中止 Visit（治験薬投与中止決定後 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）の検査等を規定どおり受けることが求められた。

本治験の終了は，OLE 期の最後の被験者の最終 Visit 又は最終評価が完了した時点となる。

2.7.6.5.1.2 症例数

目標症例数は，プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群への登録例として約 1766 例と設定した。この例数は，計画当初の目標症例数（1566 例）に加えて，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックにより 3 回以上連続して治験薬を投与できなかった症例数（200 例）を追加して設定した。無作為化例の総数の約 70%がアポリポタンパク E4 変異体（*APOE4*）キャリアとなるよう割り付けることとした。また，MCI due to AD の患者集団の割合は 50%以上確保することとした。

登録例数は計 1795 例であった。

2.7.6.5.1.3 診断基準及び選択基準

<u>診断基準</u>

MCI due to AD の可能性が中等度である：

1. 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る者
2. スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5，かつ Memory Box スコアが 0.5 以上である者
3. 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。ただし，情報提供者によってその症状が確認される必要がある

軽度 AD-D：

4. 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す者
5. スクリーニング期及びベースライン期の 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

<u>全被験者が満たす必要がある重要な選択基準</u>

6. Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory（subscale）II の点数が年齢調整済み平均を少なくとも 1 標準偏差下回り（下記基準参照），エピソード記憶障害が客観的に示された者
   - 50～64 歳では 15 以下
   - 65～69 歳では 12 以下
   - 70～74 歳では 11 以下
   - 75～79 歳では 9 以下
   - 80～90 歳では 7 以下
7. 脳内アミロイド病理を反映する以下のバイオマーカーのいずれかによりアミロイド陽性所見が確認されている者：
   - アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込みの評価

注：スクリーニング時のアミロイド PET は，各地域の規制当局のガイドラインに従って実施する必要がある。また，一部地域においては，CSF 検査での腰椎穿刺が施行できない場合の代替検査としてアミロイド PET 検査が実施できない可能性もあるので留意すること。

- CSF 中 t-tau/Aβ(1-42)比の評価

注 1：抗凝固療法を受けている被験者に対する CSF 検査は不可。

注 2：PET 及び CSF の両検査に同意した被験者の場合，いずれか一方の検査あるいは両検査の結果が陽性であれば本基準を満たしているものとする。被験者は，適格性の確認のためにスクリーニング時のアミロイド PET 又は CSF 検査に同意する必要があるが，アミロイド PET，タウ PET 又は CSF の経時的サブスタディへの参加は必須とはしない。過去のアミロイド PET 検査の陽性結果（無作為化予定日前 12 ヵ月以内に実施されたもの）を適格性の確認に使用することは可とするが，その検査後に抗アミロイド薬の他の臨床試験に参加した場合においては，当該陽性結果の使用は不可とする。アミロイド PET 経時的サブスタディのベースライン評価において，過去のアミロイド PET の結果は使用できない。過去に収集された画像データは，アミロイド陽性の確認用として治験依頼者に提出する必要がある。

8. 性別は不問，同意取得時の年齢が 50～90 歳
9. スクリーニング期及びベースライン期の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 22 以上 30 以下
10. 体格指数（BMI）が 17 kg/m^2 超 35 kg/m^2 未満
11. AD の治療にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）又はメマンチン，あるいはその両方を使用している者は，ベースライン時の 12 週間以上前からその用量を一定とする必要がある。AD の薬物治療歴のない者の本治験への組入れは可とする。AD 治療薬以外のその他の併用可能薬剤については，特に明記のない限り，ベースライン時の 4 週間以上前からその用量を一定とする必要がある。日本では，メマンチンを使用している者の本治験への組入れは不可とする
12. 特定のスタディパートナー（治験期間を通じて被験者を支援でき，かつ被験者とともに週 8 時間以上過ごすことが可能な者）を有する者。スタディパートナーの文書同意は必須とする。スタディパートナーは，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治験期間を通じて提供できる者でなければならない。また，スタディパートナーは，被験者とともに過ごす時間を十分かつ定期的に確保でき，スタディパートナーに必要な要件を十分満たしていると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者でなければならない。被験者とスタディパートナーとの同居の有無は問わない。ただし，別居している被験者については，両者が離れている状況下でも容易にスタディパートナーへの連絡が可能であることを，治験責任医師又は治験分担医師は確認しなければならない。被験者の介護の現状が治験参加に適切かどうか疑問である場合には，治験責任医師又は治験分担医師はメディカルモニターと協議する必要がある。スタディパートナーは，CDR，CDR-SB，EQ-5D-5L，QOL-AD，ADCS MCI-ADL 及び ZBI の評価を実施する Visit に同席する必要がある
13. 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)。現地の法律，規制及び慣習に基づき，同意能力を欠く被験者の治験への参加を許容していない国（例：ドイツ及びスペイン）では，当該被験者は本治験に参加できない

14. 治験実施計画書を全面的に遵守する意思及び能力がある者

2.7.6.5.1.4 被験薬の用量及び投与方法

被験薬：[redacted] のレカネマブ，[redacted]を含有する pH[redacted] の滅菌水溶液として，あるいは，[redacted]を含まない，[redacted] のレカネマブ，[redacted]を含有する pH[redacted] の滅菌水溶液として，それぞれ 1 本のガラスバイアルに 5 mL を含む製剤として供給された。

レカネマブは生理食塩液に混合し，孔径 0.2 μM のインラインフィルターを通して，10 mg/kg を隔週ごとに点滴静脈内投与（約 60 分間）された。

2.7.6.5.1.5 対照薬の用量及び投与方法

対照薬のプラセボ製剤は 0.9%塩化ナトリウムであり，手順書に従って投与された。

2.7.6.5.1.6 治験期間

18 ヵ月間

2.7.6.5.1.7 評価項目

<u>有効性</u>

有効性は，CDR（CDR-SB，CDR スコア），ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL 及び modified iADRS を用いて評価した。

<u>薬物動態</u>

全被験者を対象にレカネマブの血清中濃度及び抗薬物抗体（ADA）を測定するため，無作為化後期間中に約 12 週ごとの規定 Visit で血液検体を採取した。治験又は治験薬投与を早期中止した被験者に対しては，早期中止 Visit（治験薬投与中止決定後 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）に血液検体を収集することとした。

<u>薬力学</u>

血液検体を規定の Visit で採取した。CSF サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に，ベースライン時及び投与後 12 及び 18 ヵ月における CSF 中の AD 関連バイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，ニューログラニン，NfL，t-tau，p-tau181）の濃度を測定した。

バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法及び免疫測定法（酵素免疫測定法［ELISA］，Simoa）を用いて，Aβ42/40 比及び p-tau181 の血漿中濃度を測定した。

ファーマコゲノミクス

スクリーニング Visit の Tier 2 に血液検体を採取した。*APOE4* の保因状況（*APOE4* キャリア［ヘテロ接合型又はホモ接合型］又はノンキャリア）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。*APOE4* の遺伝子型（ヘテロ接合型又はホモ接合型）の情報は，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するために使用し，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アミロイド関連画像異常（ARIA）の発現に及ぼす影響についても評価した。

安全性

投与期間中，評価スケジュールに従って，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（収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍，呼吸数，体温並びに体重），心電図検査及び身体所見の検査結果に基づき安全性を評価した。本治験に特有の安全性評価として，脳 MRI 検査及びコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を含めた。

有害事象：

治験薬又は治験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず，同意取得から最終 Visit（Core Study の Visit 42）までに発現した全ての有害事象を収集した。重篤な有害事象は，治験薬の最終投与から 3 ヵ月後まで又は最終 Visit までのいずれか長いほうの期間，収集した。有害事象の評価では，治験薬の投与中止後に臨床評価の規定 Visit で来院する被験者も対象とした。治験責任医師又は治験分担医師は，全ての被験者の C-SSRS の結果を確認し，有害事象として取り扱うか否かを判断した。

脳 MRI で確認されたアミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留（ARIA-E），脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症又は新たな脳微小出血，注入に伴う反応（National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI-CTCAE］Grade を問わない），その他の過敏症反応，C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5 に対する「はい」の回答を，本治験に特有の有害事象として取り扱った。

注入に伴う反応（投与後 24 時間以内に発現）を注目すべき有害事象として規定した。注入に伴う反応の重症度を，NCI-CTCAE version 4.0 のアレルギー/過敏症反応/サイトカイン放出の重症度分類に従って分類した。

また，有害事象，身体所見及び臨床検査結果に基づき，過敏症反応の発現をモニタリングした。

身体所見：

スクリーニング時に身体所見の一式検査を実施した。無作為化後期間中，定期的な身体所見には，心血管系，呼吸器系及び神経系の検査を含めた。眼，耳，鼻，咽喉，その他の身体状態を簡潔に調査することにより，健康状態を評価した。泌尿生殖器の検査は，この領域に関連する臨床症状がある場合のみ実施した。

心電図検査：

計画どおりに心電図検査を実施した。Fridericia 式による補正 QT（QTcF）が基準値から逸脱している場合には，心電図検査を追加で 2 回実施し，計 3 回の心電図検査結果による評価を可とした。心電図検査で異常が認められ，有害事象の基準に該当する場合には，当該心電図検査異常を有害事象として記録した。

MRI 検査：

アミロイド関連画像異常-出血（ARIA-H；脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症又は脳出血）のうち，無症候性の脳微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者は治験を継続し，規定 Visit 以外の追加 MRI によるフォローアップは不要とした。症候性の有無にかかわらず，単発性の脳出血（最大直径が 10 mm 超）又は多発性（10 ヵ所超）の脳微小出血が認められた被験者，並びに症候性の脳微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者に対しては，治験薬の投与を中断し，MRI での徴候が最初に確認された Visit から約 30 日後に規定外 Visit の安全性評価（MRI 検査を含む）を実施した。この規定外 Visit 以降は治験実施計画書に記載した手順に従うこととした。当該事象が消失/安定した場合は治験薬投与を再開できることとし，残りの治験期間，治験薬を投与することとした。ARIA-H のうち，症候性の脳微小出血，症候性の脳表ヘモジデリン沈着症，並びに脳出血により治験薬投与を中断した場合の投与再開は Core Study 及び OLE 期を通じて計 2 回までとし，3 回目の ARIA-H が確認された場合は治験薬投与を中止することとした。また，多発性（10 ヵ所超）の脳微小出血により治験薬投与を中断した被験者で，投与再開後に新たな微小出血が確認された場合は，治験薬投与を中止することとした。

無症候性かつ MRI 画像上軽度の ARIA-E が確認された被験者は，治験を継続することとした。これらの被験者では，MRI での徴候が最初に確認された日から約 30 日後，約 60 日後及び約 90 日後に安全性評価のための規定外 Visit を設定し，MRI を実施し，その後は，評価スケジュールに従うこととした。ARIA-E が画像上で悪化せず，無症候性のままであることが確認された場合は，治験薬投与を継続することとした。ARIA-E が画像上で悪化（中等度又は重度）又は症候性となった場合には，治験実施計画書に規定した手順に従うこととした。

治験期間中（Core Study 及び OLE 期）のいずれかの時期に ARIA-H と ARIA-E の両事象が発現し，治験薬投与を中断した被験者では，3 回目に発現したいずれかの事象（ARIA-H 又は ARIA-E）が休薬又は中止基準に該当する場合は，治験薬の投与を中止することとした。

C-SSRS：

自殺の評価には，C-SSRS を用いた。自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に「はい」と回答した，あるいは自殺行動に関する質問のいずれかに「はい」と回答した場合には，外部の精神科医による精神医学的評価を追加で実施し，被験者の臨床モニタリング方法を決定することとした。治験責任医師又は治験分担医師は，治験依頼者のメディカルチームと協議の上，被験者の治験への継続参加の可否を判断することとした。

免疫原性：

治験責任医師（又は治験分担医師）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，これらの臨床評価に基づいて治験薬の投与中止，又は次回投与前の予防的投薬の要否を判断することとした。

抗レカネマブ抗体：
全ての被験者を対象に，投与期間中の治験薬投与前，早期中止 Visit（該当する場合）及びフォローアップ Visit に抗レカネマブ抗体（以下，ADA）測定用の血液検体を採取した。なお，ADA は随時測定した。安全性評価の詳細は，治験実施計画書に示した。

その他
EQ-5D-5L，QOL-AD 及び ZBI を用いて，ベースライン時及び各規定 Visit（6 ヵ月ごと）に HRQoL 及び介護負担度を評価した。

2.7.6.5.1.8 解析手法
全ての統計解析は，Core Study のデータベースの固定（2022 年 9 月 13 日）並びに開鍵後に治験依頼者又は指名された者が行った。解析には，統計解析システムの version 9.4 以上を用いた。解析計画の詳細は，添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9 に示した。

エンドポイント
主要エンドポイント：
- 投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量:

投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量の主解析では，最大の解析対象集団+（Intent to Treat Full Analysis Set+，以下，FAS+）を対象に，経時的反復測定データに対する混合モデル（MMRM）を用いてレカネマブ 10 mg/kg 隔週群及びプラセボ群間で比較した。この MMRM には，CDR-SB のベースライン値を共変量として，投与群，評価時点，無作為化時の層別因子（疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEI 及び/又はメマンチン］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，地域［北米，オーストラリアを含む欧州，中国を除くアジア太平洋地域］），CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。

重要な副次エンドポイント：
- 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量
- 投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量
- 投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量
- 投与後 18 ヵ月における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量

その他の副次エンドポイント：

- 有害事象の発現率，並びにバイタルサイン，心電図，臨床検査，自殺傾向の評価及び安全性 MRI 評価における変化
- 血清中のレカネマブの母集団薬物動態パラメータ（AUC，C_{av} を含むがこれらに限定しない）

バイオマーカーのエンドポイント：

- 投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量，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を指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量
- 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によって評価した陰性化例の割合
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化とアミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量の変化との相関
- 投与後 13 及び 18 ヵ月での皮質灰白質全体 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} 全体タウ蓄積量を指標とした脳内タウ蓄積量のベースラインからの変化量
- 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）の変化との相関
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化とタウ PET SUVr 及び Tau^{IQ} 全体タウ蓄積量の変化との相関
- 投与後 12 及び 18 ヵ月における血中及び CSF 中バイオマーカー（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-tau［p-tau181 を含むがこれに限定しない］）のベースラインからの変化量
- 脳内 Aβ 蓄積量（アミロイド PET）の変化と血中及び CSF 中バイオマーカー（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）の変化との相関
- 脳内タウ蓄積量（タウ PET）の変化と血中及び CSF 中バイオマーカー（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）の変化との相関
- 血漿中 Aβ42/40 比の変化と血漿中 p-tau（p-tau181 を含むがこれに限定しない）との相関
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化と血中及び CSF 中バイオマーカー（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）の変化との相関
- 投与後 6，12 及び 18 ヵ月における vMRI を用いた MRI の形態的指標（海馬体積を含む）のベースラインからの変化量
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL，modified iADRS）の変化と vMRI バイオマーカーの変化との相関

探索的エンドポイント：

- 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
- 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）
- 治療期の 18 ヵ月間における CDR スコアの悪化までの期間（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）
- レカネマブの暴露に関する薬物動態パラメータと，血中及び CSF 中バイオマーカー，安全性評価項目，並びに有効性評価項目（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL 及び modified iADRS を含む臨床評価指標の変化）との相関
- 投与後 18 ヵ月における EQ-5D-5L，QOL-AD 及び ZBI のベースラインからの変化量
- 早期 AD 患者の被験者特性，共存疾患，治療及び関連費用の評価，並びにベースライン時，治験登録前，治験参加中（Core Study 及び OLE 期），治験終了後のスタディパートナーの負担度の評価

解析対象集団

- 無作為化された集団：治験薬が無作為に割り付けられた被験者の集団とした
- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬が割り付けられ，かつ投与された被験者の集団とした。臨床検査，バイタルサイン，又は ECG の各評価項目の解析には，それぞれ当該評価項目の治験薬投与後のデータを一点以上有する被験者集団を用いた。ベースラインからの変化量の算出には，当該ベースラインデータを有する被験者集団を用いた。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
- FAS+：無作為化後に治験薬が投与され，主要エンドポイントの評価が可能なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした
- 最大の解析対象集団（Intent to Treat FDA Full Analysis Set，以下，FAS）：無作為化後に治験薬が投与され，主要エンドポイントの評価が可能なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした。ただし，COVID-19 パンデミック中（2020 年 3 月 1 日～2020 年 7 月 31 日）に 6 週間（42 日，すなわち連続する 3 回の投与に該当）以上，治験薬の投与が停止された実施医療機関で，当該停止期間終了よりも前に無作為化された被験者は本集団から除外した。なお，ベースライン時は治験薬の初回投与前の直近の測定時点と定義した
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS の部分集団を構成し，本治験の最初の 6 ヵ月間で 3 回以上連続して治験薬を投与できなかった被験者を除外した集団とした
- PK 解析対象集団：治験薬の投与記録とともに，定量可能なレカネマブの血清中濃度データ又は CSF 中濃度データを一点以上有する被験者集団とした
- PD 解析対象集団：治験薬が投与され，1 つ以上の薬力学パラメータを算出することが可能なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした

症例数の設定根拠

本治験の症例数は，有効性の主要エンドポイント（投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量）のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との群間比較予測に基づき算

出した。201 試験（BAN2401-G000-201）のデータより，プラセボ群での投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量の標準偏差は 2.031，10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との群間差は 0.373 とそれぞれ推定した。したがって，本治験の投与後 18 ヵ月における脱落率を 20%と仮定した場合，プラセボ群 783 例及び 10 mg/kg 隔週群 783 例の計 1566 例を対象に 2 標本 t 検定（有意水準両側 α=0.05）を実施したときの検出力は 90%となる。なお，COVID-19 パンデミックにより 3 回以上連続して治験薬を投与できなかった被験者が約 200 例存在していることを考慮し，無作為化例数は米国食品医薬品局（FDA）との合意に基づき，90%の検出力を保持するため約 200 例を追加し，合計約 1766 例とした。被験者集団について，本治験の検出力の算出に用いた過去の治験データとの一致性を確保するため，無作為化例全体の約 70%が *APOE4* キャリアとなるよう被験者を割り付けることとした。

中間解析

中間解析は計画せず，実施していない。

2.7.6.5.2 結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

本治験参加のためスクリーニングを実施された 5967 例のうち，4172 例はスクリーニング脱落し，1795 例が無作為化された。スクリーニング脱落した 4172 例のうち，3555 例（59.6%）は選択/除外基準への抵触，201 例（3.4%）は同意撤回，388 例（6.5%）はその他の理由により脱落した。無作為化された 1795 例の全例（100%）に治験薬が投与された（プラセボ群 897 例［100%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例［100%］）。

1795 例のうち，プラセボ群 757 例（84.4%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 729 例（81.2%）が Core Study を完了した。治験中止例の中止理由は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で類似しており，同意撤回及び有害事象が多かった。

治験実施計画書からの重大な逸脱は，添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.2.1 に示した。このうち，国内の実施医療機関（Site 3006）で発生した逸脱については，添付資料 5.3.5.1.4 の 9.6.3.2 項及び添付資料 5.3.5.1.9（Report of the deviations for site 3006 BAN2401-G000-301）に示した。

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

主要エンドポイント

投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量：

投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群–プラセボ群，以下同様）は–0.451 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が示され（27.1%抑制，*P*=0.00005），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた。

10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が示された（いずれの評価時点とも *P*<0.01）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

重要な副次エンドポイント

アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量：

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，ベースラインのセンチロイドスケールの平均値は 77.9 であったが，治験終了時（投与後 18 ヵ月）には 23.0 となり，アミロイド陽性の閾値である 30 を下回った。

MMRM による解析（プラセボ群 344 例，10 mg/kg 隔週群 354 例）の結果，10 mg/kg 隔週投与は投与後 3 ヵ月以降の全ての評価時点で，プラセボ投与と比較して脳内 Aβ 蓄積量を有意に減少させた（*P*<0.00001）。

投与後 18 ヵ月におけるセンチロイドスケールの変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群で–55.5，プラセボ群で 3.6 であり（当該変化量［調整済み平均］の群間差：–59.1［*P*<0.00001］），10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して脳内 Aβ 蓄積量の有意な減少が認められた。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量：

投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–1.442 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示され（25.8%抑制，*P*=0.00065），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた。

10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.05，それ以降はいずれも *P*<0.001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大する傾向にあった。

ADCOMS のベースラインからの変化量：

投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–0.050 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADCOMS の悪化抑制が示され（23.5%抑制，*P*=0.00002），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた。

10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADCOMS の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量：

投与後 18 ヵ月における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 2.016 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示され（36.6%抑制，*P*<0.00001），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた。

10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ

群と比較して高度に有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.0001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

バイオマーカー

アミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量：

本項では，アミロイド PET サブスタディでアミロイドトレーサーとしてフロルベタベン又はフロルベタピルを使用した集団を対象とした解析結果のみを示した。

トレーサーとしてフロルベタベンを使用した集団（プラセボ群 306 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 312 例）では，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–0.323 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。

トレーサーとしてフロルベタピルを使用した集団（プラセボ群 40 例，10 mg/kg 隔週群 42 例）では，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–0.357 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。

いずれのトレーサーを用いた結果でも，10 mg/kg 隔週群では，投与後 3 ヵ月（*P*<0.00001）の早期及びそれ以降の全ての評価時点（*P*<0.0000l）において，プラセボ群と比較して高度に有意なアミロイド PET SUVr の減少が認められた。

アミロイド陰性化例の割合：

アミロイド PET センチロイドスケールに基づく陰性化例の割合について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では投与後 3 ヵ月の早期（プラセボ群 0.8%，10 mg/kg 隔週群 5.5%，*P*=0.00232）から投与後 18 ヵ月までの全ての評価時点でプラセボ群に対する有意な差が示された。投与後 18 ヵ月におけるセンチロイドスケールに基づく陰性化例の割合は，プラセボ群（0.6%）と比較して 10 mg/kg 隔週群（60.4%）で有意に高かった（*P*<0.00001）。

タウ PET SUVr のベースラインからの変化量：

側頭葉，内側側頭葉，側頭葉超の 3 つの複合領域では，AD 疾患過程の初期段階でタウ蓄積が認められることが知られている。これら 3 領域での，投与後 18 ヵ月におけるタウ PET SUVr を指標とした脳内タウ蓄積量のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は，内側側頭葉 ROI–0.068（*P*=0.00237），側頭葉超 ROI–0.071（*P*=0.01195），側頭葉 ROI–0.065（*P*=0.01619）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また，この差は投与後 13 ヵ月から認められた。

プラセボ群及び 10 mg/kg 隔週群のいずれでも，ベースライン時のタウ PET SUVr は他の脳領域と比較してこれらの側頭葉領域で最も高かった。

投与後 18 ヵ月における全体タウ蓄積量，並びに後頭葉 ROI，頭頂葉 ROI，帯状回 ROI，前頭葉 ROI 及び皮質灰白質全体 ROI の脳内タウ蓄積量のベースラインからの変化量に関して，有意な結果は認められなかった。

アミロイド PET とタウ PET との相関関係：

投与後 18 ヵ月時点のアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少は，3 つの側頭葉領域におけるタウ PET SUVr を指標とした脳内タウ蓄積量の減少と有意に相関していた（側頭葉超 ROI：Pearson の相関係数=0.219，*P*=0.00190，内側側頭葉 ROI：Pearson の相関係数=0.247，*P*=0.00042，側頭葉 ROI：Pearson の相関係数=0.193，*P*=0.00644）。

なお，全体タウ蓄積量，並びに後頭葉 ROI，頭頂葉 ROI，帯状回 ROI，前頭葉 ROI 及び皮質灰白質全体 ROI における脳内タウ蓄積のベースラインからの変化量に，有意な相関は認められなかった。

血漿中及び CSF 中バイオマーカーのベースラインからの変化量：

血漿中バイオマーカー

投与後 18 ヵ月における血漿中 Aβ42/40 比のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 0.007（*P*<0.00001）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。同様に，投与後 18 ヵ月における血漿中 p-tau181 及びグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は，それぞれ-0.776（*P*<0.00001）及び–83.983（*P*<0.00001）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

CSF 中バイオマーカー

投与後 18 ヵ月における CSF 中 Aβ(1-42)のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 289.824（*P*<0.00001）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。同様に，投与後 18 ヵ月における CSF 中 p-tau181，t-tau 及びニューログラニンのベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は，それぞれ–28.464（*P*<0.00001），-124.929（*P*<0.00001）及び–89.660（*P*<0.00001）であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

アミロイド PET と CSF 及び血漿中バイオマーカーとの相関関係：

投与後 18 ヵ月時点では，アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加と被験者レベルで相関していた（Pearson の相関係数=–0.298，*P*<0.00001）。血漿中 p-tau181，t-tau 及び NfL との相関関係，並びにアミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量と CSF 及び血漿中バイオマーカーとの相関関係についても，同様の傾向であった。

タウ PET と CSF 及び血漿中バイオマーカーとの相関関係：

タウ PET SUVr を指標とした脳内タウ蓄積量の減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加と被験者レベルで相関していた。血漿中 p-tau181 及び NfL との相関関係についても，同様の傾向であった。

血漿中 Aβ42/40 比と p-tau との相関関係：

投与後 18 ヵ月時点では，血漿中 Aβ42/40 比を指標とした脳内 Aβ クリアランスに対する治療

効果が高いほど，血漿中 p-tau181 に対する治療効果は高かった（Pearson の相関係数=–0.180，*P*<0.00001）。

vMRI による形態的指標のベースラインからの変化量：

投与後 18 ヵ月における海馬体積の変化量（調整済み平均）は，プラセボ群–207.98 mm^3，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群–188.94 mm^3 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な萎縮抑制が示された（*P*=0.00519）。*APOE4* 保因状況別の結果では，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（プラセボ群–220.28 mm^3，10 mg/kg 隔週群–211.93 mm^3，*P*=0.35680［以下同順］）及びノンキャリア（–182.67 mm^3，–160.40 mm^3，*P*=0.08325）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（-235.07 mm^3，–182.99 mm^3，*P*=0.00224）でプラセボ群に対する萎縮抑制が最も大きく，かつ有意であった。

10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して，全脳体積及び皮質厚の減少，並びに広範囲にわたる側脳室の拡大が示された。なお，これらの変化がレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与による炎症抑制（すなわち，偽萎縮）によるものか，真の萎縮によるものかは不明である。

探索的エンドポイント

治療期の 18 ヵ月間における CDR スコアの悪化までの期間：

18 ヵ月間の投与における CDR スコアの次段階以降への悪化について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.572～0.833，*P*=0.00011）であり，レカネマブ投与により病態進行リスクは 31%減少した。なお，CDR スコアの次段階以降への悪化までの期間は，無作為化から CDR スコアが悪化するまでの期間（すなわち，連続した 2 回の Visit で CDR スコアがベースラインから 0.5 以上悪化した場合の，最初に悪化が認められた Visit までの期間）と定義した。

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：

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（調整済み平均）の群間差は 3.157 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な modified iADRS の悪化抑制が示され（30.2%抑制，*P*=0.00001），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた。

10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な modified iADRS の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.0001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

EQ-5D-5L，QOL-AD 及び ZBI のベースラインからの変化量：

EQ-5D-5L を指標とした被験者の QOL 評価（被験者自身による評価）のうち，投与後 18 ヵ月における Health Today（あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください）スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 2.017 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な低下抑制が示された（49.1%抑制，*P*=0.00383）。被験者の Health Today スコアのスタディパートナーによる評価，並びにスタディパートナーの

Health Today スコアのスタディパートナー自身による評価について，投与後 18 ヵ月におけるベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 0.286 及び–0.448 であり，10 mg/kg 隔週群においてプラセボ群に対する有意な低下抑制は示されなかった（プラセボ群に対する低下抑制率はそれぞれ 7.2%［*P*=0.68982］及び–21.0%［*P*=0.44396］）。

QOL-AD を指標とした被験者の QOL 評価（被験者自身及びスタディパートナーによる評価）について，投与後 18 ヵ月における Total Score のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差はそれぞれ 0.657 及び 0.535 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な QOL 低下の抑制が示された（それぞれ 55.6%抑制［*P*=0.00231］及び 22.9%抑制［*P*=0.02558］）。

ZBI を指標としたスタディパートナーの介護負担度について，投与後 18 ヵ月の Total Score のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–2.211 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な負担度増大の抑制が示された（38.4%抑制，*P*=0.00002）。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の暴露状況

暴露期間の中央値は，プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれも 18.03 ヵ月であった。被験者ごとの暴露期間を合計した総暴露期間（人年）は，プラセボ群（1232.99 人年）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（1177.92 人年）で類似していた。

2.7.6.5.2.3.2 有害事象

有害事象の概要

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の全体の発現率は，プラセボ群（81.9%［735/897 例］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88.9%［798/898 例］）で同程度であった。高度の TEAE 及び重篤な TEAE の発現率も，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であった。

治験薬の用量調節（投与中止，休薬又は注入途中の中断）に至った TEAE の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（24.4%［219/898 例］）と比較してプラセボ群（10.6%［95/897 例］）で低かった。この理由は，ARIA-E 及び注入に伴う反応の管理方法に従って投与中断したためと考えられ，これらの TEAE の発現はプラセボ群で少なかった。

注目すべき有害事象のうち，注入に伴う反応及び ARIA の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群と比較してプラセボ群で低かった。注目すべき有害事象の注入に伴う反応及び ARIA を除いた発現率 5%以上の TEAE は，投与群間で類似していた。

2.7.6.5.2.3.2.1 有害事象の解析

重症度

概して TEAE の多くは，重症度が軽度又は中等度であった。高度の TEAE は，プラセボ群 61 例（6.8%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 67 例（7.5%）に認められた。

治験薬との因果関係

治験薬と因果関係のある TEAE（副作用）の全体の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群

（44.7%［401/898 例］）と比較してプラセボ群（22.0%［197/897 例］）で低かった。

死亡

プラセボ群 7 例（0.8%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6 例（0.7%）が死亡した。死亡に至った副作用は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（11.3%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（14.0%）で同程度であった。

両群で 3 例以上に認められた重篤な TEAE は，心房細動（プラセボ群 3 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6 例，以下同順），肺炎（3 例，3 例）及び硬膜下血腫（3 例，3 例）であった。

重篤な TEAE の多くは 2 例以下に認められた。

器官別大分類（SOC）別の主な重篤な TEAE（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で発現率 2%以上かつプラセボ群より発現率が高かった事象）は，心臓障害（プラセボ群 1.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.1%，以下同順），感染症および寄生虫症（1.0%，2.1%），神経系障害（1.7%，3.3%）及び傷害，中毒および処置合併症（2.1%，3.5%）であった。

いずれかの投与群に数値上の不均衡がわずかに認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.2.1）。SOC「心臓障害」の主な有害事象（基本語［PT］）は心房細動（プラセボ群 0.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.7%，以下同順）及び狭心症（0%，0.7%）であり，発現率は低いもののレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多く認められた。

重篤な副作用の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（2.7%）と比較してプラセボ群（0.6%）で低かった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のみで認められた重篤な副作用の注入に伴う反応（1.2%），ARIA-E（0.8%），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（0.2%）及び脳出血（0.2%）を除き，重篤な副作用はいずれかの投与群の 1 例のみに認められた。

治験薬投与後に発現した重要な臨床検査値異常

重篤な TEAE と判断された臨床検査値異常の発現率は，プラセボ群（0.8%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（0.9%）で同程度であった。

用量調節に至った有害事象

用量調節に至った TEAE の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群と比較してプラセボ群で低かった。

このうち，投与中止に至った TEAE はプラセボ群 28 例（3.1%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 64 例（7.1%）に，休薬に至った TEAE はプラセボ群 71 例（7.9%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 175 例（19.5%）に認められた。このプラセボ群との差には，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多く認められた注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H に対する投与中止/休薬の規定が関連していると考えられる。

注入途中に中断に至った TEAE の発現率も，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（2.4%［22 例］）と比較してプラセボ群（1.2%［11 例］）で低かった。これは，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で注入に伴

う反応の発現率が高かったためと考えられる。

注目すべき有害事象

注入に伴う反応，治験薬と関連のある皮疹，治験薬と関連のあるその他の過敏症反応，ARIA-E，ARIA-H，自殺行動及び自殺念慮を注目すべき有害事象と定義した。

注目すべき有害事象の全体の発現率は，プラセボ群 17.4%（156 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 42.2%（379 例）であった。注入に伴う反応，皮疹，その他の過敏症反応，ARIA-E 及び ARIA-H の発現は，いずれもレカネマブ 10 mg/kg 隔週群と比較してプラセボ群で少なく，発現した事象の多くは治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

注入に伴う反応：

注入に伴う反応の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（26.4%［237/898 例］）と比較してプラセボ群（7.4%［66/897 例］）で低かった。注入に伴う反応が認められた被験者の多くで，当該事象の発現は 1 回のみであった（プラセボ群 43/66 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 154/237 例）。注入に伴う反応の多く（プラセボ群 26/66 例［39.4%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 178/237 例［75.1%］）は，初回投与時に発現した。注入に伴う反応の多くは，重症度が軽度又は中等度であり，また，NCI-CTCAE Grade の Grade 1（プラセボ群 41 例［4.6%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 78 例［8.7%］，以下同順）及び Grade 2（25 例［2.8%］，149 例［16.6%］）であった。

Grade 3 又は 4 の注入に伴う反応は，プラセボ群では認められなかった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 898 例中 6 例（0.7%）及び 898 例中 1 例（0.1%）にそれぞれ Grade 3 及び 4 の注入に伴う反応が認められた。高度の注入に伴う反応が認められた被験者は 7 例（0.8%）であり，全例がレカネマブ 10 mg/kg 隔週群であった。

アミロイド関連画像異常：

＜ARIA-E＞

ARIA-E の全体の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（12.6%［113/898 例］）と比較してプラセボ群（1.7%［15/897 例］）で低かった。ARIA-E による投与中止例は，プラセボ群 0 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例中 14 例（1.6%）であり少なかった。

ARIA-E の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（プラセボ群 0.3%［1/286 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5.4%［15/278 例］，以下同順）と比較して，*APOE4* キャリア（2.3%［14/611 例］，15.8%［98/620 例］）で高かった。*APOE4* キャリアのうち，ARIA-E の発現率は，ヘテロ接合型キャリア（プラセボ群 1.9%［9/478 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 10.9%［52/479 例］，以下同順）と比較して，ホモ接合型キャリア（3.8%［5/133 例］，32.6%［46/141 例］）で高かった。

ARIA-E の多くは，画像上軽度（プラセボ群 60.0%［9/15 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 32.7%［37/113 例］，以下同順）又は中等度（40.0%［6/15 例］，58.4%［66/113 例］）であった。画像上重度の ARIA-E はプラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 113 例中 9 例（8.0%）に認められた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E の画像上の重症度は，*APOE4* ホモ接合型キャリア（中等度 71.7%［33/46 例］，重度 15.2%［7/46 例］）と比較して，*APOE4* ノンキャリア（中等度 60.0%［9/15 例］，重度 0%）又は *APOE4* ヘテロ接合型キャリア

（中等度 46.2%［24/52 例］，重度 3.8%［2/52 例］）で低かった。

症候性 ARIA-E の発現率は，プラセボ群 0%及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.8%（25/898 例）であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた臨床上中等度の症候性 ARIA-E の発現率は，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（0.4%［2/479 例］）又は *APOE4* ノンキャリア（1.1%［3/278 例］）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（5.0%［7/141 例］）で高かった。ARIA-E の随伴症状は，個別の TEAE として治験データベースへ収集されず，症例報告書内で ARIA-E の随伴症状として収集された。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 2 例以上に認められた随伴症状（PT）は，頭痛（12 例［1.3%］），錯乱状態（4 例［0.4%］），浮動性めまい及び悪心（各 3 例［0.3%］）であった。

両群とも大部分の被験者に ARIA-E の再発は認められず，2 回目の ARIA-E が認められた被験者はプラセボ群 1 例（0.1%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 28 例（3.1%）であった。3 回目の ARIA-E は，プラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 4 例（0.4%）に認められた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例（0.1%）には，ARIA-E が 4 回認められた。

ARIA-E の大部分は，発現後 4 ヵ月までに消失した（81%）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた 113 例の初回の ARIA-E は全て消失した。プラセボ群で認められた 15 例の初回の ARIA-E は，12 例では消失し，3 例では継続中であった。

＜ARIA-H＞

ARIA-H の全体の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（17.3%［155/898 例］）と比較してプラセボ群（9.0%［81/897 例］）で低かった。一方，治験期間中に 1 度も ARIA-E を発現しなかった被験者で認められた ARIA-H（以下，ARIA-H 単独）の発現率はプラセボ群（7.8%［70/897 例］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.9%［80/898 例］）で同程度であった。ARIA-E に併発する ARIA-H は，プラセボ群 9 例（1.0%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 74 例（8.2%）に認められた。

APOE4 ノンキャリアの ARIA-H 単独の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群と比較してプラセボ群で低かったが，*APOE4* 遺伝子型（ヘテロ接合型又はホモ接合型）別の ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であった。

投与中止に至った ARIA-H の発現率は，プラセボ群 0.2%及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.0%であった。

重篤な TEAE と判断された ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群 0.1%（1 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.6%（5 例）であった。重篤な ARIA-H の発現率は，*APOE4* ホモ接合型キャリア（プラセボ群 0%［0/133 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.4%［2/141 例］，以下同順）と比較して，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（0%［0/478 例］，0.2%［1/479 例］）及び *APOE4* ノンキャリア（0.3%［1/286 例］，0.7%［2/278 例］）で低かった。

ARIA-H の多くは，画像上軽度（プラセボ群 73/897 例［8.1%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 97/898 例［10.8%］，以下同順）又は中等度（5/897 例［0.6%］，26/898 例［2.9%］）であった。画像上重度の ARIA-H は，プラセボ群 3 例（0.3%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 32 例（3.6%）に認められ，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた画像上重度の ARIA-H の多くは，10 ヵ所超の脳微小出血（25/898 例［2.8%］）であった。画像上の重症度について，ARIA-H のサブカテゴリ全てで，同様の傾向が認められた。

両群とも ARIA-H の多くは無症候性であり，ARIA-H のサブカテゴリ（脳出血，脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症）においても同様であった。症候性 ARIA-H は，プラセボ群の 897 例中 2 例（0.2%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 898 例中 13 例（1.4%）に認められた。

＜ARIA-E に併発する ARIA-H＞

ARIA-E に併発する ARIA-H の全体の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.2%［74/898 例］）と比較してプラセボ群（1.0%［9/897 例］）で低かった。

ARIA-E に併発する ARIA-H の発現率は，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（プラセボ群 1.0%［5/478 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5.4%［26/479 例］，以下同順）又は *APOE4* ノンキャリア（0.3%［1/286 例］，3.6%［10/278 例］）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（2.3%［3/133 例］，27.0%［38/141 例］）で高かった。

ARIA-E に併発する ARIA-H は治験薬投与後早期に発現し，その発現時期は ARIA-E と同様であった。一方，ARIA-H 単独は投与期間を通じて発現し，その発現時期はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群で同様であった。

2.7.6.5.2.3.3 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査の各パラメータに関するベースラインからのシフトに臨床的に重要な傾向はみられなかった。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。

2.7.6.5.2.3.4 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

いずれのバイタルサインパラメータも平均変化量の推移に重要な傾向はみられず，投与群間で大きな違いはなかった。

心電図

心電図パラメータの平均値は概ね一定であり，プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の平均値の推移に，臨床的に重要な変化はみられなかった。

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

自殺者はいなかった。自殺未遂例は，プラセボ群 0 例及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例（0.1%）であった。なお，C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に「はい」と回答した被験者はいなかった。治験期間中に自殺念慮に関する質問 1～3 へ「はい」と回答した被験者は少なく，当該被験者の割合はプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であり，レカネマブ投与による自殺念慮の可能性の増加は示唆されていない。

抗レカネマブ抗体及び抗レカネマブ中和抗体

ベースライン時の抗レカネマブ抗体及び抗レカネマブ中和抗体：

ベースライン時の ADA 陽性率（ベースライン時の ADA 測定が得られた全投与例のうち，ベ

ースライン時に ADA 陽性を示した投与例［プラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群］の割合と定義）は 5.0%であり，プラセボ群（5.1%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（4.9%）で同程度であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 1 例（2.3%）では，ベースライン時の最大 ADA 抗体価が 2000 以上であった。

ベースライン時に ADA 陽性であったプラセボ群 46 例中 3 例（6.5%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 44 例中 2 例（4.5%）に抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）陽性が認められたが，その発現割合は小さく，投与群間で同程度であった。ベースライン時の中和抗体陽性率は 0.3%であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 1 例（抗体価 270 以上）を除き，いずれの被験者にも抗体価 10 以上は認められなかった。

ベースライン後の抗レカネマブ抗体（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のみ解析実施）：

＜発現率＞

884 例中 49 例（5.5%）に治験薬投与後に発現した ADA 陽性が認められ，884 例中 429 例（48.5%）は ADA 陰性（確定），884 例中 406 例（45.9%）は ADA 陰性（不確定）であった。ADA 陰性（不確定）例を分母から除いた場合，治験薬投与後の ADA 陽性率は 49/（49+429）=10.3%であった。

＜抗体価＞

ADA の抗体価は低く（最大抗体価の第 1 四分位数及び第 3 四分位数はそれぞれ 16 及び 400 であり，3 例が 2000 以上），経時的に減少する傾向が認められた。

＜Induced/Boosted＞

Treatment-boosted ADA 陽性の被験者は少なかった。治験薬投与後に ADA 陽性が認められた 49 例のうち，treatment-induced ADA 陽性は 43 例であり，treatment-boosted ADA 陽性は 6 例であった。

＜持続性＞

Treatment-induced ADA 陽性の多くは一過性の ADA 陽性（29/43 例［67.4%］）であり，その他は持続性の ADA 陽性（14/43 例［32.6%］）であった。

＜発現時期＞

ADA の多くは早期に発現した。Treatment-induced ADA 陽性 43 例のうち，多くは投与初期（30.2%）又は中期（51.2%）に ADA 陽性が認められた。

ベースライン後の中和抗体（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のみ解析実施）：

＜発現率＞

ADA 陽性例のうち，中和抗体陽性が認められた被験者はほとんどいなかった。49 例中 2 例（4.1%）に治験薬投与後に発現した中和抗体陽性が認められ，49 例中 47 例（95.9%）は中和抗体陰性（確定）であった。中和抗体陰性（未確定）の被験者はいなかった。

＜抗体価＞
中和抗体の抗体価は低く，1 例は 10 未満であった。

＜Induced/Boosted＞
Treatment-boosted 中和抗体は認められなかった。治験薬投与後に発現した 2 例の中和抗体は，いずれも treatment-induced 中和抗体であった。

＜持続性＞
1 例に一過性の中和抗体が認められた。1 例に持続性の中和抗体が認められた。

2.7.6.5.3 結論

本治験は，アミロイド蓄積が確認された早期 AD（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）患者を対象に治験薬を 18 ヵ月間投与する，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同臨床第 3 相検証試験として実施した。その結果，抗プロトフィブリル抗体療法が早期 AD 患者の疾患進行を緩徐にするとの仮説的概念を支持するデータが得られた。また，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与により，早期 AD 患者における臨床症状の悪化抑制及び脳内アミロイド蓄積の減少が示され，これに付随して，脳内タウ蓄積並びに血漿中及び CSF 中バイオマーカー（アミロイド，タウ，神経変性及び神経炎症関連バイオマーカー）に対する一貫した効果も認められた。

治験薬は，1795 例の無作為化例全例（プラセボ群 897 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例）に投与された。

本治験の主要目的は，早期 AD 患者を対象に投与後 18 ヵ月における 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ことであった。重要な副次エンドポイントは，投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内Aβ蓄積量，ADAS-Cog14，ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL の各ベースラインからの変化量であり，これらの検定は事前に規定した階層検定手順に従って実施した。

本治験では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与によりプラセボと比較して高度に有意な治療効果が示され，主要エンドポイント及び全ての重要な副次エンドポイントを達成した。レカネマブとプラセボとの治療効果の差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められ，その後，経時的に増大する傾向にあった。

<u>臨床的有効性及びバイオマーカー</u>
主要エンドポイント：

- 投与後 18 ヵ月における CDR-SB のベースラインからの変化量：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が認められた（27.1%抑制，当該変化量［調整済み平均］の群間差–0.451，*P*=0.00005）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した

重要な副次エンドポイント：

- 投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して高度に有意な脳内 Aβ 蓄積量の減少が認められた（当該変化量［調整済み平均］の群間差–59.1，*P*<0.00001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した
- 投与後 18 ヵ月における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，疾患進行に対する高度に有意かつ臨床的意義のある抑制効果が認められた（25.8%抑制，当該変化量［調整済み平均］の群間差–1.442，*P*=0.00065）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大する傾向にあった
- 投与後 18 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，疾患進行に対する高度に有意かつ臨床的意義のある抑制効果が認められた（23.5%抑制，当該変化量［調整済み平均］の群間差–0.050，*P*=0.00002）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した
- 投与後 18 ヵ月における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，疾患進行に対する高度に有意かつ臨床的意義のある抑制効果が認められた（36.6%抑制，当該変化量［調整済み平均］の群間差 2.016，*P*<0.00001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した

探索的エンドポイント：

- 18 ヵ月間の投与における CDR スコアの次段階以降への悪化について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.572～0.833，*P*=0.00011）であり，レカネマブ投与により病態進行リスクは 31%減少した

バイオマーカーエンドポイント：

- 投与後 12 及び 18 ヵ月におけるアミロイド（血漿中 Aβ42/40 比，CSF 中 Aβ[1-42]），タウ（血漿及び CSF 中 p-tau 181），神経変性（CSF 中 t-tau 及びニューログラニン），神経炎症（血漿中 GFAP）に関連するバイオマーカー：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，血漿及び CSF 中 NfL を除き，いずれのバイオマーカーの結果でもプラセボ群と比較して有意な改善が示された
- タウ PET：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，Braak 領域（内側側頭葉 ROI，側頭葉 ROI，側頭葉超 ROI）におけるタウ PET SUVr を指標とした脳内タウ蓄積量が，プラセボ群と比較して有意に減少した
- vMRI：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して海馬の総萎縮が有意に抑制された
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して側脳室拡大を伴う全脳体積及び皮質厚の減少が示された。これは偽萎縮と矛盾しない所見であった

安全性

レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の忍容性は良好であり，TEAE 及び重篤な TEAE の全体の発現率はプラセボ群と同程度であった。認められた TEAE の種類は，本治験の被験者集団と一貫していた：

- TEAE の全体の発現率は，プラセボ群（81.9%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88.9%）で同程度であった
- 注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の TEAE の発現率は，プラセボ群 80.2%及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 83.1%であり，本治験の被験者集団と一貫していた
- 重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（11.3%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（14.0%）で同程度であった
- 死亡率はプラセボ群（0.8%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（0.7%）で同程度であり，ARIA-E による死亡例はいなかった。プラセボ群で ARIA-H 脳出血による死亡が 1 例報告された
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた主な TEAE は，注入に伴う反応，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（ARIA-H 脳微小出血の PT），ARIA-E，頭痛及び転倒であった
- 注入に伴う反応は概して，重症度が軽度から中等度であり，初回治験薬投与時に発現した
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，Grade 3 及び 4 の注入に伴う反応がそれぞれ 6 例及び 1 例に認められ，いずれの被験者も治験実施計画書に従って以降の治験薬投与が中止された。これらの Grade 3 又は 4 の注入に伴う反応が認められた被験者のうち，6 例では初回の治験薬投与時に当該事象が発現した
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の ARIA-E の全体の発現率は 12.6%であり，*APOE4* 対立遺伝子の数に応じて当該発現率は高かった（*APOE4* ノンキャリア 5.4%，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 10.9%，*APOE4* ホモ接合型キャリア 32.6%）
- ARIA-E は概ね，画像上軽度から中等度（91%）であり，無症候性（78%）で，投与後 3 ヵ月以内に発現（71%）し，事象発現後 4 ヵ月以内に消失（81%）した。*APOE4* ヘテロ接合型キャリア及び *APOE4* ノンキャリアと比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリアで認められた ARIA-E は，画像上中等度又は重度が多かった
- 症候性 ARIA-E はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の被験者の 2.8%に認められ，主な随伴症状は，頭痛，錯乱状態，浮動性めまい及び悪心であった。中等度及び高度の症候性 ARIA-E を発現した被験者の割合は，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア及び *APOE4* ノンキャリアと比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリアで高かった
- ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群（7.8%［70/897 例］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.9%［80/898 例］）で同程度であった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，ARIA-H 単独は投与期間を通じて発現した
- ARIA-E に併発する ARIA-H の全体の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.2%［74/898 例］）と比較してプラセボ群（1.0%［9/897 例］）で低かった
- ARIA-H の全体の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（17.3%［155/898 例］）と比較してプラセボ群（9.0%［81/897 例］）で低かった

- 脳出血に対する *APOE4* 遺伝子型，ベースライン MRI 所見又は投与時期との明らかな関連性は認められなかった。脳出血（non-TEAE の 2 例を含む）は，プラセボ群の 897 例中 2 例及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 898 例中 6 例に認められた
- TEAE としての痙攣発作の発現率及び ARIA と痙攣発作の併発の発現率に投与群間で差はなかった
- 血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査の各パラメータに関するベースラインからのシフトに臨床的に重要な傾向はみられなかった。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
- ADA 陰性（不確定）例を除き，治験薬投与後に発現した ADA 陽性の発現率は 10.3%であった。ADA 陽性例のうち，中和抗体の発現率は 4.1%であった

以上，本治験の結果より，レカネマブは早期 AD に対する治療薬として良好なベネフィット・リスクバランスを有することが支持された。

2.7.6.6 BAN2401-G000-301 非盲検継続投与期（早期アルツハイマー病患者を対象にレカネマブの安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与期）

……（添付資料 5.3.5.1.5）

2.7.6.6.1 治験方法
2.7.6.6.1.1 治験概要

実施医療機関

多施設共同：184 施設（北米 97 施設，アジア太平洋地域 45 施設，欧州 42 施設，中国 0 施設）

公表文献

なし

治験期間

BAN2401-G000-301 試験（以下，本治験）は，Core Study 及び非盲検継続投与期（以下，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。

中間 synoptic CSR（sCSR）では，Core Study 又は OLE 期（実施中：2022 年 4 月 15 日のデータカットオフ）のいずれかの時点でレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を 1 回以上受けた被験者のデータを累積した。したがって，これらは本治験の全期間を通じたレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群（以下，レカネマブ群）の全被験者を併合したデータとなる（2.7.6.6.2 参照）。

中間 sCSR では，OLE 期でレカネマブ（10 mg/kg 隔週投与）を 6 ヵ月超えて投与された被験者数が限られており，有効性及びバイオマーカーに関する結論を導くことはできないため，これらのデータ解析は実施していない。有効性及びバイオマーカーのデータは，最終 sCSR に記載することとした。

治験のフェーズ

第 3 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 10 mg/kg（以下，レカネマブと略記）の長期安全性及び忍容性を評価する
- Core Study 終了時における Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB）を指標としたレカネマブの効果の，OLE 期を通じた長期的な持続性を評価する

探索的な目的：

- Core Study 終了時の Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks

（ADAS-Cog14），Alzheimer’s Disease Composite Score（ADCOMS），Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL），modified integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale（modified iADRS），European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level version（EQ-5D-5L），Quality of Life in Alzheimer’s Disease（QOL-AD），Zarit Burden Interview（ZBI），アミロイド陽電子放出断層撮影（アミロイド PET），タウ PET，血液及び脳脊髄液（CSF）バイオマーカー（ニューログラニン［CSF のみ］，ニューロフィラメント軽鎖［NfL］，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，総タウ［t-tau］，リン酸化タウ［p-tau；p-tau181 を含むがこれに限定しない］），並びに体積磁気共鳴画像法（vMRI）バイオマーカーに対するレカネマブの効果の，OLE 期を通じた長期的な持続性を探索的に評価する

- 早期 AD 患者を対象に，OLE 期の各アミロイド PET 評価時に視覚読影，standard uptake value ratio（SUVr）及びセンチロイドスケールによって確認される陰性化率（陽性から陰性への変換率）を指標に，レカネマブの長期的な効果を探索的に評価する
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL 及び modified iADRS）の変化と AD 病理にかかわるバイオマーカー（アミロイド PET，タウ PET，血液及び CSF 中の Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，血漿中 Aβ42/40 比，ニューログラニン，NfL，t-tau 及び p-tau181 を含むがこれらに限定されない）の相関を探索的に評価する
- 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>

本治験は，早期 AD 患者を対象に，レカネマブの安全性及び有効性を評価する多施設共同，国際共同治験であり，その構成は，Core Study（二重盲検，並行群間，プラセボ対照比較試験）と OLE 期から成る。経時的サブスタディはアミロイド PET，CSF バイオマーカー評価及びタウ PET の 3 つについて実施する。

Core Study に参加し，Core Study の治療期の最終 Visit（Visit 42［Week 79］）を完了した被験者は，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 期では全ての被験者に対して，レカネマブ（10 mg/kg）の隔週静脈内投与を 6 ヵ月以上実施した。ただし，Core Study のデータが固定され，割り付けられた治験薬の盲検性が解除されるまで，被験者及び治験関係者（実施医療機関及び治験チーム）は，Core Study で割り付けられた治験薬に対する盲検性を維持することとした。Core Study の総括報告書は，OLE 期の中間 sCSR とは別に作成されている。

OLE 期の全被験者に対し，最大 24 ヵ月（2 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の隔週静脈内投与を実施医療機関で行うこととした。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの状況を鑑み，各国，各地域のガイドラインに従って，レカネマブの静脈内投与を所定の時期に在宅で実施できることとした。なお，スウェーデンでは，OLE 期は最大 1 年間継続することとした。中間 sCSR のカ

ットオフ日以降に治験実施計画書が改訂され，投与期間は 48 ヵ月（4 年）に延長された。

OLE 期では，Core Study 期間中にアミロイド PET，タウ PET，又は CSF 経時的サブスタディの参加に同意した被験者は，これらのサブスタディ評価を継続することができることとした。

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，これらの被験者に対しては，早期中止 Visit（治験薬投与中止の決定から 7 日間以内）及びフォローアップ Visit（治験薬の最終投与から 3 ヵ月後）での検査等を行うこととした。本治験の終了は，OLE 期の最後の被験者の最終 Visit 又は最終評価が完了した時点となる。

2.7.6.6.1.2 症例数

データカットオフ時点で，Core Study を完了した 987 例のうち，964 例が OLE 期のレカネマブの隔週投与を継続中であった。

2.7.6.6.1.3 主な選択基準

- Core Study を完了した被験者
- 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スタディパートナーを有する者。スタディパートナーは被験者（本人）とは別に OLE 期参加への文書同意の取得を必須とする。スタディパートナーは CDR，CDR-SB，EQ-5D-5L，QOL-AD，ADCS MCI-ADL 及び ZBI の評価を実施する Visit に同席する必要がある
- 文書で OLE 期の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）。現地の法律，規制及び慣習に基づき，同意能力を欠く被験者の治験への参加を許容していない国（例：ドイツ及びスペイン）では，当該被験者は OLE 期に参加することはできない
- 治験実施計画書を全面的に遵守する意思及び能力がある者

2.7.6.6.1.4 被験薬の用量及び投与方法

レカネマブ製剤は，[redacted]のレカネマブ，[redacted]を含有する pH[redacted]の滅菌水溶液であり，1 本のガラスバイアルに 5 mL を含む製剤として供給した。又は，[redacted]非含有の製剤で，[redacted]のレカネマブ，[redacted]を含有する pH[redacted]の滅菌水溶液であり，1 本のガラスバイアルに 5 mL を含む製剤として供給された。

レカネマブは体重あたりの投与量として 10 mg/kg に設定した。レカネマブは生理食塩液に混合し，孔径 0.2 μM のインラインフィルターを通して，隔週で約 60 分間かけて点滴静脈内投与する。

Core Study で使用された製剤のロット番号：[redacted]

OLE 期で使用された製剤のロット番号：[redacted]

2.7.6.6.1.5 対照薬の用量及び投与方法

該当せず

2.7.6.6.1.6 治験期間

OLE 期：最大 2 年間，若しくは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の間継続することとした。なお，スウェーデンでは，OLE 期は最大 1 年間継続することとした。中間 sCSR のカットオフ日以降に治験実施計画書が改訂され，投与期間は 48 ヵ月（4 年）に延長された。

2.7.6.6.1.7 評価項目

本治験の Core Study（二重盲検［中国で無作為化された被験者のみ］）及び OLE 期は，現在も継続中である。中国で Core Study に無作為化割り付けされた被験者の盲検性は維持されている。臨床評価指標，その他の安全性及び健康関連 QOL（HRQoL）の評価は，治験実施計画書の評価スケジュールに従って 6 ヵ月ごとに実施することとした。重篤及び注目すべき有害事象を含む全ての有害事象の特定，評価，収集及び報告は，Core Study と同様に行うこととした。安全性評価のための磁気共鳴画像法（MRI）検査は，Core Study と同様に実施することとした。

<u>有効性</u>

Mini-Mental State Examination（MMSE），CDR-SB 及び ADAS-Cog14 は，AD の評価に用いることができる十分に確立された臨床的ツールである。Modified iADRS は，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL のスコアを組み合わせたコンポジットツールである。ADCOMS は，ADAS-Cog14（4 項目），MMSE（2 項目）及び CDR-SB（6 項目）から成るコンポジット臨床スコアである。有効性の評価は，投与開始以降は 6 ヵ月ごとに行い（可能な限り朝に実施），以下の順序で実施することとした。MMSE，CDR-SB 及び ADAS-Cog14 は全て同一評価日に実施することとした。EQ-5D-5L，QOL-AD，ADCS MCI-ADL 及び ZBI は，ADAS-Cog14 の評価後に実施することとした。

<u>薬物動態</u>

血清中薬物動態解析用の血液検体を収集した。

<u>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</u>

アミロイドアイソフォーム，タウ及び他のタンパク質バイオマーカー（例：NfL）等の AD の新規バイオマーカー候補と AD 診断及び脳内アミロイド蓄積との関連性を評価するため，被験者から血液検体を収集した。同様に，被験者の薬物動態及び薬力学的反応性，治療反応性，被験者の層別因子又はレカネマブと関連のある有害事象発現の予測に有用と考えられる血中及び遺伝子バイオマーカーを同定することを目的に，AD 患者から採取した検体を用いて，バイオマーカーの探索及びバリデーションを任意で行うこととした。

アポリポタンパク E4 変異体（*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 Core Study で層別できるよう，*APOE4* の遺伝子検査を実施した。*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。

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。なお，vMRI では，海馬全体，全脳及び脳室の体積を評価した。

CSF サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に，CSF 中の AD 関連バイオマーカー（Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，ニューログラニン，NfL，t-tau 及び p-tau181 を含むが，これに限定しない）の濃度を測定した。

<u>安全性</u>

投与期間中，評価スケジュールに従って，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（収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍，呼吸数，体温，並びに体重），心電図検査，身体所見の結果に基づき，安全性を評価した。本治験に特有の安全性評価として，脳 MRI 検査及びコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を含めた。

有害事象：

治験薬又は治験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず，同意取得から OLE 期の最終 Visit（Visit 94）までに発現した全ての有害事象を収集した。重篤な有害事象は，治験薬の最終投与から 3 ヵ月後まで又は最終 Visit までのいずれか長いほうの期間，収集した。

脳 MRI で確認されたアミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留（ARIA-E），脳 MRI で確認された脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症又は新たな脳微小出血（アミロイド関連画像異常-脳微小出血［ARIA-H］），注入に伴う反応（米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準［NCI-CTCAE］Grade を問わない），その他の過敏症反応，C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に対する「はい」の回答を，本治験に特有の有害事象として取り扱った。

注入に伴う反応（投与後 24 時間以内に発現）を注目すべき有害事象として規定した。注入に伴う反応の重症度を，NCI-CTCAE version 4.0 のアレルギー/過敏症反応/サイトカイン放出の重症度分類に従って分類した。また，有害事象，身体所見及び臨床検査結果に基づき，過敏症反応の発現をモニタリングした。

身体所見：

定期的な身体所見には，心血管系，呼吸器系及び神経系の検査を含めた。眼，耳，鼻，咽喉，その他の身体状態を簡潔に調査することにより，健康状態を評価した。泌尿生殖器の検査は，この領域に関連する臨床症状がある場合のみ実施した。

心電図検査：

評価スケジュールで規定された時期に心電図検査を実施した（中央判読）。Fridericia 式による補正 QT（QTcF）が基準値から逸脱している場合（450 msec 超）には心電図検査を追加で 2 回実施し，計 3 回の心電図検査結果による評価を可とした。心電図検査で異常が認められ，有害事象の基準に該当する場合には，当該心電図検査異常を有害事象として記録した。

MRI 検査：

無症候性の ARIA-H（脳微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症）が認められた被験者は，治験を中断することなく評価スケジュールに従って治験を継続し，規定 Visit 以外の追加 MRI によるフォローアップは不要とした。症候性の有無にかかわらず，単発性の脳出血（最大直径が 10 mm 超）又は多発性（10 ヵ所超）の脳微小出血が認められた被験者，並びに症候性の脳微小出血又は症候性の脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者は，治験薬の投与を中断した。これらの被験者では，MRI での徴候性の ARIA-H が最初に確認された日から約 30 日後に安全性評価のための規定外 Visit を設定し，MRI を実施した。この規定外 Visit 以降は治験実施計画書に記載した手順に従うこととした。当該事象が消失/安定した場合は治験薬投与を再開できることとし，残りの治験期間，評価スケジュールに従って治験薬を投与することとした。ARIA-H のうち，症候性の脳微小出血，症候性の脳表ヘモジデリン沈着症，並びに脳出血により治験薬投与を中断した場合の投与再開は Core Study 及び OLE 期を通じて計 2 回までとし，3 回目の ARIA-H が確認された場合は治験薬投与を中止することとした。また，多発性（10 ヵ所超）の脳微小出血により治験薬投与を中断した被験者で，投与再開後に新たな微小出血が確認された場合は，治験薬投与を中止することとした。

無症候性かつ MRI 画像上軽度の ARIA-E が確認された被験者は，治験を中断することなく評価スケジュールに従って治験を継続した。これらの被験者では，MRI での徴候が最初に確認された日から約 30 日後，約 60 日後，約 90 日後に安全性評価のための規定外 Visit を設定し，MRI を実施した。その後は，評価スケジュールに従うこととした。ARIA-E が画像上で悪化せず，無症候性のままであることが確認された場合は，治験薬投与を継続した。ARIA-E が画像上で悪化（中等度又は重度）した場合，あるいは症候性となった場合には，治験実施計画書に規定した手順に従うこととした。

治験期間中（Core Study 及び OLE 期）のいずれかの時期に ARIA-H と ARIA-E の両事象が発現し，治験薬投与を中断した被験者では，3 回目に発現したいずれかの事象（ARIA-H 又は ARIA-E）が休薬又は中止基準に該当する場合は，治験薬の投与を中止した。

C-SSRS：

自殺傾向の評価には，C-SSRS を用いた。自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に「はい」と回答した，あるいは自殺行動に関する質問のいずれかに「はい」と回答した場合には，外部の精神科医による精神医学的評価を追加で実施し，被験者の臨床モニタリング方法を決定することとした。治験責任医師又は治験分担医師は，治験依頼者のメディカルチームと協議の上，被験者の治験への継続参加の可否を判断することとした。

免疫原性：

治験責任医師（又は治験分担医師）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，これらの臨床評価に基づいて治験薬の投与中止，又は次回投与前の予防的投薬の要否を判断することとした。

抗レカネマブ抗体：

全ての被験者を対象に，投与期間中の治験薬投与前，早期中止 Visit（該当する場合）及びフォローアップ Visit に抗レカネマブ抗体（以下，ADA）測定用の血液検体を盲検下で採取した。なお，ADA は随時測定した。ADA 陽性が認められた場合は，抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）を測定した。中和抗体に関する解析は，レカネマブの投与を受け，ベースライン以降に評価可能な中和抗体評価用検体が 1 点以上ある被験者を対象とした。

<u>その他</u>

HRQoL：

HRQoL は，EQ-5D-5L 及び QOL-AD を用いて評価した。被験者からの回答の妥当性を確認するため，被験者のスタディパートナーは，各被験者の代理として EQ-5D-5L 及び QOL-AD に記入し，さらにスタディパートナー自身の EQ-5D-5L にも回答した。認知症患者のスタディパートナーが経験するストレスを評価するため，6 ヵ月ごとに ZBI を用いてスタディパートナーの負担度を評価した。

アミロイド PET 検査，タウ PET 検査及び CSF 中 t-tau/Aβ(1-42)比測定：

アミロイド PET 又はタウ PET 経時的サブスタディへの参加に同意した被験者に対して，評価スケジュールに従って PET 検査を実施した。

2.7.6.6.1.8 分析法

血清中レカネマブ濃度は，抗ヒト IgG 抗体を用いて血清中のレカネマブを免疫沈降させる，バリデートされた免疫沈降-液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（IP-LC-MS/MS）法により測定した。免疫沈降させたレカネマブを単離した後にタンパク質分解酵素によって分断し，短鎖ペプチドを得た。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。同様に，CSF 中のレカネマブ濃度の測定には，バリデートされた IP-LC-MS/MS 法を用いた。

血清中抗レカネマブ抗体（ADA）及び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。

入手可能な場合には，バリデートされた市販のキットを用いて，ニューログラニン，NfL 及びその他の探索的バイオマーカーの CSF 中濃度を測定した。

2.7.6.6.1.9 解析手法

OLE 期の解析手法に関する詳細は，解析計画書に記載した。OLE 期では，症例数設計は実施しなかった。

解析対象集団

- 無作為化された集団（Randomized Set）：Core Study で治験薬に無作為に割り付けられた被験者の集団
- OLE 期投与集団（OLE Treated Set）：OLE 期で治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団（OLE 期投与集団は，OLE 期における被験者の内訳，治験実施計画書からの逸脱，人口統計学的特性及びその他のベースライン特性，並びに前治療薬及び併用薬の解析に用いた。解析対象期間は，OLE 期とした）
- 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set［SAS］）：Core Study 又は OLE 期にレカネマブが投与された被験者の集団（SAS は，Core Study でレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与された全ての被験者，並びに Core Study でプラセボが投与され，OLE 期にレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与された全ての被験者から成る。SAS には，プラセボに割り付けられたものの，Core Study 中に誤ってレカネマブ 10 mg/kg を隔週で複数回投与された被験者を含めた。また，Core Study でレカネマブ 10 mg/kg の隔週投与に割り付けられた被験者は，割り付けられた用量を一度も投与されなかった場合を除いて，SAS に含めた。安全性の解析には，SAS を用いた。安全性の解析対象期間は，被験者が Core Study 及び OLE 期でレカネマブ 10 mg/kg を隔週で静脈内投与された期間とした。また，Core Study でプラセボが投与され，OLE 期に移行した被験者では，OLE 期のデータのみを解析対象とした。安全性の解析におけるベースラインは，レカネマブの初回投与前直近の測定時点とした。具体的には，OLE 期からレカネマブを投与された被験者では OLE 期ベースライン，Core Study からレカネマブが投与された被験者では Core Study ベースラインが該当する。安全性データは，SAS に含まれる全ての被験者として 1 群で提示した）
- OLE 期 PK 解析対象集団（OLE PK Analysis Set）：OLE 期で治験薬が投与され，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又は CSF 中濃度データが一点以上ある被験者の集団

エンドポイント

主要エンドポイント：

- 有害事象の発現率，並びにバイタルサイン，心電図，臨床検査，自殺傾向の評価，ADA 及び安全性 MRI 評価における変化
- CDR-SB の Core Study ベースラインからの変化量

探索的エンドポイント：

- 以下の評価指標における Core Study ベースラインからの変化量
  - ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL 及び modified iADRS
  - 脳内 Aβ 蓄積量及びタウ蓄積量（アミロイド PET：アミロイド PET センチロイドスケー

ルとアミロイド PET SUVr，タウ PET：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）
  - 血中及び CSF 中バイオマーカー（ニューログラニン［CSF 中のみ］，NfL，Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，血漿中 Aβ42/40 比，t-tau 及び p-tau［p-tau181 を含むが，これに限定しない］）
  - vMRI バイオマーカー
  - EQ-5D-5L，QOL-AD 及び ZBI
- アミロイド PET の視覚読影，SUVr 及びセンチロイドスケールによりアミロイド蓄積の陰性化が確認された被験者の割合
- 臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL 及び modified iADRS）の変化と AD 病理にかかわるバイオマーカー（アミロイド PET，タウ PET，血液及び CSF 中の Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，血漿中 Aβ42/40 比，ニューログラニン，NfL，t-tau，並びに p-tau181 を含むがこれらに限定されない）の変化との相関
- 早期 AD 患者の被験者特性，共存疾患，治療及び関連費用の評価，並びにベースライン時，治験登録前，治験参加中（Core Study 及び OLE 期），治験終了後のスタディパートナーの負担度の評価

2.7.6.6.2 結果

本項では，以下に記載した 1391 例（898 例［Core Study の 10 mg/kg 隔週投与例］+493 例［Core Study でプラセボが投与されたレカネマブ新規投与例］，すなわちレカネマブ群 1391 例）のデータが含まれる：

- 2022 年 4 月 15 日までに Core Study の Week 77（OLE 期のスクリーニング）を完了し，OLE 期のベースライン時（Core Study の Week 79）にレカネマブを投与された被験者から成る 2022 年 4 月 15 日までの全てのデータ（当該データには，レカネマブ新規投与例［Core Study プラセボ群］493 例の OLE 期データ，並びにレカネマブ継続投与例［Core Study 10 mg/kg 隔週群］471 例の Core Study データ及び OLE 期データの計 964 例分のデータが含まれる）
- Core Study でレカネマブを投与されたが，2022 年 4 月 15 日までに OLE 期へ移行しなかった被験者から成るデータベース固定（2022 年 9 月 13 日）までに得られた全てのデータ（当該データには 898 例から上記 471 例を除く 427 例の被験者が含まれる）
- Core Study でプラセボを投与されたが，2022 年 4 月 15 日までに OLE 期へ移行せず，かつレカネマブを投与されなかった被験者はデータに含まれない

中間 sCSR では，OLE 期でレカネマブを 6 ヵ月超えて投与された被験者数が限られており，有効性及びバイオマーカーに関する結論を導くことはできないため，これらのデータは含まれていない。また，有効性及びバイオマーカーに関する結果は最終 sCSR に示す予定である。

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び OLE 期の中止理由

Core Study の被験者の内訳は 2.7.6.5.2.1 項に記載した。

OLE 期では，964 例に治験薬が投与され（OLE 期投与集団），そのうち，926 例（96.1%）が OLE 期を継続し，38 例（3.9%）が OLE 期を中止した。主な中止理由は，同意撤回（16 例［1.7%］），有害事象（11 例［1.1%］）及び被験者都合（7 例［0.7%］）であった（表 2.7.6.6-1）。

表 2.7.6.6-1　被験者の内訳及び治験中止理由 – 301 試験 OLE（OLE 期投与集団）

	Newly Treated Core Placebo	Core 10 mg/kg Biweekly	Total 10 mg/kg Biweekly (Ext Phase ONLY)
Treated, n (%)	493 (100)	471 (100)	964 (100)
Completed OLE Phase, n (%)	0	0	0
Ongoing in OLE Phase, n (%)	463 (93.9)	463 (98.3)	926 (96.1)
Discontinued from OLE Phase, n (%)	30 (6.1)	8 (1.7)	38 (3.9)
Primary reason for discontinuation[a], n (%)			
Adverse event[b]	9 (1.8)	2 (0.4)	11 (1.1)
Subject choice	5 (1.0)	2 (0.4)	7 (0.7)
Pregnancy	0	0	0
Lost to follow-up	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Withdrawal of consent	12 (2.4)	4 (0.8)	16 (1.7)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	2 (0.4)	0	2 (0.2)

Core LEC10-BW subjects are those assigned to lecanemab (10 mg/kg biweekly) in Core Study, and newly treated Core placebo subjects are those assigned to placebo in Core Study.
Percentages are based on the number of subjects treated in OLE Phase in the relevant treatment group.
CRF = case report form, OLE = open-label extension, PBO = placebo.
a: As reported on the Disposition – OLE Phase CRF.
b: Corresponding adverse event(s) leading to discontinuation from the study were reported on the Adverse Event CRF.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.1.3.1 を引用）

被験者の内訳及び投与中止理由

OLE 期投与集団（964 例）のうち，45 例（4.7%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は，同意撤回（16 例［1.7%］），有害事象（14 例［1.5%］）及び被験者都合（8 例［0.8%］）であった（表 2.7.6.6-2）。治験薬の投与を中止した 45 例のうち，38 例が治験を中止し（表 2.7.6.6-1），7 例は投与中止後のフォローアップ Visit の評価完了に向け治験を継続中であった。

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳及び投与中止理由 – 301 試験 OLE（OLE 期投与集団）

	Newly Treated Core Placebo	Core 10 mg/kg Biweekly	Total 10 mg/kg Biweekly (Ext Phase ONLY)
Treated, n (%)	493 (100)	471 (100)	964 (100)
Completed study treatment, n (%)	0	0	0
Ongoing study treatment, n (%)	460 (93.3)	459 (97.5)	919 (95.3)
Discontinued study treatment, n (%)	33 (6.7)	12 (2.5)	45 (4.7)
Primary reason for discontinuation[a], n (%)			
Adverse event[b]	11 (2.2)	3 (0.6)	14 (1.5)
Subject choice	5 (1.0)	3 (0.6)	8 (0.8)
Pregnancy	0	0	0
Inadequate therapeutic effect	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent	10 (2.0)	6 (1.3)	16 (1.7)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	5 (1.0)	0	5 (0.5)

Core 10 mg/kg biweekly subjects are those assigned to lecanemab (10 mg/kg biweekly) in Core Study, and newly treated Core placebo subjects are those assigned to placebo in Core Study.
Percentages are based on the number of subjects treated in OLE Phase in the relevant treatment group.
CRF = case report form, OLE = open-label extension, PBO = placebo.
a: As reported on the Disposition – OLE Phase Treatment CRF.
b: Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study drug were reported on the Adverse Event CRF.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.1.4.1 を引用）

治験実施計画書からの逸脱

Core Study に発生した治験実施計画書からの逸脱は添付資料 5.3.5.1.4 の 10.2 項に記載した。

OLE 期投与集団（964 例）のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱は 14 例（1.5%）に報告された。14 例のうち，12 例（2.4%）はレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群），2 例（0.4%）はレカネマブ継続投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.2.1.1）。また，COVID-19 に関連した重大な逸脱は 1 例（0.1%）に報告された（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.2.1.3，Table 14.1.2.1.2）。

人口統計学的及びその他のベースライン特性

レカネマブ群（1391 例）で最も多くの被験者が登録された地域は北米（828 例［59.5%］）であり，被験者の多くは White（1056 例［75.9%］）であった。投与例の性別の内訳は，男性 667 例（48.0%）及び女性 724 例（52.0%）で同様な割合であり，平均年齢は 71.6 歳（範囲：50～90 歳）であった（表 2.7.6.6-3）。

レカネマブ群（1391 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 870 例（62.5%），軽度 AD-D が 521 例（37.5%）であった。ベースライン時点で 767 例（55.1%）の被験者が，既承認の AD 症状改善薬（以下，AD 症状改善薬）を使用していた（表 2.7.6.6-3）。

表 2.7.6.6-3　人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391)
Age (year)[a]	
n	1390
Missing[c]	1
Mean (SD)	71.6 (7.87)
Median	72.0
Min, Max	50, 90
Age group, n (%)	
<65 years	272 (19.6)
≥65 years	1118 (80.4)
≥65, <75 years	580 (41.7)
≥75 years	538 (38.7)
Missing	1 (0.1)
Sex, n (%)	
Male	667 (48.0)
Female	724 (52.0)
Race, n (%)	
White	1056 (75.9)
Black or African American	35 (2.5)
Asian	249 (17.9)
Japanese	136 (9.8)
Chinese	5 (0.4)
South Korean	101 (7.3)
Asian Indian	2 (0.1)
Other Asian	5 (0.4)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.1)
Other	28 (2.0)
Missing	21 (1.5)
BMI (kg/m^2)	
n	1391
Mean (SD)	25.64 (4.122)
Median	25.30
Min, Max	16.5, 36.6
APOE4 carrier status (Laboratory), n (%)[b]	
Carriers	921 (66.2)
Homozygous	206 (14.8)
Heterozygous	715 (51.4)
Noncarriers	470 (33.8)
Use of AD symptomatic medication at baseline (CRF), n (%)	
Yes	767 (55.1)
No	624 (44.9)
Clinical subgroup (CRF), n (%)[b]	
MCI due to AD	870 (62.5)
Mild AD dementia	521 (37.5)
Region, n (%)	
North America	828 (59.5)