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）

……（添付資料 5.3.5.1.1，5.3.5.1.2）

2.7.6.3.1 治験方法

2.7.6.3.1.1 治験概要

実施医療機関

149 施設（北米 93 施設，欧州 34 施設，アジア太平洋地域 22 施設）

公表文献

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.

治験期間

2012 年 12 月 20 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 7 月 19 日（Core Study の完了［投与後 21 ヵ月］まで）

治験のフェーズ

第 2 相

目的

主要目的：

- 早期アルツハイマー病（早期 AD）患者（アルツハイマー病による軽度認知障害［MCI due to AD］の可能性が中等度である患者又は軽度のアルツハイマー病による認知症［軽度 AD-D］患者）を対象として，投与後 12 ヵ月における Alzheimer's Disease Composite Score（ADCOMS）を指標にレカネマブの治療効果が最大となる用量での治療効果の 90%以上となる用法用量（ED_{90}）を確認し，その有効性をプラセボと比較して評価する
- 早期 AD 患者を対象に，レカネマブ（3 用量，2 用法）の安全性及び忍容性を評価する

重要な副次目的：

- 早期 AD 患者を対象にアミロイド陽電子放出断層撮影（アミロイド PET）を実施し，投与後 18 ヵ月における脳アミロイド蓄積に対するレカネマブの効果をプラセボと比較して評価する
- 早期 AD 患者を対象に，投与後 18 ヵ月における ADCOMS を指標として，レカネマブの有効性をプラセボと比較して評価する
- 早期 AD 患者を対象に，投与後 18 ヵ月における Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB）を指標として，レカネマブの有効性をプラセボと比較して評価する

- 早期 AD 患者を対象に，投与後 18 ヵ月における Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks（ADAS-Cog14）を指標として，レカネマブの有効性をプラセボと比較して評価する
- MCI due to AD 及び軽度 AD-D の各患者別に，投与後 18 ヵ月における以下の臨床評価項目を指標として，レカネマブの有効性をプラセボと比較して評価する：ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14
- 早期 AD 患者を対象に，投与後 18 ヵ月における脳脊髄液（CSF）中バイオマーカー（アミロイドβ1-42［Aβ[1-42]］，総タウ［t-tau］，リン酸化タウ 181［p-tau181］）に対するレカネマブの効果をプラセボと比較して評価する
- 早期 AD 患者を対象に体積磁気共鳴画像法（vMRI）を実施し，投与後 18 ヵ月における海馬の総体積を指標として，レカネマブの効果をプラセボと比較して評価する

その他の副次目的：

- 早期 AD 患者を対象にアミロイド PET を実施し，投与後 12 ヵ月における脳アミロイド蓄積に対するレカネマブの効果をプラセボと比較して評価する
- 早期 AD 患者を対象に，投与後 12 ヵ月における以下の臨床評価項目を指標として，レカネマブの効果をプラセボと比較して評価する：ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14
- MCI due to AD 及び軽度 AD-D の各患者別に，投与後 12 ヵ月における以下の臨床評価項目を指標として，レカネマブの効果をプラセボと比較して評価する：ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14
- 早期 AD 患者を対象に，投与後 12 ヵ月における CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181）に対するレカネマブの効果をプラセボと比較して評価する
- 早期 AD 患者を対象に vMRI を実施し，投与後 6 及び 12 ヵ月における海馬の総体積，並びに投与後 6，12 及び 18 ヵ月における左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積を指標として，レカネマブの効果をプラセボと比較して評価する

探索的目的：

- 早期 AD 患者を対象に，以下の臨床評価項目を指標として，レカネマブの効果をプラセボと比較して評価する：上記目的（重要な副次目的及びその他の副次目的）で設定した以外の評価時点における ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14，並びに各評価時点における Mini-Mental State Examination（MMSE），Functional Assessment Questionnaire（FAQ）
- 早期 AD 患者を対象として，投与後 12 及び 18 ヵ月における臨床評価指標のベースラインからの変化とベースライン時にアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積との関連性を探索する
- 早期 AD 患者を対象として，投与後 12 及び 18 ヵ月における臨床評価指標のベースラインからの変化とアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積のベースラインからの変化との関連性を探索する
- 日本人早期 AD 患者を対象に，各評価時点における ADCOMS を指標として，レカネマブの有効性をプラセボ及び全体集団と比較して探索する

・早期 AD 患者を対象に母集団薬物動態解析を実施し，レカネマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性又は外因性要因を調査する

治験方法

BAN2401-G000-201 試験（以下，本治験）の Core Study は，早期 AD 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，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，多施設共同，国際共同，用量設定試験として実施し，反応適応的無作為化（RAR）デザインを導入した。実施地域は北米，欧州及びアジア太平洋地域であり，実施期間は約 71 ヵ月であった。目標症例数は，スクリーニング例として約 3200 例，投与群（プラセボ群又はレカネマブ群）への無作為化例として約 800 例と設定した。なお，日本の実施医療機関に登録する被験者数について，本治験の早期有効中止の確定の有無，あるいは前述の目標無作為化例数（約 800 例）の到達の有無にかかわらず，スクリーニング例として約 160 例，無作為化例として 40 例以上を確保する計画とした。本治験の Core Study は，無作為化前期間（スクリーニング期及び観察期），無作為化後期間（治療期［18 ヵ月間］及びフォローアップ期［3 ヵ月間］）で構成した。また，Core Study のデータ解析の完了後に，非盲検継続投与期（OLE 期）を新たに追加した（現在実施中）。なお，本治験の総括報告書は，Core Study と OLE 期に分けて作成し，また，本 CTD の 2.7.6 項では，Core Study の概要を本項（2.7.6.3 項）に，OLE 期の概要は 2.7.6.4 項にそれぞれ記載した。

被験者は，プラセボ群又は 5 つのレカネマブ群（2.5 mg/kg 隔週投与，5 mg/kg 月 1 回投与，5 mg/kg 隔週投与，10 mg/kg 月 1 回投与，10 mg/kg 隔週投与）のいずれかに無作為に割り付けられ，無作為化後期間（18 ヵ月）に治験薬の点滴静脈内投与を受けた。しかしながら，本治験開始後に得られたデータより，高用量のレカネマブ（10 mg/kg 隔週投与）が投与されたホモ接合型のアポリポタンパク E4 変異体（*APOE4*）キャリアは，症候性のアミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）を生じ得る最大のリスクを有することが示唆された。このため，ホモ接合型の *APOE4* キャリアに対して 10 mg/kg 隔週投与は控えるべきとの勧告を安全性データモニタリング委員会（DSMB）から受け，治験実施計画書改訂第 4 版以降の全ての割付けは当該勧告に従って実施した。また，治験実施計画書改訂第 4 版では，より早い時期にかつより早い病期で ARIA-E を放射線学的及び臨床的に検出可能とするため，投与後 9 週に安全性評価のための MRI 検査を新たに設定した。さらに，この直後，Voluntary Harmonisation Procedure（VHP）を介した EU の規制当局との協議において，全ての *APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）に対して 10 mg/kg 隔週投与は控えるべきとの合意がなされ，治験実施計画書改訂第 5 版以降の全ての割付けは当該合意に基づき実施した。加えて，EU の規制当局の要請に基づき，10 mg/kg 隔週投与が割り付けられ，かつその投与期間が 6 ヵ月未満であった全ての *APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）の治験は中止とした（治験実施計画書改訂第 5 版）。なお，上記の治験実施計画書の改訂以降，*APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）の無作為化は，プラセボ又は 4 つのレカネマブの用法用量（2.5 mg/kg 隔週投与，5 mg/kg 月 1 回投与，5 mg/kg 隔週投与，10 mg/kg 月 1 回投与）のいずれかに割り付けることとした。その他，欧州のみ，投与後 7 週の安全性評価のための MRI 検査を VHP との協議に基づき設定した。

本治験では，無作為化後期間中に主要エンドポイントに関するベイズ流解析による中間解析

を頻回に実施し，当該中間解析結果に応じて各群への割付確率を継続的に更新することを可能とするため，RAR デザインを導入した。すなわち，このベイズ流アプローチにより，治験を継続しながら被験薬の無益性又は早期有効中止の判定ができ，また，最も有効な投与群への割付確率を継続的に高めることが可能となった。さらに，このアプローチにより，無効な治験薬が投与される可能性を制限でき，また，より効率的なプロジェクトの終了又は第 3 相検証試験への早期移行の実現も可能と考えられたことから，臨床的有効性を検証する大規模長期試験の実施に伴うリスクを軽減することも意図して本アプローチを導入した。

中間解析及び RAR の実施・監視は，独立中間モニタリング委員会（IMC）が行った。IMC は，臨床試験に用いるベイズ流アダプティブデザインに精通した専門知識を有する社外の 3 名で構成された。また，IMC は，有効性の主要解析データを精査することで，中間解析及び RAR の実施過程に関するインテグリティを保証した。さらに，IMC は，事前に治験実施計画書で規定した早期有効中止及び無益性の判定基準に従って，ベイズ流解析による中間解析結果をモニタリングする独立諮問機関としての役割も担い，早期有効中止又は無益性の判定基準を満たした場合には，その旨を治験依頼者に報告することとした。なお，IMC は，独立した DSMB の責務である安全性モニタリングには関与しないこととした。

本治験において，DSMB は Core Study における安全性モニタリングを定期的に非盲検下で実施し，必要に応じて治験依頼者に勧告を行う第三者機関としての役割を担った。また，事前に規定した例数の被験者が無作為化された際に DSMB の会合が開催され，当該手順書に基づき治験薬の点滴静脈内投与を実施国及び地域のガイドラインを遵守して在宅で行うこと（治験早期は実施医療機関内でのみ投与）の妥当性が評価された（ドイツでは在宅投与は禁止）。なお，治験実施計画書の改訂（改訂第 7 版）により，新規登録例の在宅投与は治験薬の運搬上の理由につき不可となった。ただし，この改訂以前に在宅投与を開始していた被験者は，引き続き治験期間を通じて在宅投与を選択できることとした。DSMB メンバー及び運用に関する詳細は，DSMB 手順書に記載した。

本治験では，いずれの中間解析においても，早期有効中止及び無益性の判定基準を満たさなかったことから，被験者の本治験への登録は治験期間を通じて継続し，18 ヵ月間の治療期における治験薬投与及び 3 ヵ月間のフォローアップ期を治験実施計画書の規定どおりに遂行した。Core Study は，最終被験者の最終 Visit の完了を以って終了した。なお，治験実施計画書で規定した個々の被験者への治験薬の投与中止基準のいずれかに合致した場合には，その投与を中止することとした。

2.7.6.3.1.2 症例数

目標症例数は，スクリーニング例として約 3200 例，無作為化例として約 800 例と設定した。本治験開始後，計 856 例が無作為化され，このうち，プラセボ群に割り付けられた 2 例を除く 854 例に治験薬が投与された。

日本の実施医療機関に登録する被験者数について，本治験の早期有効中止の確定の有無，あるいは前述の目標無作為化例数（約 800 例）の到達の有無にかかわらず，スクリーニング例として約 160 例，無作為化例として 40 例以上を確保する計画とした。本治験開始後，日本の実施医療機関では計 34 例が無作為化され，全例に治験薬が投与された。

ベイズ流 RAR デザインを導入した被験者の登録

本治験では，最初の 196 例をプラセボ群，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週投与群（以下，隔週投与群は隔週群と略記），5 mg/kg 月 1 回投与群（以下，月 1 回投与群は月 1 回群と略記），5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群に 2：1：1：1：1：1 の割付比で無作為化した。この 196 例の無作為化以降，RAR を導入した。RAR デザインに基づき，196 例目，250 例目，300 例目，350 例目，400 例目，450 例目，500 例目，550 例目，600 例目，650 例目，700 例目及び 750 例目の各被験者がそれぞれ登録された時点で，各群への割付確率を更新した。レカネマブの各群への割付確率は，分散成分に従って重み付けした。プラセボ群への割付確率は，ED_{90} である可能性が最も高いレカネマブの用量群への割付確率と対応させた。すなわち，RAR デザインは，より多くの被験者を ED_{90} である可能性が最も高いレカネマブ用量群及びプラセボ群に割り付けることを可能とし，その結果，有効性評価の検出力は向上する。

RAR デザインの導入により，350 例目の被験者が無作為化された治験の初期段階で，有効性を示す可能性が高いレカネマブの用量群（10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群）への割付確率が高くなり，その後の無作為化においても，これらの 2 群は有効性を示す可能性が最も高い用量群として常に選択されていた。しかしながら，350 例目の登録時の中間解析の実施前に，EU の規制当局から VHP を介して *APOE4* キャリアの無作為化は制限すべきとの勧告を受け，*APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群への割付けは今後行わないことが決定された。この決定に基づき，RAR アルゴリズムを改変した。すなわち，350 例目の登録時及びそれ以降の中間解析結果に基づく割付確率の更新は，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各集団別に行い，*APOE4* キャリアの 10 mg/kg 隔週群への登録を未然に防ぐこととした。これと同時に，その他の投与群への割付確率も調整し，全体の割付バランスが保たれるよう，RAR アルゴリズムを改変した。

RAR アルゴリズムの詳細は，添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.9 の APPENDIX 13.2 の 4.0 項に示した。

2.7.6.3.1.3 診断，主な選択及び除外基準

診断基準

以下のいずれかの診断基準に該当する者を組み入れた：

- MCI due to AD の可能性が中等度である：
  米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA-AA）による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし，その可能性が中等度に区分され，スクリーニング期及び観察期の Clinical Dementia Rating（CDR）スコアが 0.5，かつ Memory Box スコアが 0.5 以上であり，主観的記憶障害が潜行性に発症し，スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する者
- 軽度 AD-D：
  NIA-AA による AD-D（臨床的確診）の中核となる臨床基準を満たし，スクリーニング期及び観察期の CDR スコアが 0.5～1.0，かつ Memory Box スコアが 0.5 以上である者

主な選択基準

性別は不問，年齢は 50～90 歳，Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II（WMS-IV LM II）の点数が年齢調整済み平均値を少なくとも 1 標準偏差下回り（50～64 歳：15 以下，65～69 歳：12 以下，70～74 歳：11 以下，75～79 歳：9 以下，80～90 歳：7 以下），エピソード記憶障害が客観的に示され，アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込み又は CSF 中 Aβ(1-42)のいずれかの評価によりアミロイド陽性を示唆する所見が確認されている，並びにスクリーニング期及び観察期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下（英国，スペイン，ドイツ，スウェーデン，フランス及びオランダでは，スクリーニング期及び観察期の MMSE スコアが 22 以上 28 以下）であることを必須とした。

未治療の早期 AD 患者の本治験への登録は可とした。一方，AD の治療にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）又はメマンチン，あるいは AChEI 及びメマンチンを使用している者は，その用量をベースライン時の 12 週間以上前から一定とする必要があると規定した。その他の併用可能薬剤については，特に明記のない限り，ベースライン時の 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。なお，日本では，メマンチンを使用している者の本治験への組入れは不可とした。

各被験者は，介護者/情報提供者を有することとした。なお，介護者/情報提供者は，当該被験者の支援及びフォローアップ情報の提供が治験期間を通じて可能であり，かつ各被験者とともに過ごす時間を定期的に十分確保できる者と規定した。

各被験者及び介護者/情報提供者からの文書同意は必須とした。被験者の同意能力が欠けており，かつ現地の法律及び規制によって必要とされる場合には，代諾者から文書同意を取得することとした。

以下の事項に該当する者は，本治験から除外した：原疾患の AD 以外の要因が認知機能障害に影響を及ぼし得る状態にある，治験実施に支障をきたすおそれがある精神疾患又は精神症状（例：幻覚，大うつ病又は妄想）を有する，スクリーニング期の Geriatric Depression Scale（GDS）スコアが 8 以上，あるいはスクリーニング期の脳 MRI 検査で AD 以外の認知症を示唆する臨床的に意味のある病巣が認められる者。また，スクリーニング期の脳 MRI 検査において，以下に示す（これらに限定されるものではない）その他の臨床的意義のある所見が認められる者も，本治験から除外した：脳微小出血（最大径 10 mm 以下）5 ヵ所以上，最大径 10 mm 超の脳出血 1 ヵ所，脳表ヘモジデリン沈着症，血管原性脳浮腫，脳挫傷，脳軟化，動脈瘤，血管奇形，感染病巣，多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中，重度の小血管疾患又は白質疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍（ただし，髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で，最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はないこととした）。

2.7.6.3.1.4 治験薬

被験薬の用量及び投与方法

被験薬のレカネマブ（BAN2401）製剤は，10 mL ガラスバイアルに充填された [redacted] レカネマブ，[redacted] を含有する pH[redacted] の滅菌水溶液として供給した。

レカネマブは生理食塩液と混合し，2.5 mg/kg，5 mg/kg 又は 10 mg/kg を隔週ごと，あるいは

5 mg/kg 又は 10 mg/kg を月 1 回，それぞれ 60 分間かけて被験者に点滴静脈内投与された。なお，本点滴静脈内投与は，孔径 0.22 μm のインラインフィルターを通して行われた。

対照薬の用量及び投与方法

対照薬のプラセボ製剤は，10 mL バイアル（1 回限りの使用）に充填された透明の滅菌注射液として供給し，生理食塩水で希釈して使用された。

プラセボは，隔週ごとに 60 分間かけてプラセボ群の被験者に点滴静脈内投与された。また，投与群間で盲検性を維持するため，レカネマブ 5 mg/kg 及び 10 mg/kg の各月 1 回群では，実薬（レカネマブ）とプラセボがそれぞれ交互に隔週ごとに点滴静脈内投与された。

2.7.6.3.1.5 治験期間

Core Study：最大 18 ヵ月間（投与期間）+ 3 ヵ月間（フォローアップ期）

2.7.6.3.1.6 評価項目

有効性

有効性の主要評価項目は ADCOMS であり，投与後 12 ヵ月におけるベースラインからの変化量を指標として，レカネマブの有効性をプラセボと比較して評価した。なお，ADCOMS は，既にバリデートかつ十分に確立されている 3 つの臨床評価指標である CDR（CDR を構成する全 6 項目），ADAS-Cog14（4 項目）及び MMSE（2 項目）から成る新規コンポジット臨床スコア（計 12 項目）として開発された。

有効性の重要な副次評価項目は以下のとおり設定し，各項目の投与後 18 ヵ月のデータを用いて，レカネマブの有効性をプラセボと比較して評価した：

- アミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積
- 臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）
- CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181，並びにニューログラニン，ニューロフィラメント軽鎖［NfL，血漿中 NfL も測定］，コンタクチン-2 及び YKL-40 等の新規バイオマーカー候補から得られた知見［当該解析結果は，総括報告書とは別に作成した BAN2401-G000-201 Biomarker Report に掲載］）
- vMRI で評価した海馬の総体積

有効性のその他の副次評価項目は以下のとおり設定した：

- 投与後 12 ヵ月にアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積
- 投与後 12 ヵ月における臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）
- 投与後 12 ヵ月における CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181，並びにニューログラニン，NfL［血漿中 NfL も測定］，コンタクチン-2 及び YKL-40 等の新規バイオマーカー候補から得られた知見［当該解析結果は，総括報告書とは別に作成した BAN2401-G000-201 Biomarker Report に掲載］）
- vMRI で評価した投与後 6 及び 12 ヵ月における海馬の総体積，並びに vMRI で評価した投与後 6，12 及び 18 ヵ月における左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積

有効性の探索的評価項目は，上記評価項目（重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目）で設定した以外の評価時点における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14，並びに MMSE 及び FAQ とした。

薬物動態

全被験者を対象にレカネマブの血清中濃度を測定するため，無作為化後期間中に約 12 週ごとに血液検体を採取した。

薬力学，ファーマコゲノミクス，ファーマコジェネティクス及びその他のバイオマーカー

APOE4 の保因状況別に被験者を層別できるよう，*APOE4* の遺伝子検査を実施した。本遺伝子検査で得られた *APOE4* の遺伝子型（ホモ接合型又はヘテロ接合型）の情報は統計解析に使用し，当該遺伝子型が治療反応性及び安全性に及ぼす影響について評価した。また，この安全性評価では，血管原性脳浮腫，脳微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症を含む ARIA の発現に及ぼす影響についても評価した。その他，*APOE4* の遺伝子検査の残余検体を用いて，レカネマブの吸収，分布，代謝及び排泄に DNA 配列の変異が及ぼす影響を任意で調査することとした。また，薬物動態，安全性又は薬力学データと一塩基多型との相関関係より，本治験で観察されたレカネマブの暴露又は有害事象の発現傾向の違いを任意で評価することとした。

薬物動態及び薬力学の予測バイオマーカーを同定するために，包括的なプロテオーム，メタボローム又はリピドーム解析，並びに単一又は複数物質の同時測定により，被験者から採取したファーマコゲノミクス及びバイオマーカー評価用検体を任意で解析することとした。さらに，本治験の登録被験者から採取した検体を用いて，他のレカネマブの臨床試験又は AD を対象とした臨床試験で同定されたバイオマーカーについても任意で評価することとした。

新規バイオマーカー候補であるマイクロ RNA，代謝物及びその他のタンパク質バイオマーカーについて，AD 診断及び脳内アミロイド蓄積との関連性を評価するため，無作為化前期間の観察期（アミロイド PET 評価前），並びに投与後 12 及び 18 ヵ月に被験者から血漿検体を採取した。同様に，被験者の薬物動態及び薬力学的反応性，治療反応性，被験者の層別因子又はレカネマブと関連のある有害事象発現の予測に有用と考えられる血中及び遺伝子バイオマーカーを同定することを目的に，AD 患者から採取した検体を用いて，バイオマーカーの探索及びバリデーションを行った。

安全性

重篤及び非重篤を含む全ての有害事象，臨床検査（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，心電図及び脳 MRI の各検査結果，並びに身体所見に基づいて安全性を評価した。

全被験者を対象に，非造影脳 MRI をスクリーニング期，並びに無作為化後期間において 3 ヵ月ごとに実施した（投与後 9 週にも実施）。この脳 MRI では，水抑制 T2 強調（FLAIR），グラジエントエコー法（GRE），T1 強調及び拡散強調の撮像シーケンスを使用して，虚血性及び出血性脳卒中，硬膜下血腫，新生物（腫瘍），動静脈奇形，脳微小出血及び脳出血，脳表ヘモジデリン

沈着症，並びに血管原性脳浮腫を含む（これらに限定されない）局所性病変の有無を確認した。なお，当該 MRI の実施手順の詳細は，Imaging Charter and Imaging Acquisition Guidelines に記した。また，MRI 評価の再現性及び実施医療機関間での一貫性を確保するため，中央検査測定施設が MRI データを入手し，評価した。

治験責任医師は，臨床所見及び臨床検査結果（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に基づき被験者の治験薬に対する免疫反応の有無を評価した上で，治験薬の投与中止，あるいは次回の治験薬投与前の予防的投薬の要否について判断することが求められた。また，血中抗レカネマブ抗体（ADA）の評価のため，無作為化後期間中に規定の間隔で血液検体を全被験者から採取した。

無作為化後期間中に血管原性脳浮腫，脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症又は症候性の脳微小出血のいずれかの徴候が MRI で確認された被験者は，それ以降の治験薬投与を随時中止することとした。治験薬投与を中止した被験者は，投与中止後 7 日以内に早期中止 Visit の検査等を，また，投与中止判断日から 3 ヵ月後にフォローアップ Visit の検査等をそれぞれ受けることが求められた。加えて，これらの投与中止例は，MRI で上記徴候が最初に確認された来院日から約 30 日後（予定外来院時）に MRI 検査並びに必要に応じてその他の検査等を受け，さらに，フォローアップ Visit 付近にも MRI 検査を受けることとした。

治験薬最終投与から 90 日以上経過した被験者においても，安全性評価のための更なる来院が臨床上必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には，その来院スケジュールを調整することとした。また，投与中止例は，早期中止 Visit 以降も，有効性評価の規定 Visit には引き続き来院するよう求められ，その際，治験責任医師又は治験分担医師は安全性データも収集することとした。

治験薬の投与開始後に無症候性の脳微小出血が MRI で確認されたものの，治験薬の投与中止を要する徴候（血管原性脳浮腫，脳出血又は脳表ヘモジデリン沈着症，あるいは治験薬の投与開始後に確認された症候性の脳微小出血）が認められていない被験者については，治験薬の投与継続を可とした。ただし，これらの被験者に対しては，当該 MRI 所見が確認された来院日からおよそ 30 日後に安全性評価（MRI を含む）を行い，さらに，その後も継続して規定の MRI 検査を実施することとした。なお，安全性評価のために撮像した各被験者の MRI 画像は，外部の画像判定ベンダー及び実施医療機関の両者の読影者により次回の治験薬投与までに評価されることとした。また，メディカルモニターとの協議の上，個々の被験者の状態に応じて MRI 検査を規定の Visit 以外で実施することを可とした。

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を使用した自殺評価は，スクリーニング期及び観察期，並びに投与後の規定の評価時点に実施した。

2.7.6.3.1.7 分析法

2.7.6.3.1.6 項に記載したバイオマーカーの CSF 中濃度の測定では，バリデートされた市販のキットを用いた。

血清中のレカネマブ濃度は，抗ヒト IgG 抗体を用いて血清中のレカネマブを免疫沈降させ，バリデートされた免疫沈降–液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（IP-LC-MS/MS）法により測定した。免疫沈降したレカネマブを単離した後にタンパク質分解酵素によって分断し，短い

ペプチドを得た。レカネマブの定量は，レカネマブに特有の配列を持つペプチド量を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定することで行った。

CSF 中のレカネマブ濃度の測定には，バリデートされた IP/LC-MS/MS 法を用いた。

血清中の ADA 及び抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）の測定には，バリデートされた免疫測定法を用いた。

2.7.6.3.1.8 解析手法

統計解析の詳細は，解析計画書に記載した。

エンドポイント

主要エンドポイントは，投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量とした。

重要な副次エンドポイントは，以下の項目の投与後 18 ヵ月におけるベースラインからの変化量とした：

- アミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積
- ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14
- CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181，並びにその他の追加バイオマーカー［当該解析結果は，総括報告書とは別に作成した BAN2401-G000-201 Biomarker Report に掲載］）
- vMRI で評価した海馬の総体積

その他の副次エンドポイントは以下のとおり設定した：

- 投与後 12 ヵ月にアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積のベースラインからの変化
- 投与後 12 ヵ月における臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）のベースラインからの変化量
- 投与後 12 ヵ月における CSF 中バイオマーカー（Aβ[1-42]，t-tau，p-tau181，並びにその他の追加バイオマーカー［当該解析結果は，総括報告書とは別に作成した BAN2401-G000-201 Biomarker Report に掲載］）のベースラインからの変化量
- vMRI で評価した投与後 6 及び 12 ヵ月における海馬の総体積，並びに vMRI で評価した投与後 6，12 及び 18 ヵ月における左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積のベースラインからの変化量

探索的エンドポイントは，上記エンドポイント（重要な副次エンドポイント及びその他の副次エンドポイント）で設定した以外の評価時点における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量，並びに各評価時点における MMSE 及び FAQ のベースラインからの変化量とした。

解析対象集団

解析対象集団は，以下のとおり定めた：

- 無作為化された集団：治験薬が無作為に割り付けられた被験者の集団とした
- 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
- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化後に治験薬が投与され，評価可能な有効性主要評価項目のデータが観察期及び治験薬投与後に一点以上ある被験者の集団とした
- PK 解析対象集団：治験薬の投与記録とともに定量可能なレカネマブの血清中濃度データが一点以上ある被験者の集団とした
- PD 解析対象集団：1 つ以上の薬力学パラメータを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS の部分集団を構成し，治験実施計画書を十分に遵守した被験者の集団とした

有効性の解析

有効性の主要解析：

主要解析は，FAS を対象に事前に設定した打ち切り規定に従って実施した。また，主要エンドポイントは，投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量とした。なお，ADCOMS は，3 つの臨床評価指標である CDR（CDR を構成する全 6 項目），ADAS-Cog14（4 項目）及び MMSE（2 項目）の計 12 項目から成り，各項目をそれぞれ重み付けした線形結合で表した。

＜打ち切り規定＞

有効性データ（すなわち，ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14，MMSE 及び FAQ）の解析に際し，無作為化時点で AChEI 又はメマンチンを使用していなかった被験者は，その使用を無作為化以降に新たに開始した時点で打ち切り例として取り扱った。また，無作為化時点で AChEI 又はメマンチンを一定用量で使用していた被験者については，その用量調整を無作為化以降に行った時点で打ち切り例として取り扱った。なお，打ち切り例における主要エンドポイントのデータ及び打ち切り評価データは，打ち切り時点までのデータ及びベイズ流の方法により補完した。

＜感度分析＞

主要エンドポイントは，ベイズ流の方法を用いて解析した。また，主要エンドポイントの感度分析として，FAS を対象にベイズ流の方法を用いた解析を実施した。すなわち，AChEI 又はメマンチンの新規使用あるいは用量調整の有無を考慮せずに，主要解析と同じベイズ流解析の手法を用いて主要エンドポイントの解析を実施した。なお，この解析では，intent-to-treat の原則に基づき，打ち切りは実施しなかった。

＜頻度論の解析＞

頻度論の統計手法による主要エンドポイントの解析では，経時的反復測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて，ベイズ流解析で ED_{90} として特定された実薬用量群とプラセボ群間で比較した。このモデルには，ADCOMS のベースライン値を共変量として，投与群，評価時点，無作為化時の層別因子（疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］），地域，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。

有効性の重要な副次解析：

重要な副次エンドポイント及び当該解析について，バイオマーカーの測定によって早期 AD 患者の病態生理への影響を評価することを重要視した 2018 年 2 月発行の最新の FDA ドラフトガイダンス（FDA, 2018）及び EMA 最終ガイドライン（EMA, 2018）の内容を反映するため，エンドポイントの順序を整備した。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量について，ベイズ流の方法により解析した。

頻度論の解析は，早期有効中止基準を満たしたか否かを問わず，投与後 18 ヵ月の利用可能な全データを用いて実施した。この頻度論の解析は，ベースライン値を共変量として，投与群，評価時点，無作為化時の層別因子（疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］），地域，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた MMRM に基づき実施した。また，当該統計モデルは，レカネマブの高用量併合群（10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群を併合）とプラセボ群との比較のために用いた。なお，高用量群を併合した理由は，VHP を介した EU の規制当局の要請（レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与期間が 6 ヵ月未満の *APOE4* キャリアの治験参加の中止要請，並びに同 10 mg/kg 隔週群への無作為化の制限要請）に従ったことにより，10 mg/kg の隔週群における *APOE4* キャリアの例数が減少したことを考慮したためであった。

本治験では，アミロイド PET サブスタディへの参加に同意した被験者に対し，フロルベタピル及びフルテメタモルの 2 種類の PET 検査用のトレーサーが使用された。ただし，フルテメタモルの使用例は 10 例未満であり，その他の被験者にはフロルベタピルが用いられた。なお，PET 検査で異なるトレーサーを使用する場合，異なる結果が得られる可能性があるため，フロルベタピル使用例とフルテメタモル使用例との間で，PET 検査結果の直接比較はできなかった。以上より，PET 検査に関する要約統計量の算出及びその他の解析は，フロルベタピル使用例のみを対象とした。フルテメタモルの使用例のデータは，被験者一覧表にのみ提示し，PET 検査に関する要約統計量の算出及びその他の解析には用いなかった。

PD 解析対象集団は，アミロイド PET 検査，CSF 中バイオマーカー及び vMRI に関する解析に用いた。

有効性のその他の副次解析：

副次エンドポイントについて，前項（有効性の重要な副次解析）と同様の頻度論の統計手法を用いた解析を実施した。

有効性の探索的解析：

探索的エンドポイントは，重要な副次エンドポイント及びその他の副次エンドポイントで設定した以外の評価時点における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量，各評価時点における MMSE 及び FAQ のベースラインからの変化量，並びにアミロイド PET standard uptake value ratio（SUVr），CSF 中バイオマーカー及び vMRI と有効性エンドポイントとの関連性評価とした。また，治験期間中にアミロイド陰性に転じた被験者の割合を算出した。

臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14，MMSE，FAQ）のエンドポイントについて，日本人患者を対象に，記述統計量を用いて評価した。加えて，日本での本薬開発の必要性に応じ，日本人患者を対象とした安全性及びベースライン特性に関する部分集団解析を追加で実施した。

<u>薬物動態，薬力学，ファーマコゲノミクス，ファーマコジェネティクス及びその他のバイオマーカーの解析</u>

薬物動態及び薬物動態/薬力学に関する解析報告書は，総括報告書とは別に作成した。

母集団薬物動態解析は，臨床第 1 相試験（2 試験：BAN2401-A001-101［以下，101 試験］，BAN2401-J081-104［以下，104 試験］）及び臨床第 2 相試験（BAN2401-G000-201［すなわち，本治験］）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（すなわち，人口統計学的特性）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。

CSF 中及び血漿中バイオマーカー濃度と血清中薬物動態パラメータ又は CSF 中レカネマブ濃度との関連性，並びにその他のいずれかのバイオマーカーとの関連性について，作図により探索的に検討した。この検討により，関連性が認められた場合には，母集団薬物動態/薬力学モデルを構築し，更なる探索を行うこととした。

さらに，種々の血清中薬物動態パラメータ又は CSF 中レカネマブ濃度と投与後 12 ヵ月の ADCOMS との関連性，並びに薬物暴露の指標として用いられる種々の薬物動態パラメータ又は CSF 中レカネマブ濃度と投与後 12 及び 18 ヵ月における CDR-SB，ADAS-Cog14 及び MMSE のベースラインからの変化量との関連性について，それぞれ作図により探索的に検討した。この検討により，関連性が認められた場合には，母集団薬物動態/薬力学モデルを構築し，更なる探索を行うこととした。その他，レカネマブの暴露と発現率が高い主な有害事象との関連性についても，探索的に検討した。

APOE4 保因状況（キャリア又はノンキャリア）の情報を統計解析に使用し，当該保因状況がレカネマブの治療反応性及び安全性に及ぼす影響について評価した。なお，ファーマコゲノミクス及びバイオマーカーの探索的解析の結果は，総括報告書とは別に作成する報告書に記載す

ることとした。

安全性の解析

安全性の解析は，SAS を用いて実施した。治験薬の暴露状況，有害事象の発現率，臨床検査異常値，心電図の異常所見，ADA 抗体価，バイタルサインの異常値及び自殺評価（C-SSRS）に関する解析を実施し，また，臨床検査値，心電図所見，安全性評価のために実施した MRI 検査での所見及びバイタルサイン値について，投与群ごとにベースラインからの変化を要約した。

上記に加えて，安全性の解析では，年齢，性別，人種，地域，無作為化時の層別因子（疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］）別の部分集団解析を実施した。

その他の解析

その他の解析として，本治験での介入事項（例：被験者の治験中止，AChEI 又はメマンチンの新規使用）が試験結果に及ぼす影響を検討するため，追加解析を実施した。なお，いずれの追加解析とも，追加で計画された旨を明記し，事前に計画された解析とは明確に区別した。

症例数の設定根拠

症例数：

主要目的に沿って設定された主要エンドポイント（投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量）に基づく仮説を検証するために必要な症例数及び治験デザインは，シミュレーション結果から決定した。広範なシミュレーションを実施した結果，症例数を合計 800 例に設定すると，ED_{90} である可能性が最も高いレカネマブの用量群とプラセボ群との群間差が臨床的に意味のある差（CSD）超となる確率として中間解析時に 95%超，早期有効中止に至らなかった場合に 80%超の確率で検出するために十分であることが示された。なお，CSD は，レカネマブの 1 年にわたる投与により ADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制した場合と定義した。

症例数を 800 例と設定した場合，本治験が成功と判断される平均確率は 80%であることが多岐にわたる用量反応関係に関するシナリオから示され，また，当該 ED_{90} 候補用量がプラセボに対して治験実施計画書で定義した CSD をもたらすと考えられる用量反応であった場合，この結果に基づいて本治験が成功と判断される確率は 80%以上と示された。なお，脱落率を 20%と仮定すると，レカネマブのいずれの用量でも有効性が認められない場合に，誤ってプラセボに対する優越性が主張される確率が 10%以下であることも，シミュレーションから示された。

各投与群（実薬 5 群及びプラセボ 1 群の計 6 群）における 1 群あたりの最終的な症例数は，中間解析で確認された治療効果によって異なることを前提に治験を遂行した。

vMRI：

実薬（レカネマブ）群とプラセボ群との間に差が認められないとする帰無仮説を設定した。実薬については 5 つの用法用量を検討したため，5 つの帰無仮説を設定した。対立仮説は，1 つ

以上の帰無仮説が偽である（片側検定）とした。帰無仮説は，有意水準を片側 0.05 として Dunnett-Hsu 法により検定した。検出力は，中程度の用量反応性が認められると仮定した場合のシミュレーション結果から算出した。中程度の用量反応性とは，海馬の総体積のベースラインからの変化がプラセボと比較して 5 つの実薬の用法用量（2.5，5 及び 10 mg/kg の隔週投与，並びに 5 及び 10 mg/kg の月 1 回投与）のそれぞれで 15%，20%及び 25%，並びに 15%及び 20%減少する場合を指すこととした。実際の予定症例数での検出力は，投与後 12 ヵ月の脱落率が 20%で，指数分布に従うと仮定した場合，投与後 12 ヵ月で 76.4%，投与後 18 ヵ月で 69.4%と推定された。より強い用量反応性（すなわち，海馬の総体積のベースラインからの変化について，プラセボと比較した減少率が，中程度の用量反応性の場合の 2 倍である）が認められると仮定した場合の検出力は，投与後 12 ヵ月及び投与後 18 ヵ月ともに 99%以上と推定された。

アミロイド PET 検査（イメージングサブグループ）：

帰無仮説，対立仮説及び統計学的検定手法は，vMRI と同一とした。投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET イメージングサブグループの症例数の算出にあたり，ベースラインからの変化の標準偏差を実薬群及びプラセボ群ともに 0.4 とし，実薬群とプラセボ群間の妥当な平均値の差を 0.25（SUVr）とした。一方，投与後 12 ヵ月における標準偏差及び平均値の差はそれぞれ 0.27 及び 0.17 とした。中程度の用量反応性，すなわち，最も高い有効性を示す用量群とプラセボと群との差が 0.25（SUVr）であり，中用量の 2 群及び低用量の 2 群とプラセボ群との差がそれぞれ 0.2 及び 0.15（SUVr）であると仮定した場合，検出力 80%で差を検出するためには，投与後 18 ヵ月に全 6 群で合計 230 例が必要とされた。この症例数は，投与群間で例数が異なる可能性があることを考慮に入れて設定した。脱落率が vMRI と同じであると仮定した場合，投与後 12 ヵ月の症例数が合計 306 例であれば，投与後 18 ヵ月に 230 例を確保可能とした。投与後 12 ヵ月の症例数を 306 例とした場合，検出力は約 85%と推定された。以上，イメージングサブグループを対象とした投与後のアミロイド PET 検査は，当該検査の実施に同意し，かつ投与後 12 ヵ月に治験薬の投与を継続中であった最初の 306 例を対象に実施する計画とした。

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

本治験参加に文書で同意した 3267 例のうち 856 例（26.2%）が無作為化され，そのうち 247 例がプラセボ群，52 例が 2.5 mg/kg 隔週群，51 例が 5 mg/kg 月 1 回群，92 例が 5 mg/kg 隔週群，253 例が 10 mg/kg 月 1 回群及び 161 例が 10 mg/kg 隔週群に割り付けられた（レカネマブ群全体で 609 例）。無作為化された 856 例のうち，854 例が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかった 2 例は，プラセボ群の被験者であった。

被験者を投与群に割り付けるために用いたベイズ流 RAR デザインには，VHP との協議結果に基づき *APOE4* キャリアの 10 mg/kg 隔週群への割付けを除外する変更が含まれており，その結果，割付け比は上記のとおりとなった。

APOE4 キャリア（全体集団の 71%に相当）を 10 mg/kg 隔週群（ベイズ流アルゴリズムにより特定された最も高い有効性を示す投与群）への無作為割付けから除外するという VHP との協議結果を受け，約 2 年半の登録期間で 10 mg/kg 隔週群の被験者数は減少した。なお，VHP との協

議は，350 例目の無作為化日付近で行われた。

治験薬投与の中止

ARIA-E を発現した全ての被験者は，臨床的（すなわち，無症候性又は症候性）又は画像上重症度にかかわらず，治験実施計画書に従って治験薬投与を中止した。さらに，前述の規制当局による 10 mg/kg 隔週群への *APOE4* キャリアの無作為化の制限と並行して，*APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）で VHP による無作為化の制限実施時点までに投与期間が 6 ヵ月間未満の被験者は，例外なく治験薬投与を中止した。

ARIA-E に関連しない中止割合は，プラセボ群とレカネマブ群で同程度であった。しかし，全体の中止割合は，プラセボ群（57 例［23.3%］）に比べてレカネマブ群（217 例［35.6%］）で高く，特にレカネマブの高用量群（10 mg/kg 月 1 回群 92 例［36.4%］及び 10 mg/kg 隔週群 71 例［44.1%］）で中止割合が高かった。この中止割合の明らかな差は，ARIA-E による中止と直接的に関連していた。

治験薬投与を中止した被験者のうち，主な中止理由が有害事象であった被験者の割合は，プラセボ群（15 例［6.1%］）に比べてレカネマブの高用量群（10 mg/kg 月 1 回群 42 例［16.6%］及び 10 mg/kg 隔週群 22 例［13.7%］）で高かった。この高い中止割合の理由となった主な有害事象は，ARIA-E であった（10 mg/kg 月 1 回群 25 例及び 10 mg/kg 隔週群 16 例）。VHP の要請に従い，*APOE4* キャリアで投与期間が 6 ヵ月間未満だった 10 mg/kg 隔週群の 25 例が投与を中止した。この措置の結果，10 mg/kg 隔週群の投与中止例のうち，主な中止理由が「その他」となった被験者の割合は，*APOE4* ノンキャリア（6 例［5.3%］）と比べて *APOE4* キャリア（25 例［52.1%］）で高くなった。

有害事象以外の理由（例：被験者都合，効果不十分）で治験薬投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群とレカネマブ群で概ね同様であった。

上述の差を除き，被験者の内訳及び主な中止理由の割合は，無作為化時の層別因子（すなわち，疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］）ごとの部分集団の間で類似しており，また，これらの部分集団の当該割合は無作為化された集団全体と類似していた。

治験の中止

治験を中止（すなわち，18 ヵ月間の治療期又は 3 ヵ月間のフォローアップ期を中止）した被験者の割合は，プラセボ群（68 例［27.8%］）と比べてレカネマブ群（234 例［38.4%］）で高かった。これは特にレカネマブ高用量群で，治験を中止した被験者の割合が高いことと関連していた（10 mg/kg 月 1 回群 98 例［38.7%］及び 10 mg/kg 隔週群 74 例［46.0%］）。

治験を中止した被験者のうち，主な中止理由が有害事象であった被験者の割合は，プラセボ群（10 例［4.1%］）に比べてレカネマブ高用量群（10 mg/kg 月 1 回群 23 例［9.1%］及び 10 mg/kg 隔週群 12 例［7.5%］）で高かった。この高い中止割合の理由となった主な有害事象は，ARIA-E であった（プラセボ群及びレカネマブ各群での総発現例数は 48 例。このうち，10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の発現例数はそれぞれ 25 例及び 16 例）。VHP の要請に従い，*APOE4* キ

ャリアで投与期間が 6 ヵ月間未満だった 10 mg/kg 隔週群の 25 例が治験を中止した。この措置の結果，10 mg/kg隔週群の治験中止例のうち，主な中止理由が「その他」となった被験者の割合は，*APOE4* ノンキャリア（10 例［8.8%］）と比べて *APOE4* キャリア（21 例［43.8%］）で高くなった。

有害事象以外の理由（例：被験者都合，追跡不能，同意撤回）で治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群とレカネマブ群で概ね同様であった。

上述の差を除き，被験者の内訳及び主な中止理由の割合は，無作為化時の層別因子（すなわち，疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］）ごとの部分集団の間で類似しており，また，これらの部分集団の当該割合は無作為化された集団全体と類似していた。

人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性

人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性は，プラセボ群とレカネマブ群との間で概ね類似しており，また，本治験の患者集団を対象とした他の臨床試験のデータとも一貫していた。FAS 全体の性別の内訳は，男性 416 例（50.4%）及び女性 409 例（49.6%）であり同様の割合であった。しかし，男性の割合は，プラセボ群で 42.4%に対してレカネマブ群では 53.7%と大きかった。

プラセボ群及びレカネマブ群から成る FAS 全体の年齢の中央値（範囲）は，72 歳（50～90 歳）であった。被験者の多くは White（746 例［90.4%］）であり，Japanese は 34 例（4.1%）であった。

疾患関連のベースライン特性は全ての投与群間で類似していた。FAS の多くは，CDR スコアが 0.5（704 例［85.3%］）であり，残りの被験者のスコアは 1（121 例［14.7%］）であった。罹病期間の中央値は 2 年（範囲：1～12 年）であり，診断時の年齢の中央値は 71 歳（範囲：49～90 歳）であった。症状の発現からの経過期間の中央値は 4 年（範囲：1～17 年）であり，症状の発現時の年齢の中央値は 69 歳（範囲：45～89 歳）であった。

本治験の無作為化前期間中に確認された早期 AD の臨床診断について，529 例（64.1%）が MCI due to AD，296 例（35.9%）が軽度 AD-D と診断された。これら 2 つの部分集団の人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性は，全体集団と概ね類似していた。ただし，ベースライン時に AD 症状改善薬（AChEI 及び/又はメマンチン）を使用していた被験者の割合は，全体集団（54.2%）及び MCI due to AD（45.6%）と比較して軽度 AD-D（69.6%）で高かった。

APOE4 の保因状況は，被験者の多くが *APOE4* キャリア（589 例［71.4%］：ヘテロ接合型 453 例［54.9%］及びホモ接合型 136 例［16.5%］）であったのに対して，*APOE4* ノンキャリアは 236 例（28.6%）であった。なお，VHP との協議の結果，*APOE4* キャリアの 10 mg/kg 隔週群への新たな割付けは控え，投与期間が 6 ヵ月間未満だった 10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアは治験を中止するという措置を行ったことにより，*APOE4* 保因状況（キャリア又はノンキャリア）は投与群間で不均衡となった。したがって，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では *APOE4* キャリアが少なく（30.3%の被験者が *APOE4* キャリア），また，上記 VHP との協議以降は，RAR により *APOE4* キャリアの大部分が 10 mg/kg 隔週群に次いで有効性の高い投与群として選択された 10 mg/kg 月 1 回群（88.6%の被験者が *APOE4* キャリア）に割り付けられた。

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1 有効性の主要エンドポイント（投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量）

ベイズ流解析

主要解析として，投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量を指標に，レカネマブの ED_{90} の効果をベイズ流解析により評価した結果，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群が臨床的意義のある投与群として治験の初期段階で特定された。また，無作為化例（856 例）の全例が投与後 12 ヵ月の評価を完了（又はそれ以前に治験を中止）した時点で実施した主要エンドポイントのベイズ流解析の結果，10 mg/kg 隔週群がレカネマブの ED_{90} を満たす群として特定された。本治験では，早期有効中止基準（レカネマブが ADCOMS の悪化をプラセボと比較して CSD より大きく抑制する確率が 95%超）及び早期無効中止基準（レカネマブが ADCOMS の悪化をプラセボと比較して CSD より大きく抑制する確率が 5%未満［初期の中間解析時］，あるいは 7.5%未満［後期の中間解析時］である場合）に基づき，治験を早期中止できることとした。また，無作為化例（856 例）の全例が投与後 12 ヵ月の評価を完了（又はそれ以前に治験を中止）した時点における成功基準は，レカネマブが ADCOMS の悪化をプラセボと比較して CSD より大きく抑制する確率が 80%超である場合と定義した。

投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量（ADCOMS の増加は悪化を示す）について，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群では，プラセボ群と比較してそれぞれ 26%及び 32%の悪化抑制が示された。レカネマブの ED_{90} を満たす群として特定された 10 mg/kg 隔週群において，レカネマブが ADCOMS の悪化をプラセボと比較して CSD より大きく抑制する確率（ベイズ流解析）は，投与後 12 ヵ月で 64%であり，また，投与後 18 ヵ月では 76%に増加し，成功基準（80%）をわずかに下回る結果であった（投与後 18 ヵ月の結果は，後述の重要な副次エンドポイントの項を参照のこと）。投与後 12 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率（頻度論の解析と同等のベイズ流解析に基づく確率）は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 96.1%及び 97.6%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された（頻度論の解析結果は次項を参照のこと）。さらに，投与後 18 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 92.7%及び 97.7%であり，前述の投与後 12 ヵ月の解析結果との一貫性が示された。

頻度論の解析

投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量について，主要解析としてベイズ流解析を実施したが，事前に定義した成功基準を満たさなかった。また，本治験では，主要エンドポイントに対して，頻度論の解析も実施し，その結果を以下に示した。この頻度論の解析では，得られた結果の解釈の参考のため，名目上の P 値を算出した。なお，これらの解析では，多重性の調整は行わなかった。

投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量（ADCOMS の増加は悪化を示す）について，MMRM を用いて解析した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群

と比較して 35%の悪化抑制が示され，その抑制はレカネマブ群の中で最も大きく，また，当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群，以下同様）は–0.046（*P*=0.027，90%信頼区間：–0.079～–0.012）であった。10 mg/kg 月 1 回群における当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差は–0.029（*P*=0.101，90%信頼区間：–0.057～0.000）であり，プラセボ群と比較して 22%の悪化抑制が示された。上記解析に加え，投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量について，10 mg/kg の用量併合群（10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群を併合，以下 10 mg/kg 併合群）及びプラセボ群間で比較した。その結果，プラセボ群及び 10 mg/kg 併合群における当該変化量の調整済み平均（標準誤差）は，それぞれ 0.128（0.013）及び 0.093（0.012）であった。10 mg/kg 併合群における当該調整済み平均のプラセボ群との差は–0.035（*P*=0.019，90%信頼区間：–0.060～–0.010）であり，プラセボ群と比較して 27%の悪化抑制が示された。

2.7.6.3.2.2.2 有効性の重要な副次エンドポイント

脳内 Aβ 蓄積量（投与後 18 ヵ月における PET 検査）

早期 AD 患者を対象にアミロイド PET を実施し，投与後 18 ヵ月における脳アミロイド蓄積に対するレカネマブの効果をプラセボと比較して評価した。その結果，MMRM を用いた頻度論の解析において，全ての用量のレカネマブ群でプラセボ群と比較して高度に有意な脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの減少が示され（*P*<0.001），その減少は用量依存的であった。

投与後 18 ヵ月においてアミロイド PET にて算出した全小脳を参照領域とした SUVr（以下，アミロイド PET SUVr）について，ベースラインからの変化量（低下が改善を示す）の調整済み平均は，プラセボ群，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群，5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群でそれぞれ 0.004，–0.094，–0.131，–0.197，–0.225 及び–0.306 であった。また，当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群，以下同様）は，2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群，5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群でそれぞれ–0.099，–0.136，–0.201，–0.229 及び–0.310（各群 *P*<0.001）であった。これらの結果から，全ての用量のレカネマブ群で投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの減少が示され，その低下は用量依存的であり，10 mg/kg 隔週群での低下が最も大きかった。上記解析に加え，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量について，10 mg/kg 併合群及びプラセボ群間で比較した。その結果，プラセボ群及び 10 mg/kg 併合群における当該変化量の調整済み平均はそれぞれ–0.003 及び–0.256 であり，この調整済み平均のプラセボ群との差は–0.253（*P*<0.001）であった。

アミロイド PET SUVr の投与群合計の平均ベースライン値は 1.4 であった。投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの平均減少量は，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 0.21 及び 0.31 であった。これらの減少により，アミロイド PET SUVr はアミロイド陽性の閾値（フロルベタピルを用いた PET 検査時の SUVr として 1.14）に接近した。また，10 mg/kg 隔週群の投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr の平均値（1.07）は上記アミロイド陽性の閾値より低く，この結果からフロルベタピルを用いた PET 検査において陰性化に相当する顕著な脳内アミロイド除去が示唆された。なお，上記結果に関連して，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET 検査の視覚読影では，10 mg/kg 隔週群の多く（81.1%）の被験者が陰

性（ベースライン時は陽性）と判定された（アミロイド PET 検査の視覚読影の結果は，後述の探索的エンドポイントの項を参照のこと）。

本治験で認められたアミロイド PET SUVr の減少について，*APOE4* キャリア及びノンキャリア間で明確な違いはなかった。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量

ベイズ流解析：

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの平均変化量（ADCOMS の増加は悪化を示す）のレカネマブ各群とプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群）について，ベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群では，プラセボ群と比較してそれぞれ 17%及び 27%の悪化抑制が示された。また，投与後 18 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 92.7%及び 97.7%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された（頻度論の解析結果は次項を参照のこと）。レカネマブが ADCOMS の悪化をプラセボと比較して CSD より大きく抑制する確率についても，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群で比較的高く，それぞれ 51%及び 76%であった。10 mg/kg 隔週群の確率（76%）は，成功基準（80%）をわずかに下回ったものの，投与後 12 ヵ月時点での確率（64%）からは増加した。また，投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量の結果より，レカネマブ群における疾患進行率のプラセボ群に対する相対比率として Cognitive Rate Ratio（CRR）を推定するため，認知機能の進行速度モデルを用いた解析を実施した。その結果，当該用量反応モデルに基づく解析において，10 mg/kg 隔週投与が最大有効用量（d_{max}）かつ ED_{90} である可能性が最も高いことが示され，その CRR の平均値（95%信用区間）は 0.658（0.517～0.816）と推定された。また，10 mg/kg 隔週群における CRR が 0.90 以下となる確率は 99.8%であった。なお，本解析モデルにおける残差標準偏差の推定値は 0.100，変量効果の標準偏差の推定値は 0.161 であった。

頻度論の解析：

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量（ADCOMS の増加は悪化を示す）について，MMRM を用いて解析した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群，以下同様）は–0.057（*P*=0.034，90%信頼区間：–0.102～–0.013）であり，プラセボ群と比較して 30%の悪化抑制が示された。10 mg/kg 月 1 回群における当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差は–0.028（*P*=0.228，90%信頼区間：–0.065～0.010）であり，プラセボ群と比較して 14%の悪化抑制が示された。10 mg/kg 併合群における当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差は–0.039（*P*=0.053，90%信頼区間：–0.071～–0.006）であり，プラセボ群と比較して 20%の悪化抑制が示された。

投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量

ベイズ流解析：

投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの平均変化量（CDR-SB の増加は悪化を示す）のレカネマブ各群とプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群）について，ベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群では，プラセボ群と比較してそれぞれ 26%及び 33%の悪化抑制が示された。また，投与後 18 ヵ月において CDR-SB の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 94.1%及び 96.4%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された（頻度論の解析結果は次項を参照のこと）。

頻度論の解析：

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（CDR-SB の増加は悪化を示す）について，MMRM を用いて解析した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群における当該変化量の調整済み平均のプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群，以下同様）は，それぞれ–0.250 及び–0.396 であった。この結果は，CDR-SB の悪化（増加）に対する 10 mg/kg 投与による抑制がプラセボ投与と比較して数値上大きかったことを示しており，特に，10 mg/kg 隔週投与による抑制はレカネマブ群の中で最も大きく，プラセボ投与と比較して CDR-SB の悪化を 26%抑制した。上記解析に加え，投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量について，10 mg/kg 併合群及びプラセボ群間で比較した。その結果，プラセボ群及び 10 mg/kg 併合群における当該変化量の調整済み平均は，それぞれ 1.473 及び 1.171 であった。10 mg/kg 併合群における当該調整済み平均のプラセボ群との差は–0.302（*P*=0.119，90%信頼区間：–0.620～0.017）であり，プラセボ群と比較して 21%の悪化抑制が示された。

投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量

ベイズ流解析：

投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの平均変化量（ADAS-Cog14 の増加は悪化を示す）のレカネマブ各群とプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群）について，ベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群では，プラセボ群と比較してそれぞれ 20%及び 56%の悪化抑制が示された。また，投与後 18 ヵ月において ADAS-Cog14 の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 81.7%及び 98.8%であり，他のレカネマブ群と比較して高かった。これらの結果より，ベイズ流解析結果と頻度論の解析結果との一貫性が示された（頻度論の解析結果は次項を参照のこと）。

頻度論の解析：

投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（ADAS-Cog14 の増加は悪化を示す）について，MMRM を用いて解析した。その結果，レカネマブの 3 群（5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群）の当該変化量はプラセボ群と比較して数値上小さく，

特に，10 mg/kg隔週群での変化量が最も小さく，その調整済み平均のプラセボ群との差（レカネマブ群–プラセボ群，以下同様）は–2.313（*P*=0.017，90%信頼区間：–3.910～–0.717）であり，プラセボ群と比較して 47%の悪化抑制が示された。上記解析に加え，投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量について，10 mg/kg 併合群及びプラセボ群間で比較した。その結果，プラセボ群及び 10 mg/kg 併合群における当該変化量の調整済み平均は，それぞれ 4.799 及び 3.735 であった。10 mg/kg 併合群における当該調整済み平均のプラセボ群との差は –1.064（*P*=0.154，90%信頼区間：–2.290～0.163）であり，プラセボ群と比較して 22%の悪化抑制が示された。

投与後 18 ヵ月における CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化量

CSF 中 Aβ(1-42)濃度は，投与後 18 ヵ月において概ね用量依存的にベースラインから上昇した。CSF 中 p-tau181 濃度については，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 併合群でより大きなベースラインからの低下が投与後 18 ヵ月までの各評価時点で示された。CSF 中 t-tau 濃度の推移については，各投与群間で一貫した傾向は示されておらず，この理由として，評価対象例数が少ないこと，並びに定量可能範囲を超える数値が多くみられたことが影響している可能性が考えられた。

投与後 18 ヵ月における海馬の総体積（vMRI により測定）のベースラインからの変化量

海馬の総体積，左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積について評価するため，全被験者の vMRI のシーケンス画像を収集した。本項では，重要な副次エンドポイントとして設定した投与後 18 ヵ月における海馬の総体積のベースラインからの変化量に関する解析結果を示した。なお，投与後 18 ヵ月以外の評価時点（投与後 6 及び 12 ヵ月）における海馬の総体積，並びに vMRI の他の撮像シーケンス（左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積）に関する解析結果は，後述の有効性のその他の副次エンドポイントの項に示した。

投与後 18 ヵ月における海馬の総体積のベースラインからの平均変化量について，レカネマブ 10 mg/kg の各群（月 1 回群，隔週群）とプラセボ群との間に大きな違いはなく，いずれもベースラインから減少した。なお，他のレカネマブ群（2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群，5 mg/kg 隔週群）では，プラセボ群と比較してやや大きなベースラインからの減少が示された。

2.7.6.3.2.2.3 有効性のその他の副次エンドポイント

投与後 12 ヵ月における脳内 Aβ 蓄積量（PET 検査）のベースラインからの変化量

早期 AD 患者を対象にアミロイド PET を実施し，投与後 12 ヵ月における脳アミロイド蓄積に対するレカネマブの効果をプラセボと比較して評価した。その結果，全ての用量のレカネマブ群でプラセボ群と比較して高度に有意な脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの減少が示され（2.5 mg/kg 隔週群で *P*=0.010，5 mg/kg 月 1 回群で *P*=0.002，その他のレカネマブ群で *P*<0.001），その減少は用量依存的であった。

投与後 12 ヵ月における臨床評価指標のベースラインからの変化量

認知機能の臨床評価指標として CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を用いて，投与後 12 ヵ月における

レカネマブの効果をプラセボ群と比較して評価した。その結果，10 mg/kg 隔週群及び 10 mg/kg 併合群では，プラセボ群と比較して各指標のスコアの悪化が抑制された。

CDR-SB 及び ADAS-Cog14 とともに，ADCOMS を構成する MMSE についても，レカネマブ 10 mg/kg の月 1 回群及び 10 mg/kg 併合群では，プラセボ群と比較して当該スコアの悪化が抑制された。

投与後 12 ヵ月における CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化量

CSF 中 Aβ(1-42)濃度は，投与後 12 ヵ月において概ね用量依存的にベースラインから上昇した。CSF 中 p-tau181 濃度については，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 併合群でより大きなベースラインからの低下が示された。CSF 中 t-tau 濃度の推移については，各投与群間で一貫した傾向は示されておらず，この理由として，評価対象例数が少ないこと，並びに定量可能範囲を超える数値が多くみられたことが影響している可能性が考えられた。

vMRI 測定項目（投与後 6 及び 12 ヵ月における海馬の総体積，並びに投与後 6，12 及び 18 ヵ月における左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積）のベースラインからの変化量

海馬の総体積，左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積について評価するため，全被験者の vMRI のシーケンス画像を収集した。本項では，その他の副次エンドポイントとして設定した投与後 6 及び 12 ヵ月における海馬の総体積，並びに投与後 6，12 及び 18 ヵ月における左右の海馬体積，全脳体積及び脳室の総体積の各ベースラインからの変化量に関する解析結果を示した。なお，投与後 18 ヵ月における海馬の総体積のベースラインからの変化量に関する解析結果は，前出の重要な副次エンドポイントの項に記載した。

海馬の総体積の投与後 6 及び 12 ヵ月におけるベースラインからの平均変化量について，レカネマブ 10 mg/kg の各群（月 1 回群，隔週群）とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。左右の海馬体積の投与後 6，12 及び 18 ヵ月におけるベースラインからの平均変化量については，投与後 12 ヵ月における左海馬体積のベースラインからの減少がプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で大きい傾向にあった以外は，10 mg/kg の各群（月 1 回群，隔週群）とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。

全脳体積について，投与後 6 ヵ月の治験の初期段階においては，レカネマブ 5 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群に比べて比較的大きなベースラインからの減少が示された。投与後 18 ヵ月においては，いずれの用量のレカネマブ群ともプラセボ群と比較してより大きなベースラインからの減少が示されたが，明確な用量反応性はみられなかった。

脳室の総体積について，投与後 6 ヵ月の治験の初期段階においては，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群に比べて比較的大きなベースラインからの増加が示された。投与後 12 ヵ月においては，5 mg/kg の各群（月 1 回群，隔週群）及び 10 mg/kg の各群（月 1 回群，隔週群）でプラセボ群に比べて比較的大きなベースラインからの増加が示された。投与後 18 ヵ月においては，いずれの用量のレカネマブ群ともプラセボ群と比較してより大きなベースラインからの増加が示されたが，明確な用量反応性はみられなかった。

2.7.6.3.2.2.4 有効性の探索的エンドポイント

探索的エンドポイントは，臨床評価エンドポイントとアミロイド PET 及び CSF の各サブスタディで測定した脳アミロイド蓄積に関連するバイオマーカーとの潜在的な関連性，並びに前出の主要及び副次以外のエンドポイントを主に評価するため，事前に設定し，治験実施計画書に記載した。

臨床評価指標の悪化に対するレカネマブの用量依存的な抑制効果は，概ね投与後 6 ヵ月から認められ，また，プラセボに対するレカネマブの効果は，いずれの評価時点とも 10 mg/kg 隔週群での効果が他群に比べて最も高かった。

主な臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）のエンドポイントについて，全小脳を参照領域として算出した PET SUVr（SUVrWC），並びに皮質下白質を参照領域として算出した PET SUVr（SUVrSWM）との関連性を線形モデル（臨床評価指標のベースラインからの変化量=切片+傾き×PET SUVr のベースラインからの変化量）を用いて，探索的に解析した。その際，いずれのエンドポイントの線形モデルとも，切片の個体間変動を推定し，加法モデルを用いて残差変動をモデル化した。また，投与期間（18 ヵ月 vs 12 ヵ月）が切片に対する有意な共変量であったため，この効果を各エンドポイントのモデルに含めた。なお，年齢，性別，*APOE4* の保因状況，AChEI 及び/又はメマンチンの使用状況及び疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）は，切片に対する有意な共変量ではなかった。

PET SUVrWC（ベースラインからの変化量）と各臨床評価指標（ベースラインからの変化量）との関連性について，線形モデル（臨床評価指標のベースラインからの変化量=切片×投与期間の効果［18 ヵ月 vs 12 ヵ月］+傾き×PET SUVr のベースラインからの変化量）を用いて解析した。上記モデルから得られた傾きの推定値（95%信頼区間）は，PET SUVrWC vs ADCOMS で 0.104（0.0117～0.196），PET SUVrWC vs CDR-SB で 1.08（0.267～1.89）であり，いずれも傾きのモデル推定値の 95%信頼区間は 0 を含んでいなかった。すなわち，PET SUVrWC で示される脳内 Aβ 蓄積量の減少は，ADCOMS 及び CDR-SB のそれぞれで示される疾患進行抑制に対して正の相関を示した。一方，PET SUVrWC と ADAS-Cog14 との関連性については，上記モデルから得られた PET SUVrWC vs ADAS-Cog14 の傾きの推定値（95%信頼区間）は 1.36（–2.11～4.83）であり，傾きのモデル推定値の 95%信頼区間は 0 を含んでいたことから，PET SUVrWC で示される脳内 Aβ 蓄積量の減少と ADAS-Cog14 で示される疾患進行抑制との間に有意な相関は認められなかった。また，PET SUVrSWM で示される脳内 Aβ 蓄積量の減少は，ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のそれぞれで示される疾患進行抑制に対して正の相関を示し，上記モデルから得られた傾きの推定値（95%信頼区間）は，PET SUVrSWM vs ADCOMS で 0.370（0.147～0.593），PET SUVrSWM vs CDR-SB で 3.47（1.31～5.63），PET SUVrSWM vs ADAS-Cog14 で 9.07（1.15～17.0）であった。

横軸を CSF 中 Aβ(1-42)濃度のベースラインからの変化量，縦軸を ADCOMS のベースラインからの変化量とした散布図から得られた Spearman 相関係数は，投与後 12 ヵ月で–0.080（*P*=0.462），投与後 18 ヵ月で–0.220（*P*=0.069）であった。この結果より，レカネマブの高用量（10 mg/kg）群で認められた ADCOMS で示される疾患進行抑制は，CSF 中 Aβ(1-42)濃度の上昇と関連している可能性が考えられた。

投与後 18 ヵ月において，アミロイド PET SUVr がベースラインから低下し，かつ視覚読影で

アミロイド陰性（ベースライン時は陽性）と判定された被験者の割合は，他群に比べて10 mg/kg隔週群（81.1%）で最も高かった。

2.7.6.3.2.2.5 APOE4 保因状況別の有効性解析（APOE4 キャリア vs ノンキャリア）

全ての臨床評価指標を対象に，*APOE4* 保因状況別（キャリア又はノンキャリア）の有効性に関する部分集団解析を実施した。

ADCOMS に関するベイズ流解析で示されたレカネマブの効果は，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各部分集団ともに全体集団と同様に疾患進行に対して抑制傾向にあったが，その効果の程度は異なっていた。以下に結果の概要を示す。

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの平均変化量について，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各部分集団を対象にベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* キャリアにおける ADCOMS のプラセボ群に対する悪化抑制率は，それぞれ 23%及び 47%であった。一方，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* ノンキャリアにおける悪化抑制率は，それぞれ 2%及び 8%に留まり，*APOE4* キャリアと比較して効果は小さかった。また，投与後 18 ヵ月において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* キャリアでそれぞれ 95.6%及び 99.2%であったのに対し，*APOE4* ノンキャリアではそれぞれ 53.1%及び 63.0%と，*APOE4* キャリアと比較して低かった。

CDR-SB に関するベイズ流解析で示されたレカネマブの効果の程度は，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの両部分集団間で異なっていた。以下に結果の概要を示す。

投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの平均変化量について，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各部分集団を対象にベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* キャリアにおける CDR-SB のプラセボ群に対する悪化抑制率は，それぞれ 34%及び 56%であった。一方，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* ノンキャリアにおける悪化抑制率は，それぞれ–12%及び–11%（いずれもプラセボ群と比較して増悪）であり，*APOE4* キャリアと比較して効果は小さかった。また，投与後 18 ヵ月において CDR-SB の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* キャリアでそれぞれ 97.6%及び 99.1%であったのに対し，*APOE4* ノンキャリアではそれぞれ 39.3%及び 38.6%と，*APOE4* キャリアと比較して低かった。

ADAS-Cog14 に関するベイズ流解析で示されたレカネマブの効果は，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各部分集団ともに全体集団と同様に疾患進行に対して抑制傾向にあったが，その効果の程度は異なっていた。以下に結果の概要を示す。

投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの平均変化量について，*APOE4* キャリア及びノンキャリアの各部分集団を対象にベイズ流解析を実施した。その結果，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* キャリアにおける ADAS-Cog14 のプラセボ群に対する悪化抑制率は，それぞれ 16%及び 77%であった。一方，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* ノンキャリアにおける悪化抑制率は，それぞれ 26%及び 46%であった。また，投与後 18 ヵ月において ADAS-Cog14 の悪化をプラセボ群と比較してわずかでも抑制する確率は，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群の *APOE4* キャリアでそれぞれ 72.9%及び 97.2%，*APOE4* ノンキャリアでそれぞれ

72.1%及び 90.0%であった。

本項では全般にわたり，レカネマブ各群とプラセボ群との比較，並びにレカネマブ 10 mg/kg 併合群とプラセボ群との比較に関する解析結果を記載した。なお，前述のとおり，10 mg/kg 群を併合した理由は，VHP を介した EU の規制当局の要請に従ったことで，10 mg/kg の隔週群における *APOE4* キャリアの例数が減少したことを考慮したためであった。10 mg/kg の有効性について，月 1 回群，隔週群及び併合群間で明確な違いはなく，これらの群間で一貫した有効性が示され，また，10 mg/kg 各群の有効性の解析結果は概して信頼性が高いことが示唆された。

2.7.6.3.2.3 薬物動態，薬力学及びファーマコゲノミクスの結果

2.7.6.3.2.3.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析は，臨床第 1 相試験（101 試験，104 試験）及び本治験のデータセットを用いて実施した。この薬物動態データセットは，101 試験の 54 例，104 試験の 19 例及び本治験の 607 例の計 680 例から最終的に得られた 6700 検体（661 検体［101 試験］，371 検体［104 試験］，5668 検体［本治験］）の血清中レカネマブ濃度の測定値で構成された。なお，この 6700 検体のうち，4967 検体が ADA 陰性，1733 検体が ADA 陽性であった。また，投与後 1000 時間を超えて採取された 87 検体，並びにレカネマブ濃度測定値が 600 µg/mL を上回った 7 検体のデータは，薬物動態解析から除外した。

本解析対象例の人口統計学的特性について，年齢は 50～93 歳（中央値 72 歳），体重は 41.2～124.7 kg（中央値 73.6 kg）であった。性別は，680 例中 318 例が女性，362 例が男性であった。人種は，White の割合（86.9%）が高かった。また，本治験の 607 例における *APOE4* 保因状況は，*APOE4* キャリアが 435 例，ノンキャリアが 172 例であった。

血清中のレカネマブ薬物動態データを最もよく表すモデルは，0 次投与速度と線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルであり，いずれのパラメータも精度良く推定された（相対標準誤差として 31.2%以下，相対標準誤差［%］=標準誤差/推定値×100）。レカネマブのクリアランス（CL）の母集団推定値は 0.0191 L/h と低い値を示し，CL の個体間変動は 41%と推定された。レカネマブ薬物動態モデルには，共変量として，CL に対する性別，体重及び血清アルブミンの影響，中央コンパートメントの分布容積に対する性別及び体重の影響，末梢コンパートメントの分布容積に対する日本人の影響が組み込まれた。しかし，これらの影響はいずれも小さく，臨床的意義はないものと考えられた。CL に対する年齢，人種，肝酵素，クレアチニンクリアランス，ADA 及び *APOE4* 保因状況の影響は認められなかった。典型的な患者として体重 70 kg 及び血清アルブミン 43 g/L を想定した場合の男性及び女性患者の CL は，0.0187 及び 0.0147 L/h と推定された。レカネマブを 10 mg/kg 隔週投与した際の定常状態の C_{max}（$C_{ss,max}$）及び AUC（AUC_{ss}）は，それぞれ 280.5 µg/mL 及び 37480 µg･h/mL と推定された。

2.7.6.3.2.3.2 薬物動態/薬力学解析

レカネマブ投与と PET SUVr，主要エンドポイント及び CSF 中バイオマーカーとの間に，暴露-反応関係が示された。その結果を以下に示した。

レカネマブの定常状態における平均血清中濃度（$C_{ss,av}$）は，PET SUVrWC 及び SUVrSWM の各低下に対して相関を示した。また，PET SUVrWC 又は SUVrSWM に対する薬剤の最大効果

（E_{max}）に影響を及ぼす有意な共変量として，年齢（PET SUVrWC 及び SUVrSWM）及び PET SUVr のベースライン値（PET SUVrWC のみ）が検出された。なお，中和抗体の有無及び *APOE4* 保因状況は，PET SUVrWC 又は SUVrSWM の E_{max} に影響を及ぼす有意な共変量として検出されなかった。

レカネマブの $C_{ss,av}$ は，ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のそれぞれで示される疾患進行抑制に対して相関を示した。AD 症状改善薬の併用有無は，以下の項目に対して統計学的に有意な因子として検出された：ADCOMS のベースライン値（AD 症状改善薬併用有で 13%高値），ADAS-Cog14 のベースライン値（AD 症状改善薬併用有で 8%高値），CDR-SB の疾患進行速度（AD 症状改善薬併用有で 86%促進），ADAS-Cog14 の疾患進行速度（AD 症状改善薬併用有で 80%促進）。疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）は，以下の項目に対して統計学的に有意な因子として検出された：ADCOMS のベースライン値（軽度 AD-D で 60%高値），CDR-SB のベースライン値（軽度 AD-D で 70%高値），ADAS-Cog14 のベースライン値（軽度 AD-D で 28%高値），ADAS-Cog14 の疾患進行速度（軽度 AD-D で 58%促進）。年齢は，ADAS-Cog14 の疾患進行速度に対して統計学的に有意な因子として検出され，若年齢の被験者集団で当該疾患進行の促進がわずかにみられた。

投与後 12 及び 18 ヵ月における CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化率を併合し，暴露-反応解析を実施した。なお，本解析対象例数が少数であったこと，当該バイオマーカーデータセットの測定ポイントが少なかったこと，並びに実測データのばらつきが大きかったことから，検討したいずれのモデルからも個体間変動を適切に推定できなかったため，共変量解析は実施しなかった。本暴露-反応解析の結果，t-tau を除く全ての CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化率と CSF 中のレカネマブの暴露との間に相関が認められ，レカネマブに関連する薬力学的効果が示唆された。しかしながら，Aβ(1-42)以外のバイオマーカーについては，暴露-反応関係は明確ではなく，結果の解釈には注意を要する。

2.7.6.3.2.4 安全性の結果

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）別の有害事象発現率を付録 2.7.6-3 に，また，副作用発現率を付録 2.7.6-4 に示した。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率は各投与群で同程度であり，その内訳はプラセボ群 216 例（88.2%），レカネマブの 2.5 mg/kg 隔週群 46 例（88.5%），5 mg/kg 月 1 回群 48 例（94.1%），5 mg/kg 隔週群 81 例（88.0%），10 mg/kg 月 1 回群 238 例（94.1%）及び 10 mg/kg 隔週群 139 例（86.3%）並びにレカネマブ群全体 552 例（90.6%）であった。

PT 別 TEAE の発現率は各投与群で概ね類似していたが，注入に伴う反応及び ARIA-E は，レカネマブ群で発現率が高かった。注入に伴う反応はプラセボ群で 3.3%，レカネマブ群全体で 17.9%に認められ，そのほとんどが軽度又は中等度であり治療により回復した。また，注入に伴う反応に対して予防的投薬が奏効し，治験薬の投与中止に至った被験者はほとんどみられなかった。

ARIA-E の発現率はプラセボ群で 1.0%未満であったのに対して，レカネマブ 10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群では各 9.9%，レカネマブ群全体で 7.6%であった。ARIA-E の多くは，治験薬投与開始後 3～6 ヵ月以内に発現し（3 ヵ月以内：56%，6 ヵ月以内：78%），概して 4～12 週以内に

回復した。また，ほとんどの ARIA-E は，MRI での画像上の重症度が軽度又は中等度（約 90%）であり，無症候性（約 85%）であった。レカネマブ高用量群（10 mg/kg）での ARIA-E の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（月 1 回群：7.1%，隔週群：8.0%）に比べて *APOE4* キャリア（月 1 回群：10.2%，隔週群：14.3%）で高かった。薬物動態/薬力学モデルを用いて解析した結果，ARIA-E が発現する確率はレカネマブの $C_{ss,max}$ と相関し，*APOE4* ノンキャリアに比べて *APOE4* キャリアで高かった。また，ARIA-E の初回発現までの期間もレカネマブの $C_{ss,max}$ と相関を示した。

既に *APOE4* キャリアとして 10 mg/kg 隔週群に割り付けられ，治験薬の投与期間が 6 ヵ月未満の被験者を中止したこと（VHP を介した協議結果の措置）によって，10 mg/kg 隔週群の TEAE の発現率（特に ARIA-E）に影響を及ぼした可能性がある。なお，10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアの TEAE 発現率は，*APOE4* ノンキャリア及びその他の層別因子別の部分集団に比べて低かった（TEAE 発現率：*APOE4* キャリア 33 例［68.8%］，*APOE4* ノンキャリア 106 例［93.8%］）。

レカネマブ群で重症度が高度の TEAE の発現率に用量依存的な傾向はみられず，多くの事象は軽度又は中等度であった。高度の TEAE は，プラセボ群 22 例（9.0%），レカネマブの 2.5 mg/kg 隔週群 8 例（15.4%），5 mg/kg 月 1 回群 3 例（5.9%），5 mg/kg 隔週群 12 例（13.0%），10 mg/kg 月 1 回群 19 例（7.5%）及び 10 mg/kg 隔週群 19 例（11.8%）並びにレカネマブ群全体 61 例（10.0%）で認められた。副作用はプラセボ群に比べてレカネマブ群で多く認められ，その内訳はプラセボ群 65 例（26.5%），2.5 mg/kg 隔週群 23 例（44.2%），5 mg/kg 月 1 回群 25 例（49.0%），5 mg/kg 隔週群 31 例（33.7%），10 mg/kg 月 1 回群 135 例（53.4%）及び 10 mg/kg 隔週群 76 例（47.2%）並びにレカネマブ群全体 290 例（47.6%）であった。

本治験では 7 例が死亡し，その内訳はプラセボ群 2 例（1.0%未満），レカネマブ群 5 例（1.0%未満）（2.5 mg/kg 隔週群 2 例［3.8%］，5 mg/kg 隔週群 1 例［1.1%］及び 10 mg/kg 月 1 回群 2 例［1.0%未満］）であった。レカネマブと「関連あり」と判定された死亡はなかった。

死亡以外の重篤な TEAE の発現率は各投与群で大きな違いはなく，その内訳はプラセボ群 41 例（16.7%），レカネマブの 2.5 mg/kg 隔週群 8 例（15.4%），5 mg/kg 月 1 回群 4 例（7.8%），5 mg/kg 隔週群 15 例（16.3%），10 mg/kg 月 1 回群 29 例（11.5%）及び 10 mg/kg 隔週群 25 例（15.5%）並びにレカネマブ群全体 81 例（13.3%）であった。このうち，副作用と判定された重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群 4 例（1.6%），2.5 mg/kg 隔週群 2 例（3.8%），5 mg/kg 隔週群 2 例（2.2%），10 mg/kg 月 1 回群 2 例（1.0%未満）及び 10 mg/kg 隔週群 4 例（2.5%）並びにレカネマブ群全体 10 例（1.6%）であった。レカネマブ群で重篤な TEAE の発現率に用量依存的な傾向はみられなかった。

投与中止に至った全ての TEAE のうち，治験実施計画書で投与中止と規定していた ARIA-E を除いて，TEAE の発現率はプラセボ群とレカネマブ群で類似していた。ARIA-E はレカネマブの高用量群（10 mg/kg）で発現率が高かった。投与中止に至った TEAE は，プラセボ群 15 例（6.1%），2.5 mg/kg 隔週群 7 例（13.5%），5 mg/kg 月 1 回群 4 例（7.8%），5 mg/kg 隔週群 10 例（10.9%），10 mg/kg 月 1 回群 47 例（18.6%）及び 10 mg/kg 隔週群 24 例（14.9%）並びにレカネマブ群全体 92 例（15.1%）で認められた。SAS 全体で投与中止に至った ARIA-E は，プラセボ群 1 例（0.4%），2.5 mg/kg 隔週群 1 例（1.9%），5 mg/kg 月 1 回群 1 例（2.0%），5 mg/kg 隔週群 3 例（3.3%），10 mg/kg 月 1 回群 25 例（9.9%）及び 10 mg/kg 隔週群 16 例（9.9%）並びにレカネマブ

群全体 46 例（7.6%）で認められた。*APOE4* キャリアで投与中止に至った ARIA-E は，プラセボ群 1 例（0.6%），2.5 mg/kg 隔週群 1 例（2.6%），5 mg/kg 月 1 回群 1 例（2.5%），5 mg/kg 隔週群 3 例（3.6%），10 mg/kg 月 1 回群 23 例（10.2%）及び 10 mg/kg 隔週群 8 例（16.7%）並びにレカネマブ群全体 36 例（8.3%）で認められた。一方，*APOE4* ノンキャリアで投与中止に至った ARIA-E は，10 mg/kg 月 1 回群 2 例（7.1%）及び 10 mg/kg 隔週群 8 例（7.1%）並びにレカネマブ群全体 10 例（5.7%）で認められた。

休薬に至った TEAE は，プラセボ群 36 例（14.7%）及びレカネマブ群全体 67 例（11.0%）に認められた。また，注入途中に中断に至った TEAE は，プラセボ群 6 例（2.4%）及びレカネマブ群全体 16 例（2.6%）に認められた。

臨床検査所見，心電図又はバイタルサインに関する臨床的に重要な変化は認められなかった。レカネマブ投与により，一過性の臨床的に重要ではない好中球増加（治験薬投与後に基準値上限超の値を示した被験者の割合：プラセボ群 9.8%，レカネマブ群 24.6%）及びリンパ球減少（治験薬投与後に基準値下限未満の値を示した被験者の割合：プラセボ群 12.4%，レカネマブ群 39.3%）が認められたが，治療期の定常状態下で，これらの異常値の持続は認められなかった。当該所見は，治験薬投与後の血中レカネマブ濃度の上昇に伴う一過性の反応と考えられた。

2.7.6.3.3 結論

本治験は，早期 AD 患者を対象にアミロイド仮説の立証を目的とした最初の大規模臨床第 2 相試験として実施した。その結果，抗プロトフィブリル抗体療法が早期 AD 患者の疾患進行を緩徐にするという仮説的概念を支持するデータが得られた。また，レカネマブ投与により，早期 AD 患者における臨床症状の悪化抑制及び脳内アミロイド蓄積の減少が示され，これに付随して，CSF 中の神経変性バイオマーカーに対する一貫した効果も認められた。

本治験の Core Study は，早期 AD 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，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，多施設共同，国際共同，用量設定試験として実施し，RAR デザインを導入した。また，無作為化された 856 例のうち，854 例に治験薬が投与され，245 例にプラセボが，609 例にレカネマブ（2.5 mg/kg 隔週投与，5 mg/kg 月 1 回投与，5 mg/kg 隔週投与，10 mg/kg 月 1 回投与，又は 10 mg/kg 隔週投与）がそれぞれ点滴静脈内投与された。

本治験の主要目的は，早期 AD 患者を対象に投与後 12 ヵ月における ADCOMS を指標としてレカネマブの ED_{90} を確認し，その有効性をプラセボと比較して評価することであった。主要エンドポイントのベイズ流解析の結果，「レカネマブが投与後 12 ヵ月時点での ADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制する確率が 80%超」と規定した達成難易度の高い成功基準を満たすには至らなかった。ただし，レカネマブの 10 mg/kg 隔週投与が ADCOMS の悪化をプラセボと比較してわずかでも抑制する確率は，投与後 12 及び 18 ヵ月の両評価時点ともに 97%以上（頻度論の解析でプラセボ群に対して有意差が示された結果に相当）と示された。この 10 mg/kg 隔週群の結果は，投与後 18 ヵ月における頻度論の解析結果と一貫しており，プラセボ群と比較して臨床症状の悪化が抑制されたことが AD の複数の評価指標から示された。また，レカネマブの臨床的有効性は，治験の初期段階から認められ，治験期間を通して維持された。なお，早期 AD 患者の臨床所見の変化に対する感度が高い ADCOMS を評価指標として用い，かつベイズ流 RAR を導入したことで，被験者を効率的に最も有効な用量群に割り付けることができた。