

## 審議結果報告書

令和6年8月13日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ケサンラ点滴静注液350mg  
[一般名] ドナネマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和5年8月18日

### [審議結果]

令和6年8月1日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] ケサンラ点滴静注液 350 mg  
 [一般名] ドナネマブ（遺伝子組換え）  
 [申請者] 日本イーライリリー株式会社  
 [申請年月日] 令和5年8月18日

令和6年7月19日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
82*	図5		
87*	図6		

\*審査報告 (1)

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和6年7月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ケサンラ点滴静注液 350 mg  
[一 般 名] ドナネマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和5年8月18日  
[剤形・含量] 1バイアル中にドナネマブ (遺伝子組換え) 350 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[本 質] ドナネマブは、N末端がピログルタミル化されたアミロイドベータペプチド (3-x) に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H鎖のC末端のK445は除去されている。ドナネマブは、CHO細胞により産生される。ドナネマブは、444個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約148,000) である。

Donanemab is a recombinant anti-N-terminal pyroglutamyl amyloid beta peptides (3-x) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, K445 at the C-terminus is deleted. Donanemab is produced in CHO cells. Donanemab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]  
アミノ酸配列:

### H鎖

```

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYDFT RYYINWVRQA PGQGLEWMGW
                               |
INPGSGNTKY NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG
                               |
ITVYWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE
                               |
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV
                               |
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM
                               |
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
                               |
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF
                               |
PSRDELTKNQ VSLTCLVKG F YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
                               |
SFFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL S LSPG
  
```

### L鎖

```

DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSL YSRGKTYLNW LLQKPGQSPQ
                               |
LLIYAVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCVQGTHYP
                               |
FTFGQGKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
                               |
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
                               |
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
  
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

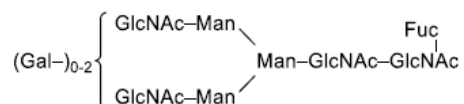
鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C218-L鎖 C219、H鎖 C224-H鎖 C224、H鎖 C227-H鎖 C227

部分的プロセッシング：H鎖 G444

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N295

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：C<sub>6452</sub>H<sub>10012</sub>N<sub>1708</sub>O<sub>2016</sub>S<sub>42</sub> (タンパク質部分、4本鎖)

分子量：約 148,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、アミロイド関連画像異常（浮腫／滲出液貯留、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症）及び脳出血の発現状況、抗血小板薬、抗凝固薬及び血栓溶解薬併用患者での安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として 1 回 700 mg を 4 週間隔で 3 回、その後は 1 回 1400 mg を 4 週間隔で、少なくとも 30 分かけて点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

令和6年4月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

[販売名] ケサンラ点滴静注液 350 mg

[一般名] ドナネマブ (遺伝子組換え)

[申請者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 令和5年8月18日

[剤形・含量] 1バイアル中にドナネマブ (遺伝子組換え) 350 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度認知症の進行抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはドナネマブ (遺伝子組換え) として1回 700 mg を4週間隔で3回点滴静注し、その後は脳内のアミロイドベータプラークが除去されるまで1回 1400 mg を4週間隔で点滴静注する。

### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	92
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	92

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

AD の臨床的特徴は、緩徐に進行する認知機能全般の低下であるが、臨床症状発現の 10~20 年前に、 $A\beta$  で構成されるアミロイドプラークの神経細胞外蓄積等が始まることが示されている。アミロイドプラークの AD 臨床症状への影響の機序は解明されていないものの、脳における  $A\beta$  の産生と除去の不均衡により脳に蓄積・沈着した  $A\beta$  が神経変性を生じさせ、認知機能低下に関連すると考えられている。MCI due to AD は、AD 病理を有しかつ軽度の認知機能障害が生じているものの、日常生活に大きな支障を及ぼすまでは至っていない認知症発症前の段階であるが、数年で日常生活に著しい影響を及ぼす状態へ移行することから、MCI due to AD を含む早期の段階で疾患の進行を抑制することが重要と考えられている。

本薬は、米国 Eli Lilly and Company により創製された、不溶性のアミロイドプラークのみに存在すると考えられる N3pG  $A\beta$  を標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、N3pG  $A\beta$  に選択的に結合し、ミクログリアによる食作用を介してアミロイドプラークを除去することにより、MCI due to AD 及び軽度 AD-D 患者における AD の疾患進行による臨床状態の悪化を抑制すると考えられている。

本薬の臨床開発は、Eli Lilly and Company により 2013 年より開始され、2024 年 3 月現在、欧米を含む ■ の国・地域で承認審査中である。

本邦では、20 ■ 年から申請者により本薬の臨床開発が開始され、今般、MCI due to AD 及び軽度 AD-D 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験) 成績 (「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照) 等に基づき、「アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度認知症の進行抑制」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

以下の項においては、特に断りのない限り、「MCI due to AD 及び軽度 AD-D」を別記に示すとおり「早期 AD」と略語記載する。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

$A\beta$  ■ の ■ で免疫された ■ の ■ からヒト  $A\beta$  ■ ペプチドと ■ の ■ 細胞から作製した ■ ライブラリー及び ■ を基に、 $A\beta$  ■ に対する親和性の改善等の最適化を行った抗体が作製された。当該抗体の遺伝子配列情報を基に最適化された H 鎖及び L 鎖をコードするプラスミドがそれぞれ作製され、これらのプラスミドから本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中又は ■ °C 以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

## 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコ拡大培養、種培養、生産培養、初期回収、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXウイルス不活化・清澄化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXろ過、XXXXXXXXXXろ過及び分注・凍結・保存・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

## 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られた未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	ブタパルボウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病ウイルス
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 処理によるウイルス不活化・清澄化	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ろ過 <sup>a</sup>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
総ウイルスクリアランス指数	9.9	≥17.7	11.0	≥12.4

a：XXXXXXXXXXろ過工程について、XXXXXXXXXXでの成績がワーストケースとして、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXでの成績に利用されている。

## 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、申請製法の原薬は、第Ⅲ相試験で使用された製剤の製造に使用されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。



表 2：特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、翻訳後修飾(グリコシル化、脱アミド化、異性化、酸化、水酸化、糖化、N末端及びC末端不均一性)、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基含量、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷バリエーション、吸光係数、サイズバリエーション、等電点、IgGサブクラス解析
糖鎖構造	糖鎖結合率、糖鎖プロファイリング、N結合型糖鎖構造解析
生物学的性質	Aβ <sub>1-42</sub> 結合活性
	Fcγ受容体(I、IIa及びIIIa)結合活性、C1q結合活性、FcRn結合活性
	ADCP活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- 受容体 ( ) を安定発現し、Aβ<sub>1-42</sub> 存在下で 応答配列により 遺伝子の発現を誘導する 細胞株を用いて、 の発現量を測定するレポータージーンアッセイにより、本薬の ADCP 活性が評価された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、\*関連物質A、\*関連物質B、\*関連物質C、\*関連物質D、\*関連物質E及び\*関連物質Fが目的物質関連物質とされた。凝集体、切断体、\*不純物A、\*不純物B、\*不純物C及び\*不純物Dが目的物質由来不純物とされた。凝集体、切断体及び\*不純物Bは、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。その他の目的物質由来不純物については、これまでの製造実績において一貫して低含量で管理されることが確認されているため、日常的な試験による管理は設定されていない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、\*不純物E、HCP、元素不純物、\*不純物F、\*不純物G、\*不純物H及び\*不純物Iが製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、\*不純物E、元素不純物、\*不純物F、\*不純物G、\*不純物H及び\*不純物Iは製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCPは原薬の規格及び試験方法により管理される。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(陽イオン交換クロマトグラフィー、レポータージーンアッセイ、ペプチドマップ)、pH、純度試験(SEC、CE-SDS(非還元及び還元)及びHCP)、エンドトキシン、微生物限度、電荷不均一性(cIEF)、力価(レポータージーンアッセイ)及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表 3：原薬の主要な安定性試験の概略

		原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		申請製法	4	-65°C以下	24 カ月 <sup>a</sup>	[ ] ポリプロピレンコポリマー製の栓及びポリカーボネート製容器
加速試験		申請製法	3	2~8°C	12 カ月	
苛酷試験	温度	申請前製法	1	40°C	4 週間	ガラス製バイアル
	光			総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 、15°C		

a： [ ] カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における単量体の減少傾向及び凝集体の増加傾向、CE-SDS ([ ]) における主ピークの減少傾向が認められた。

苛酷試験（温度）の結果、SEC における単量体の減少及び凝集体の増加、CE-SDS ([ ]) における主ピークの減少及び切断体の増加、CE-SDS ([ ]) における主ピークの減少、cIEF における主ピークの減少、[ ] の増加傾向及び [ ] の増加傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[ ] ポリプロピレンコポリマー製の栓及びポリカーボネート製容器を用いて、-65°C以下で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（20 mL）あたり本薬 350 mg 含有する水性注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製造工程は、添加剤緩衝液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓・閉栓及び表示・包装・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[ ] 及び [ ] 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で、\*A製剤 から溶液製剤への変更を含め、複数の製法変更が実施されているが、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（陽イオンクロマトグラフィー及びレポータージーンアッセイ）、pH、純度試験（SEC 及び CE-SDS（非還元及び還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、電荷不均一性（cIEF）、力価（レポータージーンアッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表4：製剤の主要な安定性試験の概略

		製剤製法 <sup>a</sup>	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		申請製法	3	2~8℃	24 カ月 <sup>b</sup>	クロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル
加速試験		申請製法	3	25℃/60%RH	6 カ月	
苛酷試験	光	申請前製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、15℃		

a：原薬の製法は申請製法である。

b：■ カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、SECにおける単量体の減少傾向及び凝集体の増加傾向、CE-SDS (■) における主ピークの減少傾向及び切断体の増加傾向が認められた。

加速試験では、SECにおける単量体の減少傾向及び凝集体の増加傾向、CE-SDS (■) における主ピークの減少傾向及び切断体の増加傾向、CE-SDS (■) における主ピークの減少傾向、cIEFにおける主ピークの低下傾向及び■の増加傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2~8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法、並びに安定性試験の組合せによる品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」の項及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項参照）。

### • CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下のCQAが特定された。

原薬のCQA：凝集体、切断体、■、■、■、■、  
力価、宿主細胞由来DNA、■、HCP、元素不純物、■、  
■、■、■、■、微生物学的安全性、ウイルス安全性、確認試験（同一性）、タンパク質含量、■濃度、pH、性状

製剤のCQA：凝集体、切断体、■、力価、元素不純物、微生物学的安全性、不溶性微粒子、確認試験（同一性）、タンパク質含量、浸透圧、ポリソルベート80濃度、pH、性状、採取容量

### • 工程の特性解析

本薬の開発で得られた情報、リスクアセスメント等に基づき、CQAに影響を及ぼす工程の特定、当該工程におけるCQAに影響を及ぼす工程パラメータの特定、当該工程パラメータの許容管理幅の決定等が行われた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

###### 3.1.1.1 A $\beta$ <sub>p3-x</sub>に対する本薬及び mE8c の結合親和性及び選択性 (CTD 4.2.1.1.1)

A $\beta$ <sub>p3-42</sub> 及び A $\beta$ <sub>p3-16</sub> に対する本薬及び mE8c<sup>1)</sup> (各 0.0625~1  $\mu$ mol/L) の結合親和性が SPR 法により検討された結果、A $\beta$ <sub>p3-42</sub> 及び A $\beta$ <sub>p3-16</sub> に対する K<sub>D</sub> 値<sup>2)</sup>は、本薬で 0.82±0.05 及び 3±2 nmol/L、mE8c で <0.2 及び 0.6 nmol/L であった。A $\beta$ <sub>1-40</sub> に対する結合親和性が同様に検討された結果、本薬及び mE8c (各 1  $\mu$ mol/L) は A $\beta$ <sub>1-40</sub> への結合性を示さなかった。

A $\beta$ <sub>p3-x</sub> の結合エピトープ (3~10 位) 中のアミノ酸残基 (F4、H6、D7、S8 又は Y10) を置換した 5 種の A $\beta$ <sub>p3-16</sub> 種、マウス A $\beta$ <sub>p3-16</sub> (ヒト A $\beta$ <sub>p3-16</sub> と R5 及び Y10 のアミノ酸残基が異なる) 及び結合エピトープ中のアミノ酸残基がピログルタミン酸修飾 (pE3) されていないヒト A $\beta$ <sub>3-16</sub> に対する本薬及び mE8c の結合親和性が SPR 法により検討された。その結果、A $\beta$ <sub>p3-x</sub> に対する本薬及び mE8c の結合親和性に対する影響は、F4 及び R5 > pE3 > D7 > H6 > Y10 の順で大きく、S8 では認められなかった。

##### 3.1.2 *Ex vivo* 試験

###### 3.1.2.1 アミロイドプラークに対する本薬の結合性 (CTD 4.2.1.1.3)

AD 患者由来脳組織の凍結切片を用いて、アミロイドプラークに対する本薬の結合性が免疫組織化学染色法により検討された結果、AD 患者のアミロイドプラークに対する本薬の結合が認められた。

###### 3.1.2.2 ミクログリアによる A $\beta$ 除去に対する mE8 及び mE8c の作用 (CTD 4.2.1.1.2)

AD 患者由来脳組織の凍結切片に mE8<sup>1)</sup> 又は mE8c (各 0.065  $\mu$ mol/L) が添加された後、初代培養マウスミクログリアが添加され、24 時間後に組織切片中の A $\beta$ <sub>1-42</sub> 量が ELISA 法により測定された。その結果、mE8 又は mE8c 添加時の組織切片中の A $\beta$ <sub>1-42</sub> 量は、非添加時と比較して有意に低かった。また、mE8c 添加時の組織切片中の A $\beta$ <sub>1-42</sub> 量は、mE8 添加時よりも有意に低かった。

##### 3.1.3 *In vivo* 試験

###### 3.1.3.1 PDAPP マウスのアミロイドプラークに対する本薬及び mE8 の結合性 (CTD 4.2.1.1.4)

16~19 カ月齢の雄 PDAPP マウス<sup>3)</sup> に、m3D6<sup>1)</sup> 又は mE8 (各 40 mg/kg) が 1 週間に 1 回、4 週間腹腔内投与され、最終投与から 3 日後にアミロイドプラークに対する m3D6 又は mE8 の結合性が免疫組織化学染色法により検討された。その結果、m3D6 は海馬溝に沿ったアミロイドプラークとの結合が認められたが、mE8 は海馬及び皮質領域全体のアミロイドプラークとの結合が認められた。

19 カ月齢の雌 PDAPP マウスに、本薬 (40 mg/kg) が単回腹腔内投与され、3 日後にアミロイドプラークに対する本薬の結合性が免疫組織化学染色法により検討された結果、PDAPP マウスのアミロイドプラークに対する本薬の結合が認められた。

<sup>1)</sup> mE8c はマウス抗 A $\beta$ <sub>p3-x</sub> 抗体 (IgG2a アイソタイプ)、mE8 はマウス抗 A $\beta$ <sub>p3-x</sub> 抗体 (IgG1 アイソタイプ)、3D6 はマウス抗 A $\beta$ <sub>1-x</sub> 抗体 (IgG2b アイソタイプ) であり、可溶性 A $\beta$  及びアミロイドプラーク中の A $\beta$  のいずれにも結合する。マウスでのエフェクター機能は mE8 < 3D6 < mE8c の順で大きい。

<sup>2)</sup> 本薬については、3 回の試験の平均値±標準偏差、mE8c については、1 回の試験結果。

<sup>3)</sup> ヒト変異型アミロイド前駆体タンパク質 (APP<sup>V717F</sup>) を過剰発現し、生後 6 カ月から 18 カ月にかけて脳内に領域特異的なアミロイドプラークが増加する AD モデルマウス。

### 3.1.3.2 PDAPP マウスの脳内 A $\beta$ に対する mE8 及び mE8c の作用 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.8)

23～24 カ月齢の雌雄 PDAPP マウス (各群 23～30 例) に、m3D6、mE8、mE8c 又は陰性対照抗体 (IgG2a) (各 12.5 mg/kg) が 1 週間に 1 回、3 カ月間腹腔内投与され、海馬内及び皮質内の A $\beta_{1-42}$  量がウエスタンブロッティング法により定量された。また、試験開始時点で剖検された対照群 (以下、「0 時間対照群」) についても、同様に検討された。その結果、海馬内の A $\beta_{1-42}$  量は、mE8 及び mE8c 投与群で対照抗体群と比較してそれぞれ 38% 及び 53% 低値であり、mE8c 投与群では 0 時間対照群と比較して 30% 低値であった。また、皮質内の A $\beta_{1-42}$  量は、mE8c 投与群で対照抗体群と比較して有意に低かったが、mE8 投与群と対照抗体群との間で有意差は認められなかった。m3D6 投与群では、いずれの脳領域においても対照抗体群と比較して、A $\beta_{1-42}$  量について有意差は認められなかった。

5.5 カ月齢の雌雄 PDAPP マウス (各群 29 例) に、m3D6、mE8c 又は陰性対照抗体 (IgG2a) (各 12.5 mg/kg) が 1 週間に 1 回 7 カ月間皮下投与され、海馬内の A $\beta_{1-42}$  量が ELISA 法により測定された。また、0 時間対照群についても、同様に検討された。その結果、0 時間対照群 (5.5 カ月齢) では海馬内の A $\beta_{1-42}$  はほとんど検出されず、陰性対照群 (12.5 カ月齢) における海馬内の A $\beta_{1-42}$  量は 0 時間対照群と比較して約 45 倍高値であった一方、m3D6 投与群の海馬内の A $\beta_{1-42}$  量は陰性対照群と比較して有意に低値であった。また、mE8c 投与群と陰性対照群との間で有意差は認められなかった。

### 3.1.3.3 PDAPP マウスの血漿中可溶性 A $\beta$ に対する本薬及び mE8c の作用 (CTD 4.2.1.1.6)

血中で抗 A $\beta$  抗体と可溶性 A $\beta$  との結合が飽和すると、CNS と血漿の間の A $\beta$  の平衡の変化に起因して血漿中 A $\beta_{1-40}$  濃度が増加することが報告されている (Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 8850-5)。5～7 カ月齢の雌 PDAPP マウス (各群 4 例) に、本薬、mE8c、可溶性 A $\beta$  に強く結合する m266 又は陰性対照抗体 (IgG) (各 10 mg/kg) が皮下投与され、24 時間後の血漿中の A $\beta_{1-40}$  濃度が ELISA 法により測定された。その結果、血漿中 A $\beta_{1-40}$  濃度は、m266 投与群で対照抗体群と比較して約 100 倍高値であったが、本薬投与群及び mE8c 投与群では対照抗体群と比較して明らかな上昇は認められなかった。

## 3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5：安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 (mg/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (1 群雌雄各 3～6 例)	一般行動、体温	0 <sup>a</sup> 、1、10、100	静脈内	影響なし	4.2.3.2.4
心血管系	カニクイザル (1 群雌雄各 3～6 例)	心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 <sup>a</sup> 、1、10、100	静脈内	影響なし	4.2.3.2.4
呼吸系	カニクイザル (1 群雌雄各 3～6 例)	呼吸数、分時換気量	0 <sup>a</sup> 、1、10、100	静脈内	影響なし	4.2.3.2.4

a：10 mmol/L クエン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.02% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液。

## 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬が AD の症状進行を抑制する機序について、以下のように説明した。

抗 A $\beta$  抗体を用いたアミロイドプラークの除去には、アミロイドプラークに対する抗 A $\beta$  抗体の結合と、ミクログリアによるアミロイドプラークの貪食の促進が必要と考えられている (Nat Rev Neurosci

2002; 3: 824-8)。A $\beta$ のN末端の2つのアミノ酸が欠落しピログルタミル酸修飾を受けたA $\beta_{p3-x}$ は、AD患者のアミロイドプラークに認められるA $\beta$ の切断型の1つである。抗A $\beta_{p3-x}$ 抗体により認識される分子が、AD患者のCSF中及び脳抽出物の可溶性画分からは検出されず、脳抽出物の不溶性画分でのみ検出されたことから(CTD 4.2.1.1.9(参考資料))、A $\beta_{p3-x}$ はアミロイドプラーク特異的に存在している可能性が高く、アミロイドプラークの除去を目的としたAD治療薬の開発において最適な標的分子となる可能性があると考えた。

本薬はヒト化抗A $\beta$ モノクローナル抗体であり、A $\beta_{p3-x}$ に対して高い親和性を有する抗体として作製された。*In vitro*試験において、本薬及びmE8cはA $\beta_{p3-42}$ に結合し、*in vivo*試験において、本薬及びmE8はPDAPPマウスのアミロイドプラークと結合した。また、*ex vivo*試験において、mE8又はmE8cは、初代培養マウスミクログリア存在下でAD患者の脳組織切片中のA $\beta_{1-42}$ 量を減少させ、*in vivo*試験において、mE8又はmE8cの投与により高齢PDAPPマウスの脳内のA $\beta_{1-42}$ 量の減少が認められた。

以上の結果から、本薬はアミロイドプラーク中のA $\beta_{p3-x}$ に結合し、ミクログリアによるアミロイドプラークの貪食を促進させることで、アミロイドプラークを除去すると考えられることから、本薬により、アミロイドプラークの減少を介したADの症状進行の抑制効果が期待できる。

機構は、本薬によるアミロイドプラークの減少がADの症状進行の抑制に寄与する可能性について、非臨床試験の成績に基づき検討することには限界があるものの、申請者の説明を踏まえると、本薬がヒトにおいてもアミロイドプラーク中のA $\beta_{p3-x}$ に結合してアミロイドプラークを減少させることが期待できると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルにおける本薬の血清中濃度はELISA法によって測定され、定量下限は15.6 ng/mLであった。特に記載のない限り、PKパラメータは平均値±標準偏差で示す。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与(CTD 4.2.2.2.1)

雄性サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬のPKパラメータは表6のとおりであった。

表6：サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-672h</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	CL/F (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	BA (%)
1	静脈内	3	25.2±6.7	—	1860±472	173±53	0.53±0.13	—	85.8±11.7	—
	皮下	3	7.6±1.2	64±14	1690±152	161±19	—	0.59±0.05	—	91

—：算出せず

###### 4.1.2 反復投与(CTD 4.2.3.2.4)

雌雄サルに本薬を1週間に1回、6週間反復静脈内投与したときの本薬のPKパラメータは表7のとおりであった。

表 7：サルに本薬を 1 週間に 1 回反復静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-166h</sub> (µg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
1	3/3	1	17.1±2.66	15.7±2.85	1060±107	1060±95.1
		36	26.5±5.40	24.7±3.77	1950±536	1620±621
10	3/3	1	202±17.2	184±21.1	11000±646	10200±1240
		36	255±13.9	264±20.8	20900±835	17600±2660
100	6/6	1	2270±431	2710±538	87100±7990	94600±15200
		36	2650±798	2540±365	139000±21400	146000±20300

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

本薬の組織分布試験は実施されていないが、申請者は、本薬の分布について以下のように説明している。

- IgG 抗体である本薬の分子量 (約 148,000) 、及びサルを用いた単回静脈内投与試験において示された本薬の V<sub>ss</sub> (約 86 mL/kg、 「4.1.1 単回投与」 の項参照) とサルの総血液量 (73.4 mL/kg、 Pharm Res 1993; 10: 1093-5) に大きな違いは認められていないことを踏まえると、他の IgG 抗体と同様に本薬の分布は血管系に限定されると考える。
- 早期 AD 及び中等度 AD-D 患者において、本薬の静脈内投与後に一定の割合の本薬が CSF 中で検出されており、本薬は脳内に移行することが示されている ( 「6.2.1.2 早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象とした単回及び反復投与試験」 の項参照) 。

### 4.2.2 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性に関する試験は実施されていないが、ヒトにおいて IgG は胎盤を通過するとの報告 (Am J Reprod Immunol 1996; 36: 248-55、 Am J Gastroenterol 2009; 104: 228-33、 Clin Dev Immunol 2012; 2012: 985646) があることから、申請者は、IgG 抗体である本薬についても胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があるとして説明している。

## 4.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。本薬は IgG 抗体であり、他の IgG 抗体と同様にタンパク質の異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解されると考える。また、本薬の乳汁移行については、IgG 抗体はヒト乳汁中に排泄されるとの報告 (J Hum Lact 2005; 21: 439-43) を踏まえると、IgG 抗体である本薬も同様にヒト乳汁中に移行する可能性は否定できないと考える。以上より、本薬投与時には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書で注意喚起する。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄について検討した非臨床薬物動態試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明より、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験、PDAPP マウスを用いた微小出血リスクの検討）が実施された。特記しない限り、溶媒として 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH 6.0) が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から本薬の急性毒性が評価され（表 8）、初回投与後の死亡及び急性毒性は認められなかった。

表 8：反復投与毒性試験（初回投与時の所見）

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	0、1、10、100	なし	>100	4.2.3.2.4

### 5.2 反復投与毒性試験

本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（6 週間）及び mE8c の PDAPP マウスを用いた反復投与毒性試験（最長 6 カ月）が実施された（表 9）。いずれの試験においても特段の毒性所見は認められなかった。本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（6 週間）での無毒性量（100 mg/kg）における曝露量（AUC<sub>τ,ss</sub>）は 142000 µg・hr/mL であり、投与間隔の違いを考慮して補正した曝露量は、臨床曝露量（AUC<sub>τ,ss</sub>）<sup>4)</sup> の約 10.5 倍であった。

表 9：反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	6 週間 (1 回/週) + 休薬 3 カ月	本薬： 0、1、10、100	なし	100	4.2.3.2.4 <sup>c</sup>
雌雄マウス (12~15 カ月齢 PDAPP)	皮下	6 週間 (1 回/週)	mE8c： 0 <sup>a</sup> 、10、30、100	死亡：0 (雄 1/10 例、雌 3/10 例)、10 (雄 2/10 例、雌 3/9 例)、30 (雄 2/9 例)、100 (雄 2/10 例) <sup>b</sup>	100	4.2.3.2.3 <sup>c</sup>
雌雄マウス (12~15 カ月齢 PDAPP)	皮下	雄：151~152 日 (1 回/週) <sup>d</sup> 雌：140~141 日 (1 回/週) <sup>d</sup>	mE8c： 0 <sup>a</sup> 、30、100	死亡：0 (雄 15/20 例、雌 12/20 例)、30 (雄 7/19 例、雌 11/19 例)、100 (雄 10/19 例、雌 15/19 例) <sup>b</sup>	100	4.2.3.2.1 <sup>c</sup>
雌マウス (16 カ月齢 PDAPP)	皮下	6 カ月 (1 回/週)	mE8c： 0 <sup>a,e</sup> 、1.5、4、12.5	死亡：0 (7/30 例)、1.5 (6/30 例)、4 (7/30 例)、12.5 (7/30 例) <sup>b</sup>	12.5	4.2.3.2.2 <sup>c</sup> (参考資料)

a：溶媒として PBS (pH 7.4) が使用された。

b：これらの死亡例においては一般状態の悪化及び血液・リンパ系組織の悪性新生物が認められたこと、被験動物が高齢であったこと等を踏まえ、これらの死亡例は mE8c の投与の影響ではないと判断されている。

c：脳の神経病理学的評価を含む。

d：6 カ月の投与を予定していたが、加齢による死亡が認められたため早期に投与を終了した。

e：対照群には IgG2a 抗体 12.5 mg/kg が投与された。

<sup>4)</sup> PPK 解析（「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照）から算出された、体重を 70 kg と仮定して本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの AUC<sub>τ,ss</sub> (54900 µg・hr/mL)。



### 5.3 遺伝毒性試験

本薬はIgG抗体であり、DNA及び他の染色体成分と直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本薬はIgG抗体であること、及び本薬の標的はアミロイドプラークにのみ存在し、がん原性試験に用いられるげっ歯類には存在しないため、がん原性試験の実施意義は低いと考えられ、がん原性試験は実施されなかった。申請者は、以下の点から本薬のがん原性リスクは低いと説明した。

- $A\beta$ の生理学的機能等を踏まえると、本薬の薬理作用である $A\beta_{p3-x}$ を含有するアミロイドプラークの除去に起因したがん原性のリスクは低いと想定されること。
- 本薬はアミロイドプラークにのみ存在する $A\beta_{p3-x}$ に特異的に結合し、オフターゲット作用を示す可能性は低いこと。
- 本薬の遺伝毒性のリスクは想定されず、本薬の非臨床試験において、がん原性を示唆する所見（細胞傷害性、炎症、ホルモン変動のエビデンス、腫瘍増加、組織過形成等の前腫瘍性病変、免疫調節作用又は免疫抑制作用の徴候等）は認められなかったこと。
- 本薬の臨床試験において、腫瘍形成リスクを示唆する有害事象は認められていないこと。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬の標的はアミロイドプラークにのみ存在し、生殖発生毒性試験に用いられる動物種には存在せず、生殖発生毒性試験の実施意義は低いことから、本薬の生殖発生毒性試験は実施されなかった。申請者は、以下の点等から本薬の生殖発生毒性リスクは低いと説明した。

- $A\beta$ の生理学的機能等を踏まえると、本薬の薬理作用である $A\beta_{p3-x}$ を含有するアミロイドプラークの除去が生殖発生に影響する可能性は低いこと。
- 本薬及びmE8cを用いた毒性試験において、生殖器への影響は認められていないこと。
- 本薬の臨床試験において、薬理作用に関連した生殖発生リスクは報告されていないこと。

その上で、申請者は、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていないことから、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを注意喚起する旨を説明した。

### 5.6 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与時の局所刺激性はカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（表9）で評価され、本薬の静脈内投与時の局所刺激性は低いと判断されている。

### 5.7 その他の試験

#### 5.7.1 組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7.1）

本薬（5及び25  $\mu\text{g/mL}$ ）のヒト、カニクイザル組織に対する交差反応性が検討された。毒性学的に意義のある本薬に特異的な染色は各動物種のいずれの組織にも認められなかった。

## 5.7.2 微小出血評価に関する試験

抗  $A\beta_{p3-x}$  抗体のアミロイドプラーク減少作用に伴う CAA 関連微小出血及び神経変性性変化の誘導能を評価することを目的として、表 10 の試験が実施された。PDAPP マウスにおいて、陽性対照として使用された bapineuzumab<sup>5)</sup> のマウスサロゲート抗体である 3D6 投与群では脳の微小出血の増加が認められた一方で、抗  $A\beta_{p3-x}$  抗体である mE8 及び mE8c は脳の微小出血及び神経変性性変化を引き起こさなかった。

表 10：微小出血評価に関する試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄マウス (23~24 カ月齢 PDAPP)	IgG2a、mE8、mE8c、3D6 12.5 mg/kg <sup>a</sup> を週 1 回、3 カ月腹腔内投与したのち、脳組織の神経病理学的検査を実施した。	mE8 群及び mE8c 群では脳の微小出血の悪化は認められなかった一方で、3D6 群においては脳の微小出血の顕著な増加が認められた。いずれの群においても神経変性性変化は認められなかった。	4.2.3.7.7.2 (参考資料)

a：mE8 (抗  $A\beta_{p3-x}$  抗体、IgG1)、mE8c (抗  $A\beta_{p3-x}$  抗体、IgG2a)、又は 3D6 (抗  $A\beta_{1-x}$  抗体、IgG2b、陽性対照抗体)

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 脳の微小出血リスクについて

機構は、本薬のマウスサロゲート抗体である mE8c の PDAPP マウスを用いた反復投与毒性試験において脳の微小出血は認められなかったことを踏まえ、PDAPP マウスを用い、本薬投与による脳の微小出血のハザード評価を実施することとした経緯、及び当該マウスにおいて本薬投与による微小出血が認められなかった理由について説明するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

以下の点を考慮し、PDAPP マウスを用いた試験系において、本薬投与による脳の微小出血のハザード評価することとした。

- 抗  $A\beta$  抗体が ARIA 及び脳の微小出血を誘導する機序として、下記の知見から CAA との関連性が示唆されていること。
  - 抗  $A\beta_{1-5}$  抗体である 3D6 の高齢 PDAPP マウスへの投与により、抗  $A\beta$  抗体及び CAA による免疫複合体の形成と、それに続く血管周囲のマクロファージの活性化により、血漿タンパク質の血管外漏出と脳の微小出血が生じること (Mol Neurodegener 2023; 18: 59)。
  - 高齢 APP トランスジェニックマウス (APP23) では、CAA が発現した結果として中枢神経系の血管障害が生じること、及び CAA 存在下で抗  $A\beta$  抗体を投与することで脳の微小出血が生じること (J Neurosci 2001; 21: 1619-27、Science 2002; 298: 1379)。
  - AN1792<sup>6)</sup> による能動免疫療法の臨床試験の死後所見から、AN1792 投与による CAA の増加とその後の CAA 悪化によって血管損傷が生じることが示唆されており (Acta Neuropathol 2010; 120: 369-84)、CAA 増加の機序として  $A\beta$  プラークの除去の促進に伴う可溶性  $A\beta$  の増加により生じる血液周囲排出経路の飽和が考察されていること (Alzheimers Dement 2013; 9: S105-15、Nat Rev Neurol 2020; 16: 30-42)。
  - 一部の CAA 患者は、抗  $A\beta$  抗体を投与された AD 患者で認められる ARIA と類似した神経画像検査所見を有する CAA 関連炎症症候群を発症すること (Neurology 2007; 68: 1411-6)

<sup>5)</sup> 抗  $A\beta_{1-x}$  抗体

<sup>6)</sup>  $A\beta_{1-42}$  及びアジュバント

- 21 カ月齢以上の PDAPP マウスにおいては CAA が認められ、加齢に伴い重症度が増加することが知られていること (J Neurosci 2005; 25: 629-36)。

また、PDAPP マウスを用いた非臨床試験における mE8c の投与群において脳の微小出血が認められなかった理由については、以下のように考える。本薬及び mE8c の標的分子である  $A\beta_{p3-x}$  の CAA における存在率を分析したところ、AD 患者及び 30 カ月齢の PDAPP マウスにおける存在率はいずれも同程度 (AD 患者 : 0.9%、PDAPP マウス : 2.1%) であったものの、 $A\beta_{p3-x}$  の分子種として AD 患者では  $A\beta_{p3-40}$  が多い一方で、PDAPP マウスでは  $A\beta_{p3-42}$  が多かった。加えて、CAA を構成する主な  $A\beta$  分子種についても差異が認められ、AD 患者では  $A\beta_{x-40}$  が 95.7% を占めたのに対し、PDAPP マウスでは  $A\beta_{x-42}$  が 62.6%、次いで  $A\beta_{x-40}$  が 37.6% を占めた。 $A\beta$  の切断、ピログルタミン酸修飾及び C 末端の不均一性はそれぞれ独立して凝集特性に関与することが知られており、 $A\beta_{p3-42}$  は  $A\beta_{p3-40}$  と比較して凝集傾向が高いことが知られている (Biochemistry 2006; 45: 12393-9)。以上を踏まえると、AD 患者と PDAPP マウスでの CAA 構造の差異により、PDAPP マウスではエピトープ遮蔽が生じていた可能性、エピトープの局所密度が不十分であった可能性が考えられ、それらの要因により、微小出血を誘発する上で十分な炎症細胞の局在化が生じなかったと考えられる。

機構は、以下のように考える。PDAPP マウスを用いた毒性試験において、mE8c 投与による脳の微小出血は認められなかった原因は不明であるものの、結果的に当該試験において脳の微小出血のハザードが評価されなかったことから、本薬による ARIA-H の発現リスク及び当該リスクに対する注意喚起の適切性については、臨床試験の結果を踏まえて、「7.R.4 安全性について」の項で引き続き検討する必要がある。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の早期 AD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (AACG 試験) では \*A 製剤、脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期 AD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AACI 試験) では \*A 製剤 及び溶液製剤が使用された。市販予定製剤は溶液製剤であり、\*A 製剤 と溶液製剤の間で品質の同等性/同質性が確認されている (「2.1.4 製造工程の開発の経緯」の項及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項参照)。

本薬の血清中及び CSF 中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限はそれぞれ 100~200 及び 5 ng/mL であった。

血清中の本薬に対する ADA 及び中和抗体は ECL 法により測定され、検出下限は 2 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象とした単回及び反復投与試験 (AACCC 試験、CTD 5.3.3.2.1、実施期間 2013 年 5 月~2016 年 8 月)

日本人及び外国人の早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象に、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg を 30~60 分かけて単回静脈内投与、日本人及び外国人の軽度 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象に本薬 3 mg/kg

を単回皮下投与、又は外国人の健康被験者を対象に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

本薬が単回静脈内投与された患者について、0.1 mg/kg 群の 4/4 例、0.3 mg/kg 群の 7/7 例、1 mg/kg 群の 9/9 例、3 mg/kg 群の 10/11 例、10 mg/kg 群の 6/6 例、本薬 3 mg/kg が単回皮下投与された患者について、8/8 例、本薬 1 mg/kg が単回静脈内投与された健康被験者について、6/6 例が ADA 陽性<sup>7)</sup> 例であった。中和抗体については測定されなかった。

表 11：本薬を単回投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg/kg)	投与経路	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sup>b</sup> (L/h)	V <sub>z</sub> <sup>b</sup> (L)
患者	0.1	静脈内	4	2.90 (35)	1.75 [0.50, 24.00]	191 (32)	54.2 (37)	0.0310 (37)	2.42 (59)
	0.3	静脈内	7	5.99 (77)	0.50 [0.50, 72.00]	632 (33)	111 (63)	0.0305 (34)	4.89 (69)
	1	静脈内	9	21.7 (21)	0.50 [0.50, 3.27]	1920 (26)	116 (58)	0.0321 (32)	5.39 (56)
	3	静脈内	11	71.6 (24)	0.50 [0.50, 24.80]	6320 (19)	130 (55)	0.0318 (33)	5.95 (60)
	3	皮下	8	12.0 (34)	120.0 [70.1, 336.0]	3780 (41)	179 (40)	0.0269 (58)	6.96 (56)
	10	静脈内	6	218 (16)	3.00 [0.50, 3.00]	27400 (39)	251 (50)	0.0260 (25)	9.41 (44)
健康被験者	1	静脈内	6	31.5 (29)	0.50 [0.50, 3.00]	2200 (17)	76.5 (24)	0.0355 (27)	3.92 (32)

幾何平均値 (変動係数%)

a：中央値 [最小値, 最大値]

b：皮下投与においては CL/F 及び V<sub>z</sub>/F で算出。

#### 6.2.1.2 早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象とした単回及び反復投与試験 (AACD 試験、CTD 5.3.3.2.2、実施期間 2015 年 12 月～20■■年■■月)

日本人及び外国人の早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象に、本薬 10 mg/kg については 1 時間以上、20 mg/kg については 1.5 時間以上、40 mg/kg については 2 時間以上かけて単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ及び CSF 中濃度は、それぞれ表 12 及び表 13 のとおりであった。

本薬 10 mg/kg 群の 6 例、20 mg/kg 群の 7 例、40 mg/kg 群の 4 例が ADA 陽性<sup>7)</sup> 例であり、いずれの被験者においても中和抗体が陽性であった。

<sup>7)</sup> ベースライン時点で ADA が認められず、かつ本薬投与後に抗体価が最小希釈倍率の 2 倍以上となった被験者、及びベースライン時点で ADA が認められ、かつ本薬投与後に抗体価がベースライン時点と比較して 4 倍以上増加した被験者。

表 12：本薬を単回静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	対象	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>z</sub> (L)
10	日本人	2	145, 206 <sup>b</sup>	1.28, 3.10 <sup>b</sup>	32700, 20500 <sup>b</sup>	341, 334 <sup>b</sup>	0.0122, 0.0292 <sup>b</sup>	6.02, 14.1 <sup>b</sup>
	外国人	5	207±26.3	2.07 [2.05, 3.20]	26600±4280	231±87.5	0.0314±0.0100	10.7±5.74
20	日本人	1	383 <sup>b</sup>	1.97 <sup>b</sup>	48800 <sup>b</sup>	160 <sup>b</sup>	0.0184 <sup>b</sup>	4.25 <sup>b</sup>
	外国人	6	424±75.1	2.53 [1.78, 3.02]	63400±9760	255±101	0.0250±0.00240	9.00±3.05
40	日本人	2	919, 804 <sup>b</sup>	2.62, 3.18 <sup>b</sup>	98400, 84900 <sup>b</sup>	174, 162 <sup>b</sup>	0.0224, 0.0212 <sup>b</sup>	5.60, 4.96 <sup>b</sup>
	外国人	2	832, 1110 <sup>b</sup>	3.22, 2.47 <sup>b</sup>	113000, 167000 <sup>b</sup>	206, 271 <sup>b</sup>	0.0265, 0.0191 <sup>b</sup>	7.88, 7.48 <sup>b</sup>

平均値±標準偏差

a：中央値 [最小値, 最大値]

b：1 又は 2 例の個別値

表 13：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の CSF 中濃度

投与量 (mg/kg)	測定時点 (日目) <sup>a</sup>	例数	CSF中濃度 (ng/mL)
10	4	5	124 (45)
20	4	5	405 (16)
40	4	3	767 (51)

幾何平均値 (変動係数%)

a：大部分の被験者で本薬投与約 72 時間後に CSF が採取された。

日本人及び外国人の早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象に、本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回 (計 13 回) 又は本薬 10 若しくは 20 mg/kg を 4 週間に 1 回 (最大 19 回) 反復静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ及び CSF 中濃度は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

本薬 10 mg/kg Q2W 群の 10 例、10 mg/kg Q4W 群の 8 例、20 mg/kg Q4W 群の 10 例が ADA 陽性例であり、いずれの被験者においても中和抗体が陽性であった。

表 14：本薬を反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	対象	例数	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sup>b</sup> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
10 (Q2W)	日本人	3	1	227±19.4	1.38 [1.32, 3.05]	23100 ±3710	116 ±5.76	0.0280 ±0.00533	4.68 ±0.984
		2	127	247, 278 <sup>c</sup>	1.32, 1.32 <sup>c</sup>	8580, 29000 <sup>c</sup>	40.0, 136 <sup>c</sup>	0.0816, 0.0207 <sup>c</sup>	4.01, 3.83 <sup>c</sup>
	外国人	7	1	197±91.0	1.45 [1.12, 3.00]	26300 ±11800	138 ±23.9	0.0598 ±0.0913	12.4 ±19.8
		5	127	285±75.2	1.58 [1.07, 3.07]	40000 ±12600	176 ±29.9	0.0213 ±0.00801	5.24 ±2.06
10 (Q4W)	日本人	3	1	186±24.8	1.35 [1.30, 1.45]	23500 ±757	172 ±43.1	0.0220 ±0.00259	5.38 ±0.959
		2	141	236, 269 <sup>c</sup>	1.33, 1.35 <sup>c</sup>	36400, 14100 <sup>c</sup>	210, 50.8 <sup>c</sup>	0.0151, 0.0355 <sup>c</sup>	4.40, 2.36 <sup>c</sup>
	外国人	5	1	308±55.0	3.27 [3.00, 3.43]	47800 ±9270	220 ±62.1	0.0166 ±0.00367	5.05 ±0.721
		3	141	486±147	1.50 [1.38, 3.03]	49400 ±10900	202 ±50.9	0.0163 ±0.00560	4.16 ±0.407
20 (Q4W)	日本人	2	1	453, 391 <sup>c</sup>	3.05, 3.05 <sup>c</sup>	45300, 67700 <sup>c</sup>	195, 235 <sup>c</sup>	0.0221, 0.0177 <sup>c</sup>	6.22, 6.02 <sup>c</sup>
		2	141	513, 415 <sup>c</sup>	3.00, 3.00 <sup>c</sup>	73400, 81300 <sup>c</sup>	211, 250 <sup>c</sup>	0.0136, 0.0135 <sup>c</sup>	3.64, 4.70 <sup>c</sup>
	外国人	8	1	622±154	2.16 [1.90, 3.32]	68700 ±17000	204 ±62.7	0.0242 ±0.00498	6.97 ±1.68
		5	141	670±107	1.92 [1.60, 25.05]	68900 ±28100 <sup>d</sup>	134 ±94.1 <sup>d</sup>	0.0256 ±0.0140 <sup>d</sup>	3.67 ±1.57 <sup>d</sup>

平均値±標準偏差

a：中央値 [最小値, 最大値]

b：1 日目は AUC<sub>0-inf</sub>、127 及び 141 日目は AUC<sub>T</sub>

c：2 例の個別値

d：4 例

表 15：本薬を反復静脈内投与したときの本薬の CSF 中濃度

投与量 (mg/kg)	測定時点 (日目) <sup>a</sup>	例数	CSF中濃度 (ng/mL)
10 (Q2W)	169	3	429 (10)
10 (Q4W)	169	5	189 (11)
20 (Q4W)	169	6	293 (57)

幾何平均値 (変動係数%)

a：大部分の被験者で本薬投与約 72 時間後に CSF が採取された。

### 6.2.1.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2 (参考資料))

AD 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (AACD 試験)、海外第 II 相試験 (AACG 試験及び AACH 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (AACI 試験及び AACI 試験補遺 9) における被験者 2131 例から得られた 22288 点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM Version 7.5.0)。

PPK 解析対象被験者の主な背景因子の分布は、性別は男性 960 例、女性 1171 例、人種は白人 1916 例、黒人 62 例、アジア人 135 例、その他 18 例、肝機能障害の分類<sup>8)</sup> は正常 2026 例、軽度 95 例、中等度 6 例、腎機能障害の分類<sup>9)</sup> は正常 347 例、軽度 1021 例、中等度 741 例、重度 20 例、ApoE ε4 保因状況はホモ接合型 302 例、ヘテロ接合型 1112 例、ノンキャリア 707 例、不明 10 例、年齢は 74.0 [54, 88] 歳 (平均値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重は 73.8 [31.8, 157.0] kg、ベースライン後の ADA の抗

<sup>8)</sup> 正常は総ビリルビン及び AST が正常値上限以下、軽度は総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超若しくは総ビリルビンが正常値上限超～1.5 倍以下、中等度は総ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超～3 倍以下、重度は総ビリルビンが正常値上限の 3 倍超とした。

<sup>9)</sup> 正常は CrCL 90 mL/min 以上、軽度は CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、中等度は CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、重度は 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満とした。

体価は 160 [1,5242880] であり、これらの因子が PK パラメータ (CL、Q、 $V_c$  及び  $V_p$ ) に対する共変量の候補とされた。

本薬の PK は、2-コンパートメントモデルで記述された。CL、Q、 $V_c$  及び  $V_p$  には体重に基づくアロメトリックスケーリング (72 kg 基準) が適用され、アロメトリー係数は CL 及び Q では 0.8、 $V_c$  及び  $V_p$  では 1.0 に固定された。最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して ADA の抗体価が選択された。

最終モデルにおける各 PK パラメータの母集団平均値の推定値は、CL が 0.0255 L/h、 $V_c$  が 3.36 L、 $V_p$  が 4.83 L、Q が 0.0200 L/h であり、CL、 $V_c$  及び  $V_p$  の個体間変動はそれぞれ 24.9%、18.7% 及び 93.9% であった。

最終モデルから得られた推定パラメータを用いて、以下のシミュレーションを実施した。

本薬 20 mg/kg (投与 3 回目までは 10 mg/kg) を 4 週間に 1 回、又は 1400 mg (投与 3 回目までは 700 mg) を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータの推定値は、表 16 のとおりであり、AACD 試験、AACG 試験、AACH 試験及び AACI 試験の日本人及び外国人被験者に本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータの推定値は、表 17 のとおりであった。

表 16：体重換算用量及び固定用量で投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータの推定値

本薬の用法・用量	$AUC_{\tau, ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$C_{max, ss}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{min, ss}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1400 mg (投与 3 回目までは 700 mg) を 4 週間に 1 回静脈内投与	45400±16100	453±135	15.2±11.2
20 mg/kg (投与 3 回目までは 10 mg/kg) を 4 週間に 1 回静脈内投与	45300±13000	449±81.5	15.4±10.9

平均値±標準偏差

表 17：AACD 試験、AACG 試験、AACH 試験及び AACI 試験の日本人及び外国人被験者における本薬の PK パラメータの推定値

	例数	$AUC_{\tau, ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$C_{max, ss}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{min, ss}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
日本人	115	113000±31500	566±92.9	17.9±12.6
外国人	2016	87900±28700	432±99.4	15.8±11.9

平均値±標準偏差

## 6.2.2 内因性要因の検討

### 6.2.2.1 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施されていないが、ヒト化 IgG モノクローナル抗体である本薬は、他の内因性 IgG 抗体と同様に、肝薬物代謝酵素により代謝されず、異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解され、未変化体として腎臓から排泄されることはないため、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられると申請者は説明した。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。国際共同第 I 相試験 (AACD 試験) の成績に基づき、本薬 10、20 又は 40 mg/kg を単回投与 (表 12)、本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反

復投与及び本薬 10 又は 20 mg/kg を 4 週間に 1 回反復投与 (表 14) したときの本薬の PK の国内外差について検討した結果、単回投与、反復投与のいずれにおいても PK ( $C_{max}$ 、AUC) は日本人と外国人で類似していた。

また、国際共同第 I 相試験 (AACD 試験)、海外第 II 相試験 (AACG 試験、AACH 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (AACI 試験及び AACI 試験補遺 9) のデータを用いた PPK 解析によるシミュレーションの結果 (「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照)、本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの PK についても日本人と外国人の間で大きな差は認められなかった。

以上より、申請用法・用量で投与したときの本薬の PK に臨床的に問題となるような国内外差は認められないと考える。

機構は、本薬の PK に明確な国内外差はないとする申請者の説明は妥当と判断する。

## 6.R.2 ADA について

申請者は、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。AACG 試験及び AACI 試験の本薬群における ADA 陽性<sup>7)</sup> 例の割合及び ADA 陽性例における中和抗体陽性例の割合は、表 18 のとおりであった。

表 18 : AACG 試験及び AACI 試験 (二重盲検投与期間) の本薬群における ADA 陽性<sup>7)</sup> 例及び中和抗体陽性例の割合

試験名	本薬群	
	ADA 陽性	中和抗体陽性 <sup>a</sup>
AACG 試験	92.2 (119/129)	100 (119/119)
AACI 試験 (二重盲検投与期間)	87.4 (693/793)	100 (693/693)

% (例数)

a : 分母は ADA 陽性例

ADA 陽性集団及び陰性集団における本薬の血清中トラフ濃度 (中央値±標準誤差) は、投与 24 週後で  $12.0 \pm 0.364$  及び  $29.2 \pm 1.30$   $\mu\text{g/mL}$ 、投与 52 週後で  $14.0 \pm 0.572$  及び  $28.7 \pm 0.927$   $\mu\text{g/mL}$ 、76 週間後で  $14.5 \pm 1.13$  及び  $19.7 \pm 1.71$   $\mu\text{g/mL}$  であり、ADA の発現により低くなる傾向がみられた。しかしながら、ADA 陽性集団及び陰性集団の投与開始 76 週後におけるアミロイドプラークのベースラインからの変化量は  $-85.15 \pm 1.11$  及び  $-96.45 \pm 2.79$ 、iADRS のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は  $-9.28 \pm 0.58$  及び  $-8.74 \pm 1.58$ 、CDR-SB のベースラインからの変化量は  $1.56 \pm 0.10$  及び  $1.36 \pm 0.27$  であり、PD 及び有効性に関して集団間で大きな違いは認められなかった。

AACG 試験、AACH 試験パート B、AACI 試験 (二重盲検投与期間及び継続投与期間)、AACI 試験補遺 9 及び海外第 III 相試験 (AACN 試験) を併合した本薬群における注入に伴う反応の発現割合は、ADA 陽性集団で 10.4% (182/1752 例) であり、ADA 陰性集団における発現割合 0.4% (1/235 例) と比較して高かった。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、ADA 陽性集団で ADA 陰性集団と比較して本薬の曝露量が低下する傾向が認められた一方、本薬の PD 及び有効性に集団間で明確な違いは認められなかった。安全性への影響について、ADA 陽性集団では ADA 陰性集団と比較して注入に伴う反応の発現割合が高かった。しかしながら、大部分の被験者が ADA 陽性であった AACG 試験及び AACI 試験におい



て、ADAに関連すると考えられる過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応はいずれも軽度又は中等度であったこと、また関連する有害事象を抑制するための方策を講じることは困難であることから（「7.R.4.3 過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応について」の項参照）、本薬投与中にADAを測定する意義は低く、添付文書では臨床試験におけるADA及び中和抗体の発現状況について情報提供することが適切と判断する。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表19に示す5試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 19：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	AACC	I	早期 AD 及び中等度 AD-D 患者、健康成人（コホート 7 のみ）	63 例	コホート 1~5：プラセボ又は本薬 0.1、0.3、1、3 若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与及び 4 週間に 1 回、最大 4 回静脈内投与 コホート 6：本薬 3 mg/kg を単回皮下投与 コホート 7：本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与	安全性 PK
		AACD	I b	早期 AD 及び中等度 AD-D 患者	61 例	コホート 1~3：プラセボ又は本薬 10、20 若しくは 40 mg/kg を単回静脈内投与 コホート 4：プラセボ又は本薬 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、24 週間静脈内投与 コホート 5 <sup>a</sup> ：プラセボ又は本薬 20 mg/kg を 2 週間に 1 回、24 週間静脈内投与 コホート 6 及び 7：プラセボ又は本薬 10 若しくは 20 mg/kg を 4 週間に 1 回、最長 72 週間静脈内投与	安全性 PK PD
	海外	AACG	II	軽度又は中等度の脳内タウ蓄積のある早期 AD 患者	272 例	プラセボ又は本薬 1400 mg（ただし、投与 3 回目までは 700 mg）を 4 週間に 1 回、最長 72 週間静脈内投与、本薬とプラセボ又は $\beta$ セクレターゼ阻害薬（LY3202626） <sup>b</sup> を 1 日 1 回併用経口投与。投与 24 及び 52 週時のアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が基準 <sup>c</sup> を満たした場合は本薬 700 mg に減量又はプラセボに切り替え。	有効性 安全性
	国際共同	AACI	III <sup>d</sup>	軽度から高度の脳内タウ蓄積のある早期 AD 患者	1736 例	【二重盲検投与期間】 プラセボ又は本薬 1400 mg（ただし、投与 3 回目までは 700 mg）を 4 週間に 1 回、最長 72 週間静脈内投与 <sup>e</sup> 。投与 24、52 及び 76 週時のアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準 <sup>f</sup> を満たした場合はプラセボに切り替え。 【継続投与期間】 投与 76 週時のアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準 <sup>f</sup> を満たした被験者はプラセボを、満たさなかった被験者は本薬 1400 mg（ただし、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例のみ投与 3 回目までは 700 mg）を 4 週間に 1 回、76 週間静脈内投与。投与 102 及び 130 週時のアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準 <sup>f</sup> を満たした場合はプラセボに切り替え。	有効性 安全性
		AACI 補遺 9	III	早期 AD 患者	1047 例	本薬 1400 mg（ただし、投与 3 回目まで 700 mg）を 4 週間に 1 回、最長 72 週間静脈内投与。投与 24 及び 52 週時にアミロイドプラークの減少が認められた場合は本薬の投与を中止。	安全性 PK

a：無作為割付は実施されなかった。

b：治験実施計画書（d）への改訂（2018 年 10 月 9 日）により、LY3202626 を併用投与せず、本薬の静脈内投与のみ継続することが可能とされた。

c：いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満となった場合はプラセボに切り替え、連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満となった場合は本薬 700 mg に減量することとされた。

d：治験実施計画書（b）への改訂（2021 年 2 月 17 日）により、第 II 相試験から検証的試験（第 III 相試験）に変更された。

e：試験開始時の用法・用量はプラセボ又は本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与であったが、投与初期（3 回目の投与まで）に 2 例の重篤な ARIA-E が報告されたため、治験実施計画書（a）より投与 3 回目までは 700 mg を投与する計画に変更された。

f：いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満。

## 7.1 国際共同第 I 相試験 (AACC 試験、CTD 5.3.3.2.1、実施期間 2013 年 5 月～2016 年 8 月)

本薬の安全性、忍容性及び PK を検討する目的で、日本人及び外国人の早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象とした無作為化比較試験<sup>10)</sup> (コホート 1～5) 及び非盲検試験 (コホート 6) 並びに外国人の健康成人を対象とした非盲検試験 (コホート 7) が国内外 6 施設で実施された [目標症例数最大 100 例 (コホート 1～6 の日本人 14～22 例、コホート 7 の 6 例を含む) ]。

コホート 1～5 では、プラセボ、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与し、12 週間の追跡調査期間後に、4 週間に 1 回、最大 4 回静脈内投与することとされた<sup>11)</sup>。コホート 6 では、本薬 3 mg/kg を単回皮下投与することとされ、コホート 7 では本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与することとされた。

コホート 1～6 の主な選択基準は、以下に該当する 50 歳以上の早期 AD 及び中等度 AD-D 患者とされた。

- スクリーニング時に FCSRT-IR で記憶障害が認められる
- スクリーニング時の CDR スコアが 0.5 以上 2 以下、かつ Memory Box スコアが 0.5 以上である
- スクリーニング時の MMSE スコアが 16 以上 30 以下である
- スクリーニング時のフロルベタピル (<sup>18</sup>F) を用いたアミロイド PET 検査が陽性である
- スクリーニング時の MRI 検査において、下記の所見が認められていない
  - 5 カ所以上の脳微小出血
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
  - 脳出血の既往を示唆する所見

コホート 7 の主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 40 歳以下の男性とされた。

- スクリーニング時の MRI 検査において、以下の所見が認められていない
  - 5 カ所以上の脳微小出血
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
  - 脳出血の既往を示唆する所見

無作為化された 63 例 (内訳は表 20) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は本薬群で 5 例認められ、中止理由は、同意撤回 (2 例)、治験依頼者判断 (2 例)、有害事象 (1 例) であった。

表 20：被験者数の内訳

	コホート 1～5						コホート 6	コホート 7
	早期 AD 及び中等度 AD-D						健康成人	
	単回及び反復静脈内投与						単回皮下投与	単回静脈内投与
	プラセボ群	本薬群						
	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg	
日本人	5 例	2 例	3 例	3 例	4 例	2 例	0 例	
外国人	7 例	2 例	4 例	6 例	7 例	4 例	6 例	

安全性について、単回投与時の有害事象は、早期 AD 及び中等度 AD-D 患者のプラセボ群で 58.3% (7/12 例 (うち日本人 4/5 例))、本薬 0.1 mg/kg 群で 25.0% (1/4 例 (日本人 1/2 例))、0.3 mg/kg 群

<sup>10)</sup> 被験者・評価者盲検試験。

<sup>11)</sup> コホート 1 では、SAD 期で本薬 0.1 mg/kg を投与後、MAD 期で本薬 0.3 mg/kg が投与された。

で 28.6% (2/7 例)、1 mg/kg 群で 44.4% (4/9 例)、3 mg/kg 群で 36.4% (4/11 例)、10 mg/kg 群で 16.7% (1/6 例)、3 mg/kg (皮下投与) 群で 50.0% (4/8 例 (うち日本人 1/2 例))、健康成人の 1 mg/kg 群で 50.0% (3/6 例) に認められ、いずれかの集団で複数例に発現した有害事象は、プラセボ群で認められた上気道の炎症 (2 例 (いずれも日本人)) であった。反復投与時の有害事象は、早期 AD 及び中等度 AD-D 患者のプラセボ群で 33.3% (4/12 例 (うち日本人 2/5 例))、本薬 0.3 mg/kg 群で 54.5% (6/11 例 (うち日本人 4/5 例))、1 mg/kg 群で 44.4% (4/9 例 (うち日本人 1/3 例))、3 mg/kg 群で 50.0% (4/8 例 (うち日本人 2/3 例))、10 mg/kg 群で 16.7% (1/6 例) (以下、同順) に認められ、いずれかの集団で複数例に発現した有害事象は、注入に伴う反応 (0 例、1 例 (日本人)、2 例、3 例 (うち日本人 2 例)、0 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例 (非心臓性胸痛)、本薬 0.3 mg/kg 群 (単回投与) で 1 例 (股関節部骨折)、0.3 mg/kg 群 (反復投与) で 1 例 (尿路感染)、1 mg/kg 群 (反復投与) で 1 例 (頸椎骨折) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 3 mg/kg 群 (反復投与) で 1 例 (注入に伴う反応) に認められた。

## 7.2 国際共同第 I b 相試験 (AACD 試験、CTD 5.3.3.2.2、実施期間 2015 年 12 月～20■■年■■月)

本薬の PD、安全性及び PK を検討する目的で、日本人及び外国人の早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象とした無作為化被験者・評価者盲検比較試験が国内外 8 施設で実施された [目標症例数 150 例 (日本人各コホート 2～3 例)]。

パート A では、プラセボ、本薬 10、20 又は 40 mg/kg を単回静脈内投与、パート B では、プラセボ、本薬 10 又は 20 mg を 2 週間に 1 回、13 回静脈内投与、パート C ではプラセボ、本薬 10 又は 20 mg を 4 週間に 1 回、最大 19 回静脈内投与することとされた。

主な選択基準は、AACD 試験と同様とされた (「7.1 国際共同第 I 相試験」の項参照)。

無作為化された 61 例 (内訳は表 21) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が PD の主要な解析対象集団とされた。中止例は 15 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 13 例、以下同順) であり、主な中止理由は、医師判断 (0 例、6 例) 及び同意撤回 (1 例、4 例) であった。

表 21：被験者数の内訳

	パート A			パート B <sup>a</sup>	パート C		
	単回静脈内投与			反復静脈内投与			
	プラセボ群 <sup>b</sup>	本薬群					
	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q4W	20 mg/kg Q4W	
日本人	5 例	2 例	1 例	2 例	3 例	3 例	2 例
外国人	10 例	5 例	6 例	2 例	7 例	5 例	8 例

a：本薬 20 mg/kg 群への無作為割付は実施されなかった。

b：パート A、B 及び C の併合

PD の評価項目である治験薬投与後 72 週までのアミロイド PET SUV<sub>r</sub> のベースラインからの変化量は、表 22 のとおりであった。

表 22 : 治験薬投与後 72 週までのアミロイド PET SUVr のベースラインからの変化量 (FAS)

	パート A			パート B <sup>a</sup>	パート C			
	単回静脈内投与				反復静脈内投与			
	プラセボ群 <sup>b</sup>	本薬群						
	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q4W	20 mg/kg Q4W		
ベースライン <sup>c</sup>	1.54±0.18 (15 例)	1.52±0.21 (7 例)	1.51±0.15 (7 例)	1.48±0.22 (4 例)	1.56±0.11 (10 例)	1.53±0.27 (8 例)	1.58±0.17 (10 例)	
投与後 12 週 <sup>c</sup>	1.52±0.17 (14 例)	1.46±0.20 (7 例)	1.30±0.19 (7 例)	1.23±0.19 (4 例)	1.32±0.13 (10 例)	1.31±0.14 (8 例)	1.29±0.20 (10 例)	
変化量 <sup>d</sup>	-0.024±0.03	-0.074±0.05	-0.225±0.05	-0.283±0.06	-0.239±0.04	-0.232±0.04	-0.275±0.04	
投与後 24 週 <sup>c</sup>	1.52±0.14 (13 例)	1.44±0.25 (7 例)	1.31±0.19 (7 例)	1.24±0.20 (4 例)	1.25±0.16 (10 例)	1.27±0.12 (8 例)	1.25±0.29 (10 例)	
変化量 <sup>d</sup>	-0.015±0.04	-0.090±0.06	-0.218±0.06	-0.271±0.08	-0.305±0.05	-0.274±0.06	-0.319±0.05	
投与後 36 週 <sup>c</sup>	1.48±0.19 (10 例)	1.37±0.14 (6 例)	1.31±0.16 (7 例)	1.30 (1 例)	1.22±0.13 (9 例)	1.20±0.10 (7 例)	1.15±0.30 (7 例)	
変化量 <sup>d</sup>	-0.010±0.04	-0.087±0.06	-0.213±0.06	-0.309±0.11	-0.363±0.05	-0.339±0.06	-0.389±0.05	
投与後 48 週 <sup>c</sup>	1.48±0.14 (11 例)	1.46±0.25 (7 例)	1.34±0.18 (7 例)	1.31 (1 例)	1.26±0.15 (9 例)	1.18±0.08 (6 例)	1.15±0.32 (5 例)	
変化量 <sup>d</sup>	-0.037±0.04	-0.074±0.06	-0.181±0.06	-0.268±0.10	-0.323±0.05	-0.329±0.06	-0.390±0.06	
投与後 72 週 <sup>c</sup>	1.46±0.16 (11 例)	1.34±0.14 (6 例)	1.35±0.21 (6 例)	1.33 (1 例)	1.28±0.14 (9 例)	1.12±0.05 (4 例)	1.00±0.06 (4 例)	
変化量 <sup>d</sup>	-0.050±0.04	-0.122±0.06	-0.183±0.06	-0.255±0.10	-0.305±0.05	-0.419±0.06	-0.379±0.05	

a : 本薬 20 mg/kg 群への無作為割付は実施されなかった。

b : パート A、B 及び C の併合

c : 平均値±標準偏差

d : 最小二乗平均値±標準誤差 (投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン時のアミロイド PET SUVr、ApoE ε4 保因状況を固定効果とした MMRM (被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた))

安全性について、単回投与時の有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	パート A							
	単回静脈内投与							
	プラセボ群		本薬群					
	日本人 (2 例)	外国人 (5 例)	10 mg/kg		20 mg/kg		40 mg/kg	
日本人 (2 例)			外国人 (5 例)	日本人 (1 例)	外国人 (6 例)	日本人 (2 例)	外国人 (2 例)	
有害事象	50.0 (1)	80.0 (4)	100 (2)	100 (5)	0 (0)	100 (6)	100 (2)	100 (2)
主な事象 <sup>a</sup>								
血管原性脳浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	100 (2)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：プラセボ群又は本薬群のいずれかで複数例に発現した事象

	パート B <sup>a</sup>				パート C					
	反復静脈内投与									
	プラセボ群		本薬群 10 mg/kg Q2W		プラセボ群		本薬群			
	日本人 (1 例)	外国人 (2 例)	日本人 (3 例)	外国人 (7 例)	日本人 (2 例)	外国人 (3 例)	10 mg/kg Q4W		20 mg/kg Q4W	
日本人 (3 例)							外国人 (5 例)	日本人 (2 例)	外国人 (8 例)	
有害事象	0 (0)	100 (0)	100 (3)	100 (7)	50.0 (1)	100 (3)	100 (3)	100 (5)	50.0 (1)	100 (8)
主な事象 <sup>b</sup>										
血管原性脳浮腫	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	40.0 (2)	0 (0)	37.5 (3)
脳微小出血	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	14.3 (1)	50.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	12.5 (1)
怒り	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	100 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：本薬 20 mg/kg 群への無作為化割付は実施されなかった。

b：プラセボ群又は本薬群のいずれかで複数例に発現した事象

死亡は、プラセボ群で 1 例（心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。それ以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例（股関節部骨折、乳腺浸潤性小葉癌）、パート C の本薬 10 mg/kg 群で 1 例（怒り）、パート C の本薬 20 mg/kg 群で 2 例（血管原性脳浮腫、尿路感染・活動性低下）に認められ、血管原性脳浮腫は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（心筋梗塞）、パート C の本薬 20 mg/kg 群で 2 例（血管原性脳浮腫、高血圧クリーゼ）に認められた。

### 7.3 海外第Ⅱ相試験（AACG 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2017 年 12 月～2020 年 12 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の早期 AD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 56 施設で実施された [目標症例数約 250 例（プラセボ群及び本薬群、各約 125 例）<sup>12)</sup> ]。

<sup>12)</sup> プラセボ群及び本薬群における投与 18 カ月後の iADRS のベースラインからの変化量について、平均値をそれぞれ -12 及び -6、共通の標準偏差を 17 と仮定した。二重盲検投与期間を完了する症例数を約 200 例（各群 100 例）とすると、iADRS の悪化について、本薬群でプラセボ群より少なくとも 3 抑制（25%抑制）する事後確率が 60%以上であることを示す検出力は約 84%となる。仮に、同規模において、iADRS の悪化について群間差がない場合には上記の事後確率 60%以上を達成する検出力は約 6%となる。

本試験はスクリーニング期間（最長 9 週間）、72 週間の二重盲検投与期間、48 週間の免疫原性及び安全性の追跡調査期間から構成された。被験者は、実施医療機関を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた<sup>13)</sup>。二重盲検投与期間中は、プラセボ又は本薬 1400 mg（ただし、投与 3 回目までは 700 mg）を 4 週間に 1 回静脈内投与することとされ、投与 24 及び 52 週時のフロルベタピル (<sup>18</sup>F) を用いたアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が基準を満たした場合、二重盲検下で本薬 700 mg 又はプラセボへ減量することとされた<sup>14)</sup>。なお、AACG 試験を完了した被験者は、任意で非盲検継続投与試験である AACH 試験に移行可能とされた。

主な選択基準は、以下を満たす 60 歳以上 85 歳以下の早期 AD 患者とされた。

- 記憶障害が 6 カ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又はスタディパートナー<sup>15)</sup>から報告されている
- フロルベタピル (<sup>18</sup>F) を用いたアミロイド PET 検査が陽性<sup>16)</sup>である
- スクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である
- Flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いたタウ PET 検査で測定した SUVr が 1.10~1.46 である、又は脳内タウ蓄積のパターンが進行した AD に合致し SUVr が 1.10 未満である
- スクリーニング時の MRI 検査において、以下の所見が認められていない
  - ARIA-E
  - 5 カ所以上の脳微小出血
  - 2 カ所以上の脳表へモジデリン沈着症
  - 1 cm 超の脳出血
  - 重度の白質病変

AD の症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）を使用している患者の組入れは、ベースラインの 2 カ月以上前から用量を変更していない場合に限り可能とされた<sup>17)</sup>。

ARIA-E 又は ARIA-H が認められた場合は、以下に従って対応することとされ（表 24）、全ての ARIA-E 及び新規の ARIA-H について、消失又は安定化するまで 4~6 週毎に規定外の MRI 検査を実施することとされた。

<sup>13)</sup> 試験実施計画書 (c) までは、プラセボ群、本薬群又は本薬併用群（本薬及び経口  $\beta$  セクレターゼ阻害薬）に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられていたが、試験実施計画書 (d) への改訂（2018 年 10 月 9 日）により、本薬併用群への割付けは中止された。本薬併用群の被験者は、盲検性を維持し、経口  $\beta$  セクレターゼ阻害薬を併用投与せずに本薬を 4 週間に 1 回静脈内投与することで本試験を継続することが可能とされたが、本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性に関する群間比較には含まないこととされた。

<sup>14)</sup> いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満となった場合はプラセボに切り替え、連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満となった場合は本薬 700 mg に減量することとされた。

<sup>15)</sup> 治験参加のために同意説明文書を提出し、患者と 1 週間に 10 時間以上連絡を取れる状態にあり、患者の試験来院に付き添うことができる又は指定した時間に電話で連絡が取れる者とされた。

<sup>16)</sup> 中央読影基準を満たした場合に陽性とされた。

<sup>17)</sup> 患者が二重盲検期間の完了前に AD の症状改善薬の開始、中止又は用量変更をする場合には、事前に治験依頼者又は指名された者により当該患者が試験を継続するべきか、また臨床評価を実施するべきかを判断することとされた。

表 24：ARIA-E 又は ARIA-H が認められた場合の対応

所見等	対応
• 無症候かつ MRI 上軽度の ARIA-E	投与継続 <sup>a</sup>
• 無症候かつ MRI 上中等度の ARIA-E • 軽度の症候かつ MRI 上軽度の ARIA-E	1400 mg から 700 mg に減量、又は 700 mg からプラセボに切り替え <sup>a</sup>
• 上記及び下記以外の ARIA-E	投与中断
• 減量又は投与中断後に発現した 2 回目の ARIA-E • 臨床症状を伴う ARIA-H の増加 • 5 カ所以上の新規の脳微小出血 • 2 カ所以上の新規の脳表ヘモジデリン沈着症 • 治験薬投与前から存在していた脳表ヘモジデリン沈着症の悪化 • 症状の有無を問わない脳出血 • 症状又は MRI 上の重症度を問わず、SAE として報告された ARIA-E	投与中止

a：治験担当医師は、治験依頼者と協議の上、投与を一時的に中断することができるとされた。

無作為化された 257 例（プラセボ群 126 例、本薬群 131 例、以下同順）が無作為化集団とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された 256 例（125 例、131 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、iADRS の結果がベースライン及びベースライン後の 1 点以上にある 225 例（120 例、125 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 69 例（32 例、37 例）であり、主な中止理由は、有害事象 26 例（6 例、20 例）、被験者による中止 24 例（12 例、12 例）であった。本薬群について、投与 72 週時の用量は 1400 mg が 25%（19/77 例）、700 mg が 23%（18/77 例）、0 mg（プラセボ）が 52%（40/77 例）であった。試験期間中の AD 症状改善薬<sup>18)</sup> の併用例は、ドネペジルが 130 例（62 例、68 例）、リバスチグミンが 19 例（13 例、6 例）、ガランタミンが 15 例（6 例、9 例）、メマンチンが 70 例（33 例、37 例）であった。また、ApoE ε4 保因状況は、表 25 のとおりであった。

表 25：各群における ApoE ε4 の保因状況（無作為化集団）

ApoE ε4 保因状況	プラセボ群 <sup>a</sup> (124 例)	本薬群 (131 例)
キャリア	74.2 (92)	72.5 (95)
ホモ接合型	22.6 (28)	19.1 (25)
ヘテロ接合型	51.6 (64)	53.4 (70)
ノンキャリア	25.8 (32)	27.5 (36)

% (例数)

a：2 例欠測

有効性について、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS<sup>19)</sup> の変化量は、表 26 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の間に統計学的に有意な差が認められた。

<sup>18)</sup> ChE 阻害薬及び／又はメマンチン

<sup>19)</sup> iADRS score =  $[-1 (\text{ADAS-Cog}_{13}) + 85] + \text{ADCS-iADL}$  (J Prev Alzheimers Dis. 2015; 2: 227-41)。ADAS-Cog13 と ADCS-iADL のいずれかが欠測の場合、iADRS は欠測となる。



表 26 : ベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量 (FAS)

	プラセボ群	本薬群 <sup>a</sup>
ベースライン <sup>b</sup>	106.06 ± 13.050 (120 例)	106.28 ± 12.728 (125 例)
投与後 76 週 <sup>b</sup>	96.69 ± 18.593 (91 例)	99.29 ± 17.494 (93 例)
ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>c,d</sup>	-10.07 ± 1.143	-6.84 ± 1.136
群間差 [両側 95%CI]	—	3.23 [0.15, 6.31]
群間比較の p 値 <sup>c,e</sup>	—	0.040

a : 本薬併用投与群のデータは含まない。

b : 平均値 ± 標準偏差

c : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、プールされた施設、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の年齢、ベースライン値と評価時期の交互作用を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

d : 最小二乗平均値 ± 標準誤差

e : 有意水準 0.05 (両側)

副次評価項目とされたベースラインから治験薬投与後 76 週までの CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE 及びアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の変化量は、それぞれ表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27：ベースラインから治験薬投与後 76 週までの  
CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL 及び MMSE の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本薬群 <sup>a</sup>
CDR-SB <sup>e</sup>	ベースライン <sup>b</sup>	3.37±1.703 (120 例)	3.55±2.043 (125 例)
	投与後 76 週 <sup>b</sup>	4.89±2.563 (90 例)	4.84±2.559 (93 例)
	ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>c,d</sup>	1.58±0.178	1.22±0.176
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.36 [-0.83, 0.12]
ADAS-Cog13 <sup>e</sup>	ベースライン <sup>b</sup>	27.53±7.553 (120 例)	27.68±7.704 (125 例)
	投与後 76 週 <sup>b</sup>	32.43±9.606 (93 例)	30.54±10.022 (93 例)
	ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>c,d</sup>	4.77±0.660	2.91±0.659
	群間差 [両側 95%CI]	—	-1.86 [-3.63, -0.09]
ADCS-iADL <sup>e</sup>	ベースライン <sup>b</sup>	48.58±7.416 (120 例)	48.96±7.224 (125 例)
	投与後 76 週 <sup>b</sup>	44.22±10.851 (91 例)	44.83±10.343 (93 例)
	ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>c,d</sup>	-5.20±0.743	-3.95±0.738
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.24 [-0.75, 3.24]
MMSE <sup>e</sup>	ベースライン <sup>b</sup>	23.77±2.878 (115 例)	23.56±3.033 (121 例)
	投与後 76 週 <sup>b</sup>	20.59±4.790 (90 例)	21.14±4.706 (91 例)
	ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>c,d</sup>	-2.98±0.390	-2.35±0.386
	群間差 [両側 95%CI]	—	0.64 [-0.40, 1.67]

a：本薬併用投与群のデータは含まない。

b：平均値±標準偏差

c：投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、プールされた施設、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の年齢、ベースライン値と評価時期の交互作用を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

d：最小二乗平均値±標準誤差

e：CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE の下位項目の欠測は次のとおりに取り扱うこととされた。

CDR-SB について、6 項目のうち 1 項目が欠測の場合は欠測していない 5 項目の合計スコアが最大満点となるように重みづけがなされ、2 項目以上が欠測の場合は CDR-SB は欠測となる。ADAS-Cog13 について、13 項目のうち 4 個以下の項目が欠測の場合は欠測していない項目の合計スコアが最大 85 点満点となるよう重みづけがなされ、5 個以上の項目が欠測の場合は ADAS-Cog13 は欠測となる。ADCS-iADL について、30%未満の項目が欠測した場合は、上記と同様に、欠測していない項目の合計スコアが最大満点となるよう重みづけがなされ、30%超の項目が欠測の場合は、ADCS-iADL は欠測となる。MMSE については、いずれかの項目が欠測している場合、MMSE は欠測となる。

表 28：ベースラインから治験薬投与後 76 週までの  
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 蓄積量の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本薬群 <sup>a</sup>
ベースライン <sup>b</sup>		103.09±33.841 (112 例)	107.18±33.938 (121 例)
投与後 76 週 <sup>b</sup>		103.86±35.046 (91 例)	21.27±28.769 (90 例)
ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>c,d</sup>		0.93±2.739	-84.13±2.723
群間差 [両側 95%CI]		—	-85.06 [-92.68, -77.43]

a：本薬併用投与群のデータは含まない。

b：平均値±標準偏差

c：投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用項、ベースライン値、ベースライン時の年齢を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

d：最小二乗平均値±標準誤差

安全性について、有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (125 例)	本薬群 (131 例)
全有害事象	90.4 (113)	90.8 (119)
主な事象 <sup>a</sup>		
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	0.8 (1)	26.7 (35)
脳表へモジデリン沈着症	3.2 (4)	13.7 (18)
転倒	15.2 (19)	13.0 (17)
悪心	3.2 (4)	10.7 (14)
尿路感染	4.0 (5)	9.9 (13)
浮動性めまい	12.0 (15)	8.4 (11)
下痢	4.0 (5)	8.4 (11)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびへモジデリン沈着	3.2 (4)	8.4 (11)
頭痛	12.0 (15)	7.6 (10)
関節痛	8.0 (10)	7.6 (10)
脳微小出血	2.4 (3)	7.6 (10)
注入に伴う反応	0 (0)	7.6 (10)
上気道感染	7.2 (9)	6.9 (9)
肺炎	4.0 (5)	5.3 (7)
嘔吐	2.4 (3)	5.3 (7)
不安	1.6 (2)	5.3 (7)
うつ病	6.4 (8)	4.6 (6)

% (例数)

a：いずれかの群で 5%以上に発現した事象

死亡は、プラセボ群で 1.6% (2/125 例：誤嚥性肺炎、心停止、各 1 例)、本薬群で 0.8% (1/131 例：肺炎) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 17.6% (22/125 例) 及び本薬群で 17.6% (23/131 例) に認められ、いずれかの群において 1%以上に発現した事象は、肺炎 (プラセボ群 0.8%、本薬群 3.8%、以下同順)、脱水 (0.8%、1.5%)、股関節部骨折 (1.6%、0.8%)、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留 (0%、1.5%)、注入に伴う反応 (0%、1.5%)、肺塞栓症 (0%、1.5%)、失神 (0%、1.5%) であり、このうち全てのアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留及び注入に伴う反応、並びに本薬群 1 例の肺炎は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 7.2% (9/125 例)、本薬群で 30.5% (40/131 例) に認められた。いずれかの群において 1%以上に発現した事象は、脳表へモジデリン沈着症 (0.8%、6.1%)、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留 (0.8%、5.3%)、注入に伴う反応 (0%、5.3%)、アミロイド関連画像異常－微小出血およびへモジデリン沈着 (0%、2.3%)、脳微小出血 (0%、1.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

## 7.4 国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 2020 年 6 月～実施中（2023 年 4 月データカットオフ）

本薬の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する目的で、脳内タウ蓄積が軽度から高度の日本人及び外国人早期 AD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内外 277 施設で実施された〔目標症例数約 1800 例（プラセボ群及び本薬群、各 900 例）<sup>20)</sup>〕。

本試験の主要な試験計画変更内容の概略は表 30 のとおりであった。

表 30：AACI 試験の主要な試験計画変更内容の概略

治験実施計画書	主要な変更内容
a 版（2020 年 12 月 14 日）	試験開始時の用法・用量はプラセボ又は本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与であったが、投与初期（3 回目の投与まで）に 2 例の重篤な ARIA-E が報告されたため、治験実施計画書（a）より投与 3 回目までは 700 mg を投与する計画に変更された。
b 版（2021 年 2 月 17 日）	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 試験の位置付け：試験開始時は第Ⅱ相試験として計画されたが、AACG 試験で得られた結果の再現性を確認することを目的とした検証的試験（第Ⅲ相試験）として実施することとされた。</li> <li>▶ 主要評価項目：試験開始当初から治験実施計画書（a）までの主要評価項目は CDR-SB であったが、AACG 試験で得られた結果の再現性を確認することを目的として iADRS に変更された。</li> <li>▶ 主要解析モデル：主要評価項目等の変更に伴い、MMRM から Bayesian 疾患進行モデル（Bayesian Disease Progression Model：DPM）に変更された。</li> <li>▶ 主要解析対象集団：試験開始時の主要解析対象集団は「全体集団又はタウタンパク蓄積量が軽～中等度であることが PET で確認されている部分集団」であったが、AACG 試験の結果を受け、「タウタンパク蓄積量が軽～中等度であることが PET で確認されている部分集団」に変更された。</li> <li>▶ 目標症例数：主要評価項目等の変更に伴い、全体集団で約 500 例から、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団で約 1000 例（全体集団で約 1500 例）に変更された。</li> </ul>
補遺 9（20██年██月██日）	米国における Biologics License Application（BLA）申請時点で必要となる安全性情報を取得するため、非盲検の安全性評価群が追加された。
c 版（2021 年 9 月 3 日）	米国における BLA 申請時に二重盲検群の一部を安全性データとして提出するため、二重盲検期の登録被験者数が 300 例追加され、合計 1800 例とされた。
d 版（2021 年 10 月 5 日）	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 試験期間：本薬の安全性及び有効性のデータを集積するため、長期継続投与期間が追加された。</li> <li>▶ 主要解析対象集団：「全体集団及びタウタンパク蓄積量が軽～中等度であることが PET で確認されている部分集団」に再変更された。</li> <li>▶ 安全性評価：ARIA の発生とその重症度をより早い時期に把握できるよう、治験薬投与開始 4 週間後に MRI 検査を実施し、2 回目の治験薬投与前に結果を確認する手順が追加された。</li> </ul>
e 版（2022 年 11 月 10 日）	▶ 主要解析モデル：DPM から自由度 2 の自然 3 次スプライン（Natural Cubic Spline：NCS）解析に変更された。

本試験は導入期間（詳細なスクリーニング期間の前に随時）、詳細なスクリーニング期間（最長 7 週間）、76 週間の二重盲検投与期間、78 週間の継続投与期間、最長 44 週間の追跡調査期間から構成された。被験者は、実施医療機関及び脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間中は、プラセボ又は本薬 1400 mg

<sup>20)</sup> 治験実施計画書（c）において規定された脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団の目標症例数は、AACG 試験の結果に基づき、プラセボ群及び本薬群における投与 18 カ月後の iADRS のベースラインからの変化量について、平均値をそれぞれ -10.06 及び -6.86、共通の標準偏差を 11.06、脱落割合を 30%と仮定し、有意水準 0.05（両側）のもと、NCS2 モデルを用いてプラセボ群と本薬群の間に統計学的な有意差が認められる検出力が 95%超となる症例数として約 1000 例と設定された。

(ただし、投与3回目までは700 mg<sup>21)</sup>)を4週間に1回静脈内投与することとされた。継続投与期間では、二重盲検投与期間におけるプラセボ群からの移行例は全例が本薬群に割り付けられ、本薬群からの移行例は治験薬投与76週時までのアミロイドPET検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準を満たした被験者はプラセボ群に、未達の被験者は本薬群に二重盲検下で割り付けられた。継続投与期間における本薬の用法・用量は、1400 mg (ただし、二重盲検投与期間におけるプラセボ群からの移行例は投与3回目までは700 mg)を4週間に1回静脈内投与することとされ、二重盲検投与期間に本薬700 mgで投与を継続していた被験者は、Visit 25以降に1400 mgに増量することが可能とされた。治験薬投与24、52、76、102及び130週時のフロルベタピル (<sup>18</sup>F) 又は florbetaben (<sup>18</sup>F) を用いたアミロイドPET検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準<sup>22)</sup>を満たした場合、二重盲検下でプラセボへ切り替えることとされた(図1)。本項では、本承認申請時に提出された二重盲検投与期間終了時までの成績を記載する。

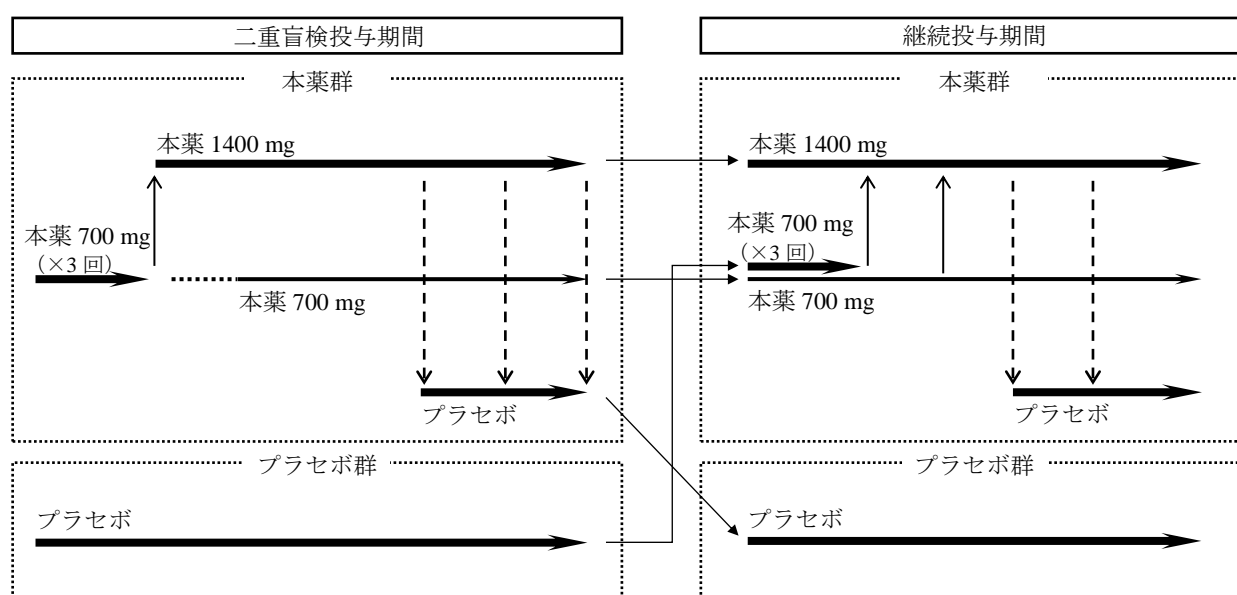


図1：AACI試験の試験デザインの概略

主な選択基準は、以下を満たす60歳以上85歳以下の早期AD患者とされた。

- 記憶障害が6カ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又はスタディパートナー<sup>15)</sup>から報告されている
- フロルベタピル (<sup>18</sup>F) 又は florbetaben (<sup>18</sup>F) <sup>23)</sup>を用いたアミロイドPET検査が陽性<sup>16)</sup>である
- 導入期間又はスクリーニング時のMMSEスコアが20以上28以下である
- Flortaucipir (<sup>18</sup>F)を用いたタウPET検査の結果が基準<sup>24)</sup>を満たす
- スクリーニング時のMRI検査において、下記の所見が認められていない

<sup>21)</sup> 投与3回目までの間にARIAが発現した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、それ以降も700 mgで投与を継続することが可能とされた。

<sup>22)</sup> いずれか1回の測定で11センチロイド未満、又は連続する2回の測定で11以上25センチロイド未満。

<sup>23)</sup> 日本ではフロルベタピル (<sup>18</sup>F)のみが用いられた。

<sup>24)</sup> 脳内タウ蓄積が軽度又は中等度：視覚読影による蓄積部位のパターンが中等度のAD (JAMA Neurol 2020; 77: 829-39)に相当し SUVr 1.10以上1.46以下、又は視覚読影による蓄積部位のパターンが高度のADに相当し SUVr 1.46以下  
脳内タウ蓄積が高度：視覚読影による蓄積部位のパターンが中等度のAD又は高度のADに相当し SUVr 1.46超

- ARIA-E
- 5カ所以上の脳微小出血
- 2カ所以上の脳表ヘモジデリン沈着症
- 脳出血
- 重度の白質病変

AD の症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）を使用している患者の組入れは、ベースラインの 30 日以上前から用量を変更していない場合に限り可能とされたが、医学的に必要な場合、試験期間中の開始、増量又は中止が許容された。

ARIA-E 又は ARIA-H が認められた場合、治験責任医師はオペレーションマニュアルに示されているガイダンス（表 31）を参照の上、以下に従って治験薬の投与を中止又は再開することとされ、中止又は再開の決定に際して治験責任医師は治験依頼者の医学専門家と協議することが可能とされた。

- 治験責任医師が臨床的に注意を要すると判断した場合、治験薬の投与を一時的に中断する。
- 新規の ARIA-E 又は ARIA-H が発現した場合は、治験責任医師は MRI 画像所見及び症状の重症度に応じて、治験薬の投与を中止する、又は中断した上で 4～6 週毎の MRI 検査及び症状の経過観察を行い、ARIA-E の消失又は ARIA-H の安定化を確認後に再開する。

表 31 : AACI 試験のオペレーションマニュアルにおけるガイダンス

所見	無症候性／症候性	MRI 上の重症度 <sup>a</sup>	ガイダンス
ARIA-E	無症候性	軽度、軽度+、中等度	<ul style="list-style-type: none"> <li>重症度が中等度かつ治験薬の投与3回目までの間に発現した場合は、治験薬投与を中断する。それ以外の場合は治験薬の投与を継続できる。</li> </ul>
		中等度+、重度	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>MRI 検査で ARIA-E の消失が認められた場合、治験薬の投与再開を検討する。</li> <li>ARIA-E の消失が認められない場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul>
	症候性	全ての重症度	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>ARIA-E 及び臨床症状の消失が認められた場合、治験薬の投与再開を検討する。</li> <li>ARIA-E 又は臨床症状の消失が認められない場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> <li>ARIA-E の症状が SAE と明らかに関連している場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul>
ARIA-H (脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症)	無症候性	ベースラインからの新規の脳微小出血が 10 個以下及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症が 2 カ所以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与3回目までの間に新規の脳微小出血が 4 個超又は脳表ヘモジデリン沈着症が 1 カ所以上認められた場合は、治験薬の投与を中断する。それ以外の場合は治験薬の投与を継続できる。</li> </ul>
		ベースラインからの新規の脳微小出血が 10 個超及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症が 2 カ所超	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>MRI 検査で脳微小出血の安定が認められた場合、治験薬の投与再開を検討する。</li> </ul>
	症候性	すべての重症度	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>症状の消失が認められない場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> <li>ARIA-H の症状が SAE と明らかに関連している場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul>
ARIA-H (大出血 (1 cm 以上の脳出血))	無症候性／症候性	すべての重症度	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul>

a : ARIA-E の MRI 上の重症度分類の詳細は以下のとおり。

軽度：脳溝及び／又は皮質／皮質下白質（脳回腫脹及び脳溝消失を伴う又は伴わない）に限定された軽度の FLAIR 高信号域で、単一の最大径が 5 cm 未満の領域に影響を及ぼすもの。単一領域の病変のみが検出された場合。

軽度+：脳溝及び／又は皮質／皮質下白質（脳回腫脹及び脳溝消失を伴う又は伴わない）に限定された軽度の FLAIR 高信号域で、単一の最大径が 5 cm 未満の領域に影響を及ぼすもの。複数領域の病変が検出された場合。

中等度：中等度の病変（単一の最大径が 5～10 cm の FLAIR 高信号域）。単一領域の病変のみが検出された場合。

中等度+：複数の病変部位に中等度の病変（単一の最大径が 5～10 cm の FLAIR の高信号域）が認められ、各病変の最大径が 10 cm 未満のもの。

重度：重度の病変 [最大径が 10 cm を超える FLAIR 高信号域（白質及び／又は脳溝病変で脳回腫脹及び脳溝消失を伴うもの）]。1 つ以上の異なる／独立した病変部位が認められる場合がある。

#### <全体集団>

無作為化された 1736 例（プラセボ群 876 例、本薬群 860 例、以下同順）が ITT 集団とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された 1727 例（874 例、853 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン及びベースライン後の 1 点以上に有効性評価項目の結果を有する集団が EES<sup>25)</sup> とされた。中止例は 404 例（173 例、231 例）であり、主な中止理由は、被験者による中止 205 例（94 例、111 例）、有害事象 71 例（21 例、50 例）であった。本薬群について、投与 76 週時までにプラセボへの切替え基準を満たした被験者は 69.2%（429/620 例）であった。試験期間中の AD 症状改善薬<sup>26)</sup> の併用例は、ドネペ

<sup>25)</sup> EES に含まれる例数は評価項目毎に異なる。

<sup>26)</sup> ChE 阻害薬及び／又はメマンチン

ジルが 847 例 (429 例、418 例)、リバスチグミンが 150 例 (77 例、73 例)、ガランタミンが 76 例 (41 例、35 例)、メマンチンが 439 例 (231 例、208 例) であった。また、ApoE ε4 保因状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 : 各群における ApoE ε4 の保因状況 (ITT 集団)

ApoE ε4 保因状況	プラセボ群 <sup>a</sup> (872 例)	本薬群 <sup>a</sup> (857 例)
キャリア	71.2 (621)	69.8 (598)
ホモ接合型	16.7 (146)	16.7 (143)
ヘテロ接合型	54.5 (475)	53.1 (455)
ノンキャリア	28.8 (251)	30.2 (259)

% (例数)

a : プラセボ群 4 例、本薬群 3 例欠測

有効性について、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS<sup>19)</sup> の変化量は、表 33 のとおりであり、主要評価項目の主要な解析対象とされた全体集団 (EES) 及び脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団 (EES) の両集団いずれでも iADRS の悪化抑制効果について本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 33 : ベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量 (EES)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	103.82±13.88 (824 例)	104.55±13.90 (775 例)	105.95±13.42 (560 例)	105.92±13.72 (533 例)
投与後 76 週 <sup>a</sup>	93.82±20.38 (653 例)	96.98±20.87 (583 例)	98.88±17.95 (444 例)	101.31±18.23 (418 例)
ベースラインからの変化量 (NCS2) <sup>b,c</sup>	-13.11±0.50	-10.19±0.53	-9.27±0.49	-6.02±0.50
群間差 [両側 95%CI] <sup>b</sup>	—	2.92 [1.508, 4.331]	—	3.25 [1.883, 4.618]
群間比較の p 値 <sup>b,d</sup>	—	<0.001	—	<0.001

a : 平均値±標準偏差

b : NCS の基底展開項 (2 項目)、NCS の基底展開項 (2 項目) と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

d : 2 つの集団での評価を実施することによる検定の多重性を考慮して、全体集団の群間比較における有意水準を 0.01 (両側)、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団の群間比較における有意水準を 0.04 (両側) と設定した。

副次評価項目とされたベースラインから治験薬投与後 76 週までの CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE 及びアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の変化量は、それぞれ表 34 及び表 35 のとおりであった。



表 34 : ベースラインから治験薬投与後 76 週までの  
CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL 及び MMSE の変化量 (EES)

		全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
CDR-SB <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	3.89±2.034 (838 例)	3.92±2.055 (794 例)	3.64±1.986 (569 例)	3.72±2.088 (546 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	5.80±3.223 (672 例)	5.25±3.207 (598 例)	5.13±2.929 (459 例)	4.64±2.903 (424 例)
	ベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b, c</sup>	2.42±0.092	1.72±0.096	1.88±0.102	1.20±0.105
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.70 [-0.95, -0.45]	—	-0.67 [-0.95, -0.40]
ADAS-Cog13 <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	29.16±8.85 (841 例)	28.53±8.78 (797 例)	27.60±8.21 (570 例)	27.41±8.44 (550 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	34.53±12.00 (677 例)	32.72±12.44 (607 例)	31.17±10.37 (460 例)	29.77±10.65 (431 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>d, c</sup>	6.79±0.27	5.46±0.28	4.69±0.26	3.17±0.27
	群間差 [両側 95%CI]	—	-1.33 [-2.086, -0.565]	—	-1.52 [-2.250, -0.794]
ADCS-iADL <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	47.98±7.70 (826 例)	47.96±7.85 (780 例)	48.56±7.70 (562 例)	48.20±7.88 (535 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	43.30±10.61 (661 例)	44.53±11.06 (591 例)	45.10±9.82 (451 例)	46.12±10.26 (420 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>d, c</sup>	-6.13±0.30	-4.42±0.32	-4.59±0.32	-2.76±0.34
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.70 [0.840, 2.566]	—	1.83 [0.913, 2.748]
MMSE <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	22.20±3.90 (841 例)	22.52±3.84 (796 例)	22.88±3.74 (573 例)	23.11±3.64 (549 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	19.79±5.51 (679 例)	20.71±5.52 (600 例)	21.30±4.82 (465 例)	22.00±4.90 (429 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>d, c</sup>	-2.94±0.13	-2.47±0.14	-2.09±0.14	-1.61±0.14
	群間差 [両側 95%CI]	—	0.47 [0.104, 0.841]	—	0.48 [0.089, 0.868]

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び/又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

d : NCS の基底展開項（2 項目）、NCS の基底展開項（2 項目）と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び/又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

e : 表 27 の注釈 e 参照

表 35 : ベースラインから治験薬投与後 76 週までの  
アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 A $\beta$  蓄積量の変化量 (EES)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	101.75±34.371 (812 例)	104.02±34.417 (765 例)	100.94±35.264 (556 例)	103.00±34.800 (525 例)
投与後 76 週 <sup>a</sup>	101.78±35.710 (690 例)	14.95±22.820 (614 例)	101.58±36.548 (470 例)	13.36±22.375 (433 例)
ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-0.67±0.909	-87.03±0.950	0.18±1.065	-88.03±1.104
群間差 [両側 95%CI]	—	-86.37 [-88.87, -83.87]	—	-88.21 [-91.22, -85.20]

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

安全性について、有害事象の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 : 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (874 例)	本薬群 (853 例)
全有害事象	82.2 (718)	89.0 (759)
主な事象 <sup>a</sup>		
アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留	1.9 (17)	24.0 (205)
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 (65)	19.7 (168)
COVID-19	17.6 (154)	15.9 (136)
頭痛	9.8 (86)	14.0 (119)
転倒	12.6 (110)	13.4 (114)
注入に伴う反応	0.5 (4)	8.7 (74)
脳表ヘモジデリン沈着症	1.1 (10)	6.8 (58)
浮動性めまい	5.5 (48)	6.2 (53)
関節痛	4.8 (42)	5.7 (49)
尿路感染	6.8 (59)	5.3 (45)
下痢	5.7 (50)	5.0 (43)
疲労	5.1 (45)	4.9 (42)

% (例数)

a : いずれかの群で 5%以上に発現した事象

死亡は、プラセボ群で 1.1% (10/874 例：肺炎 2 例、心筋梗塞、呼吸不全、敗血症、自殺既遂・一酸化炭素中毒、死亡、フェーム吸引性呼吸障害、アルツハイマー型認知症、動脈硬化症、各 1 例)、本薬群で 1.9% (16/853 例：死亡 3 例、肺塞栓症、自殺既遂、各 2 例、後腹膜出血、COVID-19、くも膜下出血、アルツハイマー型認知症、COVID-19 肺炎、呼吸停止、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、脱水、アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留、各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の動脈硬化症、並びに本薬群 1 例の死亡、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及びアミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留は治験薬との因果関係ありと判断された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 15.8% (138/874 例)、本薬群で 17.4% (148/853 例) に認められ、いずれか群において 1%以上に発現した事象は、アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留 (プラセボ群 0%、

本薬群 1.5%、以下同順)、失神 (1.5%、1.1%)、COVID-19 (0.5%、1.1%) であり、このうち全てのアミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留及び本薬群 1 例の失神は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 4.3% (38/874 例)、本薬群で 13.1% (112/853 例) に認められた。いずれかの群において 0.5%以上に発現した事象は、注入に伴う反応 (0%、3.6%)、アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留 (0.3%、2.5%)、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%、0.8%)、過敏症 (0%、0.5%) であり、このうち本薬群 1 例の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を除きいずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

#### <日本人集団>

無作為化され、治験薬が投与された日本人患者 88 例 (プラセボ群 43 例、本薬群 45 例、以下同順) のうち、中止例は 14 例 (7 例、7 例) であり、主な中止理由は、被験者による中止 7 例 (2 例、5 例)、有害事象 4 例 (3 例、1 例) であった。試験期間中の AD 症状改善薬<sup>27)</sup> の併用例は、ドネペジルが 39 例 (18 例、21 例)、リバスチグミンが 6 例 (4 例、2 例)、ガランタミンが 14 例 (5 例、9 例)、メマンチンが 2 例 (1 例、1 例) であった。また、ApoE ε4 保因状況は、表 37 のとおりであった。

表 37：各群における ApoE ε4 の保因状況 (ITT 集団、日本人集団)

ApoE ε4 保因状況	プラセボ群 (43 例)	本薬群 (45 例)
キャリア	53.5 (23)	68.9 (31)
ホモ接合型	11.6 (5)	17.8 (8)
ヘテロ接合型	41.9 (18)	51.1 (23)
ノンキャリア	46.5 (20)	31.1 (14)

% (例数)

有効性について、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量は、表 38 のとおりであった。

表 38：ベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量 (EES、日本人集団)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	100.52±12.84 (42 例)	103.09±10.77 (43 例)	102.17±13.03 (35 例)	102.47±10.86 (38 例)
投与後 76 週 <sup>a</sup>	90.94±14.10 (36 例)	98.80±14.22 (35 例)	93.27±14.02 (30 例)	98.75±14.66 (32 例)
ベースラインからの変化量 (NCS2) <sup>b,c</sup>	-11.42±1.62	-6.99±1.62	-9.94±1.78	-5.94±1.71
群間差 [両側 95%CI]	—	4.43 [-0.173, 9.031]	—	3.99 [-0.978, 8.966]

a：平均値±標準偏差

b：NCS の基底展開項 (2 項目)、NCS の基底展開項 (2 項目) と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び／又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c：最小二乗平均値±標準誤差

<sup>27)</sup> ChE 阻害薬及び／又はメマンチン

副次評価項目とされたベースラインから治験薬投与後 76 週までの CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE 及びアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 A $\beta$  蓄積量の変化量は、それぞれ表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 39：ベースラインから治験薬投与後 76 週までの  
CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL 及び MMSE の変化量 (EES、日本人集団)

		全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
CDR-SB <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	3.80±2.223 (42 例)	3.59±1.695 (43 例)	3.51±2.215 (35 例)	3.59±1.720 (38 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	5.49±3.190 (36 例)	4.76±2.840 (36 例)	4.78±2.824 (30 例)	4.52±2.690 (32 例)
	ベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	1.64±0.422	1.40±0.430	1.14±0.407	1.23±0.394
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.23 [-1.33, 0.87]	—	0.08 [-1.03, 1.20]
ADAS-Cog13 <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	29.98±7.43 (43 例)	29.75±6.21 (44 例)	29.03±7.40 (36 例)	29.85±6.15 (39 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	35.25±8.77 (36 例)	31.78±6.92 (36 例)	33.43±8.45 (30 例)	31.42±6.95 (33 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>c,d</sup>	5.40±0.80	2.68±0.80	3.90±0.80	2.38±0.76
	群間差 [両側 95%CI]	—	-2.71 [-4.969, -0.458]	—	-1.52 [-3.716, 0.673]
ADCS-iADL <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	45.57±7.90 (42 例)	47.91±6.76 (43 例)	46.26±7.36 (35 例)	47.39±6.93 (38 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	41.19±8.21 (36 例)	45.14±10.57 (36 例)	41.70±8.45 (30 例)	45.16±10.73 (32 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>c,d</sup>	-4.60±1.32	-3.37±1.31	-4.67±1.47	-3.12±1.42
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.24 [-2.442, 4.913]	—	1.54 [-2.545, 5.631]
MMSE <sup>e</sup>	ベースライン <sup>a</sup>	22.60±3.01 (43 例)	22.86±2.83 (44 例)	22.92±3.04 (36 例)	22.90±2.89 (39 例)
	投与後 76 週 <sup>a</sup>	20.36±3.79 (36 例)	21.47±3.05 (36 例)	21.37±3.17 (30 例)	21.76±2.93 (33 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>c,d</sup>	-2.84±0.45	-1.76±0.45	-2.11±0.48	-1.56±0.46
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.08 [-0.184, 2.350]	—	0.55 [-0.773, 1.872]

a：平均値±標準偏差

b：投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び/又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c：最小二乗平均値±標準誤差

d：NCS の基底展開項（2 項目）、NCS の基底展開項（2 項目）と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び/又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

e：表 27 の注釈 e 参照

表 40：ベースラインから治験薬投与後 76 週までのアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした  
脳内 Aβ 蓄積量の変化量 (EES、日本人集団)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	85.14±27.868 (40 例)	82.76±30.770 (43 例)	87.31±29.802 (33 例)	82.33±29.680 (38 例)
投与後 76 週 <sup>a</sup>	91.68±33.767 (36 例)	9.49±22.294 (36 例)	93.31±35.558 (30 例)	7.70±22.072 (32 例)
ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	6.49±3.621	-72.27±3.924	5.07±3.506	-74.91±3.364
群間差 [両側 95%CI]	—	-78.76 [-87.54, -69.98]	—	-79.98 [-89.76, -70.20]

a：平均値±標準偏差

b：投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c：最小二乗平均値±標準誤差

安全性について、有害事象の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人集団）

	プラセボ群 (43 例)	本薬群 (45 例)
全有害事象	76.7 (33)	91.1 (41)
主な事象 <sup>a</sup>		
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	7.0 (3)	26.7 (12)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	2.3 (1)	22.2 (10)
COVID-19	4.7 (2)	13.3 (6)
関節痛	0 (0)	11.1 (5)
上咽頭炎	2.3 (1)	6.7 (3)
背部痛	2.3 (1)	6.7 (3)
注入に伴う反応	0 (0)	6.7 (3)
挫傷	7.0 (3)	4.4 (2)
譫妄	9.3 (4)	2.2 (1)
足部白癬	7.0 (3)	2.2 (1)

% (例数)

a：いずれかの群で 5%以上に発現した事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 18.6% (8/43 例)、本薬群で 15.6% (7/45 例) に認められ、いずれか群において複数例に発現した事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 7.0% (3/43 例：アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、心電図 QT 延長、直腸癌、各 1 例)、本薬群で 8.9% (4/45 例：アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、注入に伴う反応、各 2 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

## 7.5 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験補遺 9、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 20■■年■■月～実施中 (20■■年■■月データカットオフ))

本薬の長期安全性を検討する目的で、日本人及び外国人早期 AD 患者を対象とした非盲検非対照試験が国内外 122 施設で実施された (目標症例数最大約 1000 例 (日本人 90 例))。

本試験は導入期間（詳細なスクリーニング期間の前に随時）、詳細なスクリーニング期間（最長7週間）、72週間の非盲検投与期間、最長44週間の追跡調査期間から構成された。非盲検投与期間中は、本薬1400mg（ただし、投与3回目までは700mg）を4週間に1回静脈内投与することとされ、投与24及び52週時のアミロイドPET検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準<sup>22)</sup>を満たした場合には、本薬の投与を中止することとされた。

主な選択基準は、AACI試験と同様とされたが、タウPETに関する基準は設定されなかった。

治験薬が投与された1047例（うち日本人57例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、データカットオフ時点で投与回数が6回以上の被験者は900例（86.0%）、12回以上の被験者は487例（46.5%）であり、4例が試験を完了し、867例が試験を継続していた。中止例は176例であり、主な中止理由は、被験者による中止84例、有害事象37例であった。ApoE ε4 保因状況は、表42のとおりであった。

表42：ApoE ε4 の保因状況（安全性解析対象集団）

ApoE ε4 保因状況	本薬群 <sup>a</sup> (1040例)
キャリア	62.4 (649)
ホモ接合型	11.0 (114)
ヘテロ接合型	51.4 (535)
ノンキャリア	37.6 (391)

% (例数)

a：7例欠測

安全性について、有害事象の発現状況は、表43のとおりであった。

表43：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (1047例)
全有害事象	85.0 (890)
主な事象 <sup>a</sup>	
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	19.7 (206)
COVID-19	19.1 (200)
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	16.5 (173)
転倒	12.7 (133)
頭痛	12.0 (126)
注入に伴う反応	10.0 (105)
尿路感染	6.3 (66)
浮動性めまい	5.9 (62)
脳表ヘモジデリン沈着症	5.4 (57)

% (例数)

a：5%以上に発現した事象

死亡は1.0%（10/1047例：視床出血、銃創、誤嚥性肺炎、急性呼吸不全、頭部損傷、嚥下障害、死亡、心停止、骨盤骨折、呼吸不全、各1例）、に認められ、このうち視床出血は治験薬との因果関係ありと判断された。重篤な有害事象は17.3%（181/1047例）に認められ、0.7%以上に発現した事象は、失神（1.1%）、心房細動（1.0%）、COVID-19（0.8%）、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（0.7%）、一過性脳虚血発作（0.7%）であり、このうち全てのアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留及び1例の失神及び一過性脳虚血発作は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7.5% (79/1047 例) に認められ、0.5%以上に発現した事象は、注入に伴う反応 (2.8%)、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留 (1.2%)、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 (0.8%) であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。AD は加齢に関連した神経変性疾患であり、無症候性 (プレクリニカル期) に始まり、自立した日常生活が維持される MCI の段階を経て、軽度、中等度、及び重度の認知症へと緩徐に進行する。AD の主要症状は、緩徐進行性の出来事記憶障害に始まる記憶と学習の障害が典型的で、失語、遂行機能障害、視空間機能障害と人格変化等の社会的認知機能の障害に進展し、最終的にはその合併症により死に至る (認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017: p204-5)。AD 患者は認知機能障害の進行とともに自立した日常生活が困難となり、介護者にも著しい負担を来すことから、AD は社会経済学的な観点からも極めて深刻かつ喫緊の対策を要する疾患である。

本邦で承認されている AD 治療薬のうち、ChE 阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) 及び NMDA 受容体拮抗薬 (メマンチン) は、いずれも神経伝達の改善により臨床症状を緩和する症状改善薬であり、病態の進行速度を低下させることはできない。一方、早期 AD に使用可能な薬剤として承認された抗 A $\beta$  抗体薬のレカネマブは、AD 発症の一因である脳内 A $\beta$  (Science 1992; 256: 184-5、Science 2002; 297: 353-6) を除去し、AD の病態進行及び臨床症状の悪化を抑制すると考えられている (N Engl J Med 2023; 388: 9-21)。

本薬は、レカネマブと同様、アミロイド仮説に基づき開発された抗 A $\beta$  抗体薬であるが、その標的は不溶性のアミロイドプラークのみに存在する N3pG A $\beta$  であり、アミロイドプラークに対して選択的に作用するという点でレカネマブと異なる。また、レカネマブ (2 週間に 1 回投与) と比較して本薬 (4 週間に 1 回投与) は投与間隔が長く、1 回の投与に要する時間が短いことから、患者及び介護者の負担等を踏まえて本薬が選択される可能性があると考えられる。

脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験) では、主要評価項目である iADRS、副次評価項目である CDR-SB 及び他の臨床症状に関する複数の評価項目から、プラセボと比較して本薬が AD の症状の進行を遅らせることを示唆する結果が得られ、患者背景の違いによらず、同様の効果が認められた (「7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について」の項参照)。また、脳内 A $\beta$  蓄積量に対して本薬は明確な減少効果を示した (「7.R.3.3 バイオマーカーについて」の項参照)。安全性については、ARIA を含む本薬のリスクは APOE4 遺伝子型によらず管理可能であると考えられる (「7.R.4 安全性について」の項参照)。加えて、本薬の投与期間は原則 18 カ月までとすることが適切であると考えられること、また、アミロイドプラークが除去された場合は投与期間が 18 カ月未満であっても投与が完了すること (「7.R.6 用法・用量について」の項参照) から、投与を継続した場合に生じ得る副作用のリスク、並びに薬剤費や定期的な通院に伴う患者、家族及び介護者の負担も軽減できる可能性がある。

以上より、本薬は、早期 AD 患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられることが期待される。

機構は、以下のように考える。本薬は、アミロイドプラークのみに存在すると考えられる N3pG A $\beta$  を標的とするモノクローナル抗体であり、アミロイドプラークに対して選択的に作用し、その除去を促進することで治療効果を発揮すると考えられている（「3.R 機構における審査の概略」の項参照）。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の早期 AD 患者を対象に実施された海外第 II 相試験 (AACG 試験) において、投与後 76 週までの iADRS 等の臨床評価指標の変化に基づき、本薬の一定の有効性が示唆され、アミロイド PET による評価で本薬投与による脳内 A $\beta$  蓄積量の減少が認められた。また、脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期 AD 患者を対象に検証的試験として実施された AACI 試験において、臨床的に意義のある有効性が示されており、当該試験において認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える（「7.R.3 有効性について」の項及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。上記の結果を踏まえると、早期 AD 患者に対し、既承認の抗 A $\beta$  抗体薬とは投与間隔や使用方法が異なる新たな治療選択肢として本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する。ただし、7.R.2 項以降の項に示すように、本薬投与中は ARIA や注入に伴う反応による事象等の副作用が生じるリスクがあることや定期的な MRI 等の安全性モニタリングが必要になることについて、医療従事者及び患者に十分な注意喚起を行うとともに、本薬の投与対象の明確化、本薬投与終了の可否判断を行うために必要な基準及び情報提供のあり方等について検討する必要がある。

## 7.R.2 AACI 試験について

### 7.R.2.1 AACI 試験に日本が参加したことの妥当性について

申請者は、国際共同試験である AACI 試験に日本が参加したことの妥当性について、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、早期 AD 及び中等度 AD-D 患者を対象とした第 I 相試験 (AACD 試験) の結果、本薬 20 mg/kg を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの定常状態における PK パラメータは日本人と外国人で類似していた（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）。AACI 試験では第 II 相試験 (AACG 試験) と同様の固定用量 (1400 mg (ただし、投与 3 回目までは 700 mg)) を採用したことから（「7.R.6.1 推奨用量、投与間隔及び投与経路について」の項参照）、事後的に第 I 相試験から第 III 相試験までのデータを用いた PPK 解析によるシミュレーションを実施し、本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの PK について日本人と外国人の間で大きな差はないことを確認した（「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照）。また、MCI から軽度 AD-D 患者を対象とした Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究では、日本人及び北米人の間で、AD の症状の進行過程の類似性が確認されている (Alzheimers Dement 2018; 14: 1077-87)。

外因性民族的要因について、国内外のいずれにおいても AD の診断は臨床症状のみではなく、AD の病理を反映するバイオマーカーや遺伝学的検査を含めた臨床診断基準が提唱されており（認知症疾患診療ガイドライン. 医学書院; 2017. p210-3、アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について. 東京大学医学部附属病院; 2017: p4-7 (<https://www.pmda.go.jp/files/000221584.pdf> (最終確認日: 2024 年 4 月 5 日))、大きな違いはない。AD の治療薬について、症状改善薬である ChE 阻害薬及びメマンチンが利用可能な状況に国内外で違いはない。抗 A $\beta$  抗体薬については、AACI 試験の開始時点では承認された抗 A $\beta$  抗体薬はなく、AACI 試験において抗 A $\beta$  抗体薬の投与経験のある患者の組入れ及び試験中の抗 A $\beta$  抗体薬の併用はいずれも禁止していたことから、本薬の有効性及び安全性の評価への影響はないと考える。

以上より、国際共同試験である AACI 試験に日本が参加したことは妥当と考える。



機構は、AACI 試験計画の立案段階での PK の国内外差に関する検討は十分とは言い難いものの、その他の内因性及び外因性民族的要因に関する申請者の説明、並びに事後的に行われた PPK 解析によるシミュレーションの結果も踏まえると、AACI 試験に日本が参加したことは妥当と考える。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、AACI 試験における有効性の主要評価項目の設定経緯及び妥当性について、以下のように説明した。本薬の臨床試験開始にあたって、早期 AD 患者の臨床症状の悪化を感度よく捉えることが可能な確立された評価指標はなかったことから、iADRS を開発した。

iADRS は、ADAS-Cog13 の 13 項目及び ADCS-iADL の 18 項目（計 31 項目）から構成される認知機能及び日常生活機能の複合評価尺度であり（Neurol Clin Pract 2023; 13: e200127）、①MCI due to AD から中等度 AD-D までの疾患進行、並びに MCI due to AD 及び軽度 AD-D に対する治療効果を捉えることが可能であり（N Engl J Med 2018; 378: 321-30、JAMA Neurol. 2020; 77: 199-209 等）、②臨床的に意義のある個人内変動の推定値<sup>28)</sup>が定義され（Alzheimers Dement (N Y) 2022a; 8: e12312）、③介護者の負担や QOL 等の治療上重要なアウトカムとの関連性が示されている（J Alzheimers Dis 2022b; 88: 577-88）。これらの点を踏まえると、iADRS は早期 AD 患者における臨床症状の悪化を認知機能及び日常生活動作の両面から適切に評価できる指標であると考えられる。

AACI 試験は当初、第 II 相試験として計画され、主要評価項目として CDR-SB、副次評価項目として iADRS を設定していたが、海外第 II 相試験（AACG 試験）の結果を踏まえて、AACG 試験で得られた結果の再現性を確認することを目的とした検証的試験として実施することとし、合わせて主要評価項目を iADRS、主な副次評価項目を CDR-SB に変更した（治験実施計画書改訂 b 版（2021 年 2 月 17 日付け））。

機構は、以下のように考える。早期 AD 患者には認知機能障害や生活障害等が軽度かつ症状の進行が比較的緩やかな患者が含まれることから、早期の症状変化を捉える評価指標を主要評価項目として設定する方針は妥当と言える。現時点では、早期 AD に対する治療薬の有効性（治療介入の臨床的意義）を評価可能な指標は確立しておらず、申請者が開発した複合評価尺度である iADRS については、AD-D を対象とした臨床試験で用いられた従来の評価項目と比較して AD-D より早期の病期における有効性の評価に適している可能性は示唆されるものの、臨床試験での使用実績が限られており、iADRS で評価した結果の臨床的意義に関して十分なコンセンサスが得られているとは言えない。以上より、本薬の有効性については、iADRS に加え、CDR-SB を含む他の臨床評価指標やアミロイド PET センチロイドスケールといった各種バイオマーカーの変化も併せて、総合的な評価を行う必要がある。

### 7.R.2.3 組入れ被験者の適切性について

申請者は、AACI 試験の選択基準に CDR-GS に基づく基準を設定せず、ベースライン時点で中等度 AD に相当する MMSE 20 未満の被験者が複数認められたこと、及び AACI 試験では Flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いたタウ PET 検査でタウ蓄積を確認した被験者のみを組み入れたことを踏まえ、AACI 試験に組み入れた被験者の適切性について、以下のように説明した。

<sup>28)</sup> MCI due to AD（MMSE スコアが 27 以上）と診断された被験者の場合は 5 ポイントの低下、軽度 AD-D（MMSE スコアが 20～26）と診断された被験者の場合は 9 ポイントの低下。

AACI 試験では、認知機能に関しては、記憶障害が 6 カ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又はスタディパートナーから報告されていること、及びスクリーニング時 (Visit 1) 又はそれより前の導入期間 (任意の Visit 601) における MMSE スコアが 20 以上 28 以下であることを組入れ基準とした。ベースライン時の MMSE は無作為化時点 (Visit 2) で評価されたため、スクリーニング時以降に MMSE スコアが変化した被験者が認められ、ベースライン時に MMSE 20 未満となった被験者はプラセボ群で 143 例、本薬群で 111 例であった。しかしながら、ベースライン時に、CDR-GS に基づく病期分類が中等度相当の認知症 (CDR-GS 2) であった被験者はプラセボ群及び本薬群でそれぞれ 25 例 (2.9%) 及び 25 例 (3.0%) と少なかった。なお、AACI 試験では、エントリーバイアスと平均への回帰を避けるため、ベースラインではなくスクリーニング時に上記の MMSE の基準を適用するデザインを採用し、治療効果の群間比較に問題が生じる可能性を最小化した。

また、AACI 試験では、76 週間の評価期間において本薬の有効性を評価するため、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いたタウ PET 検査に基づく組入れ基準を設定し、早期 AD 患者のうち、有効性評価期間中に疾患の進行が想定される、脳内タウ蓄積が軽度から高度の被験者を組み入れる規定とした。

以上より、早期 AD 患者での本薬の有効性を検証するにあたって、AACI 試験の被験者組入れの基準は適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。本薬は早期 AD を対象として開発がなされたことを踏まえると、AACI 試験の組入れ時に、CDR-GS を用いて早期 AD 患者を確実に選択する基準を設定することがより適切であった。一方で、申請者の説明を踏まえると、結果的に AACI 試験のベースライン時に CDR-GS の病期分類で中等度 AD-D に相当した被験者数は少なく、組入れ被験者のほとんどは早期 AD であったと考えられることから、本薬の想定する投与対象集団に対する試験成績は得られていると判断できる。また、タウ PET に関する基準については、AACI 試験において有効性の群間差を検出しやすくするための方策であったが、同時に、有効性が検証された対象集団を制限することにもなるため、試験成績の一般化が困難になる可能性がある点に留意すべきである。本薬の投与対象は試験成績を踏まえた上で、別項で改めて議論する (「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項参照)。

### 7.R.3 有効性について

#### 7.R.3.1 臨床試験で認められた結果の意義について

申請者は、本薬の臨床試験で認められた結果の意義について、以下のように説明した。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の早期 AD 患者を対象とした AACG 試験では、主要評価項目であるベースライン時から治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量について、本薬群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な悪化抑制が認められ (表 26)、CDR-SB を含む副次評価項目についても本薬群でプラセボ群と比較して一貫した悪化抑制傾向が認められた (表 27)。

脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期 AD 患者を対象とした AACI 試験では、主要評価項目であるベースライン時から治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量について、全体集団及び脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団のいずれにおいても、本薬群でプラセボと比較して統計学的に有意な悪化抑制が認められ (表 33 及び図 2)、AACG 試験で認められた本薬の有効性が再現された。また、CDR-SB を含む副次評価項目についても、本薬群でプラセボ群と比較して一貫した悪化抑制傾向が認められた (表 34 及び図 2)。AACI 試験で認められた本薬群における iADRS 及び CDR-SB の悪化抑制の程度 (iADRS 又は CDR-SB 変化量の群間差/プラセボ群の iADRS 又は CDR-SB 変化量) × 100) は、全体集団で 22.3% 及

び 28.9%、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団で 35.1%及び 36.0%であり、いずれも臨床的意義があるとされる値である 20% (Alzheimers Dement 2023; 19: 2730-6) を上回った。さらに、Time-PMRM (Stat Med 2022; 41: 5537-57) <sup>29)</sup> を用いて、全体集団及び脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団におけるプラセボ群と比較した本薬群での投与 76 週時の疾患進行の遅延時間を推定した結果、iADRS を指標とした場合は 1.38 カ月及び 4.36 カ月、CDR-SB を指標とした場合は 5.44 カ月及び 7.53 カ月であった。

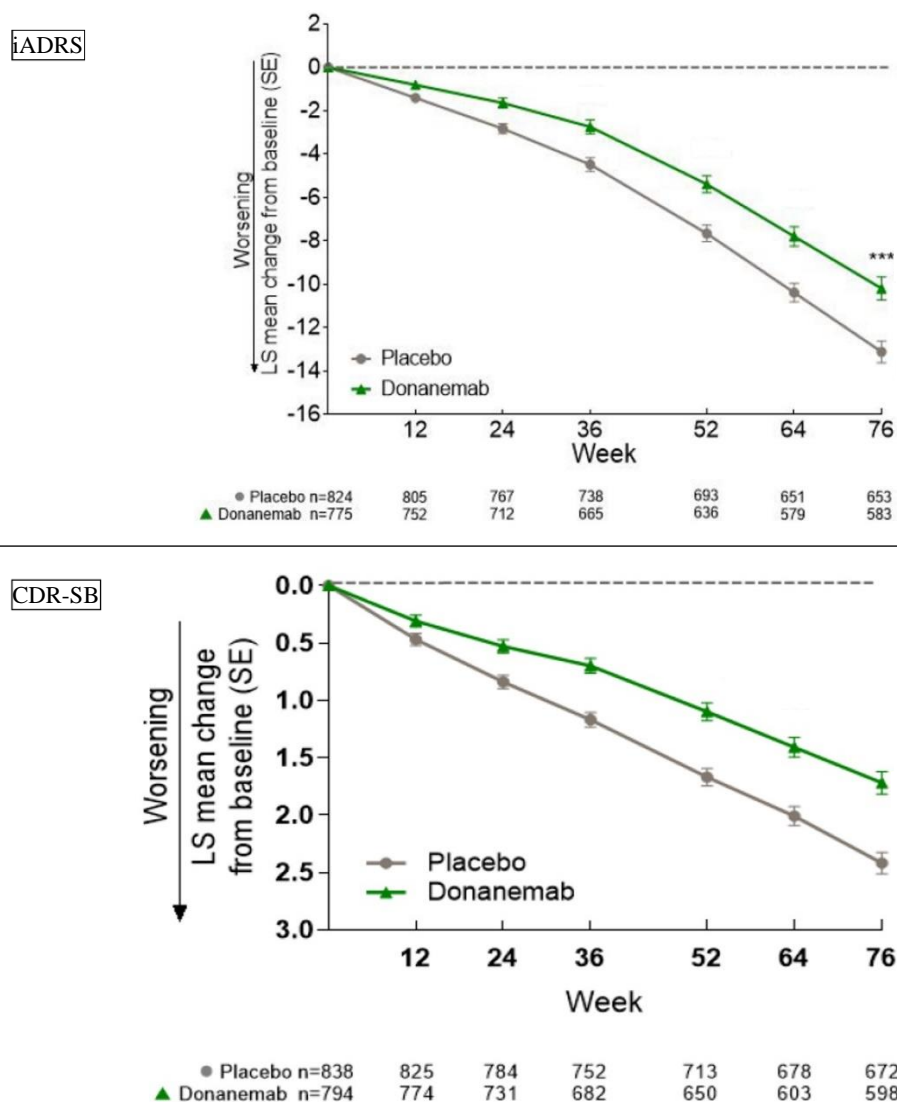


図 2 : AACI 試験の全体集団における iADRS 及び CDR-SB の経時的変化 (EES)

iADRS の MCID は MCI due to AD 及び軽度 AD-D でそれぞれ -5 点及び -9 点、CDR-SB の MCID は、MCI due to AD 及び軽度 AD-D でそれぞれ 1 点及び 2 点と報告されている (Alzheimers Dement (N Y) 2022; 8:e12312)。AACI 試験における投与後 76 週までの疾患進行について、iADRS 及び CDR-SB がベースライン時から上記の MCID 以上悪化<sup>30)</sup>した場合を疾患進行イベントとして評価した結果、本薬群のプラセ

<sup>29)</sup> ベースライン及びそれ以降の規定された来院時の測定値を従属変数、ベースライン時の年齢、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度) を共変量としたモデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。

<sup>30)</sup> 連続する 2 回の Visit での悪化。MCID はスクリーニング時の臨床状態に基づき決定された。

ボ群に対するハザード比は表 44 のとおりであり、本薬群でプラセボ群と比較して MCID に基づく疾患進行のリスク低下が示唆された。

表 44 : AACI 試験の二重盲検投与期間における MCID に基づく疾患進行 (初発) イベント (EES)

		全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
iADRS	発現割合 <sup>a</sup>	39.6 (329/831 例)	29.4 (232/788 例)	33.6 (190/565 例)	23.8 (129/542 例)
	ハザード比 [両側 95%CI] <sup>b</sup>	—	0.700 [0.582, 0.842]	—	0.640 [0.506, 0.810]
CDR-SB	発現割合 <sup>a</sup>	41.2 (348/844 例)	28.4 (229/805 例)	36.8 (211/573 例)	23.4 (130/555 例)
	ハザード比 [両側 95%CI] <sup>b</sup>	—	0.623 [0.519, 0.748]	—	0.595 [0.473, 0.748]

a : % (例数)

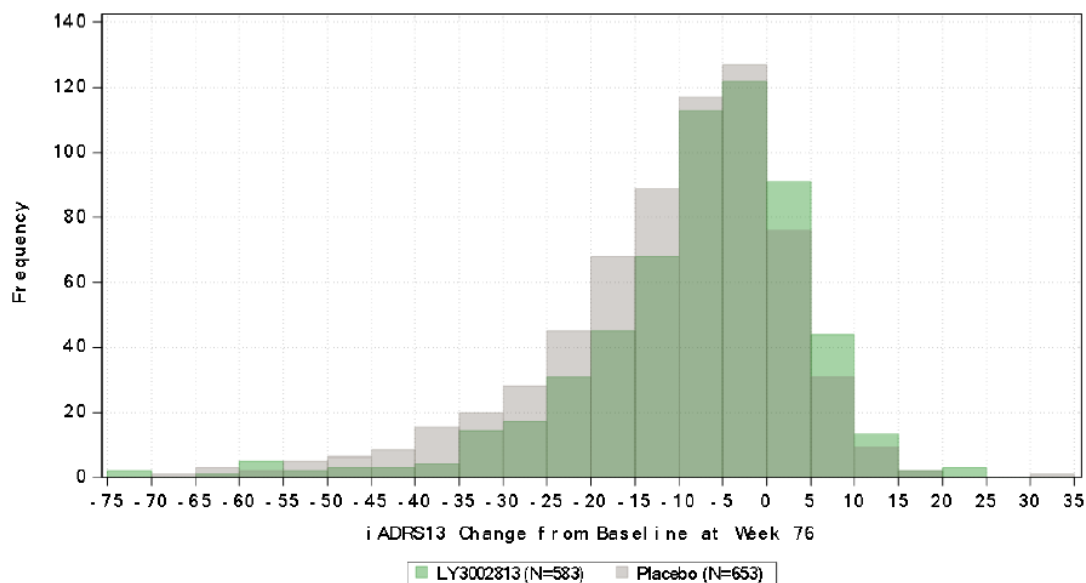
b : Cox ハザード比例モデル (ベースラインの年齢、ベースライン値、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を共変量とし、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度) で層別した)。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析では層別因子からベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。

投与後 76 週までの CDR-GS を指標とした次段階以降への疾患進行<sup>31)</sup> (初発) イベントについて、Cox ハザード比例モデルにより群間比較したところ、本薬群のプラセボに対するハザード比 [両側 95%CI] は、全体集団で 0.626 [0.510, 0.769]、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団で 0.614 [0.471, 0.800] であった。

また、AACI 試験の全体集団における被験者毎の投与後 76 週までの iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの変化量の投与群別の分布は図 3 のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比較して iADRS 及び CDR-SB が改善した又は悪化の程度が小さかった症例の割合が高い傾向にあった。

<sup>31)</sup> 連続する 2 回の Visit で CDR-GS がベースラインから悪化した場合を臨床的悪化イベントと定義した。

iADRS



CDR-SB

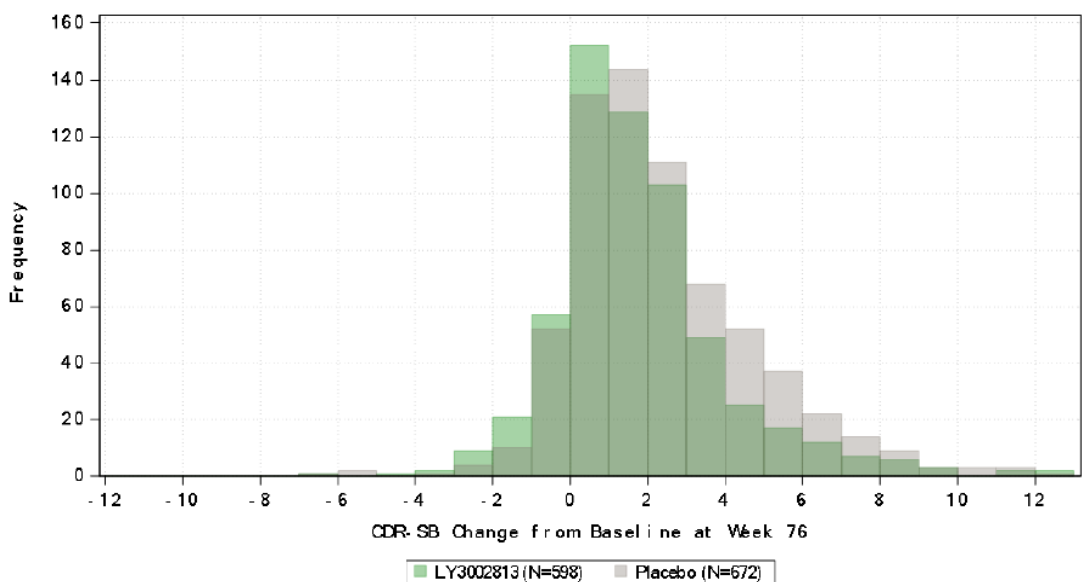


図3：AACI試験の全体集団における投与後76週までの被験者毎のiADRS及びCDR-SBのベースラインからの変化量の投与群別の分布（EES）  
（LY3002813：本薬）

さらに、AACI試験において、症状改善薬とは異なり、本薬は投与開始後早期より時間の経過とともに大きな効果が示されたことから（図2）、臨床効果としての進行抑制の持続が示唆されたと考える。

以上より、本薬の臨床試験の結果から、本薬の早期ADの臨床症状の悪化に対する意義のある抑制効果が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した結果及び以下の点も踏まえると、本薬について、早期AD患者に対する有効性が示されたと判断する。

- iADRS及びCDR-SBの悪化速度の観点では、長期にわたって緩徐に症状が進行するAD患者において、早期の段階で進行が20%~30%程度抑えられることには一定の意義はあると考えられること

- AACI 試験において、本薬の投与により疾患進行が一定程度抑制され、MCI due to AD から AD-D への進展や軽度 AD-D から中等度以上の AD-D への進行が抑制されることも示唆されたこと
- 副次評価項目とされた ADAS-Cog13 及び ADCS-iADL の結果から、早期 AD 患者における認知機能、日常生活機能に関しても本薬の有効性を支持する結果が得られていること

なお、本薬による疾患修飾効果については、以下のように考える。AACG 試験及び AACI 試験において、認知機能障害等の臨床症状の進行が本薬投与によって抑制されることが示され、AD 病理に関連すると考えられるバイオマーカーに関して本薬群ではプラセボ群に比べ良好な結果であった。しかしながら、「7.R.3.3 バイオマーカーについて」の項に後述するように、臨床症状の変化とバイオマーカーの変化に明確な関連が認められなかったこと、及びいずれの試験においても主要な評価として本薬の疾患修飾作用に関する評価は計画されていなかったことから、現時点で本薬の疾患修飾効果が検証されたことまでは言えないと判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。AACI 試験における投与後 76 週までの iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの変化量について、脳内タウ蓄積の程度別の部分集団解析結果は表 45 及び表 46 のとおりであった。脳内タウ蓄積が高度の集団における iADRS のベースラインからの変化量の群間差は 1.26、悪化抑制率は 6.0% であり、全体集団と比較して程度は小さいものの悪化抑制傾向が認められた。また、CDR-SB のベースラインからの変化量の群間差は -0.69、悪化抑制率は 20.8% であり、全体集団の結果と大きく異ならなかったことも踏まえると、脳内タウ蓄積が高度の集団においても本薬の有効性が期待できると考える。

表 45：AACI 試験における脳内タウ蓄積の程度別の  
投与後 76 週までの iADRS のベースラインからの変化量 (EES)

	全体集団		脳内タウ蓄積が 軽度又は中等度の集団		脳内タウ蓄積が高度の集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	103.82±13.88 (824 例)	104.55±13.90 (775 例)	105.95±13.42 (560 例)	105.92±13.72 (533 例)	99.27±13.81 (263 例)	101.51±13.83 (242 例)
投与後 76 週 <sup>a</sup>	93.82±20.38 (653 例)	96.98±20.87 (583 例)	98.88±17.95 (444 例)	101.31±18.23 (418 例)	83.13±21.12 (208 例)	86.01±23.06 (165 例)
ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>b,c</sup>	-13.11±0.50	-10.19±0.53	-9.27±0.49	-6.02±0.50	-20.76±1.05	-19.51±1.14
群間差 [両側 95%CI]	—	2.92 [1.508, 4.331]	—	3.25 [1.883, 4.618]	—	1.26 [-1.770, 4.282]

a：平均値±標準偏差

b：NCS の基底展開項 (2 項目)、NCS の基底展開項 (2 項目) と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団、脳内タウ蓄積が高度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c：最小二乗平均値±標準誤差

表 46 : AACI 試験における脳内タウ蓄積の程度別の  
投与後 76 週までの CDR-SB のベースラインからの変化量 (EES)

	全体集団		脳内タウ蓄積が 軽度又は中等度の集団		脳内タウ蓄積が高度の集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	3.89±2.034 (838 例)	3.92±2.055 (794 例)	3.64±1.986 (569 例)	3.72±2.088 (546 例)	4.43±2.036 (268 例)	4.36±1.913 (248 例)
投与後 76 週 <sup>a</sup>	5.80±3.223 (672 例)	5.25±3.207 (598 例)	5.13±2.929 (459 例)	4.64±2.903 (424 例)	7.24±3.370 (212 例)	6.75±3.421 (174 例)
ベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b, c</sup>	2.42±0.092	1.72±0.096	1.88±0.102	1.20±0.105	3.34±0.180	2.64±0.190
群間差 [両側 95%CI]	—	-0.70 [-0.95, -0.45]	—	-0.67 [-0.95, -0.40]	—	-0.69 [-1.19, -0.20]

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団、脳内タウ蓄積が高度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

脳内タウ蓄積の程度以外の要因について、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）の併用の有無別、疾患ステージ別、ApoE ε4 保因状況別、アミロイド PET センチロイドスケールのベースライン値別及びタウ PET センチロイドスケール別の部分集団解析結果は表 47 のとおりであり、各部分集団と全体集団の結果に大きな違いはなかった。また、年齢、性別、地域を含む複数の因子について同様の解析を行ったが、いずれの部分集団でも全体集団との間で結果に大きな違いは認められなかった。

表 47：AACI 試験におけるベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無別、疾患ステージ別、ApoE ε4 保因状況別、アミロイド PET センチロイドスケールのベースライン値及びタウ PET SUV<sub>r</sub> のベースライン値別の投与後 76 週までの iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの変化量 (EES)

		時点	iADRS の変化量 (NCS2) <sup>a, c</sup>		群間差 <sup>b, c</sup>	CDR-SB の変化量 (NCS2) <sup>a, c</sup>		群間差 <sup>b, c</sup>
			プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
全体集団		BL	824 例	775 例	—	838 例	794 例	—
		76	-13.11±0.50	-10.19±0.53	2.92	2.33±0.09	1.66±0.09	-0.67
AD 症状改善薬	非併用	BL	322 例	306 例	—	325 例	309 例	—
		76	-9.62±0.80	-8.42±0.83	1.20	1.86±0.14	1.25±0.14	-0.61
	併用	BL	502 例	469 例	—	513 例	485 例	—
		76	-15.33±0.64	-11.32±0.67	4.02	2.63±0.11	1.92±0.11	-0.71
疾患ステージ	MCI (MMSE 27 以上)	BL	120 例	131 例	—	122 例	134 例	—
		76	-5.44±1.23	-3.30±1.20	2.14	0.94±0.21	0.65±0.20	-0.29
	軽度 AD-D (MMSE 20 以上 26 未満)	BL	493 例	468 例	—	503 例	477 例	—
		76	-11.74±0.62	-9.49±0.64	2.25	2.09±0.10	1.41±0.11	-0.68
中等度 AD-D (MMSE 20 未満)	BL	210 例	174 例	—	211 例	177 例	—	
	76	-20.92±0.98	-17.22±1.12	3.70	3.74±0.17	3.07±0.19	-0.68	
ApoE ε4 保因状況	キャリア	BL	588 例	538 例	—	600 例	554 例	—
		76	-11.80±0.58	-9.38±0.62	2.42	2.20±0.10	1.55±0.11	-0.66
	ホモ接合型	BL	139 例	127 例	—	143 例	131 例	—
		76	-10.91±1.20	-9.90±1.27	1.01	2.28±0.20	1.88±0.22	-0.41
	ヘテロ接合型	BL	449 例	411 例	—	457 例	423 例	—
		76	-12.08±0.67	-9.20±0.70	2.87	2.17±0.12	1.44±0.12	-0.73
	ノンキャリア	BL	234 例	235 例	—	236 例	238 例	—
		76	-16.30±0.92	-11.74±0.94	4.57	2.65±0.16	1.89±0.16	-0.76
アミロイド PET センチロイドスケールのベースライン値	84.96 未満	BL	274 例	257 例	—	284 例	261 例	—
		76	-11.26±0.89	-9.90±0.92	1.35	2.17±0.15	1.70±0.16	-0.47
	84.96 以上 115 以下	BL	289 例	246 例	—	290 例	254 例	—
		76	-13.48±0.85	-11.36±0.93	2.13	2.36±0.15	1.73±0.16	-0.63
115 超	BL	261 例	272 例	—	264 例	279 例	—	
	76	-14.49±0.87	-9.49±0.88	5.00	2.45±0.15	1.55±0.15	-0.91	
タウ PET SUV <sub>r</sub> のベースライン値	1.1797 未満	BL	253 例	247 例	—	255 例	251 例	—
		76	-5.84±0.82	-4.89±0.83	0.95	1.44±0.15	0.88±0.15	-0.56
	1.1797 以上 1.4049 以下	BL	257 例	248 例	—	262 例	257 例	—
		76	-11.50±0.80	-6.42±0.82	5.08	2.01±0.14	1.27±0.15	-0.74
1.4049 超	BL	261 例	245 例	—	267 例	248 例	—	
	76	-20.63±0.79	-18.86±0.84	1.76	3.41±0.14	2.92±0.15	-0.49	

BL：ベースライン、76：投与後 76 週

a：最小二乗平均値±標準誤差

b：最小二乗平均値

c：投与群、NCS の基底展開項 (2 項目)、サブグループ因子、サブグループ因子と投与群の交互作用、サブグループ因子と NCS の基底展開項 (2 項目) の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。なお、サブグループ因子と固定効果の因子が重複する場合は適宜モデル上で重複がないよう調整した。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

以上の検討結果より、現時点で本薬の有効性に明らかな影響を及ぼす要因は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因に関する各部分集団解析結果及び申請者の説明を踏まえると、AACI 試験の選択基準を満たす早期 AD 患者において、脳内タウ蓄積の程度 (軽度、中等度、高度)、AD 症状改善薬の有無、疾患ステージ (MCI due to AD 又は軽度 AD-D)、ApoE ε4 保因状況、アミロイド PET センチロイドスケールのベースライン値等によらず本薬の有効性は期待できると判断する。



なお、脳内タウ蓄積が軽度未満の早期 AD 患者における有効性及び地域別の有効性については、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項及び「7.R.3.4 日本人患者における有効性について」の項で引き続き検討する。

### 7.R.3.3 バイオマーカーについて

申請者は、AACI 試験における各種バイオマーカーの変化と臨床評価指標との関係について、以下のよう説明した。

#### ① アミロイド PET

AACI 試験におけるベースラインから治験薬投与後 76 週までのアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 A $\beta$  蓄積量の変化量は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ -0.67 及び -87.03 であり、プラセボ群ではベースラインからの明確な変化は認められなかった一方、本薬群の 76 週時点の脳内 A $\beta$  蓄積量 (14.95) は、視覚読影でのアミロイド陰性に相当する値 (24.1<sup>32)</sup>) を下回った (表 35 参照)。また、脳内 A $\beta$  蓄積量のベースラインからの変化量の経時的な推移は表 48 のとおりであった。

表 48 : AACI 試験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 A $\beta$  蓄積量のベースラインからの変化量の推移 (EES、全体集団)

	プラセボ群	本薬群		
		全体集団	24 週で投与完了基準を満たした集団	52 週で投与完了基準を満たした集団
ベースライン <sup>a</sup>	101.75 ± 34.371 (812 例)	104.02 ± 34.417 (765 例)	80.72 ± 25.640 (130 例)	98.32 ± 31.690 (195 例)
投与後 24 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b</sup>	0.07 ± 0.859	-62.95 ± 0.883	-83.19 ± 0.849	-69.50 ± 0.891
群間差 [両側 95%CI]	—	-63.03 [-65.36, -60.69]	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
投与後 52 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b</sup>	-1.02 ± 0.890	-83.05 ± 0.922	-85.72 ± 1.071	-95.66 ± 0.609
群間差 [両側 95%CI]	—	-82.02 [-84.46, -79.59]	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
投与後 76 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b</sup>	-0.67 ± 0.909	-87.03 ± 0.950	-82.90 ± 1.079	-94.87 ± 0.787
群間差 [両側 95%CI]	—	-86.37 [-88.87, -83.87]	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>

a : 平均値 ± 標準偏差

b : 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度) を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。)

c : 算出されていない。

AACI 試験においてアミロイドプラーククリアランス (24.1 センチロイド未満、以下同様) を達成した被験者の割合の経時的変化を表 49 に示す。本薬群では、投与後 24 週から 76 週までの全ての評価時点でプラセボ群と比較してアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合が高かった。

<sup>32)</sup> 24.1 センチロイド未満の場合、病理学的に神経突起性プラークがまばら又は全く無い状態に該当し、アミロイド PET 検査による視覚的評価での陰性に相当する (Alzheimer's & Dementia 2018: 14; 1565-71)。

表 49 : AACI 試験においてアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合の経時的変化  
(EES、全体集団)

	プラセボ群 (812 例)	本薬群 (765 例)
投与後 24 週	0.2 (2/805 例)	29.7 (226/761 例)
投与後 52 週	0.1 (1/730 例)	66.1 (443/670 例)
投与後 76 週	0.3 (2/690 例)	76.4 (469/614 例)

% (例数)

## ② タウ PET

AD において病期の進行に伴いタウの蓄積が認められる主な領域の一つが前頭葉であることが知られている (Alzheimers Dement (Amst) 2018; 10: 221-31)。AACI 試験における前頭葉のタウ PET SUV<sub>r</sub> (トレーサーは flortaucipir (<sup>18</sup>F)) の投与後 76 週までのベースラインからの変化量は表 50 のとおりであった。

表 50 : AACI 試験における投与後 76 週までの前頭葉のタウ PET SUV<sub>r</sub> のベースラインからの変化量  
(EES、全体集団)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	1.2738 ± 0.27962 (654 例)	1.2775 ± 0.28772 (578 例)
投与後 76 週までのベースラインからの変化量 (ANCOVA) <sup>b, c</sup>	0.0442 ± 0.00374	0.0401 ± 0.00398
群間差 [両側 95% CI]	—	-0.0041 [-0.0148, 0.0066]

a : 平均値 ± 標準偏差、ベースライン値に加えてベースライン後の測定値が少なくとも 1 つ存在する被験者を解析対象とした。

b : 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c : ベースライン値、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の年齢、投与群を因子として含めた ANCOVA モデル

## ③ 血漿バイオマーカー

AACI 試験における血漿中 p-tau217、p-tau181、GFAP 及び NfL のベースラインからの経時的変化量は表 51 のとおりであり、血漿中 p-tau217、p-tau181 及び GFAP は、本薬群でプラセボ群と比較して減少した。NfL は、本薬群及びプラセボ群でベースラインからの増加が認められた。

表 51 : AACI 試験における血漿中 p-tau217、p-tau181、GFAP 及び NfL の  
ベースラインからの経時的変化量 (EES、全体集団)

		プラセボ群	本薬群
p-tau217	ベースライン <sup>a</sup>	0.66±0.295 (786 例)	0.67±0.304 (758 例)
	投与後 24 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.01±0.007	-0.15±0.007
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.16 [-0.18, -0.14]
	投与後 52 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.02±0.008	-0.20±0.008
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.21 [-0.24, -0.19]
	投与後 76 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.03±0.008	-0.19±0.009
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.22 [-0.24, -0.20]
p-tau181	ベースライン <sup>a</sup>	1.59±0.149 (813 例)	1.60±0.163 (774 例)
	投与後 24 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.02±0.004	-0.06±0.004
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.08 [-0.09, -0.07]
	投与後 52 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.02±0.004	-0.08±0.004
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.10 [-0.11, -0.09]
	投与後 76 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.02±0.004	-0.08±0.004
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.11 [-0.12, -0.10]
GFAP	ベースライン <sup>a</sup>	2.43±0.203 (824 例)	2.44±0.223 (783 例)
	投与後 24 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.03±0.005	-0.05±0.005
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.08 [-0.10, -0.07]
	投与後 52 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.03±0.005	-0.10±0.005
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.14 [-0.15, -0.12]
	投与後 76 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.05±0.005	-0.09±0.006
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.14 [-0.15, -0.12]
NfL	ベースライン <sup>a</sup>	1.31±0.180 (824 例)	1.31±0.191 (783 例)
	投与後 24 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.03±0.004	0.06±0.005
	群間差 [両側 95%CI]	—	0.02 [0.01, 0.04]
	投与後 52 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.05±0.005	0.04±0.005
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.01 [-0.02, 0.00]
	投与後 76 週までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	0.05±0.005	0.05±0.006
	群間差 [両側 95%CI]	—	-0.01 [-0.02, 0.01]

a : 常用対数変換値、平均値±標準偏差

b : 常用対数変換値、最小二乗平均値±標準誤差

c : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度) を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

#### ④ バイオマーカーと臨床評価指標との関係

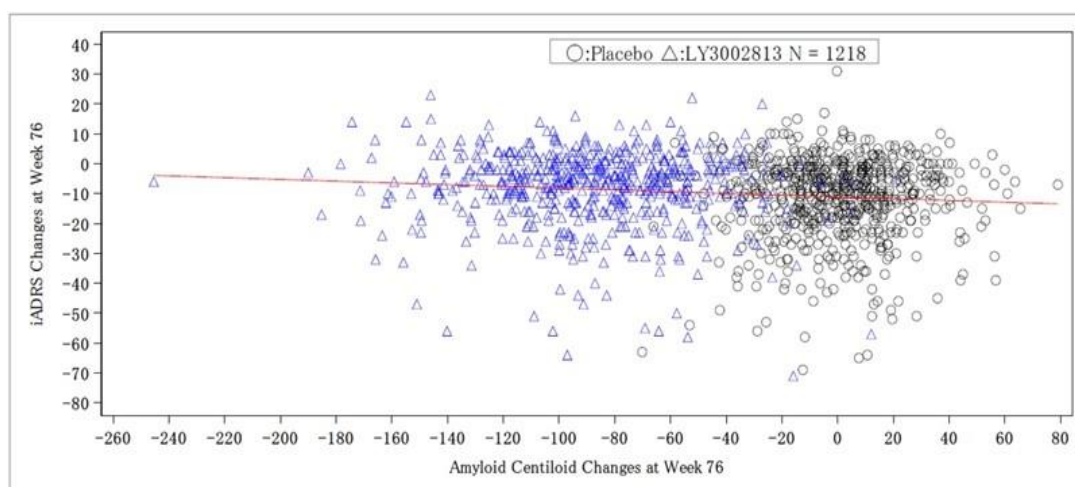
AACI 試験の被験者レベルでのアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量と投与後 76 週までの iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの変化量との相関は表 52、各変化量の散布図は図 4 のとおりであった。なお、ベースラインのアミロイドレベルが臨床的進行の速度に影響する可能性があることや臨床的な変化に影響を与える可能性のある変数が調整されていないこと等を踏まえると、本結果の解釈にあたっては注意が必要である。

表 52 : AACI 試験における被験者レベルでのアミロイド PET センチロイドスケールの  
ベースラインからの変化量と投与後 76 週までの iADRS のベースラインからの変化量との相関  
(EES、全体集団)

	iADRS		CDR-SB	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
投与後 24 週までの A $\beta$ PET 変化量と投与後 76 週までの iADRS 変化量の相関	0.0154	-0.0713	-0.0703	0.0224
投与後 52 週までの A $\beta$ PET 変化量と投与後 76 週までの iADRS 変化量の相関	0.0176	-0.0533	0.0063	0.0259
投与後 76 週までの A $\beta$ PET 変化量と投与後 76 週までの iADRS 変化量の相関	-0.0187	-0.0382	0.0117	0.0211

スピアマンの偏相関係数 (ベースラインの年齢及び臨床評価指標で調整)

iADRS



CDR-SB

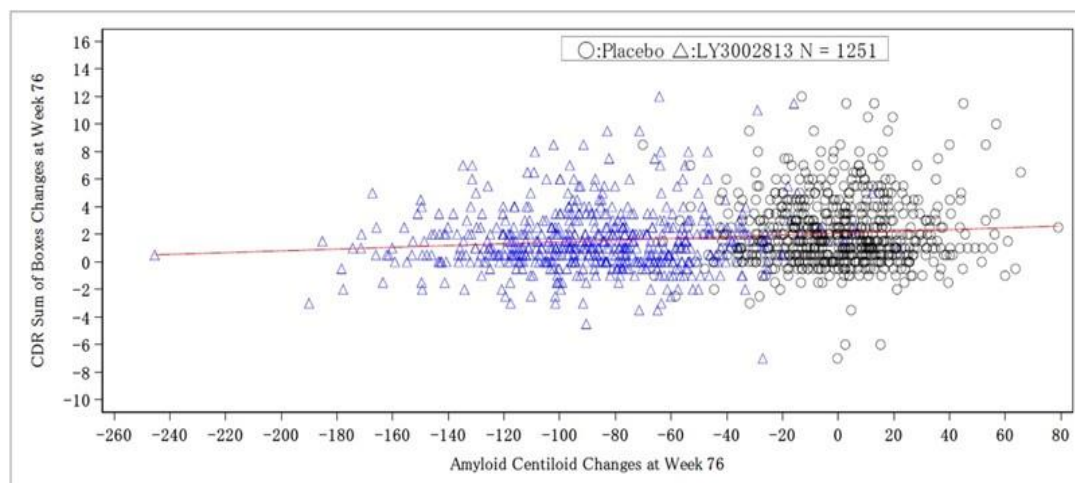


図 4 : AACI 試験におけるアミロイド PET センチロイド値のベースラインからの変化量と  
iADRS と CDR-SB のベースラインからの変化量の散布図 (EES、全体集団)  
(LY3002813 : 本薬)

以上、①～④の検討から、本薬はアミロイド病理を直接的に除去するとともに、アミロイド病理の下流に位置するタウ病理や神経変性過程を含む AD の病態進行を抑制することで、疾患修飾作用を示すと考える。

機構は、以下のように考える。AACI 試験で認められた各バイオマーカーの変化について、本薬の作用機序から想定されるアミロイド PET における脳内 A $\beta$  蓄積量の減少といった AD 病理に関連すると考えられるバイオマーカーに対する作用がヒトにおいて確認されたと解釈できる。しかしながら、アミロイド PET で測定される脳内 A $\beta$  の減少と臨床症状の変化の間には明確な相関が認められておらず、AACI 試験で評価されたいずれのバイオマーカーについても、投与前からの変化量に基づき本薬の臨床上的治療効果を判断することは困難である（疾患修飾作用に関する機構の判断は「7.R.3.1 臨床試験で認められた結果の意義について」の項参照）。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.3.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人集団（プラセボ群 43 例、本薬群 45 例）<sup>33)</sup> における有効性について、以下のように説明した。AACI 試験の主要評価項目（iADRS）及び副次評価項目（CDR-SB、ADAS-Cog13 及び ADCS-iADL）について、日本人の脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団における CDR-SB の結果を除き、日本人集団で全体集団と同様に本薬群のプラセボ群に対する悪化抑制傾向が認められた（「7.4 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。日本人の脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団では CDR-SB の悪化抑制傾向が認められなかったことについて、当該集団のプラセボ群ではベースライン時のスコアが非常に高く（10 以上）、試験期間中に大きく（5 以上）改善した症例が 2 例認められたことが原因と考える。また、日本人集団で全体集団と同様に本薬群ではプラセボ群と比較して脳内 A $\beta$  蓄積量が減少した。以上より、全体集団で認められた本薬の有効性は日本人でも期待できると考える。

機構は、AACI 試験における日本人集団の iADRS の変化量の群間差は本薬の有効性を示唆する結果であり、有効性に関する項目を総合的に評価した結果、全体集団で認められた有効性は日本人患者においても期待できると判断する。

#### 7.R.4 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期 AD 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。なお、本項においては、AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間及び継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 の成績に加え、以下の併合集団での成績に基づき本薬の安全性を検討した。

- プラセボ対照安全性解析対象集団（Dona-PC）：AACG 試験及び AACI 試験（二重盲検投与期間）を併合した集団
- 安全性統合解析対象集団（All-Dona）：AACG 試験、AACG 試験の非盲検継続投与試験である AACH 試験パート B、AACI 試験（二重盲検投与期間及び継続投与期間）、AACI 試験補遺 9 及び早期 AD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験である AACN 試験の本薬群を併合した集団

<sup>33)</sup> AACG 試験成績を参考に、タウ蓄積量が軽度から中等度の集団 1000 例のうち 100 例を日本人とした場合、主要評価項目である iADRS について日本人集団と全体集団の成績の一貫性（最終時点における（日本人でのプラセボとの群間差／全体でのプラセボとの群間差）が 0.5 以上と定義）が確認できる確率は約 77%であった。以上を踏まえて、軽度から中等度のタウ蓄積の集団で日本人目標症例数を 100 例（日本人全体の目標症例数として 150 例）と設定し、結果的には 88 例の日本人被験者が組み入れられた。

#### 7.R.4.1 ARIA について

ARIA は抗 A $\beta$  抗体に特徴的な脳画像の異常所見であり、ARIA-E と ARIA-H に分類される。ARIA の発現機序は明確にはなっていないが、脳血管に蓄積した A $\beta$  の分解による脳血管の血管透過性の亢進や、脳実質の A $\beta$  の分解による血管周囲クリアランスの阻害及び血管周囲の炎症により生じると考えられている (J Prev Alz Dis 2022; 2: 211-20)。ARIA-E 又は ARIA-H により脳に不可逆的な障害が生じた場合には、認知機能を含め患者の予後に深刻な影響を与える可能性もあることから、機構は、リスク低減のためのモニタリング及び ARIA の発現時に必要な対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

##### ① ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況について

申請者は、本薬の臨床試験における ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況について、以下のように説明した。AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間を含む）及び AACI 試験補遺 9 における ARIA-E の発現状況は表 53 のとおりであり、本薬群で認められた初発の ARIA-E は、大部分が本薬投与開始後 24 週以内に発現した。AACG 試験及び AACI 試験（二重盲検投与期間）の本薬群で認められた ARIA-E のうち、MRI 画像上で消失が確認された ARIA-E について、消失までの期間（中央値 [最小値, 最大値]）は 59 [15, 292] 日であった。

表 53 : AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間を含む）  
及び AACI 試験補遺 9 における ARIA-E の発現状況（安全性解析対象集団）

	AACG 試験		AACI 試験 (二重盲検投与期間)		AACI 試験 (継続投与期間を含む)		AACI 試験 補遺 9
	プラセボ群 (125 例)	本薬群 (131 例)	プラセボ群 (874 例)	本薬群 (853 例)	プラセボ/ 本薬群 <sup>a</sup> (570 例)	本薬/ 本薬群 <sup>b</sup> (568 例)	本薬群 (1047 例)
ARIA-E の発現割合	0.8 (1)	26.7 (35)	2.1 (18)	24.0 (205)	8.8 (50)	21.5 (122)	19.7 (206)
ARIA-E の発現例の詳細 <sup>c</sup>							
MRI 画像上の重症度 <sup>d</sup>							
軽度	0 (0)	31.4 (11)	72.2 (13)	28.3 (58)	34.0 (17)	32.8 (40)	38.3 (79)
中等度	100.0 (1)	45.7 (16)	22.2 (4)	63.4 (130)	54.0 (27)	64.8 (79)	54.9 (113)
重度	0 (0)	20.0 (7)	0 (0)	6.8 (14)	10.0 (5)	2.5 (3)	6.8 (14)
疑い又は欠測	0 (0)	2.9 (1)	5.6 (1)	1.5 (3)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
症候性の有無							
無症候性	0 (0)	85.7 (30)	100.0 (18)	74.6 (153)	80.0 (40)	80.3 (98)	79.6 (164)
症候性	100.0 (1)	14.3 (5)	0 (0)	25.4 (52)	20.0 (10)	19.7 (24)	20.4 (42)
再発例 <sup>e</sup>	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)	24.9 (51)	4.0 (2)	28.7 (35)	21.4 (44)
重篤な事象	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)	6.3 (13)	4.0 (2)	0 (0)	3.4 (7)
死亡に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った事象 <sup>f</sup>	100.0 (1)	20.0 (7)	16.7 (3)	10.2 (21)	6.0 (3)	0 (0)	6.3 (13)
転帰 <sup>g</sup>							
消失	0 (0)	91.4 (32)	61.1 (11)	91.2 (187)	94.0 (47)	91.0 (111)	95.6 (197)
非消失	100.0 (1)	8.6 (3)	38.9 (7)	8.8 (18)	6.0 (3)	9.0 (11)	4.4 (9)
各投与期で初発の ARIA-E の発現時期 <sup>e</sup>							
4 週以内	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)	4.4 (9)	34.0 (17)	2.5 (3)	13.1 (27)
4 週超 12 週以内	0 (0)	54.3 (19)	11.1 (2)	48.8 (100)	48.0 (24)	47.5 (58)	49.6 (96)
12 週超 16 週以内	100.0 (1)	8.6 (3)	0 (0)	5.4 (11)	2.0 (1)	5.7 (7)	1.0 (2)
16 週超 24 週以内	0 (0)	11.4 (4)	38.9 (7)	29.3 (60)	14.0 (7)	28.7 (35)	29.6 (61)
24 週超 36 週以内	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)	4.4 (9)	0 (0)	6.6 (8)	2.9 (6)
36 週超 52 週以内	0 (0)	8.6 (3)	22.2 (4)	5.9 (12)	0 (0)	7.4 (9)	5.3 (11)
52 週超	0 (0)	0 (0)	22.2 (4)	0.5 (1)	0 (0)	1.6 (2)	1.5 (3)
欠測	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	1.5 (3)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
各投与期で初発の ARIA-E の消失時期 <sup>e</sup>							
発現後 12 週以内	0 (0)	65.7 (23)	44.4 (8)	67.3 (138)	22.0 (11)	75.4 (92)	71.4 (147)
発現後 12 週超 20 週以内	0 (0)	22.9 (8)	11.1 (2)	20.5 (42)	6.0 (3)	20.5 (25)	18.4 (38)
発現後 20 週超	100.0 (1)	11.4 (4)	5.6 (1)	8.8 (18)	6.0 (3)	3.3 (4)	7.3 (15)
非消失	0 (0)	0 (0)	33.3 (6)	2.0 (4)	64.0 (32)	0.8 (1)	2.9 (6)
欠測 <sup>h</sup>	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	1.5 (3)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

- a: 二重盲検投与期間にプラセボを投与され、継続投与期間に本薬を投与された全被験者での継続投与期間における結果。  
b: 二重盲検投与期間に本薬を投与され、継続投与期間も本薬の投与が継続された全被験者での二重盲検投与期間及び継続投与期間における結果。  
c: 以降の割合は ARIA-E の発現例数を分母として算出した。  
d: MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。ただし、「疑い又は欠測」の重症度は MRI 画像又は TEAE クラスターに基づくものとした。そのため、この「疑い又は欠測」には MRI 画像上の重症度が「疑い」の被験者及び MRI 検査の結果が「欠測」であるが、TEAE クラスターに基づく ARIA が認められた被験者を含む。  
e: MRI 画像に基づく。  
f: TEAE クラスターに基づく。  
g: MRI 画像に基づくすべての記録が「消失」、かつ TEAE クラスターに基づくすべての記録が「回復又は消失」である場合、転帰を「消失」とした。それ以外の転帰を「未消失」とした。  
h: 各投与期で初発の ARIA-E の消失時期は MRI 画像に基づく ARIA-E の発現で判断しているため、TEAE クラスターに基づく ARIA-E のみ発現した場合は「欠測」に含めた。

AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間を含む）及び AACI 試験補遺 9 における ARIA-H の発現状況は表 54 のとおりであり、多くが投与後 24 週以内に発現した。

表 54 : AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間を含む）  
及び AACI 試験補遺 9 における ARIA-H の発現状況（安全性解析対象集団）

	AACG 試験		AACI 試験 (二重盲検投与期間)		AACI 試験 (継続投与期間を含む)		AACI 試験 補遺 9
	プラセボ群 (125 例)	本薬群 (131 例)	プラセボ群 (874 例)	本薬群 (853 例)	プラセボ/ 本薬群 <sup>a</sup> (570 例)	本薬/ 本薬群 <sup>b</sup> (568 例)	本薬群 (1047 例)
ARIA-H の発現割合	8.8 (11)	30.5 (40)	13.6 (119)	31.4 (268)	13.3 (76)	34.5 (196)	25.1 (263)
発現した ARIA-H の詳細 <sup>c</sup>							
サブカテゴリー別の発現割合							
脳微小出血 <sup>d</sup>	4.8 (6)	19.8 (26)	11.8 (103)	25.8 (220)	11.9 (68)	29.0 (165)	20.8 (218)
脳表へモジデリン 沈着症 <sup>d</sup>	2.4 (3)	17.6 (23)	2.9 (25)	15.7 (134)	5.6 (32)	14.4 (82)	11.3 (118)
脳出血 <sup>d</sup>	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.4 (3)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.3 (3)
ARIA-H 発現例の詳細							
MRI 画像上の重症度 <sup>e</sup>							
軽度	72.7 (8)	50.0 (20)	77.3 (92)	47.0 (126)	55.3 (42)	56.6 (111)	60.8 (160)
中等度	9.1 (1)	17.5 (7)	14.3 (17)	19.4 (52)	15.8 (12)	15.3 (30)	12.9 (34)
重度	0 (0)	32.5 (13)	5.0 (6)	33.2 (89)	28.9 (22)	27.6 (54)	25.9 (68)
疑い又は欠測	18.2 (2)	0 (0)	3.4 (4)	0.4 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0.4 (1)
症候性の有無							
無症候性	100.0 (11)	100.0 (40)	97.5 (116)	96.3 (258)	98.7 (75)	97.4 (191)	99.2 (261)
症候性	0 (0)	0 (0)	2.5 (3)	3.7 (10)	1.3 (1)	2.6 (5)	0.8 (2)
再発例 <sup>f</sup>	18.2 (2)	25.0 (10)	26.9 (32)	40.3 (108)	9.2 (7)	41.3 (81)	32.7 (86)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (4)	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)
死亡に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に 至った事象 <sup>g</sup>	9.1 (1)	30.0 (12)	2.5 (3)	3.7 (10)	1.3 (1)	0.5 (1)	4.2 (11)
各投与期で初発の ARIA-H の発現時期 <sup>f</sup>							
4 週以内	9.1 (1)	7.5 (3)	5.9 (7)	1.1 (3)	39.5 (30)	0.5 (1)	10.3 (27)
4 週超 12 週以内	18.2 (2)	42.5 (17)	24.4 (29)	33.6 (90)	43.4 (33)	25.5 (50)	35.0 (92)
12 週超 16 週以内	9.1 (1)	5.0 (2)	2.5 (3)	6.3 (17)	2.6 (2)	5.1 (10)	6.8 (18)
16 週超 24 週以内	0 (0)	15.0 (6)	23.5 (28)	29.9 (80)	10.5 (8)	26.5 (52)	27.8 (73)
24 週超 36 週以内	9.1 (1)	15.0 (6)	1.7 (2)	6.0 (16)	1.3 (1)	7.7 (15)	3.4 (9)
36 週超 52 週以内	0 (0)	7.5 (3)	18.5 (22)	14.9 (40)	2.6 (2)	16.3 (32)	13.3 (35)
52 週超	36.4 (4)	7.5 (3)	20.2 (24)	7.8 (21)	0 (0)	17.9 (35)	3.0 (8)
欠測 <sup>h</sup>	18.2 (2)	0 (0)	3.4 (4)	0.4 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0.4 (1)

% (例数)

- a : 二重盲検投与期間にプラセボを投与され、継続投与期間に本薬を投与された全被験者での継続投与期間における結果。  
b : 二重盲検投与期間に本薬を投与され、継続投与期間も本薬の投与が継続された全被験者での二重盲検投与期間及び継続投与期間における結果。  
c : 以降の割合は ARIA-H の発現例数を分母として算出した。  
d : MRI 画像に基づく。脳出血は、ARIA-H に含めなかった。  
e : MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。ただし、「疑い又は欠測」の重症度は MRI 画像又は TEAE クラスターに基づくものとした。そのため、この「疑い又は欠測」には MRI 画像上の重症度が「疑い」の被験者及び MRI 検査の結果が「欠測」であるが、TEAE クラスターに基づく ARIA が認められた被験者を含む。  
f : MRI 画像に基づく。  
g : TEAE クラスターに基づく。  
h : 各投与期で初発の ARIA-H の消失時期は MRI 画像に基づく ARIA-H の発現で判断しているため、TEAE クラスターに基づく ARIA-H のみ発現した場合は「欠測」に含めた。



AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間を含む）及び AACI 試験補遺 9 で認められた症候性 ARIA の重症度及び随伴症状<sup>34)</sup> は、表 55 のとおりであった。

表 55 : AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間を含む）及び AACI 試験補遺 9 で認められた症候性 ARIA の重症度及び随伴症状（安全性解析対象集団）

	AACG 試験		AACI 試験 (二重盲検投与期間)		AACI 試験 (継続投与期間を含む)		AACI 試験 補遺 9
	プラセボ群 (125 例)	本薬群 (131 例)	プラセボ群 (874 例)	本薬群 (853 例)	プラセボ/ 本薬群 <sup>a</sup> (570 例)	本薬/ 本薬群 <sup>b</sup> (568 例)	本薬群 (1047 例)
ARIA-E 又は ARIA-H の発現割合	9.6 (12)	38.2 (50)	14.9 (130)	36.8 (314)	15.1 (86)	39.8 (226)	30.1 (315)
症候性 ARIA の発現 割合 <sup>c</sup>	8.3 (1)	10.0 (5)	0 (0)	16.6 (52)	11.6 (10)	10.6 (24)	13.3 (42)
症候性 ARIA 発現例の詳細							
臨床的重症度 <sup>d</sup>							
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.6 (30)	7.0 (6)	9.3 (21)	8.3 (26)
中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (12)	4.7 (4)	1.3 (3)	4.4 (14)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (10)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)
欠測	8.3 (1)	10.0 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
主な随伴症状							
頭痛	8.3 (1)	2.0 (1)	0 (0)	7.6 (24)	7.0 (6)	6.6 (15)	8.6 (27)
錯乱状態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (13)	1.2 (1)	1.8 (4)	2.5 (8)
浮動性めまい	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (4)	2.3 (2)	0.9 (2)	1.0 (3)
痙攣発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (4)	0 (0)	0.4 (1)	0.6 (2)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (4)	0 (0)	0.4 (1)	0.3 (1)
歩行障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	0 (0)	0 (0)	1.6 (5)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	0 (0)	0.4 (1)	0.6 (2)
振戦	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)

% (例数)

a : 二重盲検投与期間にプラセボを投与され、継続投与期間に本薬を投与された全被験者での継続投与期間における結果。

b : 二重盲検投与期間に本薬を投与され、継続投与期間も本薬の投与が継続された全被験者での二重盲検投与期間及び継続投与期間における結果。

c : 以降の割合は ARIA-E 又は ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

d : AACG 試験では、症候性 ARIA の重症度は集計しなかった。

AACI 試験（二重盲検投与期間）及び AACI 試験（継続投与期間を含む）における ApoE ε4 保因状況（キャリア/ノンキャリア）及び APOE4 遺伝子型（ヘテロ接合型、ホモ接合型）別の ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況は表 56 及び表 57 のとおりであり、ARIA-E 及び ARIA-H の発現割合は、ApoE ε4 ホモ接合型キャリア、ApoE ε4 ヘテロ接合型キャリア、ApoE ε4 ノンキャリアの順に高かった。また、MRI 画像上の重症度が重度の ARIA-E 及び ARIA-H の発現割合は、ApoE ε4 ノンキャリアと比較して ApoE ε4 キャリアで高い傾向が認められた。

<sup>34)</sup> ARIA-E と ARIA-H が併発した場合、ARIA-H の症候を ARIA-E と区別するのは困難であることから、症候性 ARIA-H の随伴症状は系統的に収集されなかった。そのため、症候性 ARIA の重症度及び随伴症状は ARIA-E と ARIA-H を分類せず集計された。

表 56 : AACI 試験 (二重盲検投与期間) における ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群			本薬群		
	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノンキャリア (250 例)	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノンキャリア (255 例)
	ホモ接合型 (146 例)	ヘテロ接合型 (474 例)		ホモ接合型 (143 例)	ヘテロ接合型 (452 例)	
ARIA-E の発現割合	3.4 (5)	2.1 (10)	0.8 (2)	41.3 (59)	23.2 (105)	15.7 (40)
ARIA-E 発現例の詳細						
MRI 画像上の重症度 <sup>a, b</sup>						
軽度	60.0 (3)	80.0 (8)	100.0 (2)	23.7 (14)	28.6 (30)	32.5 (13)
中等度	40.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	67.8 (40)	61.0 (64)	65.0 (26)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.8 (4)	8.6 (9)	2.5 (1)
疑い又は欠測	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	1.7 (1)	1.9 (2)	0 (0)
症候性の有無 <sup>a</sup>						
無症候性	100.0 (5)	100.0 (10)	100.0 (2)	79.7 (47)	71.4 (75)	75.0 (30)
症候性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.3 (12)	28.6 (30)	25.0 (10)
ARIA-H 発現割合	20.5 (30)	12.9 (61)	11.2 (28)	50.3 (72)	32.5 (147)	18.8 (48)
ARIA-H 発現例の詳細						
MRI 画像上の重症度 <sup>a, b</sup>						
軽度	73.3 (22)	77.0 (47)	82.1 (23)	33.3 (24)	46.3 (68)	68.8 (33)
中等度	16.7 (5)	14.8 (9)	10.7 (3)	18.1 (13)	23.8 (35)	8.3 (4)
重度	10.0 (3)	1.6 (1)	7.1 (2)	48.6 (35)	29.3 (43)	22.9 (11)
疑い又は欠測	0 (0)	6.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)
症候性の有無 <sup>a</sup>						
無症候性	96.7 (29)	98.4 (60)	96.4 (27)	97.2 (70)	95.2 (140)	97.9 (47)
症候性	3.3 (1)	1.6 (1)	3.6 (1)	2.8 (2)	4.8 (7)	2.1 (1)
症候性 ARIA 発現例の詳細						
臨床的重症度 <sup>a</sup>						
症候性・軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.5 (6)	10.0 (17)	11.1 (7)
症候性・中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (3)	4.1 (7)	3.2 (2)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (3)	3.5 (6)	1.6 (1)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : ARIA-E、ARIA-H 又は ARIA-E 若しくは ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

b : MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。ただし、「疑い又は欠測」の重症度は MRI 画像又は TEAE クラスターに基づくものとした。そのため、この「疑い又は欠測」には MRI 画像上の重症度が「疑い」の被験者及び MRI 検査の結果が「欠測」であるが、TEAE クラスターに基づく ARIA が認められた被験者を含む。

表 57 : AACI 試験 (継続投与期間を含む) における ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/本薬群 <sup>a</sup>			本薬/本薬群 <sup>b</sup>		
	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノンキャリア (166 例)	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノンキャリア (179 例)
	ホモ接合型 (107 例)	ヘテロ接合型 (297 例)		ホモ接合型 (91 例)	ヘテロ接合型 (298 例)	
ARIA-E の発現割合	12.1 (13)	8.4 (25)	7.2 (12)	38.5 (35)	21.1 (63)	13.4 (24)
ARIA-E 発現例の詳細						
MRI 画像上の重症度 <sup>c,d</sup>						
軽度	30.8 (4)	36.0 (9)	33.3 (4)	34.3 (12)	30.2 (19)	37.5 (9)
中等度	46.2 (6)	56.0 (14)	58.3 (7)	65.7 (23)	65.1 (41)	62.5 (15)
重度	15.4 (2)	8.0 (2)	8.3 (1)	0 (0)	4.8 (3)	0 (0)
疑い又は欠測	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症候性の有無						
無症候性	69.2 (9)	88.0 (22)	75.0 (9)	85.7 (30)	77.8 (49)	79.2 (19)
症候性	30.8 (4)	12.0 (3)	25.0 (3)	14.3 (5)	22.2 (14)	20.8 (5)
ARIA-H 発現割合	18.7 (20)	13.1 (39)	10.2 (17)	51.6 (47)	36.6 (109)	22.3 (40)
ARIA-H 発現例の詳細						
MRI 画像上の重症度 <sup>c,d</sup>						
軽度	35.0 (7)	64.1 (25)	58.8 (10)	42.6 (20)	55.0 (60)	77.5 (31)
中等度	20.0 (4)	10.3 (4)	25.5 (4)	12.8 (6)	21.1 (23)	2.5 (1)
重度	45.0 (9)	25.6 (10)	17.6 (3)	44.7 (21)	22.9 (25)	20.0 (8)
疑い又は欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
症候性の有無						
無症候性	95.0 (19)	100.0 (39)	100.0 (17)	95.7 (45)	98.2 (107)	97.5 (39)
症候性	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)	1.8 (2)	2.5 (1)
症候性 ARIA 発現例の詳細						
臨床的重症度 <sup>c</sup>						
症候性・軽度	9.1 (2)	4.3 (2)	11.1 (2)	7.5 (4)	10.6 (13)	8.0 (4)
症候性・中等度	9.1 (2)	2.2 (1)	5.6 (1)	1.9 (1)	0.8 (1)	2.0 (1)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a: 二重盲検投与期間にプラセボを投与され、継続投与期間に本薬を投与された全被験者での継続投与期間における結果。

b: 二重盲検投与期間に本薬を投与され、継続投与期間も本薬の投与を継続された全被験者での二重盲検投与期間及び継続投与期間における結果。

c: ARIA-E、ARIA-H 又は ARIA-E 若しくは ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

d: MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。ただし、「疑い又は欠測」の重症度は MRI 画像又は TEAE クラスターに基づくものとした。そのため、この「疑い又は欠測」には MRI 画像上の重症度が「疑い」の被験者及び MRI 検査の結果が「欠測」であるが、TEAE クラスターに基づく ARIA が認められた被験者を含む。

Dona-PC における ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型 (ヘテロ接合型、ホモ接合型) 別の初発の ARIA-E 及び ARIA-H の発現時期は表 58 のとおりであり、初発の ARIA-E 及び ARIA-H は、いずれも ApoE ε4 保因状況によらず大部分が本薬投与開始後 24 週以内に発現した。

表 58 : Dona-PC における ApoE ε4 保因状況  
及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-E 及び ARIA-H の初回発現時期

	プラセボ群			本薬群		
	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノンキャリア (282 例)	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノンキャリア (291 例)
	ホモ接合型 (174 例)	ヘテロ接合型 (538 例)		ホモ接合型 (168 例)	ヘテロ接合型 (522 例)	
初発の ARIA-E の発現時期						
ARIA-E の発現例数	6 例	10 例	2 例	70 例	126 例	43 例
24 週以前 <sup>a</sup>	66.7 (4)	50.0 (5)	0 (0)	85.7 (60)	85.7 (108)	90.7 (39)
24 週より後 <sup>a</sup>	33.3 (2)	40.0 (4)	100.0 (2)	12.9 (9)	12.7 (16)	9.3 (4)
初発の ARIA-H の発現時期						
ARIA-H の発現例数	34 例	66 例	30 例	90 例	162 例	55 例
24 週以前 <sup>b</sup>	55.9 (19)	51.5 (34)	60.0 (18)	67.8 (61)	71.6 (116)	72.7 (40)
24 週より後 <sup>b</sup>	41.2 (14)	40.9 (27)	40.0 (12)	32.2 (29)	27.8 (45)	27.3 (15)

% (例数)

a : ARIA-E の発現例数を分母として算出した。

b : ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

AACG 試験、AACH 試験パート B、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 の本薬群において重篤な ARIA-E が認められた被験者の一覧を表 59 に示す。AACI 試験（二重盲検投与期間）の本薬群で重篤な ARIA-E が 13 例に認められ、そのうち 2 例はその後死亡に至った。重篤な ARIA-E の多くは本薬の投与中断又は中止により回復した。

表 59 : AACG 試験、AACH 試験パート B、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 の本薬群において重篤な ARIA-E が認められた被験者の一覧（安全性解析対象集団）

	投与群	MCI / AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因状況	発現日 (日目)	臨床的 重症度	ARIA-H <sup>a</sup> 発現	本薬 の 処置	ARIA-E の臨床的 転帰	因果 関係
AACG 試験	本薬	MCI	7	■	■	ヘテロ接合型	52	高度	有	中止	回復	有
	本薬	AD	7	■	■	ホモ接合型	73	高度	有	中止	回復	有
AACH 試験 パート B	プラセボ <sup>b</sup>	AD	8	■	■	ホモ接合型	52	高度	有	中止	回復	有
	プラセボ <sup>b</sup>	AD	8	■	■	ノンキャリア	238	軽度	有	中断	軽快	無
	プラセボ <sup>b</sup>	AD	7	■	■	ホモ接合型	74	中等度	有	中断	回復	有
AACI 試験 (二重盲検 投与期間)	本薬	AD	7	■	■	ヘテロ接合型	427	高度	有	継続	不明 <sup>c</sup>	有
	本薬	AD	6	■	■	ホモ接合型	19	高度	有	中止	回復	有
	本薬	MCI	8	■	■	ヘテロ接合型	40	中等度	無	継続	回復	有
	本薬	AD	7	■	■	ノンキャリア	17	高度	有	継続	回復	有
	本薬	AD	6	■	■	ヘテロ接合型	121	中等度	有	中止	回復	有
	本薬	AD	7	■	■	ヘテロ接合型	46	高度	有	継続	回復	有
	本薬	MCI	7	■	■	ホモ接合型	57	高度	無	中止	軽快	有
	本薬	MCI	7	■	■	ヘテロ接合型	45	高度	有	中止	後遺症	有
	本薬	AD	7	■	■	ヘテロ接合型	30	高度	無	中止	軽快	有
	本薬	AD	6	■	■	ホモ接合型	79	高度	有	中止	回復	有
	本薬	AD	6	■	■	ホモ接合型	29	軽度	有	中断	回復	有
	本薬	AD	6	■	■	ヘテロ接合型	113	高度	有	中止	回復	有
AACI 試験 (継続投与 期間)	プラセボ <sup>b</sup>	AD	7	■	■	ホモ接合型	21 <sup>d</sup>	中等度	無	中止	回復	有
	プラセボ <sup>b</sup>	AD	8	■	■	ヘテロ接合型	78 <sup>d</sup>	高度	有	中断	軽快	有
AACI 試験 補遺 9	本薬	MCI	6	■	■	ホモ接合型	146	高度	有	中断	回復	有
	本薬	AD	7	■	■	ホモ接合型	56	高度	有	継続	回復	有
	本薬	MCI	7	■	■	ノンキャリア	131	中等度	無	中止	回復	有
	本薬	AD	8	■	■	ヘテロ接合型	48	高度	有	中止	後遺症	有
	本薬	MCI	7	■	■	不明	32	高度	有	中止	回復	有
	本薬	MCI	7	■	■	ホモ接合型	75	中等度	有	中止	回復	有
	本薬	AD	6	■	■	ノンキャリア	64	高度	有	中止	回復	有

a : MRI 又は TEAE クラスターに基づく。

b : AACG 試験又は AACI 試験（二重盲検投与期間）での投与群。

c : 447 日目に死亡。死因は死亡であり、治験薬との因果関係ありと判断された。

d : 継続投与期間開始日からの日数。

AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 の本薬群において、脳出血<sup>35)</sup> が認められた被験者の一覧を表 60 に、表 60 には含まれないが、重篤な ARIA-H の発現と同日に脳出血及び出血性脳卒中<sup>36)</sup> が発現し、その後死亡した被験者の経過の概要を表 61 に示す。AACG 試験では脳出血は認められなかった。

<sup>35)</sup> MRI 又は TEAE クラスターに基づく。

<sup>36)</sup> 脳出血及び出血性脳卒中は ARIA-H として報告されたため、表 60 には含まれていない。

表 60 : AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 の本薬群において脳出血<sup>35)</sup> が認められた被験者の一覧（安全性解析対象集団）

	PT	投与群	MCI / AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因状況	発現日 (日目)	抗血栓薬の併用 <sup>a</sup>	重症度	出血部位	本薬の処置	脳出血の臨床的転帰	因果関係
AACI 試験 (二重盲検投与期間)	脳出血	本薬	AD	7■	■	■	ヘテロ接合型	192	アスピリン以外の抗血小板薬	中等度	後頭葉	中止	軽快	有
	脳出血	本薬	AD	8■	■	■	ヘテロ接合型	526	無	中等度	頭頂葉	中断	未回復	有
	出血性卒中	本薬	MCI	7■	■	■	ヘテロ接合型	33	無	中等度	後頭葉	継続	回復	有
	出血性卒中							33	無	高度	後頭葉	中止	回復	有
	出血性卒中							149	無	中等度	後頭葉	継続	未回復	有
AACI 試験 (継続投与期間)	— <sup>b</sup>	プラセボ <sup>c</sup>	AD	6■	■	■	ホモ接合型	157 <sup>d</sup>	無	—	前頭葉	—	—	—
	脳出血	プラセボ <sup>c</sup>	MCI	7■	■	■	ホモ接合型	25 <sup>d</sup>	無	軽度	—	中断	未回復	有
AACI 試験 補遺 9	— <sup>b</sup>	本薬	AD	8■	■	■	ヘテロ接合型	99	無	—	後頭葉	—	—	—
	出血性卒中	本薬	AD	8■	■	■	ヘテロ接合型	203	アスピリン	中等度	前頭葉	継続	未回復	有
	出血性卒中	本薬	MCI	7■	■	■	ヘテロ接合型	402	アスピリン以外の抗血小板薬	高度	—	中止	後遺症	有
	脳出血	本薬	MCI	7■	■	■	ヘテロ接合型	74	無	高度	後頭葉	中止	回復	無

a : 事象の発現の 30 日以内の使用。

b : MRI に基づく。

c : AACI 試験（二重盲検投与期間）での投与群。

d : 継続投与期間開始日からの日数。

表 61 : AACI 試験（二重盲検投与期間）において重篤な ARIA-H の発現と同日に脳出血及び出血性脳卒中が発現し、その後死亡した被験者の経過の概要

本薬投与開始 <sup>a</sup> 後	経過
46 日目	軽度の症候性 ARIA-E が発現した。同日、右前頭部から側頭部に軽度の痛みを発現した。治験薬の投与が中断され、その後再開することはなかった。
71 日目	MRI 検査で左頭頂葉、右後頭葉及び右側頭葉に軽度の ARIA-E 及び 1 個の脳微小出血が認められ、左前頭葉、右後頭葉、右頭頂葉及び右側頭葉にそれぞれ 65、6、4 及び 7 mm の脳表ヘモジデリン沈着症が認められた。
72 日目	重篤かつ重度の ARIA-H と報告された。同日、腫瘍効果を伴う重度の脳出血及び出血性脳卒中を併発した片麻痺及び失語により入院し、頭部 CT 検査で左頭頂葉に 5.5 cm×4.3 cm の血腫が認められた。同日、状態の悪化により緩和ケアへ移送された。
75 日目	死亡した。死亡の原因は出血性脳卒中及び ARIA-H と報告され、ARIA-E 及び ARIA-H と治験薬との因果関係ありと判断された。

a : スクリーニング時の MRI 検査の結果で左前頭葉に脳表ヘモジデリン沈着症（50 mm）が認められた。

また、AACG 試験及び AACI 試験の組入れ時に MRI 検査の結果に基づき除外した患者に本薬を投与したときの ARIA 発現リスクについて、以下のように考える。本薬の投与開始前に血管原性脳浮腫、5 個以上の脳微小出血、1 cm を超える脳出血が認められる患者は、本薬により ARIA のリスクが高まる恐れがあることから禁忌とする。本薬の投与開始前に脳表ヘモジデリン沈着が認められる患者については、

Dona-PC の本薬群において、本薬投与開始前に 1 個の脳表へモジデリン沈着が認められた被験者では認められていない被験者と比較して ARIA の発現割合が高かったこと、製造販売後には臨床試験よりも使用される患者層が広がること等を踏まえ、脳表へモジデリン沈着の個数によらず禁忌とする。

一方、本薬投与開始前に重度の白質病変が認められる患者については、AD に関連しない記憶障害及び認知機能障害の原因との潜在的な交絡を避けるため臨床試験から除外したが、Dona-PC において、投与開始前の白質病変の重症度が ARIA の発現割合（表 62）及び初回の ARIA の重症度に影響する傾向は認められなかったことから、禁忌とせず、特定の背景を有する患者として注意喚起することが適切と考える。

表 62 : Dona-PC における白質病変の重症度別の ARIA の発現状況

	白質病変なし	白質病変あり <sup>a</sup>			
		全体	重症度 1	重症度 2	重症度 3
プラセボ群 (999 例)	5.9 (5/85 例)	14.3 (131/913 例)	14.1 (116/822 例)	16.7 (15/90 例)	0.0 (0/1 例)
本薬群 (984 例)	25.5 (24/94 例)	37.8 (336/890 例)	37.2 (300/807 例)	43.4 (36/83 例)	0.0 (0/0 例)

% (例数)

a : 白質病変の重症度について、重症度 1 は限局性病変、重症度 2 は病変の融合の開始、重症度 3 は領域全体のびまん性病変（U ファイバーへの進展の有無を問わない）と定義した（Stroke 2001; 32: 1318-22）。評価は中央読影により行い、白質病変の重症度をすべての脳領域（前頭領域、頭頂-後頭領域、側頭領域、テント下/小脳、及び大脳基底核）について右半球と左半球で評価し、高い方のスコアを採用した。

## ②ARIA のモニタリング及び ARIA の所見を有する患者への投与可否について

申請者は、ARIA のモニタリングに必要な MRI 検査の規定について、以下のように説明した。本薬の重要なリスクである ARIA を適切に管理し重症化を防ぐためには、ARIA に関する知識と経験を持つ医師の下で、本薬の投与前及び投与中に適切なタイミングで MRI 検査を実施し、画像所見や症状の有無を十分に観察・評価する必要があると考えることから、当該内容を添付文書の警告の項で注意喚起する。本薬投与中の MRI 検査の適切なタイミングについては、後述する。

申請者は、ARIA の所見を有する患者への本薬の投与可否について、以下のように説明した。AACG 試験及び AACI 試験では、投与 4、12、16（AACG 試験のみ）、24、36（AACG 試験のみ）及び 52 週目の投与前に MRI 検査を実施した。また、本薬投与開始後に ARIA が疑われる症状が認められた場合には投与後の週数にかかわらず治験医師の判断で適宜 MRI を実施することとし、ARIA が発現した場合でも、表 24 及び表 31 等の基準に基づき、治験責任医師の判断で本薬の投与継続又は投与中断後の再開が可能であった（「7.3 海外第Ⅱ相試験」の項及び「7.3 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。

Dona-PC において、初発の ARIA-E 発現後に本薬の投与を継続した被験者は 56 例であり、そのうち ARIA-E が再発した被験者は 10 例で、いずれも MRI 画像上の重症度は軽度又は中等度であった。ARIA-E が再発した 10 例中 2 例は症候性であったが、いずれも症状及び MRI 画像上の回復が報告された。また、初発の ARIA-E 発現後に本薬の投与を中断し、その後再開した被験者は 123 例であり、そのうち ARIA-E が再発した被験者は 41 例で、2 例は MRI 画像上の重症度が重度であった。ARIA-E が再発した 41 例中 13 例が症候性で、そのうち 2 例は MRI 画像上の重症度が重度の被験者であり、かついずれも治験責任医師により本薬との因果関係ありと報告され、転帰は 1 例が MRI 画像上回復、1 例が死亡であった。

Dona-PC において、ARIA の発現により本薬の投与を中断し、本薬の投与再開後に ARIA-E を再発した集団及び再発しなかった集団の間で、患者背景に大きな違いは認められなかった (表 63)。

表 63 : Dona-PC において ARIA の発現により本薬の投与を中断し、  
本薬の投与再開後に ARIA-E を再発した集団及び再発しなかった集団の患者背景

	ARIA-E 非再発例 (82 例)	ARIA-E 再発例 (41 例)
ApoE ε4 保因状況		
ホモ接合性	26.8 (22)	26.8 (11)
ヘテロ接合性	56.1 (46)	53.7 (22)
ノンキャリア	17.1 (14)	19.5 (8)
ベースライン時点のアミロイド PET センチロイド値		
50 未満	9.8 (8)	4.9 (2)
50 以上 100 以下	36.6 (30)	34.1 (14)
100 超	53.7 (44)	61.0 (25)
本薬投与再開前のアミロイド PET センチロイド値		
50 未満	47.6 (39)	31.7 (13)
50 以上 100 以下	26.8 (22)	34.1 (14)
100 超	25.6 (21)	34.1 (14)
ベースライン時点の脳微小出血数		
0 個	82.9 (68)	85.4 (35)
1 個	8.5 (7)	9.8 (4)
2 個以上	8.5 (7)	4.9 (2)
本薬投与再開前の脳微小出血数		
0 個	42.7 (35)	34.1 (14)
1 個	12.2 (10)	17.1 (7)
2 個以上	45.1 (37)	48.8 (20)
脳表ヘモジデリン沈着症		
ベースライン時点で脳表ヘモジデリン沈着症あり	2.4 (2)	0 (0)
本薬投与再開前に脳表ヘモジデリン沈着症あり	35.4 (29)	22.0 (9)
ベースライン時点の白質病変の重症度 <sup>a</sup>		
病変あり	93.9 (77)	100.0 (41)
重症度 1	84.1 (69)	92.7 (38)
重症度 2	9.8 (8)	7.3 (3)
重症度 3	0 (0)	0 (0)
本薬投与再開前の白質病変の重症度 <sup>a</sup>		
病変あり	93.9 (77)	100.0 (41)
重症度 1	84.1 (69)	92.7 (38)
重症度 2	9.8 (8)	7.3 (3)
重症度 3	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a: 白質病変の重症度について、重症度 1 は限局性病変、重症度 2 は病変の融合の開始、重症度 3 は領域全体のびまん性病変 (U ファイバーへの進展の有無を問わない) と定義した (Stroke 2001; 32: 1318-22)。評価は中央読影により行い、白質病変の重症度をすべての脳領域 (前頭領域、頭頂-後頭領域、側頭領域、テント下/小脳、及び大脳基底核) について右半球と左半球で評価し、高い方のスコアを採用した。

Dona-PC において、初発の ARIA-H<sup>37)</sup> 発現後に本薬の投与を継続した被験者は 118 例であり、そのうち ARIA-H が再発した被験者は 51 例であった。ARIA-H が再発した 51 例中 21 例は MRI 画像上の重症

<sup>37)</sup> ARIA-E と ARIA-H が併発した場合、ARIA-H の症候を ARIA-E と区別するのは困難であることから、症候性 ARIA-H の随伴症状は系統的に収集されなかった。そのため MedDRA LLT で Symptomatic ARIA-H、Symptomatic ARIA-microhaemorrhages and hemosiderin deposits、ARIA-H microhaemorrhage, symptomatic、Symptomatic ARIA-superficial siderosis に該当した症例に基づき、集計を行った。



度が重度で、そのうち3例は症候性であった。当該3例について、いずれも治験責任医師により本薬との因果関係ありと報告され、2例はMRI画像上での安定化が確認され、1例は未回復であった。また、初発のARIA-H発現後に本薬の投与を中断し、その後再開した被験者は81例であり、そのうちARIA-Hが再発した被験者は42例で、29例はMRI画像上の重症度が重度であった。当該29例中2例は症候性で、そのうち1例は初発のARIA-Eの発現による投与中断後にARIA-Hを発現し、MRI画像上でARIA-Eの消失を確認後に本薬の投与を再開し、その後、症候性ARIA-Hを発現した。症状（錯乱状態）の回復及びMRI画像上の安定化が報告され、治験責任医師により、ARIA-Eは本薬との因果関係あり、ARIA-Hは因果関係なしと報告された。残る1例は、上記のARIA-E再発後に死亡した被験者であり、APOE4ヘテロ接合型患者であった。当該被験者の経過の概要は、表64のとおりであり、AACI試験の規定に従って対応されていたものの、患者背景や治療への積極性等の個別の事情が大きく関与して死亡に至ったと考える。

表64：AACI試験（二重盲検投与期間）においてARIA再発後に死亡した被験者の経過の概要

本薬投与開始後	経過
79日目	MRI画像上重度で無症候性のARIA-E及び軽度のARIA-Hを発現し、本薬の投与が中断された。
167日目	ARIA-HのMRI画像上での安定化が確認された。
195日目	ARIA-EのMRI画像上での完全消失が確認された。
202日目	本薬の投与が再開された。
399日目	最終投与。
413日目	錯乱状態及び平衡障害が発現した。
423日目	MRIによりARIA-E及びARIA-Hが確認され、症候性と判断された。
427日目	ICUに入院となり、デキサメタゾンによる治療が開始された。
428日目	一般治療が中止され、ホスピスへ転院し、その後、緩和ケアのため高度看護施設に転院した。
447日目	死亡した。死因は不明である。治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係ありと判断した。

Dona-PCにおいて、ARIAの発現により本薬の投与を中断し、本薬の投与再開後にARIA-Hを再発した集団及び再発しなかった集団の患者背景を比較したところ、本薬の投与再開後にARIA-Hを再発した集団では、再発しなかった集団と比較して、以下に該当する被験者の割合が高かったが、本薬の投与再開後のARIA再発に関連する因子は特定されなかった。

- APOE4ホモ接合体患者
- 本薬投与再開前のアミロイドPETセンチロイド値が100超
- ベースライン時点及び本薬投与再開前の脳微小出血が2個以上又は白質病変重症度2

以上の検討結果及びAACI試験における初発のARIAの発現状況（表53及び表54参照）を踏まえると、本薬の投与開始後にARIAが発現した場合、AACI試験での規定に従って対応することでARIAのリスクは適切に管理可能であり、ApoE ε4キャリアについても、ARIAの発現リスクが高い旨の注意喚起をした上で、ノンキャリアの患者と同様のモニタリングを実施することにより安全確保は可能と考える。本薬投与中のMRI検査の頻度について、AACI試験での規定に加え、初発のARIAの好発時期並びに患者、介護者及び医療機関への負担も考慮し、投与4、12及び24週目の投与前にMRI検査を実施し、それ以降も定期的にMRI検査を実施し、ARIAの有無を確認することが適切と考える。また、多くの重篤なARIAは本薬の投与開始後12週以内に発現したこと（表59参照）から、必要に応じて投与8週目の投与前にもMRI検査を実施することが望ましいと考える。本薬の投与開始後にARIAが発現した場合については、ARIAの種類及び重症度並びに本薬の投与継続の有無に応じ、以下のようにMRI検査を実施

し、ARIA の有無を確認することが適切と考える。また、ARIA による本薬の投与中断後の再開の可否については、患者背景（ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型、脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症、白質病変等）や患者の状態も踏まえて総合的に判断することが望ましいと考える。

- 画像上軽度で無症候性の ARIA-E 発現後に投与を継続する場合：ARIA の重症化の有無を確認するため、発現から約 1～2 カ月後に MRI 検査の実施を考慮する。
- 画像上中等度若しくは重度、又は症候性の ARIA-E の発現により本薬の投与を中断する場合：臨床試験において、ARIA-E の発現から消失までの中央値が約 9 週間であったことから、発現から約 2～4 カ月後に MRI 検査を実施する。
- 画像上軽度かつ症候性又は画像上中等度若しくは重度の ARIA-H の発現により本薬の投与を中断する場合：ARIA-E のモニタリング方法に準じ、発現から約 2～4 カ月後に MRI 検査を実施する。

なお、臨床試験における ARIA の鑑別診断方法及び ARIA 発現時の対応に係る規定や ARIA の発現状況の詳細等については、医療従事者向け資料を用いて情報提供する。

### ③本薬による ARIA 発現リスクと抗血栓薬の併用との関連性について

申請者は、本薬による ARIA 発現リスクと抗血栓薬<sup>38)</sup>の併用との関連について、以下のように説明した。Dona-PC 及び All-Dona における抗血小板薬又は抗凝固薬の併用有無別の ARIA 及び脳出血の発現状況は、表 65 のとおりであった。ARIA-E 及び ARIA-H 関連事象の重症度別の発現割合は、抗血栓薬併用集団と非併用集団の間で、併用した抗血栓薬の種類及び MRI 画像上の重症度によらず大きな違いは認められなかった。脳出血の発現割合についても、抗血栓薬併用集団と非併用集団の間で大きな違いはなかった。

---

<sup>38)</sup> 抗血小板薬、抗凝固薬及び血栓溶解薬

表 65 : Dona-PC 及び All-Dona における抗血小板薬又は抗凝固薬の併用有無別の

## ARIA 及び脳出血の発現状況

	Dona-PC		All-Dona (2727 例)
	プラセボ群 (999 例)	本薬群 (984 例)	
<b>ARIA-E</b>			
抗血栓薬非併用 <sup>a</sup>	1.8 (10/569)	25.5 (146/573)	20.3 (320/1578)
MRI 画像上の重症度 <sup>b</sup>			
軽度	60.0 (6)	26.7 (39)	31.9 (102)
中等度	40.0 (4)	65.1 (95)	60.6 (194)
高度	0 (0)	8.2 (12)	7.5 (24)
抗血栓薬併用 <sup>d</sup>	1.6 (7/430)	20.7 (85/411)	16.4 (189/1149)
併用した抗血栓薬の種類			
アスピリン	1.8 (6/342)	20.7 (69/333)	17.5 (161/918)
アスピリン以外の抗血小板薬	0 (0/40)	17.2 (10/58)	10.6 (15/142)
抗凝固薬	1.0 (1/104)	17.3 (17/98)	11.0 (30/272)
血栓溶解薬	0 (0/2)	0 (0/1)	0 (0/2)
MRI 画像上の重症度 <sup>b</sup>			
軽度	85.7 (6)	32.1 (27)	34.6 (65)
中等度	14.3 (1)	58.3 (49)	54.8 (103)
高度	0 (0)	9.5 (8)	10.6 (20)
<b>ARIA-H</b>			
抗血栓薬非併用 <sup>a</sup>	12.0 (68/569)	30.0 (172/573)	24.5 (387/1578)
MRI 画像上の重症度 <sup>c</sup>			
軽度	85.3 (58)	47.7 (82)	54.3 (210)
中等度	13.2 (9)	18.0 (31)	16.5 (64)
高度	1.5 (1)	34.3 (59)	29.2 (113)
抗血栓薬併用 <sup>d</sup>	12.8 (55/430)	29.9 (123/411)	25.1 (288/1149)
併用した抗血栓薬の種類			
アスピリン	13.5 (46/342)	31.2 (104/333)	26.8 (246/918)
アスピリン以外の抗血小板薬	20.0 (8/40)	24.1 (14/58)	21.8 (31/142)
抗凝固薬	11.5 (12/104)	22.4 (22/98)	17.3 (47/272)
血栓溶解薬	0 (0/2)	0 (0/1)	0 (0/2)
MRI 画像上の重症度 <sup>c</sup>			
軽度	76.4 (42)	47.2 (58)	53.1 (153)
中等度	14.5 (8)	21.1 (26)	14.2 (41)
高度	9.1 (5)	31.7 (39)	32.6 (94)
<b>脳出血</b>			
抗血栓薬非併用 <sup>a</sup>	0.4 (2/569)	0.3 (2/573)	0.1 (2/1578)
抗血栓薬併用 <sup>d</sup>	0 (0/430)	0.2 (1/411)	0.3 (4/1149)

% (例数)

a : 発現割合 (%) = (事象を発現した被験者数 / 1 回も抗血栓薬を併用していない被験者数) × 100

b : ARIA-E の発現例数を分母として算出した。

c : ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

d : 発現割合 (%) = (事象を発現し、かつ事象の発現前 30 日以内に抗血栓薬を使用した被験者数 / 少なくとも 1 回抗血栓薬を併用した被験者数) × 100

以上の結果から、抗血栓薬の併用により ARIA 及び脳出血発現リスクの明らかな増加は認められていないと考える。なお、本薬と抗血栓薬の併用により ARIA-H 又は脳出血が発現する可能性があることについては、添付文書の併用注意において注意喚起を行う。

機構は、上記①～③に関して、以下のように考える。提示された臨床試験結果を踏まえると、本薬の投与開始前に血管原性脳浮腫、5個以上の脳微小出血、1 cm を超える脳出血が確認された患者及び脳表へモジデリン沈着症が確認された患者について、禁忌と設定し、本薬の投与開始前に重度の白質病変を認める患者については、添付文書において本薬の投与経験がないことを適切に注意喚起した上で禁忌としないことは可能と判断する。また、申請者が提示したリスク低減のためのモニタリング及びARIAの発現時に必要な対応に関する注意喚起は妥当と判断する。加えて、ARIAのリスク管理には適切な知識及び経験を有する医師の下での使用が必須であり、ARIAを正確に診断するためには頭部MRI所見を適切に読影する必要があることから、本薬の使用にあたっては事前にMRI画像におけるARIAの評価に関する医療従事者向けトレーニングを受講する必要がある。

以上の判断の妥当性及びARIAに関する注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。なお、本薬と抗血栓薬の併用可否については、「7.R.4.2 中枢神経系の出血事象について」の項での検討結果も踏まえ検討する。

#### 7.R.4.2 中枢神経系の出血事象について

申請者は、本薬と中枢神経系の出血事象との関連について、以下のように説明した。Dona-PC及びAll-Donaにおける中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup>の発現状況並びにAACG試験、AACH試験パートB、AACI試験(二重盲検投与期間)、AACI試験(継続投与期間)及びAACI試験補遺9において微小出血以外の中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup>を発現した被験者の一覧<sup>40)</sup>を表66及び表67に示す。Dona-PC及びAll-Donaのいずれにおいても、本薬の既知のリスクである脳微小出血の発現割合を上回る中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup>は認められなかった。

<sup>39)</sup> 出血性中枢神経系血管障害 (SMQ (20000064)) に該当する事象

<sup>40)</sup> 表60に記載した脳出血を発現した被験者は除く。

表 66 : Dona-PC 及び All-Dona における中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> の発現状況

	Dona-PC		All-Dona
	プラセボ群 (999 例)	本薬群 (984 例)	本薬群 (2727 例)
出血性中枢神経系血管障害 (SMQ)	2.2 (22)	4.7 (46)	3.6 (99)
脳微小出血	1.5 (15)	2.8 (28)	2.1 (58)
硬膜下血腫	0.1 (1)	0.5 (5)	0.4 (11)
小脳微小出血	0 (0)	0.4 (4)	0.2 (6)
脳血管発作	0.1 (1)	0.3 (3)	0.3 (7)
脳出血	0.1 (1)	0.2 (2)	0.1 (4)
くも膜下出血	0.1 (1)	0.2 (2)	0.2 (5)
脳幹微小出血	0 (0)	0.1 (1)	0 (1)
硬膜外血腫	0 (0)	0.1 (1)	0 (1)
出血性卒中	0.1 (1)	0.1 (1)	0.1 (3)
脳血腫	0.1 (1)	0 (0)	0.1 (2)
脳室内出血	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
脊髄硬膜外血腫	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (1)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (1)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (1)
重篤な事象	0.3 (3)	0.9 (9)	0.7 (18)
死亡に至った事象	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (2)

% (例数)

表 67 : AACG 試験、AACH 試験パート B、AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 の本薬群において微小出血以外の中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> が認められた被験者の一覧<sup>40)</sup>（安全性解析対象集団）

試験名	PT	投与群	MCI / AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因状況	発現日 (日目)	抗血栓薬の併用 <sup>a</sup>	重症度	本薬の処置	出血事象の臨床的転帰	因果関係
AACG 試験	硬膜外血腫	本薬	MCI	8■	■	■	ノンキャリア	416	アスピリン	高度	継続	回復	無
	硬膜下血腫							416	アスピリン	高度	継続	回復	無
	脳血管発作	本薬	AD	8■	■	■	ノンキャリア	113	アスピリン	中等度	継続	回復	無
AACH 試験パート B	くも膜下出血	プラセボ <sup>b</sup>	AD	8■	■	■	ノンキャリア	177	無	中等度	中止	未回復	有
AACI 試験（二重盲検投与期間）	くも膜下出血	本薬	AD	7■	■	■	ホモ接合型	152	アスピリン	高度	中断	回復	無
	くも膜下出血							176	アスピリン	高度	継続	回復	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	8■	■	■	ヘテロ接合型	71	アスピリン	中等度	中断	回復	無
	くも膜下出血	本薬	AD	8■	■	■	ノンキャリア	237	アスピリン	高度	中止	死亡	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	8■	■	■	ノンキャリア	365	無	軽度	中断	軽快	無
	硬膜下血腫							442	無	軽度	継続	回復	無
	硬膜下血腫							443	無	軽度	中断	軽快	有
	脳血管発作	本薬	AD	7■	■	■	ノンキャリア	466	アスピリン及びアスピリン以外の抗血小板薬	高度	継続	未回復	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	7■	■	■	ノンキャリア	429	無	中等度	継続	未回復	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	8■	■	■	ノンキャリア	86	無	高度	中止	回復	無
脳血管発作	本薬	AD	6■	■	■	ヘテロ接合型	148	無	中等度	継続	未回復	無	
AACI 試験（継続投与期間）	頭蓋内出血	プラセボ <sup>b</sup>	AD	7■	■	■	ヘテロ接合型	137 <sup>c</sup>	血栓溶解薬	高度	継続	不明 <sup>d</sup>	無
	硬膜下血腫	プラセボ <sup>b</sup>	MCI	6■	■	■	ヘテロ接合型	86 <sup>c</sup>	無	軽度	継続	未回復	無
	くも膜下出血	プラセボ <sup>b</sup>	AD	6■	■	■	ホモ接合型	99 <sup>c</sup>	アスピリン	高度	中止	軽快	無
	硬膜下血腫	プラセボ <sup>b</sup>	MCI	6■	■	■	ヘテロ接合型	71 <sup>c</sup>	アスピリン	中等度	中断	回復	無
	硬膜下血腫							106 <sup>c</sup>	無	中等度	継続	回復	無
	脳血管発作	プラセボ <sup>b</sup>	AD	7■	■	■	ヘテロ接合型	128 <sup>c</sup>	アスピリン	高度	継続	未回復	有
AACI 試験補遺 9	視床出血	本薬	MCI	7■	■	■	ヘテロ接合型	409	無	高度	継続	死亡	有
	脳血管発作	本薬	MCI	7■	■	■	ノンキャリア	220	アスピリン	高度	継続	回復	無
	硬膜下出血	本薬	AD	6■	■	■	ノンキャリア	14	無	軽度	継続	回復	無
	くも膜下出血							17	無	軽度	中断	回復	無
	硬膜下血腫	本薬	MCI	7■	■	■	ヘテロ接合型	99	アスピリン	中等度	中断	未回復	無
	脳血腫	本薬	MCI	6■	■	■	ヘテロ接合型	133	無	軽度	継続	回復	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	7■	■	■	ノンキャリア	33	無	軽度	中断	回復	無
	脳血管発作	本薬	MCI	7■	■	■	ヘテロ接合型	22	アスピリン	軽度	中断	回復	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	6■	■	■	ヘテロ接合型	114	無	高度	継続	回復	無
	硬膜下血腫	本薬	AD	7■	■	■	ノンキャリア	89	アスピリン以外の抗血小板薬	軽度	中断	未回復	無
	脳血管発作	本薬	AD	7■	■	■	ヘテロ接合型	112	無	中等度	中断	未回復	無
	脳血腫	本薬	AD	6■	■	■	ヘテロ接合型	93	無	軽度	継続	回復	無

a : 事象の発現の 30 日以内の使用。

b : AACG 試験又は AACI 試験（二重盲検投与期間）での投与群。

c : 継続投与期間開始日からの日数。

d : 頭蓋内出血と同日に発現した虚血性脳卒中の治療のために血栓溶解薬を投与した後に多発性出血が発現し、その後死亡した。

Dona-PC 及び All-Dona における抗血栓薬の併用の有無別の中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup>の発現状況は表 68 のとおりであった。中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup>の発現割合は、Dona-PC 及び All-Dona のいずれにおいても抗血栓薬を併用した集団で、非併用集団と比較して高かったが、プラセボ群と本薬群で発現割合の増加の程度が同程度であったこと等から、抗血栓薬の使用に伴う既知のリスクの範囲を超えるものではないと考える。

表 68 : Dona-PC 及び All-Dona における抗血栓薬の併用有無別の中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup>の発現状況

	Dona-PC				All-Dona	
	抗血栓薬併用 <sup>a</sup>		抗血栓薬非併用 <sup>b</sup>		抗血栓薬併用 <sup>a</sup>	抗血栓薬非併用 <sup>b</sup>
	プラセボ群 (430 例)	本薬群 (411 例)	プラセボ群 (569 例)	本薬群 (573 例)	本薬群 (1149 例)	本薬群 (1578 例)
出血性中枢神経系血管障害 (SMQ)	2.8 (12)	6.3 (26)	1.6 (9)	3.1 (18)	4.6 (53)	2.5 (40)
脳微小出血	1.9 (8)	3.9 (16)	1.1 (6)	1.9 (11)	2.9 (33)	1.3 (21)
硬膜下血腫	0 (0)	0.5 (2)	0.2 (1)	0.5 (3)	0.4 (5)	0.4 (6)
小脳微小出血	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0.3 (2)	0.2 (2)	0.3 (4)
脳血管発作	0.2 (1)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.4 (5)	0.1 (1)
脳出血	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.1 (1)	0.1 (2)
くも膜下出血	0.2 (1)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0.1 (2)
出血性卒中	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (2)	0.1 (1)
脳幹微小出血	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
脳血腫	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)
硬膜外血腫	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
脳室内出血	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脊髄硬膜外血腫	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
重篤な事象	0.5 (2)	1.5 (6)	0.2 (1)	0.5 (3)	1.0 (11)	0.4 (6)
死亡に至った事象	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)

% (例数)

a : 発現割合 (%) = (事象を発現し、かつ事象の発現前 30 日以内に抗血栓薬を使用した被験者数 / 少なくとも 1 回抗血栓薬を併用した被験者数) × 100

b : 発現割合 (%) = (事象を発現した被験者数 / 1 回も抗血栓薬を併用していない被験者数) × 100

AACI 試験の継続投与期間では、緊急外来に搬送され、急性虚血性脳卒中の治療のために血栓溶解薬を投与後に多発脳出血が発現し、その後死亡に至った被験者が 1 例認められた (表 67)。治験担当医師は、脳卒中と治験薬との因果関係はないと判断したが、tenecteplase による出血は、脳アミロイド血管症と盲検下にあった治験薬によるアミロイド除去によって悪化した可能性があるとした。

また、実施中の海外臨床試験 (AACQ 試験<sup>41)</sup>) において、血栓溶解剤 (rt-PA 製剤) 投与後に頭蓋内出血が発現した被験者が 1 例認められたこと (表 69) から、当該試験参加施設に対し、本薬使用者に血栓溶解剤を投与した場合に脳出血を発症する潜在的リスクがある旨の周知を再度行うためのレターを配布した。

<sup>41)</sup> 本薬の用量の違いが ARIA-E の発現状況に及ぼす影響を検討する目的で、早期 AD 患者を対象に実施されている海外第 III 相試験。

表 69 : AACQ 試験において血栓溶解剤投与後に頭蓋内出血が発現した被験者の経過の概要

本薬の最終投与後	経過
9 日目	MRI 画像上軽度かつ無症候性の ARIA-E (5 cm 未満、片側、右頭頂部) 及び軽度かつ無症候性の ARIA-H (右頭頂部に 6 個の微小出血、10 mm を超えない、脳表ヘモジデリン沈着なし) の発現が確認された。
16 日目	中大脳動脈性卒中と診断された。Tenecteplase (用量不明) が静脈内投与された。
17 日目	頭蓋内出血が発現した。
18 日目	死亡した。死因は正中線の偏位を伴う右大脳実質内出血、終末期抜管による急性呼吸不全、脳梗塞に対する血栓溶解剤投与、及びアルツハイマー病治療薬の副作用の可能性として報告された。治験責任医師は、中大脳動脈性卒中は盲検化された治療薬に関連したものであるものの、頭蓋内出血は、盲検化された治療薬とは関連はないと評価した。

実臨床において、本薬の投与を受けている施設とは別の施設で抗凝固剤、抗血小板剤又は血栓溶解剤の投与が必要となった場合、その施設の医療従事者に本薬を投与中であること及び本薬とこれらの薬剤は併用注意であることを確実に伝える必要があると考えることから、患者カードによる周知等の方策を講じる。

Dona-PC 及び All Dona における脳出血の危険因子 (脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂 2023]、協和企画; 2023、N Engl J Med 2022; 387: 1589-96) 別の ARIA-H<sup>42)</sup> 又は中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> の発現状況は、表 70 のとおりであった。検討した危険因子の影響は本薬群とプラセボ群で概ね同様であったことから、本薬はこれらの危険因子を有する患者において ARIA-H を含む中枢神経系の出血事象の発現リスクを高める可能性は示唆されていないと考える。

<sup>42)</sup> MRI 又は TEAE クラスターに基づく。



表 70 : Dona-PC 及び All-Dona における脳出血の危険因子別の ARIA-H<sup>42)</sup> 又は  
中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> の発現状況

危険因子	分類	Dona-PC		All-Dona
		プラセボ群 (999 例)	本薬群 (984 例)	本薬群 (2727 例)
年齢	65 歳未満	6.6 (6/91)	28.0 (26/93)	22.9 (44/192)
	65 歳以上 75 歳未満	13.4 (60/448)	31.3 (147/469)	26.8 (311/1161)
	75 歳以上 85 歳未満	14.0 (62/444)	33.3 (134/402)	26.1 (337/1291)
	85 歳以上	37.5 (6/16)	45.0 (9/20)	30.1 (25/83)
BMI	25 未満	13.1 (61/465)	33.0 (147/445)	27.4 (318/1159)
	25 以上	13.7 (73/534)	31.4 (169/539)	25.4 (398/1566)
喫煙	喫煙中	11.1 (5/45)	27.7 (13/47)	22.3 (31/139)
	禁煙	14.6 (57/390)	29.4 (113/384)	26.4 (270/1022)
	喫煙歴なし	12.8 (72/564)	34.4 (190/553)	26.8 (400/1495)
飲酒	飲酒習慣あり	13.3 (87/655)	29.7 (188/633)	25.0 (434/1733)
	禁酒	17.8 (21/118)	35.6 (42/118)	30.9 (93/301)
	飲酒歴なし	11.5 (26/226)	36.9 (86/233)	28.0 (174/622)
高血圧	あり	16.4 (91/556)	31.5 (171/542)	26.2 (411/1567)
	なし	9.7 (43/443)	32.8 (145/442)	26.4 (306/1160)
高脂血症	あり	13.3 (84/633)	32.9 (208/633)	27.0 (493/1828)
	なし	13.7 (50/366)	30.8 (108/351)	24.9 (224/899)
糖尿病	あり	14.6 (26/178)	27.4 (45/164)	23.1 (128/554)
	なし	13.2 (108/821)	33.0 (271/820)	27.1 (589/2173)
虚血性脳卒中	あり	25.0 (19/76)	30.3 (27/89)	25.7 (69/268)
	なし	12.5 (115/923)	32.3 (289/895)	26.4 (648/2459)
慢性腎臓病	あり	23.1 (12/52)	29.4 (15/51)	26.5 (45/170)
	なし	12.9 (122/947)	32.3 (301/933)	26.3 (672/2557)
心筋梗塞	あり	16.7 (22/132)	33.3 (43/129)	26.3 (102/388)
	なし	12.9 (112/867)	31.9 (273/855)	26.3 (615/2339)

% (例数/解析対象集団の被験者数)

Dona-PC 及び All Dona における人種別 (アジア人、非アジア人) の ARIA-H<sup>42)</sup> 又は中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> の発現状況は、表 71 のとおりであり、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を除き、各事象の発現割合はアジア人と非アジア人で同程度であった。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の発現割合は、Dona-PC ではアジア人で非アジア人と比較して高かったが、よりサンプルサイズの大きい All-Dona では同程度であった。以上より、本薬による ARIA-H を含む中枢神経系の出血事象の発現リスクは、日本人を含むアジア人と非アジア人で同程度であると考えられる。

表 71 : Dona-PC 及び All-Dona における人種別の ARIA-H<sup>42)</sup> 又は  
中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> の発現状況

	Dona-PC				All Dona	
	アジア人		非アジア人		アジア人	非アジア人
	プラセボ群 (49 例)	本薬群 (58 例)	プラセボ群 (950 例)	本薬群 (926 例)	本薬群 (156 例)	本薬群 (2571 例)
ARIA-H 又は出血性中枢神経系血管障害 (SMQ)	10.2 (5)	36.2 (21)	13.6 (129)	31.9 (295)	25.6 (40)	26.3 (677)
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	6.1 (3)	25.9 (15)	6.9 (66)	17.7 (164)	17.3 (27)	15.7 (404)
脳表ヘモジデリン沈着症	0 (0)	3.4 (2)	1.5 (14)	8.0 (74)	3.2 (5)	5.6 (144)
脳微小出血	0 (0)	0 (0)	1.6 (15)	3.0 (28)	0 (0)	2.3 (58)
硬膜下血腫	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.5 (5)	0 (0)	0.4 (11)
脳血管発作	0 (0)	1.7 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)	0.6 (1)	0.2 (6)
小脳微小出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (4)	0 (0)	0.2 (6)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.2 (2)	0 (0)	0.2 (5)
脳出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.2 (2)	0 (0)	0.2 (4)
出血性卒中	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0.1 (3)
脳血腫	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)
脳幹微小出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (1)
硬膜外血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (1)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
脳室内出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脊髄硬膜外血腫	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験の結果を踏まえると、本薬が微小出血以外の中枢神経系の出血事象の発現リスクを高める可能性は低いと判断できる。また、提示された部分集団解析の結果より、高血圧等の脳出血の危険因子の有無や人種の違いによって本薬による ARIA-H 又は中枢神経系の出血事象の発現リスクが異なる可能性は低いと判断する。

本薬と抗血栓薬の併用について、以下の点を踏まえると、併用時に脳出血の発現に注意する必要があるものの、現時点で臨床的に許容できないリスクは示されていないことから、添付文書の併用注意に抗血栓薬を記載して注意喚起するとともに、本薬の投与を受けている施設とは別の施設で抗凝固剤、抗血小板剤又は血栓溶解剤の投与が必要となった場合、その施設の医療従事者に本薬を投与中であること及び本薬とこれらの薬剤は併用注意であることを確実に伝えるための方策を講じるとした申請者の方針は妥当と判断する。ただし、本薬を投与中に抗血栓薬を投与し、その後死亡に至った被験者に関する情報については、資材等で適切に情報提供を行う必要があると判断する。

- 本薬の臨床試験において、中枢神経系の出血事象<sup>39)</sup> の発現割合は、抗血栓薬の併用集団で非併用集団と比較して高い傾向が認められたこと
- AACI 試験（継続投与期間）の本薬投与中に血栓溶解剤が投与され、死亡に至る脳出血が発現した被験者が 1 例認められており、脳出血と本薬との因果関係を明確に否定することは困難であると考えられること

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.4.3 過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応について

申請者は、過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応について、以下のように説明した。Dona-PCにおいて認められた過敏症事象<sup>43)</sup>のうち、過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応<sup>44)</sup>の発現状況は表 72 のとおりであり、いずれの事象についても本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったが、いずれの事象も転帰は回復であった。

表 72 : Dona-PC における過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応<sup>44)</sup>の発現状況

	Dona-PC	
	プラセボ群 (999 例)	本薬群 (984 例)
過敏症	0.3 (3)	1.0 (10)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0.4 (4)
死亡	0 (0)	0 (0)
アナフィラキシー反応	0 (0)	0.3 (3)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0.3 (3)
死亡	0 (0)	0 (0)
注入に伴う反応	0.4 (4)	8.5 (84)
重篤な事象	0 (0)	0.3 (3)
投与中止に至った事象	0 (0)	3.9 (38)
死亡	0 (0)	0 (0)

% (例数)

Dona-PC における即時型<sup>45)</sup>の過敏症事象<sup>43)</sup>の発現割合はプラセボ群(1.0%)と比較して本薬群(10.2%)で高かったが、非即時型<sup>46)</sup>の過敏症事象の発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度(各 5.2%)であった。All-Dona における即時型の過敏症事象の発現割合は 9.0% (246/2727 例)であった。All-Dona において IRR 関連事象<sup>47)</sup>を発現した被験者のうち、治験薬投与中又は投与後 30 分以内に発現した被験者の割合は 87.8%であった。また、Dona-PC 及び All-Dona のいずれにおいても、即時型の過敏症事象の多くは 24 時間以内に回復した。

All-Dona における即時型<sup>45)</sup>の過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応<sup>44)</sup>の重症度別の発現割合は表 73 のとおりであり、認められた事象のほとんどが軽度又は中等度であった。

<sup>43)</sup> アナフィラキシー反応 SMQ (狭域用語)、過敏症 SMQ (狭域用語) 又は血管浮腫 SMQ (狭域用語) のいずれかに該当する事象。

<sup>44)</sup> MedDRA PT 「注入に伴う反応」、「アナフィラキシー反応」、「過敏症」

<sup>45)</sup> AE form に基づき治験薬投与当日に発現した事象又は過敏症 follow-up form に基づき治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象。

<sup>46)</sup> 即時型の定義を満たさず、次の治験薬投与前に発現した事象。

<sup>47)</sup> 過敏症 Follow-up form に記載された事象。

表 73 : All-Dona における即時型<sup>45)</sup>の過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応<sup>44)</sup>の重症度別の発現割合

		All-Dona 本薬群 (2727 例)
過敏症		0.6 (15)
内訳	軽度	33.3 (5)
	中等度	46.7 (7)
	重度	20.0 (3)
アナフィラキシー反応		0.3 (8)
内訳	軽度	37.5 (3)
	中等度	50.0 (4)
	重度	12.5 (1)
注入に伴う反応		7.9 (216)
内訳	軽度	56.5 (122)
	中等度	38.4 (83)
	重度	5.1 (11)

% (例数)

All-Dona において、本薬投与により即時型<sup>45)</sup>の IRR 関連事象<sup>48)</sup>を発現した後に本薬の再投与を受けた被験者 (164 例) について、再投与時の予防薬投与の有無別の IRR 関連事象の再発割合は、予防薬投与ありの集団で 39.5% (15/38 例)、予防薬投与なしの集団で、42.1% (53/126 例) であった。同様に、再投与時の投与速度の減速<sup>49)</sup>の有無別の IRR 関連事象の再発割合は、投与速度を減速した集団で 41.7% (30/72 例)、投与速度を減速しなかった集団で 41.3% (38/92 例) であり、予防薬投与及び投与速度の減速は、本薬投与による IRR 関連事象の再発リスクを低減させないことが示唆された。

以上の結果並びに過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応は致死的な転帰に至る可能性があることから、これらの事象を重要な特定されたリスクに設定し、添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用の項で注意喚起するとともに、医療従事者向け資材、患者向け資材等でも情報提供する。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験において、過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応<sup>44)</sup>の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く、重篤な事象も認められている。現時点で IRR 関連事象<sup>48)</sup>の発現を抑制する有効な方策は提示できないものの、いずれの有害事象も特別な処置を施すことなく回復していること、即時型の過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応の多くは重症度が軽度から中等度で 24 時間以内に消失したこと等を踏まえると、本薬によるこれらの有害事象は適切に注意喚起を行うことで管理可能である。したがって、過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応について、重要な特定されたリスクに設定し、添付文書及び資材等を用いて注意喚起するとした申請者の方針は妥当と判断する。

#### 7.R.4.4 神経系障害 (頭痛等) について

申請者は、神経系障害 (頭痛等) について、以下のように説明した。Dona-PC 及び All-Dona における神経系に関連した有害事象<sup>50)</sup>の発現状況は、表 74 のとおりであり、ARIA 及び頭痛以外の事象の発現割

<sup>48)</sup> 過敏症 follow-up form に記載された事象又は AE form に記載され、アナフィラキシー反応 SMQ (狭域用語)、過敏症 SMQ (狭域用語) 又は血管浮腫 SMQ (狭域用語) のいずれかに該当する事象。

<sup>49)</sup> 本薬を 45 分以上かけて投与することと定義した。

<sup>50)</sup> MedDRA SOC 「神経系障害」の有害事象。

合は Dona-PC の本薬群とプラセボ群で同程度であった。以上の結果及び ARIA は別途注意喚起することを踏まえ、添付文書では、頭痛をその他の副作用の項に記載することが適切と考える。なお、ARIA に伴い発現する可能性のある神経系に関連した有害事象については、添付文書の重大な副作用の項に ARIA に関連する症状として記載し、注意喚起する。

表 74 : Dona-PC 及び All-Dona における神経系に関連した事象<sup>50)</sup> の発現状況

	Dona-PC		All-Dona
	プラセボ群 (999 例)	本薬群 (984 例)	本薬群 (2727 例)
神経系に関連した有害事象	34.9 (349)	53.4 (525)	44.7 (1218)
主な事象 <sup>a</sup>			
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.8 (18)	24.4 (240)	19.5 (531)
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	6.9 (69)	18.2 (179)	15.8 (431)
頭痛	10.1 (101)	13.1 (129)	10.8 (294)
脳表ヘモジデリン沈着症	1.4 (14)	7.7 (76)	5.5 (149)
浮動性めまい	6.3 (63)	6.5 (64)	5.2 (143)
失神	2.9 (29)	3.0 (30)	2.5 (67)
脳微小出血	1.5 (15)	2.8 (28)	2.1 (58)
重篤な事象	2.9 (29)	4.6 (45)	4.0 (109)
治験薬の投与中止に至った事象	1.1 (11)	6.2 (61)	3.9 (106)

% (例数)

a : Dona-PC の本薬群で 2% 以上に認められた事象

機構は、神経系に関連した有害事象の一部は ARIA に伴う症状として発現する可能性があり、ARIA の早期発見・対処において重要な情報であると考えことから、申請者の方針は妥当と判断する。

#### 7.R.4.5 精神障害（自殺行動、自殺念慮を含む）について

申請者は、精神障害（自殺行動、自殺念慮を含む）について以下のように説明した。Dona-PC 及び All-Dona における精神障害に関連した有害事象<sup>51)</sup> の発現状況は表 75 のとおりであり、各事象の発現割合は Dona-PC の本薬群とプラセボ群で同程度であった。

表 75 : Dona-PC 及び All-Dona における精神障害に関連した事象<sup>51)</sup> の発現状況

	Dona-PC		All-Dona
	プラセボ群 (999 例)	本薬群 (984 例)	本薬群 (2727 例)
精神障害に関連した有害事象	21.3 (213)	19.0 (187)	13.4 (366)
主な事象 <sup>a</sup>			
不安	4.3 (43)	4.3 (42)	2.9 (80)
うつ病	3.7 (37)	4.0 (39)	2.4 (66)
錯乱状態	2.5 (25)	2.3 (23)	1.7 (46)
不眠症	1.5 (15)	2.3 (23)	1.7 (46)
重篤な事象	1.7 (17)	1.3 (13)	0.9 (24)
治験薬の投与中止に至った事象	0.5 (5)	0.7 (7)	0.3 (9)

% (例数)

a : Dona-PC の本薬群で 2% 以上に認められた事象

<sup>51)</sup> MedDRA SOC 「精神障害」の有害事象

Dona-PCにおいて、C-SSRSの自殺念慮の5つの項目(1~5)のいずれかに該当した被験者の割合は、本薬群(3.9%(38/978例))とプラセボ群(4.5%(45/990例))で同程度であった。また、AACI試験の二重盲検投与期間では、重篤な有害事象として、自殺念慮及び自殺関連行動が本薬群で4例、プラセボ群で2例認められ、6例中3例(本薬群2例、プラセボ群1例)が死亡したが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

これらの結果を踏まえると、本薬による自殺念慮及び自殺関連行動の発現リスクの増加は認められておらず、精神障害に関連した有害事象に関する特別な注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。自殺行動、自殺念慮等の精神障害について、本薬による明確な懸念は示されていない。一方で、錯乱状態等の精神障害に関連した有害事象は7.R.4.4項で上述した神経系に関連した有害事象と同様に、ARIAに伴う症状として出現する可能性があることから、添付文書の重大な副作用の項においてARIAに関連する症状として記載する必要があると判断する。

### 7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明した。本薬のADに対する治療効果は脳内のA $\beta$ プラークを除去することにより発揮されると考えることから、本薬の投与対象の特定に際して、脳内A $\beta$ 病理を確認する必要がある。AACI試験では、被験者の組入れ時にアミロイドPET検査により脳内A $\beta$ 病理が確認されたが、CSF中のA $\beta$ 検査についても、アミロイドPET検査及び剖検での脳内A $\beta$ 病理との相関が高いと報告されている(認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針。「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針」作成委員会; 2023: p6-7)ことから、本薬の投与に際しては、アミロイドPET検査又はCSF検査等のアミロイド病理との相関が確立されている検査法により、脳内A $\beta$ 病理を確認することが適切と考える。

一方、AACI試験における脳内タウ蓄積に関する基準については、76週間の評価期間において本薬の有効性を評価する上で、評価期間中に疾患の進行が想定される患者を対象とするために設定したものである。AACI試験では、タウPETの組入れ基準<sup>24)</sup>に従い、視覚読影で進行型の高度のADであれば、タウPET SUV<sub>r</sub>が1.10未満でも試験に組み入れられたため(「7.4 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)、無作為化された被験者の約15%はスクリーニング時のタウPET SUV<sub>r</sub>が1.10未満であった。図5に示すとおり、タウPET SUV<sub>r</sub>が1.10未満の集団では、臨床症状の悪化は比較的緩徐であり全体集団と比べて群間差が小さかったものの、当該集団においても、iADRS及びCDR-SBについて、本薬群でプラセボ群と比較して悪化抑制傾向が認められている。AD病理のバイオマーカーと認知機能の経時的変化との関連について、まず脳内にA $\beta$ が蓄積し、その後タウ病理が出現し、臨床症状の悪化が続くモデルが提唱されている(Lancet Neurol 2013; 12: 207-16)。このモデルから、脳内A $\beta$ 病理が認められてもタウの脳内での拡がり十分ではない時期は、臨床症状の悪化は比較的緩徐ではあるものの疾患は進行しており、治療を検討する必要があると考えられる。したがって、本薬投与により、タウPET SUV<sub>r</sub>が1.10未満の集団において一定期間臨床的悪化が抑制されていたことの臨床的意義は大きいと考える。

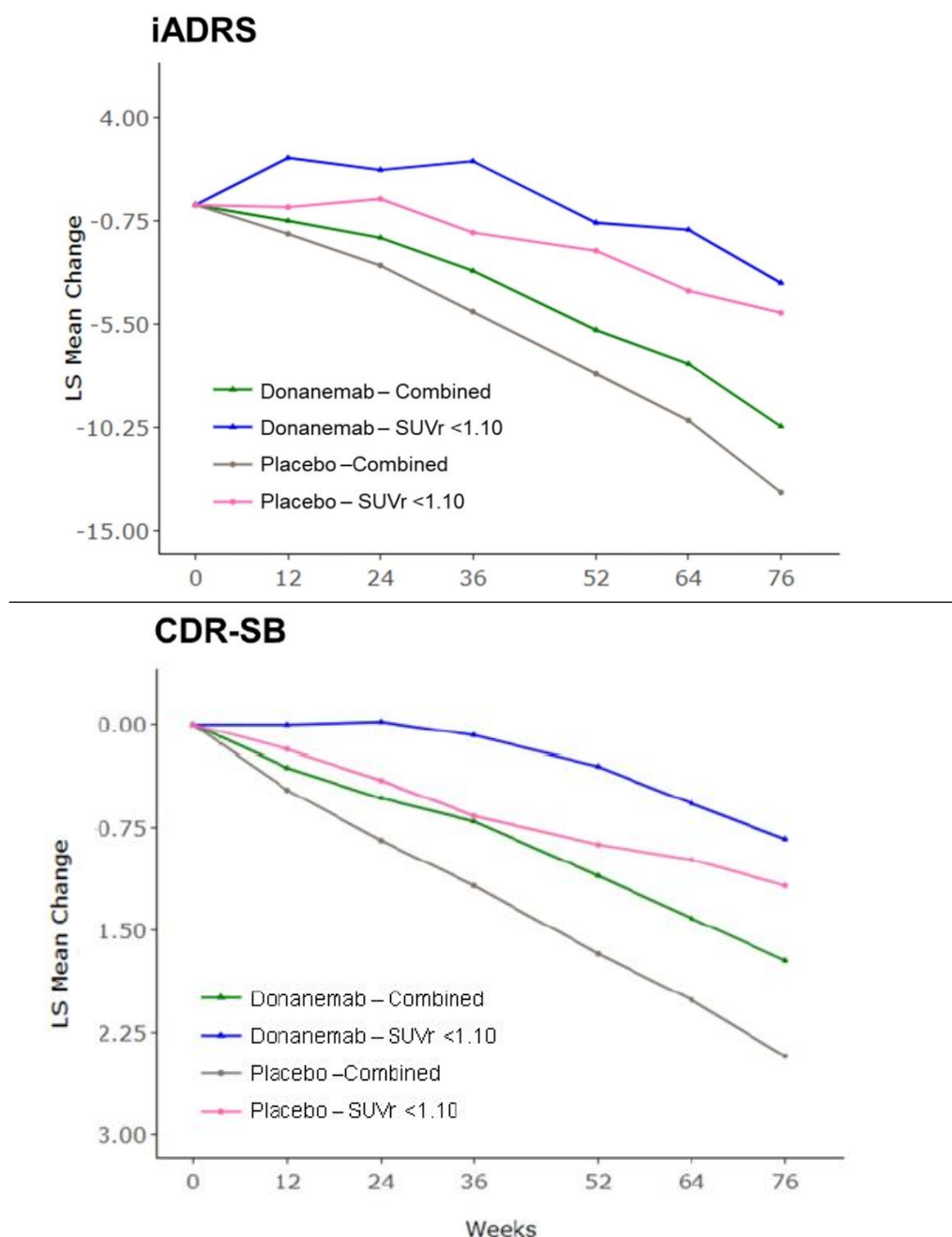


図 5 : AACI 試験のタウ PET SUV<sub>r</sub> が 1.10 未満であった集団及び全体集団における iADRS 及び CDR-SB の推移 (EES)  
(SUV<sub>r</sub><1.10 : タウ PET SUV<sub>r</sub> が 1.10 未満であった集団、Combined : 全体集団)

本薬について、安全性の統合解析では、ベースライン時のアミロイド PET のセンチロイド値が ARIA のリスクに関連することが示唆されている。脳内タウ蓄積がない早期 AD は AD のより早い病期にあり、脳内 A $\beta$  の蓄積が比較的少ないと想定されるため、当該集団での本薬による ARIA のリスクが AACI 試験の対象集団と比較して高まることはないと考えられる。したがって、脳内タウ蓄積がない早期 AD 患者におけるベネフィットとリスクのバランスは、脳内タウ蓄積が認められる早期 AD 患者と同様に良好であると考えられる。

また、早期 AD で A $\beta$  陽性と確認された患者について、臨床診断がなされた MCI due to AD であれば 8 割近く、軽度 AD-D であれば 9 割近くが、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査によって脳内タウ蓄積を有していることが確認されている (Alzheimers Dement (N Y) 2023; 12: e12372)。加えて、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査について、Braak staging V 又は VI (B3) のタウ蓄積を良好な感度・特異度を以て可視化する (JAMA Neurol 2020; 77: 829-39) のに対し、通常の視覚読影では Braak staging III 又は VI (B2) に相当するタウ蓄積の検出に限界があり、当該 PET 検査の陰性所見が必ずしも脳内にタウ蓄積がないことを意味しないことに留意すべきと考える。さらに、本邦の医療現場では AD の臨床診断に有用な画像診断ツールが日常診療で活用されており、抗 A $\beta$  抗体薬の導入に際しては認知症診療に専門性のある医師がこれらのツールを駆使して AD の臨床診断を行うことが想定されること (レカネマブ(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドラインについて (令和 5 年 12 月 19 日付け医薬薬審発 1219 第 2 号)) も考慮すると、アミロイド PET、タウ PET 等によって AD 病理を確認する以前に、アミロイド・タウ・神経変性 (ATN) 分類においてアミロイドとタウを有するとされている “Alzheimer’s Disease” (Alzheimers Dement 2018; 14: 535-62) であるとの臨床診断がなされている可能性が高いと考える。

以上より、脳内 A $\beta$  が確認された早期 AD 患者への本薬の投与に際して、タウ PET 検査の実施を必須とする必要はないと考える。

AACI 試験の結果及び上述の本薬の投与対象に関する検討結果を踏まえ、申請効能・効果は、「アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度認知症の進行抑制」と設定した。

機構は、以下のように考える。脳内 A $\beta$  病理を示唆する所見が確認された早期 AD 患者を対象として実施された AACI 試験において本薬の有効性が検証されたこと、及び本薬の作用機序も踏まえると、本薬の投与に際し、脳内 A $\beta$  病理を確認する必要がある。また、CSF 検査と PET 検査の相関等に関する申請者の説明を踏まえると、アミロイド PET 検査又は CSF 検査等のアミロイド病理との相関が確立されている検査法により、AACI 試験の対象患者と同様に脳内 A $\beta$  病理を有する患者を特定できると判断する。

本薬の投与前に脳内タウ病理を確認する必要性については、以下のとおり考える。flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査に基づき脳内タウ蓄積がない又は極めて軽度と判断された早期 AD 患者に対する本薬の有効性を検討した臨床試験成績は現時点で得られていない。加えて、安全性については、AACI 試験補遺 9 において、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査に基づき脳内タウ蓄積がない又は極めて軽度と判断された集団でも全体集団と同様に ARIA を含めた有害事象が一定程度発現することが示されている (表 76)。なお、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査に基づき脳内タウ蓄積がない又は極めて軽度と判断された集団で認められた 4 例の死亡例 (銃創、頭部損傷、死亡、骨盤骨折) について、3 例 (銃創、頭部損傷、骨盤骨折) は治験薬との因果関係なし、残る 1 例 (死亡) は因果関係が未報告であったことを確認している。



表 76 : AACI 試験補遺 9 の全体集団及び flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査に基づき脳内タウ蓄積がない又は極めて軽度と判断された集団における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本薬群				
	全体集団 (1047 例)	脳内タウ蓄積がない 又は極めて軽度の集団 (250 例)	ヘテロ接合型 (127 例)	ホモ接合型 (21 例)	ノンキャリア (101 例)
全有害事象	85.0 (890)	82.4 (206)	83.5 (106)	85.7 (18)	80.2 (81)
死亡	1.0 (10)	1.6 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)
重篤な事象	17.3 (181)	16.8 (42)	17.3 (22)	9.5 (2)	17.8 (18)
治験薬の投与中止に至った事象	7.5 (79)	8.8 (22)	9.4 (12)	14.3 (3)	5.9 (6)
注入に伴う反応	10.0 (105)	7.2 (18)	7.1 (9)	4.8 (1)	6.9 (7)
全ての ARIA	30.1 (315)	27.2 (68)	30.7 (39)	57.1 (12)	16.8 (17)
ARIA-E	19.7 (206)	16.8 (42)	19.7 (25)	42.9 (9)	7.9 (8)
ARIA-H	25.1 (263)	23.2 (58)	24.4 (31)	47.6 (10)	16.8 (17)

% (例数)

したがって、本薬の投与が推奨されるのは、臨床試験成績に基づきリスク・ベネフィットバランスが明らかとなっている AACI 試験の対象患者と同等の患者集団であり、本薬の投与前に flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査を実施し、脳内タウ蓄積が認められた早期 AD 患者に本薬を投与することが望ましい。一方で、PET 検査には被曝のリスクがあること、タウ PET 検査の標準的な定量評価法は現時点では確立していないと考えられること、臨床診断がなされた早期 AD 患者の 8~9 割近くが flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の結果から脳内タウ蓄積を有していると判断された旨報告されていること等を踏まえると、画像検査やアミロイド PET 検査の結果、臨床症状等から、AD の病期が一定程度進行し、脳内にタウが蓄積していると推察される場合には、本薬投与前に flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査を実施しない選択も採り得ると判断する。

以上を踏まえ、以下の内容等を添付文書の効能・効果に関連する注意で注意喚起するとともに、AACI 試験の主要な選択基準等を添付文書及び資料で情報提供する必要があると判断する。

- 承認を受けた診断方法、例えばアミロイド PET、CSF 検査、又は同等の診断法により Aβ 病理を示唆する所見が確認され、AD と診断された患者のみに本薬を使用すること。
- 無症候で Aβ 病理を示唆する所見のみが確認できた者、及び中等度以降の AD-D 患者に本薬を投与開始しないこと。
- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、AACI 試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、Aβ 病理及びタウ病理の基準、試験結果等を十分に理解した上で本薬投与の適否を判断すること。
- flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の結果から軽度以上のタウ蓄積が認められると判断できない患者に対する有効性及び安全性は確立していない。本薬の投与に先立ち、Aβ 病理に関する検査結果、AD の疾患ステージ、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の実施可能性 (実施可能な医療施設との連携可能性を含む) 等を考慮した上で、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の要否を判断すること。

また、上記の注意喚起を行った上で、効能・効果を申請効能・効果のとおりとすることは妥当と判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 推奨用量、投与間隔及び投与経路について

申請者は、本薬の推奨用量、投与間隔及び投与経路について、以下のように説明した。AACG 試験及び AACD 試験において、本薬 20 mg/kg を 4 週間に 1 回静脈内投与した際に最も大きいアミロイドプラークの減少が認められ、かつ安全性も確認された。AACG 試験では、本薬の用法・用量を固定用量(1400 mg (70 kg の患者に対する 20 mg/kg に相当))に変更し、ARIA-E 関連事象の発現を抑制するため用量漸増法(投与 3 回目までは 700 mg 投与)を設定した上で、投与 72 週時まで 4 週間に 1 回静脈内投与することとした。AACI 試験では、AACG 試験と同様の用法・用量<sup>52)</sup>で本薬を投与した。AACG 試験及び AACI 試験の結果、主要評価項目である iADRS について、本薬により統計学的に有意な悪化抑制が示され、CDR-SB 含む複数の副次評価項目について、本薬により一貫した悪化抑制傾向が認められた(「7.R.3 有効性について」の項参照)。AACG 試験及び AACI 試験で認められた本薬のリスクは、ApoE ε4 の保因状況にかかわらず許容可能であると考えた(「7.R.4 安全性について」の項参照)。

なお、AACI 試験では、投与 3 回目までの投与の間に ARIA が発現した場合、治験担当医師の判断で、それ以降も本薬 700 mg の投与を継続可能であり、4 回目にも 700 mg を投与された被験者が 17 例認められた。この集団のベースライン時の患者背景は、全体集団の本薬群(16.7% (143/857 例))と比較して APOE4 ホモ接合体患者の割合が高かった(35.3% (6/17 例))ことを除き、全体集団と類似していた。また、投与 4 回目に本薬 700 mg が投与された被験者 17 例中 14 例は二重盲検投与期間中に 1400 mg まで増量され、残り 3 例は 700 mg のまま継続された。

以上より、早期 AD に対する本薬の用法・用量は、AACG 試験及び AACI 試験と同様に、1 回 700 mg を 4 週間隔で 3 回、その後は 1 回 1400 mg を 4 週間隔で、少なくとも 30 分かけて点滴静注とすることが適切と考える。また、AACG 試験及び AACI 試験における用法・用量は、本薬 1400 mg まで増量することでアミロイドプラーク除去を早期かつ確実に達成することを意図して設定したものの、AACI 試験の結果を考慮すると、実臨床において、医学的判断に基づき本薬 700 mg を 4 回目以降も継続することもなされ得ると考える。添付文書では、ARIA の管理に加え、臨床症状に基づく投与中止の判断についても注意喚起する(「7.R.4.1 ARIA について」の項及び後述する「7.R.6.3 臨床症状に基づく早期の投与中止判断について」の項参照)。また、AACG 試験及び AACI 試験では、アミロイド PET 検査の結果が投与完了の基準を満たした場合にはプラセボへ切り替えた(「7.3 海外第Ⅱ相試験(AACG 試験)」の項及び「7.4 国際共同第Ⅲ相試験(AACI 試験)」の項参照)ことから、本薬の投与完了時期及び投与完了の可否判断については、次項で説明する。

機構は、以下のように考える。AACG 試験及び AACI 試験で認められた有効性及び安全性を踏まえると、ARIA を含む本薬で想定されるリスクについて添付文書及び資材で適切に注意喚起する(「7.R.4 安全性について」の項参照)ことで、申請者の提示する用法・用量を推奨用法・用量とすることは可能と判断する。4 回目以降も本薬 700 mg での投与を継続することについては、AACI 試験において、4 回目に 700 mg が投与された被験者の大部分がそれ以降に 1400 mg に増量可能であったこと等、申請者の説明を踏まえると、実臨床において、医学的判断に基づき 4 回目以降も 700 mg を投与する選択肢は採り得ると判断する。しかしながら、AACG 試験及び AACI 試験における本薬の推奨用量として 1400 mg が

<sup>52)</sup> AACI 試験について、試験開始時の本薬の用法・用量は 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与であったが、投与初期(3 回目の投与まで)に 2 例の重篤な ARIA-E が報告されたため、治験実施計画書(a)より投与 3 回目までは 700 mg を投与する計画に変更された(2020 年 12 月)。

選択された経緯や AACI 試験は試験期間中に 700 mg への減量を許容するデザインではなかったこと、並びに AACI 試験で本薬 700 mg のままで投与が継続された被験者は極めて限られていたことから、1400 mg に増量せずに 700 mg での投与を継続した場合の有効性は明らかでない。以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意において、安全性上の理由等で本薬 1400 mg に増量できない又は 1400 mg が維持できない場合は、700 mg での投与を漫然と継続しない旨注意喚起することが適切と判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 アミロイド PET 検査結果に基づく投与完了時期及び投与完了の可否判断について

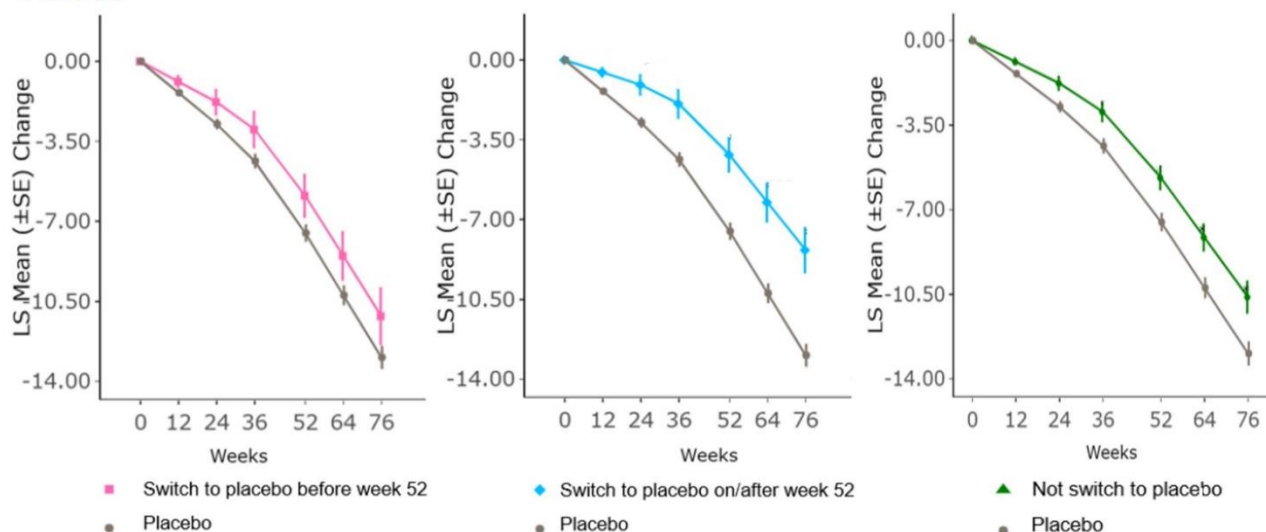
申請者は、本薬の投与完了時期及び投与完了の可否判断について、以下のように説明した。本薬は、作用機序に鑑み、投与開始から一定期間後にアミロイドプラークの除去状況を確認し、除去が確認された場合には投与を完了可能な薬剤として開発した。また、本薬の開発においては、フロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ ) のデータ (Lancet Neurol 2012; 11: 669-78、J Nucl Med 2015; 56: 1736-41 等) に基づき、アミロイド PET で定量的に評価したアミロイドプラーク量が 24.1 センチロイド (剖検で確認された陰性 (CERAD 分類) における sparse plaques) に相当<sup>32)</sup> 未満に到達することをアミロイドプラーククリアランスと定義した。

AACI 試験では、投与完了後のアミロイドプラーク量の変化を数値的指標 (センチロイド) を用いて考察するため、6 か月毎にフロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ ) 又は florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) を用いたアミロイド PET 検査を行い、投与 24、52 又は 76 週時に、以下に示すアミロイド PET の基準を満たした場合、本薬投与からプラセボ投与に切り替えた。なお、11 センチロイドは再測定でアミロイドプラーククリアランスを超える可能性が極めて低いレベルとして設定した整数値、25 センチロイドは上記のアミロイドプラーククリアランスを上回る最も小さい整数値である。

- いずれか 1 回の測定で、11 センチロイド未満
- 連続する 2 回の測定で、11 以上 25 センチロイド未満

AACI試験において、本薬投与によりアミロイドプラークは投与24週時まで急速に減少し、投与52週から76週にかけてのアミロイドプラークの減少は比較的少なかった (表48)。また、全体集団の本薬群で、投与24、52及び76週時にアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合はそれぞれ29.7%、66.1%及び76.4%であった。AACI試験の全体集団について、本薬投与完了時期別のiADRS及びCDR-SBの推移を図6に示す。いずれの集団でも76週時点まで本薬の症状進行抑制作用が持続していること、及び投与52週時のアミロイドPET検査の結果に基づき本薬投与を完了した集団で、プラセボ群と比較して臨床的進行が最も抑制されていることが示唆された。プラセボ群と本薬投与完了時期別の各部分集団との間、及び本薬投与完了時期別の部分集団間で患者背景等が異なっている可能性があるため、解釈に限界はあるものの、ベースライン時点でのアミロイドプラーク量が少ないほど一定期間におけるアミロイドプラークの減少量は少ないこと (JAMA 2022; 79: 1015-24) を考慮すると、投与52週以降に本薬を継続したとしても除去されるアミロイドプラークの量は少ないことが想定される。

## iADRS



## CDR-SB

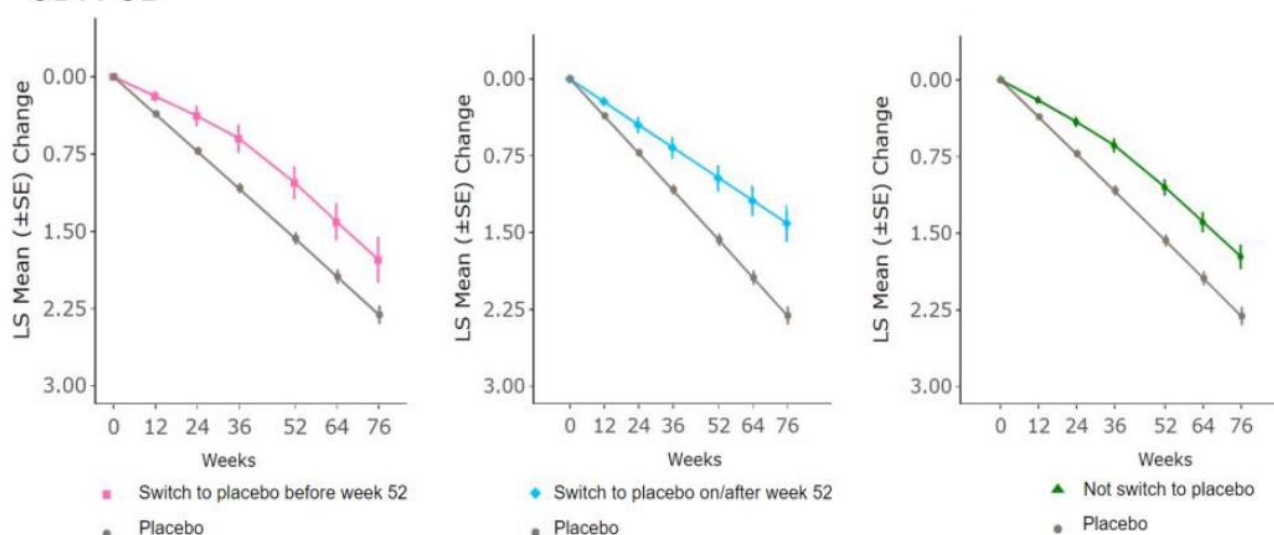


図 6 : AACI 試験の全体集団における本薬投与完了時期別の iADRS 及び CDR-SB の推移 (EES)

また、本薬の臨床試験に参加し、投与 24 週時点で 11 センチロイド未満を達成したために投与を完了した被験者 304 例のデータに基づくアミロイド再蓄積のシミュレーション (JAMA 2022; 79: 1015-24) によると、年平均約 3 センチロイドと推定され、アミロイド蓄積モデル研究による自然なアミロイド蓄積速度の報告 (約 3.3 センチロイド/年) (Neurol 2021; 96: e1347-57) と矛盾しない結果であった。

以上に加え、本薬の治療標的であるアミロイドプラーク除去後に本薬を投与することのベネフィットは明らかではないこと、及び AACI 試験の二重盲検投与期間が 76 週間であったことを踏まえ、用法・用量に、本薬の投与は脳内のアミロイドプラークが除去されるまでとすることを記載する。その上で、添付文書の用法・用量に関連する注意において、本薬の投与期間は原則 18 カ月までとすること、アミロイドプラークの除去が確認され、18 カ月以前に投与を完了する場合は、投与開始後 12 カ月を目安にアミロイド PET 検査を行い、アミロイドプラークの除去状況に基づき投与完了の可否を判断する必要があることについて注意喚起する。投与開始一定期間後にアミロイドプラークの除去状況が確認できない場合には最長 18 カ月で投与完了となり、この場合は投与完了時のアミロイド PET 検査を実施する必要はな

いと考える。なお、本邦において利用可能なアミロイド PET 検査はいずれも剖検脳における一定量以上のアミロイドプラークを検出する視覚読影の良好な感度、特異度が確認されていること (Lancet Neurol 2012; 11: 669-78、Alzheimers Dement 2015; 11: 964-74 等) 等から、視覚読影で A $\beta$  陰性と判断される場合はアミロイドプラーククリアランスを達成していると考えられ、視覚読影を用いた定性評価での A $\beta$  陰性を以てアミロイドプラークが除去されたと判断できると考える。また、実臨床ではアミロイドプラークの経時的な変化等を踏まえ、18 カ月を超えて本薬の投与が継続される可能性も想定されることから、添付文書の用法・用量に関連する注意において、18 カ月を超えて使用する場合は投与継続の可否を慎重に判断するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬は 4 週間に 1 回、点滴静注する薬剤であり、本薬投与中は定期的な MRI 検査等の安全性モニタリングが必要であることから、患者の負担も考慮すると、本薬投与中は定期的に継続可否を検討し、本薬の薬理学的な作用がこれ以上期待できない状況で漫然と本薬の投与が継続されないよう注意喚起する必要がある。本薬はアミロイドプラークのみに存在すると考えられる N3pG A $\beta$  に選択的に結合することから、アミロイドプラークが除去された後に本薬の投与を継続することの臨床的意義は明らかではない。加えて、AACI 試験において、アミロイド PET センチロイドスケールによる A $\beta$  陰性化を指標に本薬の投与を中止した後の有効性は投与 76 週時点までしか評価されていないものの、当該時点までの検討において、本薬の投与を中止した後も認知機能の進行抑制効果は持続することが示唆されていることを踏まえると、本薬を一定期間投与後に A $\beta$  陰性化が認められた場合に本薬の投与を完了することは可能と判断する。なお、本薬の投与継続又は完了の判断は次項に記載するようにアミロイドプラークの除去の達成の有無のみに基づき判断されるものではないことを踏まえ、「脳内のアミロイドベータプラークが除去されるまで」に関しては、用法・用量ではなく、添付文書の用法・用量に関連する注意にて注意喚起することが適切と判断する。

投与完了の時期について、AACI 試験の二重盲検投与期間における本薬投与期間及び結果を踏まえると、現時点では 18 カ月を超えて本薬の投与を継続することの臨床的意義は明らかではないことから、原則 18 カ月間で完了とし、それより早期に投与を完了する場合には、投与開始後 12 カ月を目安にアミロイド PET 検査で A $\beta$  陰性化を確認するよう添付文書で注意喚起するとして申請者の方針は妥当である。なお、アミロイド PET 検査での A $\beta$  陰性化の確認方法について、臨床試験ではアミロイド PET センチロイドスケールによる基準に基づき投与完了の判断がなされていたものの、申請者の説明を踏まえると、視覚読影による定性評価により A $\beta$  陰性化を判断することも可能と判断する。また、18 カ月間で本薬の投与を完了する際に 18 カ月時点でのアミロイド PET 検査の実施は必須ではないと判断するが、18 カ月を超えて投与を継続することを検討する場合は、18 カ月時点までの臨床症状の推移やアミロイドプラークの変化等を考慮し、投与継続の可否を慎重に判断するよう注意喚起する必要があると判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6.3 臨床症状に基づく早期の投与中止判断について

申請者は、臨床症状に基づく早期の投与中止判断について、以下のように説明した。症状進行が速く、本薬投与中に AD-D の重症度が中等度以降に進行した患者における本薬の投与中止の要否について、AACI 試験の結果に基づき、以下の検討を行った。

AACI 試験の二重盲検投与期間に中等度 AD-D 以降に進行した<sup>53)</sup>「進行集団」と、進行しなかった「非進行集団」のベースライン特性は表 77 のとおりであり、臨床症状の評価項目やタウ PET SUVr から、進行集団では非進行集団と比較してベースラインの時点で疾患がより進行していることが示唆された。

表 77 : AACI 試験における進行集団及び非進行集団のベースライン特性 (EES)

	進行集団		非進行集団	
	プラセボ群 (167 例)	本薬群 (118 例)	プラセボ群 (666 例)	本薬群 (689 例)
年齢 <sup>a</sup> (歳)	73.43±6.44	72.74±6.43	72.77±6.07	72.78±6.03
65 歳未満 <sup>b</sup>	10.2 (17)	15 (12.7)	10.2 (68)	10.3 (71)
65 歳以上 75 歳未満 <sup>b</sup>	43.7 (73)	46.6 (55)	47.4 (316)	49.5 (341)
75 歳以上 <sup>b</sup>	46.1 (77)	40.7 (48)	42.3 (282)	40.2 (277)
ApoE ε4 保因状況				
キャリア <sup>b</sup>	63.9 (106/166)	64.1 (75/117)	73.5 (488/665)	71.4 (491/688)
ヘテロ接合型 <sup>b</sup>	51.8 (86/166)	47.9 (56/117)	55.4 (368/665)	54.4 (374/688)
ホモ接合型 <sup>b</sup>	12.0 (20/166)	16.2 (19/117)	18.1 (120/665)	17.0 (117/688)
ノンキャリア <sup>b</sup>	36.1 (60/166)	35.9 (42/117)	26.5 (176/665)	28.6 (197/688)
AD 発症からの年数 <sup>a</sup>	4.06±2.33	4.50±2.67	3.79±2.36	3.82±2.52
AD の症状改善薬の併用あり <sup>b</sup>	76.6 (128)	78.8 (93)	56.5 (376)	57.9 (399)
CDR-SB <sup>a</sup>	5.38±1.56	5.80±1.57	3.31±1.53	3.39±1.61
ADAS-Cog13 <sup>a</sup>	35.88±8.13	35.97±8.11	27.18±7.85	26.88±7.80
ADCS-ADL <sup>a</sup>	61.38±8.59	59.77±7.93	68.37±6.70	68.26±7.06
iADRS <sup>a</sup>	92.18±12.73	90.53±12.12	107.42±11.64	107.70±11.69
MMSE <sup>a</sup>	19.40±3.26	19.39±3.51	23.00±3.61	23.20±3.50
CDR-GS				
0 <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	4 (0.6/660)	0.3 (2/678)
0.5 <sup>b</sup>	20.4 (34)	16.1 (19)	73.8 (487/660)	71.2 (483/678)
1 <sup>b</sup>	79.6 (133)	83.9 (99)	25.6 (169/660)	28.5 (193/678)
全脳容積 (cm <sup>3</sup> )	940.52±87.40	961.78±99.37	983.57±99.96	976.11±101.56
タウ PET SUVr	1.48±0.29	1.50±0.27	1.31±0.24	1.32±0.23

a : 平均値±標準偏差

b : % (例数)

AACI 試験 (二重盲検投与期間) の進行集団及び非進行集団における投与後 76 週までの iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの経時的変化量は表 78 のとおりであり、いずれの集団でも本薬群でプラセボと比較して臨床症状の悪化抑制傾向が示唆された。

<sup>53)</sup> ベースライン時点で CDR-GS が 2 未満で、その後のいずれかの測定時点で CDR-GS が 2 以上に悪化することと定義した。

表 78 : AACI 試験 (二重盲検投与期間) の進行集団及び非進行集団における  
投与後 76 週までの iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの経時的変化量 (EES)

	進行集団		非進行集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
<b>iADRS</b>				
ベースライン <sup>a</sup>	92.18±12.73 (165 例)	90.50±12.18 (111 例)	107.63±11.58 (638 例)	107.91±11.21 (645 例)
投与後 12 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-5.27±0.58	-5.19±0.71	0.36±0.27	0.70±0.27
投与後 24 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-9.05±0.65	-7.44±0.80	-0.46±0.32	0.26±0.32
投与後 36 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-13.37±0.70	-10.77±0.86	-2.05±0.34	-0.88±0.35
投与後 52 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-20.28±0.81	-17.11±0.97	-3.71±0.40	-2.80±0.40
投与後 64 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-23.76±0.93	-21.98±1.12	-5.50±0.46	-3.74±0.47
投与後 76 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-30.24±1.03	-27.59±1.24	-7.97±0.51	-6.01±0.51
<b>CDR-SB</b>				
ベースライン <sup>a</sup>	5.38±1.561 (167 例)	5.79±1.577 (117 例)	3.29±1.530 (649 例)	3.39±1.603 (656 例)
投与後 12 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	1.50±0.10	1.04±0.12	0.15±0.05	0.10±0.05
投与後 24 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	2.10±0.11	1.58±0.13	0.42±0.05	0.25±0.05
投与後 36 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	2.96±0.11	2.34±0.14	0.61±0.06	0.30±0.06
投与後 52 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	4.24±0.13	3.61±0.16	0.87±0.07	0.50±0.07
投与後 64 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	5.05±0.14	4.34±0.17	1.08±0.07	0.74±0.07
投与後 76 週までのベースラインからの 変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	5.84±0.16	5.17±0.19	1.40±0.08	0.95±0.08

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、プールされた施設、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

また、AACI 試験 (二重盲検期間) の進行集団においても、投与後 24 から 76 週まで、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 蓄積のベースラインからの減少量は、プラセボ群と比較して本薬群で大きかった (表 79)。

表 79 : AACI 試験 (二重盲検投与期間) の進行集団における  
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経時的変化量 (EES)

	進行集団		非進行集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン <sup>a</sup>	102.15±30.718 (161 例)	99.58±33.476 (113 例)	101.75±35.132 (630 例)	104.24±34.240 (633 例)
投与後 24 週時までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-0.13±1.95	-61.23±2.35	0.23±0.95	-63.23±0.95
投与後 52 週時までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-2.30±2.02	-80.20±2.42	-0.65±0.99	-83.35±1.00
投与後 76 週時までのベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	-1.37±2.09	-85.13±2.52	-0.35±1.02	-87.10±1.03

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、プールされた施設、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

AACI 試験 (二重盲検投与期間) の進行集団における中等度 AD-D 以降への進行時点から最終評価時点までの iADRS 及び CDR-SB の変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で-10.5 及び 0.53、本薬群で-11.3 及び 0.12 であり、iADRS の悪化の程度は本薬群でプラセボ群に比べて大きかった。しかしながら、進行集団における群間での背景因子の分布の偏りによりバイアスが生じている可能性が否定できないことから、当該部分集団における探索的な解析結果に基づき、中等度 AD-D 以降に進行した患者に本薬の投与を継続した際の有効性を評価することは困難である。

また、AACI 試験では、スクリーニング時から投与開始時までの間に MMSE スコアが中等度 AD-D 相当 (20 未満) に悪化した患者集団においても、プラセボと比較した臨床症状の悪化抑制傾向が示唆された (「7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について」の項、表 47 参照)。

以上より、本薬投与中は AD-D の重症度のみでなく、臨床症状の経過等も考慮した上で投与継続の可否を判断することが適切であると考えことから、添付文書の用法・用量に関連する注意において以下の注意喚起を行う。

- 本剤投与中は 6 カ月毎を目安に認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による臨床症状の評価を行い、投与継続の可否を判断すること。また、アミロイド PET 検査を行った場合にも、臨床症状を踏まえて総合的に判断すること。臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合は本剤の投与を中止すること。

機構は、以下のように考える。AACI 試験において、本薬投与中に中等度 AD-D 以降に進行した患者集団における探索的な検討に基づき、当該患者での本薬の有効性を評価することには限界がある。したがって、本薬の投与継続可否はアミロイド PET 検査の結果だけでなく、臨床症状の経過や疾患進行の速度等も考慮して総合的に判断する必要があること、及び本薬投与中に AD-D の重症度が中等度以降に進行した患者に本薬を継続したときの有効性は確立していないことについて注意喚起する必要がある。

以上の判断の妥当性は、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。



### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の使用実態下における ARIA 及び重篤な過敏症の発現状況等の検討を目的として、観察期間を最長 24 カ月（ただし、ARIA を発現した患者は発現を認めた時点から 6 カ月の追加観察期間を設ける）とし、調査開始後 1.5 年間に本剤の投与を開始した全例を登録する特定使用成績調査を実施する。本調査で評価する日常診療下における症候性 ARIA-E の発現割合が、臨床試験における症候性 ARIA-E の発現割合（5.8%）の 1.5 倍となった場合に、そのリスク上昇を 95%以上の検出力を以て検出するためには 1000 例の登録症例が必要であり、調査開始後 1.5 年間に本剤の投与を開始した全症例を収集することで当該症例数を達成することは可能であると考え。本調査では、ARIA 発現に影響を与える可能性のある ApoE ε4 保因状況、抗血栓薬の併用状況についての詳細な情報、投与開始前の頭部 MRI 画像検査結果、及び Aβ 病理やタウ PET 検査の結果等、AD 患者の病態把握に重要な患者背景項目に係る情報を取得予定である。これらの情報を収集することで、本調査で一定数の ARIA が発現した際には ARIA の発現と関連し得る因子の検討が可能となると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験では ARIA や過敏症反応による重篤な有害事象が認められていることから、製造販売後調査を実施し、使用実態下における ARIA に関連する事象や過敏症反応に関連する事象の発現状況等について情報収集するとともに、それぞれのリスク因子を検討することが適切であり、現時点で提示された製造販売後調査の計画は概ね妥当と判断する。なお、本薬の投与完了後や 18 カ月を超えて投与したときの安全性及び有効性については、継続中の AACI 試験の成績も含めて評価することが適切と判断する。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MCI due to AD 及び軽度 AD-D の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、MCI due to AD 及び軽度 AD-D における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

(修正反映版)

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 17 日

## 申請品目

[販 売 名]	ケサンラ点滴静注液 350 mg
[一 般 名]	ドナネマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 8 月 18 日

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

以下の項においては、特に断りのない限り、「MCI due to AD 及び軽度 AD-D」を別記に示すとおり「早期 AD」と略語記載する。

## 1.1 有効性について

専門協議において、AACI 試験の結果から、本薬の疾患修飾効果が検証されたと言うことは困難であるものの、早期 AD 患者に対する有効性が示されたとした機構の判断は、専門委員に支持された上で、以下の意見が出された。

- 本薬の有効性の指標となるようなバイオマーカーが特定されたとは言えず、今後もさらなる検討が望まれる。
- AACI 試験における有効性について、医療従事者向け資材において全体集団の結果に加え、脳内タウ蓄積の程度別の部分集団解析結果も情報提供することが適切である。

## 1.2 安全性について

専門協議において、重度の白質病変を認める早期 AD 患者は本薬の投与対象とすることは許容可能とした機構の判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.4 安全性について」の項に示した機構の判断は支持された上で、以下の意見が出された。

- 本薬の投与対象外である血管性認知症等においても白質病変を認めることから、本薬投与開始前の鑑別診断は重要であり、添付文書の警告の項において、AD の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有する医師の下で、本薬の投与が適切と判断される患者のみに本剤の投与を行う旨の注意喚起を行う方針は妥当である。

- ApoE ε4 キャリアについて、現時点では、ARIA の発現リスクが高い旨の注意喚起をした上で、ノンキャリアの患者と同様のモニタリングを実施することにより安全確保する方針は妥当であるものの、APOE 遺伝子型の情報は患者の治療に係る意思決定に影響する可能性があることから、医療現場においてAPOE 遺伝子型の検査が可能となることが望まれる。
- CAA は ARIA の発現に深く関わっており、コントロール不良の高血圧症が ARIA の発現や重症化のリスクを高めることが推測されることから、今後も高血圧症と ARIA の発現頻度や重症化との関連性についてさらなる検討が望まれる。

機構は、審査報告(1)「7.R.4 安全性について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、以下のとおり判断した。

- ApoE ε4 保因状況別の ARIA の発現状況、高血圧が ARIA の発現頻度や重症化に及ぼす影響について、本剤の製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報に基づき本剤の適正使用に必要な措置を検討する必要がある。
- 添付文書等で下記の点を注意喚起することが適切である。

#### [警告]

- 本剤の投与は、アミロイド PET、MRI 等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設において、AD の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。
- 本剤の投与開始に先立ち、本剤投与による ARIA の発現割合、ARIA のリスク及びリスク管理のために必要な検査、ARIA 発現時の対処法について、患者及び家族・介護者に十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与すること。また、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。

#### [禁忌] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫が確認された患者
- 本剤投与開始前に 5 個以上の脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症又は 1 cm を超える脳出血が確認された患者

#### [用法・用量に関連する注意] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- MRI画像上重度又は症候性のARIA-Eが認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止すること。MRI画像上中等度かつ無症候性のARIA-Eが認められた場合には、本剤の投与を中断すること。MRI画像上軽度かつ無症候性のARIA-Eが認められた場合には、慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。本剤を中断し、ARIAの症状の消失及びMRI検査でのARIA-Eの消失を確認した場合には、投与の再開を検討することができる。
- MRI画像上重度又は症候性のARIA-Hが認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止すること。MRI画像上中等度かつ無症候性のARIA-Hが認められた場合には、本剤の投与を中断すること。MRI画像上軽度かつ無症候性のARIA-Hが認められた場合には、慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。本剤を中断し、ARIAの症

状の消失及びMRI検査でのARIA-Hの安定化を確認した場合には、投与の再開を検討することができる。1 cmを超える脳出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

[重要な基本的注意] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- 本剤は ARIA 管理に関する適切な知識を有する医師の下で使用し、投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
  - ・ 本剤投与開始前に、最新 (1 年以内) の MRI 画像により、ARIA を含む異常所見の有無を確認すること。
  - ・ ARIA の発現は、本剤投与開始から 24 週間以内に多く、重篤な ARIA の発現は 12 週間以内に多いことから、この期間は特に注意深く患者の状態を観察すること。ARIA を示唆する症状が認められた場合には、臨床評価を行い、必要に応じて MRI 検査を実施すること。
  - ・ ARIA を示唆する症状が認められない場合であっても、本剤 2 回目の投与前、増量前 (通常 4 回目の投与前) 、及び 7 回目の投与前、並びにそれ以降も定期的に MRI 検査を実施し、ARIA の有無を確認すること。また、多くの重篤な ARIA は治療開始 12 週以内にあらわれるので、必要に応じて本剤 3 回目の投与前にも MRI 検査を実施することが望ましい。
  - ・ APOE ε4 (ホモ接合体又はヘテロ接合体) キャリアの患者において、ARIA-E、ARIA-H、及び重篤な ARIA-E 及び ARIA-H がより高い頻度で認められている。なお、発現頻度は、APOE ε4 (ホモ接合体) キャリアで最も高く、次に APOEε4 (ヘテロ接合体) キャリア、APOE ε4 ノンキャリアの順で高かった。APOE ε4 保因状況にかかわらず、上記に規定の MRI 検査を含む ARIA 管理を実施すること。早期 AD 患者を対象とした AACI 試験における APOE ε4 ホモ接合体キャリアの割合は 16.7%であった。
- 本剤投与開始前の MRI 検査で重度の白質病変が認められた患者において、本剤の投与を開始した経験はない。重度の白質病変が認められた患者への本剤投与の可否は、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、慎重に判断すること。
- 一般的に高血圧症は脳出血のリスク因子であることから、本剤投与前に高血圧の有無を確認し、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行うこと。本剤投与中は適切な血圧管理を行うこと。

### 1.3 投与対象及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.5 投与対象及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、本薬の投与が推奨されるのは、軽度以上の脳内タウ蓄積が認められる患者であると考えられることから、添付文書において、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の結果から軽度以上のタウ蓄積が認められると判断できない患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。一方で、「7.R.5 投与対象及び効能・効果について」の項に記載した理由から、本薬投与前の flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査を必須とはせず、本薬の投与に先立ち、Aβ 病理に関する検査結果、AD の疾患ステージ、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の実施可能性等を考慮した上で、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の要否を判断するよう注意喚起を行うことが適切であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により概ね支持された上で、以下の意見が出された。

- ・ 本薬の投与に際しての、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の位置付けが明確となるよう、添付文書における注意喚起の記載を工夫し、資材等を用いた情報提供を行うことが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、下記の点を効能・効果に関連する注意の項に記載した上で、本薬の効能・効果は、「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」とすることが適切であると判断した。

[効能・効果に関連する注意] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- 承認を受けた診断方法、例えばアミロイド PET、CSF 検査、又は同等の診断法により A $\beta$  病理を示唆する所見が確認され、AD と診断された患者のみに本剤を使用すること。
- 無症候で A $\beta$  病理を示唆する所見のみが確認できた者、及び中等度以降の AD-D 患者に本剤を投与開始しないこと。
- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、AACI 試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、試験結果等を十分に理解した上で本剤投与の適否を判断すること。
- Flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査の結果から軽度以上のタウ蓄積が認められると判断できない患者に対する有効性及び安全性は確立していない。本剤の投与に先立ち、A $\beta$  病理に関する検査結果、AD の病期、flortaucipir (<sup>18</sup>F) を用いた PET 検査を実施した場合はその結果等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

#### 1.4 用法・用量について

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、本薬の投与期間は原則 18 カ月までとし、アミロイド PET 検査によりアミロイドプラークの除去が確認された場合には投与を完了することが可能とした機構の判断を含め、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項に示した機構の判断は支持された。

- AD 患者の脳内で A $\beta$  は継続的に産生されると考えられること、AACI 試験の評価期間における検討には限界があることから、本薬の投与を完了した後の臨床症状の推移やアミロイドプラークの再蓄積状況等に関するデータの蓄積が望まれる。
- アミロイドプラークの除去の確認に用いる検査方法について、AACI 試験ではアミロイド PET 検査の結果に基づき判定されており、抗 A $\beta$  抗体薬の投与によりアミロイドプラークが除去された状態において、アミロイド PET 検査と CSF 検査の結果の相関性は不明であることも踏まえると、アミロイド PET 検査のみとすることが妥当である。

機構は、審査報告 (1) 「7.R.6 用法・用量について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、以下のとおり判断した。

- 用法・用量は「通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として 1 回 700 mg を 4 週間隔で 3 回、その後は 1 回 1400 mg を 4 週間隔で、少なくとも 30 分かけて点滴静注する。」とすることが適切である。
- 添付文書等で下記の点を注意喚起することが適切である。

[用法・用量に関連する注意] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- 安全性上の理由等で本剤1400 mgに増量できない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- 本剤投与中にアミロイド  $\beta$  プラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了すること。アミロイド  $\beta$  プラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長

18 カ月で完了すること。18 カ月を超えて投与する場合は、18 カ月時点までの副作用の発現状況、臨床症状の推移やアミロイドβプラークの変化等を考慮し、慎重に判断すること。

- アミロイドβプラークの除去は、アミロイドPET検査又は同等の診断法により評価し、検査を実施する場合の時期は本剤投与開始後12カ月を目安とすること。
- 本剤投与中は6カ月毎を目安に認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による臨床症状の評価を行い、臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合は本剤の投与を中止すること。なお、本剤投与中に認知症の重症度が中等度以降に進行した患者に投与を継続したときの有効性は確立していない。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見、及び審査報告（2）の1.2での議論を踏まえ、製造販売後調査は、本薬の一定の安全性が確認できるまでは、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施することが適切であると判断した。

以上より、機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表80に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表81に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表82に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表80：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ARIA-E</li> <li>・ ARIA-H</li> <li>・ 重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗血栓薬の併用による重篤な脳出血</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表81：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</li> <li>・ 患者及び家族向け資材の作成及び提供</li> <li>・ 患者向け資材（治療カード）の作成及び提供</li> <li>・ 適正使用の確認</li> </ul>

表 82：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤を投与された早期 AD 患者
観察期間	本剤投与開始後最長 24 カ月。ただし、ARIA-E 又は ARIA-H が発現した患者は、発現時点から 6 カ月の追加観察期間を設ける。
予定症例数	予定登録期間（1.5 年 <sup>a</sup> ）に本剤の投与を開始した全例
主な調査項目	ARIA-E、ARIA-H、患者背景（性別、年齢、既往歴・併存症、疾患ステージ、ApoE ε4 保因状況、flortaucipir ( <sup>18</sup> F) を用いた PET 検査の結果等）、抗血栓薬の併用状況、早期 AD に関する臨床症状評価、Aβ 病理の確認方法

a：調査への患者の登録状況等を踏まえ、必要に応じて見直しを行う。

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

#### [効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

#### [用法・用量]

通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として 1 回 700 mg を 4 週間隔で 3 回、その後は 1 回 1400 mg を 4 週間隔で、少なくとも 30 分かけて点滴静注する。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A $\beta$	Amyloid $\beta$	アミロイド $\beta$
A $\beta$ <sub>p3-x</sub>	—	N 末端残基がピログルタミル化されたアミロイド $\beta$ (3-x)
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADAS-Cog13	Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive subscale	—
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items	—
AD-D	Alzheimer's disease dementia	アルツハイマー病による認知症
ADCP	Antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AE	Adverse event	有害事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ApoE $\epsilon$ 4	Apolipoprotein E $\epsilon$ 4	アポリポタンパク E $\epsilon$ 4
APP	Amyloid precursor protein	アミロイド前駆体タンパク質
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	Amyloid related imaging abnormalities-edema/effusion	アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留
ARIA-H	Amyloid related imaging abnormalities-hemorrhage or superficial siderosis	アミロイド関連画像異常—出血又はヘモジデリン沈着症
AST	Aspartate aminotransferase :	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血清中濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from zero to infinity	0 時間から無限時間までが外挿した AUC
AUC <sub>0-x</sub>	AUC from time zero to fixed time x	0 時間から時点 x までの AUC
AUC <sub><math>\tau</math></sub>	AUC during 1 dosing interval	投与間隔における AUC
AUC <sub><math>\tau</math>, ss</sub>	AUC during 1 dosing interval at steady state	投与間隔における定常状態の AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	体格指数
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CAA	Cerebral amyloid angiopathy	脳アミロイドアンギオパチー
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CDR	Clinical Dementia Rating	—
CDR-GS	Clinical Dementia Rating Scale-Global Score	—
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes	—
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ

CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum observed drug concentration	最高血清中濃度
C <sub>max, ss</sub>	C <sub>max</sub> during a dosing interval at steady state	定常状態の C <sub>max</sub>
C <sub>min, ss</sub>	Drug concentration before the next dose at steady state	定常状態の血清中トラフ濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPM	Disease progression model	疾患進行モデル
EES	Evaluable Efficacy Set	有効性評価可能集団
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
Fab	Antigen-binding fragment	抗原結合フラグメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FCSRT-IR	Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall	—
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	グリア線維酸性タンパク質
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale	—
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にとともなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRR	Infusion-related reaction	—

ITT	Intent-to-treat	—
LLT	Lowest level terms	下層語
LS	Least squares	線形最小二乗法
MAD	Multiple ascending dose :	反復漸増投与
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意義がある最小の差
MCI due to AD	Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	アルツハイマー病による軽度認知障害
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
N3pG A $\beta$	Pyroglutamate modified amyloid $\beta$ at the third amino acid of amyloid $\beta$	N 末端残基がピログルタミル化されたアミロイド $\beta$ (3-x)
NCS	Natural cubic spline	自然 3 次スプライン
NCS2	Natural cubic spline model with 2 degrees of freedom	自由度 2 の自然 3 次スプラインモデル
NFAT	Nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NfL	Neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
p-tau	Phosphorylated tau	リン酸化タウ
Q	—	コンパートメント間クリアランス
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
RH	Relative humidity	相対湿度
rt-PA	Recombinant tissue-type plasminogen activator	遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター
SAD	Single-ascending dose	単回漸増投与
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SE	Standard error	標準誤差
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SUVr	Standardized uptake value ratio	標準取込値比
t <sub>1/2</sub>	Half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象
Time-PMRM	Time-progression model with repeat measure	—
t <sub>max</sub>	Time of maximum observed drug concentration	最高血清中濃度到達時間
V <sub>c</sub>	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積

$V_p$	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
$V_z$	Volume of distribution	分布容積
$V_z/F$	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
ガラントミン	—	ガラントミン臭化水素酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
早期 AD	—	アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度の認知症
ドネペジル	—	ドネペジル塩酸塩
本剤	—	ケサンラ点滴静注液
本薬	—	ドナネマブ（遺伝子組換え）
メマンチン	—	メマンチン塩酸塩
レカネマブ	—	レカネマブ（遺伝子組換え）