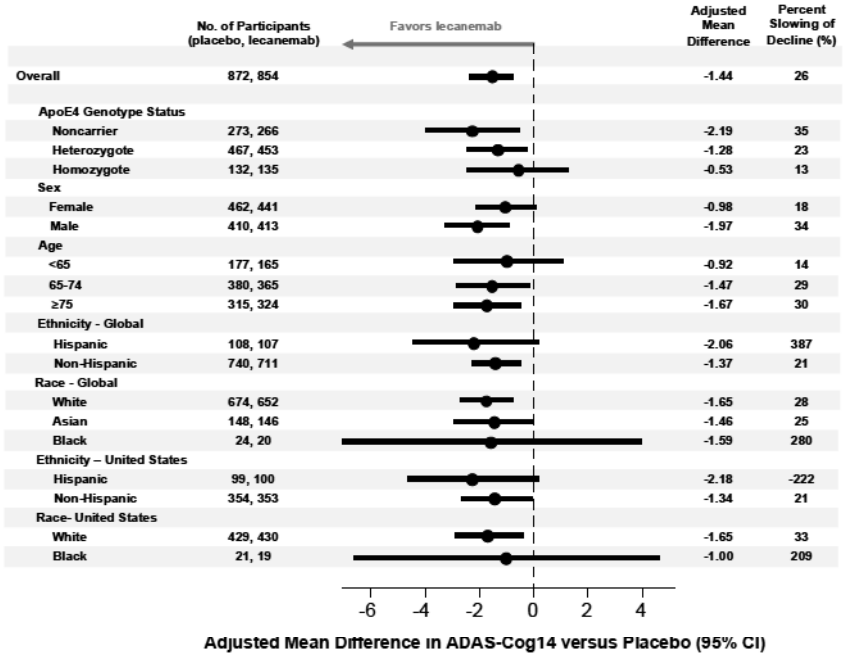
2.7.3.3.3.1.1.2 内因性要因

投与後 18 ヵ月における臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差について，上記の無作為化時の層別因子以外に，内因性要因として年齢，性別，民族，人種，*APOE4* 遺伝子型（ノンキャリア，ヘテロ接合型キャリア，ホモ接合型キャリア）別の部分集団解析を FAS+を対象に実施した。その結果，*APOE4* ホモ接合型キャリア除くいずれの部分集団ともに，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で優れた効果が示された（図 2.7.3-21）。

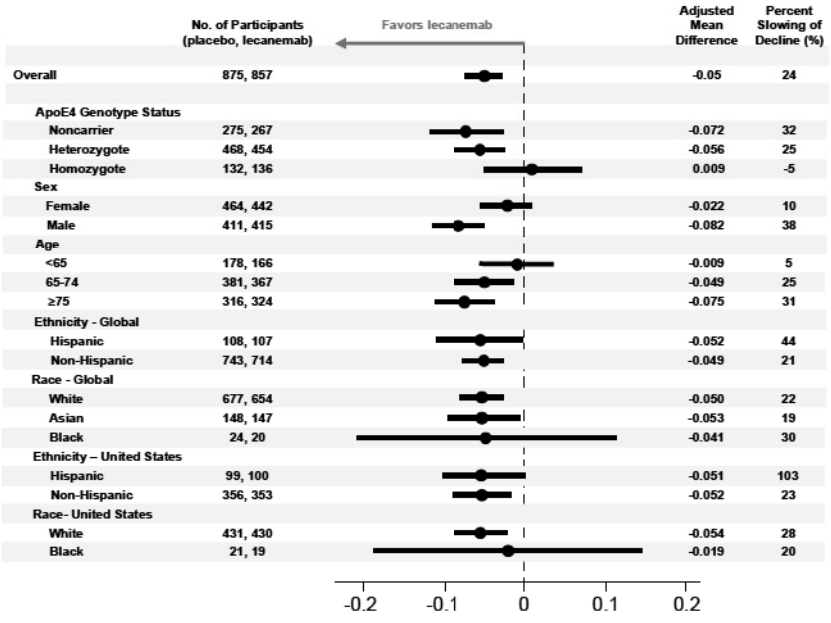
CDR-SB



ADAS-Cog14



ADCOMS



ADCS MCI-ADL

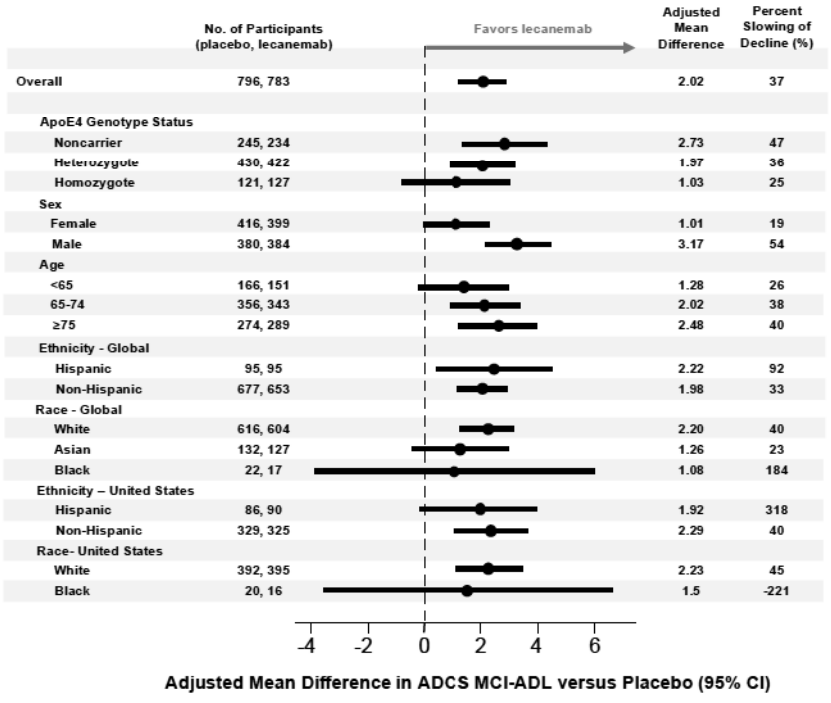


図 2.7.3-21　投与後 18 ヵ月における臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）の内因性要因別の部分集団解析
（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群）– 301 試験 Core（FAS+）

AD = Alzheimer's Disease, ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, PBO = placebo, PET = positron emission tomography.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.1.1.2b，Figure 14.2.2.2.2b，Figure 14.2.2.3.2b，Figure 14.2.2.4.2b を引用）

年齢（65 歳未満，65 歳以上，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）別の部分集団解析では，より高齢の集団ほどレカネマブ 10 mg/kg のプラセボに対する治療効果は高くなる傾向が示され，65 歳以上の集団では，いずれの臨床評価指標ともプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で統計学的有意な治療効果が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.2.2，Table 14.2.2.3.2，Table 14.2.2.4.2）。

APOE4 遺伝子型（ノンキャリア，ヘテロ接合型キャリア，ホモ接合型キャリア）別の部分集団解析では，前項（2.7.3.3.3.1.1.1 項）の *APOE4* ノンキャリアに加えて，ヘテロ接合型の集団においても全ての臨床評価指標でレカネマブ 10 mg/kg のプラセボに対する有意な治療効果が示された（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.2.2，Table 14.2.2.3.2，Table 14.2.2.4.2）。なお，FAS+全体に対するこれらの集団の解析対象例数の割合は，ノンキャリア及びヘテロ接合型でそれぞれ 31.3%及び 53.3%であり，相対的に高かった。一方，ホモ接合型キャリアの例数の割合はノンキャリア及びヘテロ接合型と比較して低く（15.5%），すなわち，例数の割合が低いホモ接合型キャリアでは他の集団に比べてデータのばらつきがより大きく生じている可能性がある。なお，ホモ接合型キャリアにおいて，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL については，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で良好な結果が示された。

APOE4 ホモ接合型キャリアでも，ノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと同等かつプラセボに対して高度に有意な脳内 Aβ 蓄積量（PET センチロイドスケール）の減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.1.2）。投与後 18 ヵ月（Week 77）における血漿中及び CSF 中バイオマーカーの変化量（調整済み平均）についても，*APOE4* ホモ接合型キャリアにおいて全体集団と同様にプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で改善傾向が示された（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.3.2，Table 14.2.7.4.2）。

APOE4 ホモ接合型キャリアの CDR-SB（及び CDR-SB を構成要素に含む ADCOMS）で他の評価指標と一貫しない結果が得られた要因を探索すべく，ホモ接合型キャリアにおける，プラセボ群での CDR-SB の推移，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群での治療効果，ARIA の影響，及びベースライン特性について検討した。その結果，これらの検討項目のうち，プラセボ群での CDR-SB の推移が，ホモ接合型キャリアで一貫しない結果が得られたことを最も良く説明する要因であると考えられた。

APOE4 ホモ接合型キャリアにおける CDR-SB の部分集団解析において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群での変化量はプラセボ群を上回った。なお，無作為化時において，*APOE4* 遺伝子型は層別割付因子として含めていなかった。また，ホモ接合型キャリアにおけるプラセボ群の CDR-SB の悪化は，ノンキャリア及びヘテロ接合型と比較して緩やかであった（図 2.7.3-22）。この挙動は，他の臨床研究及び観察研究（ADNI）の報告と一致しておらず，ホモ接合型キャリアにおける CDR-SB の当該部分集団解析結果は，プラセボ群における CDR-SB の想定外の緩やかな悪化による影響を受けている可能性が考えられる。一方，CDR-SB 以外の ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL 等の臨床評価指標については，プラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で良好な結果がホモ接合型キャリアでも示された。すなわち，CDR-SB の部分集団解析結果のみが，ホモ接合型キャリアにおけるレカネマブの有効性の全般的プロファイルと一貫していないことが示唆された。なお，主解析に用いた MMRM モデルに *APOE4* 遺伝子型と投与群との交互作用項を加えた

モデルでの検討も行ったが，この交互作用項は有意ではなかった。

詳細は 2.5.6.4 項を参照のこと。

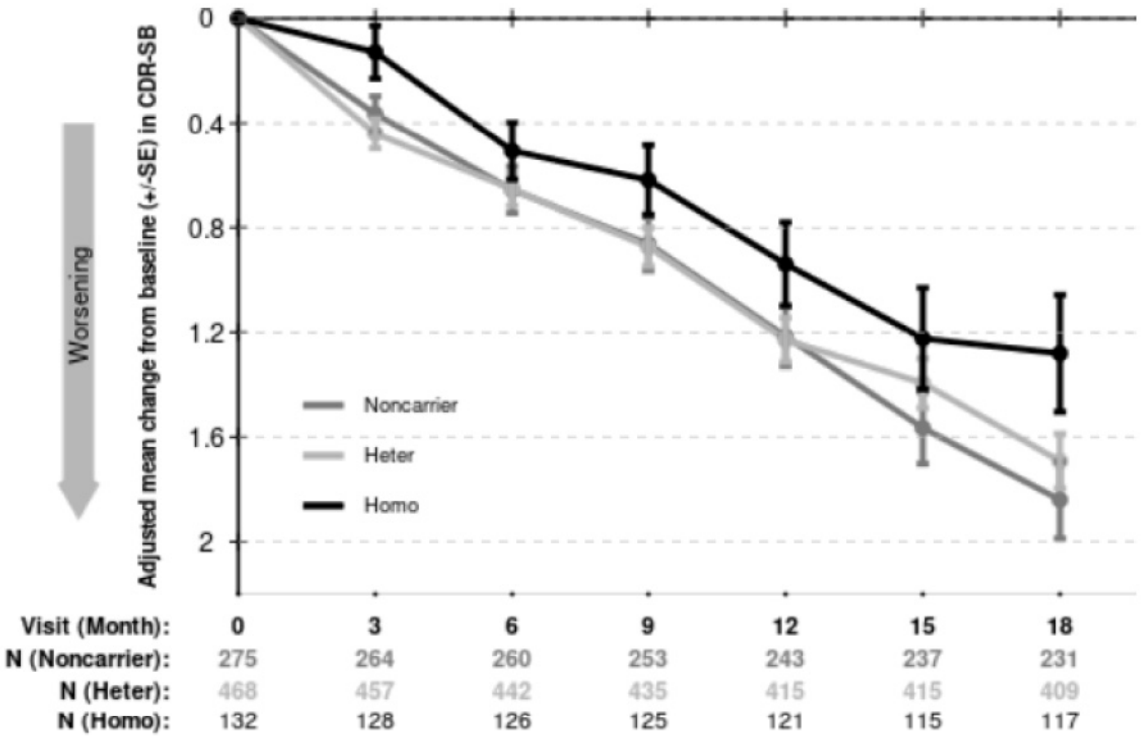


図 2.7.3-22　プラセボ群における CDR-SB の *APOE4* 遺伝子型別の推移 – 301 試験 Core（FAS+）

APOE4 = apolipoprotein E4, CDR-SB = clinical dementia rating – sum of boxes, hetero = APOE4 heterozygous, homo = APOE4 homozygous, ITT = intent to treat, FAS+ = full analysis set+, PBO = placebo.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2 を引用）

2.7.3.3.3.1.2　301 試験 Core の投与後 18 ヵ月におけるバイオマーカーの部分集団解析

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 蓄積量及びその他のバイオマーカー（血漿中及び CSF 中バイオマーカー）に関連するエンドポイントの部分集団解析結果は，*APOE4* ホモ接合型キャリア集団を含むいずれの部分集団においても，全体集団の結果（2.7.3.2.3.2 項）と同様であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では概して改善が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.2.1.2b，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.7.3.2，Table 14.2.7.4.2）。

2.7.3.3.3.2 201 試験 Core

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月における臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の部分集団解析結果は，概して全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様であり，内因性要因（年齢，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患ステージ）及び外因性要因（地域，AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無）別の各部分集団間で一貫しており，また，これらの部分集団解析結果は，評価したバイオマーカー間でも一貫していた。

2.7.3.3.3.2.1 201 試験 Core の投与後 18 ヵ月における臨床評価指標の部分集団解析

臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の部分集団解析結果は，概して全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様であり，内因性及び外因性要因別の各部分集団間で一貫していた。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）に対する治療効果は，*APOE4* キャリアで顕著に認められた。

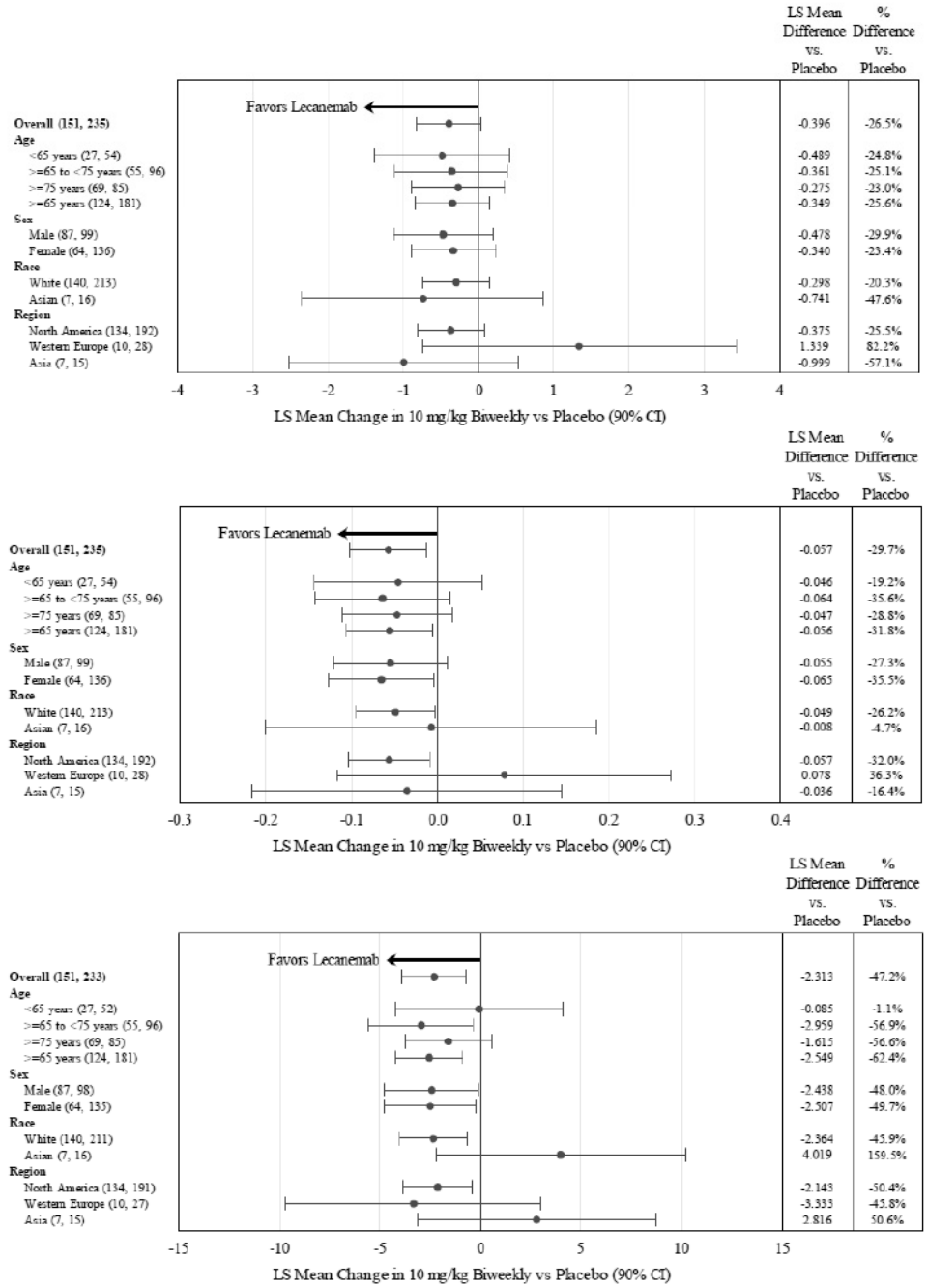


図 2.7.3-23 投与後 18 ヵ月における臨床評価指標の人口統計学的特性別の部分集団解析（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群） – 201 試験 Core（FAS）

Note: Subgroups with <5 subjects in any treatment group are not displayed.
ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CI = confidence interval, FAS = full analysis set, LS = least squares.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 13.1.1.3a，13.1.1.3e，13.1.1.3i を引用）

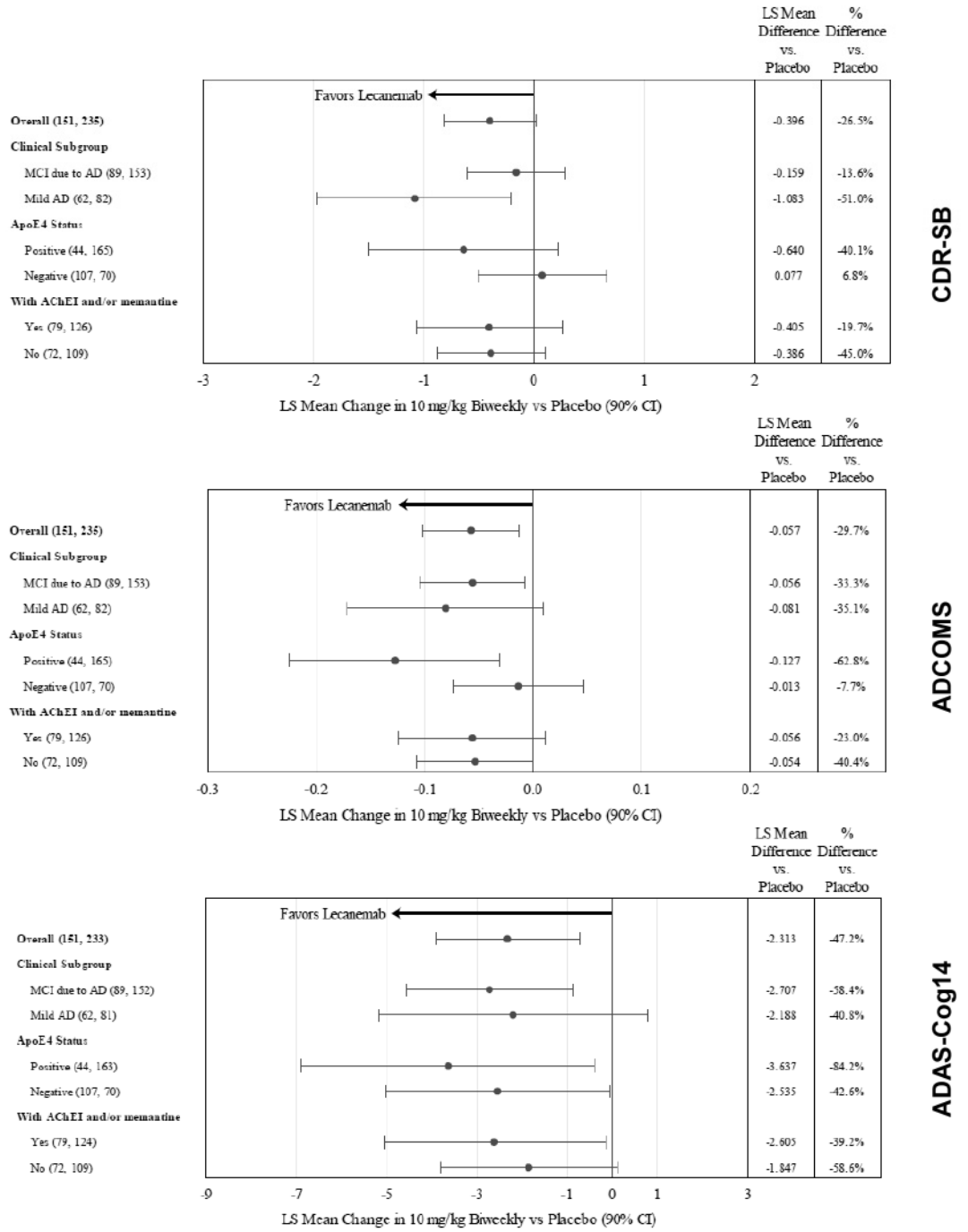


図 2.7.3-24 投与後 18 ヵ月における臨床評価指標の疾患関連のベースライン特性別の部分集団解析（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群） – 201 試験 Core（FAS）

Note: Subgroups with <5 subjects in any treatment group are not displayed.
AChEI = acetylcholinesterase inhibitor, AD = Alzheimer's disease, ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, CI = confidence interval, FAS = full analysis set, LS = least squares, MCI = mild cognitive impairment.
（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 13.1.1.3b, 13.1.1.3f, 13.1.1.3j を引用）

2.7.3.3.3.2.1.1 内因性要因

2.7.3.3.3.2.1.1.1 年齢

臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の年齢別の部分集団解析において，いずれの部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回る改善が数値上認められ（図 2.7.3-23），全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様の傾向が示された。また，10 mg/kg 隔週群の 65 歳以上の部分集団で認められた ADCOMS の改善は，統計学的に有意であった（図 2.7.3-23）。

2.7.3.3.3.2.1.1.2 性別

臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の男女別の部分集団解析において，両部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回る改善が数値上認められ（図 2.7.3-23），全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様の傾向が示された。

2.7.3.3.3.2.1.1.3 人種

CDR-SB 及び ADCOMS の人種別の部分集団解析において，いずれの部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回る改善が数値上認められ（図 2.7.3-23），全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様の傾向が示された。なお，White 以外の人種の解析対象例数は少なく，結果の解釈に限界があることに留意する必要がある。

2.7.3.3.3.2.1.1.4 *APOE4* 保因状況

ADCOMS 及び ADAS-Cog14 の *APOE4* 保因状況別の部分集団解析において，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回る改善が数値上認められ，また，そのいずれの治療効果も *APOE4* ノンキャリアと比較して *APOE4* キャリアで高かった（図 2.7.3-24）。CDR-SB に対する治療効果についても，10 mg/kg 隔週群では *APOE4* ノンキャリアと比較して *APOE4* キャリアで高かった（図 2.7.3-24）。なお，プラセボとの比較で示されたレカネマブの当該治療効果は，10 mg/kg 月 1 回群でも認められた。

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。この被験者集団の *APOE4* ノンキャリアにおける CDR-SB 及び ADAS-Cog14 に対する治療効果（図 2.7.3-25）は，FAS の *APOE4* ノンキャリア（図 2.7.3-24）と比較して高かった。

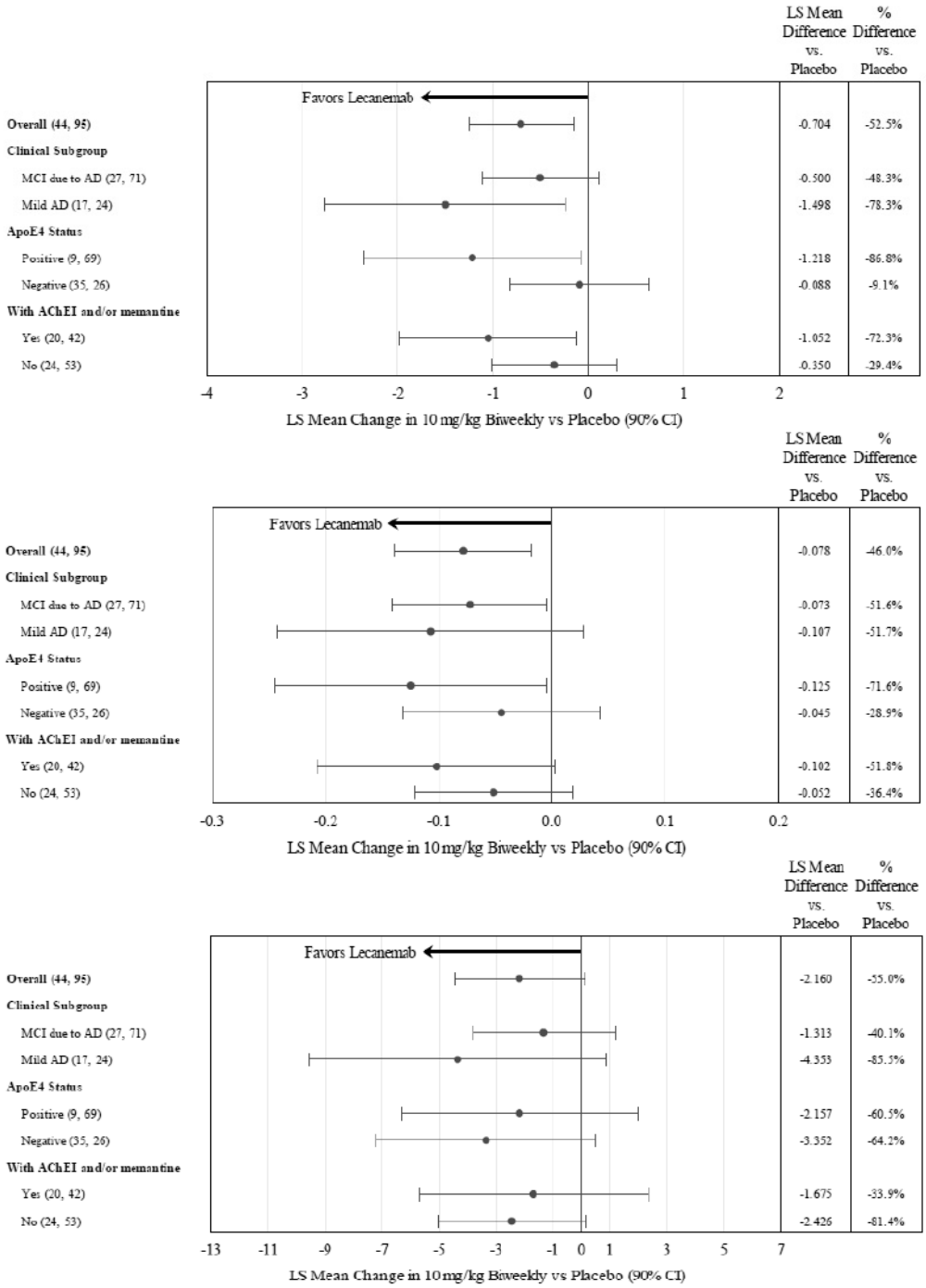


図 2.7.3-25　投与後 18 ヵ月における臨床評価指標の疾患関連のベースライン特性別の部分集団解析（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群）
– 201 試験 Core（アミロイド PET サブスタディ）

AChEI = acetylcholinesterase inhibitor, AD = Alzheimer's disease, ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, CI = confidence interval, LS = least squares, MCI = mild cognitive impairment, PET = positron emission tomography.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 13.1.1.4b，13.1.1.4f，13.1.1.4j を引用）

2.7.3.3.3.2.1.1.5 疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）

プラセボとの比較で示されたレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の CDR-SB に対する治療効果は，MCI due to AD と比較して軽度 AD-D の部分集団で高く，また，ADCOMS に対する治療効果は，軽度 AD-D と比較して MCI due to AD の部分集団で高かった（図 2.7.3-24）。なお，当該疾患ステージ別の部分集団解析において，10 mg/kg 月 1 回群では，いずれの臨床評価指標に対しても，プラセボ群と比較して有意な治療効果は示されなかった。

臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の疾患ステージ別の部分集団解析において，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の両部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回る改善が数値上認められ（図 2.7.3-24），全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様の傾向が示された。

2.7.3.3.3.2.1.2 外因性要因

2.7.3.3.3.2.1.2.1 地域

CDR-SB 及び ADCOMS の地域別の部分集団解析において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では北米及びアジアの各部分集団で（図 2.7.3-23），10 mg/kg 月 1 回群では全ての地域の部分集団で，それぞれプラセボ群を上回る改善が数値上認められ，全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様の傾向が示された。なお，日本等のいくつかの地域の解析対象例数は少なく，結果の解釈に限界があることに留意する必要がある。

2.7.3.3.3.2.1.2.2 AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無

臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）の 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）別の部分集団解析において，併用有無の両部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回る改善が数値上認められ（図 2.7.3-24），全体集団の結果（2.7.3.2.4.1 項）と同様の傾向が示された。

2.7.3.3.3.2.2 201 試験 Core の投与後 18 ヵ月におけるバイオマーカーの部分集団解析

2.7.3.3.3.2.2.1 アミロイド PET SUVr の部分集団解析

アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の部分集団解析において，人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性別のいずれの部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回るアミロイド PET SUVr の統計学的有意な減少が認められ（図 2.7.3-26，図 2.7.3-27），全体集団と同様の傾向が示された。なお，プラセボとの比較で示されたレカネマブの当該治療効果は，10 mg/kg 月 1 回群でも認められた。

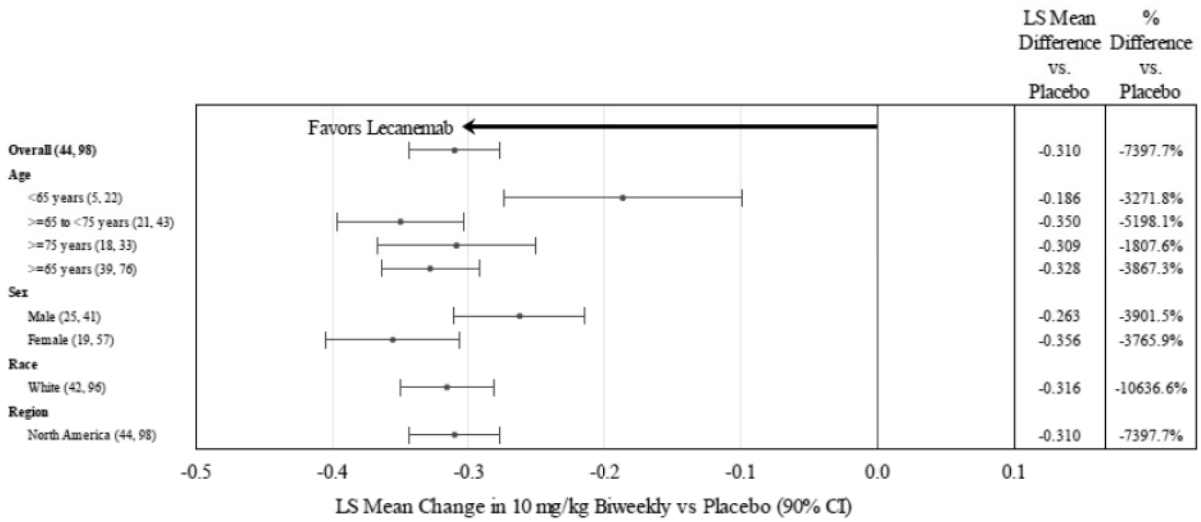


図 2.7.3-26 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr の人口統計学的特性別の部分集団解析（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群） – 201 試験 Core（PD 解析対象集団［PET サブスタディ］）

PD Analysis Set 2 is the group of subjects who had sufficient amyloid PET data to derive at least 1 amyloid PET parameter. Only PET data using Florbetapir tracer is included. The numbers in the paratheses are the number of subjects in the lecanemab group and the placebo group respectively in the MMRM. If either one of the treatment groups in a subgroup has less than 5 subjects, the subgroup will not be displayed in the figure. The change from baseline is analyzed using the mixed model for repeated measures (MMRM). % difference is calculated as the value of LS mean difference between active dose and placebo divided by absolute value of LS mean change for placebo group.

CI = confidence interval, LS = least squares, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SUVr = standard uptake value ratio.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.4.1a を引用）

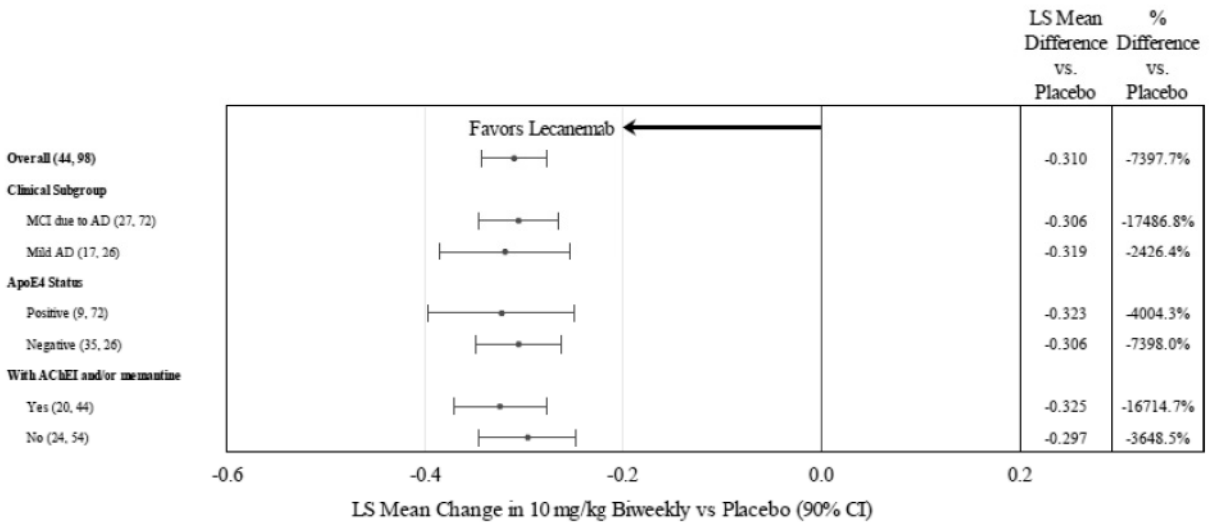


図 2.7.3-27　投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr の疾患関連のベースライン特性別の部分集団解析（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 vs プラセボ群）　– 201 試験 Core（PD 解析対象集団［PET サブスタディ］）

PD Analysis Set 2 is the group of subjects who had sufficient amyloid PET data to derive at least 1 amyloid PET parameter. Only PET data using Florbetapir tracer is included.　The numbers in the paratheses are the number of subjects in the lecanemab group and the placebo group respectively in the MMRM.　If either one of the treatment groups in a subgroup has less than 5 subjects, the subgroup will not be displayed in the figure.　The change from baseline is analyzed using the mixed model for repeated measures (MMRM).　% difference is calculated as the value of LS mean difference between active dose and placebo divided by absolute value of LS mean change for placebo group.
AChEI = acetylcholinesterase inhibitor, AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, CI = confidence interval, LS = least squares, MCI = mild cognitive impairment, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SUVr = standard uptake value ratio.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.4.1b を引用）

2.7.3.3.3.2.2.2 血漿中 Aβ42/40 比の部分集団解析

血漿中 Aβ42/40 比の部分集団解析において，65 歳未満を除く人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性別のいずれの部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg の隔週群（添付資料 5.3.5.3.1 の Figures 59 及び 60）及び月 1 回群でプラセボ群を上回る血漿中 Aβ42/40 比の増加が認められ，全体集団と同様の傾向が示された。なお，アミロイド PET SUVr 及び血漿中 p-tau181 に対する治療効果については，65 歳未満の部分集団と全体集団で同様の傾向が示され，このことを考慮すると，65 歳未満の解析対象例数が少なかったことにより，血漿中 Aβ42/40 比に対する治療効果が全体集団と異なる傾向が示された可能性が考えられた。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における *APOE4* キャリアの解析対象例数は 5 例未満であり，当該部分集団を対象とした血漿中 Aβ42/40 比の解析は実施しなかった。なお，10 mg/kg 月 1 回群では，*APOE4* キャリアにおいて，プラセボ群を上回る血漿中 Aβ42/40 比の統計学的有意な増加が認められた（10 mg/kg 月 1 回群におけるベースラインからの変化量の調整済み平均のプラセボ群との差は 0.0033［添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.1.33d］）。

レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群における血漿中 Aβ42/40 比の人口統計学的特性別の部分集団解

析結果は，添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 15.1.1.33c に示した。

2.7.3.3.3.2.2.3 血漿中リン酸化タウ 181 の部分集団解析

血漿中 p-tau181 の部分集団解析結果（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 15.1.2.33a～d）は，2.7.3.3.3.2.2.1 項で記述したアミロイド PET SUVr の部分集団解析結果と一貫していた。

血漿中 p-tau181 の部分集団解析において，人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性別のいずれの部分集団ともに，レカネマブ 10 mg/kg の隔週群（添付資料 5.3.5.3.1 の Figures 61 及び 62）及び月 1 回群でプラセボ群を上回る血漿中 p-tau181 の減少が認められ，全体集団と同様の傾向が示された。

レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群における血漿中 p-tau181 の人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性別の部分集団解析結果は，添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figures 15.1.2.33c 及び d に示した。

2.7.3.3.3.3 日本人集団における有効性

本項では 301 試験 Core 及び 201 試験 Core の日本人集団における有効性の解析結果を要約する。日本人集団の解析結果の詳細は，添付資料 5.3.5.3.6 及び添付資料 5.3.5.3.4 に示す。なお，全体集団の結果は，特に断りがない限り 2.7.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.3.3.1 301 試験 Core

2.7.3.3.3.3.1.1 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

301 試験 Core では，日本人被験者 152 例がプラセボ群（64 例）又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88 例）に割り付けられ，全例に治験薬が投与された。層別因子に設定した地域（北米，アジア及び欧州）は国別ではなく，日本人集団では 10 mg/kg 隔週群と比較してプラセボ群に割り付けられた被験者が少なかった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.1.3.1j）。

投与例 152 例のうち，いずれの群でもほとんどの被験者（95%超）が Core Study を完了した。治験を中止した被験者の割合は両群で同程度（プラセボ群 4.7%［3/64 例］，10 mg/kg 隔週群 4.5%［4/88 例］）であり，全体集団と比較して低かった（2.7.3.2.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.1.3.1j）。なお，投与例 152 例中 151 例（プラセボ群 64 例，10 mg/kg 隔週群 87 例）を有効性の主な解析対象集団である FAS+とした（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.3.1j）。

日本人集団（FAS+）の人口統計学的特性は，体重の平均値が全体集団と比較して低かった（それぞれ 55.76 kg，71.11 kg）ことを除き，全体集団と概して同様であった。日本人集団全体の年齢の中央値（範囲）は 73.0（53～90）歳，性別の割合は女性が 57.6%であった。プラセボ群では女性の割合が 10 mg/kg 隔週群と比較してやや高かったものの（それぞれ 64.1%，52.9%），その他の人口統計学的特性は投与群間で類似していた（2.7.3.2.1.2 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.4.1.1j）。

疾患関連のベースライン特性は，投与群間並びに日本人集団と全体集団間で概して同様であった。日本人集団全体の罹病期間の平均値（標準偏差）は 1.36（1.318）年，症状発現からの期間の平均値（標準偏差）は 3.48（2.153）年であった。ベースライン時の CDR スコアが 0.5 の被験者の割合は 94.0%，早期 AD の臨床診断別の被験者の割合は MCI due to AD が 70.9%であり，

全体集団（それぞれ 80.7%，61.8%）と比較してやや高かった。被験者の多く（71.5%）が *APOE4* キャリア（ホモ接合型 15.2%，ヘテロ接合型 56.3%）であり，*APOE4* ノンキャリアの割合は 28.5%であった。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 57.0%であった（2.7.3.2.1.3 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.4.1.1j，Table 14.1.4.1.4j）。

2.7.3.3.3.3.1.2 臨床評価指標

日本人集団でも，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与はプラセボ投与と比較して，投与後 18 ヵ月における全ての臨床評価指標の悪化を抑制し，全体集団と一貫した結果が得られた。

日本人集団（FAS+）では，主要エンドポイントである，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（調整済み平均）の群間差は–0.079（*P*=0.75559）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する悪化抑制率は 6.8%であった（表 2.7.3-15）。また，重要な副次エンドポイントである，投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差はそれぞれ-0.907（*P*=0.35980），–0.022（*P*=0.43264），0.929（*P*=0.40188）であり，10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する悪化抑制率はそれぞれ 17.9%，13.4%，20.1%であった（表 2.7.3-15）。

日本人集団における悪化抑制率は，全体集団と比較して低い傾向がみられたが，いずれの評価指標でも 10 mg/kg 隔週群でのベースラインからの変化量は日本人集団と全体集団で同程度であった。また，日本人集団では，プラセボ群での悪化が全体集団と比較して小さかった（2.7.3.2.3.1 項）。

表 2.7.3-15 臨床評価指標のベースラインからの変化量（301 試験 Core）（FAS+：日本人集団）

Clinical endpoint Visit Statistic	Placebo (N=64)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=87)
CDR-SB		
Baseline (Summary Statistics)		
n	64	87
Mean (SD)	2.95 (1.244)	2.79 (0.990)
Median	3.00	2.50
Min, Max	1, 8	1, 5
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	64	87
n	60	84
Adjusted mean (SE)	1.161 (0.199)	1.082 (0.170)
Adjusted mean difference: Lecanemab - Placebo	–	–0.079
95% Confidence interval for differences	–	–0.579, 0.422
P-value	–	0.75559
% Difference vs. Placebo	–	–6.8%
ADAS-Cog14		
Baseline (Summary Statistics)		
n	64	86
Mean (SD)	25.63 (6.062)	25.02 (4.776)
Median	26.00	25.00
Min, Max	10.0, 44.7	12.7, 37.0

表 2.7.3-15　臨床評価指標のベースラインからの変化量（301 試験 Core）（FAS+：日本人集団）

Clinical endpoint Visit Statistic	Placebo (N=64)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=87)
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	64	86
n	60	82
Adjusted mean (SE)	5.082 (0.784)	4.175 (0.681)
Adjusted mean difference: Lecanemab - Placebo	–	–0.907
95% Confidence interval for differences	–	–2.860, 1.045
P-value	–	0.35980
% Difference vs. Placebo	–	–17.9%
ADCOMS		
Baseline (Summary Statistics)		
n	64	87
Mean (SD)	0.400 (0.1317)	0.387 (0.1233)
Median	0.411	0.387
Min, Max	0.11, 0.77	0.13, 0.74
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	64	87
n	60	83
Adjusted mean (SE)	0.165 (0.022)	0.143 (0.019)
Adjusted mean difference: Lecanemab - Placebo	–	–0.022
95% Confidence interval for differences	–	–0.078, 0.033
P-value	–	0.43264
% Difference vs. Placebo	–	–13.4%
ADCS MCI-ADL		
Baseline (Summary Statistics)		
n	49	70
Mean (SD)	39.3 (6.47)	39.7 (6.40)
Median	40.0	40.0
Min, Max	22, 52	25, 50
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	49	69
n	45	68
Adjusted mean (SE)	–4.633 (0.892)	–3.703 (0.747)
Adjusted mean difference: Lecanemab - Placebo	–	0.929
95% Confidence interval for differences	–	–1.259, 3.118
P-value	–	0.40188
% Difference vs. Placebo	–	–20.1%

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, FAS = full analysis set, MMRM = mixed model for repeated measures, SD = standard deviation, SE = standard error.

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 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, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.

（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.2.1.1.1j，Table 14.2.1.1.2j，Table 14.2.2.2.1j，Table 14.2.2.2.2j，Table 14.2.2.3.1j，Table 14.2.2.3.2j，Table 14.2.2.4.1j，Table 14.2.2.4.2j を引用）

301 試験 Core の全体集団，アジア地域集団及び日本人集団（いずれも FAS+）における CDR スコアの次段階以降への悪化までの期間（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）の解析結果を表 2.7.3.3.3.3.1.2 に示した。なお，アジア地域集団の被験者の人種は全て Asian であり，日本人被験者は全てこの集団に含まれている。

表 2.7.3.3.3.3.1.2 CDR スコアが悪化するまでの期間及びイベント発生率（301 試験 Core）（FAS+：全体集団，アジア地域集団，日本人集団）

	Overall Subjects		Asian Region Subjects		Japanese Subjects	
	Placebo (N=875)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=859)	Placebo (N=146)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=141)	Placebo (N=64)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=87)
Events, n (%)	262 (29.9)	186 (21.7)	40 (27.4)	30 (21.3)	14 (21.9)	22 (25.3)
Censored subjects, n (%)[a]	613 (70.1)	673 (78.3)	106 (72.6)	111 (78.7)	50 (78.1)	65 (74.7)
Month 3						
n at risk	792	801	135	132	59	82
Event rate (95% CI) (%)[b]	7.2 (5.6, 9.1)	4.6 (3.4, 6.2)	6.9 (3.8, 12.4)	4.3 (1.9, 9.3)	7.8 (3.3, 17.8)	4.6 (1.8, 11.9)
Month 6						
n at risk	757	765	132	129	56	80
Event rate (95% CI) (%)[b]	10 (8.2, 12.2)	6.9 (5.4, 8.8)	8.3 (4.8, 14.1)	6.5 (3.4, 12.1)	10.9 (5.4, 21.6)	7 (3.2, 14.8)
Month 9						
n at risk	649	677	121	116	51	73
Event rate (95% CI) (%)[b]	19.2 (16.7, 22.1)	13.7 (11.6, 16.3)	14.6 (9.8, 21.5)	15.2 (10.2, 22.3)	15.8 (8.8, 27.4)	15.1 (9.1, 24.6)
Month 12						
n at risk	603	642	117	113	50	70
Event rate (95% CI) (%)[b]	23.5 (20.8, 26.6)	16 (13.7, 18.8)	17.4 (12.1, 24.7)	17.4 (12, 24.8)	17.5 (10.1, 29.4)	18.6 (11.8, 28.5)
Month 15						
n at risk	524	554	102	107	46	64
Event rate (95% CI) (%)[b]	31.3 (28.3, 34.7)	22.9 (20.1, 25.9)	27.3 (20.7, 35.4)	21.8 (15.8, 29.6)	22.4 (13.9, 34.9)	25.6 (17.6, 36.2)
Month 18						
n at risk	265	299	43	38	13	19
Event rate (95% CI) (%)[b]	32 (28.9, 35.3)	23.4 (20.6, 26.5)	28 (21.4, 36.1)	21.8 (15.8, 29.6)	22.4 (13.9, 34.9)	25.6 (17.6, 36.2)
Hazard ratio (95% CI)[c]	–	0.690 (0.572, 0.833)	–	0.744 (0.464, 1.195)	–	0.995 (0.504, 1.965)
P-value	–	0.00011	–	0.22199	–	0.98883

AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E4, CDR = Clinical Dementia Rating, CI = confidence interval.
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 is to 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.
a: For subjects whose global CDR scores have not worsened by the end of study, the time to worsening of the global CDR score is to be censored at the date of the last CDR assessment for these subjects.
b: Overall event rate at each timepoint (95% CI) is calculated using Kaplan-Meier estimate and Greenwood Formula.
c: Hazard ratio is based on a Cox regression model including treatment group, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, APOE4 carrier status, region as covariate.

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，アジア地域集団におけるレカネマブ群のプラセボ群に対するハザード比は 0.744 であり，アジア地域集団においても全体集団（2.7.3.2.3.1.1 項）と同様に，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は病態進行のリスクを減少させる傾向を示した。一方，日本人集団におけるハザード比は 0.995 であったが，レカネマブ群におけるイベント発生率は全体集団と概ね同程度であったのに対し，プラセボ群でのイベント発生率は全体集団に比して小さかった。このことは，日本人集団の例数（特にプラセボ群）が少ないことによるバラつきが影響していると考えられる。

2.7.3.3.3.3.1.3 バイオマーカー

2.7.3.3.3.3.1.3.1 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

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 蓄積量に関する解析は，日本人被験者 38 例（プラセボ群 17 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 21 例）を対象とした。

重要な副次エンドポイントである，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（調整済み平均）の群間差は-68.233（*P*<0.00001）であった（表 2.7.3-16）。10 mg/kg 隔週群では，全体集団と同様，投与後 3 ヵ月以降の全ての評価時点で，プラセボ群と比較して有意な脳内 Aβ 蓄積量の減少が認められた（2.7.3.2.3.2.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.2.2.1.2j）。なお，10 mg/kg 隔週群のセンチロイドスケールの平均値は投与後 18 ヵ月時点で 12.853 に低下し，アミロイド陽性の閾値である 30 を下回った（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.2.2.1.1j）。

表 2.7.3-16　脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量
（301 試験 Core）（PD 解析対象集団［アミロイド PET］：日本人集団）

Visit Statistic	Placebo (N=17)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=21)
Baseline (Summary Statistics)		
n	17	21
Mean (SD)	68.588 (34.5853)	82.354 (35.1949)
Median	58.204	80.691
Min, Max	6.59, 136.76	29.93, 165.30
Week 79 (Month 18)		
Change from Baseline (MMRM)		
m	17	21
n	13	19
Adjusted mean (SE)	–0.176 (5.555)	–68.409 (4.838)
Adjusted mean difference: Lecanemab - Placebo	–	–68.233
95% Confidence interval for differences	–	–81.941, –54.524
P-value	–	<0.00001

MMRM = mixed model for repeated measures, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SD = standard deviation, SE = standard error.
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 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, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate.

（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.2.2.1.1j，Table 14.2.2.1.2j を引用）

アミロイド PET センチロイドスケールに基づく陰性化例に関する解析は，日本人被験者 36 例（プラセボ群 16 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 20 例）を対象とした（アミロイド PET サブスタディに参加した被験者のうち，ベースライン時にアミロイド陽性であった被験者のみを本解析に含めた）。投与後 18 ヵ月における陰性化例の割合は，プラセボ群 0%（0/13 例），10 mg/kg 隔週群 77.8%（14/18 例）であり，全体集団と同様，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（*P*=0.00001）（2.7.3.2.3.2.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.2.7.1.5j）。

301 試験 Core の日本人集団において，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 2.7.3.3.3.3.1.3.1）。

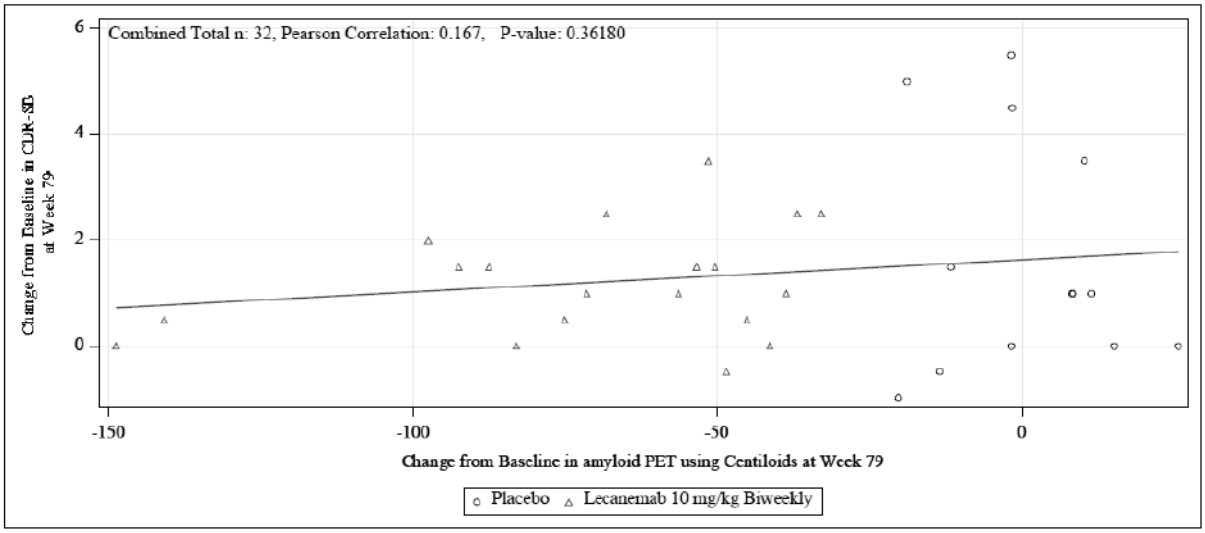


図 2.7.3.3.3.3.1.3.1 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量及び CDR-SB のベースラインからの変化量の散布図
– 301 試験 Core（日本人集団）
（FAS+のうち，PD 解析対象集団［アミロイド PET］に属する集団）

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

2.7.3.3.3.3.1.3.2 血漿バイオマーカー

血漿中バイオマーカーに関する解析は，日本人被験者 151 例（プラセボ群 64 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 87 例）を対象とした。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 0.010（*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。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–0.706（*P*<0.00001）及び-91.233（*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 5.3.5.3.6 の Table 14.2.7.3.2j）。血漿中バイオマーカーの結果は日本人集団と全体集団で同様の傾向であった（2.7.3.2.3.2.4 項）。

2.7.3.3.3.3.2 201 試験 Core

2.7.3.3.3.3.2.1 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

合計34例の日本人被験者がプラセボ群（10例），レカネマブ群（24例：2.5 mg/kg隔週群1例，5 mg/kg 隔週群 6 例，10 mg/kg 月 1 回群 12 例及び 10 mg/kg 隔週群 5 例）に割り付けられた（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.1.2.1j）。

201 試験 Core で治験を中止した日本人被験者の割合は，プラセボ群（0 例［0%］）と比較してレカネマブ群（5 例［20.8%］）で高かった。10 mg/kg 隔週群で治験を中止した被験者は 2 例（40.0%）であり，その割合は全体集団と同程度であった（以上，添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.1.2.1j）。

人口統計学的特性は，年齢の中央値（範囲）が 70.5 歳（52～86 歳），男性が 16 例（47.1%）及び女性が 18 例（52.9%）であった。体重の平均値（標準偏差）が 57.15 kg（9.088 kg）であり，全体集団の 72.99 kg（14.752 kg）と比較して低かったことを除き，概して日本人集団における人口統計学的特性は全体集団と同様であった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.4.1.1j［日本人集団］，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.1［全体集団］）。

疾患関連のベースライン特性は，ベースラインの CDR スコアが 0.5 であった被験者は 29 例（85.3%），無作為化前期間で確認された早期 AD の臨床診断が MCI due to AD の被験者は 20 例（58.8%）及び軽度 AD-D の被験者は 14 例（41.2%）であった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.4.1.1j）。ベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた被験者は 26 例（76.5%）であり，その割合が全体集団と比較して高かったことを除き，概して日本人集団における疾患関連のベースライン特性は全体集団と同様であった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.4.1.1j）。

APOE4 キャリアは 23 例（67.6%：ヘテロ接合型 17 例［50.0%］，ホモ接合型 6 例［17.6%］）であり，その割合は全体集団と同程度であった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.4.1.1j）。なお，EU の規制当局の要請に従い，*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後に日本は参加したことにより，*APOE4* キャリアは 10 mg/kg 月 1 回群で 12 例（100%），10 mg/kg 隔週群で 0 例（0%）となり，全体集団と同様に投与群間で不均衡となった。

日本人集団における臨床評価指標のベースライン値の平均値（標準偏差）は全体集団と同程度であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.3J）。

2.7.3.3.3.3.2.2 臨床評価指標

日本人集団におけるCDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-28，図 2.7.3-29，図 2.7.3-30に示した。全体集団と同様，投与後18ヵ月時点（Week 79）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，プラセボ群と比較して，いずれの評価項目においても臨床症状の悪化抑制が認められた。

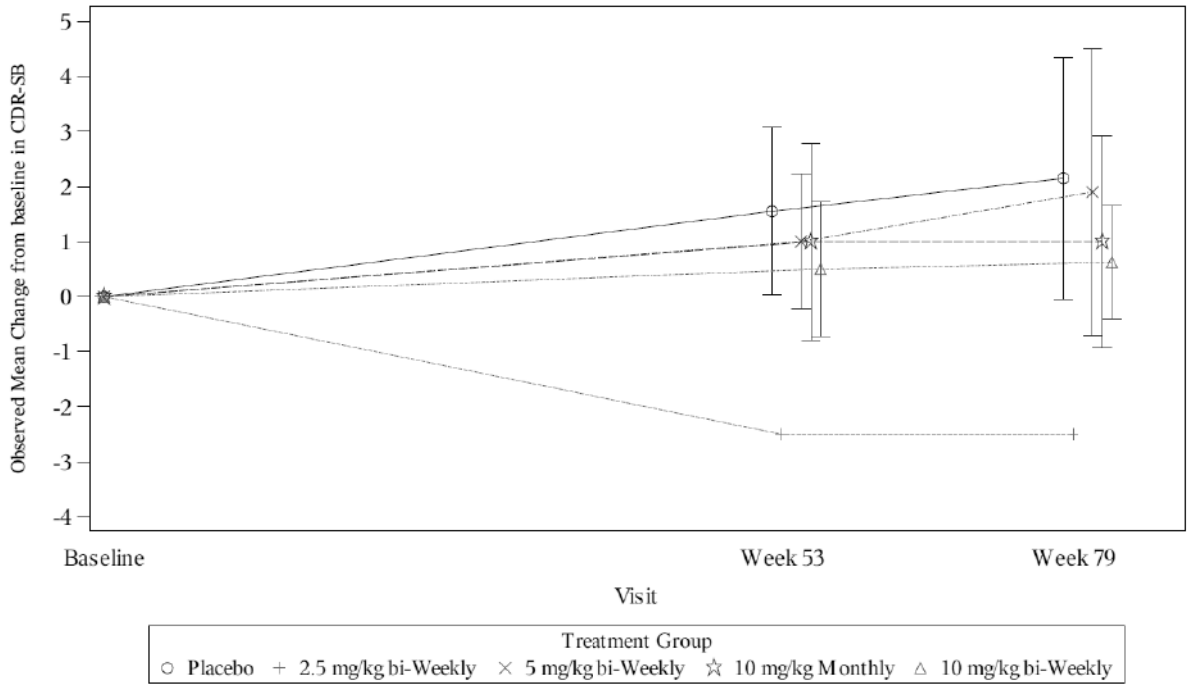


図 2.7.3-28　CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SD）
– 201 試験 Core（FAS［日本人集団］）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, FAS = full analysis set, SD = standard deviation.
（添付資料5.3.5.3.4のFigure 13.1.1.1b_jを引用）

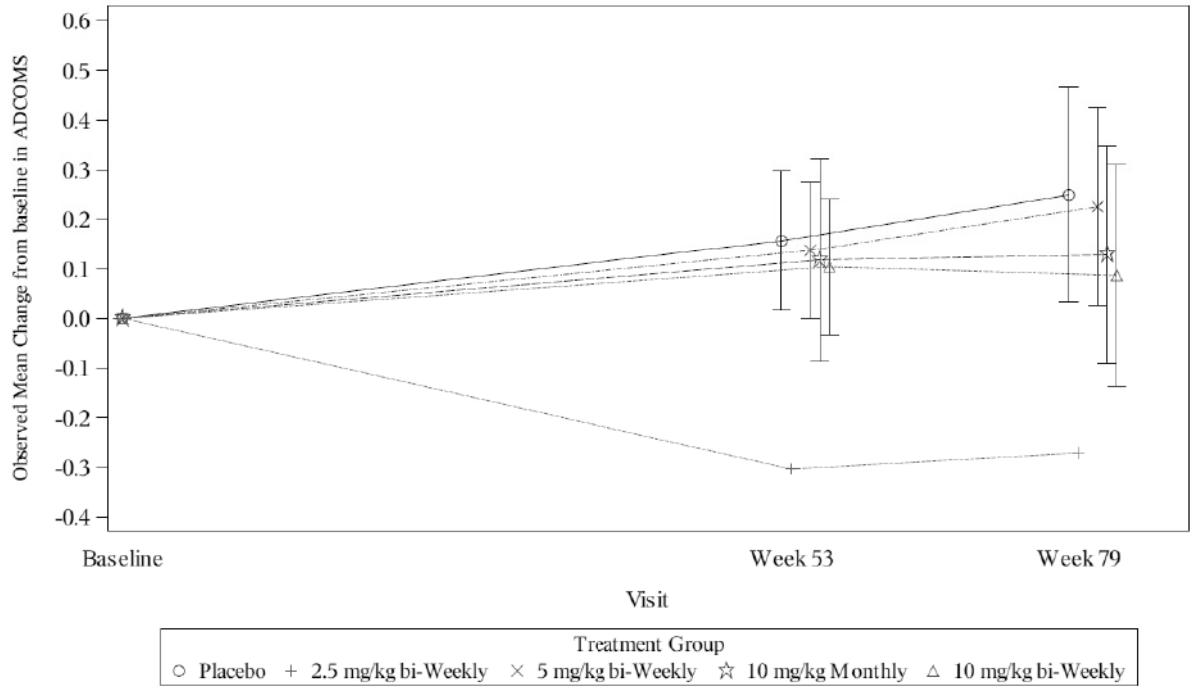


図 2.7.3-29 ADCOMS の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SD）
– 201 試験 Core（FAS［日本人集団］）

ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, FAS = full analysis set, SD = standard deviation.
（添付資料5.3.5.3.4のFigure 13.1.1.1a_jを引用）

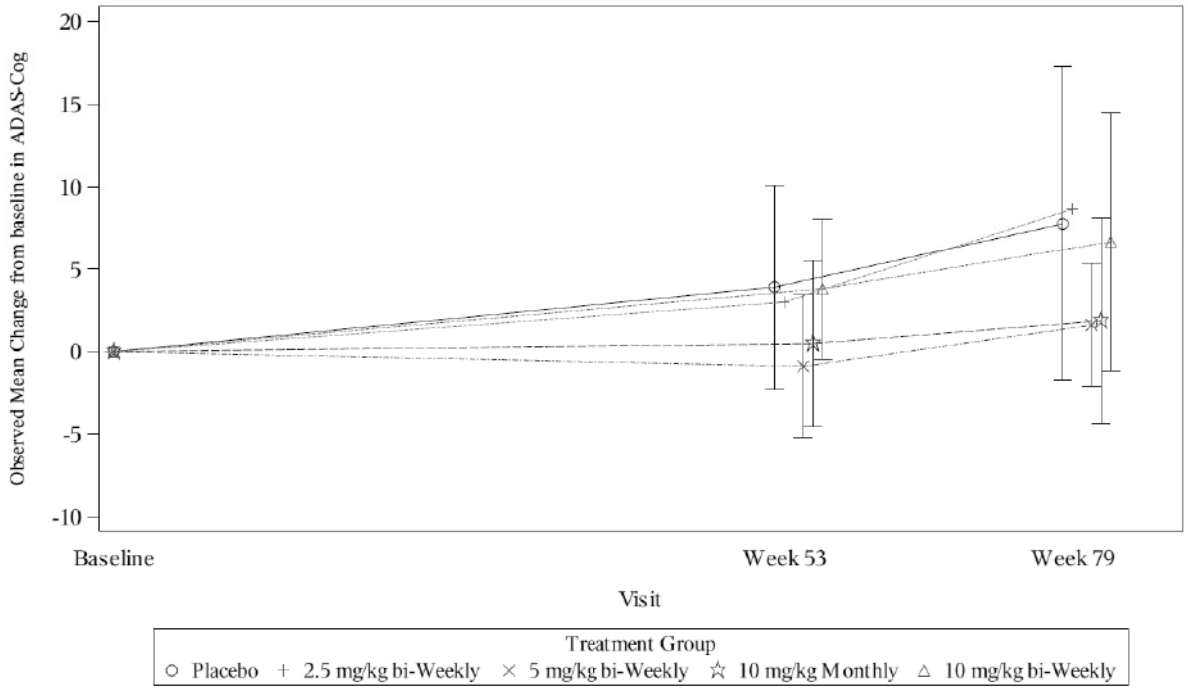


図 2.7.3-30 ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SD）－201 試験 Core（FAS［日本人集団］）

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks,
FAS = full analysis set, SD = standard deviation.

（添付資料5.3.5.3.4のFigure 13.1.1.1c_jを引用）

2.7.3.3.3.3.2.3 バイオマーカー

日本人被験者は，201 試験 Core におけるアミロイド PET 及び CSF サブスタディへ参加することができなかった。したがって，本項では血漿中バイオマーカーの結果のみ要約する。

血漿中 Aβ42/40 比は，30 例の日本人被験者（プラセボ群 9 例，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 1 例，5 mg/kg 隔週群 5 例，10 mg/kg 月 1 回群 11 例，10 mg/kg 隔週群 4 例）を対象に解析した。10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の血漿中 Aβ42/40 比は，投与後 12 及び 18 ヵ月時点で，全体集団と同様にベースラインから増加した（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.2.3.1.9a［日本人集団］，添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 15.1.1.1［全体集団］）。

血漿中 p-tau181 は，32 例の日本人被験者（プラセボ群 10 例，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 1 例，5 mg/kg 隔週群 6 例，10 mg/kg 月 1 回群 11 例，10 mg/kg 隔週群 4 例）を対象に解析した。10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の血漿中 p-tau181 は，投与後 12 及び 18 ヵ月時点で，全体集団と同様にベースラインから減少した（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.2.3.1.9bj［日本人集団］，添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Table 15.1.2.1［全体集団］）。

2.7.3.3.4 免疫原性が有効性に及ぼす影響

301 試験 Core 及び 201 試験 Core において，抗レカネマブ抗体（ADA）の産生は，プラセボと比較したレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の臨床症状の悪化（CDR-SB 及び ADAS-Cog14）に対する

抑制効果に影響を及ぼさなかった（添付資料 5.3.5.3.9 の Figure 16，Figure 17，Figure 31）。免疫原性が有効性に及ぼす影響について，詳細は 2.7.2.4 項及び添付資料 5.3.5.3.9 の 6.1.1.4 項，6.1.2.4 項及び 6.2.4 項を参照のこと。

2.7.3.3.5 レカネマブの投与終了後の効果の持続

Gap 期間を含む 201 試験特有のデザインにより，バイオマーカー及び臨床評価指標に対する投与中断及び再開の影響の評価が可能となった。

201 試験 Core の投与後 18 ヵ月におけるレカネマブ 10 mg/kg の隔週群とプラセボ群との臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14）に対する治療効果の差は，レカネマブ無投与の 3 ヵ月間のフォローアップ期を通じて維持されており（添付資料 5.3.5.3.1 の Appendix 2 Figure 13.1.1.2），短期間での効果の持続が示された。201 試験 Core の終了時点におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との臨床評価指標に対する治療効果の差についても Gap 期間を通じて維持されており，疾患修飾作用を有することと一致した（2.7.3.2.5.1 項）。

201 試験の Gap 期間を通じて，201 試験 Core のプラセボ群，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の脳内 Aβ 蓄積量は概ね一定であった。ただし，プラセボ群では，201 試験 Core の最終 Visit と比較して OLE 期ベースラインでアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ の蓄積量がごくわずかに減少し，10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群では，脳内 Aβ の蓄積量がごくわずかに増加したものの，AD で想定される脳内 Aβ 蓄積率と同程度であった（2.7.3.3.2.3 項，添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.2.1.2）。したがって，201 試験 Core でレカネマブを投与された被験者が得られた有用な治療効果（脳内 Aβ 蓄積量の著明な減少）は，レカネマブ無投与の Gap 期間を通じて維持された。

2.7.3.3.6 レカネマブの継続投与に対する支持

201 試験 Core を通じて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して脳内 Aβ が著明に除去され，血漿中 Aβ42/40 比が増加し，血漿中 p-tau181 が減少し，臨床症状の悪化が抑制された。Gap 期間中，レカネマブの投与中断により，血漿中 Aβ42/40 比の減少，並びに血漿中 p-tau181 及びアミロイド PET SUVr の増加が再び認められたが，これは脳内 Aβ の再蓄積を示す早期の指標であり，Gap 期間の臨床症状の悪化と相関している。201 試験 OLE でのレカネマブの投与開始により，これらのバイオマーカーの変化の方向は逆転した。以上の結果から，脳内から Aβ が除去された後であっても，患者が早期 AD のステージにある間は，レカネマブにより高分子量の可溶性 Aβ 凝集体であるプロトフィブリルを標的とし続けることで，ベネフィットが得られる可能性があることが示された。

2.7.3.4 推奨用法用量に関する臨床情報の解析

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

301 試験 Core で設定された，漸増投与を必要としないレカネマブの用法用量（10 mg/kg 隔週投与）は，201 試験 Core で確認されたレカネマブの安全性及び有効性に基づき決定された。この用法用量は，脳内に蓄積した Aβ を除去する上で最も効果的であり，また，その安全性プロファイル，特に，注入に伴う反応及び ARIA-E 等に対する安全性は許容可能と考えられた。

201 試験 Core の主要目的は，投与後 12 ヵ月の ADCOMS を指標として最も有効な用法用量を決定することであった。201 試験 Core で検討した 5 つの用法用量は，101 試験の結果に基づき決定され，また，101 試験で検討した用法用量は，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き決定された（2.7.3.1.5.2 項）。

201 試験 Core では，最も有効な用法用量としてレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与が同定され，至適用量の特定の観点で試験の目的を達成した。また，10 mg/kg 隔週群では，投与後 12 及び 18 ヵ月において以下の所見が認められた：

- レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，主要なバイオマーカー及び臨床評価指標に対して，検討した用法用量の中で最も高い効果を示した：
  - 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脳内 Aβ 蓄積量は減少し，これに対応して，血漿中及び CSF 中のバイオマーカーも変動した
  - CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状の悪化を抑制した

- レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であった：
  - 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）（重篤事象を含む）のプロファイルは他の用法用量と同様であった
  - 注入に伴う反応及び ARIA-E の発現率に用量依存性が認められたが，レカネマブ 10 mg/kg の隔週群での発現率は同用量の月 1 回群と同様であった

- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ADA 陽性被験者の割合は，他群に比べて低かった。また，ADA は，薬物動態，薬力学，あるいは臨床評価指標に対して，重要な影響を与えなかった

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

漸増投与を必要としないレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の早期 AD に対する有効性は，適切かつ十分にコントロールされ，層別割付因子の均衡化が図られた，本申請における最大のデータセット（無作為化例として 1795 例，うちレカネマブ 10 mg/kg 隔週群は 898 例）である 301 試験 Core の結果から裏付けられた。また，301 試験 Core の無作為化時の層別因子別及び内因性要因別の部分集団解析では，多くの集団で十分な例数が得られた。

301 試験及び 201 試験の結果から，レカネマブが早期 AD に対する疾患修飾効果を有することが示された。

1. レカネマブは，CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL を指標とした AD の臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化を抑制した
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL の悪化を投与後 6 ヵ月から経時的に抑制した（2.7.3.2.3.1 項）
     - 301 試験 Core の投与後 18 ヵ月におけるベースラインからの変化量の群間差（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群–プラセボ群）は，いずれの臨床評価指標とも高度に有意であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL の悪化抑制率は，それぞれ 27.1%（*P*=0.00005），25.8%（*P*=0.00065）及び 36.6%（*P*<0.00001）であった（2.7.3.2.3.1 項）
     - これらの結果により，201 試験 Core で得られた知見が裏付けられた
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する CDR スコアの次段階以降への悪化のハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.572～0.833，*P*=0.00011）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，病態進行リスクを 31%減少させた（2.7.3.2.3.1.1 項）
   - 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 隔週投与は CDR-SB の経時的悪化をプラセボに対して 29.3%緩徐化した（95%信頼区間：16.1%～42.4%，*P*=0.00001）（図 2.7.3-5）。この結果から，レカネマブ 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，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
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，健康関連 QOL の低下及び介護負担の増大をプラセボに比べて 23%～56%抑制した（2.7.3.2.3.1.6 項）
   - 301 試験 Core では，無作為化時の層別因子（外因性要因を含む）別及び内因性要因別のいずれの部分集団間においても，一貫したレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の有効性が示された（2.7.3.3.3.1 項）
   - 201 試験 Core 終了時点から OLE ベースラインまでの Gap 期間におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群の臨床症状の進行率（傾き）は同程度であり，201 試験 Core 終了時点での 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との臨床的治療効果の差は無投与の Gap 期間を通じて維持された

2. レカネマブは，10 mg/kg 隔週投与により，時間及び用量依存的に，また，統計学的有意に，脳内 Aβ 蓄積量を減少させるとともに，種々のバイオマーカーに対する改善効果を示した
   - 301 試験 Core 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 蓄積量について，プラセボ群では Core Study を通じてわずかに増加したのに対し，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では投与後 3 ヵ月の早期から有意な減少が示された（2.7.3.2.3.2.1.1 項）
     - 301 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，投与後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して，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 蓄積量の有意な減少が認められ，当該変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群で–55.5，プラセボ群で 3.6 であった（群間差：–59.1［*P*<0.00001］）。有意な減少は，レカネマブの投与後 3 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点で認められた（*P*<0.00001）
   - 301 試験 Core では，脳内 Aβ 蓄積量の経時的な変化は，血漿中 Aβ42/40 比の経時的な変化に逆方向に反映された。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 蓄積量の経時的な減少は，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）
   - 301 試験 Core において，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）
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，液性バイオマーカー及びアミロイド PET で測定される脳内 Aβ 蓄積を減少させるとともに，タウ PET 及び液性バイオマーカーで測定されるタウ病理，並びに神経変性及び神経炎症に関連するバイオマーカーの改善効果を示した。この結果から，レカネマブは，アミロイド病理を直接的に除去するとともに，下流に位置するタウ病理や神経変性過程を含む AD の病態生理全体にポジティブな影響を及ぼし，病態生理学的に疾患を修飾する作用を示すと考えられた：
     - 脳アミロイド病理に関連するバイオマーカーには，血漿中 Aβ42/40 比及び CSF 中 Aβ(1-42)の正常化が含まれる
     - タウ病理に関連するバイオマーカーには，タウ PET，並びに血漿中及び CSF 中 p-tau181 に対する効果が含まれる
     - 神経変性過程に関連するバイオマーカーには，CSF 中 t-tau 及びニューログラニンに対する効果が含まれる
     - 神経炎症過程に関連するバイオマーカーには，血漿中 GFAP に対する効果が含まれる
   - これらの結果により，201 試験 Core で得られた知見が裏付けられた

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

301 試験及び 201 試験 Core におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の忍容性は良好であり，注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除く有害事象の発現率は，両群間で大きな違いはなかった。

301 試験 Core で発現率が高かった TEAE は，注入に伴う反応，ARIA-H 及び ARIA-E であった。このうち，ARIA-H 及び ARIA-E については，画像上軽度から中等度の事象が多く，症候性 ARIA-H 及び ARIA-E の各発現率は低かった。201 試験 Core においても，発現率が高かった TEAE は注入に伴う反応及び ARIA-E であり，また，ARIA-E は画像上軽度から中等度の事象が多く，症候性の ARIA-E の発現率も低かった。

301 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ARIA-E の発現率は，全体集団で 13%未満，*APOE4* キャリアで 15.8%であった。201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ARIA-E の発現率は，全体集団で 10%未満，*APOE4* キャリアで 14.3%であった。また，両試験ともに，*APOE4* ホモ接合型キャリアの ARIA-E 発現率はヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアに比べて高かった。なお，休薬に至った ARIA-E の発現率は低く，ARIA-E（軽度又は中等度）の発現後もレカネマブ投与が継続可能であった被験者も確認されている。

上述のとおり，301 試験 Core 及び 201 試験 Core で認められた ARIA-E は，いずれも画像上軽度から中等度の事象が多く，症候性の ARIA-E の発現率も低かった。このため，レカネマブの漸増投与は不要である。漸増投与を不要とすることで，初回投与時から臨床有効用量の 10 mg/kg（隔週投与）を使用でき，その結果として，脳内 Aβ 蓄積量の早期減少，バイオマーカー値の改善，並びにこれらに関連する認知機能低下の抑制効果がもたらされる。

その他の詳細は，2.7.4.3 項及び添付資料 5.3.5.3.2 の 3.7 項を参照のこと。

2.7.3.4.4 暴露-反応関係

母集団薬物動態解析は，臨床第 1 相試験（2 試験：101 試験，BAN2401-J081-104 試験），臨床第 2 相試験（201 試験 Core 及び OLE）及び臨床第 3 相試験（301 試験 Core 及び OLE）で得られたレカネマブの血清中濃度データを統合したデータセットを用いて実施し，レカネマブの薬物動態特性を検討した。また，共変量（人口統計学的特性等）がレカネマブの薬物動態に与える影響を評価した。レカネマブの暴露は，各被験者の投与履歴と薬物動態パラメータの事後推定値を用いてモデルから算出した。

レカネマブの有効性に関する暴露-反応解析として，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の暴露-反応モデルを構築した。まず，301 試験 Core 及び 201 試験 Core においてプラセボが投与された被験者のデータを用いて，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の経時的な疾患進行を記述する疾患進行モデルをそれぞれ作成した。次に，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 に対して暴露-反応モデルを構築し，疾患進行に対するレカネマブの暴露の影響を検討した。血清中レカネマブ濃度と脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET センチロイドスケール）の関係は，レカネマブ濃度の上昇に伴って脳内 Aβ 蓄積量が減少する間接反応モデルによって記述された。

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

- CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の暴露-反応モデルにおいて，レカネマブが CDR-SB 及び ADAS-

Cog14 を指標とした疾患進行速度を暴露依存的に抑制すると推定され，暴露-反応モデルはレカネマブの定常状態における平均濃度（$C_{ss,av}$）によって最もよく説明された
- モデルによる予測では，10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与することにより，プラセボに比べ CDR-SB は平均 34.2%（95%信頼区間：31.8%～36.5%）疾患進行速度が抑制された
- モデルによる予測では，10 mg/kg 隔週で 18 ヵ月間投与することにより，プラセボに比べ ADAS-Cog14 は平均 31.0%（95%信頼区間：25.2%～36.8%）疾患進行速度が抑制された
- 軽度 AD-D 患者は，MCI due to AD 患者と比較して，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の疾患進行速度がそれぞれ 50%及び 58%速いと推定された。年齢，性別，体重，人種（Asian［アジア人］又はそれ以外の人種）もしくは *APOE4* 保因状況（ノンキャリア又はキャリア）については，疾患進行速度に対する有意な影響は認められなかった
- AD 症状改善薬をベースライン時に併用していた患者では，併用していなかった患者と比較して，CDR-SB の疾患進行速度は 67%，ADAS-Cog14 の疾患進行速度は 79%速いと推定された
- 軽度 AD-D 患者は，MCI due to AD 患者と比較して，ベースラインの CDR-SB は 53%，ADAS-Cog14 は 19%高かった
- Asian（アジア人）のベースラインの CDR-SB はその他の人種と比較して 10%低く，ADAS-Cog14 は 13%高かったが，臨床的に意味のあるものではなかった。ベースラインの ADAS-Cog14 に対して，年齢及び AD 症状改善薬の併用の有無は統計学的に有意な影響が認められたものの，その影響は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった

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
- レカネマブは暴露及び時間依存的に脳内 Aβ 蓄積量を減少させた
- 年齢は薬剤効果に影響を及ぼす唯一の有意な共変量であり，高齢者ではレカネマブによる脳内 Aβ の除去効果が高いと推定された
- 被験者単位での ADA の有無及び中和抗体の有無は，レカネマブによる脳内 Aβ の除去効果に影響を与えなかった
- *APOE4* 保因状況は，アミロイド PET のベースラインの有意な共変量であった。*APOE4* キャリアは，*APOE4* ノンキャリアよりアミロイド PET のベースラインが約 28%高かった

2.7.3.4.5 推奨用法用量
2.7.3.4.1 項に記載した用法用量の設定根拠に基づき，レカネマブの推奨用法用量は 10 mg/kg 隔週投与であり，内因性及び外因性要因を考慮した用量調節は不要である。

加えて，2.7.2 項で要約した臨床薬理データの全ての解析結果からも，レカネマブの至適用法用量は 10 mg/kg 隔週投与であることが裏付けられている。

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 はじめに 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 安全性の評価対象試験 15
2.7.4.1.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 15
2.7.4.1.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 24
2.7.4.1.3 安全性データの分類方法 25
2.7.4.1.4 安全性の評価項目 26
2.7.4.1.4.1 有害事象 26
2.7.4.1.4.2 治験薬投与後に発現した有害事象 26
2.7.4.1.4.3 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象 26
2.7.4.1.4.4 臨床検査値 29
2.7.4.1.4.5 バイタルサイン，身体所見及びその他の安全性所見 30
2.7.4.1.4.6 心電図 30
2.7.4.1.4.7 免疫原性 31
2.7.4.1.4.8 自殺傾向 31
2.7.4.1.5 解析方法 31
2.7.4.1.5.1 発現率の推定及び比較に用いた治験データ 31
2.7.4.1.5.2 暴露状況 32
2.7.4.1.5.3 安全性の解析 32
2.7.4.1.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.1.5.5 個別有害事象の文章による説明 38
2.7.4.2 レカネマブの暴露 39
2.7.4.2.1 全般的な暴露状況 39
2.7.4.2.1.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 39
2.7.4.2.1.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 42
2.7.4.2.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
2.7.4.2.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 43
2.7.4.2.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 48
2.7.4.2.3 併用薬剤 49
2.7.4.2.3.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 49
2.7.4.2.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 50
2.7.4.3 有害事象 50
2.7.4.3.1 全体の概要 50
2.7.4.3.2 治験薬投与後に発現した有害事象 52
2.7.4.3.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 53
2.7.4.3.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 59

2.7.4.3.3 死亡 59
2.7.4.3.3.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 60
2.7.4.3.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 63
2.7.4.3.4 その他の重篤な有害事象 63
2.7.4.3.4.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 63
2.7.4.3.4.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 65
2.7.4.3.5 有害事象及び/又は臨床検査値異常による中止 66
2.7.4.3.5.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 66
2.7.4.3.5.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 67
2.7.4.3.6 休薬又は注入途中に中断に至った有害事象 68
2.7.4.3.6.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験 68
2.7.4.3.6.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 69
2.7.4.3.7 申請適応症において注目すべき有害事象 69
2.7.4.3.7.1 注入に伴う反応 70
2.7.4.3.7.2 ARIA-E 77
2.7.4.3.7.3 ARIA-H 88
2.7.4.3.7.4 ARIA-E 又は ARIA-H と抗血栓薬の併用 97
2.7.4.3.8 レカネマブ暴露による TEAE：301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE における長期使用 98
2.7.4.3.9 実施中の試験 99
2.7.4.3.10 個別有害事象の文章による説明 99
2.7.4.4 臨床検査値の評価 99
2.7.4.4.1 全体の概要 99
2.7.4.4.2 血液生化学検査 100
2.7.4.4.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 100
2.7.4.4.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 101
2.7.4.4.3 血液学的検査 101
2.7.4.4.3.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 101
2.7.4.4.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 102
2.7.4.4.4 尿検査 102
2.7.4.4.4.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 103
2.7.4.4.4.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 103
2.7.4.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 103
2.7.4.5.1 全体の概要 103
2.7.4.5.2 バイタルサイン 104
2.7.4.5.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 104
2.7.4.5.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 105
2.7.4.5.3 心電図 – 12 誘導心電図パラメータ 106
2.7.4.5.3.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 106

2.7.4.5.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 107
2.7.4.5.4 免疫原性 107
2.7.4.5.4.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 107
2.7.4.5.4.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 108
2.7.4.5.5 自殺傾向 109
2.7.4.5.5.1 早期 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 109
2.7.4.5.5.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験 109
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 110
2.7.4.6.1 全体概要 110
2.7.4.6.2 内因性要因 111
2.7.4.6.2.1 年齢 111
2.7.4.6.2.2 性別 111
2.7.4.6.2.3 人種 111
2.7.4.6.2.4 *APOE4* 保因状況 116
2.7.4.6.2.5 疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D） 117
2.7.4.6.3 外因性要因 117
2.7.4.6.3.1 地域 117
2.7.4.6.3.2 ベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無 117
2.7.4.6.4 薬物相互作用 118
2.7.4.6.5 薬物乱用 118
2.7.4.6.6 離脱症状及び反跳現象 119
2.7.4.6.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 120
2.7.4.7 薬物有害反応 120
2.7.4.7.1 全体概要 120
2.7.4.7.2 薬物有害反応としての有害事象の評価 120
2.7.4.8 市販後データ 121
2.7.4.9 治験結果に対する動物毒性試験データとの関連性の要約 121
2.7.4.9.1 全体概要 121
2.7.4.9.2 ヒト臨床試験結果に対する動物毒性試験データとの関連性及びまとめ 121
2.7.4.10 結論 122
2.7.4.11 付録 123

臨床的安全性の略号一覧表

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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment	—
AD-D	Alzheimer's disease dementia	アルツハイマー病による認知症
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score	—
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale with 14 tasks	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APOE4	apolipoprotein E ε4 variant	アポリポタンパク E4 変異体
ARIA	amyloid-related imaging abnormality	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion	アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage	アミロイド関連画像異常-出血
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C-CASA	Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment	—
CDR	Clinical Dementia Rating	—
CDR-SB	Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes	—
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CRF	case report form	症例報告書
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

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）
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
iADRS	integrated Alzheimer's Disease Rating Scale	—
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
LNH	low/normal/high	基準値未満/基準値内/基準値超
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMSE	Mini-Mental State Examination	—
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
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
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
RAR	response-adaptive randomization	反応適応的無作為化
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SAP	statistical analysis plan	解析計画書
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
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
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory value	治験薬投与後に認められた顕著な臨床検査異常値
tPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲンアクチベーター
t-tau	total tau	総タウ
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 はじめに

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

レカネマブ（開発コード BAN2401）は，高分子量の可溶性アミロイド β（Aβ）凝集体に高い親和性で優先的に結合する新規のヒト化免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。レカネマブはアルツハイマー病（AD）に対する治療薬として開発され，本申請では早期 AD 患者（AD による軽度認知障害［MCI due to AD］及び軽度認知症［軽度 AD-D］）に対する承認取得を目的とする。

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 変異を開発起源とし，この変異を含む Aβ は，凝集して Aβ プロトフィブリルを優先的に形成しやすいことが知られている（Nilsberth, et al., 2001; Tucker, et al., 2015）。Aβ は，単量体（モノマー），小さな二量体及び三量体からより大きなオリゴマー及びプロトフィブリルまでの可溶性 Aβ 凝集体，そして不溶性フィブリルと，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，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 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。

本項（2.7.4）では，完了又は実施中の 5 試験（表 2.7.4-1）のうち，健康成人，並びに軽度から中等度の AD-D 及び早期 AD 患者から得られた安全性データを示した。

5 試験のうち，臨床第 1 相試験として，軽度から中等度の AD-D 患者を対象とした単回及び反復投与試験（BAN2401-A001-101 試験［以下，101 試験］）（用量範囲：0.1～15 mg/kg），MCI due to AD 及び軽度 AD-D の日本人患者を対象とした単回及び反復投与試験（BAN2401-J081-104 試験［以下，104 試験］）（用量範囲：2.5～10 mg/kg），及び健康成人を対象としたレカネマブ単回皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティを検討する臨床第 1 相試験（BAN2401-J081-004 試験［以下，004 試験］）の 3 試験が完了している。

早期 AD 患者を対象とした大規模な試験として臨床第 2 相用量反応性試験及び臨床第 3 相検証試験が各 1 試験ある。BAN2401-G000-201 試験（以下，201 試験）は Core Study 及び非盲検継続投与期（OLE 期）で構成される臨床第 2 相試験である。BAN2401-G000-301 試験（以下，301 試験）は Core Study 及び OLE 期で構成される第 3 相試験である。301 試験 Core Study（以下，301 試験 Core）及び 201 試験 Core Study（以下，201 試験 Core）は完了し，301 試験 OLE 期（以下，301 試験 OLE）及び 201 試験 OLE 期（以下，201 試験 OLE）は実施中である。

本項では，個々の治験データ（完了又は実施中）を提示し，併合したデータは含まれていない。301 試験 Core をレカネマブの主要な安全性評価対象試験とし，301 試験 OLE 及び 201 試験（Core Study 及び OLE 期）のデータと定性的な比較を行った。また，日本人の安全性プロファイルの検討のため，日本人集団の結果を 2.7.4.6.2.3.1 項に示した。

無作為化後の全ての被験者及び安全性解析対象集団（SAS）に基づくデータを本項で要約した。ただし，301 試験 Core の中国で無作為化された被験者は，二重盲検下の投与期が継続中である