# 付録2.7.4-2　重篤なTEAE一覧（104試験）

| 投与群 | 被験者識別コード | 年齢 | 性別 | 人種 | 投与期間（日） | 有害事象（TEAE）MedDRA（PT） | 発現日（Day） | 持続期間（日） | 重症度 | 治験薬との因果関係 | 治験薬の処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.5 mg/kg | [redacted] | 57 | M | J | 98 | 頭痛 | 1 | 14 | Mild | NOT RELATED | DOSE NOT CHANGED | RECOVERED/RESOLVED |
| 5 mg/kg | [redacted] | 70 | M | J | 85 | 急性膵炎 | 98 | 66 | Severe | NOT RELATED | DRUG INTERRUPTED | RECOVERED/RESOLVED |

Age is age at Informed Consent, M = Male, F = Female, J = Japanese.
PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1.

## 2.7.5 参考文献

Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch Neurol. 2008;65:1509–17.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London;Alzheimer's Disease International (ADI). 2022.

Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures.

Amadoru S, Doré V, McLean CA, Hinton F, Shepherd CE, Halliday GM, et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2020;12(1)22:1–8.

Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol. 2008;64(5):492–8.

Berg L, Miller JP, Storandt M, Duchek J, Morris JC, Rubin EH, et al. Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment. Ann Neurol. 1988;23:477–84.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1:1–94.

Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):197–210.

Bullich S, Roé-Vellvé N, Marquié M, Landau SM, Barthel H, Villemagne VL, et al. Early detection of amyloid load using 18F-florbetaben PET. Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):67.

Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and tolerability of the γ-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. Arch Neurol. 2012;69(11):1430–40.

Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. Alzheimer's Dement (NY). 2018;4:195–214.

Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Maurage CA, Lebert F, et al. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. Neurology. 2002;59(3):398–407.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings J, Dekosky S, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118–27.

Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici G, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol. 2021;20(6):484–96.

Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2019;380(15):1408–20.

Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE-ε4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1149–56.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. CPMP/EWP/553/95 Rev.2; 2018.

Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. Brain. 2006;129:2856–66.

Englund H, Sehlin D, Johansson AS, Nilsson LN, Gellerfors P, Paulie S, et al. Sensitive ELISA detection of amyloid-β protofibrils in biological samples. J Neurochem. 2007;103:334–45.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format; 2006.

Food and Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry; 2018.

Food And Drug Administration. Clinical Review. BLA 761178. 2021.

Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. Arch Neurol. 2011 Nov;68(11):1404–11.

GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:88–106.

Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association. 2022;10.1002/alz.12694.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297(5580):353–6.

Hashimoto T, Serrano-Pozo A, Hori Y, Adams K, Takeda S, Banerji A, et al. Apolipoprotein e, especially apolipoprotein e4, increases the oligomerization of amyloid β peptide. J Neuriosci. 2012;32(43):15181–92.

Hori Y, Hashimoto T, Nomoto H, Hyman BT, Iwatsubo T. Role of apolipoprotein E in ß amyloidogenesis: isoform-specific effects on protofibril to fibril conversion of Aβ in vitro and brain a deposition in vivo. J Biol Chem. 2015;290:15163–74.

ICH E9 (R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. 2019.

Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, et al. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. Arch Neurol. 2012 Mar;69(3):368–72.

Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. Alzheimers Dement. 2018;14(8):1077–87.

Ising C, Stanley M, Holtzman DM. Current Thinking on the Mechanistic Basis of Alzheimer's and Implications for Drug Development. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(5):469–71.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen, RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer’s disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013;12(2):207–16.

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535–62.

Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer’s disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer’s dementia. Nat Med. 2020;26(3):379–86.

Kaplow JM, Kusnetov G, Mastroeni D, Navia B, Kumar N, Biscaro B, et al. Microglial involvement and amyloid reduction with BAN2401/mAb158, a monoclonal antibody with high selectivity for protofibrils: In vitro and ex vivo analyses. Alzheimers Dement. 2013;807–8.

Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer’s disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. Lancet Neurol. 2020;19(5):422–33.

Khalil M, Teunissen C, Otto M, Piehl F, Sormani M, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nature Reviews, Neurology. 2018;14:577–89.

Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y, Jackson EN, et al. The PrecivityAD™ test: Accurate and reliable LC-MS/MS assays for quantifying plasma amyloid beta 40 and 42 and apolipoprotein E proteotype for the assessment of brain amyloidosis. Clin Chim Acta. 2021; 519:267–75.

Koffie RM, Hashimoto T, Tai HC, Kay KR, Serrano-Pozo A, Joyner D, et al. Apolipoprotein e4 effects in Alzheimer's disease are mediated by synaptotoxic oligomeric amyloid-β. Brain. 2012;135(7):2155–68.

Kvartsberg H, Duits FH, Ingelsson M, Andreasen N, Öhrfelt A, Andersson K, et al. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015;11(10):1180–90.

Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid β oligomers. J Neurosci 2004;24:10191–200.

Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, et al. Aβ oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. J Neurosci 2007;27:796–807.

Landau S, Fero A, Baker S, Koeppe R, Mintun M, Chen K, et al. Measurement of longitudinal β-amyloid change with 18F-florbetapir PET and standardized uptake value ratios. J Nucl Med. 2015;56(4):567–74.

Leonenko G, Shoai M, Bellou E, Sims R, Williams J, Hardy J, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Genetic risk for Alzheimer disease is distinct from genetic risk for amyloid deposition. Ann Neurol. 2019;86:427–35.

Mathis CA, Price JC, Klunk WE, Weissfield L, McNamee R, Wolk DA, et al. Longitudinal PIB measures in control, MCI, and AD subjects. J Nucl Med. 2008;49:35P.

Mattsson N, Insel PS, Palmqvist S, Portelius E, Zetterberg H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease. EMBO Mol Med. 2016;8(10):1184–96.

Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. JAMA Neurol. 2017;74(5):557–66.

Mattsson N, Groot C, Jansen WJ, Landau SM, Villemagne VL, Engelborghs S, et al. Prevalence of the apolipoprotein E ε4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(7):913–24.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263–9.

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD003154.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021;384(18):1691–704.

Musiak ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space, and "Wingmen". Nat Neurosci. 2015;18:800–6.

Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature. 2018;554(7691):249–54.

Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsel C, et al. 2001. The "arctic" app mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Aβ protofibril formation. Nat. Neurosci. 2001;4(9):887–93.

Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016;15:673–84.

Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2017;9(1):95.

Pascoal TA, Shin M, Kang MS, Chamoun M, Chartrand D, Mathotaarachchi S, et al. In vivo quantification of neurofibrillary tangles with [18F]MK-6240. Alzheimers Res Ther. 2018;10(1):74. doi: 10.1186/s13195-018-0402-y.

Roé-Vellvé N, Bullich S, Marquie M, Barthel H, Villemagne VL, Sanabria A, et al. Quantitative thresholds for 18F-florbetaben PET for the detection of low amyloid load: Alzheimers Dement. 2020;16(S5).

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984;141(11):1356–64.

Rowe CC, Doré V, Jones G, Baxendale D, Mulligan RS, Bullich S, et al. 18 F-Florbetaben PET beta-amyloid binding expressed in Centiloids. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(12):2053–9.

Rowe CC, Amadoru S, Dore V, McLean C, Hinton,F, Shepherd C, et al. Correlation of amyloid PET expressed in centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14:P634.

Sabbagh M, Van Dyck CH. Response to: Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. N Engl J Med. 2023 Jan 4. doi: 10.1056/NEJMc2215907.

Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett, P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease [published online ahead of print, 2021 Nov 22]. JAMA Neurol. 2021;10.1001/jamaneurol.2021.4161.

Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. Alzheimer's Res Ther. 2019;11(1)27:1–12.

Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology. 2019;93(17):e1647–59.

Selkoe DJ. The Therapeutics of Alzheimer's Disease: Where We Stand and Where We Are Heading. Ann Neurol. 2013;74(3):328–36.

Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu F. Impact of Anti-amyloid-β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. Front Aging Neurosci. 2022;14(870517).

Shughrue PJ, Acton PJ, Breese RS, Zhao W-Q, Chen-Dodson E, Hepler RW, et al. Anti-ADDL antibodies differentially block oligomer binding to hippocampal neurons. Neurobiol Aging. 2010;31(2):189–202.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280–92.

Swanson CJ, Kaplow J, Mastroeni D, Rogers J, Waara ER, Navia B, et al. Pharmacology of BAN2401: A Monoclonal Anitbody Selective for Aβ Protofibrils. Alzheimer's Association International Conference. 2013.

Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. Alzheimers Res Ther. 2021;13:80.

Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. Nat Med. 2020;26(3):387–97.

Townsend M, Shankar GM, Mehta T, Walsh DM, Selkoe DJ. Effects of secreted oligomers of amyloid beta-protein on hippocampal synaptic plasticity: a potent role for trimers. J Physiol. 2006;572(2):477–92.

Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjödahl J, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid-β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. J Alzheimers Dis. 2015;43(2):575–88.

Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, Bastin C, Triau E, et al. 18F flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. A Phase 2 trial. Ann Neurol. 2010;68:319–29.

Van Dyck CH. Anti-Amyloid-β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Biol Psychiatry. 2018;83:311–9.

Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2022;29:doi:10.1056/NEJMoa2212948.

Villemagne V, Pike K, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal Assessment of Abeta and cognition in Aging and Alzheimer Disease. Ann Neurol. 2011;69:181–92.

Wang SS, Becerra-Arteaga A, Good TA. Development of a novel diffusion-based method to estimate the size of the aggregated Abeta species responsible for neurotoxicity. Biotechnol Bioeng. 2002;80(1):50–9.

Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic Approaches for Alzheimer's Disease. Neuron. 2015;85(6):1162–76.

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 29 年度国内基盤技術調査報告書「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）に関する医療ニーズ調査」. 2017 年度.

厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書. 2013.

日本核医学会，日本認知症学会，日本神経学会 編. アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン改訂第 2 版. 2017.

日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン. 2017

# 目次

2.7.6. 個々の試験のまとめ .....6
2.7.6.1 BAN2401-A001-101（軽度から中等度のアルツハイマー病による認知症患者を対象に，レカネマブの静脈内投与時の安全性，忍容性，免疫原性，薬力学効果及び薬物動態の検討を目的とした，無作為化二重盲検プラセボ対照，用量漸増単回投与及び反復投与試験） .....8
2.7.6.2 BAN2401-J081-104（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度アルツハイマー病による認知症患者を対象としたレカネマブの反復静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，免疫原性，薬力学的効果の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験） .....22
2.7.6.3 BAN2401-G000-201 Core Study（早期アルツハイマー病患者を対象にレカネマブの安全性，忍容性及び有効性を評価する，プラセボ対照二重盲検並行群間比較ベイズ流反応適応的無作為化デザイン用量設定試験） .....33
2.7.6.4 BAN2401-G000-201 非盲検継続投与期（早期アルツハイマー病患者を対象にレカネマブの安全性，忍容性及び有効性を評価する非盲検継続投与期） .....66
2.7.6.5 BAN2401-G000-301 Core Study（早期アルツハイマー病患者を対象に，レカネマブを 18 ヵ月間投与した際の安全性及び有効性を検証することを目的とした，プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験） .....146
2.7.6.6 BAN2401-G000-301 非盲検継続投与期（早期アルツハイマー病患者を対象にレカネマブの安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与期） .....172
2.7.6.7 BAN2401-A001-004（健康成人を対象にレカネマブの単回皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした，無作為化非盲検並行群間比較試験） .....213
2.7.6.8 付録 .....219

**個々の試験のまとめの略号一覧表**

| 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 |
| ADAS-Cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale | — |
| ADAS-Cog14 | Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks | — |
| ADCOMS | Alzheimer's Disease Composite Score | — |
| ADCS MCI-ADL | Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment | — |
| AD-D | Alzheimer's disease dementia | アルツハイマー病による認知症 |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| APOE4 | apolipoprotein E ε4 variant/ apolipoprotein E4 allele | アポリポタンパク E4 変異体/ ε4 対立遺伝子 |
| ARIA | amyloid-related imaging abnormalities | アミロイド関連画像異常 |
| ARIA-E | amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion | アミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留 |
| ARIA-H | amyloid-related imaging abnormality-cerebral microhemorrhage | アミロイド関連画像異常-脳微小出血 |
| | amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage | アミロイド関連画像異常-出血 |
| AUC | area under the concentration-time curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-t)}$ | area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration | 投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-inf)}$ | area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time | 投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-x)}$ | area under the concentration-time curve from zero time to fixed time point x | 投与時から x 時間後までの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0-\tau)}$ | area under the concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing | 反復投与時の投与間隔ごとの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{ss}$ | steady-state area under the curve | 定常状態における濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| C-CASA | Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment | — |
| CDR | Clinical Dementia Rating | — |
| CDR-SB | Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes | — |
| CL | total clearance | 全身クリアランス |

| 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） |
|---|---|---|
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CRF | case report form | 症例報告書 |
| CRP | C-reactive protein | C 反応性タンパク |
| CRR | Cognitive Rate Ratio | — |
| CSD | clinically significant difference | 臨床的に意味のある差 |
| 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 |
| $C_{av}$ | average concentration | 平均濃度 |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration | 最高濃度 |
| $C_{ss,av}$ | steady-state average concentration | 定常状態における平均濃度 |
| $C_{ss,max}$ | steady-state maximum concentration | 定常状態における最高濃度 |
| DLT | dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DSMB | drug safety monitoring board | 安全性データモニタリング委員会 |
| ECLIA | electrochemiluminescence immunoassay | 電気化学発光免疫測定 |
| $ED_{90}$ | The dose regimen with at least 90% of the maximum effective dose treatment effect | 治療効果が最大となる用量での治療効果の 90%以上となる用法用量 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| EQ-5D-5L | European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level version | — |
| F | absolute bioavailability | 絶対的バイオアベイラビリティ |
| FAQ | Functional Assessment Questionnaire | — |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | United States Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FLAIR | fluid attenuating inversion recovery | 水抑制 T2 強調 |
| FT3 | free triiodothyronine | 遊離トリヨードサイロニン |
| FT4 | free thyroxine | 遊離サイロキシン |
| GDS | Geriatric Depression Scale | — |
| GFAP | glial fibrillary acidic protein | グリア線維性酸性タンパク質 |
| GRE | Gradient Recalled Echo | グラジエントエコー法 |
| hCG | human chorionic gonadotropins | ヒト絨毛性ゴナドトロピン |
| HIV | human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| HRQoL | health-related quality of life | 健康関連 QOL |
| IMC | interim monitoring committee | 中間モニタリング委員会 |
| iADRS | integrated Alzheimer's Disease Rating Scale | — |
| IP-LC-MS/MS | immunoprecipitation liquid chromatography with tandem mass spectrometry | 免疫沈降-液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 |
| IxRS | interactive voice and web response system | 双方向音声/web 応答システム |

| 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） |
|---|---|---|
| LC-MS/MS | liquid chromatography with tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 |
| MAD | multiple ascending dose | 用量漸増反復投与 |
| MCI due to AD | mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease | アルツハイマー病による軽度認知障害 |
| MMRM | mixed-effects model with repeated measures | 経時的反復測定データに対する混合効果モデル |
| MMSE | Mini-Mental State Examination | — |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像法 |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events | 米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準 |
| NfL | neurofilament light chain | ニューロフィラメント軽鎖 |
| NIA-AA | National Institute on Aging-Alzheimer's Association | 米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会 |
| OLE | open-label extension | 非盲検継続投与 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PET | positron emission tomography | 陽電子放出断層撮影 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPS | per protocol analysis set | 治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| p-tau181 | human tau protein phosphorylated at threonine in position 181 | リン酸化タウ 181 |
| PT-INR | prothrombin time-international normalized ratio | プロトロンビン時間-国際標準比 |
| QOL-AD | Quality of Life in Alzheimer's Disease | — |
| QT | QT interval | QT 間隔 |
| QTcF | heart rate corrected-QT 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 |
| SAS | Safety Analysis Set | 安全性解析対象集団 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| SUVr | standard uptake value ratio | — |
| SUVrWC | SUVr calculated from reference region whole cerebellum mask | 全小脳を参照領域として算出した SUVr |
| SUVrSWM | SUVr calculated from reference region subcortical white matter | 皮質下白質を参照領域として算出した SUVr |
| $t_{½}$ | terminal elimination phase half-life | 最終消失半減期 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与後に発現した有害事象 |
| TEMAV | treatment-emergent markedly abnormal laboratory value | 治験薬投与後に認められた顕著な臨床検査異常値 |
| TSH | thyroid stimulating hormone | 甲状腺刺激ホルモン |
| t-tau | total tau | 総タウ |

| 略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| $t_{max}$ | time at which the highest drug concentration occurs | 最高濃度到達時間 |
| $V_d$ | volume of distribution | 分布容積 |
| vMRI | volumetric magnetic resonance imaging | 体積磁気共鳴画像法 |
| VHP | Voluntary Harmonisation Procedure | — |
| WMS-IV LM II | Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II | — |
| WMS-R | Wechsler Memory Scale-Revised | — |
| ZBI | Zarit Burden Interview | — |

## 2.7.6. 個々の試験のまとめ

**臨床試験一覧表**

| 治験名<br>治験の種類 | 実施国 | 治験実施<br>計画書番号 | 報告書を<br>添付した場所 | 治験の目的<br>（主要，副次） | 治験デザイン及び<br>対照の種類 | 治験薬，用量<br>投与方法，投与経路 | 投与<br>例数 | 対象<br>被験者 | 投与期間 | 治験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 101 試験<br>第 1 相<br>（参考資料） | 外国 | BAN2401-<br>A001-101 | 5.3.4.2.1<br>5.3.4.2.2 | 安全性<br>薬物動態<br>免疫原性<br>薬力学 | 無作為化二重盲検，<br>プラセボ対照 | ＜用量漸増単回投与＞<br>レカネマブ（0.1，0.3，1，3，10 及び 15 mg/kg）又はプラセボを点滴静脈内投与 | 48 | 軽度から中等度の AD-D | 単回 | 完了<br>完全な報告書 |
| | | | | | | ＜用量漸増反復投与＞<br>• レカネマブ（0.3，1 及び 3 mg/kg）又はプラセボを 4 週ごとに点滴静脈内投与（計 4 回）<br>• レカネマブ 10 mg/kg 又はプラセボを隔週ごとに点滴静脈内投与（計 7 回） | 32 | | 3 ヵ月間 | |
| 104 試験<br>第 1 相<br>（評価資料） | 国内 | BAN2401-<br>J081-104 | 5.3.4.2.3<br>5.3.4.2.4<br>5.3.4.2.5 | 安全性<br>薬物動態<br>免疫原性<br>薬力学 | 無作為化二重盲検，<br>プラセボ対照 | レカネマブ（2.5，5 及び 10 mg/kg）又はプラセボを点滴静脈内投与（初回投与後に 6 週間休薬し，その後隔週ごとに計 5 回投与） | 24 | MCI due to AD 及び軽度 AD-D | 14 週間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 201 試験<br>Core Study<br>第 2 相<br>（評価資料） | 国際共同 | BAN2401-<br>G000-201 | 5.3.5.1.1<br>5.3.5.1.2 | 有効性<br>安全性<br>薬力学 | 反応適応的無作為化二重盲検，プラセボ対照 | ＜隔週投与＞<br>レカネマブ（2.5，5 又は 10 mg/kg）又はプラセボを隔週ごとに点滴静脈内投与<br>＜月 1 回投与＞<br>レカネマブ（5 又は 10 mg/kg）を月 1 回点滴静脈内投与（レカネマブとプラセボをそれぞれ交互に隔週ごとに投与） | 854 | 早期 AD | 18 ヵ月間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 201 試験<br>非盲検継続投与期<br>第 2 相<br>（評価資料） | 国際共同 | BAN2401-<br>G000-201 | 5.3.5.1.3<br>5.3.5.1.8 | 安全性<br>有効性<br>薬力学 | オープン | レカネマブ 10 mg/kg を隔週ごとに点滴静脈内投与 | 180 | 早期 AD | 最大 60 ヵ月間 | 実施中<br>簡略化された報告書 |
| 301 試験<br>Core Study<br>第 3 相<br>（評価資料） | 国際共同 | BAN2401-<br>G000-301 | 5.3.5.1.4 | 有効性<br>薬力学<br>安全性<br>薬物動態 | 無作為化二重盲検，<br>プラセボ対照 | レカネマブ 10 mg/kg 又はプラセボを隔週ごとに点滴静脈内投与 | 1795[a] | 早期 AD | 18 ヵ月間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 301 試験<br>非盲検継続投与期<br>第 3 相<br>（評価資料） | 国際共同 | BAN2401-<br>G000-301 | 5.3.5.1.5 | 安全性<br>有効性<br>薬力学 | オープン | レカネマブ 10 mg/kg を隔週ごとに点滴静脈内投与 | 964[b] | 早期 AD | 最大 48 ヵ月間 | 実施中<br>簡略化された報告書 |

| 治験名<br>治験の種類 | 実施国 | 治験実施<br>計画書番号 | 報告書を<br>添付した場所 | 治験の目的<br>（主要，副次） | 治験デザイン及び<br>対照の種類 | 治験薬，用量<br>投与方法，投与経路 | 投与<br>例数 | 対象<br>被験者 | 投与期間 | 治験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 004 試験<br>第 1 相<br>（参考資料） | 外国 | BAN2401-A001-004 | 5.3.1.1.1 | 絶対的バイオアベイラビリティ<br>薬物動態<br>安全性 | 無作為化，オープン | レカネマブ 10 mg/kg を単回点滴静脈内投与<br>レカネマブ 700 mg を単回皮下投与 | 59 | 健康成人 | 単回 | 完了<br>完全な報告書 |

AD = Alzheimer's disease, AD-D = Alzheimer's disease dementia, MCI due to AD = mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease.
a:　中国の投与例数は除く
b:　2022 年 4 月 15 日のデータカットオフ時点での非盲検継続投与期（OLE 期）の投与例数

### 2.7.6.1 BAN2401-A001-101（軽度から中等度のアルツハイマー病による認知症患者を対象に，レカネマブの静脈内投与時の安全性，忍容性，免疫原性，薬力学効果及び薬物動態の検討を目的とした，無作為化二重盲検プラセボ対照，用量漸増単回投与及び反復投与試験）

……（添付資料 5.3.4.2.1，5.3.4.2.2）

#### 2.7.6.1.1 治験方法

##### 2.7.6.1.1.1 治験概要

実施医療機関

15 施設（米国）

公表文献

なし

治験期間

2010 年 8 月 31 日～2012 年 9 月 13 日

治験のフェーズ

第 1 相

目的

主要目的：

＜用量漸増単回投与＞

- 軽度から中等度のアルツハイマー病による認知症（AD-D）患者にレカネマブを単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する
- AD-D 患者の血清中及び脳脊髄液（CSF）中のレカネマブの薬物動態を評価する
- AD-D 患者にレカネマブを単回静脈内投与した際の免疫原性（血清中抗レカネマブ抗体［ADA］の発現）を評価する

＜用量漸増反復投与＞

- AD-D 患者にレカネマブを月 1 回投与で 4 回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する
- AD-D 患者にレカネマブの最高用量を隔週投与で 7 回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する
- AD-D 患者にレカネマブを月 1 回投与で 4 回，又は隔週投与で 7 回静脈内投与した際の血清中及び CSF 中のレカネマブの薬物動態を評価する
- レカネマブを月 1 回投与で 4 回，又は隔週投与で 7 回静脈内投与した際のアミロイドβ（Aβ）プロトフィブリル，Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-x)を含む CSF 中又は血漿中バイオマーカーに対する効果を評価する
- AD-D 患者にレカネマブを月 1 回投与で 4 回，又は隔週投与で 7 回静脈内投与した際の免疫

原性（ADA の発現）を評価する

副次目的：

- 用量漸増単回投与（SAD）コホートで，レカネマブを単回静脈内投与した際の Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-x)等の血漿中バイオマーカーに対する効果を評価する

探索的目的：

- 用量漸増反復投与（MAD）コホートで，レカネマブを月 1 回投与で 4 回，又は隔週投与で 7 回静脈内投与した際の AD-D 患者の診断又は疾患進行に関連する可能性のある CSF 中バイオマーカー（総タウ［t-tau］，リン酸化タウ 181［p-tau181］を含むがこれらに限定されない）に対する効果を評価する
- レカネマブを単回及び反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性に関して，アポリポタンパク E4 変異体（*APOE4*）の遺伝子型による違いを評価する
- MAD コホートでレカネマブを反復静脈内投与した際の Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale（ADAS-Cog）を指標とした認知機能に対する効果を評価する

<u>治験方法</u>

治験担当医師により軽度から中等度の AD-D と診断された患者を対象とした。

SAD：

本治験の SAD パートは多施設共同，連続コホート，用量漸増単回投与試験であり，6 つのコホート（SAD1，SAD2，SAD3，SAD4，SAD5 及び SAD6）で構成され，各コホート 8 例の軽度から中等度の AD-D 患者（計 48 例）を対象とした。本治験はスクリーニング期とベースライン期を含む無作為化前期間，並びに無作為化後期間で構成された。

スクリーニング期（Day –60～Day –5）では，全ての被験者に対して非造影脳磁気共鳴画像法（MRI）検査を実施した。また，スクリーニング期の MRI 評価結果を，治験薬投与後の変化を評価する際のベースラインとして用いた。MRI 検査手順の詳細は Imaging Charter and Imaging Acquisition Guidelines に規定した。

無作為化前期間の終了時，適格な被験者をレカネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 3：1 の比で無作為に割り付け，治験薬を 60～75 分間かけて単回静脈内投与した。投与群は，段階的に用量漸増単回投与する 6 つのコホート（0.1，0.3，1.0，3.0，10.0 及び 15.0 mg/kg）で構成された。

＜被験者への投与方法＞

各用量の最初の 4 例には，少なくとも 24 時間ずつ間隔を空けて治験薬を投与することとした。これら最初の 4 例の無作為化では，3 例に実薬，1 例にプラセボが投与されるように設定した。その他の 4 例には同日に治験薬を投与することとした。治験担当医師又はその代理は，治験薬投与が完了した被験者の安全性及び忍容性を確認の上，以降の各被験者への治験薬投与の可否を判断すると規定した。

治験依頼者が治験担当医師又はその代理と協議し，次コホートへの移行可否を判断する前に，血管原性脳浮腫，脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症，又は治験薬投与後に発現した症候性の脳

微小出血を含む新たな限局性病変を確認するため，投与後3週に非造影脳MRI検査（及び報告）を実施するとともに，投与後4週間は各被験者を観察することとした。また，投与後3ヵ月及び最終Visit（投与後6ヵ月［最終Visitを投与後3ヵ月と規定したSAD6を除く］又は早期中止時）並びに臨床上必要な場合，MRI検査を実施することとした。

次コホートへの移行可否を判断するため，治験依頼者及び治験担当医師が完了コホートのデータをレビューする際，必要に応じて非盲検化することを可とした。

MAD：

本治験のMADパートは，多施設共同，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，連続コホート，用量漸増反復投与試験であり，軽度から中等度のAD-D患者を対象とした。3つのコホート（MAD1，MAD2及びMAD3）では各コホート8例（計24例）に治験薬を4週間に1回（合計4回）投与し，さらに，MAD4コホートでは8例に治験薬を2週間に1回（合計7回）投与することとした。

スクリーニングの手順はSADパートと同様とした。無作為化前期間の終了時，適格な被験者をレカネマブ群又はプラセボ群のいずれかに3：1の比で無作為に割り付け，治験薬を60～75分間かけて静脈内投与した。最初の3つのコホート（MAD1，MAD2及びMAD3）において治験薬を4週間に1回投与する用法は，約28日の推定半減期に基づき設定した。その後，MAD1，MAD2及びMAD3コホートからの予備的モデリングデータ並びにその他入手可能なデータに基づき，推定半減期を3～4日へと修正し，4番目のMADコホート（MAD4）では，投与頻度を増やして隔週で治験薬を投与することとした。

投与群は，各コホート8例（6例：実薬，2例：プラセボ）の4つのコホート（0.3，1及び3 mg/kg：4週間に1回投与で合計4回，10 mg/kg：2週間に1回投与で合計7回）で構成され，段階的に用量漸増し反復静脈内投与することとした。SADパートで該当する同一用量（コホート）及び次に高い用量の安全性を少なくとも4週間評価した後，MADパートの最初の用量（コホート）を開始すると規定した。

SAD及びMAD：

全ての被験者は実施医療機関に入院し，各SADコホートの単回投与後及び各MADコホートの初回投与後に少なくとも1日間入院観察することとした。MADコホートの2回目投与以降は最終投与時を除き，全ての被験者について投与後少なくとも8時間，実施医療機関で十分な観察を行うこととした。MADコホートでは，治験薬の最終投与，CSF検査及び安全性確認のため，被験者は実施医療機関に約2日間再入院すると規定した。被験者の安全性，新たな有害事象の発現又は未回復の有害事象，及び併用薬の変更の有無をモニタリングするため，実施医療機関の担当者はSADコホートの単回投与及びMADコホートの初回投与約48時間後に被験者に電話で連絡するとともに，その後も規定の間隔で電話によるフォローアップを継続することとした。

＜投与開始時及び用量漸増時の規定＞

MAD1，MAD2及びMAD3コホートの場合，各コホートの2回目及び3回目の投与前には，前回投与から3週後に実施したMRI検査結果を確認し，その他の安全性評価についても2～4回

目の投与前に実施すると規定した。MAD1 及び MAD2 では 4 回目投与から約 90 日後及び 180 日後に，MAD3 では 4 回目投与から 90 日後までに安全性評価（MRI 検査を含む）を実施することとした。

MAD4 コホートの場合，3，5 及び 7 回目の投与前に，その約 1 週間前に実施した MRI 検査結果を確認するとともに，最終 MRI 検査を 7 回目投与から約 90 日後に実施すると規定した。その他の安全性評価についても 2～7 回目の反復投与の期間に実施することとした。

MAD パートの次用量のコホート移行に際しては，開始予定の MAD コホートの用量より少なくとも 1 つ高い用量レベルまでの SAD コホートから盲検化された安全性及び忍容性データ（投与後少なくとも 4 週間の全ての安全性データを含む），並びにそれまでに実施した MAD コホートの全ての盲検化された安全性及び忍容性データ（進行中の MAD コホートでの 2 回目投与完了後少なくとも 4 週間の全ての安全性データを含む）を注意深くレビューし，移行の可否を判断することとした。

投与期間中に MRI 検査で以下のいずれかの所見が確認された場合，各被験者への治験薬の投与を中止することとした。

- 血管原性脳浮腫
- 脳出血
- 脳表ヘモジデリン沈着症
- 治験薬投与後に発現した症候性の脳微小出血

MRI 検査で治験薬投与後に発現した無症候性の脳微小出血が確認され，投与中止を必要とする所見（血管原性脳浮腫，脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症，又は治験薬投与後に発現した症候性の脳微小出血）が認められない被験者は，治験薬投与の継続を可とした。

これらの所見が確認された被験者に対して，MRI 所見を認めた来院日から約 30 日後に安全性確認のために来院することを規定した。以降の来院スケジュールについては，治験依頼者のメディカルモニターと協議の上，治験担当医師の判断により個別に計画することを可としていたが，投与中止前の最終治験薬投与から 180 日後まで概ね 30～60 日ごとに来院することとした。

MRI 所見のほか，以下のいずれかの所見が認められた場合，各被験者への治験薬の投与を中止することとした。

- National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events（NCI-CTCAE）で定義された Grade1 又は Grade2 の過敏症反応（起立性低血圧の有無にかかわらない）が発現し，被験者が ADA を有していた場合
- NCI-CTCAE で定義された Grade3 以上の過敏症反応（起立性低血圧の有無にかかわらない）
- 髄膜脳炎と一致する症状
- C 反応性タンパク（CRP）及びフィブリノゲンの持続的な増加（ベースライン値と比較して 25%超）
- その他の用量制限毒性（DLT），又は治験担当医師，メディカルモニター及び治験依頼者が被験者の安全性を考慮して継続的な用量漸増又は投与を許容できないと判断した場合

同一コホートで投与中の 2 例以上の被験者に以下のいずれかの同一有害事象が発現し，当該有

害事象が治験薬投与に関連ありと判定された場合，同一コホート内で追加被験者への治験薬の投与は中断することとした。当該コホートにおける治験薬投与の再開は，追加のデータレビューと安全性確認の後，安全性に問題ないと判断された場合にのみ許容することとした。

- 脳 MRI 検査による血管原性脳浮腫の所見
- 脳 MRI 検査による脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症，又は治験薬投与後に発現した症候性の脳微小出血
- NCI-CTCAE による Grade3 以上の過敏症反応（起立性低血圧の有無にかかわらない）
- 髄膜脳炎と一致する症状
- CRP 及びフィブリノゲンの持続的な増加（ベースライン値と比較して 25%超）
- その他の DLT，又は治験担当医師，メディカルモニター及び治験依頼者が被験者の安全性を考慮して継続的な用量漸増又は投与を許容できないと判断した場合

#### 2.7.6.1.1.2 症例数

計画

SAD：軽度から中等度の AD-D 被験者 48 例

MAD：軽度から中等度の AD-D 被験者 32 例

解析対象

SAD：軽度から中等度の AD-D 被験者 48 例

MAD：軽度から中等度の AD-D 被験者 32 例

#### 2.7.6.1.1.3 診断，主な選択及び除外基準

軽度から中等度の probable AD-D と臨床的に診断された 50 歳以上の男性及び女性を本治験の対象とした。AD-D に対する治療（例：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬［AChEI］若しくはメマンチン，又はその両方）を行っている場合はベースラインの 12 週間以上前から用量を一定とし，その他の全ての処方薬剤に関してもベースラインの 4 週間以上前から用量を一定とする必要があると規定した。スクリーニング時に必要な Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアは 16～28 と設定した（ただし，最初の 2 つの SAD コホートでは MMSE スコアは 22 超と設定）。

主な除外基準の要約を以下に示す。

1. AD-D のほかに認知障害の一因の可能性となる神経学的疾患又は精神疾患を有する
2. 検査により占拠性脳病変が疑われるなど，臨床的に腰椎穿刺が禁忌である
3. スクリーニング前 12 ヵ月以内に一過性脳虚血発作，脳卒中又は発作の既往を有する
4. スクリーニング時の脳 MRI で AD-D 以外の認知症診断を示す可能性のある感染症，腫瘍，脳卒中又はその他の臨床的に重要な病変の所見が認められる
5. スクリーニング時の脳 MRI でその他の重要な病理学的所見を有する
6. 起立性低血圧を有する
7. コントロールされていない心血管疾患の既往を有する
8. 外来タンパク質に対する過敏症反応の既往を有する。アレルギー性鼻炎等のように鼻又は結膜症状に限定される臨床的症状を呈する外来タンパク質に対する過敏症反応は除外不要
9. MRI スキャンが禁忌である

10. ベースライン時又はベースライン前6ヵ月以内にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の自殺念慮に関する質問4又は5に「はい」と回答した，又は過去に自殺行動がある

#### 2.7.6.1.1.4 治験薬

被験薬の用量，投与方法及びバッチ番号

被験薬のレカネマブ（ロット番号：[redacted]）は，1 ガラスバイアル（10 mL）中に[redacted]のレカネマブ，[redacted]を含む滅菌水溶液（pH[redacted]）である。被験薬を生理食塩水で希釈し，60～75分間かけて点滴静脈内投与した。

SAD：

SAD パートの用量は 0.1，0.3，1，3，10 及び 15 mg/kg とした。

MAD：

MAD パートの用量は月 1 回投与では 0.3，1 及び 3 mg/kg とし，隔週投与では 10 mg/kg とした。投与頻度は 0.3，1 及び 3 mg/kg では 4 週間に 1 回投与（合計 4 回）とし，10 mg/kg では 2 週間に 1 回投与（合計 7 回）とした。

対照薬の用量，投与方法及びバッチ番号

レカネマブに対応するプラセボ（ロット番号：[redacted]）を用いた。

#### 2.7.6.1.1.5 治験期間

SAD

- 無作為化前期間：最大 60 日間
- 無作為化後期間（フォローアップ期間を含む）：SAD1～SAD5（0.1～10 mg/kg）は 180 日間。SAD6（15 mg/kg）では 90 日間（3 ヵ月間）に短縮

被験者あたりの治験期間は，SAD1～SAD5 では約 8 ヵ月間，SAD6 では約 5 ヵ月間。

MAD

- 無作為化前期間：最大 60 日間
- 無作為化後期間：MAD1 及び MAD2（0.3 及び 1 mg/kg）は，3 ヵ月間の投与期間と 6 ヵ月間のフォローアップ期間。MAD3 及び MAD4（3 及び 10 mg/kg）は，3 ヵ月間の投与期間と 3 ヵ月間のフォローアップ期間

被験者あたりの治験期間は，MAD1 及び MAD2 では約 12 ヵ月間，MAD3 及び MAD4 では約 9 ヵ月間。

#### 2.7.6.1.1.6 評価項目

有効性

該当せず

薬物動態

SAD：

レカネマブの血清中濃度を測定するため，投与前，投与終了直後，投与終了後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間，Visit 4（Day 10），Visit 5（Day 21），Visit 6（Day 28），Visit 7（Day 90：SAD6 の最終 Visit），Visit 8（Day 180：SAD1～SAD5 の最終 Visit）及び早期中止 Visit（該当する場合）に血液検体（6 mL）を収集すると規定した。全ての薬物動態検体は，バイタルサイン測定後に収集することとした。

ADA の血清中濃度を測定するため，ベースライン（Day –1），Visit 5（Day 21），Visit 7（Day 90：SAD6 の最終 Visit），Visit 8（Day 180：SAD1～SAD5 の最終 Visit）及び早期中止 Visit（該当する場合）に血液検体（6 mL）を収集すると規定した。また，規定外 Visit にも血液検体を収集すると規定した。

レカネマブの CSF 中濃度を測定するため，SAD6（15 mg/kg）の最初の 4 例では Day 2 に，次の 4 例では Day 10 に CSF 検体（最大 10 mL）を収集することとした。

MAD：

4 週間に 1 回投与のコホート（MAD1～MAD3）では，血清中レカネマブ濃度を測定するため，各投与の投与前及び投与終了直後に血液検体（6 mL）を収集し，さらに 1 回目及び 4 回目の投与時には投与終了後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間にも検体を収集すると規定した。また，Visit 5（Day 21），Visit 7（Day 49），Visit 12（Day 175：MAD3 の最終 Visit），Visit 13（Day 264：MAD1 及び MAD2 の最終 Visit）及び早期中止 Visit（該当する場合）では，来院日の任意の時間に検体を収集すると規定した。また，規定外 Visit にも血液検体を収集すると規定した。

ADA の血清中濃度を測定するため，ベースライン（Day –1），Visit 5（Day 21），Visit 7（Day 49），Visit 10（Day 84［投与前］），Visit 12（Day 175：MAD3 の最終 Visit），Visit 13（Day 264：MAD1 及び MAD2 の最終 Visit）及び早期中止 Visit（該当する場合）で血液検体（10 mL）を収集すると規定した。また，規定外 Visit にも検体を収集すると規定した。

レカネマブの CSF 中濃度を測定するため，ベースライン（Day –1），MAD1～MAD3 の 4 回目投与（Visit 11，Day 85）から 24 時間後に CSF 検体（10 mL）を収集すると規定した。

隔週投与のコホート（MAD4）では，レカネマブの血清中濃度を測定するため，7 回目投与までの全ての投与前に血液検体（6 mL）を収集し，さらに 1 回目及び 7 回目の投与時には投与終了直後，投与終了後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間に検体を収集すると規定した。また，Visit 18（Day 98），Visit 19（Day 175）及び早期中止 Visit（該当する場合）並びに規定外 Visit では，来院日の任意の時間に血液検体を収集することとした。

レカネマブの CSF 中濃度を測定するため，MAD4 の最初の 4 例ではベースライン（Day –1）及び最終投与（Visit 17，Day 85）の 24 時間後に，MAD4 の次の 4 例ではベースライン（Day –1）及び最終投与から 14 日後（Visit 18，Day 98）に CSF 検体（最大 10 mL）を収集することとした。

薬力学

SAD：

血漿中 Aβ(1-40)，Aβ(1-42)，Aβ(1-x)及びその他の潜在的なバイオマーカーの測定のため，血液

検体（6 mL）を薬物動態評価と同じ時点で収集することとした。収集時点は，投与前，投与終了直後，投与終了後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間，並びに Visit 4（Day 10），Visit 5（Day 21），Visit 6（Day 28），Visit 7（Day 90：SAD6 の最終 Visit），Visit 8（Day 180：SAD1～SAD5 の最終 Visit），早期中止 Visit（該当する場合）である。検体はバイタルサイン測定後，MRI 検査準備前に収集することとした。

MAD：

4 週間に 1 回投与のコホート（MAD1～MAD3）では，血漿中 Aβ(1-40)，Aβ(1-42)，Aβ(1-x)及びその他の潜在的なバイオマーカーの測定のため，6 mL の血液検体を薬物動態評価と同じ時点で収集することとした。収集時点は，各投与の投与前及び投与終了直後，さらに 1 回目及び 4 回目の投与時には投与終了後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間に収集するとともに，Visit 5（Day 21），Visit 7（Day 49），Visit 12（Day 175：MAD3 の最終 Visit），Visit 13（Day 264，MAD1 及び MAD2 の最終 Visit）及び早期中止 Visit（該当する場合）では任意の時間に収集することとした。検体はバイタルサイン測定後，MRI 検査準備前に収集することとした。

バイオマーカーの測定のために CSF 検体（10 mL）を収集することとした。Aβ(1-40)，Aβ(1-42)，t-tau 及び p-tau181 の測定時点は，ベースライン（Day –1），MAD1～MAD3 の最終投与（Day 85）から 24 時間後とした。

隔週投与のコホート（MAD4）では，血漿中 Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及びその他のバイオマーカーを測定するため，血液検体（6 mL）を 1 回目（Day 1）及び 7 回目投与（Day 84）の投与前，投与終了直後，投与終了後 2，4，8 及び 24 時間に収集すると規定した。また，2 回目～6 回目投与の投与前及び投与終了後 2 時間，並びに Visit 19（Day 175）と早期中止 Visit（該当する場合）の任意の時間に収集することとした。検体はバイタルサイン測定後，MRI 検査準備前に収集することとした。

バイオマーカー（Aβ[1-40]，Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181，並びに Aβ プロトフィブリル又は凝集体）濃度の測定のため，MAD4 の最初の 4 例ではベースライン（Day –1）及び最終投与から 24 時間後（Visit 17，Day 85）に CSF 検体（10 mL）を収集すると規定した。MAD4 の次の 4 例ではベースライン（Day –1）及び最終投与から 14 日後（Visit 18，Day 98）に CSF 検体を収集し，評価することとした。

適切な測定系を確立できなかったため，プロトフィブリルバイオマーカーに対するレカネマブの効果は評価しなかった。

ファーマコゲノミクス/ファーマコジェネティクス

*APOE4* 変異体のジェノタイピング用の血液検体には，治験薬の初回投与前のベースラインで収集する全血検体を用いた。

安全性

安全性評価として，全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング及び記録，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）のモニタリング，定期的なバイタルサイン及び心電図の測定，身体所見，MRI 及び C-SSRS の評価を実施した。

免疫原性は，SAD 及び MAD コホートにおいて最終又は早期中止 Visit までの投与後の複数の時点で，ADA の有無を測定して評価した。さらに，本治験では炎症を観察するための特定の臨床検査を実施し，変化をモニタリングした。

安全性 MRI 評価は，SAD 及び MAD コホートで実施した。

その他

MMSE：全てのコホートでスクリーニング時に MMSE を選択基準の確認の一部として評価した。

ADAS-Cog：各 MAD コホートのベースライン及び各規定来院時に ADAS-Cog を評価した。

#### 2.7.6.1.1.7 分析法

バリデートされた測定法を用いてレカネマブ濃度及び ADA を測定した。適切な測定系を利用して，CSF 中 t-tau，CSF 中 p-tau181，血漿中 Aβ(1-40)，血漿中及び CSF 中 Aβ(1-42)並びに血漿中 Aβ(1-x)濃度を測定した。血漿中 Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-x)は血漿検体を用いて測定し，CSF 中 Aβ(1-42)，t-tau 及び p-tau181 は，CSF 検体を用いて測定した。ADA は血清検体を用いて測定した。

#### 2.7.6.1.1.8 解析手法

登録例は文書同意を取得した全ての被験者と定義した。解析用に次のとおり解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬が投与され，安全性データが一点以上ある被験者の集団
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，一点以上の薬物動態パラメータを算出することが可能な薬物動態データを有する被験者の集団。薬物動態パラメータを算出するのに不適切な治験実施計画書からの重大な逸脱又はその他の問題が認められた被験者をデータベースロック前に特定し，PK 解析対象集団から除外の上，その旨を総括報告書中に記載することとした
- PD 解析対象集団：治験薬を投与され，一点以上のバイオマーカー評価項目を算出することが可能な薬力学データを有する被験者の集団

SAS を用いて，血清中及び CSF 中の各レカネマブ濃度の一覧表を作成した。PK 解析対象集団を用いて，血清中及び CSF 中のレカネマブ濃度の要約，並びに薬物動態パラメータの要約と解析を実施した。PD 解析対象集団を用いて，CSF 中及び血漿中のバイオマーカーの要約と解析を実施した。

中間解析

正式な中間解析は実施しなかった。管理上の目的で，全ての SAD コホート及び MAD コホート 1～3 の全てのデータは，これらのコホートが完了した際に非盲検化した。薬物動態/薬力学データは，別途担当チームによる解析のため非盲検化した。

有効性の解析
該当せず。

薬物動態の解析
ノンコンパートメント解析により，レカネマブの血清中濃度-時間データを用いて，$C_{max}$，$t_{max}$，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$t_{½}$，CL 及び $V_d$ の薬物動態パラメータを算出した。追加の薬物動態パラメータは適宜決定した。

薬力学の解析
SAD コホートでは血漿中 Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-x)濃度を評価し，MAD コホートでは血漿中 Aβ(1-40)及び Aβ(1-42)濃度を評価し，データを図示した。
SAD コホートでは，血漿中 Aβ(1-40)，Aβ(1-42)及び Aβ(1-x)濃度の要約統計量をコホートごとに算出した。MAD コホートでは，CSF 中及び血漿中の Aβ(1-42)，t-tau 及び p-tau181 濃度の要約統計量をコホートごとに算出した。
血漿中バイオマーカーの変化量と用量との関連性を評価した。

薬物動態-薬力学の解析
血清中及び可能な場合は CSF 中のレカネマブ濃度と，血漿中 Aβ(1-40)，CSF 中の Aβ(1-42)，t-tau，p-tau181 及び tau/Aβ(1-42)比の間で薬物動態-薬力学の関連性を評価した。

安全性の解析
評価した安全性データには有害事象，臨床検査結果，バイタルサイン，抗薬物抗体（ADA）検査の結果，C-SSRS 結果及び心電図のほか，脳 MRI 検査を含めた。

症例数の設定根拠
正式な症例数設計は実施していない。本治験の症例数は，薬物動態プロファイルの特定及び安全性評価に十分な症例数であると判断した。

### 2.7.6.1.2 結果
#### 2.7.6.1.2.1 被験者の内訳
本治験参加のため合計 215 例に対してスクリーニングを実施した。このうち，135 例はスクリーニング脱落し 80 例が無作為化され，48 例は SAD コホートで，32 例は MAD コホートで治験薬を投与された。
被験者の多くは，White であり，Not Hispanic であった。レカネマブ群全体の年齢の平均値は，SAD コホートで 70.9 歳，MAD コホートで 70.0 歳であった。レカネマブ群全体の MMSE スコアの平均値（標準偏差）は，SAD コホートで 23.8（3.33），MAD コホートで 23.3（3.33）であった。

#### 2.7.6.1.2.2 有効性の結果
該当せず。

#### 2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果

SAD コホートの血清中レカネマブの $t_{max}$ の中央値は，投与開始後約 1.78～2.20 時間であった。レカネマブ濃度測定が可能な治験薬投与後の測定ポイント数が限られていたため，レカネマブの半減期の平均値はより高用量を投与された被験者のみ推定可能であった。半減期の平均値は 10 及び 15 mg/kg でそれぞれ 165 時間（6.9 日）及び 174 時間（7.3 日）であった。

MAD コホートでは，レカネマブを月 1 回 0.3～3 mg/kg（MAD1～MAD3）で最大 4 回投与した際及び隔週で 10 mg/kg（MAD4）を最大 7 回投与した際，血清中レカネマブの $t_{max}$ の中央値は，投与開始後 1.61～2.32 時間であった。Day 1 後のレカネマブの半減期の平均値は，約 105～133 時間（4.4～5.5 日）であり SAD コホートの半減期と同様であった。

0.3～3 mg/kg を月 1 回 4 回反復投与後の血清中のレカネマブの累積は最小限あるいは全く認められず，半減期の値と矛盾しなかった。MAD1（0.3 mg/kg）の 2～4 回目の投与前の最低濃度は定量下限を下回っていた。

MAD2（1 mg/kg）コホートの 3 回目及び 4 回目の投与前の最低濃度は，それぞれ 0.485 及び 0.775 μg/mL であった。MAD3（3 mg/kg）コホートの同様のポイントでの最低濃度は 1.74 及び 2.06 μg/mL であった。MAD4（10 mg/kg の隔週投与で 84 日間）では，7 回投与のうちの 3 回目投与後（約 6 週間後）に定常状態に達した。MAD4 コホートの 4～7 回目の投与にかけて定常状態で観察された最低濃度は約 40 μg/mL であった。AUC（7 回目投与の $AUC_{(0-\tau)}$/1 回目投与の $AUC_{(0-\tau)}$）に基づき算出された累積係数は 1.39 であった。

$C_{max}$ の平均値は，SAD コホートと MAD1～MAD4 コホートで同一用量を初回投与したときと同様であった。また，MAD1～MAD3 コホートにおいて Day 1 及び Day 84 の $C_{max}$ の平均値は同様であり，これらのコホートでのレカネマブの反復投与によりほぼ累積しないという結果と一致していた。MAD4 コホートの 7 回目投与では，Day 1 に比べて Day 84 の $C_{max}$ の平均値が約 15%高く，レカネマブを隔週で反復投与したときわずかに累積するという結果と一致していた。

レカネマブの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-24)}$ の平均値は，レカネマブの用量増加に概ね比例して上昇した。この比例関係は，単回投与時の 0.3～15 mg/kg の範囲並びに月 1 回反復投与時の最終投与後（4 回目）の 0.3～3 mg/kg の範囲で認められた。

SAD6 コホート及び MAD1～MAD3 コホートにおける CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率（%）の平均値は 0.04%～0.076%であった。ただし，SAD6（15 mg/kg）コホートの 1 例では，投与後 10 日時点に外れ値（0.81%）が認められた。MAD4（10 mg/kg 隔週）コホートにおける CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率の平均値は，7 回目投与から 24 時間後（Day 85）で 0.13%，7 回目投与から 14 日後（Day 98）で 0.29%であった。3 例（7 回目投与から 24 時間後：1 例，7 回目投与から 14 日後：2 例）では比率が 0.30%を超えており，この高い比率はレカネマブの投与時点とは関連がなかった。

#### 2.7.6.1.2.4 薬力学の結果

MAD コホートの被験者における血漿中 Aβ(1-40)濃度は，レカネマブの各用量の投与後数時間以内にベースラインと比べて上昇した。血漿中 Aβ(1-40)濃度の上昇は MAD4 コホートで最大であった（最終投与の投与終了後 4 時間にベースラインと比べて最大 119%上昇）。同様に，血漿中 Aβ(1-42)濃度は，レカネマブの投与後にベースラインと比べて上昇し，MAD4 コホートで最大の

上昇を示した（投与終了後 2 時間にベースラインと比べて最大 188%上昇）。血清中レカネマブ濃度の低下とともに，血漿中 Aβ(1-40)及び Aβ(1-42)に対するレカネマブの効果は減少した。

MAD2～MAD4 コホートでは，プラセボ群と比較して CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau 又は p-tau181）に対するレカネマブの明確な治療効果は認められなかった。

CSF 中の Aβ プロトフィブリルに対するレカネマブ反復投与の効果を評価する予定であったが，適切な測定方法を確立できなかったためこれらのデータは得られなかった。

ADAS-Cog を用いて評価したレカネマブの効果を一覧表で示したが，集計は実施しなかった。

#### 2.7.6.1.2.5 安全性の結果

治験期間中，死亡及び投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は，SAD コホートのプラセボ群で 1 例，1，3 及び 15 mg/kg 群で各 1 例，並びに MAD1 コホートの 0.3 mg/kg 群で 1 例に認められた。SAD3 コホートの 1 mg/kg 群で認められた重篤な有害事象のみが，レカネマブと関連ありと判定された。SAD コホート全体の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率は，レカネマブ群で 55.6%，プラセボ群で 66.7%であり概ね同様であった。MAD コホート全体の TEAE 発現率は，レカネマブ群で 62.5%，プラセボ群で 75.0%であった。レカネマブの用量増加に伴って TEAE の発現率が増加する傾向は示唆されなかった。

SAD コホートにおけるレカネマブ群全体の主な TEAE（全体で 2 例以上の発現）は，浮動性めまい（8.3%），疲労及び副鼻腔炎（各 5.6%）であった。MAD コホートにおけるレカネマブ群全体の主な TEAE（全体で 2 例以上の発現）は，上気道感染（16.7%），頭痛及び起立性低血圧（各 12.5%），悪心，副鼻腔炎，傾眠，尿路感染，嘔吐及び処置による疼痛（各 8.3%）であった。

SAD コホートの 3 mg/kg 群（SAD4）の 1 例では，Day 21 の定期的な安全性モニタリング時に重篤な有害事象として血管原性脳浮腫が発現し，同部位には頭蓋内結節が認められた。脳微小出血及び脳出血は血管原性脳浮腫とは関連がなかった。利用可能な全ての脳 MRI スキャンをレビューした結果，血管原性脳浮腫は治験薬投与前のベースラインから存在し，Day 180 のフォローアップの脳 MRI 検査で，血管原性脳浮腫の悪化が確認された。被験者は非小細胞肺悪性腫瘍と一致する肺腫瘤と診断され，血管原性脳浮腫に関連する結節はおそらく原発性肺悪性腫瘍に続発する孤立性転移と考えられた。これらの事象は全て治験薬投与とは関連なしと判定された。

SAD コホートの 1 mg/kg 群（SAD3）の 1 例では，Day 21 の規定の MRI 検査により，重篤な有害事象として最大径が約 10.1 mm の無症候性の脳出血が認められた。Day 51 にその大きさは 8.6 mm へと減少し，Day 181 に脳出血は完全に消失した。当該事象は，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

3 例に非中枢神経系関連の重篤な有害事象が認められ，その内訳は薬疹，急性腎不全及びレッドマン症候群（SAD4：プラセボ群の 1 例），Day 219 に診断された膵臓腺癌（MAD1：0.3 mg/kg 群の 1 例），並びに無症候性心虚血（SAD6：15 mg/kg 群の 1 例）であった。

MRI 検査の結果，無症候性の脳微小出血が 4 例で認められ，注目すべき有害事象と判断された（SAD2：0.3 mg/kg 群，MAD1：プラセボ群，MAD2：プラセボ群，MAD2：1 mg/kg 群で各 1 例）。その他の注目すべき有害事象として発熱が 3 例に認められた（SAD1：プラセボ群，SAD5：10 mg/kg 群，MAD4：10 mg/kg 群の各 1 例）。起立性低血圧は 5 例に認められた（SAD2：プラセボ群，SAD4：3 mg/kg 群及び MAD1：0.3 mg/kg 群の各 1 例，MAD3：3 mg/kg 群の 2 例）。また，

脱水（通常の処置で完全に回復），運動失調，心房細動及び急性の脳虚血が各 1 例に認められた。脱水を除くこれらの TEAE は全て自然に消失し，処置は不要であった。

MRI 検査で新たな脳微小出血又はその他の所見を示す被験者が比較的少ないことから，*APOE* 遺伝子型の保因状況と MRI 所見との関係は評価不能であった。

SAD コホート 12 例（プラセボ群 1 例［8.3%］，レカネマブ群 11 例［30.6%］）で単回投与後の Day 1～2 に CRP 上昇が認められ，レカネマブ群の内訳は SAD2（0.3 mg/kg）の 1 例，SAD5（10 mg/kg）の 4 例，SAD6（15 mg/kg）の 6 例であった。MAD1，MAD2 及び MAD3 コホート（0.3～3 mg/kg 月 1 回投与）では，プラセボ群 6 例中 2 例（33%）及びレカネマブ群 18 例中 5 例（28%）に，軽度かつ一過性で無症候性のベースライン値を上回る CRP 上昇が認められた。MAD4 コホートでは，レカネマブ（10 mg/kg 隔週投与）が投与された 6 例全例で CRP 上昇，あるいはスクリーニング又はベースライン時にみられていた軽度の CRP 上昇の更なる悪化が認められ，プラセボ群 2 例では当該事象は認められなかった。反復投与しても CRP 上昇の発現頻度，上昇幅又は持続時間に明らかな増加傾向は認められなかった。いずれの CRP 上昇においても典型的な過敏症反応の所見を伴わず，全被験者が重大な臨床的懸念なく回復した。

SAD コホートのレカネマブ群 11 例（30.6%）に治験薬投与後の ADA 陽性が認められた。また，MAD2（1 mg/kg 群）の 1 例及び MAD3（3 mg/kg 群）の 2 例も ADA 陽性を示した。MAD4 コホートではレカネマブ群（10 mg/kg）の 4 例（66.7%）に ADA 陽性が認められた。

本治験の SAD 又は MAD コホートで治験薬を投与された被験者には，急性若しくは遅延型過敏症反応又は薬物関連の炎症を示す所見は認められず，観察された ADA 陽性はレカネマブの安全性又は忍容性に影響しなかった。

血圧の体位性変化（低下）は，SAD コホートの 17 例（プラセボ群 6 例［50%］，レカネマブ群 11 例［30.6%］），MAD コホートの 21 例（プラセボ群 6 例［75%］，レカネマブ群 15 例［62.5%］）で認められた。体位性血圧変化の発現率は，治験期間を通してレカネマブ及びプラセボの各反復投与群間で大きな違いはなかった。全ての事象は一過性であり，概して臨床症状を伴わず自然に回復した。

重篤な有害事象として，臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見が 1 例認められたが，レカネマブとの関連はなしと判定された。なお，臨床的に重要と考えられる臨床検査所見は認められなかった。

#### 2.7.6.1.3 結論

<u>薬物動態/薬力学</u>

- 血清中レカネマブの最高濃度（$C_{max}$）及び暴露（AUC）は概ね用量依存的に増加した
- 1 mg/kg 以上の用量を投与した際の本治験の被験者でのレカネマブの平均半減期（$t_{½}$）は約 5.5～7.3 日であった
- レカネマブ 0.3，1.0 及び 3.0 mg/kg を月 1 回反復投与後の暴露の累積は，半減期に一致してごくわずかか，又は全く認められなかった。10 mg/kg の隔週投与では，3 回目投与後に定常状態に達し，定常状態の最低濃度は約 40 μg/mL，累積係数は約 1.39 であった
- レカネマブ（15 mg/kg）の単回投与後，又はレカネマブの 0.3，1 及び 3 mg/kg の月 1 回投与による 4 回目投与後から 24 時間後時点の CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率は約 0.04%

～0.076%であった。10 mg/kg を隔週で 7 回投与する用法では，7 回目投与から 24 時間後又は 14 日後の CSF 中濃度の血清中濃度に対する比率は約 0.13%～0.29%であった
- レカネマブの血清中及び CSF 中の薬物動態は一次消失を伴う 2 コンパートメントモデルで表され，血清中及び CSF 中の半減期は同程度であり約 7 日と推定された
- レカネマブは血漿中 Aβ(1-40)及び Aβ(1-42)濃度を上昇させた。10 mg/kg を隔週投与した際，血漿中 Aβ(1-40)及び Aβ(1-42)濃度のベースラインからの最大の上昇はそれぞれ約 119%及び 188%であり，最終（7 回目）投与の投与終了後 2～4 時間に最大となった
- CSF 中バイオマーカーの Aβ(1-42)，t-tau 又は p-tau181 に対するレカネマブの明確な効果は認められなかった

<u>安全性</u>
- レカネマブの 15 mg/kg までの単回投与及び 10 mg/kg までの反復投与は，アミロイド関連画像異常（ARIA；血管原性脳浮腫，脳微小出血及び脳出血，又は脳表ヘモジデリン沈着症を含む）等の起こり得る中枢神経系の有害作用との関連性は示唆されなかった。症候性の脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症又はアミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）を発現した被験者はみられなかった
- 治験実施計画書で定義した体位性血圧変化は，プラセボを投与された被験者とレカネマブを投与された被験者の両方で認められ，そのほとんどが無症候性であった。治験薬投与とこれらの事象の発現率又は重症度との間に明らかな関連性はなく，臨床的に重要とは判断されなかった
- SAD 及び MAD の各用量の投与を通じて，軽度かつ一過性の CRP 上昇が認められた。全般的にこれらの CRP 上昇はフィブリノゲンの上昇又は臨床症状とは関連がなく，概ね単独の検査値異常であり，その他に関連する臨床的安全性の懸念は示唆されなかった
- 本治験で特定された ADA 陽性は臨床的安全性の懸念とは関連がなかった
- 典型的な急性又は遅延型の過敏症反応，あるいは臨床的に問題となる炎症反応を示した被験者はみられなかった
- 結論として，レカネマブの 10 mg/kg（隔週）までの用量を 14 週間静脈内投与した際のレカネマブの忍容性は良好であり，最大耐量の特定には至らなかった

### 2.7.6.2 BAN2401-J081-104（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度アルツハイマー病による認知症患者を対象としたレカネマブの反復静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，免疫原性，薬力学的効果の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験）

……（添付資料 5.3.4.2.3，5.3.4.2.4，5.3.4.2.5）

#### 2.7.6.2.1 治験方法

##### 2.7.6.2.1.1 治験概要

実施医療機関

7 施設（日本）

公表文献

なし

治験期間

2013 年 9 月 20 日～2015 年 3 月 26 日

治験のフェーズ

第 1 相

目的

主要目的：

- アルツハイマー病（AD）による軽度認知障害（MCI due to AD）及び軽度 AD による認知症（軽度 AD-D）患者に，レカネマブを反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する

副次目的：

- MCI due to AD 及び軽度 AD-D 患者に，レカネマブを反復静脈内投与した際の血清中及び脳脊髄液（CSF）中のレカネマブの薬物動態を検討する
- レカネマブの反復静脈内投与が MCI due to AD 及び軽度 AD-D 患者の免疫原性，CSF 中のバイオマーカー（アミロイドβ1-40［Aβ[1-40]］，Aβ[1-42]等）に与える影響を検討する
- レカネマブの反復静脈内投与時の安全性，忍容性及び薬力学的効果に及ぼすアポリポタンパク E のε4 対立遺伝子（*APOE4*）の影響を検討する

治験方法

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

観察期は治療期開始（初回投与日）前の 60 日間とし，被験者の適格性を評価した。適格性が確認された被験者は，レカネマブ群又はプラセボ群に 3：1 の比でコホートごとに無作為に割り付けられた。治療期では初回投与後 6 週間休薬した。その後隔週ごと計 5 回（8 週間），レカネマブ又はプラセボを 60±10 分間かけて点滴静脈内投与して安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。8 週間のフォローアップ期では，反復投与終了後の安全性を評価した。本治験では，被験者は初回投与前日（Day –1）から初回投与翌日（Day 2）［2 泊 3 日］並びに最終投与日（Day 99）から最終投与翌日（Day 100）［1 泊 2 日］は入院することとした。

初回投与後及び 2 回目の投与後：

初回投与後は，少なくとも投与後 24 時間まで被験者を実施医療機関に滞在させ，安全性を確認した。2 回目の投与後は，少なくとも投与後 5 時間まで実施医療機関に滞在させ，安全性を確認した。

反復投与への移行：

反復投与への移行の可否は，各実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師が，各被験者の初回投与時及び初回投与後の休薬期間（6 週間）の安全性及び忍容性を確認し判断した。安全性及び忍容性が確認された被験者を，隔週ごとの反復投与に移行させた。

<u>コホートの移行とオーバーラップ</u>

コホート 1 からコホート 2 への移行：

コホート 1 からコホート 2 への移行の可否は，コホート 1 の全被験者の初回投与後の薬物動態データ（初回投与から 4 週後の Day 29 までのデータ）及び 2 回目の投与後までの安全性データ（2 回目投与から 2 週後の Day 57 までのデータ）に基づいて，次の手順に従い判断した。まず，薬物動態解析担当者は，コホート 1 の全被験者の初回投与後の薬物動態データをレビューし，コホート 2 及びコホート 3 の試験計画が妥当であることを確認した。一方，各実施医療機関の治験責任医師は，当該実施医療機関の全被験者の 2 回目の投与後までの安全性データをレビューしてコホート 2 への移行の可否を判断し，その結果を治験依頼者に報告した。次に，治験依頼者は，薬物動態データのレビュー結果及び各実施医療機関の治験責任医師のコホート移行可否の判断結果を踏まえ，コホート移行の可否について医学専門家と相談した。医学専門家は，コホート 2 への移行の可否を最終判断した。コホート 2 への移行に問題ないと判断された場合には，コホート 2 をコホート 1 とオーバーラップ（コホートを並行して実施）することは可能とした。

コホート 2 からコホート 3 への移行：

コホート 2 からコホート 3 への移行の可否は，コホート 2 の全被験者の 2 回目の投与後までの安全性データ（2 回目投与から 2 週後の Day 57 までのデータ）に基づいて，次の手順に従い判断した。まず，各実施医療機関の治験責任医師は，当該実施医療機関の全被験者の 2 回目の投与後までの安全性データをレビューしてコホート 3 への移行の可否を判断し，その結果を治験依頼者に報告した。次に，治験依頼者は，各実施医療機関の治験責任医師のコホート移行可否の判断結果を踏まえ，コホート移行の可否について医学専門家と相談した。医学専門家は，コホート 3

への移行の可否を最終判断した。コホート 3 への移行に問題ないと判断された場合には，コホート 3 をコホート 1 又はコホート 2 とオーバーラップ（コホートを並行して実施）することは可能とした。

投与の中止等に関する主な規定

治験の中止：

脳の磁気共鳴画像法（MRI）検査で次の所見がみられた場合，当該被験者の治験を中止することとした。

- MRI 所見に基づく血管原性脳浮腫
- MRI 所見に基づく脳出血の発現，脳表ヘモジデリン沈着症，症候性の脳微小出血

また，臨床的に以下の症状がみられた場合も，当該被験者の治験を中止することとした。

- National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events（NCI-CTCAE）version 3.0 の Grade3 以上に該当する過敏症反応
- 髄膜脳炎と一致する症状
- C 反応性タンパク（CRP）及びフィブリノゲンの持続的な増加（ベースライン値と比べて持続的に 25%以上）
- その他の用量制限毒性，又は治験責任医師及び治験依頼者が被験者の安全性を考慮して継続投与は許容できないと判断した場合

上記の MRI 所見がみられた被験者は，治験を中止し，規定された中止時検査並びに安全性評価のため規定外来院を実施することとした。安全性評価のための最初の規定外来院の時期は，当該所見がみられた来院後 30 日以内とした。それ以後の来院のスケジュールは，治験依頼者と相談の上，治験責任医師が被験者の状態に合わせるが，最終投与日の 180 日後まで 30～60 日の間隔で来院させることとした。観察期間はできるだけ長くし，必要であれば規定された来院日以外にも来院させてよいこととした（治験責任医師が臨床的に必要と判断した場合には追加来院を可とした）。最初の規定外来院の MRI 検査は，前回の MRI 検査が中止日の 30 日以上前に実施されていた場合に限って実施すると規定した。ただし，30 日以内に MRI 検査を実施し安全性が確認されている被験者であっても，中止時に急性の病変やアミロイド関連画像異常（ARIA）が疑われる臨床所見がある等，臨床的に必要と判断される場合は MRI 検査の実施を可とした。それ以降の規定外来院では毎回 MRI 検査を実施することとした。

上記の臨床的な症状がみられた被験者は，治験を中止し，規定された中止時検査並びに安全性評価のため規定外来院を実施することとした。安全性評価のための規定外来院の時期は，最終投与後 180 日以内とし，治験依頼者と相談の上，治験責任医師が被験者の状態に合わせて計画することとした。

コホートの中断：

各コホートで，同一の被験者に治験薬との因果関係が否定できない以下の有害事象が 2 件以上認められた場合，又は 2 例以上の被験者に治験薬との因果関係が否定できない以下の有害事象が

認められた場合，同一コホートの他の被験者に対するそれ以降の治験薬投与を一時中断することとした。複数のコホートを並行して実施し，より低い用量のコホートで一時中断の措置が取られた場合，これと並行するより高い用量のコホートも一時中断する規定とした。追加の安全性データの検討の結果，医学専門家により最終的に安全であると判断された場合，一時中断していたコホートの投与を再開することができることとした。

- MRI 所見に基づく血管原性脳浮腫
- MRI 所見に基づく脳出血の発現，脳表ヘモジデリン沈着症，症候性の脳微小出血
- NCI-CTCAE version 3.0 の Grade3 以上に該当する過敏症反応
- 髄膜脳炎と一致する症状
- CRP 及びフィブリノゲンの持続的な増加（ベースライン値と比べて持続的に 25%以上）
- その他の用量制限毒性，又は治験責任医師及び治験依頼者が被験者の安全性を考慮して継続投与は許容できないと判断した場合

ただし，当該事象の発現が 1 件又は 1 例のみであっても，重症度，転帰，随伴症状等によりレカネマブのリスク/ベネフィットに重大な影響を及ぼすものと判断される場合には，医学専門家と相談し，コホートの中断も考慮することとした。

#### 2.7.6.2.1.2 症例数

計画：24 例（各コホート 8 例：レカネマブ群 6 例，プラセボ群 2 例）
無作為化：26 例
　コホート 1：8 例（レカネマブ 2.5 mg/kg 群 6 例，プラセボ群 2 例）
　コホート 2：8 例（レカネマブ 5 mg/kg 群 6 例，プラセボ群 2 例）
　コホート 3：10 例（レカネマブ 10 mg/kg 群 7 例，プラセボ群 3 例）
投与：24 例
　コホート 1：8 例（レカネマブ 2.5 mg/kg 群 6 例，プラセボ群 2 例）
　コホート 2：8 例（レカネマブ 5 mg/kg 群 6 例，プラセボ群 2 例）
　コホート 3：8 例（レカネマブ 10 mg/kg 群 7 例，プラセボ群 1 例）

#### 2.7.6.2.1.3 対象患者

##### 2.7.6.2.1.3.1 選択基準

MCI due to AD

1. 米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA-AA）の MCI due to AD の主要臨床基準に合致する。コホート 2 及びコホート 3 では，NIA-AA の MCI due to AD～intermediate likelihood（アルツハイマー病による MCI である可能性が中等度）の診断基準に合致する
2. スクリーニング時の Clinical Dementia Rating（CDR）が 0.5 点であり，かつ，CDR の記憶に関する評価が 0.5 点以上である
3. スクリーニング時の 1 年以上前に主観的な記憶の低下が発生し，それが緩やかに進行しているとの訴えがある，又は，情報提供者又は担当医師により記憶の低下が 1 年以上前から緩やかに進行していることが指摘される

4. スクリーニング時の Wechsler Memory Scale-Revised（WMS-R）の論理的記憶 II（遅延再生）のスコアが，年齢で調整した平均値の 1～1.5 標準偏差以下である
    - 50 歳以上 64 歳以下：15 点以下
    - 65 歳以上 69 歳以下：12 点以下
    - 70 歳以上 74 歳以下：11 点以下
    - 75 歳以上 79 歳以下：9 点以下
    - 80 歳以上 90 歳以下：7 点以下

<u>軽度 AD-D</u>

5. NIA-AA の Probable AD dementia の主要臨床基準に合致する
6. スクリーニング時の CDR が 0.5 点又は 1 点であり，かつ，CDR の記憶に関する評価が 0.5 点以上である

<u>全ての被験者</u>

7. スクリーニング時の年齢が 50 歳以上 90 歳以下の男性又は女性である
8. スクリーニング時の Mini-Mental State Examination（MMSE）のスコアが 22 点以上 30 点以下である
9. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 35 $kg/m^2$ 未満であり，体重が 35 kg 以上である
10. 女性の場合は，スクリーニング時の hCG 検査が陰性である
11. 妊娠する可能性がある女性の場合は，治験期間全体を通じて，かつ治験薬最終投与から 8 週間後まで，医学的に適切な避妊方法を用いることに同意している者。ただし，閉経後の女性（年齢以外に他の原因が疑われず，少なくとも 12 ヵ月間連続して無月経である場合），不妊手術を受けている女性又は妊娠しないことが明らかな場合（治験薬投与の 1 ヵ月以上前に両側卵管結紮術，子宮摘出又は両側卵巣摘除のいずれかを受けている場合）については例外とする
12. 男性（例えば避妊の意思がない者又は精管切除術を適切に行っていない者）が治験に参加し，そのパートナーが妊娠する可能性がある場合には，男性本人及びそのパートナーは，治験薬投与前のパートナーの最終月経以降から治験期間全体を通じて，かつ治験薬最終投与から 8 週間後まで（適切な場合にはさらに長期間）十分に効果のある避妊方法（例えばコンドームと殺精子薬の併用，コンドームと殺精子薬を伴う避妊ペッサリーの併用，子宮内避妊用具）を用いなければならない。また，パートナーが経口避妊薬を使用している場合であっても，男性本人も上記に記載した適切な避妊方法を用いなければならない
13. 本治験の併用制限薬を使用している場合，治験期間中，治験実施計画書の記載に従って一定用量で使用できる
14. 文書により本治験への協力に同意し，1 週間に 3 日間（1 日 4 時間以上）以上患者と過ごし，かつ本治験に必要な患者情報の提供，服薬管理，規定来院日における同伴（必要である場合）が治験期間を通じて継続的に可能な情報提供者又は介護者を有する
15. 自由意思により本治験参加に文書で同意した（被験者からの同意は可能な限り取得することとし，代諾者からの同意は必須とする）
16. 治験実施計画書に記載した全ての条件を遵守する意思があり，また，遵守できる

17. スクリーニング時のアミロイド陽電子放出断層撮影（アミロイド PET）検査で陽性を示唆する所見が確認されている（コホート 2 及びコホート 3）

#### 2.7.6.2.1.3.2 除外基準

1. 認知機能障害に影響を与える可能性のある神経疾患を有する
2. スクリーニング時の前 12 ヵ月間以内に一過性虚血性発作，脳卒中，又は何らかの発作の既往がある
3. 本治験の検査の実施を妨げる可能性のある精神疾患（例：幻視，大うつ病，せん妄）がある
4. MRI 検査時の禁忌とされる医療機器（例：心臓ペースメーカー，除細動器，強磁性の金属インプラント，その他，MRI 検査時の安全性が認められ承認されたもの以外の医療機器）を使用している
5. スクリーニング時の MRI 検査で，アルツハイマー型認知症以外の認知症の診断を支持する感染症，腫瘍，脳卒中，又は他の臨床的意義のある病変が認められる
6. スクリーニング時の MRI 検査で，次の（ ）に示すような臨床的意義のある病変がみられる（脳微小出血［最大の直径が 10 mm 以下］が 4 つ以上，症候性の脳微小出血，最大の直径が 10 mm 超である脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症，血管原性脳浮腫，脳挫傷，脳軟化症，動脈瘤，血管原性奇形，占拠性病変［例：くも膜嚢胞］，脳腫瘍［例：髄膜腫］）
7. レカネマブ若しくはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される遺伝子組換え製剤（抗体），又は治験薬の成分に対し過敏症の既往歴がある
8. コントロール不良又は治験期間中に生物製剤による治療が必要である免疫性疾患を有する
9. コントロール不良の出血性疾患を有する（例：血小板数が 50,000/μL 未満又は PT-INR［プロトロンビン時間-国際標準比］が 1.5 超）
10. 甲状腺機能異常（例：甲状腺ホルモン未投与例で遊離トリヨードサイロニン［FT3］，遊離サイロキシン［FT4］若しくは甲状腺刺激ホルモン［TSH］が異常値，又は，甲状腺ホルモン投与例で FT3 又は FT4 が異常値あるいは TSH が正常上限値以上）による認知機能への影響が疑われる
11. ビタミン $B_{12}$ 欠乏による認知機能への影響が疑われる
12. スクリーニング時に QT 延長（QTcF 450 ms 以上が繰り返し）が認められる
13. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陽性である
14. 観察期の身体的検査，バイタルサイン，臨床検査，心電図で臨床的意義のある異常がみられ，治験責任医師が追加の検査や治療が必要又は本治験の検査や安全性評価に影響を及ぼす可能性があると判断した
15. コントロール不良の 1 型又は 2 型糖尿病（例：HbA1c が 9%以上）を有する
16. コントロール不良の高血圧（スクリーニング時の収縮期/拡張期血圧が 165/100 mm Hg 以上が繰り返し）を有する
17. スクリーニング時の前 6 ヵ月間以内に，コントロール不良の心血管疾患（New York Heart Association class III 又は IV の急性冠不全症候群，臨床的意義のある弁膜心疾患，非代償性心不全を含む）又はコントロール不良の不整脈の既往がある
18. スクリーニング時の前 3 年間以内に，悪性腫瘍，リンパ腫，白血病，又はリンパ球増殖性

疾患の既往・合併を有する
19. スクリーニング時の前 2 年間以内に薬物又はアルコールの依存あるいは乱用の既往がある
20. スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月間以内に，積極的な自殺念慮（自殺の具体的な計画の有無にかかわらず，自殺の意図がある）が認められる（スクリーニング時のコロンビア自殺評価スケール［C-SSRS］の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5 に「はい」と回答した）
21. 安全性又は本治験の実施に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した，臨床上問題となる疾病（例：心臓，呼吸器，消化器，腎臓，肝臓の疾患）を有する
22. 本治験の併用禁止薬を使用している又はメマンチン塩酸塩の使用歴を有する
23. スクリーニング時の前 1 年間以内に，モノクローナル抗体又はこれに由来するタンパク質，免疫グロブリン，又はワクチンを使用する治験に参加した
24. スクリーニング時の前 6 ヵ月間以内に認知機能障害患者を対象とした治験に参加した
25. スクリーニング時の前 8 週間以内に他の治験に参加し治験薬又は治験機器を使用した
26. 治験中に全身麻酔，脊椎麻酔又は硬膜外麻酔を必要とする外科的手術を予定している者。局所麻酔のみを必要とする手術及び日帰り入院で実施し術後入院を必要としない手術については，治験責任医師が当該手術は本治験の検査や被験者の安全性に影響を及ぼさないと判断した場合，除外しなくてもよい
27. 神経心理学的検査の実施に支障をきたす可能性のある高度の視覚障害又は聴覚障害がある
28. 過去 12 ヵ月以内に電離放射線の暴露（頭部コンピュータ断層撮影［CT］を除いて 1 mSv を超える）を受けた，又は過去の放射線暴露の結果として不適格であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した（コホート 2 及びコホート 3）
29. PET 検査が禁忌である（閉所恐怖症等）（コホート 2 及びコホート 3）
30. 重度の意識消失を伴う頭部外傷の既往があり，PET 画像解釈の妨げになりうると治験責任医師又は治験分担医師が判断した（コホート 2 及びコホート 3）
31. [$^{18}$F]フルテメタモル又は他の添加剤に対して過敏症又はアレルギーを有する，若しくは疑われる（コホート 2 及びコホート 3）
32. *APOE* 遺伝子型がホモ接合型の *APOE4*（*ε4*/*ε4*）である（コホート 3）

#### 2.7.6.2.1.4 治験薬

被験薬の用量，投与方法及びバッチ番号

1 バイアル（10 mL）中にレカネマブを[redacted]含有。レカネマブ 2.5，5 及び 10 mg/kg を 60±10 分間かけて点滴静脈内投与した。ロット番号は[redacted]。

対照薬の用量，投与方法及びバッチ番号

1 バイアル（10 mL）中にレカネマブを含まない（プラセボ）。プラセボを 60±10 分間かけて点滴静脈内投与した。ロット番号は[redacted]。

#### 2.7.6.2.1.5 治験期間

観察期（スクリーニング時～初回投与前日）：60 日間
治療期（初回投与日～最終投与日）：14 週間
フォローアップ期（最終投与翌日～最終観察日）：8 週間

#### 2.7.6.2.1.6 評価項目

有効性

該当せず

薬物動態

血清中及び CSF 中レカネマブ濃度

薬力学

Aβ(1-40)，Aβ(1-42)，Aβ(1-x)，総タウ（t-tau），リン酸化タウ 181（p-tau181）を含む CSF 中バイオマーカー濃度。ただし，Aβ(1-40)及び Aβ(1-x)は，適切な測定系を確立できなかったため，評価しなかった

安全性

重篤及び非重篤を含む全ての有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン，心電図検査，身体所見，C-SSRS 及び MRI 検査

その他

ファーマコゲノミクス（遺伝子検査）：*APOE* 遺伝子型（*ε2*，*ε3*，*ε4*）
免疫原性：血清中抗レカネマブ抗体（ADA）

#### 2.7.6.2.1.7 分析法

バリデートされた測定法を用い，血清中及び CSF 中のレカネマブ濃度，血清中 ADA 濃度を測定した。血清中及び CSF 中のレカネマブ濃度は免疫沈降を利用した LC-MS/MS 法（IP-LC-MS/MS 法）に基づき定量分析した。血清中の ADA は電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）に基づき定性分析した（陰性/陽性の判断，陽性の場合は抗体価も測定）。CSF 中のバイオマーカー濃度を探索的に測定した。

#### 2.7.6.2.1.8 解析手法

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬が投与され，評価可能な治験薬投与後の安全性データが一点以上ある被験者の集団とした
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，一点以上の薬物動態パラメータを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした
- PD 解析対象集団：治験薬が投与され，評価可能な治験薬投与後の薬力学データが一点以上

ある被験者の集団とした

<u>薬物動態の解析</u>
血清中レカネマブ濃度：
PK 解析対象集団を用いて，投与群別に要約統計量を算出し，血清中レカネマブ濃度-時間プロファイルを図示した。ノンコンパートメント解析により，単回投与時及び反復投与時の薬物動態パラメータを算出した。暴露パラメータを用いて，薬物動態パラメータの用量比例性を評価した。

CSF 中レカネマブ濃度：
PK 解析対象集団を用いて，投与群別に要約統計量を算出した。

<u>薬力学の解析</u>
薬力学の解析は，PD 解析対象集団を用いて投与群別に実施した。Aβ(1-42)，t-tau 及び p-tau181 の CSF 中濃度データ，並びにこれらのベースラインからの変化率の要約統計量を算出した。診断型別（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）及び *APOE* 遺伝子型別（*ε4* 陽性又は陰性）の部分集団解析を実施した。

<u>安全性の解析</u>
安全性の解析は SAS を用いて投与群別に実施した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）及び治験薬と因果関係のある TEAE（副作用）の発現例数（割合）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに集計した。また，TEAE 及び副作用の発現例数（割合）を重症度別（軽度，中等度，高度）に集計した。診断型別（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）及び *APOE* 遺伝子型別（*ε4* 陽性又は陰性）の TEAE の部分集団解析を実施した。臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン，心電図検査及び C-SSRS は，連続変数を記述統計量で要約し，分類変数は頻度（例数及び割合）を要約した。治験薬投与後に認められた顕著な臨床検査異常値（TEMAV）は，治験薬投与後にベースラインから Grade2 以上に悪化した値と定義し，投与群別に要約した。MRI 検査は，*APOE* 遺伝子型別（*ε4* 陽性又は陰性）の部分集団解析を実施した。

<u>その他の解析</u>
免疫原性：
SAS を用いて，スクリーニング及び確認分析での陽性の例数及び割合，並びに血清中 ADA に対する抗体価を，投与群別に算出した。

#### 2.7.6.2.2 結果
##### 2.7.6.2.2.1 被験者の内訳
合計 26 例が，各コホートのレカネマブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた（コホート 1 は 8 例，コホート 2 は 8 例，コホート 3 は 10 例）。このうち，コホート 3 の 2 例

は，ホモ接合型の *APOE4* の被験者を対象から除外するという治験実施計画書改訂版（版数：第5版）の規定により治験薬投与前に試験を中止した。合計 24 例（レカネマブ群 19 例，プラセボ群 5 例）に治験薬を投与し，全ての被験者が試験を完了した。治験薬未投与例 2 例を除く無作為化された全ての被験者を SAS 及び PD 解析対象集団に含め，レカネマブを投与された 19 例を PK 解析対象集団に含めた。

#### 2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

- 2.5～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態プロファイルは，一次速度過程に従っていた
- 2.5～10 mg/kg を単回静脈内投与したときのレカネマブの $t_{½}$の平均値は約 6.2～6.6 日であった
- 2.5～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの血清中レカネマブの暴露（$C_{max}$ 及び AUC）は，概ね用量依存的に増加した
- 2.5～10 mg/kg を反復静脈内投与したときの定常状態の血清中レカネマブの暴露（$AUC_{(0-τ)}$）は，単回静脈内投与したときの $AUC_{(0-336\ h)}$に比べて約 50%高かった
- 隔週の反復投与開始後，4 回目の投与後に定常状態に到達した
- 2.5～10 mg/kg を反復静脈内投与したときの定常状態において，CSF 中レカネマブ濃度は血清中濃度の 0.645%～0.803%（平均値）に達した

#### 2.7.6.2.2.3 薬力学の結果

- CSF 中バイオマーカーの Aβ(1-42)，t-tau，p-tau181，t-tau/Aβ(1-42)比又は p-tau181/Aβ(1-42)比に対するレカネマブの明確な影響は認められなかった

#### 2.7.6.2.2.4 安全性の結果

SOC/PT 別の有害事象発現率を付録 2.7.6-1 に，また，副作用発現率を付録 2.7.6-2 に示した。

- SAS のうち，レカネマブ群の 19 例中 15 例（78.9%）及びプラセボ群の 5 例中 4 例（80.0%）で，治験中に 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE の発現率にレカネマブの明らかな用量依存性はなかった。副作用はレカネマブ群の 4 例に認められ，プラセボ群では認められなかった
- プラセボ群に比べてレカネマブ群で発現率が高く，かつ 2 例以上で認められた TEAE は，血圧上昇（レカネマブ群 15.8%［3 例］，プラセボ群 0%，以下同順），心房細動（10.5%［2 例］，0%）及び脳微小出血（10.5%［2 例］，0%）であった
- レカネマブ群で 2 例以上に認められた副作用は，脳微小出血（アミロイド関連画像異常-脳微小出血［ARIA-H］；10 mg/kg 群 10.5%［2 例］）であった
- 死亡又は投与中止に至った TEAE は，治験中に認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は，レカネマブ群の 2 例で認められた（2.5 mg/kg 群の頭痛 1 例，5 mg/kg 群の急性膵炎 1 例）。いずれの重篤な有害事象も回復し，治験担当医師により治験薬との関連はなしと判定された
- 治験薬投与後に発現した ARIA-H は 10 mg/kg 群の 2 例で認められた。これらの事象は無症

候性であり，また，重篤な有害事象には該当せず，治験中止には至らなかった
- 治験期間を通じて，臨床検査値の平均値又は中央値に明らかな用量依存傾向や臨床的に重要な変化は認められなかった。シフト分析の結果，血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査のパラメータに臨床上の懸念は認められなかった。プラセボ群に比べてレカネマブ群で発現率が高く，かつ 2 例以上に認められた TEMAV は，尿酸（顕著な異常高値，4 例）及びトリグリセリド（顕著な異常高値，2 例）であった
- バイタルサイン又は心電図検査に臨床的に重要な変化は認められなかった
- レカネマブ群の 19 例中 15 例（78.9%）及びプラセボ群の 5 例中 1 例（20.0%）に，治験薬投与後に発現した ADA 陽性がベースライン後の評価で 1 回以上認められた。レカネマブの投与量を増加した際の ADA 発現率に明らかな傾向は認められなかった

#### 2.7.6.2.3 結論
- 本治験は，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の日本人患者を対象に，レカネマブの 2.5～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与した最初の試験であった。治験中，治験実施計画書の改訂によりコホート 2（5 mg/kg）及び 3（10 mg/kg）のスクリーニング時にアミロイド PET 検査を追加し，コホート 3 からは *APOE4* ホモ接合型の被験者を除外した
- レカネマブは 10 mg/kg までの単回及び反復静脈内投与において概ね良好な忍容性を示した。レカネマブの他の臨床試験データと比較して，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の日本人被験者において，安全性に関する重大な懸念は示唆されなかった
- 2.5～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態プロファイルは，一次速度過程に従っていた
- 2.5～10 mg/kg を単回静脈内投与したときのレカネマブの $t_{½}$の平均値は約 6.2～6.6 日であった
- 2.5～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの血清中レカネマブの暴露（$C_{max}$ 及び AUC）は，概ね用量依存的に増加した
- 2.5～10 mg/kg を反復静脈内投与したときの定常状態の血清中レカネマブの暴露（$AUC_{(0-\tau)}$）は，単回静脈内投与したときの $AUC_{(0-336\ h)}$に比べて約 50%高かった
- 隔週の反復投与開始後，4 回目の投与後に定常状態に到達した
- 2.5～10 mg/kg を反復静脈内投与したときの定常状態において，CSF 中レカネマブ濃度は血清中濃度の 0.645%～0.803%（平均値）に達した
- CSF 中バイオマーカーの Aβ(1-42)，t-tau，p-tau181，t-tau/Aβ(1-42)比又は p-tau181/Aβ(1-42)比に対するレカネマブの明確な影響は認められなかった