ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　アルツハイマー病 4
2.5.1.1.1　疫学 4
2.5.1.1.2　病態生理 4
2.5.1.1.3　診断 5
2.5.1.1.4　薬物治療の現状及びアンメットメディカルニーズ 5
2.5.1.1.4.1　薬物治療の現状 5
2.5.1.1.4.2　アンメットメディカルニーズ 6
2.5.1.2　ドナネマブをアルツハイマー病に対して開発する科学的背景 7
2.5.1.3　臨床開発の経緯 7
2.5.1.3.1　日本での臨床開発の経緯 10
2.5.1.3.2　臨床データパッケージについて 10
2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1　薬物動態 17
2.5.3.1.1　吸収 17
2.5.3.1.2　分布 17
2.5.3.1.3　代謝及び排泄 17
2.5.3.1.4　用量比例性及び時間依存性 17
2.5.3.1.5　ドナネマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 17
2.5.3.1.5.1　体重 18
2.5.3.1.5.2　抗薬物抗体 18
2.5.3.1.5.3　人種及び民族 18
2.5.3.2　薬力学的特性 18
2.5.3.3　曝露-反応関係 19
2.5.3.3.1　アミロイドプラーク 19
2.5.3.3.2　血漿中 P-tau217 濃度 20
2.5.3.3.3　曝露と有効性の関係 20
2.5.3.3.4　曝露と安全性の関係（ARIA 関連事象） 20
2.5.3.4　免疫原性 21
2.5.3.4.1　免疫原性が薬物動態に及ぼす影響 21
2.5.3.4.2　免疫原性が薬力学に及ぼす影響 21
2.5.3.4.3　免疫原性が有効性に及ぼす効果 22
2.5.3.4.4　免疫原性が安全性に及ぼす影響 22
2.5.3.4.5　要約 22
2.5.4　有効性の概括評価 23
2.5.4.1　試験デザインの概要 23
2.5.4.2　試験対象集団 24
2.5.4.3　有効性評価項目とその解析方法 25
2.5.4.3.1　主な臨床評価項目 25
2.5.4.3.2　主なバイオマーカー評価項目 27
2.5.4.3.3　統計解析手法 27
2.5.4.4　有効性の結果 28
2.5.4.4.1　試験対象集団 28
2.5.4.4.2　臨床的有効性の結果 29
2.5.4.4.3　主なバイオマーカーの結果 33
2.5.4.4.4　バイオマーカーの変動と臨床的進行抑制の関連性 34

2.5.4.5　治療完了を支持する結果 34
2.5.4.6　部分集団での有効性の結果 36
2.5.4.6.1　日本人集団での結果 36
2.5.4.7　有効性の結論 37
2.5.5　安全性の概括評価 39
2.5.5.1　安全性解析へのアプローチ 39
2.5.5.2　被験者集団 40
2.5.5.3　全般的な曝露状況 40
2.5.5.4　有害事象 40
2.5.5.4.1　死亡 41
2.5.5.4.2　重篤な有害事象 42
2.5.5.4.3　治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象 43
2.5.5.4.4　Treatment-Emergent Adverse Event 44
2.5.5.4.4.1　比較的よく見られる有害事象 44
2.5.5.4.4.2　重症度別の有害事象 45
2.5.5.4.5　注目すべき有害事象 45
2.5.5.4.5.1　ARIA 関連事象及び脳出血 45
2.5.5.4.5.1.1　背景 45
2.5.5.4.5.1.2　ドナネマブ臨床開発プログラムでの ARIA-E 関連事象、ARIA-H 関連事象、及び脳出血の管理 46
2.5.5.4.5.1.3　ドナネマブの臨床試験での ARIA 関連事象及び脳出血の評価 47
2.5.5.4.5.1.4　結果 47
2.5.5.4.5.1.4.1　ARIA 関連事象の概要 47
2.5.5.4.5.1.4.2　ARIA 関連事象の発現割合及び特徴 49
2.5.5.4.5.1.4.3　症候性及び重篤な ARIA 関連事象 50
2.5.5.4.5.1.4.4　リスクファクター分析 52
2.5.5.4.5.2　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 53
2.5.5.4.5.2.1　背景 53
2.5.5.4.5.2.2　ドナネマブ臨床開発プログラムでの過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の評価 53
2.5.5.4.5.2.3　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に関連する事象（投与 24 時間以内） 53
2.5.5.4.5.2.3.1　非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 55
2.5.5.5　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 55
2.5.5.6　その他の安全性の懸念事項 55
2.5.5.6.1　部分集団での有害事象 55
2.5.5.6.1.1　日本人安全性解析対象集団の結果 55
2.5.5.7　安全性の結論 58
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1　治療の背景 60
2.5.6.1.1　疾患又は症状 60
2.5.6.1.2　現行の治療 60
2.5.6.2　ベネフィット 60
2.5.6.3　リスク 63
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 65
2.5.7　参考文献 68

2.5 臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
ACE	affinity capture elution
AChEI	acetylcholinesterase inhibitor：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
AD	Alzheimer's disease：アルツハイマー病
ADA	antidrug antibody：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
APOE ε4	Apolipoprotein subtype E allele 4：アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4
ARIA	amyloid-related imaging abnormalities：アミロイド関連画像異常
ARIA-E	amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions：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/hemosiderin deposition：アミロイド関連画像異常-出血／ヘモジデリン沈着
$AUC_{\tau,ss}$	area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state：定常状態の投与間隔の血清中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the serum concentration versus time curve from zero to infinity：0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度−時間曲線下面積
Aβ	amyloid β：アミロイドβ
BMI	body mass index
Cav,ss	average serum concentration at steady state
CDR-GS	Clinical Dementia Rating Scale – Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	maximum observed drug concentration：最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
$C_{trough,ss}$	drug concentration before the next dose at steady state：定常状態の血清中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DPM	disease progression model
ECL	electrochemiluminescence
GFAP	glial fibrillary acidic protein：グリア線維酸性タンパク質
HR	hazard ratio：ハザード比
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IRR	infusion-related reaction
ISAP	Immunogenicity Statistical Analysis Plan
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
MCI	mild cognitive impairment：軽度認知障害
MCID	minimal clinically important difference：臨床的に意義がある最小変化量
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities ：ICH 国際医薬用語集

略語	定義
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
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像
NAb	neutralizing antidrug antibody：中和抗体
NCS2	natural cubic spline with 2 degrees of freedom：自由度 2 の自然 3 次スプライン
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup：米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会ワークグループ
N3pG Aβ	pyroglutamate modified amyloid β at the third amino acid of amyloid β：N 末端第 3 残基においてピログルタミル化されたアミロイドβ
PERSI	parametric estimation of reference signal intensity (method of analyzing PET images)
PET	positron emission tomography：陽電子放出断層撮影法
PD	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PT	preferred term：基本語
P-tau217	tau phosphorylated at threonine 217：リン酸化タウ 217
Q	コンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life
QTc	corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval using Fridericia's correction：Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔
RA	accumulation ratio：累積係数
SAP	Statistical Analysis Plan：統計解析計画書
SMQ	standardized 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
$t_{1/2}$	half-life：消失半減期
TE-ADA	treatment-emergent antidrug antibody：治験薬投与下（で）の抗薬物抗体
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
V	volume of distribution：分布容積
V_1	中央コンパートメントの分布容積
V_2	末梢コンパートメントの分布容積

試験名一覧

略語	試験名
AACC	I5T-MC-AACC
AACD	I5T-MC-AACD
AACG	I5T-MC-AACG
AACH	I5T-MC-AACH
AACI	I5T-MC-AACI
AACN	I5T-MC-AACN

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 アルツハイマー病

AD は加齢に関連した神経変性疾患であり、緩徐進行性の認知症を呈する。多くの疾患と同様、無症候性（プレクリニカル期）に始まり、日常生活に支障のない MCI の段階を経て、軽度、中等度、及び重度の認知症へと進行する。神経変性により、神経細胞が進行性に死滅・脱落を続ける結果、脳機能に不可逆的な障害が生じる。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など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」作成委員会. 2017）。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るため、患者に著しい負担を来す。さらに、介護者にも著しい負担を来し、介護者の生活にも影響を及ぼすことを踏まえると、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。

2.5.1.1.1 疫学

高齢化に伴う認知症患者増加への取り組みは世界共通の課題である。全世界における認知症患者数は、およそ 20 年ごとに倍増すると推計されている（Alzheimer’s Disease International. 2013）。世界で最初に超高齢社会に突入した日本では、認知症患者の増加が特に大きな課題となっている。日本でも認知症患者数は今後さらに増加し、65 歳以上の高齢者における認知症有病率は 2012 年時点で約 15%であったが、2025 年には 20%に上ると推計されている（朝田ら. 2013）。

日本での認知症の病型は、アルツハイマー型認知症が 6、7 割程度を占めている（朝田ら. 2013）。将来推計でも、その他の認知症に比べ、アルツハイマー型認知症の増加が顕著であり、2025 年に約 450～500 万人、2040 年に約 550～650 万人、2060 年に約 600～800 万人に増加するとされている（二宮ら. 2015）。

MCI の背景疾患及び原因は多岐にわたり、研究ごとに異なるが、MCI の有病率は 65 歳以上の高齢者で 15%～25%、罹患率は 1000 人あたり 20～50 人/年程度と推定されている。2013 年の報告では全国で MCI の人数は約 380 万人と推計されている（朝田ら. 2013）。また、MCI からアルツハイマー型認知症への進展率はおよそ 6.5%/年と報告されている（Mitchell et al. 2009）。

2.5.1.1.2 病態生理

剖検で明らかになった AD の病理学的特徴として、脳内のアミロイドプラーク沈着の存在、神経細胞における過剰リン酸化タウの沈着である神経原線維変化（Hyman et al. 2012）、海馬や側頭葉皮質など、認知機能に重要な役割を担う脳領域の神経細胞脱落（Selkoe 1991）などがある。AD 患者では、凝集性の高い Aβ の産生が増加し、オリゴマーを形成、プロトフィブリル、フィブリルを経てアミロイドプラークの形成、沈着に至ると考えられている。これら脳内での Aβの生成及び沈着が AD の病態の初期に起こる不可欠のイベントであるとしているのがアミロイド仮説である（Hardy and Higgins 1992; Hardy and Selkoe 2002）。これらの病態生理学的変化は、AD による認知症と認識される臨床病期の 10 年以上前に始まるとされている（Bateman et al. 2011; Sperling et al. 2011a; Villemagne et al. 2013）。アミロイド仮説は、脳実質における Aβの量が AD 症状の発症前に上昇すること、脳内 Aβを過剰に産生し若年で AD を発症する遺伝的バリアントが存在すること（Fleisher et al. 2015）、及び Aβ産生を低下させ AD の発症を抑制する遺伝子バリ

アントが存在すること（Jonsson et al. 2012）によって臨床的に裏付けられている。これらのことは、Aβプラークのクリアランスを促進することが、AD の進行抑制につながることを示唆している。

2.5.1.1.3 診断

Aβプラークや神経原線維変化といった AD に特徴的な病理の存在を生前に証明することは困難なため、AD の診断は主に臨床症状に基づくところが大きかった。しかし、臨床症状のみに基づく診断では、AD 以外の原因による認知機能障害を適切に除外することはできないため、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きた（「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 2017; 森豊ら. 2017）。アルツハイマー型認知症の臨床診断の診断基準として使用が推奨されている NIA-AA 基準では、脳アミロイド蓄積のバイオマーカーとしてアミロイド PET が必須項目となっている。また、脳脊髄液中の Aβ42の低下が脳 Aβの沈着量と相関することなど、脳脊髄液バイオマーカーのエビデンスも明らかになっている（「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 2017）。血液バイオマーカーの開発も進んでおり、血漿中の Aβ42/40等の分子種比率が Aβの沈着と相関すること（Nakamura et al. 2018; Zetterberg et al. 2019; Bendlin et al. 2019）や、血漿中 P-tau217 等の AD の早期診断マーカーとして有用性が報告されている（Palmqvist et al. 2020; Barthélemy et al. 2020）。

日本でも脳脊髄液中や血液中の Aβ測定試薬や複数のアミロイド PET 薬剤及び合成装置が薬事承認され、脳内 Aβの蓄積状態を把握することが可能となっており、AD の病理を確認する手段としてバイオマーカー測定の実臨床への応用が期待されている（アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ. 2017; 池内ら. 2021）。

2.5.1.1.4 薬物治療の現状及びアンメットメディカルニーズ

2.5.1.1.4.1 薬物治療の現状

現在利用可能な治療薬は、以下の通りである。いずれもアルツハイマー型認知症に対し、神経伝達の改善を図ることによって臨床症状を緩和する症状改善薬である。

- コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）
- NMDA 受容体拮抗薬（メマンチン）

症状改善薬は疾患の病理には作用しないため、病態の進行速度を低下させることはできず、その奏効期間は限定的である。

これに対し、疾患修飾薬は AD の病態機序に作用することで進行速度を低下させ、認知症に至る前から長期間にわたり認知機能障害の進行を遅延させるものであるが、日本で現時点までに承認されたものはない。なお、米国では Aβを標的とした AD の疾患修飾薬としてアデュカヌマブが 2021 年 6 月に、レカネマブが 2023 年 1 月に迅速承認を取得したが、これらの迅速承認はアミロイドプラークの減少が臨床的なベネフィットを合理的に予測できる可能性が高いサロゲートバイオマーカーであることに基づいていた。なお、レカネマブは第 3 相試験で臨床的なベネフィットが示され、2023 年 7 月に通常承認を取得した。

また、MCI に対して現在日本で利用可能な薬剤はなく、MCI から認知症への進行の予防を目的とした症状改善薬の使用を推奨する十分な根拠はない。高血圧や糖尿病、脂質異常症などの管理、

適度な運動を続けることなどが推奨されている（「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 2017）。

2.5.1.1.4.2 アンメットメディカルニーズ

AD は緩やかに進行し、長期的なケアが必要となる一方で、現状の治療では根治が望めず、患者及びその家族は精神的、肉体的、及び経済的な負担により疲弊する。当事者及びその家族からは、発症の根本原因に関与する疾患修飾薬への期待とともに、日本での承認を切望する声が挙がっている。2022 年 11 月、疾患修飾薬の開発が進む現状を踏まえ、日本の認知症医療に関連する 6 学会は合同で提言を行った。新たな治療薬の登場により、認知症に対するイメージも変わってくる可能性があり、疾患修飾薬の実用化に伴う課題に取り組むとともに、認知症の当事者やご家族の生活の質、あるいはウェルビーイングを高めるための治療やケアを進めてゆくことの重要性が述べられている（日本神経学会ら. 2022）。

認知症を治療する医師を対象とした医療ニーズ調査で、AD は患者数が多い又は今後の増加が見込まれることを主な理由として、約 6 割の回答者が新規治療法の開発が急務と考える疾患として選択した。また、課題としては、約半数の回答者が MCI の治療法の確立を挙げた。さらに、AD の根本治療薬が開発された場合、認知症に至る前から治療を開始することが適切と考えている回答者が 95%を超えた（日本神経治療学会医療ニーズ調査運営委員会. 2020）。

AD を含めた認知症患者数の増大に伴う社会的コストの増大は世界的な課題となっている。特に、日本でのアルツハイマー型認知症の医療・介護に伴う年間コストは、介護者の生産性低下も含めると、合計 7 兆円を超えると推計されており（Ikeda et al. 2021）、疾患関連費用としては、医療費よりも介護関連費用や介護者のインフォーマルケア費用が占める割合が非常に高いことも明らかになっている（Nakanishi et al. 2021）。このような状況を踏まえ、認知症は国家的に取り組む課題と位置づけられている。日本では、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても進行を緩やかにする「予防」、及び認知症になっても尊厳と希望を持って認知症とともに生きることができる「共生」を両輪として施策が推進されている。

これらのことから、医学的にも社会的にも AD の進行を遅延させることができる疾患修飾薬に対するニーズは高い。疾患修飾薬の開発では、AD の病態生理変化は認知症を発症する何年も前から始まっているという推定に基づき、認知症患者のみならず MCI を含めたより早期の段階からの治療介入が必要とされている。

日本の認知症疾患診療ガイドラインでは、高齢の認知症者への薬物療法の原則の一つとして、有害事象に注意を払いながら多剤併用を避け、薬効を評価しつつ、定期的に薬剤の種類、投与量、長期投与処方の必要性を検討することを挙げており、漫然と長期に薬剤を投与することへの注意を促している（「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 2017）。さらに、日本では国民皆保険制度や高額療養費制度により誰もが平等な医療を受けることができるが、少子高齢化、経済情勢の変化により医療費の増大が課題となっている。患者の安全確保のみならず、これからも持続可能な公的医療保険制度を維持するためにも、継続的な長期投与を必要としない治療に対するニーズも高い。

2.5.1.2 ドナネマブをアルツハイマー病に対して開発する科学的背景

ドナネマブは、脳内のアミロイドプラークのみに存在する N3pG Aβ（N 末端第 3 残基においてピログルタミル化されたアミロイドβ）を標的とする IgG1 抗体である（Bridel et al. 2017）。ドナネマブは沈着したアミロイドプラークに結合し、ミクログリアを介した貪食作用によるアミロイドプラークの除去を促進する（DeMattos et al. 2012）。

ドナネマブの開発戦略はアミロイド仮説（第 2.5.1.1 項）に基づいている。この仮説は、Aβプラークの除去が、AD の病態の進行を遅延させ、臨床症状の悪化を遅延させることにつながることを示唆している。Aβプラークを減少させる抗体では、アミロイドクリアランスが下流の病理に影響を与え、臨床的転帰に重要な影響を与えることを示す証拠が蓄積されつつある。これらのいくつかの抗体の臨床試験で認められたアミロイドプラーク減少と臨床的転帰の関係を検討した報告（Perneczky et al. 2023）では、アミロイドプラーク減少が大きいほど臨床的転帰が良好であることが示唆された。レカネマブの第 3 相試験でアミロイドプラークの除去が認められ、良好な臨床的転帰の結果が得られたこと（van Dyck et al. 2023）も上述の報告を裏付けている。

脳内に到達したドナネマブは、モノマー、オリゴマー、プロトフィブリルやフィブリルといった N3pG Aβ以外のアミロイド分子種には捕捉されることなく効率的にアミロイドプラークに作用することにより、これを迅速かつ強力に除去し、AD の進行を抑制することが期待できる。また、アミロイドプラークが除去された場合は投与を中止できると考えられるため、長期にわたり継続的な投与を必要とせず、投与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、ドナネマブは他の疾患修飾薬とは異なる作用機序により、ユニークなベネフィットを提供できる可能性がある。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

本項に記載したすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言、国際医学団体協議会（CIOMS）などの国際的倫理ガイドラインに基づいて合意された倫理的原則、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）並びに各臨床試験の実施国に適用される法律及び規制要件に従って実施した。

以下にドナネマブの臨床開発の経緯を示し、試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

<u>第 1 相試験</u>

- AACC 試験

AACC 試験はドナネマブのヒト初回投与試験であり、アミロイド病理が確認された AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象にドナネマブを単回又は反復で静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK、及び PD を検討する第 1 相試験として、米国及び日本で実施された。また、若年健康男性被験者にドナネマブ 1 mg/kg を非盲検下で単回静脈内投与し、ドナネマブの標的となるアミロイドの存在がドナネマブの PK に与える影響も評価した。

その結果、日本人を含む AD 被験者にドナネマブを 10 mg/kg まで単回又は反復投与したときの忍容性は良好であることが確認された。また、ドナネマブの安全性及び PK のいずれも健康被験者と AD 被験者の間に明確な差はなかった。

ドナネマブ 10 mg/kg を 3～5 回投与した患者にはアミロイドプラークの一貫した減少が認められたが、これよりも低用量を投与した患者ではアミロイドプラークの有意な減少は認められなかった。この結果から、Aβプラークを減少させるための最低用量を 10 mg/kg とした。

日本人被験者での安全性、PK、及び PD は、非日本人被験者と臨床的に重要な差はなかった。

- AACD 試験

AACD 試験は AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象にドナネマブを単回又は反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK、及び PD を検討する第 1b 相試験として米国及び日本で実施された。PD はアミロイド PET 検査により測定したアミロイドプラークの減少により評価し、その結果、大部分のドナネマブ投与レジメンでプラセボ投与に比べてアミロイドプラークの統計学的に有意な減少が認められ、その減少は用量依存的であった。日本人を含む被験者全体でドナネマブ 40 mg/kg までを単回投与又は 20 mg/kg までを反復投与したときの忍容性は良好であった。

安全性及びアミロイドプラーク減少の結果から、20 mg/kg Q4W が安全に反復投与でき、かつ有効性が期待できる用量であることが示された。

また、日本人被験者での安全性、PK、及び PD は、非日本人被験者と臨床的に重要な差はなかった。

第 2 相試験

- AACG 試験

第 1 相 AACC 及び AACD 試験にて得られた結果に基づいて設定した用法用量で、第 2 相 AACG 試験を行った。

AACG 試験は、脳内アミロイド病理に加えて、76 週間の有効性評価期間中に疾患の進行が想定される軽度から中等度のタウ蓄積が認められる早期 AD 患者を対象にドナネマブ 1400 mg（最初の 3 回は 700 mg、以降は 1400 mg）又はプラセボを 4 週ごとに 72 週間静脈内投与したときの認知機能及び日常生活機能のベースラインからの変化を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 2 相試験として、米国及びカナダで実施された。投与 24 及び 52 週時に PET 検査を実施し、アミロイドプラーク沈着の減少に応じてドナネマブの用量を 1400 mg から 700 mg 又はプラセボに減量した。

主要評価項目である iADRS のベースラインから 76 週の変化において、ドナネマブはプラセボに対し 32%の進行抑制を示し、この結果は統計学的に有意であった。また、副次評価項目でもプラセボに対して一貫した改善傾向を示した。

AACG 試験を完了した被験者は非盲検継続投与試験である AACH 試験に組み入れ、安全性、忍容性及び有効性を評価することとした。

第 3 相試験

- AACI 試験

AACI 試験は脳内アミロイド病理に加えて、76 週間の有効性評価期間中に疾患の進行が想定される軽度から中等度及び高度のタウ蓄積が認められる早期 AD 患者を対象にドナネマブを投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験である。AACI 試験は、当初第 2 相試験として国内及び海外で開始した。その後、先行する AACG 試験の結果を受け、検証試験として位置づけるため、規模を拡大し、第 3 相試験に変更した。

AACI 試験では、AACG 試験で有効性、安全性及び忍容性を確認した用法用量として、ドナネマブ 1400 mg（最初の 3 回は 700 mg、以降は 1400 mg）又はプラセボを 4 週ごとに 72 週間静脈内投与した。投与 24 及び 52 週時に PET 検査を実施し、Aβプラークの減少に応じて二重盲検下でドナネマブ投与からプラセボ投与への切り替えを行った。なお、試験開始時は 1400 mg 又はプラセボを 4 週ごとに静脈内投与することとしていたが、投与初期（3 回目の投与まで）に 2 例の症候性 ARIA-E が重篤な有害事象として報告されたため、先行して実施していた AACG 試験と同一の用量漸増法を導入した。

また、AACI 試験では AACG 試験で得られた結果の再現性を確認できるよう、AACG 試験と同様の評価項目及びバイオマーカーの結果を収集した。

主要解析集団である全体集団（軽度から中等度、及び高度のタウ蓄積の集団）及び軽度から中等度のタウ蓄積の集団のいずれでも、主要評価項目である iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、ドナネマブはプラセボと比較して統計学的に有意に疾患進行を抑制した。すべての主な臨床的副次評価項目の解析でもドナネマブはプラセボに対して一貫して疾患進行を抑制した。安全性プロファイルも第 2 相試験までの結果と一貫性がみられた。

投与開始 76 週以降もドナネマブの経時的な有効性及び安全性をさらに評価するため、継続投与期間を設定した。治験薬投与開始後 76、102 及び 130 週時点で PET 検査を実施し、二重盲検期間にドナネマブに無作為割付された被験者のアミロイドプラークの沈着の減少に応じて、二重盲検下で被験者をドナネマブ又はプラセボに割り付けた。なお、二重盲検期間にプラセボに割り付けられた被験者は継続投与期間ではドナネマブに割り付けた。

また、治験実施計画書補遺により日本を含む一部の参加国及び施設で非盲検の安全性評価群を追加し、長期安全性に関するデータ収集を行った。本補遺では、アミロイド病理の証拠がある患者を対象とした。

- AACN 試験

AACN 試験は、アミロイド病理が確認された早期 AD 患者を対象にドナネマブ又はアデュカヌマブを 76 週間静脈内投与したときの脳内 Aβプラークの変化量を評価する非盲検、並行群間第 3 相試験として米国で実施中である。AACN 試験では、AACI 試験及び AACG 試験と異なりタウ蓄積の程度によらず被験者を組み入れた。ドナネマブの用法・用量は AACI 試験と同じであった。

ドナネマブ群でアデュカヌマブ群に比べて、アミロイドプラーク及び血漿中バイオマーカーの有意な減少が認められた。両群間で ARIA 関連事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.5.1.3.1 日本での臨床開発の経緯

AACC 試験及び AACD 試験より日本人での PK、PD、及び安全性が非日本人と同様であったこと、また、民族間における疾患の類似性もあること（第 2.5.1.1.1 項及び第 2.5.1.3.2 項）から、当時第 2 相試験であった AACI 試験に日本人を組み入れ（後に第 3 相試験に変更）、AD による MCI 患者及び AD による軽度認知症患者に対するドナネマブの有効性及び安全性を評価した。

2.5.1.3.2 臨床データパッケージについて

評価資料

日本人を含む国際共同治験である第 1 相 AACC 試験及び AACD 試験、第 3 相 AACI 試験、並びに海外第 2 相試験である AACG 試験を評価資料に含めた。

AACG 試験のデータは、以下に示すとおり ICH E5 を踏まえ、利用可能と考えた。

- MCI から軽度 AD を対象とした ADNI 研究により、日本及び北米間で疾患及び症状の進行過程の類似性が確認されていること（Iwatsubo et al. 2018）。また、アルツハイマー型認知症の疫学や診断基準・評価尺度は日本と海外で大きな違いはないこと（森豊ら. 2017、第 2.5.1.1.1 項及び第 2.5.1.1.3 項）。
- 第 1 相 AACC 試験及び AACD 試験の結果よりドナネマブ投与時の安全性、PK 及び PD に日本人と非日本人で違いがないことが示されたこと（第 2.5.3 項及び第 2.5.5 項）。
- 第 3 相 AACI 試験での臨床評価項目やバイオマーカーを含めた有効性の総合的な評価により、全体集団と日本人集団で結果の一貫性が認められたこと（第 2.5.4 項）。
- 第 3 相 AACI 試験を含む併合データを用いた曝露量-反応解析の結果、民族（日本人又は非日本人）は有意な共変量ではないことが示されたこと（第 2.5.3 項）。
- 第 3 相 AACI 試験で日本人に特異的な安全性上の懸念は認められなかったこと（第 2.5.5 項）。

さらに、AACI 試験の治験実施計画書補遺に基づいて現在実施中の安全性評価群の中間解析データを加えることで、日本人の長期安全性も評価可能と判断した。

参考資料

海外第 3 相 AACN 試験を含めた。

2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言

ドナネマブのアルツハイマーを対象とした臨床開発の実施に関して、規制当局と以下の相談を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]について助言を受けた。

また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]について相談を行い助言を受けた。

表 2.5.1-1　臨床試験の一覧

試験の種類 （評価・ 参考資料）	治験実施 計画書番号 実施国 [a]	試験報告書 を添付した 場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬の投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者又は 組入れ基準	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
薬物動態及び初期忍容性試験（第 1 相）									
評価資料	I5T-MC-AACC 国際共同試験 米国、日本	5.3.3.2.1	ドナネマブを単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回投与後に反復投与期間を設けた用量漸増試験	コホート 1～5：患者 ドナネマブ又はプラセボを 30 分以上かけて静脈内投与 ＜SAD 期＞ ドナネマブの用量 コホート 1：0.1 mg/kg コホート 2：0.3 mg/kg コホート 3：1 mg/kg コホート 4：3 mg/kg コホート 5：10 mg/kg ＜MAD 期＞ ドナネマブの用量 コホート 1：0.3 mg/kg コホート 2：0.3 mg/kg コホート 3：1 mg/kg コホート 4：3 mg/kg コホート 5：10 mg/kg コホート 6：患者 ドナネマブ 3 mg/kg を 1 回又は 2 回に分けて単回皮下投与（MAD 期へ移行しなかった） コホート 7：健康若年男性被験者 ドナネマブ 1 mg/kg を 30 分以上かけて単回静脈内投与（MAD 期へ移行しなかった）	無作為化例数：63 例 治験薬の投与例数： ・ プラセボ：12 例 ・ ドナネマブ：51 例（このうち AD 患者は 45 例） ドナネマブの反復投与例数（AD 患者）：37 例	AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者 ・ 50 歳以上の男性又は女性 ・ FCSRT-IR で記憶障害が認められる ・ MMSE のスコアが 16 以上 30 以下 ・ 脳出血の既往歴がない、かつ MRI 検査で微小出血が 4 個以下 ・ Florbetapir F18 を用いた PET 検査でアミロイド陽性 健康若年男性被験者 ・ 18 歳以上 40 歳以下の男性 ・ MRI 検査で微小出血が 4 個以下	コホート 1～5： ＜SAD 期＞ 単回投与 追跡調査期間：12 週間 ＜MAD 期＞ 先行する SAD 期の用量に応じて、4 週間に 1 回、最大 4 回まで静脈内投与 追跡調査期間：12 週間 コホート 6 及び 7： 単回投与 追跡調査期間：12 週間	完了 完全な報告書
評価資料	I5T-MC-AACD 国際共同試験 米国、日本	5.3.3.2.2	ドナネマブを単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、 PK、及び PD を評価すること	第 1b 相、多施設共同、コホート内無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回及び反復投与試	ドナネマブ又はプラセボを静脈内投与 コホート 1～3： 以下のドナネマブの用量で単回投与 コホート 1：10 mg/kg	各コホートにドナネマブ投与を受ける被験者を 6 例（単回投与）又は 9 例（反復投与）、プラセボ投与を受ける被験者を 2	AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者 ・ 50 歳以上の男性又は女性	コホート 1～3： 単回投与 追跡調査期間：72 週間（コホート 1 及び 2） 24 週間（コホー	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	治験実施計画書番号 実施国 [a]	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者又は組入れ基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
				験	コホート 2：20 mg/kg コホート 3：40 mg/kg コホート 4： ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに 24 週間投与 コホート 6 及び 7： 以下のドナネマブの用量で 4 週ごとに最長 72 週間投与 コホート 6：10 mg/kg コホート 7：20 mg/kg コホート 5 への無作為割付けは実施されなかった。	～3 例組み入れた。 組入れ例数：63 例 無作為化例数：61 例 治験薬の投与例数： ・ ドナネマブ：46 例 ・ プラセボ：15 例 試験完了例数：46 例	・ FCSRT-IR で記憶障害が認められる ・ MMSE のスコアが 16 以上 30 以下 ・ CDR スコアが 0.5 以上 2 以下、かつ memory box スコアが 0.5 以上 ・ 脳出血の既往歴がない、かつ MRI 検査で微小出血が 4 個以下 ・ Florbetapir F18 を用いた PET 検査でアミロイド陽性	ト 3） コホート 4： 24 週間 追跡調査期間： 48 週間 コホート 6 及び 7： 最長 72 週間 追跡調査期間： 12 週間	
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験（第 2 相、第 3 相）									
評価資料	I5T-MC-AACG 海外試験 米国、カナダ	5.3.5.1.1	ドナネマブの安全性及び有効性を評価すること ドナネマブを最長 72 週間投与したときの沈着したアミロイドプラークの除去による AD 進行の抑制を評価すること	第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	最初の 3 回はドナネマブ 700 mg 又はプラセボを 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg 又はプラセボを 4 週間ごとに最長 72 週間静脈内投与 [b]	無作為化例数：272 例 ・ ドナネマブ群：131 例 ・ ドナネマブ併用群：15 例 ・ プラセボ群：126 例	PET 検査により脳内にアミロイドプラーク沈着及び中等度のタウ蓄積が認められた早期 AD（AD による MCI 及び AD による軽度認知症）患者	最長 72 週間	完了 完全な報告書
評価資料	I5T-MC-AACI 二重盲検投与期間 継続投与期間 国際共同試験 米国、カナ	5.3.5.1.2	二重盲検投与期間 早期 AD 患者を対象として、ドナネマブの安全性、忍容性、及び有効性を評価すること 認知機能及び日常生活機能の臨床評	二重盲検投与期間 第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 継続投与期間 二重盲検試験	二重盲検投与期間 組入れ基準に該当した被験者をドナネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。 ドナネマブ群 c：最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ご	二重盲検投与期間 無作為化例数：1736 例 継続投与期間 移行例数：1258 例	PET 検査により脳内にアミロイドプラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期 AD（AD による MCI 及び AD による軽度認知症）患者	全体の投与期間（二重盲検投与期間及び継続投与期間を含む）： 最長 150 週間	二重盲検投与期間 完了 完全な報告書 継続投与期間 実施中

試験の種類（評価・参考資料）	治験実施計画書番号 実施国 [a]	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者又は組入れ基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
	ダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国、日本		価項目を指標として、沈着したアミロイドプラークの除去による AD 進行の抑制を評価すること 継続投与期間 ドナネマブの長期の有効性及び安全性を経時的に評価すること		とに静脈内投与 継続投与期間 継続投与期間の割付けは二重盲検とした。 ・ 二重盲検投与期間にドナネマブ群に無作為割り付けされ、投与 76 週時までにプラセボ切り替え基準に該当しなかった被験者はドナネマブの投与を継続した。 ・ 二重盲検投与期間にドナネマブ 700 mg で投与を継続していた被験者は、投与 90 週時以降、ドナネマブの用量を 1400 mg に漸増する機会があった。 ・ 二重盲検投与期間にドナネマブ群に無作為割り付けされ、投与 76 週時までにプラセボ切り替え基準に該当した被験者は投与 78 週時にプラセボ群に割り付けられた。 ・ 二重盲検投与期間にプラセボ群に割り付けられた被験者は、投与 78 週時にドナネマブ群に割り付けられ、二重盲検投与期間にドナネマブの投与を受けた被験者と同様の用量漸増法に従った。				
評価資料	I5T-MC-AACI AACI 試験補遺 9 国際共同試験 米国、カナ	5.3.5.1.2.1	アミロイドプラーク沈着が認められた早期 AD 患者を対象として、非盲検下でドナネマブを投与したときの	非盲検試験	非盲検下で最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに静脈内投与	治験薬の投与例数：1047 例	AACI 試験の選択基準「flortaucipir F18 を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者」は適用しなか	最長 72 週間	実施中 中間報告書補遺

試験の種類（評価・参考資料）	治験実施計画書番号 実施国 [a]	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者又は組入れ基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
	ダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国、日本		PK及び安全性データを収集すること				った。		
参考資料	I5T-MC-AACN 海外試験 米国	5.3.5.1.3	早期AD患者を対象として、ドナネマブを投与したときの脳内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）をアデュカヌマブと比較して検討すること	第3相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験	組入れ基準に該当した被験者をドナネマブ群又はアデュカヌマブ群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。 ドナネマブ群：最初の3回はドナネマブ700 mgを4週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ1400 mgを4週間ごとに静脈内投与 アデュカヌマブ群：米国の添付文書又は日常診療下の用量及び投与方法に準じた。	治験薬の投与例数： ・ ドナネマブ群：71例	PET検査により脳内にアミロイドプラーク沈着が認められた早期AD患者	最長72週間	実施中 中間報告書

AD = アルツハイマー病、CDR = Clinical Dementia Rating、FCSRT-IR = Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall、MAD = 反復漸増投与、MCI = 軽度認知障害、MMSE = Mini-Mental State Examination、MRI = 核磁気共鳴画像、PET = 陽電子放出断層撮影法、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、SAD = 単回漸増投与

a 1施設以上で無作為割り付けされ、1例以上に投与した場合、実施国とした。

b 治験実施計画書（c）までは、ドナネマブ併用群（ドナネマブ＋経口βセクレターゼ阻害薬）に無作為割付けすることとしていた。治験実施計画書（d）への改訂により、併用投与を中止した。ドナネマブ併用群の被験者は盲検性を維持し、経口βセクレターゼ阻害薬を併用投与せずにドナネマブを4週間ごとに静脈内投与することにより本試験を継続することを可とした。

c 治験実施計画書初版では、最初の3回はドナネマブ700 mgを投与する漸増投与法を設定しなかった。治験実施計画書（a）への改訂により漸増投与法を設定した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床開発では、[redacted]種類の *A製剤 及び[redacted]種類の溶液製剤を使用した。溶液製剤は市販予定製剤と同一であり、AACI 試験を含む実施中の複数の臨床試験で使用されている。

*A製剤

プレフォーミュレーション研究及び早期臨床開発における処方設計検討に基づいて、 *A製剤 を開発した。以下の試験で *A製剤 が使用された。

使用した試験	使用された *A製剤 及び容器施栓系
[redacted]試験	ドナネマブ [redacted]mg（[redacted] mL 容量[redacted]入り）
[redacted]試験	ドナネマブ [redacted] mg（[redacted]mL 容量[redacted]入り）
[redacted]試験 [redacted]試験（[redacted]）	ドナネマブ [redacted]mg（[redacted]mL 容量[redacted]入り）

各試験で *A製剤 を[redacted]に、[redacted]投与に適した[redacted]した。

溶液製剤

第[redacted]相[redacted]試験の実施期間中に *A製剤 を溶液製剤に変更した。プレフォーミュレーション研究及び製剤開発経験に基づいて、溶液製剤を開発して最適化した。17.5 mg/mL 濃度の薬液をガラスバイアルに 20 mL 充填した溶液製剤が提供され、実施中の AACI 試験及び AACN 試験で使用されている。

製剤間の差異を最小限にするため、溶液製剤は *A製剤 と同様の[redacted]で、[redacted]及び[redacted]が同一となるよう設計されている。 *A製剤 から溶液製剤に変更した後、規格試験、並びに生化学的特性及び生物物理学的特性試験により、以下のとおり両製剤間の同等性／同質性が示された。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

これらの比較分析評価により、第[redacted]相及び第[redacted]相試験で使用された *A製剤 は、市販予定である第[redacted]相試験でも使用された溶液製剤と同等／同質であり、更にドナネマブは静脈内投与されることから、製剤開発を裏付ける臨床バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は不要と判断された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ドナネマブの臨床薬理プログラムの目的を以下に示した。

- ドナネマブの安全性、PK、及び PD プロファイルを明らかにすること。
- ドナネマブの有効性検証試験及び承認申請のために、安全かつ有効な用法・用量を特定すること。

試験	相	目的
AACC	1	ドナネマブを単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び PK プロファイルを評価すること。
AACD	1b	ドナネマブを単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK、及び PD プロファイルを評価すること。
AACG	2	ドナネマブを最長 72 週間投与したときの安全性及び有効性を評価し、アミロイドプラークの除去により、AD の進行を遅らせられるか否かを評価すること。
AACH （Part B） （Part C）	2	＜Part B＞ ドナネマブの以下を評価すること。 ● 安全性及び忍容性 ● 臨床的進行 ● 脳内アミロイドプラーク沈着 ● 脳容積 ● 末梢血中 PK ● 抗ドナネマブ抗体の発現状況 ＜Part C＞ ドナネマブを 52 週間以上投与されなかった被験者を対象に、PET 検査のバイオマーカーを指標に、認知機能及び日常生活機能に対するドナネマブの長期的な効果を評価すること。
AACI-PC	3	ドナネマブの効果をプラセボと比較して以下について評価すること ● 早期 AD の臨床的進行 ● 脳内アミロイドプラーク沈着 ● 脳内タウ蓄積 ● 安全性及び忍容性 ● 末梢血中 PK ● 抗ドナネマブ抗体の発現状況 ● 領域別の脳容積 ● 血液中バイオマーカー
AACI（安全性補遺）	3	非盲検下でのドナネマブ投与による曝露及び安全性データを収集し、以下を評価すること ● ドナネマブの安全性と忍容性 ● 脳内アミロイドプラーク沈着 ● 末梢血中 PK ● 抗ドナネマブ抗体の発現状況 ● 血液中バイオマーカー

Abbreviations: AD = アルツハイマー病、PC = プラセボ対照、PD = 薬力学、PK = 薬物動態

ドナネマブの臨床薬理評価に関するこれらの試験結果を第 2.7.2 項に示し、本項に概要を示した。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収

ドナネマブを静脈内投与したとき、静脈内持続投与完了時に C_{max} に達する。

ドナネマブ 3 mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 60%であり、t_{max} は約 5 日であった（AACC 試験）。

2.5.3.1.2　分布

ドナネマブを静脈内投与したときの PK は二相性の消失プロファイルを示す。PopPK 解析により推定した典型的な AD 患者での母集団平均 V_1 は 3.36 L（個体間変動 18.7%）、母集団平均 V_2 は 4.83 L（個体間変動 93.9%）であった。

第 1 相試験である AACC 試験及び AACD 試験の脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合は約 0.2%であり、他のモノクローナル抗体と同程度であった（Yu and Watts 2013）。

2.5.3.1.3　代謝及び排泄

ドナネマブはモノクローナル抗体であり、一般的な内因性 IgG と同様に異化経路を介して低分子ペプチドやアミノ酸に分解されることが予想されるため、活性代謝物の生成や代謝阻害、酵素誘導を引き起こさないと考えられる。また、低分子薬物の代謝及び排泄を担う薬物代謝酵素である CYP による代謝を受けず、CYP を介した基質としての薬物間相互作用の影響を受けないと考えられる。

PopPK 解析により推定された体重 72 kg の患者での母集団平均 CL は 0.0255 L/h（個体間変動 24.9%）、体重 72 kg 及び ADA の抗体価の最大値が 1:2560 の患者での $t_{1/2}$ の中央値は 12.1 日であった。

2.5.3.1.4　用量比例性及び時間依存性

ドナネマブ単回投与後の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、10～40 mg/kg の用量範囲でおおむね用量に比例して上昇し、反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、10～20 mg/kg の用量範囲でおおむね用量に比例して上昇した。

ドナネマブ 10～20 mg/kg の用量範囲では、反復投与により PK は変化しなかった。ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週間ごとに投与したときの累積係数（RA）は約 1 であり、ドナネマブの蓄積は認められなかった。ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与したときの蓄積はわずかであり、RA の平均値は 1.26 であった。さらに、10 mg/kg を 2 週間ごと又は 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与したとき、Day 1 及び定常状態（Day 127 又は Day 141）の同一被験者での C_{max} 及び AUC_{τ} は、おおむね類似していた。

2.5.3.1.5　ドナネマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

申請予定の用法・用量でアミロイドプラークの減少及びその他の臨床的アウトカムへ重大な影響を及ぼさなかったことから、検討した内因性要因が曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと判断した（第 2.7.2.3.7 項参照）。

PopPK 解析の結果、体重及び ADA の抗体価がドナネマブの PK に影響を及ぼす要因として最終モデルに組み込まれた。ドナネマブの PK は以下の因子による影響を受けなかった。なお、（ ）内に併合データセット解析の結果を示す。

- 年齢（試験組入れ時 54～88 歳）
- 性別（女性 55.0%）
- 人種（白人 89.9%、アジア人 6.3%、黒人 2.9%、アメリカ先住民又はその他 0.8%）
- Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス（8.1～179.9 mL/分）
- APOE ε4 保有状況（66.4%陽性）

2.5.3.1.5.1　体重

全身クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）、並びに中央及び末梢コンパートメントの分布容積（それぞれ V_1 及び V_2）は、体重を指標としたアロメトリックスケーリングに従うと仮定した（アロメトリック指数は CL 及び Q が 0.8、V_1 及び V_2 が 1）。CL、Q、V_1、及び V_2 はアロメトリック相関に従い、体重により増加する。したがって、高体重の患者ほどクリアランス及び分布容積が大きくなり、一定用量を投与したときの全身曝露量が小さくなると予測されるが、概して、体重が曝露量に及ぼす臨床的影響は小さいと予想される。

体重に基づく投与量から固定用量に変更するシミュレーションによると、$C_{max,ss}$ の平均値がわずかに上昇したが、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ に臨床的に意味のある変化は認められないと予測された。体重に基づく投与量と固定用量の投与による曝露量の個体ごとの分布は類似しており、ドナネマブを固定用量で投与しても問題ないことが示された。

2.5.3.1.5.2　抗薬物抗体

ドナネマブの CL は、ADA の抗体価の上昇に伴い上昇することが示された。PopPK 解析の結果、併合データセット（AACD、AACG、AACH part B 及び C、AACI-PC、並びに AACI 安全性補遺）に含まれた最大抗体価の被験者（1:5242880）では、低抗体価グループ（1:5120 未満）と比較して、CL の中央値が 39%高いと推定された。また、高抗体価グループ（1:20480 超）では低抗体価グループ（1:5120 未満）よりも $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の中央値がそれぞれ 17%及び 31%低いと推定された。ADA の抗体価は $C_{max,ss}$ に大きな影響を及ぼさなかった。

2.5.3.1.5.3　人種及び民族

第 1 相試験（AACC 及び AACD 試験）で、ドナネマブを単回及び反復静脈内投与したときの日本人と非日本人被験者の PK を比較したところ、曝露量は同程度であった。また、第 1 相から第 3 相試験の併合データを用いた PopPK 解析により、ドナネマブの PK に対する民族（日本人又は非日本人）の影響を検討したところ、民族による有意な影響は認められなかった。

2.5.3.2　薬力学的特性

ドナネマブが標的とする PD 作用はアミロイドプラークの減少である。ドナネマブ投与時のアミロイドプラークに対する効果の解析にはアミロイド PET 検査で得られた結果を用いた。

AACG、AACI 試験では、11 センチロイド未満をアミロイドプラーククリアランスの閾値として用いた。AACG 試験及び AACI 試験での被験者のアミロイドプラーク減少によるプラセボへの変更についての詳細は、それぞれ第 2.7.6.4.1 項及び第 2.7.3.2.1.3.3.1.項に示す。AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象に実施した AACD 試験でドナネマブ 10～40 mg/kg を静脈内単回投与又は 10 mg/kg を 2 週間ごともしくは 10～20 mg/kg を 4 週間ごとに静脈内反復投与したとき、florbetapir F18 を用いた PET 検査により測定したアミロイドプラークは用量依存的に減少した（Lowe et al. 2021a)。ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与したとき、他の用法・用量で投与したときと比べ、アミロイドプラークの減少は最も大きく、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）を達成した被験者の割合は最も高かった。ドナネマブを 3 mg/kg 以下の用量で投与したとき、アミロイドプラークは減少しなかった（AACC 試験）（Lowe et al. 2021b）。

なお、アミロイド PET 測定値が 24.1 センチロイド未満（Navitsky et al. 2018）となった場合、アミロイドプラーククリアランスの達成と定義した。24.1 センチロイド未満の場合、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、PET スキャンの視覚的評価での陰性に相当する（Amyvid package insert, 2019)。

AACG 及び AACI 試験の被験者は、以下のいずれかの場合に、盲検状態を保ちながらプラセボ投与に変更された。

- 1 回のアミロイド PET 測定値が 11 センチロイド未満（11 センチロイド未満の値では以降の測定でも 24.1 センチロイドを超える可能性が低いため）
- 連続 2 回の測定で 11 センチロイド以上、25 センチロイド未満

2.5.3.3　曝露-反応関係

2.5.3.3.1　アミロイドプラーク

ドナネマブ投与時のアミロイド PET 検査による測定値を用いてアミロイドプラークに関する曝露-反応モデルを構築した。血清中ドナネマブ濃度が閾値である 15.2 μg/mL（95% CI：8.54、18.0）より高い濃度を維持する場合にアミロイドプラークの減少効果が期待されると推定された。共変量解析では、アミロイドプラークの減少に統計学的に有意な影響を及ぼす因子は確認されなかった（ADA の有無、抗体価、及び APOE ε4 保有状況を含む）。被験者の多くは 1400 mg を 4 週間ごとに投与する投与間隔中、閾値（15.2 μg/mL）を上回る血清中ドナネマブ濃度を維持していたと考えられる。

曝露-反応モデルを用いたシミュレーションでドナネマブ投与完了後のアミロイドプラークの再蓄積について検討した（Shcherbinin et al, 2022; Gueorguieva et.al, 2023）。アミロイドプラークの再蓄積速度（中央値、95% CI）は 2.80（2.16, 3.11）センチロイド／年と推定され、これはアミロイド蓄積モデル研究（Jagust et al. 2021）による自然なアミロイド蓄積速度は約 3.3 センチロイド／年との報告と矛盾のないものであった。シミュレーションの結果、アミロイドプラークが除去された後は、ドナネマブ投与を終了しても、アミロイドの再蓄積にほとんど影響がないことが示唆された。これは、ドナネマブ投与によって一旦除去されたアミロイドプラークの再蓄積の速度が非常に遅いことに起因していると考えられる。

2.5.3.3.2　血漿中 P-tau217 濃度

ドナネマブが血漿中 P-tau217 濃度に及ぼす影響を検討した。プラセボと比較してドナネマブの投与により、P-tau217 の生成速度が低下し、その結果、血漿中 P-tau217 濃度が有意に低下した。

ベースラインの血漿中 P-tau217 濃度とベースラインのタウ PET SUVr（PERSI 参照領域に基づく）との間に統計学的に有意な関連が確認され、血漿中 P-tau217 濃度が高いほどタウ SUVr の値が高かった。

2.5.3.3.3　曝露と有効性の関係

iADRS 及び CDR-SB に対するドナネマブの効果を評価するために疾患進行モデルを構築した。全体集団（タウ蓄積が軽度から中等度の集団及び高度の集団）及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団でのいずれでも、疾患進行速度に対する明確なドナネマブ投与の効果（ドナネマブ対プラセボ）が示された。

全体集団では、iADRS によって評価された疾患進行速度を 29.3%（$p<0.001$）、CDR-SB によって評価された疾患進行速度を 31.7%（$p<0.001$）抑制した。タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、ドナネマブ投与により iADRS によって評価された疾患進行速度を 33.2%抑制し（$p<0.001$）、CDR-SB によって評価された疾患進行速度を 36.3%抑制した（$p<0.001$）。

ベースラインでのタウ蓄積の程度によらず、ドナネマブ投与による疾患進行速度の抑制が認められ、タウ蓄積が軽度から中等度の集団ではより抑制すると推定された。したがって、早期に投与を開始することでより多くの利益が得られると考えられる。

アミロイドプラークが除去された後は、ドナネマブ投与を完了しても、iADRS 及び CDR-SB の変化にほとんど影響がないことが示唆された。これは、ドナネマブ投与によって一旦除去されたアミロイドプラークの再蓄積の速度が非常に遅いことに起因していると考えられる。

iADRS 及び CDR-SB の疾患進行モデルで ADA 抗体価の影響を検討したが、統計学的に有意な共変量ではなかった。

2.5.3.3.4　曝露と安全性の関係（ARIA 関連事象）

ARIA-E（MRI 又は TEAE クラスター）の発現には明らかなドナネマブ投与との関連性が見られ、ドナネマブ投与、APOE ε4 遺伝子型、$C_{av,ss}$、ベースラインでの微小出血の数、経過時間が ARIA-E 発現（ARIA-E に対するハザード）に影響すると推定された。

ARIA-E に対するハザードは APOE ε4 遺伝子型によって異なった。24 週目までの時点での予測は以下のとおりであった。

- APOE ε4 非保有者と比較して、ヘテロ接合体 APOE ε4 保有者では ARIA-E に対するハザードは 1.8 倍高い。
- APOE ε4 非保有者と比較して、ホモ接合体 APOE ε4 保有者では ARIA-E に対するハザードは 3.9 倍高い。
- ヘテロ接合体 APOE ε4 保有者と比較して、ホモ接合体 APOE ε4 保有者では ARIA-E に対するハザードは 2.1 倍高い。

ベースラインでの微小出血の数は、ARIA-E に対するハザードの有意な共変量であった。ARIA-E に対するハザードは、微小出血の数の増加に伴い高くなると推定された（ベースラインの微小出血 4 個までを評価）。

ドナネマブの曝露量に関するパラメータのうち、$C_{av,ss}$ は、ARIA-E に対するハザードの有意な共変量であった。$C_{av,ss}$ が高い被験者は ARIA-E に対するハザードが高いと推定された。$C_{av,ss}$ が中央値の被験者（52.1 μg/mL）と比較して、$C_{av,ss}$ が最も高い被験者（233 μg/mL）では ARIA-E に対するハザードが 1.2 倍高いと推定された。

ARIA-E の発現リスクは年齢、AD の症状発現からの時間、AD の診断からの時間、ベースライン MMSE、臨床試験期間中の抗血栓薬投与、白質疾患、性別、ベースライン C 反応性タンパク質、ADA の抗体価、ベースラインのアミロイドプラーク、プラーク除去の初速度、ベースラインの脳表ヘモジデリン沈着、ベースラインのタウ蓄積量、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{trough,ss}$ の影響を受けないことが示唆された。

免疫原性は PK に対する有意な共変量であった。ARIA-E に対するパラメトリック生存時間モデルでは $C_{av,ss}$ が共変量として組み込まれており、免疫原性は更なる有意な共変量ではなかった。

2.5.3.4　免疫原性

AACG 及び AACI 試験の Placebo-controlled（Dona-PC）解析セット（第 2.7.2.4.3.1 項）から得られた免疫原性の結果を本項に示す。Immunogenicity Modified All Donanemab 解析セットの結果は Dona-PC 解析セットの結果と同様であった（ISI［第 5.3.5.3.2 項］参照）。各解析セットの定義については第 2.7.2.4.2.2.1 項参照。いくつかの PK/PD 解析では、PK/PD 解析セットも使用された（PopPK Report［第 5.3.3.5.2 項］参照）。

Dona-PC 解析セットで、ドナネマブを投与された被験者の TE-ADA の発現割合は 88.1%（812/922 例）であった。TE-ADA 陽性被験者それぞれの ADA の抗体価の最大値は 1:10～1:5242880（中央値 1:5120）であり、88.1%（812/922 例）が NAb 陽性であった。

2.5.3.4.1　免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

免疫原性が薬物動態に及ぼす影響については第 2.5.3.1.5.2 項に示したとおり。

2.5.3.4.2　免疫原性が薬力学に及ぼす影響

ADA の最大抗体価により 3 つのグループに分け、アミロイドプラーク減少に及ぼす ADA 抗体価の影響を反復測定モデルで評価した。高抗体価グループでアミロイドプラーク減少の程度は小さかったものの、すべての抗体価グループでプラセボ群と比較して統計学的に有意なアミロイドプラークの減少が認められた。

曝露-反応モデル（第 2.5.3.3.1 項）及び反復測定モデルの結果から、ADA の抗体価に関係なくドナネマブ投与によるアミロイドプラークの減少が示された。

2.5.3.4.3　免疫原性が有効性に及ぼす効果

疾患進行モデルを用いた解析で、疾患進行速度に対する因子として ADA の抗体価を評価した。iADRS 及び CDR-SB のいずれの疾患進行モデルでも、ADA の抗体価は疾患進行速度の有意な共変量ではなかった。

iADRS 及び CDR-SB に対する ADA の抗体価の影響を評価する反復測定モデルでは、ADA の存在とドナネマブの臨床効果との関連は認められなかった。

iADRS 及び CDR-SB の疾患進行モデル及び反復測定モデルの結果から、ADA の存在及び ADA の抗体価はドナネマブの臨床効果に影響がないことが示された。この結果は、ADA 抗体価グループ別のアミロイドプラークの統計学的に有意な減少と一貫していた。

2.5.3.4.4　免疫原性が安全性に及ぼす影響

IRR を認めたほぼすべての被験者が ADA 陽性であり、56.1%の最大抗体価は高抗体価グループ（>1:20480）に分類された（全体の約 14%に相当）。高抗体価グループで IRR を認めた割合が高かったものの、その大半（約 67%）の被験者においては IRR の報告がなかった。即時型過敏症事象を発現した被験者では、抗体価グループとその事象が重篤又は重度であった被験者の割合との間に明確な関係は認められなかった。なお、報告された少数のアナフィラキシー事象でも、ADA 抗体価とアナフィラキシー反応との明らかな関連は認められなかった。

ARIA-E のリスクに対する免疫原性の統計学的に有意な影響は認められなかった。

2.5.3.4.5　要約

ADA の有無及び抗体価とドナネマブの有効性に関連性は認められなかった。

全体として、ドナネマブの安全性に ADA が及ぼす影響については、一般的に重症度が軽度から中等度である IRR は高抗体価のグループでより頻繁に発現することが示唆された。

ドナネマブの臨床研究で観察された TE-ADA の高い発現割合は、臨床概要で評価されたドナネマブの全体的なベネフィットとリスクのバランスに影響を与える懸念はないと考える。

なお、日本人集団での ADA の発現割合、抗体価、及び動態については全体集団と同様であった。PopPK 解析により民族が PK における共変量でなかったことから、免疫原性が有効性や安全性に与える影響に日本人集団と全体集団で大きな違いはないと考える。

詳細は第 2.7.2 項、第 5.3.5.3.2 項、及び第 5.3.3.5.2 項を参照。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請では、早期 AD 患者を対象とした以下の 4 試験を有効性の評価に用いた。

- 国際共同第 1 相試験 2 試験（AACC 試験及び AACD 試験）
- 海外第 2 相試験 1 試験（AACG 試験）
- 国際共同第 3 相試験 1 試験（AACI 試験［二重盲検投与期間］）

また、海外第 3 相 AACN 試験を参考資料とした。

本項では主要な臨床的有効性の評価対象である AACI 試験の結果の概要を主に示し、再現性を確認するために適切な場合は第 2 相 AACG 試験の結果と比較した。AACC 試験と AACD 試験での利用可能なバイオマーカーの結果の概要は第 2.7.3.3.2.2.1.1.1 項に示した。AACN 試験の要約は第 2.7.6.6 項に示す。

2.5.4.1 試験デザインの概要

AACI 試験の主要目的は、以下の 2 つの主要解析対象集団で、ドナネマブの静脈内投与は iADRS を指標とした評価でプラセボと比較して疾患進行を抑制するという仮説を検証することであった。

- タウ蓄積が軽度から中等度の集団
- タウ蓄積が軽度から中等度の集団と高度の集団を統合した全体集団

ドナネマブの臨床開発プログラムでは治療効果を特徴づけるために以下の 2 点が考慮された。

- 幅広い早期 AD 患者を対象とするため、被験者のアミロイド病理が確認された被験者を、タウ蓄積の程度により層別化した。
- 十分なアミロイドプラーククリアランスに基づく治療完了の機会を設定した（第 2.7.3.1.1.1.2 項）。

AACI 試験（二重盲検投与期）及び AACG 試験の主要な試験デザインを表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 AACI 試験（二重盲検投与期間）及び AACG 試験の主要な試験デザイン

試験	第 3 相 AACI 試験	第 2 相 AACG 試験
対象被験者	60 歳以上 85 歳以下の早期 AD 患者 MMSE スコア 20～28 PET 検査でアミロイドプラーク沈着が確認された患者	60 歳以上 85 歳以下の早期 AD 患者 MMSE スコア 20～28 PET 検査でアミロイドプラーク沈着が確認された患者
	タウ蓄積が軽度から中等度の患者及び高度の患者	タウ蓄積が軽度から中等度の患者
無作為化及び用法・用量	無作為化例数：1736 例	無作為化例数：272 例
	1：1（ドナネマブ群：プラセボ群）	1：1（ドナネマブ群：プラセボ群）
	4 週間間隔で静脈内投与 最初の 3 回はドナネマブ 700 mg、以降はドナネマブ 1400 mg	4 週間間隔で静脈内投与 最初の 3 回はドナネマブ 700 mg、以降はドナネマブ 1400 mg
	最長 72 週間静脈内投与	最長 72 週間静脈内投与
	十分なアミロイドプラーク減少が認められた場合は、プラセボに減量	十分なアミロイドプラーク減少が認められた場合は、基準に従って 1400 mg から 700 mg 又はプラセボに減量
主要評価項目	iADRS	iADRS

試験	第 3 相 AACI 試験	第 2 相 AACG 試験
実施国	米国、カナダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国、日本	米国、カナダ

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; PET = positron emission tomography; MMSE = Mini-Mental State Examination.

2.5.4.2 試験対象集団

疾患病理及び臨床病期

AACI 及び AACG 試験は、PET 検査でアミロイドプラーク沈着が認められる早期 AD（MMSE スコアが 20～28 の AD による MCI 及び AD による軽度認知症）を有する 60～85 歳の女性及び男性患者を対象とした。両試験ともにアミロイドプラーク沈着に関する基準は 37 センチロイド以上であった。

AACI 試験はドナネマブの投与対象となる患者集団を代表する、世界中の幅広い早期 AD を有する被験者を対象とした。AACG 試験ではアミロイドプラーク沈着が認められるタウ蓄積が軽度から中等度の集団のみを対象としたが、AACI 試験ではアミロイドプラーク沈着が認められるタウ蓄積が高度の集団も対象に含めた。タウ蓄積が高度の被験者は、病理学的な病期がより進行した段階にあり、合併症のリスクが高く、治療がより困難であると考えられる。ドナネマブの臨床試験において、タウ蓄積が高度の集団を対象として明確に含んでいる点は、近年の AD の臨床治験の中でも独特であり、通常タウ蓄積が高度の患者が占める割合は少ないと考えられる早期 AD の患者を幅広く対象としていることにつながっていると考えられる。タウ蓄積を有しない又は極めて軽度の患者については、予測される疾患の進行速度から、試験期間の 18 ヵ月以内でドナネマブの効果に対する適切な評価を行うことが困難であると考えられたことから、本試験の対象とはしなかった。

AACI 試験では、PET 検査で測定したベースラインでのタウ蓄積量は、SUVr 値と視覚読影を使って、以下のように定義した。

- 軽度から中等度のタウ蓄積
  - SUVr 1.10 以上 1.46 以下でタウ蓄積パターンが中等度の AD［AD+］と一致する患者
  - SUVr 1.46 以下でタウ蓄積パターンが進行した AD［AD++］と一致する患者
- 高度のタウ蓄積
  - SUVr 1.46 超でタウ蓄積パターンが中等度［AD+］又は進行した AD［AD++］と一致する患者

AACI 試験（二重盲検投与期間）の主要な解析は、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団を対象としてそれぞれ実施した。

また、AACG 試験では、PET 検査で測定したベースラインでのタウ蓄積量は SUVr 値と視覚読影に基づき以下の患者を対象とした。

- SUVr 1.10 以上 1.46 以下の患者
- SUVr 1.10 未満でタウ蓄積パターンが進行した AD と一致する患者

AACI 及び AACG 試験では、ベースライン時に中央測定機関で読影された MRI で以下の所見が認められた患者は試験の対象から除外された。

- ARIA-E
- 脳微小出血が 5 個以上
- 脳表ヘモジデリン沈着が 2 ヵ所以上
- 脳出血（1 cm 超）
- 重度の白質病変

治験薬の投与

AACI 試験及び AACG 試験での治験薬の投与方法は以下のとおりであった。

- タウ蓄積量で層別（軽度から中等度、高度）し（AACI 試験のみ）、ドナネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。
- ドナネマブ（最初の 3 回はドナネマブ 700 mg、以降はドナネマブ 1400 mg）又はプラセボを 4 週間ごとに静脈内投与

AACI 及び AACG 試験では、以下に示す事前に規定したアミロイド PET の基準に基づいて、盲検下でドナネマブ投与からプラセボ投与に切り替えることとした。

- いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満（以降の測定でも 24.1 センチロイドを超える可能性が低いため）
- 連続する 2 回の測定で 11 センチロイド以上 25 センチロイド未満

AACG 試験ではアミロイド PET の結果に基づいて用量を 700 mg に減量することとした。AACI 試験では、AACG 試験とは異なり、アミロイド PET の結果に基づいて用量を 700 mg に減量することは許容しなかった。

併用療法

AACI 試験では AD に対する薬剤の継続使用は可とし、AD の標準治療を開始することも認めた。AD に対する併用薬及び他の認知機能に影響を及ぼす可能性のある併用薬は、外用薬、頓用薬、及び中止した薬剤を除き、無作為化前の約 30 日間に当該薬剤の用量を変更していないこととした。

2.5.4.3 有効性評価項目とその解析方法

2.5.4.3.1 主な臨床評価項目

AACI 試験では、主な臨床評価項目について、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団の両集団を対象として評価した。

iADRS

AACI 及び AACG 試験では、有効性の主要評価項目には iADRS を採用した。iADRS は、ADAS-Cog$_{13}$ 及び ADCS-iADL の評価項目から構成される認知機能と日常活動機能の複合的評価尺度であり、AD の全般的重症度の評価指標を単一のサマリースコアとして提示する。iADRS は、

AD による MCI から AD による中等度の認知症までの臨床的進行、並びに AD による MCI 及び AD による軽度認知症に対する治療効果を捉えることができる（Mintun et al. 2021）。

iADRS はバリデーション済みであり（Wessels et al. 2015, 2018）、その統計的特性が示されている。iADRS について、臨床的に意義のある最小の差（MCID：minimal clinically important difference）の推定値が定義されており（Wessels et al. 2022b）、介護者の負担や QOL など疾患に対する意味のあるアウトカムとの関連性も示されている（Wessels et al. 2022a）。

iADRS の詳細は第 2.7.3.1.1.1.3.1.1 項に示す。また、iADRS の心理測定特性及びバリデーションの詳細は Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale Evidence Dossier（第 5.3.5.3.7 項）に示す。

主な副次的臨床評価項目

AACI 及び AACG 試験では、副次的評価項目の評価に評価者が実施する以下の評価尺度を用いた。

- CDR-SB：認知機能及び日常生活機能の評価
- ADAS-Cog13：AD で最も典型的に障害を受ける認知機能領域の評価
- ADCS-iADL：手段的日常生活動作能力の評価
- CDR-GS：臨床病期分類ツール

これらの臨床評価項目はいずれも AD による認知症に関連する認知機能及び日常生活機能の指標として確立されており、早期 AD を有する集団での適切な評価であると考えられている。

臨床的な意義を示すその他の重要な臨床評価項目

治療効果を解釈する上で、評価尺度の群間差では困難な場合があるため、治療効果を定量化する目的で時間に基づく解析を用いた。特に、治療によって疾患の経時変化を変えることが期待される場合、時間に基づく解析を利用することで、結果をより分かりやすい方法で説明できる可能性がある（Dickson et al. 2023）。

AACI 試験で行った、臨床的ベネフィットを理解するうえで重要と考えられる時間に基づく解析は以下のとおりである。

- 疾患進行の遅延時間：疾患が進行する時間を推定するための、iADRS 及び CDR-SB の繰り返し測定による Time-PMRM モデル（time-progression model、PMRM; Raket et al. 2022）
- 臨床的悪化までの時間：以下の項目を用いて、臨床的に意義のある最小変化が認められるまでの時間を検討した。
  - CDR-GS：
    - ベースラインからの増加
  - iADRS（Wessels et al. 2022a）：
    - スクリーニング時の臨床状態を MCI（スクリーニング時の MMSE スコアが 27 以上）と診断された被験者の場合、ベースラインから 5 ポイント以上の低下
    - スクリーニング時の臨床状態を軽度 AD（スクリーニング時の MMSE スコアが 20～26）と診断された被験者の場合、ベースラインから 9 ポイントの低下
  - CDR-SB：

- スクリーニング時の臨床状態を MCI（スクリーニング時の MMSE スコアが 27 以上）と診断された被験者の場合、ベースラインから 1 ポイント以上の上昇
- スクリーニング時の臨床状態を軽度 AD（スクリーニング時の MMSE スコアが 20～26）と診断された被験者の場合、ベースラインから 2 ポイントの上昇

- 投与後 1 年の時点で、疾患進行が認められない（非進行）確率：投与 52 週時の CDR-SB スコアのベースラインからの変化量が 0 以下となり、疾患進行が認められない確率

これらの解析に関する詳細は AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.1.4 に記載した。

2.5.4.3.2 主なバイオマーカー評価項目

AACI 試験は AACG 試験で示されたバイオマーカーに対する効果を確認するためにデザインされた。主なバイオマーカー評価項目は、作用機序を裏付け、用量決定に重要な測定項目で構成された。

- アミロイド PET
- 血漿中 P-tau 217

脳内アミロイドプラークの減少は、臨床的有効性を合理的に予測できるサロゲートエンドポイントと考えられる。アミロイドプラーク減少の経時変化及び持続可能性を評価するために、以下に示す項目を PET 検査を用い、プラセボと比較して評価した。

- アミロイドプラーク沈着のベースラインから投与 76 週時の変化量
- アミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満と定義）

血漿中 P-tau217 は血液で測定可能なバイオマーカーであり、AD 病理の下流を表す。アミロイドプラーク沈着及びタウ蓄積に関連しており、血漿中バイオマーカーの中で AD 病理の存在を最も正確に予測することが示されている（Salvadó et al. 2023）。プラセボに対するドナネマブの効果を評価する項目として、P-tau217 のベースラインからの変化を含めた。

バイオマーカー評価項目に関する詳細は第 2.7.3.1.1.1.3.2 項に示す。

2.5.4.3.3 統計解析手法

AACI 試験では有効性評価項目を解析する主要な統計解析手法として NCS2 モデルを用いた。また、CDR-SB の主要な統計解析手法として MMRM を用いた。

両側有意水準を 0.05 に制御するためにグラフィカルアプローチによる検定手順を用いた。統計解析計画書に事前に規定した Bretz のグラフィカルアプローチ（Bretz et al. 2009, 2011）による検定手順に従い、全体の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に強く制御して、主要評価項目及び主な副次評価項目での仮説を検定した（図 2.7.3.1-1）。

AACI 試験での主要評価項目及び副次的な臨床評価項目の事前に規定した解析には、臨床的進行率をドナネマブ群とプラセボ群で比較するために NCS2 モデルを用いた。また、有効性成績の頑健性を評価するための探索的な解析として MMRM 及び DPM を使用した。これらの解析モデ

ルはそれぞれ特有の仮定に基づいており、投与群ごとの疾患進行をより適切に特徴づけることを可能にする。

AACI 試験の統計解析手法の詳細は第 2.7.3.1.1.1.5 項に示す。

AACG 試験では MMRM が連続変数の有効性の評価項目を解析する主要な統計手法であった。

2.5.4.4 有効性の結果

本項では AACI 試験（二重盲検投与期）の有効性の結果を中心として示し、関連する AACG 試験の結果と比較する。

2.5.4.4.1 試験対象集団

被験者の内訳

AACI 試験で試験又は治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.5.4-2）。投与群間で統計学的な有意差が認められた試験中止又は治験薬の投与中止の理由は有害事象のみであった（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.2）。有害事象のために試験中止又は治験薬の投与を中止した被験者の詳細を 2.5.5.4.3 項に示す。

AACI 試験で試験又は投与を中止した被験者の割合は、AACG 試験と比較して数値的に低かった。この原因として AACI 試験には試験実施期間中に継続投与期間が設定されたこと、又は AACI 試験の方が治験実施計画書で規定された ARIA に関連する投与制限が少ないことが可能性として考えられた。

詳細を第 2.7.3.3.1.1 項に示す。

表 2.5.4-2 試験及び治験薬投与の中止（AACI 試験、AACG 試験）

	Study AACI		Study AACG	
	Donanemab (N=860)	Placebo (N=876)	Donanemab[a] (N=131)	Placebo (N=125[b])
Study Discontinuations				
n (%)	231 (26.9)	173 (19.7)	37 (28.2)	32 (25.6)
Difference from placebo	p<.001	ー	p=.674	ー
Treatment Discontinuations				
n (%)	252 (29.3)	176 (20.1)	49 (37.4)	34 (27.2)
Difference from placebo	p<.001	ー	p=.085	ー

Abbreviations: N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category.
a Includes Donanemab-Monotherapy group participants only; excludes Donanemab-Combination group participants (n=15).
b One participant randomly assigned to the placebo group in Study AACG did not receive the study drug and, therefore, is not represented in the safety population.

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

両試験の被験者の人口統計学的特性は全体的に類似しており、疾患特性はドナネマブ投与の対象となる患者集団を反映していた。

AACI 試験の全体集団の被験者の平均年齢は 73 歳であったが、広範囲に広がっていた。AACI 及び AACG 試験の年齢層は、アミロイドプラーク減少効果を有する他の抗 AD 薬の第 3 相試験の被験者より高かった（Budd Haeberlein et al. 2022; van Dyck et al. 2023）。

ベースラインでの疾患の重症度

AACI 試験では AACG 試験より試験対象集団を拡大したため、AACI 試験の有効性は以下に示す事前に規定した 2 つの集団を対象としてそれぞれ評価した。

- 全体集団
- タウ蓄積が軽度から中等度の集団：AACG 試験の被験者集団と同じ集団

AACI 試験でのスクリーニング時に無作為化された被験者の内訳は以下のとおりであった。

- タウ蓄積が軽度から中等度の被験者：68%
- タウ蓄積が高度の被験者：32%

APOE ε4 保有者の割合は約 70%であった。スクリーニング時の MMSE スコアが 27 以上（AD による MCI とみなす）であった被験者は約 16%、MMSE スコアが 20～26（AD による軽度認知症とみなす）であった被験者は約 84%であった。

ドナネマブの臨床プログラムでのベースラインの人口統計学的特性及び疾患重症度を、アミロイドプラーク減少効果を有する他の抗 AD 薬の臨床試験の報告（Bateman et al. 2022; Budd Haeberlein et al. 2022; van Dyck et al. 2023）と比較すると、AACI 試験のタウ蓄積が軽度から中等度の集団であっても、他の AD 薬のこれまでの報告と比べて最も年齢が高く、最も重症度が高かった。AACI 試験の全体集団はさらにタウ蓄積が高度の集団を含むことから、さらに疾患重症度の高い集団であると言える。

2.5.4.4.2　臨床的有効性の結果

主な評価項目には AD による認知症に関連する行動症状等の臨床症状の評価として確立された指標が含まれており、早期 AD を有する集団での適切な評価である。AACI 試験では、すべての重要な評価項目は全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団を対象として解析した。

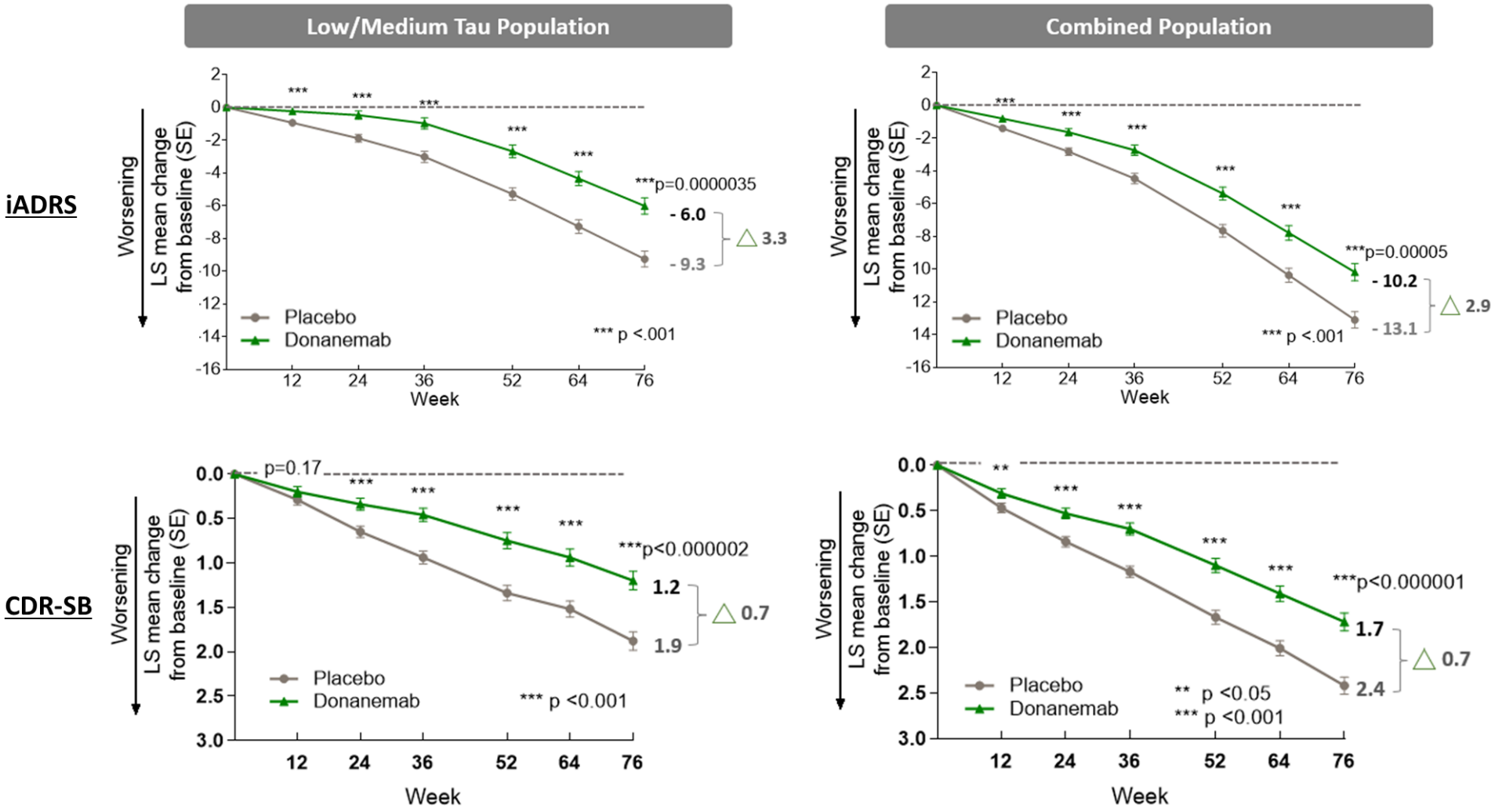
主要評価項目及び副次的臨床評価項目の解析

AACI 試験でドナネマブは、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時の変化量を指標としたとき、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある疾患進行の抑制を示し、試験の主要目的を達成した（図 2.5.4-1）。投与群間に差異が認められた最も早い評価時点は、いずれの集団でも投与 12 週時であった。

CDR-SB を指標とした評価でも同様の結果が得られた（図 2.5.4-1）。

認知機能及び日常生活機能の低下を評価するすべての副次的臨床評価項目で、ドナネマブ群ではプラセボ群と比較して頑健かつ一貫した臨床的に意味のある進行抑制が認められた。この効果はいずれの集団でも、複数の統計モデルを通じて一貫していた。いずれの評価項目でも全体集団と比較してタウ蓄積が軽度から中等度の集団で高い有効性が認められたことから、AD 病理があまり進行していない被験者はより早期に治療が開始され、より高い治療効果が得られることが示唆された。

主要評価項目及び副次的臨床評価項目の結果の詳細は第 2.7.3.2.1.3.1 項に示す。



Abbreviations: CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; SE = standard error.
Note: いずれも投与 76 週時の変化量を多重性調整項目とした

図 2.5.4-1　iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの変化量の解析（AACI 試験二重盲検投与期間）

臨床的な意義を示すその他の重要な臨床評価項目：時間に基づく解析

疾患進行の遅延時間

ドナネマブ投与による疾患進行遅延時間を推定するため、AACI 試験二重盲検投与期のデータを用いて時間に基づく解析を実施した。タウ蓄積が軽度から中等度の集団でのドナネマブ群での投与 76 週時の疾患進行の遅延時間は以下のとおりであった。

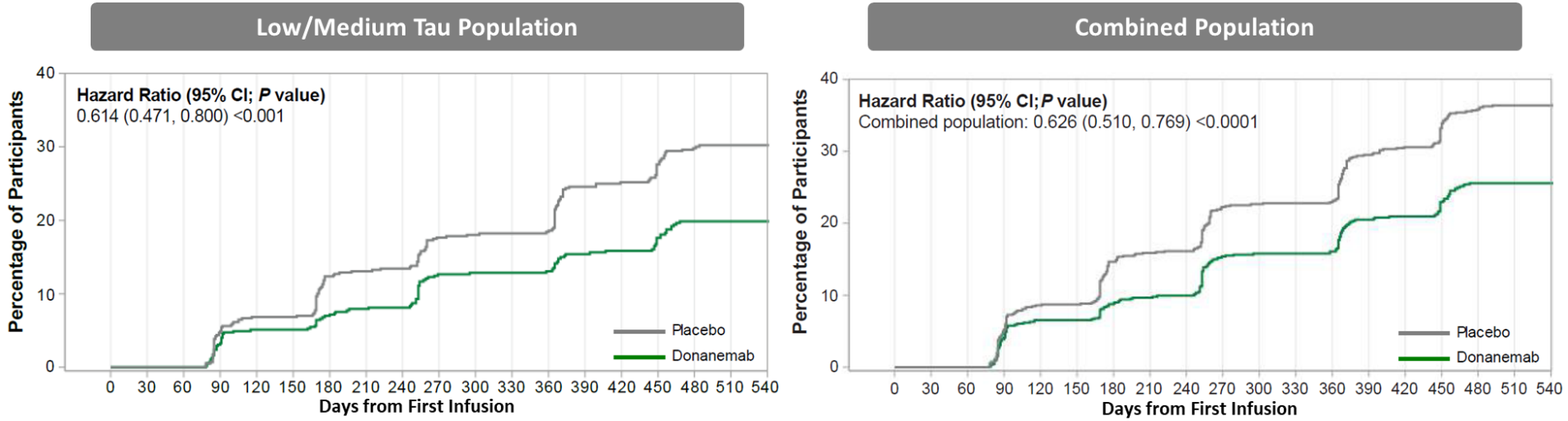
- iADRS を指標とした疾患進行の遅延時間は 4.4 ヵ月
- CDR-SB を指標とした疾患進行の遅延時間は 7.5 ヵ月

臨床的悪化までの時間

投与 76 週時までの CDR-GS を指標とした次の段階への疾患進行の抑制効果の評価で、ドナネマブはプラセボと比較して全体集団で 37%（HR：0.626）、タウ蓄積が軽度から中等度の集団で 39%（HR：0.614）抑制した（図 2.5.4-2）。

同様にドナネマブ群の被験者では、以下に示す通りプラセボ群と比較して大幅な疾患進行リスクの低下が認められた。

- CDR-SB（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.38 及び Table AACI.8.39）
  - 全体集団で疾患進行リスクを 38%（HR：0.62）低下
  - タウ蓄積が軽度から中等度の集団で疾患進行リスクを 40%（HR：0.60）低下
- iADRS（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.40 及び Table AACI.8.41）
  - 全体集団で疾患進行リスクを 30%（HR：0.70）低下
  - タウ蓄積が軽度から中等度の集団で疾患進行リスクを 36%（HR：0.64）低下



Abbreviations: CDR-G = Clinical Dementia Rating Scale – Global Score; CI = confidence interval.

図 2.5.4-2　CDR-GS を指標とした疾患進行の累積割合（AACI 試験二重盲検投与期間）

投与後 1 年の時点で、疾患進行が認められない（非進行）確率

ドナネマブ治療によるベネフィットの更なる評価のため非進行の確率を評価した。非進行の定義は、各来院時の CDR-SB スコアのベースラインからの変化量が 0 以下である被験者とした。

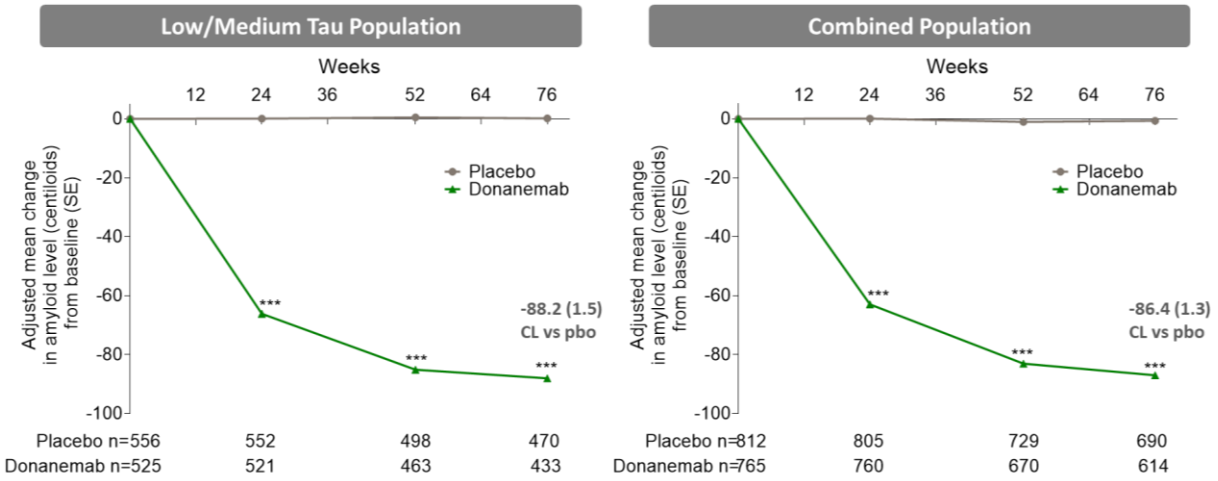
投与 52 週時の結果は以下のとおりであった（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Figure AACI.5.11）。

- 全体集団での投与 52 週時のドナネマブ群及びプラセボ群の非進行の確率の推定値はそれぞれ 36%及び 23%であった。
- タウ蓄積が軽度から中等度の集団での投与 52 週時のドナネマブ群及びプラセボ群の非進行の確率の推定値は 47%及び 29%であった。

2.5.4.4.3　主なバイオマーカーの結果

主なバイオマーカーの結果はドナネマブの作用機序を支持し、臨床評価項目の頑健で良好な結果と関連した。バイオマーカーの変動、すなわちアミロイド PET 検査又は血漿中 P-tau217 の変動は、疾患病理の変化を示すため及び用量決定のために重要である。

AACI 試験では、florbetapir F18 又は florbetaben F18 を用いた PET 検査でアミロイドプラーク沈着を測定した。florbetapir F18 を用いた PET 検査によるセンチロイド値及び SUVr を表 2.7.3.3-4 に示す。いずれの被験者集団でも、アミロイド PET 検査により測定したアミロイドプラーク沈着のベースラインから投与 76 週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった（図 2.5.4-3）。



Abbreviations: CL = Centiloid; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants; Pbo = placebo; SE = standard error.
*** p<.0001.
Note: いずれも投与 76 週時の変化量を多重性調整項目とした

図 2.5.4-3　ベースラインからのアミロイドプラーク沈着（センチロイド）の変化（AACI 試験二重盲検投与期間、MMRM）

血漿中 P-tau217

AACI 試験では、対数変換した P-tau217 のベースラインから投与 76 週時までの変化量は、全体集団のドナネマブ群で 35%の減少、プラセボ群で 8%の増加が認められた。同様にタウ蓄積が軽度から中等度の集団のドナネマブ群で 39%の減少、プラセボ群で 8%の増加が認められた。これらのことから、ドナネマブは AD 患者で通常認められる P-tau217 の増加を逆転させることが可能であることが示唆され、AACG 試験の結果と一貫していた（Table APP.2.7.3.6.1.82）。P-tau217 のベースラインからの変化量の経時変化で、ドナネマブ群とプラセボ群の差異は投与 12 週時から認められた（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Figure AACI.5.14）。このドナネマブ投与の効果は、脳内タウ蓄積の減少と神経細胞のストレス又は損傷減少を反映するとともに、投与を行わない場合に観察される末梢へのタウの漏出を説明できる可能性がある。

2.5.4.4.4　バイオマーカーの変動と臨床的進行抑制の関連性

アミロイドプラークを減少させる抗体では、アミロイドクリアランスが下流の病理に影響を与え、臨床的転帰に重要な影響を与えることを示す証拠が蓄積されつつある。ソラネズマブ（遺伝子組換え）、ガンテネルマブ（遺伝子組換え）、及び bapineuzemab などの過去に評価されたアミロイドを標的とする薬剤は、アミロイドプラーク減少が不十分であり、臨床的ベネフィットはない又は中程度であった（Doody et al. 2014; Salloway et al. 2014; Ostrowitzki et al. 2017; Honig et al. 2018）。レカネマブ、アデュカヌマブ、ドナネマブなどの新しい薬剤は、より早くかつ大きな脳内アミロイドプラーク減少を示した（Budd Haeberlein et al. 2021; Mintun et al. 2021; Swanson et al. 2021; Budd Haeberlein et al. 2022）。

ガンテネルマブ、レカネマブ、アデュカヌマブ、及びドナネマブの最近の臨床試験（ドナネマブは第 2 相 AACG 試験まで）で認められたアミロイドプラーク減少と臨床的転帰の関係を検討した報告（Perneczky et al. 2023）では、試験終了時のアミロイドプラーク減少が大きいほど臨床的転帰が良好であることが示唆された。AACI 試験で、ドナネマブ投与により迅速かつ大量のアミロイドプラーク除去が達成され、プラセボ群と比べて大幅な疾患進行の抑制が認められたことは、これらの報告にも合致する。

2.5.4.5　治療完了を支持する結果

AACI 試験では以下に示すドナネマブの投与完了を支持する臨床成績が得られた。

アミロイドプラーククリアランスに基づく治療完了

ドナネマブ群の被験者は、投与 24、52、及び 76 週時にアミロイド PET を行い、事前に規定したアミロイドプラークレベルに基づいてドナネマブ投与からプラセボ投与に変更した。アミロイドプラークが除去されていること（アミロイドプラーククリアランス）を正確に確認するため、本試験では、投与完了について定量的な基準を設けた。

ドナネマブ群の被験者の大部分は、投与 76 週時までにプラセボ投与への切り替え基準に該当し、ドナネマブ投与を完了した（表 2.7.3.2-4）。

アミロイドプラーククリアランス

実臨床ではアミロイドプラーククリアランスが達成された場合にドナネマブ投与を完了することを想定して試験を実施した。臨床試験ではアミロイドプラーククリアランスはアミロイド PET 検査で確認されたアミロイドプラークが 24.1 センチロイド未満と定義された。これはアミロイド PET 検査の視覚的評価におけるアミロイド陰性に相当する（Amyvid package insert, 2019; Navitsky et al. 2018）。

AACI 試験では全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれの集団でも、投与 76 週時までにアミロイドプラーククリアランスを達成したドナネマブ群の被験者は 4 分の 3 以上であった（表 2.5.4-3）。投与 24 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ドナネマブ群の被験者の割合は、全体集団でそれぞれ 29.7%及び 76.4%、タウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団でそれぞれ 34.2%及び 80.1%であり、被験者集団間で一貫していた。

表 2.5.4-3 アミロイドプラーククリアランス [a] を達成したドナネマブ群の被験者の割合（AACI 試験二重盲検投与期）

	Week 24	Week 52	Week 76
Low/Medium Tau Population, % (n/N)	34.2% (178/521)	71.3% (330/463)	80.1% (347/433)
Combined Population, % (n/N)	29.7% (226/761)	66.1% (443/670)	76.4% (469/614)

Abbreviations: N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; PET = positron emission tomography.
a <24.1 Centiloid on amyloid PET scan equates with a negative visual read.
Source: AACI CSR, Table AACI.5.16.

早期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部分集団解析

投与 24 週時に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）を達成した被験者での有効性を評価する部分集団解析を実施した。投与 24 週時はアミロイドプラーク減少に基づいてプラセボに変更する最初の評価時点である。

全体集団のドナネマブ群で投与 24 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では、投与 12 週時からプラセボ群との間で iADRS 及び CDR-SB の変化量に差異が確認され、投与 76 週時に有意な疾患進行の抑制が認められた（第 2.7.3.2.1.3.5.6 項）。

アミロイド PET 検査に基づく投与完了に関する結論

ドナネマブの作用機序に基づき、AACI 及び AACG 試験ではドナネマブ群の被験者でアミロイド PET 検査によってアミロイドプラーククリアランスが確認された場合は、プラセボに切り替えることとした。

全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、ドナネマブ群の被験者の約半数が投与 52 週時までにプラセボ投与への切り替え基準を満たし、ドナネマブの投与を完了したうえで、投与 76 週時に頑健な有効性が認められたことは投与完了を支持する証拠である。

2.5.4.6 部分集団での有効性の結果

AACI 及び AACG 試験のベースラインでの人口統計学的特性及び他の疾患特性に基づいて、iADRS、CDR-SB、ADAS-Cog_{13}、ADCS-iADL、及び MMSE を指標とした部分集団解析を実施した。

ベースラインの特性に基づく部分集団解析の大部分は、被験者数が少ない一部の部分集団を除き、以下の部分集団を含め部分集団間で一貫してドナネマブの良好な有効性を示した。

- APOE ε4 保有状況
- AChEI／メマンチンによる治療歴
- MMSE に基づく臨床病期
- タウ蓄積に基づく疾患病期

疾患病期による部分集団解析の結果は、病理学的又は臨床的な疾患病期のより早期に治療することにより、多くの患者で臨床的により大きな治療効果が得られることを示した。この結果は、治療効果の最大化のためには、AD の早期診断が重要であることを示唆した。

部分集団解析の詳細な結果は第 2.7.3.2.1.3.5 項に示す。

2.5.4.6.1 日本人集団での結果

AACI 試験の 2 つの主要解析対象集団に含まれた日本人被験者数は以下の通りであった（第 2.7.3.3.3.1.1.1 項）。

- 日本人全体集団：88 例（ドナネマブ群 45 例、プラセボ群 43 例）
- タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団：76 例（ドナネマブ群 40 例、プラセボ群 36 例）

臨床的有効性

AACI 試験の主要評価項目である iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量の NCS2 を用いた解析で、ドナネマブ投与はプラセボ投与と比較して疾患進行を 38.8%抑制した。同様にタウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団でも疾患進行を 40.2%抑制した。iADRS の結果は、日本人全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のいずれでも、複数の解析モデルを通じて一貫していた（表 2.7.3.3-9）。

CDR-SB を含む臨床的な副次評価項目の結果は、日本人全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のいずれでも、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の全体集団とおおむね一貫していた。臨床的な副次評価項目のうち、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団で CDR-SB の投与 76 週時の変化量の解析に MMRM を用いた場合にのみ進行抑制が認められなかった。この理由として、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のプラセボ群には、CDR-SB スコアのベースラインからの極端な改善例が認められており、これが解析結果に影響したことが考えられた。

バイオマーカー

AACI 試験の日本人全体集団でも全体集団と同様にドナネマブ投与により速やかかつ顕著な脳内アミロイドプラークの除去が認められた。血漿中バイオマーカーである P-tau217 や GFAP についても、全体集団と同様に日本人全体集団でプラセボ群と比較してドナネマブ群で大きな減少を

示し、複数のバイオマーカーで一貫した傾向が認められた。これらの結果は、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団でも同様に認められた（表 2.7.3.3-10）。

AACI 試験全体で認められたアミロイドプラークの減少が日本人でも同様に認められたことは、第 1 相 AACD 試験の各用量コホート内で日本人と非日本人のアミロイドプラーク変化量の推移に大きな違いが無かった（第 2.7.3.3.3.1.2 項）ことと矛盾しないものであった。

まとめ

AACI 試験の認知機能及び日常生活機能を含む複数の臨床評価項目を通じ、日本人全体集団又はタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団で、全体集団又はタウ蓄積が軽度から中等度の全体集団と一貫した結果が得られた。また、日本人の両集団のアミロイドプラークを含むバイオマーカーの結果も、全体の両集団の結果と一貫していた。以上のことから、AACG 試験の再現性を確認した AACI 試験で検証されたドナネマブの有効性は、日本人集団でも全体集団と同様に確認された。

2.5.4.7 有効性の結論

第 2 相試験成績の再現

AACI 試験では、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、iADRS のベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、投与群間で臨床的に意味のあるエフェクトサイズがあり、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が統計学的に有意に抑制され、試験の主要目的を達成した。CDR-SB、ADAS-Cog_{13}、及び ADCS-iADL を含む認知機能及び日常生活機能の低下を評価するすべての主な副次的評価項目で、一貫した統計学的に有意な差及び臨床的に意味のある有効性が認められた。投与群間で差異が確認された最も早い評価時点は、いずれの集団でも投与 12 週時であった。

AACI 試験では全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、ドナネマブ投与によりほとんどの患者で投与 76 週時までに脳内アミロイドプラーク、血漿中 P-tau 217 及び GFAP の減少が認められ、バイオマーカーについても AACG 試験の結果を再現していた。

AACI 試験の結果は、AACG 試験でのドナネマブの良好な有効性（第 2.7.3.2.2 項）を再現している。

疾患病期ごとの臨床上のベネフィットの理解

ベースラインのタウ蓄積が高度であることは、ベースラインの臨床症状が重症であること及び疾患進行が速いことと関連する。

AACI 試験ではタウ蓄積が高度の被験者が含まれた全体集団で有効性が示されたが、全体集団と比較してタウ蓄積が軽度から中等度の集団で大きな効果が認められ、疾患進行の早期の段階での治療が望ましいことを示唆した。

しかし、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれの集団でも、疾患進行の安定化及び次の段階への疾患進行リスクの抑制効果が認められた。

限定された投与期間

Aβ プラークにのみ存在する N3pG Aβ を標的とすることにより他の分子種に捕捉されることなく、アミロイドプラークを迅速にかつ強力に取り除くというドナネマブの作用機序に基づき、ドナネマブの臨床試験ではアミロイド PET 検査で基準を満たした被験者がドナネマブの投与を完了し、二重盲検下でプラセボ投与に変更する投与方法を採用した。全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、ドナネマブ群の被験者の約半数が投与 52 週時までに、約 7 割が投与 76 週時までに基準を満たしてドナネマブの投与を完了した。AACI 試験で投与 24 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では、投与 76 週時に有意な疾患進行の抑制が認められた。この結果は、ドナネマブが実臨床において、長期にわたる継続的な治療による患者及び介護者の負担や医療費の問題を軽減し、不必要な治療を回避できる治療の選択肢になり得ることを示唆する。

結論

第 3 相 AACI 試験では第 2 相 AACG 試験で示された結果が再現され、早期 AD を有する患者でのドナネマブ投与の有効性が示された。すべての主要な臨床的評価項目で臨床的に意味のある疾患進行の抑制が認められた。タウ蓄積が軽度から中等度の集団でより大きな効果が認められ、疾患進行の早期の段階での治療が望ましいことが示唆されたが、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれの集団でも、ドナネマブの良好な有効性が明確に示された。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、主に推奨用量でドナネマブを 6 ヵ月以上投与された 732 例及び 12 ヵ月以上投与された 494 例のデータに基づき、通常の安全性評価項目（死亡及び重篤な有害事象を含む）及び抗アミロイド抗体投与時に一般的に認められる事象を含む注目すべき有害事象を評価した。

2.5.5.1 安全性解析へのアプローチ

ドナネマブの安全性は、主に第 3 相試験の AACI 試験及び第 2 相試験の AACG 試験に基づき評価した。

本項では、AACI 試験のプラセボ対照、二重盲検期間及び AACG 試験を統合した解析データセット（Dona-PC）でのドナネマブの安全性の解析を行った。加えて、ドナネマブ投与を受けたすべての被験者の解析データセット（All Dona）の安全性所見について、Dona-PC との類似点と相違点を示した。

All Dona には、下記試験の安全性データが含まれている。

- AACG 試験
- AACI 試験：二重盲検投与期間、継続投与期間及び補遺 9
- AACH 試験：パート B
- AACN 試験：ドナネマブコホート

本申請で使用した解析データセットの概要を表 2.5.5-1 に示した。

第 1 相試験（AACC 試験、AACD 試験）の安全性の概要は第 2.7.4 項にも示した。それぞれの試験特有の解析は各試験治験総括報告書（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］、AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］、AACG 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.1 項］、及び AACI 試験［二重盲検投与期間］治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］）に示した。

表 2.5.5-1 安全性解析データセット

解析データセット	略称	含められた試験	期間
Placebo Controlled Analysis Set	Dona-PC	AACG 試験 [a]、AACI 試験（二重盲検投与期間）	治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後 57 日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い方まで
All Donanemab Treated Analysis Set	All Dona	AACG 試験 [a]、AACI 試験 [b]、AACI 試験補遺 9、AACH 試験パート B、AACN 試験ドナネマブ群	ドナネマブの初回投与日から投与期間終了後 57 日まで（AACI 試験の継続投与期間を含む、進行中の試験の継続例はデータカットオフ時点まで）

略語：AACG＝I5T-MC-AACG、AACH＝I5T-MC-AACH、AACI＝I5T-MC-AACI、AACN＝I5T-MC-AACN、Dona＝ドナネマブ、PC＝プラセボ対照、n=被験者数

a AACG 試験ではドナネマブ投与群は、ドナネマブ単独投与群（n=131）のみを含めた。AACG 試験は、治験実施計画書（c）まではドナネマブ単独投与群、ドナネマブ併用投与群（ドナネマブ＋経口 β セクレターゼ阻害薬）（n=15）、及びプラセボ群の 3 群間比較試験としてデザインされた。試験開始後、経口 β セクレターゼ阻害薬の第 2 相試験［I7X-MC-LLCF 試験］で無益性が認められたため、経口 β セクレターゼ阻害薬の臨床開発は中止された。治験実施計画書（d）への改訂により、ドナネマブ併用投与群への組入れを中止した。

b AACI 試験は 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。

2.5.5.2 被験者集団

Dona-PC 及び All Dona では、ベースラインの人口統計学的特性並びに画像所見及び認知機能を含む病態の特性は、早期 AD 患者集団を代表していた（第 2.5.4.2 項）。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患状態の特性に、無作為に割り付けられたドナネマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある違いはなかった（第 2.7.4.1.3 項）。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

ドナネマブの推奨された投与方法は、ドナネマブ 700 mg を 3 回投与した後、ドナネマブ 1400 mg を 9 回以上投与することであった。この投与方法に基づき、All Dona 2727 例のうち 986 例が 12 ヵ月以上の曝露を受けた。Dona-PC では 732 例が 6 ヵ月以上の曝露を受け、494 例が 12 ヵ月以上の曝露を受けた。Dona-PC 及び All Dona でドナネマブの曝露を受けた被験者数を投与期間及び投与回数別に表 2.5.5-2 に示した。

全体の安全性データベースでのドナネマブの曝露状況は、対象集団での安全性プロファイルを特徴づけるのに十分であり、ICH ガイドラインに従っている。

臨床開発プログラム全体でのドナネマブの曝露量は第 2.7.4.1 項に示した。

表 2.5.5-2 推奨用量での Dona-PC 及び All Dona の総曝露量

	Dona-PC Dona only (AACG[a], AACI) **N=984 n**	**All Dona (**AACG[a], AACI[b], AACH Part B, AACN Dona Cohort) **N=2727 n**
≥6 months (24 weeks), Infusion 6	732	1720
≥12 months (52 weeks), Infusion 12	494	986
76 weeks, Infusion 19[c]	184	223
102 weeks, Infusion 26	0	11
130 weeks, Infusion 33	0	0

Abbreviations: BACE = β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme; Dona = donanemab; LTE = long-term extension; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants; PC = placebo-controlled.

a Includes patients from Study AACG who received donanemab as monotherapy (n=131) and no patients with donanemab plus BACE inhibitor (n=15, combination group)

b Study AACI – includes AACI-PC, AACI-LTE, and AACI-Safety Addendum.

c Week 76 is the last visit of the double-blind treatment period and is 4 weeks after the last infusion at Week 72.

2.5.5.4 有害事象

Dona-PC 及び All Dona の有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示した。Dona-PC で報告された重篤な有害事象及び TEAE の発現割合はプラセボ群とドナネマブ群の間で類似していた。一方、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験の中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。治験薬の投与中止及び試験中止の主な理由は、注入に伴う反応及び ARIA 関連事象であった。

All Dona で死亡した被験者の割合は Dona-PC のプラセボ群の発現割合と同程度であった。

表 2.5.5-3 有害事象の概要（Dona-PC、All Dona）

	Dona-PC Analysis Set		All Dona Analysis Set
	Placebo N=999 n (%)	Donanemab N=984 n (%)	All Dona N=2727 n (%)
Deaths	12 (1.2)	17 (1.7)	32 (1.2)
Serious adverse events	153 (15.3)	168 (17.1)	411 (15.1)
Discontinuation of study due to an AE	41 (4.1)	90 (9.1)	158 (5.8)
Discontinuation of treatment due to an AE	47 (4.7)	152 (15.4)	265 (9.7)
TEAEs	831 (83.2)	878 (89.2)	2129 (78.1)

Abbreviations: AE = adverse event; Dona = donanemab; N = total number of participants; n = number of participants in specified category; PC = placebo-controlled; TEAEs = treatment-emergent adverse events.

2.5.5.4.1 死亡

Dona-PC

Dona-PC で認められた死亡例は以下のとおりであった。

- プラセボ群：12 例（1.2%）
- ドナネマブ群：17 例（1.7%）

ドナネマブ群の計 3 例は、以下に示すとおり重篤な ARIA 関連事象の発現後に死亡した。

- ARIA-E 関連事象により 1 例が死亡した。
- ARIA-H 関連事象により 1 例が死亡した。
- 重篤な ARIA-E 関連事象及び重篤な ARIA-H 関連事象発現から 34 日後に、ホスピスにて 1 例が死亡した（死因は死亡と報告）。

Dona-PC で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象を以下に示した。

- 死因が死亡とのみ報告された症例はプラセボ群で 1 例、ドナネマブ群で 3 例に認められた（このうち 1 例は上記の重篤な ARIA-E 及び ARIA-H を発現後に死亡に至った症例）。
- 自殺既遂がプラセボ群で 1 例、ドナネマブ群で 2 例に認められた。
- 肺塞栓症で死亡に至った症例はプラセボ群では認められず、ドナネマブ群では 2 例に認められた。
- 肺炎で死亡に至った症例はプラセボ群で 2 例に認められたが、ドナネマブ群では認められなかった。

All Dona

Dona-PC のドナネマブ群の死亡例に加え、All Dona では新たに 15 例の死亡が報告され、合計で 32 例（1.2%）が死亡した。Dona-PC で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象を含め、All Dona で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象を以下に示した。

- 死因が死亡とのみ報告された症例は、Dona-PC のドナネマブ群 3 例を含め 4 例に認められた。
- 自殺既遂は 2 例に認められた（いずれも Dona-PC のドナネマブ群に認められた症例）。
- 肺塞栓症で死亡に至った症例は 2 例に認められた（いずれも Dona-PC のドナネマブ群に認

められた症例）。

- 脱水による死亡が 2 例に認められた。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例が 5 例（ドナネマブ群 4 例［視床出血、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、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留］、及びプラセボ群 1 例［動脈硬化症］）に認められた。これらの事象以外に治験担当医師によって因果関係が否定できないと判断された事象はなく、すべてのデータをレビューし、死亡に至った重篤な有害事象とドナネマブの投与の間に一定の傾向又は明確な関連は特定されなかった。All Dona で死亡した被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.21 に示した。

2.5.5.4.2　重篤な有害事象

Dona-PC で、重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ドナネマブ群とプラセボ群の間で類似していた。All Dona での重篤な有害事象の発現割合及び種類は Dona-PC と類似していた。Dona-PC 及び All Dona で最も多く報告された重篤な有害事象はアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留であった。

Dona-PC

Dona-PC では、重篤な有害事象の発現割合は投与群間で大きな違いはなかった。

- プラセボ群：15.3%
- ドナネマブ群：17.1%

SOC「神経系障害」を除き、いずれの SOC の重篤な有害事象の発現割合も、投与群間で顕著な違いはなかった。SOC「神経系障害」の重篤な有害事象はプラセボ群で 2.9%、ドナネマブ群で 4.6%に認められた。この不均衡は、プラセボ群で重篤なアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、及び重篤な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が認められなかったのに対し、ドナネマブ群では重篤なアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留が 1.5%、重篤な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が 0.4%に認められたことに主に起因していた。

ドナネマブ群で 1%以上に認められたその他の重篤な有害事象は失神及び肺炎だった。

All Dona

All Dona で重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は計 411 例（15.1%）であった。All Dona で 1.0%以上に発現した重篤な有害事象はアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留のみであった。

2.5.5.4.3　治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。最も多く報告された治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象は注入に伴う反応であった。

Dona-PC

Dona-PC では、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった（表 2.5.5-3）。

ドナネマブ群とプラセボ群の間の治験薬の投与中止の割合の差は以下の SOC の有害事象に起因していた。

- SOC「神経系障害」
  - プラセボ群：1.1%
  - ドナネマブ群：6.2%
- SOC「傷害、中毒および処置合併症」
  - プラセボ群：0.2%
  - ドナネマブ群：4.0%

ドナネマブ群で多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 注入に伴う反応（3.9%）
- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（2.8%）
- 脳表ヘモジデリン沈着症（1.1%）
- 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（1.0%）

アミロイド関連画像異常、脳出血（1 cm 超の脳内出血）、並びに注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応を含む過敏症は注目すべき有害事象とし、第 2.5.5.4.5.1 項（ARIA 関連事象及び脳出血）及び第 2.5.5.4.5.2 項（過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象）に詳細を示した

All Dona

All Dona での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合と種類は Dona-PC と類似していた（表 2.5.5-3）。All Dona で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 265 例（9.7%）であった。Dona-PC の結果と一貫して、以下の SOC で治験薬の投与中止に至った有害事象が多く認められた。

- SOC「神経系障害」（ARIA 関連事象の発現割合が高かったため）
- SOC「傷害、中毒および処置合併症」（過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合が高かったため）

2.5.5.4.4 Treatment-Emergent Adverse Event

2.5.5.4.4.1 比較的よく見られる有害事象

本項では、報告された個々の MedDRA PT 名で TEAE を示した。ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象のより包括的な評価は、第 2.5.5.4.5.1 項及び第 2.7.4.5.9.1 項に示した。

Dona-PC

プラセボ群と比較してドナネマブ群で多く発現し、ドナネマブ群で 5%以上に認められた TEAE を SOC 別に降順で表 2.5.5-4 に示した。ドナネマブ群で最も多く報告された TEAE はアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、次いで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で、いずれも SOC「神経系障害」であった。

表 2.5.5-4 プラセボ群と比較してドナネマブ群で多く発現し、5%以上の被験者に発現した TEAE（Dona-PC）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=999 n (%)	Donanemab N=984 n (%)
神経系障害	248 (24.8)	459 (46.6)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	18 (1.8)	240 (24.4)
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	69 (6.9)	179 (18.2)
脳表ヘモジデリン沈着症	14 (1.4)	76 (7.7)
頭痛	101 (10.1)	129 (13.1)
浮動性めまい	63 (6.3)	64 (6.5)
傷害、中毒および処置合併症	145 (14.5)	225 (22.9)
転倒	129 (12.9)	131 (13.3)
注入に伴う反応	4 (0.4)	84 (8.5)
胃腸障害	75 (7.5)	103 (10.5)
悪心	38 (3.8)	51 (5.2)
筋骨格系および結合組織障害	71 (7.1)	80 (8.1)
関節痛	52 (5.2)	59 (6.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; n = number of participants with at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 25.1.

All Dona

All Dona でも、SOC「神経系障害」及び SOC「傷害、中毒および処置合併症」の TEAE で Dona-PC と類似した傾向が認められた。Dona-PC の結果に加え、SOC「感染症および寄生虫症」の COVID-19（14.5%）及び尿路感染（5.5%）が、5%以上発現した有害事象として報告された（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.15）。

2.5.5.4.4.2　重症度別の有害事象

Dona-PC では、ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。高度の TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- プラセボ群：9.5%
- ドナネマブ群：12.5%

2.5.5.4.5　注目すべき有害事象

AACI 試験の治験実施計画書で事前に規定されているとおり、ドナネマブの注目すべき有害事象は以下である。

- ARIA 関連事象（第 2.7.4.5.9.1.1 項）及び脳出血
- 過敏症、アナフィラキシー反応、注入に伴う反応に関連する事象

2.5.5.4.5.1　ARIA 関連事象及び脳出血

2.5.5.4.5.1.1　背景

ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象は AD の自然経過の中で起こりうる事象であるが、抗アミロイド抗体療法は ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象のリスクの増大と関連していた（Salloway et al. 2009, 2014, 2022; Sperling et al. 2011b, 2012; Carlson et al. 2016; Ketter et al. 2017）。これらの事象は、血管透過性の亢進により、液性成分と赤血球が血管から漏出するという、共通した病態生理学的メカニズムを有すると考えられている（Barakos et al. 2013）。

ARIA-E 関連事象は概して一過性及び可逆的で、症候性よりも無症候性であることが多い。症状は頭痛、嘔吐、不安定、浮動性めまい、振戦、錯乱、視覚障害、言語障害、認知機能の悪化、意識変容、及び痙攣発作が含まれるが、これらに限定されない（Ostrowitzki et al. 2012; Sperling et al. 2012; VandeVrede et al. 2020; Mintun et al. 2021; Swanson et al. 2021）。症候性 ARIA-E 関連事象は、管理のために、治療の一時中止だけではない診療行為を必要とすることがある。

微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症（ARIA-H 関連事象）はしばしば ARIA-E 関連事象を伴っており、いずれも血管壁の Aβ の除去又は血液脳関門でのアミロイド輸送に関連する可能性があると考えられている（Ketter et al. 2017）。症候性 ARIA-H 関連事象は症候性 ARIA-E 関連事象との区別が難しいことがある。そのため、症状の特性に関しては ARIA-E 関連事象に付随する症状に焦点を当てる。ARIA-H 関連事象に関するリスクファクターには、APOE ε4、既存の ARIA-H 関連事象、及び抗血栓薬の使用がある（Arrighi et al. 2016）。さらに、ARIA-H 関連事象に関連した微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症は、脳出血の高いリスクを示すと考えられている。

2.5.5.4.5.1.2　ドナネマブ臨床開発プログラムでの ARIA-E 関連事象、ARIA-H 関連事象、及び脳出血の管理

症候性 ARIA-E 関連事象及び症候性 ARIA-H 関連事象は、ドナネマブの重要な特定されたリスクであるが、ドナネマブと抗血栓薬の併用による脳出血は、重要な潜在的リスクである。

ドナネマブの臨床開発プログラムでは、ARIA 関連事象に関連した予後不良のリスクを軽減するため、以下のリスク軽減措置を用いた。

ARIA 関連事象リスク軽減措置

ARIA-E 関連事象及び脳出血を含む ARIA-H 関連事象は、臨床開発プログラムで以下のように管理された。

- 以下の患者を除外した。
  - 既存の ARIA-E を有する患者
  - 微小出血が 5 個以上見られた患者
  - 脳表ヘモジデリン沈着が 2 ヵ所以上の患者
  - 脳出血が認められた患者
  - 重度の白質病変を示す患者
- ドナネマブ 1400 mg の投与前に、初めに 700 mg を投与する用量漸増レジメンを設定した。
- 治験実施計画書の検査スケジュールに沿って、定期的な MRI 検査を実施した。
- 治験担当医師の判断で検査スケジュール外の MRI 検査の実施を可能とした。
- ARIA 関連事象発現時の用量調整、投与中止、又は対症療法に関するガイダンスを提供した。

臨床試験での ARIA 関連事象の管理

ARIA 関連事象が抗アミロイドモノクローナル抗体によって発現することが知られていることから、ARIA 関連事象を注目すべき有害事象として特定した。被験者の潜在的リスクを最小化するため、AACI 試験登録期間中に ARIA 関連事象に関連する安全性データを治験実施計画書の改訂版に掲載した。初回の改訂では、漸増を可能とするため、低用量での開始用量を導入した（第 2.7.3.1 項表 2.7.3.1-2）。2 回目の改訂では、画像所見及び症候性の事象を早期に検出し、管理するために MRI の頻度を増加させた。

MRI で ARIA-E 関連事象が認められた場合、治験責任医師は治験薬投与を中断、中止、又は継続することが可能であった。新たな ARIA 関連事象を見つけ、治験薬投与の継続、中断、又は中止の判断を行うため、ARIA-E 関連事象が消失又は ARIA-H 関連事象が安定化するまで、4～6 週間ごとに MRI を繰り返し実施した。

2.5.5.4.5.1.3　ドナネマブの臨床試験での ARIA 関連事象及び脳出血の評価

ARIA 関連事象の評価は、主として中央読影 MRI に基づいて行ったが、有害事象として報告された ARIA 関連事象に関しては、追加検索も行い評価した。特定した個々の TEAE の MedDRA PT 名を TEAE クラスター用語として分類し、評価した。

ARIA-E 関連事象の TEAE クラスターには以下の MedDRA PT が含まれている。

- アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留
- 脳浮腫
- 血管原性脳浮腫

ARIA-H 関連事象の TEAE クラスターには以下の MedDRA PT が含まれている。

- 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
- 脳幹微小出血
- 小脳微小出血
- 脳ヘモジデリン沈着
- 脳微小出血
- 脳表ヘモジデリン沈着症

脳出血の TEAE クラスターには以下の MedDRA PT が含まれている。

- 脳出血
- 出血性卒中

ドナネマブの臨床試験での ARIA 関連事象評価の詳細は第 2.7.4.5.9.1 項に示した。

2.5.5.4.5.1.4　結果

2.5.5.4.5.1.4.1　ARIA 関連事象の概要

Dona-PC

Dona-PC での ARIA 関連事象の発現状況の概要を表 2.5.5-5 に示した。MRI 又は TEAE クラスター解析で特定された ARIA 関連事象の発現割合は、プラセボ群と比べてドナネマブ群で高かった。

表 2.5.5-5 ARIA 関連事象の概要（Dona-PC）

ARIA Events	All ARIA		ARIA-E		ARIA-H	
	PBO N=999	Dona N=984	PBO N=999	Dona N=984	PBO N=999	Dona N=984
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total ARIA (E and/or H)[a,b]	142 (14.2)	364 (37.0)	19 (1.9)	240 (24.4)	130 (13.0)	308 (31.3)
ARIA by MRI	136 (13.6)	360 (36.6)	18 (1.8)	237 (24.1)	124 (12.4)	307 (31.2)
Deaths	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
SAEs	0 (0.0)	16 (1.6)	0 (0.0)	15 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.4)
DC from study due to an AE	4 (0.4)	22 (2.2)	3 (0.3)	11 (1.1)	1 (0.1)	11 (1.1)
DC from treatment due to an AE	8 (0.8)	50 (5.1)	4 (0.4)	28 (2.8)	4 (0.4)	22 (2.2)
Symptomatic	N/A	N/A	1 (0.1)	57 (5.8)	3 (0.3)	10 (1.0)

Abbreviations: ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities–edema/effusions (also known as vasogenic edema); ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities–hemorrhage/hemosiderin deposition (including brain microhemorrhage and superficial siderosis); DC = discontinuation; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of subjects; n = number of subjects with at least 1 event related to ARIA or macrohemorrhage; N/A = not applicable; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Some participants had both ARIA-E and ARIA-H.

[b] Based on MRI or TEAE cluster.

All Dona

All Dona での ARIA 関連事象の概要を表 2.5.5-6 に示した。

表 2.5.5-6 ARIA 関連事象の概要（All Dona）

	All Dona N=2727		
	All ARIA n (%)	ARIA-E n (%)	ARIA-H n (%)
Total ARIA (E and/or H)[a,b]	825 (30.3)	531 (19.5)	699 (25.6)
ARIA by MRI	819 (30.0)	527 (19.3)	697 (25.6)
Deaths	2 (0.1)	1 (0.04)	1 (0.04)
SAEs	31 (1.1)	28 (1.0)	9 (0.3)
DC from study due to an AE	33 (1.2)	18 (0.7)	15 (0.6)
DC from treatment due to an AE	84 (3.1)	48 (1.8)	36 (1.3)
Symptomatic	N/A	117 (4.3)	14 (0.5)

Abbreviations: ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities–edema/effusions (also known as vasogenic edema); ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities–hemorrhage/hemosiderin deposition (including brain microhemorrhage and superficial siderosis); DC = discontinuation; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of subjects; n = number of subjects with at least 1 event related to ARIA or macrohemorrhage; N/A = not applicable; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Some participants had both ARIA-E and ARIA-H.

[b] Based on MRI or TEAE cluster.

無症候性 ARIA 関連事象の意義は不明確であるものの、場合によっては、症候性及び重篤な ARIA 関連事象の前兆の可能性がある。すべての ARIA 関連事象（大部分が無症候性）について第 2.5.5.4.5.1.4.1 項に示す。重篤な ARIA 関連事象を含む症候性 ARIA 関連事象の要約を第 2.5.5.4.5.1.4.3 項に示す。

ARIA 関連事象の詳細な評価は第 2.7.4.5.9.1 項に示す。

2.5.5.4.5.1.4.2 ARIA 関連事象の発現割合及び特徴

Dona-PC では、MRI に基づいた ARIA 関連事象の発現割合はドナネマブ群（36.6%）よりもプラセボ群（13.6%）で低かった。All Dona での ARIA 関連事象の発現割合（30.0%）は Dona-PC のドナネマブ群と同程度であった。

ARIA-E 関連事象

Dona-PC

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合は、プラセボ群で 1.8%、ドナネマブ群で 24.1%であった。

大部分の ARIA-E 関連事象は非重篤であり、ドナネマブ投与期間の早期に初回発現し、消失した。ドナネマブ群で ARIA-E 関連事象が認められた被験者の半数以上（54.9%）では、初回の ARIA-E 関連事象は投与 12 週目までに認められ、大部分（87.8%）は投与 24 週目までに認められた。ドナネマブ群で MRI に基づいて ARIA-E 関連事象が認められた被験者の約 1/5（55/237 例）では、二重盲検投与期間中に ARIA-E 関連事象の再発が認められた。

ARIA-E 関連事象が認められた被験者での、3 段階評価を用いた画像所見に基づいた重症度を以下に示す。

- 軽度：29.1%
- 中等度：61.6%
- 重度：8.9%

画像所見上の消失までの期間（中央値）は 59 日（範囲：15～292 日）であった。

ドナネマブ群での ARIA-E 関連事象の発現割合は、抗血栓薬を使用した被験者（22.1%）と使用しなかった被験者（25.5%）で同程度であった。

All Dona

All Dona での MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合は 19.3%であった。All Dona での ARIA-E 関連事象の臨床症状は、Dona-PC で報告されたものと大きな違いはなかった。

ARIA-H 関連事象

Dona-PC

MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群では 12.4%、ドナネマブ群では 31.2%であった。ARIA-H 関連事象の種類別の発現割合を以下に示す。

- 微小出血
  - プラセボ群：10.9%

・ ドナネマブ群：25.0%

- 脳表ヘモジデリン沈着症
  - ・ プラセボ群：2.8%
  - ・ ドナネマブ群：16.0%

脳出血の発現割合を以下に示す。

・ プラセボ群：0.2%

・ ドナネマブ群：0.3%

ドナネマブ群での画像所見に基づいた重症度別の ARIA-H 関連事象の発現割合は、軽度（14.8%）が最も多く、次いで重度（10.4%）であった。プラセボ群では軽度（10.0%）が最も多く、次いで中等度（1.8%）であった。ARIA-E 関連事象の発現を伴わない、単独で発現した ARIA-H 関連事象は、いずれの投与群でも軽度が最も多かった（プラセボ群及びドナネマブ群でそれぞれ 9.6%及び 9.3%）。

画像所見上の ARIA-H 関連事象の大部分は投与 24 週時までに認められた。ドナネマブ群の 12.0%では、二重盲検投与期間に 2 件以上の ARIA-H 関連事象が認められた。画像所見に基づく ARIA-H 関連事象は 1 回目のエピソードの後、2 回目以降では中等度又は重度に分類される事象が多かった。

ドナネマブ群での ARIA-H 関連事象の発現割合は、ARIA-H 関連事象の発現前 30 日以内に抗血栓薬を使用した被験者（29.9%）と使用しなかった被験者（30.0%）で同程度であった。

All Dona

MRI 又は TEAE クラスターに基づいた All Dona での ARIA-H 関連事象の評価結果は、Dona-PC と大きな違いはなかった。ARIA-H 関連事象（脳表ヘモジデリン沈着症及び微小出血）はドナネマブ群の 25.6%に認められた。All Dona での脳出血の発現割合は Dona-PC のドナネマブ群（0.3%）と同じであった。All Dona での ARIA-H 関連事象及び脳出血の特徴は Dona-PC で認められた結果と類似していた（表 2.5.5-6）。

2.5.5.4.5.1.4.3 症候性及び重篤な ARIA 関連事象

症候性 ARIA-E 関連事象

症候性 ARIA-E 関連事象はドナネマブ群の 5.8%で認められた（表 2.5.5-5）。

ドナネマブ群で認められた ARIA-E 関連事象に最も関連のある症状には、頭痛（10.4%）、錯乱（5.4%）、浮動性めまい（1.7%）、悪心（1.7%）、及び痙攣発作（1.7%）が含まれた。症候性 ARIA-E 関連事象が認められた被験者のうち、プラセボ群の全被験者及びドナネマブ群の約 80%の被験者では、症状が完全に消失した。重度の ARIA-E 関連事象が認められたドナネマブ群の被験者の大部分では、すべての ARIA-E 関連事象の症状が消失した。重篤又は症候性 ARIA-E 関連事象の大部分は、ステロイド剤を含む対症療法によって治療された。ARIA-E 関連事象の治療のために投薬治療を受けたドナネマブ群の被験者の約 60%ではステロイド剤が投与された。

All Dona での症候性 ARIA 関連事象の発現割合は 4.3%であった。

症候性 ARIA-H 関連事象

ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象が併発している場合、ARIA-E 関連事象との識別が困難であることから症候性 ARA-H 関連事象の症状を系統的に収集しなかった。Dona-PC で症候性 ARIA-H 関連事象 4 つの MedDRA LLT を検索したところ、これらの事象の発現割合はプラセボ群で 0.3%、ドナネマブ群で 1.0%と推定された。

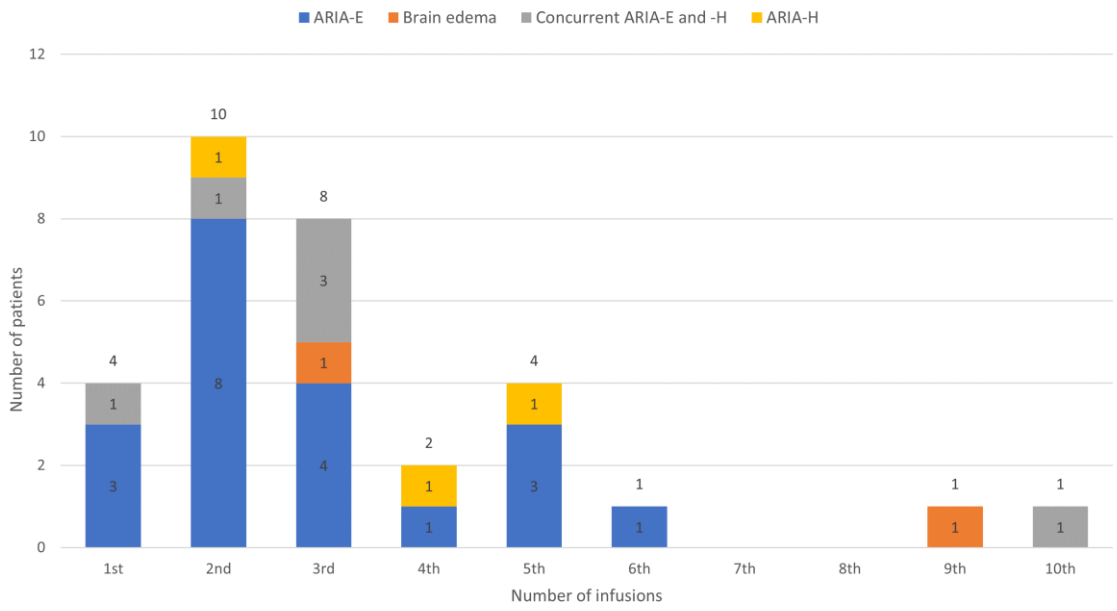
重篤な ARIA 関連事象

重篤な ARIA-E 関連事象は Dona-PC のドナネマブ群の 1.5%で認められ、そのうち 93.3%の事象は症候性であった。重篤な ARIA-E 関連事象は 15 例（1.5%）、重篤な ARIA-H 関連事象は 4 例（0.4%）認められ、そのうちの 3 例は重篤な ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象を併発していた。

All Dona では、重篤な ARIA-E 関連事象が 1.0%、重篤な ARIA-H 関連事象が 0.3%に認められた。大部分の重篤な ARIA 関連事象は投与期間の早期に発現した（図 2.5.5-1）。重篤な ARIA 関連事象を発現し、その後死亡した被験者は 3 例であった。

All Dona で認められた症候性及び重篤な ARIA 関連事象に関連する臨床症状は、Dona-PC での報告と一貫していた。ほぼ全ての重篤な ARIA 関連事象は症候性であった。

図 2.5.5-1　　ドナネマブ群で重篤な ARIA 関連事象を発現した時点の投与回数（All Dona）



Abbreviations: ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities–edema/effusions (also known as vasogenic edema); ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities–hemorrhage/hemosiderin deposition (including brain microhemorrhage and superficial siderosis); SAE = serious adverse event.

2.5.5.4.5.1.4.4　　リスクファクター分析

画像所見上で ARIA 関連事象を早期に特定することで、投与中断、投与中止、又はその他の対症療法のようなリスク軽減のための対応が可能となり、画像所見上の ARIA 関連事象が症候性又は重篤な ARIA 関連事象へと進行するリスクを軽減できる可能性がある。そのため、ARIA 関連事象のリスクファクターについてさらに検討した。

APOE ε4 保有状態及びベースライン時の特定の MRI 所見は ARIA 関連事象の発現割合の増加に関連していた。曝露量と ARIA-E 関連事象の関係を PK/PD 解析計画として事前に計画した解析で評価したところ、ARIA-E 関連事象発現には、明らかなドナネマブ投与との関連性が見られ、ドナネマブ投与、APOE ε4 遺伝子型、$C_{av,ss}$、ベースライン時の微小出血の数、及び経過時間が ARIA-E 関連事象の発現（ARIA-E 関連事象に対するハザード）に影響すると推定された（Population PK/PD report［第 5.3.3.5 項］）。

ARIA 関連事象の事後のリスクファクター分析の結果、APOE ε4 遺伝子型、並びにベースライン時の微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、及び白質病変には、ARIA-E 関連事象、症候性 ARIA-E 関連事象、及び ARIA-H 関連事象との関連が示された。また、本事後解析の結果、年齢、ベースライン時の体重、及びベースライン時のアミロイド蓄積量にも ARIA 関連事象のリスクとの関連が示された。しかし、オッズ比によって測定したときのこれらのファクターと ARIA 関連事象のリスクとの関連性の程度は、ベースライン時の MRI 異常及び APOE ε4 遺伝子型との関連性の程度と比較して小さかった。ベースライン時のタウ蓄積量は ARIA 関連事象リスク増加と関連しなかった（第 2.7.4.5.9.1.4 項）。

APOE ε4 保有状態はあらゆる ARIA 関連事象の発現割合に影響を及ぼした。ARIA-E 関連事象の発現割合は APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高く（41.1%）、次いで APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（23.8%）、APOE ε4 非保有者（14.8%）の順であった。ARIA-H 関連事象についても同様の結果が認められ、発現割合は APOE ε4 ホモ接合体保有者（53.6%）で最も高く、次いで APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（30.8%）、APOE ε4 非保有者（18.9%）の順であった。この傾向は重度及び重篤な、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象でも認められ、最も高い発現割合は APOE ε4 ホモ接合体保有者で認められ、次いで APOE ε4 ヘテロ接合体保有者、APOE ε4 非保有者の順であった。比較的よく見られる有害事象のうち、ARIA 関連事象に関連しない TEAE の発現状況について、APOEε4 保有状況（保有者、非保有者、ホモ接合体、ヘテロ接合体、及び不明）と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった。（第 2.7.4.5.2.5 項、第 2.7.4.5.9.1.2.6 項、第 2.7.4.5.9.1.3.5 項）。

いずれの投与群でも、ベースライン時の MRI で微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が認められた場合には ARIA-E 関連事象の発現割合が高かった。ドナネマブ群での ARIA-E 関連事象の発現割合は、ベースライン時の MRI で微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症のいずれも認められなかった被験者（22.6%）と比較して、微小出血が認められた被験者（29.3%）、脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者（55.6%）、微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者（32.7%）、並びに微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者（33.3%）で高かった。認められた重篤な ARIA-E（15 例）の多くは、症候性の ARIA-E（14 例）であった。症候性 ARIA-E の事象数が少ないため、ベースライン時の MRI 所見別の症候性 ARIA-E 関連事象の発現割合のデータは入手できなかった。

同様に、いずれの投与群でも、ベースライン時の MRI で微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が認められた場合には ARIA-H 関連事象の発現割合が高かった。ARIA-H 関連事象の発現割合は、ベースライン時の MRI で微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症のいずれも認められなかった被験者（27.5%）と比較して、微小出血が認められた被験者（47.2%）、脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者（77.8%）、微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者（52.4%）、並びに微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者（83.3%）で高かった。症候性 ARIA-H の事象数が少ないため、ベースライン時の MRI 所見別の症候性 ARIA-H 関連事象の発現割合のデータは入手できなかった。

2.5.5.4.5.2 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象

2.5.5.4.5.2.1 背景

生物学的製剤は外来タンパクであることから、注入に伴う反応及びアナフィラキシーを含む即時型及び非即時型の過敏症を引き起こす可能性があり（Maggi et al. 2011）、場合によっては重篤な有害事象となりうる。

注入に伴う反応及びアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応はドナネマブの投与と関連している。重篤な過敏症反応はモニタリング、早期発見、及び適切な治療によりおおむね管理可能である。

2.5.5.4.5.2.2 ドナネマブ臨床開発プログラムでの過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の評価

第 1 相試験で注入に伴う反応が早期に認められたことにより、過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は、その後の試験で注意深く観察された。また、潜在的な反応をより明確に特徴づけるため、これらの事象は注目すべき有害事象として特定された。過敏症が疑われる徴候、症状、及び治験薬の投与と関連する特定の反応時期を含む追加情報を収集する手順を治験実施計画書に含めた。実施医療機関は、注入に伴う反応又はアナフィラキシーなど、最も適切と考えられる MedDRA PT 名を報告することとした。

2.5.5.4.5.2.3 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に関連する事象（投与 24 時間以内）

Dona-PC

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、ドナネマブ群（10.2%）と比較してプラセボ群（1.0%）では即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合が低かった。

ドナネマブ群の 2 例以上に認められた即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を以下に示す。

- 注入に伴う反応（82 例、8.3%）
- 過敏症（10 例、1.0%）
- アナフィラキシー反応（3 例、0.3%）
- 蕁麻疹（2 例、0.2%）

注入に伴う反応はドナネマブの投与と関連があり、報告された過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の大部分は注入に伴う反応であった。投与後 24 時間超で認められるような非即時型として報告された事象の数は少なく、非即時型と即時型を合わせた注入に伴う反応の発現割合は、プラセボ群で 0.4%、ドナネマブ群で 8.5%であった。

ドナネマブ群でアナフィラキシー反応（非重篤）が 3 例（0.3%）で報告された。

All Dona

All Dona では即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が 9.0%に認められ、その大部分が注入に伴う反応（7.9%）であった。重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の報告は少なく（0.5%）、4 件の重篤なアナフィラキシー（0.1%）が含まれていた。

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に関連する事象の特徴

Dona-PC

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の大部分は軽度～中等度（94.0%）であり、投与中又は投与後 30 分以内に発現した（92.1%）。

重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は、プラセボ群の 0.2%及びドナネマブ群の 0.6%で認められた。

ほぼすべて（99.1%）の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が一過性であり、同日に消失した。

主な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の徴候及び症状として、紅斑、悪心／嘔吐、悪寒、及び発汗が報告された。

All Dona

All Dona で得られたデータは Dona-PC で得られた過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の種類、発現、発現割合、及び消失のデータを支持するものであった。

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に関連する事象を発現した被験者での重症度は以下のとおりであった。

- 治験薬投与下での注入に伴う反応は、軽度（56.5%）、中等度（38.4%）、及び重度（5.1%）であった。
- 治験薬投与下でのアナフィラキシー反応は、軽度（37.5%）、中等度（50%）、及び重度（12.5%）であった。
- 治験薬投与下での過敏症は、軽度（33.3%）、中等度（46.7%）、重度（20%）であった。

治験薬投与下で認められた 13 件の重篤な有害事象の内訳を以下に示す。

- 注入に伴う反応：6 件
- アナフィラキシー反応：3 件
- アナフィラキシーショック：1 件
- 薬疹：1 件

- 輸注関連過敏反応：1 件
- 蕁麻疹：1 件

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の初回発現の大部分、並びにすべての重篤な過敏症又は重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は、投与 4 回目までに認められた。

2.5.5.4.5.2.3.1　非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象

Dona-PC

Dona-PC では、両投与群の非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合は同じであった（5.2%）。最も多くみられた非即時型事象は発疹であり、プラセボ群（1.9%）及びドナネマブ群（1.5%）の発現頻度は同程度であった。

All Dona

非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合は 4.1%で、最もよくみられた事象は発疹であった。すべての非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は、軽度又は中等度であった。

免疫原性が過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象に及ぼす影響は、第 2.5.3.4 項で考察する。ドナネマブ臨床プログラムの過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の評価に関する詳細は第 2.7.4.5.9.2 項に示す。

2.5.5.5　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータに、臨床的に重要な所見は認められなかった（第 2.7.4.4 項）。

2.5.5.6　その他の安全性の懸念事項

妊娠中及び授乳中の女性を対象としたドナネマブの臨床試験は行われておらず、これらの患者は臨床試験で除外されている。ドナネマブの過量投与は報告されておらず、ドナネマブが身体的及び精神的依存を引き起こす所見は認められていない。

2.5.5.6.1　部分集団での有害事象

Dona-PC で比較的よく見られた TEAE の発現割合に関して、年齢、性別、民族、ベースライン時のタウ蓄積（軽度／中等度、高度）、及び人種と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった。高度のタウ蓄積が認められた被験者集団での安全性プロファイルは、全体の安全性評価対象集団と類似していた。

2.5.5.6.1.1　日本人安全性解析対象集団の結果

日本人患者が組み入れられた臨床試験は第 1 相試験の AACC 試験及び AACD 試験、並びに第 3 相試験の AACI 試験であった。

本項ではプラセボ対照安全性解析対象集団及び安全性統合解析対象集団に含まれる、以下の日本人被験者（表 2.5.5-7）の結果を示した。

表 2.5.5-7 安全性解析データセット（日本人集団）

解析データセット	略称	含められた試験	期間	投与群
プラセボ対照安全性解析対象集団				
Japanese Placebo Controlled Analysis Set (Japanese AACI Placebo Controlled Analysis Set)	Japanese-PC	AACI 試験（二重盲検投与期間）	治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後 57 日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い方まで	ドナネマブ、プラセボ
安全性統合解析対象集団				
All Japanese Donanemab Treated Analysis Set	All Japanese Dona	AACI 試験 a	ドナネマブの初回投与日から投与期間終了後 57 日まで（AACI 試験の継続投与期間を含む、進行中の試験の継続例はデータカットオフ時点まで）	ドナネマブ

略語： AACI＝I5T-MC-AACI、Dona＝ドナネマブ、PC＝プラセボ対照
a AACI 試験は 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 を含む。

<u>全体的な曝露状況</u>

日本人集団でドナネマブを静脈内投与された被験者は AACI 試験の二重盲検投与期間で 45 例、AACI 試験の継続投与期間で 32 例、及び AACI 試験補遺 9 で 57 例であった。

計 35 例がドナネマブの投与を 12 回以上受けた。

<u>Japanese-PC</u>

AACI 試験に含まれた日本人集団は 88 例であり、その内訳はドナネマブ群が 45 例、プラセボ群が 43 例であった。

日本人集団で TEAE はドナネマブ群で 41 例（91.1%）、プラセボ群で 33 例（76.7%）に認められた。ドナネマブ群で最も多く認められた TEAE は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（12 例、26.7%）であり、次いでアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（10 例、22.2%）であった。TEAE の発現割合及び認められた事象に、全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった（第 2.7.4.2 項 表 2.7.4.2-4 及び第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-45）。日本人集団では死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。日本人集団で認められた重篤な有害事象の発現割合はドナネマブ群で 15.6%（7 例）、プラセボ群で 18.6%（8 例）であり、全体集団の発現割合と同様であった（第 2.7.4.2.項 表 2.7.4.2-2 及び第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-43）。このうち、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象はドナネマブ群で 1 例（慢性腎臓病）、プラセボ群で 2 例（直腸癌及び心電図 QT 延長）であった。日本人集団のドナネマブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく、特定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-47）。投与中止に至った有害事象の発現割合はドナネマブ群で 8.9%（4 例）、

プラセボ群で 7.0%（3 例）であり、ドナネマブ群の発現割合は全体集団よりも低かった（第 2.7.4.2 項 表 2.7.4.2-8 及び第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-49）。

日本人集団で認められた注目すべき有害事象のうち、ARIA-E 関連事象の MRI に基づく発現割合はドナネマブ群で 22.2%（10 例）、プラセボ群で 2.3%（1 例）、ARIA-H 関連事象の MRI に基づく発現割合はドナネマブ群で 35.6%（16 例）、プラセボ群で 11.6%（5 例）、注入に伴う反応を含む SMQ（アナフィラキシー反応［SMQ］、過敏症［SMQ］、血管浮腫［SMQ］）（狭域用語）検索に基づく過敏症の発現割合はドナネマブ群で 11.1%（5 例）、プラセボ群で 0%（0 例）であり、いずれも全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった（第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-2、第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.20、第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.41、R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.108）。MRI に基づく日本人集団のドナネマブ群で認められた ARIA-E 関連事象の重症度は軽度又は中等度であり、ARIA-H 関連事象の重症度は、軽度及び重度が多かった。症候性 ARIA-E は 1 例に認められ、重篤な ARIA 関連事象は認められなかった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.22）。日本人集団では重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は認められなかった（第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-47）。

All Japanese Dona

安全性統合解析対象集団の日本人集団（All Japanese Dona）の安全性プロファイルは、全体集団（All Dona）で認められたものと大きな違いはなかった。

日本人集団は 134 例であった。

日本人集団で TEAE は 103 例（76.9%）に認められた。最も多く認められた TEAE はアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（25 例、18.7%）であり、次いでアミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着（24 例、17.9%）、COVID-19（14 例、10.4%）、背部痛（9 例、6.7%）、挫傷（8 例、6.0%）、及び上咽頭炎（8 例、6.0%）であった。TEAE の発現割合及び認められた事象に、全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった（第 2.7.4.2 項 表 2.7.4.2-5 及び第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-46）。日本人集団では死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。日本人集団で認められた重篤な有害事象の発現割合は 17.2%（23 例）であり、全体集団の発現割合と同様であった（第 2.7.4.2.項 表 2.7.4.2-3 及び第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-44）。また、日本人集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は大腸ポリープ（2 例、1.5%）及び結腸癌（2 例、1.5%）であったが、特定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-48）。投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.7%（5 例）であり、発現割合は全体集団よりも低かった（第 2.7.4.2 項 表 2.7.4.2-9 及び第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-50）。

日本人集団で認められた注目すべき有害事象のうち、ARIA-E 関連事象の MRI に基づく発現割合は 18.7%（25 例）、ARIA-H 関連事象の MRI に基づく発現割合は 25.4%（34 例）、注入に伴う反応を含む SMQ（アナフィラキシー反応［SMQ］、過敏症［SMQ］、血管浮腫［SMQ］）（狭域用語）検索に基づく過敏症の発現割合は 8.0%（6 例）であり、いずれも全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった（第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-3、第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.21、第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.42、R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.109）。MRI に基づく日本人集団で認められた ARIA-E 関連事象の重症度は軽度又は中等度であり、ARIA-H 関連事象の重症度は、軽度及び重度が多かった。症候性 ARIA-E は 1 例に認められ、重篤な ARIA 関連事象は認められ

なかった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.23）。日本人集団では重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は認められなかった（第 2.7.4.5 項 表 2.7.4.5-48）。

日本人集団の結果のまとめ

以上より、日本人集団で認められた安全性プロファイルは、全体集団で認められたものとおおむね同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.7　安全性の結論

本項で示した安全性の結果は、ドナネマブの開発早期段階の試験のデータ及びアミロイドを標的とした抗体療法の安全性プロファイルに関する最近の知見と一貫していた（Lowe et al. 2021a, 2021b; Mintun et al. 2021; Budd Haeberlein et al. 2022; Salloway et al. 2022; van Dyck et al. 2023）。

有害事象

TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。死亡及びその他の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群とドナネマブ群で大きな違いはなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群（4.7%）と比較してドナネマブ群（15.4%で顕著に高かった。これはドナネマブの主要なリスクである ARIA-E 関連事象、ARIA-H 関連事象、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に関連する事象に起因するものであった。

比較的よく見られる有害事象（ドナネマブ群で 2%以上に発現し、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した事象）には、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、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、注入に伴う反応、悪心、頭痛、及び嘔吐が含まれた。

すべての臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータの平均値の変化量及び異常値は、いずれの時点でも臨床的に意味のある違いはなかった。

ARIA-E 関連事象及び脳出血を含む ARIA-H 関連事象

ARIA 関連事象はアミロイドプラークを減少させるモノクローナル抗体で予想されていた有害事象である。非重篤であるものの ARIA 関連事象は症候性のことがあり、生活の質に影響を与える可能性がある。無症候性で非重篤な ARIA 関連事象は薬剤による治療が妨げられ、患者が限られた臨床的ベネフィットしか享受できない恐れが生じる。ARIA 関連事象は、時に重篤であり、生命を脅かすこともありえる。ドナネマブの投与後に発現した ARIA 関連事象の発現割合、重症度、管理可能性、及び消失について考察した。

Dona-PC の解析結果では、ARIA 関連事象はプラセボ群で 14.2%に認められたのに対し、ドナネマブ群では 37.0%に認められた。症候性 ARIA-E 関連事象はドナネマブ群で 5.8%に認められた。重篤な ARIA 関連事象はドナネマブ群で 1.6%に認められた。ドナネマブの投与を受けた 3 例が重篤な ARIA 関連事象を発現後、死亡した。ARIA-E 関連事象の半数以上が治験薬の投与開始から 12 週以内に初回発現が認められ、ARIA-H 関連事象のほとんどが治験薬の投与開始から 24 週以内に初回発現が認められた。

All Dona の解析結果は、Dona-PC で認められた ARIA-E 関連事象又は ARIA-H 関連事象の発現割合、重症度、ARIA 関連事象に伴う症状、及び消失までの時間を裏付けるものであった。

ドナネマブの臨床試験（全体曝露：2727 例）から得られた結果より、ARIA 関連事象の多くは無症候性であった。生命を脅かす ARIA 関連事象の発現の可能性があるが、ほとんど死亡には至らないと考える。得られたデータに基づき、ドナネマブを投与される患者は ARIA 関連事象のために注意深く観察されるべきと考える。

注入に伴う反応及び過敏症

Dona-PC 及び All Dona の解析結果では、主な過敏症のリスクは即時型の事象、特に注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応に関連していた。これらの事象は一過性で、通常、治験薬投与中又は投与後 30 分以内に発現し、ほとんどが同日に回復していた。これらの事象が治験薬投与中又は投与後 30 分以内に発現したことは、参加者がまだ医療機関に滞在してる間に注入に伴う反応が発生する可能性が高く、容易にモニタリング可能であることを示唆しているため重要である。

ドナネマブの投与に関連する注入に伴う反応のほとんどは軽度又は中等度であった。Dona-PC では、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現は低く（0.6%）、いずれも消失した。アナフィラキシー反応は 3 例（0.3%）で報告された（非重篤）。ドナネマブ群で認められた過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の多くは即時型であった。All Dona では重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が 13 例（0.5%）で報告された。非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現に、一定の傾向や関連性は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

第 2.5.1.1 項参照。

2.5.6.1.2　現行の治療

第 2.5.1.1.4.1 項参照。

2.5.6.2　ベネフィット

ドナネマブの主なベネフィットは、AD に関する複数の臨床的評価尺度で評価される認知機能及び日常生活機能の低下に対し、臨床的に意味があり、統計学的にも有意な疾患進行抑制をもたらすことである。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

AACI 試験は、対象となる病期を代表する幅広い疾患重症度を有する多様な患者集団を組み入れた大規模な国際共同第 3 相試験であった。具体的には AD の神経病理学的なエビデンスによって特徴づけられた AD による MCI 及び AD による軽度の認知症患者を幅広く組み入れた。ドナネマブの臨床試験では、有効性及び安全性をより実臨床に近い集団で評価するため、一過性脳虚血発作、脳梗塞、及び発作（seizure）の既往、出血傾向、多発ラクナ梗塞や主幹動脈領域の脳梗塞、脳動脈瘤、脳表ヘモジデリン沈着等、多様な背景を有する患者の組み入れを許容した。

AACI 試験の結果は、疾患進行の抑制を評価するための主な臨床評価項目で臨床的に意味のあるエフェクトサイズを示し、第 2 相試験の結果を再現していた。標準治療である症状改善薬とは異なり、ドナネマブは、投与開始後早期より、時間の経過と共により大きな効果を示し、この効果は AD の病態に関連する複数のバイオマーカーによっても支持された。

ドナネマブの効果は、アミロイドプラークが除去されドナネマブの投与を完了した被験者でも継続して認められた。アミロイドプラークにのみ特異的に結合するという他の治療薬とは異なる特性に基づき投与を完了できることは、ドナネマブのベネフィットの一つであり、患者及び介護者の肉体的、精神的、及び経済的な負担を軽減する。

- 第 2 相試験成績の再現

AACI 試験では、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、iADRS のベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が統計学的に有意に抑制され、試験の主要目的を達成した。また、投与 12 週時から投与群間で疾患進行の差異が認められた。

CDR-SB、ADAS-Cog13、及び ADCS-iADL を含む認知機能及び日常生活機能を評価するすべての主な副次的評価項目で、一貫した統計学的に有意な差が認められ、臨床的に意味のある有効性が確認された（表 2.7.3.2-2）。また、これらの項目においてもおおむね投与 12 週時から投与群間で疾患進行の差異が認められた。

ベースラインの特性に基づく部分集団解析で、サンプルサイズが十分である部分集団では、おおむね一貫した疾患進行の抑制が認められた。

AACI 試験では、ドナネマブ投与によりアミロイドプラークの迅速かつ強力な減少が認められ、Aβ プラークにのみ存在する N3pG Aβ を標的とすることによりプラークを効率的に除去するというドナネマブの作用機序を支持した。その他 AD 病理の下流を示す血漿中バイオマーカーについても減少が認められた。

AACI 試験の臨床的有効性及びバイオマーカーの解析結果は、AACG 試験でのドナネマブの良好な有効性を再現していた（第 2.7.3.2.2.1 項）。

- 臨床的に意味のある効果

疾患進行の抑制について、臨床評価尺度を用いた解析の結果は、全体集団において臨床的に意味のある閾値として推定される 20%を上回り（Vellas et al. 2007; Abushakra et al. 2016; Insel et al. 2019）、さらに、タウ蓄積が軽度から中等度の集団では 30%を上回る疾患進行抑制が認められた。これら評価尺度を用いた解析結果の臨床的意義は、事前に計画され、多重性が調整された時間に基づく解析の結果によっても支持されており、ドナネマブが早期から疾患進行を抑制し、安定した状態をより長く維持できることが示された。早期 AD という、日常生活に支障のない又はあっても軽度の時期において、その状態を維持するということは、患者が前向きに自分らしく暮らし続ける時間を延長することのみならず、地域社会の中で本人のなじみの暮らし方やなじみの関係が継続できるための準備期間を提供するという観点からも非常に意義のあるものと考えられる（認知症施策推進関係閣僚会議. 2019）。

- 疾患病期ごとの臨床上のベネフィットの理解

ベースラインのタウ蓄積は、AD の臨床病期に関連し、臨床的な進行の重要な予測因子である。AACI 試験デザインの重要な特徴は、アミロイド病理が確認されたすべての被験者でベースラインの脳内タウ蓄積を評価し、これにより被験者を層別化したことであった。また、AACI 試験では、AACG 試験を再現する対象集団であるタウ蓄積が軽度から中等度の被験者に加え、ベースラインのタウ蓄積が高度の被験者も組み入れたことにより、AACG 試験よりも広い疾患病期にわたる評価が可能となった。

臨床病期がより早期の段階で治療を開始した場合、認知機能及び日常生活機能の低下がより大きく抑制された。タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、iADRS 及び CDR-SB を指標とした評価で、ドナネマブ投与により臨床的進行がそれぞれ 35%及び 36%抑制された。また、最も臨床病期が早い段階で治療開始したときの有効性を検討するため、タウ蓄積が軽度から中等度の集団を対象に MMSE に基づく臨床病期（MCI をスコア 27 以上、軽度認知症をスコア 20～26 と定義）による部分集団解析を事前に計画して実施した結果、臨床病期が早期である MCI の部分集団での iADRS 及び CDR-SB を指標とした評価で、ドナネマブ投与により臨床的進行がそれぞれ 55%及び 44%抑制された（第 2.7.3.2.1.3.5.4 項）。

また、アミロイド病理が確認された早期 AD 患者を対象とし、アミロイドプラーククリアランスを指標として、ドナネマブのアデュカヌマブに対する優越性を評価した AACN 試験では、AACI 試験及び AACG 試験と異なりタウ蓄積の程度によらず被験者を組み入れることにより、タ

ウ蓄積が軽度から中等度、及び高度の被験者に加え、タウ蓄積がなし又は極めて軽度の被験者を含めた。アミロイドプラーククリアランスの達成割合は、ドナネマブ群でアデュカヌマブ群より統計学的に有意に高く、ドナネマブ投与によるアミロイドプラーク及び血漿中バイオマーカーの有意な減少は、タウ蓄積がなし又は極めて軽度の集団でも一貫して認められた（第 2.7.6.6 項）。また、この傾向は、AACD 試験でも同様であった（第 2.7.3.3.2.2.1.1.1 項）。

これらの結果は、病期に関わらず、すべての早期 AD 患者へのドナネマブによる治療を支持している。早期 AD において現状をできるだけ長く維持することは認知症の当事者が自分らしく生きる上で大きな価値がある。その中でもより早期に診断、介入することにより、より大きな効果が期待されることから、ドナネマブは、認知症の共生社会実現にも大きく貢献できると考える。

- アミロイド除去による投与完了

AACI 試験及び AACG 試験では、アミロイドプラークが除去された場合、盲検下でドナネマブ投与からプラセボ投与に切り替えてドナネマブの投与を完了することを規定し、期間を限定した投与を行った。これは、Aβ プラークにのみ存在する N3pG Aβ を標的とすることにより他の分子種に捕捉されることなく、プラークを効率的に取り除くというドナネマブの作用機序に基づいた試験デザインである。AACI 試験のドナネマブ群では、全体集団及び軽度から中等度のタウ蓄積の集団のいずれでも投与 12 ヵ月時点で約半数、18 ヵ月時点で約 7 割がプラセボ投与への切り替え基準を満たした。さらに、ドナネマブの投与を完了した被験者の臨床的有効性評価指標の推移の検討では、投与完了後も 76 週時まで臨床的進行の抑制が維持されていた（第 2.7.3.2.1.3.3.1.1 項）。これら投与完了例を含めて有効性及び安全性が確認され、多くの患者で継続的な長期投与を必要としないことが示されたことは、患者及び介護者の負担、患者の安全確保、医療費等の観点からもドナネマブの有用性を示唆しており、イノベーションによる認知症共生社会の実現につながり得るものと考えられる。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

継続投与期間を除く試験期間が 18 ヵ月であることは、ドナネマブの疾患修飾性を特徴づけるには十分な期間ではあるが、長期投与時の情報を得るには限界がある。長期間の緩徐なアミロイドプラークの再蓄積とそれによる臨床的な影響も現時点ではまだ十分明らかになっていない。これらについては現在実施中の AACH 非盲検試験（第 2.5.3 項）及び AACI 試験の継続投与期間の結果を踏まえて評価する。

さらに、ドナネマブによりアミロイドプラークが除去され、ドナネマブ投与を完了した場合の長期のベネフィットについて、投与を継続した場合と比較する無作為化データの取得予定はないが、二重盲検下に継続している AACI 試験継続投与期間のデータを用いた検討を予定している。アミロイドプラーク除去後、臨床効果としての進行抑制の持続が示唆されていること（第 2.7.3.2.1.3.3.1.1 項）、プラークの再蓄積速度は非常に遅いと推定されること（第 2.5.3.3.1 項）、及び患者及び介護者の負担や患者の安全確保、医療費等の問題を考慮すると、アミロイドが除去された後は投与を完了する投与方法には利点があると考えられる。

タウ病理がない又はタウ病理が極めて軽度の早期 AD 患者は、疾患進行が遅く 18 ヵ月の試験期間内で臨床的に重要な治療効果を観察できないことが想定されたため、AACG 試験及び AACI

試験の対象から除外した。しかしながら、AACI 試験の結果から、臨床病期がより早期の段階、すなわちタウ蓄積がより軽度の段階で治療を開始することにより、疾患進行がより大きく抑制されるエビデンスが得られた。また、AACN 試験でアミロイドプラークの除去及び血漿中バイオマーカーの減少が、タウ蓄積がない又は極めて軽度の早期 AD の集団でも確認されたことも合わせれば、タウ蓄積がない又は極めて軽度の早期 AD 患者にもドナネマブ投与のベネフィットが期待される。

2.5.6.3　リスク

ドナネマブの主要なリスクの特定にあたり、ドナネマブの投与方法及び作用機序から、以下の安全性の懸念を検討した。

- ARIA 関連事象（ARIA-E 及び ARIA-H）及び脳出血
- 注入に伴う反応（アナフィラキシーを含む）
- 高い ADA 陽性率／抗体価の影響

これらのリスクの検討の結果、重篤性、予測可能性、予防可能性、可逆性、並びに公衆衛生及び個々の患者への影響の観点から、以下の 2 つをドナネマブの主要なリスクとした。

- 症候性 ARIA
- 重篤な過敏症

症候性 ARIA

致命的又は生活の質に影響を与える重篤な ARIA につながる可能性があるため、症候性 ARIA をリスクとした。また、ARIA は、他の Aβプラークを標的とした医薬品の臨床試験でも観察されているため、作用機序に関連するクラスエフェクトであると考える。

症候性 ARIA-E は、ARIA 関連事象のサブセットである。以下にまず ARIA-E 及び ARIA-H 関連事象の発現状況を示し、次いで症候性 ARIA の発現状況を示す。

- ARIA-E 及び ARIA-H 関連事象の概要

Dona-PC では MRI に基づいた ARIA 関連事象が認められ、その発現割合はドナネマブ群（36.6%）でプラセボ群（13.6%）と比較して高かった。ドナネマブ群における MRI に基づいた ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合はそれぞれ 24.1%及び 31.2%であった。ドナネマブ群の 16.4%で ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象が同時に発現した。

Dona-PC のドナネマブ群では、ARIA-E 関連事象は、半数以上（54.9%）が投与 12 週目まで、大部分（87.8%）が投与 24 週目までに初回発現が認められたが、ほとんどは 9 週間以内に消失した。ARIA-H 関連事象はしばしば ARIA-E 関連事象と併発するが、ARIA-H の大部分は投与 24 週目までに初回発現が認められた。

Dona PC で認められた ARIA 関連事象の大部分は無症候で、重症度は軽度から中等度であり、重篤な ARIA 関連事象の発現割合は低かった（1.6%）。重篤な ARIA 関連事象を発現し、その後死亡した被験者は 3 例であった（第 2.5.5.4.5.1.4.3 項）。

部分集団解析により、APOE ε4 保有状態及びベースライン時の特定の MRI 所見が ARIA のリスクファクターとして特定された。ドナネマブ群での ARIA 関連事象の発現割合は APOE ε4 ヘテロ接合体保有者及び APOE ε4 非保有者に比べて APOE ε4 ホモ接合体保有者で高かった（第 2.5.5.4.5.1.4.4 項）。同様の傾向が重度及び重篤な ARIA-E 及び ARIA-H 関連事象でも認められ、発現割合は APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高く、次いで APOE ε4 ヘテロ接合体保有者及び APOE ε4 非保有者の順であった。

Dona PC における、ドナネマブ群、プラセボ群のいずれにおいても、ベースライン時の MRI で微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、又は両方が認められた場合には ARIA-E 及び ARIA-H 関連事象の発現割合が高かった。

抗血栓薬の併用による ARIA-E 又は ARIA-H 関連事象発現の可能性に差は認められなかった。

また、AACN 試験では、6 ヵ月時点でのアミロイドプラーククリアランスの達成割合が、ドナネマブ群でアデュカヌマブ群より統計学的に有意に高かったが、両群間で ARIA 関連事象の発現割合に大きな違いは認められなかった（第 2.7.6.6.2.4 項）。

- 症候性 ARIA の概要

症候性 ARIA-E は、Dona PC のドナネマブ群の 5.8%で認められた。症候性 ARIA-E は画像所見上より重度の ARIA 関連事象と関連しており、重篤例のほとんどは症候性であった。

Dona PC のドナネマブ群で認められた ARIA-E 関連事象に最も関連のある症状には、頭痛（10.4%）、錯乱（5.4%）、浮動性めまい（1.7%）、悪心（1.7%）、及び痙攣発作（1.7%）が含まれた。これらはすべて文献で報告されている ARIA に関連のある症状から予測されるものであった。症候性 ARIA-E 関連事象を発現した被験者の約 80%で ARIA-E 関連事象の症状が回復した。

重篤な ARIA-E 関連事象は Dona-PC のドナネマブ群の 1.5%で認められ、そのうち 93.3%の事象は症候性であった。大部分の重篤な ARIA 関連事象は 3 回目の投与までに発現した（図 2.5.5-1）。重篤な ARIA-E 関連事象は 15 例（1.5%）、重篤な ARIA-H 関連事象は 4 例（0.4%）認められ、そのうちの 3 例は重篤な ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象を併発していた。重篤な ARIA 関連事象を発現し、その後死亡した被験者は 3 例であった。その内訳は、ARIA-E 関連事象による死亡が 1 例、ARIA-H 関連事象による死亡が 1 例であり、もう 1 例は重篤な ARIA-E 関連事象及び重篤な ARIA-H 関連事象発現から 34 日後に、ホスピスにて死亡した（死因は死亡と報告された）（第 2.5.5.4.5.1.4.3 項）。

- ARIA に関する考察

一般に、無症候性 ARIA を含む ARIA 検出時に薬剤投与を中断又は中止することは、より重篤な症候性 ARIA の発現を軽減する可能性があることが知られている。ドナネマブの臨床試験は、ARIA の管理に関するガイダンスの提供、用量漸増法の採用、投与開始 1 ヵ月後の MRI を含む頻回の MRI 実施等を含む ARIA 関連事象のリスクを軽減及び管理するための措置を講じて実施した（第 2.5.5.4.5.1.2 項）。

ドナネマブの臨床試験で得られた結果により、主要なリスクである症候性 ARIA は、モニタリング可能であり、また臨床試験で設定した投与中断、必要に応じた対症療法の実施、及び再投与の判断を行うための ARIA 消失又は安定までのモニタリングを実施することにより管理可能であ

ることが裏付けられた。これらを踏まえたアプローチで市販後におけるリスクを管理できると考えられる。市販後におけるリスクへの対処方法は、添付文書等に記載する。

重篤な過敏症

注入に伴う反応及びアナフィラキシーの発現状況から、重篤な過敏症を主要なリスクとした。

Dona-PC では、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応に関連する事象の発現は低く（0.6%）、いずれも消失した（第 2.5.5.4.5.2.3 項）。アナフィラキシー反応は 3 例（0.3%）で報告された（非重篤）。ドナネマブ群で認められた過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の大部分は即時型であった。投与当日に事象発現が認められた被験者のうち、90%以上は投与中又は投与後 30 分以内に発現した。重篤及び非重篤な注入に伴う反応は治験薬の投与中止に至った TEAE で最も多く認められた事象であった。

All Dona では重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が 13 例（0.5%）で報告され、このうち、重篤なアナフィラキシー反応関連事象を発現した被験者は 4 例（0.1%）であった。より大きな安全性集団である All Dona での過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の結果は、Dona-PC の結果を支持するものであった。主要なリスクである重篤な過敏症は、主に注入に伴う反応として発現し、管理可能であり、添付文書等にて注意喚起することで対処可能と考える。

リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

本申請のための臨床開発プログラムには、ドナネマブの曝露を受けた合計 2727 人が含まれており、曝露期間の内訳は 1934 人が 6 ヵ月、1118 人が 12 ヵ月、343 人が 18 ヵ月であった。長期使用を目的とした薬剤のリスクを実質的に評価するには十分な曝露の程度であると考えられるが、まれな有害事象は試験期間中に発現しなかった可能性がある。同様に、重篤な ARIA の発現は少なく、転帰不良のリスクが高い患者の予測因子を特定することはできなかった。さらに、このクラスの薬剤で認められる ARIA の長期的な影響及び ARIA の再発に関するデータには限りがある。長期曝露時の追加の安全性データは継続中の臨床試験等から引き続き収集する。

リスク管理

ARIA のリスクは主にベースラインでの MRI 実施、用量漸増、及び投与開始早期の MRI 実施により管理し、症候性 ARIA は投与中断、MRI によるモニタリング、及びコルチコステロイドを含む対症療法により管理可能と考える。

重篤な過敏症は、投与後 30 分の観察期間を設けることなどを添付文書等に適切に記載することで管理可能と考える。

市販後は医薬品安全性監視活動として、ドナネマブのリスク及び対処方法を添付文書などの適正使用資材に記載し、医療関係者及び患者に対して注意喚起を行い、安全性に関する情報を収集し、評価を行う。これらの活動を通じて、上述のリスクは管理可能と考えている。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

AD は加齢に関連した神経変性疾患であり、緩徐進行性の認知症を呈する。神経変性により、神経細胞が進行性に死滅・脱落を続ける結果、脳機能に不可逆的な障害が生じる。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など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」作成委員会. 2017）。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るため、患者本人への著しい負担だけでなく、家族等介護者の生活にも大きな影響を及ぼす。AD は医学的にも社会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。

現在日本で利用可能な AD 治療薬は症状改善薬であり、疾患の病理には作用しないため、疾患の進行速度を低下させることはできず、その奏効期間は限定的である。これに対し、ドナネマブのような疾患修飾薬は、AD の病態機序に作用することで疾患の進行速度を低下させ、認知症に至る前の段階から長期間にわたり認知機能障害の進行を遅延させると考えられており、そのニーズは高い。

ドナネマブの**主要なベネフィット**は臨床的に意味のある早期からの疾患進行抑制である。このベネフィットは iADRS、CDR-SB、ADAS-Cog13、及び ADCS-iADL を含むすべての主な臨床評価項目を通じて確認された。ベネフィットは効果の大きさ、疾患進行の安定化、疾患進行リスクの低下によっても評価され、臨床的に意義があることが示された。さらに、AD の病態に関連する複数のバイオマーカーによってもその効果が支持された。ドナネマブの治療効果はベースラインのタウ蓄積量に関わらず認められたが、軽度から中等度のタウ蓄積の患者ではより高い有効性が確認され、より早期に治療することでより大きなベネフィットが得られることが示唆された。

日本の認知症診療ガイドラインでは、介護負担を軽減するために、初期から社会的支援の利用を積極的に考えておくことが必要と明記されている（「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 2017）。上述したドナネマブの臨床効果は、社会的支援の利用を検討、開始するために必要な時間を確保する上で有用であり、介護負担の軽減につながるものと考えられる。

日本の認知症基本法には、認知症の人が生きがいを持って生活を営むことができるよう、認知症の人の社会参加の機会の確保その他の必要な施策を講ずることと定められている。発症を契機に職を失い、社会との関わりや生きがいを失うという精神的負担の声は、認知症当事者やその家族から特に多く聞かれるものである（公益社団法人認知症の人と家族の会. 2013）。日本の認知症患者を対象とした実態調査では、認知症と診断された際に仕事をしていなかったとの回答は 52%であった（公益社団法人認知症の人と家族の会. 2020）。MCI の場合、就労している割合はより高いと考えられ、さらに、高年齢者雇用安定法に基づいた近年のわが国の雇用状況を考慮すれば、早期 AD 患者の多くが就労していると考えられる。認知症の人と家族の会による提言では、認知症当事者が、仕事を含めて今の生活を維持し、続けたいという希望を持っていることを述べ、発症初期に支援を行うことの重要性を強調している（公益社団法人認知症の人と家族の会. 2017）。早期からの効果発現と状態の維持というドナネマブの臨床効果により、当事者や介護者が就労やサービス事業所の利用等を含めた支援の活用を考え、調整するための時間が生まれることにより、当事者の精神的負担を軽減し、その後も社会とのつながりを保ちつつ、自分らしい生活を切れ目なく、長く続けることができる可能性を提供できることは、ドナネマブの有用性の一つと考えられる。

また、アミロイドプラークを強力に除去することにより、試験終了までに大部分の患者がドナネマブの投与を完了でき、その中でも先に述べた主要なベネフィットが確認できたことの意義も大きい。

アルツハイマー型認知症の病期の特に前半では運動機能は保たれるが、「認知の混乱」、「日時・季節の混乱」といった変化がみられるとされている（「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 2017）。ドナネマブは、4 週間に 1 回、医療機関での静脈内投与を予定しているが、通院、診察、薬剤投与、投与後の経過観察などには相当の時間を要すると考えられる。加えて、認知症患者は概して高齢であり、合併症での通院・入院や施設入所が必要となる局面も珍しくないため、定期的な通院がさらに負担となる場合もあり得る。上に述べた疾患の特性もあり、長期にわたる治療が継続した場合、本人及び介護者の肉体的・精神的な負担は大きいと考えられる。AD による認知症患者の介護者を対象に、わが国で行われた調査では、軽度 AD においても介護者は平均しておよそ月に 100 時間程度の時間を介護及び監督に費やしていた（Nakanishi et al. 2021）。また、AD の介護者の約 6 割が抑うつ状態にあったが、その重症度は AD の重症度とは関連しておらず、早期の AD であっても、介護者の精神的負担は大きいことが示唆された（Montgomery et al. 2018）。長期の通院治療により、介護者の精神的負担も続くことが予想されるため、その意味でも期間が限定された治療による負担軽減の有用性は大きい。

ドナネマブの**主要なリスク**は、症候性 ARIA と重篤な過敏症である。重篤な症候性 ARIA の一部は入院が必要又は死に至るものであったが、ほとんどの ARIA 関連事象は非重篤であり、投与中止又は必要に応じた対症療法により消失（ARIA-E）又は安定化（ARIA-H）した。注入に伴う反応及び即時型の過敏症反応を含む重篤な過敏症反応が 0.6%に認められたが、これらの事象は一時的であり、回復した。いずれのリスクも添付文書などの適正使用資材に記載し、注意喚起すること、また ARIA については適切な MRI の実施及び対症療法により管理可能であると考える。

以上より、リスクを適切に管理した場合、ドナネマブのベネフィットが、リスクを上回ると考える。AD の疾患重症度、現在利用可能な AD の疾患修飾薬が国内にはないこと、さらに他の AD の疾患修飾薬とは異なるユニークな作用機序を有することにより、投与を完了できることを踏まえると、臨床的に意味のある治療選択肢になりうる。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Abushakra S, Prosteinsson A, Vellas B, et al. Clinical benefits of tramiprosate in Alzheimer's disease are associated with higher number of APOE4 alleles: the "APOE4 gene-dose effect." *J Prev Alzheimers Dis.* 2016;3(4):219-228.	有
Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2013. 2013. Accessed July 10, 2023. https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2013.pdf	無
Amyvid [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2019.	有
Arrighi HM, Barakos J, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):106-112.	有
Barakos J, Sperling R, Salloway S, et al. MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(10):1958-1965.	有
Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2020 Mar;26(3):398-407.	有
Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2011;3(1):1.	有
Bateman R, Smith J, Donohue MC, et al. Topline results of phase III GRADUATE I & II pivotal trials with subcutaneous gantenerumab [abstract]. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(suppl 1):S10.	有
Bendlin BB, Zetterberg H. Screening with a high-precision blood-based assay for Alzheimer disease. *Neurology*. 2019 Oct 22;93(17):737-738.	有
Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*. 2009;28(4):586-604.	有
Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J*. 2011;53(6):894-913.	有
Bridel C, Hoffmann T, Meyer A, et al. Glutaminyl cyclase activity correlates with levels of Aβ peptides and mediators of angiogenesis in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Alz Res Ther*. 2017;9(1):38.	有
Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197-210.	有
Budd Haeberlein S, Salloway S, Aisen PS, et al. Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer's disease. Abstract presented at: AD/PD 2021 Virtual Conference; March 09-14;. 2021; Barcelona, Spain. Accessed July 12, 2023. https://cslide.ctimeetingtech.com/adpd21/attendee/confcal/session/calendar?q=Samantha+Budd+Haeberlein&c=s#presentation-abstract-18771163169783	無
Carlson C, Siemers E, Hake A, et al. Amyloid-related imaging abnormalities from trials of solanezumab for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2016;2:75-85.	有
DeMattos RB, Lu J, Tang Y, et al. A plaque-specific antibody clears existing β-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron.* 2012;76(5):908-920.	有
Dickson SP, Wessels AM, Dowsett SA et al. 'Time saved' as a demonstration of clinical meaningfulness and illustrated using the donanemab TRAILBLAZER-ALZ study findings. *J Prev Alz. 2023;10(3):595-599.*	有
Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370(4):311-321.	有
Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, et al. Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):316-324.	有
Gueorguieva I, Willis BA, Chua L, et al. Donanemab population pharmacokinetics, amyloid plaque reduction, and safety in participants with Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther.*	有

参考文献	文献添付の有無
2023;113(6):1258-1267.	
Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-356.	有
Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-185.	有
Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2018;378(4):321-330.	有
Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines on neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13.	有
Ikeda S, Mimura M, Ikeda M, et al. Economic Burden of Alzheimer's Disease Dementia in Japan. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):309-319.	有
Insel PS, Weiner M, Mackin RS, et al. Determining clinically meaningful decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurol*. 2019;93(4):e322-e333.	有
Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement.* 2018;14(8):1077-1087.	有
Jagust WJ, Landau SM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Temporal dynamics of β-amyloid accumulation in aging and Alzheimer's disease. *Neurol*. 2021;96(9):e1347-e1357.	有
Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012;488(7409):96-99.	有
Ketter N, Brashear HR, Bogert J, et al. Central review of amyloid-related imaging abnormalities in two phase III clinical trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):557-573.	有
Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b study in Alzheimer's disease: rapid and sustained reduction of brain amyloid measured by florbetapir F18 imaging. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021a;8(4):414-424.	有
Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2021b;7(1):e12112.	有
Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(1):55-63.	有
Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-1704.	有
Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Apr;119(4):252-265.	有
Montgomery W, Goren A, Kahle-Wrobleski K et al. Alzheimer's disease severity and its association with patient and caregiver quality of life in Japan: results of a community-based survey. *BMC Geriatr*. 2018;18, 141.	有
Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature.* 2018 Feb 8;554(7691):249-254.	有
Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, et al. Costs and resource use of community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Japan: 18-month results from the GERAS-J study. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(8):1331-1339.	有
Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. *Alzheimers Dement.* 2018;14(12):1565-1571.	有
Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer's disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol.* 2012;69(2):198-207.	有
Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):95.	有
Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):772-781.	有

参考文献	文献添付の有無
Perneczky R, Jessen F, Grimmer T, et al. Anti-amyloid antibody therapies in Alzheimer's disease. *Brain.* 2023 Mar 1;146(3):842-849.	有
Raket LL. Progression models for repeated measures: estimating novel treatment effects in progressive diseases. *Stat Med*. 2022;41(28):5537-5557.	有
Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):13-21.	有
Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370(4):322-333.	有
Salloway S, Sperling R, Gilman S, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(24):2061-2070.	有
Salvadó G, Ossenkoppele R, Ashton NJ, et al. Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads. *EMBO Mol Med*. 2023;15(5):e17123.	有
Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer’s disease. *Neuron*. 1991;6(4):487-498.	有
Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of amyloid reduction after donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;79(10):1015-1024.	有
Sperling RA, Jack CR Jr, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci Transl Med*. 2011a;3(111):111cm33.	有
Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer’s Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011b;7(4):367-385.	有
Sperling RA, Salloway S, Brooks DJ, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer’s disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):241-249.	有
Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer’s disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80.	有
van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.	有
VandeVrede L, Gibbs DM, Koestler M, et al. Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE ε4/ ε4 patient treated with aducanumab. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12101.	有
Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, et al. Disease modifying trials in Alzheimer’s disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* 2007;6(1):56-62.	有
Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer’s disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):357-367.	有
Wessels AM, Andersen SW, Dowsett SA, Siemers ER. The integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) findings from the EXPEDITION3 trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(2):134-136.	有
Wessels AM, Belger M, Johnston JA, et al. Demonstration of clinical meaningfulness of the integrated Alzheimer's disease rating scale (iADRS): association between change in iADRS scores and patient and caregiver health outcomes. *J Alzheimers Dis*. 2022a;88(2):577-588.	有
Wessels AM, Rentz DM, Case M, et al. Integrated Alzheimer's disease rating scale: clinically meaningful change estimates. *Alzheimers Dement (NY)*. 2022b;8(1):e12312.	有
Wessels AM, Siemers ER, Yu P, et al. A combined measure of cognition and function for clinical trials: the integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale (iADRS). *J Prev Alzheimers Dis*. 2015;2(4):227-241.	有
Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics*. 2013;10(3):459-472.	有
Zetterberg H, Burnham SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2019 Mar 28;12(1):26.	有
朝田 隆, 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症	無

参考文献	文献添付の有無
有病率と認知症の生活機能障害への対応. 2013. Accessed July 11, 2023. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2012/123021/201218011A/201218011A0001.pdf	
アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ. アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン（第2版）. 2017. Accessed July 11, 2023. http://jsnm.org/archives/655/	無
池内 健, 厚生労働省科学研究費 研究班. 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針（第1版）. 2021. Accessed July 11, 2023. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf	無
公益社団法人認知症の人と家族の会. 認知症の本人及び若年期認知症の人への支援のあり方と普及についての調査研究事業報告書. 2013. Accessed July 10, 2023. https://www.alzheimer.or.jp/pdf/2013honin-jyakunen-houkoku-h24kokko.pdf	無
公益社団法人認知症の人と家族の会, エーザイ株式会社. 認知症初期の暮らしと必要な支援－認知症の人と家族からの提言－. 2017. Accessed July 10, 2023. https://www.alzheimer.or.jp/wp-content/uploads/2012/05/2016kurashito-hitsuyounasien.pdf	無
公益社団法人認知症の人と家族の会. 認知症の人と家族の思いと介護状況および市民の認知症に関する意識の実態調査報告書; 2020. Accessed July 10, 2023. https://alzheimer.or.jp/wp-content/uploads/2020/04/rouken2019.pdf	無
二宮 利治, 厚生労働省科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業.日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 2015. Accessed July 11, 2023. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A/201405037A0001.pdf	無
日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本精神神経学会, et al. 認知症疾患治療の新時代を迎えて－2022年11月版－. 2022. Accessed July 11, 2023. http://184.73.219.23/rounen/pdf/認知症未来医療_6学会提言 20221126.pdf	無
日本神経治療学会医療ニーズ調査運営委員会編. 神経疾患に関する医療ニーズ調査（第2回）. 2020. Accessed July 11, 2023. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/2/37_187/_pdf/-char/ja	無
「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編. 認知症疾患診療ガイドライン.医学書院; 2017. Accessed July 10, 2023. https://neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html	無
認知症施策推進関係閣僚会議. 認知症施策推進大綱. 2019. Accessed July 10, 2023. https://www.mhlw.go.jp/content/000522832.pdf	無
森豊 隆志, 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）. 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. 2017. Accessed July 19, 2023. https://www.pmda.go.jp/files/000221584.pdf	無