これらの検討結果から，レカネマブ 10 mg/kg（月 1 回及び隔週投与）は，臨床的意義のある用量として治験の初期段階で特定され，特に，10 mg/kg 隔週投与は最も優れた用法用量であることが示された。

ADCOMS に関するベイズ流解析において，レカネマブの ED_{90} を満たす群として特定された 10 mg/kg 隔週群で，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%抑制する確率は 64%と示され，この確率は事前に規定した成功基準（80%）を満たさなかった。投与後 18 ヵ月の ADCOMS に関するベイズ流解析においては，当該確率は 76%に増加し，成功基準をわずかに下回る結果であった。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（ベイズ流解析）は，10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群でそれぞれ 96%及び 98%であり，この確率は，投与後 18 ヵ月においてもほぼ不変（93%及び 98%）であった。また，ベイズ流解析に基づく投与後 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。

認知機能の臨床評価指標として ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を用いて，投与後 18 ヵ月におけるレカネマブの効果を MMRM に基づきプラセボ群と比較して評価した。その結果，レカネマブの高用量群（10 mg/kg の月 1 回群及び隔週群）では，各指標のスコアの悪化をプラセボ群と比較して一貫して抑制（10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の悪化をそれぞれ 30%，26%及び 47%抑制）した。臨床症状の悪化に対するレカネマブの抑制効果は，プラセボ群との比較において治験の初期段階（投与後 6 ヵ月）から概ね認められた。また，10 mg/kg 隔週群では，治験薬の全投与期間を通じて，プラセボ群と比較して ADCOMS の悪化が抑制された。

投与後 18 ヵ月の臨床評価指標を用いた有効性評価において，*APOE4* キャリアの部分集団でより高いレカネマブの効果が認められた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアにおける ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 のプラセボ群に対する悪化抑制率（ベイズ流解析）は，それぞれ 47%，56%及び 77%であり，臨床的意義のある悪化抑制が示された。一方，*APOE4* ノンキャリアにおける悪化抑制率は，それぞれ 8%，–11%（増悪），46%に留まった。*APOE4* キャリアとノンキャリアの例数比率は，10 mg/kg 併合群と全体集団で類似していた。また，臨床症状の悪化に対するレカネマブの有効性について，*APOE4* キャリアを対象とした部分集団解析結果から，10 mg/kg 併合群と 10 mg/kg の各群（月 1 回群及び隔週群）の間に大きな違いがないことが示された。以上より，*APOE4* キャリアにおけるレカネマブ 10 mg/kg の有効性の解析結果は信頼性が高いものと考えられた。なお，これらの結果は，高分子量の Aβ 凝集体に対するレカネマブの選択性，並びに *APOE4* キャリアではノンキャリアに比べて脳アミロイド病理が異なる可能性を示唆する最近のエビデンスに矛盾しない結果であった（Hori et al, 2015; Musiak and Holtzman, 2015; Leonenko et al, 2019）。

早期 AD 患者を対象にアミロイド PET を実施し，脳内 Aβ 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，投与後 12 及び 18 ヵ月において，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（投与後 12 及び 18 ヵ月ともに $P \leq 0.01$），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 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。また，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，ベースライン値は 1.37）は上記アミロイド陽性の閾値より低く，この結果から，10 mg/kg 隔週群ではフロルベタピルを用いた PET 検査で脳内アミロイドの陰性化が示唆された。なお，*APOE4* の保因の有無は，脳内 Aβ 蓄積量の減少に対して明確な影響を及ぼす因子として特定されなかった。

アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積に対するレカネマブの減少効果は，ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の各指標で示される臨床的有効性に関連していることが示された。アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少は，ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の各指標で示される臨床的有効性（すなわち，疾患進行抑制）と一貫して相関し，また，レカネマブ投与によるアミロイド PET SUVr の低下及び臨床症状の悪化抑制は，レカネマブの $C_{ss,av}$ に関連していることが薬物動態/薬力学解析により示された。

CSF 中バイオマーカー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サブスタディにおいて，レカネマブが疾患病理の下流に位置する主要なバイオマーカーに対して一貫した影響を与えることが示された。すなわち，18 ヵ月にわたる治験薬の投与期間を通じて，CSF 中 p-tau181 濃度のベースラインからの低下がプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 併合群でより大きく示されており，この結果から，AD 発症の根本的要因である神経変性過程に対してレカネマブが影響を及ぼしている可能性が示唆された。また，CSF 中 Aβ(1-42)濃度については，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。なお，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ていることが影響している可能性が考えられた。

本治験の結果から，有害事象及び重篤な有害事象の発現率はプラセボ群とレカネマブ群で同程度であり，本患者集団で予測される安全性プロファイルと一致し，レカネマブの忍容性は概ね良好であることが示された。主な TEAE は注入に伴う反応及び ARIA-E であった。

ARIA-E の発現率は他の抗アミロイドモノクローナル抗体と比べて低く，レカネマブ 10 mg/kg 群の隔週群及び月 1 回群で各 9.9%，レカネマブ群全体で 7.6%であった。レカネマブを投与された被験者のうち，ARIA-E の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（6.4%）と比べて *APOE4* キャリア（8.0%）で高かった。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%），発現から 90 日以内に回復した。ほとんどの ARIA-E は，重症度が軽度から中等度であり，無症候性であった（約 85%）。ARIA-E に対する薬物動態/薬力学解析の結果，ARIA-E が発現する確率はレカネマブの $C_{ss,max}$ と相関し，*APOE4* キャリアで高いことが示唆された。また，ARIA-E の初回発現までの期間も $C_{ss,max}$ と相関した。10 mg/kg 月 1 回群と 10 mg/kg 隔週群（これら 2 群の $C_{ss,max}$ は同程度と考えられる）を併合した *APOE4* キャリアの ARIA-E の発現率は 11.4%（31/273 例）であり，薬物動態/薬力学モデルで予測された *APOE4* キャリアの発現率 11%と一致していた。

重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（17.6%）に比べてレカネマブ群全体（14.1%）で低かった。レカネマブの高用量（10 mg/kg）での主な重篤な有害事象は ARIA-E であり，10 mg/kg 月 1 回群で 1 例（1%未満）及び 10 mg/kg 隔週群で 3 例（1.9%）に認められた。レカネマブ群におけるその他の重篤な有害事象の発現率に用量依存的な傾向はみられなかった。

AD に対する疾患修飾薬として近年開発された 16 の薬剤は，臨床第 3 相試験で十分な有効性が認められなかった（Cummings et al, 2018）。本治験で良好な成績が得られたことには，複数の要因が寄与した可能性がある。第一に，レカネマブは Aβ モノマーよりも Aβ プロトフィブリルを選択的に標的とする特異的な作用機序を有する新規薬剤であり，その薬理学的プロファイルがレカネマブの臨床プロファイル確立に重要と考えられる。第二に，被験者の適格性の要件がこれまでの多くの試験とは異なっていたことである。特に，全被験者でアミロイド陽性の確認を必須とし，また，本治験では早期 AD を対象としたことで，これまでの試験と比較してより早期段階の AD の被験者が参加した（すなわち，これまでの試験では軽度から中等度の AD-D を対象としていた）。第三に，臨床的変化を早期に特定できる感度の高い新規臨床評価指標（ADCOMS）を採用し，用量反応性の十分な評価を可能にするベイズ流解析による新規の RAR デザインを用いた。これらの設定により，より多くの被験者が最も有効な用量に割り付けられるようにし，試験の感度を効率的に高めた。

本治験の結果の解釈に際して，潜在的な限界がある。10 mg/kg 隔週群で症候性の ARIA-E の発現例が少数認められたことに対して，337 例の被験者が登録された時点で，EU の規制当局が懸念を示した。その結果，残りの登録期間では *APOE4* キャリア（ヘテロ接合型又はホモ接合型）の 10 mg/kg 隔週群への無作為割付けを中止することを要請された。この要請に伴い，コンピュータベースのベイズ流アルゴリズムを変更したことに留意する必要がある。なお，この変更は，完全な盲検下で，事前に定めた割付け規定に基づき実装された。また，10 mg/kg 隔週群で投与期間が 6 ヵ月未満の *APOE4* キャリアは，この中止要請が決定された時点（337 例が無作為化された時点）で，直ちに治験薬の投与を中止する必要があり，25 例が VHP との協議結果に基づき治験薬の投与を中止した。

前述のとおり，治験を継続した被験者は，同一用量の治験薬投与を継続した。被験者全体での *APOE4* キャリアの割合は約 70%であったが，VHP からの要請に従ったことで，10 mg/kg 隔週群における *APOE4* キャリアの割合は低下し（30%），群間で不均衡が生じた。次に示す要因により，この治験中のベイズ流アルゴリズムの変更は結果の全体的な方向性を歪めなかったものの，治験結果の過小評価へとつながった可能性を示唆している。

1)アミロイド陽性の被験者では，プラセボ群の疾患進行に対する *APOE4* の保因状況が及ぼす影響は小さい
2)10 mg/kg 月 1 回群では，10 mg/kg 隔週群と比べて *APOE4* キャリアの割合が高かったが，両群の試験結果は同様であった
3)過去のデータに基づくと，プラセボ群で *APOE4* キャリアとノンキャリアの間で疾患進行に大きな違いがないと予想されていたが，*APOE4* の保因状況が疾患進行に及ぼす影響を統計解析により検討したところ，ADCOMS，ADAS-Cog14 及び CDR-SB へは影響を及ぼさないと考えられた

投与後 18 ヵ月のプラセボ群における CDR-SB の悪化（1.27）は，症例数設計時の予測値（1.73）に比べて小さかった。この予測値は AD Neuroimaging Initiative のデータベースに基づいて設定したが，実際に観察されたプラセボ群の疾患進行が小さかったことにより，レカネマブ群とプラセボ群との群間差を示す難易度が増した。このことは，プラセボ群に対する 10 mg/kg 隔週群の CDR-SB のベースラインからの変化量の調整済み平均の差が，臨床的意義がある可能性を示唆している。

レカネマブは，類薬のモノクローナル抗体と比較して，プロトフィブリルへの結合率が最大で 100 倍という特異的な薬理活性を有しており（Van Dyck, 2018），これによりレカネマブが，毒性を有する可溶性 Aβ 種による一次シナプス損傷を抑制する可能性があるという見解を裏付けている。本治験では投与 12 ヵ月間での主要エンドポイントは達成しなかったが，レカネマブ投与により臨床症状の悪化を早期にかつ持続的に抑制し，投与 18 ヵ月間では早期 AD 被験者の脳アミロイドを安定的にかつ用量依存的に減少させた。それに加えて，神経変性にかかわる CSF 中バイオマーカーに対する効果も認められたことから，レカネマブが早期 AD の基礎的病理に影響を及ぼす可能性が示唆された。これらの効果は，レカネマブが毒性のあるプロトフィブリルを中和し，これら及び他の Aβ 凝集体種を脳から除去する作用と一致している。本治験は，アミロイドカスケードを標的とした，抗プロトフィブリル抗体による疾患修飾治療が早期 AD に対する有効な戦略であるというエビデンスを示した最初の大規模臨床試験である。本治験の結果から，レカネマブが早期 AD に対する疾患修飾薬となり得る可能性が示唆された。

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）

……（添付資料 5.3.5.1.3，5.3.5.1.8）

本項は，BAN2401-G000-201 試験（以下，本治験）の非盲検継続投与期（OLE 期）の Interim Synoptic CSR（以下，中間 sCSR）に基づき記載した。

2.7.6.4.1 治験方法

2.7.6.4.1.1 治験概要

実施医療機関

59 施設（北米 40 施設，欧州 5 施設，アジア太平洋地域 14 施設）

公表文献

なし

治験期間

本治験は，Core Study（2.7.6.3 項）及び OLE 期から成る。被験者からの同意は，Core Study と現在実施中の OLE 期でそれぞれ取得した。

2018 年 12 月 12 日（最初の被験者の OLE 期の参加への同意取得日，以下同様）から 2021 年 6 月 30 日（データカットオフ日）までの期間を対象に，中間 sCSR の初版を作成した。本 2.7.6.4 項における有効性，薬物動態及びバイオマーカーの結果は，この初版の中間 sCSR に基づき記載した（2.7.6.4.2.2 項，2.7.6.4.2.3 項）。その後，2018 年 12 月 12 日から 2022 年 4 月 15 日（データカットオフ日）までの期間を対象に，中間 sCSR の更新版（Version 3.0，安全性データのみ更新）を作成し，本 2.7.6.4 項における安全性の結果は，この Version 3.0 の中間 sCSR に基づき記載した（2.7.6.4.2.4 項）。

治験のフェーズ

第 2 相

目的

本治験の OLE 期における目的を以下に示した。

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）を対象に，レカネマブの長期安全性及び忍容性を評価する

副次目的：

- 早期 AD 患者を対象に，Core Study 終了時点の脳内アミロイドβ（Aβ）蓄積量（アミロイド

陽電子放出断層撮影［アミロイド PET］で評価）に関連する治療上の利益が OLE 期を通じて維持されるか否かを評価する

探索的目的：

- 早期 AD 患者を対象に，Alzheimer's Disease Composite Score（ADCOMS），Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB），Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks（ADAS-Cog14）及び Mini-Mental State Examination（MMSE）を指標として，レカネマブの臨床効果を経時的に評価する
- OLE 期における疾患進行までの期間を Clinical Dementia Rating（CDR）global score（以下，CDR スコア）を指標に評価する
- 早期 AD 患者を対象に，OLE 期において 1 年ごとに測定した海馬の総体積及びその他のバイオマーカー（例：血漿中バイオマーカー）に基づきレカネマブの長期効果を探索する
- OLE 期におけるレカネマブの母集団薬物動態解析を実施する
- 医療請求データを用いて，早期 AD 患者及びそのスタディパートナーが活用したリソース及び関連する介護費用を評価する

計画された解析に関する変更：

上記目的の一部については，中間 sCSR 用の解析を必須としておらず（解析計画書参照），また，医療請求サブスタディは開始されていない状況にあることから，下記目的に関する解析は中間 sCSR において実施しなかった：

- OLE 期における疾患進行までの期間を CDR スコアを指標に評価する
- 早期 AD 患者が活用したリソース及び関連する介護費用を評価する
- 早期 AD 患者を対象に，MMSE 及び体積磁気共鳴画像法（vMRI）に基づく海馬の総体積を指標として，レカネマブの臨床効果を経時的に評価する

<u>治験方法</u>

本治験は，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ことを目的とした多施設共同，国際共同試験であり，その構成は，Core Study（二重盲検，並行群間，プラセボ対照，ベイズ流反応適応的無作為化［RAR］デザインを導入した用量設定試験）と OLE 期から成る。

OLE 期には，Core Study に参加した被験者（Core Study 中止例も含む）のうち，OLE 期の選択基準に合致し，かつ除外基準に抵触しない被験者が参加できることとした。なお，Core Study の総括報告書は，OLE 期の総括報告書（中間 sCSR）とは別に作成されている。

本 2.7.6.4 項では，Core Study の治療期最終 Visit（Visit 42［Week 79］）から OLE 期ベースライン時までの期間を無投与期間（Gap 期間）と呼称する。なお，OLE 期は，Core Study のデータ解析の完了後並びに総括報告書の完成後に開始したため，Gap 期間は 9～59 ヵ月（平均値：24 ヵ月）に及んだ。

OLE 期は Core Study の完了後に開始され，被験者は非盲検下でレカネマブ 10 mg/kg の隔週投与を受けた。また，投与レジメンサブスタディ（本サブスタディの詳細は下記参照）に参加す

る被験者は，レカネマブ 10 mg/kg を 4 週間に 1 回又は 3 ヵ月に 1 回静脈内投与するいずれかのレジメンに従って投与を受けることとした。投与レジメンサブスタディは，レカネマブの用量（10 mg/kg）を維持したまま投与頻度を低減するレジメンが安全性，薬物動態（暴露），バイオマーカー及び臨床的有効性に与える影響を評価するために設定し，本サブスタディには OLE 期で少なくとも 18 ヵ月間の治験薬投与を完了している OLE 期継続例が任意で参加できることとした。また，これらの条件を満たしている被験者の本サブスタディへの登録は，OLE 期の評価スケジュールのいずれの規定 Visit でも可とした。なお，本 OLE 期の中間 sCSR（Version 3.0）のデータカットオフ時点（2022 年 4 月 15 日）において，投与レジメンサブスタディへの被験者登録は開始されていない。

全ての被験者は，当該被験者の居住国でレカネマブが市販されるまで，あるいはレカネマブ投与のベネフィットリスク評価で有益性が否定されるまで（いずれか早いほう），最大 60 ヵ月（5 年）にわたって OLE 期を継続する予定である。

OLE 期では，アポリポタンパク E4 変異体（*APOE4*）キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）を含む全ての被験者に対して，レカネマブ投与（10 mg/kg，隔週投与）が非盲検下で行われた。レカネマブの静脈内投与は，実施医療機関で行うこととした。ただし，治験依頼者に承認され，かつ各国，各地域のガイドラインで許容されるとともに当該ガイドラインに従って投与が行われる場合には，レカネマブの静脈内投与を治験依頼者が承認した所定の時期に在宅で実施することを可とした。なお，在宅投与は，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響で実施医療機関へ通院できない被験者が投与を継続するために実施することとしたが，許容される場合には，パンデミック収束後も治験依頼者の承認の下で，各国，各地域のガイドラインに従って在宅投与を行うことを可とした。

OLE 期のフォローアップ Visit は，治験薬の最終投与日から 3 ヵ月後に設定することとした。

被験者は，OLE 期のいずれの時期においても理由を問わず治験薬投与を中止できることとした。また，治験薬投与中止例は，早期中止 Visit（治験薬最終投与後 7 日以内）及びフォローアップ Visit（治験薬最終投与後 3 ヵ月）の検査等を受けることとした。

OLE 期に参加した被験者のうち，Core Study への登録時にアミロイド PET 検査を受けた全ての被験者は，OLE 期の投与開始前にもベースライン検査としてアミロイド PET 検査を受けた。また，OLE 期の適格例のうち，米国及び日本に居住している被験者は，経時的アミロイド PET サブスタディに任意で参加できることとした。

米国でのみ，被験者及びスタディパートナーは，本治験のいずれの段階（Core Study 又は OLE 期）においても医療請求サブスタディに任意で参加できることとした。このサブスタディは，医療請求データを用いて，早期 AD 患者及びそのスタディパートナーが活用したリソース，並びに関連する介護費用を把握することを目的とした。さらに，スタディパートナーは，早期 AD 患者を介護している各個人の経験に関する補足情報を収集する調査に，その情報提供者として任意で参加できることとした。なお，本医療請求サブスタディに参加する被験者及びスタディパートナーからの同意取得は必須とし，また，当該サブスタディの解析データは中間 sCSR に含めていない。

COVID-19 パンデミックの期間中及びその他の憂慮すべき状況での OLE 期の実施：

憂慮すべき状況（COVID-19 パンデミック等）による影響を受けた全ての治験の評価及び Visit を症例報告書（CRF）に記録した。これらの記録には，欠測 Visit，未実施の評価，実施医療機関以外/遠隔での評価，在宅投与の実施及び完了が含まれる。

COVID-19 パンデミックの期間中及びその他の憂慮すべき状況下において，Visit 57，70，83，96，109，122，135，148，161，治療期最終 Visit（Visit 174 又は早期中止 Visit）及びフォローアップ Visit（臨床評価を実施する Visit）の検査等は，可能な限り実施医療機関で行うよう試みた。ただし，これらの憂慮すべき状況により実施医療機関で行うことができない場合，該当の Visit での静脈内投与は，治験依頼者が承認し，かつ各国，各地域のガイドラインで許可される場合に限り，在宅で行うことを可とした。これらの Visit の臨床評価（MMSE，CDR，ADAS-Cog14 及びコロンビア自殺評価スケール［C-SSRS］）は，治験依頼者が承認した遠隔医療システムを介して実施できることとしたが，その実施前に治験依頼者の許可を得る規定とした。なお，可能な限り，各被験者に対して，治験期間を通して同一の評価者がこれらの評価を実施することとした。また，治療期最終 Visit（Visit 174 又は早期中止 Visit）及びフォローアップ Visit の CDR 評価を実施医療機関で行うよう，最大限の努力を払うこととした。

OLE 期における COVID-19 ワクチン接種及びブースター接種は，直前の治験薬投与から少なくとも 7 日後，かつ次の治験薬投与の少なくとも 7 日前に接種する場合において実施可能とした。ただし，治験責任医師又は治験分担医師の臨床的判断並びにメディカルモニターとの協議に基づき，COVID-19 ワクチン接種と治験薬投与との間隔を 7 日未満に短縮することは可とした。

OLE 期において，憂慮すべき状況（COVID-19 パンデミック等）により被験者が実施医療機関に来院できず，かつ在宅投与を実施できない場合，治験責任医師又は治験分担医師（又は指名されたその他の治験関係者）は，新たな有害事象の発現及び併用薬の変更等，被験者の医学的状況に変化が生じた際には速やかに実施医療機関まで連絡するよう被験者に指導することとした。また，治験責任医師又は治験分担医師（又は指名されたその他の治験関係者）は，被験者の医学的状況及び安全性を確実に把握するため，少なくとも 6 週ごとに電話又は治験依頼者が承認した遠隔医療システムを介するなどして被験者への連絡を緊密かつ継続して行うこととした。その連絡時に，治験責任医師又は治験分担医師（又は指名されたその他の治験関係者）は，少なくとも有害事象及び併用薬に関する情報は全て収集することとした。さらに，治験依頼者の許可を得た上で，遠隔で臨床評価（CDR 及び C-SSRS）を治験実施計画書の評価スケジュールに従って実施することを可とした。

何らかの理由で（COVID-19 パンデミック又はその他の憂慮すべき状況により）治験薬の投与を中断した場合，未実施の安全性及び有効性の評価については，次回の評価が 30 日以内に実施予定である場合を除き，規定又は規定外 Visit にて可能な限り早く実施するよう，最大限の努力を払うこととした。3 回以上連続して治験薬を投与できず，かつ投与中断期間中に実施医療機関又は在宅にて安全性評価を実施していない被験者については，治験薬の投与再開前に以下の安全性評価を実施医療機関又は在宅にて実施することを規定した：有害事象，併用薬，バイタルサイン，体重，定期身体所見（実施可能な場合）又は症状に応じた身体所見（定期身体所見が実施不可能な場合），臨床検査，C-SSRS，心電図。治験薬の投与は，治験責任医師又は治験分担医師の臨床的判断に基づき，これらの評価と同日に（すなわち，臨床検査の結果を受け取る前

に）再開できる規定とした。この場合，治験責任医師又は治験分担医師は，治験薬の投与継続の安全性を確認するため，全ての臨床検査結果を次回の来院までに速やかに評価することとした。また，治験薬の投与再開前に心電図又は臨床検査の実施が不可であった場合でも，治験責任医師又は治験分担医師の臨床的判断に基づき，治験薬の投与を再開できる規定とした。ただし，これらの検査は，可及的速やかに実施することが求められ，治験責任医師又は治験分担医師は，治験薬の投与継続の安全性を確認するため，当該結果を次回の来院までに速やかに評価することとした。

治験又は治験薬投与を早期中止した被験者に対して，早期中止 Visit（治験薬最終投与後 7 日以内）及びフォローアップ Visit（治験薬最終投与後 3 ヵ月）の検査等を行うこととした。また，早期中止 Visit 及びフォローアップ Visit を実施医療機関で行うよう，最大限の努力を払うこととした。ただし，何らかの理由で実施医療機関に来院できない被験者に対しては，治験依頼者の許可を得た上で当該 Visit の検査等を在宅にて実施することを可とした。

2.7.6.4.1.2 症例数

180 例が OLE 期に登録され，全例に治験薬が投与された。

2.7.6.4.1.3 診断，主な選択及び除外基準

診断基準

Core Study において，以下のいずれかの診断基準に該当する者を組み入れた（2.7.6.3.1.3 項参照）：

- 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 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

1. Core Study の Visit 42（Week 79）を完了した，又は以下のいずれかの理由により Core Study 中に試験を中止した者：
   a. アミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）の発現
   b. アミロイド関連画像異常-出血（ARIA-H；脳表ヘモジデリン沈着症，脳出血，又は症候性の脳微小出血）の発現
   c. Core Study 実施中に禁止又は制限されていた薬剤のうち，OLE 期では禁止されていない薬剤の使用
   d. *APOE4* キャリアでレカネマブ 10 mg/kg の隔週投与を受けていた
   e. 治験薬との関連性がなく，かつ高度又は生命を脅かすものでないと判断された有害事象

の発現を含む，禁止薬剤との関連性がないあらゆる中止理由

2. 治験への協力意思があり，かつ被験者のフォローアップ情報を OLE 期を通じて提供できる特定の介護者又は情報提供者を有する者
3. 文書で治験参加に同意できる者。被験者が同意能力に欠けると治験責任医師又は治験分担医師が判断し，現地の法律，規制及び慣例によって必要とされる場合には，被験者の同意のほかに代諾者の文書同意を取得する必要がある（同意能力及び代諾者の定義は，現地の法律及び規制に従う）
4. 身体的に来院可能で，治験実施計画書を全面的に遵守する意思及び能力を有する者

<u>主な除外基準</u>

1. 以下の理由以外で，治験薬投与又は Core Study を中止した者：
   a. ARIA-E の発現
   b. ARIA-H（脳表ヘモジデリン沈着症，脳出血，又は症候性の脳微小出血）の発現
   c. Core Study 実施中に禁止又は制限されていた薬剤のうち，OLE 期では禁止されていない薬剤の使用
   d. *APOE4* キャリアでレカネマブ 10 mg/kg の隔週投与を受けていた
   e. 治験薬との関連性がなく，かつ高度又は生命を脅かすものでないと判断された有害事象の発現
2. 女性の場合には，OLE 期ベースライン時（OLE 期スクリーニング Visit，以下同様）に，授乳中である，あるいは妊娠している（β-hCG で陽性が確認された者）。OLE 期スクリーニング Visit の検査で陰性であっても，この検査から OLE 期の治験薬初回投与までの間が 72 時間以上経過している場合には，OLE 期の治験薬初回投与の開始直前に再度検査を実施する必要がある
3. 妊娠の可能性がある女性については，以下のいずれかに該当する場合：
   a. OLE 期ベースライン前 30 日以内に無防備性交を行い，さらに，治験中及び治験薬投与中止後 28 日間は効果が高い避妊法（例えば，全禁欲，子宮内避妊器具の使用，二重バリア法［コンドームと殺精子薬を塗布したペッサリーの併用等］，避妊用インプラントの挿入，経口避妊薬投与又はパートナーが精管切除術を受けて，無精子であることを確認している）を実施することに同意しない女性
   b. 禁欲状態にあり，治験中若しくは治験薬投与中止後 28 日間は定期的に性交渉をもたないこと，又は上記二重バリア法を用いることに同意しない女性
   c. ホルモン避妊薬を使用しているが，治験薬投与前 4 週間以上，使用しているホルモン避妊薬の用量を一定にできない。さらに，治験中及び治験薬投与中止後 28 日間は同じ避妊薬を継続使用することに同意しない女性（注：閉経後女性［適切な年齢層で，12 ヵ月以上連続して無月経であり，既知の原因又は疑わしい原因がほかにない］又は不妊手術［両側卵管結紮術，子宮全摘出術又は両側卵巣摘出術。いずれも投与開始前 1 ヵ月以上前に施行］の被施行者を除き，全ての女性は妊娠する可能性があるものとみなす）
4. Core Study 終了時から OLE 期開始時までの間に以下の状態となった者：
   a. 心臓ペースメーカー/除細動器，磁性体金属製インプラント（例えば，MRI スキャナで

の使用が安全であると承認されている機器以外の頭蓋骨用機器及び心臓用機器）等の使用により，MRI 検査が禁忌である者

b. OLE 期ベースライン時の脳 MRI 検査でその他の重要な病理学的所見（以下の所見を含むが，これらに限定されない）が認められた者：
最大径 10 mm 超の脳出血（症候性又は Core Study 時より悪化したもの），脳表ヘモジデリン沈着症（症候性又は Core Study 時より悪化したもの），血管原性浮腫（高度又は症候性），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 未満であれば除外不要）

c. 十分にコントロールされていない，又は治験中に生物学的製剤による治療を必要とする免疫疾患を有する者

d. 十分にコントロールされていない出血性疾患を有する者（血小板数 50,000 未満又は INR が 1.5 超の者も含む）

e. 抗凝固療法を受けているが，OLE 期ベースライン前 4 週以上前から抗凝固コントロールが最適化されていない者

f. OLE 期ベースライン時の身体的診察，バイタルサイン，臨床検査又は心電図で，臨床的に意味のある異常所見があり，検査又は治療がさらに必要である，あるいは治験実施又は安全性に支障をきたすと治験責任医師が判断した者

g. OLE 期ベースライン前 3 年以内に悪性新生物に罹患した者（皮膚の基底細胞癌又は上皮内扁平上皮癌，又は男性の限局性前立腺癌は除く）。悪性新生物に罹患したが，OLE 期ベースライン前 3 年以上にわたって寛解が持続していた者については除外不要

h. OLE 期ベースライン前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往（又はその疑い）を有する者，あるいは OLE 期ベースライン時の尿薬物検査が陽性である者。尿薬物検査でベンゾジアゼピン又はオピオイドが陽性である者については，その陽性が薬物乱用によるものではなく，過去又は現在のベンゾジアゼピン/オピオイドを含有する治療薬の医学的な使用に起因すると治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に判断した場合は除外不要

i. 安定してコントロールされていない，あるいは治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に影響を及ぼす又は治験の評価に支障をきたすと判断した他の疾患（例えば，心疾患，呼吸器疾患，胃腸疾患，腎疾患）を有する者

j. 禁止又は制限のある薬剤を使用している者

k. Core Study から OLE 期ベースライン時までの期間に，治療用モノクローナル抗体，モノクローナル抗体に由来するタンパク質，免疫グロブリン療法又はワクチンに関する臨床試験に参加した者

l. Core Study から OLE 期ベースライン時までの期間に，AD に対する新規化合物に関する臨床試験に参加した者

m. Core Study から OLE 期ベースライン時までの期間に，別の被験薬又は治験用医療機器の臨床試験に参加した者

n. 全身麻酔，脊髄麻酔又は硬膜外麻酔が必要な手術を治験中に施行する予定がある者。局

所麻酔だけが必要な手術，あるいは術後に入院しない日帰り可能な手術を予定しており，かつ治験責任医師により治験手順及び被験者の安全性に支障をきたさないと判断された者は除外不要

5. 心理検査を正確に行う妨げとなる重度の視力障害又は難聴を有する者

2.7.6.4.1.4 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，5 mL ガラスバイアルに充填された [redacted] のレカネマブ，[redacted] を含有する pH[redacted] の滅菌水溶液として供給した。

APOE4 キャリア（ヘテロ接合型又はホモ接合型）を含む全ての被験者に対して，レカネマブ 10 mg/kg が隔週投与された。その際，レカネマブは生理食塩液と混合し，60 分間かけて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。

2.7.6.4.1.5 対照薬の用量及び投与方法

該当せず

2.7.6.4.1.6 治験期間

OLE 期：最大 60 ヵ月（5 年）間（投与期間）＋3 ヵ月間（フォローアップ期）

2.7.6.4.1.7 評価項目

本治験は，現在実施中である。本項では，OLE 期で計画している評価項目を記載した。

<u>有効性</u>

有効性の評価は，MMSE，CDR 及び ADAS-Cog14 を指標に行った。本評価は，OLE 期ベースライン時，並びに投与開始以降は 6 ヵ月ごとに行い（可能な限り朝に実施），また，1）MMSE，2）CDR，3）ADAS-Cog14 の順序で実施することとした。なお，MMSE，CDR 及び ADAS-Cog14 の評価には，それぞれ標準的な方法が用いられ，また，これらの結果から ADCOMS（以下参照）を算出した。

- ADCOMS：3 つの臨床評価指標（ADAS-Cog14，MMSE，CDR）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新規コンポジット臨床スコアとして，MCI 患者集団における疾患進行を最適な感度で検出するために開発された

<u>薬物動態</u>

血清中薬物動態評価用の血液検体を規定の Visit で採取した。なお，薬物動態の結果の詳細は，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。

<u>ファーマコゲノミクス及びその他のバイオマーカー</u>

Core Study において，*APOE4* の保因状況（*APOE4* キャリア及びノンキャリア）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。

レカネマブの疾患修飾作用のエビデンスを得るため，vMRI を用いて早期 AD 患者集団における脳内特定領域の萎縮率に対するレカネマブの効果を評価した。また，OLE 期では，vMRI のための撮像シークエンスを全ての安全性 MRI 評価時に実施した。なお，vMRI では，海馬全体，全脳及び脳室の体積を評価した。

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。また，血中抗レカネマブ抗体（ADA）の評価のため，血液検体を規定の Visit で全被験者から採取した。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。

無症候性の ARIA-H が認められた被験者については，評価スケジュールに従って治験は中断せずに継続し，規定 Visit 以外で追跡調査としての MRI は不要とした。また，無症候性の ARIA-H 発現例のうち，多発性（>10）の無症候性の脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症，又は単発性脳出血（最大直径が 10 mm 超）が認められた被験者については，評価スケジュールに従って治験は中断せずに継続するものの，当該事象（無症候性 ARIA-H）の初回確認日からおよそ 30 日後に安全性評価のための規定外 Visit を設定し，MRI を実施することとした。この規定外 Visit 以降も，無症候性 ARIA-H が画像上で安定していることが確認されるまで，およそ 30 日ごとに安全性評価のための規定又は規定外 Visit を設定し，該当する全ての被験者に対して MRI を実施することとした。一方，症候性の ARIA-H（症候性の脳微小出血，症候性の脳表ヘモジデリン沈着症，症候性の脳出血を含む）が MRI で確認された被験者に対しては，一時的に治験薬の投与を中断する規定を設けた。また，これらの被験者に対して，当該事象（ARIA-H）の初回確認日からおよそ 30 日後に安全性評価のための規定外 Visit を設定し，MRI を実施することとした。さらに，この規定外 Visit 以降も，ARIA-H が安定かつ無症候性となるまで，およそ 30 日ごとに安全性評価のための規定又は規定外 Visit を設定し，該当する被験者に対して MRI を実施することとした。なお，当該事象の発現による治験薬の休薬期間中も，被験者は評価スケジュールどおり来院することと規定した。その後，評価スケジュールに従って，治験薬の投与及び評価を再開できることとした。ただし，症候性 ARIA-H が確認された後の治験薬の投与再開は 2 回を限度とし，その後，被験者は治験を中断する規定を設けた。

軽度又は中等度かつ無症候性の ARIA-E が MRI で確認された被験者については，評価スケジュールに従って治験は中断せずに継続することと規定した（継続可否は医師判断により決定）。また，これらの被験者の安全性を評価するため，当該事象の初回確認日からおよそ 30 日後に規定外 Visit を設定し，さらに，当該事象の初回確認日からおよそ 90 日後にも規定又は規定外 Visit を設定し，それぞれの Visit で MRI を実施することとした。なお，ARIA-E が重症化しておらず，無症候のままであることが画像上で確認された被験者に対しては，治験薬の投与を継続することとした。

治験薬投与後に症候性又は重度の ARIA-E が画像上で確認された被験者に対しては，ARIA-E の消失が画像上で確認されるまで治験薬の投与を一時的に中断し，また，当該事象が消失（症状がある場合は症状の回復も含む）するまで追跡調査を行うことと規定した。これらの被験者の安全性を評価するため，症候性又は重度の当該 ARIA-E の初回確認日からおよそ 30 日後に規定外 Visit を設定し，さらに，当該事象の初回確認日からおよそ 90 日後にも規定又は規定外 Visit を設定し，それぞれの Visit で MRI を実施することとした。加えて，これらの Visit 以降も，ARIA-E の消失が画像上及び臨床的に確認されるまで，およそ 30 日ごとに安全性評価のための規

定又は規定外 Visit を設定し，該当する被験者に対して MRI を実施することとした。また，ARIA-E の消失が画像上及び臨床的に確認された以降は，評価スケジュールに従って，治験薬の投与及び評価を再開できることとした。ただし，症候性 ARIA-E が確認された後の治験薬の投与再開は 2 回を限度とし，その後，被験者は治験を中止する規定を設けた。

日本限定の運用として，軽度かつ無症候性の ARIA-E が MRI で確認された被験者については，評価スケジュールに従って治験は中断せずに継続することと規定した。また，これらの被験者の安全性を評価するため，当該事象の初回確認日からおよそ 30 日後に規定外 Visit を設定し，さらに，当該事象の初回確認日からおよそ 90 日後にも規定又は規定外 Visit を設定し，それぞれの Visit で MRI を実施することとした。なお，ARIA-E が中等度又は重度に重症化しておらず，無症候のままであることが画像上で確認された被験者に対しては，治験薬の投与を継続することとした。治験薬投与後に症候性，あるいは中等度又は重度の ARIA-E が画像上で確認された被験者に対しては，ARIA-E の消失が画像上で確認されるまで治験薬の投与を一時的に中断し，また，当該事象が消失（症状がある場合は症状の回復も含む）するまで追跡調査を行うことと規定した。これらの被験者の安全性を評価するため，症候性，あるいは中等度又は重度の当該 ARIA-E の初回確認日からおよそ 30 日後に規定外 Visit を設定し，さらに，当該事象の初回確認日からおよそ 90 日後にも規定又は規定外 Visit を設定し，それぞれの Visit で MRI を実施することとした。加えて，これらの Visit 以降も，ARIA-E の消失が画像上及び臨床的に確認されるまで，およそ 30 日ごとに安全性評価のための規定又は規定外 Visit を設定し，該当する被験者に対して MRI を実施することとした。なお，当該事象の発現による治験薬の休薬期間中も，被験者は評価スケジュールどおり来院することと規定した。また，ARIA-E の消失が画像上及び臨床的に確認された以降は，評価スケジュールに従って，治験薬の投与及び評価を再開できることとした。ただし，症候性，あるいは画像上の重症度が中等度又は重度の ARIA-E が確認された後の治験薬の投与再開は 2 回を限度とし，その後，被験者は治験を中断する規定を設けた。

以下のとおり，画像上の重症度を定義した：

ARIA-E の所見なし：ARIA-E の徴候がない。

ARIA-E の疑いあり：フレアー（FLAIR）像では脳溝又は皮質にわずかな高信号を示すが，アーチファクトである可能性が高い。

軽度 ARIA-E：FLAIR 像では，脳溝及び/又は皮質/皮質下部の白質に限定された範囲で軽度高信号を示し（脳回腫脹及び脳溝消失の有無を問わない），ひとつの最大径が 5 cm 未満である。検出された病変領域が 1 箇所のみ。

中等度 ARIA-E：中程度の病変（FLAIR 像が示す高信号の範囲がひとつの最大径において 5 cm～10 cm），又は複数の病変部位があり，それぞれの最大径が 10 cm 未満である。

重度 ARIA-E：重度の病変（FLAIR 像が示す高信号の範囲がひとつの最大径において 10 cm より大きい［脳回腫脹及び脳溝消失を伴う白質及び/又は脳溝の病変］）。1 箇所以上の個別の病変部位を認めることもある。

上記のいずれかの事象により治験薬投与を中止した被験者に対して，早期中止 Visit（治験薬最終投与後 7 日以内）及びフォローアップ Visit（治験薬最終投与後 3 ヵ月）の検査等を行うこと

とした。さらに，フォローアップ Visit 以降は，当該所見が消失又は安定化するまで，安全性の追跡調査として MRI 検査を月 1 回の頻度で継続して行うことを規定した。

その他

アミロイド PET：

OLE 期に参加した被験者のうち，Core Study への登録時にアミロイド PET 検査を受けた全ての被験者は，OLE 期の投与開始前にもベースライン検査としてアミロイド PET 検査を受けた。OLE 期の投与開始前のアミロイド PET 検査には，治験実施計画書に従い，Core Study への登録時と同一のトレーサーが用いられた。また，OLE 期の適格例のうち，米国及び日本に居住している被験者は，経時的アミロイド PET サブスタディに任意で参加できることとした。なお，当該サブスタディにおいて，米国ではフロルベタピル，日本ではフルテメタモルが，それぞれトレーサーとして使用された。OLE 期のスクリーニング Visit において，経時的アミロイド PET サブスタディへの参加に同意した被験者は，Core Study の投与群に基づき，2 つのコホート（コホート 1，コホート 2）に層別化された。コホート 1 では，OLE 期ベースライン時，Visit 50（OLE Week 13），Visit 70（OLE Week 53）及びその後は 1 年ごとに，コホート 2 では，OLE 期ベースライン時，Visit 57（OLE Week 27），Visit 70（OLE Week 53）及びその後は 1 年ごとに，アミロイド PET 検査を実施する計画とした。なお，日本では，経時的アミロイド PET サブスタディへの参加に同意した被験者に対して，Visit 70（OLE Week 53）及びその後は 1 年ごとに，アミロイド PET 検査を実施する計画とした。

バイオマーカーの探索的評価：

バイオマーカーの探索的評価用の血液検体を規定の Visit で採取した。

医療請求サブスタディ：

米国でのみ，被験者及びスタディパートナーは，本治験のいずれの段階（Core Study 又は OLE 期）においても医療請求サブスタディに任意で参加できることとした（参加には同意が必要）。本サブスタディでは，被験者及びスタディパートナーの以下の期間における医療請求データを収集することとした：治験登録前 5 年間（最大），Core Study，Core Study の終了時から OLE 期ベースライン時までの期間（該当する場合），OLE 期（該当する場合），Core Study 又は OLE 期の終了から最大3年間（該当する場合）。なお，本治験の OLE 期は現在実施中であり，中間 sCSR のデータカットオフ時点で本サブスタディは開始していない。本サブスタディの結果は，中間 sCSR とは別に作成する報告書に記載する予定である。

2.7.6.4.1.8 分析法

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）法を用いて血清中レカネマブ濃度を測定した。免疫沈降させたレカネマブを単離した後，タンパク質分解酵素によって消化し，短いペプチドを得た。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，レカネマブを定量した。

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。

アミロイドβ1-42（Aβ[1-42]）及びアミロイドβ1-40（Aβ[1-40]）の血漿中濃度は IP/LC-MS/MS 法（[redacted] assay）を用いて測定し，その出力結果より血漿中 Aβ42/40 比を算出した。

リン酸化タウ 181（p-tau181）の血漿中濃度は，Quanterix 社が開発した，バリデートされた市販の Simoa を用いて測定した。なお，血漿中 p-tau181 濃度の結果は，中間 sCSR の更新報告書（最終 CSR［本治験終了後に作成予定］又はその他の報告書）に提示する予定である。

2.7.6.4.1.9 解析手法

統計解析の詳細は，解析計画書に記載した。

<u>エンドポイント</u>

主要エンドポイント：

- 有害事象，バイタルサイン，心電図，身体所見，臨床検査，ADA 及び認知機能の低下に関する医師判断に基づく安全性評価。加えて，MRI 検査（脳微小出血，血管原性脳浮腫，その他の臨床的に意味のある異常）の評価

副次エンドポイント：

- 以下の評価時点において，アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量：OLE 期の投与後 3 ヵ月（Visit 50［OLE Week 13］，コホート 1）又は投与後 6 ヵ月（Visit 57［OLE Week 27］，コホート 2），投与後 12 ヵ月（Visit 70［OLE Week 53］，コホート 1 及び 2 共通），並びにその後 1 年ごとの各評価時点（コホート 1 及び 2 共通）
- アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量の Core Study の終了時から OLE 期ベースライン時までの変化量
- アミロイド陽性の被験者の割合

探索的エンドポイント：

- 各評価時点における ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14 及び MMSE のベースラインからの変化量
- CDR スコアの悪化までの期間（例：CDR スコアの悪化は，連続した 2 回の Visit でベースラインから 0.5 以上悪化した場合と定義）
- OLE 期において 1 年ごとに測定した海馬の総体積及びその他のバイオマーカーのベースラインからの変化量
- 以下の期間における早期 AD 患者の被験者特性，共存疾患，治療及び関連費用，並びにスタディパートナーの負担の状況：治験登録前 5 年間（最大），Core Study，Core Study の終了時から OLE 期ベースライン時までの期間，OLE 期，Core Study 又は OLE 期の終了から最大 3 年間（本解析データは得られておらず，中間 sCSR には含めていない）。

解析計画書に基づき中間 sCSR で解析を実施しなかったエンドポイント：

中間 sCSR では，以下のエンドポイントに関する解析は実施しなかった：

- CDR スコアの悪化までの期間（例：CDR スコアの悪化は，2 回連続の規定 Visit でベースラインから 0.5 ポイント以上の CDR スコアの増加が認められた場合と定義）
- 各評価時点における MMSE のベースラインからの変化量
- 各評価時点における海馬の総体積を含む vMRI パラメータのベースラインからの変化量

解析対象集団

- OLE Screened Set：OLE 期にスクリーニング検査を受けた被験者の集団とした
- OLE 期登録集団：OLE 期に登録された被験者の集団とした
- OLE 期の安全性解析対象集団（OLE 期 SAS）：OLE 期に治験薬が投与された被験者の集団とした。なお，本解析対象集団は，as-treated の原則に基づき，全ての安全性解析に用いた
- OLE 期の最大の解析対象集団（OLE 期 FAS）：OLE 期に治験薬が投与され，評価可能な有効性データが OLE 期ベースライン及び OLE 期の治験薬投与後に一点以上ある被験者の集団とした。OLE 期ベースラインは，OLE 期でレカネマブが初めて投与される前の直近の測定時点と定義した
- OLE 期 PK 解析対象集団：OLE 期の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
- OLE 期 PD 解析対象集団：1 つ以上の OLE 期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（すなわち，評価可能なデータがベースライン及び OLE 期の治験薬投与後に一点以上ある被験者の集団）である

なお，OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 を超えていた被験者を「早期 AD よりも進行した被験者（subjects who progressed beyond EAD）」と定義した。

OLE 期投与群の定義

OLE 期の解析に際し，Core Study での投与群に基づき，以下の 4 群を定義した：

- レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）［Newly treated Core placebo，45 例］：Core Study ではプラセボ群に割り付けられ，OLE 期よりレカネマブ投与（10 mg/kg 隔週投与）を開始した被験者の群
- レカネマブ再投与例（Core Study 低用量群）［Re-treated Core low doses，37 例］：Core Study ではレカネマブの 2.5 mg/kg 隔週投与，5 mg/kg 月 1 回投与，又は 5 mg/kg 隔週投与のいずれかの低用量群に割り付けられ，OLE 期でレカネマブ投与を再開した被験者の群（OLE 期ではレカネマブの用法用量を 10 mg/kg 隔週投与へ変更）
- レカネマブ再投与例（Core Study 10 mg/kg 月 1 回群）［Re-treated Core 10 mg/kg monthly，60 例］：Core Study ではレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回投与群（以下，月 1 回投与群は月 1 回群と略記）に割り付けられ，OLE 期でレカネマブ投与を再開した被験者の群（OLE 期ではレカネマブの用法用量を 10 mg/kg 隔週投与へ変更）
- レカネマブ再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）［Re-treated Core 10 mg/kg biweekly，38

例］：Core Study でレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群（以下，隔週投与群は隔週群と略記）に割り付けられ，かつ OLE 期で 10 mg/kg 隔週投与を再開した被験者の群

Core Study における投与群別の OLE 期への登録例数は，各群間で違いがみられた（プラセボ群 45 例，2.5 mg/kg 隔週群 3 例，5 mg/kg 月 1 回群 8 例，5 mg/kg 隔週群 26 例，10 mg/kg 月 1 回群 60 例，10 mg/kg 隔週群 38 例）。そこで，例数の少なかったレカネマブの低用量の 3 群（2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群，5 mg/kg 隔週群）を併合し，上記レカネマブ再投与例（Core Study 低用量群［37 例］）を設定した。

有効性の解析

脳内 Aβ 蓄積量は，全小脳を参照領域としてアミロイド PET にて算出した standard uptake value ratio（SUVr）［以下，アミロイド PET SUVr］として示した。アミロイド PET SUVr は，フロルベタピル及びフルテメタモルの各トレーサーの使用例別に要約した。ただし，フルテメタモルの使用例別の解析については，その使用例数が少なかったため，要約統計量の算出及び視覚読影に基づくアミロイド陽性/陰性結果の推移を示したシフトテーブル（OLE 期ベースライン時 vs OLE 期の投与後の評価時点）の作成に留めた。その他，センチロイドスケールを用いて，同様の解析を実施した。

アミロイド PET SUVr について，以下の解析を実施した：

- Core Study 及び OLE 期を通じた評価時点における Core Study ベースラインからの変化量について，OLE 期登録集団を対象として Core Study での投与群別に要約統計量を算出した
- Gap 期間（Core Study の投与後 18 ヵ月［Core Study の治療期の終了時］から OLE 期ベースライン時まで）における変化量について，OLE 期登録集団を対象として要約統計量を算出した
- OLE 期の評価時点における Core Study の投与後 18 ヵ月（Core Study の治療期の終了時）からの変化量について，OLE 期登録集団を対象として要約統計量を算出した
- OLE 期の評価時点における OLE 期ベースラインからの変化量について，OLE 期 PD 解析対象集団を対象として要約統計量を算出した
- Core Study ベースライン時から OLE 期投与後 24 ヵ月までの評価時点（OLE 期ベースライン時を含む）における平均値（±標準誤差［SE］）の推移を図示した
- OLE 期ベースライン時から投与後 24 ヵ月までの評価時点における平均値（±SE）の推移を図示した
- OLE 期投与後 24 ヵ月までの評価時点（OLE 期ベースライン時を含む）における Core Study ベースラインからの変化量の推移を図示した
- OLE 期投与後 24 ヵ月までの評価時点における OLE 期ベースラインからの変化量の推移を図示した
- OLE 期の評価時点における OLE 期ベースラインからの変化量について，OLE 期 PD 解析対象集団を対象として，経時的反復測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。この MMRM には，OLE 期ベースライン値及び Gap 期間を共変量として，Core

Study での投与群，評価時点，*APOE4* 保因状況，並びに Core Study での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。被験者内効果の分散共分散行列には，Unstructured を用いた。MMRM が収束しない場合には，共分散構造として，よりパラメータの少ない Heterogeneous Toeplitz，Heterogeneous Compound Symmetry，Toeplitz，及び Compound Symmetry の順にあてはめることとした。Unstructured 以外の共分散構造を用いる場合は，治療効果の推定量の分散を推定するため，サンドイッチ推定量を用いることとした。なお，当該変化量は，Core Study での投与群別に調整済み平均として算出した。

- 視覚読影に基づくアミロイド陽性/陰性結果の推移について，OLE 期 PD 解析対象集団を対象として，Core Study での投与群別にシフトテーブル（OLE 期ベースライン時 vs OLE 期の投与後の評価時点）で示した。また，フロルベタピルをトレーサーに用いた PET SUVr に基づくアミロイド陽性/陰性結果の推移についても，同様のシフトテーブルで示した。なお，アミロイド PET SUVr が 1.17 以上の場合をアミロイド陽性とみなした

臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）について，以下の解析を実施した：

- Core Study ベースラインからの変化量，Core Study の投与後 18 ヵ月からの変化量，並びに OLE 期ベースラインからの変化量に関する要約統計量を算出した
- Core Study 及び Gap 期間を通じた評価時点における Core Study ベースラインからの変化量について，OLE 期登録集団を対象として，MMRM を用いて解析した。この MMRM には，Core Study ベースライン値及び Gap 期間を共変量として，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類（1 以下又は 1 超），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 CDR スコア分類と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。なお，当該変化量は，CDR スコア分類（1 以下又は 1 超）別に調整済み平均として算出した。また，Gap 期間は時間依存性共変量として本モデルに含めた。その他，OLE 期ベースライン時における調整済み平均は，Gap 期間を 24 ヵ月（Gap 期間の概算の平均値）として算出した
- Core Study 及び Gap 期間を通じた評価時点における Core Study ベースラインからの変化量について，早期 AD よりも進行した被験者を除いた OLE 期登録集団を対象として，MMRM を用いて解析した。この MMRM には，Core Study ベースライン値及び Gap 期間を共変量として，Core Study での投与群，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 Core Study での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。なお，当該変化量は，Core Study での投与群別に調整済み平均として算出した。また，Gap 期間は時間依存性共変量として本モデルに含めた。その他，OLE 期ベースライン時における調整済み平均は，Gap 期間を 24 ヵ月として算出した
- OLE 期の評価時点における OLE 期ベースラインからの変化量について，早期 AD よりも進行した被験者を除いた OLE 期 FAS を対象として，MMRM を用いて解析した。なお，OLE 期の投与後 24 ヵ月における解析対象例数が少なく，本解析では OLE 期の投与後 18 ヵ月ま

でのデータを用いた。本 MMRM には，OLE 期ベースライン値及び Gap 期間を共変量として，Core Study での投与群，評価時点，*APOE4* 保因状況，並びに Core Study での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。なお，当該変化量は，Core Study での投与群別に調整済み平均として算出した。また，同様の解析を全体集団を対象として実施した

アミロイド PET SUVr の変化と臨床評価指標の変化との関連性について，集団レベルでの相関分析（Gap 期間及び OLE 期の各期間別）並びに個々の被験者プロットによる相関分析（Core Study，Gap 期間及び OLE 期の各期間別）に基づき評価した。

薬物動態の解析

OLE 期におけるレカネマブの薬物動態特性を検討するため，母集団薬物動態解析を行うことを計画した。なお，薬物動態の結果の詳細は，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。

薬力学，ファーマコゲノミクス及びその他のバイオマーカーの解析

血漿中 Aβ42/40 比について，以下の解析を実施した：

- Core Study 及び OLE 期を通じた評価時点における Core Study ベースラインからの変化量について，OLE 期登録集団を対象として Core Study での投与群別に要約統計量を算出した
- Gap 期間（Core Study の投与後 18 ヵ月［Core Study の治療期の終了時］から OLE 期ベースライン時まで）における変化量について，OLE 期登録集団を対象として要約統計量を算出した
- OLE 期の評価時点における Core Study の投与後 18 ヵ月（Core Study の治療期の終了時）からの変化量について，OLE 期登録集団を対象として要約統計量を算出した
- OLE 期の評価時点における OLE 期ベースラインからの変化量について，OLE 期 PD 解析対象集団を対象として要約統計量を算出した
- Core Study ベースラインから OLE 期投与後 12 ヵ月までの評価時点（OLE 期ベースライン時を含む）における平均値の推移を図示した
- OLE 期投与後 12 ヵ月までの評価時点（OLE 期ベースライン時を含む）における Core Study ベースラインからの変化量の推移を図示した
- OLE 期ベースライン時から投与後 12 ヵ月までの評価時点における平均値の推移を図示した
- OLE 期投与後 12 ヵ月までの評価時点における OLE 期ベースラインからの変化量の推移を図示した
- Core Study 及び OLE 期を通じた評価時点における Core Study ベースラインからの変化量について，OLE 期登録集団を対象として，Core Study での投与群別に血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の両推移を同一の図に示した

Aβ42/40 比の変化とアミロイド PET SUVr の変化との関連性，並びに Aβ42/40 比の変化と臨床評価指標の変化との関連性について，各期間別（Core Study，Gap 期間及び OLE 期）の集団レベ

ルでの相関分析及び個々の被験者プロットによる相関分析に基づき評価した。

安全性の解析

安全性の解析は，Core Study と同様の解析を実施する計画とした。安全性の全ての解析は，OLE 期 SAS を用いて実施した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率を算出し，また，臨床検査値，心電図，バイタルサイン，脳 MRI 画像及び ADA については，記述統計量を用いて要約した。

症例数の設定根拠

OLE 期の症例数設計は実施しなかった。

2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び治験中止理由

被験者の内訳及び治験中止理由を表 2.7.6.4-1 に示した。180 例が OLE 期で治験薬を投与された。本中間 sCSR のデータカットオフ時点（2022 年 4 月 15 日）で 98 例（54.4%）が OLE 期を継続中であった。主な治験中止の理由は，被験者都合（30 例［16.7%］）及び同意撤回（24 例［13.3%］）が多かった。180 例中 8 例（4.4%）は有害事象のため治験を中止した。この 8 例中 2 例は，TEAE に該当しない有害事象により治験を中止した（被験者#[redacted]［治験薬最終投与後 42 日に有害事象を発現］，被験者#[redacted]［治験薬最終投与後 50 日に有害事象を発現］）。その他の治験中止の理由では疾患進行（16 例［8.9%］）が多かった。

表 2.7.6.4-1　被験者の内訳及び治験中止理由 – 201 試験 OLE（OLE 期登録集団）

	Lecanemab 10 mg/kg biweekly
Enrolled, n	180
Not treated, n	0
Treated, n (%)	180 (100)
Completed OLE, n (%)	0
Ongoing in OLE, n (%)	98 (54.4)
Discontinued from OLE, n (%)	82 (45.6)
Primary reason for discontinuation[a], n (%)	
Adverse event[b]	8 (4.4)
Subject choice	30 (16.7)
Pregnancy	0
Inadequate therapeutic effect	0
Lost to follow-up	3 (1.7)
Withdrawal of consent	24 (13.3)
Treatment terminated by sponsor	2 (1.1)
Other	15 (8.3)
Other reason(s) for discontinuation[c], n (%)	
Adverse event[b]	0
Subject choice	6 (3.3)
Inadequate therapeutic effect	1 (0.6)
Progression of disease	16 (8.9)
Other	4 (2.2)

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

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.1.3.1 を引用）

被験者の内訳及び投与中止理由

被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.4-2 に示した。OLE 期では 83 例（46.1%）が投与を中止し，主な投与中止の理由は被験者都合（32 例［17.8%］）及び同意撤回（23 例［12.8%］）が多かった。その他の投与中止の理由では疾患進行（18 例［10.0%］）が多かった。8 例（4.4%）は有害事象のため投与を中止した。また，投与を中止した 83 例中，82 例は治験を中止し（表 2.7.6.4-1），1 例は治験を継続し有効性の評価中であった。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳及び投与中止理由 – 201 試験 OLE（OLE 期登録集団）

	Lecanemab 10 mg/kg biweekly
Enrolled, n	180
Not treated, n	0
Treated, n (%)	180 (100)
Completed study treatment, n (%)	0
Ongoing study treatment, n (%)	97 (53.9)
Discontinued study treatment, n (%)	83 (46.1)
Primary reason for discontinuation[a], n (%)	
Adverse event[b]	8 (4.4)
Subject choice	32 (17.8)
Pregnancy	0
Inadequate therapeutic effect	1 (0.6)
Lost to follow-up	3 (1.7)
Withdrawal of consent	23 (12.8)
Treatment terminated by sponsor	1 (0.6)
Other	15 (8.3)
Other reason(s) for discontinuation[c], n (%)	
Adverse event[b]	0
Subject choice	5 (2.8)
Inadequate therapeutic effect	1 (0.6)
Progression of disease	18 (10.0)
Other	3 (1.7)

CRF = case report form, ET = early termination, OLE = open-label extension.
Percentages are based on the number of subjects treated in the relevant treatment group.
a: As reported on Final/ET Disposition - Treatment CRF.
b: Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study drug were reported on the Adverse Event CRF.
c: As reported on Final/ET Disposition - Treatment CRF.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.1.4.1 を引用）

治験実施計画書からの逸脱

OLE 期の中間 sCSR のデータカットオフ時点で，以下のとおり OLE 期 SAS のうち 42 例に治験実施計画書からの重大な逸脱が 55 件認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.1）。

- 治験手順関連の逸脱 20 例（例：外部ベンダー及び実施医療機関による MRI 画像評価時期と関連した治験薬の投与時期の規定からの逸脱，4 回以上連続した治験薬の未投与，早期中止 Visit 評価の未実施）（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.1，Listing 16.2.2.1）
- 安全性関連の逸脱 13 例（規定 C-SSRS 評価の未実施 5 例，併用禁止薬の使用 2 例，有害事象の未記録又は報告不備 3 例，安全性評価の未実施 3 例，治験実施計画書に規定していた注入に伴う反応［2 件］の未報告 1 例）（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.2.1，Listing 16.2.7.1）
- 被験者来院関連の逸脱 7 例
- 臨床検査手順関連の逸脱 3 例（実施医療機関への検体採取キットの配送遅延 2 例，採血量の不足 1 例）（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.1，Listing 16.2.2.1）
- 尿中薬物スクリーニング検査未実施による除外基準の逸脱 2 例（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.1，Listing 16.2.2.1）
- 治験薬の誤投与の逸脱 1 例（他のレカネマブの治験［BAN2401-G000-301 試験］の治験薬を

投与）（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.2.1）

Core Study 投与群別の重大な逸脱の要約を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.2 に示した。COVID-19 に関連する重大な逸脱は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.3，Table 14.1.2.1.4）。COVID-19 と関連しない重大な逸脱を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.5 及び Table 14.1.2.1.6（Core Study 投与群別）に示した。2020 年 3 月以降に発生した治験実施計画書からの逸脱の要約を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.2.1.7 及び Table 14.1.2.1.8（Core Study 投与群別）に示した。

人口統計学的及びその他のベースライン特性

OLE 期 SAS を対象とした人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.4-3 に示した。

OLE 期で最も多くの被験者が登録された地域は，北米（139 例［77.2%］）であった。被験者の多くは，White（148 例［82.2%］），*APOE4* キャリア（125 例［69.4%］）であり，OLE 期ベースライン時点で AD 症状改善薬を使用していた（129 例［71.7%］）。OLE 期における投与例の性別の内訳は，男性 93 例（51.7%）及び女性 87 例（48.3%）であり両者の割合は類似していた。また，平均年齢は 74.0 歳（範囲：52～87 歳）であった。

OLE 期の投与例の Core Study ベースライン時点の疾患ステージは，MCI due to AD が 110 例（61.1%），軽度 AD-D が 70 例（38.9%）であった。詳細は添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.1.1 に示した。

表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Age (year)[a]	
n	180
Mean (SD)	74.0 (7.69)
Median	74.0
Min, Max	52, 87
Sex, n (%)	
Male	93 (51.7)
Female	87 (48.3)
Race, n (%)	
White	148 (82.2)
Black or African American	2 (1.1)
Asian	30 (16.7)
Japanese	21 (11.7)
Chinese	1 (0.6)
South Korean	8 (4.4)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	1 (0.6)
Not Hispanic or Latino	179 (99.4)
Region, n (%)	
North America	139 (77.2)
Europe	12 (6.7)
Asia Pacific	29 (16.1)
APOE4 Carrier Status, n (%)	
Carriers	125 (69.4)
Homozygous carriers	28 (15.6)
Heterozygous carriers	97 (53.9)
Noncarriers	55 (30.6)
Use of AD symptomatic medication at OLE Baseline, n (%)	
Yes	129 (71.7)
No	51 (28.3)
Clinical Subgroup at Core Baseline, n (%)	
MCI due to AD	110 (61.1)
Mild AD dementia	70 (38.9)

AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, Max = maximum, MCI = mild cognitive impairment, Min = minimum, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, SD = standard deviation.
a:　Age is calculated at Date of Informed Consent for OLE Phase.
Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

OLE 期における臨床評価指標のベースライン値の要約

ADCOMS，CDR-SB，CDR，ADAS-Cog14 及び MMSE の OLE 期におけるベースライン値の要約を表 2.7.6.4-4 に示した。OLE 期 SAS の多くは CDR スコアが 0.5（80 例［44.4%］）又は 1（68 例［37.8%］）であり MCI 又は軽度 AD であったが，CDR スコアが 2（中等度 AD）及び 3（高度 AD）の被験者は，それぞれ 28 例（15.6%）及び 2 例（1.1%）であった。

表 2.7.6.4-4　OLE 期における臨床評価指標のベースライン値の要約 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
ADCOMS at OLE Baseline	
n	172
Missing	8
Mean (SD)	0.651 (0.3685)
Median	0.622
Min, Max	0.03, 1.55
CDR-SB at OLE Baseline	
n	180
Mean (SD)	5.28 (3.514)
Median	4.50
Min, Max	0, 17
Global CDR Score at OLE Baseline, n (%)	
0	2 (1.1)
0.5	80 (44.4)
1	68 (37.8)
2	28 (15.6)
3	2 (1.1)
ADAS-Cog14 at OLE Baseline	
n	168
Missing	12
Mean (SD)	35.105 (13.9699)
Median	34.000
Min, Max	10.33, 78.67
MMSE at OLE Baseline	
n	180
Mean (SD)	20.7 (6.64)
Median	22.0
Min, Max	1, 30

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale with 14 tasks, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, Max = maximum, Min = minimum, MMSE = Mini-Mental State Examination, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, SD = standard deviation.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.3 を引用）

既往歴

OLE 期で治験薬を投与された被験者は，全例が既往歴（AD を除く）を有しており，本治験が対象とする患者集団と一致していた。添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.5 に器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の既往歴の要約を示した。

前治療薬及び併用薬

治験薬投与後に使用した AD 症状改善薬を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.4 に示した。

OLE 期 SAS におけるベースライン時の AD 症状改善薬の使用状況を表 2.7.6.4-5 に示した。ベースライン時に被験者の多く（129 例［71.7%］）が AD 症状改善薬を使用しており，そのうち

117 例（65.0%）は，OLE 期間中に一定の用量で併用を継続した。一方，7 例（3.9%）は併用していた AD 症状改善薬の用量を変更した。その内訳は，増量 3 例（1.7%），減量 5 例（2.8%）であり，この 7 例には増量及び減量を行った 1 例が含まれる。2 例（1.1%）は併用していた AD 症状改善薬の投与を中止した。

表 2.7.6.4-5　OLE 期ベースライン時の AD 症状改善薬の使用状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Subjects on AD medication at OLE Baseline	129 (71.7)
Subjects who remained on stable dose	117 (65.0)
Subjects who did not remain on stable dose	12 (6.7)
Subjects who started new medication	7 (3.9)
Subjects who changed dose of existing medication	7 (3.9)
Subjects who increased dose of existing medication	3 (1.7)
Subjects who decreased dose of existing medication	5 (2.8)
Subjects who stopped the existing medication	2 (1.1)
Subjects not on AD Medication at OLE baseline	51 (28.3)
Subjects who started new medication	6 (3.3)
Subjects who started new AD medication regardless of use at OLE baseline	13 (7.2)

AD = Alzheimer's disease, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.
A subject is counted only once in each category.　AD medications include donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine, and donepezil and memantine combination.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.4 を引用）

OLE 期間中の AD 症状改善薬の併用状況を表 2.7.6.4-6 に示した。AD 症状改善薬を併用していた被験者は 135 例（75.0%）であった。最も併用が多かった AD 症状改善薬はドネペジル（107 例［59.4%］）であり，次いでメマンチン（50 例［27.8%］）であった。

表 2.7.6.4-6　OLE 期間中の AD 症状改善薬の併用状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Anatomical Class Therapeutic Subclass Pharmacological Subclass WHO Drug Name (Preferred Term)	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Subjects who took at least one medication	135 (75.0)
Nervous System	135 (75.0)
Psychoanaleptics	135 (75.0)
Anti-Dementia Drugs	135 (75.0)
Donepezil	107 (59.4)
Donepezil; memantine	9 (5.0)
Galantamine	5 (2.8)
Memantine	50 (27.8)
Rivastigmine	13 (7.2)

AD = Alzheimer's disease, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, WHO = World Health Organization.
Subjects with 2 or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.
Concomitant medications include medications that either (1) started before the first dose of OLE Phase study drug and were continuing at the time of the first dose of OLE Phase study drug, or (2) started on or after the date of the first dose of OLE Phase study drug up to 30 days after the date of the last dose.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.1 を引用）

解析対象集団

各解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-7 に示した。全 180 例が OLE 期 SAS 及び OLE 期 PK 解析対象集団に採用された。また，被験者の大部分（172 例［95.6%］）が OLE 期 FAS に採用された。

表 2.7.6.4-7　解析対象集団 – 201 試験 OLE（OLE 期登録集団）

Analysis Set	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
OLE Safety Analysis Set[a]	180 (100)
OLE Full Analysis Set[b]	172 (95.6)
OLE PK Analysis Set[c]	180 (100)
OLE PD Analysis Set (amyloid PET)[d]	102 (56.7)
OLE PD Analysis Set (plasma)[d]	121 (67.2)

OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, PK = pharmacokinetic.
Percentages are based on the number of enrolled subjects in the relevant treatment group.
a: The OLE Safety Analysis Set is the group of subjects who received at least one active dose of study drug during the OLE Phase.
b: The OLE Full Analysis Set is the group of subjects who receive at least one active dose of study drug during the OLE Phase and who have a baseline assessment and at least one postbaseline efficacy measurement during the OLE Phase.
c: The OLE PK Analysis Set is the group of subjects with at least one quantifiable lecanemab serum concentration with a documented dosing history during the OLE Phase.
d: The OLE PD Analysis Set is the group of subjects who have sufficient PD data to derive at least 1 PD parameter (ie., subjects who have a baseline and at least one postbaseline assessment) during the OLE Phase.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.3.1 を引用）

治療方法の遵守

治験薬投与の遵守状況：

OLE 期 SAS の治験薬投与の遵守状況を表 2.7.6.4-8 に示した。OLE 期間中の投与遵守率の平均

値（標準偏差）は 91.05%（12.58%）（範囲：39.5%～100.0%）であり，被験者の多く（157 例［87.2%］）は，投与遵守率が 75%～100%であった。

OLE 期 SAS の治験薬の投与状況の要約（ただし，2020 年 1 月以前の CRF では未投与データを収集していない）を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.5.3 に示した。当該表中では治験薬投与に対する COVID-19 パンデミックの影響のデータを含めている。COVID-19 パンデミックのため，被験者の 10%以上で Week 33～45 に予定していた治験薬の投与が未実施となり，被験者の 9.0%以上で Week 47，49，55，59，61 及び 63 に予定していた治験薬の投与が未実施となった。治験薬の未投与状況の要約を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.5.5 に示した。

表 2.7.6.4-8　治験薬投与の遵守状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Compliance	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Compliance Categories, n (%)	
<50%	3 (1.7)
50% – <75%	20 (11.1)
75% – 100%	157 (87.2)
>100%	0
Compliance Rate (%)	
n	180
Mean (SD)	91.05 (12.58)
Median	96.40
Min, Max	39.5, 100.0

Max = maximum, Min = minimum, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, SD = standard deviation.
Percentages are based on the total number of subjects in relevant group.
Study medication compliance is defined as 100% × (total number of infusions subjects actually received)/(total number of infusions the subjects could have received).　Last visit is used for ongoing subjects to calculate compliance.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.5.1 を引用）

治験 Visit の遵守状況：

OLE 期 SAS の未 Visit の状況の要約を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.5.2 に示した。COVID-19 パンデミックが原因で治験 Visit が困難となり得る影響を考慮して，新たな CRF を 2020 年 1 月に準備した。そのため，2020 年 1 月以前の CRF では収集していない未 Visit のデータは添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.5.2 には含まれていない。当該表中には，未 Visit の理由，並びにその理由が COVID-19 パンデミック関連であるか否かのデータを含む。

CDR 及び ADAS-Cog14 評価の遵守状況：

OLE 期 FAS の CDR 及び ADAS-Cog14 評価状況の要約をそれぞれ添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.5.4.1 及び Table 14.1.5.4.2 に示した。

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1 アミロイド PET

アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の Core Study ベースラインからの変化量

アミロイド PET SUVr の Core Study ベースラインからの変化量について，OLE 期の投与後 24 ヵ月までの評価時点における平均値（±SE）の推移を図 2.7.6.4-1 に示した。

図 2.7.6.4-1 に示したとおり，Core Study におけるアミロイド PET SUVr の推移は，プラセボ群ではわずかに増加したのに対し，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群及び月 1 回群では顕著に減少した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.1）。また，Core Study におけるアミロイド PET サブスタディの視覚読影では，投与後 12 ヵ月（Week 53）及び投与後 18 ヵ月（Week 79）において，10 mg/kg 隔週群のそれぞれ 65.1%及び 81.1%の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.3.3）。

Core Study の終了から OLE 期の開始までの間，被験者はレカネマブを投与されておらず（フォローアップ期及び Gap 期間），レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群では脳内 Aβ の蓄積量がわずかに増加した。このことは，AD において想定される脳内 Aβ 蓄積率の自然推移と一致する（Landau, et al, 2015）。

OLE 期において，いずれの投与群（Core Study での投与群に基づく 4 群［2.7.6.4.1.9 項の OLE 期投与群の定義を参照］）でも脳内 Aβ 蓄積量の減少が認められ，その減少量は OLE 期ベースライン時の脳内 Aβ 蓄積量に依存し，ベースライン値が高いほどより大きな減少が示された。なお，投与後 12 及び 24 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr の平均値は，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群），並びにレカネマブ再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群及び月 1 回群，以下，両群を Core Study 10 mg/kg 群と総称）でアミロイド陽性の閾値（1.17）を下回っていた（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3）。

OLE 期において，脳内アミロイドの陰性化（アミロイド陽性［OLE 期ベースライン時］からの陰性化［OLE 期投与開始以降］）が視覚読影により確認された被験者の割合を表 2.7.6.4-9 に示した。レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）のうち，脳内アミロイドの陰性化が認められた被験者の割合は，投与後 3 ヵ月（Week 13）で 42.9%，投与後 6 ヵ月（Week 27）で 75.0%，投与後 12 ヵ月（Week 53）で 83.3%であった。

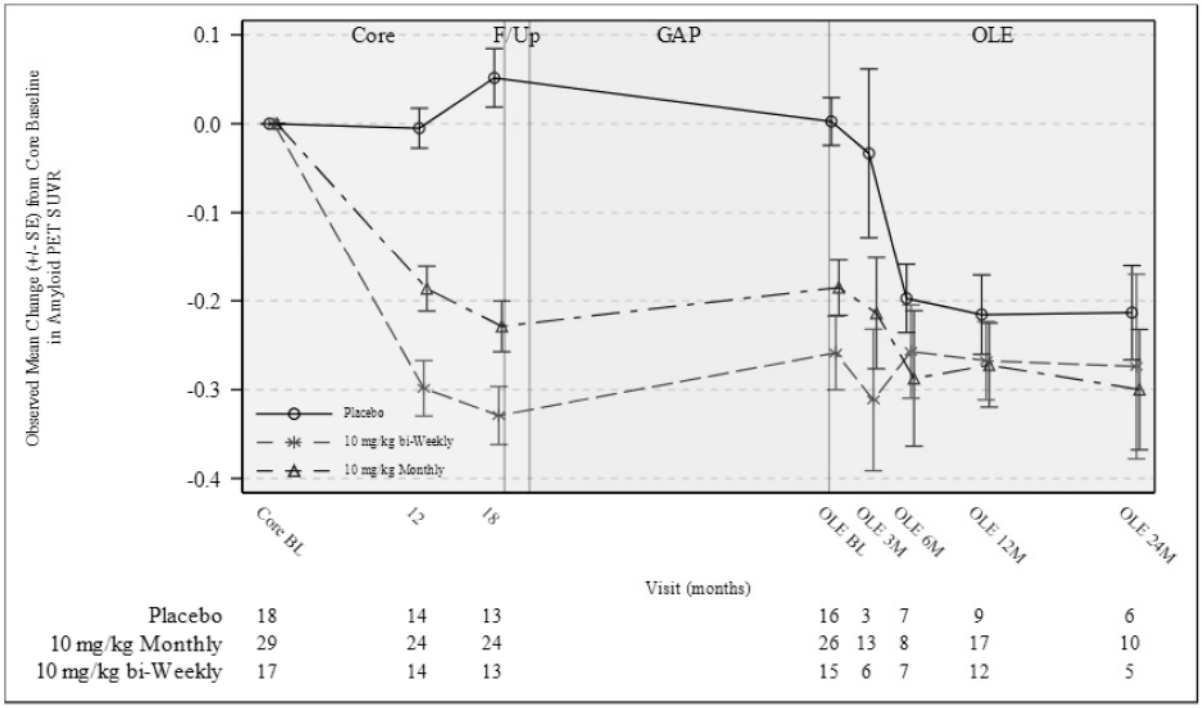


図 2.7.6.4-1　アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SE）– 201 試験 Core 及び OLE（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, BL = Baseline, F/Up = Follow-up, M = months, OLE = open-label extension, PET = positron emission tomography, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.
Only PET data using florbetapir tracer was included.
Plots are presented by treatment groups in Core Study.
The Gap Period ranged from 9 to 59 months (mean: 24 months).

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.2.1.2 を引用）

<u>アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの変化量</u>

OLE 期 PD 解析対象集団における脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの変化量について，MMRM を用いて算出した調整済み平均の推移を図 2.7.6.4-2（アミロイド PET SUVr）及び添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.2.2.7（センチロイドスケール）に示した。

脳内 Aβ 蓄積量について，アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールのいずれの指標においても，OLE 期ベースラインからの有意な減少が投与後 3 ヵ月の早期から認められた。特に，投与後 3～6 ヵ月において比較的大きな減少が認められ，また，アミロイド陰性化に相当する平均値の減少が示された評価時点以降も，その減少は維持された。

脳内 Aβ 蓄積量について，OLE 期 PD 解析対象集団（アミロイド PET）の各投与群における平均値及び OLE 期ベースラインからの変化量に関する要約統計量を添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3（アミロイド PET SUVr）及び Table 14.2.2.2.3（センチロイドスケール）に示した。

脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの平均変化量について，アミロイド PET SUVr 及び

センチロイドスケールのいずれの指標においても，レカネマブの再投与例（Core Study レカネマブ群）と比較して新規投与例（Core Study プラセボ群）でより大きな減少が示された。この理由として，アミロイド PET SUVr の OLE 期におけるベースライン値が再投与例と比較して新規投与例で高かったことが挙げられる。

レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）におけるアミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールの OLE 期のベースライン値（平均値［SD，以下同様］）は，それぞれ 1.370（0.1784）及び 77.201（41.9965）であった。また，投与後 12 ヵ月（Week 53）の平均値は 1.091（0.1071）及び 11.334（25.4449），投与後 24 ヵ月（Week 105）の平均値は 1.037（0.1061）及び –1.463（24.7746）であり，いずれの値もベースラインから減少した。

OLE 期 PD 解析対象集団（アミロイド PET）の各投与群における脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの変化量について，MMRM に基づく解析結果を添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4（アミロイド PET SUVr）及び添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.2.4（センチロイドスケール）に示した。

図 2.7.6.4-2 及び添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.2.2.7 に示したとおり，レカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）では，脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの減少が投与後 3 ヵ月（Week 13）の早期から認められ，また，アミロイド PET SUVr を指標とした投与後 3 ヵ月における減少は，新規投与例及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）とも統計学的に有意であった（P<0.001［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4］）。投与後 6 ヵ月（Week 27）の脳内 Aβ 蓄積量については，アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールのいずれの指標においても，新規投与例及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）で OLE 期ベースラインからの統計学的有意な減少が認められた（アミロイド PET SUVr：P≤0.001［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4］，センチロイドスケール：P≤0.007［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.2.4］）。

さらに，投与後 12 ヵ月（Week 53）の脳内 Aβ 蓄積量については，全ての投与群で OLE 期ベースラインからの統計学的有意な減少が示された（アミロイド PET SUVr：P<0.001［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4］，センチロイドスケール：レカネマブ再投与例［Core Study 10 mg/kg 隔週群］で P=0.010，他投与群で P<0.001［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.2.4］）。

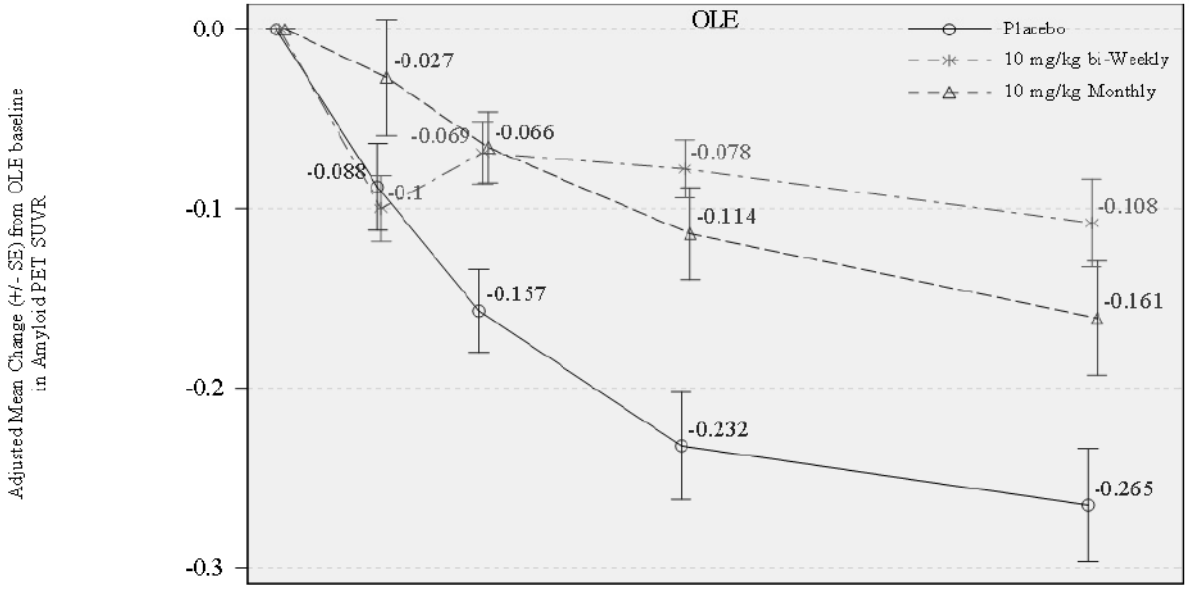
加えて，投与後 24 ヵ月（Week 105）においても，脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの統計学的有意な減少は全ての投与群で維持された（アミロイド PET SUVr：P<0.001［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4］，センチロイドスケール：レカネマブ再投与例［Core Study 10 mg/kg 隔週群］で P=0.004，他投与群で P<0.001［添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.2.4］）。

以上，脳内 Aβ 蓄積量について，OLE 期ベースラインからの速やかなかつ有意な減少が投与後 3 ヵ月の早期から認められ，その減少は投与後 24 ヵ月まで持続した。

レカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）における投与後 12 ヵ月（Week 53）のアミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールの平均値は，それぞれアミロイド陽性の閾値である 1.17 及び 30 を下回っていた（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3 及び Table 14.2.2.2.3）。

脳内 Aβ 蓄積量が統計学的有意に減少した結果は，脳内アミロイドの陰性化が認められた被験者の割合にも反映されており，投与後 24 ヵ月（Week 105）においては全体集団の 80%以上の被

験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた。また，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）における脳内アミロイドの陰性化例の割合は，投与後 6 ヵ月（Week 27）及び 12 ヵ月（Week 53）のそれぞれで 55%超及び 65%超であった（表 2.7.6.4-9，表 2.7.6.4-10，表 2.7.6.4-11）。



Placebo	20	9	11	15	7
10 mg/kg Monthly	30	18	11	23	14
10 mg/kg bi-Weekly	21	10	10	17	10

図 2.7.6.4-2　アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 OLE（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

Aβ = amyloid beta, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline,
MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.
OLE Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit.
The change from OLE Baseline is analyzed using the MMRM with Core Study treatment group, visit, Core Study treatment group by visit interaction, *APOE4* status as fixed effects, and OLE baseline value and Gap duration as covariates. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.
Only PET data using florbetapir tracer was included.
Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.2.1.7を引用）

<u>アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の Core Study ベースライン時から OLE 期ベースライン時までの変化量</u>

Core Study 及び OLE 期を通じた脳内 Aβ 蓄積量の平均値（±SE）の推移を図 2.7.6.4-3（アミロイド PET SUVr）及び図 2.7.6.4-4（センチロイドスケール）に示した。

OLE 期登録集団において，Core Study の投与後 12 ヵ月（Week 53）及び投与後 18 ヵ月（Week 79）で PET SUVr（平均値）の減少がレカネマブの用量依存的に認められた。この結果は，時間及び用量依存的な脳内 Aβ 蓄積量の減少が示されたアミロイド PET サブスタディ（Core Study）の全参加被験者を対象とした解析結果と同様であった。Core Study のレカネマブ群における脳内 Aβ 蓄積量は，Core Study の投与後 18 ヵ月（Week 79）から OLE 期ベースライン時までの Gap 期間中にわずかに増加したが，Core Study のプラセボ群との差は Gap 期間中も維持された。

脳内 Aβ 蓄積量について，OLE 期登録集団の各投与群における Core Study ベースラインからの変化量に関する要約統計量を添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.1（アミロイド PET SUVr）及び Table 14.2.2.2.1（センチロイドスケール）に示した。

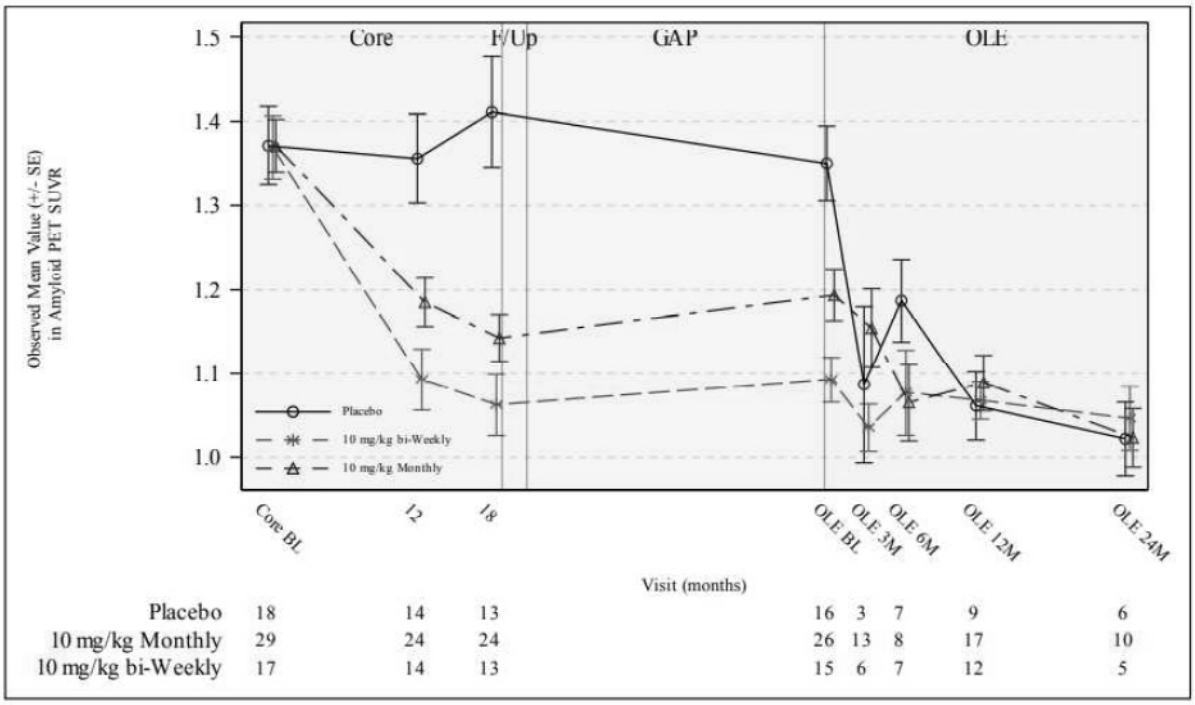


図 2.7.6.4-3　アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量（平均値±SE）
– 201 試験 Core 及び OLE（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, BL = Baseline, F/Up = Follow-up, OLE = open-label extension,
PET = positron emission tomography, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.
Only PET data using florbetapir tracer is included.
Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.2.1.1を引用）

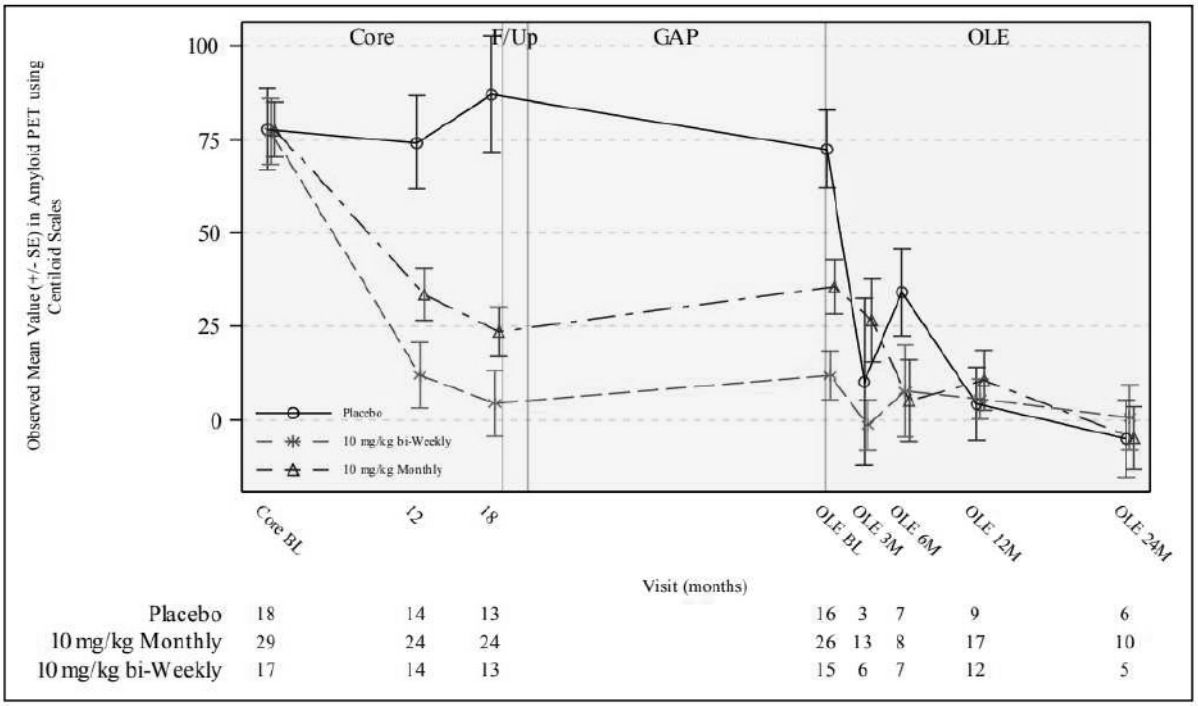


図 2.7.6.4-4　センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量（平均値±SE）
– 201 試験 Core 及び OLE（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, BL = Baseline, F/Up = Follow-up, OLE = open-label extension,
PET = positron emission tomography, SE = standard error.
Only PET data using florbetapir tracer is included.
Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.2.2.1を引用）

<u>アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の Core Study の投与後 18 ヵ月から OLE 期ベースライン時まで（Gap 期間）の変化量</u>

Core Study の終了から OLE 期開始までの Gap 期間中，Core Study に参加していた被験者に対して治験薬は投与されておらず，その無投与期間は被験者ごとに異なり 9～59 ヵ月（平均値：24 ヵ月）であった。

Core Study 及び Gap 期間を通じた脳内 Aβ 蓄積量の平均値（±SE）の推移を添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.2.1.3（アミロイド PET SUVr）及び添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 14.2.2.2.3（センチロイドスケール）に示した。

脳内 Aβ 蓄積量について，Core Study の投与後 18 ヵ月からの変化量に関する要約統計量を添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.2（アミロイド PET SUVr）及び Table 14.2.2.2.2（センチロイドスケール）に示した。

Gap 期間中，Core Study におけるプラセボ群，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群及び月 1 回群における脳内 Aβ 蓄積量はほぼ一定のまま推移し，また，レカネマブ群における 1 年あたりの増加率は 1%～2%と軽微であった。

Core Study の投与後 18 ヵ月（Week 79［Core Study の治療期の最終 Visit］）から OLE 期ベース

ライン時までの Gap 期間におけるアミロイド PET SUVr の変化量（平均値［SD］）は，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）で–0.002（0.0872）と減少した。一方，再投与例（Core Study 10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群）では，それぞれ 0.043（0.0662）及び 0.025（0.0528）と増加した（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.2）。なお，このわずかな増加は，前述したとおり AD において想定される脳内 Aβ 蓄積率の自然推移と一致する。

Core Study でレカネマブを投与された被験者で認められた脳内 Aβ 蓄積量の著明な減少は，レカネマブ無投与の Gap 期間を通じて維持された。すなわち，Core Study のレカネマブ 10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群で Core Study の終了時に認められた有用な治療効果（脳内 Aβ 蓄積量の減少）は，Gap 期間を通じて維持された。

視覚読影又はアミロイド陽性の閾値に基づく脳内アミロイドの陰性化（アミロイド陽性［OLE 期ベースライン時］からの陰性化［OLE 期投与後］）

OLE 期において，脳内アミロイドの陰性化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.4-9（視覚読影），表 2.7.6.4-10（アミロイド PET SUVr）及び表 2.7.6.4-11（センチロイドスケール）に示した。

視覚読影では，投与後 12 ヵ月においてレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）の 80%以上の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められ，また，この陰性化は投与後 24 ヵ月においても継続して認められた。

アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標とした評価では，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）における脳内アミロイドの陰性化例の割合は両指標とも同一であり，投与後 12 ヵ月で 69.2%，投与後 24 ヵ月で 100.0%であった。これらのアミロイド陰性化の結果は，レカネマブの投与により脳内 Aβ が顕著に除去されたことを示す。

レカネマブ再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）における OLE 期の脳内 Aβ クリアランスについても，アミロイド PET SUVr 及びセンチロイドスケールを指標に評価した。その結果，Core Study 10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群の両集団ともに，投与後 3 ヵ月（Week 13），6 ヵ月（Week 27）及び 12 ヵ月（Week 53）において顕著な脳内 Aβ クリアランスが認められた。また，投与後 24 ヵ月（Week 105）においても，両集団ともに 80%を超える被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた。

表 2.7.6.4-9　視覚読影に基づく脳内アミロイドの陰性化
（アミロイド陽性［OLE 期ベースライン時］からの陰性化［OLE 期投与後］）– 201 試験 OLE
（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

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

NA = not applicable, OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography.
Only PET data using florbetapir tracer is included.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.3.1 を引用）

表 2.7.6.4-10　アミロイド PET SUVr に基づく脳内アミロイドの陰性化
（アミロイド陽性［OLE 期ベースライン時］からの陰性化［OLE 期投与後］）– 201 試験 OLE
（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

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

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

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.3.2 を引用）