表 2.7.6.4-11　センチロイドスケール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	
Centiloid Scales	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)	1/3	(33.3)
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 using Centiloid scales ≥30.0 is considered as amyloid positive. The threshold of Centiloids is converted from amyloid PET SUVr ≥1.17 using the following Centiloids equation: Centiloid scales=236.695 * amyloid PET SUVr – 246.947, which is Centiloid scales ≥30.0.

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.3.3 を引用）

2.7.6.4.2.2.2 臨床評価指標のベースラインからの変化量

臨床評価指標の Core Study ベースラインからの変化量（Core Study 及び Gap 期間）

Core Study 及び Gap 期間の評価時点における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量の調整済み平均について，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類（1 以下又は 1 超）別に図 2.7.6.4-5（ADCOMS），図 2.7.6.4-6（CDR-SB）及び図 2.7.6.4-7（ADAS-Cog14）に示した。

Core Study では，CDR スコアに基づく選択基準（CDR スコア：MCI due to AD は 0.5，軽度 AD-D は 0.5～1.0）を設定していた。その後，OLE 期ベースライン時において，CDR スコアが 1 を超えていた被験者（早期 AD から進行）が 30 例（CDR スコアが 1 以下［早期 AD］は 150 例）確認された（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.3）。Core Study 及び Gap 期間を通じた各臨床評価指標の Core Study ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4-5～図 2.7.6.4-7 に示した。これらの図では，OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 以下であった被験者集団（早期 AD）の推移を紫線で，同スコアが 1 超であった被験者集団（早期 AD から進行）の推移を赤線で示した。なお，OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 以下であった 150 例の早期 AD 患者のうち，147 例が ADCOMS データ（図 2.7.6.4-5）を，150 例全例が CDR-SB データ（図 2.7.6.4-6）を，143 例が ADAS-Cog14 データ（図 2.7.6.4-7）をそれぞれ有していた。

早期 AD よりも進行した被験者集団（OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 超）における臨床症状は，Core Study 及び Gap 期間を通じて，早期 AD の被験者集団（同スコアが 1 以下）と比較して進行していた。

なお，早期 AD よりも進行した被験者集団は，Core Study 登録時の早期 AD の適格性基準を満たさなくなっているため，臨床的有効性の以降の解析（図 2.7.6.4-8～図 2.7.6.4-13）から除外した。

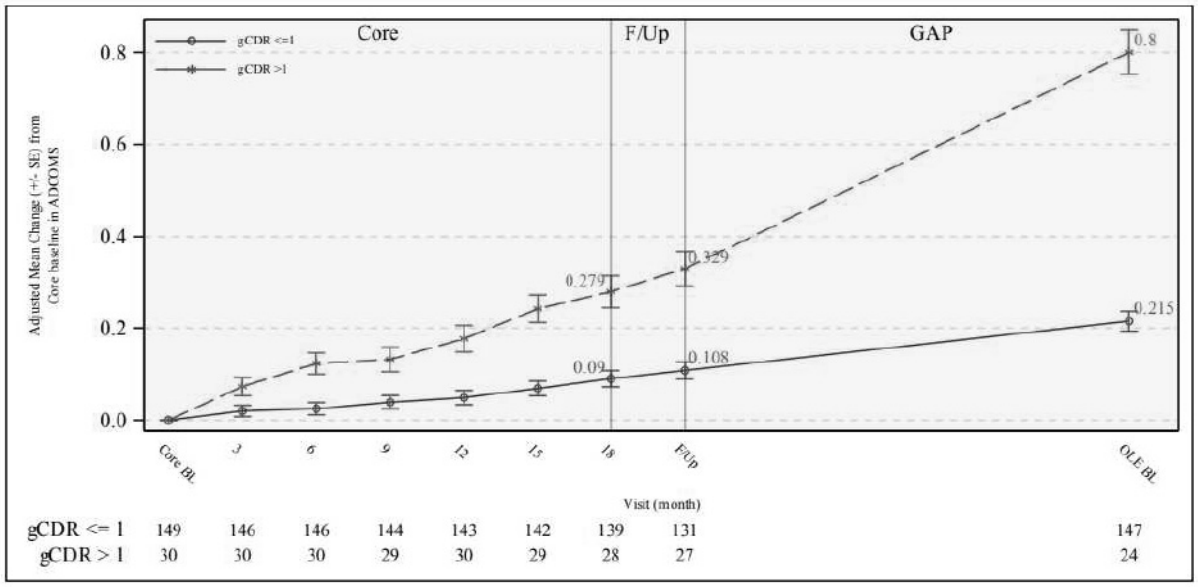


図 2.7.6.4-5　ADCOMS の Core Study ベースラインからの変化量
（調整済み平均±SE，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類別）– MMRM
– 201 試験 Core 及び Gap 期間（OLE 期登録集団）

AChEIs = acetylcholinesterase inhibitors, AD = Alzheimer's disease,
ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline,
CDR = Clinical Dementia Rating, F/Up = Follow-up, gCDR = Global Clinical Dementia Rating,
MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

Core baseline shows the number of subjects who are included in MMRM.　Other visits show the number of subjects at each visit.

The change from Core Baseline is analyzed using the MMRM with global CDR group (>1 or ≤1), visit, global CDR group-by-visit interaction, randomization stratification variables (*APOE4* status, clinical subgroup, and the presence or absence of concurrent approved symptomatic AD treatment [eg, AChEIs, or memantine, or both]), geographical region as fixed effect, and baseline value and Gap duration (impact on only OLE Baseline Visit) as covariates.　The Gap duration is included as a time-varying covariate in the model.　The adjusted mean at OLE baseline is reported with Gap duration = 24 months.　Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.1を引用）

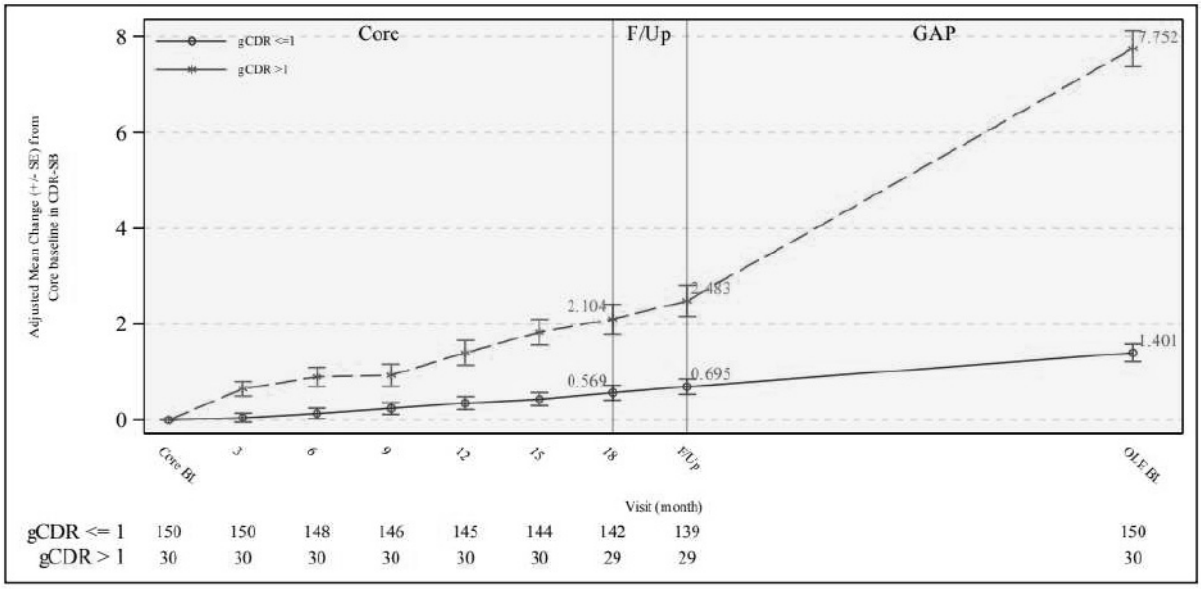


図 2.7.6.4-6　CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量
（調整済み平均±SE，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類別）– MMRM
– 201 試験 Core 及び Gap 期間（OLE 期登録集団）

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

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.1を引用）

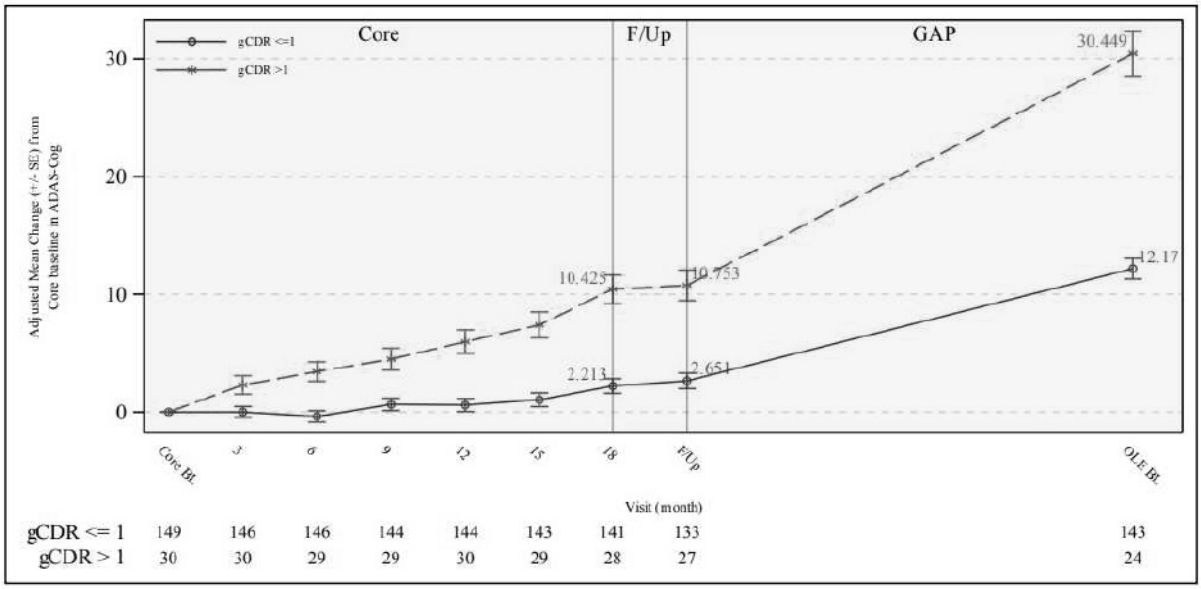


図 2.7.6.4-7　ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量
（調整済み平均±SE，OLE 期ベースライン時の CDR スコア分類別）– MMRM
– 201 試験 Core 及び Gap 期間（OLE 期登録集団）

AChEIs = acetylcholinesterase inhibitors, AD = Alzheimer's disease,
ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale14,
APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline, CDR = Clinical Dementia Rating, F/Up = Follow-up,
gCDR = Global Clinical Dementia Rating, MMRM = mixed-effects model for repeated measures,
OLE = open-label extension, SE = standard error.

Core baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit.
The change from Core Baseline is analyzed using the MMRM with global CDR group (>1 or ≤1), visit, global CDR group-by-visit interaction, randomization stratification variables (APOE4 status, clinical subgroup, and the presence or absence of concurrent approved symptomatic AD treatment [eg, AChEIs, or memantine, or both]), geographical region as fixed effect, and baseline value and Gap duration (impact on only OLE Baseline Visit) as covariates. The Gap duration is included as a time-varying covariate in the model. The adjusted mean at OLE baseline is reported with Gap duration = 24 months. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.1を引用）

<u>臨床評価指標の Core Study ベースラインからの変化量（Core Study 及び Gap 期間，OLE 期ベースライン時に早期 AD よりも進行していた被験者集団を除外した解析結果）</u>

Core Study 及び Gap 期間の評価時点における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量の調整済み平均について，早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団（OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 超）を対象として算出し，図 2.7.6.4-8（ADCOMS），図 2.7.6.4-9（CDR-SB）及び図 2.7.6.4-10（ADAS-Cog14）に示した。

Core Study を通じて，レカネマブ 10 mg/kg の隔週投与及び月 1 回投与は，いずれもプラセボと比較して ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状の悪化を抑制した。

被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間（平均値：24 ヵ月）においても，

ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の各指標に基づく臨床症状は，プラセボ群と比較して 10 mg/kg（隔週，月 1 回）群で良好であった。すなわち，Core Study で示されたプラセボ群と 10 mg/kg（隔週，月 1 回）群との治療効果の差は，Gap 期間中も維持された。

ただし，Gap 期間中は，各投与群とも臨床症状の進行は継続して認められた。この結果は，18 ヵ月間の Core Study での投与期間が完了した以降も，レカネマブ投与を至適用量で継続する必要性があることを支持した。また，Gap 期間中の臨床症状の進行について，10 mg/kg（隔週，月 1 回）群とプラセボ群との差が維持されたまま並行推移したが，この“delayed stop design”による結果は，レカネマブが AD に対する潜在的な疾患修飾効果を有することに整合している。

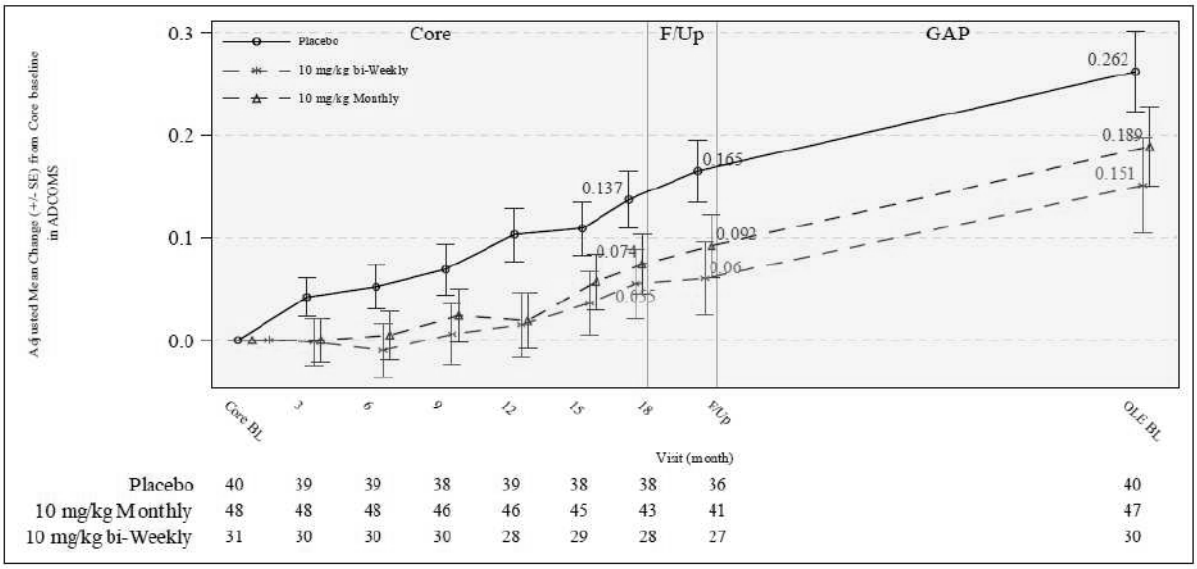
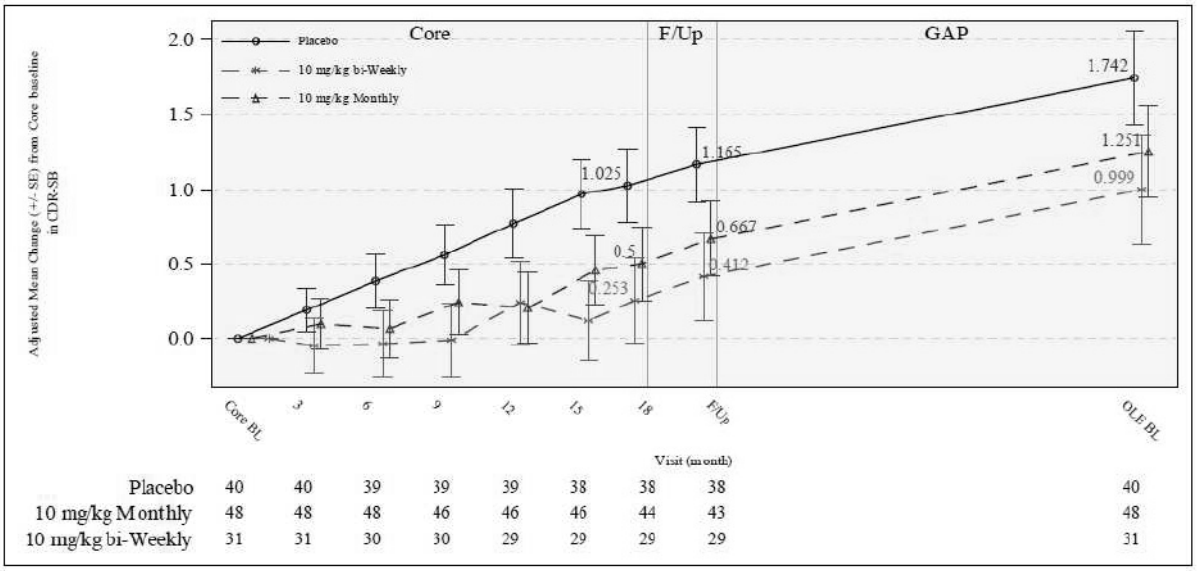


図 2.7.6.4-8　ADCOMS の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– MMRM – 201 試験 Core 及び Gap 期間
（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団）

AChEIs = acetylcholinesterase inhibitors, AD = Alzheimer's Disease,
ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline,
CDR = Clinical Dementia Rating, EAD = early Alzheimer's disease, F/Up = Follow-up,
MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. Core Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from Core baseline is analyzed using the MMRM with Core Study treatment group, visit, Core Study treatment group-by-visit interaction, randomization stratification variables (*APOE4* status, clinical subgroup, and the presence or absence of concurrent approved symptomatic AD treatment [eg, AChEIs, or memantine, or both]), region as fixed effects, and Core baseline value and Gap duration as covariate. The Gap duration is included as a time-varying covariate in the model. The adjusted mean at OLE Baseline is reported with Gap duration = 24 months. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random. Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.2を引用）



Placebo	40	40	39	39	39	38	38	38	40
10 mg/kg Monthly	48	48	48	46	46	46	44	43	48
10 mg/kg bi-Weekly	31	31	30	30	29	29	29	29	31

図 2.7.6.4-9　CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– MMRM – 201 試験 Core 及び Gap 期間
（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団）

AChEIs = acetylcholinesterase inhibitors, AD = Alzheimer's Disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline, CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, EAD = early Alzheimer's disease, F/Up = Follow-up, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. Core Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from Core Baseline is analyzed using the MMRM with Core Study treatment group, visit, Core Study treatment group-by-visit interaction, randomization stratification variables (*APOE4* status, clinical subgroup, and the presence or absence of concurrent approved symptomatic AD treatment [eg, AChEIs, or memantine, or both]), region as fixed effects, and Core baseline value and Gap duration as covariate. The Gap duration is included as a time-varying covariate in the model. The adjusted mean at OLE Baseline is reported with Gap duration = 24 months. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random. Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.2を引用）

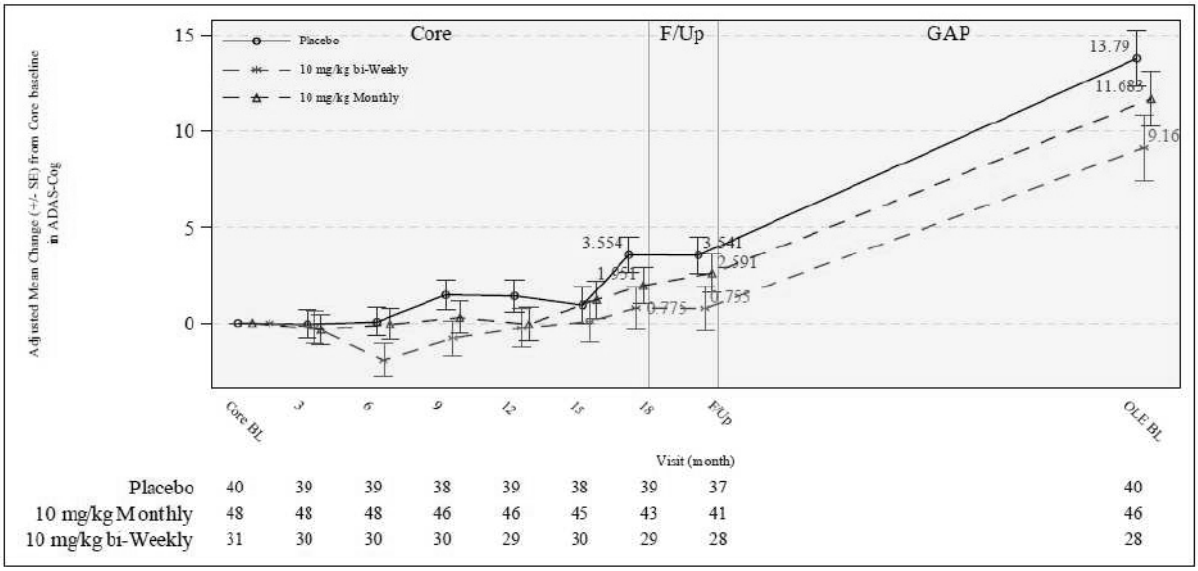


図 2.7.6.4-10　ADAS-Cog14 の Core Study ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– MMRM – 201 試験 Core 及び Gap 期間
（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期登録集団）

AChEIs = acetylcholinesterase inhibitors, AD = Alzheimer's Disease,
ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale with 14 tasks,
APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline, CDR = Clinical Dementia Rating,
EAD = early Alzheimer's disease, F/Up = Follow-up, MMRM = mixed-effects model for repeated measures,
OLE = open-label extension, SE = standard error.

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. Core Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from Core Baseline is analyzed using the MMRM with Core Study treatment group, visit, Core Study treatment group-by-visit interaction, randomization stratification variables (*APOE4* status, clinical subgroup, and the presence or absence of concurrent approved symptomatic AD treatment [eg, AChEIs, or memantine, or both]), region as fixed effects, and Core baseline value and Gap duration as covariate. The Gap duration is included as a time-varying covariate in the model. The adjusted mean at OLE Baseline is reported with Gap duration = 24 months. Missing values are not imputed and assumed to be missing at random. Plots are presented by treatment groups in Core Study.

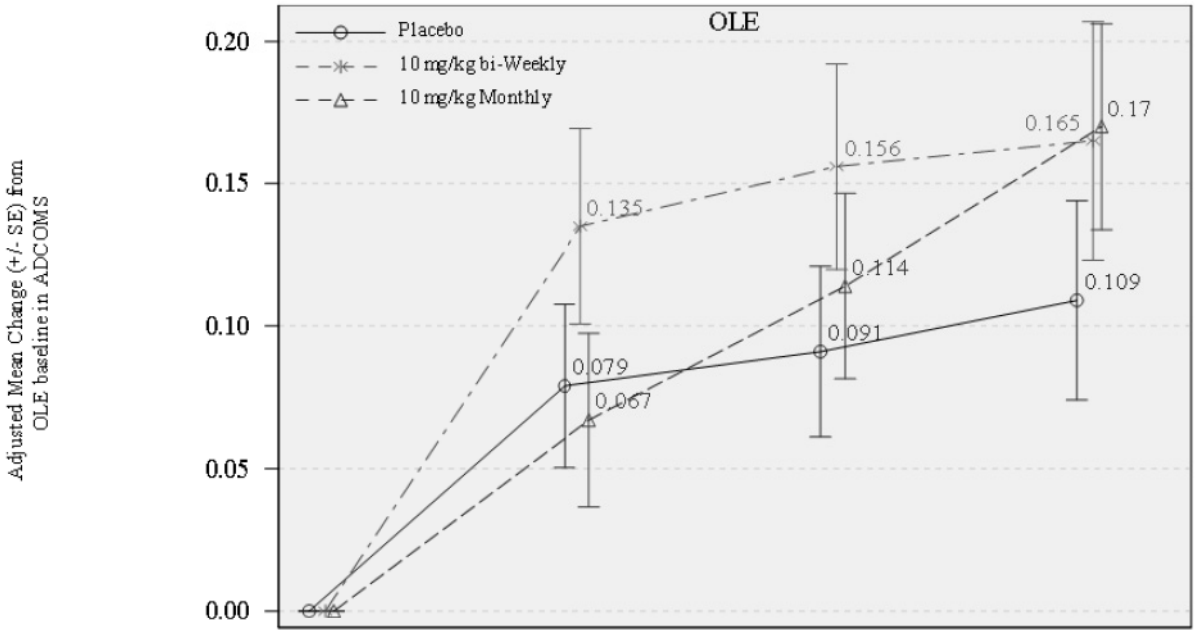
（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.2を引用）

<u>臨床評価指標の OLE 期ベースラインからの変化量（OLE 期間，OLE 期ベースライン時に早期 AD よりも進行していた被験者集団を除外した解析結果）</u>

OLE 期の経時的評価における ADCOMS，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 の OLE 期ベースラインからの変化量の調整済み平均について，早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期 FAS（OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 超）を対象として算出し，図 2.7.6.4-11（ADCOMS），図 2.7.6.4-12（CDR-SB）及び図 2.7.6.4-13（ADAS-Cog14）に示した。

OLE 期では，レカネマブの新規投与例及び再投与例ともに臨床症状の進行が投与後 6 ヵ月まで継続して認められたものの，その後は各群ともに臨床症状の進行は緩やかとなり，レカネマブ投与による疾患の進行抑制が示唆された。ただし，Core Study でレカネマブ 10 mg/kg が月 1 回投与された再投与例での当該治療効果は明確ではなかった。

レカネマブ再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）で認められた臨床症状の悪化抑制は，AD の早期段階でレカネマブの投与を開始し，かつ継続することで，長期臨床効果が増強するとの概念を支持する結果であり，より大きなベネフィットが長期にわたり得られる可能性が示された。



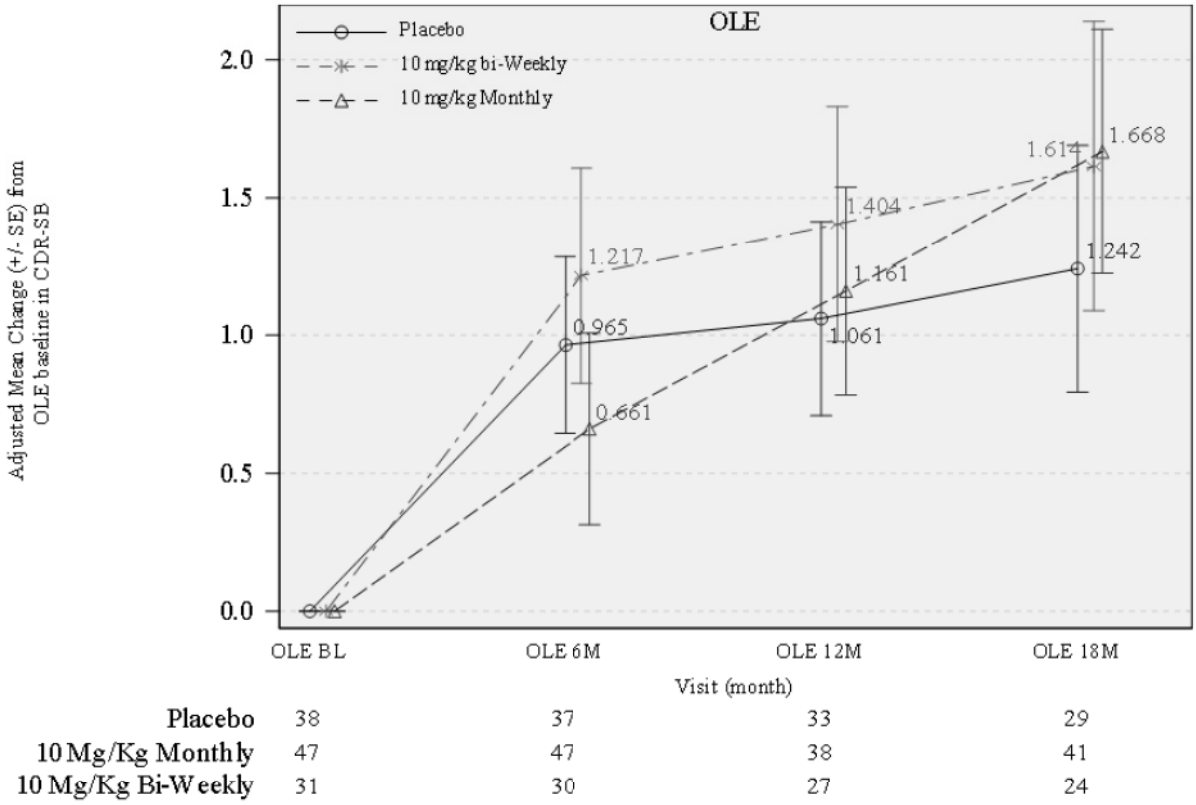
Placebo	37	35	30	28
10 Mg/Kg Monthly	45	44	34	33
10 Mg/Kg Bi-Weekly	30	29	24	21

図 2.7.6.4-11　ADCOMS の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 OLE（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期 FAS）

AD = Alzheimer's disease, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score,
APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline, CDR = Clinical Dementia Rating,
EAD = early Alzheimer's disease, FAS = Full Analysis Set,
MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. OLE Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from OLE Baseline is analyzed using the MMRM with Core 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. Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.3を引用）



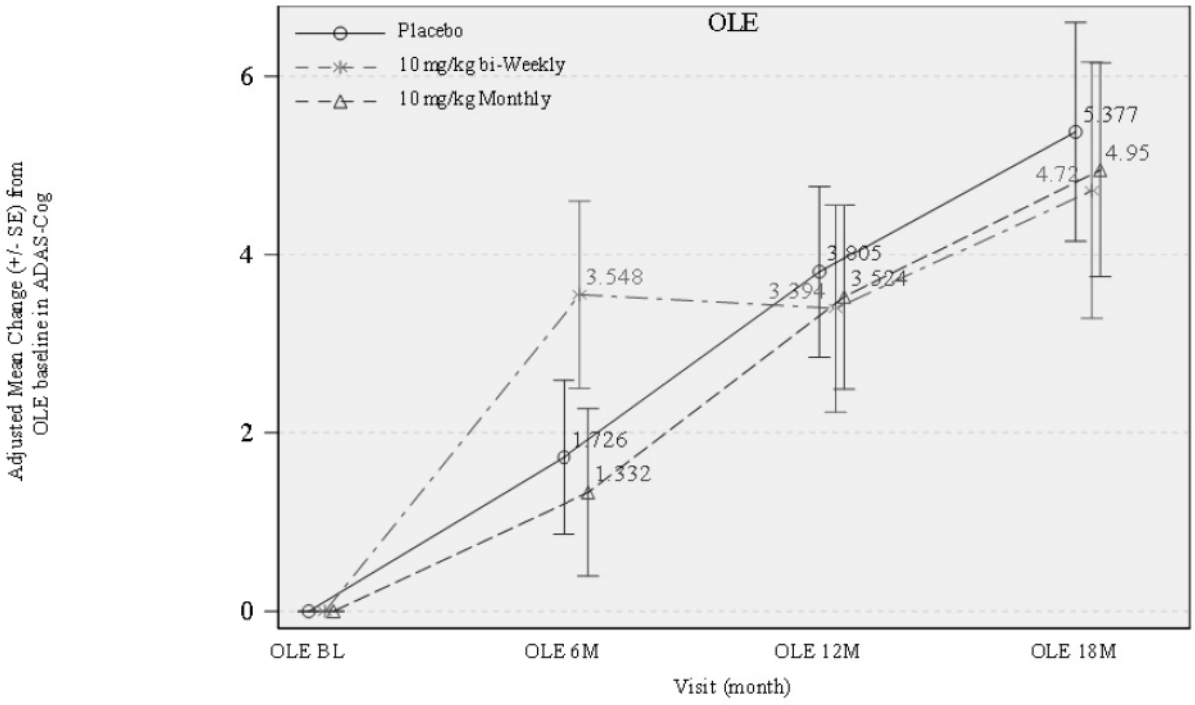
Placebo	38	37	33	29
10 Mg/Kg Monthly	47	47	38	41
10 Mg/Kg Bi-Weekly	31	30	27	24

図 2.7.6.4-12　CDR-SB の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 OLE（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期 FAS）

AD = Alzheimer's disease, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline,
CDR = Clinical Dementia Rating, CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes,
EAD = early Alzheimer's disease, FAS = Full Analysis Set,
MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. OLE Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from OLE Baseline is analyzed using the MMRM with Core 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. Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.3を引用）



Placebo	37	34	30	26
10 Mg/Kg Monthly	44	44	35	36
10 Mg/Kg Bi-Weekly	28	28	24	21

図 2.7.6.4-13　ADAS-Cog14 の OLE 期ベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）– MMRM – 201 試験 OLE（早期 AD よりも進行した被験者を除く OLE 期 FAS）

AD = Alzheimer's disease, ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale14, APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, BL = Baseline, CDR = Clinical Dementia Rating, EAD = early Alzheimer's disease, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed-effects model for repeated measures, OLE = open-label extension, SE = standard error.

The subjects who progressed beyond EAD are defined as the subjects with global CDR score >1 at OLE Baseline. OLE Baseline shows the number of subjects who are included in MMRM. Other visits show the number of subjects at each visit. The change from OLE Baseline is analyzed using the MMRM with Core 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. Plots are presented by treatment groups in Core Study.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.3.1.3を引用）

臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）のベースラインからの変化量に関する解析結果を添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.1.1～Table 14.2.3.1.7 に示した。

2.7.6.4.2.3 薬物動態，ファーマコゲノミクス及びその他のバイオマーカー

2.7.6.4.2.3.1 薬物動態

血清中レカネマブ濃度の要約統計量を添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.5.1～Table 14.2.5.3 に示した。その他，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。

2.7.6.4.2.3.2 バイオマーカー

血漿中 Aβ42/40 比

血漿中 Aβ42/40 比の低値は，脳内 Aβ の高蓄積を示唆する。このため，脳内 Aβ 蓄積量の減少を目的とした治療を受けた場合，血漿中 Aβ42/40 比は増加することが予想される。なお，本治験の OLE 期の中間 sCSR のデータカットオフ時点では，Visit 70（OLE 期の投与後 12 ヵ月）より以降の Visit における血漿サンプルは十分に得られておらず，当該解析は実施しなかった。

血漿中 Aβ42/40 比について，Core Study，Gap 期間及び OLE 期を通じた平均変化量の推移を図 2.7.6.4-14 に示した。その結果，血漿中 Aβ42/40 比の推移は，2.7.6.4.2.2.1 項で前述した脳内 Aβ 蓄積量の推移と関連していることが示された。以下に結果の概要を示す。

Core Study では，血漿中 Aβ42/40 比の増加がレカネマブの用量依存的に認められ，その程度はアミロイド PET SUVr の減少（図 2.7.6.4-1 及び添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.1 を参照）と相関していた。すなわち，血漿中 Aβ42/40 比の変化は，アミロイド PET SUVr の変化と逆相関していた（詳細は図 2.7.6.4-16 で後述）。

被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間では，いずれの投与群でも血漿中 Aβ42/40 比は緩徐に減少した。なお，この血漿中 Aβ42/40 比の変化とアミロイド PET SUVr の変化との相関はみられなかったが，この理由として，被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間における両指標の変化は極めて軽微であり，その変化の検出には限界があった可能性が考えられる。

OLE 期では，レカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 群）ともに，10 mg/kg の隔週投与開始以降に血漿中 Aβ42/40 比の増加が認められた。この増加は，アミロイド斑の除去後においてもプロトフィブリルを含む Aβ が新たに産生され，レカネマブがこれらを除去している可能性を示唆している。血漿中 Aβ42/40 比は，再投与例に比べて新規投与例でより増加した。当集団では，OLE 期ベースラインからのアミロイド PET SUVr の減少も再投与例に比べて大きく（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.3），その減少は OLE 期の投与後 3 ヵ月（Week 13）の早期から統計学的に有意となり（$P<0.001$），投与後 24 ヵ月（Week 105）まで維持された（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1.4）。

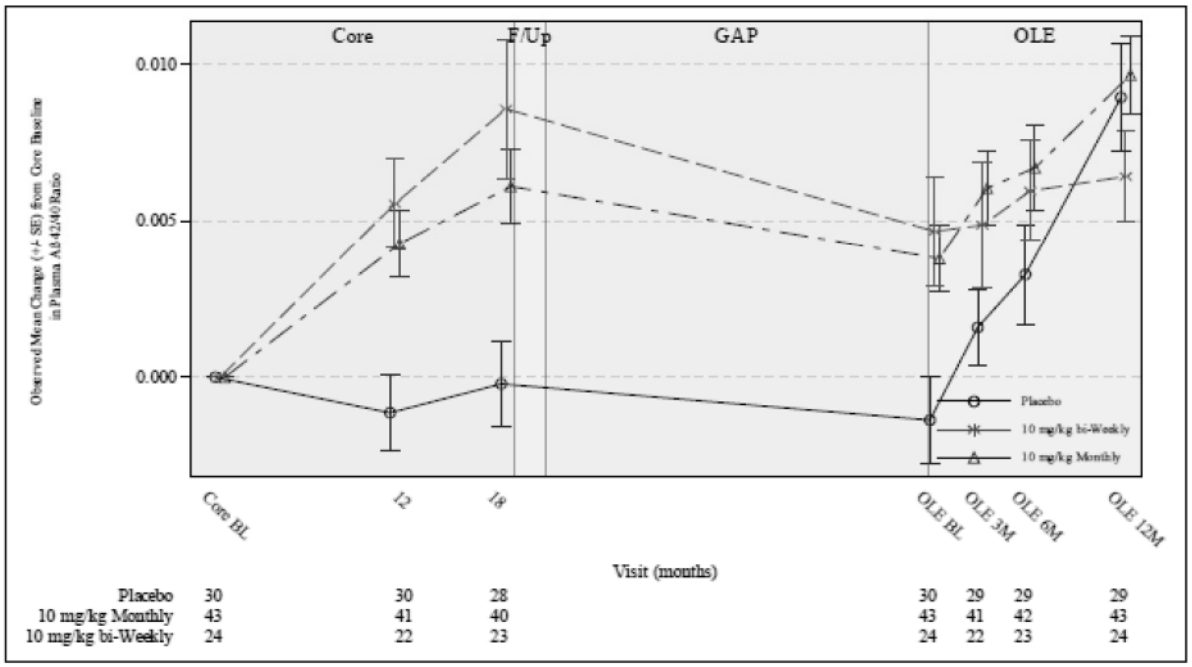


図 2.7.6.4-14 血漿中 Aβ42/40 比の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SE）– 201 試験 Core 及び OLE（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, BL = Baseline, F/Up = Follow-up, 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 14.2.7.1.2を引用）

血漿中 Aβ42/40 比の変化とアミロイド PET SUVr の変化との逆相関を明確に示すため，血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の両データを有する OLE 期登録集団の被験者を対象に算出した両評価項目の Core Study ベースラインからの平均変化量について，それぞれの Core Study，Gap 期間及び OLE 期を通じた推移を同一の図（図 2.7.6.4-15）に示した。

Core Study の各投与群（プラセボ群，並びにレカネマブ 10 mg/kg の隔週群及び月 1 回群）における血漿中 Aβ42/40 比の Core Study 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 の当該変化量との関係をプロットし，両者の相関関係を OLE 期登録集団を対象として検討した（図 2.7.6.4-16）。

Core Study における血漿中 Aβ42/40 比の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 の当該変化量との間に強い逆相関（相関係数= –0.939，*P*=0.005）が認められた（図 2.7.6.4-16）。これらの結果から，血漿中 Aβ42/40 比は薬物治療モニタリングに利用できる可能性が示唆された。

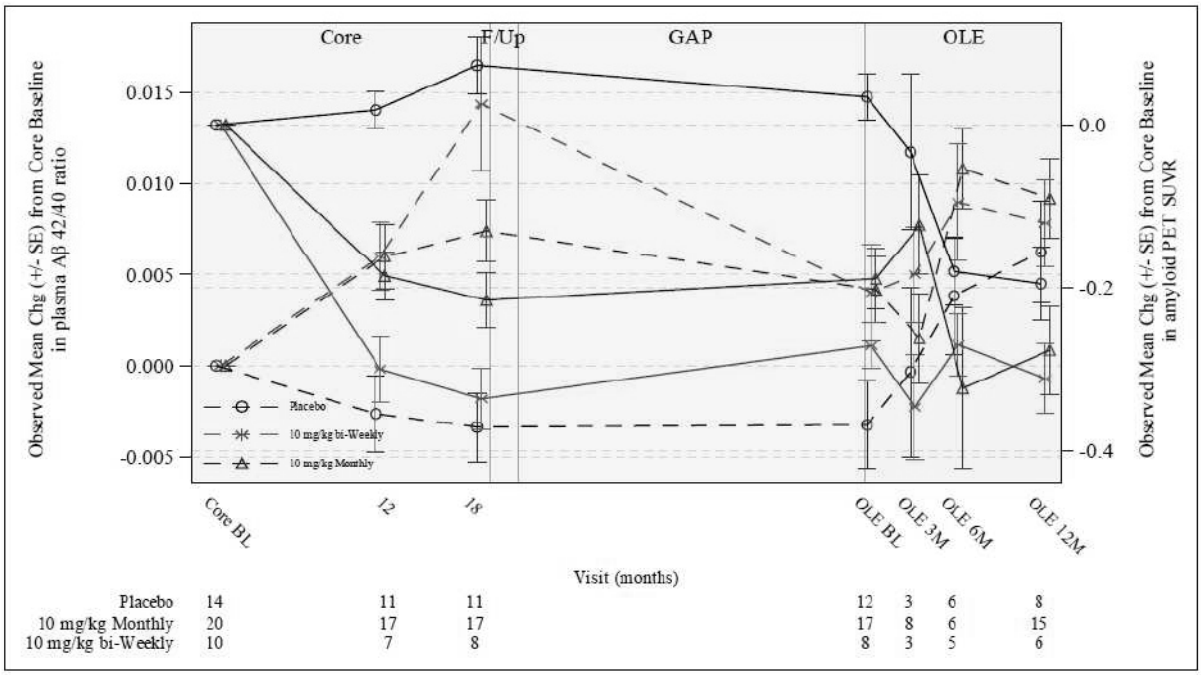


図 2.7.6.4-15 血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の Core Study ベースラインからの変化量（平均値±SE）– 201 試験 Core 及び OLE（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, BL = Baseline, F/Up = Follow-up, OLE = open-label extension,
PET = positron emission tomography, SE = standard error, SUVr = standard uptake value ratio.

The subjects with both plasma Aβ 42/40 ratio and PET SUVr are included.
Only PET data using florbetapir tracer is included.
Plots are presented by treatment groups in Core Study.
The dash lines describe plasma Aβ 42/40 ratio and the solid lines describe amyloid PET SUVr.

（添付資料5.3.5.1.3のFigure 14.2.7.1.7を引用）

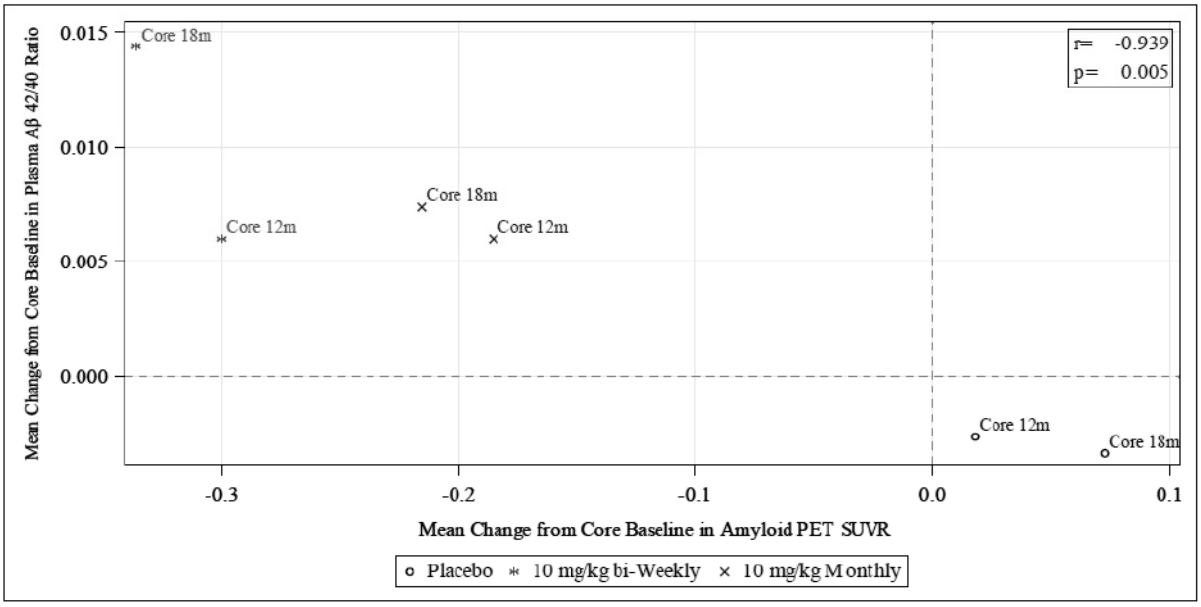


図 2.7.6.4-16　血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の Core Study ベースラインからの変化量（平均値）の散布図 – 201 試験 Core（OLE 期登録集団）

Aβ = amyloid beta, OLE = open-label extension, PET = positron emission tomography, 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 14.2.7.1.8を引用）

OLE 期の各投与群（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］）における血漿中 Aβ42/40 比の 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 の当該変化量との関係をプロットし，両者の相関関係を OLE 期 PD 解析対象集団（アミロイド PET）を対象として検討した（図 2.7.6.4-17）。

血漿中 Aβ42/40 比の 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 の当該変化量との間に強い逆相関（相関係数= –0.939，*P*=0.000）が認められた（図 2.7.6.4-17）。

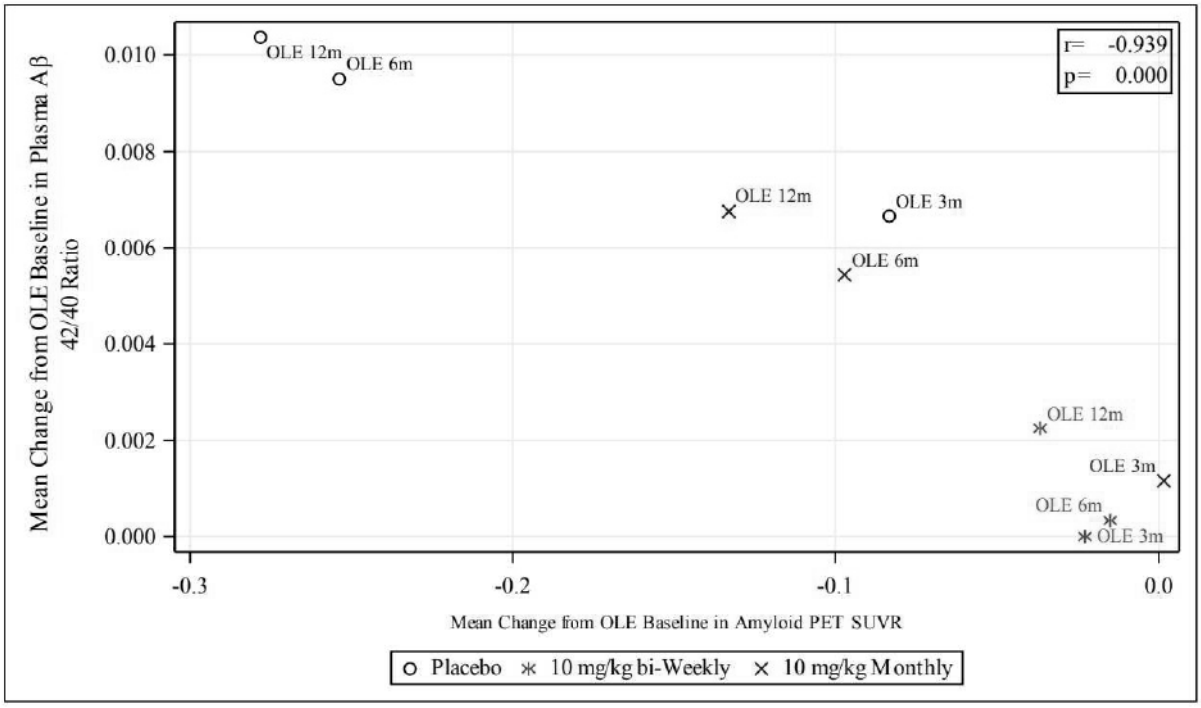


図 2.7.6.4-17　血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の OLE 期ベースラインからの変化量（平均値）の散布図 – 201 試験 OLE（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

Aβ = amyloid beta, OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, 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 14.2.7.1.10を引用）

個々の被験者における血漿中 Aβ42/40 比の変化とアミロイド PET SUVr の変化との関係をプロットし，両者の関係を OLE 期 PD 解析対象集団（アミロイド PET）を用いて期間（Core Study，Gap 期間及び OLE 期）別に検討した（図 2.7.6.4-18）。その結果，血漿中 Aβ42/40 比の変化とアミロイド PET SUVr の変化との関係性が被験者レベルでも認められた。

Core Study では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，集団レベルで示された血漿中 Aβ42/40 比の増加とアミロイド PET SUVr の減少との関係性が被験者レベルでも認められた。一方，プラセボ群においては，10 mg/kg 隔週群とは反対の関係性が示された。OLE 期では，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）において，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で示された同様の関係性，すなわち，血漿中 Aβ42/40 比の増加とアミロイド PET SUVr の減少との関係性が被験者レベルで認められた。これらの結果より，アミロイド PET SUVr の経時的な変化は，集団レベルと同様に，血漿中 Aβ42/40 比の変化と逆相関していることが被験者レベルでも示された。

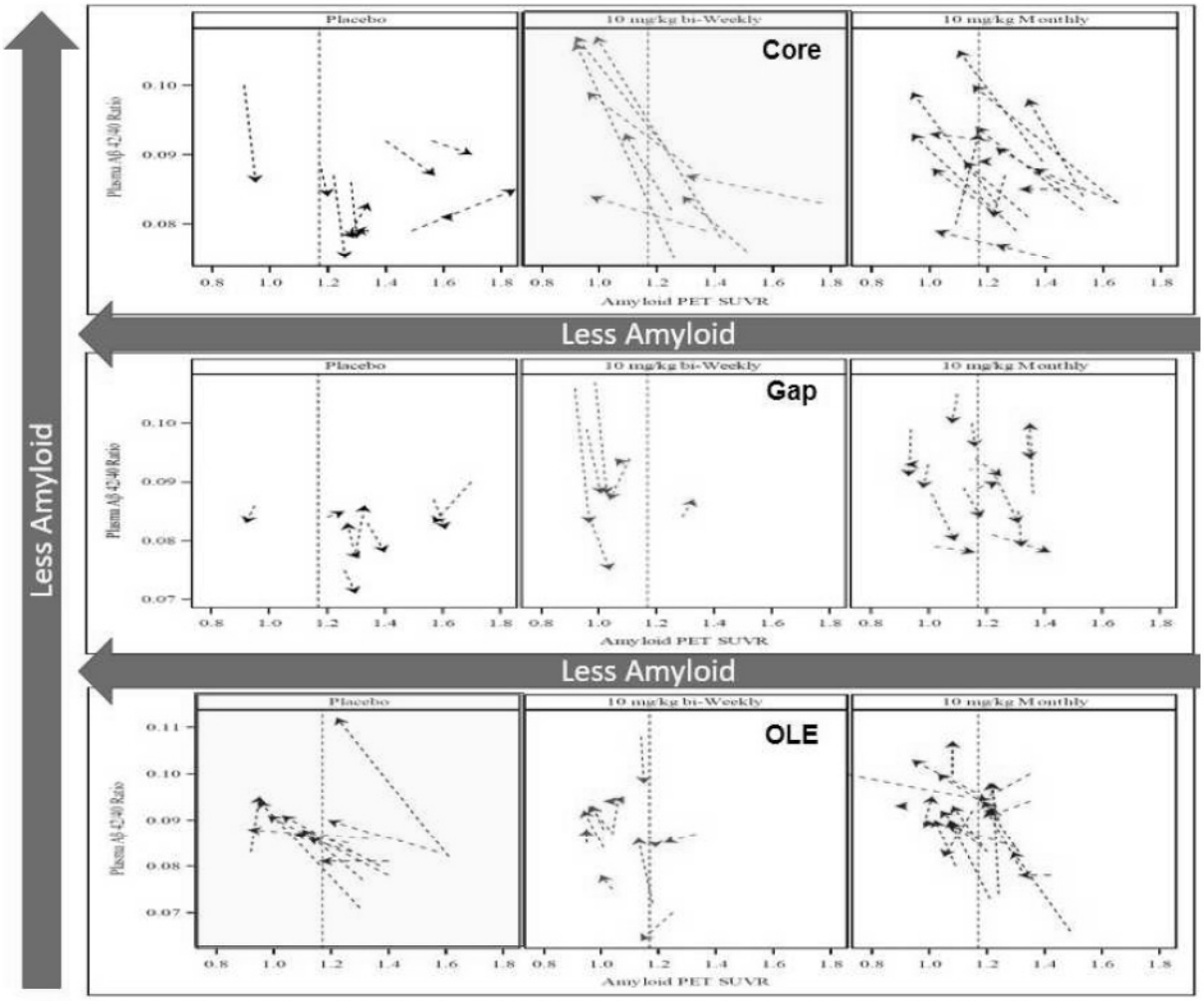


図 2.7.6.4-18　血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の個々の被験者の散布図 – 201 試験 Core（OLE 期登録集団），Gap 期間（OLE 期登録集団）及び OLE（OLE 期 PD 解析対象集団［アミロイド PET］）

Aβ = amyloid beta, OLE = open-label extension, PD = pharmacodynamic, PET = positron emission tomography, SUVr = standard uptake value ratio.
The subjects with both plasma Aβ 42/40 ratio and amyloid PET SUVr at Core baseline and Core 18 month are presented in upper plot.
The subjects with both plasma Aβ 42/40 ratio and amyloid PET SUVr at Core 18 month and OLE baseline are presented in middle plot.
The subjects with both plasma Aβ42/40 ratio and amyloid PET SUVr at OLE Baseline and OLE 12 month visit are presented in lower plot.
The subjects in the 10 mg/kg monthly group with amyloid PET SUVr <0.8 at OLE Phase 12 months is truncated.
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 14.2.7.1.11，Figure 14.2.7.1.12，Figure 14.2.7.1.13を引用）

バイオマーカーに関するその他の解析結果は，添付資料 5.3.5.1.3 の 14.2 項に示した。

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1 治験薬の暴露状況

OLE 期 SAS の治験薬の暴露状況を表 2.7.6.4-12 に示した。全被験者の総暴露期間は 4696.2 人月であり，暴露期間の平均値（SD）は 26.09 ヵ月（11.67 ヵ月）（範囲：0.5～39.7 ヵ月）であった。本中間 sCSR 作成のデータカットオフ時点で，41 例（22.8%）が治験薬を 36 ヵ月間以上投与されていた。

表 2.7.6.4-12　治験薬の暴露状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Extent of Exposure	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Duration (months)[a], n (%)	
>0, <6 weeks	3 (1.7)
≥6 weeks, <3 months	3 (1.7)
≥3, <6 months	9 (5.0)
≥6, <9 months	10 (5.6)
≥9, <12 months	6 (3.3)
≥12, <15 months	12 (6.7)
≥15, <18 months	7 (3.9)
≥18, <24 months	6 (3.3)
≥24, <30 months	24 (13.3)
≥30, <36 months	59 (32.8)
≥36, <42 months	41 (22.8)
≥42, <48 months	0
≥48 months	0
Duration (months)[a], n (%)	
>0 weeks	180 (100.0)
≥6 weeks	177 (98.3)
≥3 months	174 (96.7)
≥6 months	165 (91.7)
≥9 months	155 (86.1)
≥12 months	149 (82.8)
≥15 months	137 (76.1)
≥18 months	130 (72.2)
≥24 months	124 (68.9)
≥30 months	100 (55.6)
≥36 months	41 (22.8)
≥42 months	0
≥48 months	0
Duration of exposure (months)[a]	
n	180
Mean (SD)	26.09 (11.67)
Median	30.88
Min, Max	0.5, 39.7
Number of subject-months[b]	4696.2

Max = maximum, Min = minimum, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, SD = standard deviation.
a: Duration (months) = [(date of last dose – date of first dose + 1)/7 + 1 treatment cycle]/52*12.
b: Number of subject-months = summation over all subjects' exposure durations.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.1.1 を引用）

2.7.6.4.2.4.2 有害事象

有害事象の概要

OLE 期 SAS の TEAE の概要を表 2.7.6.4-13 に示した。OLE 期では，全体で 171 例（95.0%）に 1 件以上の TEAE が認められ，その多くは重症度が軽度又は中等度であり，非重篤であった。高度の TEAE は 27 例（15.0%）に認められた。

死亡に至った TEAE は全体で 3 例（1.7%）に認められ，その他の重篤な TEAE は 43 例（23.9%）に認められた。休薬に至った TEAE は 33 例（18.3%）に認められた。投与中止に至った TEAE は 7 例（3.9%）に認められ，このうち，1 例に発現した神経内分泌癌は死亡に至った事象として報告された（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.1.3）。また，注目すべき TEAE は 66 例（36.7%）に認められた。治験薬と因果関係のある TEAE（副作用）は全体で 76 例（42.2%）に認められ，その多くは軽度（43 例［23.9%］）又は中等度（31 例［17.2%］）であったが，高度の副作用が 2 例（1.1%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.2.2，Table 14.3.1.5.3）。

SOC/PT 別の有害事象発現率を付録 2.7.6-5 に，また，副作用発現率を付録 2.7.6-6 に示した。

表 2.7.6.4-13　TEAE の概要 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
TEAEs	171 (95.0)
Treatment-related TEAEs[a]	76 (42.2)
Severe TEAEs	27 (15.0)
Serious TEAEs	46 (25.6)
Deaths[b]	3 (1.7)
Other SAEs[c]	43 (23.9)
Life Threatening	1 (0.6)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	38 (21.1)
Persistent or significant disability or incapacity	0
Congenital anomaly/birth defect	0
Important medical events	7 (3.9)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	39 (21.7)
TEAEs leading to study drug withdrawal	7 (3.9)
TEAEs leading to study drug dose interruption	33 (18.3)
TEAEs leading to infusion interruption	1 (0.6)
TEAEs of special interest	66 (36.7)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = open-label extension, SAE = serious adverse event, SAS = Safety Analysis Set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.
MedDRA Version 25.0.
a: Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
b: Includes all subjects with SAE resulting in death.
c: Includes subjects with nonfatal SAEs only. If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject is counted in the previous row and is not counted in this row.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.2.1 を引用）

比較的よく見られる有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.3.1 に示した。SOC で発現率 20%以上の TEAE は，感染症および寄生虫症（52.2%），傷害，中毒および処置合併症（51.7%），神経系障害（46.7%），胃腸障害（27.8%），筋骨格系および結合組織障害（27.8%），精神障害（26.7%），一般・全身障害および投与部位の状態（22.2%），並びに呼吸器，胸郭および縦隔障害（20.0%）であった。

OLE 期で認められた PT 別の主な TEAE（発現率 5%以上）を表 2.7.6.4-14 に示した。全体で発現率が高かった TEAE は，転倒（40 例［22.2%］），注入に伴う反応（37 例［20.6%］），尿路感染（27 例［15.0%］），アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着（以下，ARIA-H 脳微小出血；24 例［13.3%］）及び上咽頭炎（18 例［10.0%］）であった。また，ARIA-E は 14 例（7.8%）に認められた。

表 2.7.6.4-14　主な TEAE（発現率 5%以上） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Subjects with any TEAE	171 (95.0)
転倒	40 (22.2)
注入に伴う反応	37 (20.6)
尿路感染	27 (15.0)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	24 (13.3)
上咽頭炎	18 (10.0)
頭痛	16 (8.9)
関節痛	15 (8.3)
上気道感染	15 (8.3)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留	14 (7.8)
不安	14 (7.8)
高血圧	14 (7.8)
背部痛	13 (7.2)
COVID-19	12 (6.7)
浮動性めまい	12 (6.7)
皮膚裂傷	12 (6.7)
挫傷	11 (6.1)
うつ病	11 (6.1)
基底細胞癌	10 (5.6)
悪心	10 (5.6)
低血圧	9 (5.0)
発熱	9 (5.0)
嘔吐	9 (5.0)

AE = adverse event, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
Subject with 2 or more adverse events with the same preferred term is counted only once for that preferred term.
MedDRA Version 25.0.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.3.2 を引用）

2.7.6.4.2.4.2.1 有害事象の解析

重症度

OLE 期 SAS を対象とした SOC，PT 及び最も高い重症度別の TEAE の要約を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.4.1 に示した。全体で，TEAE は 180 例中 171 例（95.0%）に認められた。TEAE の多くは，重症度が軽度（63 例［35.0%］）又は中等度（81 例［45.0%］）であり，高度の TEAE は，全体で 27 例（15.0%）に認められた。2 例以上に発現した高度の TEAE は，急性腎障害（3 例［1.7%］），心筋梗塞，頚椎骨折，転倒及び股関節部骨折（各 2 例［1.1%］）であった。

治験薬との因果関係

OLE 期 SAS を対象とした治験薬と因果関係のある TEAE（副作用）の概要を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.2.2 に，SOC 及び PT 別の副作用を Table 14.3.1.5.1 に示した。SOC，PT 及び最も高い重症度別の副作用を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.5.3 に，SOC，PT 及び治験薬との因果関係別の TEAE を Table 14.3.1.5.4 に示した。

PT 別の主な副作用（発現率 2%以上）を表 2.7.6.4-15 に示した。認められた副作用は，注入に伴う反応（36 例［20.0%］），ARIA-H 脳微小出血（22 例［12.2%］），ARIA-E（14 例［7.8%］）及び脳表ヘモジデリン沈着症（6 例［3.3%］）であった。その他の副作用は，発現率が 2%未満であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.5.2）。

表 2.7.6.4-15　主な副作用（発現率 2%以上） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Subjects with any treatment-related TEAE	76 (42.2)
注入に伴う反応	36 (20.0)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	22 (12.2)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留	14 (7.8)
脳表ヘモジデリン沈着症	6 (3.3)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
Subject with 2 or more AEs with the same preferred term is counted only once for that preferred term.
Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be reasonably possibly caused by the study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA Version 25.0.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.5.2 を引用）

発現時期

表 2.7.6.4-16 に示すとおり，TEAE の発現率は時期によって異なり 14.6%～57.7%であった。ARIA-E の発現率は投与後 6 週～6 ヵ月未満の期間で最も高く，その後は低下した。注入に伴う反応の発現率は二峰性を示し，投与後 6 週までの期間で最も高く，その後は低下し，投与後 18～24 ヵ月未満の期間でも高かった。ARIA-H 脳微小出血の発現率は投与後 9～12 ヵ月未満の期間で最も高かった。

表 2.7.6.4-16　発現時期別の TEAE（発現率 2%以上） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
AE Onset <6 weeks	
Number of Subjects at risk in the interval	180 (100)
Subjects with any TEAE	69 (38.3)
注入に伴う反応	32 (17.8)
尿路感染	5 (2.8)
挫傷	4 (2.2)
下痢	4 (2.2)
頭痛	4 (2.2)
高血圧	4 (2.2)
AE Onset ≥6 weeks to <3 months	
Number of Subjects at risk in the interval	177 (100)
Subjects with any TEAE	56 (31.6)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留	10 (5.6)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	5 (2.8)
頭痛	5 (2.8)
注入に伴う反応	5 (2.8)
転倒	4 (2.3)
AE Onset ≥3 months to <6 months	
Number of Subjects at risk in the interval	174 (100)
Subjects with any TEAE	76 (43.7)
アミロイド関連画像異常−浮腫/滲出液貯留	7 (4.0)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	6 (3.4)
注入に伴う反応	5 (2.9)
上咽頭炎	5 (2.9)
上気道感染	5 (2.9)
尿路感染	5 (2.9)
咳嗽	4 (2.3)
転倒	4 (2.3)
AE Onset ≥6 months to <9 months	
Number of Subjects at risk in the interval	165 (100)
Subjects with any TEAE	73 (44.2)
転倒	6 (3.6)
尿路感染	6 (3.6)
上咽頭炎	5 (3.0)
関節痛	4 (2.4)
うつ病	4 (2.4)
上気道感染	4 (2.4)
AE Onset ≥9 months to <12 months	
Number of Subjects at risk in the interval	155 (100)
Subjects with any TEAE	64 (41.3)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	7 (4.5)
上気道感染	5 (3.2)
転倒	4 (2.6)

表 2.7.6.4-16　発現時期別の TEAE（発現率 2%以上） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
上咽頭炎	4 (2.6)
AE Onset ≥12 months to <15 months	
Number of Subjects at risk in the interval	149 (100)
Subjects with any TEAE	55 (36.9)
転倒	5 (3.4)
尿路感染	4 (2.7)
下痢	3 (2.0)
大腸ポリープ	3 (2.0)
AE Onset ≥15 months to <18 months	
Number of Subjects at risk in the interval	137 (100)
Subjects with any TEAE	54 (39.4)
転倒	8 (5.8)
血圧上昇	3 (2.2)
AE Onset ≥18 months to <24 months	
Number of Subjects at risk in the interval	130 (100)
Subjects with any TEAE	75 (57.7)
転倒	6 (4.6)
尿路感染	6 (4.6)
注入に伴う反応	5 (3.8)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	3 (2.3)
不安	3 (2.3)
背部痛	3 (2.3)
基底細胞癌	3 (2.3)
四肢痛	3 (2.3)
皮膚裂傷	3 (2.3)
皮膚有棘細胞癌	3 (2.3)
AE Onset ≥24 months to <30 months	
Number of Subjects at risk in the interval	124 (100)
Subjects with any TEAE	60 (48.4)
転倒	8 (6.5)
COVID-19	5 (4.0)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	4 (3.2)
不安	3 (2.4)
背部痛	3 (2.4)
うつ病	3 (2.4)
椎間板変性症	3 (2.4)
鼻閉	3 (2.4)
AE Onset ≥30 months to <36 months	
Number of Subjects at risk in the interval	100 (100)
Subjects with any TEAE	44 (44.0)
転倒	5 (5.0)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	4 (4.0)
COVID-19	4 (4.0)

表 2.7.6.4-16　発現時期別の TEAE（発現率 2%以上） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
凍瘡	2 (2.0)
咳嗽	2 (2.0)
高血圧	2 (2.0)
末梢性浮腫	2 (2.0)
発熱	2 (2.0)
上気道感染	2 (2.0)
AE Onset ≥36 months to <42 months	
Number of Subjects at risk in the interval	41 (100)
Subjects with any TEAE	6 (14.6)
上腹部痛	1 (2.4)
COVID-19	1 (2.4)
ドライアイ	1 (2.4)
心電図 QT 延長	1 (2.4)
転倒	1 (2.4)
悪心	1 (2.4)
末梢性浮腫	1 (2.4)
四肢痛	1 (2.4)
皮膚擦過傷	1 (2.4)
腱炎	1 (2.4)

AE = adverse event, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
Subject with 2 or more AEs in the same preferred term within each duration is counted only once for that preferred term.
MedDRA Version 25.0.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.6.2 を引用）

死亡

OLE 期では，死亡に至った TEAE が 3 例に認められ，その内訳は頚椎骨折 1 例，中枢神経系転移 1 例，原発巣不明の悪性新生物及び神経内分泌癌 1 例であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.1.1）。これらの 3 例の死亡は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.1.2）。

また，TEAE に該当しない有害事象による死亡 2 例が報告され，当該有害事象の内訳は COVID-19 肺炎 1 例及びアルツハイマー型認知症 1 例であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.1.3）。これらの事象は，治験薬の最終投与からそれぞれ 69 日目及び 50 日目に発現し，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

重篤な TEAE

OLE 期では重篤な TEAE が 46 例（25.6%）に認められ，その多くは発現率が 1%未満（すなわ

ち各 1 例）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.2.1）。発現率 1%以上の重篤な TEAE（表 2.7.6.4-17）は，転倒（4 例），頚椎骨折，一過性脳虚血発作及び急性腎障害（各 3 例），心房細動，胸部不快感，肺炎，股関節部骨折，肋骨骨折及び精神状態変化（各 2 例）であった。

重篤な副作用は全体で 3 例に認められ，その内訳は以下のとおりであった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.2.2，Table 14.3.2.2.3）。

- 被験者#[redacted]（注入に伴う反応）：
  重症度は高度であり，入院を要した。治験実施計画書の規定に従って治験を中止したが，転帰は回復に至った
- 被験者#[redacted]（ARIA-E，脳表ヘモジデリン沈着症）：
  いずれの事象も無症候性であり，重症度は軽度であったが，治験担当医師により医学的に重要な事象と判断された。いずれの事象も治験薬の処置はなく，転帰は回復に至った
- 被験者#[redacted]（悪心，嘔吐，無力症）：
  いずれの事象も重症度は中等度であり，入院を要した。いずれの事象も治験薬の処置はなく，転帰は回復に至った（ただし，無力症は後遺症あり）

表 2.7.6.4-17　重篤な TEAE（発現率 1%以上） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)
Subjects with any treatment-emergent SAE	46 (25.6)
心臓障害	6 (3.3)
心房細動	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.2)
胸部不快感	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	7 (3.9)
肺炎	2 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	14 (7.8)
頚椎骨折	3 (1.7)
転倒	4 (2.2)
股関節部骨折	2 (1.1)
肋骨骨折	2 (1.1)
神経系障害	11 (6.1)
一過性脳虚血発作	3 (1.7)
精神障害	2 (1.1)
精神状態変化	2 (1.1)
腎および尿路障害	5 (2.8)
急性腎障害	3 (1.7)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OLE = open-label extension, SAE = serious adverse event, SAS = Safety Analysis Set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
Subject with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 25.0.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.2.1 を引用）

2.7.6.4.2.4.3 投与中止に至った有害事象

OLE 期で投与中止に至った TEAE は 7 例（3.9%）に認められ，その内訳は汎血球減少症，頚椎骨折，注入に伴う反応，交通事故，硬膜下出血，遠隔転移を伴う乳癌，原発巣不明の悪性新生物，神経内分泌癌及び攻撃性（各 1 例）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.3.1）。7 例中 2 例に投与中止に至った TEAE が各 2 件認められた。当該 2 例の内訳は，1 例に中等度の交通事故及び硬膜下出血（交通事故に伴う二次的事象），ほか 1 例に高度の神経内分泌癌及び原発巣不明の悪性新生物（胸部，腹部及び肝臓のびまん性転移性疾患）が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.3.3）。治験薬との因果関係が関連ありと判定された投与中止に至った TEAE は，重篤な TEAE として報告された注入に伴う反応のみであった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.3.2，Table 14.3.2.3.3）。

OLE 期で，投与中止に至った ARIA-E 又は ARIA-H は認められていない。

2.7.6.4.2.4.4 休薬に至った有害事象

OLE期で休薬に至ったTEAEを添付資料5.3.5.1.8のTable 14.3.2.4.1に，副作用をTable 14.3.2.4.2に示した。治験薬の休薬は，有害事象の管理方法として治験実施計画書で許容していた。2 例以上に認められた休薬に至った TEAE は，ARIA-E（8 例［4.4%］），ARIA-H 脳微小出血（3 例［1.7%］），注入部位血管外漏出及び COVID-19（各 2 例［1.1%］）であった。

2.7.6.4.2.4.5 注目すべき有害事象

全体集団における注目すべき TEAE（カテゴリ別）を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.1 に，このうちレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）の内訳を Table 14.3.2.6.1.1 に示した。

OLE 期で，注目すべき TEAE は 66 例（36.7%）に認められ，発現した注目すべき TEAE は，注入に伴う反応（37 例［20.6%］），ARIA-H（29 例［16.1%］），ARIA-E（14 例［7.8%］）及び皮疹（1 例［0.6%］）であった。このうち ARIA-H の内訳（サブカテゴリ別）は，脳微小出血（24 例［13.3%］），脳表ヘモジデリン沈着症（8 例［4.4%］）及び脳出血（1 例［0.6%］）であった。その他の注目すべき TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.1）。

レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）の 45 例中 14 例（31.1%）に注目すべき TEAE が認められ，発現した注目すべき TEAE は注入に伴う反応（7 例［15.6%］），ARIA-H（6 例［13.3%］），ARIA-E（4 例［8.9%］）及び皮疹（1 例［2.2%］）であった。このうち ARIA-H の内訳は，脳微小出血（5 例［11.1%］），脳表ヘモジデリン沈着症及び脳出血（各 1 例［2.2%］）であった。レカネマブ新規投与例では，その他の注目すべき TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.1.1）。

2.7.6.4.2.4.6 注入に伴う反応

治験薬を投与された 180 例中，注入に伴う反応は全体で 37 例（20.6%）に認められた。レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）45 例では 7 例（15.6%）に注入に伴う反応が認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.1，Table 14.3.2.6.1.1）。Core Study でレカネマブを投与され，OLE 期で注入に伴う反応が認められた 30 例中 16 例（53.3%）では Core Study でも注入に伴う反応が認められていた（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.2）。また，注入に伴う反応は，180 例中 36 例（20.0%）で治験薬との因果関係は関連ありと判定された（表 2.7.6.4-15）。一方，1 例の注入に伴う反応（左上肢の浮腫）は，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。当該被験者は，Core Study でレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けており，当該事象は 18 日後に消失した（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.1）。

注入に伴う反応の多くは，重症度が Grade 1（11/180 例［6.1%］）又は Grade 2（25/180 例［13.9%］）であった。Grade 2 の被験者の割合は，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群；11.1%［5/45 例］）と全体（13.9%［25/180 例］）で同程度であった（表 2.7.6.4-18）。

OLE 期で注入に伴う反応が 1 件以上認められた 37 例の内訳を以下に示す。

- 27 例：治験薬の初回投与後に注入に伴う反応が認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5）。このうち OLE 期の初回投与前に 4 例には予防的投薬が行われ，23 例には

予防的投薬が行われていなかった

- 10 例：治験薬の初回投与後に注入に伴う反応は認められなかったが，以降の投与後で注入に伴う反応が認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5）。これらの 10 例中 5 例では注入に伴う反応が 1 回のみ認められ，5 例中 3 例に予防的投薬が行われていた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.7.1）。その他の 5 例では注入に伴う反応が 2 回以上認められ，5 例中 4 例に予防的投薬が行われていた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.7.1）。2 回目以降の治験薬投与前に，7 例に予防的投薬が行われていた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5）

治験薬の初回投与後に注入に伴う反応が認められた 27 例のうち，OLE 期の初回投与前に予防的投薬が行われていなかった 23 例の内訳を以下に示す。

- 19 例：注入に伴う反応の初回発現以降に予防的投薬が開始された。19 例中 17 例（89.5%）では，以降に注入に伴う反応は認められなかった。この 17 例中 12 例は予防的投薬を中止した（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5）
- 3 例：注入に伴う反応の初回発現以降も予防的投薬が行われなかった。3 例中 1 例では，以降に注入に伴う反応は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.5）
- 1 例：Grade 3 の反応を認め，治験実施計画書に基づき投与を中止した（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.1）

注入に伴う反応が最初に認められるまでの期間の中央値は，全体で 1 日（範囲：1～673 日）であり，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）で 2 日（範囲：1～562 日）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.4，Table 14.3.2.6.4.1）。

Grade 3 の注入に伴う反応が発現したレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）の 1 例は，治験薬投与を中止した（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.3.2，Table 14.3.2.3.3）。

そのほか，2 例が注入部位血管外漏出（PT）により休薬し，その後治験薬投与を再開した（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.4.1，Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.4-18　Grade 別の注入に伴う反応の発現状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

NCI-CTCAE Grade	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)	Newly treated Core Placebo (N = 45) n (%)
Any grade	37 (20.6)	7 (15.6)
Grade 1	11 (6.1)	1 (2.2)
Grade 2	25 (13.9)	5 (11.1)
Grade 3	1 (0.6)	1 (2.2)

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, IV = intravenous, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NCI = National Cancer Institute, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.
Note: Grade 1: mild reaction, infusion interruption not indicated, intervention not indicated, Grade 2: infusion interruption or treatment indicated, but responds promptly to symptomatic treatment (eg, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], IV fluids); prophylactic medications indicated for <24 hours, Grade 3: prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medications and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization required for clinical sequelae (eg, renal impairment), Grade 4: life-threatening consequences; urgent treatment needed (eg, vasopressor or ventilatory support), Grade 5: death. AEs are graded according to the CTCAE V4.0.
（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.3，Table 14.3.2.6.3.1 を引用）

2.7.6.4.2.4.7 アミロイド関連画像異常

ARIA-E

ARIA-E は，投与 180 例のうち全体で 14 例（7.8%）に認められ，このうちレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）の 4 例（8.9%）が含まれていた（表 2.7.6.4-19）。OLE 期での ARIA-E の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E の発現率（9.9%）と同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3.3）。

OLE 期で ARIA-E を発現した 14 例中 12 例では OLE 期で初発の ARIA-E が認められ（3/12 例が症候性［添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.3］），2 例は Core Study でも ARIA-E が認められていた（10 mg/kg 隔週群及び 10 mg/kg 月 1 回群の各 1 例；表 2.7.6.4-20）。この 12 例中 4 例（33.3%）はレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）であった。Core Study 及び OLE 期の両方で ARIA-E が認められた 2 例では，いずれの事象も無症候性であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.2）。

ARIA-E の発現率は，全体では *APOE4* ノンキャリア（1 例［1.8%］）と比較して，*APOE4* キャリア（13 例［10.4%］）で高かった。また，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）でも *APOE4* ノンキャリア（0 例）と比較して，*APOE4* キャリア（4 例［12.9%］）で高かった（表 2.7.6.4-19）。これら *APOE4* 保因状況別の ARIA-E の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E の発現率（*APOE4* キャリア 14.3%，*APOE4* ノンキャリア 8.0%）と同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.6）。

ARIA-E の画像上の重症度は，当該発現例 14 例中 3 例（1.7%）が軽度，7 例（3.9%）が中等度及び 4 例（2.2%）が重度であった（表 2.7.6.4-20）。軽度及び中等度の場合，治験実施計画書に基づき，被験者は治験薬の投与を継続することが可能であった（すなわち，休薬不要）。日本限定の規定として，治験薬投与後に症候性の AEIA-E，あるいは画像上で中等度又は重度の ARIA-E が認められた被験者に対して，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した。初回の ARIA-E 発現に対して，14 例中 6 例は休薬することなく投与を継続

し，14 例中 8 例は休薬した（表 2.7.6.4-20）。ARIA-E の初回発現後に休薬した 8 例中 7 例が，治験薬投与を再開した（表 2.7.6.4-20）。これら 7 例は，予定していた 3〜9 回分の治験薬投与を一時的に中断した（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.2）。ARIA-E の初回発現後に休薬した 8 例中 1 例は，治験薬投与を再開しなかった。

ARIA-E の再発は 180 例中 4 例（2.2%）に認められ（表 2.7.6.4-20），そのうち 2 例は予定していた治験薬投与を継続した。2 例が休薬し，そのうち 1 例は治験薬投与を再開し，ほか 1 例は治験薬投与を再開しなかった（表 2.7.6.4-20）。治験薬投与を再開しなかった主な理由は被験者都合であり，被験者が治験薬の投与再開を希望しなかった。

ARIA-E を発現した全体の 14 例中，多く（11/14 例）は無症候性であった（表 2.7.6.4-20）。レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）では，4 例中 3 例が無症候性であった（表 2.7.6.4-20）。症候性の ARIA-E（3/14 例）の随伴症状の重症度は，軽度 1 例（頭痛）及び中等度 2 例（浮動性めまい，頭痛）であった（表 2.7.6.4-20）。症候性の ARIA-E が持続している期間は，治験実施計画書に基づき，治験薬の投与継続は不可であった。症候性の ARIA-E が認められ休薬した 3 例は全例回復し，3 例中 2 例が治験薬投与を再開した（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3）。無症候性の ARIA-E が最初に認められた以降に治験薬を投与された 11 例中（表 2.7.6.4-20），当初無症候性であった 2 例の ARIA-E は時間経過とともに症候性となった。1 例の ARIA-E は画像上で中等度から変更なく，臨床的重症度が軽度から中等度へと悪化した。ほか 1 例の ARIA-E は画像上で中等度から重度へと悪化し，臨床的重症度も軽度から中等度へと悪化した。これら 2 例中，1 例は症状が発現する前に治験薬を 2 回投与され，ほか 1 例は症状が発現する前に治験薬を 1 回投与された（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.2）。

重篤な TEAE の項で記載したとおり，重篤な副作用として無症候性の ARIA-E が 1 例に認められた。当該 ARIA-E の重症度は軽度であったが，治験担当医師により医学的に重要な事象と判断された。当該 ARIA-E による休薬は必要とせず，転帰は回復に至った。

表 2.7.6.4-19　*APOE4* 保因状況別の ARIA の発現状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

ARIA Term	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)
ARIA-E	14 (7.8)	4 (8.9)
APOE4 carriers	13/125 (10.4)	4/31 (12.9)
APOE4 homozygous carriers	4/28 (14.3)	1/4 (25.0)
APOE4 heterozygous carriers	9/97 (9.3)	3/27 (11.1)
APOE4 noncarriers	1/55 (1.8)	0
ARIA-H	29 (16.1)	6 (13.3)
APOE4 carriers	25/125 (20.0)	5/31 (16.1)
APOE4 homozygous carriers	13/28 (46.4)	2/4 (50.0)
APOE4 heterozygous carriers	12/97 (12.4)	3/27 (11.1)
APOE4 noncarriers	4/55 (7.3)	1/14 (7.1)
ARIA-E and ARIA-H	8 (4.4)	1 (2.2)
APOE4 carriers	7/125 (5.6)	1/31 (3.2)
APOE4 homozygous carriers	3/28 (10.7)	1/4 (25.0)
APOE4 heterozygous carriers	4/97 (4.1)	0
APOE4 noncarriers	1/55 (1.8)	0

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.

A Treatment-Emergent ARIA case is defined as an ARIA case that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the ARIA case was continuous. *APOE4* carriers (overall and homozygous/heterozygous) and *APOE4* noncarriers also show the number of subjects in the analysis set. A subject with 2 or more events is counted only once for that event.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.5，Table 14.3.2.6.5.1 を引用）

表 2.7.6.4-20　レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study レカネマブ群）別の ARIA-E 発現率 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10-BW N = 180 n (%)	Newly treated Core Placebo	Re-treated Core 10-M/10-BW	Re-treated Core 5-M/5-BW
Subjects with any ARIA-E in OLE	14 (7.8)	4	6	4
APOE4 carriers	13/125 (10.4)	4	5	4
APOE4 noncarriers	1/55 (1.8)	0	1	0
ARIA-E in Core Study[a]	2 (1.1)	0	2	0
Maximum radiographic severity from all ARIA-E				
Mild[b]	3 (1.7)	1	0	2
Moderate[c,d]	7 (3.9)	1	5	1
Severe[e]	4 (2.2)	2	1	1
Worst symptomatic status from all ARIA-E (by clinical severity), symptom				
Asymptomatic	11 (6.1)	3	5	3
Symptomatic	3 (1.7)	1	1	1
Mild	1 (0.6), 頭痛	0	1	0
Moderate	2 (1.1), 浮動性めまい，頭痛	1	0	1
Severe	0	0	0	0
Dosed after onset of first ARIA-E[f]	11 (6.1)	3	4	4
Mild radiographic ARIA-E, clinical asymptomatic	3	1	0	2
Moderate radiographic ARIA-E, clinical asymptomatic	8	2	4	2
Worsened in radiographic severity	4	1	2	1
Worsened in clinical severity	2	1	0	1
Study drug interruption due to symptomatic ARIA-E	3 (1.7)	1	1	1
Discontinued from study drug due to first ARIA-E	0	0	0	0
Discontinued from study drug due to second ARIA-E	0	0	0	0
Action taken with study drug, first ARIA-E				
Dosed through (ie, no interruption)	6 (3.3)	1	3	2
Study drug interruption due to first ARIA-E	8 (4.4)	3	3	2
Resumed study drug after study drug interruption	7 (3.9)	2	3	2
Did not resume study drug after study drug interruption	1 (0.6)	1	0	0
Action taken with study drug, recurrent ARIA-E				
Recurrent ARIA-E	4 (2.2)	1	2	1
Dosed through second ARIA-E (ie, no interruption)	2 (1.1)	0	2	0
Study drug interruption due to second ARIA-E	2 (1.1)	1	0	1
Resumed study drug after study drug interruption	1 (0.6)	0	0	1

表 2.7.6.4-20　レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study レカネマブ群）別の ARIA-E 発現率 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10-BW N = 180 n (%)	Newly treated Core Placebo	Re-treated Core 10-M/10-BW	Re-treated Core 5-M/5-BW
Did not resume study drug after study drug interruption	1 (0.6)	1	0	0

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, 5-BW = 5 mg/kg biweekly, 5-M = 5 mg/kg monthly, 10-BW = 10 mg/kg biweekly, 10-M = 10 mg/kg monthly.

a: The events were asymptomatic in both the Core Study and OLE Phase.

b: Number of doses through first mild ARIA-E by subject: Subject [redacted]: 6 doses; Subject [redacted]: 3 doses.

c: Number of doses through first moderate ARIA-E by subject: Subject [redacted]: 3 doses; Subject [redacted]: 1 dose; Subject [redacted]: 5 doses.

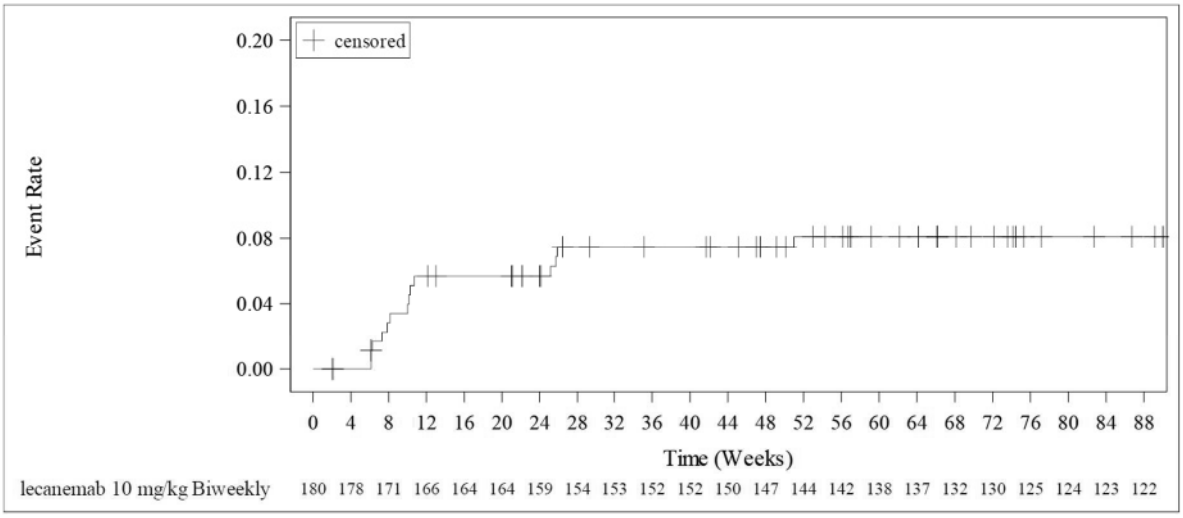
d: Number of doses through first mild to moderate ARIA-E by subject: Subject [redacted]: 1 dose at mild and 12 doses at moderate.

e: Per protocol, all subjects with severe ARIA-E had treatment interrupted, dosing through severe ARIA-E was not allowed.

f: Dosed after onset of first ARIA-E means that dosing was not interrupted immediately upon onset of the first ARIA-E. Presentation is by worst radiographic severity under continued dosing and severity change, by number of subjects.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.12，Listing 16.2.7.2，Listing 16.2.7.3，添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.2 を引用）

OLE 期における ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロットを，全体（図 2.7.6.4-19），*APOE4* キャリア（図 2.7.6.4-20），*APOE4* ホモ接合型キャリア（図 2.7.6.4-21），*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（図 2.7.6.4-22）及び *APOE4* ノンキャリア（図 2.7.6.4-23）の集団別に示した。ARIA-E の多くは，治験薬投与開始後から最初の 3 ヵ月以内に発現し，Core Study と同様であった。ARIA-E を発現した全体の 14 例中（表 2.7.6.4-19），10 例が 6 週以降～3 ヵ月未満の時期に ARIA-E を発現した（表 2.7.6.4-16）。

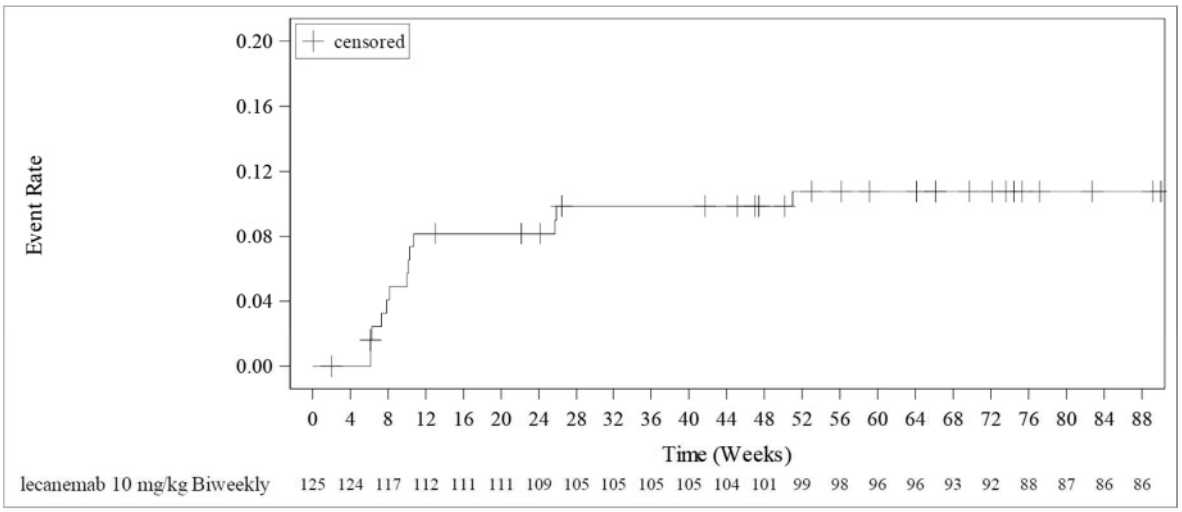


	Time (Weeks)				
Event rate of ARIA-E (%)	12	24	48	52	76
lecanemab 10 mg/kg Biweekly	5.7	5.7	7.5	8.1	8.1

図 2.7.6.4-19 ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット（全体） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set. Time to first ARIA-E is defined as time from first dose to onset of first ARIA-E. The time to first ARIA-E will be censored at last visit if no event.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）

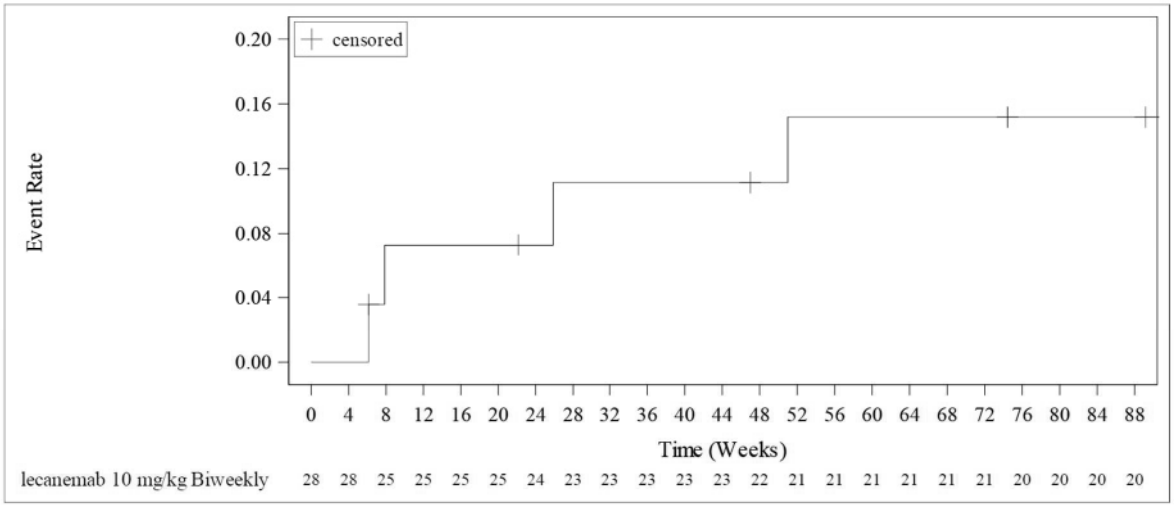


	Time (Weeks)				
Event rate of ARIA-E (%)	12	24	48	52	76
lecanemab 10 mg/kg Biweekly	8.2	8.2	9.9	10.8	10.8

図 2.7.6.4-20 ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット（*APOE4* キャリア） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.
Time to first ARIA-E is defined as time from first dose to onset of first ARIA-E. The time to first ARIA-E will be censored at last visit if no event.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）

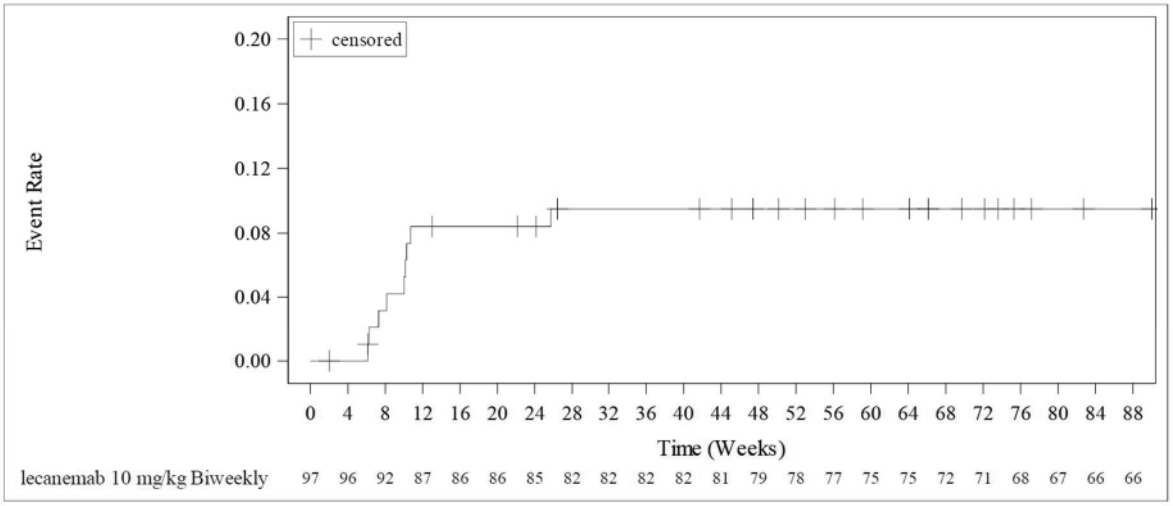


	Time (Weeks)				
Event rate of ARIA-E (%)	12	24	48	52	76
lecanemab 10 mg/kg Biweekly	7.3	7.3	11.1	15.2	15.2

図 2.7.6.4-21 ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット（*APOE4* ホモ接合型キャリア） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.
Time to first ARIA-E is defined as time from first dose to onset of first ARIA-E. The time to first ARIA-E will be censored at last visit if no event.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）

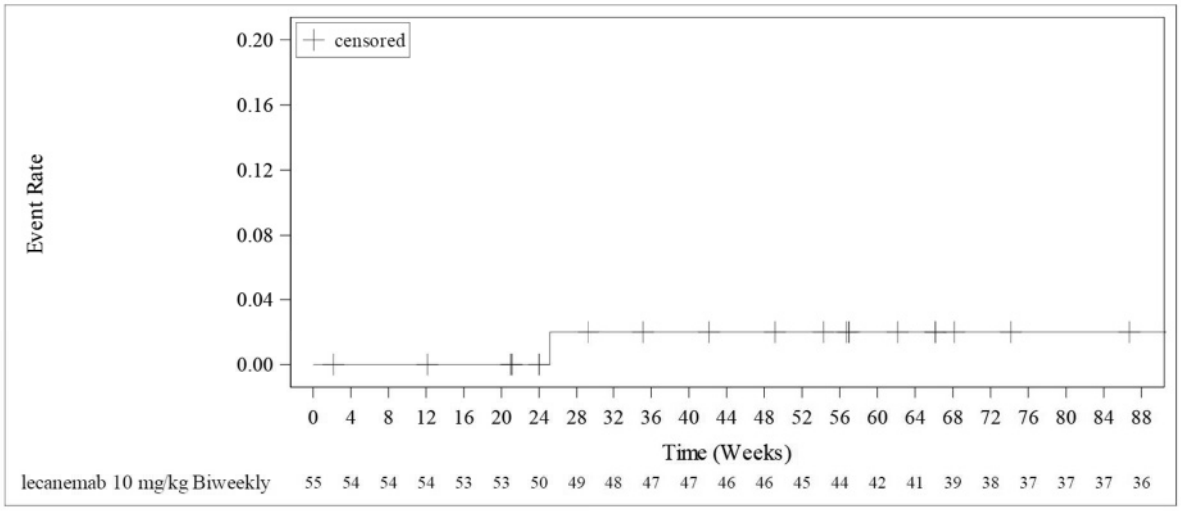


	Time (Weeks)				
Event rate of ARIA-E (%)	12	24	48	52	76
lecanemab 10 mg/kg Biweekly	8.4	8.4	9.5	9.5	9.5

図 2.7.6.4-22 ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット（*APOE4* ヘテロ接合型キャリア） – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.
Time to first ARIA-E is defined as time from first dose to onset of first ARIA-E. The time to first ARIA-E will be censored at last visit if no event.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）



	Time (Weeks)				
Event rate of ARIA-E (%)	12	24	48	52	76
lecanemab 10 mg/kg Biweekly	0	0	2	2	2

図 2.7.6.4-23 ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット（*APOE4* ノンキャリア）– 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set.
Time to first ARIA-E is defined as time from first dose to onset of first ARIA-E. The time to first ARIA-E will be censored at last visit if no event.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）

OLE 期における ARIA-E の発現から消失までの期間の要約を表 2.7.6.4-21 に示した。ARIA-E の再発は，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）での 1 例を含め全体で 4 例に認められた。

表 2.7.6.4-21　MRI 検査による ARIA-E 発現から消失までの期間 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)
Overall		
Time to onset of first ARIA-E[a] (days)		
n	14	4
Mean (SD)	105 (89.2)	89 (61.2)
Median	71	63
Min, Max	43, 357	51, 180
Time to resolution of first ARIA-E[b] (days)		
n	13	4
Mean (SD)	135 (111.1)	150 (135.5)
Median	89	85
Min, Max	36, 368	77, 353
Time to onset of second ARIA-E[c] (days)		
n	4	1
Mean (SD)	444 (430.4)	1077 (NA)
Median	265	1077
Min, Max	170, 1077	1077, 1077
Time to resolution of second ARIA-E[d] (days)		
n	3	
Mean (SD)	108 (85.5)	
Median	105	
Min, Max	24, 195	
APOE4 Carriers		
Time to onset of first ARIA-E[a] (days)		
n	13	4
Mean (SD)	100 (90.4)	89 (61.2)
Median	70	63
Min, Max	43, 357	51, 180
Time to resolution of first ARIA-E[b] (days)		
n	12	4
Mean (SD)	143 (111.8)	150 (135.5)
Median	90	85
Min, Max	49, 368	77, 353
Time to onset of second ARIA-E[c] (days)		
n	4	1
Mean (SD)	444 (430.4)	1077 (NA)
Median	265	1077
Min, Max	170, 1077	1077, 1077
Time to resolution of second ARIA-E[d] (days)		
n	3	
Mean (SD)	108 (85.5)	
Median	105	
Min, Max	24, 195	
APOE4 Homozygous Carriers		
Time to onset of first ARIA-E[a] (days)		
n	4	1
Mean (SD)	159 (146.0)	55 (NA)

表 2.7.6.4-21 MRI 検査による ARIA-E 発現から消失までの期間 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)
Median	118	55
Min, Max	43, 357	55, 55
Time to resolution of first ARIA-E[b] (days)		
n	4	1
Mean (SD)	242 (139.3)	353 (NA)
Median	255	353
Min, Max	91, 368	353, 353
Time to onset of second ARIA-E[c] (days)		
n	1	
Mean (SD)	354 (NA)	
Median	354	
Min, Max	354, 354	
Time to resolution of second ARIA-E[d] (days)		
n	1	
Mean (SD)	195 (NA)	
Median	195	
Min, Max	195, 195	
APOE4 Heterozygous Carriers		
Time to onset of first ARIA-E[a] (days)		
n	9	3
Mean (SD)	74 (41.7)	100 (69.6)
Median	70	70
Min, Max	43, 180	51, 180
Time to resolution of first ARIA-E[b] (days)		
n	8	3
Mean (SD)	94 (54.2)	82 (8.4)
Median	82	78
Min, Max	49, 223	77, 92
Time to onset of second ARIA-E[c] (days)		
n	3	1
Mean (SD)	474 (521.9)	1077 (NA)
Median	176	1077
Min, Max	170, 1077	1077, 1077
Time to resolution of second ARIA-E[d] (days)		
n	2	
Mean (SD)	65 (57.3)	
Median	65	
Min, Max	24, 105	
APOE4 Noncarriers		
Time to onset of first ARIA-E[a] (days)		
n	1	
Mean (SD)	176 (NA)	
Median	176	
Min, Max	176, 176	
Time to resolution of first ARIA-E[b] (days)		
n	1	

表 2.7.6.4-21　MRI 検査による ARIA-E 発現から消失までの期間 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

Category	Lecanemab 10 mg/kg biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)
Mean (SD)	36 (NA)	
Median	36	
Min, Max	36, 36	

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, Max = maximum, Min = minimum, MRI = magnetic resonance imaging, NA = Not available, OLE = open-label extension, SAS = Safety Analysis Set, SD = standard deviation.
a: Time to onset = date of onset of first ARIA-E – date of first dose + 1.
b: Time to resolution = date of resolution of first ARIA-E – date of onset of first ARIA-E + 1.
c: Time to onset = date of onset of second ARIA-E – date of first dose + 1.
d: Time to resolution = date of resolution of second ARIA-E – date of onset of second ARIA-E + 1.
Subjects with no resolution of ARIA-E are not included in summary of time to resolution.
（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.7.1.2，Table 14.3.4.7.1.2.1 を引用）

ARIA-H

治験薬が投与された 180 例中，ARIA-H は全体で 29 例（16.1%）に認められた。このうちの 6 例（13.3%）は，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）であった（表 2.7.6.4-19）。

APOE 遺伝子型別の ARIA-H

ARIA-H の発現率は，全体で *APOE4* ノンキャリア（4 例［7.3%］）と比較して，*APOE4* キャリア（25 例［20.0%］）で高かった（表 2.7.6.4-19）。また，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）でも，*APOE4* ノンキャリア（1 例［7.1%］）と比較して，*APOE4* キャリア（5 例［16.1%］）で高かった（表 2.7.6.4-19）。これら *APOE4* 保因状況別の ARIA-H の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-H の発現率（*APOE4* キャリア 14.3%，*APOE4* ノンキャリア 3.6%）と同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.6）。*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（12/97 例［12.4%］）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（13/28 例［46.4%］）では ARIA-H の発現率が高かった（表 2.7.6.4-19）。

ARIA-H の事象の内訳

ARIA-H は以下の事象として報告された（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.8）。

- 脳微小出血：24 例（13.3%）に認められ，このうち 6 例（3.3%）で ARIA-E を併発した
- 脳表ヘモジデリン沈着症：8 例（4.4%）に認められ，このうち 3 例（1.7%）で ARIA-E を併発した
- 脳出血：1 例（0.6%）に認められ，ARIA-E の併発はなかった

備考：一部の被験者では 2 種類以上の ARIA-H の事象が認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.1）

症候性 ARIA-H と無症候性 ARIA-H の比較

認められた ARIA-H は，脳出血の 1 例を除き全て無症候性であった。当該脳出血は，視野欠損

（右眼末梢視力障害），半盲及び頭痛の有害事象と関連していた。これらの有害事象はいずれも重篤であり，重症度は中等度であった。当該被験者の画像上の転帰は未消失であったが，随伴症状は消失した。ARIA-H 脳出血は MRI 上で安定し，被験者は治験薬投与を再開した（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.3）。

休薬に至った ARIA-H

脳微小出血を発現した被験者の多く（21/24 例）は，治験薬を休薬することなく投与を継続した。休薬した 3 例中 1 例は休薬後に投与を再開したが，2 例は投与を再開しなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.8）。投与を再開しなかった理由は被験者都合であり，1 例は投与再開を希望せず，ほか 1 例は同意を撤回した。

脳表ヘモジデリン沈着症を発現した全例（8 例）で，当該事象による休薬はなかった。

脳出血を発現した 1 例については，重篤な TEAE と判断され，休薬に至った。当該事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は関連なしと判定された（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.7.1）。被験者は休薬後，治験薬投与を再開した（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.8, Table 14.3.2.2.3）。フォローアップ期間終了までに被験者は臨床上回復（随伴症状の消失）したが，画像上では未回復であった（脳出血の場合に予期されるとおり，画像上の転帰は未消失）。

ARIA-E 及び ARIA-H

投与 180 例中，ARIA-E 及び ARIA-H の両方を発現した被験者は少なかった（レカネマブ新規投与例［Core Study プラセボ群］の 1 例［2.2%］を含む 8 例［4.4%］）。このうち，レカネマブ新規投与例の 1 例［3.2%］を含む 7 例（5.6%）は *APOE4* キャリアであり，1 例（1.8%）は *APOE4* ノンキャリアであった（表 2.7.6.4-19）。これら *APOE4* 保因状況別の ARIA-E 及び ARIA-H の両方の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群の発現率（*APOE4* キャリア 10.2%，*APOE4* ノンキャリア 1.8%）と同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.6）。また，8 例全例で ARIA-E 及び ARIA-H を併発した。

2.7.6.4.2.4.8 臨床検査値

臨床検査パラメータの経時的変化

血液学的検査結果及び生化学検査結果の要約統計量をそれぞれ添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.1.1 及び Table 14.3.4.2.1 に示した。

各被験者の変化量：ベースラインからのシフト

血液学的検査結果のベースラインからベースライン後 Visit へのシフトを添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.1.2.1（各 Visit），Table 14.3.4.1.2.2（最高値の Visit）及び Table 14.3.4.1.2.3（最低値の Visit）に示した。

生化学検査結果のベースラインからベースライン後 Visit へのシフトを添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.2.2.1（各 Visit），Table 14.3.4.2.2.2（最高値の Visit）及び Table 14.3.4.2.2.3（最低値の Visit）に示した。

尿検査結果のベースラインからベースライン後 Visit へのシフトを添付資料 5.3.5.1.8 の

Table 14.3.4.3.2.1（各 Visit）及び Table 14.3.4.3.2.2（正常値/異常値ごとの各 Visit）に示した。

顕著な臨床検査異常値

治験薬投与後に認められた顕著な臨床検査異常値（TEMAV）を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.4.1 に示した。発現率が高かった TEMAV（高値）の項目は血糖，カリウム及びトリグリセリドであり，それぞれ 33 例（18.5%），14 例（7.9%）及び 14 例（7.9%）に認められた。発現率が高かった TEMAV（低値）の項目はリンパ球，好中球及びヘモグロビンであり，それぞれ 16 例（9.0%），11 例（6.2%）及び 7 例（3.9%）に認められた。尿検査に関する TEMAV は認められなかった。TEMAV が認められた被験者の一覧を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.4.2 に示した。

得られた臨床検査データは，本治験に登録された患者集団を反映していた。臨床検査結果から，レカネマブ投与による時間依存的なパターン，並びに関連する変化は示唆されなかった。

2.7.6.4.2.4.9 バイタルサイン，身体所見及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン

バイタルサイン評価の要約統計量を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.5.1 に，臨床的に重要なバイタルサインの変化の結果を Table 14.3.4.5.3.1 に示した。治験薬の投与前後で若干の変化が認められたものの，臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。

心電図

心電図評価の要約統計量を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.6.1 に，ベースラインからベースライン後 Visit へのシフトを Table 14.3.4.6.2 に示した。また，異常な Fridericia 式による補正 QT（QTcF）間隔に関する要約を Table 14.3.4.6.3 に示した。

コロンビア自殺評価スケールに関連するその他の観察項目

治験薬投与後に認められた C-SSRS の評価結果を添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.7.2 に示した。ベースライン後の C-SSRS 評価データを 1 点以上有する 171 例のうち，「積極的な自殺念慮–具体性なし」（Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment［C-CASA］カテゴリー4.2）が 1 例（0.6%），並びに「死んでしまいたいという願望」（C-CASA カテゴリー4.1）が 1 例（0.6%）に認められた。

2.7.6.4.3 結論

- レカネマブ投与は，速やかかつ時間依存的な治療効果をもたらす：
  - OLE 期では，レカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）において，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減少が投与後 3 ヵ月の早期から認められ，その減少は統計学的に有意であった。また，この統計学的有意な減少は，投与後 6 ヵ月においては新規投与例及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群及び月 1 回群）で，投与後 12 ヵ月においては全ての投与群でそれぞれ示された。さらに，当該

減少は，投与後 24 ヵ月においても全ての投与群で維持された。以上，脳内 Aβ 蓄積量はレカネマブ投与により速やかに減少し，その減少は投与後 24 ヵ月まで持続した

– OLE 期のレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）で示された脳内 Aβ 蓄積量の減少は，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］）が認められた被験者の割合に反映されていた。視覚読影に基づく脳内アミロイドの陰性化例の割合は，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。また，投与後 24 ヵ月（Week 105）では，視覚読影，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，脳内アミロイドの陰性化が OLE 期の全ての投与群で 80%以上の被験者に認められた
– 脳内 Aβ 蓄積の減少量は，OLE 期のベースライン時の脳内 Aβ 蓄積量に依存している傾向が示され，このベースライン値が他群に比べて高かったレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）において，より大きな脳内 Aβ 蓄積量の減少が OLE 期の早期段階（投与後 3 ヵ月［Week 13］）で示された

・Core Study 及び OLE 期において，血漿中 Aβ42/40 比と脳内 Aβ 蓄積量及び疾患進行との関係性が示されたことから，血漿中 Aβ42/40 比は個々の被験者における薬物治療モニタリングに利用できる可能性がある：
– 血漿中 Aβ42/40 比の OLE 期ベースラインからの変化量について，アミロイド PET SUVr の当該変化量との間に強い逆相関（相関係数= –0.939，*P*=0.000）が認められた。すなわち，血漿中 Aβ42/40 比及びアミロイド PET SUVr の経時変化は，それぞれ逆向きに推移することが示された。この逆相関は Core Study でも認められており，201 試験内で一貫していた。OLE 期の再投与例（Core Study レカネマブ群）において，血漿中 Aβ42/40 比は再び増加した。この増加は，アミロイド斑の除去後においてもプロトフィブリルを含む Aβ が新たに産生され，レカネマブがこれらを除去している可能性を示唆している
– 被験者がレカネマブの投与を受けていない Gap 期間（平均値：24 ヵ月）において，血漿中 Aβ42/40 比は緩徐に減少し，また，投与終了後の臨床症状の進行に関連していた。一方，アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量は，Gap 期間においてわずかに増加した。血漿中 Aβ42/40 比は，疾患進行抑制後の悪化を早期に検出し得る指標と考えられる

・Gap 期間中のデータより，レカネマブの AD に対する潜在的な疾患修飾効果が示唆されている：
– Core Study の終了時に認められた臨床評価指標（ADCOMS，CDR-SB，ADAS-Cog14）のベースラインからの変化量（探索的エンドポイント）の群間差（プラセボ群 vs 10 mg/kg［隔週，月 1 回］群）は，被験者にレカネマブが投与されておらず，かつ各投与群で同程度の疾患進行が認められた Gap 期間中においても維持された。この“delayed stop design”による結果は，レカネマブが AD に対する疾患修飾効果を有することに整合している

- Core Study では，CDR スコアに基づく選択基準（CDR スコア：MCI due to AD は 0.5，軽度 AD-D は 0.5～1.0）を設定していた。その後，OLE 期ベースライン時において，CDR スコアが 1 を超えた複数例の被験者（早期 AD よりも進行した被験者）が確認された。当該被験者集団における臨床症状は，Core Study 及び Gap 期間を通じて，OLE 期ベースライン時の CDR スコアが 1 以下の被験者集団（早期 AD）と比較して進行していた。なお，Core Study では，OLE 期ベースライン時に早期 AD よりも進行していた上記被験者を含むレカネマブ群において，臨床症状の進行はプラセボ群と比較して抑えられていた
- 以上の結果より，アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積，血漿中 Aβ42/40 比，並びに臨床評価指標に対するレカネマブの効果は，投与終了後も持続しており，レカネマブの AD に対する潜在的な疾患修飾効果が示唆された
- 臨床症状の進行抑制は，レカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）で認められた。この結果から，AD の早期段階でレカネマブの投与を開始し，かつ継続することで，長期臨床効果が増強するとの概念は支持され得ると考えられた

- TEAE（副作用を含む）の多くは非重篤であり，重症度は軽度から中等度であった
- 重篤な副作用（3 例）及び高度の副作用（2 例）が認められた被験者は少なかった
- 主な副作用（5%以上）は，注入に伴う反応，ARIA-H 及び ARIA-E であった
- 注入に伴う反応の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で認められた発現率と同様であり，全体で 37 例（20.6%）に認められた。37 例中 23 例では予防的投薬が行われず，初回投与後に注入に伴う反応が認められた。このうち，注入に伴う反応の初回発現後に予防的投薬が行われた 19 例中 17 例では，以降に注入に伴う反応は認められなかった
- ARIA-E の発現率は低く，全体で 180 例中 14 例（7.8%）に認められ，このうち 4 例はレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）であった。レカネマブ新規投与例における ARIA-E の発現率（8.9%［4/45 例］）は，Core Study の実薬群での ARIA-E の発現率と同様であった。14 例中 11 例（78.6%）の ARIA-E は無症候性であり，14 例中 6 例は休薬することなく，予定していた治験薬投与を継続した。ARIA-E のため休薬した被験者の多く（7/8 例）は，ARIA-E の消失後に治験薬の投与を再開した。ARIA-E の多くは治験薬投与開始後 3 ヵ月以内に発現し，MRI 画像上の重症度は概ね軽度又は中等度であり，約 4～16 週間以内に消失した
- ARIA-E の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（1 例［1.8%］）と比較して *APOE4* キャリア（13 例［10.4%］）で高かった。これら *APOE4* 保因状況別の ARIA-E の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で認められた発現率（*APOE4* キャリア 14.3%，*APOE4* ノンキャリア 8.0%）と同様であった
- ARIA-H は OLE 期で被験者の 16.1%に認められ，*APOE4* ノンキャリア（4 例［7.3%］）と比較して *APOE4* キャリア（25 例［20.0%］）で発現率が高かった。これら *APOE4* 保因状況別の ARIA-H の発現率は，Core Study の 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-H の発現率（*APOE4* キャリア 14.3%，*APOE4* ノンキャリア 3.6%）と同様であった

- *APOE4* ヘテロ接合型キャリア（12/97 例［12.4%］）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（13/28 例［46.4%］）では ARIA-H の発現率が高かった
- 臨床検査，バイタルサイン測定，心電図検査及び C-SSRS の結果から臨床的に重要な所見は認められなかった

2.7.6.5 BAN2401-G000-301 Core Study（早期アルツハイマー病患者を対象に，レカネマブを18 ヵ月間投与した際の安全性及び有効性を検証することを目的とした，プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）

……（添付資料 5.3.5.1.4）

2.7.6.5.1 治験方法

2.7.6.5.1.1 治験概要

実施医療機関

235 施設（北米 112 施設，欧州［オーストラリアを含む］55 施設，アジア太平洋地域 47 施設，中国 21 施設）

公表文献

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

治験期間

2019 年 3 月 27 日～2022 年 8 月 25 日

治験のフェーズ

第 3 相

目的

主要目的：

- 早期アルツハイマー病（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）のベースラインからの変化量を指標として，レカネマブ 10 mg/kg のプラセボに対する優越性を検証し，その有効性を評価する

重要な副次目的：

- 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド陽電子放出断層撮影（アミロイド PET）センチロイドスケールで評価した脳内アミロイド β（Aβ）蓄積量の減少を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認する
- 投与後 18 ヵ月における Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks（ADAS-Cog14）のベースラインからの変化量を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認し，その有効性を評価する
- 投与後 18 ヵ月における Alzheimer's Disease Composite Score（ADCOMS）のベースラインからの変化量を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認し，その有効性を評価する
- 投与後 18 ヵ月における Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL）のベースラインからの変化量を指標として，

レカネマブのプラセボに対する優越性を確認し，その有効性を評価する

その他の副次目的：

- レカネマブの安全性及び忍容性を評価する
- レカネマブの母集団薬物動態解析を実施する

バイオマーカーに関する目的：

- 投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET standard uptake value ratio（SUVr），並びに投与後 3，6 及び 12 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールで評価した脳内 Aβ 蓄積量の減少を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認する
- 投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET の視覚読影，SUVr 及びセンチロイドスケールで評価した陰性化例（陽性から陰性に変化した被験者）の割合を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認する
- 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 蓄積量の変化と臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified integrated Alzheimer's Disease Rating Scale［modified iADRS］）の変化との関係性を評価する
- 投与後 13 及び 18 ヵ月での皮質灰白質全体 region of interest（ROI），側頭葉超 ROI，前頭葉 ROI，帯状回 ROI，頭頂葉 ROI，後頭葉 ROI，内側側頭葉 ROI 及び側頭葉 ROI におけるタウ PET SUVr，並びに Tau^{IQ} 全体タウ蓄積量によって評価した脳内タウ蓄積の変化を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認する
- 脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET）の変化と脳内タウ蓄積量（タウ PET）の変化との関係性を探索する
- タウ PET 画像の変化と臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化との関係性を評価する
- 投与後 12 及び 18 ヵ月における AD 病理にかかわる血液及び脳脊髄液（CSF）中バイオマーカー（アミロイド β1-42［Aβ[1-42]］，アミロイド β1-40［Aβ[1-40]］，血漿中 Aβ42/40 比，ニューログラニン［CSF 中のみ］，ニューロフィラメント軽鎖［NfL］，総タウ［t-tau］及びリン酸化タウ 181［p-tau181］を含むが，これらに限定しない）に対するレカネマブの効果について，プラセボを対照として確認する
- レカネマブの脳内 Aβ 蓄積に対する効果と神経変性及び AD 病理にかかわる血液及び CSF 中バイオマーカーに対する効果との関係性を評価する
- レカネマブの脳内タウ病理に対する効果と神経変性及び AD 病理にかかわる血液及び CSF 中バイオマーカーに対する効果との関係性を評価する
- 血漿中 Aβ42/40 比の変化と血漿中 p-tau181 の変化との関係性を探索する
- AD 病理にかかわるバイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，血漿中 Aβ42/40 比，ニューログラニン［CSF 中のみ］，NfL，t-tau 及び p-tau181 を含むが，これらに限定しない）と臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化との関係性を評価する
- 投与後 6，12 及び 18 ヵ月における体積磁気共鳴画像法（vMRI）で評価した特定の脳領域で

の様々な形態的指標を用いて，レカネマブの効果を確認する
- vMRI と臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化との関係性を評価する

探索的目的：
- 投与後 18 ヵ月における modified iADRS のベースラインからの変化量を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認し，その有効性を評価する
- 治療期の 18 ヵ月間を通じた CDR-SB の経時変化率（傾きの平均値）を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認する
- 治療期の 18 ヵ月間における Clinical Dementia Rating（CDR）スコアの悪化までの期間を指標として，レカネマブのプラセボに対する優越性を確認する
- レカネマブの暴露と有効性，バイオマーカー及び安全性の評価項目間における薬物動態/薬力学の関係性を評価する
- 投与後 18 ヵ月における早期 AD 患者の健康関連 QOL（HRQoL）に対するレカネマブの効果を，以下の評価尺度を用いてプラセボと比較して評価する：
  - o European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D；5 段階版［EQ-5D-5L］）
  - o Quality of Life in Alzheimer's Disease（QOL-AD）
- 投与後 18 ヵ月における早期 AD 患者のスタディパートナーの負担に対するレカネマブの効果を，Zarit Burden Interview（ZBI）を用いてプラセボと比較して評価する
- 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

<u>治験方法</u>

301 試験 Core は，レカネマブのプラセボに対する優越性を検証することを目的とした国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。Core Study は 18 ヵ月間の試験であり，適格性が確認された被験者をプラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群（以下，隔週投与群は隔週群と略記）のいずれかに 1：1 の比で無作為化した。対象集団は，米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA-AA）の診断基準によりアルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）又は軽度のアルツハイマー病による認知症（軽度 AD-D）と診断された早期 AD 患者とした。全ての被験者で，アミロイド PET 検査又は CSF 中 t-tau/Aβ(1-42)比の評価による脳アミロイド蓄積の確認を必須とした。また，301 試験 Core では，3 つの任意の経時的サブスタディ（アミロイド PET，タウ PET，CSF の各経時的サブスタディ）を設けた。

Core Study の治療期の最終 Visit（Visit 42［Week 79］）を完了し，18 ヵ月間の治験薬投与を終了した被験者は，OLE 期の選択基準に合致し，かつ除外基準に該当しない場合において，OLE 期にそのまま継続して任意で参加できることとした。OLE 期の全被験者に対し，最大 48 ヵ月（4 年）間，若しくは当該被験者の居住国でレカネマブが市販されるか，レカネマブの適応症に対するリスクベネフィット評価にて有益性が否定されるまで（いずれか早いほうまで），非盲検下でレカネマブ 10 mg/kg の隔週投与を行うこととした。

被験者は理由を問わず治験薬投与を任意で中止できることとしたが，その条件として，早期