ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 3
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した各種製剤 3
2.7.1.1.1.1.1　*A製剤 3
2.7.1.1.1.1.2　溶液製剤 4
2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠 4
2.7.1.1.3　分析法の概観 4
2.7.1.1.3.1　ELISA によるヒト血清中ドナネマブ濃度測定 4
2.7.1.1.3.2　ELISA によるヒト脳脊髄液中ドナネマブ濃度測定 6
2.7.1.1.3.3　P-tau217 評価方法 6
2.7.1.1.3.3.1　イーライリリー臨床検査ラボ 7
2.7.1.1.3.3.2　C2N Diagnostics ラボ 7
2.7.1.1.3.4　デジタルイムノアッセイ法による GFAP 評価 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1　AACC 試験 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

略語	定義
AD	Alzheimer's disease：アルツハイマー病
ADA	antidrug antibodies：抗薬物抗体
$AUC_{0-\infty}$	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
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
GFAP	glial fibrillary acidic protein：グリア線維性酸性タンパク質
HIMS	hyperimmune monkey sera：高免疫負荷したサルの血清
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
MCI	mild cognitive impairment：軽度認知障害
N3pG Aβ	pyroglutamate modified amyloid at the third amino acid of amyloid： 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
PET	positron emission tomography：陽電子放出断層撮影法
PK	pharmacokinetics：薬物動態
P-tau217	tau phosphorylated at threonine 217, also called phospho-tau 217：リン酸化タウ 217
P-tau-MAA	P-tau Multi Analyte Assay
T_{max}	time of maximum observed drug concentration：最高血清中濃度到達時間

試験名一覧

略号	試験名
AACC	I5T-MC-AACC
AACD	I5T-MC-AACD
AACG	I5T-MC-AACG
AACI	I5T-MC-AACI
AACN	I5T-MC-AACN

2.7.1.1　背景及び概観

ドナネマブの臨床開発では[redacted]種類の製剤を使用した（第 2.7.1.1.1 項）。このうち溶液製剤は最終的な市販予定製剤と同一である。

以下の臨床試験で、ドナネマブを 700 mg 及び 1400 mg、並びに 0.1～40 mg/kg の用量で投与して評価した。

- 第 1 相試験：AACC 試験、AACD 試験
- 第 2 相試験：AACG 試験
- 第 3 相試験：AACI 試験、AACN 試験

初期に実施した AACC 試験の一部として、皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを探索的に評価した。AACC 試験の結果に基づき、第 2 相及び 3 相試験ではドナネマブを静脈内投与した。

2.7.1.1.1　製剤開発過程概観

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（表 2.7.1.1-1）。

*A製剤　　及び溶液製剤は以下に示す試験で使用し、[redacted]で提供した。溶液製剤は最終的な市販予定製剤と同一であり、物理化学的特性を評価した結果、　*A製剤　と同等／同質であることが確認された。

*A製剤	溶液製剤
• 第[redacted]相試験（[redacted]及び[redacted]試験） • 第[redacted]相試験（[redacted]試験） • 第[redacted]相試験（[redacted]試験）	• 第[redacted]相試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したドナネマブ製剤及び容器施栓系の要約

使用された製剤及び容器施栓系	使用した試験
*A製剤　（[redacted] mL 容量[redacted]入り）（[redacted] mg）	[redacted]試験
*A製剤　（[redacted] mL 容量[redacted]入り）（[redacted] mg）	[redacted]試験
*A製剤　（[redacted] mL 容量[redacted]入り）（[redacted] mg）	[redacted]試験 [redacted]試験（[redacted]）
溶液製剤（20 mL バイアル）（350 mg）	[redacted]試験（[redacted]） [redacted]試験（[redacted]）

2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した各種製剤

2.7.1.1.1.1.1　*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。　*A製剤　は、[redacted]に適切な[redacted]した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.1.1.1.1.2　溶液製剤

開発中に　*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。溶液製剤は 17.5 mg/mL の濃度の薬液がガラスバイアルに 20 mL 充填され、試験に提供された。本溶液製剤が市販予定製剤である。

*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]

2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠

ドナネマブの臨床開発では複数の製剤を使用した（表 2.7.1.1-1）。比較分析評価の結果、第[redacted]相及び第[redacted]相試験で用いた　*A製剤　は溶液製剤と同等／同質であった（第 2.7.1.1.1 項）。

AACC 試験でドナネマブ 3 mg/kg を単回皮下投与し、ドナネマブの皮下投与の可能性を検討した（第 2.7.1.2.1 項）。しかし標的への結合を達成して有効性を得るために高用量（1400 mg）が必要であったことから、その後の試験では静脈内投与のみを行った。このため、溶液製剤の使用を裏付ける臨床的バイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験は不要と判断された。

2.7.1.1.3　分析法の概観

ヒト血清中及び脳脊髄液中のドナネマブ濃度を測定するための ELISA 法を開発し、バリデートした（血清中濃度：Reports 8248-152、8338-154、8352-531、脳脊髄液中濃度：Report 8248-154）。

臨床試験に使用した分析法を第 2.7.1.1.3.1 項及び第 2.7.1.1.3.2 項に要約した。分析法のバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項参照。また、臨床試験で用いた P-tau 217 及び GFAP の分析法の概要は第 2.7.1.1.3.3 項と第 2.7.1.1.3.4 項に示した。

2.7.1.1.3.1　ELISA によるヒト血清中ドナネマブ濃度測定

ベースライン及び治験薬投与後に採取した血清試料中のドナネマブ濃度を、バリデートされた ELISA で測定した。[redacted]社（[redacted]、[redacted]）で本分析法を開発し、同社で血清中ドナネマブ濃度を測定した。分析法及び分析法開発の詳細（バリデーション範囲、測定間の精度、測定間の真度、希釈直線性、ドナネマブの安定性評価結果など）を第 2.7.1.4.3 項に示す。標準曲線の範囲での品質コントロール試料を各試料分析バッチに含めた。

分析法

ヒト血清中ドナネマブ濃度測定のため、抗原捕捉 ELISA（Reports 8248-152、8338-154、8352-531）を開発した。本分析法では、以下の手順で測定した。本分析法の精度、正確性、希釈直線性、選択性、及び安定性は、いずれもバリデーションの基準を満たした。

1. N3pG Aβ をコーティングしたマイクロプレート上に標準品、コントロール、又は試験試料（血清）を添加してインキュベートした。
2. プレートを洗浄して非結合体を除去した後、マウス抗ヒト IgG 結合西洋ワサビペルオキシダーゼを添加した。ドナネマブに結合したマウス抗ヒト IgG 結合西洋ワサビペルオキシダーゼを、3, 3', 5, 5'–テトラメチルベンジジンペルオキシダーゼ基質液を用いて発色させた。
3. 発色停止後、波長 450 nm（バックグラウンド補正波長 650 nm）で発色強度を測定した。
4. 重み付け係数 1/y の検量線の 5 パラメータロジスティック曲線回帰式から試料濃度を算出した。

分析法の最適化及びバリデーション

本分析法の基となった分析法は捕捉試薬として[Pyr3] - β アミロイド(3-42)を用いており、Report 8248-152 でバリデートされた分析法である。しかし、試験試料の分析中に高頻度でエラーが発生したため、分析法を変更し、Report 8338-154 で再度最適化及びバリデートを実施した。Report 8338-154 の再バリデートでは、捕捉試薬をより短い[Pyr3] - β アミロイド(3-40)、検出抗体を Fc フラグメント特異的マウス抗ヒト IgG 結合西洋ワサビペルオキシダーゼ（Southern Biotech 社）に変更した。Reports 8248-152 と 8338-154 の分析法で、ドナネマブを添加して調製したコントロール試料及びプールした検体を測定し、Report 8248-152 の結果と比較した（表 2.7.1.4-6）。

Report 8338-154 の分析法では、83%のクロスバリデーション試料の測定結果が±30%の範囲内にあり、統計学的な比較により、Report 8248-152 の分析法と比較してもドナネマブ測定性能が同等であることが示された。

さらに、Report 8352-531 では、試験試料の血清中ドナネマブ濃度が高濃度の場合に顕著に認められた分析中のフック効果に対処することを目的とした変更を加え、バリデートした。ELISA プレートの種類を Nunc 社の Maxisorp Microtiter® plate から同社の Medisorp Microtiter® plate に変更した。また、コーティング用の抗原濃度を低濃度に変更した。

Reports 8338-154 と 8352-531 の分析法で、ドナネマブを添加して調製したコントロール試料及びプールした血清検体を測定し、両分析法の結果を比較した（表 2.7.1.4-7）。ドナネマブを添加して調製したコントロール試料 30 中 29 及びプールした検体のすべて（10）で、30%の範囲内に含まれた。統計学的な比較により、両分析法のドナネマブ測定能が同等であることが示された（Report 8352-531）。

ADA による影響の評価

Reports 8338-154 及び 8352-531 でドナネマブ濃度測定に ADA が影響する可能性を評価した。

血清コントロール試料は、低ドナネマブ濃度（3,000 ng/mL［3 µg/mL］）及び高ドナネマブ濃度（30,000 ng/mL［30 µg/mL］）の 2 種類を準備した。これらの血清コントロール試料は ADA

陽性のプールした血清検体又はドナネマブを高免疫負荷したサルの血清（HIMS）から精製した抗ドナネマブ抗体で調製した。

ADA 陽性試料又は HIMS に由来する抗体の存在下で、高ドナネマブ濃度コントロール試料（30,000 ng/mL）のドナネマブ濃度測定に対する影響は認められなかったが、低ドナネマブ濃度コントロール試料（3,000 ng/mL）では、ADA 又は HIMS に由来する抗体の濃度に依存してドナネマブ濃度の測定値が低下した。これらのデータから、ADA がドナネマブの抗原結合部位をブロックする可能性が示された。この潜在的効果の程度には、ドナネマブの濃度及び形成された ADA の量の両方が関連する。高ドナネマブ濃度の条件下では、ADA 存在下でもドナネマブ濃度測定に明らかな影響は認められなかった。

第 2.7.2.4.3.1.項に示したとおり、ADA はすべて中和抗体であり、このことはバリデーション試験で認められた ADA 陽性血清試料及び抗体が発現した HIMS 試料による影響と一貫していた。また、バリデーション試験で ADA 陽性血清試料又は抗体が発現した HIMS 試料でのドナネマブ濃度測定値の低下が抗原結合部位のブロックで生じていることから、本分析法により抗原結合部位がブロックされていないドナネマブ濃度が適切に定量されていることが示された。

2.7.1.1.3.2　ELISA によるヒト脳脊髄液中ドナネマブ濃度測定

AACC 及び AACD 試験でベースライン及び治験薬投与後に採取した脳脊髄液試料のドナネマブ濃度を、バリデートされた ELISA で測定した。[redacted] 社（[redacted]、[redacted]）で本分析法を開発し、同社で脳脊髄液中ドナネマブ濃度を測定した。分析法及び分析法開発の詳細（バリデーション範囲、測定間の精度、測定間の真度、希釈直線性、ドナネマブの安定性評価結果など）を表 2.7.1.4-5 に示す。標準曲線の範囲での品質コントロール試料を各試料分析バッチに含めた。

ヒト脳脊髄液中ドナネマブ濃度測定のため、抗原捕捉 ELISA（Report 8248-154）を開発してバリデートした。本分析法では、以下の手順で測定した。本分析法の精度、正確性、選択性、希釈直線性、及び安定性は、いずれもバリデーションの基準を満たした。

1. [Pyr^3] - β アミロイド(3-42)（N3pG Aβ）をコーティングしたマイクロプレート上に標準品、コントロール、又は試験試料（脳脊髄液）を添加してインキュベートした。
2. プレートを洗浄して非結合体を除去した後、マウス抗ヒト IgG 結合西洋ワサビペルオキシダーゼを添加した。ドナネマブに結合したマウス抗ヒト IgG 結合西洋ワサビペルオキシダーゼを、3, 3', 5, 5'–テトラメチルベンジジンペルオキシダーゼ基質液を用いて発色させた。
3. 発色停止後、波長 450 nm（バックグラウンド補正波長 650 nm）で発色強度を測定した。
4. 重み付け係数 1/y の検量線の 5 パラメータロジスティック曲線回帰式から試料濃度を算出した。

2.7.1.1.3.3　P-tau217 評価方法

P-tau 217 を試験によって異なる検査ラボで評価したため、それぞれの評価方法を本項に示す。

2.7.1.1.3.3.1　イーライリリー臨床検査ラボ

AACG 試験でベースライン及び治験薬投与後に採取した血漿試料は、イーライリリー社の臨床検査ラボで利用目的に合わせて分析的バリデーションが行われ、アッセイ性能が評価済の、P-tau217 イムノアッセイで評価した。本分析法の詳細（測定間の精度、安定性、干渉性、平行性など）を表 2.7.1.4-8 に示す。各分析に品質コントロール試料を含めた。

本デジタルイムノアッセイ法では、以下の手順で、ビーズを用いた超高感度 ELISA により血漿中 P-tau217 を測定した。本分析法の精度及び安定性はバリデーションの基準を満たした。

1. ビーズを用いた超高感度 ELISA で血漿中 P-tau217 を測定した。P-tau217 特異的な捕捉抗体を結合した常磁性ビーズを、それぞれ適切に希釈したヒト血漿試料、標準品、及びコントロール物質とインキュベートした。
2. 洗浄して非結合体を除去した後、ビオチン標識した検出抗体とインキュベートした。
3. 再度洗浄した後に、ストレプトアビジン - β - ガラクトシダーゼ及びレゾルフィン β - D - ガラクトピラノシド基質液とインキュベートした。
4. 577 nm、488 nm、及び 647 nm の波長で蛍光強度及びビーズ色素を測定した。
5. 重み付けなしの検量線の両対数回帰式から試料濃度を算出した。

2.7.1.1.3.3.2 [redacted]

[redacted]

2.7.1.1.3.4　デジタルイムノアッセイ法による GFAP 評価

AACG 及び AACI 試験でベースライン及び治験薬投与後に採取した血漿試料は、イーライリリー社の臨床検査ラボで利用目的に合わせて分析的バリデーションが行われ、アッセイ性能が評価済の、GFAP イムノアッセイで評価した。本分析法の詳細（測定間の精度、安定性、交叉反応性、平行性など）を表 2.7.1.4-9 に示す。各分析に品質コントロール試料を含めた。

本デジタルイムノアッセイ法では、以下の手順でビーズを用いた超高感度 ELISA により血漿中 GFAP を測定した。本分析法の精度及び安定性はバリデーションの基準を満たした。

1. GFAP 特異的な捕捉抗体を結合した常磁性ビーズ及びビオチン標識した検出抗体を、それぞれ適切に希釈したヒト血漿試料、標準品、及びコントロール物質とインキュベートした。この手順により抗体が結合したビーズに GFAP タンパク質が捕捉され、その GFAP タンパク質にビオチン標識した検出抗体を結合させた。
2. 洗浄した後に、ストレプトアビジン - β - ガラクトシダーゼ及びレゾルフィン β - D - ガラクトピラノシド基質液とインキュベートした。
3. 波長 577 nm、488 nm、及び 647 nm で蛍光強度を測定した。
4. 重み付け係数 $1/y^2$ の 4 パラメータロジスティック曲線から試料濃度を算出した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 AACC 試験

試験概要

AACC 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として、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、被験者・評価者盲検、無作為化、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であった。以下のコホートで評価をした。

- コホート 1～5 では、単回漸増投与期に組み入れられた被験者に、ドナネマブ（0.1～10 mg/kg）又はプラセボを単回静脈内投与後、12 週間の追跡調査を実施した。追跡調査期間終了後、反復漸増投与期へ移行し、先行する単回漸増投与期の用量に応じてドナネマブ（0.3～10 mg/kg）又はプラセボを 4 週間に 1 回、最大 4 回まで静脈内投与した。
- コホート 6 では、皮下投与時の曝露量を静脈内投与時と比較するため、被験者に非盲検下でドナネマブ 3 mg/kg を単回皮下投与し、その後 12 週間の追跡調査を実施した。
- コホート 7 では、治験実施計画書を改訂し、アミロイドが存在しないことがドナネマブの PK に影響を及ぼすかを評価した。健康な被験者にはドナネマブの標的であるアミロイドが存在しないため、健康若年男性被験者に、非盲検下でドナネマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与した。

日本を実施国として含む本試験では、合計 63 例の日本人及び非日本人被験者（男性 30 例、女性 33 例）が無作為化された。

なお、90%を超える被験者で ADA が陽性であり、これらの被験者では血中ドナネマブ濃度が急速に消失したため、本試験は中止となった。これにより、被験者 1 例（日本人）が試験を中止した（第 2.7.6.2 項参照）。

皮下投与時のバイオアベイラビリティの結果

ドナネマブの絶対的バイオアベイラビリティを 3 mg/kg の用量で以下のとおり評価した。なお、第 2 相及び第 3 相試験では、1400 mg（約 20 mg/kg）の用量で有効性を評価した。

- ドナネマブ 3 mg/kg 静脈内投与（11 例）及び皮下投与（8 例）時の $AUC_{0-\infty}$の平均値に基づく皮下投与のバイオアベイラビリティは 60%であった（表 2.7.1.4-1）。
- 消失相では皮下投与群と静脈内投与群の血清中濃度は類似し、PK プロファイルは同様であったが、投与直後の血清中濃度推移は大きく異なり、皮下投与の PK プロファイルでは

吸収相が認められた。

- 静脈内投与群の T_{max} が 0.5～3 時間に対し、皮下投与群では吸収過程に時間を要することから T_{max} の観測値は約 120 時間と遅延した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの結論 5
2.7.2.1.1.1　薬物動態及び薬物動態／薬力学の結果の概要 5
2.7.2.1.1.2　推奨用量 8
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1　第 1 相試験 8
2.7.2.2.1.1　AACC 試験 8
2.7.2.2.1.2　AACD 試験 13
2.7.2.2.2　第 2 相試験（AACG 試験） 20
2.7.2.2.3　第 3 相試験（AACI 試験） 23
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1　薬物動態 25
2.7.2.3.2　健康被験者とアルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度から中等度の認知症を有する被験者の薬物動態の比較 26
2.7.2.3.3　吸収 26
2.7.2.3.4　分布 27
2.7.2.3.5　代謝及び排泄 27
2.7.2.3.6　用量比例性及び時間依存性 27
2.7.2.3.7　ドナネマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 27
2.7.2.3.7.1　体重 28
2.7.2.3.7.2　抗薬物抗体 31
2.7.2.3.7.3　人種及び民族 35
2.7.2.3.7.3.1　日本人と非日本人被験者の薬物動態の比較 35
2.7.2.3.8　薬力学的特性 39
2.7.2.3.8.1　アミロイドプラーク減少 39
2.7.2.3.8.1.1　アミロイドプラークのベースライン値がアミロイドプラーククリアランスを達成するまでの時間に及ぼす影響 40
2.7.2.3.8.1.2　投与完了がアミロイドプラークの再蓄積に及ぼす影響 42
2.7.2.3.8.1.3　APOE ε4 がアミロイドプラーククリアランスに及ぼす影響 44
2.7.2.3.8.2　血漿中リン酸化タウ 217 濃度及び血漿中 GFAP 濃度の減少 45
2.7.2.3.9　曝露-反応関係 45
2.7.2.3.9.1　曝露と有効性の関係 46
2.7.2.3.9.2　曝露と ARIA-E の関係 49
2.7.2.3.9.3　曝露量と心電図パラメータの関係 50
2.7.2.3.10　申請用量 56
2.7.2.4　免疫原性 56
2.7.2.4.1　免疫原性の分析法 56
2.7.2.4.1.1　ADA アッセイ 56
2.7.2.4.1.2　免疫原性アッセイのカットポイントの適切性 58
2.7.2.4.2　臨床試験での免疫原性 59
2.7.2.4.2.1　統計解析の主要な定義 59
2.7.2.4.2.1.1　免疫原性評価期間の定義 59
2.7.2.4.2.1.2　ADA に関する被験者の定義 60
2.7.2.4.2.2　解析セット及び解析方法 60
2.7.2.4.2.2.1　解析セット 60
2.7.2.4.2.2.1.1　Population PK/PD 免疫原性解析 60
2.7.2.4.2.2.1.2　Integrated Placebo-Controlled 解析セット 61
2.7.2.4.2.2.1.3　Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット 61

2.7.2.4.2.2.1.4　ADA Follow-up 解析セット 62
2.7.2.4.2.2.2　解析方法 63
2.7.2.4.2.2.2.1　繰り返し測定値の評価 63
2.7.2.4.3　免疫原性の結果 63
2.7.2.4.3.1　ADA の発現割合 63
2.7.2.4.3.1.1　Placebo-Controlled 解析セット 64
2.7.2.4.3.1.2　Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット 64
2.7.2.4.3.2　ADA の動態 65
2.7.2.4.3.2.1　Placebo-controlled 解析セット 65
2.7.2.4.3.2.1.1　TE-ADA の初回発現までの時間 65
2.7.2.4.3.2.1.2　ADA の最大抗体価 65
2.7.2.4.3.2.1.3　ADA の抗体価の分布の推移 65
2.7.2.4.3.2.2　Immunogenicity Modified All Donanemab 解析セット 66
2.7.2.4.3.2.2.1　TE-ADA 抗体の初回発現までの時間 66
2.7.2.4.3.2.2.2　ADA の最大抗体価 66
2.7.2.4.3.2.2.3　ADA の抗体価の分布の推移 66
2.7.2.4.3.2.3　追跡調査期間の ADA の解析（AACG 試験） 66
2.7.2.4.4　免疫原性が有効性、PK、及び PD に及ぼす影響の概要 67
2.7.2.4.5　免疫原性が安全性に及ぼす影響の概要 67
2.7.2.4.6　日本人集団 68
2.7.2.4.7　免疫原性が全体的な臨床上のベネフィット・リスクに及ぼす影響 68

2.7.2　臨床薬理試験

略語一覧

略語	定義
ACE	affinity capture elution
AD	Alzheimer's disease：アルツハイマー病
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
APOE ε4	apolipoprotein subtype E allele 4：アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4
ARIA-E	amyloid-related imaging abnormalities-edema：アミロイド関連画像異常-浮腫
ARIA-H	amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage：アミロイド関連画像異常-出血
$AUC_{0\text{-}tlast}$	area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration ：0 時間から最終定量可能時点（t）までの血清中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
$AUC_{\tau,ss}$	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
$C_{av,ss}$	average serum concentration at steady state
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes
CI	confidence interval：信頼区間
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
CSR	clinical study report：治験総括報告書
$C_{trough,ss}$	drug concentration before the next dose at steady state：定常状態の血清中トラフ濃度
ECL	electrochemiluminescence
GFAP	glial fibrillary acidic protein：グリア線維酸性タンパク質
iADRS	integrated Alzheimer's disease rating scale
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
LS-Mean	least squares means：最小二乗平均値
MAD	multiple ascending dose：反復漸増投与
MCI	mild cognitive impairment：軽度認知障害

略語	定義
MMRM	mixed effects model with repeated measurements：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Eexamination
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像
N3pG Aβ	pyroglutamate modification of the third amino acid of amyloid beta：アミノ末端の 2 つのアミノ酸が切り詰められ、ピログルタミン酸修飾を受けたアミロイドβ
NAb	neutralizing antidrug antibody：中和抗体
PC	placebo-controlled：プラセボ対照
PD	pharmacodynamics：薬力学
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
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
P-tau217	tau phosphorylated at threonine 217, also called phospho-tau 217：リン酸化タウ 217
Q	コンパートメント間クリアランス
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
SAD	single-ascending dose：単回漸増投与
SAP	Statistical Analysis Plan：統計解析計画書
SE	sandard error：標準誤差
SUVr	standardized uptake value ratio：標準取込値率
$t_{1/2}$	half-life：消失半減期
TE-ADA	treatment-emergent antidrug antibody：治験薬投与下の抗薬物抗体
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
t_{max}	time of maximum observed drug concentration：最高血清中濃度到達時間
vMRI	volumetric MRI：MRI により測定した脳容積
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
V_z	volume of distribution：分布容積

試験名一覧

本項で使用する試験名	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

2.7.2.1　背景及び概観

臨床薬理プログラムの目的

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

これらの臨床試験の更なる詳細は第 2.7.2.2 項を参照。

さらに、臨床薬理プログラムを裏付ける PopPK 解析及び曝露-反応解析（第 2.7.2.3 項）、並びに免疫原性の解析（ISI［第 5.3.5.3.1 項］参照）を実施した。

2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの結論

臨床薬理プログラム並びに PK 及び PK/PD 解析から得られた主要な知見、並びに申請する用法及び用量選択の経緯に関する概要を以下に示す。

2.7.2.1.1.1　薬物動態及び薬物動態／薬力学の結果の概要

薬物動態

PopPK 解析に基づく PK の結論を以下に示す。PopPK 解析には AACD、AACG、AACH part B、part C、AACI、及び AACI 安全性補遺の併合データを用いた。

- ドナネマブを静脈内投与したときの PK は、2-コンパートメントモデルに従う。CL は 0.0255 L/h であり、V_1 は血漿容積よりわずかに大きい 3.36 L であった。推定した $t_{1/2}$ の中央値は約 12.1 日であった。
- PopPK 解析では体重及び 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。
  - **体重：**体重に基づくアロメトリックスケーリングに従うとの仮定に基づいてモデルに組み込んだ。ドナネマブのクリアランス及び分布容積はアロメトリック関係に従って体重に伴って増加する（仮定したアロメトリック指数は CL 及び Q で 0.8、V_1 及び V_2 で 1）。
  - **ADA の抗体価：**ドナネマブの CL は、ADA の抗体価の上昇に伴い増加した。PopPK 解析の結果、最大抗体価の患者（1:5242880）では、低抗体価の患者（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、抗体価により 3 つのグループに分けたとき、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。
- ドナネマブの PK は、以下の内因性要因による影響は受けなかった。（　）内は、解析に含めた集団でのデータを示す。
  - 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）
  - APOEε4 保有状況（保有者 66.4%）
- 民族（日本人又は非日本人）はドナネマブの PK に対する有意な共変量として特定されなかった。

薬力学

<u>アミロイドプラーク</u>

アミロイド PET 測定値が 24.1 センチロイド未満となった場合、アミロイドプラーククリアランスの達成とした（Navitsky et al. 2018）。AACG 及び AACI-PC 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

AACG 試験では、1 回の測定で 11 センチロイド以上 25 センチロイド未満の場合、被験者は盲検下で 700 mg の用量に変更された。

AACI 試験の安全性補遺の被験者は、1 回のアミロイド PET 測定値が 11 センチロイド未満、又は連続 2 回の連続測定値が 11 以上 25 センチロイド未満の場合、治験薬投与を完了とした。

AACH 試験パート B の被験者は、アミロイド PET 測定値が 11 センチロイド未満の場合、治験薬投与を完了とした（試験期間では 2 回連続測定が不可能なため）。

- 第 1 相試験で、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 10 mg/kg 以上の用量では用量依存的に減少した。
  - 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（AACD 試験）。
  - 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）。
- 第 2 相及び第 3 相試験で、最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに投与し、それ以降はドナネマブ 1400 mg（約 20 mg/kg）を 4 週間ごとに投与したときに認められたアミロイドプラークの減少率は、AACD 試験で観察されたドナネマブ 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与したときのアミロイドプラークの減少率と同程度であった。
- 曝露-反応解析の結果、血清中ドナネマブ濃度とアミロイド PET によって測定されたアミロイドプラークの減少速度の関連が認められた。血清中ドナネマブ濃度が閾値（推定値 15.2 µg/mL［95% CI：8.54, 18.0］）以下の濃度であればアミロイドプラーク減少効果がなく、閾値より高い濃度を維持した場合にアミロイドプラークの減少効果が認められると予測された。アミロイドプラークの減少に影響を与える共変量は認められなかった（APOE ε4 保有状況及びベースラインのタウ蓄積量を含む）。
- PopPK 解析では、ADA の抗体価の上昇に伴いドナネマブの CL が増加すると推定されたが、抗体価により 3 つのグループ（1:5120 未満、1:5120～1:20480、及び 1:20480 超）に分けたとき、すべてのグループ間での血清中ドナネマブ濃度推移に大きな重なりが認められた。大多数の被験者の平均血清中ドナネマブ濃度は、上述の曝露-反応モデルで推定されたアミロイドプラークの減少効果を示す閾値（15.2 µg/mL）より高い濃度を維持していた。
- 曝露-反応モデルを用いたシミュレーションで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。

血漿中 P-tau217 濃度及び血漿中 GFAP 濃度

- ドナネマブ投与により血漿中 P-tau217 濃度は低下した。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）の間に統計学的に有意な関係が確認され、血漿中 P-tau217 濃度が高いほどタウ SUVr の値が高かった。
- ドナネマブ投与により血漿中 GFAP 濃度は低下した。アミロイドプラークの減少（ベースラインからの変化率）が GFAP の生成速度を低下させると考えられる。

曝露-安全性解析（ARIA-E 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、及び経過時間が ARIA-E 発現（を「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り、24 週目には APOE ε4 非保有者と比較して、ヘテロ接合体 APOE ε4 保有者で 1.8 倍、ホモ接合体 APOE ε4 保有者で 3.9 倍であると推定された。また、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 2.1 倍であると推定された。
- ベースラインでの微小出血の数は、ARIA-E に対するハザードに有意な影響を及ぼす共変量であった。ベースラインでの微小出血の数の増加に伴い ARIA-E に対するハザードが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 に対するハザードに有意な影響を及ぼす共変量であった。$C_{av,ss}$ 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、アルツハイマー病の症状発現からの時間、アルツハイマー病の診断からの時間、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 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。

曝露-有効性解析（iADRS 及び CDR-SB）

- 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）。これを踏まえ、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 の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。

曝露-安全性解析（QRS 及び QTcF）

AACG 試験において、ドナネマブ投与を受けた被験者での QRS 時間の統計学的に有意な増加が認められた。AACI 試験、及び AACG 試験と AACI 試験の併合データで解析を行ったところ、QRS 時間の有意な増加は認められず、AACG 試験で認められた QRS 時間についての所見は臨床的に問題ないことが示唆された。

2.7.2.1.1.2 推奨用量

ドナネマブは静脈内に投与する。ドナネマブの推奨する用法・用量は、以下のとおりである。

最初の 3 回は 700 mg を 4 週間ごとに投与し、それ以降は脳内アミロイドプラーククリアランス達成まで 1400 mg を 4 週間ごとに投与する。

複数のモデルで民族（日本人又は非日本人）の影響を検討した結果、いずれのモデルでも民族は統計学的に有意な共変量ではなく、日本人部分集団でも全体集団と同じ用法・用量が適切であると判断した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

AACC、AACD、AACG、及び AACI 試験の試験デザイン、PK、PD、及び安全性（ARIA-E 関連事象の発現割合）の結果の概要を以下に示す。これらの臨床試験の更なる詳細は、第 5 項の各治験総括報告書を参照（第 5.3.3.2.1 項、第 5.3.3.2.2 項、第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項）。

2.7.2.2.1 第 1 相試験

2.7.2.2.1.1 AACC 試験

A Single-Dose and Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3002813 in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease or Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

目的

＜主要目的＞

第 2 相以降の臨床試験での適切な用量範囲を設定するため、日本人及び非日本人の 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として、ドナネマブを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を探索すること。

＜副次目的＞

日本人及び非日本人の 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として、ドナネマブを単回静脈内投与及び単回皮下投与したとき、並びに反復静脈内投与したときの血清中 PK を評価すること。

脳内に沈着したアミロイドプラークに対するドナネマブの効果を、florbetapir F18 を用いた PET 検査によって評価すること。

＜PK 及び PD に関する探索的目的＞

健康若年男性被験者を対象として、ドナネマブを単回静脈内投与したときの血清中 PK を評価すること。

ドナネマブを反復投与したときの血漿中、血清中、及び脳脊髄液*中バイオマーカーのベースラインからの変化量を評価すること。

ドナネマブを反復静脈内投与したときの脳脊髄液中ドナネマブ濃度を測定すること。

*脳脊髄液中バイオマーカーのベースラインからの変化量は、治験実施計画書の探索的目的に含まれているが、本試験では評価されなかった。

試験デザイン

AACC 試験は、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、及び広範囲の用量でのドナネマブの PK を初めて評価する、プラセボ対照、用量漸増試験であった。

SAD 期の単回投与後、MAD 期の各投与後、及び最終投与後約 12 週間まで検体を採取し、ドナネマブの PK を評価した。脳内アミロイドに対するドナネマブの PD 効果を評価するため、スクリーニング時及び MAD 期の最終投与後に、最長約 7 ヵ月の間隔をおいて florbetapir F18 を用いた PET 検査を実施した。また、アミロイド関連画像異常（ARIA-E 及び ARIA-H）を評価するため、経時的な MRI 検査を実施した。

本試験デザインの更なる詳細は第 2.7.6.2 項（図 2.7.6.2-1）を参照。

治験薬の用量及び投与方法

下表のとおり、ドナネマブ 0.1～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与した。

Dose level (mg/kg)	Single dose	Multiple dose
0.1	X	
0.3	X	X
1	X	X
3	X	X
10	X	X

SAD 期に組み入れられた AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者に、コホート 1～5 でドナネマブ（0.1、0.3、1、3、又は 10 mg/kg）又はプラセボを単回静脈内投与後、いずれのコホートでも 12 週間の追跡調査を実施した。また、本剤の皮下投与の可能性を評価するため、コホート 6 の被験者にドナネマブ 3 mg/kg を単回皮下投与した。

追跡調査期間終了後、被験者は MAD 期（5 つのコホート）へ移行し、先行する SAD 期の用量に応じてドナネマブ（0.3～10 mg/kg）又はプラセボを 4 週間に 1 回、最大 4 回まで静脈内投与された。SAD 期にドナネマブ 0.1 mg/kg に割り付けられた被験者は、MAD 期で 0.3 mg/kg の用量で投与を継続した。MAD 期も 12 週間の追跡調査期間を設けた。

コホート 6 では AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者を対象として、皮下投与時の曝露量を静脈内投与時と比較するため、非盲検下でドナネマブ 3 mg/kg を単回皮下投与し、その後 12 週間の追跡調査を実施した。治験実施計画書改訂版に基づき、コホート 7 では健康若年男性被験者を対象として、非盲検下でドナネマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK を評価し、標的とするアミロイドがないことが本剤の PK に影響を及ぼす可能性をアミロイド陽性の AD を有する被験者と比較して検討した。コホート 6 及び 7 では MAD 期へ移行しなかった。

ADA の発現割合が高いことを示す新たなデータが得られたため、本試験の中止を決定した。試験中止を決定した時点でドナネマブ 3 mg/kg コホート（1 例）又は 10 mg/kg コホート（3 例）のいずれかに無作為に割り付けられた日本人被験者 4 例が MAD 期を継続中であり、いずれの被験者もドナネマブを 2 回投与されていた。

薬物動態の結果

＜SAD 期＞

SAD 期では、ドナネマブ投与群間の C_{max} は用量に比例して上昇した（表 2.7.2.2-1）。ドナネマブ 0.1～3 mg/kg を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は約 4 日であり、10 mg/kg を投与したときでは約 10 日であった。低用量群の検体の多くは消失相の評価時点で定量下限（200 ng/mL）を下回り、正確な $t_{1/2}$ の推定ができず、用量群間の比較ができないため、PK の線形性について結論付けることはできなかった。

定量下限の問題から特に消失相の評価は限定的であったものの、健康若年男性被験者と AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者の間でドナネマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK に大きな差は認められなかった。

日本人と非日本人被験者の PK パラメータに差が認められたが、その差はわずかであり、いずれの被験者集団でも投与量の調整を必要とするほどの違いではなかった。

表 2.7.2.2-1　AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者にドナネマブを単回投与したときの PK パラメータ（AACC 試験）

	Geometric Mean (CV%)						
Treatment	**0.1 mg/kg IV**	**0.3 mg/kg IV**	**1 mg/kg IV**	**1 mg/kg IV HV**	**3 mg/kg IV**	**3 mg/kg SC**	**10 mg/kg IV**
N	**4**	**7**	**9**	**6**	**11**	**8**	**6**
C_{max} (μg/mL)	2.90 (35%)	5.99 (77%)	21.7 (21%)	31.5 (29%)	71.6 (24%)	12.0 (34%)	218 (16%)
t_{max} [a] (h) (Range)	1.75 (0.50 - 24.00)	0.50 (0.50 - 72.00)	0.50 (0.50 - 3.27)	0.50 (0.50 - 3.00)	0.50 (0.50 - 24.80)	120.0 (70.1 - 336.0)	3.00 (0.50 - 3.00)

	Geometric Mean (CV%)						
Treatment	**0.1 mg/kg IV**	**0.3 mg/kg IV**	**1 mg/kg IV**	**1 mg/kg IV HV**	**3 mg/kg IV**	**3 mg/kg SC**	**10 mg/kg IV**
N	**4**	**7**	**9**	**6**	**11**	**8**	**6**
$t_{1/2}$ (h)	54.2 (37%)	111 (63%)	116 (58%)	76.5 (24%)	130 (55%)	179 (40%)	251 (50%)
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (µg•h/mL)	163 (31%)	569 (36%)	1880 (26%)	2180 (17%)	6260 (19%)	3650 (44%)	27100 (40%)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg•h/mL)	191 (32%)	632 (33%)	1920 (26%)	2200 (17%)	6320 (19%)	3780 (41%)	27400 (39%)
$AUC_{(tlast\text{-}\infty)}$ (%)	13 (62%)	7 (100%)	2 (30%)	1 (31%)	1 (89%)	2 (156%)	0 (245%)
CL[b] (L/h)	0.0310 (37%)	0.0305 (34%)	0.0321 (32%)	0.0355 (27%)	0.0318 (33%)	0.0269 (58%)	0.0260 (25%)
V_Z [b] (L)	2.42 (59%)	4.89 (69%)	5.39 (56%)	3.92 (32%)	5.95 (60%)	6.96 (56%)	9.41 (44%)

Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; $AUC_{(tlast\text{-}\infty)}$ = fraction of $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ extrapolated; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after subcutaneous administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; HV = heathy volunteers; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; V_Z = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration; V_Z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after subcutaneous administration.

[a] Median (Min - Max).

[b] As bioavailability was taken into consideration for SC administration, parameters from SC administration cohort would include a bioavailability term (F). For SC cohort, PK parameters determined were CL/F and Vz/F in place of CL and Vz, respectively.

＜MAD 期＞

MAD 期では、3 mg/kg 以下のドナネマブ投与群の多くの被験者で、投与後 28 日の血清中ドナネマブ濃度が定量下限を下回った。3 mg/kg 以下のドナネマブ用量群の血清中ドナネマブ濃度は、初回投与後よりも反復投与後で低かった。このことは、MAD 期に経時的に増加した TE-ADA の発現に起因する可能性があった。TE-ADA の発現は同程度に認められたものの、ドナネマブ 10 mg/kg 用量群の血清中ドナネマブ濃度は、初回投与後と反復投与後で同程度であった。

＜脳脊髄液のサンプリング結果＞

本試験で採取した脳脊髄液検体から、1、3、及び 10 mg/kg を投与した被験者でドナネマブが中枢神経系に到達可能であることが示された。脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合（0.171%）は他のモノクローナル抗体と同程度であった（Yu and Watts 2013）。

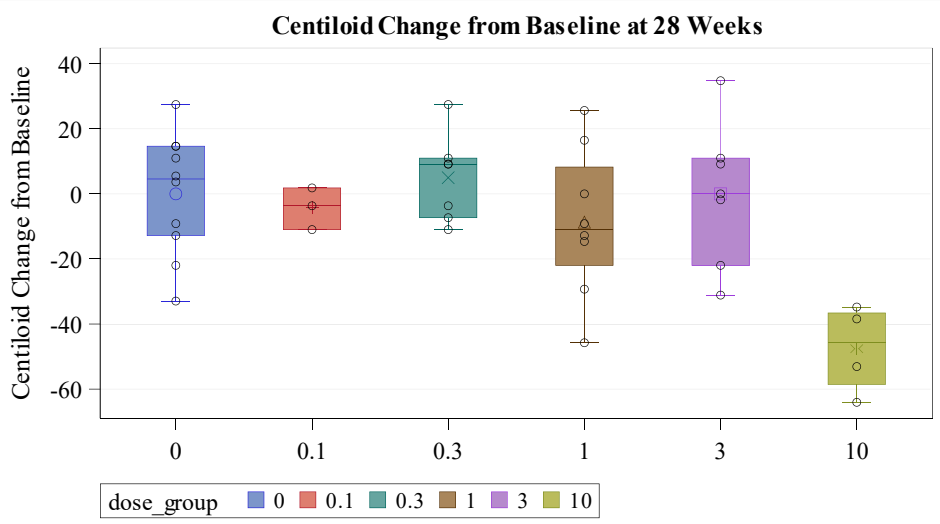
薬力学の結果

Florbetapir F18 を用いた PET 検査の解析は SUVr を用いて実施し（Clark et al. 2011、Joshi et al. 2015）、SUVr の値をセンチロイド単位に変換した（Navitsky et al. 2018）。

SUVr 及びセンチロイド単位でのアミロイドプラークのベースラインからの変化量を用量コホート間で比較した。SAD 期の初回投与から 28 週間後（Visit 18）のアミロイドプラークのベースライン（Visit 3、初回投与の 2 週間前）からの変化量（centiloid）を図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に示す。最高用量であるドナネマブ 10 mg/kg 投与群では、florbetapir F18 を用いた PET 検査により測定した大脳皮質でのアミロイドプラークが有意に減少し（p<0.0002）、3 mg/kg 以下の投与群では有意な減少は認められなかった。

ドナネマブ 10 mg/kg を 3～5 回静脈内投与された被験者でアミロイドプラークの減少が一貫して認められた。アミロイドプラークのベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群全体ではわずかであったのに対し、ドナネマブ 10 mg/kg 用量群では-47.6 センチロイド（標準偏差 13.5）であり、これは脳内アミロイドプラークの平均 40%～50%の減少に相当した。

アミロイドプラークの減少と APOE ε4 遺伝子型との間に明らかな関連は認められなかった。



*Analysis of variance overall p<.001; donanemab 10 mg/kg vs. placebo p<.001.

図 2.7.2.2-1　初回投与から 28 週間後のアミロイドプラークのベースラインからの変化量（単位：センチロイド）（AACC 試験）

表 2.7.2.2-2　初回投与から 28 週間後のアミロイドプラークのベースラインからの変化量（単位：センチロイド）（AACC 試験）

Dose Group (mg/kg)	N	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum
0	10	0.00	18.7	-32.94	27.45
0.1	3	-4.27	6.43	-10.98	1.83
0.3	7	4.97	13.3	-10.98	27.45
1	8	-8.69	23.1	-45.75	25.62
3	7	0.00	21.9	-31.11	34.77
10	4	-47.6	13.5	-64.05	-34.77

Abbreviations: N = number of participants.

安全性の結果（ARIA-E 関連事象）

AACC 試験で ARIA-E 関連事象が認められた被験者はいなかった。

2.7.2.2.1.2　AACD 試験

A Single- and Multiple-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Intravenous Doses of LY3002813 in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease or Mild to Moderate Alzheimer's Disease

目的

＜主要目的＞

脳内に沈着したアミロイドプラークに対するドナネマブの効果を、florbetapir F18 を用いた PET 検査により評価すること。

＜副次目的＞

- 日本人及び非日本人の 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として、ドナネマブを単回及び反復投与したときの安全性及び PK を評価すること。
- ドナネマブを単回及び反復投与したときの免疫原性を評価すること。

試験デザイン

AACD 試験は、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、第 1b 相、被験者・評価者盲検、コホート内無作為化、プラセボ対照、並行群間、単回及び反復投与試験であった。

単回投与コホートでは、投与後定期的にドナネマブの PK を評価した。反復投与コホートでは、初回投与後、並びに投与期間中に定期的に検体を採取し、投与終了時及びトラフ濃度を含むドナネマブの PK を評価した。

単回投与コホート及び反復投与コホートの双方でスクリーニング時、ベースライン時、並びに投与開始の 12、24、36、48、及び 72 週後（各コホートにより該当する時点）に florbetapir F18 を用いた PET 検査を実施した。また、ARIA-E 及び ARIA-H 関連事象を評価するため、MRI 検査を連続して実施した。

本試験デザインの更なる詳細は第 2.7.6.3 項（図 2.7.6.3-1）を参照。

治験薬の用量及び投与方法

AACD 試験は 3 パート（パート A、B、及び C）実施され、以下のとおり、ドナネマブ 10 mg/kg を 1 時間以上かけて、20 mg/kg を 1.5 時間以上かけて、又は 40 mg/kg を 2 時間以上かけて静脈内投与した。なお、コホート 5（ドナネマブ 20 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与）は実施されなかった。

Dose Level	**Part A** **Single Dose**	**Part B** **Multiple Dose** **(Q2W for 24 weeks)**	**Part C** **Multiple Dose** **(Q4W for 72 weeks)**
10 mg/kg	Cohort 1	Cohort 4	Cohort 6
20 mg/kg	Cohort 2	Cohort 5	Cohort 7
40 mg/kg	Cohort 3		

Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

薬物動態の結果

＜単回投与＞

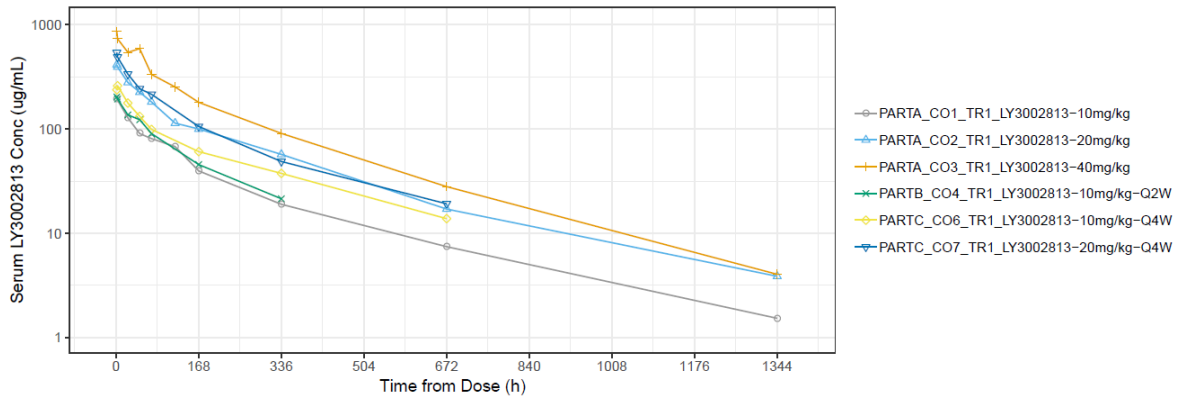
血清中ドナネマブ濃度は、10～40 mg/kg の用量範囲で用量に比例して上昇した。脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合は、全用量群、全被験者の平均値として 0.208%であった。コホート 1、2、及び 3 のドナネマブ 10、20、及び 40 mg/kg 単回投与後の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 10.3、9.3、及び 8.3 日であった（図 2.7.2.2-2、表 2.7.2.2-3）。CL の幾何平均値はすべての単回投与コホートで類似していた（約 0.022～0.026 L/h）。

＜反復投与＞

反復投与コホートの定常状態（コホート 4：Day 127、コホート 6 及び 7：Day 141）ではおおむね静脈内投与完了時に $C_{max,ss}$ に達し、$t_{max,ss}$ は用量に依存せず、各用量群の中央値として投与開始後 1.38～2.23 時間であった。$C_{max,ss}$ 及び AUC はいずれも、用量の増加に伴い増加した。定常状態時のクリアランスの幾何平均値は、コホート 4、6、及び 7 を通じて類似していた（約 0.02 L/h）。コホート 5（ドナネマブ 20 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与）は実施されなかった。定常状態の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-4に示す。

投与開始からの時間経過により PK が変化するかどうかについての正式な評価（例：単回投与時の $AUC_{0-\infty}$と Day 127/141 の $AUC_{\tau,ss}$ が類似しているかどうか）は実施されなかった。しかし、累積係数（RA）が約 1 であったことから、10 mg/kg を 4 週間ごとに投与ではドナネマブの蓄積は観察されなかった。また、ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週間ごと及び 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与ではわずかに蓄積が認められ、RA はそれぞれ 1.29 及び 1.26 であった。

さらに、10 又は 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与後、同じ被験者の Day 1 及び定常状態（Day 127/141）の C_{max} 及び AUC は同様であった（表 2.7.2.2-4）。



Abbreviations: Conc = concentration; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Data points were plotted only if 2/3 or more of the individual data from the same cohort at each time point were quantifiable.

図 2.7.2.2-2　ドナネマブ 10、20、及び 40 mg/kg を単回投与したとき、並びに 10 mg/kg を 2 週間ごと、10 及び 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与したときの初回投与の血清中ドナネマブ濃度の推移（AACD 試験）

表 2.7.2.2-3　各コホートでドナネマブを単回投与したときの PK パラメータの要約（AACD 試験）

Geometric Mean (CV%)			
Serum Donanemab			
Treatment	**Donanemab 10 mg/kg**	**Donanemab 20 mg/kg**	**Donanemab 40 mg/kg**
Cohort	1	2	3
N[a]	7/7	7/7	4/4
C_{max} (ug/mL)	196 (17)	413 (17)	910 (15)
t_{max}[b] (h)	2.07 (1.28 - 3.20)	2.07 (1.78 - 3.02)	2.90 (2.47 - 3.22)
$t_{1/2}$[c] (h)	247 (130 - 347)	224 (134 - 388)	199 (162 - 271)
CL (L/h)	0.0264 (45)	0.0238 (15)	0.0221 (14)
V_z (L)	9.40 (57)	7.70 (46)	6.36 (23)
$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (µg.h/mL)	25700 (20)	59400 (19)	110000 (32)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg.h/mL)	26200 (19)	60500 (18)	112000 (30)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = AUC from zero to infinity; $AUC_{(0\text{-tlast})}$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z = volume of distribution during the terminal phase.

[a] Two N values are reported. First N value is for C_{max}, t_{max}, and $AUC_{(0\text{-tlast})}$, while the second N value is for remaining parameters that are dependent on terminal phase of PK profile.

[b] Median (range).

[c] Geometric mean (range).

表 2.7.2.2-4　各コホートでドナネマブを反復投与したときの定常状態（Day 127［10 mg/kg を 2 週間ごとに投与］及び Day 141［10 及び 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与］）の PK パラメータの要約（AACD 試験）

Geometric Mean (CV%)			
Serum Donanemab #Day 127 Profile (Cohort 4); #Day 141 Profile (Cohorts 6 and 7)			
Treatment	**Donanemab 10 mg/kg Q2W[d]**	**Donanemab 10 mg/kg Q4W**	**Donanemab 20 mg/kg Q4W**
Cohort	4	6	7
N[a]	7/7/6	5/5/5	7/6/6
C_{max} (µg/mL)	273 (23)	366 (44)	598 (23)
C_{max} on Day 1 postdose (µg/mL)	223 (19)	252 (31)	564 (26)
t_{max}[b] (h)	1.55 (1.07 - 3.07)	1.38 (1.33 - 3.03)	2.23 (1.60 - 25.05)
$t_{1/2}$[c] (h)	136 (40.0 - 222)	152 (50.8 - 236)	135 (28.4 - 257)
CL_{ss} (L/h)	0.0247 (66)	0.0183 (45)	0.0195 (48)
V_{ss} (L)	4.63 (33)	3.75 (28)	3.66 (35)
$AUC_{\tau,ss}$ (µg.h/mL)	29700 (68)	35800 (61)	68400 (37)
$AUC_{\tau,Day\ 1}$ (µg.h/mL)	23000 (22)	32900 (35)	58900 (22)
RA	1.29 (57)	1.06 (46)	1.26 (53)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{\tau,Day\ 1}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at day 1; $AUC_{\tau,ss}$ = AUC during 1 dosing interval at steady state; CL_{ss} = total body clearance of drug calculated after intravenous administration at steady state; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RA = accumulation ratio calculated as $AUC_{\tau,ss}$ / $AUC_{\tau,Day\ 1}$; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration.

[a] Three N values are reported. First N value is for C_{max} and t_{max}; the second N value is for remaining parameters that are dependent on terminal phase of PK profile; and the third N value is for RA.

[b] Median (range).

[c] Geometric mean (range).

[d] The Day 1 profile for 1 participant with outlying C_{max} and AUC was excluded.

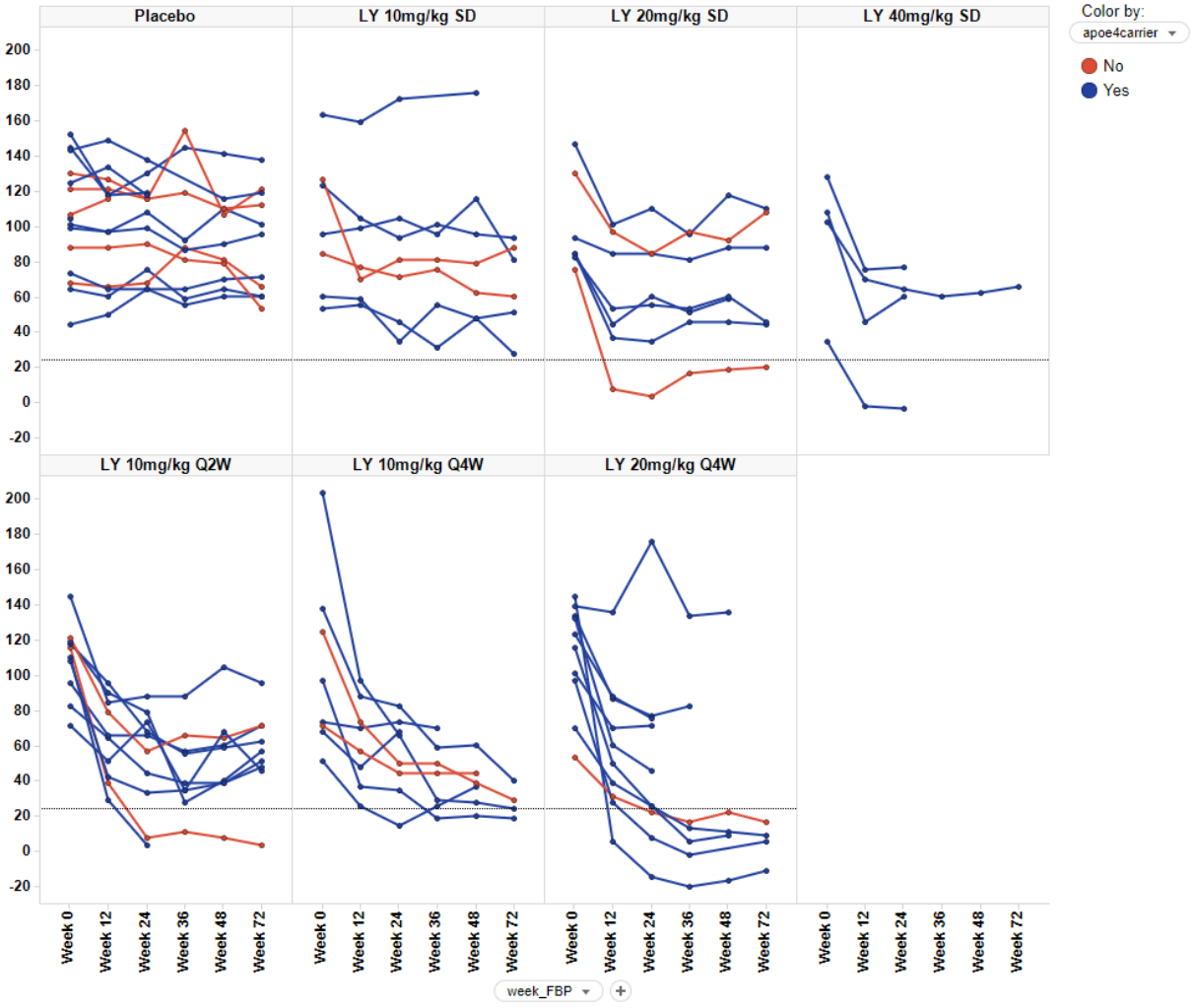
薬力学の結果

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のベースラインからの減少量（図 2.7.2.2-3）は、ドナネマブの用量に依存して大きくなり、10 mg/kg 単回投与コホートを除くすべてのドナネマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-5）。

- 単回投与コホートでは、ドナネマブ群で用量依存的にアミロイドプラークが減少し、ベースラインからの減少量（平均値）は、おおむね投与 12～36 週時に最大となった。ドナネマブを単回投与したすべての用量で、投与 72 週時までアミロイドプラークの減少量（平均値）が維持された。
- 反復投与コホートでは、初回評価時（投与 12 週時）のアミロイドプラークのベースラインからの減少量は、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く、この差は投与 72 週時まで維持された。

- ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与した被験者では、10 mg/kg を 2 週間ごと又は 4 週間ごとに投与した被験者と比較してほとんどの評価時点でアミロイドプラークがより大きく減少した。
- ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週間ごと（20%、2/10 例）又は 4 週間ごとに投与した被験者（25%、2/8 例）と比較して 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与した被験者（50%、5/10 例）でより多くの被験者が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）を達成した。

- 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ほとんどが、PET 検査を受けている期間を通して 24.1 センチロイド未満を維持した。ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週間ごとに投与した被験者のアミロイドプラークの減少量は、AACC 試験と同程度であった。



Abbreviations: APOE= apolipoprotein E; FBP = florbetapir; LY = donanemab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = single dose.

Note: Color by APOE-ε4 carrier status: Red for No, Blue for Yes. The black dashed horizontal line (24.1 Centiloid) indicates threshold Centiloid value for being amyloid positive. Note that the Q2W dosing regimen was continued for only 24 weeks.

図 2.7.2.2-3　投与群別の個々の被験者のアミロイドプラーク（単位：センチロイド）の推移（AACD 試験）

表 2.7.2.2-5 投与群別のアミロイドプラークのベースラインからの変化量（MMRM）（AACD 試験）

Parameter: Centiloid

				LSMean Change			Drug vs. Placebo			
Treatment	Week	N	Mean (SD)	LSMean	SE	95% CI	LSMean	SE	95% CI	p-value
Placebo	0	15	104.42 (32.29)							
	12	14	100.35 (30.58)	-4.309	6.02	(-16.40,7.78)				
	24	13	100.44 (25.55)	-2.821	7.99	(-18.85,13.21)				
	36	10	94.42 (34.52)	-1.749	8.09	(-17.99,14.49)				
	48	11	93.52 (25.21)	-6.758	8.14	(-23.09,9.58)				
	72	11	90.85 (29.46)	-9.188	7.50	(-24.25,5.87)				
LY 10mg/kg SD	0	7	101.01 (39.16)							
	12	7	89.24 (36.24)	-13.579	8.53	(-30.71,3.55)	-9.271	10.33	(-30.00,11.46)	0.373
	24	7	86.36 (45.25)	-16.456	11.22	(-38.99,6.08)	-13.635	13.69	(-41.13,13.86)	0.324
	36	6	73.24 (26.08)	-15.843	11.09	(-38.12,6.43)	-14.094	13.64	(-41.48,13.29)	0.306
	48	7	89.24 (45.66)	-13.579	11.17	(-36.01,8.85)	-6.822	13.74	(-34.40,20.76)	0.622
	72	6	67.14 (25.17)	-22.277	10.41	(-43.17,-1.38)	-13.089	12.74	(-38.67,12.49)	0.309
LY 20mg/kg SD	0	7	99.70 (27.48)							
	12	7	60.73 (34.74)	-41.271	8.53	(-58.40,-24.14)	-36.962	10.33	(-57.70,-16.22)	<.001
	24	7	62.04 (35.29)	-39.963	11.23	(-62.50,-17.42)	-37.142	13.70	(-64.64,-9.65)	0.009
	36	7	63.08 (29.44)	-38.917	10.98	(-60.97,-16.86)	-37.168	13.55	(-64.38,-9.96)	0.008
	48	7	68.84 (32.85)	-33.163	11.18	(-55.60,-10.73)	-26.405	13.74	(-53.99,1.18)	0.060
	72	6	69.58 (37.69)	-33.527	10.39	(-54.38,-12.67)	-24.338	12.73	(-49.89,1.21)	0.061
LY 40mg/kg SD	0	4	93.68 (40.58)							
	12	4	47.46 (35.04)	-51.896	11.61	(-75.20,-28.59)	-47.587	12.86	(-73.41,-21.76)	<.001
	24	4	49.75 (36.09)	-49.607	15.10	(-79.91,-19.30)	-46.786	16.92	(-80.76,-12.81)	0.008
	36	1	60.73	-56.483	19.49	(-95.62,-17.35)	-54.734	20.97	(-96.84,-12.62)	0.012

Abbreviations:SD=Single Dose(Treatment); SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; CI = confidence interval;
LSMean = least-squares mean; N = number of patients at each timepoint with non-missing values.

MMRM Model: change = baseline value + treatment + week + week-by-treatment + ApoE e4.
Covariance structure is Unstructured

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data location: [redacted]

Change from Baseline in Florbetapir PET using Mixed-Effects Model Repeated Measure (MMRM) Model
Cohort 1-7 (Final) [redacted]
I5T-MC-AACD **PDPM**

Parameter: Centiloid

				LSMean Change			Drug vs. Placebo			
Treatment	Week	N	Mean (SD)	LSMean	SE	95% CI	LSMean	SE	95% CI	p-value
LY 40mg/kg SD	48	1	62.56	-49.096	18.48	(-86.20,-11.99)	-42.338	20.06	(-82.61,-2.06)	0.040
	72	1	66.22	-46.652	17.50	(-81.79,-11.52)	-37.463	18.90	(-75.41,0.48)	0.053
LY 10mg/kg Q2W	0	10	108.70 (20.89)							
	12	10	64.21 (23.00)	-43.732	7.30	(-58.38,-29.08)	-39.424	9.28	(-58.06,-20.79)	<.001
	24	10	52.13 (29.20)	-55.815	9.51	(-74.92,-36.71)	-52.994	12.29	(-77.67,-28.31)	<.001
	36	9	46.09 (22.98)	-66.392	9.44	(-85.34,-47.44)	-64.643	12.29	(-89.33,-39.96)	<.001
	48	9	53.61 (26.77)	-59.085	9.56	(-78.27,-39.90)	-52.327	12.43	(-77.28,-27.38)	<.001
	72	9	56.46 (24.97)	-55.820	8.83	(-73.55,-38.08)	-46.631	11.46	(-69.63,-23.63)	<.001
LY 10mg/kg Q4W	0	8	103.52 (50.03)							
	12	8	62.10 (24.73)	-42.420	8.03	(-58.54,-26.30)	-38.112	9.90	(-57.98,-18.24)	<.001
	24	8	54.32 (22.51)	-50.201	10.54	(-71.36,-29.04)	-47.379	13.12	(-73.72,-21.03)	<.001
	36	7	42.42 (18.64)	-62.039	10.50	(-83.11,-40.97)	-60.290	13.15	(-86.68,-33.90)	<.001
	48	6	38.15 (13.93)	-60.268	10.69	(-81.74,-38.80)	-53.510	13.34	(-80.30,-26.72)	<.001
	72	4	28.24 (9.38)	-76.669	10.28	(-97.30,-56.04)	-67.481	12.62	(-92.82,-42.14)	<.001
LY 20mg/kg Q4W	0	10	111.08 (30.54)							
	12	10	59.45 (37.53)	-50.362	7.49	(-65.41,-35.32)	-46.054	9.37	(-64.87,-27.23)	<.001
	24	10	51.39 (53.33)	-58.417	9.66	(-77.82,-39.01)	-55.596	12.37	(-80.42,-30.77)	<.001
	36	7	33.01 (54.83)	-71.228	9.94	(-91.19,-51.27)	-69.479	12.64	(-94.85,-44.11)	<.001
	48	5	32.54 (59.41)	-71.403	10.15	(-91.77,-51.04)	-64.645	12.85	(-90.44,-38.85)	<.001
	72	4	5.35 (11.61)	-69.474	9.72	(-88.98,-49.96)	-60.286	12.11	(-84.61,-35.97)	<.001

Abbreviations:SD=Single Dose(Treatment); SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; CI = confidence interval;
LSMean = least-squares mean; N = number of patients at each timepoint with non-missing values.

MMRM Model: change = baseline value + treatment + week + week-by-treatment + ApoE e4.
Covariance structure is Unstructured

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data location: [redacted]

安全性の結果（ARIA-E 関連事象）

ドナネマブ 10 mg/kg 単回投与コホートを除くすべてのコホートで ARIA-E 関連事象が認められた。発現したすべての ARIA-E 関連事象は消失し、おおむね管理可能であった。ARIA-E 関連事象の発現割合は、ドナネマブ 40 mg/kg 単回投与後が最も高かった（50%、2/4 例）。ドナネマブ 20 mg/kg を投与したコホートで約 30%の被験者に ARIA-E 関連事象が認められた。

2.7.2.2.2　第 2 相試験（AACG 試験）

Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of LY3002813 in Early Symptomatic Alzheimer's Disease

目的

＜主要目的＞

ドナネマブを最長 72 週間投与したとき、AD による MCI 患者及び AD による軽度認知症の患者の認知機能及び日常生活機能低下が抑制される仮説を、投与後 18 ヵ月までの iADRS スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として検証すること。

＜副次目的＞

AD による MCI 患者及び AD による軽度認知症の患者を対象として、以下の項目に対するドナネマブの効果をプラセボと比較して評価すること。

- 臨床的進行
- 脳内アミロイドプラークの沈着
- 脳内タウの蓄積
- MRI により測定した脳容積

試験デザイン

AACG 試験は、AD による MCI 患者及び AD による軽度認知症の患者を対象として、ドナネマブの有効性（認知機能低下の抑制）、安全性及び忍容性を検討する、第 2 相、プラセボ対照試験であった。

本試験デザインの更なる詳細は、第 2.7.6.4 項（図 2.7.6.4-1）を参照。

治験薬の用量及び投与方法

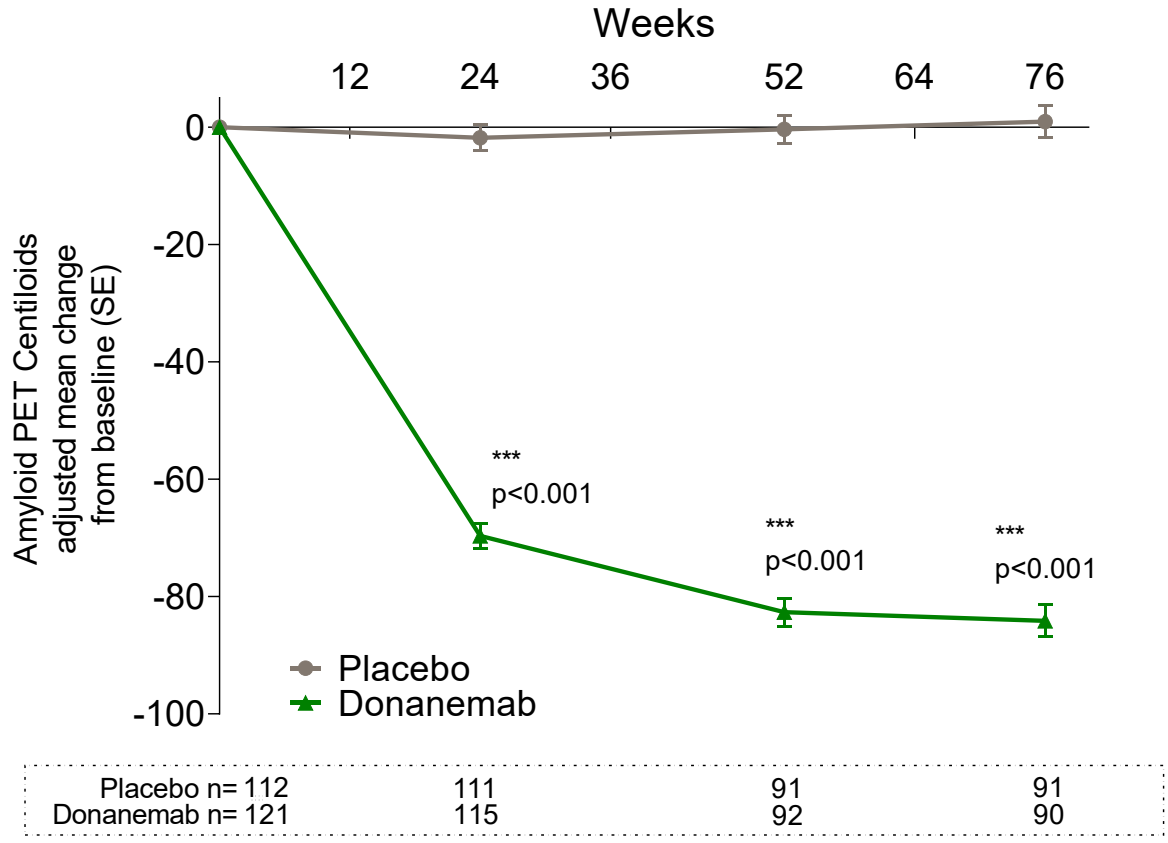
被験者は、以下の投与のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

- ドナネマブ：最初の 3 回は 700 mg を 4 週間ごとに投与し、それ以降は 1400 mg を 4 週間ごとに投与（最長 72 週間）
- プラセボ：4 週間ごとに投与（最長 72 週間）

薬力学の結果

＜アミロイドプラークの減少量＞

MMRM 解析の結果、PET 検査で測定した投与 24、52、及び 76 週時のアミロイドプラーク（センチロイド）は、プラセボ群と比較してドナネマブ群でベースラインからより大きく減少した。投与 76 週時のプラセボ群との差の LS-Mean ± SE は、-85.06 ± 3.867 であった（p<0.001）（図 2.7.2.2-4、表 2.7.2.2-6）。



Abbreviation: MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants; PET = positron emission tomography; SE = standard error.

図 2.7.2.2-4　アミロイドプラークのベースラインからの変化量の推移（FAS、MMRM）（AACG 試験）

表 2.7.2.2-6　二重盲検投与期間の 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のベースラインからの変化量の推移（FAS、MMRM）（AACG 試験）

		Analysis Value			Treatment Difference (vs. Placebo)				
Treatment	Timepoint	n	Mean (SD)	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change Difference (SE)	95% CI	p-value	Effect Size	Percent of Reduction
Placebo (N=112)	Baseline	112	103.09 (33.841)						
	8 (Week 24)	111	102.08 (36.607)	-1.82 (2.251)					
	15 (Week 52)	91	102.97 (32.818)	-0.35 (2.420)					
	21 (Week 76)	91	103.86 (35.046)	0.93 (2.739)					
LY3002813-M (N=121)	Baseline	121	107.18 (33.938)						
	8 (Week 24)	115	37.07 (30.934)	-69.64 (2.206)	-67.83 (3.155)	(-74.04, -61.61)	<0.001	-2.863	-3732.020
	15 (Week 52)	92	24.71 (29.459)	-82.65 (2.392)	-82.30 (3.408)	(-89.02, -75.59)	<0.001	-3.385	-23778.416
	21 (Week 76)	90	21.27 (28.769)	-84.13 (2.723)	-85.06 (3.867)	(-92.68, -77.43)	<0.001	-3.109	9176.493

Variance-covariance structure = Unstructured.
Abbreviations: CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; n = number of patients at each visit with non-missing values; N = number of patients in the full analysis set; SD = standard deviation; SE = standard error. LS mean change from baseline, SE, 95% CI and p-value are derived using mixed model repeated measures methodology with factors for treatment, visit, treatment-by-visit interaction, and covariates for baseline score and age at baseline. Effect Size = Treatment difference from LS Mean Difference/SD from VAR-COV matrix at each timepoint. Percent of Reduction = ((LS Mean Change of placebo - LS Mean Change of LY)/LS Mean Change of placebo) *100.

Program: [redacted]
Output: [redacted]
Dataset: [redacted]

＜脳内のタウ蓄積＞

TauIQ アルゴリズムから算出された脳全体のタウ蓄積に有意な変化は認められなかったが、探索的解析では特定の脳領域でタウ蓄積の有意な抑制が示唆された。Flortaucipir F18 を用いた PET 検査の SUVr で、ドナネマブは特定の脳領域のタウ蓄積の増加の抑制に影響した。小脳を参照領域としたとき、以下のとおりプラセボ群に比べ、ドナネマブ群でタウ蓄積の増加をいずれも有意に抑制した。

小脳との比較対象脳領域	タウ蓄積増加の抑制率	p 値
前頭葉	60.8%	0.0016
頭頂葉	46.3%	0.0016
側頭葉	33.1%	0.0281

一方、後頭葉ではタウ蓄積の増加を抑制しなかった。

タウ蓄積の結果に関する詳細は AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）を参照。

＜MRI により測定した脳容積＞

vMRI のベースラインからの変化量の MMRM 解析を実施した。投与 76 週時の両側の全脳容積は、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減少し（p=0.003）、投与 76 週時の両側の脳室容積ではプラセボ群と比較してドナネマブ群で有意に増加した（ p<0.001）。両側の海馬容積を含む 14 領域中 4 領域では、投与群間で統計学的に有意な変化は認められなかった。

2.7.2.2.3　第 3 相試験（AACI 試験）

Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease

目的

＜主要目的＞

早期 AD 患者を対象として、臨床的進行に対するドナネマブの効果をプラセボと比較して評価すること

＜副次目的＞

- 脳内アミロイドプラーク沈着に対するドナネマブの効果をプラセボと比較して評価すること
- 脳内タウ蓄積に対するドナネマブの効果をプラセボと比較して評価すること
- 脳容積に対するドナネマブの効果をプラセボと比較して評価すること
- ドナネマブの安全性及び忍容性を評価すること
- 末梢血中薬物動態及び抗ドナネマブ抗体の発現状況を評価すること

試験デザイン

AACI 試験は、早期 AD 患者を対象としたドナネマブの第 3 相、多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

治験薬の用量及び投与方法

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 週間静脈内投与した。

治験実施計画書初版では、ドナネマブ群に割り付けられた 43 例は、ドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに投与を開始した。重篤なアミロイド関連画像異常（ARIA-E 及び ARIA-H）が第 2 相試験（I5T-MC-AACG 試験）の結果から想定したものよりも多く認められたため、治験実施計画書（a）への改訂により最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を投与する漸増投与法を設定した。

薬力学の結果（プラセボ対照期間）

＜アミロイドプラーク減少＞

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）

76 週目に、アミロイド PET 測定（センチロイド単位）で評価したところ、ドナネマブ群の被験者はプラセボ群の被験者と比較して統計的に有意にアミロイドプラークの減少が多く、変化量の群間差の最小二乗平均値±SE は-86.4±1.3（p<0.0001）であった。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団

76 週目に、アミロイド PET 測定（センチロイド単位）で評価したところ、ドナネマブ群の被験者はプラセボ群の被験者と比較して統計的に有意にアミロイドプラークの減少が多く、群間差の最小二乗平均変化値±SE は-88.2±1.5（p<0.0001）であった。

＜タウ蓄積＞

全体集団

- 前頭葉のタウの解析
  - 前頭葉タウ蓄積（前頭葉 SUVr）のベースラインから 76 週目までの変化に、プラセボ群とドナネマブ群の間で有意な差はなかった（p=0.45）。
- AD signature-weighted SUVr タウの解析
  - AD signature-weighted SUVr（MUBADA SUVR）を用いて測定した AD signature-weighted SUVr タウ蓄積のベースラインから 76 週目までの変化に、プラセボ群とドナネマブ群の間で有意な差は認められなかった（p=0.37）。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団

- 前頭葉のタウの解析
  - 前頭葉タウ蓄積（前頭葉 SUVr）のベースラインから 76 週目までの変化に、プラセボ群とドナネマブ群の間で有意な差は認められなかった（p=0.97）。
- Analysis of AD signature-weighted SUVr tau
  - AD signature-weighted SUVr（MUBADA SUVR）を用いて測定した AD signature-weightedSUVR タウ蓄積のベースラインから 76 週目までの変化に、プラセボ群とドナネマブ群で有意な差は認められなかった（p=0.83）。

＜脳容積 MRI（vMRI）＞

全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団の両方において、76 週目の vMRI では、ドナネマブ群ではプラセボ群に比べ、脳全体の容積の減少（p<0.001［多重性の調整は実施していない］）と脳室容積の増加（p<0.001［多重性の調整は実施していない］）が認められた。また、プラセボ群に比べ、ドナネマブ群の被験者では海馬体積の減少が小さかった（タウ蓄積が軽度から中等度の集団 p=0.061、全体集団 p=0.002［両集団で多重性の調整は実施していない］）。

AACI 試験（補遺 9）

本安全性補遺は現在進行中である。詳細は第 2.7.6.5 項参照。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、第 1 相試験である AACC 及び AACD 試験、第 2 相試験である AACG 及び AACH 試験（part B 及び part C）、並びに第 3 相試験である AACI 試験から得られたデータに基づいて、ドナネマブの PK 及び PD の重要な結果を記載する。なお、ドナネマブの臨床開発プログラムの有効性結果の詳細は第 2.7.3 項、安全性結果の詳細は第 2.7.4 項、免疫原性の結果の詳細は ISI（第 5.3.5.3.1 項）を参照。モデルによる解析は以下のデータを併合して行った。

解析の対象となる評価項目	併合対象となった試験
PopPK	AACD 試験 AACG 試験 AACH 試験（Part B） AACI 試験 AACI 試験（補遺 9）
アミロイドプラーク	AACD 試験 AACG 試験 AACI 試験 AACH 試験（Part C）
ARIA-E	AACG 試験 AACI 試験 AACI 試験（補遺 9）
血清 P-Tau217	AACI 試験
血清 GFAP	AACG 試験 AACI 試験
iADRS 及び CDR-SB	AACG 試験 AACI 試験

詳細は第 5.3.3.5.2 項を参照。

2.7.2.3.1　薬物動態

ドナネマブを静脈内投与したときの PK は、2-コンパートメントモデルに従う。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%）、母集団平均 V_1 は血漿容積よりわずかに大きい 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。また、体重 72 kg、ADA の抗体価の最大値が 1:2560 の患者での $t_{1/2}$ の中央値は約 12.1 日と推定された。

2.7.2.3.2 健康被験者とアルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度から中等度の認知症を有する被験者の薬物動態の比較

健康若年被験者（アミロイドプラークおそらくなし）とアミロイドプラークを有する（アミロイド PET 検査により確認）AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者の間で PK に差があるか否かを、AACC 試験で検討した。ドナネマブ 1 mg/kg を単回投与したときの PK パラメータは、健康若年被験者と AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者でおおむね同程度であった（表 2.7.2.3-1）。ただし、定量下限の問題から特に消失相の評価は限定的であったものの、1 mg/kg の結果に基づき、より高用量でも PK は同様であると予測される。

表 2.7.2.3-1 ドナネマブ 1 mg/kg を単回投与したときの健康若年被験者と AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者の PK パラメータ（AACC 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
	Healthy Participants	**Participants with Alzheimer's Disease**
N	6	9
C_{max} (μg/mL)	31.5 (29%)	21.7 (21%)
t_{max}[a] (h) (range)	0.50 (0.50 – 3.00)	0.50 (0.50 – 3.27)
$t_{1/2}$ (day)	3.19 (24%)	4.84 (58%)
AUC(0-t_{last}) (μg•day/mL)	90.8 (17%)	78.4 (26%)
AUC(0-∞) (μg•day/mL)	91.6 (17%)	79.9 (26%)
CL (L/h)	0.0355 (27%)	0.0321 (32%)
V_z (L)	3.92 (32%)	5.39 (56%)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; V_z = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration.

[a] Median (Min – Max).

2.7.2.3.3 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）。

2.7.2.3.4 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）。

2.7.2.3.5 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母集団平均 CL は 0.0255 L/h（個体間変動 24.9%）で、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。

2.7.2.3.6 用量比例性及び時間依存性

ドナネマブ 10 mg/kg（約 700 mg）未満の単回投与では、C_{max} は用量に比例して上昇した。ドナネマブ 0.1～3 mg/kg を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は約 4 日であり、10 mg/kg 投与では約 10 日であった。低用量群の検体の多くは、消失相の評価時点で定量下限を下回り、正確な $t_{1/2}$ の推定ができず、用量群間の比較ができないため、PK の線形性について結論付けることはできなかった。

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 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 と Day 127 又は Day 141 の同一被験者での C_{max} 及び 1 投与間隔の AUC は、おおむね類似していた。

2.7.2.3.7 ドナネマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

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。

- 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）

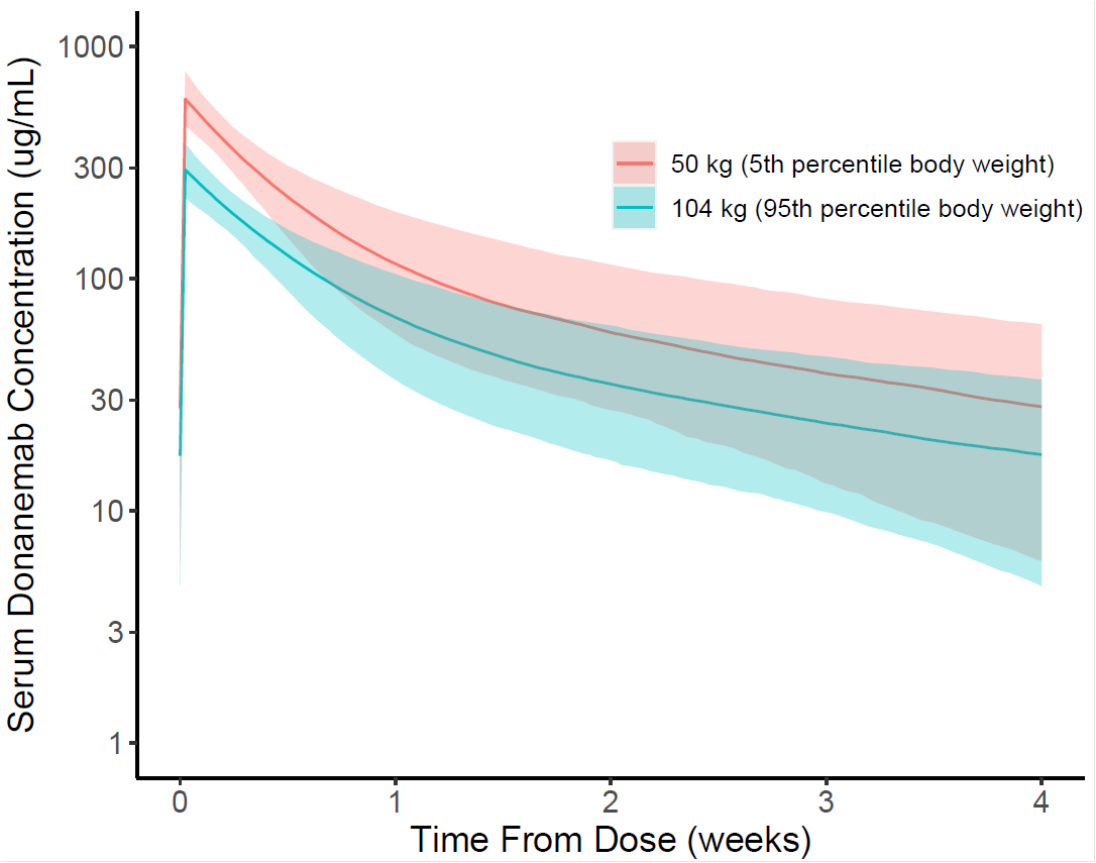
2.7.2.3.7.1　体重

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）。よって、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（図 2.7.2.3-1）。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（AACD 試験：10/20 mg/kg）から固定用量（AACG、AACH 及び AACI 試験：700/1400 mg）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（図 2.7.2.3-2）。

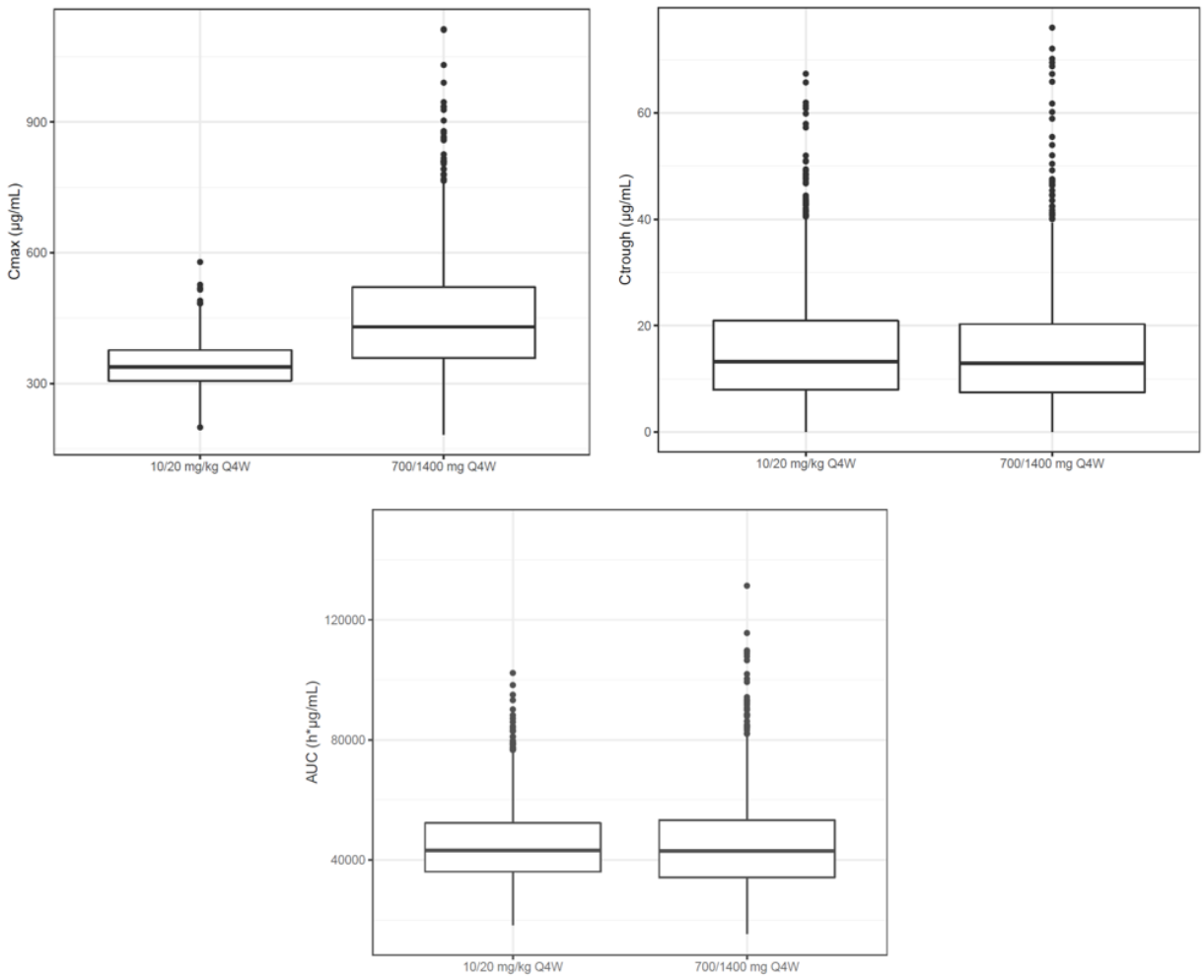
ドナネマブの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）に対する体重の影響を検討した（図 2.7.2.3-3）。体重が中央値で低抗体価グループの被験者を基準とし、体重が 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの被験者の曝露量を比較したところ、いずれのパラメータも臨床的に影響を及ぼす可能性がある目安として用いた 30%の幅（図中のグレーの範囲）に含まれた。したがって、体重が臨床的に及ぼす影響はわずかであると考えられた。

これらの結果から、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。



Abbreviation: Q4W = every 4 weeks.
Solid line represents median predicted concentration-time profile. Shaded regions represent 90% prediction intervals.

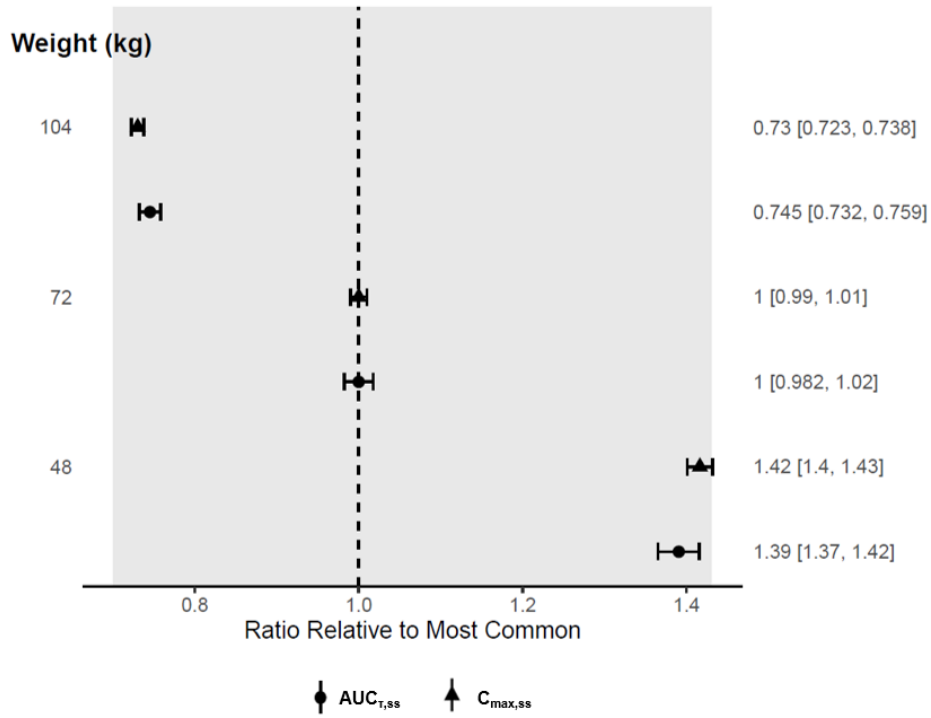
図 2.7.2.3-1　シミュレーションによる体重別の定常状態における血清中ドナネマブ濃度の推移（1400 mg を 4 週間ごとに投与）



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed drug concentration; C_{trough} = drug concentration before the next dose; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks.

Note: 10/20 mg/kg Q4W means 10 mg/kg Q4W 3 times followed by 20 mg/kg, 700/1400 mg Q4W means 700 mg Q4W 3 times followed by 1400 mg Q4W.

図 2.7.2.3-2　PopPK 最終モデルからシミュレーションした固定用量と体重に基づく用量での C_{max}、C_{trough} 及び AUC の比較



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; BW= body weight; CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration at steady state ; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; Q4W = every 4 weeks.

Covariate effects are expressed as donanemab exposures relative to a reference subject (72 kg BW with titers sampled from observed). Body weight categories 48 and 104 kg represent the 5% and 95% percentiles of PK analysis set, respectively. To illustrate BW effect, 1500 virtual participants were simulated (n=500) in each weight category; median (95% CI) relative to reference participant for each weight category for $AUC_{\tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ are reported.

Filled circle and triangle: median of $AUC_{\tau,ss}$ and $C_{max,ss}$, horizontal line: 90% CI, vertical dashed line: reference; shaded gray area represented 30% exposure difference in exposure: 0.7 to 1.43.

図 2.7.2.3-3　体重がドナネマブの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$）に及ぼす影響

2.7.2.3.7.2　抗薬物抗体

ドナネマブの CL は、対数変換した ADA の抗体価に対して直線的に増加すると推定された。

ADA の抗体価は連続変量としてドナネマブの CL の共変量に組み込まれたが、抗体価の影響を比較するために、以下のとおり 3 つのグループに分けた。

- 低抗体価グループ：1:5120 未満
- 中抗体価グループ：1:5120－1:20480
- 高抗体価グループ：1:20480 超

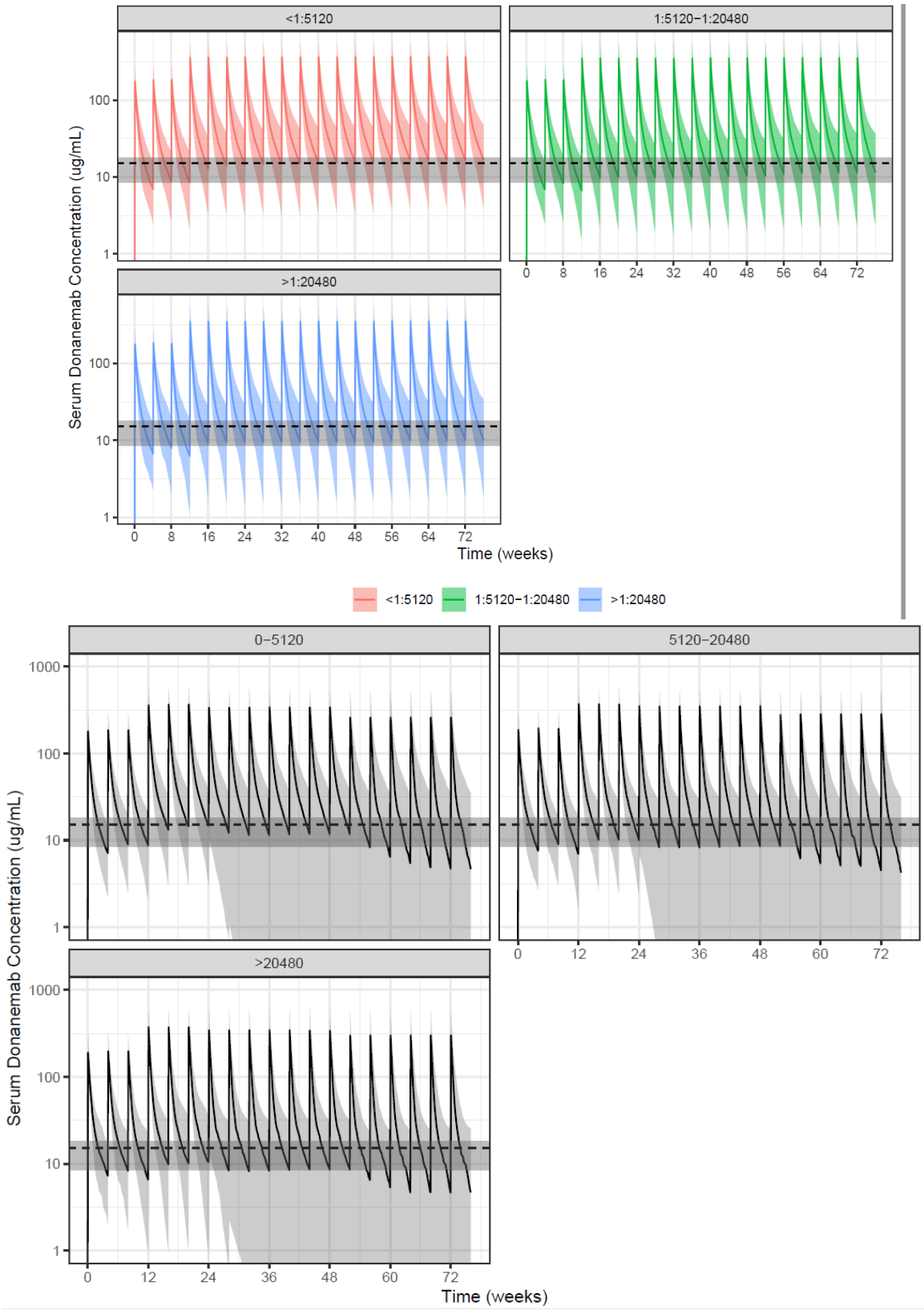
併合データセットに含まれた最大抗体価の被験者（1:5242880）では、低抗体価グループと比較して、CL の中央値が 39%高いと推定された（第 5.3.3.5.2 項参照）。また、高抗体価グループでは低抗体価グループよりも $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の中央値がそれぞれ 17%及び 31%低いと推定された。

ADA が曝露量に及ぼす影響を評価するため、PopPK 最終モデルで推定された個体間変動及び、解析対象被験者の抗体価の分布（被験者ごとの最大値）を用いて下記 2 種類のシミュレーションを行った。

- 1 つ目は被験者がドナネマブ投与を 76 週まで続けた場合
- 2 つ目は被験者が治験実施計画書で規定されたドナネマブの投与用法・用量に従い、条件を満たした場合、ドナネマブ投与を完了し、プラセボへ移行した場合

抗体価は可変の共変量としてモデルに組み込んだが、シミュレーションでは被験者ごとに固定した。最初の 3 回は 700 mg を 4 週間ごとに投与し、それ以降は 1400 mg を 4 週間ごとに投与したときの血清中ドナネマブ濃度（中央値）の推移及び 90%予測区間 を、抗体価グループごとに図 2.7.2.3-4 に示す。

すべての抗体価グループ（1:5120 未満～1:20480 超）で血清中ドナネマブ濃度の重なりが認められた。被験者がドナネマブ投与を 76 週まで続けた場合のシミュレーションでは、最大抗体価のグループでも、多くの被験者でアミロイドプラークの減少効果を示す閾値（15.2 μg/mL）より高い血清中濃度を維持することが示唆された（図 2.7.2.3-4 上段）。また、治験実施計画書で規定された条件を満たした被験者がプラセボへ移行した場合のシミュレーション（図 2.7.2.3-4 下段）では、いずれの抗体価グループでも、プラセボへの移行が可能な投与開始 24 週までは多くの被験者でアミロイドプラークの減少効果を示す閾値よりも高い血清中ドナネマブ濃度を維持する一方で、24 週以降はプラセボに移行したことにより、一部の被験者の血清中ドナネマブ濃度は閾値を大きく下回っている。しかしながら、一部の被験者でアミロイドプラーククリアランスを達成し、プラセボに移行した場合でも、アミロイドプラークの減少は 24 週以降も維持されることが示されており（図 2.7.2.3-15）、アミロイドプラーククリアランス達成後は閾値を超える血清中ドナネマブ濃度を維持する必要がないことが示唆された。

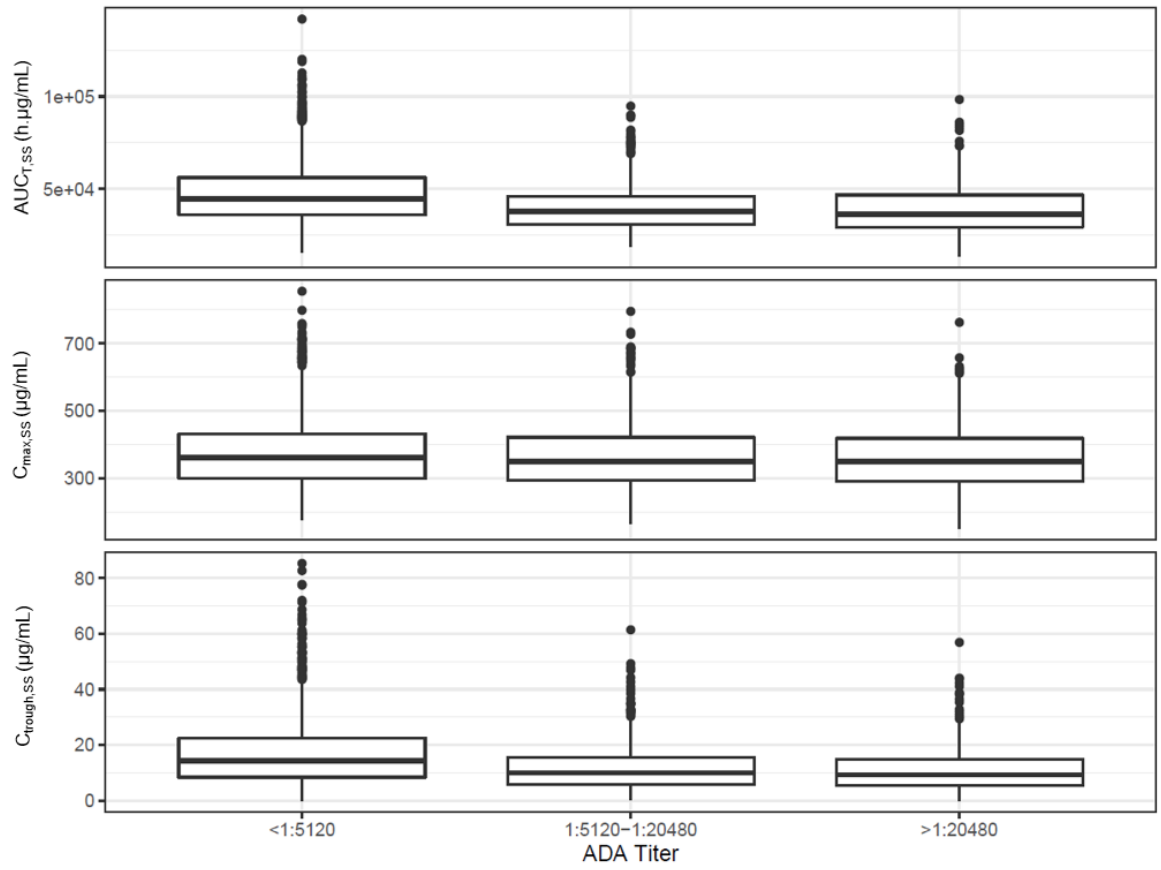


Abbreviation: ADA = antidrug antibody.

Note: The colored shaded area represents median and 90% prediction intervals for concentration over treatment duration for different titer categories. Dashed line and gray area correspond to median 15.2 µg/mL threshold concentration and 95% confidence intervals, respectively, determined to be associated with efficacy in the amyloid plaque reduction model.

図 2.7.2.3-4　シミュレーションによる ADA の抗体価グループ別の血清中ドナネマブ濃度の推移（上段：被験者がドナネマブ投与を 76 週まで続けた場合；下段：規定されたドナネマブの投与用法・用量に従い、条件を満たした場合、ドナネマブ投与を完了し、プラセボへ移行した場合）

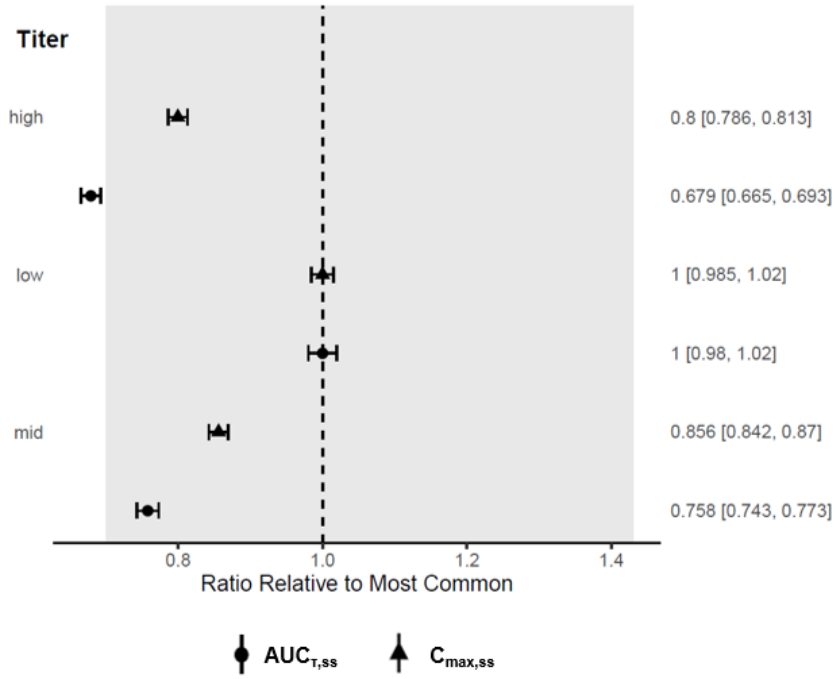
また、PK のシミュレーション結果（図 2.7.2.3-5）から、ADA の抗体価は $C_{max,ss}$ に大きな影響を及ぼさなかったが、$C_{trough,ss}$ 及び AUC は ADA の抗体価の上昇に伴い減少した。高抗体価グループでは、低抗体価グループと比較して $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の中央値がそれぞれ 17%及び 31%低下すると推定された。



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = drug concentration before the next dose at steady state.
Note: Titer is a continuous covariate on donanemab clearance, but different cutoff categories used only for clear visualization.

図 2.7.2.3-5　シミュレーションによる ADA の抗体価グループ別の定常状態でのドナネマブ曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$、）

ドナネマブの CL に対する有意な共変量であった ADA の抗体価の影響については投与からの経過期間により変化するが、24 週時のデータを用いて比較した（図 2.7.2.3-6）。その結果、高抗体価グループでは低抗体価グループと比較してドナネマブの AUC が低くなったが、C_{max} への影響は 30%未満であった。



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; BW= body weight; CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration at steady state; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; Q4W = every 4 weeks.

Time-varying ADA titer (at maximum effect, Week 24) was summarized from observed time course of titers over time. Donanemab clearance and $AUC_{\tau,ss}$ were calculated at median, 5th/95th percentiles of titer time course. Plot displays relative change in a parameter with 5th to 95th percentiles relative to the reference with low titer time course and samples BW.

Filled circle and triangle: median of $AUC_{\tau,ss}$and $C_{max,ss}$, horizontal line: 90% CI, vertical dashed line: reference; shaded gray area represented 30% exposure difference in exposure: 0.7 to 1.43.

図 2.7.2.3-6　ADA の抗体価がドナネマブの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$）に及ぼす影響

2.7.2.3.7.3　人種及び民族

2.7.2.3.7.3.1　日本人と非日本人被験者の薬物動態の比較

日本人と非日本人被験者の PK を AACC 試験の単回投与パート（ドナネマブ 0.1、0.3、1、3、及び 10 mg/kg を静脈内投与並びに 3 mg/kg を皮下投与）及び AACD 試験の単回投与コホート（ドナネマブ 10、20、及び 40 mg/kg）のデータを用いて比較した。

AACC 及び AACD 試験の日本人と非日本人被験者のドナネマブを単回投与したときの血清中ドナネマブ濃度の推移を図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 にそれぞれ示す。

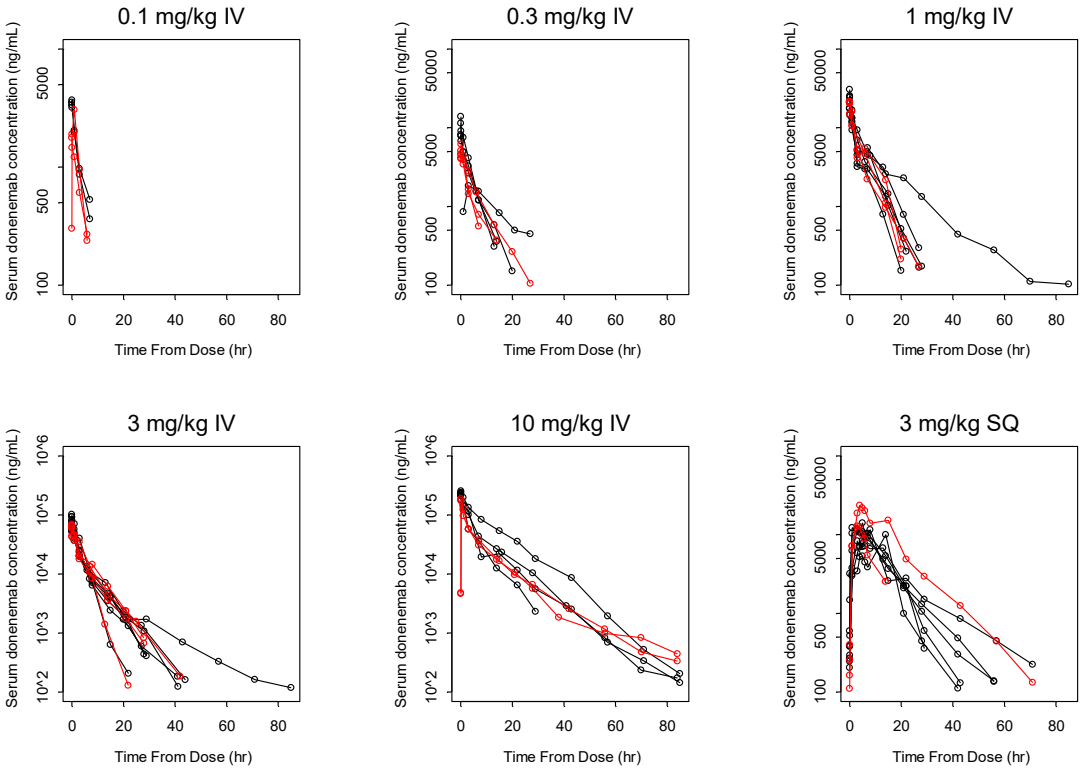
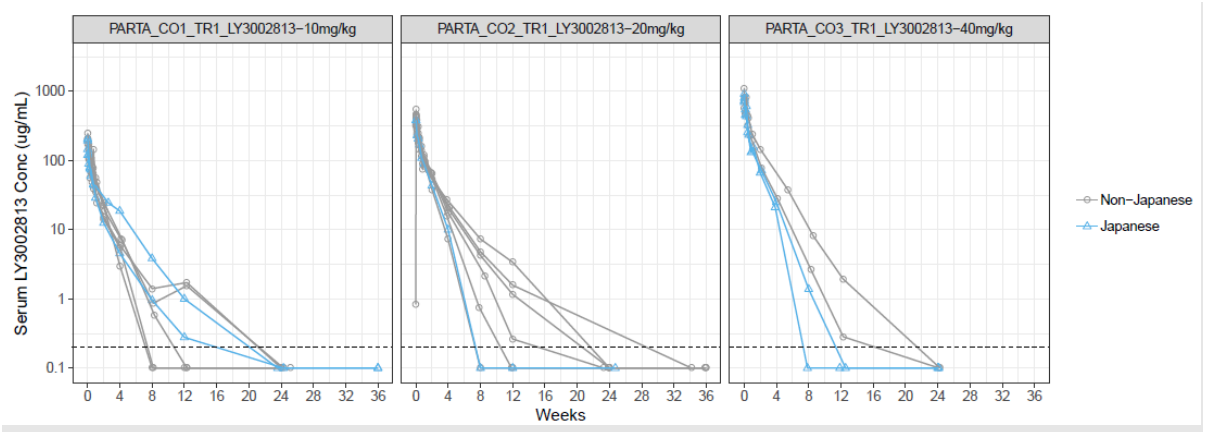


図 2.7.2.3-7　　日本人（赤色）と非日本人被験者（黒色）にドナネマブ 0.1、0.3、1、3、及び 10 mg/kg を単回静脈内投与、並びに 3 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中ドナネマブ濃度の推移（AACC 試験）

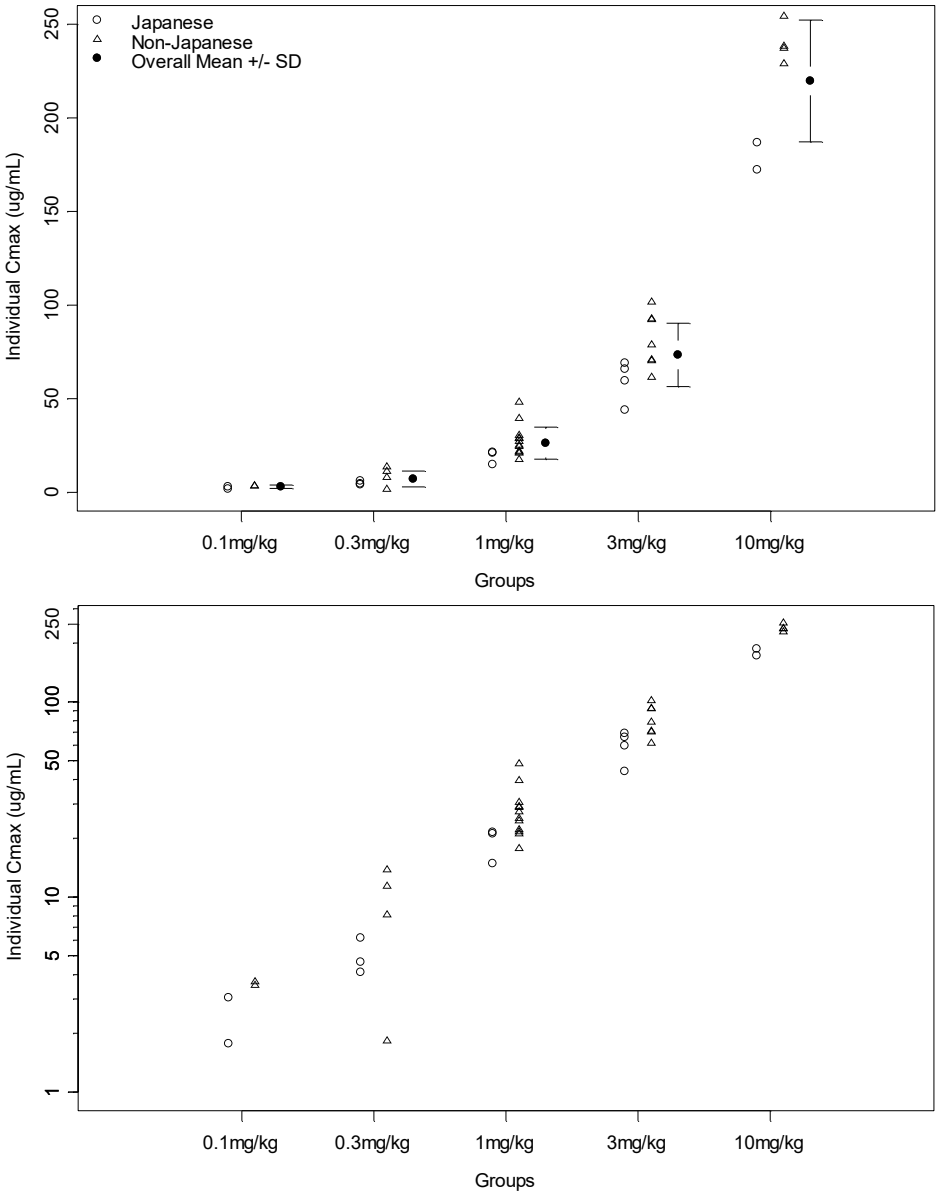


Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; Conc = concentration.
Note: Data points after Week 36 were BLQ and not plotted. Dotted black line represents BLQ (0.2 µg/mL).

図 2.7.2.3-8　　日本人（青色）と非日本人（灰色）被験者にドナネマブ 10、20、及び 40 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中ドナネマブ濃度の推移（AACD 試験）

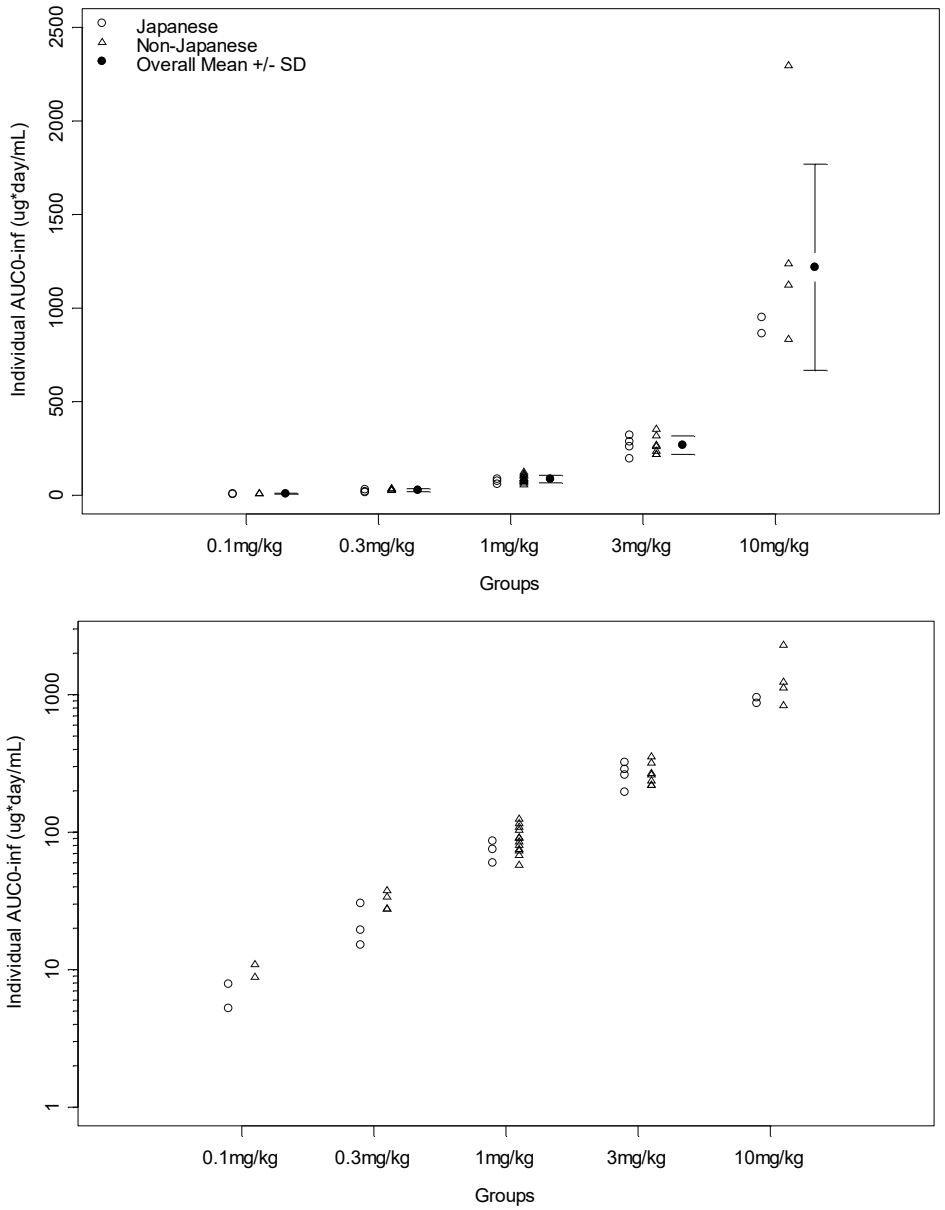
各用量群での C_{max} 及び AUC を日本人及非日本人別にプロットし、日本人と非日本人被験者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を比較した（図 2.7.2.3-9、図 2.7.2.3-10）。例数が少ないことから日本人と非日

本人とで差がある可能性を完全には否定できないものの、曝露量は同程度であり、投与量の調整が必要なほどの差ではないと判断した。



Abbreviations: C_{max} = maximum observed drug concentration; SD = standard deviation.

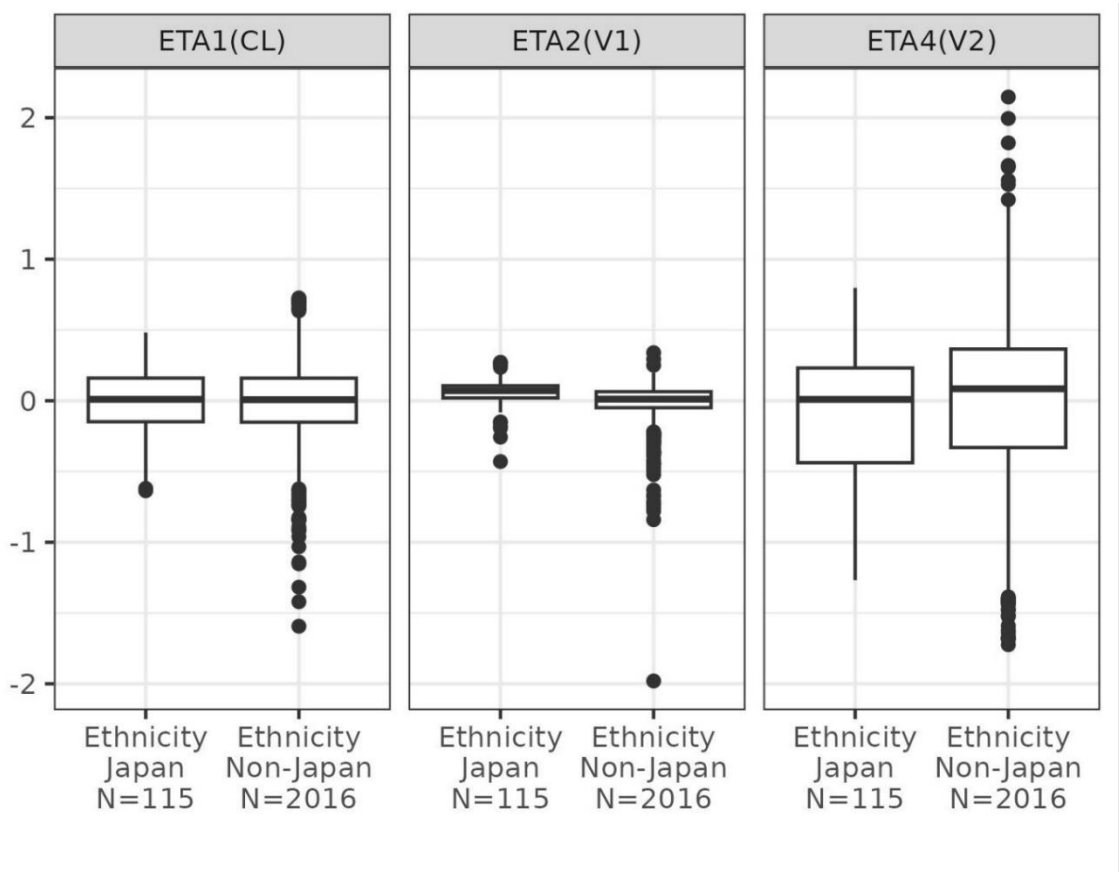
図 2.7.2.3-9　AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者にドナネマブを単回投与したときの C_{max} の日本人と非日本人の比較（線形スケール：上図、片対数スケール：下図）（AACC 試験）



Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$/AUC_{0-inf} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; SD = standard deviation.

図 2.7.2.3-10　AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症を有する被験者にドナネマブを単回投与したときの $AUC_{0-\infty}$の日本人と非日本人の比較（線形スケール：上図、片対数スケール：下図）（AACC 試験）

PopPK 解析で人種及び民族はいずれの PK パラメータに対しても有意な共変量ではなかった。また、PopPK 解析に基づいて、民族（日本人又は非日本人）について、PK への影響を評価した結果、図 2.7.2.3-11 に示したように、個々の被験者の CL、V_1 及び V_2 は日本人と非日本人で同様であった。



Abbreviation: PK = pharmacokinetic.
Note: lower and upper hinges correspond to 25th and 75th percentiles; The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than 1.5 * inter-quartile range.

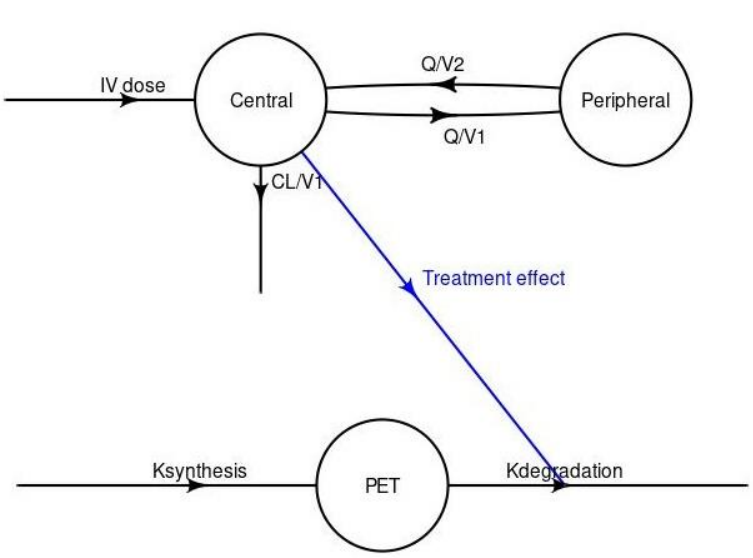
図 2.7.2.3-11　PopPK モデルを用いた日本人及び非日本人の CL、V_1 及び V_2 の個体間変動（ETA）

2.7.2.3.8　薬力学的特性

2.7.2.3.8.1　アミロイドプラーク減少

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 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（アミロイドプラークモデル）。

間接反応モデルを用いてアミロイドプラークの経時推移を解析した（図 2.7.2.3-12）。最終 PopPK 解析を用いて PK パラメータの post-hoc 推定値を算出し、個々の患者での血清中ドナネマブ濃度を得た。図 2.7.2.3-12 に示す間接反応モデルに基づいてアミロイドプラークの分解速度定数及びベースラインアミロイドプラークを推定パラメータとした。血清中のドナネマブによりアミロイドプラークの分解速度が増大すると仮定し、アミロイドプラークの減少効果発現に必要な血清中ドナネマブ濃度の閾値を推定した。すなわち、血清中ドナネマブ濃度が閾値を超えたとき、アミロイドプラークの減少効果が発現すると仮定した。



Abbreviations: CL = clearance; IV = intravenous; Kdegradation = rate of amyloid plaque degeneration; Ksynthesis = rate of amyloid plaque synthesis; PET = positron emission tomography; PK = pharmacokinetics; Q = intercompartment clearance; V_1 = volume of distribution in central compartment; V_2 = volume of distribution in peripheral compartment.

図 2.7.2.3-12　アミロイドプラークに関する曝露-反応モデル

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（第 5.3.3.5.2 項参照）。

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）。また、民族（日本人又は非日本人）はアミロイドプラークモデル減少に対する有意な共変量として特定されなかった。

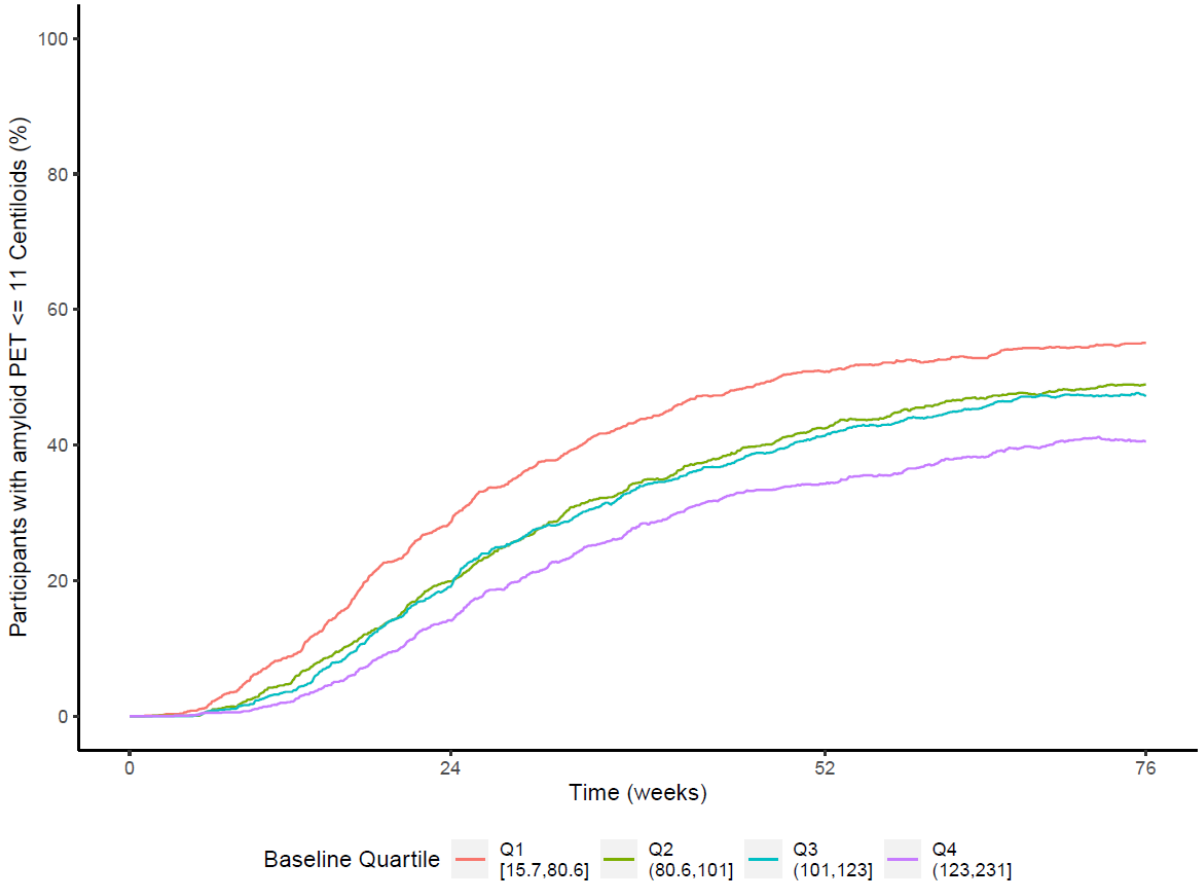
被験者の多くは 1400 mg を 4 週間ごとに投与する投与間隔中、閾値（15.2 μg/mL）を上回る血清中ドナネマブ濃度を維持していたと考えられる。

2.7.2.3.8.1.1　アミロイドプラークのベースライン値がアミロイドプラーククリアランスを達成するまでの時間に及ぼす影響

アミロイドプラークが 11 センチロイド未満に低下する時間、又は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）を達成するまでの時間に及ぼす、アミロイドプラークのベースライン値の影響をシミュレーションにより検討した。AACG、AACH、及び AACI 試験で用いた用法・用量を踏まえ、シミュレーションで用いた用法・用量は、700 mg を 4 週間ごとに 3 回投与し、それ以降 1400 mg を 4 週間ごとに投与（最長 72 週間）であった。この用法・用量を用いて 2000 例のデータを発生させてシミュレーションを実施した。アミロイドプラークが 11 センチロイド未満に低下する被験者の割合、及び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）を達成する被験者の割合を、アミロイドプラークベースラインの四分位範囲別にそれぞれ図 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-14 に示す。

アミロイドプラークのベースライン値の各四分位範囲間での 11 センチロイド未満に低下するまでの時間には違いがあり、ベースライン値に依存して変化すると予測された。ベースライン値

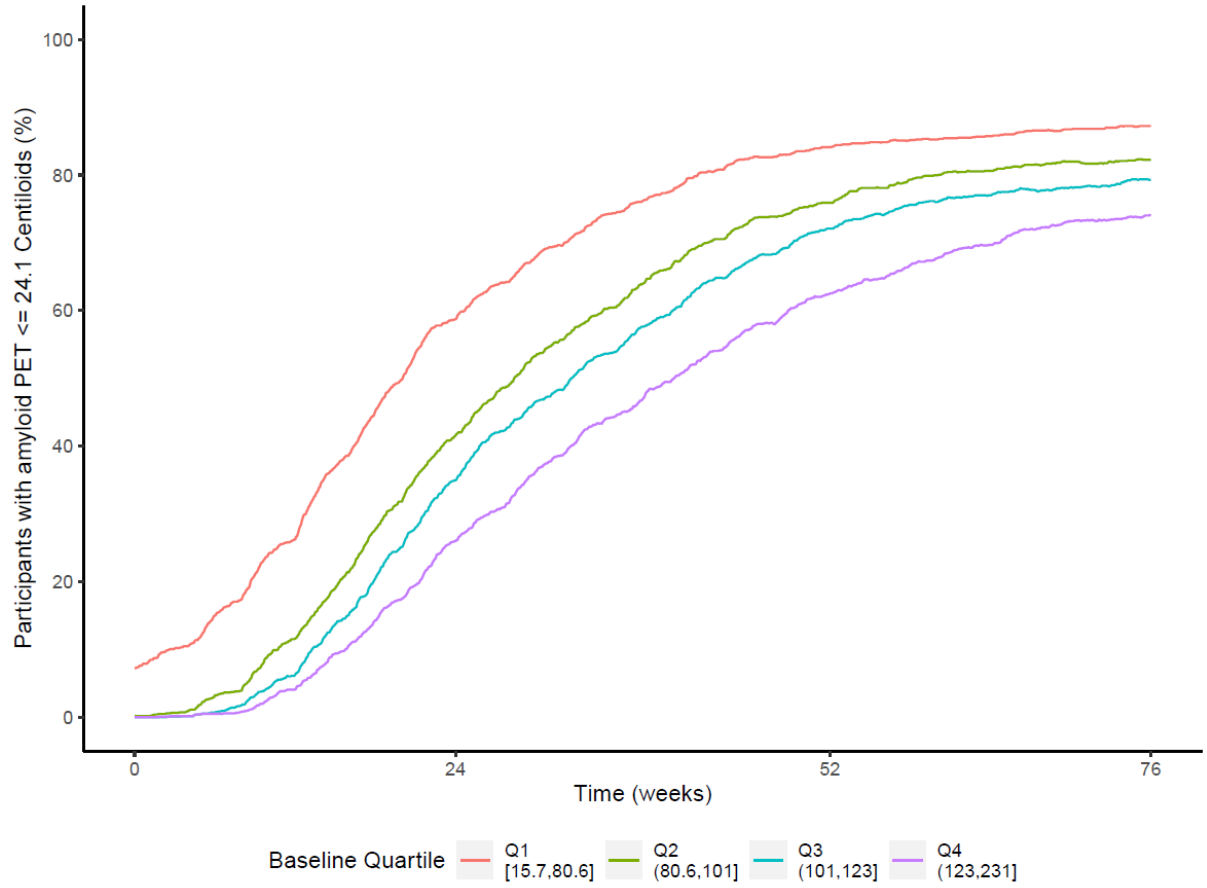
が高いほど 11 センチロイド未満に低下する被験者は少なかった。アミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満）を達成するまでの時間についても同様であった。



Abbreviations: NONMEM = nonlinear mixed effects modeling; PET = positron emission tomography; PK = pharmacokinetics; Q = quartiles.

Note: Patients were simulated to follow dosing treatment regimen, including the potential for down-titration based on Centiloids at Weeks 24 and 52, as described in the Methods section. Actual participants' titer time courses were sampled from the NONMEM dataset and last-observation-carried-forward applied to replicate the time-varying effect of titer on clearance in the PK model.

図 2.7.2.3-13　曝露-反応モデルを用いたアミロイドプラークのベースライン値の四分位範囲別でのアミロイドプラークが 11 センチロイド未満に低下する被験者の割合の推移



Abbreviations: CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; LOCF = last observation carried forward; PET = positron emission tomography; PK = pharmacokinetics.
Note: Baseline quartiles were defined as follows: 15.7≤Q1≤80.6; 80.6<Q2≤101; 101<Q3≤123, and 123 <Q4≤231 Centiloid units.
Actual patients' titer time courses were sampled from the NONMEM dataset and LOCF applied to replicate the time-varying effect of titer on CL in the PK model.

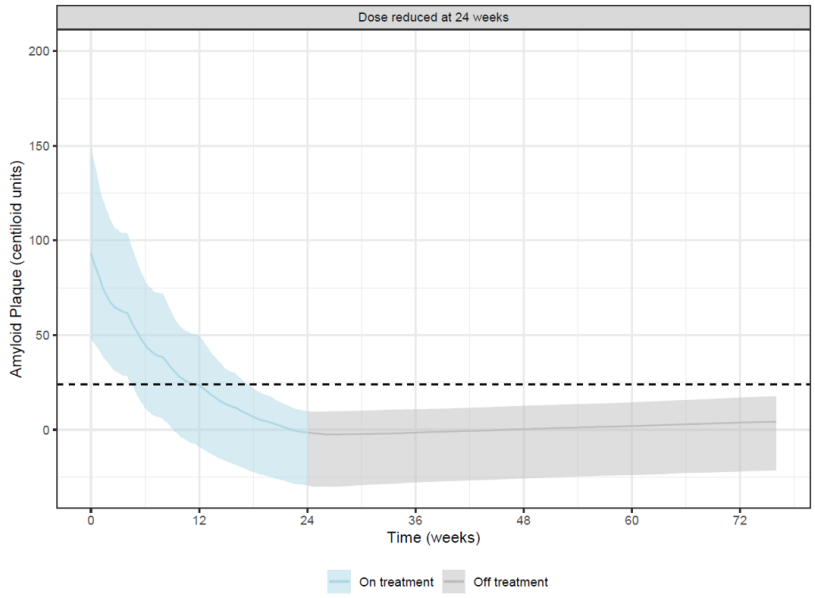
図 2.7.2.3-14　曝露-反応モデルを用いたアミロイドプラークのベースライン値の四分位範囲別でのアミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満）を達成する被験者の割合の推移

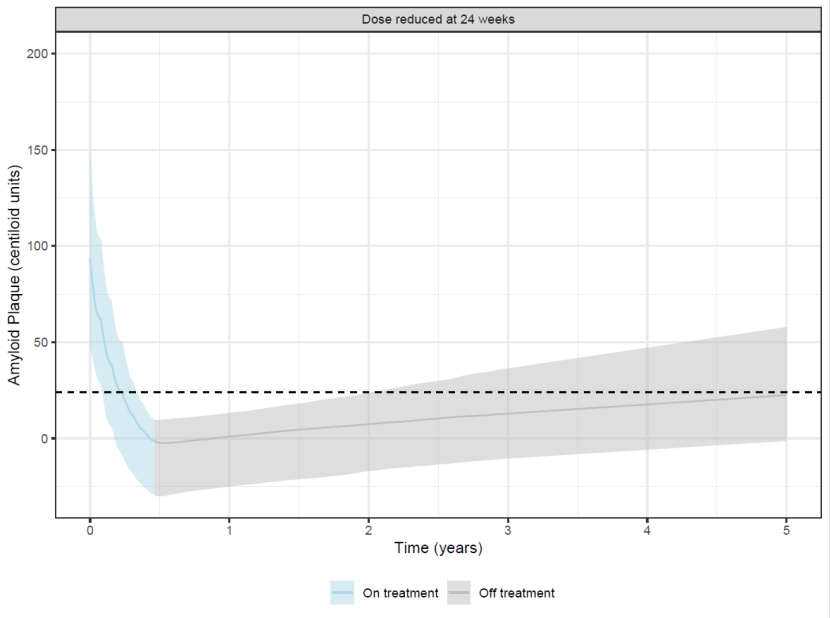
2.7.2.3.8.1.2　投与完了がアミロイドプラークの再蓄積に及ぼす影響

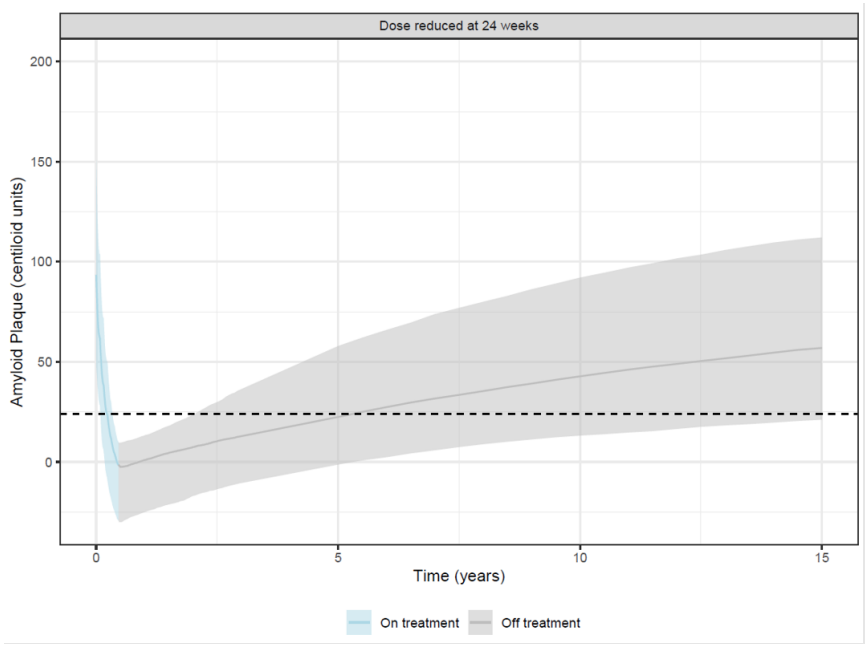
アミロイドプラークが 11 センチロイド未満を達成した後にドナネマブの投与を完了した場合のアミロイドプラークの再蓄積に及ぼす影響を、アミロイドプラークモデルを用いたシミュレーションにより検討した（Shcherbinin et al, 2022; Gueorguieva et al, 2023）。

AACG 及び AACI 試験で投与開始から 6 ヵ月までにアミロイドプラークが 11 センチロイド未満に低下したと予測される被験者について、ドナネマブの投与を完了した場合、投与開始から 1.5 年後（AACG 及び AACI 試験の終了時）までアミロイドプラークの大きな増加はないと予測された（図 2.7.2.3-15 上段）。さらに、約 3 年間経過したときにもアミロイドプラークの大きな増加は認められないと推定され、これは、現在までに報告された投与完了から最も長い期間でのアミロイド再蓄積を検討した AACH 試験 part C の結果と同様であった。AACH 試験 part C での 3 年間の観察期間を過ぎても直線的にアミロイドプラークが増加すると仮定して再蓄積のシミュレーションを行った。

AACI 試験では投与開始から 18 ヵ月の時点で約 80%の被験者が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）を達成しており、ドナネマブ投与完了後、直線的にアミロイドプラークが増加すると仮定すると、これらの被験者のアミロイドプラークレベルがベースラインに戻るのに 10～15 年を要すると推定された（図 2.7.2.3-15 下段）。シミュレーションによる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。







Abbreviation: PK = pharmacokinetic.
Model developed using data from Studies AACD, AACG, AACH, and AACI. Reference line shows 24.1 Centiloids. Median is represented by solid line and shaded regions show 90% prediction interval.

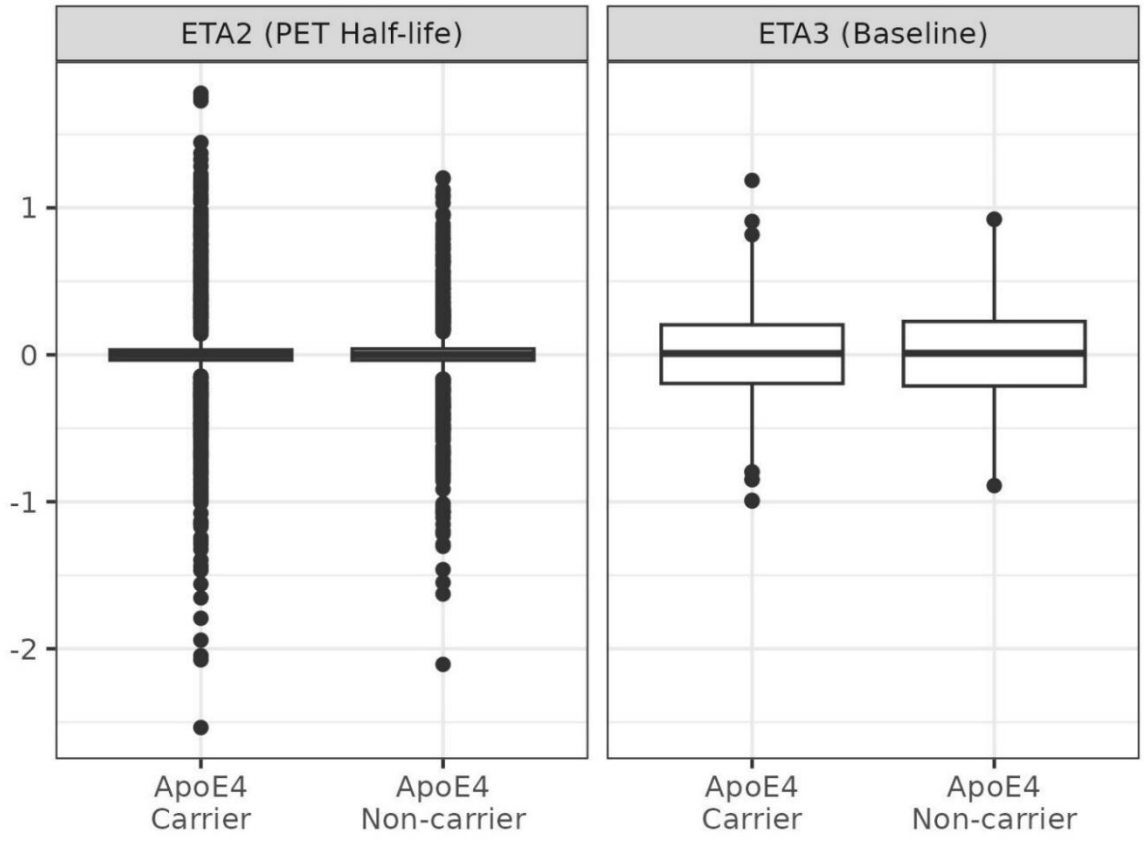
図 2.7.2.3-15　投与 24 週時に 11 センチロイド未満を達成した被験者についてアミロイドプラークモデルを用いて予測したアミロイドプラークの経時的推移（上段：投与 76 週時まで、中段：投与 5 年後まで、下段：投与 15 年後まで）

2.7.2.3.8.1.3　APOE ε4 がアミロイドプラーククリアランスに及ぼす影響

アミロイドプラークモデルを用いて、アミロイドプラークの低下に以下の要因が影響するかを検討した結果、いずれも事前規定した基準を満たさず、有意な要因ではなかった。

- 年齢
- 体重
- ベースラインのタウ
- ADA の抗体価
- AD と診断されてからの経過期間
- APOE ε4 保有状況

図 2.7.2.3-16 に示したとおり、アミロイドプラークのベースライン値及びドナネマブ投与の効果の個々の被験者の予測値は、APOE ε4 保有者と非保有者の間で同程度であった。



Abbreviations: ApoE4 = apolipoprotein subtype E allele 4; PET = positron emission tomography; participants with unknown carrier status (N=0.4) were grouped with carriers.
Lower and upper hinges correspond to 25th and 75th percentiles; The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than 1.5 × interquartile range.

図 2.7.2.3-16　アミロイドプラークモデルを用いた APOE ε4 保有者／非保有者別のドナネマブ投与によるアミロイドプラークの減少及びベースライン値の個体間変動（ETA）

2.7.2.3.8.2　血漿中リン酸化タウ 217 濃度及び血漿中 GFAP 濃度の減少

ドナネマブが血漿中 P-tau217 濃度及び血漿中 GFAP 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、いずれのバイオマーカーの生成速度が低下し、その結果、濃度も有意に低下した。

アミロイドプラークの減少（ベースラインからの変化率）が GFAP の生成速度を低下させると推定された。これらのモデリングについては第 5.3.3.5.2 項参照。

2.7.2.3.9　曝露-反応関係

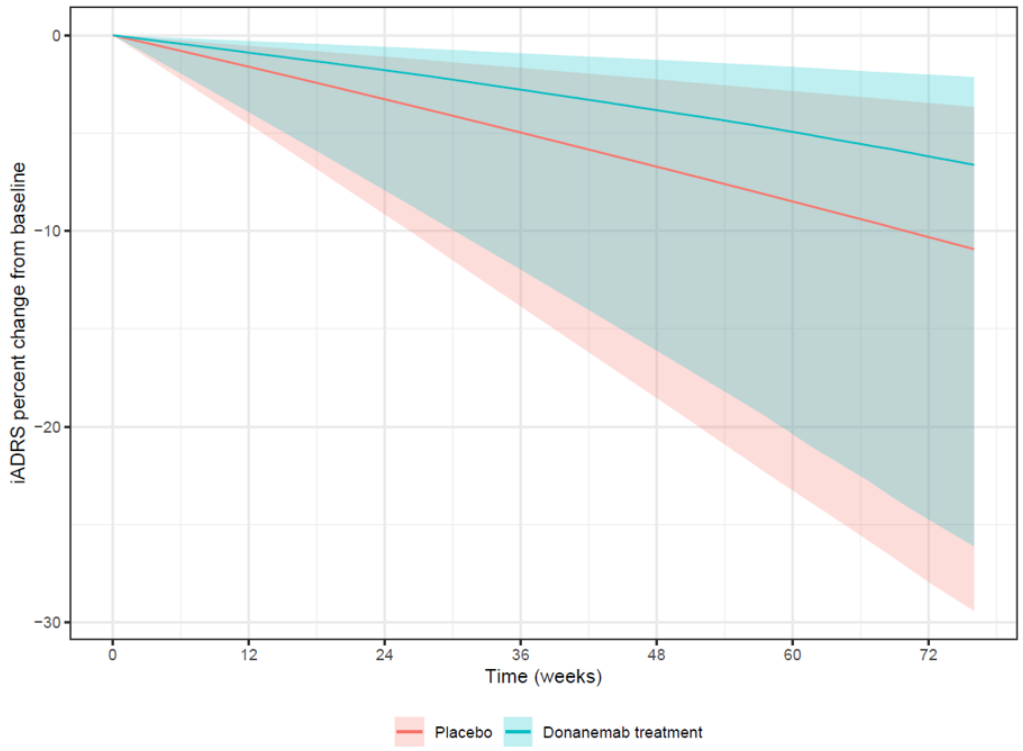
ドナネマブの曝露と安全性評価項目 1 項目（ARIA-E）及び有効性評価項目 2 項目（iADRS 及び CDR-SB）との関係をモデル解析により探索的に評価した。

2.7.2.3.9.1　曝露と有効性の関係

ドナネマブの有効性を疾患進行モデルで探索的に評価した。このモデルは、ベータ回帰による Richard のロジスティック関数を用いて、各臨床評価項目のスコアの範囲内で予測するとともに、ADAS-Cog13 及び iADRS（Gueorguieva et al. 2022）の非線形の疾患進行及び残差誤差の分散不均一性を説明することが可能であった（Xu et al. 2013; Conrado et al. 2014）。アミロイドプラークの減少が疾患進行速度に影響を与えると仮定したモデルを用い、以下の結果を得た。

- タウ蓄積についての全体集団（軽度から中等度及び高度）及び軽度から中等度の集団のいずれでも明確なドナネマブ投与の影響が認められた。
- 疾患進行速度に対する ADA の抗体価の影響について検討したが、統計学的に有意な影響は認められなかった。
- アミロイドプラークの減少率を疾患進行速度（iADRS 及び CDR-SB）と関連付けたモデルを用いて下記の結果を得た。
  - 全体集団では iADRS で 29.3%（p<0.001）、CDR-SB で 31.7%（p<0.001）、軽度から中等度の集団では iADRS で 33.2%（p<0.001）、CDR-SB で 36.3%（p<0.001）疾患進行速度が低下すると推定された。
  - MMSE スコアに基づく患者集団別（AD による MCI 患者又は AD による軽度認知症の患者）及びベースラインのタウ蓄積量別（全体集団又は軽度から中等度の集団）に iADRS 及び CDR-SB による疾患進行をシミュレーションした。なお、24、52 及び 76 週にアミロイドプラーククリアランスが確認された被験者がドナネマブ投与を完了し、プラセボへ移行した場合の疾患進行をシミュレーションした。
    - ベースラインのタウ蓄積量により分類したいずれのグループでも、プラセボと比較して疾患進行速度低下が認められた。また、タウ蓄積が軽度から中等度の集団の方でより高い効果が見られたことから、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。
    - 疾患進行速度に対する影響が経時的に変化しないと仮定したシミュレーションでは、プラセボと比較して疾患の進行速度が長期にわたって低下することが示唆された（図 2.7.2.3-19）。
  - 構築した疾患進行モデルは、ドナネマブ投与によりアミロイドプラークが減少し、それにより iADRS 及び CDR-SB で測定した疾患進行速度が低下する機序をモデル化したものである。このモデルを用いてアミロイドプラーククリアランスを達成した場合に投与を完了した場合の疾患進行（iADRS）のシミュレーションでは、アミロイドプラークが除去された後にドナネマブ投与を中止しても、除去されたアミロイドプラークの再蓄積が非常に遅く（図 2.7.2.3-15）、疾患進行抑制が持続することが示唆された。

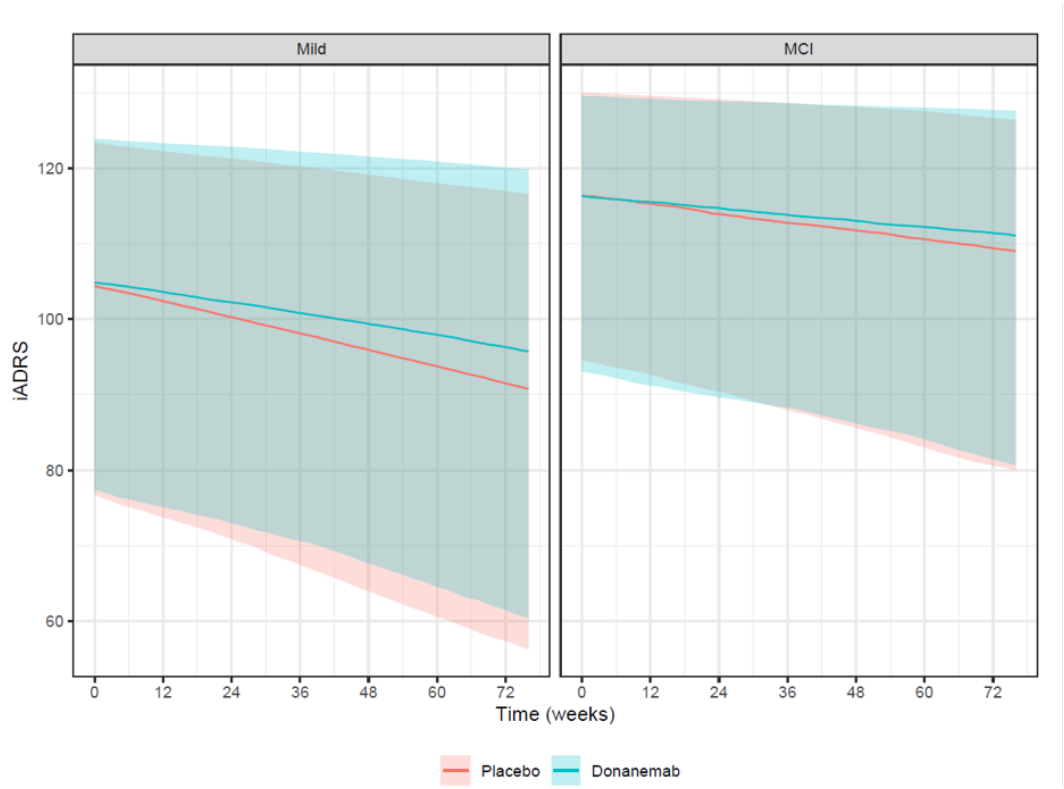
疾患進行モデルの詳細は第 5.3.3.5.2 項参照。



Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; iADRS = integrated Alzheimer's disease rating scale; MCI = mild cognitive impairment; Mild = mild dementia due to AD.

Note: Patients were simulated to follow dosing treatment regimen, including the potential for down-titration based on Centiloid units at Weeks 24 and 52, 76 as described in the Methods section. Median (95% prediction interval) is shown by solid line and shaded areas.

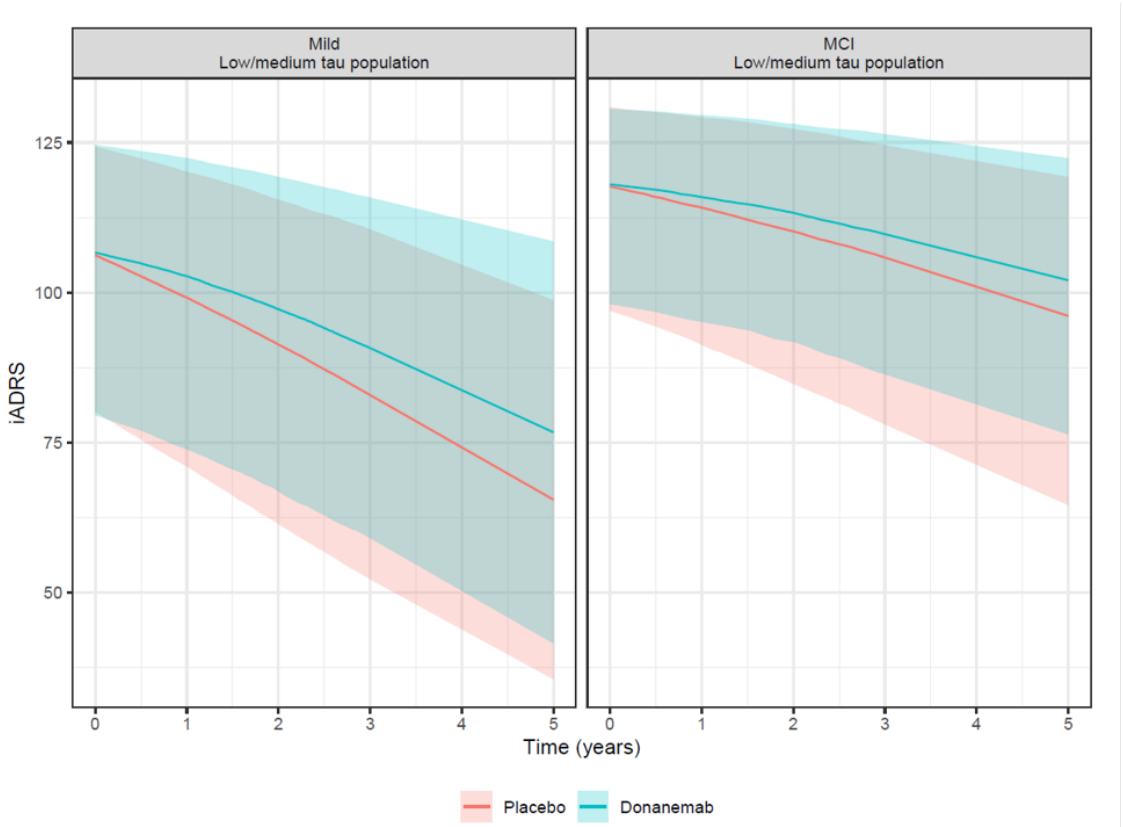
図 2.7.2.3-17　疾患進行モデルにより予測した iADRS 変化率の推移（AD による MCI 患者及び AD による軽度認知症の患者、タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の患者を含む）



Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; iADRS = integrated Alzheimer's disease rating scale; MCI = mild cognitive impairment; Mild = mild dementia due to AD.

Note: Patients were simulated to follow dosing treatment regimen, including the potential for down-titration based on Centiloid units at Weeks 24 and 52, 76 as described in the Methods section. Median (95% prediction interval) is shown by solid line and shaded areas.

図 2.7.2.3-18　疾患進行モデルによる軽度 AD 患者及び MCI 患者（ベースライン MMSE により分類）における iADRS の予測推移（左：軽度 AD 患者、右：MCI 患者）



Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; iADRS = integrated Alzheimer's disease rating scale; MCI = mild cognitive impairment; Mild = mild dementia due to AD.
Note: Patients were simulated to follow dosing treatment regimen, including the potential for down-titration based on Centiloid units at Weeks 24 and 52, 76 as described in the Methods section. Median (95% prediction interval) is shown by solid line and shaded areas.

図 2.7.2.3-19　疾患進行モデルによるタウ蓄積が軽度から中等度の集団における iADRS の予測推移（左：軽度 AD 患者、右：MCI 患者）

2.7.2.3.9.2　曝露と ARIA-E の関係

- 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の関連性が見られ、モデルを用いた解析の結果、以下の要因が 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。
  - ドナネマブ投与
  - APOE ε4 遺伝子型
  - 定常状態での平均血清中ドナネマブ濃度
  - ベースラインでの微小出血の数
  - 経過時間
- 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 保有者の方が 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。

- ARIA-E に対するハザードの統計学的に有意な共変量として、以下が特定された。
  - **ベースライン時の微小出血の数：**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）。
  - **定常状態での平均血清中ドナネマブ濃度（$C_{av,ss}$）：**$C_{av,ss}$ 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、以下の要因の影響を受けないことが示唆された。
  - 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 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
- 免疫原性は PK に影響を与えたが、パラメトリック生存時間モデルに基づくと、免疫原性は ARIA-E 発現のリスクに統計学的に有意な影響をもたらさなかった。

2.7.2.3.9.3　曝露量と心電図パラメータの関係

AACG 試験でドナネマブ投与を受けた被験者の QRS 時間のベースラインからの変化量は、プラセボを投与された被験者と比較して統計学的に有意に大きかった。AACI 試験の被験者を対象に引き続き検討を行ったところ、QRS 時間の有意な延長は認められず、AACG 及び AACI 試験のデータを併合した検討でも同様に、有意な延長は認められなかった。

AACG 試験での QRS 時間の有意な延長は再現されなかったものの、この所見の臨床的意義を評価するため、AACD 試験の全被験者を対象に実施した QRS 時間に対する曝露-反応解析の結果を以下に示す。

ドナネマブはイオンチャネルとの相互作用が知られていない脳内の病的タンパク質凝集体である脳内アミロイドを標的とするモノクローナル抗体であるため、QTc 延長のリスクは低いと考え

られる（ICH E14 Q&A 6.3 “Are sponsors expected to conduct thorough QT studies as part of the development of large proteins and monoclonal antibodies?”; EMA 2016）。しかし、AACG 試験では QRS 時間延長の所見が確認されたことから、QRS 時間の解析と同一の AACD 試験データセットを用いて QTcF 間隔についても同様の曝露-反応解析を実施した。

方法

QRS 時間及び QTcF 間隔の解析には、Garnett et al. 2018 に記載されている濃度-QTc モデリングの方法を用いた。AACD 試験でのすべての同一時間での QRS 時間、QTcF 間隔及び血清中ドナネマブ濃度データを解析対象とした。

以下のドナネマブ濃度は 0 に設定した。

- プラセボを投与された被験者の濃度（時点を問わない）
- ドナネマブを投与された被験者の定量下限値未満（200 ng/mL 未満）の濃度
- 欠測したドナネマブ投与前の濃度

AACG 試験で予測される $C_{max,ss}$ である 454 µg/mL（1400 mg を 4 週間ごとに投与時）に対し、AACD 試験の時間が一致した QRS 時間及び QTcF 間隔とドナネマブ濃度データにより構築されたモデルを用いて、QRS 時間及び QTcF 間隔の平均変化量を予測した。

結果

＜QRS 時間＞

曝露-反応解析の結果、AACD 試験で認められた曝露量の範囲で、血清中ドナネマブ濃度は QRS 時間に意味のある影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-20）。

AACG 試験で予測される 1400 mg を 4 週間ごとに投与時の $C_{max,ss}$ である 454 µg/mL の血清中ドナネマブ濃度下で、QRS 時間の平均変化量は-0.151 ms（90% CI：-0.628、0.327）と予測された（表 2.7.2.3-2）。

QRS 時間に濃度依存的な変化が認められなかったこと、及びドナネマブの申請する用法・用量で意味のある QRS 時間の変化（予測値）が認められなかったことから、ドナネマブが心機能に対して薬理学的な作用を示さないと考えられる。AACG 試験で認められた QRS 時間の延長は、より広範囲の用量を探索した AACD 試験及び AACI 試験の結果と一致せず、AACG 試験の所見は第一種の過誤を表している可能性が示唆された。

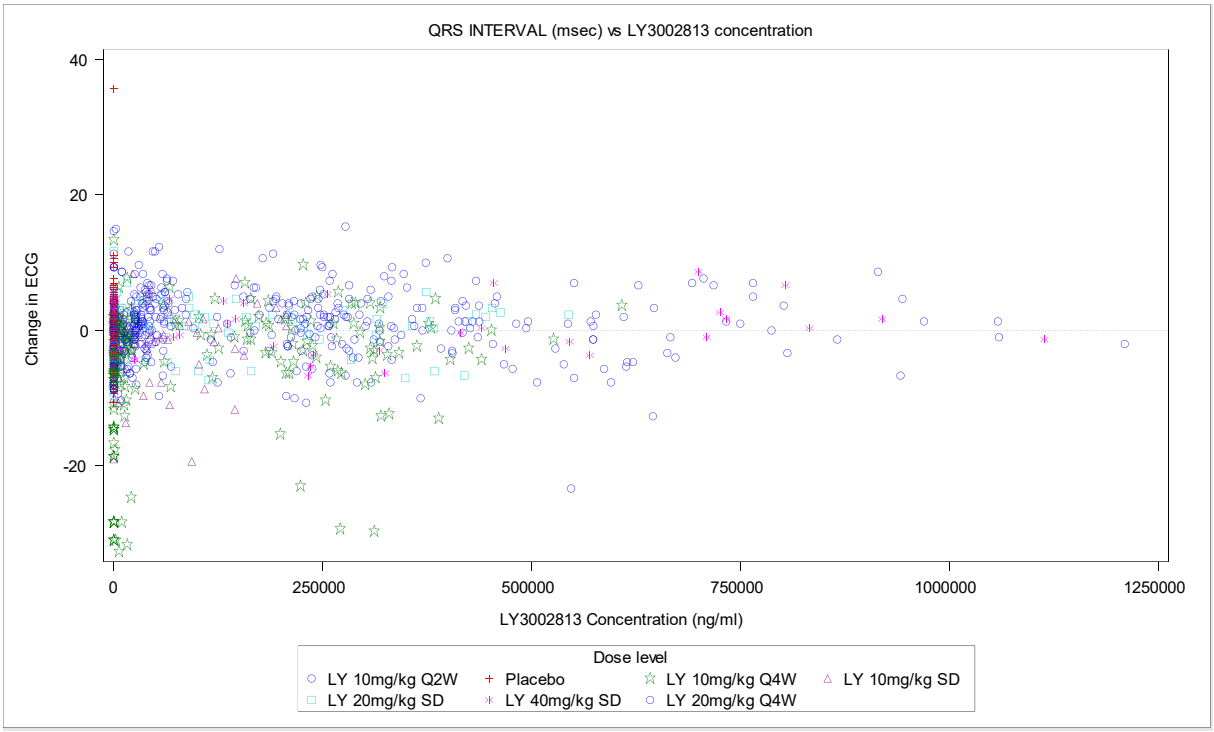
詳細は AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）を参照。

＜QTcF 間隔＞

AACD 試験で認められた曝露量の範囲で、血清中ドナネマブ濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量との間に意味のある関連は認められなかった（図 2.7.2.3-21）。

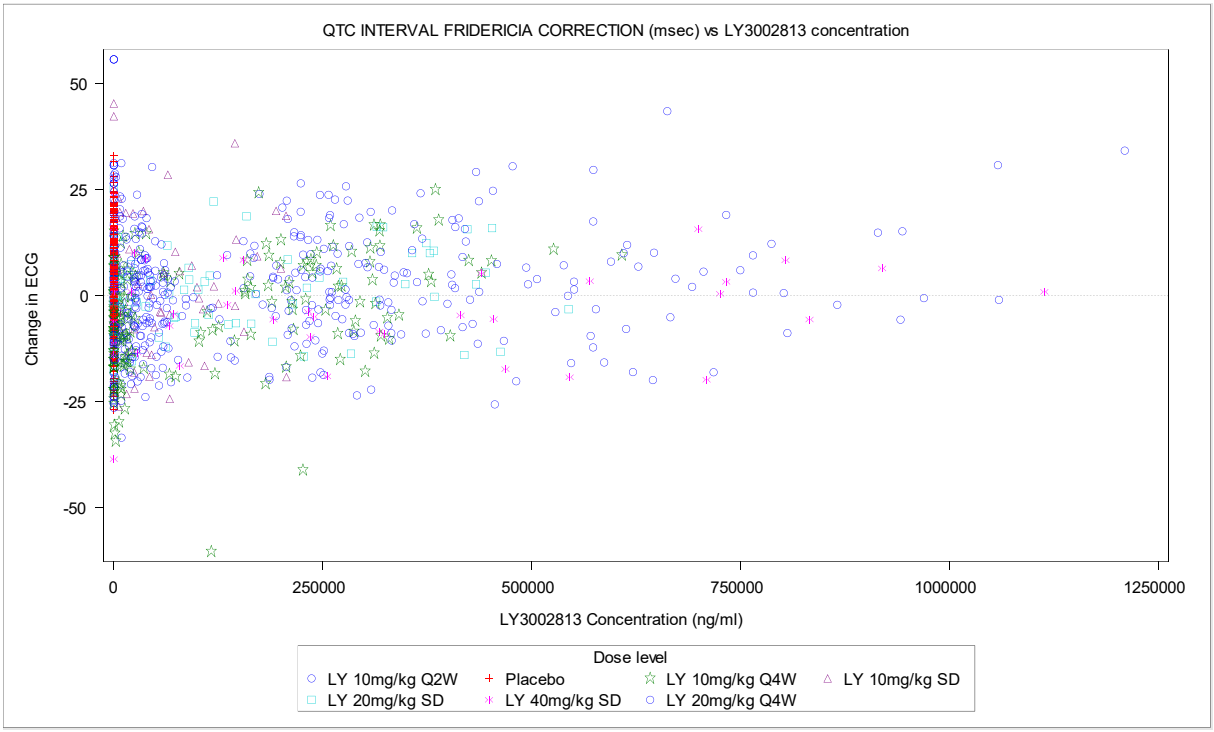
AACG 試験から予測される 1400 mg を 4 週間ごとに投与したときの $C_{max,ss}$ である 454 µg/mL の血清中ドナネマブ濃度下で、QTcF 間隔の平均変化量は-0.961 ms（90% CI: -2.01、0.09）と予測された（表 2.7.2.3-3）。

この結果は、ドナネマブの臨床試験を通して重要な QTcF 間隔の延長が認められなかった結果と一致している。これらの解析結果は、ドナネマブが QTc 延長のリスクは低いことを示している。



Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; ECG = electrocardiogram; LY = donanemab; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = single dose.
Baseline is defined as Day 1, Infusion.
PK data imputation:
The concentration is set to 0 at all time points in placebo. The concentration is set to 0 in donanemab data with concentration <BLQ 200 ng/mL.
The concentration is set to 0 in donanemab data with unavailable PK data that is predose.
The concentration is treated as missing in donanemab data with unavailable PK data that is postdose.

図 2.7.2.3-20　血清中ドナネマブ濃度に対する QRS 時間のベースラインからの変化量（AACD 試験）



Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; ECG = electrocardiogram; LY = donanemab; PK = pharmacokinetic; QTcF = corrected QT interval - Fridericia formula; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = single dose.

Baseline is defined as Day 1, Infusion.

PK data imputation:

The concentration is set to 0 at all time points in placebo. The concentration is set to 0 in donanemab data with concentration <BLQ 200 ng/mL.

The concentration is set to 0 in donanemab data with unavailable PK data that is predose.

The concentration is treated as missing in donanemab data with unavailable PK data that is postdose.

図 2.7.2.3-21　血清中ドナネマブ濃度に対する QTcF 間隔のベースラインからの変化量

表 2.7.2.3-2 AACD 試験のプラセボ群と比較したときの AACG 試験の C_{max}（454 μg/mL）での QRS 時間のベースラインからの変化量の予測値

Parameter (Unit)	Model equation*	Dose	Geometric Mean of Cmax~(ug/ml)	Predicted double delta QRS (90% CI) [p-value]
QRS INTERVAL (msec)	Delta QRS ~ Baseline average QRS + Treatment + Time + Concentration	LY 1400mg	454	-0.1505(-0.6283, 0.3273)[0.601]

~ Cmax is a post hoc estimate based on a population PK model

*Subject is included as an additive random effect on both intercept and slope terms. Time is the nominal time from first dose.
Predicted double delta QRS = Predicted delta QRS at Cmax - Predicted delta QRS at concentration of 0
The estimated coefficient (standard error) of Treatment and Concentration in the model are -0.4156 (0.8440), -0.1505 (0.2859), respectively.

Imputation in Study I5T-MC-AACD PK data for predictive model building:
Both placebo and LY 3002813 PK data from Study I5T-MC-AACD was included in the analysis. The concentration is set to 0 at all
The concentration is set to 0 in LY data with concentration < BQL 200.
The concentration is set to 0 in LY data with unavailable PK data that is pre-dose.
The concentration is treated as missing in LY data with unavailable PK data that is post-dose.

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Location: [redacted]

表 2.7.2.3-3 AACD 試験のプラセボ群と比較したときの AACG 試験の C_{max}（454 µg/mL）での QTcF 間隔のベースラインからの変化量の予測値

Parameter (Unit)	Model equation*	Dose	Geometric Mean of Cmax~(ug/ml)	Predicted double delta QTCF (90% CI) [p-value]
QTC INTERVAL FRIDERICIA CORRECTION (msec)	Delta QTCF ~ Baseline average QTCF + Treatment + Time + Concentration	LY 1400mg	454	-0.9612(-2.0134, 0.0910)[0.132]

~ Cmax is a post hoc estimate based on a population PK model

*Subject is included as an additive random effect on both intercept and slope terms. Time is the nominal time from first dose.
Predicted double delta QTCF = Predicted delta QTCF at Cmax - Predicted delta QTCF at concentration of 0
The estimated coefficient (standard error) of Treatment and Concentration in the model are 2.6941 (1.8609), -0.9612 (0.6296), respectively.

Imputation in Study I5T-MC-AACD PK data for predictive model building:
Both placebo and LY 3002813 PK data from Study I5T-MC-AACD was included in the analysis. The concentration is set to 0 at all
The concentration is set to 0 in LY data with concentration < BQL 200.
The concentration is set to 0 in LY data with unavailable PK data that is pre-dose.
The concentration is treated as missing in LY data with unavailable PK data that is post-dose.

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Location: [redacted]

2.7.2.3.10　申請用量

PopPK 及び曝露-反応解析より、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、それ以降は脳内アミロイドプラークが除去されるまで 1400 mg を 4 週間ごとに投与する用量漸増法による用法・用量が裏付けられた。

アミロイドプラークモデルによる解析の結果、血清中ドナネマブ濃度を閾値である 15.2 µg/mL（95% CI：8.54、18.0）より高い濃度に維持することでアミロイドプラークが減少すると予測された。

申請する用法・用量では、内因性要因（体重及び免疫原性）がドナネマブの血清中曝露量に弱い影響を及ぼすが、多くの患者でアミロイドプラーク減少効果の閾値を上回るトラフ濃度を維持することが可能である。

以上より、以下のいずれの因子に基づいたドナネマブの用量調整は不要である。

- 年齢
- 性別
- 体重
- 人種
- 臓器機能
- APOEε4 保有状況
- 免疫原性

また、安全性（ARIA-E）又は臨床的有効性（iADRS 又は CDR-SB）に関する曝露-反応解析は、AACG 試験及び AACI 試験で観察された比較的狭い曝露量範囲内のデータで実施されたため、明確な曝露-反応関係は見られなかった。

以上の結果より、ドナネマブの本申請用量は内因性要因による用量調整不要である。

2.7.2.4　免疫原性

2.7.2.4.1　免疫原性の分析法

ドナネマブの免疫原性評価に使用する 2 種類の免疫原性の分析法を開発した。

- 事前に酸処理を行った初期の Tier 1～3 の ACE アッセイは、20[redacted]年に [redacted]（米国[redacted]）でバリデーションされた。このアッセイは、AACC 試験の検体の分析に用いたが、現在臨床で使用されていない。AACC 試験の臨床成績、及びアッセイの詳細を第 5.3.5.3.1 項及び第 5.3.5.3.2 項に示した。
- 事前に酸処理を行う ACE ブリッジングアッセイの Tier 1～4 を開発し、AACC 以外のすべての臨床試験の検体で、ドナネマブに対する ADA をスクリーニングし、特性を評価した。[redacted]（米国[redacted]）で本アッセイをフルバリデーションし、検体を測定した。以下に本アッセイの詳細を記載した。

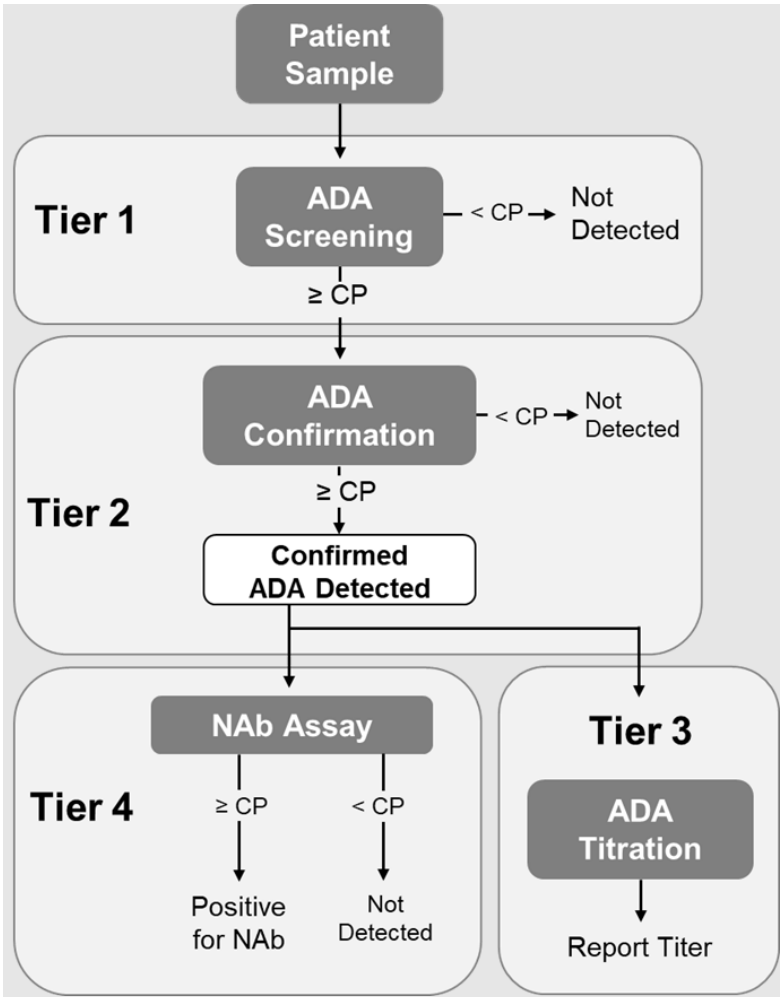
2.7.2.4.1.1　ADA アッセイ

Tier 1～4 の ACE ブリッジングアッセイは、公開されている方法に基づいた（Bourdage et al. 2007、Butterfield et al. 2010、Chen et al. 2016、Mire-Sluis et al. 2004、 Sloan et al. 2016、Shankar et

al. 2008）。ADA アッセイの開発及びバリデーションの概要、並びに以下の設定根拠を示すことを目的として、Method History Report Version [redacted]（第 5.3.1.4.6 項）を作成した。

- スクリーニング、確認、及び中和能特定
- 特異性及び感受性
- 陽性対照の選択
- 陽性対照のスパイクレベル
- ADA 陽性の閾値の設定
- ADA アッセイにおける試料中共存薬物濃度非依存性

本アッセイ法は [redacted] でフルバリデーションを実施し（ISI［第 5.3.5.3.2 項］参照）、4 段階の手順により（図 2.7.2.4-1）、検体を分析した。ACE ブリッジングアッセイは良好な性能を示し、事前に規定した基準をすべて満たした。



Abbreviations: ADA = antidrug antibody/antibodies; CP = cut point; NAb = neutralizing antibody.

図 2.7.2.4-1　分析結果のフローチャート

ACE ブリッジングアッセイの基本手順を以下に示す。

- ADA とドナネマブを含む可能性のある血清検体を酸処理し、免疫複合体を解離する。

- 酸性化した検体を、ビオチン標識したドナネマブをコーティングしたストレプトアビジンプレートに添加して中和し、ADA を捕捉させる。
- 1 晩インキュベーションした後、ADA を酸溶出し、酸を中和した後、ビオチン及びルテニウムでそれぞれ標識したドナネマブの混合液に添加する。
- 1 時間インキュベーションした後、検体を MSD（Meso scale discovery）社のストレプトアビジンプレートに添加し、ADA を ECL で検出する。

Tier 1 では、この基本手順を用いてすべての検体のスクリーニングを行った。Tier 1 のスクリーニングの結果が分析カットポイント以上の検体を、Tier 2 で確認した。

Tier 2 では、Tier 1 の ADA スクリーニング分析と同じ基本手順を用いたが、ビオチン及びルテニウムでそれぞれ標識したドナネマブの混合液とインキュベーションする段階の間に、過剰量の非標識のドナネマブを添加する手順に一部修正した。過剰量の非標識のドナネマブを添加することによる ECL シグナルの阻害を評価し、Tier 1 でスクリーニングされた ADA の特異性を確認した。Tier 2 のカットポイント以上の阻害割合を示した検体を ADA 陽性とし、さらに Tier 3 で抗体価、Tier 4 で NAb を評価した。

Tier 3 では、原則 Tier 1 の ADA スクリーニング分析と同じ基本手順を用い、陰性対照ヒト血清で連続希釈した後に緩衝液により最小希釈倍率で希釈した検体を分析し、Tier 3 のカットポイント以上のシグナルを示す最大希釈倍率を求めた。この方法により、Tier 2 で確認された ADA の半定量的な抗体価の測定を可能とした。

Tier 4 でも Tier 1 の ADA スクリーニング分析と同じ基本手順を用いたが、ビオチン及びルテニウムでそれぞれ標識したドナネマブの混合液とインキュベーションする段階の間に、過剰量の非標識の Aβ pyroglutamate$_{3\text{-}16}$ peptide を添加する手順に一部修正した。過剰量の非標識の Aβ pyroglutamate$_{3\text{-}16}$ peptide を添加することによる ECL シグナルの阻害を評価し、ADA のドナネマブの Aβ pyroglutamate 結合領域への結合及び中和能の有無を確認した。ADA が Aβ pyroglutamate 結合領域のエピトープを認識すると、ADA のドナネマブへの結合能は過剰な Aβ pyroglutamate$_{3\text{-}16}$ peptide により阻害されるため、ECL シグナルが減少する。ECL シグナルが阻害された検体と阻害されていない検体間のシグナルの差から算出した阻害割合が、Tier 4 のカットポイント以上の検体を NAb 陽性とした。

全段階の ADA アッセイのバリデーションパラメータの要約は ISI（第 5.3.5.3.2 項）を参照。

2.7.2.4.1.2 免疫原性アッセイのカットポイントの適切性

第 2 相（AACG 試験）及び第 3 相試験（AACI 試験）の AD 被験者の検体分析での ADA アッセイカットポイントの適切性を、1）薬剤未投与（ベースライン）の Tier 1 シグナル：ノイズ分布、2）推定陽性割合及び確定陽性割合、3）AACG 及び AACI 試験での偽陽性誤差割合を、正常ヒト血清検体での免疫原性カットポイントのバリデーションと比較したレビューにより確認した。

第 1 相試験の分析のため、バリデーション（[redacted]-15-061-318 Amendment [redacted]［第 5.3.1.4.6 項］）時に正常ヒト血清検体を用いてカットポイントを設定した。設定したカットポイントを、第 2 相及び第 3 相試験の AD 被験者に用いることの適切性を検証するため、AACG 及び AACI 試験に組み入れられた AD 被験者から得られたベースライン時の検体データをカットポイントバリデーシ

ョンデータ（[redacted]-15-061-318.02 及び [redacted]-15-061-318 Adden. [redacted]［第 5.3.1.4.6 項］）と比較した。その結果、AACG 及び AACI 試験のベースライン時の検体のいずれかの Tier 1 シグナルの分布は、バリデーションデータと質的に類似していることが示された（ISI appendix［第 5.3.5.3.2 項］参照）。

最初のカットポイントバリデーションで分析した正常ヒト血清検体並びに AACG 及び AACI 試験のベースライン検体のデータで認められた推定陽性割合、確定陽性割合、偽陽性誤差割合（Tier 1 でカットポイント以上を示し、Tier 2 で陽性とならなかったベースライン検体の割合）を表 2.7.2.4-1 に示す。適切なベースラインパラメータにより、設定した ADA アッセイのカットポイントを、第 2 相（AACG 試験）及び第 3 相試験（AACI 試験）を含む AD 被験者に対して使用するのに適切であることが確認された。

AACH 試験パート B の全被験者は、AACG 試験でプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者であり、これらの被験者のベースラインの結果を AACG 試験の評価に含めた。そのため、AACG 試験のカットポイントの評価は、AACH 試験で設定された免疫原性の分析法のカットポイントの適切性も示すものである。

表 2.7.2.4-1　ドナネマブ第 3 相試験のベースライン（薬剤未投与）検体で認められた推定及び確定陽性割合

Study Alias	Observed Baseline Putative Positive Rate in the ADA Screening Assay (Tier 1) (%)	Observed Baseline ADA Detected Rate after Confirmation Assay (Tier 2) (%)	Observed Baseline False-Positive Error Rate after Confirmation Assay (Tier 2) (%)
NHS Cut Point	19.9 (75/377)	7.7 (29/377)	12.2 (46/377)
AACG	19.5 (52/266)	8.2 (22/266)	11.3 (30/266)
AACI	12.0 (110/915)	6.3 (58/915)	5.7 (52/915)

Abbreviations: AACG = Study I5T-MC-AACG; AACI = Study I5T-MC-AACI; ADA = antidrug antibodies; NHS = normal human serum.

2.7.2.4.2　臨床試験での免疫原性

各臨床試験で用いた免疫原性アッセイの概要は（第 5.3.5.3.2 項）を参照のこと。

免疫原性評価用の検体採取スケジュールの概要は（第 5.3.5.3.2 項）、治験薬投与に関する情報は各試験の治験総括報告書（第 5.3 項）を参照。各試験の治験実施計画書に示したとおり免疫原性評価用検体を採取し、保存した。臨床試験に参加したすべての被験者から採取した免疫原性評価用検体の一覧は ISI（第 5.3.5.3.2 項）を参照のこと。

2.7.2.4.2.1　統計解析の主要な定義

2.7.2.4.2.1.1　免疫原性評価期間の定義

ベースライン時：

各被験者のベースライン時の免疫原性評価には、割り付けられた治験薬（ドナネマブ又はプラセボ）にかかわらず、初回の無作為化来院以前のすべての評価結果を含めた。ベースライン時の

評価結果が複数ある場合は、最後の評価結果をベースライン時の結果として用いた。1 つの試験に参加し、その後、次の試験に参加した被験者（例えば、AACG 試験のプラセボ参加者が後に AACH 試験 Part B に参加）の場合、被験者のベースラインは 1 つ目の試験のベースラインで観察された値とした。

ベースライン後：

各被験者のベースライン後の免疫原性評価には、割り付けられた治験薬（ドナネマブ又はプラセボ）にかかわらず、初回の無作為化来院後のすべての評価結果を含めた。1 つの試験でプラセボに割り付けられ、その後次に参加した試験でドナネマブに割り付けられた被験者（例えば、AACG 試験ではプラセボに割り付けられ、その後 AACH 試験 Part B に参加）の場合、適用されるベースライン後期間は解析セットによって異なる（第 2.7.2.4.3.1 項）。

2.7.2.4.2.1.2　ADA に関する被験者の定義

TE-ADA 評価可能被験者：

ベースライン時の ADA 評価結果があり、ベースライン後の ADA 評価結果を 1 時点以上有する被験者を TE-ADA 評価可能とした。

TE-ADA 陽性被験者：

TE-ADA 評価可能被験者が以下のいずれかに該当する場合に TE-ADA 陽性とした。

- ベースライン時に ADA 陰性で、かつベースライン後の ADA の抗体価が少なくとも 1 時点で ADA アッセイの最小希釈倍率の 2 倍以上（治験薬誘発性 TE-ADA）
- ベースライン時に ADA 陽性で、かつベースライン後にも少なくとも 1 時点で ADA 陽性であるが、ベースライン後の抗体価の希釈系列がベースライン時より 2 回超の希釈である（抗体価で 4 倍以上）（すなわちベースライン後の抗体価［1：P］がベースライン時の抗体価［1：B］の 4 倍以上［P/B ≥4］である）（治験薬増強性 TE-ADA）

NAb 陽性被験者：

TE-ADA 陽性被験者のうち、ベースライン後の 1 時点以上で ADA 評価用検体から NAb が検出された被験者とした。

2.7.2.4.2.2　解析セット及び解析方法

2.7.2.4.2.2.1　解析セット

2.7.2.4.2.2.1.1　Population PK/PD 免疫原性解析

免疫原性解析セット	解析対象集団の詳細及び解析の目的
PK/PD 解析用 Population PK/PD 解析セット AACI 試験、AACG 試験、AACH 試験、及び AACD 試験	AACI 試験の二重盲検投与期間 76 週時までのドナネマブ群及びプラセボ群の被験者 AACG 試験の二重盲検投与期間中のドナネマブ群及びプラセボ群の被験者 AACH 試験のドナネマブ群及びプラセボ群の被験者

	AACD 試験のドナネマブ群及びプラセボ群の被験者 PK 及び PD（曝露量とアミロイドプラーク減少）に対する ADA の抗体価を含む有意な共変量の特定
有効性及び安全性（ARIA-E）解析用 Population PK/PD 解析セット AACI 試験及び AACG 試験	AACI 試験の二重盲検投与期間 76 週時までのドナネマブ群及びプラセボ群の被験者 AACG 試験の二重盲検投与期間中のドナネマブ群及びプラセボ群の被験者 ドナネマブ群及びプラセボ群を用いたモデルに基づく認知機能尺度（iADRS 及び CDR-SB）による疾患進行、並びに ARIA-E 関連事象発現までの時間の解析

Abbreviations: AACD = Study I5T-MC-AACD; AACG = Study I5T-MC-AACG; AACH = Study I5T-MC-AACH; AACI = Study I5T-MC-AACI; ADA = antidrug antibodies; ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s).

2.7.2.4.2.2.1.2　Integrated Placebo-Controlled 解析セット

AACG 試験及び AACI 試験のプラセボ対照期間は、免疫原性に関する結論の基本的な情報、特に PD と有効性に対する ADA の影響についての情報を提供する。

この解析では、プラセボ対照期間中に治験薬等を減量、完了、又は中止したかにかかわらず、治療期間中のすべての ADA データを使用した。

免疫原性解析セット	解析対象集団の詳細及び解析の目的
Placebo-Controlled 解析セット（AACG、AACI Main PC Period）	AACG 及び AACI 試験の投与期間中のドナネマブ群及びプラセボ群の被験者 この解析セットは、ISAP の Placebo-Controlled 解析セットと同一であり、詳細は ISAP（第 5.3.5.3.4 項）に記載する TE-ADA の全体的な発現割合、アミロイド PET 及び TE-ADA の抗体価の有効性への影響を評価するために使用する
Placebo-Controlled 解析セット（AACG、AACI Main PC Period）	Placebo-Controlled 解析セットでのドナネマブ群の被験者 抗体価の動態解析及び過敏症イベントへの ADA の抗体価の影響を評価するために使用する

Abbreviations: AACG = I5T-MC-AACG; AACI = I5T-MC-AACI; ADA = antidrug antibodies; ISAP = Integrated Safety Analysis Plan; PC = placebo-controlled; PET = positron emission tomography; TE ADA = treatment-emergent antidrug antibodies.

2.7.2.4.2.2.1.3　Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット

免疫原性に関して利用可能な最大の解析セットには、AACG 又は AACI 試験のプラセボ対照期間中にドナネマブを投与した被験者のデータと、進行中の AACH 試験の Part B（AACH ドナネマブ群）及び AACI 試験補遺 9（AACI - 安全性補遺）のデータを組み合わせたデータが含まれる。

これらのデータは、Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット（IGM Donanemab 解析セット）を構成する。これは AACI-LTE 試験及び AACN 試験でのデータを除外することにより、ISAP（第 5.3.5.3.4 項参照）での All-Donanemab 解析セットを変更したものである。現在進行中の AACN 試験及び AACI-LTE 試験での免疫原性データは構造的に不完全であるため、解析から除外した。各試験とも被験者の多くは投与後 6 カ月又はそれ以降の時点において、抗体価について不

完全なデータしか得ることができず、AACN 試験では、被験者の多くはベースライン後の ADA のデータが 1 回しか得られていない。あるデータ特性の評価には、投与後 6 ヵ月の観測値が最良であり、かつベースライン後の複数時点の観測値を有することが理想的であるため、AACN 試験及び AACI-LTE 試験は IGM Donanemab 解析セットの全体的に成熟した特性を維持するために除外する。

現在進行中の AACI 試験補遺 9 での投与後 76 週以降の免疫原性データは申請のためのデータカットオフ時点では利用可能ではなかった。補遺 9 のデータは、IGM Donanemab 解析セットにおいて利用可能な追加情報の大部分を構成するため、76 週以降の情報が利用可能でなかったものの、解析セットに含めた。ただし、76 週を含む一部の解析においては補遺 9 のデータを解析セットから除外した。一方で、投与開始初期の時点（たとえば、投与後 52 週）のデータは完全であり、この解析セットのすべての解析に含まれる。AACG 試験の初期の解析から知られており、また ISI において確認されていることであるが、ドナネマブ群で TE-ADA を認めたほとんどの被験者においては投与後 52 週よりかなり前の時点で TE-ADA が陽性となっており、抗体価は通常、その時点までに最大値となっている。したがって、この解析セットにおいて補遺 9 の投与後 76 週のデータを含まずとも、TE-ADA の発現や最大抗体価を含む解析は、正確に説明されていると考える。

免疫原性解析セット	解析対象集団の詳細及び解析の目的
Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット（IGM Donanemab 解析セット）	AACG 試験の二重盲検期間、AACI 試験のプラセボ対照期間、AACI 試験の安全性補遺、又は AACH 試験 Part B にドナネマブを投与した被験者 この解析セットは、本文中で説明されているように、AACI-LTE 試験及び AACN 試験データを除外することにより、Integrated Safety Analysis Plan（ISAP）の All-Donanemab 解析セットから変更されている All-Donanemab 解析セットの詳細については、ISAP に記載する 最初、プラセボ群に割り付けられた被験者として 1 つの試験に組み入れられ、その後の試験でドナネマブを投与された場合（たとえば、AACG 試験ではプラセボ群で、その後の AACH 試験の Part B でドナネマブ群に組み入れられた）、この解析セットのベースライン後はドナネマブが投与された最初の時点を起点とする TE-ADA の全体的な発現割合、抗体価の動態解析、及び抗体価が過敏症に及ぼす影響の評価に使用する

Abbreviations: AACG = I5T-MC-AACG; AACH = I5T-MC-AACH; AACI = I5T-MC-AACI; AACN = Study I5T-MC-AACN; ADA = antidrug antibodies; LTE = long-term extension; TE ADA = treatment-emergent antidrug antibodies.

2.7.2.4.2.2.1.4 ADA Follow-up 解析セット

免疫原性解析セット	解析対象集団の詳細及び解析の目的
AACG 試験の追跡調査後の ADA の評価	二重盲検投与期間の最終観察時に TE-ADA 陽性であった AACG 試験のドナネマブ群の全被験者を含む 最長 1 年の追跡調査を実施し、ADA を評価した 投与完了又は中止後、TE-ADA の抗体価が減少するか否

免疫原性解析セット	解析対象集団の詳細及び解析の目的
	か、特に TE-ADA 陰性となるか否かを評価 これに相当する AACI 試験でのデータは現時点では利用可能ではない

Abbreviations: AACG = I5T-MC-AACG; AACI = I5T-MC-AACI; ADA = antidrug antibodies; TE ADA = treatment-emergent antidrug antibodies; TE ADA+ = treatment-emergent antidrug antibodies positive.

2.7.2.4.2.2.2 解析方法

実施された解析は、免疫原性について解析するための SAP（第 5.3.5.3.2 項）に詳細を記載した。

主な解析アプローチとして、原則として、投与群及び／又は投与後時間ごとの頻度を、被験者数及び評価可能な被験者の合計に対する割合として記述した。

2.7.2.4.2.2.2.1 繰り返し測定値の評価

アミロイドプラークの除去及び有効性に及ぼす ADA の影響を評価するため、Placebo-controlled 解析セットを以下のとおり分類する：

- **LY ADA Upper：**ドナネマブ群で、最大抗体価が＞1:20480 の被験者（TE-ADA 陰性を除く）
- **LY ADA Middle：**ドナネマブ群で、最大抗体価が 1:5120～1:20480 の被験者（TE-ADA 陰性を除く）
- **LY ADA Lower：**ドナネマブ群で、最大抗体価が＜1:5120 又は TE-ADA 陰性の被験者
- **Placebo**

ベースラインでの ADA の抗体価が得られていないがベースライン後の抗体価が利用可能な場合には、その被験者はベースライン後の最大抗体価に応じて上記の解析に含まれる。以降、上記の分類を「composite treatment／ADA status 分類」と記載する。

アミロイドプラークの変化、iADRS の変化、及び CDR-SB の変化に対する ADA の影響は、以下の探索的な変数を組み込んだ反復測定モデルを用いて（表及びグラフで）評価する。

1. 試験（AACG 又は AACI Main PC）
2. ベースラインでの測定結果
3. composite treatment／ADA 分類
4. 試験で計画された測定時点
5. composite treatment／ADA 分類と測定時点の交互作用
6. アセチルコリン阻害剤及び／又はメマンチンの併用
7. 年齢

2.7.2.4.3 免疫原性の結果

2.7.2.4.3.1 ADA の発現割合

免疫原性は以下の併合解析セットを用いて発現割合を評価した。各併合解析セットに含まれた試験を示す。

Placebo-Controlled（Dona-PC）解析セット

- AACG 試験（プラセボ対照期間）

- AACI 試験（プラセボ対照期間）

なお、AACG 試験には日本人被験者が組み入れられてないため、Dona-PC 併合解析セットの日本人集団は AACI 試験の被験者のみでの解析となる。

Immunogenicity Modified All Dona（IGM Donanemab）解析セット

- AACG 試験（プラセボ対照期間）
- AACH 試験 Part B
- AACI 試験（プラセボ対照）
- AACI 試験（安全性補遺）

2.7.2.4.3.1.1 Placebo-Controlled 解析セット

AACG 及び AACI 試験

AACG 及び AACI 試験のドナネマブ群又はプラセボ群で治療期間中に認められた ADA の発現割合を 表 2.7.2.5-1 に要約した。

ベースライン時に ADA を評価されたドナネマブ群及びプラセボ群合わせて 1866 例が TE-ADA を評価可能であった。このうち 124 例（6.6%）がベースライン時に ADA 陽性であった。

ベースライン後、治療期間中の TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群の被験者は 922 例だった。内訳は以下のとおり。

- TE-ADA 陽性：812 例（88.1%）
- 治験薬誘発性 TE-ADA：763 例（82.8%）、
- 治験薬増強性 TE-ADA ：49 例（5.3%）
- NAb 陽性：812 例（88.1%）

AACI 試験

ベースライン時に ADA を評価されたドナネマブ群及びプラセボ群合わせて 1614 例が TE-ADA を評価可能であった。このうち 106 例（6.6 %）がベースライン時に ADA 陽性であった。

ベースライン後、治療期間中の TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群の被験者は 793 例だった。内訳は以下のとおりであり、AACG と AACI 試験を併合したときの結果と同様であった。詳細は表 2.7.2.5-2 参照。

- TE-ADA 陽性：693 例（87.4%）
- 治験薬誘発性 TE-ADA：648 例（81.7%）
- 治験薬増強性 TE-ADA ：45 例（5.7%）
- NAb 陽性：693 例（87.44%）

2.7.2.4.3.1.2 Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット

IGM Donanemab 解析セットの ADA の発現割合の詳細を表 2.7.2.5-4 に示した。

これらの結果は、Dona-PC 解析セットを対象とした結果とおおむね同様であった（第 2.7.2.4.3.1.1 項）。

TE-ADA を評価可能であった 1987 例中 110 例（5.5%）がベースライン時に ADA 陽性であった。

ベースライン後、1752 例（88.2%）が TE-ADA 陽性であり、かつ NAb も陽性であった。

2.7.2.4.3.2　ADA の動態

Dona-PC 解析セット（第 2.7.2.4.3.2.1 項）及び IGM Donanemab 解析セット（第 2.7.2.4.3.2.2 項）の ADA の動態を以下に示した。

2.7.2.4.3.2.1　Placebo-controlled 解析セット

2.7.2.4.3.2.1.1　TE-ADA の初回発現までの時間

Dona-PC 解析セットを対象に、特定の時点までに TE-ADA を初めて発現したドナネマブ群の累計被験者数を表 2.7.2.5-6 に示した。

TE-ADA を評価可能であった被験者の 77.0%に、投与 12 週時までに TE-ADA が発現した。

TE-ADA を発現した 812 例のうち、710 例（87.4%）が 12 週時までに、768 例（94.6%）が 24 週時までに TE-ADA を発現した。

2.7.2.4.3.2.1.2　ADA の最大抗体価

AACG 及び AACI 試験

Dona-PC 解析セットで TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群 922 例中 812 例（88.1%）が TE-ADA 陽性であり、ベースライン後の最大抗体価は 1:10～1:5242880（中央値 1:5120）であった。内訳は以下のとおり。詳細は表 2.7.2.5-7 に示した。

- 1:5120 未満：347 例（37.6.%）
- 1:5120～1:20480：329 例（35.7%）
- 1:20480 超：136 例（14.8%）

特定の時点までに TE-ADA が最大抗体価に達したドナネマブ群の被験者の割合を表 2.7.2.5-8 に示した。TE-ADA 陽性被験者の半数以上が投与 16 週時までに、82.0%が投与 24 週時までに最大抗体価に達した。

AACI 試験

AACI 試験の Placebo-Controlled 解析セットで TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群 793 例中 693 例（87.4%）が TE-ADA 陽性であり、ベースライン後の最大抗体価は 1:10～1:5242880（中央値 1:5120）であった。内訳は以下のとおりであり、AACG と AACI 試験を併合したときの結果と同様であった。詳細は表 2.7.2.5-9 に示した。

- 1:5120 未満：307 例（38.7%）
- 1:5120～1:20480：282 例（35.6%）
- 1:20480 超：104 例（13.1%）

2.7.2.4.3.2.1.3　ADA の抗体価の分布の推移

Dona-PC 解析セットを対象に、各時点別に集計した治療期間中に TE-ADA 陽性であったドナネマブ群の抗体価の分布を表 2.7.2.5-11 に示した。被験者全体で、試験の 12～36 週時に抗体価が顕著にそれ以外の期間と比べ高かったことが示された。

治療期間中のいずれかの時点で TE-ADA 陽性で、かつ投与 76 週時に評価された 592 例中 233 例（39.4%）が投与 76 週時に TE-ADA 陰性となり、563 例（95.2%）が投与 76 週時に治療期間中の個々の最大抗体価を下回った。

2.7.2.4.3.2.2 Immunogenicity Modified All Donanemab 解析セット

2.7.2.4.3.2.2.1 TE-ADA 抗体の初回発現までの時間

IGM Donanemab 解析セットを対象に、各時点別に集計した 52 週時点を含む治療期間中に TE-ADA 陽性であったドナネマブ群の被験者の合計を表 2.7.2.5-12 に示した。

TE-ADA が評価可能であったドナネマブ群の被験者の TE-ADA 発現割合は以下のとおり。

- 1987 例中 1531 例（77.1%）が 12 週時に TE-ADA 陽性であった。
- いずれかの時点に TE-ADA 陽性であった 1736 例中 1531 例（88.2%）が 12 週時までに、1660 例（95.6%）が 24 週時までには TE-ADA 陽性であった。

2.7.2.4.3.2.2.2 ADA の最大抗体価

IGM Donanemab 解析セットで TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群 1987 例中 1752 例（88.2%）が TE-ADA 陽性であり、ベースライン後の最大抗体価は 1:10～1:5242880（中央値 1:5120）であった。内訳は以下のとおり。詳細は表 2.7.2.5-13 に示した。

- 1:5120 未満：796 例（40.1%）
- 1:5120～1:20480：702 例（35.3%）
- 1:20480 超：254 例（12.8%）

特定の時点までに TE-ADA が最大抗体価に達したドナネマブ群の被験者の割合を表 2.7.2.5-14 に示した。TE-ADA 陽性被験者の半数以上が投与 16 週時までに、81.0%が投与 24 週時までに最大抗体価に達した。

2.7.2.4.3.2.2.3 ADA の抗体価の分布の推移

IGM Donanemab 解析セットを対象に、各時点別に集計した治療期間中に TE-ADA 陽性であったドナネマブ群の抗体価の分布を表 2.7.2.5-16 に示した。被験者全体で試験の 12～36 週時に抗体価が顕著にそれ以外の時点と比べ高かったことが示された（表 2.7.2.5-16）。

治療期間中のいずれかの時点で TE-ADA 陽性で、かつ投与 52 週時に評価された 1407 例中 487 例（34.6%）が投与 52 週時に TE-ADA 陰性となり、1185 例（84.2%）が治療期間中の個々の最大抗体価を下回った。

また、TE-ADA の抗体価の初回発現までの時間（表 2.7.2.5-12）、TE-ADA の最大抗体価（表 2.7.2.5-13、表 2.7.2.5-14）、及び TE-ADA 陽性被験者の時点別の TE-ADA の抗体価の分布（表 2.7.2.5-16）は、Dona-PC 解析セットの結果と同様であった（第 2.7.2.4.3.2.1 項）。

2.7.2.4.3.2.3 追跡調査期間の ADA の解析（AACG 試験）

AACG 試験の追跡調査期間中の最終観察時の ADA の結果の概要を表 2.7.2.5-17 に示す。現時点で比較可能な他試験からのデータは得られていない。

AACG 試験に参加し、TE-ADA 陽性かつ ADA の追跡調査期間を完了した 51 例のうち、94%以上の被験者に抗体価の低下が認められ、約 33%の被験者が TE-ADA 陰性となった。また、ADA の追跡調査を一部実施した被験者の 70%に抗体価の経時的な低下が認められた。

個々の被験者の追跡調査来院の詳細を第 5.3.5.3.1 項（Table APP.3.5）に示した。

2.7.2.4.4 免疫原性が有効性、PK、及び PD に及ぼす影響の概要

免疫原性がドナネマブの有効性、PK、及び PD に及ぼす影響の概要は以下のとおり。詳細は第 5.3.5.3.2 項（第 8.3～8.5 項）参照。

- PopPK 解析ではドナネマブの CL は対数変換した ADA の抗体価に対して直線的に増加すると推定された。併合データセットに含まれた最大抗体価の患者（1:5242880）では、低抗体価グループ（<1:5120）と比較して、CL の中央値が 39%高いと推定され、高抗体価グループでは低抗体価グループよりも $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の中央値がそれぞれ 17%及び 31%低かった。
- 曝露-反応解析では、アミロイド PET を使用して測定したアミロイドプラーク減少との関係を評価し、アミロイドプラークの減少効果を示す血清中ドナネマブ濃度の閾値である 15.2 μg/mL を超えて維持することに関連していることを示した。CL は ADA の抗体価の上昇に伴い増加したが、被験者の大多数は有効濃度の閾値を超える濃度を維持していた。
- ドナネマブ曝露は ADA の抗体価の上昇とともに減少したが、ADA の抗体価に関係なく、有意なアミロイドプラークの減少が確認された。これは、PopPK 解析の共変量分析及び ADA の抗体価グループ別のアミロイドプラーク減少反復測定モデルに基づき検証した。
- 疾患進行モデルを用いた解析では、TE-ADA の状況と ADA の抗体価が疾患進行速度の潜在的な要因として評価された。iADRS と CDR-SB の両方で、TE-ADA 状況と ADA の抗体価はモデルに含めるための有意基準を満たさなかった。
- 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。

2.7.2.4.5 免疫原性が安全性に及ぼす影響の概要

免疫原性がドナネマブの安全性に及ぼす影響の概要は以下のとおり。詳細は第 5.3.5.3.2 項（第 8.6 項）参照。

- IRR を認めたほぼすべて（99.5%）の被験者が ADA 陽性であり、その約半数（44%～56%）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 12%～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 の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。

2.7.2.4.6　日本人集団

ADA の発現割合

Dona-PC 解析セットにおいては、ベースライン時に ADA を評価されたドナネマブ群（44 例）及びプラセボ群合わせて 87 例が TE-ADA を評価可能であった。ベースライン時に ADA 陽性の被験者はいなかった。ベースライン後に TE-ADA が陽性となったドナネマブ群の被験者 40 例（90.9%）全員が治験薬誘発性 TE-ADA 陽性及び NAb 陽性であった。詳細は表 2.7.2.5-3 参照。

IGM Donanemab 解析セットの日本人集団での ADA の発現割合の詳細を表 2.7.2.5-5 に示した。TE-ADA を評価可能であった 101 例中 2 例（2.0%）がベースライン時に ADA 陽性であった。ベースライン後、94 例（93.1%）が TE-ADA 陽性であり、かつ NAb も陽性であった。

最大抗体価

Dona-PC 解析セットにおいては、TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群 44 例中 40 例（90.9%）が TE-ADA 陽性であり、ベースライン後の最大抗体価は 1:10～1:655360（中央値 1:5120）であった。内訳は以下のとおり。詳細は表 2.7.2.5-10 に示した。

- 1:5120 未満：20 例（45.5.%）
- 1:5120～1:20480：14 例（31.8%）
- 1:20480 超：6 例（13.6%）

IGM Donanemab 解析セットで TE-ADA を評価可能であったドナネマブ群 101 例中 94 例（93.1%）が TE-ADA 陽性であり、ベースライン後の最大抗体価は 1:10～1:2621440（中央値 1:2560）であった。内訳は以下のとおり。詳細は表 2.7.2.5-15 に示した。

- 1:5120 未満：50 例（49.5%）
- 1:5120～1:20480：33 例（32.7%）
- 1:20480 超：11 例（10.9%）

以上のとおり、いずれの解析セットでも ADA の発現割合及び最大抗体価の分布に全体集団と日本人集団とで大きな違いは認められなかった。したがって、PopPK 解析において人種及び民族が有意な共変量ではなかったこと、ドナネマブの有効性及び安全性に全体集団と日本人集団で同様であったことを踏まえると、ドナネマブの有効性及び安全性に及ぼす免疫原性の影響についても全体集団と日本人集団とで大きな違いがないと考える。

2.7.2.4.7　免疫原性が全体的な臨床上のベネフィット・リスクに及ぼす影響

ADA の有無及び抗体価とドナネマブの臨床的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対する ADA の臨床的関連性については、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。

以上より、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。

【参考文献】

Bourdage JS, Cook CA, Farrington DL, et al. An affinity capture elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J Immunol Methods*. 2007;327(1-2):10-17. https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.07.004

Butterfield AM, Chain JS, Ackermann BL, Konrad RJ. Comparison of assay formats for drug-tolerant immunogenicity testing. *Bioanalysis*. 2010;2(12):1961-1969. https://doi.org/10.4155/bio.10.136

Chen YC, Pottanat TG, Carter QL, et al. Affinity capture elution bridging assay: A novel immunoassay format for detection of anti-therapeutic protein antibodies. *J Immunol Methods*. 2016;431:45-51. https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.02.008

Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011;305(3):275-283. https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008

Conrado DJ, Denney WS, Chen D, Ito K. An updated Alzheimer's disease progression model: incorporating non-linearity, beta regression, and a third-level random effect in NONMEM. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2014;41(6):581-598. https://doi.org/10.1007/s10928-014-9375-z

[EMA] European Medicines Agency. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers. January 2016. Accessed January 20, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e14-clinical-evaluation-qt/qtc-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-r3-questions-answers-step_en.pdf

Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2018;45(3):383-397. https://doi.org/10.1007/s10928-017-9558-5

Gueorguieva I, Chua L, Willis BA, et al. Disease progression model using the integrated Alzheimer's disease rating scale. *Alzheimers Dement (N Y)*. Permission to cite granted on June 22, 2022. https://doi.org/10.1002/alz.12876

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*. 2023;113(6):1258-1267. https://doi.org/10.1002/cpt.2875

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. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011524

Joshi AD, Pontecorvo MJ, Lu M, et al. A semiautomated method for quantification of F 18 florbetapir PET images. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1736-1741. https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153494

Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods*. 2004;289(1-2):1-16. https://doi.org/10.1016/j.jim.2004.06.002

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. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1353

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(5):1267-1281. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.020

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. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2793

Sloan JH, Conway RG, Pottanat TG, et al. An innovative and highly drug tolerant approach for detecting neutralizing antibodies directed to therapeutic antibodies. *Bioanalysis*. 2016;8(20):2157-2168. https://doi.org/10.4155/bio-2016-0161

Xu XS, Samtani MN, Dunne A, et al. Mixed-effects beta regression for modeling continuous bounded outcome scores using NONMEM when data are not on the boundaries. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2013;40(4):537-544. https://doi.org/10.1007/s10928-013-9318-0

Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics*. 2013;10(3):459-472. https://doi.org/10.1007/s13311-013-0187-4

ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　試験デザイン 3
2.7.3.1.1.1　第 3 相 AACI 試験 6
2.7.3.1.1.1.1　組入れ基準 7
2.7.3.1.1.1.1.1　臨床病期 7
2.7.3.1.1.1.1.2　併用療法 7
2.7.3.1.1.1.1.3　疾患病理の特定 7
2.7.3.1.1.1.2　治験薬の投与 8
2.7.3.1.1.1.3　有効性の評価項目 9
2.7.3.1.1.1.3.1　主な臨床評価項目 9
2.7.3.1.1.1.3.1.1　Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale 9
2.7.3.1.1.1.3.2　主なバイオマーカー評価項目 10
2.7.3.1.1.1.3.3　ドナネマブ投与完了を支持する評価項目 11
2.7.3.1.1.1.3.4　その他の重要な臨床評価項目 11
2.7.3.1.1.1.3.4.1　時間に基づく解析 11
2.7.3.1.1.1.4　部分集団解析 12
2.7.3.1.1.1.5　統計解析手法 12
2.7.3.1.1.1.5.1　臨床評価項目の解析 14
2.7.3.1.1.1.5.2　バイオマーカー評価項目の解析 15
2.7.3.1.1.1.5.3　その他の重要な臨床評価項目の解析 16
2.7.3.1.1.1.5.3.1　時間に基づく解析 16
2.7.3.1.1.2　第 2 相 AACG 試験 16
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1　第 3 相 AACI 試験 18
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳 18
2.7.3.2.1.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 18
2.7.3.2.1.3　有効性の結果 19
2.7.3.2.1.3.1　主要な臨床成績 20
2.7.3.2.1.3.1.1　主要評価項目 20
2.7.3.2.1.3.1.2　副次評価項目 21
2.7.3.2.1.3.1.3　統計モデル間の結果の一貫性 21
2.7.3.2.1.3.2　バイオマーカー 23
2.7.3.2.1.3.2.1　アミロイド PET 検査でのベースラインからの変化量 23
2.7.3.2.1.3.2.2　血漿中 P-tau217 24
2.7.3.2.1.3.2.3　グリア線維性酸性タンパク質（GFAP） 24
2.7.3.2.1.3.3　ドナネマブ投与完了を支持する臨床成績 24
2.7.3.2.1.3.3.1　アミロイド PET 検査の基準に基づく投与完了 24
2.7.3.2.1.3.3.1.1　ドナネマブ投与完了後の有効性の評価 25
2.7.3.2.1.3.3.2　アミロイドプラーククリアランス 26
2.7.3.2.1.3.3.3　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 27
2.7.3.2.1.3.4　他の重要な臨床成績 27
2.7.3.2.1.3.4.1　時間に基づく解析 27
2.7.3.2.1.3.5　部分集団解析 28
2.7.3.2.1.3.5.1　人口統計学的特性に基づく部分集団解析 30
2.7.3.2.1.3.5.2　APOE ε4 保有状況 32

2.7.3.2.1.3.5.3　AChEI／メマンチンの使用 32
2.7.3.2.1.3.5.4　MMSE に基づく臨床病期 32
2.7.3.2.1.3.5.5　タウ病理 33
2.7.3.2.1.3.5.6　早期のアミロイドプラーククリアランス 34
2.7.3.2.1.3.5.7　部分集団解析の結論 36
2.7.3.2.2　第 2 相 AACG 試験 36
2.7.3.2.2.1　有効性の結果 36
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 38
2.7.3.3.1　試験対象集団 38
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 38
2.7.3.3.1.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 39
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 40
2.7.3.3.2.1　臨床的有効性の結果 40
2.7.3.3.2.1.1　有効性の主要及び副次的評価項目 40
2.7.3.3.2.2　バイオマーカー 41
2.7.3.3.2.2.1　PET 検査 42
2.7.3.3.2.2.1.1　アミロイドプラーク沈着のベースラインからの変化量 42
2.7.3.3.2.2.1.1.1　第 1 相試験の結果 42
2.7.3.3.2.2.1.2　アミロイドプラーククリアランス 45
2.7.3.3.2.2.1.3　アミロイドプラーククリアランスとプラセボへの変更 46
2.7.3.3.2.2.2　血漿中バイオマーカー 47
2.7.3.3.2.2.2.1　血漿中 P-tau 217 47
2.7.3.3.2.2.2.2　グリア線維性酸性タンパク質（GFAP） 47
2.7.3.3.2.3　感度分析 48
2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較 48
2.7.3.3.3.1　日本人集団の結果 49
2.7.3.3.3.1.1　AACI 試験 49
2.7.3.3.3.1.1.1　試験対象集団 49
2.7.3.3.3.1.1.2　臨床的有効性 49
2.7.3.3.3.1.1.3　バイオマーカー 52
2.7.3.3.3.1.2　AACD 試験 54
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 58
2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠 58
2.7.3.4.1.1　第 3 相試験の用法・用量の設定根拠 58
2.7.3.4.1.2　推奨用法・用量の設定根拠となる第 3 相試験の結果 58
2.7.3.4.2　日本人の推奨用法・用量 59
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 61

2.7.3　臨床的有効性

略語一覧

略語	定義
AD	Alzheimer’s disease：アルツハイマー病
AChEI	acetylcholinesterase inhibitor：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
APOE ε4	apolipoprotein subtype E allele 4：アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4
ADAS-Cog_{13}	Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items
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
BMI	body mass index
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CDR-GS	Clinical Dementia Rating Scale – Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes
COVID-19	Coronavirus Disease 2019：新型コロナウイルス感染症
DPM	disease progression model
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
GFAP	glial fibrillary acidic protein：グリア線維酸性タンパク質
GLMM	Generalized linear mixed model：一般化線形混合モデル
iADRS	integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale
IRR	infusion-related reaction
LTE	long term extension：長期継続投与期間
MCI	mild cognitive impairment：軽度認知障害
MMSE	Mini-Mental State Examination
MMRM	mixed model for repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像
NCS	natural cubic spline：自然 3 次スプライン
NCS2	natural cubic spline with 2 degrees of freedom：自由度 2 の自然 3 次スプライン
PET	positron emission tomography：陽電子放出断層撮影
PD	parmacodynamic：薬力学
PK	parmacokinetic：薬物動態
PMRM	progression model with repeat measures
P-tau217	tau phosphorylated at threonine 217：リン酸化タウ 217
Q2W	2 週に 1 回
Q4W	4 週に 1 回
QOL	quality of life
ROI	region of interest：関心領域
SE	standard error：標準誤差
SUVr	standardized uptake value ratio：標準取込値比

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	15T-MC-AACN

2.7.3.1　背景及び概観

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］）

AACI 試験では、臨床的有効性を主に評価した。AACG 試験では、iADRS を含む主要な臨床評価項目及び脳内 Aβプラーク沈着の減少を評価した。

AACC 試験及び AACD 試験は、脳内 Aβプラーク沈着結果のみを記載する。

また、海外第 3 相 AACN 試験を参考資料とし、第 2.7.6.6 項に要約を示した。

2.7.3.1.1　試験デザイン

検証的試験である AACI 試験、及び有効性を支持する試験である AACG 試験の主要な試験デザインの構成要素を比較し、表 2.7.3.1-1 に要約した。

AACC 試験及び AACD 試験のデザインはそれぞれ第 2.7.6.2 項及び第 2.7.6.3 項参照。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

治験実施計画書番号	検証的試験：第3相試験 I5T-MC-AACI	有効性を支持する試験：第2相試験 I5T-MC-AACG
治験薬の用法、 用量、及び投与方法	最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週ごとに最長 72 週間静脈内投与	最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週ごとに最長 72 週間静脈内投与
試験の目的	• 脳内アミロイド病理を有する早期 AD（AD による MCI 又は AD による軽度認知症）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。 • ドナネマブを最長 72 週間投与したとき、アミロイドプラークの除去により、臨床的評価尺度及び疾患病理のバイオマーカーで評価した AD の進行を遅延させるか否かを投与 76 週時に評価すること。	• 脳内アミロイド病理を有する早期 AD（AD による MCI 又は AD による軽度認知症）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。 • ドナネマブを最長 72 週間投与したとき、アミロイドプラークの除去により、臨床的評価尺度及び疾患病理のバイオマーカーで評価した AD の進行を遅延させるか否かを投与 76 週時に評価すること。
被験者数	無作為化例数：1736 例 • ドナネマブ群：860 例 • プラセボ群：876 例 投与例数：1727 例	無作為化例数：272 例 • ドナネマブ群：131 例 • 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）：15 例 • プラセボ群：126 例 プラセボ群の 1 例は治験薬の投与を受けなかった。
主な選択基準	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 • 60 歳以上 85 歳以下の男性又は女性 • 記憶障害が 6 ヵ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 • スクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である患者 • Flortaucipir F18 を用いた PET 検査の結果が以下の基準を満たした患者 ➢ 軽度から中等度のタウ蓄積：SUVr が 1.10 以上 1.46 以下でタウ蓄積のパターンが中等度の AD と合致する、又は SUVr が 1.46 以下でタウ蓄積のパターンが進行した AD と合致する ➢ 高度のタウ蓄積：SUVr が 1.46 超でタウ蓄積のパターンが中等度又は進行した AD に合致する	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 • 60 歳以上 85 歳以下の男性又は女性患者 • 記憶障害が 6 ヵ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 • スクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である患者 • Flortaucipir F18 を用いた PET 検査により測定した SUVr が 1.10～1.46 である患者、又は SUVr が 1.10 未満でタウ蓄積のパターンが進行した AD に合致する患者

主な有効性の結果	• 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、ドナネマブ投与はプラセボ投与と比較して、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団でそれぞれ疾患進行を 22%及び 35%抑制した（いずれも $p<0.001$）。 • CDR-SB スコア、ADAS-Cog_{13} スコア、及び ADCS-iADL スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量の解析では、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、プラセボ群と比較してドナネマブ群で認知機能及び日常生活機能の低下が統計学的に有意に小さかった。 • アミロイド PET 検査により評価した脳内アミロイドプラーク沈着（センチロイド法）のベースラインからの減少量は、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、投与 24 週時から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。	• 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、ドナネマブ投与はプラセボ投与と比較して疾患進行を 32%抑制した（$p=0.04$） • アミロイド PET 検査により評価した脳内アミロイドプラーク沈着（センチロイド法）のベースラインからの減少量は、投与 24 週時から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。

Abbreviations: AD = アルツハイマー病、ADAS-Cog_{13} = Alzheimer’s Disease Assessment Scale-13-item Cognitive subscale、ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items、CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes、iADRS = integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale、MCI=軽度認知障害、 MMSE = Mini-Mental State Examination、PET = 陽電子放出断層撮影、SUVr = 標準取込値比

2.7.3.1.1.1 第 3 相 AACI 試験

AACI 試験は、脳内アミロイド病理を有する早期 AD（AD による MCI 及び AD による軽度認知症）患者を対象とした、ドナネマブの多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験である。AACI 試験の主要目的は、ドナネマブ投与が、iADRS により測定した疾患の進行を遅延させるか否かを決定することであった。

AACI 試験のプラセボ対照期間は完了しており、最長 7 週間のスクリーニング期間及び 76 週間の二重盲検投与期間で構成された。

更に AACI 試験では、継続投与期間（割付は二重盲検下で実施）及び非盲検安全性補遺パート（AACI 試験補遺 9）が現在進行中である。

AACI 試験では、AACI 試験で観察された安全性情報、先行して実施した AACG 試験からの知見、及び海外規制当局との協議等に基づき治験実施計画書を改訂した。治験実施計画書の主要な改訂点の概略を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2 治験実施計画書の主要な改訂点の概略

版番号	主要な改訂点の概略
a 版	初版では、ドナネマブ 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。しかし、第 2 相 AACG 試験と比較して、投与初期（投与 3 回目まで）に 2 例の重篤な ARIA-E が報告されたため、a 版で用量漸増期間を設定し、ドナネマブ群では最初の 3 回は 700 mg を 4 週に 1 回投与、以降は 1400 mg を 4 週ごとに静脈内投与することとした。
b 版	第 2 相 AACG 試験の結果を受けて、AACI 試験を検証試験として位置付け、AACG 試験で得られた結果の再現性を確認できるよう、以下を変更した。 ・開発相：第 2 相から第 3 相試験に変更した。 ・主要評価項目：当初、CDR-SB としていたが、AACG 試験と同じ iADRS に変更した。 ・主要解析対象集団：当初、全体集団又はタウ蓄積が軽度から中等度の集団としていたが、AACG 試験と同じタウ蓄積が軽度から中等度の集団に変更した。 ・主要解析モデル：主要評価項目などの変更に伴い、MMRM から DPM に変更した。 ・目標症例数：当初、全体集団で約 500 例としていたが、タウ蓄積が軽度から中等度の集団で約 1000 例（全体で約 1500 例）とした。 ・選択基準：P-tau を選択基準から削除した。なお、P-tau の測定は継続することとした。
補遺 9	海外規制当局との協議に基づき、非盲検の安全性評価群を設定した。
c 版	・目標症例数：300 例追加し、合計 1800 例とした。 ・解析対象集団：最初に組み入れられた被験者約 300 例をコホート 1、残り約 1500 例をコホート 2 とした。 ・ドナネマブの安全性及び有効性の解析、AD に対する今後の研究計画のため、コホート 1 は事前に規定した時点で治験依頼者に対して盲検解除し、治験終了前に解析することとした。実施医療機関、被験者及びスタディパートナーには盲検が維持されることとした。
d 版	・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、長期継続投与期間を追加した。 ・ARIA の発生とその重症度をより早い時期に把握できるよう、治験薬投与 4 週後に MRI 検査を実施し、2 回目の治験薬投与前に結果を確認する

版番号	主要な改訂点の概略
	手順を追加した。日本では試験開始時より治験実施計画書補遺 1 で治験薬投与 4 週後の MRI 検査を既に規定していたが、本改訂によりその所見を 2 回目の治験薬投与前に確認することが必須となった。 ・主要解析対象集団：b 版でタウ蓄積が軽度から中等度の集団と規定したが、全体集団又はタウ蓄積が軽度から中等度の集団に変更した。
e 版	コホート解析を実施しないこととしたため、コホート 1 及びコホート 2 への言及を削除した。また、主要目的の解析手法を DPM から NCS2 に変更した。

2.7.3.1.1.1.1　組入れ基準

脳内アミロイド病理を有し、有効性評価期間中に疾患の進行が想定されるタウ蓄積が認められる早期 AD 患者を対象とした。

2.7.3.1.1.1.1.1　臨床病期

早期 AD は 2 つの病期の組み合わせを指す。

- AD による MCI
- AD による軽度認知症

これらの病期は、AD の臨床試験に関する FDA のガイダンス（FDA、2018）では、それぞれ Stage 3 及び 4 に相当する。

臨床病期について以下の基準を満たす場合に本試験への組入れを可とした。

- 記憶障害が 6 ヵ月以上にわたって徐々に進行していることが本人または情報提供者から報告されている患者
- 導入期又はスクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である患者

AD の病期について、MMSE スコアが 20～26 の被験者は軽度認知症、MMSE スコアが 27 以上の被験者は MCI とみなした。

2.7.3.1.1.1.1.2　併用療法

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。特に、各被験者のベースライン時の AChEI 又はメマンチンの併用の有無を記録した。ドナネマブ以外のガンテネルマブ、レカネマブ又はアデュカヌマブなどの受動抗アミロイド免疫療法は治験期間中、許容しなかった。

2.7.3.1.1.1.1.3　疾患病理の特定

AACI 試験では、アミロイド病理に加えてタウ病理に基づいてスクリーニングを実施した。なお、タウ病理は層別化に用いた。

疾患病理について以下の基準を満たす場合に本試験への組入れを可とした。

- アミロイド PET 検査（中央測定機関が読影）の基準を満たした被験者
- Flortaucipir F18 を用いた PET 検査（中央測定機関が読影）の基準を満たした被験者

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（蓄積部位のパターンが中等度の AD［AD+］と一貫している場合）
  - SUVr 1.46 以下（蓄積部位のパターンが高度の AD［AD++］と一貫している場合）
- 高度のタウ蓄積：SUVr 1.46 超（蓄積部位のパターンが中等度の AD［AD+］又は進行した AD［AD++］と一貫している場合）

タウ病理に基づく被験者の組入れ

AACI 試験の全体集団では、早期 AD を有するすべての被験者を対象とし、加えてベースライン時の測定で高度のタウ病理が存在すると判断された、早期 AD の中でもより進んだ病期にある被験者を組み入れることによって、先行して実施した第 2 相 AACG 試験よりも被験者集団の対象を拡大した。高度のタウ病理を有する被験者集団は、より多くの併存疾患を有することを含めて、より高度の疾患病理を有していることから、治療の難易度が比較的高いと仮定した。

このように、AACI 試験は、より広範囲の早期 AD 患者を評価する目的で計画され、以下の 2 集団を主要解析対象集団と規定した。

主要解析対象集団	英語表記
軽度から中等度のタウ蓄積の集団	Low/Medium Tau Population 又は Intermediate Tau Population
全体集団（軽度から中等度及び高度のタウ蓄積の集団）	Overall Population 又は Combined Population

一方、タウ病理を有しない又は極めて軽度のタウ病理を有する患者については、予測される疾患の進行速度から、臨床的進行に対する信頼性の高い評価を実施すること、及び試験期間の 18 ヵ月以内で試験治療の効果に対する信頼性の高い評価を実施する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。

重要な除外基準

ベースライン時に実施された MRI の中央読影で、以下の所見が認められた被験者は除外された。

- ARIA-E が認められた患者
- 脳微小出血が 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（1 cm 超）が認められた患者
- 重度の白質病変を示す患者

2.7.3.1.1.1.2　治験薬の投与

組入れ基準に合致した被験者を、以下の投与群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。

投与群間の比較可能性のため、被験者の無作為割付は実施医療機関及びタウ病理（軽度～中等度と高度）により層別化した。

- ドナネマブ群：最初の 3 回は 700 mg を 4 週ごとに静脈内投与し、以降は 1400 mg を 4 週ごとに静脈内投与
- プラセボ群

なお、表 2.7.3.1-2 に示したとおり、AACI 試験の治験実施計画書初版では、ドナネマブ 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。治験実施計画書 a 版への改訂前に無作為化された被験者数は 84 例（日本人 13 例を含む）であった。

AACI 試験では、AACG 試験と同様に、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。AACI 試験では、投与 24、52、又は 76 週時のアミロイドプラーク蓄積が以下の場合、プラセボ投与への切り替え基準に合致したとみなした。

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

AACI 試験では、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。

2.7.3.1.1.1.3　有効性の評価項目

2.7.3.1.1.1.3.1　主な臨床評価項目

主な臨床評価項目は以下の臨床評価項目で構成した。いずれも早期 AD を有する集団に対する適切な評価であると考えられている。

- **iADRS：** 認知機能及び日常生活機能の評価（iADRS についての詳細な情報は第 2.7.3.1.1.1.3.1.1 項を参照のこと）
- **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

2.7.3.1.1.1.3.1.1　Integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale

iADRS は、ADAS-Cog13 及び ADCS-iADL から構成され、ひとつの要約スコアとして、AD の連続性を有する変化の観点から総合的な疾患の重症度を測定する、認知能力及び日常生活能力の統合評価である。iADRS は基礎となる 2 つの領域（「認知能力」及び「日常生活能力」）で構成され、これらはそれぞれ関連するが、異なる概念を表している。ADAS-Cog13（認知領域）及び ADCS-ADL（日常生活領域）は、実際に被験者に実施される評価尺度であった。iADRS は、両方の領域を構成する項目を 1 つの全体的なスコアに統合する。このスコアは、個々に評価されるいずれの領域とも概念的に異なっている。iADRS の統合スコアは、ドメイン全体の共通性を把握し、各ドメイン内に個々に存在するノイズを最小限に抑える（Wessels et al. 2023）。

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（Honig et al. 2018; Wessels et al. 2020; 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個人内変動の推定値が定義されており（Wessels et al. 2022a）、介護者の負担や QOL など疾患に関連する意味のある成果との関連性が示されている（Wessels et al. 2022b）。

申請者は、患者報告アウトカムの測定のための FDA のガイダンス（FDA 2009）に従い、iADRS 及びその主要評価項目としての有用性をバリデートした。詳細は Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale Evidence Dossier（第 5.3.5.3.7 項）参照。

2.7.3.1.1.1.3.2　主なバイオマーカー評価項目

作用機序の裏付けや用量決定のための重要な測定項目として、アミロイド PET を主なバイオマーカー評価項目とし、探索的なバイオマーカー評価項目として血漿中 P-tau217 を用いた。

アミロイド PET の解析では、florbetapir 又は florbetaben F18 を用いた PET 検査により評価された被験者を対象としており、データはセンチロイドで表示した。SUVr/CL double-y-axis figure のためのアミロイド PET 解析では、SUVr はトレーサー間で直接比較できないため、特に florbetaben F18 を用いた PET 検査により評価した被験者を SUVr の解析から除外した。

アミロイドプラークのベースラインからの変化

脳内アミロイドプラーク沈着の減少は、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。副次目的として、アミロイドプラーク沈着減少の経時変化及び持続可能性を評価するために、脳内アミロイドプラーク沈着のベースラインから投与 76 週時までの変化をアミロイド PET で測定し、ドナネマブの脳内アミロイドプラーク沈着に対する効果を、プラセボと比較して評価した。

アミロイドプラーククリアランス

アミロイドプラーククリアランス（アミロイド蓄積が 24.1 センチロイド未満と定義）はアミロイド PET により評価し、アミロイド PET を実施したドナネマブ群及びプラセボ群の被験者間で比較した。

血漿中 P-tau217

血漿中 P-tau217 は血液で測定可能なバイオマーカーで、AD 病理の下流に位置し、アミロイドプラーク及びタウに関連しており、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）。三次的／探索的目的として、P-tau217 のベースラインからの変化に対するドナネマブの効果を、プラセボと比較して評価した。

2.7.3.1.1.1.3.3　　ドナネマブ投与完了を支持する評価項目

第 2.7.3.1.1.1.2 項に記載したように、AACI 試験では、アミロイドプラークの減少が基準を満たしていた場合、投与 24、52 及び 76 週時に盲検下で、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。

加えて、アミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満）を達成した被験者の割合を決定するために、上記と同様の時点で更なる評価を実施した。

投与 24 週時の時点でプラセボ投与への切り替え基準に適合した被験者から得られたアミロイドプラークのデータは、投与を中止した後のアミロイドプラークに対する治療効果の持続性をより深く理解するために、アミロイドプラークが 1 年間で再蓄積した割合を決定する目的で評価された。試験間で認められたアミロイドプラークの再蓄積率の解析については、Population PK report を参照のこと（第 2.7.2.3.8.1.2 項）。

早期のアミロイドプラーククリアランスの影響を決定するために、投与 24 週時にアミロイドプラーククリアランス（24 センチロイド未満）を達成した被験者を対象に、投与 76 週時での有効性を評価した。

基準に適合し、ドナネマブ投与からプラセボ投与に切り替えた被験者を対象に、投与 76 週時まで有効性が継続するかを評価した。

2.7.3.1.1.1.3.4　　その他の重要な臨床評価項目

2.7.3.1.1.1.3.4.1　　時間に基づく解析

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。

臨床的ベネフィットを理解するうえで重要と考え、実施した時間に基づく解析は、以下のとおりである。

- 疾患が進行する時間の遅延：疾患が進行する時間を推定するための、iADRS 及び CDR-SB の繰り返し測定に関する 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

2.7.3.1.1.1.4　部分集団解析

部分集団解析は、AACI 試験単独及び AACG 試験と AACI 試験の併合有効性データを用いて実施した。

ドナネマブの臨床開発プログラムに特有の解析には、脳内タウ蓄積に基づいてより広範囲の被験者集団を組入れたことを考慮したタウ蓄積による部分集団を、またドナネマブを投与完了できることを治験実施計画書で規定したことを考慮した早期のアミロイドプラーククリアランスによる部分集団を設定した。

AACI 試験単独及び AACG 試験と AACI 試験の併合解析セットで、150 を超える部分集団を設定し、部分集団解析を実施した。ベースライン時の人口統計学的特性による部分集団として、年齢、性別、民族、人種、及び BMI による部分集団を設定した。また、AD の臨床開発プログラムに特異的な部分集団解析として、APOE ε4 の保有状況、AChEI 又はメマンチン使用の有無、並びにスクリーニング時又はベースライン時の MMSE で分類した臨床病期による部分集団を設定した。

部分集団解析は、4 つの臨床評価項目（iADRS、CDR-SB、ADCS-iADL、ADAS-Cog$_{13}$）を使って実施した。

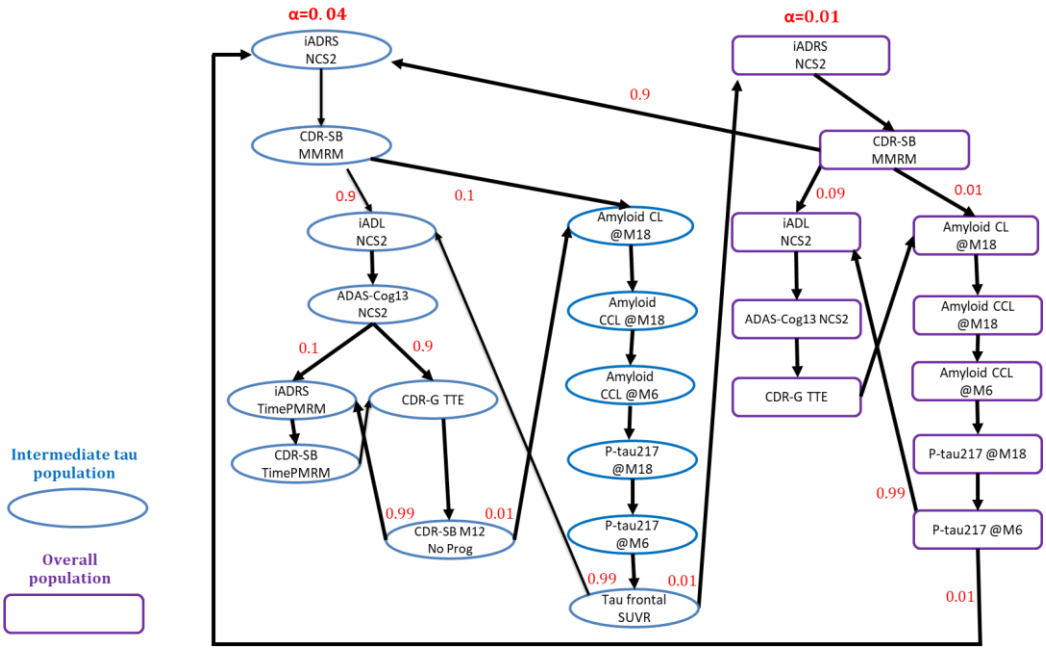
部分集団及び部分集団解析についての詳細は、AACI 試験統計解析計画書第 3 版（第 5.3.5.1.2 項）及び Integrated Efficacy Analysis Plan 第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.8 項）を参照のこと。

2.7.3.1.1.1.5　統計解析手法

AACI 試験でのグラフィカルアプローチによる検定手順を図 2.7.3.1-1 に示した。主要評価項目及び主な副次評価項目の検定で、全体の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に強く制御するため、Bretz のグラフィカルアプローチ（Bretz et al. 2009, 2011）を採用し、仮説検定の計画を事前に規定した。グラフィカルアプローチによる検定手順での仮説検定の要約及び各評価項目で用いられた統計解析モデルを表 2.7.3.1-3 に示した。AACI 試験はタウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団に基づき検出力を計算したが、検定手順では全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団の両方を評価するよう設計した。

更に、AACI 試験の臨床的有効性評価項目についての部分集団解析の統計手法に関する詳細は、AACI 試験統計解析計画書第 3 版（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］）Appendix 13）

を参照のこと。また、部分集団解析の結果は AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.1.9 に記載した。



Abbreviations: @M# = at month # time point; ADAS-Cog$_{13}$ = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive subscale; CL = Centiloid; CCL = clearance (<24.1 CL); CDR-G = Clinical Dementia Rating –Global Score; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; iADL = instrumental subscore of the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living scale; MMRM = mixed model for repeated measures; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; P-tau217 = tau phosphorylated at threonine 217, also called phospho-tau 217; PMRM = progression model for repeated measures; SUVr = standardized uptake value ratio; TTE = difference in hazard of progressing to first meaningful clinical worsening event defined by CDR-G, tested with Cox proportional hazard model.

図 2.7.3.1-1　全体の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に強く制御するための仮説検定手順

表 2.7.3.1-3 グラフィカルアプローチによる検定手順に含まれる仮説（AACI 試験）

	仮説検定
iADRS NCS2	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最小二乗平均値の群間差を、NCS2 モデルで検定
CDR-SB MMRM	CDR-SB スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、MMRM で検定
iADL NCS2	iADL スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、NCS2 モデルで検定
ADAS-Cog$_{13}$ NCS2	ADAS-Cog$_{13}$ スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、NCS2 モデルで検定
iADRS time-PMRM	iADRS で観測された、投与 76 週時に疾患進行が遅延された時間を、time-PMRM モデルで検定

	仮説検定
CDR-SB time-PMRM	投与 76 週時に CDR-SB を測定し、疾患進行が遅延された時間を、time-PMRM モデルで検定
CDR-G TTE	CDR 全般的スコアにより定義された、最初の意味のある臨床的悪化イベントへの進行に対するハザード比を、Cox 比例ハザードモデルで検定
CDR-SB No Prog（12 ヵ月時）	投与 52 週時の CDR-SB により定義された「非進行」の確率の差を、GLMM モデルで検定
Amyloid CL（18 ヵ月時）	アミロイド蓄積量（センチロイド）のベースラインから投与 76 週時（18 ヵ月時）までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、MMRM で検定
Amyloid CCL（6 ヵ月時）	投与 24 週時（6 ヵ月時）のドナネマブ群での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）の確率を、二項検定で検定
Amyloid CCL（18 ヵ月時）	投与 76 週時（18 ヵ月時）のドナネマブ群での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）の確率を、二項検定で検定
P-tau217（6 ヵ月時）	P-tau217 のベースラインから投与 24 週時（6 ヵ月時）までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、MMRM で検定
P-tau217（18 ヵ月時）	P-tau217 のベースラインから投与 76 週時（18 ヵ月時）までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、MMRM で検定
Tau frontal SUVr	タウ PET 検査による前頭葉の SUVr のベースラインから投与 76 週時（18 ヵ月時）までの変化量の最小二乗平均値の群間差を、ANCOVA で検定

Abbreviations: ADAS-Cog$_{13}$ = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive subscale; ANCOVA = analysis of covariance; CCL = complete removal (centiloid <24.1); CDR-G = Clinical Dementia Rating Scale -Global Score; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CL = Centiloid; GLMM = generalized linear mixed model; iADL = instrumental subscore of the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living scale; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; NCS2 = natural cubic spline model with 2 degrees of freedom; PET = positron emission tomography; PMRM = progression model with repeat measures; SUVr = standardized uptake value ratio; TTE = time-to-event.

2.7.3.1.1.1.5.1　臨床評価項目の解析

結果の一貫性を示すため、複数の統計手法を採用した。主要な解析アプローチは、投与 76 週時の iADRS スコアの投与群間の差を評価するために NCS2 解析（Donohue et al. 2023）を用いた。この方法は、ADAS-Cog13 及び ADCS-iADL を指標とした主要な解析アプローチとしても使用した。

主要な解析アプローチ

自由度 2 の NCS 解析（Donohue et al. 2023）を用いて、投与 76 週時での iADRS スコアでの投与群間の差を評価した。主要解析に適用した NCS2 モデルでは、観察期間にわたって 3 つのノット、つまり境界（観察期間の最初と最後）に 2 つ、観察期間の中央値に 1 つを配置した。ベースラインの推定は、ドナネマブ群とプラセボ群で同じになるよう制限した。モデルは制限付き最尤法を使用して推定した。

ベースライン及びベースライン後の各来院時の iADRS スコアを従属変数としてモデルに含めた。来院は連続変数として扱い、値はベースラインとベースライン後の検査日の間の週数と等しい。また、NCS 規定関数は、これらの週の来院を用いて導いた。モデルには NCS の基底展開項（2 項目）、NCS の基底展開項と投与群の交互作用（2 項目）、ベースラインの年齢、ベースラ

インの AChEI 又はメマンチン併用（あり／なし）、並びにプールされた施設を固定効果として含めた。全体集団に適用したモデルでは、ベースラインのタウ病理も共変量に含めた。

被験者内の分散－共分散誤差モデルの構築には非構造化共分散行列を用いた。非構造化共分散行列で収束しなかった場合、以下の順で用いた。

- 不均質な Toeplitz 共分散構造
- 不均質な自己回帰共分散構造
- 不均質な複合対称型共分散構造
- 複合対称型共分散構造

ベースラインからの平均変化量及び治療群ごとのベースラインからの変化量の比較は対比を用いて推定した。治療比較の主要な時点は投与 76 週時とした。Kenward-Roger 近似法を使用して、分母の自由度を推定した。

プラセボ群に対する疾患進行の抑制（%）は、ベースラインから投与 76 週時までの変化量の群間差の最小二乗平均値を、プラセボ群でのベースラインから投与 76 週時までの変化量の最小二乗平均値で除して算出した。この疾患進行の抑制（%）の 95% CI は、デルタ法に基づいて算出した（Beyene et al. 2005）。

その他の解析アプローチ

CDR-SB に対する主要な解析アプローチとして MMRM 解析を適用した。

以下に示す iADRS 及び CDR-SB を指標とした感度分析及び補足的解析を実施した。

iADRS	ARIA and IRR Censoring
	Evaluating the Impact from Death
	Change from Baseline by Treatment and Amyloid Clearance Status
	Completer Analysis
	Per Protocol Analysis
	Treatment and ARIA-E Status
	Additional statistical methods • MMRM • DPM • NCS3
CDR-SB	Treatment and ARIA-E Status
	Additional statistical methods • NCS2 • DPM • NCS3

主要評価項目、副次評価項目、及び感度分析に使用した統計方法についての詳細は、AACI 試験統計解析計画書第 3 版（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Appendix 13）を参照のこと。

2.7.3.1.1.1.5.2　バイオマーカー評価項目の解析

アミロイドプラーク蓄積のベースラインからの変化量及びクリアランス

アミロイド PET で測定したアミロイドプラーク蓄積のベースラインから投与 76 週時までの変化量について、MMRM を用いて解析した。アミロイドプラークの解析では、多重性調整項目に以下を含めた。

- アミロイド蓄積のベースラインから投与 76 週時までの変化量（センチロイド法）
- 投与 24 及び 76 週時でのアミロイドプラーククリアランス

血漿中 P-tau217

P-tau217 のベースラインから投与 76 週時までの変化量について、MMRM を用いて解析した。投与 24 及び 76 週のデータを多重性調整項目に含めた。

バイオマーカー評価項目に使用された統計方法についての詳細は、AACI 試験統計解析計画書第 3 版（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Appendix 13）を参照のこと。

2.7.3.1.1.1.5.3　その他の重要な臨床評価項目の解析

2.7.3.1.1.1.5.3.1　時間に基づく解析

疾患進行の遅延時間

iADRS 及び CDR-SB の投与 76 週時の疾患進行の遅延について、Time-PMRM 解析を実施した。疾患進行の遅延率（%）は、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団を対象に、iADRS では NCS2 モデル、CDR-SB では MMRM モデルを用いて推定されたプラセボでの臨床的悪化に基づいてそれぞれ計算した。

臨床的悪化までの時間

臨床的悪化を意味するイベントは、連続する 2 回の来院時の CDR-GS スコアがベースラインから上昇していたという基準に合致していることと定義した。臨床的悪化への疾患進行のハザード比を推定するうえで、Cox 比例ハザードモデルを適合した。

治療後の非進行

投与群の非進行の確率を推定するために、一般化線形混合モデルを適用した。非進行は、ベースライン後の各来院時の CDR-SB スコアのベースラインからの変化量が 0 以下であると定義した。多重性の調整は軽度から中等度のタウ蓄積の集団の投与 52 週のデータについて行った。

臨床評価項目の時間に基づく解析に使用された統計方法についての詳細は、AACI 試験統計解析計画書第 3 版（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Appendix 13）を参照のこと。

2.7.3.1.1.2　第 2 相 AACG 試験

AACG 試験は、脳内アミロイド病理に加えて、有効性評価期間中に臨床的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た早期 AD（AD による MCI 及び AD による軽度認知症）患者を対象として、ドナネマブの安全性及び有効性を評価する、第 2 相、二重盲検、プラセボ対照試験であった。AACG 試験では、ドナネマブを最長 72 週間投与して、臨床評価スケール及びバ

イオマーカーの結果から、沈着したアミロイドプラークを除去することにより疾患の進行を遅延させることができるか否かを評価した。ドナネマブの投与は、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した。投与 24 及び 52 週時に florbetapir F18 を用いた PET 検査を実施し、アミロイドプラーク沈着（センチロイド法）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できることとした。

主要目的及び評価項目

AACG 試験の主要目的は、早期 AD 患者にドナネマブを最長 72 週間投与することにより、認知機能及び日常生活機能の低下が抑制されるという仮説を検証することであり、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て評価した。

副次目的及び評価項目

AACG 試験の有効性に関連する副次目的及び副次評価項目は、ドナネマブの効果をプラセボと比較して評価することであった。

- 臨床的進行：CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL 及び MMSE スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量
- 脳内アミロイドプラーク沈着：Florbetapir F18 を用いた PET 検査により測定した脳内アミロイドプラーク沈着のベースラインから投与 76 週時までの変化量

評価項目の統計解析

AACG 試験では、MMRM モデル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。一方、AACI 試験では、NCS2 解析が有効性の主要評価項目である iADRS 及び複数の副次評価項目（第 2.7.3.1.1.1.3.1 項）を解析する主要な統計手法であった。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

AACI 及び AACG 試験の結果の要約をそれぞれ第 2.7.3.2.1 項及び第 2.7.3.2.1.3.5.7 項に示す。AACC 及び AACD 試験の要約はそれぞれ第 2.7.6.2 項及び第 2.7.6.3 項に示す。

2.7.3.2.1　第 3 相 AACI 試験

AACI 試験の主要目的は、ドナネマブ静脈内投与が iADRS を指標とした AD 患者の臨床的進行を抑制するという仮説を、タウ蓄積が高度の被験者を含む全体集団とタウ蓄積が軽度から中等度の集団でプラセボと比較して評価することであった。AACI 試験は、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、AD 患者の臨床的進行を統計学的に有意に抑制し、試験の主要目的を達成した。AACI 試験の結果は AACG 試験で認められたドナネマブの良好な有効性の結果を再現するものであった。ドナネマブ群ではプラセボ群と比較して 76 週時に認知機能及び日常生活機能低下の抑制が認められ、認知機能及び日常生活機能の低下を評価したすべての副次的評価項目で一貫した有効性が認められた。

2.7.3.2.1.1　被験者の内訳

試験を中止した被験者及び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 $p<0.001$）（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.2）。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投与中止の理由は有害事象のみであり、有害事象のために試験を中止した被験者の割合は、ドナネマブ群及びプラセボ群で、それぞれ 5.8%及び 2.4%（$p<0.001$）、治験薬投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 11.4%及び 3.2%（$p<0.001$）であった。

2.7.3.2.1.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ドナネマブ群及びプラセボ群に無作為化されたすべての被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は以下のとおりであった。投与群間の不均衡は認められなかった。

- 両群合計の年齢の平均値は 73.0 歳
- 女性の割合は 57.4%
- 白人の割合は 91.5%
- APOE ε4 保有者の割合は 70.5%
- スクリーニング時のアミロイド沈着の平均は 102.5 センチロイド

全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団での人口統計学的特性及び疾患特性を、それぞれ AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.3 及び Table AACI.8.4 に示す。

ベースラインでの疾患の重症度

AACI 試験は、事前に規定した以下の 2 つの被験者集団で有効性を評価した（第 2.7.3.1.1.1.1.3 項）。

- 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%

スクリーニング時の疾患病期は、約 16%が AD による MCI（MMSE スコア 27 以上）、約 84%が AD による軽度認知症（MMSE スコア 20～26）であった。

2.7.3.2.1.3　有効性の結果

AACI 試験は、主要目的並びに認知機能及び日常生活機能の低下を指標とし多重性を調整した全ての副次目的を達成した。有効性成績の要約を表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1　二重盲検投与期間での
グラフィカルアプローチによる多重性の調整を用いた検定結果（AACI 試験）

		Donanemab Versus Placebo			
	Population	LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described	% Slowing	p-Value	Significant Versus Placebo?
iADRS NCS2 analyses at Week 76	Low/medium	3.25 (0.70)	35	<.001	Yes
	Combined	2.92 (0.72)	22	<.001	Yes
CDR-SB MMRM analyses at Week 76	Low/medium	-0.67 (0.14)	36	<.001	Yes
	Combined	-0.70 (0.13)	29	<.001	Yes
ADAS-Cog13 NCS2 analyses at Week 76	Low/medium	-1.52 (0.37)	32	<.001	Yes
	Combined	-1.33 (0.39)	20	.0006	Yes
ADCS-iADL NCS2 analyses at Week 76	Low/medium	1.83 (0.47)	40	<.001	Yes
	Combined	1.70 (0.44)	28	.0001	Yes
iADRS time-PMRM analysis at Week 76	Low/medium	Delayed by 4.4 months	—	<.001	Yes
CDR-SB time-PMRM analysis at Week 76	Low/medium	Delayed by 7.5 months	—	<.001	Yes
CDR-GS TTE analyses	Low/medium	HR is 0.61	—	<.001	Yes
	Combined	HR is 0.63	—	<.0001	Yes
CDR-SB no progressor analysis at Week 52	Low/medium	Probability of DPF is 0.47 (placebo is 0.29)	—	<.00001	Yes
Amyloid Centiloid change from baseline at Week 76	Low/medium	-88.2 (1.5)	—	<.0001	Yes
	Combined	-86.4 (1.3)	—	<.0001	Yes
Amyloid clearance at Week 24	Low/medium	34.2% amyloid negative (placebo is 0.2%)	—	<.0001	Yes
	Combined	29.7% amyloid negative (placebo is 0.2%)	—	<.0001	Yes
Amyloid clearance at Week 76	Low/medium	80.1% amyloid negative (placebo is 0%)	—	<.0001	Yes
	Combined	76.4% amyloid negative (placebo is 0.3%)	—	<.0001	Yes
P-tau217 change from baseline to Week 24	Low/medium	-0.19 (0.01)	—	<.0001	Yes
	Combined	-0.16 (0.01)	—	<.0001	Yes
P-tau217 change from baseline to Week 76	Low/medium	-0.25 (0.01)	—	<.0001	Yes
	Combined	-0.22 (0.01)	—	<.0001	Yes
Tau frontal SUVr change from baseline to Week 76	Low/medium	0.0002	—	.9684	No

Abbreviations: AACI-PC = placebo-controlled period of Study AACI; ADAS-Cog$_{13}$ = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-GS = Clinical Dementia Rating Scale – Global Score; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; DPF = disease progression free; HR = hazard ratio; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; PMRM = progression model with

repeat measures; NCS2 = natural cubic spline model with 2 degrees of freedom; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; PC = placebo-controlled; P-tau217 = tau phosphorylated at threonine 217; SE = standard error; SUVr = standard uptake value ratio; TTE = time-to-event.

2.7.3.2.1.3.1 主要な臨床成績

2.7.3.2.1.3.1.1 主要評価項目

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 週時の変化量を指標とした評価で、2 つの主要解析対象集団（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はプラセボと比較して臨床的進行を統計学的に有意に抑制し、主要目的を達成した（表 2.7.3.2-2）。

- 全体集団：臨床的進行を 22.3%抑制（p<0.001）
- タウ蓄積が軽度から中等度の集団：臨床的進行を 35.1%抑制（p<0.001）

iADRS の結果では、ドナネマブはいずれの集団でも臨床的に意味のある変化を示し、複数の統計モデル（第 2.7.3.2.1.3.1.3 項）を通じて一貫していた。

表 2.7.3.2-2 ドナネマブの有効性の要約：投与 76 週時の主な臨床的評価項目の主要な解析結果（AACI 試験）

Clinical Endpoint	Low/Medium Tau Population			Combined Population		
	Donanemab N = 588	Placebo N = 594	Location of Figure in AACI CSR	Donanemab N = 860	Placebo N = 876	Location of Figure in AACI CSR
Primary Endpoint						
iADRS[a]						
Mean baseline	105.92	105.95	Figure AACI.5.1	104.55	103.82	Figure AACI.5.2
Change from baseline	-6.02	-9.27		-10.19	-13.11	
Difference from placebo (%)	3.25 (35%) p <.001	—		2.92 (22%) p <.001	—	
Major Secondary Endpoint						
CDR-SB[b]						
Mean baseline	3.72	3.64	Figure AACI.5.3	3.92	3.89	Figure AACI.5.4
Change from baseline	1.20	1.88		1.72	2.42	
Difference from placebo (%)	-0.67 (36%) p <.001	—		-0.70 (29%) p <.001	—	
ADAS-Cog_{13}[a]						
Mean baseline	27.41	27.60	Figure AACI.5.7	28.53	29.16	Figure AACI.5.8
Change from baseline	3.17	4.69		5.46	6.79	
Difference from placebo (%)	-1.52 (32%) p <.001	—		-1.33 (20%) p <.001	—	
ADCS-iADL[a]						
Mean baseline	48.20	48.56	Figure AACI.5.9	47.96	47.98	Figure AACI.5.10
Change from baseline	-2.76	-4.59		-4.42	-6.13	
Difference from placebo (%)	1.83 (40%) p <.001	—		1.70 (28%) p <.001	—	

Abbreviations: ADAS-Cog_{13} = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive Subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; MMRM = mixed model for repeated measures.

[a] Assessed using NCS2 analysis.

[b] Assessed using MMRM analysis.

Sources: AACI CSR, Table AACI.5.2, Table AACI.5.3, Table AACI.5.6, Table AACI.5.7, Table AACI.5.8, Table AACI.5.9, Table AACI.5.10, Table AACI.5.11.

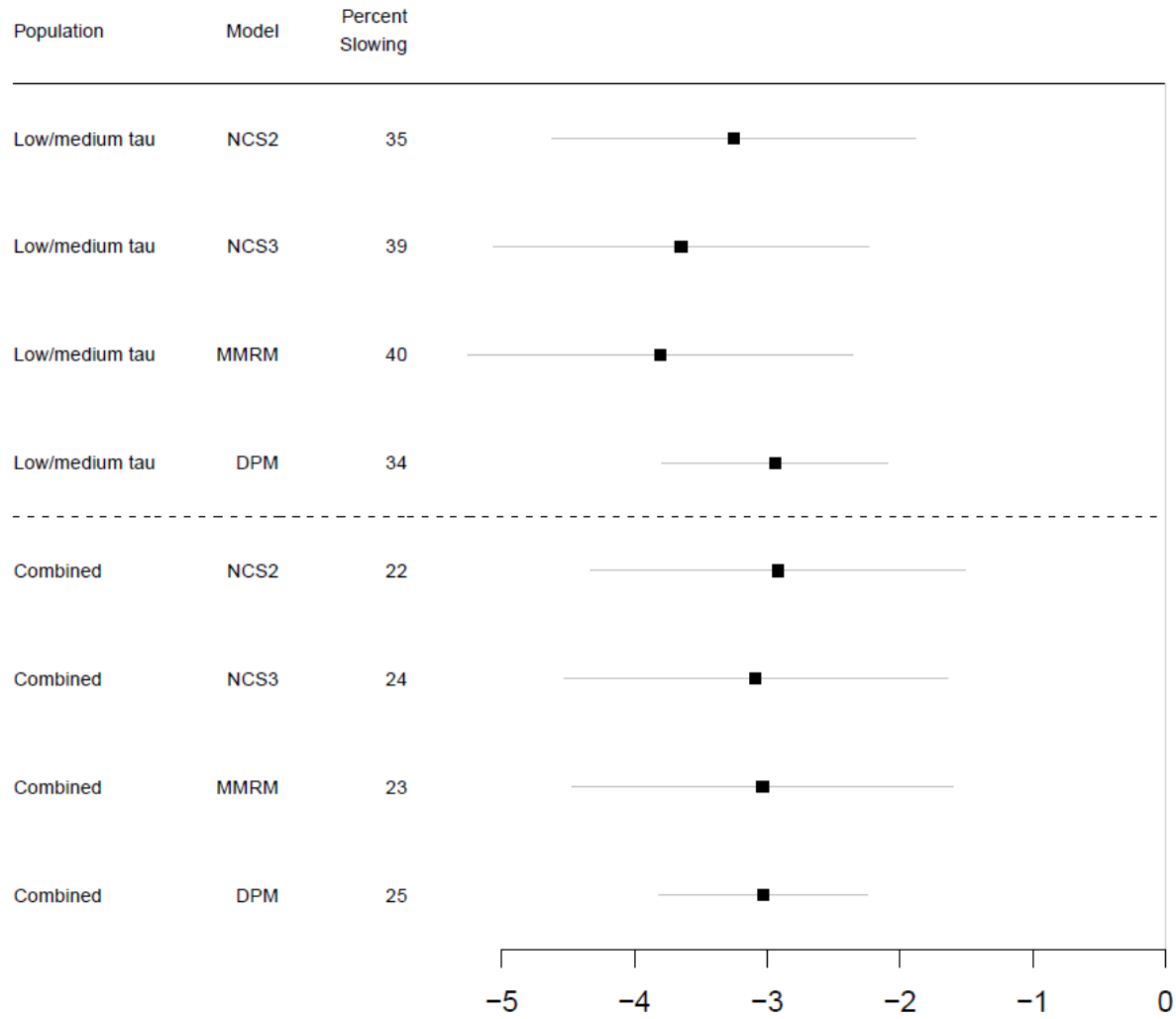
2.7.3.2.1.3.1.2 副次評価項目

認知機能及び日常生活機能の低下を評価する CDR-SB、ADAS-Cog$_{13}$、及び ADCS-iADL を含むすべての副次評価項目で、いずれの集団でも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（表 2.7.3.2-2）、複数の統計モデルを通じて一貫していた。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。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。これらの結果から、AD 病理が進行していない被験者は、疾患過程の早い段階から治療を開始することで、より多くのベネフィットが得られることが示唆された。

2.7.3.2.1.3.1.3 統計モデル間の結果の一貫性

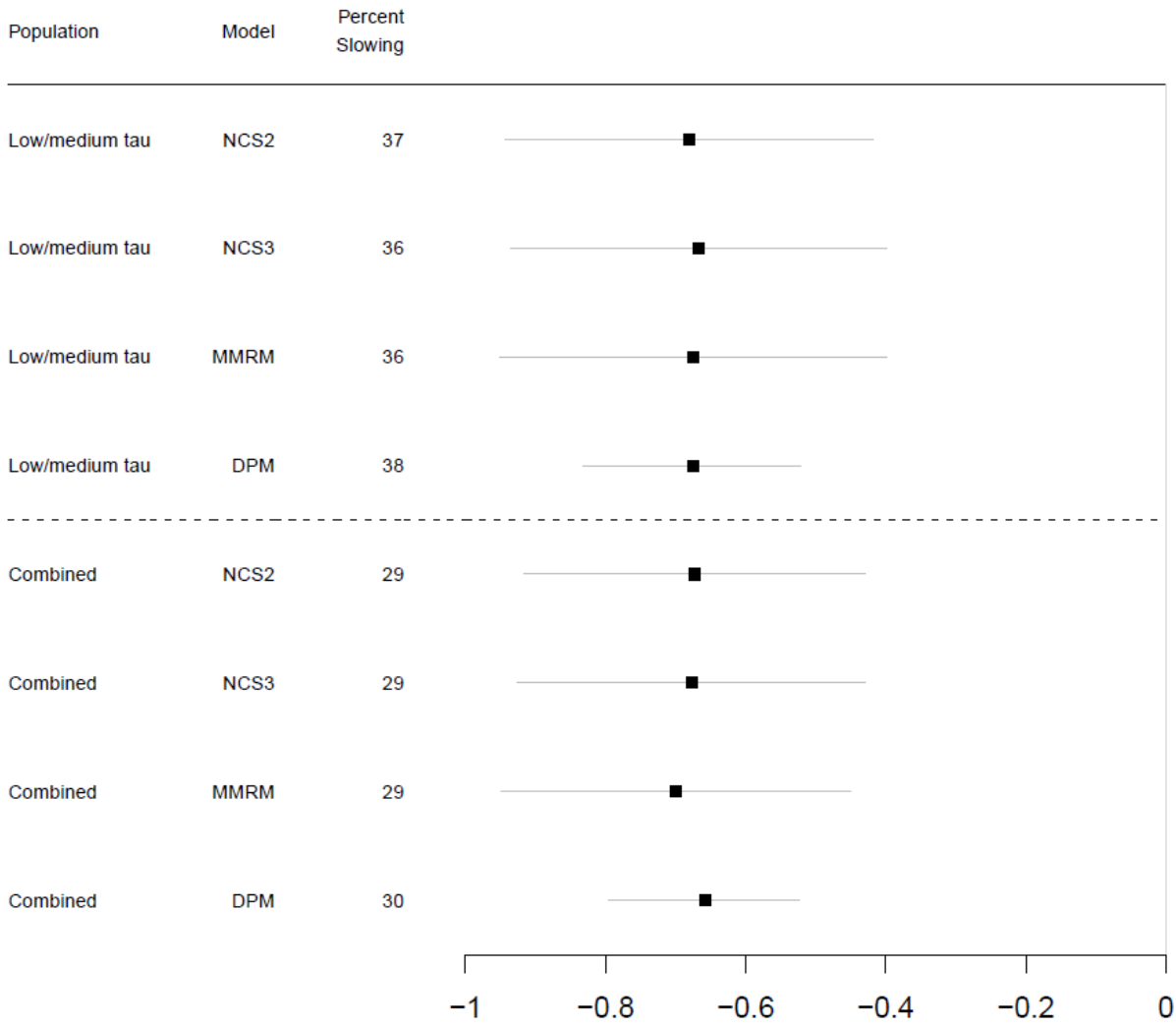
iADRS 及び CDR-SB に対する複数の統計モデルを用いた結果の一貫性を示すフォレストプロットをそれぞれ図 2.7.3.2-1 及び図 2.7.3.2-2 に示す。また、各評価項目の統計モデル別の解析結果を AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）に以下のとおり示す。

Analysis	iADRS	CDR-SB
Low/medium Tau Population		
NCS2	Table AACI.5.2	Table AACI.5.4
MMRM	Table AACI.8.74	Table AACI.5.6
DPM	Table AACI.8.76	Table AACI.8.92
NCS3	Table AACI.8.78	Table AACI.8.94
Combined Population		
NCS2	Table AACI.5.3	Table AACI.5.5
MMRM	Table AACI.8.75	Table AACI.5.7
DPM	Table AACI.8.77	Table AACI.8.93
NCS3	Table AACI.8.79	Table AACI.8.95



Abbreviations: DPM = disease progression model; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MMRM = mixed model for repeated measures; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; NCS3 = natural cubic spline with 3 degrees of freedom.
Note: NCS2, NCS3 and MMRM analysis evaluated LS mean change and 95% confidence interval. DPM analysis evaluated mean change and 95% credible interval.

図 2.7.3.2-1　統計モデル別の iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時の変化量の投与群間差（全体集団及び軽度から中等度のタウ蓄積の集団）（AACI 試験）



Abbreviations: CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; DPM = disease progression model; MMRM = mixed model for repeated measures; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; NCS3 = natural cubic spline with 3 degrees of freedom.
Note: NCS2, NCS3 and MMRM analysis evaluated LS mean change and 95% confidence interval. DPM analysis evaluated mean change and 95% credible interval.

図 2.7.3.2-2　統計モデル別の CDR-SB スコアのベースラインから投与 76 週時の変化量の投与群間差（全体集団及び軽度から中等度のタウ蓄積の集団）（AACI 試験）

2.7.3.2.1.3.2　バイオマーカー

ドナネマブ投与によって PET 検査及び血漿中バイオマーカー測定などで示される複数の疾患病理学的なバイオマーカーに変化が認められた。

2.7.3.2.1.3.2.1　アミロイド PET 検査でのベースラインからの変化量

アミロイド PET 検査により評価した脳内アミロイドプラーク沈着（センチロイド法）のベースラインから投与 76 週時の減少量は、いずれの集団でも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。投与 76 週時の変化量の最小二乗平均値の投与群間の差 ± 標準誤差（SE）は、全体集団では−86.4 ± 1.3（p<0.0001）（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］

Table AACI.8.45）、タウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団では−88.2 ± 1.5（p<0.0001）（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.44）であった。

2.7.3.2.1.3.2.2 血漿中 P-tau217

対数変換した血漿中バイオマーカーである P-tau 217 のベースラインから投与 24 及び 76 週時の減少量は、いずれの集団でも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（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.5.18）。投与 24 及び 76 週時の変化量の最小二乗平均値の投与群間の差 ± 標準誤差（SE）は、全体集団でそれぞれ−0.16 ± 0.010 及び − 0.22 ± 0.012（いずれも p<0.0001）であった。タウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団ではそれぞれ−0.19 ± 0.011 及び−0.25 ± 0.014（いずれも p<0.0001）であり、全体集団の結果と一貫していた。

2.7.3.2.1.3.2.3 グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）

全体集団で、血漿中 GFAP は投与 24 週及び 76 週時にドナネマブ群で減少、プラセボ群で増加し（p<0.001）、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差が認められた。タウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団でも投与 24 及び 76 週時に全体集団と一貫した結果が得られた（p<0.001）（表 2.7.3.2-3）。

表 2.7.3.2-3 常用対数変換した GFAP のベースラインからの変化量（AACI 試験）

Population Time Point	Treatment	n	LS Mean Change (SE)	LY versus Placebo		
				LS Mean Change Difference (SE)	95% CI	P-value
Low/Medium Tau Population						
Week 24	Placebo	532	0.02 (0.006)	–	–	–
	LY	488	-0.07 (0.006)	-0.09 (0.008)	-0.10, -0.07	<.001
Week 76	Placebo	451	0.04 (0.006)	–	–	–
	LY	417	-0.10 (0.007)	-0.14 (0.009)	-0.16, -0.12	<.001
Combined Population						
Week 24	Placebo	772	0.03 (0.005)	–	–	–
	LY	717	-0.05 (0.005)	-0.08 (0.007)	-0.10, -0.07	<.001
Week 76	Placebo	653	0.05 (0.005)	–	–	–
	LY	592	-0.09 (0.006)	-0.14 (0.008)	-0.15, -0.12	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; GFAP = glial fibrillary acidic protein; LS = least squares;
LY = donanemab; n = number of participants at each visit with nonmissing values; SE = standard error.
Source: Table AACI.8.60 ; Table AACI.8.61

2.7.3.2.1.3.3 ドナネマブ投与完了を支持する臨床成績

2.7.3.2.1.3.3.1 アミロイド PET 検査の基準に基づく投与完了

ドナネマブ群の被験者は、投与 24、52、及び 76 週時に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（表 2.7.3.2-4）。アミロイドプラークが減少していること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。いずれの集団でも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　プラセボ切り替え基準を満た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)	20.3 (106/521[a])	51.9 (241/464[a])	73.5 (321/437[a])
Combined Population, % (n/N)	17.1 (130/761[a])	46.6 (313/672[a])	69.2 (429/620[a])

Abbreviations: n = number of participants in the specified category; N = number of participants in the population.
a　Included participants from unscheduled visits at each time point.
Source: AACI CSR, Table AACI.5.16.

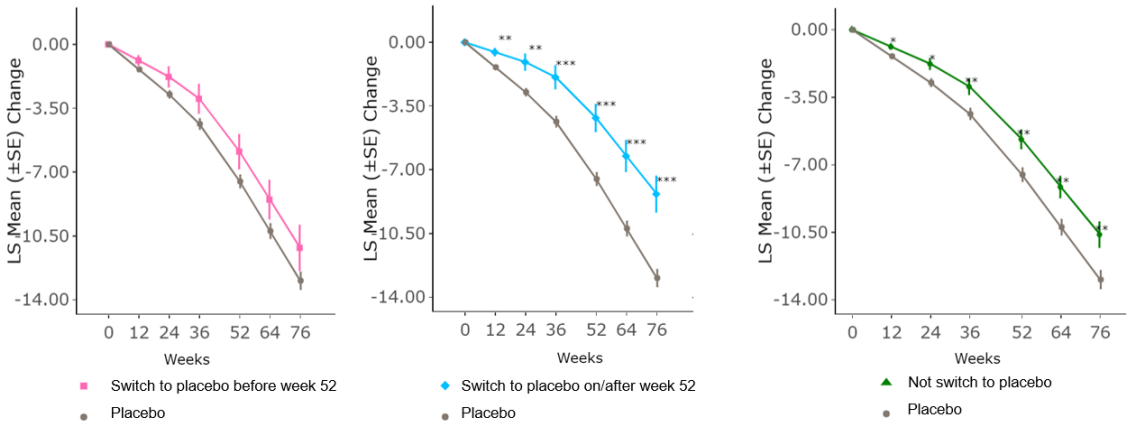
2.7.3.2.1.3.3.1.1　ドナネマブ投与完了後の有効性の評価

アミロイド PET 検査の基準に基づき投与完了した被験者を対象に、投与完了後の有効性評価項目の推移を評価した。

iADRS 及び CDR-SB スコアのベースラインからの変化量を指標とした評価で、全体集団のドナネマブ群でプラセボ切り替え基準を満たし、投与 52 週時より前、又は 52 週時以降にプラセボ投与に切り替えた集団で、76 週時までおおむね臨床的進行の抑制が継続すると推測された（図 2.7.3.2-3 及び図 2.7.3.2-4）。

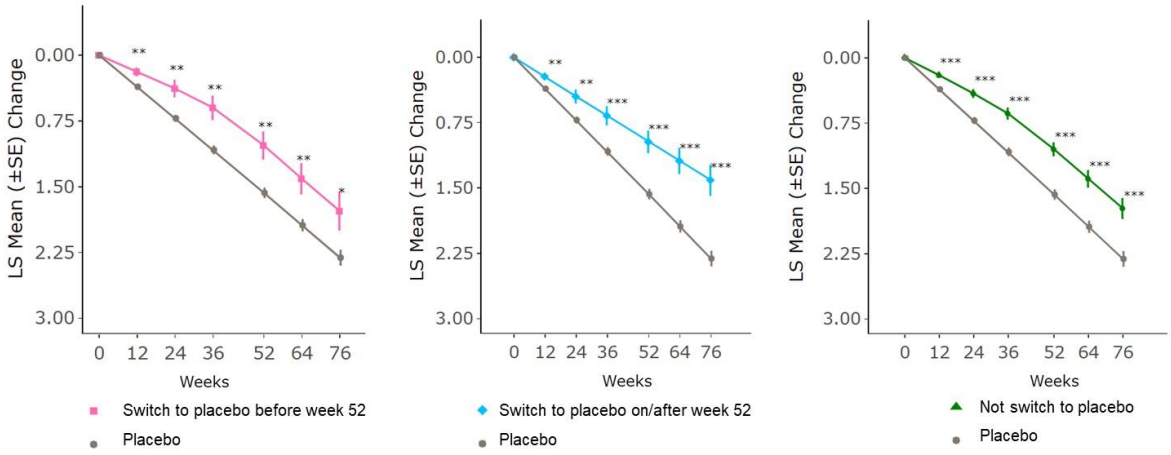
GFAP 及び P-tau217 のベースラインからの投与 76 週時までの変化量は、全体集団のドナネマブ群でプラセボ切り替え基準を満たし、投与 52 週時より前、又は 52 週時以降にプラセボ投与に切り替えた集団で、76 週時まで大きく減少した状態が維持されていた。

Combined Population	
iADRS	Table APP.2.7.3.6.1.121
CDR-SB	Table APP.2.7.3.6.1.122
p-tau 217	Table APP.2.7.3.6.1.123
GFAP	Table APP.2.7.3.6.1.124



Abbreviations: LS = least squares; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; SE = standard error.
*: 0.01 ≤ p-value < 0.05; **: 0.001≤ p-value < 0.01; ***: p-value < 0.001.
Placebo dispense among donanemab arm was based on drug dispense records.

図 2.7.3.2-3　52 週より前、52 週時以降に基準を満たしプラセボ投与に切り替えた集団、及び 76 週時までにプラセボ投与への切り替えを実施しなかった集団での iADRS スコアのベースラインからの変化量（NCS2）（全体集団）（AACI 試験）



Abbreviations: LS = least squares; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; SE = standard error.
*: 0.01 ≤ p-value < 0.05; **: 0.001≤ p-value < 0.01; ***: p-value < 0.001.
Placebo dispense among donanemab arm was based on drug dispense records.

図 2.7.3.2-4　52 週より前、52 週時以降に基準を満たしプラセボ投与に切り替えた集団、及び 76 週時までにプラセボ投与への切り替えを実施しなかった集団での CDR-SB スコアのベースラインからの変化量（NCS2）（全体集団）（AACI 試験）

2.7.3.2.1.3.3.2　　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、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。アミロイドプラーククリアランスは、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、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。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 2.7.3.2-5）。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 2.7.3.2-5　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）

	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 specified category; N = number of participants in the population; 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.

2.7.3.2.1.3.3.3　　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

AACI 試験で投与 24 週時に視覚読影でのアミロイド陰性に相当するアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者での有効性を評価した。投与 24 週時は実臨床で投与完了をする可能性

がある最も早いタイミングである。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での部分集団解析の結果は第 2.7.3.2.1.3.5.6 項に示す。

2.7.3.2.1.3.4　　他の重要な臨床成績

2.7.3.2.1.3.4.1　　時間に基づく解析

AACI 試験でのドナネマブによる疾患進行遅延時間を評価するため、以下の時間に基づく解析を実施した。

- 疾患進行の遅延時間
- 臨床的悪化までの時間
- 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

本項で示す時間に基づく解析の一部は多重性調整項目に含めた（図 2.7.3.1-1）。

疾患進行の遅延時間

Time-PMRM を用いて、タウ蓄積が軽度から中等度の集団でのプラセボ群と比較したドナネマブ群での疾患進行の遅延時間を推定した（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.5.14 及び Figure AACI.5.14）。ドナネマブ群での投与 76 週時の疾患進行の遅延期間は以下のとおりであった。

- iADRS のベースラインからの変化量を指標とした比例性を仮定しない Time-PMRM でドナネマブ群ではプラセボ群と比較して 24.9%の疾患進行の遅延が認められ（p<0.001）、疾患進行の遅延時間は 4.4 ヵ月であった。
- CDR-SB のベースラインからの変化量を指標とした比例性を仮定した Time-PMRM でドナネマブ群ではプラセボ群と比較して 42.9%の疾患進行の遅延が認められ（p<0.001）、疾患進行の遅延時間は 7.5 ヵ月であった。

臨床的悪化までの時間

CDR-GS に対する time-to-event 解析

次の段階への疾患進行リスクの低下に対するドナネマブの効果を、CDR-GS を用いて評価した。連続する 2 回の来院時の CDR-GS スコアのベースラインからの上昇をイベントとした評価で、ドナネマブは次の段階への疾患進行リスクの統計学的に有意な低下が認められた。プラセボと比較してドナネマブは投与 76 週時までの次の段階への疾患進行を、全体集団で 37%（HR：0.63、95% CI：0.51～0.77、p<0.0001）、タウ蓄積が軽度から中等度の集団で 39%（HR：0.61、95% CI：0.47～0.80、p<0.001）抑制し、被験者集団間で一貫していた（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.36、Table AACI.8.37、Figure AACI.8.1 及び Figure AACI.8.2）。

CDR-SB 及びiADRS

ドナネマブ群の被験者では、以下に示す通りいずれの集団でも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 を指標とした疾患進行リスクを、全体集団で 38%（HR：0.62、p<0.001）、タウ蓄積が軽度から中等度の集団で 40%（HR：0.60、p<0.001）抑制し、いずれの集団でも同程度の抑制が認められた（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）。
- iADRS を指標とした疾患進行リスクを、全体集団で 30%（HR：0.70、p<0.001）、タウ蓄積が軽度から中等度の集団で 36%（HR：0.64、p<0.001）抑制し、被験者集団間で一貫していた（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）。

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

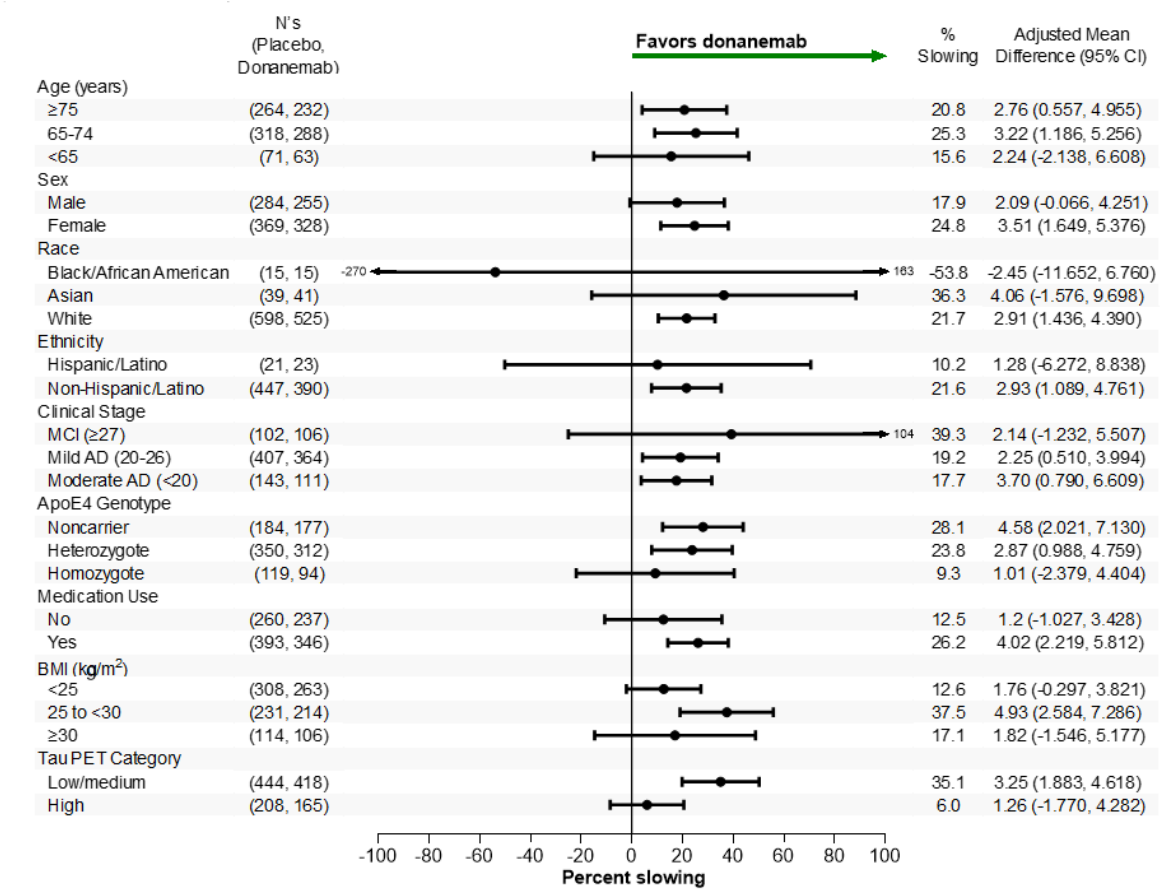
ドナネマブ治療によるベネフィットの更なる評価のため投与後 1 年の時点での非進行を評価した。ベースライン後の各来院時の CDR-SB スコアのベースラインからの変化量が 0 以下の場合、非進行と分類した。タウ蓄積が軽度から中等度の集団を対象とした解析を、多重性調整項目に含めた。1 年後のドナネマブ群の非進行の確率の推定値は 47%であり、プラセボ群（29%）との間に統計学的な有意差が認められた（p<0.00001、AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.42）。

2.7.3.2.1.3.5　部分集団解析

ベースラインでの人口統計学的特性及び他の疾患特性を通じた治療効果の一貫性を評価するため、iADRS（図 2.7.3.2-5）、CDR-SB（図 2.7.3.2-6）、ADCS-iADL、ADAS-Cog_{13}、及び MMSE に関する部分集団解析を実施した。

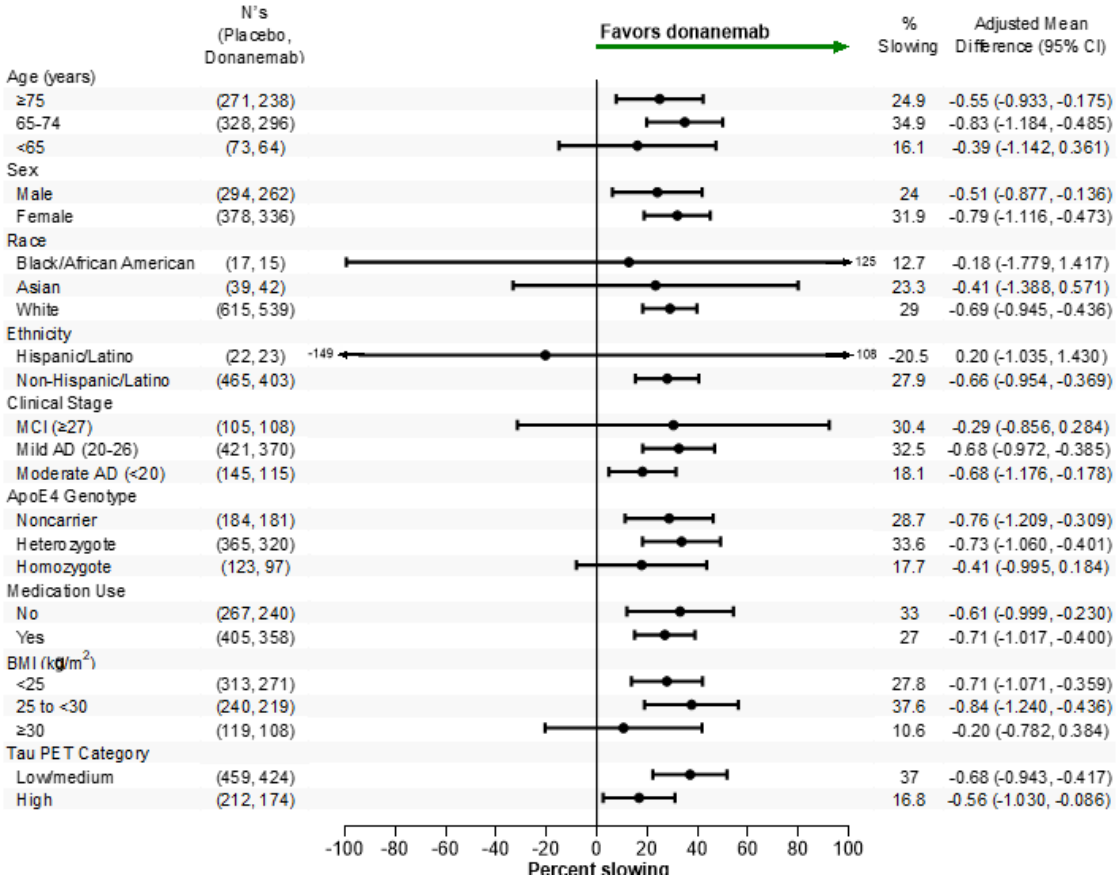
様々な統計モデル及び仮定を用いて、スクリーニング期間又はベースラインの人口統計学的特性及び他の疾患特性、APOE ε4 保有状況、併用薬、臨床病期、並びにタウ蓄積、及びアミロイドプラーク沈着に基づく治療効果の部分集団解析を実施した。

解析を実施したすべての部分集団でおおむねドナネマブ治療のベネフィットが示された。



Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; APOE 4 = apolipoprotein subtype E allele 4; BMI = =body mass index; CI = confidence interval; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MCI = mild cognitive impairment; N= number of participants; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; PET = positron emission tomography.

図 2.7.3.2-5　NCS2 モデルを用いた iADRS の部分集団解析のフォレストプロット（AACI 試験二重盲検投与期）



Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; APOE 4= apolipoprotein subtype E allele 4; BMI = body mass index; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CI = confidence interval; MCI = mild cognitive impairment; N= number of participants; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; PET = positron emission tomography.
Note: High tau participants were from Study AACI only, as Study AACG did not include these participants.

図 2.7.3.2-6　NCS2 モデルを用いた CDR-SB の部分集団解析のフォレストプロット
（AACI 試験二重盲検投与期）

2.7.3.2.1.3.5.1　人口統計学的特性に基づく部分集団解析

人口統計学的特性に基づく部分集団因子として、年齢、性別、人種、民族、及び BMI を検討した。一部の部分集団でサンプルサイズが小さいため、ばらつきが大きい、又は効果が小さかったものの、おおむね部分集団間で一貫した有効性が示された。

人口統計学的特性に基づく部分集団解析の評価項目別の結果は下記の項に示した。

Subgroups	Population	AACI CSR（第 5.3.5.1.2 項）		第 2.7.3.6 項		
		iADRS	CDR-SB	iADL	ADAS-Cog$_{13}$	MMSE
Age Group	Low/medium	Table AACI.8.114	Table AACI.8.124	Table APP.2.7.3.6.1.3	Table APP.2.7.3.6.1.23	Table APP.2.7.3.6.1.43
	Combined	Table AACI.8.115	Table AACI.8.125	Table APP.2.7.3.6.1.4	Table APP.2.7.3.6.1.24	Table APP.2.7.3.6.1.44
Sex	Low/medium	Table AACI.8.116	Table AACI.8.126	Table APP.2.7.3.6.1.5	Table APP.2.7.3.6.1.25	Table APP.2.7.3.6.1.45
	Combined	Table AACI.8.117	Table AACI.8.127	Table APP.2.7.3.6.1.6	Table APP.2.7.3.6.1.26	Table APP.2.7.3.6.1.46
Race	Low/medium	Table AACI.8.118	Table AACI.8.128	Table APP.2.7.3.6.1.7	Table APP.2.7.3.6.1.27	Table APP.2.7.3.6.1.47
	Combined	Table AACI.8.119	Table AACI.8.129	Table APP.2.7.3.6.1.8	Table APP.2.7.3.6.1.28	Table APP.2.7.3.6.1.48
Ethnicity	Low/medium	Table AACI.8.120	Table AACI.8.130	Table APP.2.7.3.6.1.9	Table APP.2.7.3.6.1.29	Table APP.2.7.3.6.1.49
	Combined	Table AACI.8.121	Table AACI.8.131	Table APP.2.7.3.6.1.10	Table APP.2.7.3.6.1.30	Table APP.2.7.3.6.1.50
BMI	Low/medium	Table AACI.8.122	Table AACI.8.132	Table APP.2.7.3.6.1.11	Table APP.2.7.3.6.1.31	Table APP.2.7.3.6.1.51
	Combined	Table AACI.8.123	Table AACI.8.133	Table APP.2.7.3.6.1.12	Table APP.2.7.3.6.1.32	Table APP.2.7.3.6.1.52

2.7.3.2.1.3.5.2 APOE ε4 保有状況

AACI 試験ではドナネマブ投与によって、APOE ε4 保有者及び非保有者のいずれの集団でも臨床的有効性の評価項目を通じて疾患進行を抑制した。

APOE ε4 保有者を、さらに APOE ε4 遺伝子型によってヘテロ接合保有者集団（ε2/ε4、ε3/ε4）及びホモ接合保有者集団（ε4/ε4）に分類し、非保有者集団（ε3/ε3、ε2/ε2、ε3/ε2）とともに APOE ε4 遺伝子型による部分集団解析を実施した。ヘテロ接合保有者集団及びホモ接合保有者集団のいずれでも疾患進行の抑制が認められた。

Subgroups	Population	AACI CSR（第 5.3.5.1.2 項）		第 2.7.3.6 項		
		iADRS	CDR-SB	iADL	ADAS-Cog$_{13}$	MMSE
APOE4 Carrier Status	Low/medium	Table AACI.8.138	Table AACI.8.148	Table APP.2.7.3.6.1.17	Table APP.2.7.3.6.1.37	Table APP.2.7.3.6.1.57
	Combined	Table AACI.8.139	Table AACI.8.149	Table APP.2.7.3.6.1.18	Table APP.2.7.3.6.1.38	Table APP.2.7.3.6.1.58
Number of ε4 alleles	Low/medium	Table AACI.8.140	Table AACI.8.150	Table APP.2.7.3.6.1.19	Table APP.2.7.3.6.1.39	Table APP.2.7.3.6.1.59
	Combined	Table AACI.8.141	Table AACI.8.151	Table APP.2.7.3.6.1.20	Table APP.2.7.3.6.1.40	Table APP.2.7.3.6.1.60

同様の部分集団解析を Pooled Subgroup Analysis Set（AACI 及び AACG 試験）を用いて実施した。Pooled Subgroup Analysis Set での部分集団解析の結果は AACI 試験と同様であった（2.7.3.3.3 項）。

2.7.3.2.1.3.5.3 AChEI／メマンチンの使用

AD の進行に伴って一般的に AChEI／メマンチンの使用が多くなるため、ベースラインの疾患特性として AChEI／メマンチンの使用（有、無）に基づく部分集団解析を実施した。その結果、AChEI／メマンチンの使用の有無に関わらず一貫した有効性が認められた。

Subgroups	Population	AACI CSR（第 5.3.5.1.2 項）		第 2.7.3.6 項		
		iADRS	CDR-SB	iADL	ADAS-Cog$_{13}$	MMSE
AChEI/ Memantine Use	Low/medium	Table AACI.8.134	Table AACI.8.144	Table APP.2.7.3.6.1.13	Table APP.2.7.3.6.1.33	Table APP.2.7.3.6.1.53
	Combined	Table AACI.8.135	Table AACI.8.145	Table APP.2.7.3.6.1.14	Table APP.2.7.3.6.1.34	Table APP.2.7.3.6.1.54

2.7.3.2.1.3.5.4 MMSE に基づく臨床病期

早期 AD は、AD による MCI 及び AD による軽度認知症の 2 つの臨床病期の組み合わせである。AD の病期について、MMSE スコアが 20～26 の被験者は軽度認知症、MMSE スコアが 27 以上の被験者は MCI とみなした（第 2.7.3.1.1.1.1.1 項）。

スクリーニング時またはベースライン時の MMSE スコアを用いた MMSE カテゴリに関わらず、いずれの臨床病期の被験者でもドナネマブの有効性が認められた。

- スクリーニング時の MMSE スコアを用いたカテゴリによる部分集団解析の結果は AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）又は第 2.7.3.6 項に示す。

Subgroups	Population	AACI CSR（第 5.3.5.1.2 項）		第 2.7.3.6 項		
		iADRS	CDR-SB	iADL	ADAS-Cog$_{13}$	MMSE
Clinical staging at screening (MCI or mild AD)	Low/medium	Table AACI.8.142	Table AACI.8.152	Table APP.2.7.3.6.1.21	Table APP.2.7.3.6.1.41	Table APP.2.7.3.6.1.61
	Combined	Table AACI.8.143	Table AACI.8.153	Table APP.2.7.3.6.1.22	Table APP.2.7.3.6.1.42	Table APP.2.7.3.6.1.62

- ベースライン時の MMSE スコアを用いたカテゴリによる部分集団解析の結果は AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

Subgroups	Population	iADRS	CDR-SB
Clinical staging at baseline (MCI or mild AD)	Low/medium	Table AACI.8.154	Table AACI.8.156
	Combined	Table AACI.8.155	Table AACI.8.157

AACI 試験での最も臨床病期が早い集団での有効性を評価するため、MMSE スコアが 27 以上かつタウ蓄積が軽度から中等度の集団を対象に部分集団解析を実施した。その結果、ベースラインの臨床病期が早い MCI の被験者でより大きな有効性が認められた。

なお、AACI 試験統計解析計画書第 3 版（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Appendix 13）で MMSE スコアが 27 以上かつタウ蓄積が軽度から中等度の集団の基準として、「スクリーニング時」の MMSE スコアを用いるとされているが、「ベースライン時の最後のデータ」の誤りである。

Subgroups	iADRS	CDR-SB
Low/medium and MMSE score ≥27 at baseline	Table APP.2.7.3.6.1.1	Table APP.2.7.3.6.1.2

同様の部分集団解析を Pooled Subgroup Analysis Set（AACI 及び AACG 試験）を用いて実施した。Pooled Subgroup Analysis Set での MMSE に基づく臨床病期別の部分集団解析の結果は AACI 試験と同様であった（第 2.7.3.3.3 項）。

2.7.3.2.1.3.5.5　　タウ病理

AD の早期の病理として、脳内タウ蓄積が含まれる。AACI 試験では組み入れられた早期 AD 患者をベースラインの脳内タウ蓄積量により分類し、治療効果に及ぼす疾患病理の影響を評価した。タウ蓄積量が多い集団では、AD の病理がより進行しているため治療がより困難であることが想定される。タウ蓄積量は幅広い定量値で示されるため、ドナネマブ投与のベネフィットを評価する一つの方法としてタウ蓄積量によって被験者を 3 分割して有効性を評価した。結果は AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）又は第 2.7.3.6 項の以下の各表に示す。

Subgroups	Population	AACI CSR		第 2.7.3.6 項		
		iADRS	CDR-SB	iADL	ADAS-Cog$_{13}$	MMSE
Tau Tercile	Low/medium	Table AACI.8.136	Table AACI.8.146	Table APP.2.7.3.6.1.15	Table APP.2.7.3.6.1.35	Table APP.2.7.3.6.1.55

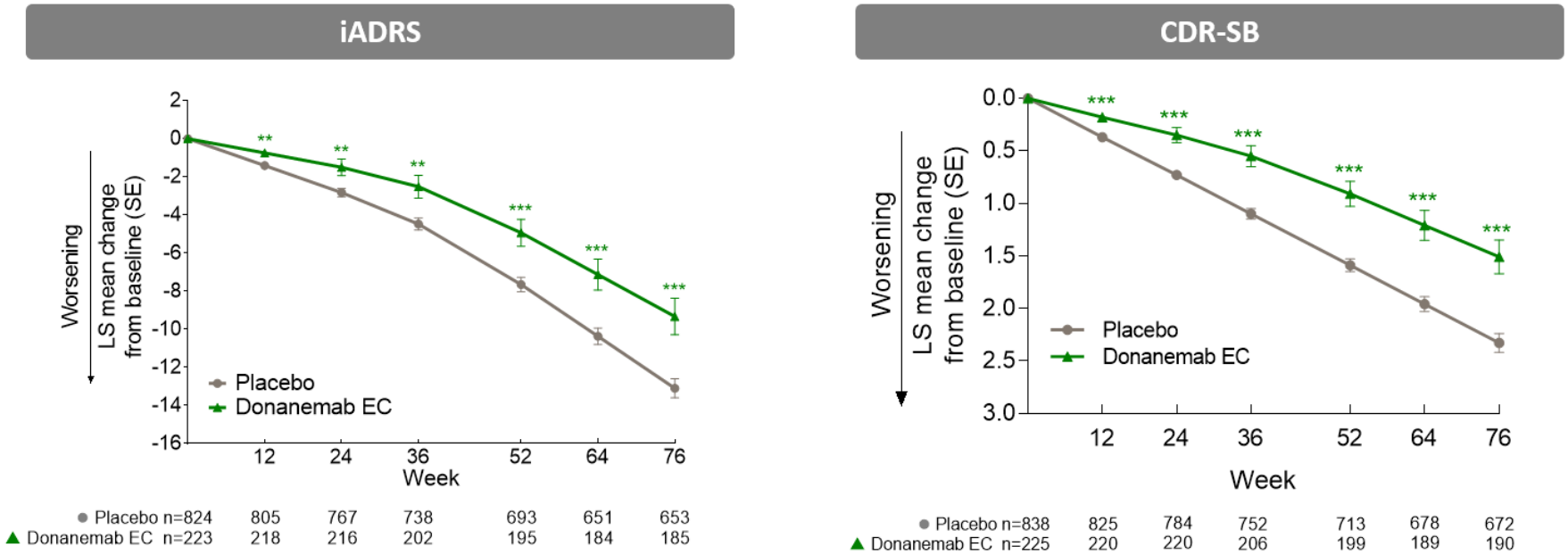
	Combined	Table AACI.8.137	Table AACI.8.147	Table APP.2.7.3.6.1.16	Table APP.2.7.3.6.1.36	Table APP.2.7.3.6.1.56

また、タウ蓄積が高度の部分集団での有効性の解析結果は、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 5.6.2 項に示す。

タウ蓄積が高度の集団での部分集団解析又はタウ蓄積量によって 3 分割したうちの最も蓄積量が多い集団での部分集団解析のいずれでも、ドナネマブの治療効果が認められた。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係なく、すべての被験者集団で認められた。

2.7.3.2.1.3.5.6　　早期のアミロイドプラーククリアランス

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（24.1 センチロイド未満）を達成した被験者では、iADRS 及び CDR-SB の変化量は投与 12 週時からプラセボ群との間に差異が確認され、投与 76 週時に統計学的に有意な疾患進行の抑制が認められた（図 2.7.3.2-7、AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.111）。タウ蓄積が軽度から中等度の集団でも同様の結果が認められた（Table AACI.8.110）。



Abbreviations: AChEI = acetylcholinesterase inhibitor; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CI = confidence interval; CL = Centiloid; EC = early clearance; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS mean = least squares mean; n = number of participants; SE = standard error.
***p <.001, **p <.01.
Note 1: EC = Amyloid early clearance (<24.1 CL at Week 24)
Note 2: LS mean change from baseline, SE, 95% CI, and p-values are derived using natural cubic spline model with 2 degrees of freedom. The model was adjusted for basis expansion terms (2 terms), basis expansion term-by-treatment interaction, and covariates for age at baseline, pooled investigator, baseline tau category, and baseline AChEI/memantine use.

図 2.7.3.2-7　全体集団のプラセボ群及び投与 24 週時にアミロイドプラーククリアランスを達成したドナネマブ群での iADRS 及び CDR-SB のベースラインからの変化量（AACI 試験）

2.7.3.2.1.3.5.7　　部分集団解析の結論

臨床病期に基づく部分集団解析の結果から、病理学的及び臨床的な疾患病期の早期に治療をすることにより、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が示唆された。さらに、AD 病期が早期である集団でより大きな疾患進行の抑制が認められたが、ドナネマブの治療効果はタウ蓄積量にかかわらず認められた。

2.7.3.2.2　　第 2 相 AACG 試験

AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の ADCS-iADL スコアに間違いが見つかったため、それを修正するとともに iADRS 及び ADCS-ADL スコアに反映した。このデータ修正は AACG 試験の結論に影響することはなかった。また、第 2.7.6 項、第 2.7.3 項及び第 2.5 項で示すすべての AACG 試験の結果に反映されており、併合データベースのデータセットにも反映されている。

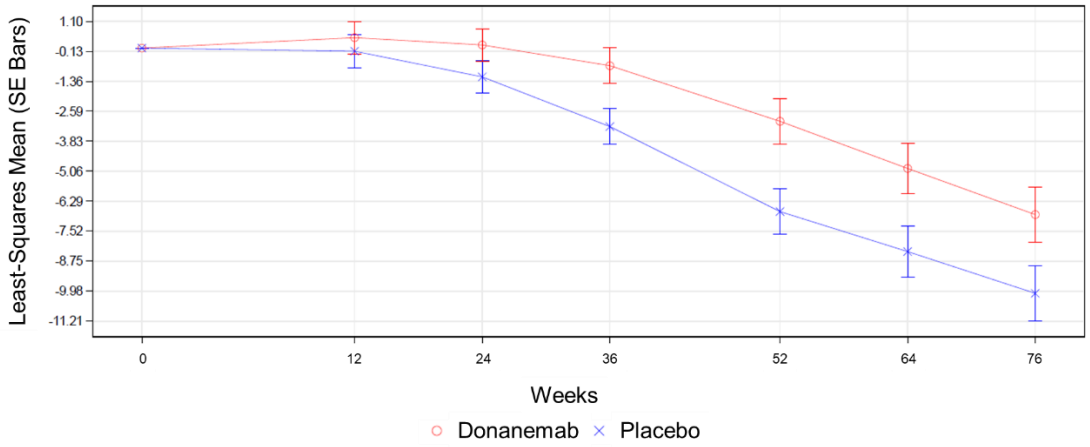
データ修正の詳細は AACG 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.1 項］04 Body（Erratum）に示す。

2.7.3.2.2.1　　有効性の結果

本項では AACG 試験の有効性の結果を示す。被験者の内訳は第 2.7.6.4.2.1 項、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.4.2.2 項に示した。

主要評価項目

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、ドナネマブ投与はプラセボ投与と比較して疾患進行を 32%抑制した（p=0.04）（AACG 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.1 項］Erratum document Table E-AACG.1.2）。



Abbreviations: iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Source: Erratum document Table E-AACG.1.2.

図 2.7.3.2-8　iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時の変化量の最小二乗平均値（MMRM）（AACG 試験）

副次評価項目

- ADAS-Cog$_{13}$ 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

ナネマブ投与はプラセボ投与と比較して疾患進行を 39%抑制した（p=0.04）。

- CDR-SB スコア、ADCS-iADL、及び MMSE 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、ドナネマブ投与はプラセボ投与と比較して疾患進行をそれぞれ 23%、24%、及び 21%抑制したが、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.14、p=0.22、及び p=0.23）。
- アミロイド PET 検査により評価した脳内アミロイドプラーク沈着のベースラインからの減少量は、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。
  - アミロイド PET 検査の初回評価時点である投与 24 週時で、ドナネマブ群の脳内アミロイドプラーク沈着は統計学的に有意に減少した（p<0.001）。
  - ドナネマブ群の 68%は、投与 76 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。
  - プラセボ群では、最終評価時点で脳内アミロイドプラーク沈着がわずかに増加した。

有効性成績の詳細は AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験間での有効性の一貫性を評価するために、第 3 相 AACI 試験と第 2 相 AACG 試験の有効性の結果を第 2.7.3.3.1 項及び第 2.7.3.3.2 項に示す。アミロイドプラーク沈着については、第 1 相 AACC 及び AACD 試験の結果も利用可能なため、第 2.7.3.3.2.2.1.1.1 項に示す。また、AACI 及び AACG 試験を併合した集団について iADRS 及び CDR-SB を指標とした有効性の部分集団解析の結果を第 2.7.3.3.3 項に示す。

また、AACI 試験での日本人集団の結果を第 2.7.3.3.3.1.1 項に示すとともに、AACG 試験及び AACI 試験で評価した用法・用量を用いた日本人を多く含む AACD 試験の日本人集団の結果を第 2.7.3.3.3.1.2 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

本項では AACI 試験での試験及び投与の中止を、AACG 試験との比較を含めて示す。

試験及び投与の中止

AACI 試験の全体集団で試験又は治験薬の投与を中止した被験者は、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多かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.3.3-1）。この差異はドナネマブ群で有害事象のために試験又は投与を中止した被験者が多かったことが原因と考えられた（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.8.2、AACG 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.1 項］Table AACG.8.2）。AACI 試験と同様に、AACG 試験でも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数値的に多かった。

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。この原因として以下の違いが可能性として考えられた。

- AACI 試験は試験実施期間中に継続投与期間が設定された
- 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

表 2.7.3.3-1 試験及び治験薬の投与中止（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	—	p = .674	—
Treatment Discontinuations				
n (%)	252 (29.3)	176 (20.1)	49 (37.4)	34 (27.2)
Difference from placebo	p <.001	—	p = .085	—

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 randomized to the placebo group in Study AACG did not receive the study drug and, therefore, is not represented in the safety population.
Sources: AACI CSR, Table AACI.8.2; AACG CSR, Table AACG.8.2.

2.7.3.3.1.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

AACI 及び AACG 試験の被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.3.3-2 に示す。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。

各試験の人口統計学的特性及び疾患特性の詳細は AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）及び AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

AACI 試験の全体集団には、AACG 試験の被験者と比較して疾患病期がより進行した、ベースラインのタウ蓄積が高度の被験者も対象に加えた。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及び疾患特性（AACI 試験、AACG 試験）

Demographics[a]	Study AACI				Study AACG	
	Low/Medium Tau Population		Combined Population		Low/Medium Tau Population	
	Donanemab (N = 588)	Placebo (N = 594)	Donanemab (N = 860)	Placebo (N = 876)	Donanemab[b] (N = 131)	Placebo (N = 126)
Female sex, n (%)	325 (55.3)	321 (54.0)	493 (57.3)	503 (57.4)	68 (51.9)	65 (51.6)
Mean age, years (SD)	74.3 (5.7)	74.3 (5.8)	73.0 (6.2)	73.0 (6.2)	75.0 (5.6)	75.4 (5.4)
Race, n (%)						
Asian	48 (8.2)	38 (6.4)	57 (6.6)	47 (5.4)	1 (0.8)	2 (1.6)
Black or African American	17 (2.9)	17 (2.9)	19 (2.2)	21 (2.4)	5 (3.8)	3 (2.4)
White	522 (88.8)	539 (90.7)	781 (90.9)	807 (92.1)	122 (93.1)	121 (96.0)
Other[c]	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (2.3)	0
Ethnicity Hispanic/Latino[d], n (%)	24 (5.8)	26 (6.3)	35 (5.7)	36 (5.7)	5 (3.8)	3 (2.4)
Education, ≥13 years, n (%)	407 (69.2)	421 (71.0)	606 (70.5)	637 (72.8)	97 (74.0)	102 (81.0)
APOE ε4 carrier, n (%)	421 (71.7)	427 (72.3)	598 (69.8)	621 (71.2)	95 (72.5)	92 (74.2)
APOE ε4 genotypes, n (%)						
E2/E2	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
E2/E3	10 (1.7)	14 (2.4)	18 (2.1)	20 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
E2/E4	17 (2.9)	19 (3.2)	22 (2.6)	25 (2.9)	2 (1.5)	2 (1.6)
E3/E3	156 (26.6)	149 (25.2)	241 (28.1)	230 (26.4)	35 (26.7)	31 (25.0)
E3/E4	314 (53.5)	308 (52.1)	433 (50.5)	450 (51.6)	68 (51.9)	62 (50.0)
E4/E4	90 (15.3)	100 (16.9)	143 (16.7)	146 (16.7)	25 (19.1)	28 (22.6)
AChEI use, n (%)	305 (51.9)	307 (51.7)	478 (55.6)	488 (55.7)	78 (59.5)	74 (58.7)
Memantine use at baseline, n (%)	112 (19.0)	118 (19.9)	172 (20.0)	180 (20.5)	31 (23.7)	28 (22.2)
AChEI and/or memantine use at baseline, n (%)	332 (56.5)	341 (57.4)	521 (60.6)	538 (61.4)	89 (67.9)	83 (65.9)
Time since onset of AD symptoms (years), mean (SD)	4.0 (2.6)	3.8 (2.4)	4.0 (2.5)	3.9 (2.4)	3.9 (2.5)	4.5 (3.3)
Time since AD diagnosis (years), mean (SD)	1.5 (1.8)	1.4 (1.8)	1.5 (1.8)	1.4 (1.8)	1.1 (1.6)	1.2 (1.4)
Clinical category by MMSE at screening, n (%)						
Mild cognitive impairment (≥27)	115 (19.6)	116 (19.6)	146 (17.0)	137 (15.7)	25 (19.8)[e]	21 (17.4)[e]
Mild AD (20-26)	472 (80.3)	477 (80.4)	713 (82.9)	738 (84.3)	91 (72.2)[e]	94 (77.7)[e]
Moderate AD (<20)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	10 (7.9)[e]	6 (5.0)[e]
Baseline MMSE total score, mean (SD)	23.1 (3.6)	22.8 (3.8)	22.4 (3.8)	22.2 (3.9)	23.6 (3.1)	23.7 (2.9)

Abbreviations: AChEI = acetylcholinesterase inhibitor; AD = Alzheimer's disease; APOE ε4 = apolipoprotein ε allele 4; MMSE = Mini-Mental State Examination; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation.
a For all categories, the number of participants with nonmissing data was used as the denominator.
b Includes Donanemab-Monotherapy group participants only; excludes Donanemab-Combination group participants (n = 15).
c Includes Multiple and American Indian or Alaskan Native.
d Only includes responses from US/Puerto Rico sites for Study AACI, only includes responses from US sites for Study AACG.
e Study AACG participant numbers are based on baseline MMSE scores, as MMSE was not used for screening. A total of 10 participants had missing baseline MMSE scores.
Sources: AACI CSR, Table AACI.8.3, Table AACI.8.4; AACG CSR, Table AACG.8.5.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 臨床的有効性の結果

2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要及び副次的評価項目

第 3 相 AACI 試験でドナネマブの投与は、主要及び副次的評価項目で臨床的ベネフィットを示し、AACG 試験の結果との一貫性がおおむね確認された。AACI 及び AACG 試験での主な臨床的評価項目の結果の比較を表 2.7.3.3-3 に示す。

表 2.7.3.3-3 投与 76 週時の主な臨床的評価項目の結果の比較（AACI 及び AACG 試験）

	Study AACI				Study AACG	
	Low/Medium Tau Population		Combined Population		Low/Medium Tau Population	
	Donanemab (N = 588)	Placebo (N = 594)	Donanemab N = 860	Placebo N = 876	Donanemab[a] (N = 131)	Placebo (N = 126)
iADRS[b]						
Mean baseline	105.92	105.95	104.55	103.82	106.28	106.06
Change from baseline	-6.02	-9.27	-10.19	-13.11	-6.84	-10.07
Difference from placebo (%)	3.25 (35%) p <.001	—	2.92 (22%) p <.001	—	3.23 (32%) p <.05	—
CDR-SB[c]						
Mean baseline	3.72	3.64	3.92	3.89	3.55	3.37
Change from baseline	1.20	1.88	1.72	2.42	1.22	1.58
Difference from placebo (%)	-0.67 (36%) p <.001	—	-0.70 (29%) p <.001	—	-0.36 (23%) p = 0.139	—
ADAS-Cog_{13}[b]						
Mean baseline	27.41	27.60	28.53	29.16	27.68	27.53
Change from baseline	3.17	4.69	5.46	6.79	2.91	4.77
Difference from placebo (%)	-1.52 (32%) p <.001	—	-1.33 (20%) p <.001	—	-1.86 (39%) p = 0.040d	—
ADCS-iADL[b]						
Mean baseline	48.20	48.56	47.96	47.98	48.96	48.58
Change from baseline	-2.76	-4.59	-4.42	-6.13	-3.95	-5.20
Difference from placebo (%)	1.83 (40%) p <.001	—	1.70 (28%) p <.001	—	1.24 (24%) p = 0.219	—

Abbreviations: ADAS-Cog_{13} = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive Subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MMRM =

mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom.
a Includes Donanemab-Monotherapy group participants only; excludes Donanemab-Combination group participants (n = 15).
b NCS2 analysis (Study AACI) and MMRM analysis (Study AACG).
c For MMRM analysis, covariates may be different for Studies AACG and AACI as the combined population in AACI includes baseline tau category; this is not included in AACG and AACI low/medium tau population.
d p-Value represents nominal statistical significance.
Note: Individual 'N' represents numbers for randomization, may vary across the multiple clinical efficacy scales.
Sources: AACI CSR, Table AACI.5.2, Table AACI.5.3, Table AACI.5.6, Table AACI.5.7, Table AACI.5.8, Table AACI.5.9, Table AACI.5.10, Table AACI.5.11; AACG CSR, Table AACG.5.2, Table AACG.5.3; AACG CSR 04 Body (Erratum), Table E-AACG.1.2, Table E-AACG.1.3.

2.7.3.3.2.2 バイオマーカー

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であると考えられる。AACI 試験の結果は AACG 試験によって支持されており、臨床的に意味のある多くの副次的評価項目及び下流のバイオマーカーの間で一貫性があることから、有効性に関する実質的な証拠があることが示唆された。

AACI 及び AACG 試験でのバイオマーカーの結果の要約を表 2.7.3.3-4 に示す。

表 2.7.3.3-4 投与 76 週時のバイオマーカーの結果（AACI 試験、AACG 試験）

	Study AACI				Study AACG	
	Low/Medium Tau Population		Combined Population		Low/Medium Tau Population	
	Donanemab N = 588	Placebo N = 594	Donanemab N = 860	Placebo N = 876	Donanemab[a] N = 131	Placebo N = 126
Amyloid Beta PET Composite SUVr[b] (florbetapir only)						
Mean baseline	1.53	1.52	1.53	1.52	1.55	1.53
Change from baseline	-0.48	0	-0.48	0	-0.46	0.01
Difference from placebo	-0.48 p <.001	—	-0.48 p <.001	—	-0.47 p <.001	—
Amyloid Beta PET Centiloid (florbetapir only)						
Mean baseline	102.54	100.47	103.67	101.39	107.18	103.09
Change from baseline	-87.71	0.08	-86.91	-0.55	-84.13	0.93
Difference from placebo	-87.79 p <.0001	—	-86.36 p <.0001	—	-85.06 p <.001	—
Amyloid Beta PET Centiloid[c]						
Mean baseline	103.00	100.94	104.02	101.75	107.18	103.09
Change from baseline	-88.03	0.18	-87.03	-0.67	-84.13	0.93
Difference from placebo	-88.21 p <.0001	—	-86.37 p <.0001	—	-85.06 p <.001	—
Plasma P-tau217[d]						
Mean baseline	0.62	0.59	0.67	0.66	-0.42	-0.40
Change from baseline	-0.22	0.04	-0.19	0.03	-0.11	0.03
Difference from placebo	-0.25 p <.0001	—	-0.22 p <.0001	—	-0.14 p <.001	—

Abbreviations: MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; PET = positron emission tomography; P-tau217 = tau phosphorylated at threonine 217; SUVr = standardized uptake value ratio.
a Includes Donanemab-Monotherapy group participants only; excludes Donanemab-Combination group participants (n = 15).
b Alzheimer's disease signature-weighted neocortical SUVr.

c There were no participants with florbetaben tracer in Study AACG.
d All values for plasma P-tau217 are log transformed. Cross-study comparison of plasma P-tau217 results should be interpreted with caution due to differences between the assays used: Study AACI used C_2N assay, and Study AACG used the internal Lilly assay that was previously published in Pontecorvo et al. (2022).
Note: For MMRM analyses, covariates may be different for Studies AACG and AACI as the combined population in AACI includes baseline tau category; this is not included in AACG and AACI low/medium tau population.
Note: Individual 'N' represents numbers for randomization, may vary across the multiple clinical efficacy scales.
Sources: AACI CSR, Table AACI.8.44, Table AACI.8.58, Table AACI.8.45, Table AACI.8.59; AACG CSR, Table AACG.8.62, Table AACG.5.8; Table APP.2.7.3.6.1.82.

2.7.3.3.2.2.1 PET 検査

2.7.3.3.2.2.1.1 アミロイドプラーク沈着のベースラインからの変化量

アミロイドカスケード仮説では、脳内でのアミロイドプラークの生成及び沈着が AD の病態の初期に起こる不可欠のイベントであるとされている（Hardy and Selkoe 2002）。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りその除去を促進する（DeMattos et al. 2012）。

AACI 試験ではドナネマブ投与によって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（表 2.7.3.3-5、AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Figure AACI.5.12）、第 2 相 AACG 試験の結果の再現性が確認された。

表 2.7.3.3-5 アミロイドプラーク沈着のベースラインからの変化量（AACI 試験、AACG 試験）

	Time Point	LSM Change Difference Relative to Placebo (SE)	95% CI	p-Value
Study AACI	Low/medium tau population			
	Week 24	-66.2 (1.4)	-69.0, -63.5	<.0001
	Week 52	-85.7 (1.5)	-88.5, -82.8	<.0001
	Week 76	-88.2 (1.5)	-91.2, -85.2	<.0001
	Combined population			
	Week 24	-63.0 (1.2)	-65.4, -60.7	<.0001
	Week 52	-82.0 (1.2)	-84.5, -79.6	<.0001
	Week 76	-86.4 (1.3)	-88.9, -83.9	<.0001
Study AACG	Week 24	-67.8 (3.2)	-74.0, -61.6	<.001
	Week 52	-82.3 (3.4)	-89.0, -75.8	<.001
	Week 76	-85.1 (3.9)	-92.7, -77.4	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CL = Centiloid; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note: MMRM analysis.
Sources: AACI CSR, Table AACI.8.44, Table AACI.8.45; AACG CSR, Table AACG.5.8.

アミロイドプラークのベースラインからの変化量を指標とした早期のアミロイドプラーククリアランス（投与 24 週時に 24.1 センチロイド未満）達成の有無別の部分集団解析の結果は、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table AACI.8.98 及び Table AACI.8.99 に示す。なお、AACG 試験ではこの部分集団解析は実施していない。

2.7.3.3.2.2.1.1.1 第 1 相試験の結果

AACC 試験

AACC 試験では、ドナネマブ 0.1～10 mg/kg を単回及び反復静脈内投与した。最高用量（10 mg/kg、3～5 回投与）投与群では 28 週時に PET 検査で有意な脳内アミロイドプラークの減

少が認められたが（平均変化量：-47.6 センチロイド、p<0.0002）、3 mg/kg までの他の用量では明らかな脳内アミロイドプラークの減少は認められなかった（第 2.7.2.2.1.1 項）。

AACD 試験

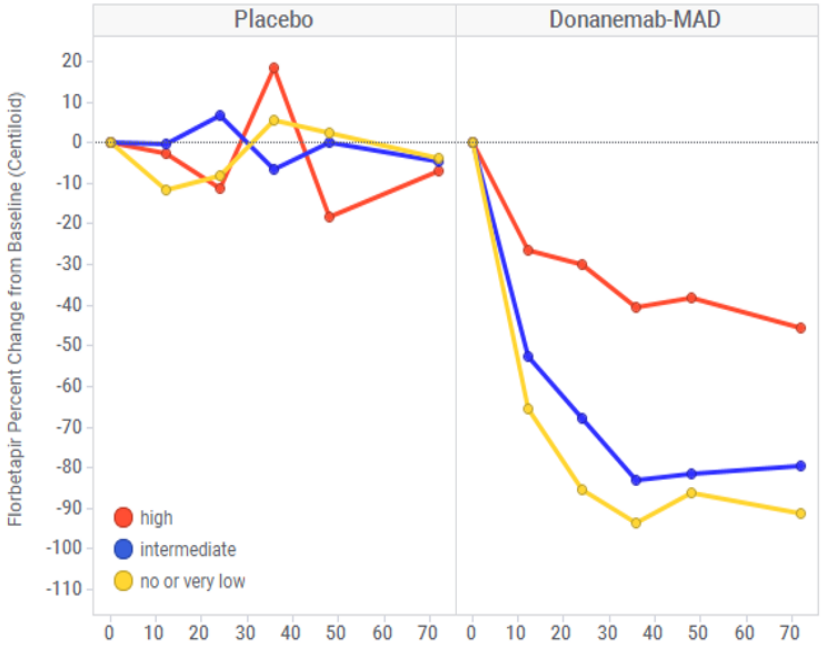
AACD 試験では、ドナネマブを単回投与（10～40 mg/kg）又は反復投与（10 又は 20 mg/kg Q2W、10 又は 20 mg/kg Q4W）した。単回投与コホートでは、ドナネマブ群で用量依存的にアミロイドプラークが減少した。アミロイドプラークのベースラインからの減少量は、ドナネマブ 10 mg/kg を単回投与した被験者を除くすべてのドナネマブ群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-6）。プラセボ群では投与 72 週時にアミロイドプラーク減少は認められなかった。

反復投与コホートの被験者を対象に、ベースライン時のタウ蓄積量（flortaucipir F18 を用いた PET 検査でなしから極めて軽度、軽度から中等度、又は高度）別にアミロイドプラーク減少を検討した探索的な解析では、タウ蓄積がなしから極めて軽度の被験者で最も顕著なアミロイドプラーク減少が認められた（図 2.7.3.3-1）。アミロイドプラーク減少は、減少量と減少率のいずれで評価した場合でも同様の結果であり、ドナネマブ投与後のアミロイドプラーク減少は、ベースライン時のアミロイド量より、ベースライン時のタウ蓄積量の方が相関性の高い因子であることが示唆された。ベースライン時のタウ蓄積が高度のドナネマブ群でもプラセボ群と比較してアミロイドプラークが減少しており、ドナネマブはタウ蓄積量に関わらずアミロイドプラークの減少効果を示した。

表 2.7.3.3-6　用量群別のアミロイドプラーク沈着（センチロイド）のベースラインからの変化量（AACD 試験）

Dose Group	Week	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change Difference Relative to Placebo (SE)	P-value
Placebo (n=15)	12	-4.3 (6.02)		
	24	-2.8 (7.99)		
	72	-9.2 (7.50)		
10-mg/kg single dose (n=7)	12	-13.6 (8.53)	-9.3 (10.33)	.373
	24	-16.5 (11.22)	-13.6 (13.69)	.324
	72	-22.3 (10.41)	-13.1 (12.74)	.309
20-mg/kg single dose (n=7)	12	-41.3 (8.53)	-37.0 (10.33)	<.001
	24	-40.0 (11.23)	-37.1 (13.70)	.009
	72	-33.5 (10.39)	-24.3 (12.73)	.061
40-mg/kg single dose (n=4)	12	-51.9 (11.61)	-47.6 (12.86)	<.001
	24	-49.6 (15.10)	-46.8 (16.92)	.008
	72	-46.7 (17.50)	-37.5 (18.90)	.053
10 mg/kg Q4W (n=8)	12	-42.4 (8.03)	-38.1 (9.90)	<.001
	24	-50.2 (10.54)	-47.4 (13.12)	<.001
	72	-76.7 (10.28)	-67.5 (12.62)	<.001
10 mg/kg Q2W (n=10)	12	-43.7 (7.30)	-39.4 (9.28)	<.001
	24	-55.8 (9.51)	-53.0 (12.29)	<.001
	72	-55.8 (8.83)	-46.6 (11.46)	<.001
20 mg/kg Q4W (n=10)	12	-50.4 (7.49)	-46.1 (9.37)	<.001
	24	-58.4 (9.66)	-55.6 (12.37)	<.001
	72	-69.5 (9.72)	-60.3 (12.11)	<.001

Abbreviations: LS = least squares; n = number of patients randomized; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SE = standard error.
Source: Table AACD.5.11



Treatment	tau_subgroup	Week 0	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48	Week 72
Placebo	high	2	1	1	1	1	1
	intermediate	4	4	3	3	3	3
	no or very low	4	4	4	3	3	3
Donanemab-MAD	high	9	9	9	8	7	5
	intermediate	8	8	8	7	7	6
	no or very low	3	3	3	2	1	2

Abbreviations: .MAD = multiple ascending dose; PET = positron emission tomography; SUVr = standardized uptake value ratio
Note: No or very low = baseline tau SUVr ≤1.1; intermediate = baseline tau SUVr ≥1.1 and ≤1.46; high = baseline tau ≥1.46.

図 2.7.3.3-1　ベースライン時のタウ蓄積量カテゴリー別のアミロイドプラーク変化率の平均値の推移（AACD 試験）

2.7.3.3.2.2.1.2　　アミロイドプラーククリアランス

ドナネマブ群で投与 76 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）を達成した被験者の割合は、AACI 及び AACG 試験ともに 67%超であった（表 2.7.3.3-7）。AACI 試験では 2 つの集団のいずれでも投与 52 及び 76 週時にアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合が AACG 試験よりも高かった。AACI 及び AACG 試験でのアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合に違いが認められた理由として以下の原因が考えられた。

- AACI 試験ではドナネマブの投与中止の前の 1400 mg から 700 mg への二重盲検下での段階的な減量の手順を廃止した
- 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かった
- AACI 試験の方が治験薬投与を中止した被験者が少なかった

AACI 試験ではプラセボ群の少数の被験者が投与 24、52、及び 76 週時にアミロイドプラーククリアランスを達成した（範囲：0%～0.3%）。

表 2.7.3.3-7 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）を達成した評価時点ごとの被験者数（AACI 試験、AACG 試験）

	Time Point	Participants with Amyloid <24.1 CL	
		Donanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)
Study AACI	Low/medium tau population		
	Week 24	178/521 (34.2)	1/553 (0.2)
	Week 52	330/463 (71.3)	0/498
	Week 76	347/433 (80.1)	0/470
	Combined population		
	Week 24	226/761 (29.7)	2/805 (0.2)
	Week 52	443/670 (66.1)	1/730 (0.1)
	Week 76	469/614 (76.4)	2/690 (0.3)
Study AACG	Week 24	46/115 (40.0)	0/111
	Week 52	55/92 (59.8)	0/91
	Week 76	61/90 (67.8)	0/91

Abbreviations: CL = Centiloid; n = number of participants achieving clearance; N = number of participants in the population.
Sources: AACI CSR, Table AACI.8.46, Table AACI.8.47; AACG CSR, Table AACG.8.10, Table AACG.8.11.

2.7.3.3.2.2.1.3 アミロイドプラーククリアランスとプラセボへの変更

ドナネマブがアミロイドプラークを有意に低下させる効果を有するため、臨床開発プログラムは、ドナネマブ群に無作為化された被験者がアミロイド PET で確認された効果に基づいてプラセボに切り替えられるように設計された。AACI 試験でのアミロイドプラークの減少に基づくプラセボ投与への切り替え基準を第 2.7.3.1.1.1.2 項に示す。

AACI 試験のドナネマブ群でアミロイドプラークの減少がプラセボ切り替え基準に該当した被験者は、残りの試験期間は二重盲検下でドナネマブ投与からプラセボ投与に変更された。

AACI 試験継続投与期

AACI 試験継続投与期は、実施中の長期継続投与期間である。AACI 試験継続投与期は盲検性を維持し、二重盲検投与期と同じプラセボ投与への切り替え基準を引き続き適用した。AACI 試験二重盲検投与期にドナネマブ群に無作為化され、プラセボ投与への切り替え基準を満たして投与 106 及び 134 週時にプラセボの静脈内投与を受けていた被験者の AACI 試験 LTE 期の予備的なデータを表 2.7.3.3-8 に示し、他の評価時点を含む要約表を Table APP.2.7.3.6.1.63 に示す。

表 2.7.3.3-8 アミロイドプラーク減少がプラセボ投与への切り替え基準に該当したドナネマブ群の被験者の割合（AACI 試験継続投与期）

	Participants Initially Randomized to Donanemab Receiving Placebo Infusions	
	Week 106 (LTE) Total n/N (%)	Week 134 (LTE) Total n/N (%)
Study AACI (LTE)	41/48 (85.4)	6/6 (100.0)

Abbreviations: CL = Centiloid; LTE = long-term extension; n = number of participants switched to placebo; N = number of participants in the population.
Source: Table APP.2.7.3.6.1.63

2.7.3.3.2.2.2 血漿中バイオマーカー

本項では、主要なバイオマーカーとして血漿中 P-tau 217 の結果を示す。加えて GFAP の結果も示す。

2.7.3.3.2.2.2.1 血漿中 P-tau 217

血漿中 P-tau 217 は、病理学的及び臨床的に診断された AD 患者で増加しており、認知症への進行（Palmqvist et al. 2021）や認知機能障害の悪化（Mattsson-Carlgren et al. 2020）を予測することが最近示された。

全体集団での MMRM を用いた解析では、常用対数変換した P-tau 217 のベースラインから 24 週時の変化量は、ドナネマブ群では統計学的に有意な減少が認められ、プラセボ群ではわずかに増加した。投与群間の最小二乗平均値の差 ± SE は−0.16 ± 0.01（p<0.0001）であった（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.5.18 及び Figure AACI.5.14）。タウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団での MMRM を用いた解析では、常用対数変換した P-tau 217 のベースラインから 24 週時の変化量は、ドナネマブ群では統計学的に有意な減少が認められた（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.5.18 及び Figure AACI.5.14）。投与群間の最小二乗平均値の差 ± SE は−0.19 ± 0.011（p<0.0001）であった。投与 76 週時も同様の結果であり、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団のいずれでも、ドナネマブ群はプラセボ群と比較して P-tau 217 の統計学的に有意な減少が認められた（p<0.0001）。

さらに、P-tau 217 の経時変化では、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団のいずれでも、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（p<0.0001）。この効果は脳内タウ病理の進展や神経細胞のストレスや損傷がより少ないことを反映している可能性があり、治療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。この結果は AACG 試験での結果と一致していた（Table APP.2.7.3.6.1.82）。

P-tau 217 の測定法は第 2.7.1.1.3.3 項に示す。

2.7.3.3.2.2.2.2 グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）

血漿中 GFAP はアストロサイトの活性化又は増殖のマーカーであり（Escartin et al. 2021）、AD でのアミロイドプラーク沈着及び神経変性等の脳の損傷又は傷害の際に上昇する（Price et al. 2021）。アミロイド沈着が多いことと正の相関があり（Pereira et al. 2021）、GFAP が高値の患者では疾患が進行している傾向がある（Pereira et al. 2021; Rajan et al. 2020）。また、アミロイド病理を有する患者では、GFAP はタウ病理と相関する可能性がある（Benedet et al. 2021）。

全体集団で、血漿中 GFAP は投与 24 週及び 76 週時にドナネマブ群で減少、プラセボ群で増加し、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差が認められた（p<0.001）。タウ蓄積が軽度から中等度の被験者集団でも投与 24 及び 76 週時に全体集団と一貫した結果が得られた（p<0.001）（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Table AACI.5.20）。

GFAP のドナネマブ群での減少及びプラセボ群での増加は、いずれの集団でも投与 12 週時から認められ、52 週時でも認められた（p<0.001）。この結果は AACG 試験での事後解析結果と一貫していた（Table APP.2.7.3.6.1.83）。

2.7.3.3.2.3　感度分析

感度分析の結果は、様々な統計モデル及び仮定を通じて有効性がおおむね一貫していることを示した。AACI 及び AACG 試験で実施した感度分析の結果を下記の項に示す。

- 主要評価項目の感度分析
  - AACI 試験：AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.7.1 項
  - AACG 試験：AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 5.1.6.3 項
- 副次評価項目の感度分析
  - AACI 試験：AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.7.3 項
  - AACG 試験：該当なし
- ARIA-E 関連事象及び IRR 関連事象の発現による潜在的な盲検解除
  - AACI 試験：AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.7.2.1 項
  - AACG 試験：第 2.7.3.6.3 項
- 死亡による欠測値の影響を評価する解析
  - AACI 試験：AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 5.1.7.2.3 項
  - AACG 試験：該当なし
- COVID-19 に関する感度分析
  - AACI 試験：AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）02 Impact of COVID-19 Appendix
  - AACG 試験：AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 5.1.6.3.2 項

2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較

ベースラインでの人口統計学的特性及び他の疾患特性を通じた治療効果の一貫性を評価するため、AACI 及び AACG 試験を併合した Pooled Subgroup Analysis Set を対象に有効性の主要及び副次評価項目（iADRS 及び CDR-SB）に関する部分集団解析を実施した。部分集団解析の解析方法は Integrated Efficacy Analysis Plan（version [redacted]）（第 5.3.5.3.8 項）第 3 項に示す。

大部分の部分集団解析の結果、部分集団を通じて、ドナネマブの良好な又は良好な傾向の有効性が示された。

Pooled Subgroup Analysis Set での部分集団解析の個々の結果を以下に示す。

Subgroup	iADRS	CDR-SB
Sex	Table APP.2.7.3.6.1.64	Table APP.2.7.3.6.1.65
Age	Table APP.2.7.3.6.1.66	Table APP.2.7.3.6.1.67
Race	Table APP.2.7.3.6.1.68	Table APP.2.7.3.6.1.69
Ethnicity	Table APP.2.7.3.6.1.70	Table APP.2.7.3.6.1.71
Baseline AD medication	Table APP.2.7.3.6.1.72	Table APP.2.7.3.6.1.73
Clinical staging based on MMSE	Table APP.2.7.3.6.1.74	Table APP.2.7.3.6.1.75
Baseline tau PET	Table APP.2.7.3.6.1.76	Table APP.2.7.3.6.1.77
APOE ε4 carrier status	Table APP.2.7.3.6.1.78	Table APP.2.7.3.6.1.79
APOE ε4 genotype	Table APP.2.7.3.6.1.80	Table APP.2.7.3.6.1.81

2.7.3.3.3.1　日本人集団の結果

2.7.3.3.3.1.1　AACI 試験

2.7.3.3.3.1.1.1　試験対象集団

被験者の内訳

88 例が無作為割り付けされ、この内訳は以下のとおりであった（Table APP.2.7.3.6.1.84）。

- ドナネマブ群：45 例
- プラセボ群：43 例

このうち、試験及び治験薬の投与を完了した被験者の内訳は以下のとおりであった。

- 試験を完了した被験者
  - ドナネマブ群：38 例（84.4%）
  - プラセボ群：36 例（83.7%）
- 治験薬の投与を完了した被験者
  - ドナネマブ群：36 例（80.0%）
  - プラセボ群：35 例（81.4%）

有害事象により試験を中止した被験者の割合は、ドナネマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 2.2%及び 7.0%であり、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 8.9%及び 7.0%であった。

解析対象集団

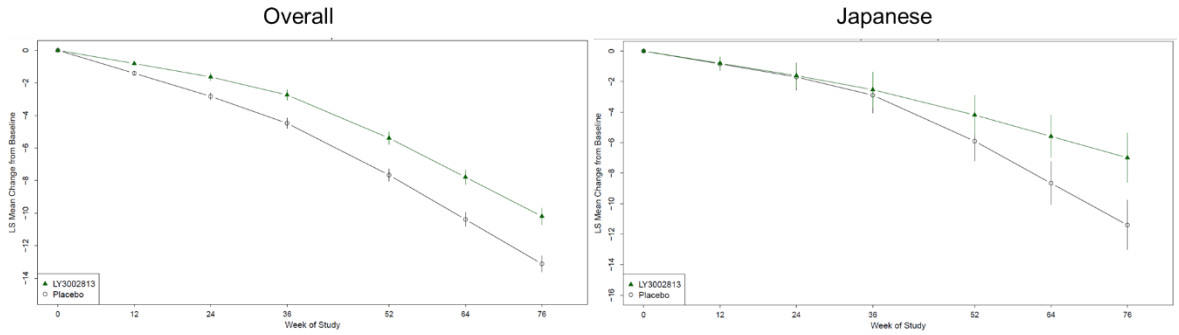
日本人全体集団 88 例のうち、ベースライン時のタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団は 76 例（ドナネマブ群 40 例、プラセボ群 36 例）であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

日本人全体集団のベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性を Table APP.2.7.3.6.1.85 に示す。日本人全体集団での両群合計の年齢の平均値は 73.5 歳であり、女性の割合はドナネマブ群で 73.3%、プラセボ群で 53.5%であった。ベースライン時のタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は Table APP.2.7.3.6.1.86 に示す。

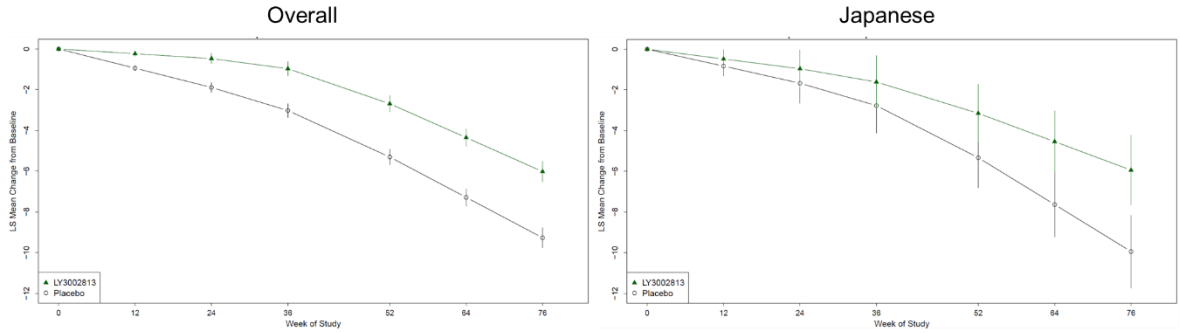
2.7.3.3.3.1.1.2　臨床的有効性

主要評価項目である iADRS スコアのベースラインからの変化量の日本人全体集団での推移を図 2.7.3.3-2 に、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団での推移を図 2.7.3.3-3 に示す。また、多重性調整項目を含む主な有効性結果の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での要約を表 2.7.3.3-9 に示す。この表には、該当する全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の全体集団の結果もあわせて示した。



Abbreviations: iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; SE = standard error.

図 2.7.3.3-2　iADRS スコアのベースラインからの変化量（LS mean±SE）の解析（NCS2）（全体集団及び日本人全体集団）（AACI 試験）



Abbreviations: iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; SE = standard error.

図 2.7.3.3-3　iADRS スコアのベースラインからの変化量（LS mean±SE）の解析（NCS2）（タウ蓄積が軽度から中等度の全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団）（AACI 試験）

表 2.7.3.3-9　臨床的な評価項目の比較（AACI 試験）

		Donanemab Versus Placebo			
		Overall population		Japanese population	
	Population	LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described	% Slowing	LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described	% Slowing
iADRS					
iADRS change from baseline at Week 76 (NCS2)	Low/medium [a]	3.25 (0.70)	35	3.99 (2.49)	40
	Combined [a]	2.92 (0.72)	22	4.43 (2.31)	39
iADRS change from baseline at Week 76 (MMRM)	Low/medium	3.80 (0.737)	40	3.13 (2.499)	39
	Combined	3.03 (0.731)	23	3.25 (2.383)	41
iADRS change	Low/medium	2.94 (2.092,	34	3.01 (0.615,	37

from baseline at Week 76 (DPM)		3.790) [b]		5.669) [b]	
	Combined	3.02 (2.245, 3.813) [b]	25	3.24 (1.028, 5.659) [b]	38
iADRS time-PMRM analyses at Week 76	Low/medium [a]	Delayed by 4.4 months	—	Delayed by 3.0 months	—
	Combined	Delayed by 1.4 months	—	Delayed by 3.4 months	—
CDR-SB and CDR-GS					
CDR-SB change from baseline at Week 76 (MMRM)	Low/medium [a]	-0.67 (0.14)	36	0.08 (0.56)	-7
	Combined [a]	-0.70 (0.13)	29	-0.23 (0.55)	14
CDR-SB change from baseline at Week 76 (NCS2)	Low/medium	-0.68 (0.13)	37	-0.04 (0.49)	3
	Combined	-0.67 (0.12)	29	-0.50 (0.52)	27
CDR-SB change from baseline at Week 76 (DPM)	Low/medium	-0.68 (-0.831, -0.521) [b]	38	-0.27 (-0.773, 0.230) [b]	20
	Combined	-0.66 (-0.796, -0.523) [b]	30	-0.40 (-0.929, 0.105) [b]	24
CDR-SB time-PMRM analyses at Week 76	Low/medium [a]	Delayed by 7.5 months	—	Delayed by 0.2 months	—
	Combined	Delayed by 5.4 months	—	Delayed by 0.8 months	—
CDR-SB no progressor analyses at Week 52	Low/medium [a]	Probability of DPF is 0.47 (placebo is 0.29)	—	Probability of DPF is 0.51 (placebo is 0.33)	—
	Combined	Probability of DPF is 0.36 (placebo is 0.23)	—	Probability of DPF is 0.47 (placebo is 0.25)	—
CDR-GS TTE analyses	Low/medium [a]	HR is 0.61	—	HR is 0.74	—
	Combined [a]	HR is 0.63	—	HR is 0.66	—
Other clinical endpoint measures					
ADAS-Cog_{13} change from baseline at Week 76 (NCS2)	Low/medium [a]	-1.52 (0.37)	32	-1.52 (1.10)	39
	Combined [a]	-1.33 (0.39)	20	-2.71 (1.13)	50
ADCS-iADL change from baseline at Week 76 (NCS2)	Low/medium [a]	1.83 (0.47)	40	1.54 (2.05)	33
	Combined [a]	1.70 (0.44)	28	1.24 (1.85)	27

Abbreviations: ADAS-Cog_{13} = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-GS = Clinical Dementia Rating Scale – Global Score; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; DPF = disease progression free; DPM = disease progression model; HR = hazard ratio; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; NCS2 = natural cubic spline model with 2 degrees of freedom; PMRM = progression model with repeat measures; SE = standard error; TTE = time-to-event.

[a] Graphical multiplicity testing results in overall population.

[b] DPM analysis evaluated mean change and 95% credible interval instead of LS mean change and SE.

Sources: 表 2.7.3.2-1, Table AACI.8.74-77, Table AACI. 8.28-29, Table AACI. 5.4-5.5, Table AACI.8.92-8.93, Table AACI.8.43, Table APP.2.7.3.6.1.87-110.

iADRS を用いた評価

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、日本人集団でも全体集団と同様に、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（図 2.7.3.3-2）。タウ蓄積が軽度から f 中等度の日本人集団でも疾患進行を 40.2%抑制した（図 2.7.3.3-3）。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た結果であった（表 2.7.3.3-9）。さらに、iADRS を指標として時間に基づく解析をした結果は、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、ドナネマブ投与による疾患抑制を支持するものであった。

CDR を用いた評価

全体集団と同様に日本人全体集団でも CDR-SB 及び CDR-GS を用いた副次評価項目の結果はいずれもドナネマブ投与による進行抑制を支持するものであった（表 2.7.3.3-9）。

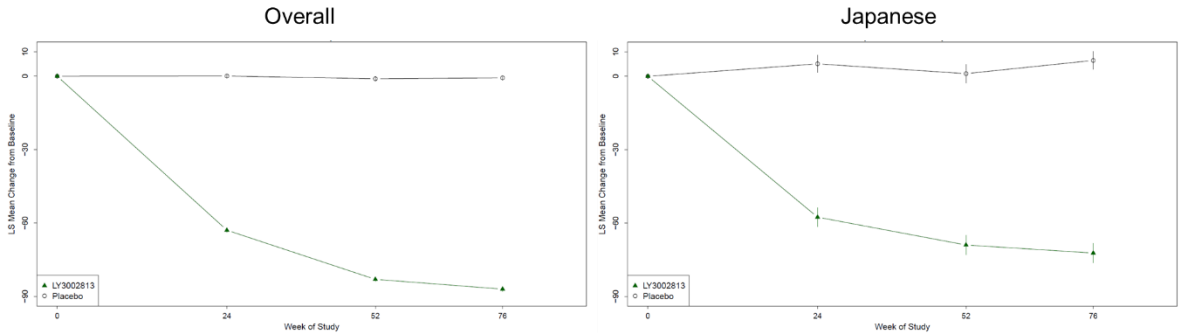
一方、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団で、CDR-SB の投与 76 週時の変化量の解析に MMRM を用いた場合、進行抑制が認められなかった（-7%）ものの、その他の解析手法を用いた場合は、ドナネマブ投与による進行抑制を示唆する結果が得られた（NCS2：3%、DPM：20%）。さらに、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団で時間に基づく解析、特に連続量以外を指標とした解析では、タウ蓄積が軽度から中等度の全体集団と同様の進行抑制が認められた。タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のプラセボ群には、CDR-SB スコアのベースラインからの極端な改善例が認められており、これが特に CDR-SB の変化量の MMRM を用いた解析結果に影響したと考えられた。

その他の評価

認知機能及び日常生活機能の低下を評価する ADAS-Cog_{13}、及び ADCS-iADL を含む臨床的な副次評価項目で、全体集団と同様に日本人全体集団でもドナネマブ投与による一貫した進行抑制が認められた。タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団でも同様の傾向が認められた。

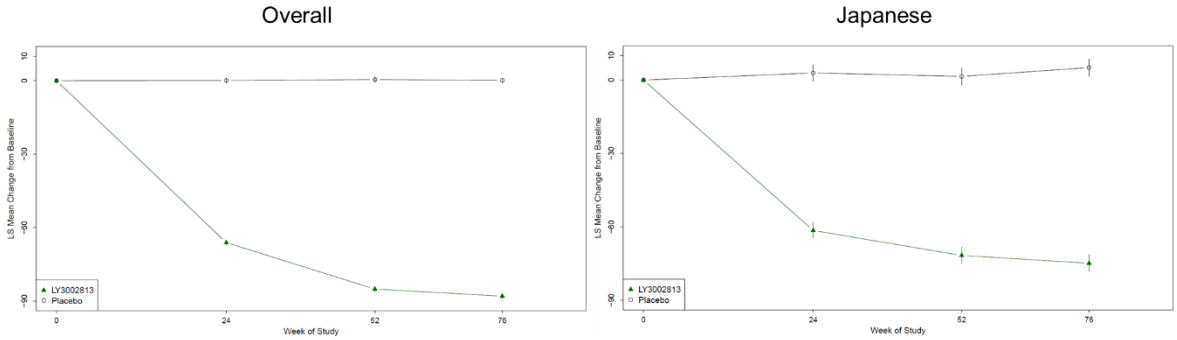
2.7.3.3.3.1.1.3　バイオマーカー

アミロイド PET により評価した脳内アミロイドプラーク沈着のベースラインからの変化量の日本人全体集団での推移を図 2.7.3.3-4 に、タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団での推移を図 2.7.3.3-5 に示す。また、主なバイオマーカーの日本人集団での要約を全体集団の結果とあわせて表 2.7.3.3-10 に示す。この表には、該当する全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の全体集団の結果もあわせて示した。



Abbreviations: LS = least squares; SE = standard error.

図 2.7.3.3-4　アミロイドプラーク沈着（センチロイド）のベースラインからの変化量（LS mean±SE）の解析（AACI 試験）（全体集団及び日本人集団）



Abbreviations: LS = least squares; SE = standard error.

図 2.7.3.3-5　アミロイドプラーク沈着（センチロイド）のベースラインからの変化量（LS mean±SE）の解析（タウ蓄積が軽度から中等度の全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団）（AACI 試験）

表 2.7.3.3-10　主なバイオマーカーの比較（AACI 試験）

		Donanemab Versus Placebo	
		Overall population	**Japanese population**
	Population	**LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described**	**LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described**
Amyloid Centiloid change from baseline at Week 76 (MMRM)	Low/medium [a]	-88.2 (1.5)	-80.0 (4.9)
	Combined [a]	-86.4 (1.3)	-78.8 (4.4)
Amyloid clearance at Week 24 (binominal test)	Low/medium [a]	34.2% amyloid negative (placebo is 0.2%)	50.0% amyloid negative (placebo is 0%)
	Combined [a]	29.7% amyloid negative (placebo is 0.2%)	46.5% amyloid negative (placebo is 0%)
Amyloid clearance at Week 76 (binominal test)	Low/medium [a]	80.1% amyloid negative (placebo is 0%)	87.5% amyloid negative (placebo is 0%)
	Combined [a]	76.4% amyloid negative (placebo is 0.3%)	83.3% amyloid negative (placebo is 0%)

		Donanemab Versus Placebo	
		Overall population	Japanese population
	Population	LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described	LS Mean Change Difference (SE), Unless Otherwise Described
P-tau217 change from baseline to Week 24 (MMRM)	Low/medium [a]	-0.19 (0.01)	-0.28 (0.04)
	Combined [a]	-0.16 (0.01)	-0.28 (0.04)
P-tau217 change from baseline to Week 76 (MMRM)	Low/medium [a]	-0.25 (0.01)	-0.32 (0.04)
	Combined [a]	-0.22 (0.01)	-0.31 (0.04)
GFAP change from baseline to Week 76 (MMRM)	Low/medium	-0.14 (0.009)	-0.20 (0.040)
	Combined	-0.14 (0.008)	-0.20 (0.034)
Tau frontal SUVr change from baseline to Week 76 (ANCOVA)	Low/medium [a]	0.0002 (-0.0100, 0.0104) [b]	-0.0027 (-0.0489, 0.0435) [b]
	Combined	-0.0041 (-0.0148, 0.0066) [b]	0.0178 (-0.0293, 0.0649) [b]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; GFAP = glial fibrillary acidic protein; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; P-tau217 = tau phosphorylated at threonine 217; SE = standard error; SUVr = standard uptake value ratio.

[a] Graphical multiplicity testing results in overall population.

[b] The results are shown as 95% confidence interval instead of SE.

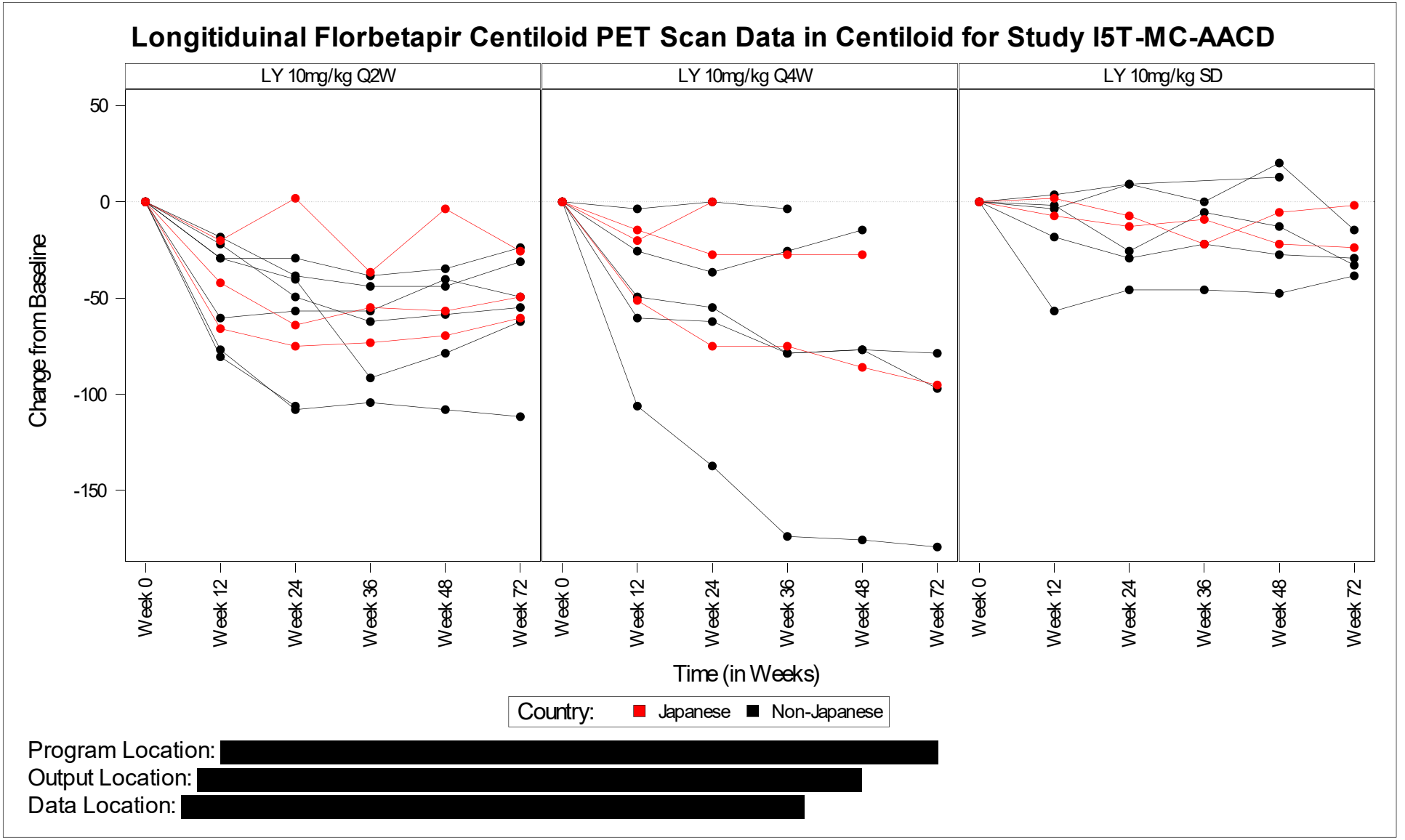
Sources: 表 2.7.3.2-1, Table AACI.8.53, Table AACI.8.60-61, Table APP.2.7.3.6.1.111-120.

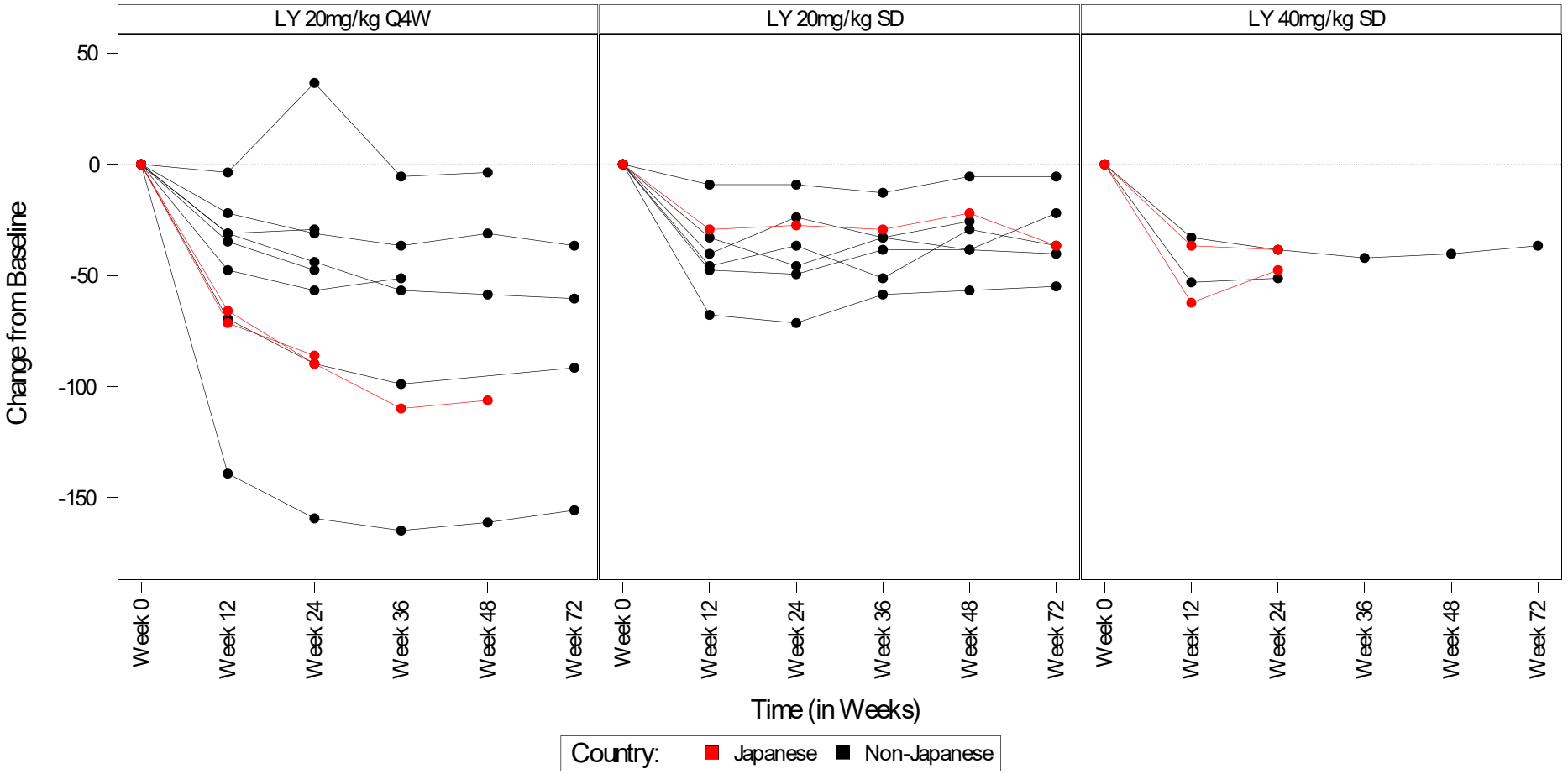
アミロイド PET 検査により評価した脳内アミロイドプラーク沈着（センチロイド）のベースラインからの減少量は、日本人全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のいずれでも、プラセボ群と比較してドナネマブ群で最初の評価時点（投与 24 週時）から大きく、投与 76 週時までプラセボ群との差が広がった。日本人全体集団でも全体集団と同様にドナネマブ投与によって速やかかつ顕著な脳内アミロイドプラークの除去が認められた。タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団でも同様の傾向が認められた。

血漿中バイオマーカーである P-tau217 や GFAP についても、ベースラインから投与 76 週時までの変化量は、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、プラセボ群と比較してドナネマブ群で一貫して大きな減少を示した。

2.7.3.3.3.1.2 AACD 試験

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は無かった（図 2.7.3.3-6）。


Longitiduinal Florbetapir Centiloid PET Scan Data in Centiloid for Study I5T-MC-AACD
LY 10mg/kg Q2W
LY 10mg/kg Q4W
LY 10mg/kg SD
Change from Baseline
50
0
-50
-100
-150
Week 0
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 72
Time (in Weeks)
Country:
Japanese
Non-Japanese
Program Location:
Output Location:
Data Location:


Longitiduinal Florbetapir Centiloid PET Scan Data in Centiloid for Study I5T-MC-AACD
LY 20mg/kg Q4W
LY 20mg/kg SD
LY 40mg/kg SD
Change from Baseline
50
0
-50
-100
-150
Week 0
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 72
Time (in Weeks)
Country:
Japanese
Non-Japanese
Program Location:
Output Location:
Data Location:

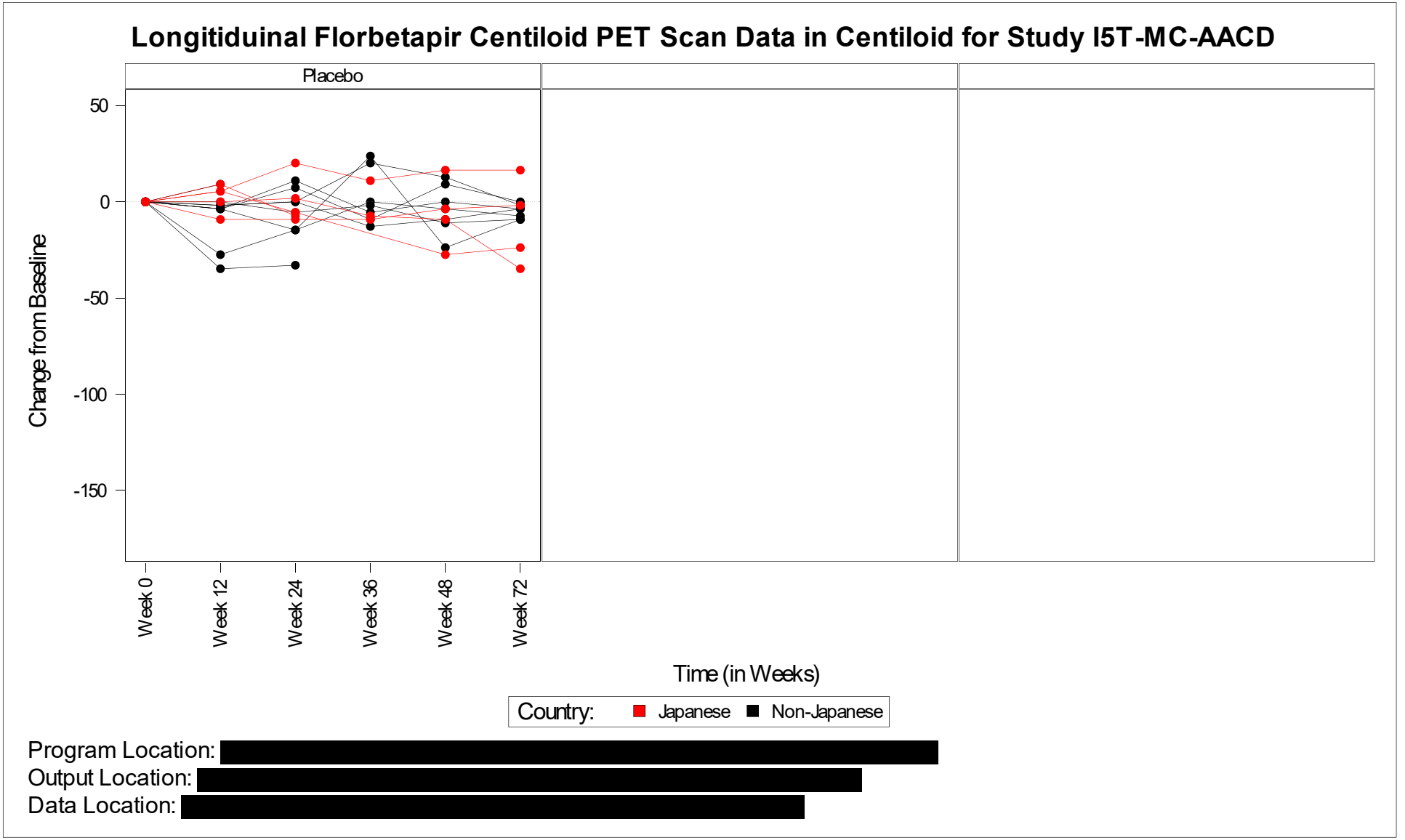


図 2.7.3.3-6　投与群別の個々の被験者のアミロイドプラーク（単位：センチロイド）の推移（AACD 試験）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

早期 AD を対象としたドナネマブの推奨用法・用量は、最初の 3 回は 700 mg を 4 週間ごとに投与し、それ以降はアミロイドプラークが除去されるまで 1400 mg を 4 週間ごとに投与することである（第 2.7.2.1.1.2 項）。推奨用法・用量の設定根拠及び投与完了の根拠を本項に示す。

2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠

2.7.3.4.1.1　第 3 相試験の用法・用量の設定根拠

第 3 相 AACI 試験の用法・用量は以下の試験結果に基づき設定した。

第 1 相試験

AACC 試験で、ドナネマブ 10 mg/kg を 3～5 回投与した患者に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沈着に変化は認められなかった（第 2.7.2.2.1.1 項）。この結果から、アミロイドプラークを低下させるための最低用量を 10 mg/kg とした。

AACD 試験ではドナネマブ 10～40 mg/kg を様々な用法で投与したときの結果から、ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与することがアミロイドプラークが最も大きく低下し、かつ安全に反復投与できる用量であることが示された（第 2.7.2.2.1.2 項）。

第 2 相試験

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、Cmax,ss がわずかに上昇したが、AUCτ,ss 及び Ctrough,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ため、固定用量に変更した（第 2.7.2.3.7.1 項）。また、ドナネマブ投与開始初期における ARIA-E 関連事象の発現を抑制するため、AACG 試験では用量漸増法を設定し、最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間に 1 回投与し、以降は 1400 mg を 4 週間に 1 回投与した。その結果、主要評価項目である iADRS スコアで評価した認知機能及び日常生活機能低下の抑制が認められ、すべての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。また、アミロイド PET で評価したアミロイドプラークが有意に減少し、投与 24 及び 76 週時にドナネマブ群の 40.0%及び 67.8%が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。また、ARIA-E、ARIA-H、及び過敏反応などの注目すべき有害事象を含む安全性に関して、第 1 相試験の結果と同様の結果が得られた。AACG 試験で有効性シグナルが示され、かつ、安全性が良好であったことは、AACI 試験で同じ用法・用量を設定することを支持するものであった。

2.7.3.4.1.2　推奨用法・用量の設定根拠となる第 3 相試験の結果

試験開始後初期の治験実施計画書改訂（表 2.7.3.1-2）により、AACI 試験でも AACG 試験と同様の用量漸増法を設定した。

AACI 試験でも AACG 試験と同様に、最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに投与し、以降は 1400 mg を 4 週間に 1 回投与することによりアミロイドプラークの確実な減少が得られることが確認された（2.7.3.3.2.2.1.1 項）。AACI 試験では AACG 試験で対象としたアミロイド病理を有するタウ蓄積が軽度から中等度の被験者に加え、タウ蓄積が高度の被験者にもドナネマブを投与した。タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の被験者を含む AACI 試験の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、主要評価項目である iADRS に加え CDR-SB、

ADAS-Cog13、及び ADCS-iADL を含む複数の臨床的評価を通じて一貫した認知機能及び日常生活機能低下の抑制が認められた。ドナネマブの効果は、ベースラインの疾患病理、ベースラインの重症度、及び APOE ε4 保有状態に関わらず、各部分集団を通じても一貫して確認された。

また、AACG 試験の安全性の結論が AACI 試験で確認され、ドナネマブが許容可能な安全性プロファイルを有することが裏付けられた（第 2.7.6.5.2.8 項）

不溶性のアミロイドプラークを特異的に標的とするドナネマブの作用機序に基づき、AACI 及び AACG 試験では、PET 検査でプラセボ投与への切り替え基準に合致した被験者ではドナネマブの投与を完了することとした。AACI 試験の全体集団では、投与 76 週時点で 70%近い被験者がプラセボ投与への切り替え基準に該当した（表 2.7.3.2-4）。

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（24.1 センチロイド未満）を達成した被験者では、投与 76 週時に統計学的に有意な疾患進行の抑制が認められた（2.7.3.2.1.3.5.6 項）。

さらに、基準に合致したことにより投与 52 週時より前、又は 52 週時以降にプラセボ投与に切り替えた集団での有効性評価項目の推移を評価したところ、76 週時までおおむね臨床的進行の抑制が継続すると推測された（第 2.7.3.2.1.3.3.1.1 項）。

この結果から、ドナネマブ投与によるアミロイドプラークが除去された後は、投与継続が不要であると考えた。

この用法でのドナネマブ投与後アミロイドプラークが十分に低下した被験者では、その後数年間に渡ってアミロイドプラークは低値を維持し、投与再開が不要であることが、アミロイドプラーク再蓄積率のシミュレーションから示唆された（第 2.7.2.3.8.1.2 項）。

2.7.3.4.2 日本人の推奨用法・用量

日本人でも第 3 相試験で用いた用法・用量を適用とすることは妥当と考える。その根拠を以下に示す。

AACC 試験及び AACD 試験で、安全性、PK、及び PD に日本人と非日本人で違いがなかった（第 2.7.2 項及び第 2.7.4 項）。これにより、非日本人での用法・用量設定が日本人にも適用できると考えられ、AACI 試験に参加した。

AACI 試験で、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た以下の有効性の結果が得られた（第 2.7.3.3 項）。

- 主要評価項目を含む複数の臨床評価項目の結果
- アミロイドプラークの確実な減少
- その他のバイオマーカーの結果

AACI 試験を含む併合データを用いた PK 解析及び曝露-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（第 2.7.2 項）。日本人に特異的な安全性上の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5 項）。

以上より、全体集団とおおむね一貫した有効性、安全性、及び PK の結果が日本人集団で得られていることから、日本人 AD 患者に第 3 相試験で用いた用法・用量である、最初の 3 回は

700 mg を 4 週間ごとに投与し、それ以降はアミロイドプラークが除去されるまで 1400 mg を 4 週間ごとに投与することは妥当と考えた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

アミロイドプラーク再沈着率の要約を第 2.7.2 項に示すとともに、詳細を Population PK report（第 5.3.3.5.2 項）に示す。

76 週間を超える有効性を評価する試験は完了していない。効果の持続は、現在実施中の AACH 非盲検試験及び AACI 試験の継続投与期間に評価する予定である。

【参考文献】

Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum. *JAMA Neurol*. 2021;78(12):1471-1483. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671

Beyene J, Moineddin R. Methods for confidence interval estimation of a ratio parameter with application to location quotients. BMC Med Res Methodol. 2005;5:32. https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-32

Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*. 2009;28(4):586-604. https://doi.org/10.1002/sim.3495

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. https://doi.org/10.1002/bimj.201000239

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. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.029

Devous MD Sr, Joshi AD, Navitsky M, et al. Test-retest reproducibility for the tau PET imaging agent flortaucipir F18. *J Nucl Med*. 2018;59(6):937-943. https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200691

Donohue MC, Langford O, Insel PS, et al. Natural cubic splines for the analysis of Alzheimer's clinical trials. *Pharm Stat*. 2023;22:508–519. https://doi.org/10.1002/pst.2285

Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*. 2021;24(3):312-325. https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4

[FDA] Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment. February 2018. Accessed January 20, 2022. https://www.fda.gov/media/110903/download

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. December 2009. Accessed January 20, 2022. https://www.fda.gov/media/77832/download

Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, et al. Positron emission tomography imaging with [18F]flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):829-839. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0528

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. https://doi.org/10.1126/science.1072994

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. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705971

Joshi AD, Pontecorvo MJ, Lu M, et al. A semiautomated method for quantification of F 18 florbetapir PET images. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1736-1741. https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153494

Lu M, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, et al. Aggregated tau measured by visual interpretation of flortaucipir positron emission tomography and the associated risk of clinical progression of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: results from 2 phase III clinical trials. *JAMA Neurol*. 2021;78(4):445-453. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.5505

Mattsson-Carlgren N, Janelidze S, Palmqvist S, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. *Brain.* 2020;143(11):3234-3241. http://doi.org/10.1093/brain/awaa286

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-1704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708

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. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1353

Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. Nat Med. 2021;27(6):1034-1042. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z

Pereira J, Janelidze S, Smith R, et al . Plasma GFAP is an early marker of amyloid-β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(11):3505-3516. https://doi.org/10.1093/brain/awab223

Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, et al. Association of donanemab treatment with exploratory plasma biomarkers in warly symptomatic Alzheimer disease: a secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(12):1250–1259. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3392

Price BR, Johnson LA, Norris CM. Reactive astrocytes: The nexus of pathological and clinical hallmarks of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2021;68:101335. https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101335

Rajan KB, Aggarwal NT, McAninch EA,et al. Remote blood biomarkers of longitudinal cognitive outcomes in a population study. *Ann Neurol.* 2020;88(6):1065-1076. https://doi.org/10.1002/ana.25874

Raket LL. Progression models for repeated measures: estimating novel treatment effects in progressive diseases. *Stat Med*. 2022;41(28):5537-5557. https://doi.org/10.1002/sim.9581

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 May 8;15(5):e17123. https://doi.org/10.15252/emmm.202217123

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.* 2022b;88(2):577-588. https://doi.org/10.3233/JAD-220303

Wessels AM, Dennehy EB, Dowsett SA, et al. Meaningful clinical changes in Alzheimer disease measured with the iADRS and illustrated using the donanemab TRAILBLAZER-ALZ study findings. *Neurol Clin Pract*. 2023;13(2):e200127. https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200127

Wessels AM, Dowsett SA, Sims JR. Detecting treatment group differences in Alzheimer's disease clinical trials: a comparison of Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale (ADAS-Cog) and the clinical dementia rating - sum of boxes (CDR-SB). *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(1):15-20. https://doi.org/10.14283/jpad.2018.2

Wessels AM, Rentz DM, Case M, et al. Integrated Alzheimer's disease rating scale: clinically meaningful change estimates. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022a;8(1):e12312. https://doi.org/10.1002/trc2.12312

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. https://doi.org/10.14283/jpad.2015.82

Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, et al. Efficacy and safety of lanabecestat for treatment of early and mild Alzheimer disease: the AMARANTH and DAYBREAK-ALZ randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):199-209. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3988