ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1　安全性の評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2　安全性の統合解析対象集団 3
2.7.4.1.1.3　安全性解析データセット 4
2.7.4.1.1.4　解析方法 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 4
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.1.3.1　その他の被験者特性 16
2.7.4.1.3.1.1　合併症 16
2.7.4.1.3.1.2　併用薬 16
2.7.4.1.3.1.3　被験者の内訳 17
2.7.4.2　有害事象 22
2.7.4.2.1　有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 22
2.7.4.2.1.2　有害事象 24
2.7.4.2.1.2.1　比較的よく見られる有害事象 24
2.7.4.2.1.2.2　観察時間で調整した Treatment-Emergent Adverse Event の発現率の概要 26
2.7.4.2.1.2.3　最悪重症度別で評価した有害事象 28
2.7.4.2.1.3　死亡 28
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.4.1　観察時間で調整した重篤な有害事象の発現率 33
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 33
2.7.4.2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 33
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 35
2.7.4.2.1.7　第 1 相試験での有害事象 35
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 37
2.7.4.3　臨床検査値の評価 38
2.7.4.3.1　臨床検査値の変化 38
2.7.4.3.2　基準範囲上限及び下限に基づく臨床検査値のカテゴリー変化 39
2.7.4.3.3　CTCAE に基づく臨床検査値のカテゴリー変化 39
2.7.4.3.4　第 1 相試験の臨床検査値の評価 40
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 41
2.7.4.4.1　バイタルサイン 41
2.7.4.4.1.1　バイタルサイン及び体重の変化 41
2.7.4.4.1.2　治験薬投与下のバイタルサイン及び体重の異常 41
2.7.4.4.2　心電図検査 42
2.7.4.4.2.1　心電図パラメータの変化 42
2.7.4.4.2.2　治験薬投与下の心電図パラメータの異常値 42
2.7.4.4.3　第 1 相試験のバイタルサイン及び心電図検査の評価 43
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 44
2.7.4.5.1　外因性要因 44
2.7.4.5.1.1　地域別の比較的よく見られる有害事象 44
2.7.4.5.2　内因性要因 45
2.7.4.5.2.1　年齢別の比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.5.2.2　性別の比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.5.2.3　人種別の比較的よく見られる有害事象 45

2.7.4.5.2.4　民族性別の比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.5.2.5　APOE ε4 保有状況別の比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.5.3　薬物相互作用 46
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 46
2.7.4.5.5　過量投与 46
2.7.4.5.6　薬物乱用 46
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 46
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 47
2.7.4.5.9　注目すべき有害事象 47
2.7.4.5.9.1　アミロイド関連画像異常 47
2.7.4.5.9.1.1　ARIA 関連事象の概要 47
2.7.4.5.9.1.2　ARIA-E 関連事象：血管原性浮腫 52
2.7.4.5.9.1.2.1　ARIA-E 関連事象の発現割合 53
2.7.4.5.9.1.2.2　ARIA-E 関連事象の重症度 55
2.7.4.5.9.1.2.3　重篤な有害事象：ARIA-E 関連事象 65
2.7.4.5.9.1.2.4　ARIA-E 関連事象に関連した症状及び TEAE 70
2.7.4.5.9.1.2.5　ARIA-E 関連事象の治療に用いられた薬剤 77
2.7.4.5.9.1.2.6　APOE ε4 保有状態及び他のリスクファクターが ARIA-E 関連事象に及ぼす影響 77
2.7.4.5.9.1.2.7　ARIA-E 関連事象の発現時期及び回復 83
2.7.4.5.9.1.2.8　ARIA-E 関連事象の再発 91
2.7.4.5.9.1.3　アミロイド関連画像異常-出血／ヘモジデリン沈着（ARIA-H 関連事象） 97
2.7.4.5.9.1.3.1　ARIA-H 関連事象の発現割合 100
2.7.4.5.9.1.3.2　ARIA-H 関連事象の重症度 102
2.7.4.5.9.1.3.3　重篤な有害事象：ARIA-H 関連事象 108
2.7.4.5.9.1.3.4　症候性 ARIA-H 関連事象 109
2.7.4.5.9.1.3.5　APOE ε4 保有状態及び他のリスクファクターが ARIA-H 関連事象に及ぼす影響 112
2.7.4.5.9.1.3.6　ARIA-H 関連事象の発現時期 118
2.7.4.5.9.1.3.7　ARIA-H 関連事象の再発 118
2.7.4.5.9.1.4　ARIA-E 関連事象、症候性 ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象のリスクファクター分析 121
2.7.4.5.9.1.5　ARIA 関連事象の要約 127
2.7.4.5.9.1.6　治験薬投与下のその他の MRI 所見に関する要約 127
2.7.4.5.9.1.7　第 1 相試験の ARIA 関連事象 130
2.7.4.5.9.2　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 131
2.7.4.5.9.2.1　即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 134
2.7.4.5.9.2.1.1　即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合 134
2.7.4.5.9.2.1.2　即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の重症度 134
2.7.4.5.9.2.1.3　HAIRRFUform に基づく即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の症状 135
2.7.4.5.9.2.2　非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 136
2.7.4.5.9.2.2.1　非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合 136
2.7.4.5.9.2.2.2　非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の重症度 137

2.7.4.5.9.2.2.3　HAIRRFUform に基づく非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の症状 138
2.7.4.5.9.2.3　重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 138
2.7.4.5.9.2.4　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象と治療介入 140
2.7.4.5.9.2.4.1　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者 140
2.7.4.5.9.2.4.2　注入に関連する治療介入 140
2.7.4.5.9.2.5　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現及び回復 142
2.7.4.5.9.2.6　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の要約 147
2.7.4.5.9.2.7　第 1 相試験での過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 147
2.7.4.5.9.3　免疫原性 148
2.7.4.5.9.3.1　ADA 抗体価別の過敏症反応 148
2.7.4.5.9.4　肝機能関連の安全性 148
2.7.4.5.9.5　自殺念慮及び自殺関連行動 167
2.7.4.5.9.5.1　治験薬投与下での自殺念慮及び自殺関連行動 167
2.7.4.5.9.5.2　重篤な自殺念慮及び自殺関連行動 167
2.7.4.5.10　日本人集団の安全性 171
2.7.4.5.10.1　全体的な曝露状況 172
2.7.4.5.10.2　人口統計学的特性及びその他の特性 172
2.7.4.5.10.3　被験者の内訳 172
2.7.4.5.10.4　有害事象 172
2.7.4.5.10.4.1　有害事象の要約 172
2.7.4.5.10.4.2　比較的よく見られる有害事象 173
2.7.4.5.10.4.3　最悪重症度別で評価した有害事象 175
2.7.4.5.10.4.4　死亡 175
2.7.4.5.10.4.5　その他の重篤な有害事象 175
2.7.4.5.10.4.6　その他の重要な有害事象 177
2.7.4.5.10.5　注目すべき有害事象 178
2.7.4.5.10.5.1　ARIA-E 関連事象 178
2.7.4.5.10.5.1.1　ARIA-E 関連事象の発現割合 178
2.7.4.5.10.5.1.2　ARIA-E 関連事象に関連した症状及び TEAE 180
2.7.4.5.10.5.1.3　ARIA-E 関連事象の治療に用いられた薬剤 180
2.7.4.5.10.5.1.4　ARIA-E 関連事象の発現時期及び回復 181
2.7.4.5.10.5.1.5　ARIA-E 関連事象の再発 182
2.7.4.5.10.5.2　ARIA-H 関連事象 183
2.7.4.5.10.5.2.1　ARIA-H 関連事象の発現割合 183
2.7.4.5.10.5.2.2　ARIA-H 関連事象の重症度 184
2.7.4.5.10.5.2.3　症候性 ARIA-H 関連事象 185
2.7.4.5.10.5.2.4　ARIA-H 関連事象の治療に用いられた薬剤 185
2.7.4.5.10.5.2.5　ARIA-H 関連事象の再発 186
2.7.4.5.10.5.3　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 186
2.7.4.5.10.6　第 1 相試験の日本人被験者の安全性 187
2.7.4.5.10.6.1　AACC 試験 187
2.7.4.5.10.6.1.1　有害事象 187
2.7.4.5.10.6.1.2　注目すべき有害事象 187
2.7.4.5.10.6.1.2.1　アミロイド関連画像異常 187

2.7.4.5.10.6.1.2.2　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関する事象 187
2.7.4.5.10.6.2　AACD 試験 188
2.7.4.5.10.6.2.1　有害事象 188
2.7.4.5.10.6.2.2　注目すべき有害事象 188
2.7.4.5.10.6.2.2.1　アミロイド関連画像異常 188
2.7.4.5.10.6.2.2.2　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象 189
2.7.4.5.11　AACG 試験のドナネマブ併用投与群での安全性 189
2.7.4.5.12　全体的な安全性の概要と結論 189
2.7.4.6　市販後データ 192

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
AD	Alzheimer's disease：アルツハイマー病
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APOE	apolipoprotein E：アポリポ蛋白 E
APOE ε4	apolipoprotein subtype E allele 4：アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4
ARIA	amyloid-related imaging abnormalities：アミロイド関連画像異常
ARIA-E	amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions：アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留
ARIA-H	amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage/hemosiderin deposition：アミロイド関連画像異常-出血／ヘモジデリン沈着
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{ss}	area under the concentration versus time curve at steady state：定常状態の血中濃度-時間曲線下面積
$C_{av, ss}$	average serum drug concentration under steady state conditions during multiple dosing
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state：定常状態時の最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form：症例報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
$C_{trough, ss}$	drug concentration before the next dose at steady state：定常状態の血清中トラフ濃
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HAIRRFU	Hypersensitivity, Anaphylaxis, and IRR Follow-Up
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IRR	infusion-related reaction
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
LLT	lowest level term：下層語
MAD	multiple ascending dose：反復漸増投与
MCI	Mild Cognitive Impairment：軽度認知障害
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities ：ICH 国際医薬用語集
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像
OAIR	observation time-adjusted incidence rate：観察時間で調整した発現率
PET	Positron Emission Tomography：陽電子放出断層撮影
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PD	pharmacodynamics：薬力学
PT	preferred term：基本語
PYE	patient years of exposure：曝露人年
PYO	patient-years observed：観察人年
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔

略語	定義
QTcF	QT interval using Fridericia's correction：Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔
SMQ	standardized MedDRA queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TE-ADA	treatment-emergent antidrug antibody：治験薬投与下の抗薬物抗体
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象と定義した。
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限

試験名一覧

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

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性の評価に用いた臨床試験

早期 AD に対するドナネマブの安全性は、主に国際共同第 1 相試験の AACC 試験及び AACD 試験、海外第 2 相試験の AACG 試験、並びに国際共同第 3 相試験の AACI 試験に基づいて評価した。また、進行中の海外第 2 相試験の AACH 試験パート B 及び海外第 3 相試験の AACN 試験のデータも併合解析の安全性評価で用いた。

2.7.4.1.1.2　安全性の統合解析対象集団

特に断りのない限り、表 2.7.4.1-1 に示した安全性解析対象集団で解析を実施した。

表 2.7.4.1-1　安全性解析対象集団

集団	定義
プラセボ対照安全性解析対象集団	AACG 試験又は AACI 試験（二重盲検投与期間）で、治験薬（ドナネマブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
安全性統合解析対象集団	AACG 試験、AACI 試験（二重盲検投与期間及び継続投与期間）、AACI 試験補遺 9、AACH 試験パート B、及び AACN 試験ドナネマブ群で、治験薬（ドナネマブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

略語：AACG＝I5T-MC-AACG、AACH＝I5T-MC-AACH、AACI＝I5T-MC-AACI、AACN＝I5T-MC-AACN

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た第 1 相試験である AACC 試験及び AACD 試験は、症例数が少なく、投与計画が他の試験と異なることから、併合解析には含めなかった。そのため、本項では AACC 試験及び AACD 試験の結果は個別に提示した。

2.7.4.1.1.3 安全性解析データセット

本臨床安全性概要で比較に用いたすべての安全性解析データセットを表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-2 安全性解析データセット

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

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

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

b AACI 試験は AACI 試験（二重盲検投与期間）及び AACI 試験（継続投与期間）を含む。

2.7.4.1.1.4 解析方法

併合統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.2 項）に、計画されたすべての併合解析の説明、並びに分析的及び統計学的な詳細を記載した。

有害事象の集計には MedDRA バージョン 25.1 を用いた。

AACC、AACD、及び AACI 試験の解析方法の詳細は、それぞれ AACC 試験統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.3.2.1 項）、AACD 試験統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.3.2.2 項）、及び AACI 試験統計解析計画書第 3 版（第 5.3.5.1.2 項）に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

曝露状況の評価では、ドナネマブの静脈内投与を受けた回数に基づいて、被験者は以下の曝露を受けたとみなした。

- 静脈内投与 1 回＝1 日の曝露
- 静脈内投与 3 回＝3 ヵ月の曝露
- 静脈内投与 6 回＝6 ヵ月の曝露
- 静脈内投与 12 回＝12 ヵ月の曝露

ドナネマブの推奨された投与方法は、ドナネマブ 700 mg を 3 回投与した後、ドナネマブ 1400 mg を 9 回以上投与することであった。この投与方法で、計 986 例がドナネマブの投与を 12 回以上受けた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.1、R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.2、及び表 2.7.4.1-3）。

Dona-PC では、ドナネマブの投与を完了した被験者、及びアミロイド PET に基づくプラセボ切り替え基準に該当し、投与 6 又は 12 ヵ月時にプラセボ投与に変更した被験者は、計 350 例であった（表 2.7.4.1-4）。これら 350 例のうち、346 例が 6 回以上及び 191 例が 12 回以上のドナネマブ投与を受けた。試験終了のため、18 回投与を受けた被験者はいなかった。

ドナネマブの投与を完了した被験者、及びアミロイド PET に基づく用量減量基準に該当し、プラセボ投与に変更した被験者は、計 1107 例であった。これら 1107 例のうち、1073 例が 6 回以上、534 例が 12 回以上、83 例が 18 回以上、及び 6 例が 24 回以上のドナネマブの投与を受けた。

表 2.7.4.1-3　推奨用量でのドナネマブの曝露状況（Dona-PC、AACI-PC、All Dona）

	Number Exposed to Donanemab at Recommended Dosing Regimen (700 mg Every 4 Weeks for 3 Doses Followed by 1400 mg Every 4 Weeks)			**Donanemab Exposure Regardless of Treatment Regimen**
	Placebo Controlled Donanemab Exposures		**All Donanemab Integrated Exposures**	**Total All Donanemab Integrated Exposures**
	Dona-PC, LY only (AACG[a], AACI) **N=984**	**AACI-PC, LY only N=1423**	**All Dona (**AACG[a], AACI[b], AACI Safety Addendum, AACH Part B, AACN Dona Cohort) **N=2727**	**(**AACG[a], AACI[b], AACI Safety Addendum, AACH Part B, AACN Dona Cohort) **N=2727**
≥6 months (24 weeks), Infusion 6	732	745	1720	1934
≥12 months (52 weeks), Infusion 12	494	468	986	1118
72 weeks, Infusion 19	184	200	223	246
76 weeks, Infusion 19[c]	184	200	223	246
102 weeks, Infusion 26	0	11	11	11
130 weeks, Infusion 33	0	0	0	0

Abbreviations: AACG = Study I5T-MC-AACG; AACH = Study I5T-MC-AACH; AACI = Study I5T-MC-AACI; AACN = Study I5T-MC-AACN; BACE = b-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme; Dona = donanemab; LY = LY3002813; LTE = long-term extension; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants; PC = placebo controlled.

[a] Includes only patients from Study AACG who received donanemab as monotherapy (n=131). Does not include patients who received donanemab plus BACE inhibitor (n=15, combination arm).

[b] Study AACI main includes AACI-PC and AACI-LTE

[c] Week 76 is the last visit of the double-blind treatment period and is 4 weeks after last infusion at Week 72. The next infusion for those proceeding to the LTE is Week 78

表 2.7.4.1-4　アミロイド PET に基づく用量減量基準に該当しドナネマブの投与を中止した被験者、又はプラセボ投与に変更した被験者の数（Dona-PC、All Dona）

	Number discontinuing or switching to placebo due to amyloid clearance					
	Dona PC, LY Only (N=984)			All Dona (N=2727)		
Total Exposure	N1	n	(%)	N1	n	(%)
>= 1 month (1 infusion)	984	350	(35.6)	2727	1107	(40.6)
>= 6 months (6 infusions)	820	346	(42.2)	1934	1073	(55.5)
>= 12 months (12 infusions)	569	191	(33.6)	1118	534	(47.8)
>= 18 months (18 infusions)	252	0	(0.0)	343	83	(24.2)
>= 24 months (24 infusions)	0	0		35	6	(17.1)
>= 30 months (30 infusions)	0	0		0	0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; N1 = number of subjects in the analysis population satisfying the Total Exposure criteria; n = number of subjects in the specified category.
*a - Subjects in AACI - Safety Addendum, AACH - Part B, and AACN - Dona Cohort discontinued infusions when the amyloid clearance threshold was reached. Others began receiving placebo infusions.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

第 1 相試験

AACC 試験

AACC 試験では、63 例が治験薬の静脈内投与を受け、このうち 12 例がプラセボ投与、51 例がドナネマブ投与を受けた。

プラセボ群：12 例
ドナネマブ 0.1 mg/kg を単回静脈内投与：4 例
ドナネマブ 0.3 mg/kg を単回静脈内投与：7 例
ドナネマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与：6 例
ドナネマブ 1 mg/kg を反復静脈内投与：9 例
ドナネマブ 3 mg/kg を単回静脈内投与：11 例
ドナネマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与：6 例
ドナネマブ 3 mg/kg を単回皮下内投与：8 例

AACD 試験

治験薬の投与を 1 回以上受けた 61 例のうち、15 例がプラセボ投与を受け、46 例がドナネマブ投与を受けた。

パート A：ドナネマブ及びプラセボの単回投与

プラセボ群：7 例
コホート 1（ドナネマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与）：7 例
コホート 2（ドナネマブ 20 mg/kg を単回静脈内投与）：7 例
コホート 3（ドナネマブ 40 mg/kg を単回静脈内投与）：4 例

パート B：ドナネマブ及びプラセボの反復投与

プラセボ群：3 例
コホート 4（ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに 24 週間反復静脈内投与）：10 例
コホート 5：実施せず

パート C：ドナネマブ及びプラセボの長期反復投与

プラセボ群：5 例
コホート 6（ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに最長 72 週間静脈内投与）：8 例
コホート 7（ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに最長 72 週間静脈内投与）：10 例

AACD 試験のアジア人被験者の割合（30.0%）は、AACG 試験（1.1%）より大幅に高かった。これは、日本人被験者の安全性及び PK 評価を試験の目的に含む AACD 試験の試験デザインの構成によるものであった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

無作為化された被験者全体及び投与群別のベースラインの人口統計学特性及び認知機能特性を、Dona-PC、AACI-PC、及び All Dona の解析データセットを用いて要約した。要約には連続変数及びカテゴリカル変数の記述統計量を含めた。

人口統計学的特性

Dona-PC

Dona-PC でのベースラインの人口統計学的特性は、プラセボ群とドナネマブ群の間で同様であった（表 2.7.4.1-5）。

All Dona

All Dona でのベースラインの人口統計学的特性は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.3 に示した。

表 2.7.4.1-5 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患の重症度（Dona-PC）

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]
PDPM

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
Age (yrs)	n*a	999	984	1983
	Mean	73.3	73.2	73.3
	Std. Dev.	6.1	6.1	6.1
	Median	74.0	73.0	74.0
	Min	59	59	59
	Max	85	86	86
Age categories n(%)	n*a	999	984	1983
	<65 years	91 (9.1)	93 (9.5)	184 (9.3)
	>=65 and <75 years	448 (44.8)	469 (47.7)	917 (46.2)
	>=75 and <85 years	444 (44.4)	402 (40.9)	846 (42.7)
	>=85 years	16 (1.6)	20 (2.0)	36 (1.8)
Sex n(%)	n*a	999	984	1983
	F	565 (56.6)	556 (56.5)	1121 (56.5)
	M	434 (43.4)	428 (43.5)	862 (43.5)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
Race n(%)	n*a	999	983	1982
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	4 (0.4)	4 (0.2)
	ASIAN	49 (4.9)	58 (5.9)	107 (5.4)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	23 (2.3)	24 (2.4)	47 (2.4)
	WHITE	926 (92.7)	896 (91.1)	1822 (91.9)
	MULTIPLE	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
	MISSING	0	1	1
Ethnicity n(%)*b	n*b	742	736	1478
	HISPANIC OR LATINO	38 (5.1)	40 (5.4)	78 (5.3)
	NOT HISPANIC OR LATINO	704 (94.9)	696 (94.6)	1400 (94.7)
	MISSING	2	2	4
Country/Region n(%)	n*a	999	984	1983
	Australia	4 (0.4)	13 (1.3)	17 (0.9)
	Canada	84 (8.4)	73 (7.4)	157 (7.9)
	Czech Republic	10 (1.0)	12 (1.2)	22 (1.1)
	Japan	43 (4.3)	45 (4.6)	88 (4.4)
	Netherlands	9 (0.9)	12 (1.2)	21 (1.1)
	Poland	82 (8.2)	76 (7.7)	158 (8.0)
	United Kingdom	23 (2.3)	15 (1.5)	38 (1.9)
	United States	744 (74.5)	738 (75.0)	1482 (74.7)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]

PDPM

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
Height (cm)	n*a	999	984	1983
	Mean	166.63	165.95	166.29
	Std. Dev.	10.07	10.05	10.06
	Median	166.10	165.10	165.10
	Min	139.5	135.4	135.4
	Max	195.1	202.0	202.0
Weight (kg)	n*a	999	984	1983
	Mean	71.83	72.01	71.92
	Std. Dev.	15.54	15.89	15.71
	Median	70.70	71.05	70.90
	Min	39.7	36.0	36.0
	Max	122.6	126.8	126.8
BMI (kg/m**2)	n*a	999	984	1983
	Mean	25.778	26.043	25.910
	Std. Dev.	4.720	4.881	4.801
	Median	25.300	25.600	25.400
	Min	15.90	13.00	13.00
	Max	49.40	47.40	49.40

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]
PDPM

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
Smoking History n(%)	n*a	999	984	1983
	Current	45 (4.5)	47 (4.8)	92 (4.6)
	Former	390 (39.0)	384 (39.0)	774 (39.0)
	Never	564 (56.5)	553 (56.2)	1117 (56.3)
Alcohol Consumption n(%)	n*a	999	984	1983
	Current	655 (65.6)	633 (64.3)	1288 (65.0)
	Former	118 (11.8)	118 (12.0)	236 (11.9)
	Never	226 (22.6)	233 (23.7)	459 (23.1)
Years of Education Category n(%)	n*a	998	983	1981
	No Formal Education	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.3)
	1-5 years	9 (0.9)	13 (1.3)	22 (1.1)
	6-9 years	28 (2.8)	34 (3.5)	62 (3.1)
	10-12 years	222 (22.2)	234 (23.8)	456 (23.0)
	13 or more	736 (73.7)	699 (71.1)	1435 (72.4)
	MISSING	1	1	2

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
Work Status n(%)	n*a	998	983	1981
	NOT EMPLOYED	29 (2.9)	39 (4.0)	68 (3.4)
	RETIRED	876 (87.8)	867 (88.2)	1743 (88.0)
	FULL-TIME	41 (4.1)	41 (4.2)	82 (4.1)
	PART-TIME	52 (5.2)	36 (3.7)	88 (4.4)
	MISSING	1	1	2
Time Since Onset of AD Symptoms (yr)	n*a	998	982	1980
	Mean	3.95	3.94	3.94
	Std. Dev.	2.51	2.53	2.52
	Median	3.44	3.36	3.40
	Min	0.0	0.4	0.0
	Max	24.2	21.5	24.2
	MISSING	1	2	3
Time Since AD Diagnosis (yr)	n*a	992	975	1967
	Mean	1.48	1.49	1.49
	Std. Dev.	1.81	1.76	1.78
	Median	0.77	0.82	0.81
	Min	-1.5	-0.5	-1.5
	Max	15.5	13.5	15.5
	MISSING	7	9	16

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]
PDPM

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
ApoE4 Status n(%)	n*a	999	984	1983
ApoE4 Status n(%)	Carrier	712 (71.3)	690 (70.1)	1402 (70.7)
ApoE4 Status n(%)	Non-Carrier	282 (28.2)	291 (29.6)	573 (28.9)
ApoE4 Status n(%)	Unknown	5 (0.5)	3 (0.3)	8 (0.4)
ApoE Genotype n(%)	n*a	994	981	1975
ApoE Genotype n(%)	e2/e2	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ApoE Genotype n(%)	e2/e3	21 (2.1)	19 (1.9)	40 (2.0)
ApoE Genotype n(%)	e2/e4	27 (2.7)	24 (2.4)	51 (2.6)
ApoE Genotype n(%)	e3/e3	260 (26.2)	272 (27.7)	532 (26.9)
ApoE Genotype n(%)	e3/e4	511 (51.4)	498 (50.8)	1009 (51.1)
ApoE Genotype n(%)	e4/e4	174 (17.5)	168 (17.1)	342 (17.3)
ApoE Genotype n(%)	MISSING	5	3	8
Having 1 or More First Degree Relatives with AD n(%)	n*a	999	984	1983
Having 1 or More First Degree Relatives with AD n(%)	N/U	503 (50.4)	512 (52.0)	1015 (51.2)
Having 1 or More First Degree Relatives with AD n(%)	Y	496 (49.6)	472 (48.0)	968 (48.8)
AChEI and/or Memantine Use at Baseline n(%)	n*a	999	984	1983
AChEI and/or Memantine Use at Baseline n(%)	N	380 (38.0)	378 (38.4)	758 (38.2)
AChEI and/or Memantine Use at Baseline n(%)	Y	619 (62.0)	606 (61.6)	1225 (61.8)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Baseline Demographic and Disease Severity Summary
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]
PDPM

Demographic Parameter		Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)	Total (N=1983)
AChEI Use at Baseline n(%)	n*a	999	984	1983
	N	438 (43.8)	431 (43.8)	869 (43.8)
	Y	561 (56.2)	553 (56.2)	1114 (56.2)
Memantine Use at Baseline n(%)	n*a	999	984	1983
	N	792 (79.3)	782 (79.5)	1574 (79.4)
	Y	207 (20.7)	202 (20.5)	409 (20.6)
Clinical Category by MMSE at Screening *c n(%)	n*a	999	984	1983
	MCI (MMSE>26)	159 (15.9)	171 (17.4)	330 (16.6)
	Mild (20<=MMSE<=26)	831 (83.2)	801 (81.4)	1632 (82.3)
	Moderate (MMSE<20)	4 (0.4)	7 (0.7)	11 (0.6)
	No baseline or screening MMSE	5 (0.5)	5 (0.5)	10 (0.5)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum.
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator
*b - only includes responses from US sites, n is the number of subjects with a value of "HISPANIC OR LATINO" or "NOT HISPANIC OR LATINO"
*c - If screening MMSE is unavailable, then use baseline MMSE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

第 1 相試験

AACC 試験

AACC 試験では、日本人が 21 例、非日本人が 42 例の計 63 例が無作為割り付けされた。これら 63 例では、男性が 30 例、女性が 33 例であり、年齢の範囲は 21 歳から 89 歳であった。

すべての被験者の人口統計学的特性は AACC 試験の治験総括報告書に示した（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Table AACC.6.1.）。

AACD 試験

AACD 試験では、日本人 19 例、非日本人 44 例の合計 63 例が無作為割り付けされた。治験薬の投与を 1 回以上受けた 61 例のうち、34 例は女性で、27 例は男性であった。

2.7.4.1.3.1 その他の被験者特性

2.7.4.1.3.1.1 合併症

Dona-PC

合併症を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.4 に示した。ドナネマブ群で最も多く認められた合併症は、以下の 7 疾患であった。

- 高血圧（プラセボ群 51.0%、ドナネマブ群 50.7%）
- 高脂血症（プラセボ群 36.3%、ドナネマブ群 34.9%）
- うつ病（プラセボ群 24.9%、ドナネマブ群 23.9%）
- 胃食道逆流性疾患（プラセボ群 21.3%、ドナネマブ群 23.6%）
- 不安（プラセボ群 21.0%、ドナネマブ群 22.2%）
- 変形性関節症（プラセボ群 24.4%、ドナネマブ群 21.6%）
- 良性前立腺肥大症（男性被験者のみ：プラセボ群 29.5%、ドナネマブ群 26.4%）

合併症の種類及び割合はプラセボ群とドナネマブ群の間でおおむね同様であった。

2.7.4.1.3.1.2 併用薬

Dona-PC

Dona-PC で併用薬が使用された被験者数及びその割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.5 に示した。ドナネマブ群で 20%超の被験者に使用された併用薬を以下に示した。

- ドネペジル（プラセボ群 48.9%、ドナネマブ群 49.4%）
- COVID-19 ワクチン（プラセボ群 34.7%、ドナネマブ群 33.6%）
- アスピリン（プラセボ群 32.5%、ドナネマブ群 33.0%）
- コレカルシフェロール（プラセボ群 25.0%、ドナネマブ群 27.6%）
- アトルバスタチン（プラセボ群 25.3%、ドナネマブ群 26.6%）
- パラセタモール（プラセボ群 23.6%、ドナネマブ群 26.0%）
- メマンチン（プラセボ群 26.3%、ドナネマブ群 25.1%）
- 総合ビタミン（プラセボ群 19.4%、ドナネマブ群 20.7%）

使用された併用薬の種類はプラセボ群とドナネマブ群の間でおおむね類似していた。

2.7.4.1.3.1.3　被験者の内訳

被験者の内訳は、プラセボ対照安全性解析対象集団を用いて評価した。本項では治験薬の投与中止例及び試験の中止例の両者を要約した。

試験の完了：ドナネマブ群で試験を完了した被験者の割合は Dona-PC と AACI-PC の間で類似していた（表 2.7.4.1-6）。

治験薬の投与中止：治験薬投与を中止した被験者の内訳に関して、Dona-PC での結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.6 に示し、AACI-PC での結果を AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table AACI.8.2.に示した。本項ではその要約を表 2.7.4.1-6 及び表 2.7.4.1-7 に示した。

Dona-PC で何らかの理由で治験薬投与を中止した被験者数及びその割合は、プラセボ群よりもドナネマブ群で多く、この差は有害事象による中止に起因するものであった（表 2.7.4.1-6）。これは AACI-PC でも同様であった（表 2.7.4.1-7）。

有害事象以外の理由（「被験者の同意撤回」、「治験担当医師の判断」、又は「その他」）による中止例について、有害事象による中止とみなせる可能性がないか検討したが、該当する症例はなかった。追加の解析は不要と判断した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 2.7.4.2.1.5.1 項に示した。

試験の中止：試験を中止した被験者の内訳に関して、Dona-PC での結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.7 に示し、AACI-PC での結果を AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table AACI.8.2.に示した。本項ではその要約を表 2.7.4.1-8 及び表 2.7.4.1-9 に示した。

Dona-PC では何らかの理由で試験を中止した被験者全体の割合は投与群間で類似していた（表 2.7.4.1-8）。これは AACI-PC でも同様であった（表 2.7.4.1-9）。

安全性統合解析対象集団での治験薬の投与中止に至った被験者は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.8 に、試験を中止した被験者の一覧は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.9 に示した。

表 2.7.4.1-6　被験者の内訳（治験薬の投与中止理由）（Dona-PC）

	Dona-PC	
	Placebo N=999	**Donanemab N=984**
	n (%)	n (%)
Treatment Disposition		
Completed	114 (11.4)	109 (11.1)
Completed and continuing to LTE	671 (67.2)	568 (57.7)
Discontinued	210 (21.0)	301 (30.6)
Reason for Treatment Discontinuation		
Adverse event	37 (3.7)	138 (14.0)
Death	10 (1.0)	14 (1.4)
Lost to follow-up	10 (1.0)	9 (0.9)
Noncompliance with study drug		
Other	20 (2.0)	7 (0.7)
Physician decision	11 (1.1)	18 (1.8)
Progressive disease	7 (0.7)	4 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.1)	0
Withdrawal by subject	94 (9.4)	92 (9.3)
Withdrawal due to caregiver Circumstances	19 (1.9)	16 (1.6)

Abbreviations: Dona = donanemab; LTE = long-term extension; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category; PC = placebo controlled.

表 2.7.4.1-7 被験者の内訳（治験薬の投与中止理由）（AACI-PC）

	Placebo (N=876)		LY3002813 (N=860)		Total (N=1736)		p-values
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*a
Treatment Disposition:							
Completed	694	(79.2)	595	(69.2)	1289	(74.3)	<.001
Discontinued	176	(20.1)	252	(29.3)	428	(24.7)	<.001
Randomized but no treatment	2	(0.2)	7	(0.8)	9	(0.5)	0.105
Continuing Treatment	4	(0.5)	6	(0.7)	10	(0.6)	0.544
Reasons for Treatment Discontinuation:							
ADVERSE EVENT	28	(3.2)	98	(11.4)	126	(7.3)	<.001
COVID RELATED AE	0		0		0		
DEATH	9	(1.0)	14	(1.6)	23	(1.3)	0.300
LOST TO FOLLOW-UP	10	(1.1)	9	(1.0)	19	(1.1)	>0.999
PHYSICIAN DECISION	10	(1.1)	18	(2.1)	28	(1.6)	0.130
PROGRESSIVE DISEASE	7	(0.8)	4	(0.5)	11	(0.6)	0.548
WITHDRAWAL BY SUBJECT	93	(10.6)	90	(10.5)	183	(10.5)	0.938
WITHDRAWAL DUE TO CAREGIVER CIRCUMSTANCES	18	(2.1)	16	(1.9)	34	(2.0)	0.863

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category. DBP: double blinded phase; LTE: long term extension

*a - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*b - Completed DBP include participants who completed visit 21 procedures but discountinued study at visit 21 for reasons including adverse event

Program: [redacted]
Report: [redacted]
Data: [redacted]

表 2.7.4.1-8　被験者の内訳（試験の中止理由）（Dona-PC）

	Dona-PC	
	Placebo N=999	**Donanemab N=984**
	n (%)	n (%)
Study Disposition		
Completed	117 (11.7)	132 (13.4)
Completed and continuing to LTE	674 (67.5)	584 (59.3)
Discontinued	203 (20.3)	261 (26.5)
Reason for Discontinuation		
Adverse event	27 (2.7)	70 (7.1)
Death	12 (1.2)	16 (1.6)
Lost to follow-up	11 (1.1)	11 (1.1)
Other	8 (0.8)	3 (0.3)
Physician decision	10 (1.0)	16 (1.6)
Progressive disease	7 (0.7)	4 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.1)	1 (0.1)
Withdrawal by subject	105 (10.5)	119 (12.1)
Withdrawal due to caregiver circumstances	22 (2.2)	21 (2.1)

Abbreviations: Dona = donanemab; LTE = long-term extension; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category.

表 2.7.4.1-9 被験者の内訳（試験の中止理由）（AACI-PC）

	Placebo (N=876)		LY3002813 (N=860)		Total (N=1736)		p-values
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*a
Study Disposition:							
Completed DBP*b	698	(79.7)	622	(72.3)	1320	(76.0)	<.001
Continuing to LTE	674	(76.9)	584	(67.9)	1258	(72.5)	<.001
Discontinued	173	(19.7)	231	(26.9)	404	(23.3)	<.001
Continuing Study	5	(0.6)	7	(0.8)	12	(0.7)	0.576
Reasons for Study Discontinuation:							
ADVERSE EVENT	21	(2.4)	50	(5.8)	71	(4.1)	<.001
DEATH	10	(1.1)	15	(1.7)	25	(1.4)	0.320
COVID RELATED DEATH	0		2	(0.2)	2	(0.1)	0.245
LOST TO FOLLOW-UP	11	(1.3)	11	(1.3)	22	(1.3)	>0.999
PHYSICIAN DECISION	10	(1.1)	19	(2.2)	29	(1.7)	0.093
PROGRESSIVE DISEASE	7	(0.8)	4	(0.5)	11	(0.6)	0.548
WITHDRAWAL BY SUBJECT	94	(10.7)	111	(12.9)	205	(11.8)	0.181
WITHDRAWAL DUE TO CAREGIVER CIRCUMSTANCES	20	(2.3)	21	(2.4)	41	(2.4)	0.875

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category. DBP: double blinded phase; LTE: long term extension

*a - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*b - Completed DBP include participants who completed visit 21 procedures but discountinued study at visit 21 for reasons including adverse event

Program: [redacted]
Report: [redacted]
Data: [redacted]

2.7.4.2 有害事象

早期 AD 患者を対象としたドナネマブの臨床開発プログラムの臨床試験に参加した被験者に発現した全体的な有害事象プロファイルを分析した。

注目すべき有害事象（例：ARIA 関連事象並びに過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象）は第 2.7.4.5.9 項に詳細を示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、TEAE、死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象に関する情報及び解析結果を示した。注目すべき有害事象は関連する MedDRA PT に基づいて特定し、詳細な解析結果を第 2.7.4.5.9 項に示した。

有害事象の特性を明らかにするために用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセットを表 2.7.4.2-1 に要約した。本項では、主要なプラセボ対照解析データセットである Dona-PC の解析結果を以降の各項目に示し、必要に応じて他の解析データセットの結果も示した。

表 2.7.4.2-1 有害事象の評価に用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセットの概要

Analysis Type	Analysis Sets/Population Used	Location of Results
Overview of AEs	Dona-PC, All Dona, AACI-PC	2.7.4.2.1.1
TEAEs by PT	Dona-PC, All Dona	2.7.4.2.1.2
Common TEAEs[a]	Dona-PC, All Dona, AACI-PC	2.7.4.2.1.2.1
TEAEs by PT (observation time-adjusted)	Dona-PC, All Dona	2.7.4.2.1.2.2
TEAEs by maximum severity	Dona-PC, All Dona	2.7.4.2.1.2.3
Deaths	Integrated Safety Population	2.7.4.2.1.3
SAEs	Dona-PC, All Dona, AACI-PC	2.7.4.2.1.4
SAEs by PT (observation time-adjusted)	Dona-PC, All Dona	2.7.4.2.1.4.1
Discontinuations due to AEs	Dona-PC, All Dona, AACI-PC	2.7.4.2.1.5.1
TEAEs by PT within SOC	Dona-PC, All Dona	2.7.4.2.1.6

Abbreviations: AE = adverse event; Dona = donanemab; LY = LY3002813; PC = placebo controlled; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Common TEAEs are defined as TEAEs occurring in greater than or equal to 2% of participants after rounding in the LY treatment group, and LY greater than placebo.

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

Dona-PC

Dona-PC での有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

- 死亡が認められた被験者の割合は、投与群間で類似していた（第 2.7.4.2.1.3 項）。
- 重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、投与群間で類似していた（第 2.7.4.2.1.4 項）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、

ドナネマブ群で高かった（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。

- TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、投与群間で類似していた（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。
- AACI 試験の結果は Dona-PC の結果と同様であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（Dona-PC、AACI-PC）

Placebo Controlled Analysis Sets				
	DONA-PC		AACI-PC	
Number of Participants[a]	Placebo (N=999) n (%)	Donanemab (N=984) n (%)	Placebo (N=874) n (%)	Donanemab (N=853) n (%)
Deaths[b]	12 (1.2)	17 (1.7)	10 (1.1)	16 (1.9)
SAEs	153 (15.3)	168 (17.1)	138 (15.8)	148 (17.4)
Discontinuation from study due to AE	41 (4.1)	90 (9.1)	32 (3.7)	69 (8.1)
Discontinuation from study treatment due to AE	47 (4.7)	152 (15.4)	38 (4.3)	112 (13.1)
TEAEs	831 (83.2)	878 (89.2)	718 (82.2)	759 (89.0)

Abbreviations: AE = adverse event; Dona = donanemab; n = number of subjects with at least 1 AE; N = number of participants; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Participants may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE.

All Dona

All Dona の結果はプラセボ対照解析データセットの Dona-PC の結果と大きな違いは無かった（表 2.7.4.2-3）。

表 2.7.4.2-3 有害事象の概要（All Dona）

Donanemab Treated Integrated Analysis Set	
Number of Participants[a]	**All Dona (N=2727) n (%)**
Deaths[b]	32 (1.2)
SAEs	411 (15.1)
Discontinuation from study due to AE	158 (5.8)
Discontinuation from study treatment due to AE	265 (9.7)
TEAEs	2129 (78.1)

Abbreviations: AE = adverse event; Dona = donanemab; n = number of subjects with at least 1 AE; N = number of participants; NC = not calculated; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Participants may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE.

2.7.4.2.1.2 有害事象

Dona-PC

Dona-PC でのすべての TEAE を、MedDRA PT 別及び SOC 別に発現割合が高い順にそれぞれ R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.12 及び R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.13 に示した。

All Dona

All Dona でのすべての TEAE を、MedDRA PT 別及び SOC 別に発現割合が高い順にそれぞれ R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.14 及び R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.15 に示した。また、All Dona での全期間に 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.46 に示した。

2.7.4.2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象

Dona-PC

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE を、SOC 別（アルファベット順）に分類後、MedDRA PT 別に分類し、R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.16 に示した。

ドナネマブ群で 5%以上の被験者に認められ、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。ドナネマブ群で最も多く報告された TEAE はアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、次いでアミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着で、いずれも SOC「神経系障害」であった。

全体的に、AACI-PC の結果は Dona-PC の結果と類似していた。

表 2.7.4.2-4 ドナネマブ群で 5%以上に発現し、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE（Dona-PC、AACI-PC）

Placebo Controlled Analysis Sets				
System Organ Class Preferred Term	**DONA-PC**		**AACI-PC**	
	Placebo (N=999) n (%)	**Donanemab (N=984)** n (%)	**Placebo (N=874)** n (%)	**Donanemab (N=853)** n (%)
神経系障害	248 (24.8)	459 (46.6)	298 (34.1)	456 (53.5)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	18 (1.8)	240 (24.4)	17 (1.9)	205 (24.0)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	69 (6.9)	179 (18.2)	65 (7.4)	168 (19.7)
脳表ヘモジデリン沈着症	14 (1.4)	76 (7.7)	10 (1.1)	58 (6.8)
頭痛	101 (10.1)	129 (13.1)	86 (9.8)	119 (14.0)
浮動性めまい	63 (6.3)	64 (6.5)	48 (5.5)	53 (6.2)
傷害、中毒および処置合併症	145 (14.5)	225 (22.9)	207 (23.7)	260 (30.5)
転倒	129 (12.9)	131 (13.3)	110 (12.6)	114 (13.4)
注入に伴う反応	4 (0.4)	84 (8.5)	4 (0.5)	74 (8.7)
胃腸障害	75 (7.5)	103 (10.5)	169 (19.3)	178 (20.9)
悪心	38 (3.8)	51 (5.2)	34 (3.9)	37 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	71 (7.1)	80 (8.1)	168 (19.2)	168 (19.7)
関節痛	52 (5.2)	59 (6.0)	42 (4.8)	49 (5.7)

Abbreviations: AACI = Study I5T-MC-AACI; Dona = donanemab; N = number of participants; n = number of subjects with at least 1 TEAE ; PC = placebo controlled.

All Dona

All Dona で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.4.2-5 に示した。最も多く報告された TEAE はアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留で、次いでアミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着及び頭痛であった。All Dona で多く報告された有害事象のほとんどは Dona-PC で認められた有害事象と類似していたが、All Dona では、悪心及び関節痛は少なく、COVID-19 及び転倒は多かった。

表 2.7.4.2-5 ドナネマブ群で 5%以上に発現した TEAE（All Dona）

System Organ Class Preferred Term	Donanemab Treated Integrated Analysis Set All Dona N=2727 n (%)
神経系障害	1218 (44.7)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	531 (19.5)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	431 (15.8)
頭痛	294 (10.8)
脳表ヘモジデリン沈着症	149 (5.5)
浮動性めまい	143 (5.2)
感染症および寄生虫症	860 (31.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	395 (14.5)
尿路感染	149 (5.5)
傷害、中毒および処置合併症	722 (26.5)
転倒	305 (11.2)
注入に伴う反応	225 (8.3)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; Dona = donanemab; N = number of participants, n = number of subjects with at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.2.2　観察時間で調整した Treatment-Emergent Adverse Event の発現率の概要

Dona-PC 及び All Dona の帳票では、OAIR の解析のために PYE を使用したと述べているが、併合統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.4 項）Section 5.1.2 に記載のとおり、OAIR の解析では 100PYO あたりの最初に発現した有害事象の発現率（1 件以上の有害事象を発現した被験者での）を示している。帳票では PYE と記載されているが、PYO で調整したことを明確にするために注釈を帳票に追加した。

Dona-PC

OAIR を含む TEAE の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.17 に示した。

ドナネマブ群で 5%以上の被験者に認められ、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE（被験者数、発現割合［OAIR］）のうち、多く報告された TEAE を以下に要約した。

- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留
  - プラセボ群（18 例、1.8%［1.3］）
  - ドナネマブ群（240 例、24.4%［21.8］）
- アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着
  - プラセボ群（69 例、6.9%［5.1］）
  - ドナネマブ群（179 例、18.2%［15.0］）
- 転倒
  - プラセボ群（129 例、12.9%［9.8］）
  - ドナネマブ群（131 例、13.3%［10.5］）

- 頭痛
  - プラセボ群（101 例、10.1%［7.7］）
  - ドナネマブ群（129 例、13.1%［10.6］）
- 注入に伴う反応
  - プラセボ群（4 例、0.4%［0.3］）
  - ドナネマブ群（84 例、8.5%［6.6］）
- 脳表ヘモジデリン沈着症
  - プラセボ群（14 例、1.4%［1.0］）
  - ドナネマブ群（76 例、7.7%［5.9］）
- 浮動性めまい
  - プラセボ群（63 例、6.3%［4.6］）
  - ドナネマブ群（64 例、6.5%［4.9］）
- 関節痛
  - プラセボ群（52 例、5.2%［3.8］）
  - ドナネマブ群（59 例、6.0%［4.5］）
- 悪心
  - プラセボ群（38 例、3.8%［2.8］）
  - ドナネマブ群（51 例、5.2%［3.9］）

All Dona

All Dona での OAIR を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.18 に示した。5%以上の被験者に認められた TEAE（被験者数、発現割合［OAIR］）のうち、多く報告された TEAE を以下に要約した。

- アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着（431 例、15.8%［16.1］）
- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（531 例、19.5%［20.9］）
- COVID-19（395 例、14.5%［14.2］）
- 転倒（305 例、11.2%［10.8］）
- 頭痛（294 例、10.8%［10.7］）
- 注入に伴う反応（225 例、8.3%［7.9］）
- 脳表ヘモジデリン沈着症（149 例、5.5%［5.1］）
- 尿路感染（149 例、5.5%［5.1］）
- 浮動性めまい（143 例、5.2%［4.9］）

2.7.4.2.1.2.3 最悪重症度別で評価した有害事象

Dona-PC

Dona-PC での大部分の TEAE は軽度（プラセボ群：36.7%、ドナネマブ群：34.9%）又は中等度（プラセボ群：36.9%、ドナネマブ群：41.9%）であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.19）。

重度の TEAE はプラセボ群で 9.5%、ドナネマブ群で 12.5%に発現した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.19）。

ドナネマブ群で、2 例以上に発現した重度の TEAE（発現割合）を以下に示した。

- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留
  - プラセボ群（0%）
  - ドナネマブ群（2.1%）

All Dona

All Dona での大部分の TEAE は軽度（33.8%）又は中等度（33.7%）であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.20）。

2 例以上に発現した重度の TEAE（発現割合）を以下に示した。

- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（1.5%）

2.7.4.2.1.3 死亡

安全性統合解析対象集団で死亡が報告された被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.21 に示し、すべての死亡例の叙述を AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Patient Narratives、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives、及び Integrated Patient Narratives（第 5.3.5.3.6 項）に示した。本申請のためのデータカットオフ時点までの Dona-PC 及び All Dona での死亡例は以下のとおりであった。

Dona-PC

- プラセボ群（12 例、1.2%）
- ドナネマブ群（17 例、1.7%）（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.21）

死亡原因として報告された事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は以下のとおりであった。

- プラセボ群：肺炎（2 例）
- ドナネマブ群：死亡（3 例）、自殺既遂（2 例）、COVID-19（2 例、うち 1 例は肺炎）、及び肺塞栓症（2 例）

ドナネマブ群で 3 例が重篤な ARIA を発現し、その後死亡した。3 例の死亡原因は、1 例（0.1%）は ARIA-E 関連事象（[redacted]）、1 例（0.1%）は ARIA-H 関連事象（[redacted]）、1 例（0.1%）は死亡（[redacted]）であり、いずれの事象も治験担当医師によりドナネマブとの因果関係が否定できないと判断された。

上記 3 例の死亡例はいずれも AACI 試験で認められているため、AACI-PC でも同様の結果とな

っている。

All Dona

All Dona では合計で 32 例（1.2%）が死亡した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.21）。

事前に規定した安全性解析データセットに含まれない被験者 4 例の死亡が報告された。これらの以下の被験者は死亡した被験者一覧に含まれている。

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

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例（5 例）を以下に示した。

- [redacted]（視床出血、ドナネマブ群）：被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で、重要な既往歴として糖尿病、高脂血症、高血圧、及び脳卒中を有していた。ドナネマブの最終投与前の MRI 検査では、ARIA に関連する所見は認められなかった。重篤な有害事象である視床出血の発現前の治験薬の最終投与（14 回目）は Day 370（15 回目の来院）に行われ、その後治験薬の投与中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止した。Day 409 に、重篤な有害事象である視床出血（重度）が報告された。本事象発現時、被験者はドナネマブを投与されていなかったため、ドナネマブの投与の措置に変更はなかった。Day 421 に、被験者は視床出血により死亡した。視床出血は治験担当医師によりドナネマブと関連ありと判断された。

- [redacted]（死亡、ドナネマブ群）：被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で、APOE の遺伝子型は ε3/ε4 であり、ベースライン時に軽度から中等度のタウ蓄積が認められた。被験者は AACI 試験（二重盲検投与期間）の Day 1（2 回目の来院）からドナネマブの投与を開始した。ドナネマブ 700 mg の 3 回目投与後の Day 79（5 回目の来院）に、MRI 検査で、右前頭葉、後頭葉、頭頂葉、及び側頭葉に重度の ARIA-E（初回の確認）及び 11 個の微小出血が確認された。同日、重度の ARIA-E 及び軽度の ARIA-H ありと報告された。ARIA-E の症状は認められなかった。これらの ARIA-E 及び ARIA-H により、治験薬の投与が中止された。Day 167 に ARIA-H は回復したと判断された。Day 195 に MRI 検査の結果から ARIA-E の完全消失が確認された。Day 202（9 回目の来院）からドナネマブの投与を再開した。Day 413 に 2 回目の重度の ARIA-E が報告された。2 回目の ARIA-E の発現前のドナネマブの最終投与（10 回目の投与）は Day 399（16 回目の来院）に行われた。合計で、被験者はドナネマブ 700 mg を 7 回及び 1400 mg を 3 回投与された。2 回目の ARIA-E は症候性で、被験者は錯乱状態及び平衡障害を発現し、いずれも重症度は中等度であった。Day 427 に被験者は重篤な有害事象である ARIA-E 及び ARIA-H により入院した。いずれも重症度は重度であった。同日、被験者は悪心及び嘔吐を発現し、いずれも重症度は中等度であった。デキサメタゾンによる治療が開始された。Day 428 に被験者は退院し、[redacted]

[redacted]へ入院した。Day 447 に被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。治験薬の最終投与は Day 399（16 回目の来院）に行われた。治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係を否定できないと判断した。

- [redacted]（アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着、ドナネマブ群）：被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で、APOE の遺伝子型は ε3/ε3 であり、ベースライン時に軽度から中等度のタウ蓄積が認められた。Day -49（1 回目の来院）のスクリーニング時の MRI 検査の結果から左前頭葉に脳表ヘモジデリン沈着症（50 mm）が認められた。ドナネマブ 700 mg の 2 回目の投与（3 回目の来院）から 17 日後の Day 46 に軽度の症候性 ARIA-E が認められた。同日、被験者は軽度の右前頭部から側頭部の痛みを発現した。ARIA-E により治験薬の投与は一時中止され、その後再開することはなかった。Day 71（5 回目の来院）の MRI 検査の結果から、左頭頂葉、右後頭葉及び右側頭葉に軽度の ARIA-E、1 個の微小出血、左前頭葉、右後頭葉、右頭頂葉、及び右側頭葉にそれぞれ 65 mm、6 mm、4 mm、及び 7 mm の脳表ヘモジデリン沈着症が認められた。Day 72 に重篤な有害事象である重度の ARIA-H と報告された。同日（Day 72）、被験者は歩行が不安定で右に傾いており、腫瘤効果を伴う重度の脳出血及び出血性脳卒中を併発した片麻痺及び失語により入院した。頭部 CT 検査の結果から、左頭頂葉に 5.5 cm×4.3 cm の大きな血腫が認められた。同日（Day 72）、被験者の状態は悪化し、[redacted]へ移送された。Day 75 に被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡の原因は出血性脳卒中及び ARIA-H と報告された。治験担当医師は、TEAE である ARIA-E 及び重篤な有害事象である ARIA-H とドナネマブとの因果関係は否定できないと判断した。

- [redacted]（アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、ドナネマブ群）：被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で、APOE の遺伝子型は ε3/ε4 であり、ベースライン時に軽度から中等度のタウ蓄積が認められた。Day -48（1 回目の来院）のスクリーニング時の MRI 検査の結果は正常であった。重篤な有害事象である ARIA-E の発現前の治験薬の最終投与（3 回目の 700 mg 投与）は Day 56（4 回目の来院）に行われた。Day 66 に被験者は極度の錯乱、激越、作業完遂の失念、集中力の欠如、時折の不明瞭な発話、及び見当識障害の症状を呈した。Day 66 に重篤な有害事象である重度の ARIA-E が認められた。造影剤を使用しない CT 血管造影の結果から、亜急性の右半球の脳梗塞の可能性があり、右半球の多巣性の血管原性浮腫が認められた。それらのいくつかは融合し、腫瘤効果が認められた。またコンサルテーション報告書によると、Day 66 に被験者の言語が滅裂であったため、てんかん性活動が示唆された。Day 72 の頭部 CT 検査では、右前頭葉前部、後部の脳溝内に、頭頂に沿ってわずかな高吸収域を認め、新たなくも膜下出血の病変が疑われた。血管原性浮腫は右半球にわたって進展していた。左後頭葉にも一部認められるようであったが、明らかな造影される腫瘤はなく、安定していた。Day 75 に被験者は退院し、ホスピス治療に移行した。Day 80 に被験者は本事象により死亡した。被験者の死亡により、治験薬の投与及び治験は中止された。治験担当医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

- [redacted]（動脈硬化症、プラセボ群）：被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で、重要な既往歴として高コレステロール血症及び 1 型糖尿病を有していた。被験者は AACI 試験（二重盲検投与期間）の Day 1（2 回目の来院）にプラセボ投与に無作為に割り付けられた。重篤な有害事象である動脈硬化症（重度）の発現前の治験薬の最終投与（13 回目の投与）は Day 341（14 回目の来院）に行われた。Day 351 に死亡に至った重篤な有害事象である重度の動脈硬化症が報告された。Day 354 に被験者の娘が実施医療機関に連絡し、被験者が Day 351 に一夜にして死亡していたことが報告された。彼女から、被験者は Day 350 の夜の就寝前に体調不良を訴えていなかったことも報告された。死亡の原因としてアテローム動脈硬化性心血管疾患の可能性が報告された。剖検は実施されなかった。被験者の死亡により、治験薬の投与及び試験は中止された。治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

これらの事象以外に、治験担当医師によって因果関係が否定できないと判断された事象はなく、すべてのデータをレビューし、死亡に至った重篤な有害事象とドナネマブの投与との間に、一定の傾向や明確な関連は特定されなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現したすべての被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.22 に示し、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Patient Narratives、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives、及び Integrated Patient Narratives（第 5.3.5.3.6 項）に示した。

注目すべき有害事象に関連する重篤な有害事象は以下の項に示した。

- ARIA-E 関連事象（第 2.7.4.5.9.1.2 項）
- ARIA-H 関連事象（第 2.7.4.5.9.1.3 項）
- 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（第 2.7.4.5.9.2 項）

Dona-PC

ドナネマブ群で 0.5%超の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者全体の割合は、プラセボ群とドナネマブ群間で類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.23）。

AACI-PC でも同様の結果が認められた（表 2.7.4.2-6）。

表 2.7.4.2-6　ドナネマブ群で 0.5%超の被験者に認められた重篤な有害事象（Dona-PC、AACI-PC）

Placebo Controlled Analysis Sets				
System Organ Class Preferred Term	**DONA-PC**		**AACI-PC**	
	Placebo (N=999) (n, %)	**Donanemab (N=984)** (n, %)	**Placebo (N=874)** (n, %)	**Donanemab (N=853)** (n, %)
Subjects ≥1 SAE	153 (15.3)	168 (17.1)	138 (15.8)	148 (17.4)
神経系障害	29 (2.9)	45 (4.6)	28 (3.2)	40 (4.7)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	0	15 (1.5)	0	13 (1.5)
失神	11 (1.1)	10 (1.0)	13 (1.5)	9 (1.1)
感染症および寄生虫症	31 (3.1)	32 (3.3)	28 (3.2)	25 (2.9)
肺炎	6 (0.6)	10 (1.0)	5 (0.6)	5 (0.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (0.4)	8 (0.8)	4(0.5)	9(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.9)	12 (1.2)	8 (0.9)	10 1.2)
肺塞栓症	2 (0.2)	6 (0.6)	2 (0.2)	4 (0.5)

Abbreviations: AACI = Study I5T-MC-AACI; Dona = donanemab; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of participants; n = number of participants with events meeting specified criteria; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event.

All Dona

All Dona で 1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。

All Dona での重篤な有害事象の発現割合は、Dona-PC の結果と類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.24）。

表 2.7.4.2-7　1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象（All Dona）

System Organ Class Preferred Term	**Donanemab Treated Integrated Analysis Set**
	All Dona N=2727 n (%)
Subjects with ≥1 SAE	411 (15.1)
神経系障害	109 (4.0)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	26 (1.0)
失神	25 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	70 (2.6)
転倒	15 (0.6)
感染症および寄生虫症	84 (3.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	18 (0.7)
肺炎	17 (0.6)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; Dona = donanemab; N = number of participants; n = number of participants with events meeting specified criteria; SAE = serious adverse event.

2.7.4.2.1.4.1　観察時間で調整した重篤な有害事象の発現率

Dona-PC 及び All Dona の帳票では、OAIR の解析のために PYE を使用したと記載されている。帳票では PYE と記載されているが、PYO で調整したことを明確にするために帳票に注釈を追加した。

Dona-PC

Dona-PC での重篤な有害事象の OAIR を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.25 に示した。ドナネマブ群で 0.5%以上に発現した重篤な有害事象（発現割合［OAIR］）を以下に要約した。

- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留
  - プラセボ群（0%［0］）
  - ドナネマブ群（1.5%［1.1］）
- 失神
  - プラセボ群（1.1%［0.8］）
  - ドナネマブ群（1.0%［0.7］）
- 肺炎
  - プラセボ群（0.6%［0.4］）
  - ドナネマブ群（1.0%［0.7］）
- COVID-19
  - プラセボ群（0.4%［0.3］）
  - ドナネマブ群（0.8%［0.6］）
- 肺塞栓症
  - プラセボ群（0.2%［0.1］）
  - ドナネマブ群（0.6%［0.4］）

All Dona

All Dona での重篤な有害事象の OAIR を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.26 に示した。0.5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象（発現割合［OAIR］）を以下に要約した。

- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（1.0%［0.9］）
- 失神（0.9%［0.8］）
- 転倒（0.6%［0.5］）
- COVID-19（0.7%［0.6］）
- 肺炎（0.6%［0.6］）

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.27 に示した。

Dona-PC

Dona-PC で 1%以上（小数点以下を四捨五入後）の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はドナネマブ群（15.4%）と比較して、プラセボ群（4.7%）で低かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.28）。Dona-PC で 1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも SOC「神経系障害」及び SOC「傷害、中毒および処置合併症」に分類された。

Dona-PC での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は AACI-PC の結果と類似していた。

表 2.7.4.2-8　1%以上（小数点以下を四捨五入後）の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（Dona-PC）

Placebo Controlled Analysis Sets				
	DONA-PC		AACI-PC	
Preferred Term	Placebo (N=999) n (%)	Donanemab (N=984) n (%)	Placebo (N=874) n (%)	Donanemab (N=853) n (%)
Discontinued Study Treatment due to AE	47 (4.7)	152 (15.4)	38 (4.3)	112 (13.1)
注入に伴う反応	0	38 (3.9)	0	31 (3.6)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	4 (0.4)	28 (2.8)	3 (0.3)	21 (2.5)
脳表ヘモジデリン沈着症	1 (0.1)	11 (1.1)	0	3 (0.4)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	2 (0.2)	10 (1.0)	2 (0.2)	7 (0.8)

Abbreviations: AACI = Study I5T-MC-AACI; Dona = donanemab; N = number of participants; n = number of participants with events meeting specified criteria; PC = placebo controlled.

All Dona

All Dona での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.7%であった（表 2.7.4.2-9）。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、SOC「神経系障害」であり、次いで SOC「傷害、中毒および処置合併症」であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.29）。1%以上（小数点以下を四捨五入後）の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、最も多く報告された事象は注入に伴う反応で、次いでアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着、及び脳表ヘモジデリン沈着症であった（表 2.7.4.2-9）。

表 2.7.4.2-9 1%以上（小数点以下を四捨五入後）の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（All Dona）

Preferred Term	Donanemab Treated Integrated Analysis Set
	All Dona N=2727 n (%)
Discontinued Study Treatment due to AE	**265 (9.7)**
注入に伴う反応	77 (2.8)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	48 (1.8)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	19 (0.7)
脳表ヘモジデリン沈着症	14 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; Dona = donanemab; N = number of participants; n = number of participants with events meeting specified criteria.

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

Dona-PC

Dona-PC で SOC を用いて TEAE を解析した結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.13 に示した。ドナネマブ群で発現割合が高かった SOC は以下であった。

- 神経系障害
  - プラセボ群（34.9%）
  - ドナネマブ群（53.4%）
- 感染症および寄生虫症
  - プラセボ群（39.0%）
  - ドナネマブ群（32.7%）
- 傷害、中毒および処置合併症
  - プラセボ群（24.2%）
  - ドナネマブ群（30.1%）

All Dona

All Dona で SOC を用いて TEAE を解析した結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.15 に示した。発現割合が高かった SOC は以下であった。

- SOC「神経系障害」（44.7%）
- SOC「感染症および寄生虫症」（31.5%）
- SOC「傷害、中毒および処置合併症」（26.5%）

2.7.4.2.1.7 第 1 相試験での有害事象

AACC 試験

本項では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び TEAE を示す。

AACC 試験では死亡例はなかった。

重篤な有害事象はドナネマブ群で 3 例（股関節部骨折［0.3 mg/kg 単回投与］、頚椎骨折［1 mg/kg 反復投与］、尿路感染［0.3 mg/kg 反復投与］、プラセボ群で 1 例（非心臓性胸痛）認められ、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Section 8.1、Section 11.1）。

ドナネマブの投与を受けた被験者の 1 例［3 mg/kg 反復投与］が注入に伴う反応により試験を中止した。本被験者の詳細な叙述は AACC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Section 8.2、Section 11.1 に示した。なお、プラセボ群では中止例は認められなかった。

AACC 試験で因果関係を問わない TEAE はドナネマブ群で 45 例中 26 例（57.8%）69 件に、プラセボ群で 12 例中 9 例（75.0%）19 件に認められた。

2 例以上に認められた TEAE は、ドナネマブ群では注入に伴う反応 6 例（13.3%）16 件、転倒 4 例（8.9%）6 件、頭痛 3 例（6.7%）3 件、浮動性めまい 2 例（4.4%）2 件、尿路感染 2 例（4.4%）2 件、下痢 2 例（4.4%）2 件、プラセボ群では上気道の炎症 2 例（16.7%）4 件であった。

AACD 試験

本項では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び TEAE を示す。なお、それぞれの詳細に関しては、AACD 試験の治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Section 5.2.1 に示した。

本試験中に 1 例の死亡が報告された。本被験者はプラセボ群であり、重篤な心筋梗塞により死亡した（AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 5.2.1.1.、Section 8.1）。

重篤な有害事象が 6 例に 7 件認められた。重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- プラセボ投与：股関節部骨折、乳腺浸潤性小葉癌、心筋梗塞（死亡に至った重篤な有害事象）
- ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与：怒り
- ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに投与：血管原性脳浮腫、尿路感染、活動性低下

このうち血管原性脳浮腫は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 8.1）

本試験では、4 例が有害事象により試験を中止した（AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 5.2.1.3、Section 8.1）。試験中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- プラセボ投与：心筋梗塞（死亡に至った重篤な有害事象）
- ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに投与：高血圧クリーゼ、血管原性脳浮腫
- 治験薬の投与を受けていない被験者：乳癌

因果関係を問わない TEAE はパート A でプラセボ群 5 例 17 件、ドナネマブ群で 17 例 49 件、パート B でプラセボ群 2 例 11 件、ドナネマブ群で 10 例 50 件、パート C でプラセボ群 4 例 9 件、ドナネマブ群で 17 例 87 件発現した。全体として、TEAE の発現割合は用量依存的ではなかった。パート A（単回投与コホート）、パート B（2 週ごとの反復投与コホート）、及びパート C（4

週ごとの反復投与コホート）で認められた TEAE は、大部分が軽度又は中等度であった（AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 5.2.1）。

パート A で最も多く報告された TEAE は血管原性脳浮腫（16.0%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 4 例］）で、次いで頭痛（12.0%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 3 例］）及び脳微小出血（8.0%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 2 例］）であった。パート A では注入に伴う反応は認められなかった。

パート B で多く報告された TEAE は脳微小出血（15.4%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 2 例］）、頭痛（15.4%［プラセボ群 1 例、ドナネマブ群 1 例］）、血管原性脳浮腫（15.4%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 2 例］）、疲労（15.4%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 2 例］）、及び発疹（15.4%［プラセボ群 2 例、ドナネマブ群 0 例］）であった。パート C で最も多く報告された TEAE は血管原性脳浮腫（26.1%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 6 例］）であり、次いで脳微小出血（13.0%［プラセボ群 1 例、ドナネマブ群 2 例］）、頭痛（4.3%［プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 1 例］）、及び上気道感染（17.4%［プラセボ群 1 例、ドナネマブ群 3 例］）であった。大部分の TEAE はドナネマブの投与を受けた被験者に認められた。発現割合が最も高かった血管原性脳浮腫はドナネマブの投与を受けた被験者のみに認められた。パート B では、注入部位反応（2 例）、注入部位血管外漏出（1 例）、及び注入に伴う反応（1 例）がドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与された被験者に認められた。パート C では、注入部位浮腫（2 例）及び注入部位内出血（1 例）がドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与された被験者に認められた。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

特筆すべき事象を発現した被験者に関する叙述（被験者ごとのデータ及び要約）を AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Patient Narratives、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives、及び Integrated Patient Narratives（第 5.3.5.3.6 項）に示した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象
- 症候性 ARIA-E 関連事象
- 症候性 ARIA-H 関連事象
- 脳出血（1 cm 超の脳内出血）（AE として報告されていないが、MRI の結果から報告された cerebral hemorrhage、macrohemorrhage、及び hemorrhagic stroke を含む）

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値を評価するために使用した解析方法及び解析データセットの概要を表 2.7.4.3-1 に示した。

血液学検査、生化学検査、及び尿検査を含む臨床検査の検体は、収集後、平均値及びベースラインからの変化量を来院時点ごとに検討し、CTCAE グレードの基準範囲上限及び下限並びに CTCAE グレードの変化に基づいて、治験薬投与下の臨床検査値異常を評価した。

臨床検査値の単位は国際単位系で示した。

肝機能に関する臨床検査値の評価は第 2.7.4.5.9.4 項に示した。

表 2.7.4.3-1　臨床検査値の評価に使用した解析方法及び解析データセットの概要

Analysis Type	Analysis Sets Used	Location of Results
Mean Summary of Laboratory Parameters by Study Visit	Dona-PC, All Dona	2.7.4.3.1
Mean Change from Baseline in Laboratory Parameters by Study Visit	Dona-PC, All Dona	2.7.4.3.1
Labs: Summary of Treatment-Emergent Abnormal by visit and any visit	Dona-PC, All Dona	2.7.4.3.2
Shift Table of Laboratory Analyte Based on CTCAE Grades: Decreased Labs	All Dona	2.7.4.3.3
Summary of Shifts in Laboratory Analytes Based on CTCAE Grades: Decreased Labs	All Dona	2.7.4.3.3
Shift Table of Laboratory Analyte Based on CTCAE Grades: Increased Labs	All Dona	2.7.4.3.3
Summary of Shifts in Laboratory Analytes Based on CTCAE Grades: Increased Labs	All Dona	2.7.4.3.3

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dona = donanemab; PC = placebo controlled.

2.7.4.3.1　臨床検査値の変化

Dona-PC

来院時点ごとの臨床検査値の平均値の要約は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.31 に示した。

ドナネマブ群の臨床検査値の平均値及びそのベースラインからの変化量の程度はおおむね小さく、ベースライン後のいずれの時点でもプラセボ群と類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.32）。

投与 24 及び 36 週時の CK の平均値の上昇が、ドナネマブ群で認められた。これは 4 例に認められた CTCAE グレード 4 の CK 上昇によるものであった（詳細は第 2.7.4.3.3 項）。しかし、一貫した上昇は認められず、いずれの時点でもドナネマブ群とプラセボ群の間で同様の四分位数及び中央値を示したことから、CK 値の全体的な分布はドナネマブ群とプラセボ群で類似していた。

他の臨床検査値の平均値及びベースラインからの変化量の程度は小さく、一定の傾向は認められなかった。投与群間で認められた差を評価したが、いずれも一貫性はなく、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

All Dona

All Dona の結果は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.33 及び R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.34 に示した。

2.7.4.3.2　基準範囲上限及び下限に基づく臨床検査値のカテゴリー変化

Dona-PC

全体として、治験薬投与下の臨床検査値異常の発現割合は、プラセボ群とドナネマブ群の間で同様の結果が認められた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.35）。プラセボ群とドナネマブ群の間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

All Dona

All Dona の結果は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.36 に示した。

2.7.4.3.3　CTCAE に基づく臨床検査値のカテゴリー変化

All Dona

CTCAE グレード（バージョン 5.0）の変化に基づき、All Dona での治験薬投与下の臨床検査値異常を解析した。

臨床検査値の上昇を CTCAE グレードごとに R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.37 に示した。

- CTCAE グレード 4 の CK 上昇が 4 例に認められた。いずれもドナネマブ投与との関連はなしと判断された。
  - 1 例（[redacted]）はドナネマブ最終投与から 24 週後に発現した。これは脱水及び失神の発現から約 1 週間後であった。CK 上昇は 1 回の来院時点でのみ認められた。
  - 他の 3 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]）はドナネマブ投与期間中に発現した。これらも一過性（1 回の来院時点でのみ認められた）であり、次の来院時点で CK は正常値又は正常値付近に戻った。
- 臨床検査値の上昇を CTCAE グレードのカテゴリーごとに R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.38 に要約した。

臨床検査値の低下を CTCAE グレードごとに R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.39 に示した。血液検査のパラメータを以下に示した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.40）。

- グレード 3 の白血球減少が 5 例（0.2%）に認められた。
- グレード 3 のリンパ球減少が 25 例（1.1%）に認められた。
- グレード 3 以上の好中球数減少が 9 例（0.4%）に認められた。このうち 1 例はグレード 4 の好中球数減少であった。
  - [redacted]：被験者は 7[redacted]歳[redacted]で、スクリーニング時の好中球数が 3.08×10^9/L であり、投与 24 週時に好中球数減少（1.4×10^9/L）及び白血球数減少（3.3×10^9/L）が認められた。その後、投与 52 週時に被験者は白血病と診断され、好中球数（0.43×10^9/L：グレード 4）及び白血球数（1.35×10^9/L：グレード 3）はいずれも更に減少した。

臨床検査値の低下を CTCAE グレードのカテゴリーごとに R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.40 に要約した。

他の臨床検査値（生化学検査及び尿検査）で、CTCAE グレード 3 以上へのカテゴリー変化はほとんど認められず、ドナネマブ群とプラセボ群の間で平均変化量並びに異常高値及び異常低値の発現割合に差は認められなかった。個別の高グレードへの変化はドナネマブ投与と関連なしと判断された。

2.7.4.3.4　第 1 相試験の臨床検査値の評価

AACC 試験及び AACD 試験の解析から、臨床検査値に関して臨床的に重要な所見は認められなかった（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Section 8.4.1 及び AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 5.2.2）。

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

バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目を評価するために使用した解析方法及び解析データセットの概要を表 2.7.4.4-1 に示した。

バイタルサイン、身体的所見、及び心電図パラメータは、収集後、平均値及びベースラインからの変化量を来院時点ごとに検討し、治験薬投与下の異常値を評価した。

表 2.7.4.4-1 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目の評価に使用した解析方法及び解析データセットの概要

Analysis Type	Analysis Sets Used	Location of Results
Mean Change from Baseline of Vital Signs and Physical Characteristics	Dona-PC, All Dona,	2.7.4.4.1.1
Summary of Patients with Treatment-Emergent Abnormal Values for Vital Signs and Weight	Dona-PC, All Dona	2.7.4.4.1.2
Mean Summary of ECG Data by Study Visit	Dona-PC, All Dona	2.7.4.4.2
Mean Change from Baseline of ECG Data	Dona-PC, All Dona	2.7.4.4.2
Summary of Patients with Treatment-Emergent Abnormal Values for ECG Data	Dona-PC, All Dona	2.7.4.4.2

Abbreviations: Dona = donanemab; ECG = electrocardiogram; PC = placebo control.

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　バイタルサイン及び体重の変化

Dona-PC

Dona-PC での起立性血圧を含むバイタルサイン及び体重のベースラインからの平均変化量は、ベースライン後のいずれの時点でもドナネマブ群とプラセボ群の間でおおむね類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.41）。バイタルサインの変化量の程度が小さかったことから、投与群間で認められた差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

All Dona

バイタルサイン及び体重の変化は小さく、臨床的に意味のあるものではないと考えられた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.42）。

2.7.4.4.1.2　治験薬投与下のバイタルサイン及び体重の異常

バイタルサインと体重の治験薬投与下の異常値は、併合統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.4 項）Table 6.7 に示した基準を用いて評価した。Dona-PC 及び All Dona での治験薬投与下のバイタルサイン異常の解析から、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

Dona-PC

Dona-PC での治験薬投与下のバイタルサインの解析の結果、ドナネマブの投与に関連するバイタルサインの異常に特定の傾向は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.43）。

All Dona

All Dona での治験薬投与下のバイタルサインの解析の結果、ドナネマブの投与に関連するバイタルサインの異常に特定の傾向は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.44）。

いずれの時点でも、All Dona での異常値の発現割合は Dona-PC のプラセボ群及びドナネマブ群と比較して、同様又は低かった。

2.7.4.4.2 心電図検査

心電図パラメータを評価するために使用した解析方法及び解析データセットの概要を表 2.7.4.4-1 に示した。心電図パラメータの解析には、心拍数（bpm）、PR（msec）、QRS（msec）、及び QTcF（msec）を含んだ。

治験薬投与下の心電図異常を有する被験者を特定するための基準は、併合統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.4 項）Table 6.9 に基づいている。

2.7.4.4.2.1 .心電図パラメータの変化

Dona-PC

Dona-PC での心電図パラメータの測定値を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.45 に示した。心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は、いずれの時点でもプラセボ群とおおむね類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.46）。変化量の程度が小さいことから、投与群間で認められた差は臨床的に意味のあるものではないと評価された。

All Dona

All Dona での心電図パラメータの測定値を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.47 に示した。心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は、ベースライン後のいずれの時点でも、臨床的に意味のあるものではないと評価された（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.48）。

2.7.4.4.2.2 治験薬投与下の心電図パラメータの異常値

Dona-PC

治験薬投与下の心電図パラメータの異常高値又は異常低値を、各来院の測定時点及びいずれかの測定時点に発現した Dona-PC の被験者の割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS6.49 に示した。QTc 間隔の 480 msec 超の延長が認められた被験者は、プラセボ群（2 例、0.2%）と比較してドナネマブ群（9 例、1.0%）で多かった。しかし、投与群間の平均値及びベースラインからの変化量に差がなかったこと並びに QTc 間隔の 450 msec 超の延長（ドナネマブ群：37 例、4.3%、プラセボ群：38 例、4.2%）及び 500 msec 超の延長（ドナネマブ群：1 例、0.1%、プラセボ群：3 例、0.3%）の発現割合にいずれも差がなかったことから、QTc 間隔の他のデータによってドナネマブの投与により生じる QTc 間隔の差は支持されなかった。

治験薬投与下の心電図パラメータの異常高値又は異常低値に関する各来院の測定時点及びいずれかの測定時点の他の解析の結果から、ドナネマブの投与に関連する心電図パラメータの異常に特定の傾向は認められなかった。

All Dona

治験薬投与下の心電図パラメータの異常高値又は異常低値を発現した All Dona の被験者の割合は、各来院の測定時点及びいずれかの測定時点でも臨床的に重要ではないと考えられた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS6.50）。また、この結果はプラセボ投与を受けた被験者の結果と類似していた。

2.7.4.4.3　第 1 相試験のバイタルサイン及び心電図検査の評価

AACC 試験及び AACD 試験の解析から、バイタルサイン、及び心電図に関して臨床的に重要な所見は認められなかった（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Section 8.4.2 及び AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 5.2.3）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下での安全性を評価するために使用した解析方法及び解析データセットの要約を表 2.7.4.5-1 に示した。

表 2.7.4.5-1 特別な患者集団及び状況下での安全性を評価するために使用した解析方法及び解析データセットの要約

Special Groups/Situations	Analyses	Analysis Sets Used	Location of Results
Intrinsic factors	Subgroup Analyses for Common TEAEs	Dona-PC	2.7.4.5.2
Extrinsic factors	Subgroup Analyses for Common TEAEs	Dona-PC	2.7.4.5.1
Drug interactions	*No analyses done*	---	---
Use in pregnancy and lactation	*No analyses done*	---	---
Overdose	Reviewed PT by SOC output for cases of overdose	Dona-PC, All Dona	2.7.4.5.5
Drug abuse	Summary of Narrow Scope Search of Drug Abuse and Dependence SMQ	Dona-PC	2.7.4.5.6
Drug abuse	Summary of Potential Abuse Liability Events	Dona-PC	2.7.4.5.6
Withdrawal and rebound	Summary of Drug-Specific Withdrawal Events	Dona-PC	2.7.4.5.7
Effects on ability to drive or operate machinery or impairment of mental ability	*No analyses done*	---	---

Abbreviations: Dona = donanemab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PC = placebo controlled; PT = preferred term; SMQ = standardised MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.1 外因性要因

2.7.4.5.1.1 地域別の比較的よく見られる有害事象

Dona-PC

地域（ヨーロッパ及び北アメリカ）を含む外因性要因別に、ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況を解析した。

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現割合に関して、地域と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった。（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.51）。

2.7.4.5.2　内因性要因

Dona-PC

年齢、性別、人種、民族性、及び APOE ε4 保有状況を含む内因性要因別に、ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況を解析した。

2.7.4.5.2.1　年齢別の比較的よく見られる有害事象

年齢がドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況に与える影響を、以下の 3 つの年齢区分で評価した。

- 年齢区分 1：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上
- 年齢区分 2：65 歳未満、65 歳以上
- 年齢区分 3：75 歳未満、75 歳以上

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況について、いずれの年齢区分でも、年齢と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった。年齢区分 1 の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.52 に、年齢区分 2 の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.53 に、年齢区分 3 の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.54 に示した。

2.7.4.5.2.2　性別の比較的よく見られる有害事象

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況について、性別と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.55）。

2.7.4.5.2.3　人種別の比較的よく見られる有害事象

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況について、人種と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.56）。

2.7.4.5.2.4　民族性別の比較的よく見られる有害事象

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE の発現状況について、民族性と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.57）。

2.7.4.5.2.5　APOE ε4 保有状況別の比較的よく見られる有害事象

ドナネマブ群で、小数点以下を四捨五入後の発現割合が 2%以上で、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE のうち、ARIA に関連しない TEAE の発現状況について、APOE ε4 保有状況（保有者、非保有者、ホモ接合体、ヘテロ接合体、及び不明）と投与群間に臨床的に意味のある交互作用は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.58）。

APOE ε4 保有状況別の ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象については、第 2.7.4.5.9.1.2.6 項及び第 2.7.4.5.9.1.3.5 項で詳細に検討した。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用を評価する試験は実施していない。ドナネマブと他の薬剤との既知及び予想される相互作用はいずれもないと考えられた。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

ヒト胎児の発育に対するドナネマブの影響は不明であり、妊娠中及び授乳中の女性は臨床試験から除外された。ドナネマブの臨床開発プログラムでは、妊娠の事例や授乳中の使用は報告されていない。ドナネマブが、妊娠可能な女性に使用されることは想定されていない。

ドナネマブがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。一般的に、母体由来の IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている（Hyrich et al. 2014）。

2.7.4.5.5　過量投与

MedDRA PT の偶発的過量投与及び過量投与がそれぞれ 1 件認められたが、いずれもドナネマブとの関連はないとされた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.13、Table R-ISS.6.15）。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ヒト化 IgG 抗体が、依存症につながる可能性のある乱用又は中毒の事例と関連しているとの報告はなく、科学論文やドナネマブの臨床開発プログラムでも報告はない。ヒトでのドナネマブの乱用可能性の試験は実施していない。

薬物乱用および依存（SMQ）に基づきドナネマブの乱用可能性を評価した。

Dona-PC

薬物乱用および依存（SMQ）の MedDRA PT の一覧に該当する TEAE は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.59）。

非臨床試験の結果（第 2.6.6.8.4 項）を含む入手可能なデータの評価から、ドナネマブの乱用の可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

ドナネマブの投与中止後の離脱を Dona-PC を用いて評価した。

薬剤離脱（SMQ）の MedDRA PT をもとに、ドナネマブの投与中止後の離脱症状及び反跳現象を評価した。

Dona-PC

ドナネマブ群ではドナネマブの投与中止後に頭痛が 1 例認められ、プラセボ群では事象は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.60）。

現在までのドナネマブの臨床試験では、ドナネマブの投与中止後に離脱症状及び反跳現象を示す事象は認められていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ドナネマブを用いた自動車運転のシミュレーション試験は実施していない。収集された有害事象の評価からは、鎮静、激越又は浮動性めまいに関連した中枢神経系の TEAE は認められていない。ドナネマブは、自動車運転、機械操作、又は精神機能に対する直接作用は有していないものと考えられた。

2.7.4.5.9　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の最新情報事象を以下に示した。

- ARIA-E 関連事象（第 2.7.4.5.9.1.2 項）
- ARIA-H 関連事象（第 2.7.4.5.9.1.3 項）
- 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（即時型及び非即時型）（第 2.7.4.5.9.2 項）
- 免疫原性（第 2.7.4.5.9.3 項）
- 肝臓の安全性（第 2.7.4.5.9.4 項）
- 自殺念慮及び自殺行動（第 2.7.4.5.9.5 項）

2.7.4.5.9.1　アミロイド関連画像異常

2.7.4.5.9.1.1　ARIA 関連事象の概要

ARIA 関連事象は注目すべき有害事象であり、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象は、ドナネマブの副作用として特定されている。大部分の ARIA 関連事象の解析は MRI 所見に基づいているが、一部の解析には、以下に示した ARIA 関連事象の TEAE クラスターの MedDRA PT を用いた。

- ARIA-E 関連事象の TEAE クラスターの MedDRA PT
  - アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留
  - 脳浮腫
  - 血管原性脳浮腫
- ARIA-H 関連事象の TEAE クラスターの MedDRA PT
  - アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着
  - 脳幹微小出血
  - 小脳微小出血
  - 脳ヘモジデリン沈着
  - 脳微小出血
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
- 1 cm 超の脳内出血（macrohaemorrhage［以降、脳出血と表記］）の TEAE クラスターの MedDRA PT

・ 脳出血

・ 出血性卒中

なお、脳出血は ARIA-H 関連事象の考察の項に含めるが、脳出血に関連するデータ及び解析は別途示した。

Dona-PC 及び AACI-PC での ARIA 関連事象の概要を表 2.7.4.5-2 に示した。正確な比較結果を示すため、本データには MRI 及び／又は TEAE クラスターに基づいた ARIA 関連事象を含める。

All Dona での MRI 及び TEAE クラスターに基づいた ARIA 関連事象の概要を表 2.7.4.5-3 に示した。

表 2.7.4.5-2　ARIA 関連事象の要約（Dona-PC、AACI-PC）

	Dona-PC N=1983		**AACI-PC N=1727**	
	Placebo N=999 n (%)	**Donanemab N=984 n (%)**	**Placebo N=874 n (%)**	**Donanemab N=853 n (%)**
ARIA Total Events[a,*]	142 (14.2)	364 (37.0)	130 (14.9)	314 (36.8)
ARIA by MRI	136 (13.6)	360 (36.6)	126 (14.4)	310 (36.3)
Deaths[b]	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
SAEs*	0 (0.0)	16 (1.6)	0 (0.0)	14 (1.6)
Study Withdrawal	4 (0.4)	22 (2.2)	3 (0.3)	15 (1.8)
Treatment Discontinuations	8 (0.8)	50 (5.1)	6 (0.7)	31 (3.6)
ARIA-E*	19 (1.9)	240 (24.4)	18 (2.1)	205 (24.0)
ARIA-E by MRI	18 (1.8)	237 (24.1)	17 (1.9)	202 (23.7)
Deaths[b]	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
SAEs*	0 (0.0)	15 (1.5)	0 (0.0)	13 (1.5)
Study Withdrawal	3 (0.3)	11 (1.1)	2 (0.2)	9 (1.1)
Treatment Discontinuations	4 (0.4)	28 (2.8)	3 (0.3)	21 (2.5)
Symptomatic*[c]	1 (0.1)	57 (5.8)	1 (0.1)	52 (6.1)
ARIA-H*	130 (13.0)	308 (31.3)	119 (13.6)	268 (31.4)
ARIA-H by MRI	124 (12.4)	307 (31.2)	115 (13.2)	267 (31.3)
Deaths[b]	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
SAEs*	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)
Study Withdrawal	1 (0.1)	11 (1.1)	1 (0.1)	6 (0.7)
Treatment Discontinuations	4 (0.4)	22 (2.2)	3 (0.3)	10 (1.2)
Symptomatic*[c]	3 (0.3)	10 (1.0)	3 (0.3)	10 (1.2)

Abbreviations: AACI＝Study I5T-MC-AACI; AE = adverse ev ent; ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusions; ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage/hemosiderin deposition; CRF = case report form; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of subjects with at least 1 AE; N = number of subjects in the analysis population; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Participants may be counted in more than 1 category.

b Deaths are also included in SAEs and discontinuations due to AE.

c Based on ARIA CRF for ARIA-E or AE reporting for ARIA-H.

* Based on MRI or TEAE cluster output.

表 2.7.4.5-3ARIA 関連事象の要約（All Dona）

	Analysis Sets
	All Dona N=2727
	n (%)
Total ARIA Events[a,*]	825 (30.3)
ARIA by MRI	819 (30.0)
Deaths[b]	2 (0.1)
SAEs*	31 (1.1)
Study withdrawal	33 (1.2)
Treatment discontinuations	84 (3.1)
ARIA-E*	531 (19.5)
ARIA-E by MRI	527 (19.3)
Deaths[b]	1 (0.0)
SAEs*	28 (1.0)
Study withdrawal	18 (0.7)
Treatment discontinuations	48 (1.8)
Symptomatic[c]*	117 (4.3)
ARIA-H*	699 (25.6)
ARIA-H by MRI	697 (25.6)
Deaths[b]	1 (0.0)
SAEs*	9 (0.3)
Study withdrawal	15 (0.6)
Treatment discontinuations	36 (1.3)
Symptomatic*[c]	14 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; CRF = case report form; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of subjects with at least 1 AE; N = number of participants; SAE = serious adverse event.

a Participants may be counted in more than 1 category.

b Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE.

c Based on ARIA CRF and/or AE reporting.

* Based on MRI or TEAE cluster output.

主な結果：

全体として、Dona-PC 及び All Dona の結果は類似していた。

具体的に、Dona-PC では、

- MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合はドナネマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 24.1%及び 1.8%、ARIA-H 関連事象の発現割合はそれぞれ 31.2%及び 12.4%であり、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象が同時に発現した被験者の割合はプラセボ群で 0.6%であったのに対し、ドナネマブ群では 16.4%であった（第 2.7.4.5.9.1.2.1 項）。
  - MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の微小出血の発現割合はドナネマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 25.0%及び 10.9%、並びに ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の発現割合はそれぞれ 16.0%及び 2.8%であった（第 2.7.4.5.9.1.3.1 項）。
  - 脳出血の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった（ドナネマブ群 0.3%及びプラセボ群 0.2%）（第 2.7.4.5.9.1.3.1 項）。

- MRI 及び TEAE クラスターに基づいた解析では、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合は、APOE ε4 非保有者と比較して APOE ε4 ホモ接合体保有者、APOE ε4 ヘテロ接合体保有者の順に高かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.62）。
  - 重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合は、APOE ε4 非保有者（0.3%）と比較して APOE ε4 保有者で高かった（ホモ接合体 3.0%、ヘテロ接合体 1.7%）。ARIA-H 関連事象も同様であった（ホモ接合体 1.2%、ヘテロ接合体 0.2%、非保有者 0.3%）
  - 症候性 ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合は、APOE ε4 非保有者と比較して APOE ε4 保有者で高かった。症候性 ARIA-E 関連事象は APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった。
- MRI に基づいた ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の重症度は、大部分が軽度～中等度であった。
  - 重症度は、微小出血では大部分が軽度であり、脳表ヘモジデリン沈着症では大部分が軽度又は重度であった（表 2.7.4.5-7）。
- ドナネマブ群の 2.1%で重度の ARIA-E 関連事象、10.4%で重度の ARIA-H 関連事象、6.4%で重度の脳表ヘモジデリン沈着症が認められた（表 2.7.4.5-7）。
  - 画像所見上での ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の同時発現、重篤な ARIA-E 関連事象又は ARIA-H 関連事象、並びに症候性 ARIA-E 関連事象の重症度は主に中等度～重度であった。
  - ARIA-H 関連事象を伴わない ARIA-E 関連事象（ARIA-E 関連事象単独発現）では、重度の被験者はいなかった。
  - ARIA-H 関連事象及び微小出血の重症度は大部分が軽度であり、軽度の ARIA-H 関連事象 14.8%、軽度の微小出血 16.2%であった。
- プラセボ群と比較してドナネマブ群では、ARIA-H 関連事象の微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症の重症度がより高いカテゴリーに移行する割合が高かった（第 2.7.4.5.9.1.3.2 項）。
- 最初の ARIA-E 関連事象は、ドナネマブ群の 54.9%（237 例）で投与 12 週時までに、87.8%で投与 24 週時までに発現した（第 2.7.4.5.9.1.2.7 項）。ARIA-H 関連事象の大分部は投与 24 週時までに認められた（第 2.7.4.5.9.1.3.6 項）。
  - 重篤な ARIA-E 関連事象を発現したドナネマブ群の大部分の被験者では、投与回数 5 回目までに最初の事象が発現した。
- ARIA-E 関連事象が画像所見上で消失するまでの期間の中央値は、プラセボ群で 52.5 日、ドナネマブ群で 59.0 日であった（第 2.7.4.5.9.1.2.7 項）。
  - ARIA-E 関連事象全体：投与 20 週までにプラセボ群の 55.6%、及びドナネマブ群の 89%で ARIA-E 関連事象が画像所見上で消失した。
  - 症候性 ARIA-E 関連事象：症候性 ARIA-E 関連事象は、プラセボ群では 100%（1 例）、ドナネマブ群では約 80%の被験者で症状が消失した。
- 重度の ARIA-E 関連事象の 90%以上は画像所見上で消失し、73%は完全に回復した（画像所見上の消失及び症候性 ARIA-E 関連事象での症状の消失）（第 2.7.4.5.9.1.2.8 項）。重度の ARIA-H 関連事象の 80%近くの事象は画像所見上、安定していた。
- ドナネマブ群の 3 例では、重篤な ARIA 関連事象が発現し、その後に死亡した。1 例（0.1%）

は ARIA-E 関連事象による死亡（[redacted]）、1 例（0.1%）は ARIA-H 関連事象による死亡（[redacted]）、3 例目は重篤な ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象を発現した後に死亡した（死因は死亡、[redacted]）。

- ドナネマブ群では、重篤な ARIA 関連事象の発現割合は 1.6%であり、重篤な ARIA-E 関連事象が 15 例（1.5%）、重篤な ARIA-H 関連事象が 4 例（0.4%）に認められた。一方、プラセボ群では、重篤な ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象は認められなかった（表 2.7.4.5-11）。
- 重篤な ARIA-E 関連事象が認められた 15 例のうちの 14 例は、症候性 ARIA-E 関連事象であった。

症候性 ARIA-E 関連事象はドナネマブ群の 5.8%で認められた。ARIA-E 関連事象が認められた全ての被験者（240 例）を対象としたとき、最も多く認められた症状は、頭痛（10.4%）、錯乱（5.4%）、浮動性めまい（1.7%）、悪心（1.7%）、及び痙攣発作（1.7%）であった。大部分の重症度は軽度であった（第 2.7.4.5.9.1.2.4 項）。

- ARIA-E 関連事象の治療として、いずれかの時点で何らかの薬剤（鎮痛薬、ステロイド薬、抗てんかん薬）の投与を受けたドナネマブ群の 51 例のうち、30 例ではステロイド薬（デキサメタゾン、プレドニゾロン）が投与された。
- MRI に基づくリスクファクター分析（第 2.7.4.5.9.1.2.6 項）
  - APOEε4 の保有状況は、あらゆる ARIA 関連事象の発現割合に影響を及ぼした。ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合は、APOEε4 非保有者と比較して APOEε4 ホモ接合体保有者でいずれも高く、次いで APOEε4 ヘテロ接合体保有者で高かった。重篤及び重度の ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象も同様であった。
  - 年齢と性別：ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群の年齢層間及び性別間で概ね同程度であった。
  - ベースライン時の MRI 所見：ベースライン時に微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が認められたドナネマブ群の被験者では、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合がいずれも高かった。
    - ベースライン時の微小出血の個数（1～4）の増加によって、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合がより高くなることはなかった。
    - ベースライン時に白質病変を有する被験者では、ARIA-H 関連事象の発現割合が高くなったが、ARIA-E 関連事象の発現割合は高くならなかった。
    - ベースライン時の PET 検査でのアミロイド蓄積量は、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合に影響を及ぼさなかった。
- 他の方法に基づいたリスクファクター分析では、一貫して、APOEε4 の保有状況及びベースライン時の微小出血が ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の高い発現割合に関連していることが認められた（第 2.7.4.5.9.1.2.6 項及び第 2.7.4.5.9.1.3.5 項）。
  - 抗血栓薬の併用：ドナネマブ群の ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合は、抗血栓薬を使用している被験者（時点不問又は 30 日以内）及び抗血栓薬を使用していない被験者で同程度であった。
    - 抗血栓薬の種類（アスピリン、非アスピリン系抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬）によらず、結果は同程度であった。
    - 脳出血の発現割合は同程度であった。
- ARIA 関連事象の再発について、ドナネマブ群では ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事

象のいずれも再発が認められたが、プラセボ群では ARIA-H 関連事象のみ再発が認められた（第 2.7.4.5.9.1.2.8 項及び第 2.7.4.5.9.1.3.7 項）。

- ARIA-E 関連事象の最大エピソード数は、ドナネマブ群の 1 例で認められた 4 エピソードであった。
- ARIA-H 関連事象の最大エピソードの数は、ドナネマブ群の 1 例で認められた 6 エピソード、プラセボ群の 1 例で認められた 4 エピソードであった。

- 対症療法の有無に関わらず、多くの場合には ARIA 関連事象の管理を目的として、治験薬の投与を一時的に中断又は永続的に中止した（第 2.7.4.5.9.1.2.8 項及び第 2.7.4.5.9.1.3.7 項）。
  - ARIA-E 関連事象については、ドナネマブ群の 62.9%で投与を中断し、8.0%で投与を中止した。
  - ARIA-H 関連事象については、ドナネマブ群の 33.6%で投与を中断し、6.5%で投与を中止した。

2.7.4.5.9.1.2 ARIA-E 関連事象：血管原性浮腫

ARIA-E 関連事象を特徴づけるために用いた解析方法及び解析対象集団の概略を表 2.7.4.5-4 に示した。

表 2.7.4.5-4 ARIA-E 関連事象の評価に用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセットの要約

Analysis Type	Analysis Set/Population	Location
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage by Maximum Radiographic Severity	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.1
Summary of ARIA and Macrohemorrhage Incidence (Including Treatment-Emergent SAEs) Based on Safety MRI or TEAE Cluster	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.1
Summary of ARIA + Incidence (Including Treatment-Emergent SAEs) Based on Safety MRI or TEAE Cluster by APOE ε4 Carrier Status	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.1
Frequency of Donanemab-Treated Subjects with First ARIA-E Event by Donanemab Infusion Number	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.1
Categorical ARIA-E Shift from Baseline by Visit Based on Safety MRI	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.2
Maximum Radiographic Severity of ARIA-E in Subjects with ARIA-E	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.2
Listing of Subjects with Severe ARIA-E	ISP	2.7.4.5.9.1.2.2
Frequency of Subjects with Severe ARIA-E	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.2
Listing of Death and Assessment of ARIA (-E or -H) Status	ISP	2.7.4.5.9.1.2.3
Listing of Serious Adverse Events	ISP	2.7.4.5.9.1.2.3
Frequency of Deaths, TE SAEs, TE Discontinuations, and Symptomatic Events for ARIA and Macrohemorrhage	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.3
Listing of Patients with Clinical Symptoms Associated with ARIA-E	ISP	2.7.4.5.9.1.2.4
Symptoms in Subjects with ARIA-E and ARIA-H (Where Reported)	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.4

Analysis Type	Analysis Set/Population	Location
Summary of Treatment Emergent Adverse Events from Convulsions SMQ (20000079)	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.4
Treatment Emergent Adverse Events by ARIA-E Status Based on Central MRI or TEAE Cluster	All Dona	2.7.4.5.9.1.2.4
Listing of All Medications with Indications for ARIA-E by Safety MRI or TEAE ARIA-E Cluster (by Participant)	ISP	2.7.4.5.9.1.2.5
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage by APOE ε4 Carrier Status	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.6
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on Age Group	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.6
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on Sex	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.6
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Events Based on Imaging Findings at Baseline	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.6
Frequency of Subjects with Concomitant Medication Use with Antithrombotic Medication Use	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.6
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on Concomitant Antithrombotic Medication Use	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.6
Number of Participants and Timing of First ARIA-E Occurrence Based on Safety MRI in Donanemab Group	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.7
Summary of Time to ARIA-E Resolution and Ongoing ARIA-E Based on Safety MRI	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.7
Time to Resolution of First Episode of ARIA-E	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.7
Frequency of Subjects Who Experienced Resolution of Symptoms of ARIA-E	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.7
Frequency of Subjects with Multiple Episodes of ARIA-E	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.8
Frequency of Subjects with One or More Episodes of ARIA-E	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.2.8
Listing of Subjects with Two or More Episodes of ARIA-E	ISP	2.7.4.5.9.1.2.8

Abbreviations: APOE = apolipoprotein subtype E; APOE ε4 = APOE allele 4; ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; Dona = donanemab; ISP = integrated safety population; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRI = magnetic resonance imaging; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.9.1.2.1 ARIA-E 関連事象の発現割合

本項では、ARIA-E 関連事象全般の発現割合を示した。複数又は再発の ARIA-E 関連事象のエピソードの発現割合については、2.7.4.5.9.1.2.8 項で考察する。

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象全般の発現割合

Dona-PC

安全性 MRI によって評価した ARIA-E 関連事象の発現割合は、あらゆる ARIA-E 関連事象（ARIA-H 関連事象の同時発現の有無を問わない）及び ARIA-E 関連事象単独発現のいずれも、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった（表 2.7.4.5-7）。症候性 ARIA-E 関連事象、

ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の同時発現、並びに重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群で高かった。

重篤な ARIA-E 関連事象については 2.7.4.5.9.1.2.3 項で、重症度別の ARIA-E 関連事象については 2.7.4.5.9.1.2.2 項でも考察する。

表 2.7.4.5-5　　MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合

	Dona-PC N=1983		All Dona N=2727
	Placebo N=999	Donanemab N=984	
ARIA-E and/or ARIA-H	136 (13.6)	360 (36.6)	819 (30.0)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H	6 (0.6)	161 (16.4)	345 (12.7)
Serious ARIA (E or H)	0 (0.0)	10 (1.0)	22 (0.8)
ARIA-E	18 (1.8)	237 (24.1)	527 (19.3)
Symptomatic ARIA-E	1 (0.1)	54 (5.5)	113 (4.1)
Isolated ARIA-E	11 (1.1)	53 (5.4)	122 (4.5)

Abbreviations: ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of subjects in the analysis population.

All Dona

All Dona での ARIA-E 関連事象の発現割合は、Dona-PC のドナネマブ群と同程度であった。Dona-PC と比較して、症候性、重篤、同時発現、又は単独発現の ARIA-E 関連事象増加は認められなかった。

重篤な ARIA-E 関連事象については 2.7.4.5.9.1.2.3 項で、重症度別の ARIA-E 関連事象については 2.7.4.5.9.1.2.2 項でも考察する。

MRI 及び TEAE クラスターに基づく ARIA-E 関連事象の発現割合

MRI 及び TEAE クラスターに基づく包括的な発現割合を示すため、両解析セットを用いて追加解析を実施した。

Dona-PC

Dona-PC での結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.61 に示した。

ARIA-E 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群の APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.62）。

- APOEε4 ホモ接合体保有者：プラセボ群 3.4%、ドナネマブ群 41.7%
- APOEε4 ヘテロ接合体保有者：プラセボ群 1.9%、ドナネマブ群 24.1%
- APOEε4 非保有者：プラセボ群 0.7%、ドナネマブ群 14.8%

症候性 ARIA-E 関連事象の発現割合もドナネマブ群の APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（プラセボ群 0.6%、ドナネマブ群 7.7%）（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.62）。

重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合もドナネマブ群の APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（プラセボ群 0%、ドナネマブ群 3.0%）。

MRI に基づいたその他のリスクファクター分析については 2.7.4.5.9.1.2.6 項を参照のこと。

All Dona

All Dona での結果は、Dona-PC での結果と一貫していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.63）。

MRI 及び TEAE クラスターに基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合は、APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.64）。

- APOEε4 ホモ接合体保有者：33.9%。
- APOEε4 ヘテロ接合体保有者：20.2%
- APOEε4 非保有者：11.6%

症候性 ARIA-E 関連事象の発現割合は APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（6.6%）。
重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合も APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（2.7%）
MRI に基づいたその他のリスクファクター分析については 2.7.4.5.9.1.2.6 項を参照のこと。

2.7.4.5.9.1.2.2 ARIA-E 関連事象の重症度

MRI の中央読影で確認された ARIA-E 関連事象の重症度は、Bracoud ら（2017）の文献に示された 3 段階又は 5 段階の重症度スケールで評価した。現在進行中の AACI、AACH 及び AACN 試験では 5 段階評価、AACG 試験では 3 段階評価を用いて ARIA-E 関連事象を評価した。各試験のデータを統合するために、以下に示したように 5 段階評価を用いた試験のデータを 3 段階評価に変換した。

- 5 段階評価の 1 は 3 段階評価の 1 に相当
- 5 段階評価の 2、3、及び 4 は 3 段階評価の 2 に相当
- 5 段階評価の 5 は 3 段階評価の 3 に相当

被験者に複数回の ARIA-E 関連事象が発現した場合は、最悪重症度の ARIA-E 関連事象を要約した。

ARIA-E 関連事象の重症度をさらに評価するため、重症度の移行の分析に加え以下の分析を含めた：

- 画像所見に基づいた最悪重症度別の ARIA 関連事象及び脳出血の発現割合
- ARIA-E 関連事象を発現した被験者を対象とした ARIA-E 関連事象の画像所見に基づいた最悪重症度
- 重度の ARIA-E 関連事象の発現割合
- 重度の ARIA-E 関連事象の被験者一覧

ARIA-E 関連事象の重症度の移行

Dona-PC

Dona-PC での、安全性 MRI 評価によるベースラインからの ARIA-E 関連事象の重症度の移行を visit 別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.65 に示した。プラセボ群と比較したときドナネマブ群では、ベースライン後の全ての重症度で移行の割合が高かった。プラセボ群では、ベースライン後に最悪重症度が重度に移行した被験者は認められなかった（軽度 1.3%、中等度 0.5%）。

ドナネマブ群全体での安全性 MRI 評価に基づいた ARIA-E 関連事象のベースライン後の最悪重症度の割合を以下に示した。

- 軽度（7.2%）
- 中等度（15.2%）
- 重度（2.2%）

ドナネマブ群で症候性 ARIA-E 関連事象が発現した 54 例について、安全性 MRI 評価による ARIA-E 関連事象のベースライン後の最悪重症度の割合を以下に示した。

- 軽度（14.8%）
- 中等度（57.4%）
- 重度（27.8%）

All Dona

All Dona での、安全性 MRI 評価によるベースラインからの ARIA-E 関連事象の重症度の移行を visit 別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.66 に示した。

All Dona で ARIA-E 関連事象が認められた被験者の大部分では、ARIA-E 関連事象のベースラインからの重症度が中等度に移行した。無症候性及び症候性 ARIA-E 関連事象が認められた被験者の大部分も、ARIA-E 関連事象のベースラインからの重症度が中等度に移行した。

ARIA-E 関連事象が発現した被験者での画像所見に基づいた重症度

Dona-PC

Dona-PC で ARIA-E 関連事象が発現した被験者の画像所見に基づいた重症度の割合を表 2.7.4.5-6 に示した。

ARIA-E 関連事象が発現したドナネマブ群の 237 例での画像所見に基づいた重症度を以下に示した。

- 軽度（29.1%）
- 中等度（61.6%）
- 重度（8.9%）

All Dona

All Dona で ARIA-E 関連事象が発現した被験者の画像所見に基づいた重症度の割合は、Dona-PC のドナネマブ群と同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.67）。

ARIA-E 関連事象が発現した 527 例での画像所見に基づいた重症度を以下に示した。

- 軽度（33.2%）
- 中等度（58.1%）
- 重度（8.5%）

画像所見に基づいた最悪重症度カテゴリー別の ARIA-E 関連事象の発現割合

ARIA 関連事象の重症度のより詳細な評価を示すための解析を実施した。これらの解析には、同時発現、症候性、重篤、及び単独発現の ARIA-E 関連事象に対する画像所見に基づいた最悪重症度カテゴリー（軽度、中等度、重度）別の ARIA-E 関連事象の発現割合を含めた。

Dona-PC

画像所見に基づいた最悪重症度カテゴリー別の ARIA-E 関連事象の発現割合を表 2.7.4.5-7 に示し、Dona-PC の結果を以下に要約する。同時発現、症候性、重篤、及び単独発現 ARIA-E 関連事象が認められた被験者での重症度カテゴリー（軽度、中等度、重度）を以下に示した。

- 単独発現 ARIA-E 関連事象：いずれの投与群でも、単独発現 ARIA-E 関連事象の重症度が重度の被験者はいなかった。
- 症候性 ARIA-E 関連事象：ドナネマブ群の大部分では、症候性 ARIA-E 関連事象の画像所見に基づいた重症度は中等度又は重度であった。
- ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現：ドナネマブ群では、ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象を同時発現した被験者では、中等度又は重度が最も多かった。
- 重篤な ARIA-E 関連事象及び／又は ARIA-H 関連事象：重篤な有害事象と判断された ARIA 関連事象（重篤な有害事象の発現中に中央読影の MRI が利用可能であった）の発現割合は、プラセボ群（0%）と比較してドナネマブ群で高く、画像所見に基づいた重症度は重度（0.6%）、続いて中等度（0.4%）であった。MRI に基づいた重症度が軽度であったドナネマブ群の被験者では、重篤な有害事象と判断された ARIA 関連事象は認められなかった。

All Dona

All Dona での画像所見に基づいた最悪重症度カテゴリー別の ARIA-E 関連事象の発現割合を表 2.7.4.5-8 に示し、All Dona の結果を以下に要約する。同時発現、症候性、重篤、及び単独発現 ARIA-E 関連事象が認められた被験者での重症度カテゴリー（軽度、中等度、重度）を以下に示した。

- 単独発現 ARIA-E 関連事象：大部分の単独発現 ARIA-E 関連事象の画像所見に基づいた重症度は軽度～中等度であった。
- 症候性 ARIA-E 関連事象：画像所見に基づいた ARIA-E 関連事象の重症度が軽度の被験者と比較して、中等度～重度の被験者では症候性 ARIA-E 関連事象の発現割合が高かった。
- ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現：画像所見に基づいた ARIA-E 関連事象の重症度が軽度の被験者と比較して中等度～重度の被験者では ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現の発現割合が高かった。
- 重篤な ARIA-E 関連事象及び／又は ARIA-H 関連事象：重篤な ARIA 関連事象（重篤な有害事象の発現中に中央読影の MRI が利用可能であった）は、MRI に基づく重症度が重度（0.6%）、続いて中等度（0.2%）の被験者で発現割合が高く、軽度は 1 例（0.0%）であった。

表 2.7.4.5-6 画像所見に基づいた ARIA-E 関連事象の最悪重症度（Dona-PC）

Maximum Radiographic Severity for ARIA-E	Subjects Treated with Placebo Who Had ARIA-E (N = 18) n (%)	Subjects Treated with Donanemab Who Had ARIA-E (N = 237) n (%)
Mild	13 (72.2)	69 (29.1)
Moderate	5 (27.8)	146 (61.6)
Severe	0	21 (8.9)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-7 画像所見に基づいた最悪重症度別の ARIA 関連事象及び脳出血の発現割合（Dona-PC）

	Placebo (N=999)				LY3002813 (N=984)			
	Radiographic Severity				Radiographic Severity			
ARIA Type	Mild n(%)	Moderate n(%)	Severe n(%)	Any*c n(%)	Mild n(%)	Moderate n(%)	Severe n(%)	Any*c n(%)
ARIA-E and/or ARIA-H	108 (10.8)	22 (2.2)	6 (0.6)	136 (13.6)	138 (14.0)	114 (11.6)	108 (11.0)	360 (36.6)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H*a	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)	22 (2.2)	77 (7.8)	62 (6.3)	161 (16.4)
Symptomatic ARIA-E	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	8 (0.8)	31 (3.2)	15 (1.5)	54 (5.5)
Serious ARIA (-E or -H)	0	0	0	0	0	4 (0.4)	6 (0.6)	10 (1.0)
ARIA-E	13 (1.3)	5 (0.5)	0	18 (1.8)	69 (7.0)	146 (14.8)	21 (2.1)	237 (24.1)
Isolated ARIA-E	8 (0.8)	3 (0.3)	0	11 (1.1)	28 (2.8)	25 (2.5)	0	53 (5.4)
ARIA-H	100 (10.0)	18 (1.8)	6 (0.6)	124 (12.4)	146 (14.8)	59 (6.0)	102 (10.4)	307 (31.2)
Isolated ARIA-H	96 (9.6)	16 (1.6)	5 (0.5)	117 (11.7)	92 (9.3)	17 (1.7)	14 (1.4)	123 (12.5)
ARIA-H microhemorrhage	94 (9.4)	12 (1.2)	3 (0.3)	109 (10.9)	159 (16.2)	34 (3.5)	53 (5.4)	246 (25.0)
Isolated ARIA-H microhemorrhage	80 (8.0)	11 (1.1)	2 (0.2)	93 (9.3)	74 (7.5)	3 (0.3)	2 (0.2)	79 (8.0)
ARIA-H superficial siderosis	18 (1.8)	7 (0.7)	3 (0.3)	28 (2.8)	53 (5.4)	41 (4.2)	63 (6.4)	157 (16.0)
Isolated ARIA-H superficial siderosis	12 (1.2)	3 (0.3)	0	15 (1.5)	11 (1.1)	10 (1.0)	5 (0.5)	26 (2.6)
Macrohemorrhage*b	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)
Isolated macrohemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Serious macrohemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
*a -Concurrence is defined as ARIA-E and ARIA-H occurring on the same MRI.
*b - Macrohemorrhage is defined as > 10 mm in diameter.
*c - Includes questionable, mild, moderate, severe radiographic severity.
Note: Treatment-emergent microhemmorrhage is based on new incidents of microhemmorrhages. Treatment-emergent superficial siderosis is based on new or worsening superficial siderosis.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-8 画像所見に基づいた最悪重症度別の ARIA 関連事象及び脳出血の発現割合（All Dona）

Frequency of ARIA and Macrohemorrhage by Maximum Radiographic Severity
Based on MRI
All Donanemab Analysis Set (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B)

	LY3002813 (N=2727) Radiographic Severity			
ARIA Type	Mild	Moderate	Severe	Any*c
ARIA-E and/or ARIA-H	358 (13.1%)	235 (8.6%)	226 (8.3%)	819 (30.0%)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H*a	63 (2.3%)	151 (5.5%)	131 (4.8%)	345 (12.7%)
Symptomatic ARIA-E	20 (0.7%)	67 (2.5%)	26 (1.0%)	113 (4.1%)
Serious ARIA (-E or -H)	1 (0.0%)	6 (0.2%)	15 (0.6%)	22 (0.8%)
ARIA-E	175 (6.4%)	306 (11.2%)	45 (1.7%)	527 (19.3%)
Isolated ARIA-E	67 (2.5%)	54 (2.0%)	1 (0.0%)	122 (4.5%)
ARIA-H	377 (13.8%)	107 (3.9%)	213 (7.8%)	697 (25.6%)
Isolated ARIA-H	233 (8.5%)	32 (1.2%)	27 (1.0%)	292 (10.7%)
ARIA-H microhemorrhage	387 (14.2%)	73 (2.7%)	116 (4.3%)	576 (21.1%)
Isolated ARIA-H microhemorrhage	194 (7.1%)	6 (0.2%)	5 (0.2%)	205 (7.5%)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
*a - Concurrence is defined as ARIA-E and ARIA-H occurring on the same MRI.
*b - Macrohemorrhage is defined as > 10 mm in diameter.
*c - Includes questionable, mild, moderate, severe radiographic severity.

Note: Treatment-emergent microhemorrhage is based on new incidents of microhemorrhages. Treatment-emergent superficial siderosis is based on new or worsening superficial siderosis.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Frequency of ARIA and Macrohemorrhage by Maximum Radiographic Severity
Based on MRI
All Donanemab Analysis Set (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B)

	LY3002813 (N=2727) Radiographic Severity			
ARIA Type	Mild	Moderate	Severe	Any*c
ARIA-H superficial siderosis	129 (4.7%)	75 (2.8%)	123 (4.5%)	327 (12.0%)
Isolated ARIA-H superficial siderosis	28 (1.0%)	16 (0.6%)	6 (0.2%)	50 (1.8%)
Macrohemorrhage*b	N/A	N/A	N/A	7 (0.3%)
Isolated macrohemorrhage	N/A	N/A	N/A	1 (0.0%)
Serious macrohemorrhage	N/A	N/A	N/A	2 (0.1%)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
*a - Concurrence is defined as ARIA-E and ARIA-H occurring on the same MRI.
*b - Macrohemorrhage is defined as > 10 mm in diameter.
*c - Includes questionable, mild, moderate, severe radiographic severity.

Note: Treatment-emergent microhemorrhage is based on new incidents of microhemorrhages. Treatment-emergent superficial siderosis is based on new or worsening superficial siderosis.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

重度の ARIA-E 関連事象

中央読影で収集された重度の ARIA-E 関連事象の被験者についての要約と解析を行い、画像所見上の消失、対症療法（ARIA-E 関連事象の適応で投与された医薬品と定義）、及び被験者が重度の ARIA-E 関連事象から完全に回復したかどうかを記述した。なお、「完全に回復」とは、ARIA-E 関連事象が画像所見上消失すること、有害事象として報告された場合には有害事象の転帰が回復又は消失となること、及び症候性 ARIA 関連事象の場合には症状が消失することと定義した。また、重度の ARIA-E 関連事象の被験者ごとの一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.68 に示した。

Dona-PC

Dona-PC の重度の ARIA-E 関連事象の要約を表 2.7.4.5-9 に示した。表のとおり、プラセボ群では重度の ARIA-E 関連事象は認められなかった。Dona-PC のドナネマブ群の結果を以下に示した。

- 重度の ARIA-E 関連事象の 90.5%では、画像所見上の消失が認められた。
- 重度の ARIA-E 関連事象の 38.1%では、対症療法（ARIA-E 関連事象の治療のために投与される薬剤と定義）が行われた。
- 症候性 ARIA-E 関連事象の 73.3%では、症状が消失した。
- 重度の ARIA-E 関連事象の 76.2%は、完全に回復した。

All Dona

All Dona の重度の ARIA-E 関連事象の要約を表 2.7.4.5-10 に示した。

- 重度の ARIA-E 関連事象の 84.4%では、画像所見上の消失が認められた。
- 重度の ARIA-E 関連事象の 37.8%では、対症療法が行われた。
- 症候性 ARIA-E 関連事象の 84.6%では、症状が消失した。
- 重度の ARIA-E 関連事象の 75.6%は、完全に回復した。

ドナネマブ群の 45 例で 46 件の重度の ARIA-E 関連事象が認められた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.68）。

46 件の重度の ARIA-E 関連事象のうち、14 件が重篤、26 件が症候性、13 件が症候性かつ重篤であった。

重度の ARIA-E 関連事象が再発した 1 例では、1 エピソード目は治験薬との因果関係が否定できない非重篤かつ無症候性、2 エピソード目は治験薬との因果関係が否定できない重篤かつ症候性であり、その後、本被験者は死亡した。画像所見に基づいた重度の ARIA-E 関連事象が認められたドナネマブ群の被験者のうち、重篤及び／又は症候性 ARIA-E 関連事象を発現した被験者の大部分は、ステロイド剤を含む対症療法を受けた。

表 2.7.4.5-9 MRI に基づいた重度の ARIA-E 関連事象の発現割合（Dona-PC）

	Placebo	LY3002813
Severe ARIA-E (MRI) (N)	0	21
Radiographic resolution	0	19 (90.5)
Ongoing (not including discontinued)	0	1 (4.8)
Supportive care*a	0	8 (38.1)
AE outcome*b		
Fatal	0	0
Not Recovered/Not Resolved	0	3 (14.3)
Recovered/Resolved With Sequelae	0	0
Recovering/Resolving	0	0
Recovered/Resolved	0	18 (85.7)
Unknown	0	0
Symptomatic ARIA-E (N1)	0	15 (71.4)
All Symptoms Resolved	0	11 (73.3)
Fully recovered severe ARIA-E*c	0	16 (76.2)

Abbreviation: N = number of subjects with severe ARIA-E based on MRI; N1 = number of patients in the analysis population with symptomatic ARIA-E; n = number of subjects within each specific category; LY3002813 = donanemab.
*a - Supportive care is defined as medications administered for the indication of the ARIA-E adverse event.
*b - Protocol guidance is to report all instances of ARIA-E as an AE.
*c - Full recovery is defined by radiographic resolution of ARIA-E, and with AE outcome recovered/resolved if reported as AE, and with resolved symptoms if symptomatic ARIA.
Note: Percentages use Nm as the demominator.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-10 MRI に基づいた重度の ARIA-E 関連事象の発現割合（All Dona）

	LY3002813	
Severe ARIA-E (MRI) (N)	45	
Radiographic resolution	38	(84.4)
Ongoing (not including discontinued)	6	(13.3)
Supportive care*a	17	(37.8)
AE outcome*b		
Fatal	0	
Not Recovered/Not Resolved	7	(15.6)
Recovered/Resolved With Sequelae	1	(2.2)
Recovering/Resolving	1	(2.2)
Recovered/Resolved	36	(80.0)
Unknown	0	
Symptomatic ARIA-E (N1)	26	(57.8)
All Symptoms Resolved	22	(84.6)
Fully recovered severe ARIA-E*c	34	(75.6)

Abbreviation: N = number of subjects with severe ARIA-E based on MRI; N1 = number of subjects in the analysis population with symptomatic ARIA-E; n = number of subjects within each specific category; LY3002813 = donanemab.
*a - Supportive care is defined as medications administered for the indication of the ARIA-E adverse event.
*b - Protocol guidance is to report all instances of ARIA-E as an AE.
*c - Full recovery is defined by radiographic resolution of ARIA-E, and with AE outcome recovered/resolved if reported as AE, and with resolved symptoms if symptomatic ARIA.
Note: Percentages use Nm as the demominator.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

2.7.4.5.9.1.2.3 重篤な有害事象：ARIA-E 関連事象

ARIA-E 関連事象に関連する死亡に至った被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.69 に示した。重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table ISS.6.22 に示した。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は、AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Patient Narratives、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives、及び Integrated Patient Narratives（第 5.3.5.3.6 項）を参照。

Dona-PC

Dona-PC の TEAE クラスターに基づいた ARIA-E 関連事象に関連する死亡及び重篤な TEAE の要約を表 2.7.4.5-11 に示した。重篤なアミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留の 1 例（[redacted]）及び重篤なアミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留の 1 例（[redacted]）で死亡が報告された。これらの被験者に関する詳細は第 2.7.4.2.1.3 項に示した。

重篤な ARIA-E 関連事象は、ドナネマブ群の 15 例（1.5%）で認められ、プラセボ群では認められなかった。 TEAE クラスターに基づいた重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群の APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高く（3.0%）、続いて APOEε4 ヘテロ接合体保有者（1.7%）、APOEε4 非保有者（0.3%）の順であった。15 例の重篤な ARIA-E 関連事象のうちの 14 例は症候性であった（1.4%）。

All Dona

All Dona の TEAE クラスターに基づいた ARIA-E 関連事象に関連する死亡及び重篤な TEAE の要約を表 2.7.4.5-12 に示した。上述した以外には ARIA-E 関連事象に関連する死亡は認められなかった。

重篤な ARIA-E 関連事象は、28 例（1%）で認められた。

TEAE クラスターに基づく重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合は、APOEε4 ホモ接合体保有者で最も高く（2.7%）、続いて APOEε4 ヘテロ接合体保有者（0.8%）、APOEε4 非保有者（0.6%）の順であった。

表 2.7.4.5-11 死亡、重篤な TEAE、中止に至った TEAE、症候性 ARIA 関連事象及び脳出血の発現割合（Dona-PC）

ARIA EVENTS	Placebo (N=999) n (%)	LY3002813 (N=984) n (%)
ARIA (-E and H)	103 (10.3)	335 (34.0)
Deaths	0 (0.0)	2 (0.2)
TE SAEs	0 (0.0)	16 (1.6)
TEAE Leading to Study Withdrawal	4 (0.4)	22 (2.2)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	8 (0.8)	50 (5.1)
ARIA-E	18 (1.8)	240 (24.4)
Deaths	0 (0.0)	1 (0.1)
TE SAEs	0 (0.0)	15 (1.5)
TEAE Leading to Study Withdrawal	3 (0.3)	11 (1.1)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	4 (0.4)	28 (2.8)
Symptomatic*a	2 (0.2)	57 (5.8)
ARIA-H	92 (9.2)	243 (24.7)
Deaths	0 (0.0)	1 (0.1)
TE SAEs	0 (0.0)	4 (0.4)
TEAE Leading to Study Withdrawal	1 (0.1)	11 (1.1)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	4 (0.4)	22 (2.2)
ARIA-H Microhemorrhage*b	82 (8.2)	200 (20.3)
Deaths	0 (0.0)	1 (0.1)
TE SAEs	0 (0.0)	4 (0.4)
TEAE Leading to Study Withdrawal	1 (0.1)	9 (0.9)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	3 (0.3)	13 (1.3)
ARIA-H Superficial Siderosis	15 (1.5)	88 (8.9)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)
TE SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event.
*a - Based on ARIA CRF.
*b - Includes all patients whose preferred term included ARIA-H and whose LLT did not include 'superficial siderosis'.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

ARIA EVENTS	Placebo (N=999) n (%)	LY3002813 (N=984) n (%)
TEAE Leading to Study Withdrawal	0 (0.0)	2 (0.2)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	1 (0.1)	9 (0.9)
Macrohemorrhage	2 (0.2)	3 (0.3)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)
TE SAEs	1 (0.1)	1 (0.1)
TEAE Leading to Study Withdrawal	1 (0.1)	0 (0.0)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	1 (0.1)	2 (0.2)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event.
*a - Based on ARIA CRF.
*b - Includes all patients whose preferred term included ARIA-H and whose LLT did not include 'superficial siderosis'.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-12 死亡、重篤な TEAE、中止に至った TEAE、症候性 ARIA 関連事象及び脳出血の発現割合（All Dona）

ARIA EVENTS	LY3002813 (N=2727) n (%)
ARIA (-E and H)	746 (27.4)
Deaths	2 (0.1)
TE SAEs	31 (1.1)
TEAE Leading to Study Withdrawal	33 (1.2)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	84 (3.1)
ARIA-E	531 (19.5)
Deaths	1 (0.0)
TE SAEs	28 (1.0)
TEAE Leading to Study Withdrawal	18 (0.7)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	48 (1.8)
Symptomatic*a	117 (4.3)
ARIA-H	549 (20.1)
Deaths	1 (0.0)
TE SAEs	9 (0.3)
TEAE Leading to Study Withdrawal	15 (0.6)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	36 (1.3)
Symptomatic*b	14 (0.5)
ARIA-H Microhemorrhage*c	469 (17.2)
Deaths	1 (0.0)
TE SAEs	9 (0.3)
TEAE Leading to Study Withdrawal	12 (0.4)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	24 (0.9)
ARIA-H Superficial Siderosis	172 (6.3)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event, serious adverse event.
*a - Based on ARIA CRF, which does not collect severity in AACG and AACH Part B.
*b - Limited to ARIA CRF in AACN where symptomatic ARIA-H was collected and reported AEs with LLT 'symptomatic ARIA-H' in any study.
*c - Includes all patients whose preferred term included ARIA-H and whose LLT did not include 'superficial siderosis'.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

ARIA EVENTS	LY3002813 (N=2727) n (%)
Deaths	0 (0.0)
TE SAEs	0 (0.0)
TEAE Leading to Study Withdrawal	3 (0.1)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	12 (0.4)
Macrohemorrhage	7 (0.3)
Deaths	0 (0.0)
TE SAEs	3 (0.1)
TEAE Leading to Study Withdrawal	0 (0.0)
TEAE Leading to Treatment Discontinuations	4 (0.1)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event, serious adverse event.
*a - Based on ARIA CRF, which does not collect severity in AACG and AACH Part B.
*b - Limited to ARIA CRF in AACN where symptomatic ARIA-H was collected and reported AEs with LLT 'symptomatic ARIA-H' in any study.
*c - Includes all patients whose preferred term included ARIA-H and whose LLT did not include 'superficial siderosis'.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

2.7.4.5.9.1.2.4 ARIA-E 関連事象に関連した症状及び TEAE

MRI の中央読影で ARIA-E 関連事象が確認された場合、治験担当医師は ARIA-E 関連事象に関連した症状の有無を、ARIA 関連事象の症例報告書に記載する必要があった。ドナネマブ群で報告された症状を十分に評価するために、治験担当医師が記載した MedDRA PT の一覧を収集して要約した。

ARIA-E 関連事象に関連した臨床症状を有する被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.70 に示した。

Dona-PC

Dona-PC では、ドナネマブ群で最も多く認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状は、頭痛及び錯乱状態であった（表 2.7.4.5-13）。ARIA-E 関連事象が認められた 240 例のドナネマブ群の被験者のうち 2 例以上に認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状は以下のとおりであった。

- 頭痛
  - プラセボ群（1 例、5.3%）
  - ドナネマブ群（25 例、10.4%）
- 錯乱状態
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（13 例、5.4%）
- 浮動性めまい
  - プラセボ群（1 例、5.3%）
  - ドナネマブ群（4 例、1.7%）
- 悪心
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（4 例、1.7%）
- 痙攣発作
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（4 例、1.7%）
- アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（3 例、1.3%）
- 疲労
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（3 例、1.3%）
- 歩行障害
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（3 例、1.3%）

- 振戦
  - プラセボ群（0 例、0.0%）
  - ドナネマブ群（3 例、1.3%）

症候性 ARIA-E 関連事象が認められ、症状の重症度が収集されたドナネマブ群の被験者の割合は軽度 14.6%、中等度 5.9%、及び重度 4.9%であった（表 2.7.4.5-13）。

All Dona

All Dona では、最も多く認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状は、頭痛及び錯乱状態であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.71）。ARIA-E 関連事象が認められた 531 例のうち 2 例以上に認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状は以下のとおりであった。

- 頭痛（63 例、11.9%）
- 錯乱状態（27 例、5.1%）
- 浮動性めまい（9 例、1.7%）
- 歩行障害（8 例、1.5%）
- 失語症（6 例、1.1%）
- 疲労（5 例、0.9%）
- 悪心（5 例、0.9%）
- 平衡障害（4 例、0.8%）
- 認知障害（4 例、0.8%）
- 痙攣発作（4 例、0.8%）
- 振戦（4 例、0.8%）
- アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留（3 例、0.6%）
- 無力症（3 例、0.6%）
- 協調運動異常（3 例、0.6%）
- 精神状態変化（3 例、0.6%）
- 霧視（3 例、0.6%）
- 嘔吐（3 例、0.6%）

症候性 ARIA-E 関連事象が認められ、症状の重症度が収集されたドナネマブ群の被験者の割合は軽度 12.7%、中等度 6.5%、及び重度 2.4%であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.71）。

表 2.7.4.5-13ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象が認められた被験者に報告された症状（Dona-PC）

	Placebo	LY3002813
	N=999	N=984
Category	**n(%)**	**n(%)**
Subjects Experienced ARIA-E*a	19	240
Symptomatic ARIA-E*b	1 (5.3)	57 (23.8)
頭痛	1 (5.3)	25 (10.4)
錯乱状態	0	13 (5.4)
浮動性めまい	1 (5.3)	4 (1.7)
悪心	0	4 (1.7)
痙攣発作	0	4 (1.7)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	0	3 (1.3)
疲労	0	3 (1.3)
歩行障害	0	3 (1.3)
振戦	0	3 (1.3)
無力症	0	2 (0.8)
平衡障害	0	2 (0.8)
譫妄	0	2 (0.8)
幻視	0	2 (0.8)
嘔吐	0	2 (0.8)
異常行動	0	1 (0.4)
急性呼吸不全	0	1 (0.4)
攻撃性	0	1 (0.4)
意識変容状態	0	1 (0.4)
失語症	0	1 (0.4)
運動失調	0	1 (0.4)
徐脈	0	1 (0.4)
脳微小出血	0	1 (0.4)
認知障害	0	1 (0.4)
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.4)
複視	0	1 (0.4)
注意力障害	0	1 (0.4)
転倒	1 (5.3)	1 (0.4)
認知障害発作	0	1 (0.4)
片麻痺	0	1 (0.4)
過眠症	0	1 (0.4)
高血圧	0	1 (0.4)
低カリウム血症	0	1 (0.4)
低マグネシウム血症	0	1 (0.4)
低血圧	0	1 (0.4)
錯覚	0	1 (0.4)
認知不能	0	1 (0.4)
失禁	0	1 (0.4)
記憶障害	0	1 (0.4)
精神状態変化	0	1 (0.4)
片頭痛	0	1 (0.4)
運動障害	0	1 (0.4)
錯感覚	0	1 (0.4)
副鼻腔不快感	0	1 (0.4)
羞明	0	1 (0.4)
４分の１盲	0	1 (0.4)
傾眠	0	1 (0.4)
会話障害	0	1 (0.4)
視力障害	0	1 (0.4)
回転性めまい	1 (5.3)	0
Subjects Experienced ARIA-E in AACI*a*c	18	205
Symptomatic ARIA-E with mild symptoms*c	0	30 (14.6)
Symptomatic ARIA-E with moderate symptoms*c	0	12 (5.9)

	Placebo	LY3002813
	N=999	N=984
Category	**n(%)**	**n(%)**
Symptomatic ARIA-E with severe symptoms*c	0	10 (4.9)
Subjects Experienced ARIA (-E or -H)	142	364
Subjects Who Experienced TEAEs Belonging to the Convulsions SMQ and experienced ARIA (-E or -H) at anytime	1 (0.7)	3 (0.8)
痙攣発作	1 (0.7)	2 (0.5)
認知障害発作	0	1 (0.3)
全身性強直性間代性発作	1 (0.7)	0

Abbreviation: AACI = Study I5T-MC-AACI; ARIA = amyloid related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; CRF = case report form; Dona = donanemab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; PC = placebo controlled; SMQ = standardised MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
*a - based on MRI or TEAE cluster.
*b - based on ARIA CRF (which does not collect symptoms for ARIA-H).
*c - ARIA-E symptom severity not collected for AACG study.

痙攣（SMQ）の MedDRA PT に基づく TEAE

ARIA 関連事象の症状として、発生する可能性のある症状である痙攣発作を包括的に評価し、ARIA 関連事象との関連の可能性を評価するために、痙攣（SMQ）を用いて痙攣又は痙攣発作に関連する可能性のある TEAE を特定した。ARIA 関連事象の非重篤な症状として痙攣発作が報告された場合、その症状は ARIA 関連事象の要約及び一覧にのみ反映される可能性がある。

Dona-PC

Dona-PC では、ARIA 関連事象の発現にかかわらず、9 例（プラセボ群：3 例［0.3%］、ドナネマブ群：6 例［0.6%］）で、痙攣（SMQ）に基づく 1 件以上の TEAE が認められた（表 2.7.4.5-14）。この 9 例のうち、ARIA 関連事象が認められた被験者で痙攣 SMQ に基づく TEAE は、4 件（プラセボ群：1 例［0.7%］、ドナネマブ群：3 例［0.8%］）認められた（表 2.7.4.5-13）。

All Dona

ARIA 関連事象の発現にかかわらず、15 例（0.6%）で 15 件の痙攣（SMQ）に基づく TEAE が認められた（表 2.7.4.5-15）。

表 2.7.4.5-14 痙攣（SMQ）に含まれる TEAE の要約（Dona-PC）

Summary of Treatment Emergent Adverse Events from Convulsions SMQ (20000079) Page 1 of 1
Preferred Term by Decreasing Frequency [redacted]
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period) PDPM

	Placebo (N=999)		LY3002813 (N=984)					
PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	OR	(95% CI) *a	Heterogeneity p-value *b	p-value *c
Subjects with >=1 TEAE	3	(0.3)	6	(0.6)	2.06	(0.44,12.74)	-	0.299
痙攣発作	2	(0.2)	5	(0.5)	2.57	(0.42,27.05)	-	0.243
認知障害発作	0		1	(0.1)	-	(-,-)	-	0.311
てんかん	1	(0.1)	0		0	(0,19.47)	-	0.323
全身性強直性間代性発作	1	(0.1)	0		0	(0,19.47)	-	0.323

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one TEAE from convulsion; OR = Mantel-Haenszel odds ratio; CI = Confidence Interval; TEAE = treatment emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA query; LY3002813 = donanemab; - = not calculable.
*a – Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. LY3002813 is numerator, Placebo is denominator.
*b – Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test.
*c – p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
MedDRA Version 25.1
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

表 2.7.4.5-15 痙攣（SMQ）に含まれる TEAE の要約（All Dona）

Summary of Treatment Emergent Adverse Events from Convulsions SMQ (20000079) Page 1 of 1
Preferred Term by Decreasing Frequency
All Donanemab Analysis Set (AACG, AACI Main, AACN – Dona Cohort, AACI – Safety Addendum, AACH Part B) PDPM

Preferred Term	LY3002813 (N=2727) n	(%)
Subjects with >= 1 TEAE	15	(0.6)
痙攣発作	9	(0.3)
てんかん	3	(0.1)
部分発作	2	(0.1)
認知障害発作	1	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one TEAE from convulsion; TEAE = treatment emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA query; LY3002813 = donanemab.
MedDRA Version 25.1
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

ARIA-E 関連事象の発現の有無別の TEAE

ARIA-E 関連事象の発現が、ARIA-E 関連事象の症状として報告されていない TEAE の発現割合に及ぼす影響を評価するため、ドナネマブ群を対象に、ARIA-E 関連事象を発現した被験者と発現しなかった被験者での TEAE の発現割合を比較した。本解析では、All Dona を用いた。

All Dona

All Dona では、ARIA-E 関連事象の発現の有無別の TEAE の発現割合を比較し、5%超に認められた TEAE を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.72 に示すとともに以下に要約する。

All Dona の ARIA-E 関連事象を発現した被験者で発現割合の高かった TEAE を以下に示した。

- アミロイド関連画像異常 - 出血／ヘモジデリン沈着
  - ARIA-E 関連事象の発現あり（275 例、51.8%）
  - ARIA-E 関連事象の発現なし（156 例、7.1%）
- 脳表ヘモジデリン沈着症
  - ARIA-E 関連事象の発現あり（100 例、18.8%）
  - ARIA-E 関連事象の発現なし（49 例、2.2%）
- 頭痛
  - ARIA-E 関連事象の発現あり（79 例、14.9%）
  - ARIA-E 関連事象の発現なし（215 例、9.8%）
- 脳微小出血
  - ARIA-E 関連事象の発現あり（32 例、6.0%）
  - ARIA-E 関連事象の発現なし（26 例、1.2%）
- COVID-19
  - ARIA-E 関連事象の発現あり（95 例、17.9%）
  - ARIA-E 関連事象の発現なし（300 例、13.7%）
- 上気道感染
  - ARIA-E 関連事象の発現あり（28 例、5.3%）
  - ARIA-E 関連事象の発現なし（62 例、2.8%）

ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現がしばしば認められることを考慮すると、アミロイド関連画像異常 - 出血／ヘモジデリン沈着、脳表ヘモジデリン沈着症、脳微小出血の発現割合が高くなることが予測される。頭痛が ARIA 関連事象で最もよく認められる症状の 1 つであることを考慮すると、頭痛が別の有害事象として報告される可能性がある。ARIA-E 関連事象を発現した被験者で上気道感染及び COVID-19 の発現割合が高かったことは、偶発的な所見である可能性がある。

2.7.4.5.9.1.2.5　ARIA-E 関連事象の治療に用いられた薬剤

ARIA-E の治療に用いられた薬剤は、ステロイド剤、パラセタモール及びイブプロフェンを含んでいた。ARIA-E 関連事象の治療に用いられた薬剤の被験者ごとの一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.73 に示した。一覧に示したように、51 例が ARIA-E 関連事象の治療で薬剤（鎮痛剤、ステロイド剤、抗てんかん薬）の投与を受け、30 例がステロイド剤（デキサメタゾン及び／又はプレドニゾロン、経口投与及び／又は静脈内投与）の投与を受けた。

2.7.4.5.9.1.2.6　APOE ε4 保有状態及び他のリスクファクターが ARIA-E 関連事象に及ぼす影響

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合に APOE ε4 保有状態別が及ぼす影響を評価した。また、年齢、性別、ベースライン時 MRI 所見及び抗血栓薬の使用を含むその他のリスクファクターについても ARIA-E 関連事象の発現割合に及ぼす影響を評価した。

APOE ε4 保有状態別の MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合

Dona-PC

ドナネマブ群の APOE ε4 保有状態別の ARIA-E 関連事象全般の発現割合を表 2.7.4.5-16 に示した。以下に要約する。

APOE ε4 保有状態別の ARIA-E 関連事象全般の発現割合：

- ドナネマブ群の APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 41.1%で発現
- ドナネマブ群の APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 23.8%で発現
- ドナネマブ群の APOE ε4 非保有者のうち 14.8%で発現

APOE ε4 保有状態別の重度の ARIA-E 関連事象全般の発現割合：

- ドナネマブ群の APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 4.2%で発現
- ドナネマブ群の APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 2.1%で発現
- ドナネマブ群の APOE ε4 非保有者のうち 1.0%で発現

All Dona

APOE ε4 保有状態別の ARIA-E 関連事象全般の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.74 に示すとともに以下に要約する。

APOE ε4 保有状態別の ARIA-E 関連事象全般の発現割合：

- APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 33.4%で発現
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 20.1%で発現
- APOE ε4 非保有者のうち 11.6%で発現

APOE ε4 保有状態別の重度の ARIA-E 関連事象の発現割合：

- APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 3.7%で発現
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 1.5%で発現
- APOE ε4 非保有者のうち 0.9%で発現

表 2.7.4.5-16 MRI で評価した APOE ε4 保有状態別の ARIA 関連事象及び脳出血の発現状況の要約（Dona-PC）

	Placebo ApoE e4 carrier status*a			LY3002813 ApoE e4 carrier status*a		
ARIA Category	Heterozygote N=538 n (%)	Homozygote N=174 n (%)	Non-carrier N=282 n (%)	Heterozygote N=522 n (%)	Homozygote N=168 n (%)	Non-carrier N=291 n (%)
Subjects Having at Least One ARIA-E event	9 (1.7)	6 (3.4)	2 (0.7)	124 (23.8)	69 (41.1)	43 (14.8)
Subjects Having at Least One Serious ARIA-E event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (2.4)	1 (0.3)
Subjects Having at least one ARIA-E event with Maximum Radiographic Severity	9 (1.7)	6 (3.4)	2 (0.7)	124 (23.8)	69 (41.1)	43 (14.8)
Mild	8 (1.5)	3 (1.7)	2 (0.7)	39 (7.5)	16 (9.5)	13 (4.5)
Moderate	1 (0.2)	3 (1.7)	0 (0.0)	74 (14.2)	46 (27.4)	26 (8.9)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.1)	7 (4.2)	3 (1.0)
Subjects Having at Least One ARIA-H event*b	61 (11.3)	33 (19.0)	30 (10.6)	161 (30.8)	90 (53.6)	55 (18.9)
Subjects Having at Least One Serious ARIA-H event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Subjects Having at least one ARIA-H event with Maximum Radiographic Severity*b	61 (11.3)	33 (19.0)	30 (10.6)	161 (30.8)	90 (53.6)	55 (18.9)
Mild	51 (9.5)	24 (13.8)	25 (8.9)	77 (14.8)	31 (18.5)	37 (12.7)
Moderate	9 (1.7)	6 (3.4)	3 (1.1)	36 (6.9)	18 (10.7)	5 (1.7)
Severe	1 (0.2)	3 (1.7)	2 (0.7)	48 (9.2)	41 (24.4)	13 (4.5)
Subjects Having at Least One ARIA-H Microhemorrhage event*b	53 (9.9)	27 (15.5)	29 (10.3)	130 (24.9)	72 (42.9)	43 (14.8)
Subjects Having at Least One Serious ARIA-H Microhemorrhage event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Subjects Having at least one ARIA-H Microhemorrhage event with Maximum Radiographic Severity*b	53 (9.9)	27 (15.5)	29 (10.3)	130 (24.9)	72 (42.9)	43 (14.8)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.
*a – Subjects with missing ApoE e4 carrier status are excluded.
*b – Treatment-emergent microhemmorhage is based on new incidents of microhemmorrhages. Treatment-emergent superficial siderosis is based on new or worsening superficial siderosis.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

Frequency of ARIA and Macrohemorrhage by ApoE e4 carrier status
ARIA Events Identified Based on MRI [redacted]
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period) **PDPM**

	Placebo ApoE e4 carrier status*a			LY3002813 ApoE e4 carrier status*a		
ARIA Category	Heterozygote N=538 n (%)	Homozygote N=174 n (%)	Non-carrier N=282 n (%)	Heterozygote N=522 n (%)	Homozygote N=168 n (%)	Non-carrier N=291 n (%)
Mild	45 (8.4)	24 (13.8)	25 (8.9)	86 (16.5)	33 (19.6)	39 (13.4)
Moderate	8 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.1)	21 (4.0)	11 (6.5)	2 (0.7)
Severe	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)	23 (4.4)	28 (16.7)	2 (0.7)
Subjects Having at Least One ARIA-H Superficial Siderosis event*b	13 (2.4)	12 (6.9)	3 (1.1)	83 (15.9)	50 (29.8)	24 (8.2)
Subjects Having at Least One Serious ARIA-H Superficial Siderosis event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Having at least one ARIA-H Superficial Siderosis event with Maximum Radiographic Severity*b	13 (2.4)	12 (6.9)	3 (1.1)	83 (15.9)	50 (29.8)	24 (8.2)
Mild	10 (1.9)	6 (3.4)	2 (0.7)	30 (5.7)	15 (8.9)	8 (2.7)
Moderate	2 (0.4)	5 (2.9)	0 (0.0)	21 (4.0)	16 (9.5)	4 (1.4)
Severe	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.4)	32 (6.1)	19 (11.3)	12 (4.1)
Subjects Having at Least One Macrohemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Having at Least One Serious Macrohemorrhage event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.
***a – Subjects with missing ApoE e4 carrier status are excluded.**
***b – Treatment-emergent microhemmorhage is based on new incidents of microhemmorrhages. Treatment-emergent superficial siderosis is based on new or worsening superficial siderosis.**

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

年齢グループ別の ARIA-E 関連事象の発現割合

以下の年齢サブグループで ARIA-E 関連事象の発現割合に年齢が及ぼす影響を評価した。

- 65 歳未満
- 65 歳～74 歳
- 65 歳以上
- 75 歳以上

Dona-PC

おおむね ARIA-E の発現割合は、ドナネマブ群の年齢グループ間で同程度であった。プラセボ群の 65 歳未満のグループでは ARIA-E 関連事象の発現割合が高かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.75）。

All Dona

ARIA-E の発現割合は、年齢グループ間で同程度であり、Dona-PC のドナネマブ群で認められた結果と類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.76）。

性別の ARIA-E 関連事象の発現割合

男性及び女性のサブグループで MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合に性別が及ぼす影響を評価した。

Dona-PC

ARIA-E の発現割合は、男性及び女性で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.77）。

All Dona

ARIA-E の発現割合は、男性及び女性で同程度であり、Dona-PC のドナネマブ群で認められた結果と類似していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.78）。

ベースライン時の MRI 所見別の ARIA-E 関連事象の発現割合

ベースライン時の MRI 所見別の MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合を評価した。

Dona-PC

ベースライン時の MRI 所見別の ARIA-E 関連事象の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.79 に示した。

ドナネマブ群及びプラセボ群のいずれの群でも、ベースライン時に微小出血及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められなかった被験者と比較して、これらの所見が認められた被験者で ARIA-E の発現割合が高かった。ARIA-E の発現割合は、ベースライン時に脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者で最も高かった。ベースライン時に認められた微小出血の数による ARIA-E の発現割合の違いは認められなかった。

- 微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症有り
  - プラセボ群（7 例、3.7%）
  - ドナネマブ群（48 例、32.7%）
- 微小出血のみ有り
  - プラセボ群（6 例、4.0%）
  - ドナネマブ群（36 例、29.3%）
- 脳表ヘモジデリン沈着症のみ有り
  - プラセボ群（1 例、3.7%）
  - ドナネマブ群（10 例、55.6%）
- 微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症有り
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（2 例、33.3%）
- 微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症無し
  - プラセボ群（11 例、1.4%）
  - ドナネマブ群（189 例、22.6%）

ベースライン時の白質病変の有無にかかわらず、各投与群で ARIA-E 発現割合は同程度であった。

- ベースライン時の MRI で白質病変有り
  - プラセボ群（17 例、1.9%）
  - ドナネマブ群（219 例、24.6%）
- ベースライン時の MRI で白質病変無し
  - プラセボ群（1 例、1.2%）
  - ドナネマブ群（18 例、19.1%）

ベースライン時の PET 検査でのアミロイド蓄積量は ARIA-E 発現割合への影響を及ぼさなかった。

All Dona

ベースライン時の MRI 所見別の ARIA-E 関連事象の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.80 に示した。表に示したように、All Dona での結果は Dona-PC のドナネマブ群の所見と一貫していた。

- ベースライン時に微小出血及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められなかった被験者と比較して、これらの所見が認められた被験者で ARIA-E の発現割合が高かった。微小出血のみが認められた被験者と比べて、脳表ヘモジデリン沈着症のみが認められた被験者で ARIA-E の発現割合が高かった。

- ベースライン時の白質病変の存在及び PET 検査でのアミロイド蓄積量 ARIA-E の発現割合に影響を及ぼさなかった。

PK/PD モデル解析及びロジスティック回帰分析に基づく、リスクファクターが ARIA-E 関連事象に及ぼす影響についてのその他の解析は第 2.7.4.5.9.1.4 項に記載した。

抗血栓薬の投与を受けた被験者の割合

Dona-PC

Dona-PC で抗血栓薬を併用投与した被験者の割合を抗血栓薬の種類別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.81 に示した。両群ともに 40%超の被験者が抗血栓薬の併用投与を受けた。投与群を問わず、最も使用された抗血栓薬はアスピリンであり、続いて抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン、直接作用型経口抗凝固薬）であった。

All Dona

All Dona で抗血栓薬を併用投与した被験者の割合を抗血栓薬の種類別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.82 に示した。最も使用された抗血栓薬はアスピリンであり、続いて抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン、直接作用型経口抗凝固薬）であった。

併用抗血栓薬の種類別の ARIA-E 関連事象の発現割合

Dona-PC

ドナネマブ群及びプラセボ群の各投与群で、抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者での MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合は同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.83）。

- 1 回以上、抗血栓薬を使用
  - プラセボ群（8 例、1.9%）
  - ドナネマブ群（91 例、22.1%）
- ARIA-E 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用
  - プラセボ群（7 例、1.6%）
  - ドナネマブ群（85 例、20.7%）
- 抗血栓薬未使用
  - プラセボ群（10 例、1.8%）
  - ドナネマブ群（146 例、25.5%）

アスピリン、非アスピリン系抗血小板薬、抗凝固薬の併用の有無別の結果は、いずれの投与群でも類似していた。

血栓溶解剤を併用した被験者が少なく（プラセボ群 2 例、ドナネマブ群 1 例）、両投与群で ARIA-E 関連事象が発現しなかったことから、血栓溶解剤を併用した被験者の解析は限定的である。血栓溶解剤を併用していない被験者の ARIA-E 関連事象の発現割合は、各投与群の全体の ARIA-E 関連事象の発現割合と同程度であった。

- 血栓溶解剤を使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（0 例、0%）
- ARIA-E 関連事象発現前の 30 日以内に血栓溶解剤を使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（0 例、0%）
- 血栓溶解剤未使用
  - プラセボ群（8 例、1.9%）
  - ドナネマブ群（91 例、22.2%）

All Dona

抗血栓薬を併用したときの All Dona の結果は、Dona-PC のドナネマブ群の結果と類似していた。

MRI に基づいた ARIA-E の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.84）。

- 1 回以上、抗血栓薬を使用（207 例、18.0%）
- ARIA-E 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用（189 例、16.4%）
- 抗血栓薬未使用（320 例、20.3%）

抗血栓薬の種類別でも結果は類似していた。

2.7.4.5.9.1.2.7　ARIA-E 関連事象の発現時期及び回復

ARIA-E 関連事象の発現時期

安全性 MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の初回発現時期については、第 4、12、16、24、36、52、72、及び 76 週の前まで、又はその時点で初回の ARIA-E 関連事象を発現した被験者の累積被験者数及び割合を評価した。

Dona-PC

Dona-PC では、安全性 MRI に基づく ARIA-E 関連事象について、初回発現した被験者数を時点別に集計した。

ARIA-E を初回発現した被験者について、時点別の累積割合を以下に示した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.85）。

- 投与 12 週時
  - プラセボ群（11.1%）
  - ドナネマブ群（54.9%）
- 投与 24 週時
  - プラセボ群（55.6%）
  - ドナネマブ群（87.8%）
- 投与 52 週時
  - プラセボ群（77.8%）
  - ドナネマブ群（99.6%）
- 投与 76 週時
  - プラセボ群（94.4%）
  - ドナネマブ群（100.0%）

All Dona

ARIA-E 関連事象を初回発現した被験者の割合について、時点別に累積した結果を以下に示した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.86）。

- 投与 12 週時：59.2%
- 投与 24 週時：89.0%
- 投与 52 週時：98.9%
- 投与 76 週時：99.8%

ドナネマブの投与回数別の ARIA-E 関連事象の発現割合

投与は治験担当医師の判断で中断することを可能としたため、投与週数が事象発現時点の投与回数と相関しない可能性があることから、発現時点のドナネマブの投与回数別に MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現を評価した。重篤な ARIA-E 関連事象は発現期間中に MRI が中央読影された事象を集計対象としたため、この解析は限定的である。

Dona-PC

ドナネマブ群で ARIA-E 関連事象を発現した 237 例のうちの 89%近くでは、投与 6 回目までに初回の ARIA-E が発現し、ドナネマブ群で重篤な ARIA-E 関連事象を発現した 10 例は投与 5 回目までに重篤な ARIA-E 関連事象を発現した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.87）。

- すべての ARIA-E 関連事象について、発現時点の投与回数別に、ドナネマブ群全体及び ARIA-E 関連事象を発現した被験者（括弧内に表示）を対象に算出した、初回 ARIA-E 関連事象の累積発現割合を以下に示した。
  - 投与 1 回：1.2%（5.1%）
  - 投与 3 回：14.0%（58.2%）
  - 投与 6 回：21.3%（88.6%）

・ 投与 12 回：22.8%（94.5%）

- 重篤な ARIA-E 関連事象について、発現時点の投与回数別に、ドナネマブ群全体及び ARIA-E 関連事象を発現した被験者（括弧内に表示）を対象に算出した、初回 ARIA-E 関連事象の累積発現割合を以下に示した。
  ・ 投与 1 回：0.3%（30.0%）
  ・ 投与 3 回：0.8%（80.0%）
  ・ 投与 4 回：0.9%（90.0%）
  ・ 投与 12 回：1.0%（100%）

All Dona

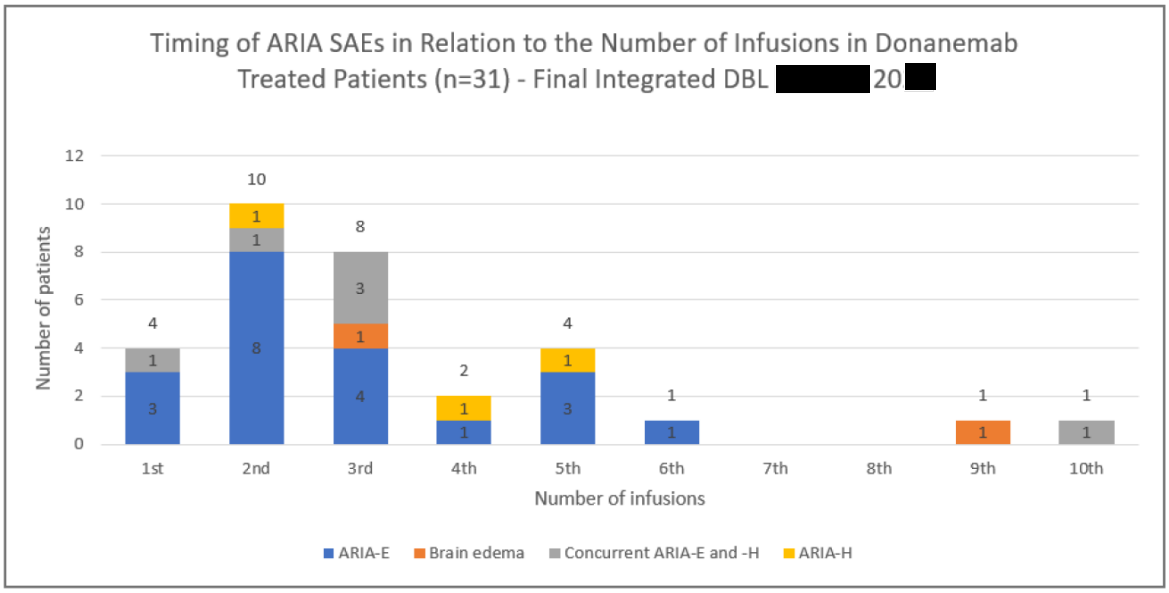
ARIA-E 関連事象を発現した 527 例のうちの 90%近くでは、投与 6 回目までに初回の ARIA-E が発現し、重篤な ARIA-E 関連事象を発現した 20 例は投与 6 回目までに重篤な ARIA-E 関連事象を発現した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.88）。

- すべての ARIA-E 関連事象について、発現時点の投与回数別に、全体及び ARIA-E 関連事象を発現した被験者（括弧内に表示）を対象に算出した、初回 ARIA-E 関連事象の累積発現割合を以下に示した。
  ・ 投与 1 回：2.1%（11%）
  ・ 投与 3 回：11.8%（61.3%）
  ・ 投与 6 回：17.4%（89.9%）
  ・ 投与 12 回：18.6%（96.0%）

- 重篤な ARIA-E 関連事象について、発現時点の投与回数別に、全体及び ARIA-E 関連事象を発現した被験者（括弧内に表示）を対象に算出した、初回 ARIA-E 関連事象の累積発現割合を以下に示した。
  ・ 投与 1 回：0.1%（15.0%）
  ・ 投与 3 回：0.6%（80.0%）
  ・ 投与 6 回：0.7%（100%）
  ・ 投与 12 回：0.7%（100%）

重篤な ARIA-E 関連事象及び重篤な ARIA-H 関連事象の発現

ドナネマブ群のすべての被験者について、Lilly Safety System の報告書に基づき、重篤な ARIA-E 関連事象又は ARIA-H 関連事象の発現までの時間を評価した。個々の被験者について、重篤な ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の両方が報告されている可能性があるが、重篤な ARIA 関連事象を再発した被験者はいなかった。大部分の重篤な ARIA 関連事象は 3 回目のドナネマブの投与までに発現した（図 2.7.4.5-1）。



Abbreviations: ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; DBL = database lock; n =number of participants ; SAE = serious adverse event.

図 2.7.4.5-1　ドナネマブ群で重篤な ARIA 関連事象を発現した時点の投与回数

ARIA-E 関連事象の回復

Dona-PC

安全性 MRI に基づいた ARIA-E 関連事象が回復した例数及び割合、並びに画像所見上の消失までの時間の中央値及び範囲を以下に示した（表 2.7.4.5-17）。

- プラセボ群（12 例、66.7%）：中央値 52.5 日（範囲：25～180 日）
- ドナネマブ群（296 例、95.2%）：中央値 59.0 日（範囲：15～292 日）

Dona-PC の特定の時点までに初回の ARIA-E 関連事象エピソードが画像所見上で消失した被験者の割合を以下に示した（表 2.7.4.5-18）。

- プラセボ群：20 週までに 55.6%、データカットオフ時点までに 66.7%
- ドナネマブ群：20 週までに 89.0%、データカットオフ時点までに 98.3%

症候性 ARIA-E 関連事象を発現した Dona-PC の被験者のうち、ARIA-E 関連事象の症状が回復した被験者を以下に示した。

- プラセボ群（100.0%）
- ドナネマブ群（約 80%）（表 2.7.4.5-19）

注：表中の症状が回復した例数は 47 例である。しかし、1 例（[redacted]）の症状が回復した日は、転帰が死亡となった同日である。したがって、保守的に考えて、約 80%（46/57=80.7%）の被験者の症状が回復した。

All Dona

安全性 MRI に基づいた、All Dona の全期間での ARIA-E 関連事象の画像所見上の消失までの時間の中央値と範囲を以下に示した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.89）。

- 58.0 日（範囲：13～294 日）

初回の ARIA-E 関連事象エピソードが画像所見上で消失した被験者の割合は、20 週までに 83.1%、データカットオフ時点までに 90.9%であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.90）。

表 2.7.4.5-17 MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の回復までの時間及び持続している ARIA-E 関連事象の要約（Dona-PC）

Days to ARIA-E Resolution and Ongoing ARIA-E	Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)
Subjects with >= 1 ARIA-E (%)	18 (1.8)	237 (24.1)
Number of ARIA-E events, n	18	311
Subjects with resolved ARIA-E on First Episode (%) *a	12	233
Number of ARIA-E events, n	12 (66.7)	233 (74.9)
Mean	71.9	73.5
Standard Deviation	54.08	47.19
Median	52.5	60.0
Minimum	25	15
Maximum	180	292
Subjects with ongoing ARIA-E on First Episode (%) *b	6	4
Number of ARIA-E events, n	6 (33.3)	4 (1.3)
Mean	59.8	73.3
Standard Deviation	66.39	45.79
Median	45.0	75.0
Minimum	8	17
Maximum	185	126

Abbreviation: N=number of subjects in the analysis population; n = number of ARIA-E events; Dona = donanemab.
*a - ARIA duration is defined from ARIA start to ARIA end dates if both are known.
*b - ARIA duration is defined from ARIA start to either study discontinuation date or data cut off date.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

Summary of Time to ARIA-E Resolution and Ongoing ARIA-E based on Safety MRI **Page 2 of 2**
First Episode and Anytime [redacted]
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period) **PDPM**

Days to ARIA-E Resolution and Ongoing ARIA-E	Placebo (N=999)	LY3002813 (N=984)
Subjects with resolved ARIA-E at Anytime (%) *a	12	233
Number of ARIA-E events, n	12 (66.7)	296 (95.2)
Mean	71.9	71.1
Standard Deviation	54.08	44.37
Median	52.5	59.0
Minimum	25	15
Maximum	180	292
Subjects with ongoing ARIA-E at Anytime (%) *b	6	15
Number of ARIA-E events, n	6 (33.3)	15 (4.8)
Mean	59.8	54.5
Standard Deviation	66.39	57.58
Median	45.0	20.0
Minimum	8	7
Maximum	185	190

Abbreviation: N=number of subjects in the analysis population; n = number of ARIA-E events; Dona = donanemab.
*a - ARIA duration is defined from ARIA start to ARIA end dates if both are known.
*b - ARIA duration is defined from ARIA start to either study discontinuation date or data cut off date.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-18 初回の ARIA-E 関連事象エピソードの回復までの時間（Dona-PC）

Length of Time after Onset of First Episode of ARIA-E to Resolution	Placebo # of Resolved First Episodes of ARIA-E n	Placebo Percentage (Number of Resolved First Episodes of ARIA-E / number of First Episodes of ARIA-E) N=18	LY3002813 Number of Resolved First Episodes of ARIA-E n	LY3002813 Percentage (Number of Resolved First Episodes of ARIA-E /Number of First Episodes of ARIA-E) N=237
Overall (at the time of the data cutoff point)	12	66.7	233	98.3
12 weeks	8	44.4	161	67.9
20 weeks	10	55.6	211	89.0

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-19 ARIA-E 関連事象の症状が回復した被験者の割合（Dona-PC）

Frequency of Subjects Who Experienced Resolution of Symptoms of ARIA-E
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

Category	Placebo Subjects Who Experienced Symptomatic ARIA-E N=1 n(%)	Donanemab Subjects Who Experienced Symptomatic ARIA-E N=57 n(%)
Subjects who had complete resolution of their symptoms associated with ARIA	1 (100.0)	47 (82.5)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

2.7.4.5.9.1.2.8 ARIA-E 関連事象の再発

本項には、ARIA-E 関連事象の回復及び投与再開時の再発について評価するための解析を含めた。

ARIA-E 関連事象の複数のエピソードの発現割合

Dona-PC

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象を発現した被験者で、発現した ARIA-E 関連事象のエピソード数は、1 エピソード（182 例、18.5%）が大部分であり、続いて 2 エピソード（42 例、4.3%）が多かった。最大は 4 エピソードであり、ドナネマブ群の 6 例（0.6%）で認められた。プラセボ群では 1 エピソード（18 例、1.8%）を超える被験者はいなかった（表 2.7.4.5-20）。

All Dona

ARIA-E 関連事象を発現した被験者で、発現した ARIR-E 関連事象のエピソード数は、1 エピソード（15.4%）が大部分であり、続いて 2 エピソード（3.2%）が多かった。最大は 5 エピソードであり、All Dona の 1 例（0.0%）で認められた（表 2.7.4.5-21）。

ARIA-E 関連事象の複数のエピソードを発現した被験者の割合及びそれに対する処置

ARIA-E 関連事象のエピソード数（重症度を含む）及び ARIA-E 関連事象に対する処置を評価するために解析を行った。処置には、治験薬の中断、中止、投与を継続したかどうか、及び ARIA-E 関連事象の回復後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けたかが含まれる。

中止理由として有害事象は 1 件のみ報告される。そのため、例えば ARIA-H 関連事象と ARIA-E 関連事象が同時に発現した場合には、ARIA-E 関連事象の関連する中止が要約に反映されない場合があり、また ARIA-H 関連事象のみが中止の理由として記載されることもある。同様に、ARIA-H 関連事象によって投与を中断し、この期間中に ARIA-E 関連事象が報告された場合、「治験薬の中断」は ARIA-E 関連事象として報告されなかった。

Dona-PC

ARIA-E 関連事象を 1 エピソード以上発現した被験者の割合を MRI に基づき特定された重症度別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.91 に示した。

最初の ARIA-E 関連事象エピソード：

- ARIA-E 関連事象を 1 エピソード以上発現した被験者は、プラセボ群では 18 例（1.8%）であるのに対し、ドナネマブ群では 237 例（24.1%）であった。
- ドナネマブ群の 237 例中 149 例（62.9%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- ドナネマブ群の 237 例中 180 例（75.9%）では、ARIA-E 関連事象が回復した後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

2 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- ドナネマブ群の 55 例では 2 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められ、そのうちの 15 例

（27.2%）は 2 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を 700 mg から 1400 mg へと増量していた。

- ドナネマブ群の 55 例中 38 例（69.1%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。55 例中 34 例（61.8%）は ARIA-E 関連事象の後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

3 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- ドナネマブ群の 13 例では 3 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められた。3 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を増量した被験者はいなかった。
- ドナネマブ群の 13 例中 11 例（84.6%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。13 例中 9 例（69.2%）は ARIA-E 関連事象の後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

4 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- ドナネマブ群の 6 例では 4 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められた。4 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を増量した被験者はいなかった。
- MRI に基づく重度の事象は認められず、すべての被験者が ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- ARIA-E 関連事象の後にドナネマブの投与を受けた被験者はいなかった。

All Dona

ARIA-E 関連事象を 1 エピソード以上発現した被験者の割合を MRI に基づいて特定された重症度別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.92 に示した。

最初の ARIA-E 関連事象：

- 527 例（19.3%）で ARIA-E 関連事象が 1 エピソード以上認められた。
- 527 例中 361 例（68.5%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 527 例中 363 例（68.9%）は、ARIA-E 関連事象が回復した後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

2 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- 107 例で 2 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められ、そのうちの 31 例（29.0%）は 2 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を 700 mg から 1400 mg へと増量していた。
- 4 件の ARIA-E 関連事象は重度であった。
- 107 例中 73 例（68.2%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 107 例中 62 例（57.9%）は ARIA-E 関連事象の後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

3 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- 21 例では 3 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められた。そのうちの 2 例（9.5%）は 3 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を増量していた。
- 1 件の ARIA-E 関連事象は重度であった。
- 21 例中 17 例（81.0%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 21 例中 13 例（61.9%）は ARIA-E 関連事象の後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

4 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- 8 例では 4 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められた。4 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を増量した被験者はいなかった。
- MRI に基づく重度の事象は認められなかった。
- 8 例中 6 例（75.0%）では、ARIA-E 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 8 例中 3 例（37.5%）は ARIA-E 関連事象の後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

5 エピソード目の ARIA-E 関連事象の発現：

- 1 例で 5 エピソード目の ARIA-E 関連事象が認められた。本被験者は ARIA-E 関連事象の発現前に、投与量を増量してはいなかった。
- MRI に基づく重症度は中等度であり、当該 ARIA-E 関連事象によるドナネマブ投与の中断はなかった。
- ARIA-E 関連事象の後のデータカットオフの時点では、本被験者はドナネマブの投与を受けていなかった。

MRI に基づいて 2 エピソード以上の ARIA-E 関連事象が認められた被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.93 に示した。

2 エピソード以上 ARIA-E 関連事象を発現した被験者の一覧表のレビューに基づき、2 エピソード以上 ARIA-E 関連事象を発現したドナネマブ群の 107 例の結果を以下に示した。

- 23 例（21.5%）では、初回の発現で症候性 ARIA-E 関連事象を発現した。
- 15 例（14.0%）では、2 エピソード目の発現で症候性 ARIA-E 関連事象を発現した。
- 107 例中 9 例（8.4%）では、最初のエピソード及び 2 エピソード目の発現ともに症候性 ARIA-E 関連事象を発現した。
- 1 例は 3 エピソードの ARIA-E 関連事象を発現し、いずれも軽度の症状を伴う症候性 ARIA-E 関連事象であった。
- 1 例は 4 エピソードの ARIA-E 関連事象を発現し、4 エピソード目の ARIA-E 関連事象のみ軽度の症状を伴う症候性 ARIA-E 関連事象であった。
- 1 例は 5 エピソードの ARIA-E 関連事象（軽度～中等度）を発現し、2 エピソード目の ARIA-E 関連事象は、軽度の症状を伴う症候性 ARIA-E 関連事象であった。
- 2 例で重篤な ARIA-E 関連事象が報告された。
- 1 例は 1 エピソード目に重篤な無症候性 ARIA-E 関連事象（中等度）を発現し、その後、2 エピソード目に非重篤な無症候性 ARIA-E 関連事象（軽度）を発現した。

- もう 1 例は、非重篤な無症候性 ARIA-E 関連事象（重度）を発現し、その後、2 エピソード目に軽度の症状を伴う重篤な症候性 ARIA-E 関連事象を発現した。本被験者は死亡し、本被験者の情報は第 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

表 2.7.4.5-20 MRI に基づく 1 エピソード以上 ARIA-E 関連事象を発現した被験者の割合（Dona-PC）

Number of Episodes of ARIA-E	Placebo (N = 999) n (%)	LY3002813 (N = 984) n (%)
1	18 (1.8)	182 (18.5)
2	0	42 (4.3)
3	0	7 (0.7)
4	0	6 (0.6)
5 or more	0	0

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-21 MRI に基づく 1 エピソード以上 ARIA-E 関連事象を発現した被験者の割合（All Dona）

Number of Episodes of ARIA-E	LY3002813 (N = 2727) n (%)
1	420 (15.4)
2	86 (3.2)
3	13 (0.5)
4	7 (0.3)
5 or more	1 (0.0)

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

2.7.4.5.9.1.3 アミロイド関連画像異常-出血／ヘモジデリン沈着（ARIA-H 関連事象）

Dona-PC 及び AACI-PC での ARIA-H 関連事象の概略を表 2.7.4.5-22 に示した。All Dona での ARIA-H 関連事象の概略を表 2.7.4.5-23 に示した。

表 2.7.4.5-22 ARIA-H 関連事象の概略（Dona-PC 及び AACI-PC）

Placebo Controlled Analysis Sets				
	DONA-PC		AACI-PC	
	Placebo (N=999)	Donanemab (N=984)	Placebo (N=874	Donanemab (N=853)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ARIA-H Events[a]*	130 (13.0)	308 (31.3)	119 (13.6)	268 (31.4)
ARIA-H by MRI	124 (12.4)	307 (31.2)	115 (13.2)	267 (31.3)
Deaths[b]	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
SAEs*	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)
Study withdrawal	1 (0.1)	11 (1.1)	1 (0.1)	6 (0.7)
Treatment discontinuations	4 (0.4)	22 (2.2)	3 (0.3)	10 (1.2)
Symptomatic*[c]	3 (0.3)	10 (1.0)	3 (0.3)	10 (1.2)
ARIA-H Microhemorrhage by MRI	109 (10.9)	246 (25.0)	103 (11.8)	220 (25.8)
Deaths[b]	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
SAEs*	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)
Study withdrawal	1 (0.1)	9 (0.9)	1 (0.1)	5 (0.6)
Treatment discontinuations	3 (0.3)	13 (1.3)	3 (0.3)	7 (0.8)
ARIA-H Superficial Siderosis by MRI	28 (2.8)	157 (16.0)	25 (2.9)	134 (15.7)
Deaths[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study withdrawal	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Treatment discontinuations	1 (0.1)	9 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
Macrohemorrhage*	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.4)
Macrohemorrhage by MRI	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.4)
Deaths[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs*	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Study withdrawal	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Treatment discontinuations	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)

Abbreviations: AACI = Study I5T-MC-AACI; AE = adverse event; ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; CRF = case report form; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of participants within the category; N = number of participants with at least one MRI result post-baseline for each treatment; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Participants may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE.

[c] Based on ARIA CRF for ARIA-E or AE reporting for ARIA-H.

* By MRI or TEAE cluster output.

表 2.7.4.5-23 ARIA-H 関連事象の概略（All Dona）

	Donanemab Treated Analysis Sets
	All Dona N=2727
	n (%)
Total ARIA-H Events[a]	699 (25.6)
ARIA-H by MRI	697 (25.6)
Deaths[b]	1 (0.0)
SAEs*	9 (0.3)
Study withdrawal	15 (0.6)
Treatment discontinuations	36 (1.3)
Symptomatic[c]	14 (0.5)
ARIA-H-Microhemorrhage by MRI	576 (21.1)
Deaths[b]	1 (0.0)
SAEs*	9 (0.3)
Study withdrawal	12 (0.4)
Treatment discontinuations	24 (0.9)
ARIA-H Superficial Siderosis by MRI	327 (12.0)
Deaths[b]	0 (0.0)
SAEs*	0 (0.0)
Study withdrawal	3 (0.1)
Treatment discontinuations	12 (0.4)
Macrohemorrhage	9 (0.3)
Macrohemorrhage by MRI	7 (0.3)
Deaths[b]	0 (0.0)
SAEs*	3 (0.1)
Study withdrawal	0 (0.0)
Treatment discontinuations	4 (0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; ARIA = amyloid related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage/hemosiderin deposition; CRF = case report form; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; n = number of subjects with at least 1 AE; N = number of participants; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Participants may be counted in more than 1 category.

b Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE.

c Based on ARIA CRF for ARIA-E or AE reporting for ARIA-H.

* Based on MRI or TEAE cluster output.

ARIA-H 関連事象を特徴づけるために用いた解析方法及び解析対象集団を表 2.7.4.5-24 に示した。

表 2.7.4.5-24 ARIA-H 関連事象の評価に用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセットの概観

Analysis Type	**Analysis Set/ Population**	**Location**
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage by Maximum Radiographic Severity	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.1
Frequency of Subjects with Severe ARIA-H	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.2
Categorical Analysis of ARIA-H and Macrohemorrhage Based on Safety MRI	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.2
Listing of Subjects with Severe ARIA-H	ISP	2.7.4.5.9.1.3.2
Summary of ARIA and Macrohemorrhage Incidence (Including Treatment-Emergent SAEs) Based on Safety MRI or TEAE Cluster	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.3
Listing of Death and Assessment of ARIA (-E or -H) status	ISP	2.7.4.5.9.1.3.3
Listing of Serious Adverse Events	ISP	2.7.4.5.9.1.3.3
Frequency of Deaths, TE SAEs, TE Discontinuations, and Symptomatic Events for ARIA and Macrohemorrhage	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.3
Listing of Patients with Lower Level Term (LLT) “Symptomatic ARIA-H”	ISP	2.7.4.5.9.1.3.4
Summary of Treatment Emergent Adverse Events from Haemorrhagic CNS Vascular Conditions SMQ (20000064)	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.4
Treatment Emergent Adverse Events by ARIA-H Status based on Central MRI or TEAE Cluster	All Dona	2.7.4.5.9.1.3.4
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on APOE ε4 Carrier Status	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.5
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on Age Group	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.5
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on Sex	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.5
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Events Based on Imaging Findings at Baseline	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.5
Frequency of Subjects with Concomitant Medication Use with Antithrombotic Medication Use	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.5
Frequency of ARIA and Macrohemorrhage Based on Concomitant Antithrombotic Medication Use	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.5
ARIA-H Onset	AACG AACI-PC	2.7.4.5.9.1.3.6
Frequency of Subjects with One or More Episodes of ARIA-H	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.1.3.7
Listing of Subjects with Two or More Episodes of ARIA-H	ISP	2.7.4.5.9.1.3.7

Abbreviations: AACG = Study I5T-MC-AACG; AACI = Study I5T-MC-AACI; APOE ε4 = apolipoprotein subtype E allele 4; ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; CNS = central nervous system; Dona = donanemab; ISP = integrated safety population; LLT = lowest level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRI = magnetic resonance imaging; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.9.1.3.1　ARIA-H 関連事象の発現割合

MRI に基づく ARIA-H 関連事象全体の発現割合

Dona-PC

安全性 MRI で評価した ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群に比べてドナネマブ群で高かった（表 2.7.4.5-7）。安全性 MRI で評価した、微小出血及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症として報告された ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群に比べてドナネマブ群で高かった。脳出血の発現数及び発現割合は両投与群で同程度であった。

- ARIA-H 関連事象：
  - プラセボ群（124 例、12.4%）
  - ドナネマブ群（307 例、31.2%）
- ARIA-H 関連事象の微小出血：
  - プラセボ群（109 例、10.9%）
  - ドナネマブ群（246 例、25.0%）
- ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症：
  - プラセボ群（28 例、2.8%）
  - ドナネマブ群（157 例、16.0%）
- 脳出血：
  - プラセボ群（2 例、0.2%）
  - ドナネマブ群（3 例、0.3%）

All Dona

安全性 MRI で評価した ARIA-H 関連事象を発現した例数及び発現割合を表 2.7.4.5-25 に示した。ARIA-H 関連事象全体、並びに ARIA-H 関連事象の微小出血及び ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の発現割合は Dona-PC のドナネマブ群と同程度であった。安全性 MRI 評価による ARIA-H 関連事象の発現割合を以下に示した。

- ARIA-H 関連事象：697 例、25.6%
  - ARIA-H 関連事象の微小出血：576 例、21.1%
  - ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症：327 例、12.0%
- 脳出血：7 例、0.3%

表 2.7.4.5-25 MRI に基づいた ARIA-H 関連事象及び脳出血の発現割合

	Dona-PC N=1983		All Dona N=2727
	Placebo N=999	Donanemab N=984	All Dona
ARIA-E and/or ARIA-H	136 (13.6)	360 (36.6)	819 (30.0)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H[a]	6 (0.6)	161 (16.4)	345 (12.7)
Serious ARIA (-E or -H)	0 (0.0)	10 (1.0)	22 (0.8)
ARIA-H	124 (12.4)	307 (31.2)	697 (25.6)
Isolated ARIA-H	117 (11.7)	123 (12.5)	292 (10.7)
ARIA-H microhemorrhage	109 (10.9)	246 (25.0)	576 (21.1)
Isolated ARIA-H microhemorrhage	93 (9.3)	79 (8.0)	205 (7.5)
ARIA-H superficial siderosis	28 (2.8)	157 (16.0)	327 (12.0)
Isolated ARIA-H superficial	15 (1.5)	26 (2.6)	50 (1.8)
Macrohemorrhage[b]	2 (0.2)	3 (0.3)	7 (0.3)
Isolated macrohemorrhage	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Serious macrohemorrhage	0	1 (0.1)	2 (0.1)

Abbreviations: ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of subjects in the analysis population; PC = placebo controlled.

[a] Concurrence is defined as ARIA-E and ARIA-H occurring on the same MRI.

[b] Macrohemorrhage is defined as >10 mm in diameter.

MRI 又は TEAE クラスターに基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合

包括的な評価のため、両解析セットを用いて MRI 及び TEAE クラスターに基づく ARIA-H 関連事象を評価した。

Dona-PC

結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.61 に示した。

本解析は APOE ε4 保有状態に基づいて報告されており、結果は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.62 に示した。MRI 及び TEAE クラスターに基づく ARIA-H 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群の APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高かった。

- APOE ε4 ホモ接合体保有者（プラセボ群 19.5%、ドナネマブ群 53.6%）
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（プラセボ群 12.3%、ドナネマブ群 31.0%）
- 非保有者（プラセボ群 10.6%、ドナネマブ群 18.9%）

症候性 ARIA-H 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群の APOE ε4 ヘテロ接合体保有者で最も高かった。

- APOE ε4 ホモ接合体保有者（プラセボ群 0.6%、ドナネマブ群 1.2%）
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（プラセボ群 0.2%、ドナネマブ群 1.3%）
- 非保有者（プラセボ群 0.4%、ドナネマブ群 0.3%）

重篤な ARIA-H 関連事象の発現割合は、発現のなかったプラセボ群と比較してドナネマブ群の APOE ε4 ホモ接合体保有者で高かった。

- APOE ε4 ホモ接合体保有者（プラセボ群 0%、ドナネマブ群 1.2%）
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（プラセボ群 0%、ドナネマブ群 0.2%）
- 非保有者（プラセボ群 0%、ドナネマブ群 0.3%）

脳出血の発現割合は APOE ε4 ヘテロ接合体保有者で最も高かった（プラセボ群 0.2%、ドナネマブ群 0.6%）。

MRI に基づいたその他のリスクファクターについては、第 2.7.4.5.9.1.3.5 項を参照のこと。

All Dona

All Dona の結果は Dona-PC のドナネマブ群と一貫していた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.63）。

MRI 及び TEAE クラスターに基づく ARIA-H 関連事象の発現割合は、APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.64）。

- APOE ε4 ホモ接合体保有者（43.2%）
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（26.2%）
- 非保有者（16.6%）

症候性 ARIA-H 関連事象の発現割合は、APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（0.7%）。

重篤な ARIA-H 関連事象の発現割合は、APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高かった（1.5%）。

脳出血の発現割合は APOE ε4 ヘテロ接合体保有者で最も高かった（0.5%）。

MRI に基づいたその他のリスクファクターについては、第 2.7.4.5.9.1.3.5 項を参照のこと。

2.7.4.5.9.1.3.2 ARIA-H 関連事象の重症度

画像所見に基づいた最悪重症度によって ARIA-H 関連事象及び脳出血の発現割合の詳細を解析し、重症度を評価した。

画像所見に基づいた ARIA-H 関連事象の重症度

Dona-PC

結果を表 2.7.4.5-7 に示した。

- 画像所見に基づいた ARIA-H 関連事象はドナネマブ群の 307 例（31.2%）に認められ、その重症度は、軽度（14.8%）が最も多く、続いて重度（10.4%）であった。プラセボ群では 124 例（12.4%）に認められ、軽度（10.0%）が最も多く、続いて中等度（1.8%）であった。
  - 単独で発現した ARIA-H 関連事象はプラセボ群では 117 例（11.7%）、ドナネマブ群の 123 例（12.5%）に認められ、その重症度は、プラセボ群及びドナネマブ群のいずれの投与群でも軽度が最も多かった（9.6%及び 9.3%）。
  - ARIA-H 関連事象の微小出血はドナネマブ群の 246 例（25.0%）に認められ、その重症度は、ドナネマブ群では軽度（16.2%）が最も多く、続いて重度（5.4%）であった。プ

ラセボ群では 109 例（10.9%）に認められ、重症度は主に軽度（9.4%）であった。
ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症はプラセボ群では 28 例（2.8%）、ドナネマブ群では 157 例（16.0%）に認められ、その重症度は、プラセボ群では軽度（1.8%）が最も多く、ドナネマブ群では軽度（5.4%）及び重度（6.4%）が最も多かった。

- 脳出血は発現の有無のみを評価し、重症度の評価は行わなかった。

All Dona

結果を表 2.7.4.5-8 に示した。

- 画像所見に基づいた ARIA-H 関連事象は 697 例（25.6%）に認められ、その重症度は軽度が最も多かった（13.8%）。
  - ARIA-H 関連事象の微小出血は 576 例（21.1%）に認められ、その重症度は軽度が最も多かった（14.2%）。
  - ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症は 327 例（12.0%）に認められ、その重症度は軽度が最も多く（4.7%）、続いて重度（4.5%）であった。
- 脳出血は発現の有無のみを評価し、重症度の評価は行わなかった。

All Dona の結果は Dona-PC の結果と一貫していた。

MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の重症度の移行

ベースライン後の ARIA-H 関連事象の変化について、微小出血（4 個から 10 個まで）、治験薬投与下の脳表ヘモジデリン沈着症、及び治験薬投与下の脳出血のための来院時別に評価した。

Dona-PC

Dona-PC での ARIA-H 関連事象の重症度の移行の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.94 に示した。Dona-PC でベースライン後に ARIA-H 関連事象の重症度が最も悪いカテゴリーに移行した被験者の割合を表 2.7.4.5-26 に要約する。プラセボ群と比較してドナネマブ群では、ARIA-H 関連事象の微小出血及び ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の重症度が悪いカテゴリーに移行する割合が高かった。

表 2.7.4.5-26 ベースライン後に ARIA-H 関連事象の重症度が最も悪いカテゴリーに移行した被験者の割合（Dona-PC）

Postbaseline Maximum	Placebo	Dona
	n (%)	n (%)
No change from baseline	872 (88.9)	713 (74.3)
Shifts less than or equal to 4 microhemorrhages (mild)	94 (9.6)	159 (16.6)
Shifts 5 to 9 microhemorrhages (moderate)	12 (1.2)	34 (3.5)
Shifts greater than or equal to 10 microhemorrhages (severe)	3 (0.3)	53 (5.5)
TE superficial siderosis 1 new/worsening (mild)	18 (1.8)	53 (5.5)
TE superficial siderosis 2 new/worsening (moderate)	7 (0.7)	41 (4.3)
TE superficial siderosis greater than or equal to 3 new/worsening (severe)	3 (0.3)	63 (6.6)
TE macrohemorrhage	2 (0.2)	3 (0.3)

Abbreviations: Dona = donanemab; n = number of subjects who met the categorical criterion; TE = treatment emergent.
Source: Table R-ISS.6.94

All Dona

All Dona データセットでの ARIA-H 関連事象の重症度の移行の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.95 に示した。All Dona での ARIA-H 関連事象のベースライン後の最も悪いカテゴリー移行の発現割合を表 2.7.4.5-27 に要約する。

表 2.7.4.5-27 ベースライン後に ARIA-H 関連事象の重症度が最も悪いカテゴリーに移行した被験者の割合（All Dona）

Postbaseline Maximum	All Dona
	n (%)
No change from baseline	2025 (77.9)
Shifts less than or equal to 4 microhemorrhages (mild)	387 (14.9)
Shifts 5 to 9 microhemorrhages (moderate)	73 (2.8)
Shifts greater than or equal to 10 microhemorrhages (severe)	116 (4.5)
TE superficial siderosis 1 new/worsening (mild)	129 (5.0)
TE superficial siderosis 2 new/worsening (moderate)	75 (2.9)
TE superficial siderosis greater than or equal to 3 new/worsening (severe)	123 (4.7)
TE macrohemorrhage	7 (0.3)

Abbreviations: Dona = donanemab; n = number of subjects who met the categorical criterion; TE = treatment emergent.

重度の ARIA-H 関連事象

対症療法（ARIA-H 関連事象の治療のために投与される薬剤と定義）及び画像所見上の安定化の評価に関する情報を含め、中央読影 MRI に基づいた重度の ARIA-H 関連事象を発現した被験者の要約と解析を示した。

安全性 MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の各エピソードの発現に関する情報の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.96 に示した。

Dona-PC

重度の ARIA-H 関連事象の安定化を表 2.7.4.5-28 に要約する。

- ドナネマブ群では、重度の ARIA-H 関連事象の 78.4%で画像所見上の安定化が認められた。
  - ドナネマブ群では、重度の微小出血の 77.4%で画像所見上の安定化が認められた。
  - ドナネマブ群では、重度の脳表ヘモジデリン沈着症の 87.3%で画像所見上の安定化が認められた。
- プラセボ群及びドナネマブ群の両投与群ともに、重度の ARIA-H 関連事象に対する対症療法を受けた被験者はいなかった。

All Dona

重度の ARIA-H 関連事象の安定化を表 2.7.4.5-29 に要約する。

- 重度の ARIA-H 関連事象の 80.3%で画像所見上の安定化が認められた。
  - 重度の微小出血の 80.2%で画像所見上の安定化が認められた。
  - 重度の脳表ヘモジデリン沈着症の 87.0%で画像所見上の安定化が認められた。
- 2 例（0.9%）が重度の ARIA-H 関連事象に対する対症療法を受けた。

表 2.7.4.5-28 重度の ARIA-H 関連事象の安定化の要約（Dona-PC）

	Placebo		LY3002813	
Severe ARIA-H (MRI) (N)	6		102	
Radiographic stabilization	2	(33.3)	80	(78.4)
Not stabilized (not including discontinued)	2	(33.3)	13	(12.7)
Supportive care*a	0		0	
Symptomatic ARIA-H*b	0		9	(8.8)
Severe microhemorrhage (N1)	3		53	
Radiographic stabilization	1	(33.3)	41	(77.4)
Not stabilized (not including discontinued)	1	(33.3)	7	(13.2)
Severe Superficial Siderosis (N2)	3		63	
Radiographic stabilization	1	(33.3)	55	(87.3)
Not stabilized (not including discontinued)	1	(33.3)	5	(7.9)

Abbreviation: N = number of subjects with severe ARIA-H based on MRI; N1 = number of subjects with severe microhemorrhage; N2 = number of subjects with severe superficial siderosis; n = number of subjects within each specific category; LY3002813 = donanemab.
*a - Supportive care is defined as medications administered for the indication of the ARIA-H adverse event.
*b - Symptom severity for ARIA-H is based either on AE severity (symptomatic ARIA-H LLT) or severity reported on ARIA CRF for AACN study.
Note: Percentages use Nm as the demominator.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-29 重度の ARIA-H 関連事象の安定化の要約（All Dona）

Frequency of Subjects with Severe ARIA-H **Page 1 of 1**
Based on MRI [redacted]
All Donanemab Analysis Set (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B) **PDPM**

	LY3002813	
Severe ARIA-H (MRI) (N)	213	
Radiographic stabilization	171	(80.3)
Not stabilized (not including discontinued)	30	(14.1)
Supportive care*a	2	(0.9)
Symptomatic ARIA-H*b	9	(4.2)
Severe microhemorrhage (N1)	116	
Radiographic stabilization	93	(80.2)
Not stabilized (not including discontinued)	16	(13.8)
Severe Superficial Siderosis (N2)	123	
Radiographic stabilization	107	(87.0)
Not stabilized (not including discontinued)	12	(9.8)

Abbreviation: N = number of subjects with severe ARIA-H based on MRI; N1 = number of subjects with severe microhemorrhage; N2 = number of subjects with severe superficial siderosis; n = number of subjects within each specific category; LY3002813 = donanemab.
***a - Supportive care is defined as medications administered for the indication of the ARIA-H adverse event.**
***b - Symptom severity for ARIA-H is based either on AE severity (symptomatic ARIA-H LLT) or severity reported on ARIA CRF form for AACN study.**
Note: Percentages use Nm as the demominator.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

2.7.4.5.9.1.3.3 重篤な有害事象：ARIA-H 関連事象

安全性 MRI 又は TEAE クラスターに基づいて、Dona-PC 及び All Dona の両データセットについて、ARIA-H 関連事象及び脳出血による死亡及び重篤な有害事象を評価した。

ARIA-H 関連事象に関連した死亡の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.69 に、重篤な有害事象の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.22 に示した。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は、AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Patient Narratives、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives、及び Integrated Patient Narratives（第 5.3.5.3.6 項）を参照。

Dona-PC

2 例で ARIA-H 関連事象の重篤な有害事象が発現し、これらの被験者は死亡に至った。

[redacted]：アミロイド関連画像異常 - 出血／ヘモジデリン沈着

[redacted]：アミロイド関連画像異常 - 出血／ヘモジデリン沈着

アミロイド関連画像異常 - 出血／ヘモジデリン沈着によって死亡に至った（臨床データベースに反映された最終的な診断であるアミロイド関連画像異常 - 出血／ヘモジデリン沈着に加え、叙述には出血性卒中も死因として報告されている）。

これらの被験者の詳細は第 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

重篤な ARIA-H 関連事象は、プラセボ群では報告されず、ドナネマブ群の 4 例（0.4%）で報告された。この 4 例の内訳は、1 例では重篤な ARIA-E 関連事象を伴っておらず、3 例では重篤な ARIA-E 関連事象を伴っていた。MRI 及び TEAE クラスターに基づいた重篤な ARIA-H 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群の APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高く（1.2%）、APOE ε4 非保有者（0.3%）、APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（0.2%）の順であった。

All Dona

All Dona では Dona-PC で報告された ARIA-H の死亡例のほかに、血栓溶解剤の投与を受けた 1 例で頭蓋内出血による死亡が報告された。

- [redacted]（[redacted]）：虚血性脳卒中（急性）

  本被験者は、7[redacted] 歳の[redacted]であり、特記すべき病歴はなかった。本被験者は Day 1（Visit 2）の AACI 試験のプラセボ対照期間にプラセボ群に無作為に割り付けられた。Day 503 にプラセボの最終投与を受けて AACI 試験のプラセボ対照期間を完了し、Day 566 に AACI 試験の継続投与期間に組み入れられ、ドナネマブの投与を開始した。Day 693（Visit 26）に、重篤な有害事象を発現する前の最終の治験薬投与（24 回目の投与）を受けた。Day 702 の午前 3:00 頃に頭痛を訴えて目を覚ました。本被験者の[redacted]は、1 時間後、重度の不明瞭発語を報告した。本被験者は救急外来に搬送され、急性虚血性脳卒中の診断を受けて入院した。初回の CT スキャンの結果は陰性であり、遠隔神経診察では組織プラスミノーゲン活性化因子による治療を推奨され、本被験者は急性虚血性脳卒中の治療のためにテネクテプラーゼの投与を受けた。本被験者はテネクテプラーゼ投与後 1 時間以内に、精神状態の

変化を経験した。再度の CT スキャンによって、両側半球の多発性出血が認められた。本被験者は、虚血性脳卒中のリスクファクターを有していなかった。なお、頭蓋内出血のリスクファクターには糖尿病の病歴のない直近の血糖値上昇が含まれる。出血が認められた後、本被験者は複数の凝固因子及びフィブリノゲンの投与を受け、テネクテプラーゼの作用を無効にすることが試みられた。Day 706 に、本被験者の人工呼吸器が取り外され、3 時間後に死亡した。死亡理由は両側実質内出血及び急性低酸素血症性呼吸不全と報告された。治験担当医師は、脳卒中と治験薬との因果関係はないと判断したが、テネクテプラーゼによる出血は、脳アミロイド血管症と盲検下にあった治験薬によるアミロイド除去によって悪化した可能性があるとした。

All Dona での TEAE クラスターに基づいた ARIA-H 関連事象に関連する死亡及び重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.5-12 に示した。表に示したように前述以外の ARIA-H 関連事象に関連するその他の死亡は認められなかった。

重篤な ARIA-H 関連事象は 9 例（0.3%）で報告された。

MRI 又は TEAE クラスターに基づいた重篤な ARIA-H 関連事象の発現割合は APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高かった。

- APOE ε4 ホモ接合体保有者（1.5%）
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者（0.1%）
- APOE ε4 非保有者（0.2%）

2.7.4.5.9.1.3.4 症候性 ARIA-H 関連事象

症候性 ARIA-H 関連事象

ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象が同時に発現したときに、ARIA-H 関連事象の症状を ARIA-E 関連事象と区別することが困難であるため、AACN 試験を除いて、症候性 ARIA-H 関連事象を体系的に収集することはしていない。症候性 ARIA-H 関連事象は Dona-PC のドナネマブ群の 1%（プラセボ群の 0.3%）で報告され、All Dona の 0.5%で報告された。MedDRA LLT の「Symptomatic ARIA-H（症候性 ARIA-H）」「Symptomatic ARIA-microhaemorrhages and haemosiderin deposits（症候性 ARIA-微小出血およびヘモジデリン沈着）」「ARIA-H microhaemorrhage, symptomatic（ARIA-H 微小出血、症候性）」「Symptomatic ARIA-superficial siderosis（症候性 ARIA-脳表ヘモジデリン沈着）」を発現した被験者の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.97 に示した。AACN 試験のドナネマブ群の 1 例では、軽度の認知障害の症状を呈する ARIA-H 関連事象が認められた。

出血性中枢神経系血管障害（SMQ）

ARIA 関連事象が出血性中枢神経系事象のリスクを高める可能性があることには、生物学的妥当性がある（Sperling et al. 2011）。このリスクをより包括的に評価するために、出血性中枢神経系血管障害（SMQ）に含まれる TEAE について、これらの事象と ARIA 関連事象の関連について評価した。

Dona-PC

Dona-PC での出血性中枢神経系血管障害（SMQ）に含まれる TEAE の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.98 に示し、以下に要約する。Dona-PC のこのクラスターの TEAE を 1 件以上発現した被験者では、以下の事象の発現割合がドナネマブ群で高かった。

- 脳微小出血
  - プラセボ群（15 例、1.5%）
  - ドナネマブ群（28 例、2.8%）
- 硬膜下血腫
  - プラセボ群（1 例、0.1%）
  - ドナネマブ群（5 例、0.5%）
- 小脳微小出血
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（4 例、0.4%）
- 脳血管発作
  - プラセボ群（1 例、0.1%）
  - ドナネマブ群（3 例、0.3%）
- 脳出血
  - プラセボ群（1 例、0.1%）
  - ドナネマブ群（2 例、0.2%）
- くも膜下出血
  - プラセボ群（1 例、0.1%）
  - ドナネマブ群（2 例、0.2%）
- 脳幹微小出血
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（1 例、0.1%）
- 硬膜外血腫
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（1 例、0.1%）

Dona-PC を用いた本 SMQ の評価では、報告事象数が少なかったことから、既知の微小出血のリスクを超える出血事象の症候は認められなかった。

All Dona

All Dona での出血性中枢神経系血管障害（SMQ）に含まれる TEAE の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.99 に示し、以下に要約する。All Dona で 1 件以上報告された本 SMQ に含まれる TEAE は以下の通りであった。

- 脳微小出血（58 例、2.1%）
- 硬膜下血腫（11 例、0.4%）
- 脳血管発作（7 例、0.3%）
- 小脳微小出血（6 例、0.2%）
- くも膜下出血（5 例、0.2%）
- 脳出血（4 例、0.1%）
- 出血性卒中（3 例、0.1%）
- 脳血腫（2 例、0.1%）
- 脳幹微小出血（1 例、0.0%）
- 硬膜外血腫（1 例、0.0%）
- 頭蓋内出血（1 例、0.0%）
- 硬膜下出血（1 例、0.0%）
- 視床出血（1 例、0.0%）

Dona-PC と同様に、All Dona でも既知の微小出血のリスクを超える出血事象の症候は認められなかった。

ARIA-H 関連事象の発現状況別の TEAE

ARIA-H 関連事象の発現が、ARIA-H 関連事象の症状として報告されていない TEAE の発現割合に及ぼす影響を評価するため、ドナネマブ群を対象に、ARIA-H 関連事象を発現した被験者と発現しなかった被験者での TEAE の発現割合を比較した。

All Dona

All Dona での中央読影 MRI 又は TEAE クラスターに基づく ARIA-H 関連事象の発現別の TEAE を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.100 に示し、All Dona の 5%超に認められた TEAE を以下に要約する。

- アミロイド関連画像異常 - 浮腫／滲出液貯留
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（405 例、57.9%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（126 例、6.2%）
- 脳表ヘモジデリン沈着症
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（149 例、21.3%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（0 例、0.0%）

- 脳微小出血
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（58 例、8.3%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（0 例、0.0%）
- COVID-19
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（131 例、18.7%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（264 例、13.0%）
- 転倒
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（97 例、13.9%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（208 例、10.3%）
- 頭痛
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（90 例、12.9%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（204 例、10.1%）
- 浮動性めまい
  - ARIA-H 関連事象の発現あり（46 例、6.6%）
  - ARIA-H 関連事象の発現なし（97 例、4.8%）

ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現がしばしば認められることを考慮すると、アミロイド関連画像異常 - 浮腫／滲出液貯留、脳表ヘモジデリン沈着症、及び脳微小出血の発現割合が高くなることが予測される。頭痛が ARIA 関連事象で最もよく認められる症状の 1 つであることを考慮すると、頭痛が独立した有害事象として報告される可能性があることが予測される。ARIA-H 関連事象を発現した被験者での COVID-19 の発現割合が高かったことは、偶発的な所見である可能性がある。

2.7.4.5.9.1.3.5　APOE ε4 保有状態及び他のリスクファクターが ARIA-H 関連事象に及ぼす影響

APOE ε4 保有状態別の ARIA-H 関連事象を集計した。本項には、年齢、性別、ベースライン時の MRI 所見、及び抗血栓薬の使用を含むその他のリスクファクターが ARIA-H 関連事象の発現割合に及ぼす影響の評価を含めた。

APOE ε4 保有状態別の MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合

Dona-PC

APOE ε4 保有状態別の ARIA-H 関連事象の発現割合を表 2.7.4.5-16 に示した。

APOE ε4 保有状態別の ARIA-H 関連事象の発現割合は、Dona-PC ではプラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。

APOE ε4 保有状態別の ARIA-H 関連事象全体の発現割合：

- ドナネマブ群 APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 53.6%で発現

- ドナネマブ群 APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 30.8%で発現
- ドナネマブ群 APOE ε4 非保有者のうち 18.9%で発現

同様の所見が ARIA-H 関連事象の微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着でも認められた。
APOE ε4 保有状態別の重度の ARIA-H 関連事象の評価を以下に示す。
APOE ε4 保有状態別の重度の ARIA-H 関連事象の発現割合：

- ドナネマブ群 APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 24.4%で発現
- ドナネマブ群 APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 9.2%で発現
- ドナネマブ群 APOE ε4 非保有者のうち 4.5%で発現

APOE ε4 ホモ接合体の保有者と脳出血の発現割合に関連性は認められなかった。

- ドナネマブ群 APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 0.0%
- ドナネマブ群 APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 0.6%で発現
- ドナネマブ群 APOE ε4 非保有者のうち 0.0%

All Dona

All Dona での APOE ε4 保有状態別の ARIA-H 関連事象の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.74 に示した。

APOE ε4 保有状態別の ARIA-H 関連事象全体の発現割合：

- APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 43.2%で発現
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 26.1%で発現
- APOE ε4 非保有者のうち 16.6%で発現

同様の結果が ARIA-H 関連事象の微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着でも認められた。
APOE ε4 保有状態別の重度の ARIA-H 関連事象の評価を以下に示す。
APOE ε4 保有状態別の重度の ARIA-H 関連事象の発現割合：

- APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 19.3%で発現
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 7.2%で発現
- APOE ε4 非保有者のうち 3.5%で発現

脳出血の発現割合は APOE ε4 ホモ接合体保有者と APOE ε4 ヘテロ接合体保有者又は APOE ε4 非保有者で同程度であり、APOE ε4 ホモ接合体の保有者と脳出血の発現割合に関連性は認められなかった。

- APOE ε4 ホモ接合体保有者のうち 0.2%で発現
- APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のうち 0.4%で発現
- APOE ε4 非保有者のうち 0.0%

PK/PD モデル解析及びロジスティック回帰分析に基づいたリスクファクターが ARIA-H 関連事象に及ぼす影響の追加の解析については第 2.7.4.5.9.1.4 項を参照のこと。

年齢グループ別の ARIA-H 関連事象の発現割合

以下の年齢サブグループで MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合に年齢が及ぼす影響を評価した。

- 65 歳未満
- 65 歳～74 歳
- 65 歳以上
- 75 歳以上

Dona-PC

Dona-PC での年齢サブグループ別の ARIA-H 関連事象の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.75 に示した。

年齢別の ARIA-H の発現割合は、ドナネマブ群の年齢グループ間でおおむね同程度であった。プラセボ群の 65 歳未満のグループでは ARIA-H 関連事象の発現割合が低かった。

All Dona

おおむね、年齢別の ARIA-H 関連事象の発現割合は年齢グループ間で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.76）。

性別の ARIA-H 関連事象の発現割合

男性及び女性のサブグループで MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合に性別が及ぼす影響を評価した。

Dona-PC

各投与群の ARIA-H 関連事象の発現割合は、男性及び女性で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.77）。

All Dona

ARIA-H 関連事象の発現割合は、男性及び女性で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.78）。

ベースライン時の MRI 所見別の ARIA-H 関連事象の発現割合

ベースライン時の画像所見別に、MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合を評価した。

Dona-PC

ベースライン時の MRI 所見別の ARIA-H 関連事象の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.79 に示した。以下の MRI 所見がベースライン時に認められた場合、ドナネマブ群の被験者では ARIA-H 関連事象を発現する可能性が高かった。

- 微小出血
- 脳表ヘモジデリン沈着症
- 白質病変

同様の傾向は、プラセボ群でも認められた。ARIA-H 関連事象の発現割合は、ベースライン時の PET 検査でのアミロイド蓄積量の三分位数間で同程度であった。

発現割合が低いため、脳出血についてはベースライン時の MRI 所見の影響を結論づけることができなかった。

All Dona

ベースライン時の MRI 所見別の ARIA-H 関連事象の発現割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.80 に示した。

ARIA-H 関連事象及び ARIA-H 関連事象の微小出血の発現割合は、ベースライン時に微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者で高かった。また、ベースライン時に白質病変が認められた被験者で高かった。

ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の発現割合は、ベースライン時に微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着症が認められた被験者で高かった。

発現割合が低いため、脳出血についてはベースライン時の MRI 所見の影響を結論づけることができなかった。

抗血栓薬の投与を受けた被験者の割合

Dona-PC

Dona-PC で抗血栓薬を併用投与した被験者の割合を抗血栓薬の種類別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.81 に示した。

All Dona

All Dona で抗血栓薬を併用投与した被験者の割合を抗血栓薬の種類別に R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.82 に示した。

併用抗血栓薬の種類別の ARIA-H 関連事象の発現割合

Dona-PC

ドナネマブ群及びプラセボ群の投与群ごとに比較したとき、MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.83）。

- ARIA-H 関連事象
  - 1 回以上、抗血栓薬を使用
    - プラセボ群（56 例、13.0%）
    - ドナネマブ群（135 例、32.8%）
  - ARIA-H 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用
    - プラセボ群（55 例、12.8%）
    - ドナネマブ群（123 例、29.9%）
  - 抗血栓薬未使用
    - プラセボ群（68 例、12.0%）
    - ドナネマブ群（172 例、30.0%）

アスピリン、非アスピリン系抗血小板薬、又は抗凝固薬の併用の有無別の結果は、いずれの投与群でも類似していた。

血栓溶解剤を併用した被験者が少なく（プラセボ群 2 例、ドナネマブ群 1 例）、両投与群で ARIA-H 関連事象が発現しなかったことから、血栓溶解剤を併用した被験者の解析は限定的である。血栓溶解剤を併用していない被験者の ARIA-H 関連事象の発現割合は、各投与群の全体の ARIA-H 関連事象の発現割合と同程度であった。

- 血栓溶解剤を使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（0 例、0%）
- ARIA-H 関連事象発現前の 30 日以内に血栓溶解剤を使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（0 例、0%）
- 血栓溶解剤未使用
  - プラセボ群（56 例、13.1%）
  - ドナネマブ群（135 例、32.9%）

この結果は ARIA-H 関連事象の微小出血、ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症、及び脳出血でも同様であった。

脳出血の併用抗血栓薬の種類別の発現割合を以下に示す。

- 脳出血
  - 1 回以上、抗血栓薬を使用
    - プラセボ群（0 例、0%）
    - ドナネマブ群（1 例、0.2%）
  - 脳出血発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用
    - プラセボ群（0 例、0%）
    - ドナネマブ群（1 例、0.2%）
  - 抗血栓薬未使用
    - プラセボ群（2 例、0.4%）
    - ドナネマブ群（2 例、0.3%）
- 血栓溶解剤を使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（0 例、0%）
- 脳出血発現前の 30 日以内に血栓溶解剤を使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（0 例、0%）
- 血栓溶解剤未使用
  - プラセボ群（0 例、0%）
  - ドナネマブ群（1 例、0.2%）

All Dona

All Dona での MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と ARIA-H 関連事象の発現前に抗血栓薬の投与を受けていない被験者で同程度であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.84）。

- ARIA-H 関連事象
  - 1 回以上、抗血栓薬を使用（310 例、27.0%）
  - ARIA-H 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用（288 例、25.1%）
  - 抗血栓薬未使用（387 例、24.5%）

抗血栓薬の種類別でも結果は類似していた。

この結果は、抗血栓薬の投与の有無及び種類を問わず、ARIA-H 関連事象の微小出血、ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症、及び脳出血でも同様であった。

脳出血の併用抗血栓薬の種類別の発現割合を以下に示す。

- 脳出血
  - 1 回以上、抗血栓薬を使用（5 例、0.4%）

- ARIA-H 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用（4 例、0.3%）
- 抗血栓薬未使用（2 例、0.1%）

2.7.4.5.9.1.3.6 ARIA-H 関連事象の発現時期

ARIA-H 関連事象の発現

初回の ARIA-H 関連事象は、ドナネマブ投与期間の早期に発現した。AACG 試験では、多く（54%）の ARIA-H 関連事象は投与期間の最初の 12 週間以内に発現した（第 2.7.4.7 項 Figure APP.2.7.4.7.1）。AACI 試験（プラセボ対照期間）では、MRI で同定された初回の ARIA-H 関連事象は、ドナネマブ投与期間の早期に発現し、ARIA-H 関連事象の多くは投与期間の最初の 24 週間以内に観察された（AACI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.2 項］Figure AACI.5.25）。

2.7.4.5.9.1.3.7 ARIA-H 関連事象の再発

ARIA-H 関連事象の複数のエピソードが発現する割合

Dona-PC

MRI に基づき、ARIA-H 関連事象の複数のエピソードが発現した Dona-PC の被験者の例数及び割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.101 に示した。

ARIA-H 関連事象を発現したドナネマブ群の被験者では、1 エピソード以上が 307 例（31.2%）、2 エピソード以上が 118 例（12.0%）あった。最も多かったエピソード数は、ドナネマブ群の 1 例で認められた 6 エピソードであった。プラセボ群では、1 エピソード以上が 124 例（12.4%）、2 エピソード以上が 34 例（3.4%）であった。最も多かったエピソード数は、プラセボ群の 1 例で認められた 4 エピソードであった。

All Dona

ARIA-H 関連事象を発現した All Dona の被験者では、1 エピソード以上（697 例、25.6%）の ARIA-H 関連事象が大部分であり、続いて 2 エピソード以上（237 例、8.7%）の ARIA-H 関連事象であった。最も多かったエピソード数は 1 例で認められた 6 エピソードであった。

ARIA-H 関連事象の複数のエピソードを発現した被験者の割合及びそれに対する処置

ARIA-H 関連事象のエピソード数（重症度を含む）及び ARIA-H 関連事象に対する処置を評価するために解析を行った。処置には、治験薬の中断、中止、投与を継続したかどうか、及び ARIA-H 関連事象の回復後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けたかどうかが含まれる。

中止理由の有害事象は 1 件のみ報告される。そのため、ARIA-E 関連事象が同時に発現し、ARIA-E 関連事象が中止の理由として報告された場合には、すべての ARIA-H 関連事象の関連する中止が要約に記録されない可能性がある。同様に、ARIA-E 関連事象によって投与を中断し、この期間中に ARIA-H 関連事象が報告された場合、「治験薬の中断」は ARIA-H 関連事象として報告されなかった。

Dona-PC

MRI に基づいて ARIA-H 関連事象を 1 エピソード以上発現した被験者の割合を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.101 に示した。

最初の ARIA-H 関連事象エピソード：

- ARIA-H 関連事象を 1 エピソード発現した被験者は、プラセボ群では 124 例（12.4%）であるのに対し、ドナネマブ群では 307 例（31.1%）であった。
- ドナネマブ群の 307 例中 103 例（33.6%）では、ARIA-H 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- ARIA-H 関連事象によるドナネマブ投与の中断が最も多かったのは、ドナネマブ群では重症度が重度、プラセボ群では重症度が中等度の被験者であった。
- ARIA-H 関連事象が安定化した後に 1 回以上治験薬の投与を受けた被験者は、ドナネマブ群では 307 例中 198 例（64.5%）であったが、プラセボ群ではいなかった。

2 エピソード目の ARIA-H 関連事象：

- ドナネマブ群の 118 例では 2 エピソード目の ARIA-H 関連事象が認められ、そのうちの 12 例（10.1%）は 2 エピソード目の ARIA-H 関連事象の発現前に、投与量を 700 mg から 1400 mg へと増量していた。プラセボ群 34 例では 2 エピソード目の ARIA-H 関連事象が認められた。
- ドナネマブ群の 118 例中 51 例（43.2%）では、ARIA-H 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- ドナネマブ群の 118 例中 57 例（48.3%）は ARIA-H 関連事象が安定化した後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

3 エピソード目の ARIA-H 関連事象の発現：

- ドナネマブ群の 32 例では 3 エピソード目の ARIA-H 関連事象が認められ、そのうち 4 例（12.5%）では 3 エピソード目の ARIA-H 関連事象の発現前に、投与量を増量していた。
- ドナネマブ群の 32 例中 18 例（56.2%）では、ARIA-H 関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- ドナネマブ群の 32 例中 10 例（31.3%）は ARIA-H 関連事象が安定化した後に 1 回以上ドナネマブの投与を受けた。

4 エピソード目の ARIA-H 関連事象の発現：

- ドナネマブ群の 5 例では 4 エピソード目の ARIA-H 関連事象が認められた。4 エピソード目の ARIA-H 関連事象の発現前に、投与量を増量した被験者はいなかった。プラセボ群 1 例では 4 エピソード目の ARIA-H 関連事象が認められた。
- いずれの投与群でもすべての被験者が ARIA-H 関連事象によって治験薬の投与を中断した。
- ドナネマブ群の 5 例中 2 例（40%）は ARIA-H 関連事象の安定化した後にドナネマブの投与を受けた。

5エピソード目／6エピソード目のARIA-H関連事象の発現：

- ドナネマブ群の3例及び1例では、それぞれ5エピソード目及び6エピソード目のARIA-H関連事象が認められた。これらはいずれも重度であった。5エピソード目及び6エピソード目のARIA-H関連事象の発現前のいずれも投与量を増量した被験者はいなかった。
- 5エピソード目のARIA-H関連事象によって3例すべての被験者がドナネマブの投与を中断したが、このうちの2例はARIA-H関連事象の後に再度投与を受けた。6エピソード目のARIA-H関連事象が認められた1例の重症度は重度であった。本被験者はドナネマブの投与を中断したが、ARIA-H関連事象が安定化した後にドナネマブの投与を受けた。

All Dona

MRIに基づいてARIA-H関連事象を1エピソード以上発現した被験者の割合をR-ISS（第5.3.5.3.4項）Table R-ISS.6.103に示した。

最初のARIA-H関連事象：

- 697例（25.5%）でARIA-H関連事象が1エピソード以上認められた。
- 697例中237例（8.6%）では、ARIA-H関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 697例中452例（64.8%）は、ARIA-H関連事象の後に1回以上ドナネマブの投与を受けた。

2エピソード目のARIA-H関連事象の発現：

- 237例で2エピソード目のARIA-H関連事象が認められ、そのうちの24例（10.1%）は2エピソード目のARIA-H関連事象の発現前に、投与量を700 mgから1400 mgへと増量していた。
- 237例中121例（51.0%）では、ARIA-H関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 237例中123例（51.9%）はARIA-H関連事象の後に1回以上ドナネマブの投与を受けた。

3エピソード目のARIA-H関連事象の発現：

- 67例（2.5%）では3エピソード目のARIA-H関連事象が認められた。そのうちの8例（11.9%）は3エピソード目のARIA-H関連事象の発現前に、投与量を増量していた。
- ドナネマブ群の67例中39例（58.2%）では、ARIA-H関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 67例中36例（53.7%）はARIA-H関連事象の後に1回以上ドナネマブの投与を受けた。

4エピソード目のARIA-H関連事象の発現：

- 14例では4エピソード目のARIA-H関連事象が認められた。4エピソード目のARIA-H関連事象の発現前に、投与量を増量した被験者はいなかった。14例中10例（71.4%）では、ARIA-H関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 14例中7例（50.0%）はARIA-H関連事象の後にドナネマブの投与を受けた。

5エピソード目／6エピソード目のARIA-H関連事象の発現：

- 6例（0.2%）で5エピソード目、1例（0%）で6エピソード目のARIA-H関連事象が認められた。5エピソード目又は6エピソード目のARIA-H関連事象の発現前に、投与量を増量した被験者はいなかった。
- 5エピソード目が認められた6例中の5例（83.3%）及び6エピソード目が認められた1例では、ARIA-H関連事象によってドナネマブの投与を中断した。
- 5エピソード目が認められた6例中の2例（33.3%）はデータカットオフ時点で、ARIA-H関連事象の後にドナネマブの投与を受けていた。6エピソード目が認められた1例はARIA-H関連事象の後にドナネマブの投与を受けた。

MRIに基づいて2エピソード以上のARIA-H関連事象が認められた被験者ごとの一覧をR-ISS（第5.3.5.3.4項）Table R-ISS.6.103に示した。

脳出血の複数のエピソードを発現した被験者の割合及びそれに対する処置

Dona-PC（R-ISS［第5.3.5.3.4項］Table R-ISS.6.104）及びAll Dona（R-ISS［第5.3.5.3.4項］Table R-ISS.6.105）で脳出血を再発した被験者はいなかった。

2.7.4.5.9.1.4 ARIA-E関連事象、症候性ARIA-E関連事象及びARIA-H関連事象のリスクファクター分析

症候性ARIA-E関連事象を含むARIA-E関連事象及びARIA-H関連事象の発現に関連する可能性のあるリスクファクターを特定するために以下に示したアプローチを用いて分析を実施した。

PK／PDモデリングを用いたARIA関連事象のリスクファクター分析（曝露時間-ARIA-E関連事象初回発現の解析）

曝露量とARIA-E関連事象との関係を、PK/PD解析計画で定められた再計画された解析で評価した。

これらの解析は、AACG試験及びAACI試験（PC、Safety Addendum）に基づいており、詳細は別途、Population PK/PD Report（第5.3.3.5項）に示した。

- MRI及びTEAEクラスターに基づくARIA-E関連事象発現には明らかなドナネマブ投与との関連性が見られ、ドナネマブ投与、APOE ε4遺伝子型、$C_{av,ss}$、ベースライン時の微小出血の数、及び時間がARIA-E関連事象の発現（ARIA-E関連事象に対するハザード）に影響すると推定された。
  - 時間は時間経過に伴うリスクを記述するためにGompertz/Weibull形状パラメーターを用いて推定されるものであり、観察されたデータに基づいたとき、24週間超ではリスクが増加しないことが示された。
- ARIA-E関連事象に対するハザードは、APOE ε4遺伝子型によって異なり、投与24週時にはAPOE ε4非保有者と比較して、APOE ε4ヘテロ接合体保有者で1.8倍、APOE ε4ホモ接合体保有者で3.9倍、APOE ε4ヘテロ接合体保有者と比較してAPOE ε4ホモ接合体保有者では

2.1 倍であると推定された。

- ベースライン時の微小出血の数は、ARIA-E 関連事象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。ベースライン時の微小出血の数の増加に伴い ARIA-E 関連事象に対するハザードが高くなると推定された（ベースライン時の微小出血 4 個までを評価）。
- ドナネマブの曝露量に対するパラメータのうち、$C_{av,\ ss}$ は、ARIA-E 関連事象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 関連事象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、n=2131、PK 評価対象集団での 50%）と比較して、$C_{av,\ ss}$ が最も高い被験者（233 μg/mL、n=1、PK 評価対象集団での 0.09%）では ARIA-E 関連事象に対するハザードが 1.2 倍高いと推定された。
- ARIA-E 関連事象の発現リスクは、年齢、AD の症状発現からの時間、AD の診断からの時間、ベースライン時の MMSE、臨床試験期間中の抗血栓薬投与、白質病変、性別、ベースライン時の C 反応性タンパク、ADA の抗体価、ベースライン時のアミロイドプラーク、プラーク除去の初速度、ベースライン時の脳表ヘモジデリン沈着、ベースライン時のタウ蓄積量、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$ の影響を受けないことが示唆された。本解析では、AACG 試験及び AACI 試験のデータを用いており、これらの試験はいずれも単一の用量レジメンのみを評価した。
- 免疫原性は PK に対する有意な共変量であった。ARIA-E 関連事象に対するパラメトリック生存時間モデルでは Cav,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。

解析の詳細、結果の詳細、及び解析計画は別途、Population PK/PD Report に示した。

ロジスティック回帰を用いた事後 ARIA 関連事象リスクファクター分析

全般的な ARIA-E 関連事象、症候性 ARIA-E 関連事象、及び全般的な ARIA-H 関連事象を含む、注目すべきそれぞれの ARIA 関連事象に対して事後 ARIA 関連事象リスクファクター分析を実施した。ARIA 関連事象の種類ごとに、治験薬投与下での ARIA 関連事象の発現の有無で定義されるアウトカムと潜在的なリスクファクターとしてベースライン時の複数の共変量を、ロジスティック回帰モデルに当てはめた。各ベースライン共変量と ARIA 関連事象のリスクの関連性を評価するため、赤池の情報量基準が最も低いモデルを選択した。以下の 2 つの解析集団について、ベースライン時のすべての潜在的な共変量を含む完全なモデルと変数選択後の最終モデルのオッズ比を示した。

Population	AACN, AACG, AACI main, AACI Addendum 9 (~All Dona population)	AACI-PC with baseline tau data
Baseline Covariates	Number of APOE Ɛ4 alleles: 0, 1, 2 Age: <70, 70 to 79, ≥80 Weight: ≤60, 60 to <90, ≥90 Baseline amyloid levels: <50, 50 to <100, ≥100 Baseline microhemorrhages: 0, 1, ≥2 Baseline SS-CNS: 0 (not present), 1 (present) Baseline WMD: no lesion, focal lesion, Beginning confluence of lesions Baseline MMSE: <27, ≥27 Baseline acetylcholinesterase AChEI use: 0 (no use), 1 (use)	Number of Apoε4 alleles: 0, 1, 2 Age: <70, 70-79, ≥80 Weight: ≤60, 60 to <90, ≥90 Baseline amyloid levels: <100, ≥100 (Since AACI-PC used >37 as I/C criteria, there are only limited number of patients with baseline amyloid level <50. Therefore, <50 and 50-100 are combined for AACI-PC analysis) Baseline microhemorrhages: 0, 1, ≥2 Baseline SS-CNS: 0, 1 Baseline WMD: no lesion, focal lesion, Beginning confluence of lesions Baseline MMSE: <27, ≥27 Baseline acetylcholinesterase AChEI use: 0, 1 Baseline tau level: low/medium, high

Abbreviations: AACG = Study I5T-MC-AACG; AACI = Study I5T-MC-AACI; AACN = Study I5T-MC-AACN; APOE Ɛ4 = apolipoprotein subtype E allele 4; MMSE = Mini-Mental State Examination; PC = placebo controlled; SS-CNS = superficial siderosis of the central nervous system; WMD = white matter disease.

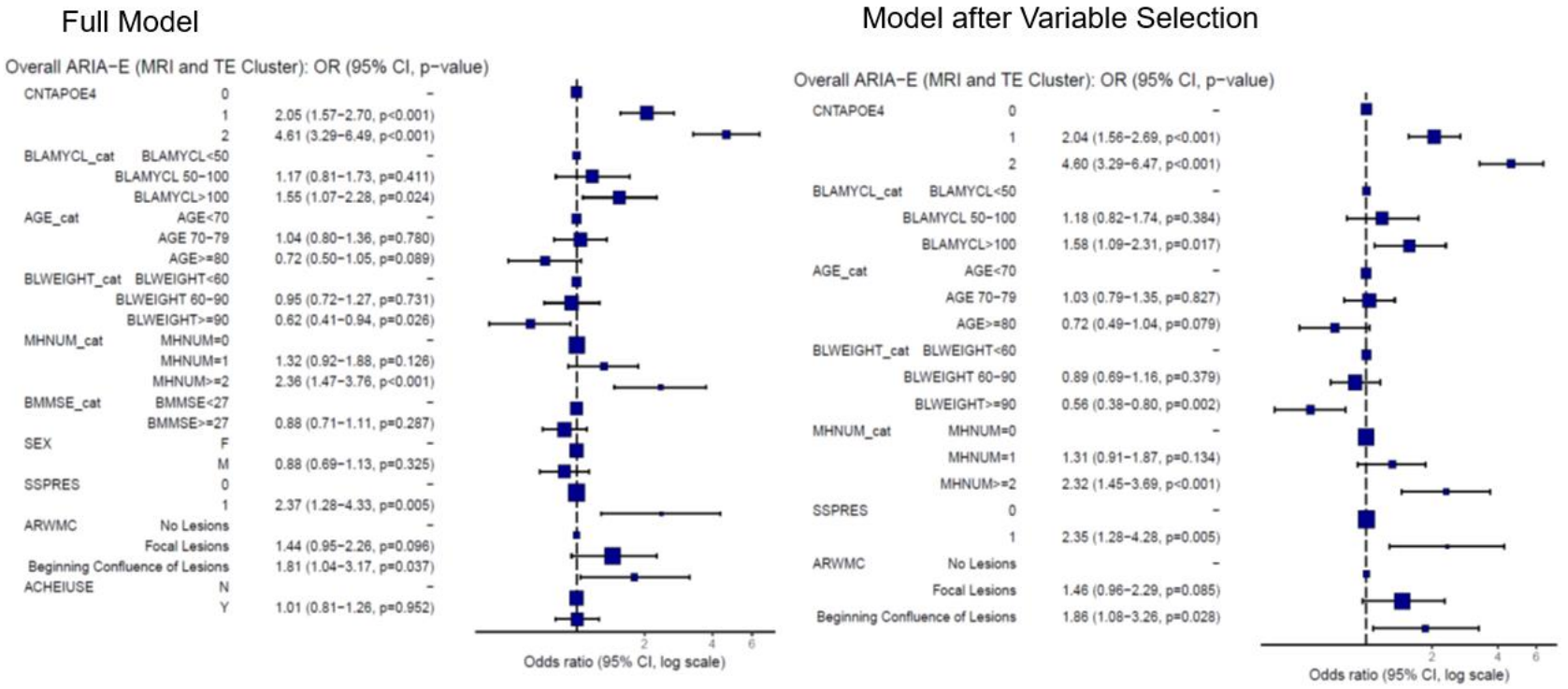
AACI-PC では特に、ベースライン時のタウの評価を含めて評価した。

結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Figure R-ISS.6.1、R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Figure R-ISS.6.2、及び R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Figure R-ISS.6.3 に示した。

完全なモデル及び共変量選択後のモデルを用いた ARIA-E 関連事象全般の All Dona の結果を図 2.7.4.5-2、図 2.7.4.5-3、及び図 2.7.4.5-4 に示した。

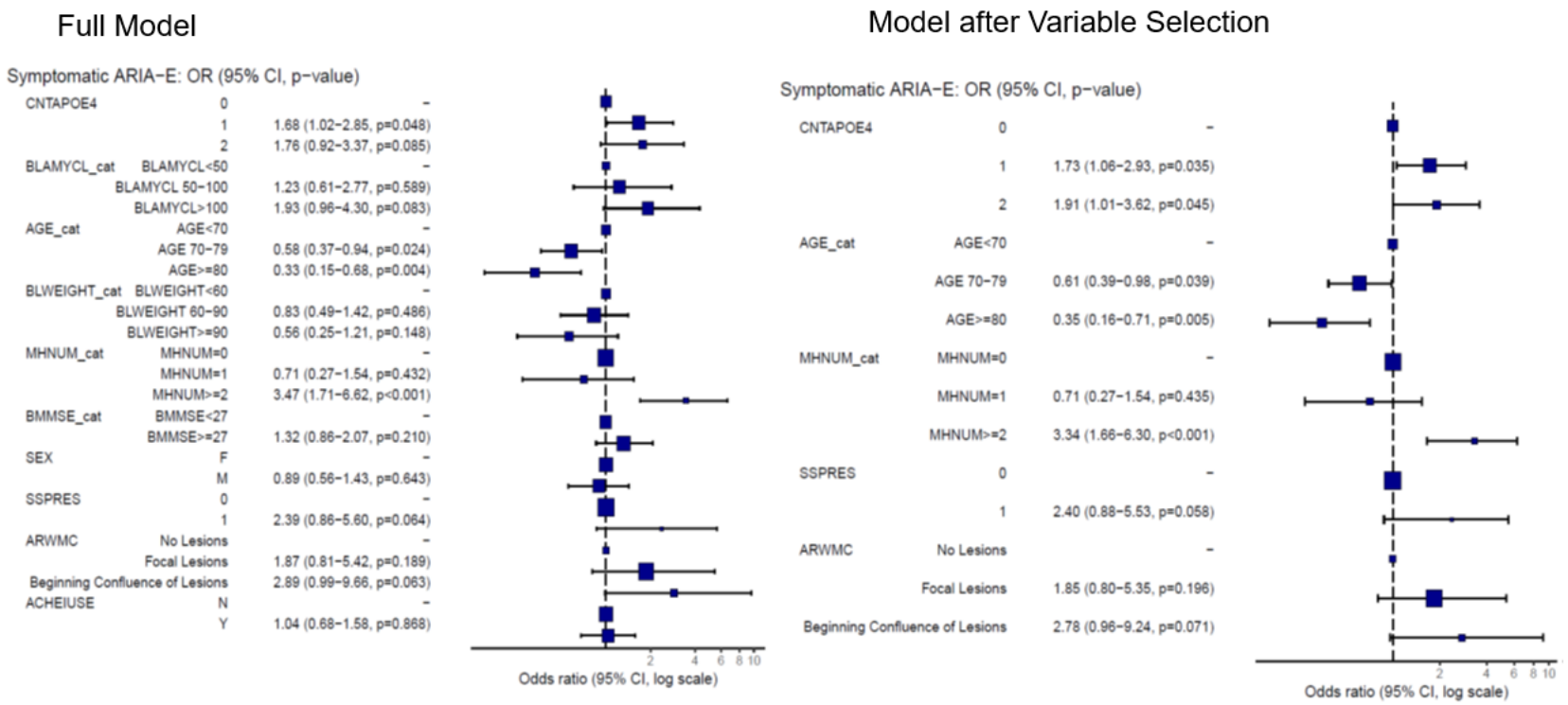
主な結果：

1. ベースライン時の微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、白質病変等のベースライン時の MRI 異常について、ARIA-E 関連事象全般、症候性 ARIA-E 関連事象、及び ARIA-H 関連事象全般と関連が認められた。
2. APOE ε4 の遺伝子型について、ARIA 関連事象のリスクとの関連が認められた。ARIA-E 関連事象全般、ARIA-H 関連事象全般についてのリスクは、他の潜在的なリスクファクターを調整した上で APOE ε4 ホモ接合体保有者で最も高く、続いて APOE ε4 ヘテロ接合体保有者、APOE ε4 非保有者の順であった。症候性 ARIA-E 関連事象では、APOE ε4 ホモ接合体保有者と APOE ε4 ヘテロ接合体保有者のリスクは同程度であり、APOE ε4 非保有者より高い傾向が認められた。
3. 年齢、ベースライン時の体重、ベースライン時の PET 検査でのアミロイド蓄積量は、いずれも ARIA 関連事象のリスクとの関連が認められた。しかし、オッズ比に基づく関連の強さは、ベースライン時の MRI 異常及び APOE ε4 の遺伝子型と比較して相対的に小さかった。
4. AACI-PC の結果は、All Dona と一貫しており、ベースライン時のタウについて、ARIA 関連事象のリスクとの関連は認められなかった。



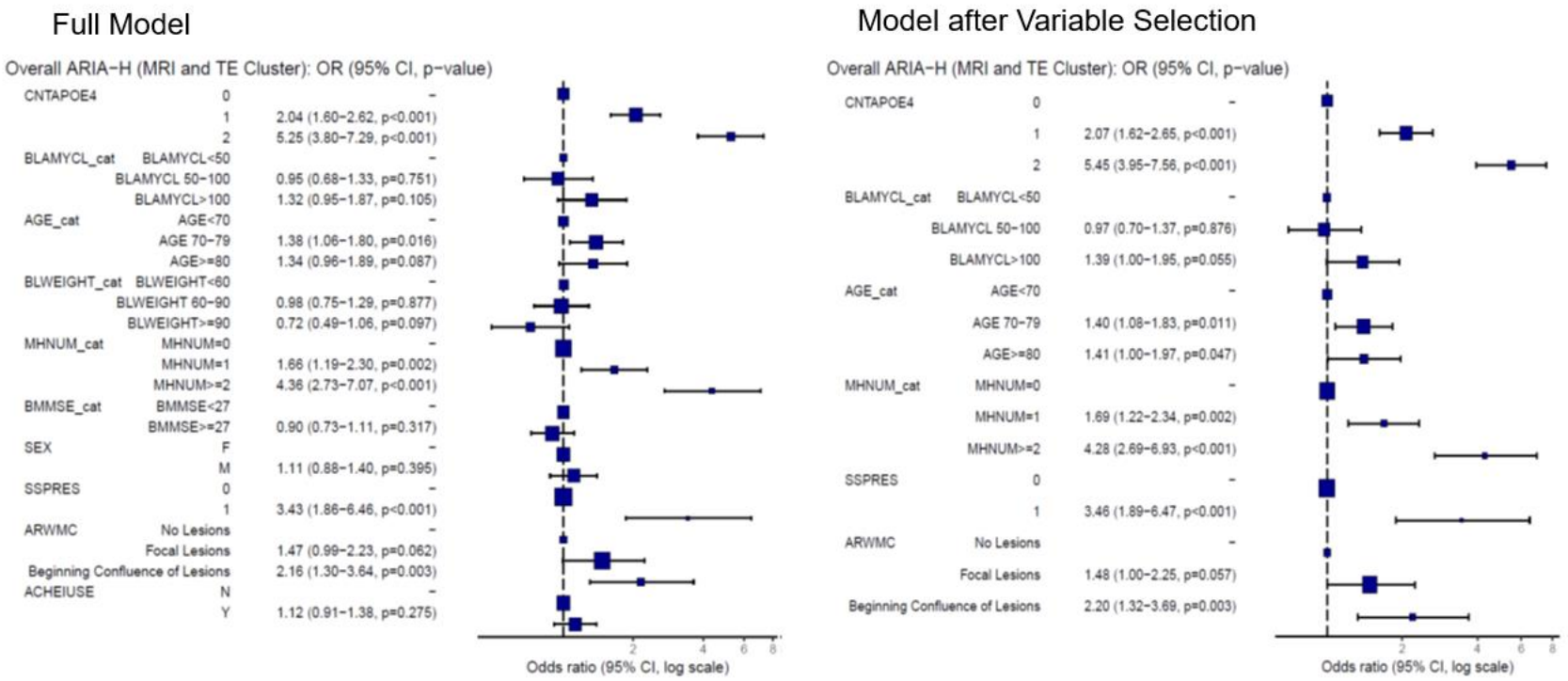
Abbreviations: ACHEIUSE = acetylcholinesterase use; APOE ε4 = apolipoprotein subtype E allele 4; ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusions; ARWMC = age-related white matter change; BLAMYCL = baseline amyloid in Centiloid categories; BLWEIGHT = baseline weight; BMMSE = baseline MMSE; CI = confidence interval; CNTAPOE4 = number of APOE ε4 alleles; Dona = donanemab; F = female; M = male; MHNUM = number of microhemorrhages; MMSE = Mini-Mental State Examination; MRI = magnetic resonance imaging; N = No; OR = odds ratio; SSPRES = superficial siderosis present; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = Yes.

図 2.7.4.5-2　MRI 及び TEAE クラスターに基づいた ARIA-E 関連事象全般のリスクファクター分析の Forest Plot（All Dona）



Abbreviations: ACHEIUSE = acetylcholinesterase use; APOE ε4 = apolipoprotein subtype E allele 4; ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusions; ARWMC = age-related white matter change; BLAMYCL = baseline amyloid in Centiloid categories; BLWEIGHT = baseline weight; BMMSE = baseline MMSE; CI = confidence interval; CNTAPOE4 = number of APOE ε4 alleles; Dona = donanemab; F = female; M = male; MHNUM = number of microhemorrhages; MMSE = Mini-Mental State Examination; MRI = magnetic resonance imaging; N = No; OR = odds ratio; SSPRES = superficial siderosis present; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = Yes.

図 2.7.4.5-3　MRI 及び TEAE クラスターに基づいた症候性 ARIA-E 関連事象のリスクファクター分析の Forest Plot（All Dona）



Abbreviations: ACHEIUSE = acetylcholinesterase use; APOE ε4 = apolipoprotein subtype E allele 4; ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage/hemosiderin deposition; ARWMC = age-related white matter change; BLAMYCL = baseline amyloid in Centiloid categories; BLWEIGHT = baseline weight; BMMSE = baseline MMSE; CI = confidence interval; CNTAPOE4 = number of APOE ε4 alleles; Dona = donanemab; F = female; M = male; MHNUM = number of microhemorrhages; MMSE = Mini-Mental State Examination; MRI = magnetic resonance imaging; N = No; OR = odds ratio; SSPRES = superficial siderosis present ; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = Yes.

図 2.7.4.5-4　　MRI 及び TEAE クラスターに基づいた ARIA-H 関連事象全般のリスクファクター分析の Forest Plot（All Dona）

リスクファクター分析の要約

本項、並びに第 2.7.4.5.9.1.2.6 項及び第 2.7.4.5.9.1.3.5 項に示したとおり、これらの解析は各モデルの異なる仮定の下での様々な結果を示した。APOE ε4 及びベースライン時の微小出血と ARIA-E 関連事象、症候性 ARIA-E 関連事象、及び ARIA-H 関連事象のリスクの増加との間に関連があることは、すべての解析で一貫していた。

リスクファクターの記述分析（第 2.7.4.5.9.1.2.6 項及び第 2.7.4.5.9.1.3.5 項）では、いくつかの変数が ARIA 関連事象の発現割合の高さに関連しているように思われ、追加試験のための仮説に役立つものではあるが、記述分析の性質上、交互作用を考慮していない。

パラメトリック曝露-生存時間解析モデルは、評価及び定量化のための特定のリスクファクターと重要性を評価するための基準を備えた解析計画で事前に規定されたものである。PK／PD 解析では、ドナネマブの投与及び平均値よりも高い定常状態のドナネマブ濃度は、ARIA 関連事象の発現割合に影響を与える有意な因子であった（ハザード 1.2 倍）。この評価は最も保守的なものであり、投与量の減量を含む、モデル内のいずれの変数を保持するかに関して厳格な規定（p 値の閾値：0.001 vs 0.05）が設けられている。本アプローチには、重要である可能性のあるベースライン時の多くの因子が組み込まれており、それらの交互作用の評価が含まれていたが、これらの因子の多くは疾患に固有のものであり、リスク管理には適さない可能性がある。

2.7.4.5.9.1.5　ARIA 関連事象の要約

ARIA-E 関連事象のほとんどは投与開始後の 12 週間以内に初回の発現が認められ、ARIA-H 関連事象のほとんどは、投与開始後 24 週以内に初回の発現が認められた。Dona-PC のドナネマブ群では、MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合は 24.1%、ARIA-H 関連事象の発現割合は 31.2%であった。MRI に基づいた ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象重症度は主に軽度～中等度であった。症候性 ARIA-E 関連事象は 5.8%で認められ、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象に関連する重篤な有害事象は 1.6%で認められた。ドナネマブ群では、ARIA-E 関連事象の回復までの時間の中央値は約 9 週間（59 日間）であった。死亡に至った重篤な ARIA 関連事象はドナネマブ群の 3 例で認められた。死亡の要因は、1 例では ARIA-E 関連事象、他の 1 例は ARIA-H 関連事象、最後の 1 例は死亡に至る前に発現していた重篤な ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象に関連していた。ベースライン時の微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症と同様に、APOE ε4 非保有者と比較して APOE ε4 保有者では ARIA 関連事象の発現割合が高かった。他の方法を用いたリスクファクター分析の結果も一貫しており、APOE ε4 保有状況及びベースライン時の微小出血の発現の有無は ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の発現割合の高さと関連していた。ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象のいずれについても、ドナネマブ群で再発が認められた。ARIA 関連事象に関連する事象の管理について、対症療法の有無に関わらず、多くの場合、治験薬の投与は中断又は中止された。All Dona の結果はおおむね、Dona-PC と同様であった。

2.7.4.5.9.1.6　治験薬投与下のその他の MRI 所見に関する要約

治験薬投与下でのその他の MRI 所見を評価するための解析を実施した。

Dona-PC

Dona-PC での安全性 MRI に基づく時期不問（スケジュール外来院[1]を含む）の治験薬投与下でのその他の MRI 所見の要約を表 2.7.4.5-30 に示した。

- 加齢に伴う白質変化：投与群間で、加齢に伴う白質変化の悪化に違いは認められなかった。
- 完全梗塞：完全梗塞の発現割合は、プラセボ群で 1.7%、ドナネマブ群で 2.2%であった。
- くも膜下出血が各群 1 例ずつに、脳室内出血がプラセボ群の 1 例に認められた。

All Dona

All Dona での安全性 MRI に基づく時期不問（スケジュール外来院を含む）の治験薬投与下でのその他の MRI 所見の要約を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.107 に示した。

- 加齢に伴う白質変化：1 例でベースラインからの進行が認められた。
- 完全梗塞：完全梗塞の発現割合は、All Dona で 2.5%であった。
- くも膜下出血が 2 例に、脳軟化が 1 例に認められ、脳室内出血及び水頭症は認められなかった。

[1] 治験実施計画書では ARIA-E を示唆する症状が同時に二つ以上発現した場合、予定外の MRI を実施すること、また、ARIA-E を示唆する、重症度が高い症状が一つ発現した場合も、MRI を実施してよいこととしていた。

表 2.7.4.5-30 安全性 MRI に基づく時期不問の治験薬投与下でのその他の MRI 所見の要約

[redacted]

PDPM

Measure	Placebo (N=981) NAR	n	(%)	LY3002813 (N=960) NAR	n	(%)
ARWMC						
Severity increased by 1 from baseline	980	9	(0.9)	960	7	(0.7)
Severity increased by 2 from baseline	894	0	(0.0)	880	0	(0.0)
Severity increased by 3 from baseline	85	0	(0.0)	92	0	(0.0)
Infarct - Total	981	17	(1.7)	960	21	(2.2)
Stroke involving a major vascular territory	981	0	(0.0)	960	0	(0.0)
Cortical infarct	981	5	(0.5)	960	6	(0.6)
Lacunar infarct	981	8	(0.8)	960	9	(0.9)
Other infarct	981	4	(0.4)	960	6	(0.6)
Subarrachnoid hemorrhage	981	1	(0.1)	960	1	(0.1)
Intraventricular hemorrhage	981	1	(0.1)	960	0	(0.0)
Encephalomalacia	981	0	(0.0)	960	0	(0.0)
Hydrocephalus	981	0	(0.0)	960	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects with at least one post-baseline MRI result ; n = number of subjects in specified category; NAR = number of subjects at risk for the treatment-emergent MRI finding in each treatment group; ARWMC = Age-related white matter change.
*a - includes unscheduled visits.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

2.7.4.5.9.1.7 第 1 相試験の ARIA 関連事象

AACC 試験

ARIA-E 関連事象

試験期間中に ARIA-E 関連事象は認められなかった。

ARIA-H 関連事象

MRI 検査により、無症候性の ARIA-H 関連事象が 2 例（いずれもドナネマブ 3 mg/kg、日本人 1 例、非日本人 1 例）に認められ、その 1 ヵ月後まで変化は認められなかった。これらの事象の詳細な叙述を AACC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Section 8.4.4 に示した。

AACD 試験

ARIA-E 関連事象

ARIA-E 関連事象を発現した被験者はドナネマブの単回投与を受けた 18 例中 4 例で、ドナネマブの反復投与を受けた 28 例中 8 例で認められ、すべて治験実施計画書に従い治験薬の投与を中止した。12 例のうち 2 例は症候性の ARIA-E 関連事象を発現した。この 2 例の症候性の ARIA-E 関連事象に関連する症状は軽度又は中等度であり、症状には頭痛、錯乱、過眠、及び悪心が含まれた。このうち 1 例は単回投与コホートでドナネマブ 20 mg/kg の投与後に発現し、もう 1 例は反復投与コホートでドナネマブ 20 mg/kg の投与後に発現した。後者の症候性の ARIA-E 関連事象は重篤な有害事象として報告された。症候性の ARIA-E 関連事象を発現した 2 例の詳細な叙述を AACD 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Section 8.1 に示した。

単回投与コホート：

- Day 29 の MRI 検査結果により、ARIA-E 関連事象はドナネマブ 20 mg/kg を投与された被験者の 2 例及び 40 mg/kg を投与された被験者の 2 例で認められた。なお、本試験ではドナネマブは 40 mg/kg（体重が 70kg の人で約 2800 mg）までの単回投与が行われた。

反復投与コホート：

- Day 85 の MRI 検査結果により、ARIA-E 関連事象はドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与された被験者の 2 例に認められた。
- Day 29 又は Day 84 の MRI 検査結果により、ARIA-E 関連事象はドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与された被験者の 3 例及び 20 mg/kg を 4 週ごとに投与された被験者の 3 例に認められた。

上記 12 例に発現した ARIA-E 関連事象はすべて回復した。

ARIA-H 関連事象

上記の ARIA-E 関連事象を発現した被験者のうち 3 例（ドナネマブ 20 mg/kg 単回投与、ドナネマブ 10 mg/kg 2 週ごと投与、ドナネマブ 20 mg/kg 4 週ごと投与：各 1 例）で併発する微小出血が増加した。これら 3 例とは別に、ARIA-H 関連事象と関連する臨床的な徴候及び症状を伴わない

微小出血が 3 例認められ（ドナネマブ 10 mg/kg 単回投与、ドナネマブ 10 mg/kg 2 週ごと投与、ドナネマブ 20 mg/kg 4 週ごと投与：各 1 例）、ARIA-E 関連事象の併発はなかった。これらの被験者のうち 2 例は、治験実施計画書の ARIA-H 関連事象による中止基準により治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与後に、脳表ヘモジデリン沈着症が 2 例に認められた。このうち 1 例はドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与された被験者であり、Day 29 に本事象が発現した。もう 1 例はドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに投与された被験者であり、Day 85 に本事象が発現した。脳出血は認められなかった。

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

第 1 相臨床試験で注入に伴う反応が認められたことから、その後の臨床試験では、過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が疑われる反応に関する追加情報を注意深くモニターするために、これらの事象を注目すべき有害事象に設定した。治験実施計画書には、症例報告書の過敏症、アナフィラキシー、注入に伴う反応の follow-up (HAIRRFU) form を記入するための指示を含めた。HAIRRFU form は、徴候、症状、及び治験薬投与に対する反応の具体的なタイミング等、疑わしい反応に関する追加情報を収集するためのものであった。実施医療機関に対し、注入に伴う反応、過敏症、又はアナフィラキシー反応等、最も適切と考えられる PT を報告するよう指示した。下記の 3 つの SMQ の広域用語及び狭域用語を使用し、すべての TEAE で即時型及び非即時型の過敏症反応の可能性がある症例を評価した。

- アナフィラキシー反応（SMQ）（狭域用語、SMQ ガイドに従ったアルゴリズム、及び広域用語）
- 過敏症（SMQ）（狭域及び広域用語）
- 血管浮腫（SMQ）（狭域及び広域用語）

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の要約及び投与群間の比較では、併合統計解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.4 項）Section 6.6.2 及び Table 6.14 に記載した方法を用いた。

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を評価するために用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセット（広域及び狭域）を表 2.7.4.5-31 に示した。

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応の MedDRA PT の要約を表 2.7.4.5-32 に示した。また、これらの TEAE は、臨床的に重要であることから SMQ の解析での発現割合も示した。

表 2.7.4.5-31　　過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の評価に用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセットの概要

Analysis Type	**Analysis Set/Population**	**Location**
Summary of Hypersensitivity/IRR Follow Up Forms for Immediate Events	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.1.3
Summary of Hypersensitivity/IRR Follow Up Forms for Non-immediate Events	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.2.3
Frequency of Donanemab-Treated Subjects with First Hypersensitivity/IRR event by Donanemab Infusion Number	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.5
Duration of Hypersensitivity/IRR Events Classified by Immediate or Non-immediate	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.5
Listing of Infusion Site Reactions	Integrated Safety Population	2.7.4.5.9.2.1.3
Listing of Narrow-Scope Hypersensitivity/IRR Reactions	Integrated Safety Population	2.7.4.5.9.2.1.3
Listing of Other Symptoms Associated with Events Reported on the Hypersensitivity/IRR Follow-Up Form	Integrated Safety Population	2.7.4.5.9.2.1.3
Listing of Infusions in Patients with IRR	Integrated Safety Population	2.7.4.5.9.2.4.2
Summary of Potential Immediate Hypersensitivity, Anaphylactic and Infusion-Related Reactions	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.1.1
Summary of Potential Immediate Hypersensitivity, Anaphylactic and Infusion-Related Reactions, by Max Severity	All Dona	2.7.4.5.9.2.1.2
Summary of Potential Non-immediate Hypersensitivity, Anaphylactic and Infusion-Related Reactions	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.2.1
Summary of Potential Non-immediate Hypersensitivity, Anaphylactic and Infusion-Related Reactions, by Max Severity	All Dona	2.7.4.5.9.2.2.2
Summary of Treatment-Emergent Serious Hypersensitivity, Anaphylactic and Infusion-Related Reactions	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.3
Summary of IRRs and Interventions	Dona-PC All Dona	2.7.4.5.9.2.4

Abbreviations: Dona = donanemab; IRR = infusion-related reaction; Max = maximum; PC = placebo controlled.

表 2.7.4.5-32　　注入に伴う反応、アナフィラキシー反応、及び過敏症の概要（Dona-PC、AACI-PC）

MedDRA PT	Dona-PC N=1983		AACI-PC N=1727	
	Placebo n=999	Donanemab n=984	Placebo n=874	Donanemab n=853
Infusion related reaction	4 (0.4)	84 (8.5)	4 (0.5)	74 (8.7)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Treatment discontinuations	0 (0.0)	38 (3.9)	0 (0.0)	31 (3.6)
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment discontinuations	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)
Hypersensitivity	3 (0.3)	10 (1.0)	2 (0.2)	10 (1.2)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment discontinuations	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)

Abbreviations: AACI = Study I5T-MC-AACI; Dona = donanemab; n = number of subjects with at least 1 adverse event; N = number of participants; PC = placebo controlled; SAE = serious adverse event.

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

2.7.4.5.9.2.1.1 即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合

Dona-PC

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、ドナネマブ投与日に発現した Dona-PC での即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合はプラセボ群（1.0%）と比較してドナネマブ群（10.2%）で高かった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.108）。

これらの SMQ 検索に基づくドナネマブ群で 2 例以上に発現した即時型の事象を以下に示した。

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

* MedDRA PT に基づくと、ドナネマブ群で投与から 24 時間超に非即時型の注入に伴う反応を発現した 2 例が追加で報告された。これにより、注入に伴う反応を発現した被験者は合計で 84 例（8.5%）であった。

All Dona

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合は 9.0%であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.109）。

これらの SMQ 検索に基づく 2 例以上に発現した即時型の事象を以下に示した。

- 注入に伴う反応（216 例、7.2%）
- 過敏症（15 例、0.6%）
- アナフィラキシー反応（8 例、0.3%）
- 蕁麻疹（5 例、0.2%）
- 輸液関連過敏反応（3 例、0.1%）

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

All Dona

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づく、ドナネマブ投与日に発現した即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の重症度を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.110 に示し、本項ではその要約を示した。

All Dona で認められた事象の重症度は以下のとおりであった。

- 注入に伴う反応
  - 軽度：122 例/216 例（56.5%）
  - 中等度：83 例/216 例（38.4%）

- 重度：11 例/216 例（5.1%）

- アナフィラキシー反応
  - 軽度：3 例/8 例（37.5%）
  - 中等度：4 例/8 例（50.0%）
  - 重度：1 例/8 例（12.5%）

- 過敏症
  - 軽度：5 例/15 例（33.3%）
  - 中等度：7 例/15 例（46.7%）
  - 重度：3 例/15 例（20.0%）

2.7.4.5.9.2.1.3 HAIRRFU form に基づく即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の症状

Dona-PC

Dona-PC で HAIRRFU form から報告された即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の症状を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.111 に示し、その要約を示した。

ドナネマブ群で 1%超に認められた症状を以下に示した。

- 紅斑（4.7%）
- 悪寒（4.0%）
- 悪心/嘔吐（4.0%）
- 発汗（2.3%）
- 呼吸困難（2.1%）
- 血圧上昇（1.8%）
- 頭痛（1.8%）
- 低血圧（1.5%）
- そう痒症（1.4%）
- 発疹（1.3%）
- 恐怖（1.1%）

All Dona

All Dona で HAIRRFU form から報告された即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の症状を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.112 に示し、その要約を示した。

All Dona で 1%超に認められた症状を以下に示した。

- 悪心/嘔吐（3.5%）
- 悪寒（3.3%）
- 紅斑（3.1%）
- 頭痛（1.8%）

- 低血圧（1.7%）
- 呼吸困難（1.7%）
- 血圧上昇（1.5%）
- 発汗（1.4%）

HAIRRFU form はその事象に関連する、事前にコード化された症状を入力するが、他の症状も自由記載が可能であった。更なる明確化のため、自由記載用語をデータベース間で一貫した方法で分類し、新しく分類した用語は R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.112 及び R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.120 に記載した。HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状を発現した被験者一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.113 に示した。HAIRRFU form で、新しく分類した用語の症状を発現した被験者一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.114 に示した（ドナネマブ群のみ）。

加えて、注射部位反応を発現した被験者一覧も R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.115 に示した。

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

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

Dona-PC

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づく Dona-PC でのすべての非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.116 に示した。非即時型の事象の発現割合はドナネマブ群（5.2%）とプラセボ群（5.2%）で類似していた。

これらの SMQ 検索に基づくと、ドナネマブ群で最も多く報告された MedDRA PT は発疹（1.5%）であった。SMQ 検索に基づいて、ドナネマブ群で 2 例以上に認められた非即時型の事象を以下に示した。

- 発疹（15 例、1.5%）
- 皮膚炎（7 例、0.7%）
- 接触皮膚炎（5 例、0.5%）
- 湿疹（3 例、0.3%）
- アレルギー性鼻炎（3 例、0.3%）
- 血管浮腫（2 例、0.2%）
- 注入に伴う反応（2 例、0.2%）
- 紅斑性皮疹（2 例、0.2%）
- 蕁麻疹（2 例、0.2%）

All Dona

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づく All Dona のすべての非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の結果を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.117 に示した。

All Dona では、これらの SMQ 検索に基づく非即時型の事象が 4.1%に認められた。SMQ 検索に基づく 2 例以上に認められた非即時型の事象を以下に示した。

- 発疹（29 例、1.1%）
- 皮膚炎（15 例、0.6%）
- 接触皮膚炎（12 例、0.4%）
- 湿疹（11 例、0.4%）
- 蕁麻疹（11 例、0.4%）
- 注入に伴う反応（10 例、0.4%）
- 紅斑性皮疹（5 例、0.2%）
- アレルギー性皮膚炎（4 例、0.1%）
- アレルギー性鼻炎（4 例、0.1%）
- 過敏症（3 例、0.1%）
- 斑状丘疹状皮疹（3 例、0.1%）
- 血管浮腫（2 例、0.1%）
- 眼瞼浮腫（2 例、0.1%）
- そう痒性皮疹（2 例、0.1%）

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

All Dona

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づく、ドナネマブ投与日翌日以降に発現した非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の重症度を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.118 に示し、本項ではその要約を示した。

- 注入に伴う反応
  - 軽度：7 例/10 例（70.0%）
  - 中等度：3 例/10 例（30.0%）
  - 重度：0 例/10 例
- 血管浮腫
  - 軽度：0 例/2 例
  - 中等度：1 例/2 例（50.0%）
  - 重度：1 例/2 例（50.0%）
- 過敏症
  - 軽度：2 例/3 例（66.6%）
  - 中等度：1 例/3 例（33.3%）

・ 重度：0 例/3 例

2.7.4.5.9.2.2.3　HAIRRFU form に基づく非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の症状

Dona-PC

Dona-PC で HAIRRFU form から報告された治験薬投与から 24 時間超に発現した非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象のうち、1.0%以上の被験者に認められた症状はなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.119）。

All Dona

All Dona で HAIRRFU form から報告された治験薬投与から 24 時間超に発現した非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象のうち、1.0%以上の被験者に認められた症状はなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.120）。

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

Dona-PC

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、Dona-PC ではドナネマブ群の 6 例（0.6%）に治験薬投与下の重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が認められた（表 2.7.4.5-33）。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

- [redacted]：注入に伴う反応
- [redacted]：薬疹
- [redacted]：注入に伴う反応
- [redacted]：輸注関連過敏反応
- [redacted]：注入に伴う反応
- [redacted]：蕁麻疹

All Dona

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、All Dona では、上記の 6 例に 7 例を加えた計 13 例（0.5%）に治験薬投与下の重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が認められた（表 2.7.4.5-34）。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

- [redacted]：上記 Dona-PC に記載した。
- [redacted]：上記 Dona-PC に記載した。
- [redacted]：上記 Dona-PC に記載した。
- [redacted]：上記 Dona-PC に記載した。
- [redacted]：上記 Dona-PC に記載した。
- [redacted]：上記 Dona-PC に記載した。
- [redacted]：アナフィラキシー反応

- [redacted]：アナフィラキシー反応
- [redacted]：アナフィラキシー反応
- [redacted]：注入に伴う反応
- [redacted]：注入に伴う反応
- [redacted]：注入に伴う反応
- [redacted]：アナフィラキシーショック

重篤な有害事象を発現した被験者一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.22 に示した。

ドナネマブ投与日に発現した他の重篤な有害事象を以下に示した。治験薬との関連ありと判断された事象は狭心症、失神、アミロイド関連画像異常 - 浮腫／滲出液貯留（[redacted] 及び [redacted]）、及び慢性腎臓病であった。

- [redacted]：急性心筋梗塞
- [redacted]：狭心症
- [redacted]：呼吸窮迫
- [redacted]：失神
- [redacted]：アミロイド関連画像異常 - 浮腫／滲出液貯留
- [redacted]：慢性腎臓病
- [redacted]：肺炎
- [redacted]：硬膜下血腫
- [redacted]：橈骨骨折
- [redacted]：アミロイド関連画像異常 - 浮腫／滲出液貯留
- [redacted]：心房細動

表 2.7.4.5-33 治験薬投与下の重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（Dona-PC）

	Placebo	LY3002813
	(N=999)	(N=984)
Event Category or Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with >= 1 TE-SAE by Narrow SMQ Search [*a]	2 (0.2)	6 (0.6)
アナフィラキシー反応（狭域）	1 (0.1)	0 (0.0)
循環虚脱	1 (0.1)	0 (0.0)
過敏症（狭域）	2 (0.2)	6 (0.6)
循環虚脱	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.1)
輸注関連過敏反応	0 (0.0)	1 (0.1)
注入に伴う反応	0 (0.0)	3 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.1)
血管浮腫（狭域）	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TE-SAE

= treatment-emergent serious adverse event.
[*a] 'Narrow SMQ search' includes all narrow terms in the Anaphylactic reaction, Hypersensitivity, or Angioedema SMQs.
MedDRA Version 25.1.

表 2.7.4.5-34 治験薬投与下の重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（All Dona）

	LY3002813
	(N=2727)
Event Category or Preferred Term	**n (%)**
Subjects with >= 1 TE-SAE by Narrow SMQ Search [*a]	13 (0.5)
アナフィラキシー反応（狭域）	4 (0.1)
アナフィラキシー反応	3 (0.1)
アナフィラキシーショック	1 (0.0)
過敏症（狭域）	13 (0.5)
注入に伴う反応	6 (0.2)
アナフィラキシー反応	3 (0.1)
アナフィラキシーショック	1 (0.0)
薬疹	1 (0.0)
輸注関連過敏反応	1 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.0)
血管浮腫（狭域）	1 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
[*a] 'Narrow SMQ search' includes all narrow terms in the Anaphylactic reaction, Hypersensitivity, or Angioedema SMQs.
MedDRA Version 25.1.

2.7.4.5.9.2.4 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象と治療介入

2.7.4.5.9.2.4.1 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者

HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状を発現した被験者一覧、又は有害事象としてアナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づく過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を報告した被験者一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.113 に示した。

2.7.4.5.9.2.4.2 注入に関連する治療介入

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象のリスクを軽減するために以下の治療介入が行われた。

- 薬剤の予防投与
- 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象発現時及び発現後の投与速度の減速

これらの治療介入を All Dona を対象に評価した。

HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状を発現した治験薬投与の被験者別の一覧を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.121 に示した。

即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状、又は有害事象として 3 つの SMQ［アナフィラキシー反応、過敏症、血管浮腫］［狭域用語］検索に基づく事象を対象）と予防投与の要約を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.122 に示した。注目すべきこととして、以前に過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者が治験薬の再投与を受けるときの予防投与の効果が挙げられ、この結果を表 2.7.4.5-35 に示した。再投与時に予防投与を受けた被験者のうち、39.5%が過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現し、60.5%が発現しなかった。これと比較して、再投与時に予防投与を受けなかった被験者のうち、42.1%が過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現し、57.9%が発現しなかった。これらのデータから、以前に過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者に対して、予防投与は再投与時の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合を著しくは減少させないことが示唆された。予防投与の有無にかかわらず、治験薬を再投与した被験者の約 40%が過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現し、約 60%が発現しなかった。

表 2.7.4.5-35　再投与時の予防投与及び即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の概要（All Dona）

	Donanemab (N=2727)
Participants with IRR	252
Participants with rechallenge infusion	164/252 (65.1%)
Prophylaxis medication for rechallenge	38/164 (23.2%)
IRR upon rechallenge infusion	15/38 (39.5%)
No IRR upon rechallenge infusion	23/38 (60.5%)
No prophylaxis medication for rechallenge	126/164 (76.8%)
IRR upon rechallenge infusion	53/126 (42.1%)
No IRR upon rechallenge infusion	73/126 (57.9%)

Abbreviations: Dona = donanemab; IRR = infusion-related reaction; N = number of treated participants.

即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状、又は有害事象として 3 つの SMQ［アナフィラキシー反応、過敏症、血管浮腫］［狭域用語］検索に基づく事象を対象）と投与速度の減速の要約を R-ISS（第 5.3.5.3.4 項）Table R-ISS.6.123 に示した。一般的に、ドナネマブは 30 分で投与されるのに対し、この解析では、投与速度の減速を 45 分以上かけて投与することと定義した。過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の初回発現前に 3.7%の投与が減速され、過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の初回発現時に 26.6%の投与が減速されていた。これにより、過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う

反応に関連する事象の発現に応じて投与速度が減速されていることが示唆された（表 2.7.4.5-36）。治験薬の再投与時、43.9%の投与が減速されており、予防的に投与速度が減速されていることが示唆された。

再投与時、過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合は、投与速度が減速されなかった被験者では 41.3%であったのに対し、投与速度が減速された被験者では 41.7%であった。これらのデータから、投与速度の減速は再投与時の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合を減少させないことが示唆された。

表 2.7.4.5-36 再投与時の投与速度の減速と即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の概要（All Dona）

	Donanemab (N=2727)
Participants with first IRR	252
Participants with rechallenge infusion	164/252 (65.1%)
Slowed infusion for rechallenge	72/164 (43.9%)
IRR upon rechallenge infusion	30/72 (41.7%)
No IRR upon rechallenge infusion	42/72 (58.3%)
No slowed infusion for rechallenge	92/164 (56.1%)
IRR upon rechallenge infusion	38/92 (41.3%)
No IRR upon rechallenge infusion	54/92 (58.7%)

Abbreviations: Dona = donanemab; IRR = infusion-related reaction; N = number of treated participants.
A slowed infusion is defined as an infusion of 45 minutes or longer.

2.7.4.5.9.2.5 過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現及び回復

Dona-PC

HAIRRFU form で収集した即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者のうち、治験薬投与中又は投与後 30 分以内に過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現したのは 92.1%であった。

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状、又は有害事象として 3 つの SMQ［アナフィラキシー反応、過敏症、血管浮腫］［狭域用語］検索に基づく事象を対象）の初回発現の多く（70%以上）は 4 回目投与までに発現した（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.124）。

即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（3 つの SMQ［アナフィラキシー反応、過敏症、血管浮腫］［狭域用語］検索に基づく事象を対象）の多くは 24 時間以内に回復した（中央値：0.5 日、平均値：0.7 日）（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.125）。

重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した 7 例はいずれも 4 回目投与までに発現した。

All Dona

HAIRRFU form で収集した即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者のうち、治験薬投与中又は投与後 30 分以内に過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現したのは 87.8%であった。

過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（HAIRRFU form から報告された事象に関連する症状、又は有害事象として 3 つの SMQ［アナフィラキシー反応、過敏症、血管浮腫］［狭域用語］検索に基づく事象を対象）の初回発現の多く（59%以上）は 3 回目投与までに発現した（表 2.7.4.5-37）。

即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象（3 つの SMQ［アナフィラキシー反応、過敏症、血管浮腫］［狭域用語］検索に基づく事象を対象）の多くは 24 時間以内に回復した（中央値：0.5 日、平均値：0.9 日）（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.126）。

重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した 14 例はいずれも 4 回目投与までに発現した。

表 2.7.4.5-37 投与回別の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の初回発現の割合（All Dona）

Donanemab Infusion Number	Number of Patients experiencing the first Hypersensitivity/IRR event by donanemab infusion number (N = 252) (n)	Cumulative number of patients experiencing the first Hypersensitivity/IRR event by donanemab infusion number (n)	Cumulative Percentage of Patients experiencing the first Hypersensitivity/IRR event by donanemab infusion number (%)	Number of Serious Hypersensitivity/IRR cases by donanemab infusion number (n)
1	19	19	7.54%	3
2	96	115	45.63%	4
3	34	149	59.13%	3
4	45	194	76.98%	4
5	23	217	86.11%	0
6	9	226	89.68%	0
7	9	235	93.25%	0
8	3	238	94.44%	0
9	4	242	96.03%	0
10	3	245	97.22%	0
11	1	246	97.62%	0
12	0	246	97.62%	0
13	3	249	98.81%	0

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.
Output includes any immediate events from the Hypersensitivity/IRR Follow-Up Form or within the narrow scope of any of following Standardized MedDRA Queries: (a) Anaphylactic reaction, (b) Hypersensitivity, (c) Angioedema.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]
Data location: [redacted]

Frequency of Donanemab-Treated Subjects with First Hypersensitivity/IRR event by Donanemab Infusion Number **Page 2 of 2**
All Donanemab Analysis Set (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B) [redacted]
PDPM

Donanemab Infusion Number	Number of Patients experiencing the first Hypersensitivity/IRR event by donanemab infusion number (N = 252) (n)	Cumulative number of patients experiencing the first Hypersensitivity/IRR event by donanemab infusion number (n)	Cumulative Percentage of Patients experiencing the first Hypersensitivity/IRR event by donanemab infusion number (%)	Number of Serious Hypersensitivity/IRR cases by donanemab infusion number (n)
14	1	250	99.21%	0
15	1	251	99.60%	0
16	0	251	99.60%	0
17	1	252	100.00%	0

Abbreviation: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category.
Output includes any immediate events from the Hypersensitivity/IRR Follow-Up Form or within the narrow scope of any of following Standardized MedDRA Queries: (a) Anaphylactic reaction, (b) Hypersensitivity, (c) Angioedema.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]
Data location: [redacted]

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

Dona-PC 及び All Dona の解析によって、主要な過敏症のリスクが即時型事象、特に注入に伴う反応とアナフィラキシー反応に関連すると考えられた。これらの事象は一過性で、通常、治験薬投与中又は投与後 30 分以内に発現し、ほとんどが同日に回復した。非即時型の事象では、一定の傾向や一貫性は認められなかった。

All Dona で、ドナネマブの投与に関連する注入に伴う反応のほとんどは軽度又は中等度であり、即時型では 5.1%が重度であった。重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象を発現した被験者は 13 例（0.5%）で、重篤なアナフィラキシー反応関連事象を発現した被験者は 4 例（0.1%）であった。

投与速度の減速及び薬剤の予防投与は、再投与時の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象のリスクを軽減するために多く実施された介入であったが、これらの介入の有無にかかわらず、過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合は類似していた。

2.7.4.5.9.2.7 第 1 相試験での過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象

AACC 試験

AACC 試験で最も多く認められたドナネマブと因果関係が否定できない TEAE は注入に伴う反応であった（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Section 8.3）。

ドナネマブの投与を受けた 51 例のうち 6 例に注入に伴う反応が認められ、その重症度は軽度又は中等度であった（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Table AACC.8.2、詳細な叙述は Section 11.1）。注入に伴う反応は、ドナネマブ 0.3 mg/kg の投与を受けた被験者で 1 例、ドナネマブ 1 mg/kg の投与を受けた被験者で 2 例、及びドナネマブ 3 mg/kg の投与を受けた被験者で 3 例に認められた。本事象は 6 例中 1 例で MAD 期の初回投与後に、残りの 5 例で MAD 期の 2 回目の投与後に発現した。1 例が注入に伴う反応により試験を中止した。3 例で前投薬（アセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、ヒドロコルチゾン）が行われ、ドナネマブが再投与された。

注入に伴う反応は投与中又は投与完了後 30 分以内に発現し、1 分から 8 時間にわたって持続した。症状には、悪寒及び戦慄（3 例）、潮紅（2 例）、無症状の低血圧（1 例）、呼吸困難（1 例）、筋肉痛（1 例）、発疹（1 例）、並びに発熱（1 例）が含まれた（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Table AACC.8.2）。

AACD 試験

コホート 7 でドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに静脈内投与された非日本人の被験者は、ADA 抗体価が 1:327680 となり、注入並びに曝露量の低下及び PD 効果の欠如に関連する中等度の高血圧緊急症を発現後、被験者は治験薬の投与を中止した（AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Section 5.2.1.3）。高血圧緊急症は 7 回目の治験薬の投与後に発現した。本事象のため、治験薬の投与は中止した。本被験者の詳細な叙述は AACD 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Section 8.1 に示した。

2 例目の即時型過敏症の可能性が考えられる事象がパート B のコホート 4（ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与）の被験者に発現した。本被験者は非日本人であり、治験薬の初回投与後に軽度の注入に伴う反応を発現したが、その後、治験薬の投与による再発は認められなかった。軽度の注入に伴う反応は右下胸部の漸増漸減性のピリピリ感を呈し、投与終了の 5 分後から発現し、治療なしで 4 分後に回復した。また、本被験者に脈拍数及び血圧の上昇が認められ、投与完了から約 40 分後に治療なしで回復した。これらの事象に対して治験薬の投与変更はなく、いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本被験者の詳細な叙述は AACD 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Section 8.1 に示した。

2.7.4.5.9.3　免疫原性

ドナネマブの臨床開発プログラムで詳細な免疫原性の評価を実施した。免疫原性の結果の要約は第 2.7.2 項に記した。

全体として、Dona-PC でドナネマブ群の TE-ADA の発現割合は 88.1%であった。

2.7.4.5.9.3.1　ADA 抗体価別の過敏症反応

免疫原性の安全性の結果並びに過敏症事象及び ADA の評価の詳細は ISI（第 5.3.5.3.2 項）Section 8.6.1 に示した。

注入に伴う反応が治験薬投与日に、ドナネマブの投与を受けた 984 例中 82 例（8.3%）に認められた。注入に伴う反応を発現した被験者を抗体価別に以下に示した。

- 高抗体価の 140 例のうち 46 例（32.9%）に発現した。これは注入に伴う反応を発現した 82 例の 56.1%に当たった。
- 中等度抗体価の 350 例のうち 25 例（7.1%）に発現した。これは注入に伴う反応を発現した 82 例の 30.5%に当たった。
- 低抗体価の 487 例のうち 11 例（2.3%）に発現した。これは注入に伴う反応を発現した 82 例の 13.4%に当たった。

上記の結果では注入に伴う反応を発現した被験者のほとんどが高抗体価又は中等度抗体価のグループに分類されていたが、これらの抗体価のグループに分類された被験者の多くは注入に伴う反応を発現していないことにも注意すべきである。注入に伴う反応を発現しなかった被験者は、高抗体価グループでは約 67%、中等度抗体価グループでは約 93%であった。

2.7.4.5.9.4　肝機能関連の安全性

肝機能関連の安全性を評価するために用いた解析方法並びに解析対象集団及び解析データセットの概要を表 2.7.4.5-38 に示した。

表 2.7.4.5-38　肝機能関連の安全性を評価するために用いた解析方法並びに解析データセット及び解析対象集団の概要

Analysis Type	Analysis Set/Population
Shift Table of Laboratory Analyte: ALT/AST	Dona-PC All Dona
Summary of Shifts in Laboratory Analytes: ALT/AST	Dona-PC All Dona
Treatment-emergent potentially drug-related hepatic disorders (SMQs)	Dona-PC All Dona
Potentially drug-related hepatic disorders that led to permanent study treatment discontinuation	Dona-PC All Dona
Plot of Maximum Total Bilirubin vs. Maximum ALT	Dona-PC All Dona
Plot of Maximum Total Bilirubin vs. Maximum AST	Dona-PC All Dona
Patient profiles	Integrated Safety Population

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; Dona = donanemab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PC = placebo controlled; SMQ = standardized MedDRA query; vs. = versus.

ベースライン後に肝機能検査値が上昇した被験者数及びその割合を投与群別に要約した。

- シフトテーブルには、ベースライン時の各カテゴリー（グループ 1、グループ 2、グループ 3、グループ 4、グループ 5、いずれかのグループに含まれる、欠測）及びベースライン後の各カテゴリー（グループ 1、グループ 2、グループ 3、グループ 4、グループ 5、いずれかのグループに含まれる、欠測）の被験者数及びその割合を示した。各カテゴリーの基準は以下のとおりであった。
  - グループ 1： ULN の 1 倍超から 3 倍未満
  - グループ 2：ULN の 3 倍以上から 5 倍未満
  - グループ 3：ULN の 5 倍以上から 10 倍未満
  - グループ 4：ULN の 10 倍以上から 20 倍未満
  - グループ 5：ULN の 20 倍以上
  - 正常範囲の値は no group に含めた。

安全性統合解析対象集団を用いて薬剤誘発性の重篤な肝毒性の評価のプロットを作成した。

- ベースライン後の最大総ビリルビン値に対するベースライン後の最大 ALT 値
- ベースライン後の最大総ビリルビン値に対するベースライン後の最大 AST 値

また、安全性統合解析対象集団は、人口動態、内訳、（該当する場合には）肝機能関連の安全性に関する CRF から収集された情報、治験薬の曝露量、有害事象、及び投与薬を含む被験者のプロファイルに使用され、以下のいずれかの基準を満たした被験者について、経時的な肝機能測定値やその他の情報を含んだ。

- ALT が ULN の 5 倍以上
- AST が ULN の 5 倍以上
- ALP が ULN の 3 倍以上
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上

被験者のプロファイルは AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Hepatic Safety Patient Profiles に示した。

ALT 及び AST のカテゴリーシフト

Dona-PC

カテゴリーシフトの解析の結果、ドナネマブ群とプラセボ群の間で、肝機能や肝損傷に関連する肝機能検査値に違いは認められなかった（表 2.7.4.5-39 及び表 2.7.4.5-40）。

ALT に関して、Dona-PC で ULN の 3 倍以上（グループ 2）又は 5 倍以上（グループ 3）への上昇が認められた被験者は、プラセボ群でそれぞれ 2 例（0.2%）及び 2 例（0.2%）であったのに対し、ドナネマブ群ではそれぞれ 3 例（0.3%）及び 0 例であった。

AST に関して、Dona-PC で ULN の 3 倍以上（グループ 2）又は 5 倍以上（グループ 3）への上昇が認められた被験者は、プラセボ群でそれぞれ 2 例（0.2%）及び 0 例であったのに対し、ドナネマブ群ではそれぞれ 1 例（0.1%）及び 1 例（0.1%）であった。

All Dona

カテゴリーシフトの解析の結果、肝機能や肝障害に関連する臨床検査値に違いは認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.127 及び Table R-ISS.6.128）。

All Dona では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者は、それぞれ 5 例（0.18%）及び 4 例（0.15%）であり、ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者は合計で 7 例（0.26%）であった。

表 2.7.4.5-39 ALT 及び AST のシフトテーブル（Dona-PC）

ALT

Treatment	Maximum Group Baseline	Maximum Group Post-Baseline: Missing n (%)	No Group n (%)	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	Group 3 n (%)	Group 4 n (%)	Group 5 n (%)	Any Group n (%)	Total n (%)
Placebo (N=999)	Missing	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
	No Group	19 (1.9)	911 (91.2)	36 (3.6)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	39 (3.9)	969 (97.0)
	Group 1	2 (0.2)	13 (1.3)	13 (1.3)	1 (0.1)	0	0	0	14 (1.4)	29 (2.9)
	Group 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Any Group	2 (0.2)	13 (1.3)	13 (1.3)	1 (0.1)	0	0	0	14 (1.4)	29 (2.9)
	Total	21 (2.1)	925 (92.6)	49 (4.9)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	53 (5.3)	999 (100.0)
LY3002813 (N=984)	Missing	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
	No Group	32 (3.3)	870 (88.4)	49 (5.0)	3 (0.3)	0	0	0	52 (5.3)	954 (97.0)
	Group 1	0	15 (1.5)	13 (1.3)	0	0	0	0	13 (1.3)	28 (2.8)
	Group 2	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
	Group 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Any Group	0	15 (1.5)	14 (1.4)	0	0	0	0	14 (1.4)	29 (2.9)
	Total	32 (3.3)	886 (90.0)	63 (6.4)	3 (0.3)	0	0	0	66 (6.7)	984 (100.0)

Abbreviation N=number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the category; Dona = donanemab; ULN = Upper limit of normal.
Note: ULN is based on performing labs.
Group 1: >1x to <3x ULN.
Group 2: =>3x to <5x ULN.
Group 3: =>5x to <10x ULN.
Group 4: =>10x to <20x ULN.
Group 5: =>20x ULN.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

Shift Table of Laboratory Analyte: ALT/AST
Treatment-Emergent Shifts of Changes [redacted]
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period) **PDPM**

AST

Treatment	Maximum Group Baseline	Maximum Group Post-Baseline: Missing n (%)	No Group n (%)	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	Group 3 n (%)	Group 4 n (%)	Group 5 n (%)	Any Group n (%)	Total n (%)
Placebo (N=999)	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No Group	19 (1.9)	903 (90.4)	39 (3.9)	1 (0.1)	0	0	0	40 (4.0)	962 (96.3)
	Group 1	2 (0.2)	15 (1.5)	17 (1.7)	1 (0.1)	0	0	0	18 (1.8)	35 (3.5)
	Group 2	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)
	Group 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Any Group	2 (0.2)	17 (1.7)	17 (1.7)	1 (0.1)	0	0	0	18 (1.8)	37 (3.7)
	Total	21 (2.1)	920 (92.1)	56 (5.6)	2 (0.2)	0	0	0	58 (5.8)	999 (100.0)
LY3002813 (N=984)	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No Group	31 (3.2)	879 (89.3)	43 (4.4)	1 (0.1)	0	0	0	44 (4.5)	954 (97.0)
	Group 1	0	10 (1.0)	19 (1.9)	0	1 (0.1)	0	0	20 (2.0)	30 (3.0)
	Group 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Group 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Any Group	0	10 (1.0)	19 (1.9)	0	1 (0.1)	0	0	20 (2.0)	30 (3.0)
	Total	31 (3.2)	889 (90.3)	62 (6.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	64 (6.5)	984 (100.0)

Abbreviation N=number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the category; Dona = donanemab; ULN = Upper limit of normal.
Note: ULN is based on performing labs.
Group 1: >1x to <3x ULN.
Group 2: =>3x to <5x ULN.
Group 3: =>5x to <10x ULN.
Group 4: =>10x to <20x ULN.
Group 5: =>20x ULN.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

表 2.7.4.5-40 ALT 及び AST の変化の概要（Dona-PC）

ALT

Analysis Category	Placebo (N=999) NAR	Placebo (N=999) n (%)	LY3002813 (N=984) NAR	LY3002813 (N=984) n (%)
Any Group Increase	977	40 (4.1)	951	52 (5.5)
Increase to Group >=1	950	39 (4.1)	922	52 (5.6)
Increase to Group >=2	977	4 (0.4)	950	3 (0.3)
Increase to Group >=3	977	2 (0.2)	951	0 (0.0)
Increase to Group >=4	977	0 (0.0)	951	0 (0.0)
Increase to Group >=5	977	0 (0.0)	951	0 (0.0)

Abbreviations: N=number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the category; Dona = donanemab; NAR = Number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; ULN = Upper limit of normal.
Note: Percentage is calculated as 100*n/NAR.
ULN is based on performing labs.
Group 1: >1x to <3x ULN.
Group 2: =>3x to <5x ULN.
Group 3: =>5x to <10x ULN.
Group 4: =>10x to <20x ULN.
Group 5: =>20x ULN.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

Summary of Shifts in Laboratory Analytes: ALT/AST
Treatment-Emergent Shifts of Changes [redacted]
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period) **PDPM**

AST

Analysis Category	Placebo (N=999) NAR	Placebo (N=999) n (%)	LY3002813 (N=984) NAR	LY3002813 (N=984) n (%)
Any Group Increase	978	41 (4.2)	953	45 (4.7)
Increase to Group >=1	943	40 (4.2)	923	44 (4.8)
Increase to Group >=2	976	2 (0.2)	953	2 (0.2)
Increase to Group >=3	978	0 (0.0)	953	1 (0.1)
Increase to Group >=4	978	0 (0.0)	953	0 (0.0)
Increase to Group >=5	978	0 (0.0)	953	0 (0.0)

Abbreviations: N=number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the category; Dona = donanemab; NAR = Number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; ULN = Upper limit of normal.
Note: Percentage is calculated as 100*n/NAR.
ULN is based on performing labs.
Group 1: >1x to <3x ULN.
Group 2: =>3x to <5x ULN.
Group 3: =>5x to <10x ULN.
Group 4: =>10x to <20x ULN.
Group 5: =>20x ULN.

Program location: [redacted]
Report location: [redacted]
Data location: [redacted]

SMQ を用いた治験薬投与下での薬物関連肝障害の可能性の検討

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、治験薬投与下に生じた薬物関連肝機能障害の可能性がある被験者の割合を要約した。

- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）の広域用語又は狭域用語
- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）の広域用語又は狭域用語
- 非感染性肝炎（SMQ）の広域用語又は狭域用語
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）の広域用語又は狭域用語
- 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）の狭域用語

MedDRA PT の発現割合に加え、いずれかの用語の事象を発現した被験者の割合を要約した。

Dona-PC

薬物関連肝障害の可能性がある、上記 SMQ の MedDRA PT の狭域用語を発現した被験者は、ドナネマブ群で 16 例（1.6%）、プラセボ群で 18 例（1.8%）であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.129）。報告された SMQ を以下に示した。

- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）：プラセボ群 3 例（0.3%）、ドナネマブ群 1 例（0.1%）
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）：プラセボ群 6 例（0.6%）、ドナネマブ群 4 例（0.4%）
- 非感染性肝炎（SMQ）：プラセボ群 0 例、ドナネマブ群 1 例（0.1%）
- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）：プラセボ群 14 例（1.4%）、ドナネマブ群 14 例（1.4%）

治験薬投与下に生じた薬物関連肝機能障害の可能性がある MedDRA PT の狭域又は広域用語を SMQ により要約すると、発現割合は以下のとおりであった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.129）。

- プラセボ群（20 例、2.0%）
- ドナネマブ群（20 例、2.0%）

All Dona

治験薬投与下に生じた薬物関連肝機能障害の可能性がある MedDRA PT の狭域又は広域用語を SMQ により要約すると、発現割合は 36 例（1.3%）であった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.130）。

MedDRA PT の狭域用語はこれらの被験者の 32 例（1.2%）に発現し、以下の事象が含まれた。

- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）：2 例（0.1%）
  - 高ビリルビン血症：2 例（0.1%）
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）：8 例（0.3%）
  - 脂肪肝：4 例（0.1%）
  - 肝損傷：2 例（0.1%）

・ 肝硬変：1 例（<0.1%）
・ 非アルコール性脂肪性肝炎：1 例（<0.1%）

- 非感染性肝炎（SMQ）：1 例（<0.1%）
  ・ 非アルコール性脂肪性肝炎：1 例（<0.1%）
- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）：26 例（1.0%）
  ・ γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加：7 例（0.3%）
  ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：5 例（0.2%）
  ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：5 例（0.2%）
  ・ 肝酵素上昇：4 例（0.1%）
  ・ 肝機能検査値上昇：4 例（0.1%）
  ・ 血中ビリルビン増加：3 例（0.1%）
  ・ 高ビリルビン血症：2 例（0.1%）
  ・ 肝機能異常：1 例（<0.1%）
  ・ 高トランスアミナーゼ血症：1 例（<0.1%）
  ・ トランスアミナーゼ上昇：1 例（<0.1%）

SMQ を用いた治験薬の投与中止に至った薬物関連肝障害の可能性の検討

薬剤関連肝障害の可能性がある事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象を上記と同様の SMQ を用いて評価した。

Dona-PC

ドナネマブ群で 1 例に治験薬の投与中止に至った肝機能障害（肝酵素上昇、[redacted]）が認められた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.131）。患者プロファイルは AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Hepatic Safety Patient Profiles に示した。

この被験者は 6[redacted] 歳の[redacted]で、スクリーニング時の ALT が ULN を少し超えており、ドナネマブの投与開始から 3 ヵ月後に ALT の ULN の 2.6 倍の上昇並びに AST 及び γ-GTP の ULN の 2 倍の上昇が認められた。肝酵素上昇の発現前の治験薬の最終投与（4 回目）は Day 92（5 回目の来院時）に行われた。Day 92 に、軽度の肝酵素上昇が認められた。Day 123 に、重篤な有害事象である中等度の膀胱出血が認められた。膀胱出血の発現前の治験薬の最終投与（5 回目の投与）は Day 113（6 回目の来院時）に行われた。Day 239（7 回目の来院時）に、被験者は重篤な有害事象である膀胱出血から回復し、同日、肝酵素上昇により治験薬の投与及び治験を中止した。γ-GTP は ULN 以下に戻ったが、ALT 及び AST は、肝機能事象の発現から 5 ヵ月後の治験薬の投与中止時まで ULN の約 2 倍の値のままであった。治験担当医師は、重篤な有害事象である膀胱出血は治験薬との関連なしと判断した。被験者の肝酵素上昇の転帰は未回復で、治験担当医師は、肝酵素上昇は治験薬との関連ありと判断した。

All Dona

Dona-PC で記載した 1 例を除き、治験薬の投与中止に至った肝機能障害は認められなかった（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.132）。

薬剤誘発性の重篤な肝毒性の評価

Dona-PC 及び All Dona でのベースライン後の最大 ALT 値に対するベースライン後の最大総ビリルビン値のプロットをそれぞれ図 2.7.4.5-5 及び図 2.7.4.5-6 に示した。

加えて、Dona-PC 及び All Dona でのベースライン後の最大 AST 値に対するベースライン後の最大総ビリルビン値のプロットをそれぞれ図 2.7.4.5-7 及び図 2.7.4.5-8 に示した。

合計で、ALT 及び／又は AST の最大値に対する最大総ビリルビン値が右下象限に位置していた（Temple's corollary）被験者はドナネマブ群で 6 例、右上象限（Hy's Law）に位置していた被験者は 1 例であった。

具体的には、ドナネマブ群の 3 例が、肝毒性の評価対象となる事象を検出するのに使用した以下の基準の一つに該当した。

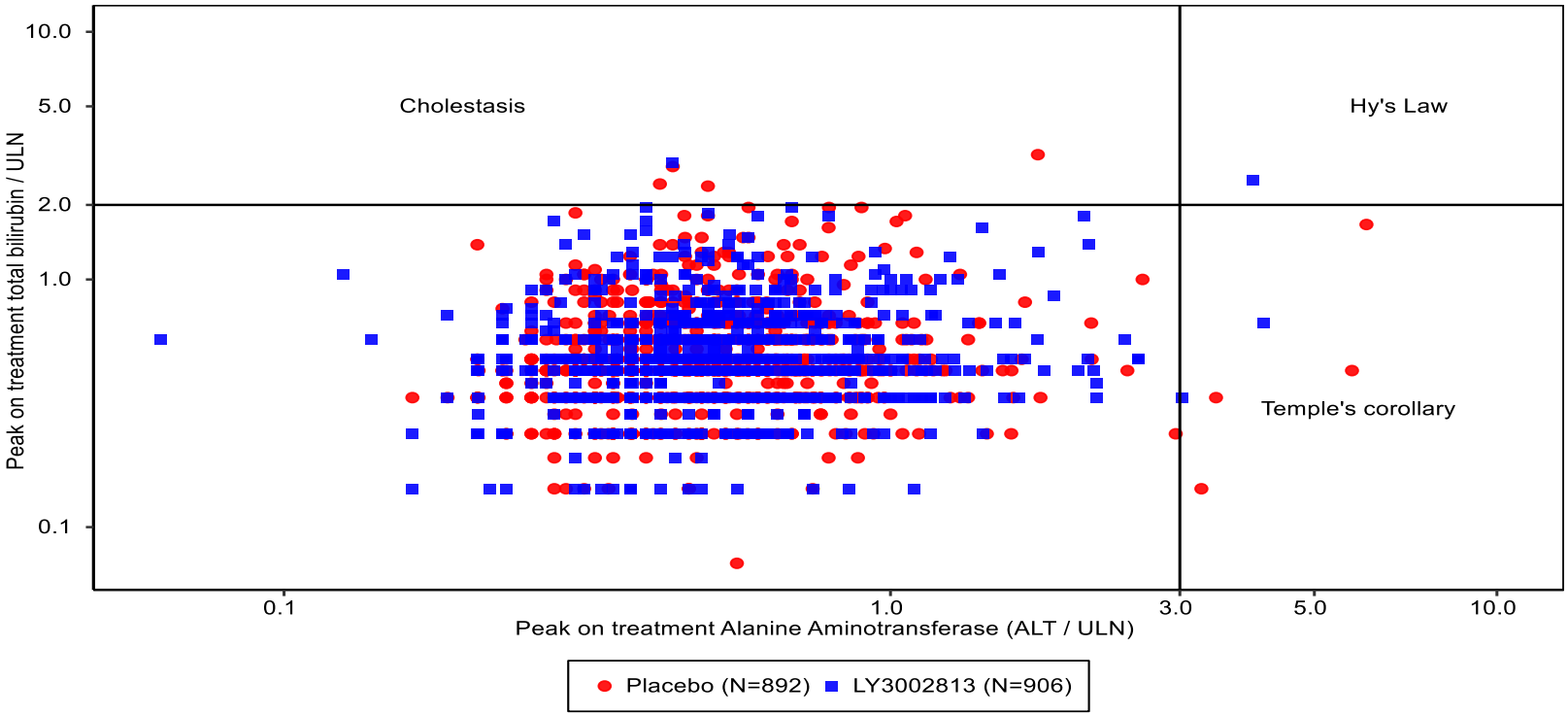
- **ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上**

[redacted]（ドナネマブ群）：被験者は 7[redacted] 歳の[redacted]で、胆石症及び胆嚢切除の既往歴並びに高血圧の合併症を有しており、スクリーニング時から γ-GTP の ULN の 3 倍超への上昇が認められた。投与 52 週時点（Day 371）では、ALT が ULN の 4 倍、AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2.5 倍、ALP が ULN の 2.2 倍、及び γ-GTP が ULN の 10 倍超に上昇した。これは治験薬の最終投与（軽度の ARIA により投与を中止したため、7 回目のドナネマブ投与時）から約 1 ヵ月後のことであった。他の症状や有害事象はいずれも認められなかった。本事象発現前の 6 ヵ月間に新たな治療は開始されなかった。投与 56 週時（Day 401）に、ALT、AST、及び総ビリルビンは ULN 未満で、ALP は ULN 未満へ低下し、投与 72 週時点（Day 511）に、γ-GTP は ULN の 5.2 倍になった。ドナネマブの投与は、7 回目の投与後からデータカットオフ時点まで再開されなかった。投与 52 週時の肝機能検査値の上昇の特定の原因は検出できなかったが、胆石症の既往、ベースライン時の γ-GTP の上昇、7 回目の投与後と遅めの発現であったこと、及び肝機能検査値の胆汁うっ滞の傾向から、薬剤の関連性は支持されなかった。

- **ALP が ULN の 3 倍以上**
  - [redacted]（ドナネマブ群）：被験者は 8[redacted] 歳の[redacted]で、既往歴[redacted]を有し、Day 1 のドナネマブ投与後まもなく、ALT が ULN の 3 倍超、ALP が ULN の 3 倍超、及び γ-GTP が ULN の 4 倍に上昇した。次の検査（Day 27）では、すべての値は基準値範囲内であった。
  - [redacted]：被験者は 8[redacted] 歳の[redacted]で、合併症として[redacted]を有していた。投与 47 週後に、ALP が ULN の 6 倍及び　GT　が ULN の 18 倍に上昇した。これは治験薬最終投与から約 22 週後のことであった。ALT 及び AST も ULN を超えていた。この臨床検査値の上昇は尿路感染時と同時に発現し、尿路感染のためセファレキシンが投与された。次週には、検査値は基準範囲に戻っていた。ドナネマブの投与は再開しなかった。

上記の 3 例に加え、ドナネマブ群及びプラセボ群で ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上に上昇した被験者のプロファイルを AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Hepatic Safety Patient Profiles に示した。ドナネマブを投与された被験者で、2 週間超にわたる ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上、ALT 又は AST が ULN の 8 倍以上、もしくは ALP が ULN の 2.5 倍以上及び総ビリルビン 2 倍以上上昇することはなかった。

Plot of Maximum Total Bilirubin vs. Maximum ALT
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)



Abbreviations: ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and ALT.
Placebo--AACG, AACI - Main PC; LY Treated--AACG, AACI - Main PC
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Hepatocellular Drug-induced Liver Injury Screening - Summary Table
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

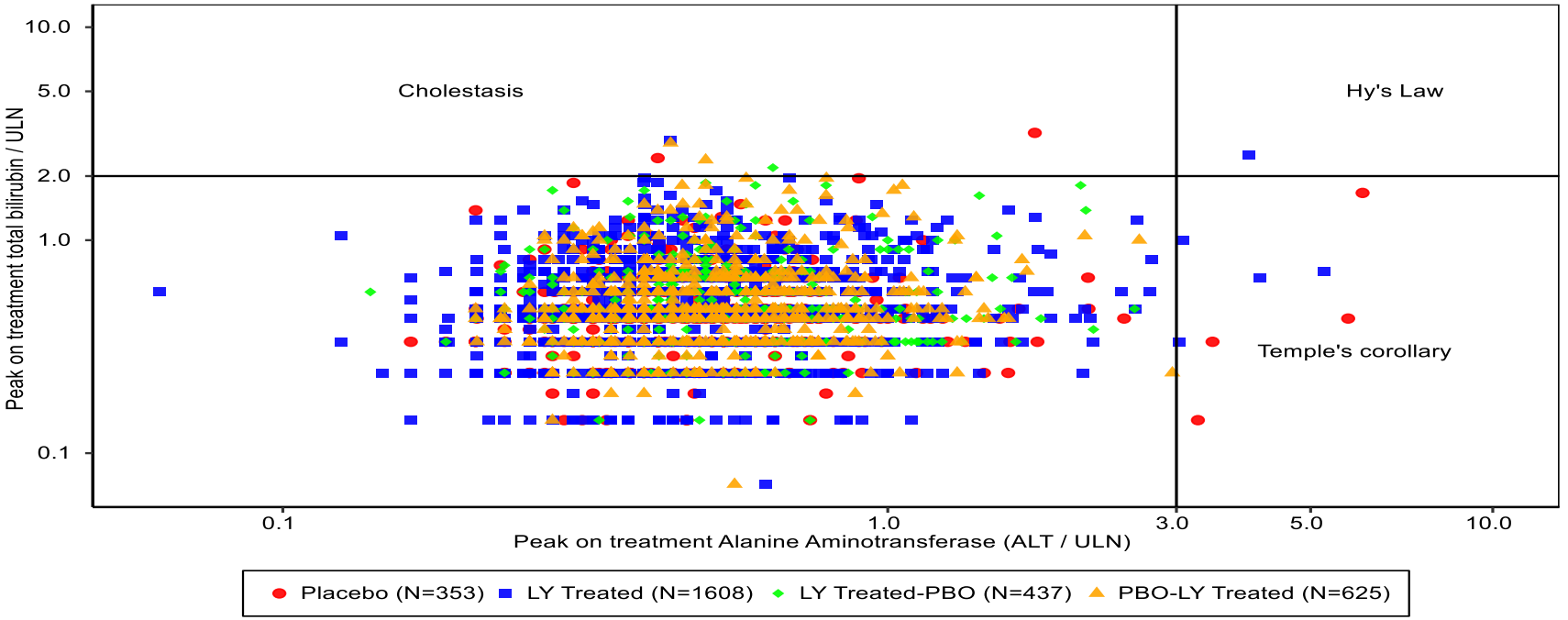
Page 2 of 2
[redacted]
PDPM

Quadrant	Placebo (N=892) n (%)	LY3002813 (N=906) n (%)
Potential Hy's law (right upper)	0	1 (0.11)
Cholestasis (left upper)	4 (0.45)	1 (0.11)
Temple's corollary (right lower)	4 (0.45)	2 (0.22)
Total	8 (0.90)	4 (0.44)

Abbreviations: N = number of participants with a postbaseline ALT and a postbaseline TBL; n = number of participants in the given quadrant.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

図 2.7.4.5-5　最大 ALT 値に対する最大総ビリルビン値のプロット（Dona-PC）

Plot of Maximum Total Bilirubin vs. Maximum ALT
Integrated Safety Population (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B)



Abbreviations: ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and ALT.
Placebo--AACG, AACI - Main PC; LY Treated--AACG, AACI - Main, AACN; LY Treated-PBO--AACG, AACI - Main PC, AACI LTE;
PBO-LY Treated--AACH, AACI LTE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

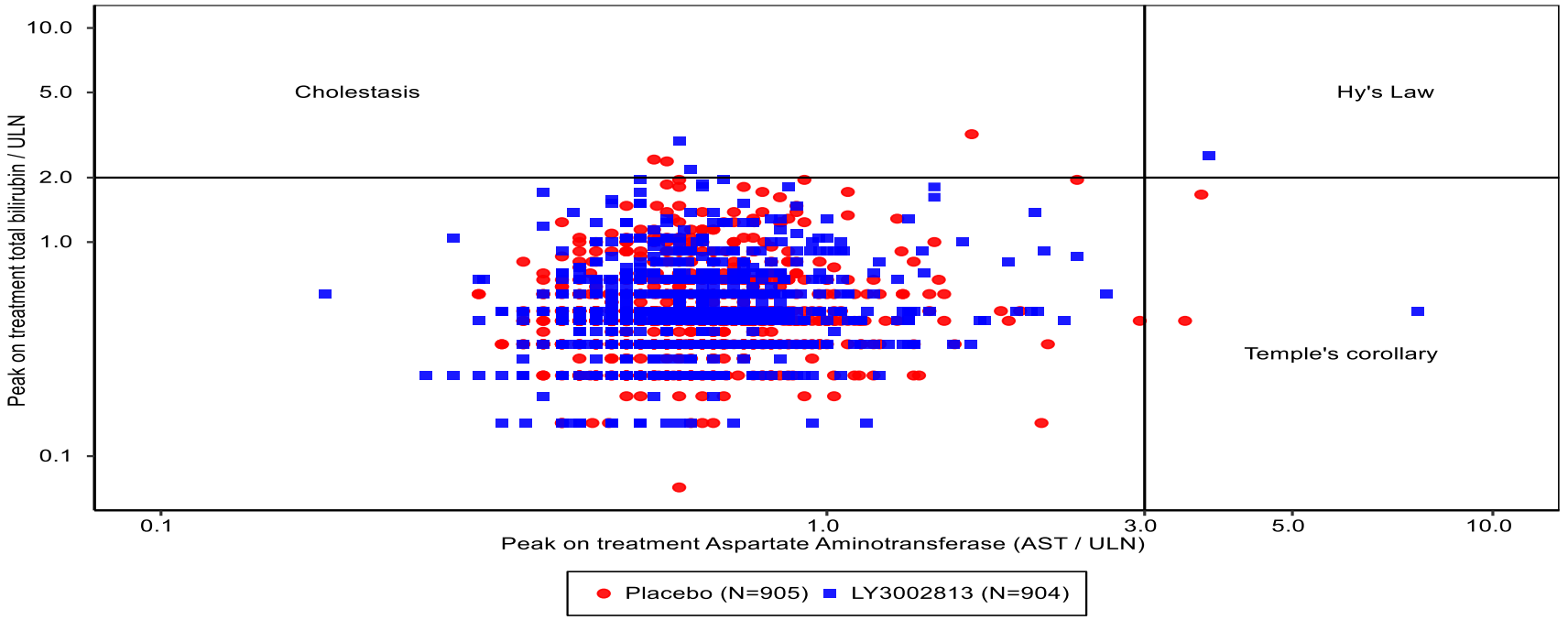
Hepatocellular Drug-induced Liver Injury Screening - Summary Table Page 2 of 2
Integrated Safety Population (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B) [redacted]
PDPM

Quadrant	Placebo (N=353) n (%)	LY Treated (N=1608) n (%)	LY Treated-PBO (N=437) n (%)	PBO-LY Treated (N=625) n (%)
Potential Hy's law (right upper)	0	1 (0.06)	0	0
Cholestasis (left upper)	2 (0.57)	1 (0.06)	1 (0.23)	2 (0.32)
Temple's corollary (right lower)	4 (1.13)	4 (0.25)	0	0
Total	6 (1.70)	6 (0.37)	1 (0.23)	2 (0.32)

Abbreviations: N = number of participants with a postbaseline ALT and a postbaseline TBL; n = number of participants in the given quadrant.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

図 2.7.4.5-6　最大 ALT 値に対する最大総ビリルビン値のプロット（All Dona）

Plot of Maximum Total Bilirubin vs. Maximum AST
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)



Abbreviations: ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and AST.
Placebo--AACG, AACI - Main PC; LY Treated--AACG, AACI - Main PC
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

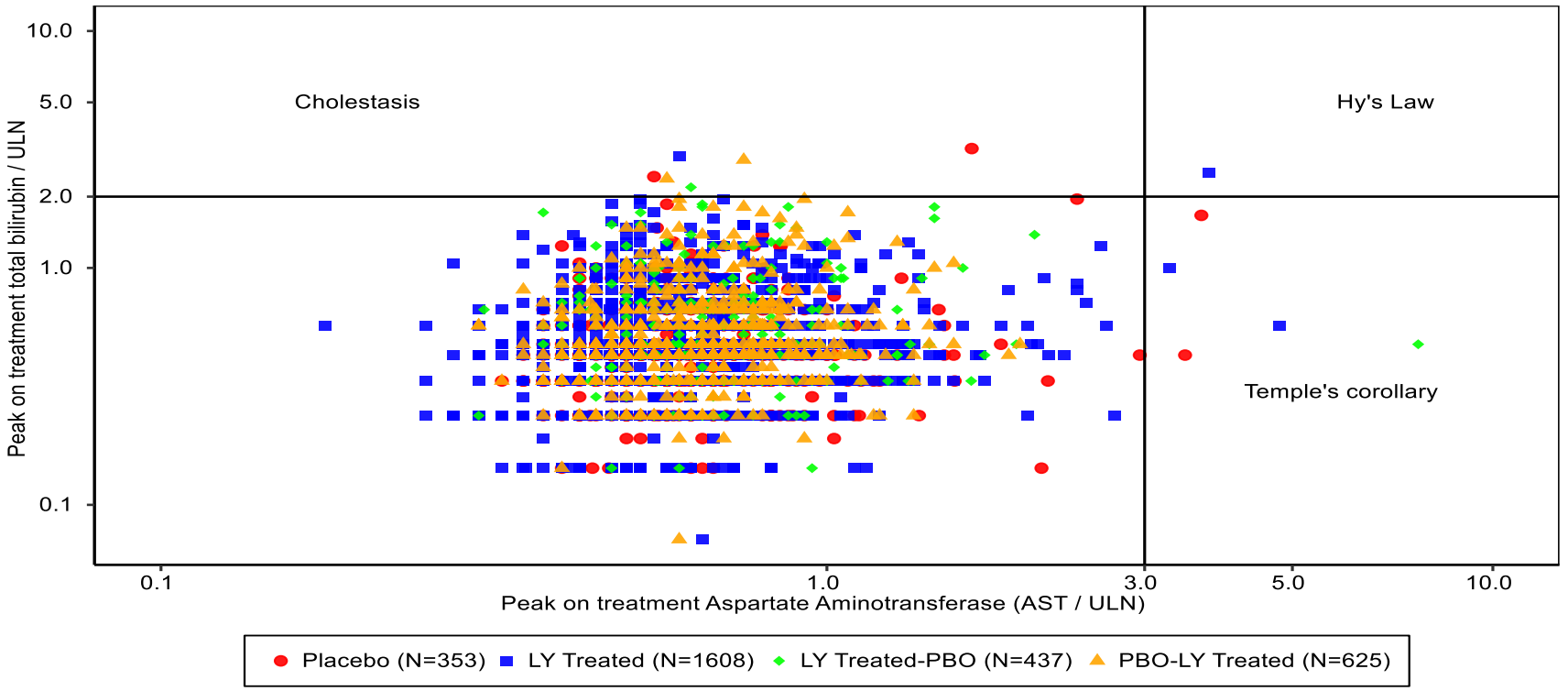
Hepatocellular Drug-induced Liver Injury Screening - Summary Table
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)
Page 2 of 2
[redacted]
PDPM

Quadrant	Placebo (N=905) n (%)	LY3002813 (N=904) n (%)
Potential Hy's law (right upper)	0	1 (0.11)
Cholestasis (left upper)	3 (0.33)	2 (0.22)
Temple's corollary (right lower)	2 (0.22)	1 (0.11)
Total	5 (0.55)	4 (0.44)

Abbreviations: N = number of participants with a postbaseline AST and a postbaseline TBL; n = number of participants in the given quadrant.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

図 2.7.4.5-7　最大 AST 値に対する最大総ビリルビン値のプロット（Dona-PC）

Plot of Maximum Total Bilirubin vs. Maximum AST
Integrated Safety Population (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B)
[redacted]
PDPM



Abbreviations: ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and AST.
Placebo--AACG, AACI - Main PC; LY Treated--AACG, AACI - Main, AACN; LY Treated-PBO--AACG, AACI - Main PC, AACI LTE;
PBO-LY Treated--AACH, AACI LTE.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Hepatocellular Drug-induced Liver Injury Screening - Summary Table Page 2 of 2
Integrated Safety Population (AACG, AACI Main, AACN - Dona Cohort, AACI - Safety Addendum, AACH Part B) [redacted]
PDPM

Quadrant	Placebo (N=353) n (%)	LY Treated (N=1608) n (%)	LY Treated-PBO (N=437) n (%)	PBO-LY Treated (N=625) n (%)
Potential Hy's law (right upper)	0	1 (0.06)	0	0
Cholestasis (left upper)	2 (0.57)	1 (0.06)	1 (0.23)	2 (0.32)
Temple's corollary (right lower)	2 (0.57)	2 (0.12)	1 (0.23)	0
Total	4 (1.13)	4 (0.25)	2 (0.46)	2 (0.32)

Abbreviations: N = number of participants with a postbaseline AST and a postbaseline TBL; n = number of participants in the given quadrant.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

図 2.7.4.5-8　最大 AST 値に対する最大総ビリルビン値のプロット（All Dona）

第 1 相試験の肝機能に関する安全性

AACC 試験及び AACD 試験で肝機能関連の臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.5.9.5 自殺念慮及び自殺関連行動

2.7.4.5.9.5.1 治験薬投与下での自殺念慮及び自殺関連行動

Dona-PC

治験薬投与中に、C-SSRS の自殺念慮の 5 つの項目（1～5）のいずれかに該当した被験者は、プラセボ群で 45 例（4.5%）だったのに対し、ドナネマブ群で 38 例（3.9%）であった（表 2.7.4.5-41）。ベースライン時又は治験薬投与中の自殺関連行動が認められた被験者は、プラセボ群で 2 例（0.2%）だったのに対し、ドナネマブ群では認められなかった。ベースライン時又は治験薬投与中の自殺の意思を伴わない自傷行為はいずれの投与群でも認められなかった。

Dona-PC の利用可能なデータに基づき、ドナネマブと自殺念慮及び自殺関連行動のリスク増大とは関連しないと予測された。

All Dona

All Dona では C-SSRS に基づく自殺念慮事象が 81 例（3.4%）、自殺関連行動事象（自殺の準備又は自殺行動、自殺の中止、及び死亡に至らない自殺企図）が 3 例（0.1%）に認められた（R-ISS［第 5.3.5.3.4 項］Table R-ISS.6.133）。

2.7.4.5.9.5.2 重篤な自殺念慮及び自殺関連行動

報告された重篤な有害事象として、自殺念慮及び自殺関連行動がドナネマブ群で 4 例及びプラセボ群で 2 例認められた。これらのうち、3 例（ドナネマブ群で 2 例、プラセボ群で 1 例）が死亡した。

重篤な有害事象である自殺既遂及び自殺企図

[redacted]（ドナネマブ群）：本被験者は 7[redacted] 歳の[redacted]であった。Day 31 に[redacted]て暴力行為がみられ、[redacted]同日（フロルベタピルの初回及び最終投与から 6 ヵ月 18 日、並びに非盲検下での治験薬の初回及び最終投与から 1 ヵ月）に中等度の自殺念慮を有する大うつ病のため入院となった。Day 36 に希死念慮を有するうつ病の重篤な有害事象が回復し、低自殺リスクとして退院となった。本被験者はうつ病の有害事象に対し、[redacted]による治療を受けた（いずれも Day 37 以降）。治験担当医師は、重篤な有害事象である希死念慮を有するうつ病と治験薬との因果関係はないと判断した。

[redacted]（ドナネマブ群）：被験者は 6[redacted] 歳の[redacted]で、[redacted]であり、Day 175 に自殺既遂をした。被験者は合併症として、[redacted]を有しており、重症度はいずれも軽度であった。重篤な有害事象である自殺既遂の前に、被験者は Day 158 から Day 167 の終わりまで中等度の有害事象である不安のエピソードを発現し、Day 169 から死亡に至るまで重度の妄想を発現した。併用薬には、[redacted]

[redacted]が含まれた。被験者は 2 回目及び 3 回目来院時に、C-SSRS の「非特異的な活動的自殺念慮」の項に肯定的な反応を示したが、4 回目及び 7 回目の来院時には示さなかった。治験担当医師は本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]（ドナネマブ群）：被験者は 7[redacted] 歳の[redacted]で、[redacted]であり、Day 314 に自殺既遂をした。被験者は合併症として Day -429 からうつ病を有しており、[redacted]による治療を受けていた。試験期間中に、被験者は C-SSRS の自殺念慮及び自殺関連行動に肯定的な反応はなかった。治験担当医師は本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]（ドナネマブ群）：被験者は 6[redacted] 歳の[redacted]で、[redacted]であった。重篤な有害事象である自殺企図の発現前の治験薬最終投与（7 回目の投与）は Day 175（8 回目の来院時）に行われた。Day 351 に、重篤な有害事象として重度の自殺企図が報告された。治験薬の投与変更は該当なし（投与中止基準に該当したことにより、本事象発現時に治験薬を投与されていなかったため）であった。同日（Day 351）、被験者は自殺企図から回復した。既往歴は不安であり、合併症として 20[redacted] 年からのうつ病が認められた。重要な有害事象として、Day 159 に軽度の故意の自傷行為、Day 167 から発現し治療として[redacted]を増量した中等度のうつ病の悪化が含まれた。被験者は 8 回目、10 回目、及び 12 回目来院時に C-SSRS の自殺念慮並びに 15 回目来院時に C-SSRS の自殺念慮及び自殺関連行動に肯定的な反応を示した。治験担当医師は本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]（プラセボ群）：被験者は 7[redacted] 歳の[redacted]で、[redacted]であり、Day 277 に[redacted]による自殺既遂をした。被験者は合併症として、20[redacted] 年から中等度のうつ病を有しており、Day -34 から死亡に至るまで[redacted]の投与を受けていた。試験期間中、被験者は C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動に肯定的な反応を示さなかった。治験担当医師は本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]（プラセボ群）：被験者は 6[redacted] 歳の[redacted]で、[redacted]であった。Day 383 に、重篤な有害事象として、重度の自殺企図が報告され、同日に回復した。被験者は一晩入院し、[redacted]の治療として[redacted]を投与され[redacted]が増量された。被験者の既往歴はうつ病であり、[redacted]による治療を受けていた。被験者は、5 回目の来院時（Day 85）に C-SSRS の自殺念慮及び 16 回目の来院時（Day 393）に C-SSRS の自殺念慮及び自殺関連行動に肯定的な反応を示した。治験担当医師は本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断した。

試験より得られたデータに基づき、ドナネマブは自殺念慮及び自殺関連行動のリスク増大には関連しないと予測された。これらの被験者の叙述の詳細は、AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives に示した。

表 2.7.4.5-41 C-SSRS を用いた自殺念慮、自殺関連行動、及び自殺の意思を伴わない自傷行為（Dona-PC）

Suicidal Ideation, Behavior, and Self-injurious Behavior without Suicidal Intent Using C-SSRS
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]
PDPM

Postbaseline Events	Placebo (N=990) n	(%)	LY3002813 (N=978) n	(%)	p-value Overall *d	Odds ratio*e (95% C.I.) LY3002813/ Placebo	Heterogeneity Pairwise*f Placebo vs. LY3002813
Suicidal Ideation (1-5)*a	45	(4.5)	38	(3.9)	0.469	0.85 (0.53, 1.35)	0.010
1) Wish to be dead	39	(3.9)	33	(3.4)			
2) Non-specific active suicidal thoughts	20	(2.0)	17	(1.7)			
3) Active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act	12	(1.2)	11	(1.1)			
4) Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan	5	(0.5)	0	(0.0)			
5) Active suicidal ideation with specific plan and intent	3	(0.3)	1	(0.1)			
Suicidal Behavior (6-10)*b	2	(0.2)	0	(0.0)	0.162	0 (0, 3.55)	-
6) Preparatory acts or behavior	0	(0.0)	0	(0.0)			
7) Aborted attempt	1	(0.1)	0	(0.0)			
8) Interrupted attempt	0	(0.0)	0	(0.0)			
9) Non fatal suicide attempt	2	(0.2)	0	(0.0)			
10) Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)			

Abbreviations: N = number of enrolled patients with at least one post baseline C-SSRS assessment; n = the number of patients who experience the event; OR = Mantel-Haenszel odds ratio; LY3002813 = donanemab; CI = confidence interval; - = not calculable.
*a - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the five suicidal ideation events.
*b - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the five suicidal behavior events.
*c - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the ten suicidal ideation or behavior events.
*d - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
*e - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. LY is numerator, placebo is denominator.
*f - Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test.

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

Suicidal Ideation, Behavior, and Self-injurious Behavior without Suicidal Intent Using C-SSRS
Placebo-Controlled Analysis Set (AACG, AACI Main PC Period)

[redacted]

PDPM

Postbaseline Events	Placebo (N=990) n	(%)	LY3002813 (N=978) n	(%)	p-value Overall *d	Odds ratio*e (95% C.I.) LY3002813/ Placebo	Heterogeneity Pairwise*f Placebo vs. LY3002813
Suicidal Ideation or Behavior (1-10)*c	45	(4.5)	38	(3.9)	0.469	0.85 (0.53, 1.35)	0.010
Self injurious behavior without suicidal intent	0	(0.0)	0	(0.0)			

Abbreviations: N = number of enrolled patients with at least one post baseline C-SSRS assessment; n = the number of patients who experience the event; OR = Mantel-Haenszel odds ratio; LY3002813 = donanemab; CI = confidence interval; - = not calculable.
*a - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the five suicidal ideation events.
*b - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the five suicidal behavior events.
*c - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the ten suicidal ideation or behavior events.
*d - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
*e - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. LY is numerator, placebo is denominator.
*f - Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test.

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

第 1 相試験における自殺念慮及び自殺行動

AACC 試験

C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行動は、ドナネマブ投与を受けた 1 例に認められた。当該被験者は自殺意思のない自傷行動を起こし、1 ヵ月後に試験を中止した。AACC 試験のデータに基づくと、ドナネマブと自殺念慮又は自殺行動の発現リスクの増加との間に関連はないものと考えられる。

AACD 試験

試験期間中に、すべての投与群で臨床的に意味のある C-SSRS の変化は認められなかった。AACD 試験のデータに基づくと、ドナネマブと自殺念慮及び自殺行動の発現リスクの増加との間に関連はないものと考えられる。

2.7.4.5.10　日本人集団の安全性

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

本項ではプラセボ対照安全性解析対象集団及び安全性統合解析対象集団に含まれる日本人被験者（以下、それぞれ Japanese-PC 及び All Japanese Dona）（表 2.7.4.5-42）の結果を主に示した。なお、AACC 試験及び AACD 試験の結果は第 2.7.4.5.10.6 項に示した。

表 2.7.4.5-42　安全性解析データセット（日本人集団）

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

略語： AACI＝I5T-MC-AACI、Dona＝ドナネマブ、PC＝プラセボ対照
a AACI 試験は AACI 試験（二重盲検投与期間）、AACI 試験（継続投与期間）及び AACI 試験補遺 9 を含む。

2.7.4.5.10.1　全体的な曝露状況

日本人集団のドナネマブの静脈内投与による曝露状況を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.8 に示した。

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

計 35 例がドナネマブの投与を 12 回以上受けた。

2.7.4.5.10.2　人口統計学的特性及びその他の特性

Japanese-PC

ベースライン時の人口統計学的特性は、プラセボ群及びドナネマブ群の間で均衡していた。女性が 63.6%であった。試験開始時の平均年齢は 73.49 歳（範囲：59～85 歳）であり、61.4%が APOE ε4 保有者であった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.5）。

All Japanese Dona

女性が 64.2%であった。試験開始時の平均年齢は 75.10 歳（範囲：59～87 歳）であり、59.7%が APOE ε4 保有者であった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.7）。

2.7.4.5.10.3　被験者の内訳

Japanese-PC の被験者の内訳を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.1 に示した。

試験の完了：ドナネマブが投与された被験者での試験の完了割合は 84.4%であった。

治験薬の投与中止：有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合及び数は、プラセボ群で 7.0%（3/43 例）、ドナネマブ群で 8.9%（4/45 例）であった。

試験の中止：有害事象により試験を中止した被験者の割合及び数は、プラセボ群で 7.0%（3/43 例）、ドナネマブ群で 2.2%（1/45 例）であった。

2.7.4.5.10.4　有害事象

2.7.4.5.10.4.1　有害事象の要約

Japanese-PC

Japanese-PC の有害事象の概要を表 2.7.4.5-43 に示した。

死亡例は認められなかった。

TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、ドナネマブ群で高かった。

表 2.7.4.5-43 有害事象の概要（Japanese-PC）

	Japanese Placebo-Controlled Analysis Sets	
Number of Participants[a]	**Placebo (N = 43)**	**Donanemab (N = 45)**
	n (%)	**n (%)**
Deaths[b]	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	8 (18.6)	7 (15.6)
Discontinuation from study due to AE	3 (7.0)	1 (2.2)
Discontinuation from study treatment due to AE	3 (7.0)	4 (8.9)
TEAEs	33 (76.7)	41 (91.1)

Abbreviations:N = number of participants in the analysis population; n = number of subjects with at least 1 adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Participants may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to adverse event.

Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.9

All Japanese Dona

All Japanese Dona での有害事象の概要を表 2.7.4.5-44 に示した。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は 17.2%であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.7%であった。TEAE の発現割合は 76.9%であった。

表 2.7.4.5-44 有害事象の概要（All Japanese Dona）

	All Japanese Donanemab Treated Analysis Set
Number of Participants[a]	**(N = 134) n (%)**
Deaths[b]	0 (0.0)
SAEs	23 (17.2)
Discontinuation from study due to AE	2 (1.5)
Discontinuation from study treatment due to AE	5 (3.7)
TEAEs	103 (76.9)

Abbreviations: n = number of subjects with at least 1 adverse event; N = number of participants in the analysis population; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Participants may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to adverse event.

Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.10

2.7.4.5.10.4.2 比較的よく見られる有害事象

Japanese-PC

ドナネマブ群で 5%以上の被験者に認められ、プラセボ群よりもドナネマブ群で発現割合が高かった TEAE を表 2.7.4.5-45 に示した。最も多く報告された SOC は「神経系障害」であり、いずれも ARIA 関連事象であった。

表 2.7.4.5-45 ドナネマブ群で 5%以上に発現し、プラセボ群よりドナネマブ群で多く発現した TEAE（Japanese-PC）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=43) n	(%)	LY3002813 (N=45) n	(%)
Subjects with >=1 TEAE	33	(76.7)	41	(91.1)
神経系障害	9	(20.9)	22	(48.9)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	3	(7.0)	12	(26.7)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1	(2.3)	10	(22.2)
感染症および寄生虫症	12	(27.9)	12	(26.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	2	(4.7)	6	(13.3)
上咽頭炎	1	(2.3)	3	(6.7)
傷害、中毒および処置合併症	11	(25.6)	11	(24.4)
注入に伴う反応	0		3	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害	4	(9.3)	14	(31.1)
関節痛	0		5	(11.1)
背部痛	1	(2.3)	3	(6.7)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 25.1
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.11

All Japanese Dona

ドナネマブ群で 5% 以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.4.5-46 に示した。All Japanese Dona で多く報告された TEAE は、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着、COVID-19、背部痛、挫傷、及び上咽頭炎であった。

表 2.7.4.5-46 ドナネマブ群で 5%以上の被験者に認められた TEAE（All Japanese Dona）

System Organ Class Preferred Term	LY3002813 (N=134) n	(%)
Subjects with >=1 TEAE	103	(76.9)
神経系障害	52	(38.8)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	25	(18.7)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	24	(17.9)
感染症および寄生虫症	32	(23.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	14	(10.4)
上咽頭炎	8	(6.0)
傷害、中毒および処置合併症	30	(22.4)
挫傷	8	(6.0)
筋骨格系および結合組織障害	27	(20.1)
背部痛	9	(6.7)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; LY3002813 = donanemab.
MedDRA Version 25.1
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.12

2.7.4.5.10.4.3 最悪重症度別で評価した有害事象

Japanese-PC

Japanese-PC で認められた大部分の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった（軽度：プラセボ群 46.5%、ドナネマブ群 57.8%、中等度：プラセボ群 14.0%、ドナネマブ群 26.7%）（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.13）。重度の TEAE はプラセボ群で 16.3%、ドナネマブ群で 6.7%に発現した（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.13）。

ドナネマブ群で発現した重度の TEAE（被験者数、発現割合）を以下に示した。

- 大腸ポリープ（1 例、2.2%）
- 慢性腎臓病（1 例、2.2%）
- 脊椎圧迫骨折（1 例、2.2%）

All Japanese Dona

All Japanese Dona で認められた大部分の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった（軽度：45.5%、中等度：23.9%）（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.14）。重度の TEAE は 7.5%に発現した（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.14）。

ドナネマブ群で発現した重度の TEAE（被験者数、発現割合）を以下に示した。

- アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（1 例、0.7%）
- 背部痛（1 例、0.7%）
- 挫傷（1 例、0.7%）
- 大腸ポリープ（1 例、0.7%）
- 脊椎圧迫骨折（1 例、0.7%）
- 神経精神症状（1 例、0.7%）
- 細菌性関節炎（1 例、0.7%）
- 慢性腎臓病（1 例、0.7%）
- 糖尿病性ケトーシス（1 例、0.7%）
- 膝蓋骨骨折（1 例、0.7%）
- 尺骨骨折（1 例、0.7%）

2.7.4.5.10.4.4 死亡

日本人集団で死亡例は認められなかった（表 2.7.4.5-44 及び第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.40）。

2.7.4.5.10.4.5 その他の重篤な有害事象

Japanese-PC

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-47 に示した。ドナネマブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-47　重篤な有害事象（Japanese-PC）

	Placebo (N=43)		LY3002813 (N=45)	
System Organ Class Preferred Term	n	(%)	n	(%)
Subjects >=1 SAE	8	(18.6)	7	(15.6)
傷害、中毒および処置合併症	2	(4.7)	3	(6.7)
大腿骨骨折	0		1	(2.2)
外傷性気胸	1	(2.3)	0	
肋骨骨折	0		1	(2.2)
脊椎圧迫骨折	0		1	(2.2)
手首関節骨折	1	(2.3)	0	
感染症および寄生虫症	1	(2.3)	1	(2.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	0		1	(2.2)
腎盂腎炎	1	(2.3)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(4.7)	0	
膀胱癌	1	(2.3)	0	
直腸癌	1	(2.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.3)	1	(2.2)
気胸	0		1	(2.2)
睡眠時無呼吸症候群	1	(2.3)	0	
心臓障害	1	(2.3)	0	
心房細動	1	(2.3)	0	
胃腸障害	0		1	(2.2)
大腸ポリープ	0		1	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.3)	0	
医療機器使用部位疼痛	1	(2.3)	0	
臨床検査	1	(2.3)	0	
心電図ＱＴ延長	1	(2.3)	0	
代謝および栄養障害	0		1	(2.2)
食欲減退	0		1	(2.2)
腎および尿路障害	0		1	(2.2)
慢性腎臓病	0		1	(2.2)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; SAE=Serious Adverse Event.
MedDRA Version 25.1
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.15

All Japanese Dona

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-48 に示した。ドナネマブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、大腸ポリープ（2 例、1.5%）及び結腸癌（2 例、1.5%）であった。

表 2.7.4.5-48　重篤な有害事象（All Japanese Dona）

	LY3002813 (N=134)	
System Organ Class Preferred Term	n	(%)
Subjects with >= 1 SAE	23	(17.2)
心臓障害	2	(1.5)
心房粗動	1	(0.7)
うっ血性心不全	1	(0.7)
胃腸障害	2	(1.5)
大腸ポリープ	2	(1.5)
免疫系障害	1	(0.7)
アナフィラキシー反応	1	(0.7)
感染症および寄生虫症	3	(2.2)

System Organ Class Preferred Term	LY3002813 (N=134) n	(%)
細菌性関節炎	1	(0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.7)
帯状疱疹	1	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	6	(4.5)
大腿骨骨折	1	(0.7)
上腕骨骨折	1	(0.7)
膝蓋骨骨折	1	(0.7)
肋骨骨折	1	(0.7)
脊椎圧迫骨折	1	(0.7)
尺骨骨折	1	(0.7)
代謝および栄養障害	2	(1.5)
食欲減退	1	(0.7)
糖尿病性ケトーシス	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.5)
背部痛	1	(0.7)
関節リウマチ	1	(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(3.0)
前立腺癌*a	1	(2.1)
結腸癌	2	(1.5)
膀胱癌	1	(0.7)
胃癌	1	(0.7)
精神障害	1	(0.7)
神経精神症状	1	(0.7)
腎および尿路障害	1	(0.7)
慢性腎臓病	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.5)
気縦隔症	1	(0.7)
気胸	1	(0.7)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one SAE; SAE = serious adverse event; LY3002813 = donanemab.
*a - Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=48(LY3002813)
MedDRA Version 25.1
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.16

2.7.4.5.10.4.6 その他の重要な有害事象

Japanese-PC

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.5-49 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 7.0%、ドナネマブ群で 8.9%であった。ドナネマブ群で認められた投与中止に至った有害事象は、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（2 例、4.4%）及び注入に伴う反応（2 例、4.4%）であった。

表 2.7.4.5-49 治験薬の投与中止に至った有害事象（Japanese-PC）

Preferred Term	Placebo (N=43) n	(%)	LY3002813 (N=45) n	(%)
Number of Subjects with Treatment Discontinuation due to AE	3	(7.0)	4	(8.9)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1	(2.3)	2	(4.4)
注入に伴う反応	0		2	(4.4)
心電図ＱＴ延長	1	(2.3)	0	
直腸癌	1	(2.3)	0	

Abbreviations: AE=adverse event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria.
MedDRA Version 25.1

Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.17

All Japanese Dona

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.5-50 に示した。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応（2 例、1.5%）及びアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（2 例、1.5%）であり、いずれも Japanese-PC で認められた事象であった。All Japanese Dona で新たに認められた事象はアナフィラキシー反応（1 例、0.7%）であった。

表 2.7.4.5-50 治験薬の投与中止に至った有害事象（All Japanese Dona）

	LY3002813 (N=134)	
System Organ Class Preferred Term	n	(%)
Subjects Discontinued Study Treatment due to AE	5	(3.7)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.5)
注入に伴う反応	2	(1.5)
神経系障害	2	(1.5)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	2	(1.5)
免疫系障害	1	(0.7)
アナフィラキシー反応	1	(0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in treatment arm who discontinue study treatment due to specified AE; LY3002813 = donanemab.
MedDRA Version 25.1
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.18

2.7.4.5.10.5 注目すべき有害事象

2.7.4.5.10.5.1 ARIA-E 関連事象

2.7.4.5.10.5.1.1 ARIA-E 関連事象の発現割合

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象全般の発現割合

Japanese-PC

安全性 MRI によって評価した ARIA-E 関連事象の発現割合は、あらゆる ARIA-E 関連事象（ARIA-H 関連事象の同時発現の有無を問わない）及び ARIA-E 関連事象単独発現のいずれも、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった（表 2.7.4.5-51）。症候性 ARIA-E 関連事象、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の同時発現の発現割合は、ドナネマブ群で高かった。重篤な ARIA-E 関連事象は認められなかった。

All Japanese Dona

All Japanese Dona での ARIA-E 関連事象の発現割合は、Japanese-PC のドナネマブ群で認められた発現割合と同程度であった。Japanese-PC と比較して、症候性の ARIA-E 関連事象増加は認められなかった。重篤な ARIA-E 関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-51 MRI に基づいた ARIA-E 関連事象の発現割合（Japanese-PC 及び All Japanese Dona）

	Japanese-PC N=88		All Japanese Dona N=134
	Placebo N=43	Donanemab N=45	
ARIA-E and/or ARIA-H	6 (14.0)	18 (40.0)	42 (31.3)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H	0 (0.0)	4 (8.9)	13 (9.7)
Serious ARIA (E or H)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ARIA-E	1 (2.3)	10 (22.2)	25 (18.7)
Symptomatic ARIA-E	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.7)
Isolated ARIA-E	1 (2.3)	2 (4.4)	8 (6.0)

Abbreviations: ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of subjects in the analysis population.
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.22 and Table APP.2.7.4.7.23

ARIA-E 関連事象が発現した被験者での画像所見に基づいた重症度

Japanese-PC

Japanese-PC で ARIA-E 関連事象が発現した被験者の画像所見に基づいた重症度の割合を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.22 に示した。

ARIA-E 関連事象が発現したドナネマブ群の 10 例での画像所見に基づいた重症度を以下に示した。

- 軽度（30.0%）
- 中等度（70.0%）
- 重度（0%）

All Japanese Dona

All Japanese Dona で ARIA-E 関連事象が発現した被験者の画像所見に基づいた重症度の各割合は、Japanese-PC のドナネマブ群と同程度であった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.23）。

ARIA-E 関連事象が発現した 25 例での画像所見に基づいた重症度を以下に示した。

- 軽度（36.0%）
- 中等度（64.0%）
- 重度（0%）

画像所見に基づいた重症度別の ARIA-E 関連事象の発現割合

Japanese-PC

画像所見に基づいた重症度別の ARIA-E 関連事象の発現割合を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.22 に示した。

ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の同時発現、症候性、及び単独発現 ARIA-E 関連事象が認められた被験者で最も割合の高かった重症度（軽度、中等度、重度）を以下に示した。

- 単独発現 ARIA-E 関連事象：いずれの投与群でも、単独発現 ARIA-E 関連事象が認められ

た被験者では中等度が最も多く、重度の事象は認められなかった。

- 症候性 ARIA-E 関連事象：ドナネマブ群の 1 例に中等度の症候性 ARIA-E 関連事象が認められ、軽度及び重度の事象は認められなかった。
- ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現：ドナネマブ群では、ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象を同時発現した被験者では、中等度が最も多かった。

All Japanese Dona

All Japanese Dona での画像所見に基づいた重症度別の ARIA-E 関連事象の発現割合を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.23 に示した。

ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象の同時発現、症候性、及び単独発現 ARIA-E 関連事象が認められた被験者で最も割合の高かった重症度（軽度、中等度、重度）を以下に示した。

- 単独発現 ARIA-E 関連事象：単独発現 ARIA-E 関連事象の画像所見に基づいた重症度は中等度が最も多く、大部分は軽度又は中等度であった。
- 症候性 ARIA-E 関連事象：1 例に中等度の症候性 ARIA-E 関連事象が認められ、軽度及び重度の事象は認められなかった。
- ARIA-E 関連事象と ARIA-H 関連事象の同時発現：画像所見に基づいた ARIA-E 関連事象の重症度は中等度が最も多かった。

2.7.4.5.10.5.1.2 ARIA-E 関連事象に関連した症状及び TEAE

Japanese-PC

認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状は、ドナネマブ群で中等度の錯乱状態が 1 例のみであった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.23 及び Table APP.2.7.4.7.24）。

All Japanese Dona

認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状は、Japanese-PC で認められた中等度の錯乱状態が 1 例のみであった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.25）。

2.7.4.5.10.5.1.3 ARIA-E 関連事象の治療に用いられた薬剤

抗血栓薬の投与を受けた被験者の割合

Japanese-PC

Japanese-PC で抗血栓薬を併用投与した被験者の割合を抗血栓薬の種類別に第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.35 に示した。プラセボ群では 9 例（20.9%）、ドナネマブ群では 3 例（6.7%）が抗血栓薬の併用投与を受けた。ドナネマブ群で最も使用された抗血栓薬は非アスピリン系抗血小板薬（3 例）であり、次いでアスピリン（1 例）であった。

All Japanese Dona

All Japanese Dona で抗血栓薬を併用投与した被験者の割合を抗血栓薬の種類別に第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.36 に示した。最も使用された抗血栓薬はアスピリン（12 例）及び非アスピリン系抗血小板薬（12 例）であり、次いで抗凝固薬（5 例）であった。

併用抗血栓薬の種類別の ARIA-E 関連事象の発現割合

Japanese-PC

ドナネマブ群及びプラセボ群の投与群ごとに比較したとき、ARIA-E 関連事象の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者で同程度であった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.35）。

- 1 回以上、抗血栓薬を使用
  - プラセボ群（0 例／9 例、0%）
  - ドナネマブ群（1 例／3 例、33.3%）
- ARIA-E 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用
  - プラセボ群（0 例／9 例、0%）
  - ドナネマブ群（1 例／3 例、33.3%）
- 抗血栓薬未使用
  - プラセボ群（1 例／34 例、2.9%）
  - ドナネマブ群（9 例／42 例、21.4%）

All Japanese Dona

抗血栓薬を併用したときの All Japanese Dona の結果は、Japanese-PC のドナネマブ群の結果と類似していた。

ARIA-E 関連事象の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者で同程度であった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.36）。

- 1 回以上、抗血栓薬を使用（16.0%）
- ARIA-E 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用（16.0%）
- 抗血栓薬未使用（19.3%）

2.7.4.5.10.5.1.4 ARIA-E 関連事象の発現時期及び回復

ARIA-E 関連事象の発現時期

時期別に初回の ARIA-E 関連事象を発現した被験者の累積被験者数及び割合を評価した。

Japanese-PC

ARIA-E を初回発現した被験者の割合について、時点別に累積した結果を以下に示した（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.26）。

- 投与 12 週時
  - プラセボ群（0 例／1 例、0%）
  - ドナネマブ群（8 例／10 例、80.0%）
- 投与 24 週時
  - プラセボ群（1 例／1 例、100.0%）
  - ドナネマブ群（9 例／10 例、90.0%）

- 投与 52 週時
  · プラセボ群（1 例／1 例、100.0%）
  · ドナネマブ群（10 例／10 例、100.0%）
- 投与 76 週時
  · プラセボ群（1 例／1 例、100.0%）
  · ドナネマブ群（10 例／10 例、100.0%）

All Japanese Dona

ARIA-E を初回発現した被験者の割合について、時点別に累積した結果を以下に示した（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.27）。

- 投与 12 週時：17 例／25 例、68.0%
- 投与 24 週時：19 例／25 例、76.0%
- 投与 52 週時：21 例／25 例、84.0%
- 投与 76 週時：23 例／25 例、92.0%

ARIA-E 関連事象の回復

Japanese-PC

安全性 MRI に基づいた ARIA-E 関連事象が回復した件数及び割合、並びに画像所見上の消失までの時間の中央値と範囲を以下に示した（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.28）。

プラセボ群 1 例（1 件、100.0%）：中央値 114.0 日（範囲：114～114 日）

ドナネマブ群 10 例（11 件、100.0%）：中央値 57.0 日（範囲：22～183 日）

All Japanese Dona

安全性 MRI に基づいた ARIA-E 関連事象が回復した件数は 23 例 28 件、及び割合は 93.3%であり、画像所見上の消失までの時間の中央値は 57.0 日（範囲：21～183 日）であった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.29）。

2.7.4.5.10.5.1.5　ARIA-E 関連事象の再発

ARIA-E 関連事象の複数エピソードの発現割合

Japanese-PC

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象を発現した被験者で、発現した ARIA-E 関連事象のエピソード数は、ドナネマブ群では 1 エピソード（9 例、20.0%）が大部分であり、続いて 2 エピソード（1 例、2.2%）が多かった。プラセボ群では 1 エピソード（1 例、2.3%）を超える被験者はいなかった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.30）。

All Japanese Dona

MRI に基づいた ARIA-E 関連事象を発現した被験者で、発現した ARIA-E 関連事象のエピソード数は、1 エピソード（18.7%）が大部分であり、続いて 2 エピソード（3.7%）が多かった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.31）。

2.7.4.5.10.5.2 ARIA-H 関連事象

2.7.4.5.10.5.2.1 ARIA-H 関連事象の発現割合

MRI に基づく ARIA-H 関連事象全体の発現割合

Japanese-PC

安全性 MRI で評価した ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群に比べてドナネマブ群で高かった（表 2.7.4.5-52）。安全性 MRI で評価した、微小出血及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症として報告された ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群に比べてドナネマブ群で高かった。脳出血は両投与群ともに認められなかった。

All Japanese Dona

安全性 MRI で評価した ARIA-H 関連事象を発現した例数及び発現割合を表 2.7.4.5-52 に示した。ARIA-H 関連事象全体、並びに ARIA-H 関連事象の微小出血及び ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の発現割合は Japanese-PC のドナネマブ群と同程度であった。

表 2.7.4.5-52 MRI に基づいた ARIA-H 関連事象及び脳出血の発現割合（Japanese-PC 及び All Japanese Dona）

	Japanese-PC N=88		All Japanese Dona N=134
	Placebo n=43	Donanemab n=45	All Dona
ARIA-E and/or ARIA-H	6 (14.0)	18 (40.0)	42 (31.3)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H[a]	0 (0.0)	4 (8.9)	13 (9.7)
Serious ARIA (-E or -H)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ARIA-H	5 (11.6)	16 (35.6)	34 (25.4)
Isolated ARIA-H	5 (11.6)	8 (17.8)	17 (12.7)
ARIA-H microhemorrhage	4 (9.3)	11 (24.4)	27 (20.1)
Isolated ARIA-H microhemorrhage	4 (9.3)	4 (8.9)	12 (9.0)
ARIA-H superficial siderosis	1 (2.3)	7 (15.6)	14 (10.4)
Isolated ARIA-H superficial	1 (2.3)	2 (4.4)	3 (2.2)
Macrohemorrhage[b]	0	0	0 (0.0%)
Isolated macrohemorrhage	0	0	0 (0.0%)
Serious macrohemorrhage	0	0	0 (0.0%)

Abbreviations: ARIA = amyloid-related imaging abnormality; ARIA-E = ARIA-edema/effusions; ARIA-H = ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition; Dona = donanemab; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects within each specific category; PC = placebo controlled.

[a] Concurrence is defined as ARIA-E and ARIA-H occurring on the same MRI.

[b] Macrohemorrhage is defined as >10 mm in diameter.

Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.22 and Table APP.2.7.4.7.23

2.7.4.5.10.5.2.2 ARIA-H 関連事象の重症度

画像所見に基づいた ARIA-H 関連事象の重症度

Japanese-PC

画像所見に基づいた重症度別の ARIA-H 関連事象の発現割合を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.22 に示す。

画像所見に基づいた ARIA-H 関連事象の重症度別の発現割合は、ドナネマブ群では軽度（22.2%）が最も多く、続いて重度（8.9%）であった。プラセボ群では軽度（11.6%）のみであり、中等度及び重度は認められなかった。

- 単独で発現した ARIA-H 関連事象の重症度別の発現割合は、プラセボ群（11.6%）及びドナネマブ群（13.3%）のいずれの投与群でも軽度が最も多かった。
- ARIA-H 関連事象の微小出血の重症度別の発現割合は、ドナネマブ群では軽度（17.8%）が最も多く、続いで重度（4.4%）であった。プラセボ群では軽度（9.3%）のみであった。
- ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の重症度別の発現割合は、プラセボ群では軽度（2.3%）のみであり、ドナネマブ群では軽度（8.9%）が最も多く、次いで重度（4.4%）であった。

All Japanese Dona

All Japanese Dona での画像所見に基づいた重症度別の ARIA-H 関連事象の発現率を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.23 に示す。

- ARIA-H 関連事象の重症度は軽度が最も多かった（16.4%）。
- ARIA-H 関連事象の微小出血の重症度は軽度が最も多かった（15.7%）。
- ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の重症度は軽度が最も多かった（5.2%）。

MRI に基づいた ARIA-H 関連事象の重症度の移行

ベースライン後の ARIA-H 関連事象の変化について、微小出血（4 個から 10 個まで）、治験薬投与下の脳表ヘモジデリン沈着症、及び治験薬投与下の脳出血のための来院時別に評価した。

Japanese-PC

Japanese-PC での ARIA-H 関連事象の重症度の移行の結果を表 2.7.4.5-53 に示した。Japanese-PC でベースライン後に ARIA-H 関連事象の重症度が最も悪いカテゴリーに移行した被験者の割合を以下に要約する。プラセボ群と比較してドナネマブ群では、ARIA-H 関連事象の微小出血及び ARIA-H 関連事象の脳表ヘモジデリン沈着症の重症度が悪いカテゴリーに移行する割合が高かった。

表 2.7.4.5-53 ベースライン後に ARIA-H 関連事象の重症度が最も悪いカテゴリーに移行した被験者の割合（Japanese-PC）

Postbaseline Maximum	Placebo	Dona
	n (%)	n (%)
No change from baseline	39 (90.7)	34 (75.6)
Shifts less than or equal to 4 microhemorrhages (mild)	4 (9.3)	8 (17.8)
Shifts 5 to 9 microhemorrhages (moderate)	0 (0.0)	1 (2.2)
Shifts greater than or equal to 10 microhemorrhages (severe)	0 (0.0)	2 (4.4)
TE superficial siderosis 1 new/worsening (mild)	1 (2.3)	4 (8.9)
TE superficial siderosis 2 new/worsening (moderate)	0 (0.0)	1 (2.2)
TE superficial siderosis greater than or equal to 3 new/worsening (severe)	0 (0.0)	2 (4.4)
TE macrohemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: Dona = donanemab; n = number of subjects who met the categorical criterion; TE = treatment emergent.
Source: Section 2.7.4.7 Table APP.2.7.4.7.32

2.7.4.5.10.5.2.3 症候性 ARIA-H 関連事象

症候性 ARIA-H 関連事象

症候性 ARIA-H 関連事象は All Japanese Dona の 1.5%（2 例、いずれも症候性 ARIA-H）で報告された。

出血性中枢神経系血管障害（SMQ）

出血性中枢神経系血管障害 SMQ は Japanese-PC 及び All Japanese Dona では認められなかった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.33 及び Table APP.2.7.4.7.34）。

2.7.4.5.10.5.2.4 ARIA-H 関連事象の治療に用いられた薬剤

併用抗血栓薬の種類別の ARIA-H 関連事象の発現割合

Japanese-PC

抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者での ARIA-H 関連事象の発現割合は以下のとおりであった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.35）。

- ARIA-H 関連事象
  - 1 回以上、抗血栓薬を使用
    - プラセボ群（1 例／9 例、11.1%）
    - ドナネマブ群（0 例／3 例、0%）
  - ARIA-H 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用
    - プラセボ群（1 例／9 例、11.1%）
    - ドナネマブ群（0 例／3 例、0%）
  - 抗血栓薬未使用
    - プラセボ群（4 例／34 例、11.8%）
    - ドナネマブ群（16 例／42 例、38.1%）

All Japanese Dona

抗血栓薬の投与を受けた被験者（時期不問、又は事象発現の 30 日以内）と抗血栓薬の投与を受けていない被験者での ARIA-H 関連事象の発現割合は以下のとおりであった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.36）。

- ARIA-H 関連事象
  - 1 回以上、抗血栓薬を使用（2 例／25 例、8.0%）
  - ARIA-H 関連事象発現前の 30 日以内に抗血栓薬を使用（2 例／25 例、8.0%）
  - 抗血栓薬未使用（32 例／109 例、29.4%）

2.7.4.5.10.5.2.5 ARIA-H 関連事象の再発

Japanese-PC

ARIA-H 関連事象の発現は 1 エピソードが最も多く、2 エピソードはプラセボ群で 2 例、ドナネマブ群で 6 例であった。最大は 5 エピソードであり、ドナネマブ群の 1 例で認められた。プラセボ群では 2 エピソードを超える被験者はいなかった（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.37）。

All Japanese Dona

ARIA-H 関連事象の発現は 1 エピソードが 34 例であり、2 エピソードは 13 例であった。最大は 5 エピソードであり、1 例で認められた（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.38）。

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

Japanese-PC

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象は、プラセボ群では認められず、ドナネマブ群（5 例、11.1%）では以下の事象が認められた（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.41）。

- 注入に伴う反応（3 例、6.7%）
- 過敏症（1 例、2.2%）
- 蕁麻疹（1 例、2.2%）

これらの SMQ 検索に基づく非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の要約を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.43 に示した。

All Japanese Dona

アナフィラキシー反応（SMQ）、過敏症（SMQ）、血管浮腫（SMQ）の 3 つの SMQ（狭域用語）検索に基づくと、即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象として、以下の事象が認められた（第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.42）。

- 注入に伴う反応（3 例、2.2%）
- アナフィラキシー反応（2 例、1.5%）
- 蕁麻疹（2 例、1.5%）

- 過敏症（1 例、0.7%）

これらの SMQ 検索に基づく非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の要約を第 2.7.4.7 項 Table APP.2.7.4.7.44 に示した。

2.7.4.5.10.6　第 1 相試験の日本人被験者の安全性

2.7.4.5.10.6.1　AACC 試験

2.7.4.5.10.6.1.1　有害事象

AACC 試験では死亡例はなかった。

日本人被験者では重篤な有害事象として尿路感染［ドナネマブ 0.3 mg/kg 反復投与］のみが認められ、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Section 8.1、Section 11.1）。

日本人被験者では 1 例が注入に伴う反応により試験を中止した。

日本人被験者では、ドナネマブの投与を受けた被験者で治験薬との因果関係を問わない TEAE がプラセボ群で 4 例 14 件、ドナネマブ群で 8 例 21 件に認められた。2 件以上認められた TEAE はプラセボ群では上気道の炎症で、ドナネマブ群では注入に伴う反応のみであった。注入に伴う反応は 3 例に 10 件認められた（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Table AACC.11.3、Section 11.2.2）。

2.7.4.5.10.6.1.2　注目すべき有害事象

2.7.4.5.10.6.1.2.1　アミロイド関連画像異常

ARIA-E 関連事象

試験期間中に ARIA-E 関連事象は認められなかった。

ARIA-H 関連事象

MRI 検査により、無症候性の ARIA-H 関連事象が 1 例（ドナネマブ 3 mg/kg）に認められ、その 1 ヵ月後まで変化は認められなかった。本事象の詳細な叙述を AACC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Section 8.4.4 に示した。

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

ドナネマブの投与を受けた 3 例に注入に伴う反応が認められ、その重症度は軽度又は中等度であった（AACC 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.1 項］Table AACC.8.2、詳細な叙述は Section 11.1）。注入に伴う反応は、ドナネマブ 0.3 mg/kg の投与を受けた被験者で 1 例及びドナネマブ 3 mg/kg の投与を受けた被験者で 2 例に認められた。

注入に伴う反応は投与中又は投与完了後 30 分以内に発現し、4 分から 8 時間にわたって持続した。

2.7.4.5.10.6.2 AACD 試験

2.7.4.5.10.6.2.1 有害事象

日本人被験者の死亡は報告されなかった。

日本人被験者に重篤な有害事象が 2 例 3 件に認められた。重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与：怒り
- ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに投与：尿路感染、活動性低下

日本人被験者で試験中止例は認められなかった。

因果関係を問わない TEAE はパート A でプラセボ群 1 例 1 件、ドナネマブ群で 4 例 5 件、パート B でプラセボ群 0 例、ドナネマブ群で 3 例 6 件、パート C でプラセボ群 1 例 1 件、ドナネマブ群で 5 例 17 件に発現した（Table AACD.8.2.）。パート A（単回投与コホート）、パート B（2 週ごとの反復投与コホート）、及びパート C（4 週ごとの反復投与コホート）で認められた TEAE は、大部分が軽度又は中等度であった（AACD 試験治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項］Table AACD.8.10）。

パート A で認められた 2 例以上に認められた TEAE は血管原性脳浮腫（2 例、ドナネマブ 40 mg/kg を単回静脈内投与）であった。

パート B で 2 例以上に認められた TEAE はなかった。

パート C で 2 例以上に認められた TEAE は怒り（2 例、ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに 24 週間反復静脈内投与）であった。

注入に伴う反応は日本人被験者では認められなかった。

2.7.4.5.10.6.2.2 注目すべき有害事象

2.7.4.5.10.6.2.2.1 アミロイド関連画像異常

ARIA-E 関連事象

ARIA-E 関連事象を発現した 5 例は、すべて治験実施計画書に従い治験薬の投与を中止した。このうち 2 例はドナネマブの単回投与を受けていた。症候性の ARIA-E 関連事象を発現した被験者は認められなかった。

単回投与コホート：

- Day 29 の MRI 検査結果により、40 mg/kg を投与された被験者の 2 例で認められた。

反復投与コホート：

- Day 85 の MRI 検査結果により、ARIA-E 関連事象はドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与された被験者の 2 例に認められた。
- Day 29 又は Day 84 の MRI 検査結果により、ARIA-E 関連事象はドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与された被験者の 1 例に認められた。

上記 5 例に発現した ARIA-E 関連事象はすべて回復した。

ARIA-H 関連事象

上記の ARIA-E 関連事象を発現した被験者のうち 1 例（ドナネマブ 10 mg/kg 2 週ごと投与）で併発する微小出血が増加した。本被験者は治験実施計画書の ARIA-H 関連事象による中止基準により治験薬の投与を中止した。

脳表ヘモジデリン沈着症は認められなかった。

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

日本人被験者に過敏症の可能性が考えられる事象は認められなかった。

2.7.4.5.11 AACG 試験のドナネマブ併用投与群での安全性

AACG 試験は、治験実施計画書（c）まではドナネマブ単独投与群、ドナネマブ併用投与群（ドナネマブ＋経口 β セクレターゼ阻害薬）（n=15）、及びプラセボ群の 3 群間比較試験としてデザインされた。試験開始後、経口 β セクレターゼ阻害薬の第 2 相試験（I7X-MC-LLCF 試験）で無益性が認められたため、経口 β セクレターゼ阻害薬の臨床開発は中止された。治験実施計画書（d）への改訂により、ドナネマブ併用投与群への組入れを中止した。ドナネマブ併用群の被験者は盲検性を維持し、併用薬の経口 β セクレターゼ阻害薬を投与せずにドナネマブを投与することにより試験を継続できた。

合計で、ドナネマブ併用投与群の 15 例中 15 例（100%）が 1 回以上ドナネマブの投与を受けた（AACG 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.1 項］Table AACG.8.9）。部分的又は完全にドナネマブ併用投与群で受けたドナネマブの平均投与回数は 16.3 回であった。ドナネマブ併用投与群の被験者別のドナネマブ及び経口 β セクレターゼ阻害薬の投与に関する概要を AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table AACG.4.6 に示した。

ドナネマブ併用投与群の安全性解析対象集団の TEAE の発現状況は以下のとおりであった。

- 15 例のすべての被験者が TEAE を発現した。
- 治験薬と関連ありと判断された TEAE を発現したのは 6 例（40.0%）であった。

試験期間中、ドナネマブ併用投与群で死亡は報告されなかった。重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 3 例（20.0%）で、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者はいずれも 2 例（13.3%）であった。注目すべき有害事象に関連する重篤な有害事象として、くも膜下出血（被験者番号：[redacted]）並びに呼吸困難（被験者番号：[redacted]）が 2 例に発現した。注目すべき有害事象を発現した被験者の叙述の詳細は AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Patient Narratives に示した。

ドナネマブ併用投与群の安全性に関するデータの表は、AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 5.2.3.4 に示した。

2.7.4.5.12 全体的な安全性の概要と結論

プラセボ対照期間の 1 件以上の死亡、その他の重篤な有害事象、及び TEAE 全体の発現割合はプラセボ群とドナネマブ群の間で大きな違いはなかった。一方、中止の割合はドナネマブ群で高かった。

ドナネマブ群で死亡の割合が数値上高かった。これらの死亡には、重篤な有害事象である ARIA 関連事象を発現後に死亡した 3 例が含まれた。これらの事象から、死亡原因は 1 例は ARIA-E 関連事象、1 例は ARIA-H 関連事象、1 例は死亡であった。これら 3 例の死亡例以外に、治験担当医師は、1 例の視床出血による死亡をドナネマブと関連ありと判断し、同様に、プラセボ群での動脈硬化症に起因する死亡を治験薬と関連ありと判断した。これらの事象以外は、治験担当医師の判断及びすべてのデータの評価に基づき、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はドナネマブ群で高かった。治験薬の投与中止及び／又は試験中止の原因となった主な事象は過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象、ARIA-E 関連事象、及び ARIA-H 関連事象であった。

試験実施の時期に基づくと、COVID-19 は最も多く報告された有害事象であったが、ドナネマブ群で多く報告された有害事象は、主にアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着、注入に伴う反応、悪心、及び嘔吐であった。

ARIA 関連事象は AD の自然経過の中で起こりうる事象であるが、抗アミロイド抗体療法により、ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象両方のリスクが上昇することが知られている。ほとんどの ARIA 関連事象はドナネマブの投与開始から投与 24 週時までに検出され、9 週以内に回復（ARIA-E 関連事象）した。ARIA-E 関連事象の多くは投与 12 週時までに検出され、ARIA-H 関連事象はしばしば ARIA-E 関連事象に併発するが、ARIA-H 関連事象のほとんどは投与 24 週時までに検出された。

ほとんどの ARIA-E 関連事象及び ARIA-H 関連事象は無症候性であった。症候性 ARIA-E 関連事象は、Dona-PC のドナネマブ群で 5.8%に認められ、その症状には頭痛、錯乱、悪心、嘔吐、めまい、痙攣発作、及び意識変容が含まれた。Dona-PC のドナネマブ群では、重篤な有害事象として報告された ARIA-E 関連事象（1.5%）及び ARIA-H 関連事象（0.4%）の発現割合は低かった。重篤な ARIA 関連事象が認められ、死亡した被験者は Dona-PC のドナネマブ群で 0.3%、All Dona で 0.11%であった。

ARIA 関連事象の発現割合の増加に関連することが知られているベースライン時のリスクファクターには、APOE ε4 保有状態が含まれた。APOE ε4 ホモ接合体保有者は APOE ε4 ヘテロ接合体保有者及び非保有者よりも ARIA 関連事象の発現割合が高い。ドナネマブの曝露並びにベースライン時の MRI 所見で微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が認められた場合、記述的分析及び PK/PD 解析では、ARIA 関連事象の発現割合が高くなった。追加のリスクファクターの事後解析により、ベースライン時の微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、及び白質病変は全体の ARIA-E 関連事象、症候性 ARIA-E 関連事象、及び全体の ARIA-H 関連事象と関連していた。

注入に伴う反応は Dona-PC のドナネマブ群の 8.5%に認められた。ほとんどの注入に伴う反応は軽度又は中等度で、重篤な注入に伴う反応が合計で 3 例（0.3%）及び重篤な輸注関連過敏反応が 1 例（0.1%）に認められた。アナフィラキシー反応の発現は稀（0.3%）であった。注入に伴う反応、アナフィラキシー反応、及び過敏症事象による死亡例はなく、これらの事象を発現したすべての被験者の転帰は回復であった。ほとんどの過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象はドナネマブの 4 回目の投与までに初回発現し、個々の事象はほとんどが治験薬投与中又は投与後 30 分以内に発現した。非即時型の過敏症、アナフィラキシー反応、及

び注入に伴う反応に関連する事象の発現割合はドナネマブ群とプラセボ群の間で類似しており、ドナネマブ群で特定の事象の発現割合が増加した傾向は認められなかった。

免疫原性の評価に基づき、ドナネマブ群で ADA が認められた被験者は 88.1%で、ADA 陽性の全員が中和抗体も陽性であった。発現割合が高いことから、注入に伴う反応及び即時型の過敏症が認められたすべての被験者は ADA 陽性であり、ほとんどが高抗体価グループ又は中等度抗体価グループに分類されていた。これらの発現割合にかかわらず、高抗体価グループ及び中等度抗体価グループのほとんどの被験者（67%及び 93%）は注入に伴う反応を発現しなかった。ADA が陽性であることと観察された注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応との間に因果関係は示されなかった。

2.7.4.6　　市販後データ

ドナネマブはいずれの国でも承認されていない。したがって、本承認申請時点でドナネマブの市販後データは得られていない。

【参考文献】

Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatol (Oxford)*. 2014;53(8):1377-1385.

Bracoud L, Fiebach JB, Purcell DD, et al. Validation of a simple severity scale for assessing ARIA-E [poster]. *Alzheimers Dement.* 2017;13(7): P253-P254. Poster 01-047.

Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4):367-385.

ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

なし

(2)　2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4)　2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5)　2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照

ケサンラ点滴静注液 350 mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.2　I5T-MC-AACC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項） 6
2.7.6.2.1　試験計画 6
2.7.6.2.2　試験成績 10
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 10
2.7.6.2.2.2　安全性 11
2.7.6.2.2.3　薬物動態 12
2.7.6.2.2.4　薬力学 12
2.7.6.2.3　結論 13
2.7.6.3　I5T-MC-AACD 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項） 26
2.7.6.3.1　試験計画 26
2.7.6.3.2　試験成績 30
2.7.6.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 30
2.7.6.3.2.2　薬力学 31
2.7.6.3.2.3　安全性 34
2.7.6.3.2.4　薬物動態 35
2.7.6.3.2.5　免疫原性 35
2.7.6.3.3　結論 36
2.7.6.4　I5T-MC-AACG 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 57
2.7.6.4.1　試験計画 57
2.7.6.4.2　試験成績 61
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 61
2.7.6.4.2.2　被験者背景 61
2.7.6.4.2.3　有効性 61
2.7.6.4.2.3.1　主要評価項目 61
2.7.6.4.2.3.2　副次評価項目 64
2.7.6.4.2.4　安全性 64
2.7.6.4.2.5　薬物動態 66
2.7.6.4.2.6　免疫原性 66
2.7.6.4.3　結論 66
2.7.6.5　I5T-MC-AACI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 93
2.7.6.5.1　試験計画 93
2.7.6.5.2　試験成績（AACI 試験） 100
2.7.6.5.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 100
2.7.6.5.2.2　被験者背景 100
2.7.6.5.2.3　有効性 100
2.7.6.5.2.3.1　主要評価項目 100
2.7.6.5.2.3.2　主な副次評価項目 102
2.7.6.5.2.4　安全性 104
2.7.6.5.2.5　COVID-19 の影響 105
2.7.6.5.2.6　薬物動態 106
2.7.6.5.2.7　免疫原性 106
2.7.6.5.2.8　結論 106
2.7.6.5.3　試験成績（AACI 試験補遺 9） 108
2.7.6.5.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団 108
2.7.6.5.3.2　被験者背景 108
2.7.6.5.3.3　安全性 108
2.7.6.5.3.4　薬物動態 109

2.7.6.5.3.5 結論 109
2.7.6.6 I5T-MC-AACN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 203
2.7.6.6.1 試験計画 203
2.7.6.6.2 試験成績 206
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 206
2.7.6.6.2.2 被験者背景 207
2.7.6.6.2.3 有効性 207
2.7.6.6.2.3.1 主要評価項目 207
2.7.6.6.2.3.2 主な副次評価項目 208
2.7.6.6.2.3.3 その他の評価項目 208
2.7.6.6.2.3.4 ベースライン時の PET 検査により測定したタウ蓄積量に基づく部分集団解析 209
2.7.6.6.2.4 安全性 210
2.7.6.6.3 結論 210

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

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

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

試験の種類（評価・参考資料）	治験実施計画書番号 実施国 [a]	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者又は組入れ基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
	継続投与期間 国際共同試験 米国、カナダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国、日本		を評価すること 認知機能及び日常生活機能の臨床評価項目を指標として、沈着したアミロイドプラークの除去による AD 進行の抑制を評価すること <u>継続投与期間</u> ドナネマブの長期の有効性及び安全性を経時的に評価すること	<u>継続投与期間</u> 二重盲検試験	ドナネマブ群 [c]：最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに静脈内投与 <u>継続投与期間</u> 継続投与期間の割付けは二重盲検とした。 ・ 二重盲検投与期間にドナネマブ群に無作為割り付けされ、投与 76 週時までにプラセボ切り替え基準に該当しなかった被験者はドナネマブの投与を継続した。 　・ 二重盲検投与期間にドナネマブ 700 mg で投与を継続していた被験者は、投与 90 週時以降、ドナネマブの用量を 1400 mg に漸増する機会があった。 ・ 二重盲検投与期間にドナネマブ群に無作為割り付けされ、投与 76 週時までにプラセボ切り替え基準に該当した被験者は投与 78 週時にプラセボ群に割り付けられた。 ・ 二重盲検投与期間にプラセボ群に割り付けられた被験者は、投与 78 週時にドナネマブ群に割り付けられ、二重盲検投与期間にドナネマブの投与を受けた被験者と	移行例数：1258 例	よる MCI 及び AD による軽度認知症）患者	最長 150 週間	<u>継続投与期間</u> 実施中

試験の種類（評価・参考資料）	治験実施計画書番号 実施国 [a]	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者又は組入れ基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
					同様の用量漸増法に従った。				
評価資料	I5T-MC-AACI AACI 試験補遺 9 国際共同試験 米国、カナダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国、日本	5.3.5.1.2.1	アミロイドプラーク沈着が認められた早期 AD 患者を対象として、非盲検下でドナネマブを投与したときの PK 及び安全性データを収集すること	非盲検試験	非盲検下で最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに静脈内投与	治験薬の投与例数： 1047 例	AACI 試験の選択基準「flortaucipir F18 を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者」は適用しなかった。	最長 72 週間	実施中 中間報告書補遺
参考資料	I5T-MC-AACN 海外試験 米国	5.3.5.1.3	早期 AD 患者を対象として、ドナネマブを投与したときの脳内アミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満）をアデュカヌマブと比較して検討すること	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験	組入れ基準に該当した被験者をドナネマブ群又はアデュカヌマブ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。 ドナネマブ群：最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに静脈内投与 アデュカヌマブ群：米国の添付文書又は日常診療下の用量及び投与方法に準じた。	治験薬の投与例数： ・ ドナネマブ群：71 例	PET 検査により脳内にアミロイドプラーク沈着が認められた早期 AD 患者	最長 72 週間	実施中 中間報告書

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

a 1 施設以上で無作為割り付けされ、1 例以上に投与した場合、実施国とした。

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

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

2.7.6.2　I5T-MC-AACC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項）

標題

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

2.7.6.2.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

6 施設（ 米国、日本）

試験実施期間

2013 年 5 月 3 日（最初の被験者の初回来院日）～2016 年 8 月 24 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

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に、日本人及び非日本人のアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）による軽度認知障害（mild cognitive impairment：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薬物動態（pharmacokinetics：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 を用いた陽電子放出断層撮影法（positron emission tomography：PET）検査によって評価すること。

試験デザイン

本試験（I5T-MC-AACC［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（図 2.7.6.2-1）。

本試験は 7 コホートで構成された。

＜コホート 1～5＞

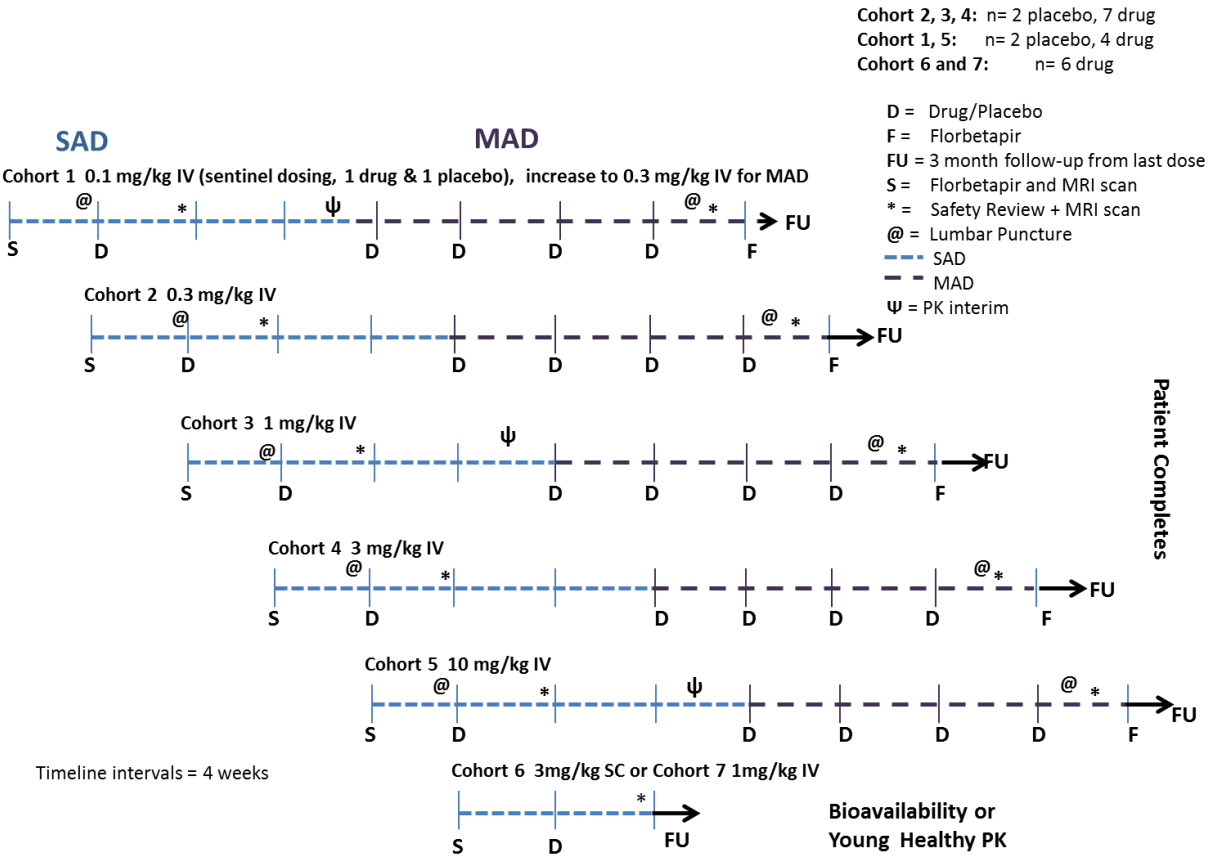
単回漸増投与（single ascending dose：SAD）期に組み入れられた AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象として、ドナネマブ（0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、又は 10 mg/kg［各コホート 1 用量］）又はプラセボを単回静脈内投与後、いずれのコホートでも 12 週間の追跡調査を実施した。追跡調査期間終了後、反復漸増投与（multiple ascending dose：MAD）期へ移行し、先行する SAD 期の用量に応じてドナネマブ（用量範囲：0.3～10 mg/kg）又はプラセボを 4 週間に 1 回、最大 4 回まで静脈内投与した。MAD 期も 12 週間の追跡調査期間を設けた。

＜コホート 6＞

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、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。コホート 6 では MAD 期へ移行しなかった。

＜コホート 7＞

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 を評価した。コホート 7 では MAD 期へ移行しなかった。



Abbreviations: IV = intravenous; MAD = multiple ascending dose; MRI = magnetic resonance imaging; PK = pharmacokinetic; SAD = single ascending dose phase; SC = subcutaneous.

図 2.7.6.2-1　　試験デザイン（AACC 試験）

被験者数

- 計画例数：最大 100 例（日本人被験者約 14～22 例、コホート 7 の健康若年男性被験者約 6 例を含む）
- 無作為化例数：63 例（ドナネマブ：51 例、プラセボ：12 例）
- 治験薬の投与例数：63 例（ドナネマブ：51 例、プラセボ：12 例）
- 試験完了例数：58 例（ドナネマブ：47 例、プラセボ：11 例）

主な組入れ基準

＜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（コホート 1～6）の基準＞

- 年齢が 50 歳以上である男性患者又は妊娠する可能性のない女性患者
- Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall（FCSRT-IR）で記憶障害が認められる患者
- Mini-Mental State Examination（MMSE）のスコアが 16 以上 30 以下である患者
- 核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査が禁忌である患者、MRI 検査で微小出血が 5 個以上の患者、及び脳出血の既往歴又は MRI 検査所見がある患者は、本試

験の組入れから除外した。

- Florbetapir F18 を用いた PET 検査でアミロイド陽性である患者

＜健康若年被験者（コホート 7）の基準＞

- 18 歳以上 40 歳以下である男性
- MRI 検査で微小出血が 4 個以下である者

＜日本人の基準＞

日本の実施医療機関では日本人患者を組み入れた。日本以外の地域の実施医療機関では日系 3 世までの患者を日本人患者として組み入れることとした。日系 3 世とは、生物学上の祖父母全員が日本人かつ日本で生まれていることと定義した。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

＜SAD 期＞

コホート	ドナネマブ用量	対照薬	投与方法／投与期間	追跡調査期間
1	0.1 mg/kg	プラセボ	単回静脈内投与	12 週間
2	0.3 mg/kg			
3	1 mg/kg			
4	3 mg/kg			
5	10 mg/kg			
6	3 mg/kg	なし	単回皮下投与	
7	1 mg/kg		単回静脈内投与	

＜MAD 期＞

コホート	ドナネマブ用量	対照薬	投与方法／投与期間	追跡調査期間
1	0.3 mg/kg	プラセボ	4 週間ごとに最大 4 回静脈内投与	12 週間
2	0.3 mg/kg			
3	1 mg/kg			
4	3 mg/kg			
5	10 mg/kg			

評価項目

＜薬物動態＞

静脈内投与後及び皮下投与後に推定した PK パラメータ

- 最高血清中濃度（C_{max}）
- 最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 0 時間から最終定量可能時点（t）までの濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）
- 0 時間から無限時間まで外挿した濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）
- 最終定量可能時点（t）から無限時間まで外挿した濃度−時間曲線下面積の割合（$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- クリアランス
- 分布容積

以下の PK 評価項目

- 脳脊髄液中ドナネマブ濃度

＜薬力学＞

- Florbetapir F18 を用いた PET 検査により測定した大脳皮質での標準取込値比（standardized uptake value ratio：SUVr）のベースラインからの平均変化量

＜安全性＞

- 有害事象
- 神経学的検査
- バイタルサイン
- 心電図
- 臨床検査値
- MRI 検査

解析方法

＜安全性＞

安全性パラメータを一覧表に示し、標準的な記述統計量を用いて要約した。

＜免疫原性＞

ドナネマブに対する抗薬物抗体（antidrug antibody：ADA）を検出するためにバリデートされた分析方法を用いて免疫原性を評価した。

＜薬物動態＞

標準的なノンコンパートメントモデル解析を用いて、ドナネマブの血清 PK パラメータの推定値を算出した。

脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する比を算出した。

＜薬力学＞

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の統計的評価には、ベースライン共変量及び固定効果（投与群）をモデルに含めた共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。なお、センチロイド法を用いたアミロイドプラークの解析は、事後解析として実施した。

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に参加した 166 例のうち、63 例が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。58 例が試験を完了し、5 例は試験を中止した。

本試験で無作為化された 63 例では、男性が 30 例、女性が 33 例であり、年齢の範囲は 21～89 歳であった。

2.7.6.2.2.2 安全性

ドナネマブを最大用量 10 mg/kg まで単回及び反復投与したときの忍容性はおおむね良好であった。有害事象による用量漸増の中止基準に該当した被験者は認められず、本試験では最大耐用量は特定されなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。注入に伴う反応のため試験を中止した被験者 1 例を除いて、試験中止に至った有害事象は認められなかった。Treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現状況に、日本人と非日本人被験者の間で明らかな違いは認められなかった。本試験で最も多く認められたドナネマブとの因果関係が否定できない TEAE は、注入に伴う反応（6 例［13.3%］16 件）であった。注入に伴う反応のため試験を中止した被験者を除いて、注入に伴う反応の忍容性はおおむね良好で、重症度は軽度又は中等度であった。注入に伴う反応は最高用量（10 mg/kg）では認められず、明らかな用量依存性を示さなかった。本事象は MAD 期の 1 又は 2 回投与後に認められた。その後、注入に伴う反応に対する前投薬を受けた 3 例では、治験薬の投与後に本事象が再度認められたが、その症状はより軽度であった。したがって、試験期間を通して注入に伴う反応は管理可能であった。

治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を、付録表 2.7.6.2-1（コホート 1～3）、付録表 2.7.6.2-2（コホート 4～6）、及び付録表 2.7.6.2-3（コホート 7、プラセボ）に示す。日本人集団で認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を、付録表 2.7.6.2-4（コホート 1～3）、付録表 2.7.6.2-5（コホート 4～6）、及び付録表 2.7.6.2-6（コホート 7、プラセボ）に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を AACC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Appendix 23 AE Listing、重篤な有害事象の叙述を第 5.3.5.3.6 項に示す。

AD による MCI 被験者又は AD による軽度から中等度の認知症被験者の 90%以上で、いずれの用量群でも初回投与 3 ヵ月後に、治験薬投与下での ADA（treatment-emergent antidrug antibody：TE-ADA）の発現が認められ、その抗体価は MAD 期の終了まで増加し、最終投与 3 ヵ月後まで持続する傾向があった。このように MAD 期には ADA の発現頻度が高く、ADA の発現が認められた被験者では血清中ドナネマブ濃度が想定よりも急速に消失したため、MAD 期の途中で試験を中止した。

アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留（amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions：ARIA-E）関連事象は、ドナネマブ 10 mg/kg まで認められなかった。無症候性のアミロイド関連画像異常−出血（amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage/hemosiderin deposition：ARIA-H）関連事象は 2 例に認められ、1 例はドナネマブ 3 mg/kg を静脈内投与した被験者、もう 1 例はドナネマブ 3 mg/kg を皮下投与した被験者であった。しかし、ARIA-H 関連事象はドナネマブ 10 mg/kg コホートでは認められず、明らかな用量依存性を示さなかった。また、

本試験では、頭蓋内出血、脳表ヘモジデリン沈着症、及びくも膜下出血は、治験薬の投与開始後にはいずれも発現しなかった。

試験期間中、MRI 検査により測定した脳容積に変化はなく、心電図、バイタルサイン、神経学的検査、及び臨床検査値に臨床的に意味のある変化はいずれも認められなかった。

2.7.6.2.2.3 薬物動態

＜SAD 期＞

ドナネマブ用量群間の C_{max} は用量に比例していた。推定されたドナネマブの $t_{1/2}$ は、非臨床試験データに基づいて予測された $t_{1/2}$ の約 24 日より明らかに短かった。なお、非臨床試験データに基づく予測は、想定された免疫グロブリン G1 抗体の $t_{1/2}$ と一致していた（Lobo et al. 2004）。ドナネマブ 0.1～3 mg/kg までの単回投与後、$t_{1/2}$ の平均値は約 4 日であり、ドナネマブ 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。

健康若年男性被験者を対象にドナネマブ 1 mg/kg を静脈内単回投与したときの PK は、AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象に同じ用量を投与したときの PK と大きな差はなく、ドナネマブ 1 mg/kg 投与以上により標的が飽和し、標的を介した薬物消失が反映されなかったことが示唆される。

日本人及び非日本人被験者の PK パラメータにわずかな違いがみられたが、用量調整を必要とする明確な差異は確認されなかった。

ドナネマブ 3 mg/kg を静脈内投与及び皮下投与したときの $AUC_{0-\infty}$の比較から、ドナネマブを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%であった。

＜MAD 期＞

用量が 3 mg/kg 以下のドナネマブの投与を受けたほとんどの被験者で投与 28 日後に血清中ドナネマブ濃度が定量下限を下回った。ドナネマブ 10 mg/kg 投与を受けた被験者では、投与 28 日後に定量可能な濃度を維持していた。ドナネマブ反復投与後の血清中濃度は、初回投与後より低かった。このことは、MAD 期に経時的な増加が認められた TE-ADA の発現に起因している可能性がある。ドナネマブ 10 mg/kg 用量群の被験者では、初回投与後の血清中濃度と比較して反復投与後の血清中濃度は同程度であった。ドナネマブ 10 mg/kg 用量群の被験者も MAD 期に TE-ADA が認められたが、血清中濃度に影響はなく、解釈は困難である。

本試験で採取した脳脊髄液の検体から、1、3、及び 10 mg/kg を投与した被験者では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。

2.7.6.2.2.4 薬力学

ドナネマブのクリアランスが想定よりも大きかったにもかかわらず、最高用量であるドナネマブ 10 mg/kg を 6 ヵ月にわたって 3～5 回静脈内投与した 6 例で、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に明らかな減少が認められたが、大脳の

ARIA-E 関連事象は認められなかった。ドナネマブ 3 mg/kg 以下の 4 週間ごとの静脈内投与では、アミロイドプラークの明らかな減少は認められなかった。ドナネマブ 3 mg/kg 以下の反復投与では、ドナネマブが急速に消失し、その曝露が持続しないため、意味のある標的への結合（アミロイドの減少）は達成されなかった可能性があった。

2.7.6.2.3　結論

日本人を含む 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にドナネマブを最大 10 mg/kg まで単回及び反復投与したときの忍容性は良好であった。また、健康若年男性被験者にドナネマブ 1 mg/kg を単回投与したときの忍容性も良好であった。

本試験では最大耐用量には到達しなかった。注入に伴う反応及び ARIA 関連事象は管理可能であり、ドナネマブの用量を制限する必要はなかった。

ドナネマブの $t_{1/2}$ は、特に低用量群で想定される値より短かった。3 mg/kg 以下の用量では、血清中ドナネマブ濃度は単回投与時より反復投与時で低く、TE-ADA の発現に起因する可能性があった。

AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者での安全性、PK、及び薬力学は、健康被験者と明らかな違いは認められなかった。また、日本人患者での安全性、PK、及び薬力学は、非日本人患者と臨床的に意味のある違いは認められなかった。

本試験で確認された安全性、PK、及び薬力学プロファイルは、ドナネマブの今後の臨床開発を支持するものであり、本試験での 10 及び 20 mg/kg に相当する 700 及び 1400 mg を 4 週ごとに 72 週間静脈内投与する第 2 相試験を計画した。

参考文献

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-2668.

2.7.6.3 I5T-MC-AACD 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項）

標題

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

2.7.6.3.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

8 施設（米国、日本）

試験実施期間

2015 年 12 月 22 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1b 相

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 を用いた陽電子放出断層撮影法（positron emission tomography：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アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）による軽度認知障害（mild cognitive impairment：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薬物動態（pharmacokinetics：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

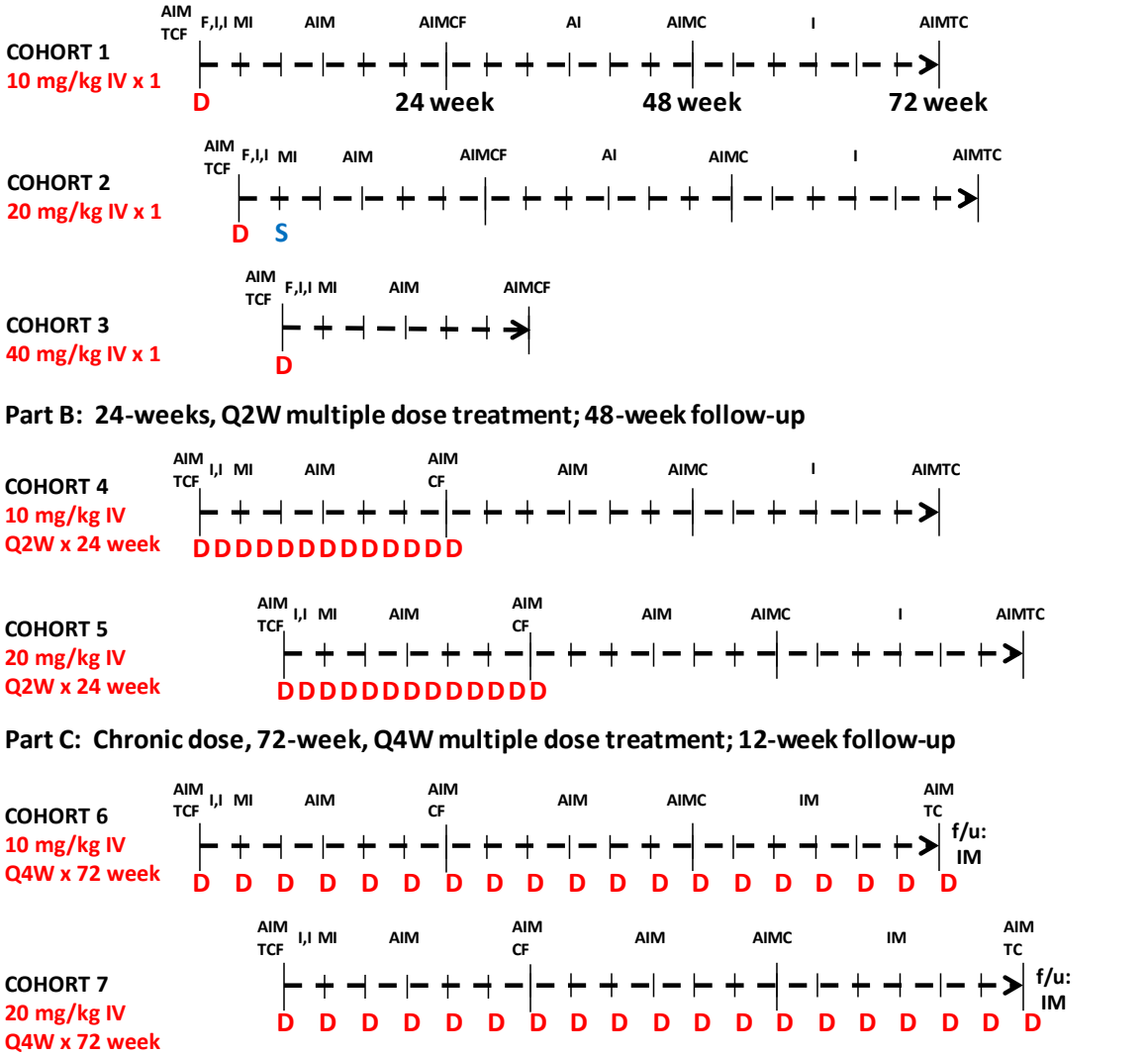
本試験（I5T-MC-AACD［AACD］試験）は、AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象として、ドナネマブを単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を検討する、第 1b 相、3 パート、被験者・評価者盲検、コホート内無作為化、プラセボ対照、並行群間、単回及び反復投与試験である。

本試験は、以下の 3 パート 7 コホートで実施することとした（表 2.7.6.3-1、図 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1　治験薬の用量及び投与方法・投与期間

パート	コホート	ドナネマブ用量	対照薬	投与方法／投与期間	追跡調査期間
A	1	10 mg/kg	プラセボ	単回静脈内投与	72 週間
	2	20 mg/kg			
	3	40 mg/kg			24 週間
B	4	10 mg/kg		2 週ごとに 24 週間、 13 回静脈内投与	48 週間
	5	20 mg/kg			
C	6	10 mg/kg		4 週ごとに最長 72 週間、 最大 19 回静脈内投与	12 週間
	7	20 mg/kg			

I5T-MC-AACC（AACC）試験での結果に関連して、標的への結合及び抗薬物抗体（antidrug antibody：ADA）の発現を検出できるように、各コホートにドナネマブ投与を受ける被験者を 6 例（単回投与）又は 9 例（反復投与）、プラセボ投与を受ける被験者を 2～3 例組み入れることとした。



Abbreviations: f/u = follow up; IV = intravenous; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; x = times.
Assessments: **A** = amyloid PET; **I** = immunogenicity; **M** = MRI; **T** = tau PET; **C** = cognition; **F** = cerebrospinal fluid.
D = dosing; **S** = 4-week safety review of Cohort 2.
Follow-up assessments (immunogenicity, **I**; MRI, **M**) 12 weeks after last dose for Cohorts 6 and 7.
Note: Vertical lines indicate 4-week intervals. Additional immunogenicity assessments were performed every 12 weeks up to 48 weeks after the last dose of LY3002813 if the antibody titer did not return to baseline.

図 2.7.6.3-1　　試験デザイン（AACD 試験）

被験者数

- 計画例数：150 例（7 コホート、各 8～12 例）
- 無作為化例数：61 例（ドナネマブ：46 例、プラセボ：15 例）
- 治験薬の投与例数：61 例（ドナネマブ：46 例、プラセボ：15 例）

- 試験完了例数：46 例（ドナネマブ：33 例、プラセボ：13 例）

主な組入れ基準

- 50 歳以上の、男性又は妊娠する可能性のない女性
- Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall（FCSRT-IR）で記憶障害が認められる患者
- Mini-Mental State Examination（MMSE）のスコアが 16 以上 30 以下である患者
- Clinical Dementia Rating（CDR）スコアが 0.5 以上 2 以下、かつ memory box スコアが 0.5 以上である患者
- 核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査が禁忌である患者、MRI 検査で微小出血が 5 個以上の患者、及び脳出血の既往歴又は MRI 検査所見がある患者は本試験の組入れから除外した。
- Florbetapir F18 を用いた PET 検査でアミロイド陽性である患者

<日本人の基準>

日本の実施医療機関では日本人患者を組み入れた。日本以外の地域の実施医療機関では日系 3 世までの患者を日本人患者として組み入れることとした。日系 3 世とは、生物学上の祖父母全員が日本人かつ日本で生まれていることと定義した。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬の用量、投与方法、及び投与期間は表 2.7.6.3-1 に示した。

評価項目

＜薬力学（主要評価項目）＞

定量的アミロイド PET 検査により測定した脳内のアミロイドプラーク［florbetapir F18 の標準取込値比（standardized uptake value ratio：SUVr）］のベースラインから投与 12、24、36、48、及び 72 週時までの減少

＜安全性＞

- Treatment-emergent adverse events（TEAE）
- バイタルサイン
- 臨床検査項目
- 心電図
- MRI 検査
- 認知機能
- コロンビア自殺評価スケール（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）

＜薬物動態＞

- 最高血清中濃度（maximum observed serum drug concentration：C_{max}）

- 消失半減期（half-life：$t_{1/2}$）
- クリアランス
- 脳脊髄液中ドナネマブ濃度

＜免疫原性＞

- ドナネマブに対する ADA 及び中和抗体（neutralizing ADA：NAb）の発現

解析方法

＜薬力学＞

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の解析には、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いた。固定効果として投与群（ドナネマブの各用量、プラセボ）、来院時点、及び来院時点−投与群の交互作用をモデルに含めた。

＜安全性＞

安全性のパラメータは、標準的な記述統計量を用いて要約した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析を実施し、ドナネマブのクリアランス及び $t_{1/2}$ 等の薬物動態パラメータを推定した。また、脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する比を算出した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に、日本人 19 例及び非日本人 44 例の合計 63 例を無作為割り付けした。この 63 例のうち、61 例（うち日本人被験者 18 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた（表 2.7.6.3-2）。34 例が女性、27 例が男性であった。

パート B の 13 例全例がコホート 4 であり、コホート 5 への無作為割付けは実施されなかった。パート C の 2 例は、無作為割り付けされたが治験薬の投与を受けなかった。

表 2.7.6.3-2 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者の内訳（AACD 試験）

Exposure	Placebo	LY3002813 10 mg/kg	LY3002813 20 mg/kg	LY3002813 40 mg/kg	Total N = 61
Part A Single dose	7	7	7	4	25
Part B IV Q2W for 24 weeks	3	10	-	-	13
Part C IV Q4W for up to 72 weeks	5	8	10	-	23

Abbreviations: IV = intravenous; N = number of participants in the analysis population; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

＜パート A＞

パート A で治験薬の投与を 1 回以上受けた 25 例の平均年齢は 77.4 歳（範囲：63～89 歳）であった。女性が 15 例（60.0%）、男性が 10 例（40.0%）であった。ほとんどの被験者が白人（16 例［64.0%］）又はアジア人（7 例［28.0%］）であった。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、ドナネマブ群間で類似していた。プラセボ群は、パート A のドナネマブ群と比較して女性被験者の割合が高かった。

＜パート B＞

パート B で治験薬の投与を 1 回以上受けた 13 例の平均年齢は 66.5 歳（範囲：54～81 歳）であった。女性が 6 例（46.2%）、男性が 7 例（53.8%）であった。すべての被験者が白人（9 例［69.2%］）又はアジア人（4 例［30.8%］）であった。パート B の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、ドナネマブ群とプラセボ群の間で類似していた。

＜パート C＞

パート C で治験薬の投与を 1 回以上受けた 23 例の平均年齢は 72.3 歳（範囲：57～90 歳）であった。女性が 13 例（56.5%）、男性が 10 例（43.5%）であった。ほとんどの被験者が白人（15 例［65.2%］）又はアジア人（7 例［30.4%］）であった。パート C の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、プラセボ群を含め投与群間で類似していた。

2.7.6.3.2.2 薬力学

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（センチロイド法）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 2.7.6.3-2 に示す。

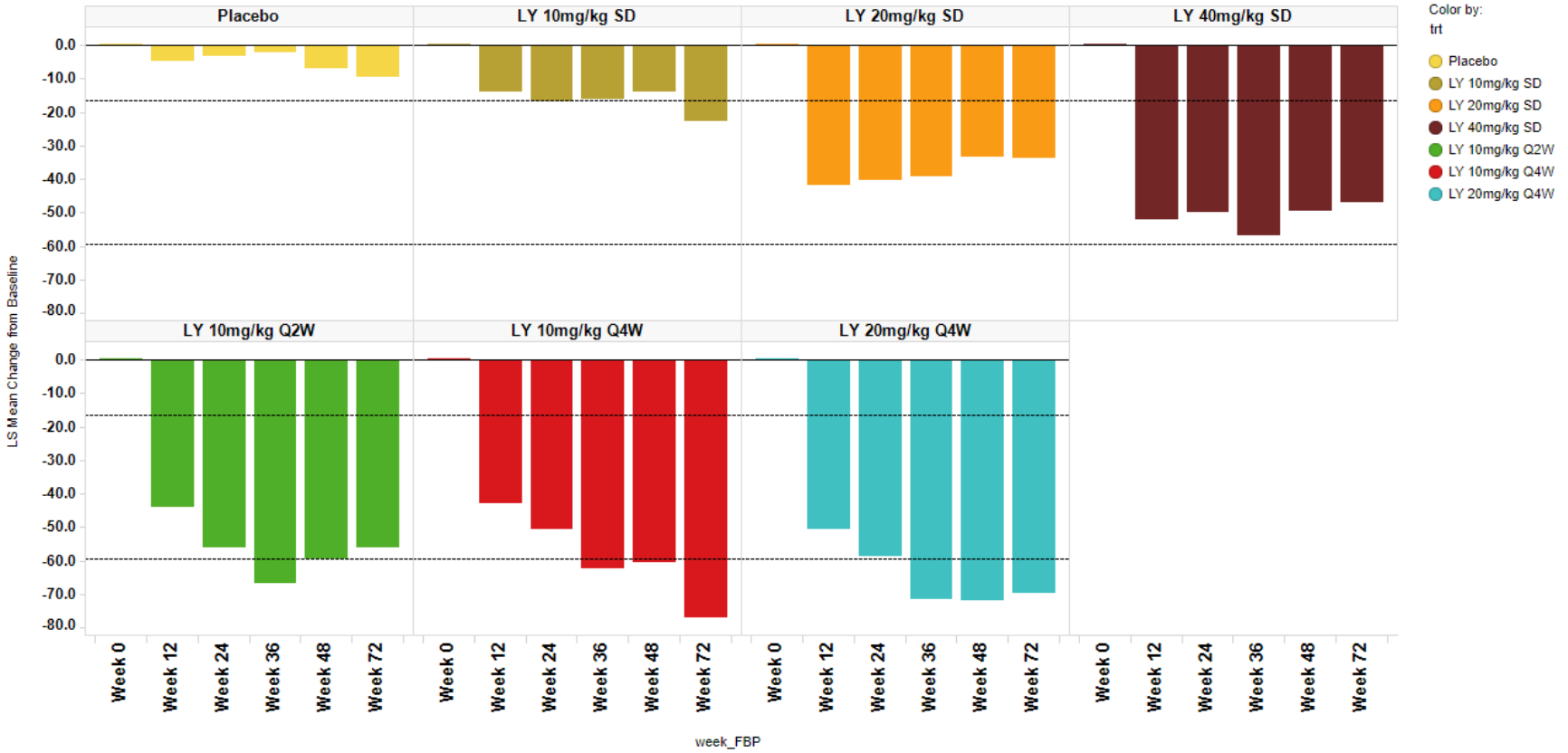
単回投与コホート及び反復投与コホートを通じて、ベースライン時のアミロイドプラークの平均値は投与群間で類似していた（93.68～111.08 センチロイド）。アミロイドプラークのベースラインからの減少量は、ドナネマブ 10 mg/kg を単回投与した被験者を除くすべてのドナネマブ群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。プラセボ群では、投与 72 週時のアミロイドプラークに、ベースラインから明らかな減少は認められなかった（ベースライン時：104.42 センチロイド、投与 72 週時：90.85 センチロイド）。

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平均減少量は、おおむね投与 12～36 週時に最大となった。ドナネマブ 40 mg/kg を単回投与した被験者では、アミロイドプラークのベースラインからの平均減少量は、投与 36 週時に約 50 センチロイドであった。ドナネマブを単回投与したすべての用量で、投与 12～36 週時に認められたアミロイドプラークの減少は投与 72 週時まで持続した。

反復投与コホートでは、アミロイドプラークのベースラインからの減少量は、投与 12 週時に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 週時まで持続した。アミロイドプラークのベースラインからの平均減少量の最大値は約 77 センチロイドで、ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与した被験者の投与 72 週時に認められた。ドナネマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに 24 週間投与した被験者では、投与完了後もアミロイドプラークは持続的に減少し、ベースラインからの平均減少量の最大値は投与 36 週時の約 66 センチロイドであった。

全体で、ドナネマブを単回投与した 2 例及び反復投与した以下の 9 例が、アミロイド陰性（アミロイド陽性の基準：24 センチロイド）を達成した。

- ドナネマブ 20 mg/kg 単回投与：1 例
- ドナネマブ 40 mg/kg 単回投与：1 例
- ドナネマブ 10 mg/kg 2 週ごと投与：2 例
- ドナネマブ 10 mg/kg 4 週ごと投与：2 例
- ドナネマブ 20 mg/kg 4 週ごと投与：5 例



Abbreviations: FBP = florbetapir; LS = least square; LY = LY3002813; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = single dose.

図 2.7.6.3-2　アミロイドプラーク（florbetapir F18）（センチロイド法）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（AACD 試験）

2.7.6.3.2.3　安全性

因果関係を問わない TEAE は、全体で 55 例（90.2%）に 223 件発現した（うち日本人被験者 13 例［72.2%］29 件）。本試験中に報告された因果関係を問わない TEAE の発現割合は、全パート（パート A、パート B、パート C）を通じて類似していた。

- パート A：22 例（88.0%）66 件（うち日本人被験者 5 例［71.4%］6 件）
- パート B：12 例（92.3%）61 件（うち日本人被験者 3 例［75.0%］6 件）
- パート C：21 例（91.3%）96 件（うち日本人被験者 5 例［71.4%］17 件）

いずれのパートでも大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。試験全体として、最も多く認められた TEAE は頭痛、脳微小出血、及び血管原性脳浮腫であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、全体で 24 例（39.3%）に 43 件発現した（うち日本人被験者 5 例［27.8%］7 件）。

- パート A：7 例（28.0%）12 件（うち日本人被験者 3 例［42.9%］3 件）
- パート B：8 例（61.5%）12 件（うち日本人被験者 1 例［25.0%］2 件）
- パート C：9 例（39.1%）19 件（うち日本人被験者 1 例［14.3%］2 件）

試験全体として、最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は脳微小出血及び血管原性脳浮腫であった。

治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を、付録表 2.7.6.3-1（コホート 1～3）、付録表 2.7.6.3-2（コホート 4）、及び付録表 2.7.6.3-3（コホート 6、7）に示す。日本人集団で認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を、付録表 2.7.6.3-4（コホート 1～3）、付録表 2.7.6.3-5（コホート 4）、及び付録表 2.7.6.3-6（コホート 6、7）に示す。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験中に 1 例の死亡が報告された。非日本人被験者 1 例（プラセボ 4 週ごと投与）が重度かつ重篤な心筋梗塞により死亡しており、本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本試験中に重篤な有害事象が 6 例に 7 件報告された。重篤な有害事象はパート A で 2 例に 2 件（股関節部骨折、乳腺浸潤性小葉癌）及びパート C で 4 例に 5 件（心筋梗塞、血管原性脳浮腫、怒り、尿路感染、活動性低下）報告され、このうち 1 件（血管原性脳浮腫）は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象であった。パート C の 2 例が重篤な有害事象により試験を中止し、このうち非日本人被験者 1 例（ドナネマブ 20 mg/kg 4 週ごと投与）が間欠的に症候を呈する重度かつ重篤な血管原性脳浮腫を発現した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。もう 1 例は死亡例と同一症例であり、重篤な心筋梗塞を発現した被験者であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を AACD 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Table AACD.8.13、重篤な有害事象の叙述を第 5.3.5.3.6 項に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図のいずれでも、臨床的に意味のある所見は認められなかった。全体として、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量は投与群間で類似していた。

認知機能評価では、いずれの検査でも、すべての投与群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

神経学的検査及び C-SSRS のいずれでも、すべての投与群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.4　薬物動態

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 $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 10.3、9.3、及び 8.3 日間であった。ドナネマブ 10、20、及び 40 mg/kg 単回投与後、少なくとも 1344 時間（56 日間）まで、血清中ドナネマブ濃度が測定可能であった。クリアランス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）。

反復投与コホートでは、定常状態（コホート 4：Day 127、コホート 6 及び 7：Day 141）ではおおむね注入完了時に最大血清中濃度に達し、最大血清中濃度までの時間（$t_{max,ss}$）は、用量に依存せず、投与後 1.38～2.23 時間であった。定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）及び曝露量は、高用量のコホートで大きかった。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）。

日本人被験者は少数であったが（18 例中 5 例）、ドナネマブ 10、20 及び 40 mg/kg 単回投与コホートの PK データから、日本人及び非日本人被験者の PK は類似していた。反復投与コホートでも、定常状態の PK に類似の傾向が認められた。

脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する比は、投与されたすべての用量の全被験者を通じて約 0.00208（0.208%）であった。

2.7.6.3.2.5　免疫原性

全体として、ベースライン時に ADA を評価した 60 例中 1 例（1.7%）が ADA 陽性で、ベースライン時に NAb 陽性の被験者は認められなかった。ベースライン後では、ドナネマブ投与を受けた 46 例及びプラセボ投与を受けた 14 例を対象として治験薬投与下の ADA（TE-ADA）を評価した。その結果、ドナネマブ投与を受けた 45 例（97.8%）が TE-ADA 陽性例かつ NAb 陽性例であった。これに対し、プラセボ投与を受けた被験者の TE-ADA 陽性例は 2 例であった。

TE-ADA 陽性例及び NAb 陽性例は投与 12 週時以降に認められる傾向があった。投与 12 週時以降、TE-ADA 陽性かつ NAb 陽性であった被験者でのドナネマブのトラフ濃度は、TE-ADA 陰性であった被験者でのトラフ濃度と同程度であった。しかし、ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週ごとに投与した群でのみ、投与 48～72 週時に TE-ADA 陽性かつ NAb 陽性であった被験者では、ドナネマブのトラフ濃度はそれ以前の時点より低かった。TE-ADA の陽性とトラフ濃度の低下との関連性は明確ではなかった。

2.7.6.3.3　結論

日本人患者を含めて、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たドナネマブ 40 mg/kg までの単回投与及び 20 mg/kg までの反復投与の忍容性は、おおむね良好であった。ドナネマブの作用機序から予期されていた用量制限毒性として、大部分の投与群で血管原性脳浮腫が認められた。TE-ADA の発現割合は高く、AACC 試験の結果と一貫していた。しかし全体として、TE-ADA は PK 及びアミロイドプラーク減少のいずれにも大きな影響を及ぼさなかった。

Florbetapir F18 を用いた PET 検査の結果、大部分のドナネマブ投与レジメンでアミロイドプラークの統計学的に有意な減少が認められ、その減少は用量依存的であった。重要な点として、アミロイドプラークの用量依存的な減少はドナネマブの単回投与後に認められた。ドナネマブを反復投与した被験者では、アミロイドプラークの統計学的に有意な減少は投与 72 週時の試験期間完了まで持続した。アミロイド陰性を達成した被験者の大部分は、アミロイドプラークの最終評価時点までアミロイド陰性を維持していた。ドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与した被験者で認められたアミロイドプラーク減少は、AACC 試験でドナネマブ 10 mg/kg を 4 週ごとに投与したときに認められたアミロイドプラーク減少と類似していた。

血清中ドナネマブ濃度は、用量に比例して上昇した（用量範囲：10～40 mg/kg）。脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する比は、投与されたすべての用量の全被験者を通じて約 0.00208（0.208%）であった。

2.7.6.4 I5T-MC-AACG 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

標題

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

2.7.6.4.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

56 施設（米国、カナダ）

試験実施期間

2017 年 12 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～2020 年 12 月 4 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 2 相

目的、評価項目、及び解析方法

目的	評価項目	解析方法
主要目的		
早期アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）患者を対象として、ドナネマブを最長 72 週間投与したときに、認知機能及び日常生活機能の低下が抑制するという仮説を検証すること	認知機能及び日常生活機能の指標である integrated Alzheimer's Disease Rating Scale（iADRS）スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量	共変量を調整した繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いて解析した。主要な比較として、ドナネマブ単独療法群（以下、ドナネマブ群）とプラセボ群を比較した。
副次目的		
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	以下の各スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量 · Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes（CDR-SB）スコア · Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive subscale（ADAS-Cog$_{13}$）スコア · Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items（ADCS-iADL）スコア · Mini-Mental State Examination（MMSE）スコア	Bretz のグラフィカルアプローチを用いて階層的に評価することにより多重性を調整した。共変量を調整した MMRM を用いて解析した。
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	Florbetapir F18 を用いた陽電子放出断層撮影法（positron	小脳全領域を参照領域とした皮質複合領域の比として標準取込値比

目的	評価項目	解析方法
プラセボと比較して評価すること	emission tomography：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	（standardized uptake value ratio：SUVr）及びセンチロイド値を算出した。皮質複合領域の SUVr 及びセンチロイド値は、6 つの皮質領域（前部帯状回、後部帯状回、内側前頭眼窩野、外側側頭葉、外側頭頂葉、楔前部）の平均である。 SUVr 及びセンチロイド単位でのアミロイドプラーク沈着のベースラインからの変化量を比較するため、MMRM を用いて解析した。
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	Flortaucipir F18 を用いた PET 検査により測定した脳内タウ蓄積のベースラインから投与 76 週時までの変化量	TauIQ アルゴリズムから算出された脳全体のタウ蓄積の測定値の解析には、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。
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	核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査により測定した脳容積のベースラインから投与 76 週時までの変化量	MRI 検査により測定した脳容積の解析には、ANCOVA 及び MMRM を用いた。
ドナネマブの安全性及び忍容性を評価すること	安全性の評価項目は以下のとおりである。 · 自発報告の有害事象 · MRI 検査（アミロイド関連画像異常［amyloid-related imaging abnormalities：ARIA］及び緊急の放射線学的所見） · 臨床検査項目 · バイタルサイン及び体重 · 12 誘導心電図 · 身体検査及び神経学的検査 · コロンビア自殺評価スケール（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）	個々の安全性パラメーターに応じて、様々な統計手法を用いた。

試験デザイン

本試験（I5T-MC-AACG［AACG］試験）は、早期 AD（AD による軽度認知障害及び AD による軽度認知症）患者を対象として、ドナネマブを 4 週ごとに静脈内投与したとき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（図 2.7.6.4-1）。

本試験では、ドナネマブを最長 72 週間投与したときの AD の病理及び神経変性に関する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の除去による疾患進行の抑制を評価した。組入れ基準に該当した被験者をドナネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。ドナネマブ群では、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することとした。二重盲検投与期間後、抗薬物抗体（antidrug antibody：ADA）の抗体価を評価するために最長 48 週間の追跡調査期間を設けた。

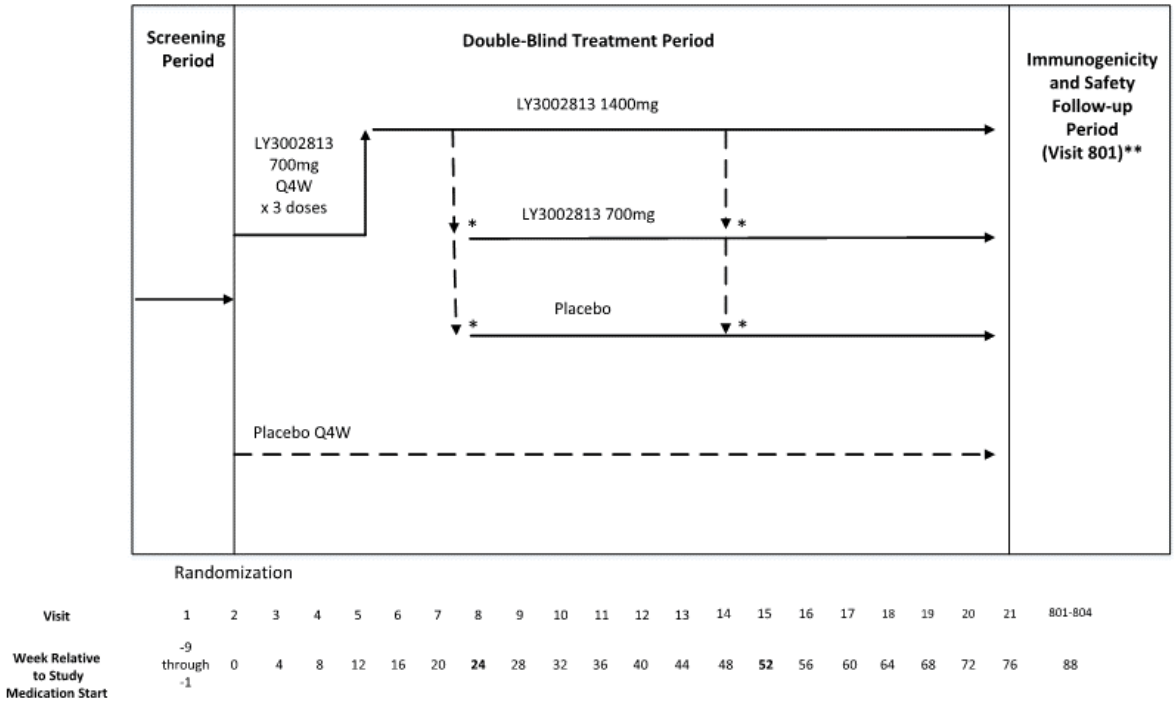
本試験は以下の 3 つの期間で構成され、全体の試験期間は最長 133 週間であった。

- スクリーニング期間：最長 9 週間
- 二重盲検投与期間：最長 72 週間（最終評価時点：投与 76 週時）
- 免疫原性及び安全性の追跡調査期間：48 週間

治験実施計画書（c）までは、組入れ基準に該当した被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付け、試験を実施することとしていた。

- ドナネマブ群：ドナネマブ＋プラセボ（経口剤）
- ドナネマブ併用群：ドナネマブ＋LY3202626（経口 β セクレターゼ阻害薬）
- プラセボ群：プラセボ（注射剤）＋プラセボ（経口剤）

しかし、治験実施計画書（d）への改訂により、LY3202626 及びプラセボ（経口剤）の投与を中止した。ドナネマブ併用群の被験者は盲検性を維持し、LY3202626 を併用投与せずにドナネマブを 4 週間ごとに静脈内投与することにより本試験を継続することを可とした。新たに組み入れられた被験者は、ドナネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けされた。



Abbreviations: PET = positron emission tomography; Q4W = every 4 weeks; V = visit.
* At 24 weeks (V8) and 52 weeks (V15), florbetapir PET scans and dosing decision to continue donanemab (LY3002813) 1400 mg Q4W or reduce dose to donanemab 700 mg Q4W or placebo.
** Additional study visits after V801 may be required. See protocol for details.

図 2.7.6.4-1　　試験デザイン（AACG 試験）

被験者数

- 計画例数：約 375 例（ドナネマブ群：約 125 例、ドナネマブ併用群：約 125 例、プラセボ群：約 125 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：15 例、プラセボ群：126 例）
- 治験薬の投与例数：271 例（ドナネマブ群：131 例、ドナネマブ併用群：15 例、プラセボ群：125 例）
- 試験完了例数：199 例（ドナネマブ群：94 例、ドナネマブ併用群：12 例、プラセボ群：93 例）

主な組入れ基準

- 年齢が 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
- Florbetapir F18 を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者
- 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、又はタ

ウ蓄積のパターンが進行した AD に合致する場合は SUVr が 1.10 未満である患者

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

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。

2.7.6.4.2　試験成績

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に合計 272 例が無作為割り付けされ、このうち 271 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。ドナネマブ併用群に割り付けられた 15 例は、治験実施計画書（d）への改訂により LY3202626 の投与を中止した。

ドナネマブを投与した 146 例（ドナネマブ群：131 例、ドナネマブ併用群：15 例）でのドナネマブの曝露期間は、110 例（75.3%）が 6 ヵ月以上、63 例（43.2%）が 12 ヵ月以上であった。

2.7.6.4.2.2　被験者背景

人口統計学的特性は、プラセボ群及びドナネマブ群で類似していた。本試験で無作為割り付けされた 272 例では、女性が 53.3%、白人が 94.9%、平均年齢は 75.2 歳、及び APOE ε4 保有者は 73.0%であった。

2.7.6.4.2.3　有効性

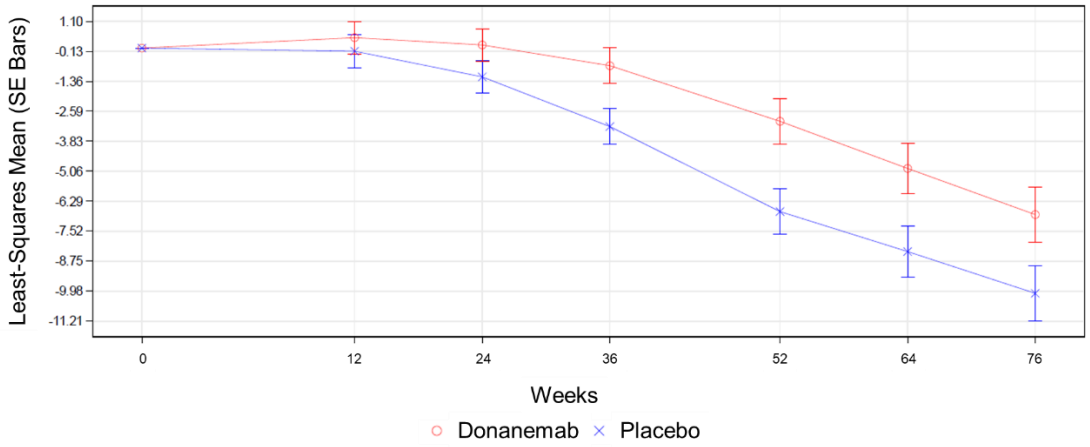
有効性の結果では、ドナネマブ群及びプラセボ群の結果を示した。ドナネマブ併用群 15 例の有効性の結果は、AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 5.1.6.2 項に示した。

2.7.6.4.2.3.1　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）。

認知機能及び日常生活機能の指標である iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に小さく（最小二乗平均値の差 ± 標準誤差［standard error：SE］：3.23 ± 1.56、p=0.04）、主要目的は達成された（図 2.7.6.4-2、表 2.7.6.4-1）。

iADRS スコアのベースラインからの変化量の解析から、投与 36、52、及び 64 週時でも、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。



Abbreviations: FAS = full analysis set; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; SE = standard error

図 2.7.6.4-2　iADRS スコアのベースラインからの変化量（FAS、MMRM）（AACG 試験）

表 2.7.6.4-1 iADRS のベースラインから投与 76 週時の変化量（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=120)	Baseline	120	106.06 (13.050)						
	5 (Week 12)	113	104.63 (13.958)	-0.13 (0.682)					
	8 (Week 24)	110	104.45 (13.952)	-1.18 (0.665)					
	11 (Week 36)	103	102.53 (16.284)	-3.22 (0.732)					
	15 (Week 52)	90	99.26 (16.080)	-6.71 (0.931)					
	18 (Week 64)	90	98.32 (17.864)	-8.36 (1.043)					
	21 (Week 76)	91	96.69 (18.593)	-10.07 (1.143)					
LY3002813-M (N=125)	Baseline	125	106.28 (12.728)						
	5 (Week 12)	120	105.45 (13.881)	0.43 (0.671)	0.56 (0.874)	(-1.17, 2.28)	0.524	0.084	434.610
	8 (Week 24)	112	105.34 (13.922)	0.13 (0.663)	1.31 (0.854)	(-0.37, 2.99)	0.127	0.205	110.934
	11 (Week 36)	102	103.91 (14.248)	-0.72 (0.734)	2.50 (0.959)	(0.61, 4.39)	0.010	0.358	77.618
	15 (Week 52)	88	102.22 (15.927)	-3.01 (0.934)	3.71 (1.259)	(1.22, 6.19)	0.004	0.419	55.226
	18 (Week 64)	89	101.12 (17.191)	-4.94 (1.043)	3.41 (1.422)	(0.61, 6.22)	0.017	0.342	40.857
	21 (Week 76)	93	99.29 (17.494)	-6.84 (1.136)	3.23 (1.562)	(0.15, 6.31)	0.040	0.292	32.109

Variance-covariance structure = Unstructured.
Abbreviations: CI = confidence interval; 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.
LSmean change from baseline, SE, 95% CI and p-value are derived using MMRM with factors for treatment, visit, treatment-by-visit interaction, pooled investigator, AChEI and/or memantine use at baseline, and covariates for baseline score, age at baseline, and baseline score-by-visit interaction.
Effect Size = Treatment difference from LSMean 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.

2.7.6.4.2.3.2　副次評価項目

副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

- 以下の臨床評価スケールでは、各スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量に、ドナネマブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。
  - CDR-SB スコア：23%抑制（p=0.14）
  - MMSE スコア：21%抑制（p=0.23）
  - ADCS-iADL スコア：24%抑制（p=0.22）
- 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解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で AD の進行が 39%抑制され、名目上ではあるが統計学的に有意な差が認められた（p=0.04）。
- 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（センチロイド法）のベースラインから投与 76 週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均値の差± SE：−85.06 ± 3.867、p<0.001）。
- Flortaucipir F18 を用いた PET 検査により測定した脳全体のタウ蓄積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、ドナネマブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（最小二乗平均値の差［95%信頼区間］：0.01［−0.01、0.03］、p=0.560）。
- 探索的解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で、前頭葉（60.8%抑制、p=0.0016）、頭頂葉（46.3%抑制、p=0.0016）、及び側頭葉（33.1%抑制、p=0.0281）でのタウ蓄積が抑制され、いずれの脳領域でも統計学的に有意な差が認められた。後頭葉ではタウ蓄積の抑制は認められなかった。
- 両側の全脳容積を含むいくつかの脳領域で、脳容積のベースラインから投与 76 週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった。また、両側の脳室容積のベースラインから投与 76 週時までの増加量は、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。両側の海馬容積では、ベースラインからの変化量に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.4.2.4　安全性

安全性の結果では、ドナネマブ群及びプラセボ群の結果を示した。ドナネマブ併用群 15 例の安全性の結果は、AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 5.2.3.4 項に示したが、全体の結論に影響はなかった。

本試験の有害事象の発現例数及び割合は以下のとおりであった。

- 1 件以上の treatment-emergent adverse event（TEAE）：ドナネマブ群 119 例（90.8%）、プラセボ群 113 例（90.4%）
- 死亡：ドナネマブ群 1 例（0.8%）、プラセボ群 2 例（1.6%）
- 1 件以上の重篤な有害事象（死亡を含む）：ドナネマブ群 23 例（17.6%）、プラセボ群 22 例（17.6%）

- 治験薬の投与中止に至った有害事象：ドナネマブ群 40 例（30.5%）、プラセボ群 9 例（7.2%）
- 試験中止に至った有害事象（死亡を除く）：ドナネマブ群 20 例（15.3%）、プラセボ群 6 例（4.8%）

試験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合に、ドナネマブ群とプラセボ群の間で違いは認められなかった。死亡及び 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合に、ドナネマブ群とプラセボ群の間で明らかな違いは認められなかった。治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象の発現例数は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で多かった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

2%以上の被験者に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してドナネマブ群で発現割合が統計学的に有意に高かった事象は、以下のとおりであった。

- アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留： ドナネマブ群（26.7%）、プラセボ群（0.8%）
- 脳表ヘモジデリン沈着症：ドナネマブ群（13.7%）、プラセボ群（3.2%）
- 悪心：ドナネマブ群（10.7%）、プラセボ群（3.2%）
- 注入に伴う反応：ドナネマブ群（7.6%）、プラセボ群（0%）

治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.4-1、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.4-2 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を AACG 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table AACG.8.86、重篤な有害事象の叙述を第 5.3.5.3.6 項に示す。

＜注目すべき有害事象＞

注目すべき有害事象には、ARIA 関連事象（アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留［amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions：ARIA-E］関連事象、アミロイド関連画像異常−出血／ヘモジデリン沈着［amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage/hemosiderin deposition：ARIA-H］関連事象）、及び infusion-related reaction（IRR）関連事象を含む過敏症（即時型、非即時型）を含めた。ARIA 関連事象の重症度は、多くが軽度又は中等度であった。二重盲検投与期間の MRI 検査に基づく ARIA-E 関連事象の発現割合は、プラセボ群（0.8%）と比較してドナネマブ群（26.7%）で高かった。ARIA-E 関連事象が回復するまでの時間の中央値は、ドナネマブ群で 9.6 週間であった。MRI 検査に基づく ARIA-H 関連事象の発現割合も、プラセボ群（7.2%）と比較してドナネマブ群（30.5%）で高かった。注入に伴う反応の発現割合は、プラセボ群（0%）と比較してドナネマブ群（7.6%）で高かった。ほとんどの注入に伴う反応は、発現日と同日に完全に回復した。

＜臨床検査値、バイタルサイン、及びその他の安全性項目＞

全体として、臨床検査値及びバイタルサインの変化は投与群間で類似していた。C-SSRS に基づく自殺念慮に投与群間で意味のある違いは認められず、自殺行為も認められなかった。

2.7.6.4.2.5 薬物動態

ドナネマブ群 131 例から約 1493 検体の血清中ドナネマブ濃度を測定した。概して、血清中ドナネマブ濃度はドナネマブ 700 mg 投与と比較して 1400 mg 投与で高く、用量比例性が認められた。

2.7.6.4.2.6 免疫原性

治験薬投与下での ADA（treatment-emergent ADA：TE-ADA）は、ドナネマブ群 129 例で測定可能で、結果は以下のとおりであった。

- TE-ADA 陽性：129 例中 119 例（92.2%）
  - 治験薬投与で誘発された ADA：129 例中 115 例（89.1%）
  - 治験薬投与下で増強した ADA：129 例中 4 例（3.1%）
  - ドナネマブに対する中和抗体陽性：129 例中 119 例（92.2%）

二重盲検投与期間の最終評価時点では、TE-ADA 陽性を示した 119 例のうち 23 例（19.3%）が TE-ADA 陰性となり、98 例（82.4%）の抗体価は、それらが最大値であったときと比べて低下した。抗体価を評価するために、最終投与から最長 1 年間の追跡調査を実施した。

2.7.6.4.3 結論

＜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）。
- 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解析では、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小さかったが、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- 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（センチロイド法）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。
  - 本 PET 検査の初回評価時点である投与 24 週時で、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（p<0.001）。
  - ドナネマブ群の 68%は、投与 76 週時にアミロイド陰性（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。
- ドナネマブ群では、TauIQ アルゴリズムから算出された脳全体のタウ蓄積に統計学的に有意な変化は認められなかった。しかし、flortaucipir F18 を用いた PET 検査による、小脳を参照領域とした SUVr（探索的解析）では、特定の脳領域でタウ蓄積の抑制が裏付けられ

た。

- ドナネマブは、前頭葉のタウ蓄積の抑制に影響を与えた（60.8%抑制、p=0.0016）。
- ドナネマブ群では、プラセボ群と比較して頭頂葉（46.3%抑制、p=0.0016）及び側頭葉（33.1%抑制、p=0.0281）でタウ蓄積が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。後頭葉ではタウ蓄積の抑制は認められなかった。

- 両側の全脳容積を含むいくつかの脳領域で、脳容積のベースラインから投与 76 週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった。また、両側の脳室容積のベースラインから投与 76 週時までの増加量は、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。両側の海馬容積では、ベースラインからの変化量に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

＜安全性＞

- 死亡、並びに 1 件以上の重篤な有害事象又は TEAE を発現した被験者の割合に、プラセボ群と比較してドナネマブ群で明らかな違いは認められなかった。
- 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。
- 多くの TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。
- 2%以上の被験者に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してドナネマブ群で発現割合が統計学的に有意に高かった事象は、以下のとおりであった。
  - アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
  - 悪心
  - 注入に伴う反応
- 二重盲検投与期間の MRI 検査に基づく ARIA-H 関連事象及び ARIA-E 関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。
  - 重篤な ARIA-E 関連事象の発現割合は、ドナネマブ群で 1.5%であった。
  - ARIA-E 関連事象の多くは無症候性であった。
  - ARIA-E 関連事象が回復するまでの時間の中央値は、ドナネマブ群で 9.6 週間であった。
- 注入に伴う反応の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。
  - 重篤な注入に伴う反応の発現割合は、ドナネマブ群で 1.5%であった。
  - ほとんどの注入に伴う反応は、発現日と同日に完全に回復した。

＜免疫原性＞

- 高い割合（92.2%）で TE-ADA 陽性が認められ、そのほとんどは治験薬投与により誘発されたものであった。

2.7.6.5 I5T-MC-AACI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

標題

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

2.7.6.5.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

AACI 試験	277 施設（米国、カナダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国、日本）
AACI 試験補遺 9	122 施設（米国、カナダ、日本）

試験実施期間

AACI 試験	2020 年 6 月 19 日（最初の被験者の初回来院日） · 二重盲検投与期間データカットオフ日：2023 年 4 月 14 日（二重盲検投与期間での最後の被験者の最終来院日）
AACI 試験補遺 9	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） · 中間データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 3 相

目的、評価項目、及び解析方法

＜AACI 試験＞

目的	評価項目	解析方法
主要評価項目 [a]		
早期アルツハイマー病（Alzheimer's disease：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	integrated Alzheimer's Disease Rating Scale（iADRS）スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量 以下の集団 [b] を対象に評価した。 · 全体集団 · タウ蓄積が軽度から中等度の集団	自由度 2 の自然 3 次スプライン（NCS2）解析
主な副次評価項目 [a]		
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	Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes（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 以下の集団 [b] を対象に評価した。 · 全体集団 · タウ蓄積が軽度から中等度の集団	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）解析、及び NCS2 解析 [c]
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	以下の各スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量 · Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive subscale（ADAS-Cog$_{13}$）スコア	NCS2 解析

目的	評価項目	解析方法
	· Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items（ADCS-iADL）スコア · Mini-Mental State Examination（MMSE）スコア [c] 以下の集団 [b] を対象に評価した。 · 全体集団 · タウ蓄積が軽度から中等度の集団	
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	Florbetapir F18 を用いた陽電子放出断層撮影法（positron emission tomography：PET）検査 [d] 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 以下の集団 [b] を対象に評価した。 · 全体集団 · タウ蓄積が軽度から中等度の集団	MMRM 解析
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	Flortaucipir F18 を用いた PET 検査により測定した前頭葉の脳内タウ蓄積のベースラインから投与 76 週時までの変化量 以下の集団 [b] を対象に評価した。 · 全体集団 [c] · タウ蓄積が軽度から中等度の集団 Flortaucipir F18 を用いた PET 検査により測定した新皮質の脳内タウ蓄積のベースラインから投与 76 週時までの変化量 以下の集団 [b] を対象に評価した。 · 全体集団 [c] · タウ蓄積が軽度から中等度の集団 [c]	共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）

a 試験開鍵前に統計解析計画書第 3 版（最終版）で規定したグラフィカルアプローチによる検定手順を用いて多重性を調整した。
b いずれもアミロイド病理が確認されている。
c グラフィカルアプローチによる検定手順には含まれなかった。
d Florbetapir F18 を用いた PET 検査が可能な施設は限られているため、florbetaben F18 を用いた PET 検査も使用してアミロイドプラーク沈着の変化量を評価した。

主要 Estimand

本試験（I5T-MC-AACI［AACI］試験）で関心のある主要な臨床的疑問は「早期 AD 患者を対象として、標準治療の開始又は用量変更、並びに治験薬の投与中止の有無にかかわらず、76 週間の介入期間にわたりドナネマブを投与したときの AD の進行は、プラセボ投与と比較してどの程度抑制されるのか。」であった。

本試験の主要 Estimand は、以下のとおり構成された。

- 対象集団：ベースライン時にアミロイド病理を有し、タウ蓄積が軽度から中等度である早期 AD 被験者、又は無作為割り付けされたすべての早期 AD 被験者（ベースライン時にアミロイド病理を有し、タウ蓄積が高度の被験者を含む）
- 評価項目：投与 76 週時までの各来院時点の iADRS スコア
- 投与状況：治療方針ストラテジーを適用し、標準治療の開始又は用量変更、並びに治験薬の投与中止の有無にかかわらず、無作為割り付けされた治験薬（ドナネマブ又はプラセボ）に基づき被験者のデータを解析した。
- 中間事象：「標準治療の開始又は用量変更」及び「ドナネマブの投与中止」の 2 つの中間事象は、特に断りのない限り、intention-to-treat（ITT）の原則に従い対処した。ITT 解析では、割り付けされた治験薬の投与を受けなかった、正しい方法で治験薬の投与を受けなかった、又は治験実施計画書を遵守しなかった場合でも、無作為割り付けされた投与群に基づき被験者のデータを解析した。その他の中間事象は考慮しなかった。
- 集団レベルでの変数の要約：ベースラインから投与 76 週時までの調整済み平均変化量のドナネマブ群とプラセボ群の差

主要 Estimand の根拠

本試験の主要 Estimand は、ITT の原則に基づき日常診療下で想定される早期 AD 患者の治療を反映させることを目的とした。主要解析では NCS2 モデルを用いて、投与 76 週時の iADRS スコアにより臨床的進行を投与群間で比較した。

＜AACI 試験補遺 9＞

本 2.7.6 項では、以下の安全性及び薬物動態（pharmacokinetics：PK）に関する目的及び評価項目に対する中間解析結果を示した。

目的	評価項目
ドナネマブの安全性及び忍容性を評価すること	ドナネマブの安全性及び忍容性を評価するため、以下を含めた安全性評価項目を用いた。 ・　自発報告の有害事象 ・　臨床検査項目 ・　バイタルサイン及び体重 ・　身体検査及び神経学的検査 ・　核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査（アミロイド関連画像異常［amyloid-related imaging abnormalities：ARIA］及び緊急の放射線学的所見） ・　Infusion-related reaction（IRR）関連事象 ・　コロンビア自殺評価スケール（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）
末梢血中 PK 及び抗ドナネマブ抗体の発現状況を評価すること [a]	ドナネマブの血漿中 PK 以下を含むドナネマブに対する抗薬物抗体 [a]（antidrug antibody：ADA） ・　治験薬投与下の ADA（treatment-emergent ADA：TE-ADA） ・　中和抗体（neutralizing ADA：NAb）

a AACI 試験補遺 9 の免疫原性データを含めた統合解析により免疫原性を評価し、Integrated Summary of Immunogenicity（第 5.3.5.3.1 項）に示した。

試験デザイン

＜AACI 試験＞

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（図 2.7.6.5-1）。

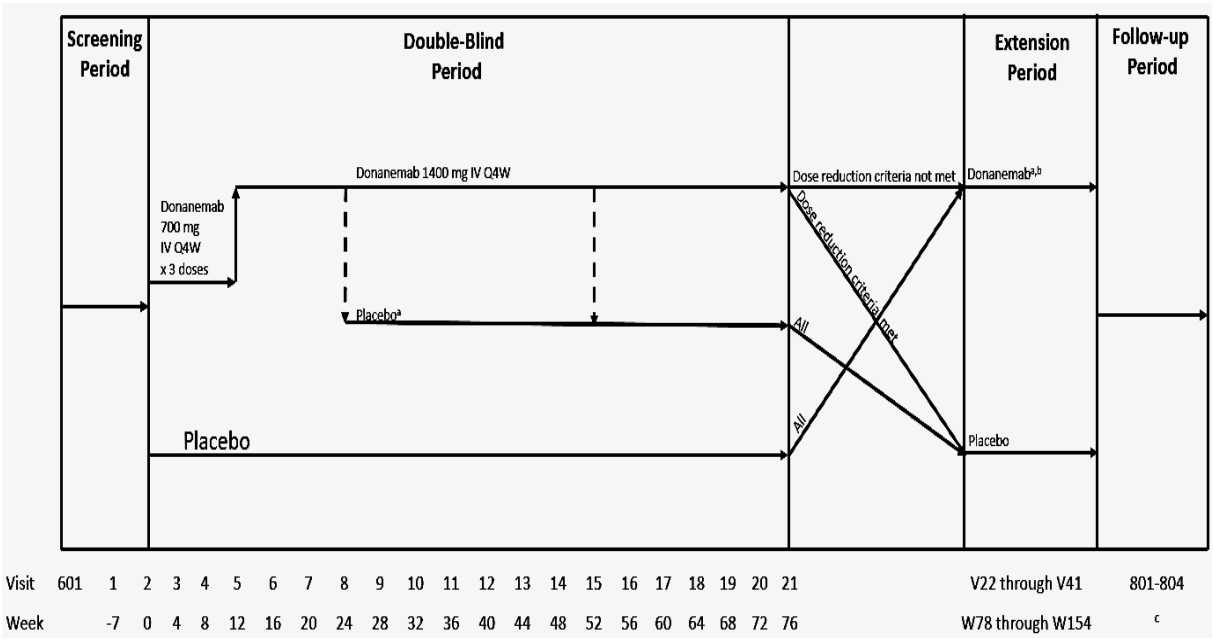
組入れ基準に該当した被験者をドナネマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、実施医療機関及びタウ蓄積（軽度から中等度、高度）を用いた。ドナネマブ群では、最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに静脈内投与した。

投与 24、52、76、102 又は 130 週時のアミロイド PET 検査により測定したアミロイドプラーク沈着の減少がプラセボ切り替え基準に該当した被験者は、以降の試験期間ではドナネマブ静脈内投与からプラセボ静脈内投与へ二重盲検下で変更することとした。

本試験は以下の 5 つの期間で構成された。全体の試験期間は最長 205 週間、全体の投与期間は最長 150 週間であった。

- 導入期間：詳細なスクリーニング期間の前に随時
- 詳細なスクリーニング期間：最長 7 週間
- 二重盲検投与期間：76 週間
- 継続投与期間*：78 週間
- 追跡調査期間：最長 44 週間

＊継続投与期間の割付は二重盲検とした。



Abbreviations: IV = intravenous; PET = positron emission tomography; Q4W = every 4 weeks; V = Visit.
[a] Dosing decisions are based on reduction in amyloid burden as determined by the florbetapir F 18 or florbetaben F 18 PET scans at Weeks 24, 52, 76, 102, and 130.
[b] Donanemab dosing schedule in the extension period is described in Section 4.1.3 of the protocol located in the CSR appendix.
[c] The follow-up period begins 12 weeks after the final administration of investigational product, and Visits 801 through 804 are scheduled as described in the CSR appendix. The investigator will be notified if the participant is not required to complete all follow-up visits (V801-804).
Notes: V601 was optional. For participants who do not complete V601, the procedures will be included in V1. Randomization occurs at V2.

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（AACI 試験）

＜AACI 試験補遺 9＞

AACI 試験補遺 9 は、アミロイドプラーク沈着が認められた早期 AD 患者を対象として、ドナネマブを投与したときの PK 及び安全性データを収集する、第 3 相、多施設共同、非盲検試験であり、本承認申請時点で実施中である。

組入れ基準に該当した被験者に、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 週ごとに静脈内投与した。

試験期間は 76 週間であった。

投与 24 又は 52 週時のアミロイド PET 検査により測定したアミロイドプラーク沈着の減少がプラセボ切り替え基準に該当した被験者は、以降の試験期間ではドナネマブの投与を中止した。

被験者数

＜AACI 試験＞

- 計画例数：1800 例（ドナネマブ群：900 例、プラセボ群：900 例）
- 無作為化例数：1736 例（ドナネマブ群：860 例、プラセボ群：876 例）
- 治験薬の投与例数：1727 例（ドナネマブ群：853 例、プラセボ群：874 例）
- 二重盲検投与期間完了例数：1320 例（ドナネマブ群：622 例、プラセボ群：698 例）

＜AACI 試験補遺 9＞

- 計画例数：最大約 1000 例
- 治験薬の投与例数：1047 例
- 試験継続例数（データカットオフ日時点）：867 例
- 試験完了例数（データカットオフ日時点）：4 例

主な組入れ基準

＜AACI 試験＞

- 年齢が 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
- アミロイド PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者
- Flortaucipir F18 を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者
- MRI 検査が禁忌である患者、MRI 検査でアミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留が認められた患者、微小出血が 5 個以上の患者、脳表ヘモジデリン沈着症が 2 ヵ所以上の患者、及び脳出血又は重度の白質病変を示す患者は、本試験の組入れから除外した。

＜AACI 試験補遺 9＞

AACI 試験の選択基準に以下を追加した。

- AACI 試験の選択基準「flortaucipir F18 を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者」は適用しない。
- Florbetapir F18 を用いた PET 検査又はその他のアミロイド PET 検査結果が AACI 試験補遺 9 の中央読影基準を満たした患者
- 試験参加のため、AACI 試験補遺 9 の同意説明文書を提出することが可能なスタディパートナーがいる患者
- 以下に記載された要件及び制限の遵守を含め、治験実施計画書第 10.1.3 項で記載されているとおり同意説明文書に署名することが可能である患者
  - AACI 試験補遺 9 の同意説明文書
  - AACI 試験治験実施計画書
  - AACI 試験治験実施計画書補遺 9

AACI 試験の除外基準に以下を追加した。

- 無作為化期間中に、AACI 試験治験実施計画書の適格性が確認された患者
- 以前に AACI 試験に無作為割り付けされたことがある患者

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

＜AACI 試験＞

最初の 3 回はドナネマブ 700 mg 又はプラセボを 4 週間ごとに静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg 又はプラセボを 4 週間ごとに最長 72 週間静脈内投与した。

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 週間ごとに投与することで開始したが、重篤なアミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留（血管原性脳浮腫としても知られている）が第 2 相試験（I5T-MC-AACG［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。

＜AACI 試験補遺 9＞

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 週間ごとに最長 72 週間静脈内投与した。

2.7.6.5.2 試験成績（AACI 試験）

本 2.7.6.5.2 項では、二重盲検投与期間の有効性及び安全性の結果を示した。

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の二重盲検投与期間では 1736 例が無作為割り付けされ、このうち 1727 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

- ドナネマブ群：853 例
- プラセボ群：874 例

ドナネマブの投与を受けた 853 例でのドナネマブの曝露期間は以下のとおりであった。

- 6 ヵ月以上：722 例（84.6%）
- 12 ヵ月以上：510 例（59.8%）
- 18 ヵ月以上：222 例（26.0%）

2.7.6.5.2.2 被験者背景

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は以下のとおりであり、ドナネマブ群及びプラセボ群の間で類似していた。

- 平均年齢：ドナネマブ群 73.0 歳、プラセボ群 73.0 歳
- 女性の割合：ドナネマブ群 57.3%、プラセボ群 57.4%
- 白人：ドナネマブ群 90.9%、プラセボ群 92.1%
- APOE ε4 保有者：ドナネマブ群 69.8%、プラセボ群 71.2%

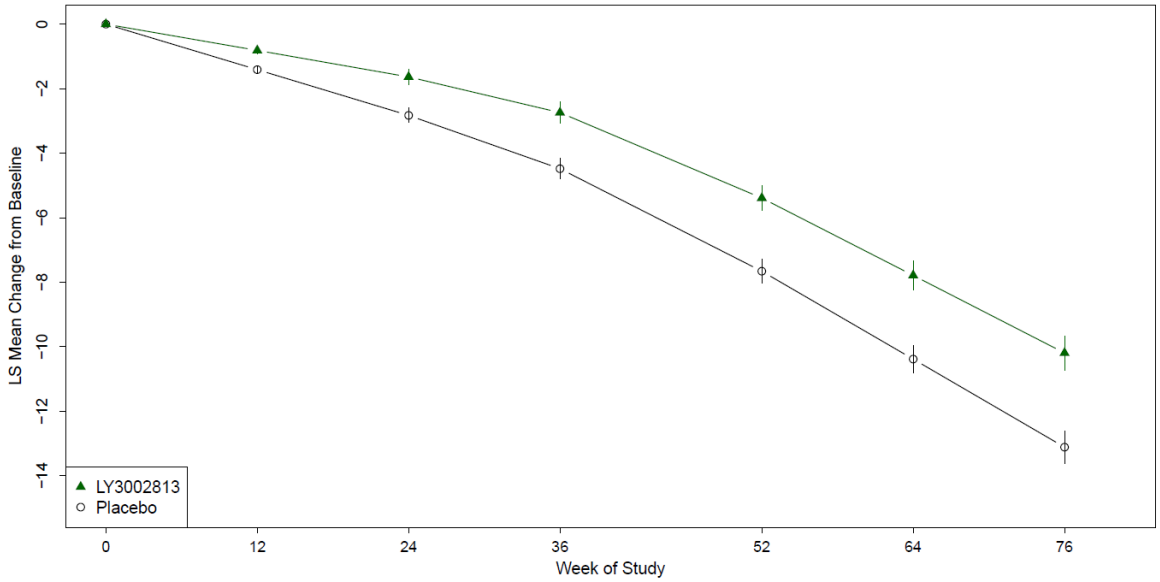
2.7.6.5.2.3 有効性

2.7.6.5.2.3.1 主要評価項目

＜iADRS スコア＞

全体集団

全体集団では、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、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた（最小二乗平均値の差 ± 標準誤差［standard error：SE］：2.92 ± 0.72、$p<0.001$）（図 2.7.6.5-2）。本解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が 22%抑制された。

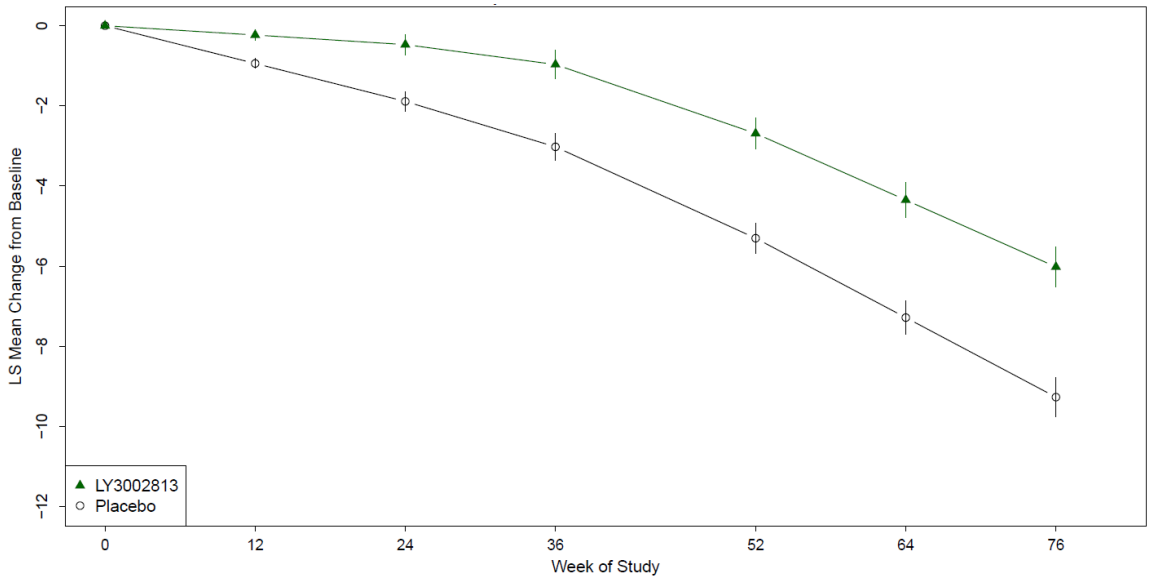


Abbreviations: EES = evaluable efficacy set; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; LY3003813 = donanemab; NCS2 = natural cubic spline model with 2 degrees of freedom.

図 2.7.6.5-2　iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量（EES、全体集団、NCS2）（AACI 試験）

タウ蓄積が軽度から中等度の集団

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、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、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた（最小二乗平均値の差 ± SE：3.25 ± 0.70、p<0.001）（図 2.7.6.5-3）。本解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が 35%抑制された。



Abbreviations: EES = evaluable efficacy set; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = least squares; LY3003813 = donanemab; NCS2 = natural cubic spline model with 2 degrees of freedom.

図 2.7.6.5-3　iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量（EES、タウ蓄積が軽度から中等度の集団、NCS2）（AACI 試験）

2.7.6.5.2.3.2　主な副次評価項目

＜CDR-SB スコア＞

MMRM 解析

全体集団では、CDR-SB スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた（最小二乗平均値の差± SE：−0.70 ± 0.13、p<0.001）。本解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が 29%抑制された。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、CDR-SB スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた（最小二乗平均値の差± SE：−0.67 ± 0.141、p<0.001）。本解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が 36%抑制された。

NCS2 解析

全体集団では、CDR-SB スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制された（最小二乗平均値の差± SE：−0.67 ± 0.12、p<0.001）。本解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が 30%抑制された。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、CDR-SB スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制された（最小二乗平均値の差± SE：−0.68 ± 0.13、p<0.001）。本解析では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が 37%抑制された。

＜ADAS-Cog$_{13}$スコア、ADCS-iADLスコア、及びMMSEスコア＞

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、全体集団（20%抑制、p=0.0006）及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団（32%抑制、p<0.001）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の低下が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。

ADCS-iADLスコアのベースラインから投与76週時までの変化量を指標としたとき、全体集団（28%抑制、p=0.0001）及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団（40%抑制、p<0.001）のいずれでも、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。

MMSE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、全体集団（16%抑制、p=0.012）及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団（23%抑制、p=0.016）のいずれでも、プラセボ群よりドナネマブ群で認知機能の低下が抑制された。

＜アミロイドPET＞

全体集団では、アミロイドPET検査により測定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週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均値の差± SE：−86.4 ± 1.3、p<0.0001）。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、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週時までの減少量は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均値の差± SE：−88.2 ± 1.5、p<0.0001）。

＜タウPET＞

全体集団

タウPET検査により測定した前頭葉のタウ蓄積（標準取込値比［standardized uptake value ratio：：SUVr］）のベースラインから投与76週時までの変化量に、プラセボ群とドナネマブ群の間で差は認められなかった（p=0.45）。

新皮質のタウ蓄積（AD signature領域の加重平均SUVr）のベースラインから投与76週時までの変化量に、ドナネマブ群とプラセボ群の間で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

前頭葉のタウ蓄積（SUVr）のベースラインから投与76週時までの変化量に、ドナネマブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.97）。

新皮質のタウ蓄積（AD signature領域の加重平均SUVr）のベースラインから投与76週時までの変化量に、ドナネマブ群とプラセボ群の間で差は認められなかった（p=0.83）。

2.7.6.5.2.4 安全性

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象とした。Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象と定義した。被験者は投与76 週時の来院後に AACI 試験の継続投与期間へ移行したため、二重盲検投与期間の TEAE は、継続投与期間の初回来院日の前日又は二重盲検投与期間終了後 57 日のいずれか早い日までに発現した TEAE と定義した。

二重盲検投与期間では、1 件以上の TEAE を発現した被験者は、ドナネマブ群で 759 例（89.0%）、プラセボ群で 718 例（82.2%）であった（表 2.7.6.5-1）。死亡の発現割合は、ドナネマブ群で 1.9%、プラセボ群で 1.1%であった。1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ドナネマブ群（17.4%）とプラセボ群（15.8%）の間で類似していた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（4.3%）と比較してドナネマブ群（13.1%）で高かった。

表 2.7.6.5-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（AACI 試験）

	Placebo (N = 874) n (%)	**Donanemab (N = 853) n (%)**
Deaths	10 (1.1)	16 (1.9)
SAEs	138 (15.8)	148 (17.4)
Discontinuations from study due to an AE	32 (3.7)	69 (8.1)*
Discontinuations from study treatment due to an AE	38 (4.3)	112 (13.1)*
TEAEs	718 (82.2)	759 (89.0)*
TEAEs related to study treatment	173 (19.8)	410 (48.1)*

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
* p<0.001.

治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.5-1 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を AACI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table AACI.8.179、重篤な有害事象の叙述を第 5.3.5.3.6 項に示す。

＜注目すべき有害事象＞

本項では、以下の注目すべき有害事象について示した。

- ARIA 関連事象（アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留［amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions：ARIA-E］関連事象、アミロイド関連画像異常−出血／ヘモジデリン沈着［amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage/hemosiderin deposition：ARIA-H］関連事象を含む）、及び脳出血（1 cm 超の脳内出血）
- 即時型及び非即時型の過敏症（IRR 関連事象及びアナフィラキシーを含む）

TEAE クラスター（第 2.7.4.5.9.1.1 項）又は MRI 検査に基づく ARIA-E 関連事象の発現割合は、プラセボ群（2.1%）と比較してドナネマブ群（24.0%）で高かった。最も多く認められた ARIA-E 関連事象に関連した症状（ドナネマブ群で 0.5%以上発現）は、頭痛、錯乱状態、浮動性

めまい、悪心、及び痙攣発作であった。大部分の ARIA-E 関連事象は軽度又は中等度であった。重篤な ARIA-E 関連事象はドナネマブ群の 13 例（1.5%）に認められた。

TEAE クラスター（第 2.7.4.5.9.1.1 項）又は MRI 検査に基づく ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群（13.6%）と比較してドナネマブ群（31.4%）で高かった。重篤な ARIA-H 関連事象はドナネマブ群の 4 例（0.5%）に認められた。

二重盲検投与期間では、重篤な ARIA-E 関連事象又は重篤な ARIA-H 関連事象が認められた被験者のうち、ドナネマブ群の 3 例が死亡に至った（第 2.7.4.2.1.3 項）。いずれも治験担当医師によりドナネマブと関連ありと判断された。

TEAE クラスター（第 2.7.4.5.9.1.1 項）又は MRI 検査に基づく脳出血の発現割合は、投与群間で類似していた（ドナネマブ群：0.4%、プラセボ群：0.2%）。重篤な脳出血である出血性卒中は、ドナネマブ群の 1 例（0.1%）に認められ、治験担当医師によりドナネマブと関連ありと判断された。

注入に伴う反応の発現割合は、プラセボ群（0.5%）と比較してドナネマブ群（8.7%）で高かった。注入に伴う反応の大部分は軽度又は中等度であった。過敏症及び IRR 関連事象の大部分は注入後 30 分以内に発現した。アナフィラキシー反応はドナネマブ群の 3 例（0.4%）に認められ、いずれも非重篤であった。

MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries：SMQ）の狭域用語検索に基づく評価では、重篤な過敏症及び重篤な IRR 関連事象として輸注関連過敏反応、注入に伴う反応、及び蕁麻疹がドナネマブ群の 3 例（0.4%）に認められ、いずれも死亡に至らなかった。

＜その他の安全性項目＞

全体として、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量は、投与群間で類似していた。ドナネマブ群の 1 例では、投与 52 週時にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準範囲上限［upper limit of normal：ULN］の 4 倍）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ULN の 3 倍超）、及び総ビリルビン増加（ULN の 2.5 倍）に加えて、アルカリホスファターゼ増加（ULN の 2.2 倍）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（ULN の 10 倍超）が認められた。ベースライン時に自殺念慮又は自殺行為が認められず、治験薬投与下で自殺念慮又は自殺行為が認められた被験者は、ドナネマブ群で 20 例、プラセボ群で 23 例であった。これらの被験者のうち、プラセボ群の 1 例に自殺行為が認められたが、ドナネマブ群では認められなかった。治験薬投与後に C-SSRS の自殺念慮パート（質問 1～5）の質問 5 に該当すると回答した被験者数は、ドナネマブ群（37 例、4.4%）及びプラセボ群（36 例、4.2%）の間で類似していた。二重盲検投与期間では、重篤な有害事象として自殺既遂が 3 例（ドナネマブ群：2 例、プラセボ群：1 例）、自殺企図が 1 例（プラセボ群）認められた。

2.7.6.5.2.5　COVID-19 の影響

新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）の世界的流行による治験実施計画書の改訂は実施されず、治験薬の投与方法の変更は生じなかった。

76 週間の二重盲検投与期間では、COVID-19 関連事象はドナネマブ群で 145 例（17.0%）、プラセボ群で 170 例（19.5%）認められた。大部分の COVID-19 関連事象は軽度又は中等度であり、

高度の COVID-19 関連事象はドナネマブ群で 2 例、プラセボ群で 5 例認められた。COVID-19 関連事象による死亡は 2 例に認められ、いずれもドナネマブ群であった。プラセボ群の 1 例は、COVID-19 肺炎に伴う呼吸不全により死亡した。

全体として、COVID-19 の世界的流行による本試験の有効性及び安全性の結論への影響は最小限であった。

2.7.6.5.2.6　薬物動態

ドナネマブの曝露量はおおむね用量依存性を示し、ドナネマブ 700 mg の静脈内投与と比較してドナネマブ 1400 mg の静脈内投与で血清中ドナネマブ濃度が高かった。ドナネマブを 4 週間ごとに静脈内投与したときのドナネマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値（変動係数［%］）は、ドナネマブ 700 mg（投与 4 週時来院）で 5.77 µg/mL（103%）、ドナネマブ 1400 mg（投与 24 週時来院）で 13.2 µg/mL（160%）であった。

2.7.6.5.2.7　免疫原性

ドナネマブ群での TE-ADA 評価可能例 793 例のうち、ベースライン後に TE-ADA 陽性が認められた被験者は 693 例（87.4%）で、ADA 陽性の被験者全員は NAb 陽性が認められた。TE-ADA の PK、有効性、及び安全性に対する関連性の詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity（第 5.3.5.3.1 項、第 5.3.5.3.2 項）に示す。

2.7.6.5.2.8　結論

主要評価項目は iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量であった。副次評価項目には以下の各スコアのベースラインから投与 76 週時までの変化量が含まれた。

- CDR-SB スコア
- ADAS-Cog$_{13}$ スコア
- ADCS-iADL スコア
- MMSE スコア

＜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投与 76 週時までの変化量を指標としたとき、全体集団（22.3%抑制、p<0.001）及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団（35%抑制、p<0.001）のいずれでも、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。
- すべての副次評価項目では、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果と一貫していた。
  - 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 MMRM 解析では、全体集団（29%抑制、p<0.001）及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団（36%抑制、p<0.001）のいずれでも、プラセボ群と比較してドナネマブ群で臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。

- 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 週時までの変化量を指標としたとき、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臨床的進行が抑制され、統計学的に有意な差が認められた。

- 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、プラセボ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（いずれも $p<0.0001$）。

＜安全性＞

- 全体の死亡の発現割合は、プラセボ群（1.1%）と比較してドナネマブ群（1.9%）で高かった。重篤な有害事象を発現割合は、ドナネマブ群（17.4%）とプラセボ群（15.8%）で類似していた。
- 治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。
- 最も多く認められた TEAE（2%以上の被験者に発現）のうち、プラセボ群と比較してドナネマブ群で発現割合が統計学的に有意に高かった事象は、以下のとおりであった。
  - アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留
  - アミロイド関連画像異常−微小出血およびヘモジデリン沈着
  - 頭痛
  - 注入に伴う反応
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
- ドナネマブ群では、大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。高度の TEAE は、ドナネマブ群で 102 例（12%）、プラセボ群で 78 例（9%）認められた。

注目すべき有害事象

- TEAE クラスター又は MRI 検査に基づく ARIA-E 関連事象又は ARIA-H 関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。
  - ARIA-E 関連事象：ドナネマブ群 24%、プラセボ群 2.1%
  - ARIA-H 関連事象：ドナネマブ群 31.4%、プラセボ群 13.6%
- 大部分の ARIA-E 関連事象は無症候性であった。ドナネマブ群で症候性の ARIA-E 関連事象が認められた 52 例のうち、約 85%の被験者で症状が回復した。
- 重篤な ARIA-E 関連事象はドナネマブ群で 13 例（1.5%）認められ、プラセボ群では認められなかった。
- 重篤な ARIA-H 関連事象はドナネマブ群で 4 例（0.5%）認められ、プラセボ群では認められなかった。
- 二重盲検投与期間では、重篤な ARIA 関連事象が認められた被験者のうち、ドナネマブ群の 3 例が死亡に至った。
- 脳出血は、ドナネマブ群の 3 例に認められた。
- 注入に伴う反応はドナネマブ群の 74 例（8.7%）に認められ、大部分の事象は軽度又は中

等度であった。アナフィラキシー反応はドナネマブ群の 3 例に認められ、いずれも非重篤であった。

- SMQ の狭域用語検索に基づく評価では、重篤な過敏症及び重篤な IRR 関連事象として輸注関連過敏反応、注入に伴う反応、及び蕁麻疹がドナネマブ群の 3 例（0.4%）に認められた。

全体として、主要評価項目及び副次評価項目では、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の集団のいずれでも、ドナネマブの投与により疾患進行の臨床的に意義のある抑制が認められた。本第 3 相試験の結果から、以前に実施した第 2 相試験（AACG 試験）で認められたドナネマブの有効性及び安全性の結論が検証された。本試験の結果は、ドナネマブが肯定的な有効性及び許容可能な安全性プロファイルを有することを裏付けている。

2.7.6.5.3　試験成績（AACI 試験補遺 9）

2.7.6.5.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団

AACI 試験補遺 9 では、1047 例がドナネマブの投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。このうち 900 例（86.0%）の投与回数は 6 回以上、487 例（46.5%）の投与回数は 12 回以上であった。

中間データカットオフ日時点で 4 例が AACI 試験補遺 9 を完了し、867 例が AACI 試験補遺 9 を継続していた。

2.7.6.5.3.2　被験者背景

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は以下のとおりであった。

- 平均年齢：74.6 歳
- 女性の割合：53.8%
- アミロイドプラークの平均値（標準偏差）：82.53（37.23）センチロイド
- APOE ε4 保有者：62.4%

2.7.6.5.3.3　安全性

AACI 試験補遺 9 では、10 例（1.0%）の死亡が報告された。1 例に発現した視床出血は治験薬と関連ありと判断された（第 2.7.4.2.1.3 項）。また、死亡（PT:Death）と報告された 1 例は治験薬との関連は不明であった。以上の 2 例を除き、死亡に至った残りの 8 例は治験薬との関連はなしと判断された。

重篤な有害事象は 181 例（17.3%）に認められた。このうち重篤なアミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留は 7 例（0.7%）、重篤なアミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着は 3 例（0.3%）、及び重篤なアナフィラキシー反応は 3 例（0.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 79 例（7.5%）に認められた。

AACI 試験補遺 9 の試験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は 85.0%であった。最も多く認められた TEAE（5%以上の被験者に発現）は、アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留（206 例［19.7%］）、COVID-19（200 例［19.1%］）、アミロイド関連画像異常−微小出

血およびヘモジデリン沈着（173 例［16.5%］）、転倒（133 例［12.7%］）、頭痛（126 例［12.0%］）、注入に伴う反応（105 例［10.0%］）、尿路感染（66 例［6.3%］）、浮動性めまい（62 例［5.9%］）、及び脳表ヘモジデリン沈着症（57 例［5.4%］）であった。

治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬と因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.5-2 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を AACI 試験補遺 9 治験総括報告書（第 5.3.5.1.2.1 項）Table AACI.8.8 に示す。

＜その他の安全性評価＞

臨床検査項目及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

ベースライン時に、C-SSRS に基づく自殺念慮が 5 例報告され、自殺行為及び自殺意思のない自傷行動はいずれも認められなかった。治験薬の投与期間中、C-SSRS に基づく自殺念慮が 38 例報告され、このうち 3 例はベースライン時にも自殺念慮が認められた。また、自殺行為及び自殺意思のない自傷行動は各 2 例に認められた。全体として、C-SSRS に基づく評価に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.5.3.4　薬物動態

ドナネマブ 700 mg（投与 4 週時）及び 1400 mg（投与 16 週時）の静脈内投与後に観察された、ドナネマブのトラフ濃度の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 4.59 μg/mL（103%）及び 10.3 μg/mL（172%）であった。

2.7.6.5.3.5　結論

AACI 試験補遺 9 の非盲検下でドナネマブを投与したときの安全性及び PK の中間解析結果は、完了したドナネマブ試験の既知の安全性プロファイル（ARIA 関連事象のリスク、並びに過敏症及び IRR 関連事象を含む）及び PK プロファイルと一致していた。

2.7.6.6 I5T-MC-AACN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

標題

A Phase 3, Open-Label, Parallel-Group, 2-Arm Study to Investigate Amyloid Plaque Clearance with Donanemab Compared with Aducanumab-avwa in Participants with Early Symptomatic Alzheimer's Disease

2.7.6.6.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

31 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）

- 中間データベースロック日（主要目的のデータベースロック日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
早期アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）患者を対象に、脳内アミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満）を指標として、ドナネマブのアデュカヌマブに対する優越性を評価すること	Florbetapir F18 を用いた陽電子放出断層撮影法（positron emission tomography：PET）検査により、投与 6 ヵ月時に脳内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
タウ蓄積が軽度から中等度の早期 AD 患者を対象に、脳内アミロイドプラーククリアランスを指標として、ドナネマブのアデュカヌマブに対する優越性を評価すること	タウ蓄積が軽度から中等度の集団での florbetapir F18 を用いた PET 検査により、投与 6 ヵ月時に脳内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
主な副次目的	
脳内アミロイドプラーク沈着の減少量を指標として、ドナネマブのアデュカヌマブに対する優越性を評価すること	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以下の評価時点までの平均変化量（絶対値） · 投与 6 ヵ月時 · 投与 12 ヵ月時 · 投与 18 ヵ月時
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を指標として、ドナネマブのアデュカヌマブに対する優越性を評価すること	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

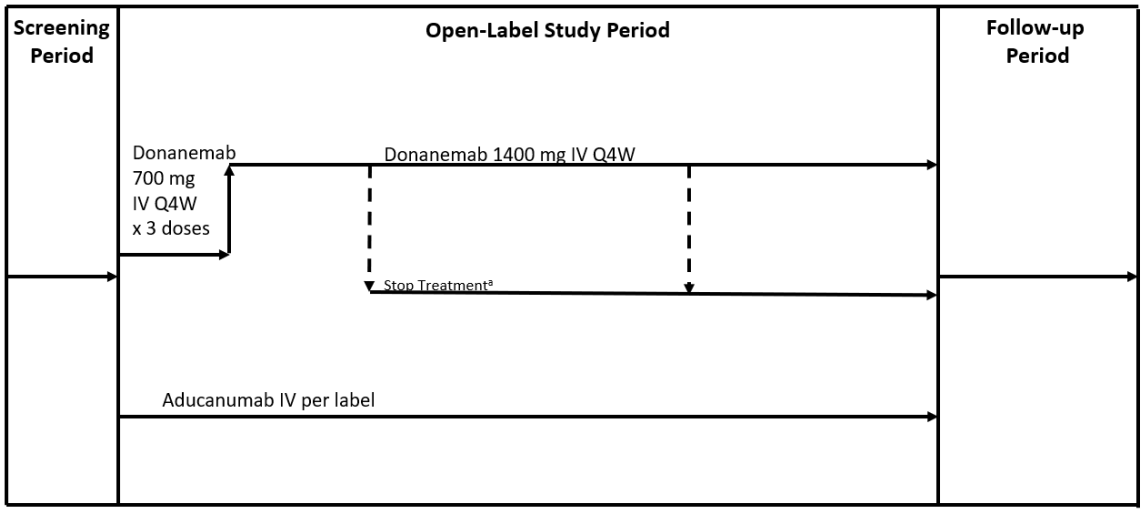
試験デザイン

本試験（I5T-MC-AACN［AACN］試験）は、早期 AD 患者を対象にドナネマブを投与したときの脳内アミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満）をアデュカヌマブと比較する、第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験であった（図 2.7.6.6-1）。組入れ基

準に該当した被験者をドナネマブ群又はアデュカヌマブ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。

全体の試験期間は、スクリーニング期間及び投与後の追跡調査期間を含めて最長 127 週間であった。また、投与期間は最長 72 週間であった。

- 導入期間：詳細なスクリーニング期間の前に随時
- 詳細なスクリーニング期間：最長 7 週間
- 非盲検投与期間：76 週間
- 追跡調査期間：最長 44 週間



Abbreviations: IV = intravenous; mg = milligrams; PET = positron emission tomography; Q4W = every 4 weeks; V = visit.
Note: V601 is optional. For participants who do not complete V601, procedures will be included in V1. Randomization occurs at V2.
[a] Participants whose amyloid plaque reduction as measured by florbetapir F 18 PET scans at Visit 8 (Week 24) or Visit 15 (Week 52) meets criteria will stop donanemab infusions but continue all other assessments for the remaining duration of the open-label period and short-term follow-up period. These dose reduction rules are defined by the sponsor.

図 2.7.6.6-1 試験デザイン（AACN 試験）

解析方法

ベースライン後の florbetapir F18 を用いた PET 検査の初回評価時点は投与 6 ヵ月時と規定していたため、投与 6 ヵ月時に脳内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をドナネマブ群とアデュカヌマブ群で比較した。本解析にはロジスティック回帰モデルを用い、固定効果として投与群、APOE ε4 遺伝子型、ベースライン時のアミロイドプラーク、及びベースライン時の年齢をモデルに含めた。本試験の主要評価項目は、ロジスティック回帰モデルでの主効果（投与群）の比較に基づいて検定した。本解析では「最大の解析対象集団（full analysis set：

FAS）」及び「タウ蓄積が軽度から中等度の集団」を対象とした。FAS は、無作為割り付けされ、florbetapir F18 を用いた PET 検査をベースライン時かつベースライン後に 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。

被験者数

- 計画例数：約 200 例（ドナネマブ群：100 例、アデュカヌマブ群：100 例）
- 無作為化例数：148 例（ドナネマブ群：74 例、アデュカヌマブ群：74 例）
- 治験薬の投与例数：140 例（ドナネマブ群：71 例、アデュカヌマブ群：69 例）

治験薬の投与を受けた 140 例のうち、タウ蓄積が軽度から中等度である被験者は、ドナネマブ群で 27 例、アデュカヌマブ群で 28 例であった。

主な組入れ基準

＜選択基準＞

- 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
- Florbetapir F18 を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者
- Clinical Dementia Rating Scale-Global Score（CDR-GS）が 0.5 又は 1 である患者
- APOE 遺伝子型判定に同意する患者
- Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 20 以上 30 以下である患者
- 試験参加のために同意説明文書を提出し、患者と頻繁に（定義：1 週間に 10 時間以上）連絡を取れる状態にあり、患者の来院時に付き添うことができる又は指定した時間に電話で連絡が取れるスタディパートナーがいる患者
- スクリーニング時に、神経心理学的検査をするのに十分な読み書き能力、視力及び聴力を有していると治験担当医師が判断した患者
- 試験期間中、試験に参加すること、試験手順に従うという意思があり、信頼できる患者
- 同意説明文書及び治験実施計画書に記載されている要件及び制限の遵守を含め、治験実施計画書 Appendix 1 で記載されているとおり同意説明文書に署名することが可能である患者

＜除外基準＞

- AD 以外の認知症、脳の重篤な感染症、パーキンソン病、複数回の脳振盪、一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往歴、もしくはてんかん又は再発性発作（小児期の熱性痙攣を除く）など、認知又は本試験を完了する能力に影響すると考えられる、中枢神経系に影響する AD 以外の重大な神経学的疾患を有する患者
- 心血管疾患、肝疾患、腎疾患、消化管疾患、呼吸器疾患、内分泌疾患、精神疾患（自殺傾向が認められる患者、自殺リスクがあると判断される患者、もしくはアルコール又は薬物を乱用している患者を含む）、免疫疾患、感染性疾患、又は血液学的疾患など、重篤又は不安定な疾患に罹患しているために、本試験の解析に影響があると治験担当医師が判断した患者、もしくは余命が約 24 ヵ月以内である患者

- 臨床的に重大な多数回又は重度の薬物アレルギー、もしくは投与後の重度の過敏症（多型紅斑重症型、線状免疫グロブリン A 皮膚症、中毒性表皮壊死融解症、又は剥脱性皮膚炎など）の既往歴がある患者
- 出血性疾患の既往歴、又は血小板凝集抑制作用又は抗凝固作用を有する薬剤を使用している患者（325 mg 以下のアスピリンは除く）
- ドナネマブ又はアデュカヌマブの投与を受けたことがある、もしくは受けている患者
- ドナネマブ又はアデュカヌマブ、類薬、もしくは本製剤の成分に対してアレルギーの既往歴がある患者
- アミロイド β を標的とする能動又は受動免疫療法の試験に参加したことがある、もしくは参加している患者（プラセボ投与を除く）
- スクリーニング時の核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査でアミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留が認められた患者、微小出血が 5 個以上の患者、脳表ヘモジデリン沈着症が 2 ヵ所以上の患者、並びに脳出血又は重度の白質病変を示す患者

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬	ドナネマブ	アデュカヌマブ
用量及び投与方法	最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて静脈内投与し、以降はドナネマブ 1400 mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて静脈内投与 [a] 試験期間中のいずれの時点でも 21 日未満の間隔でドナネマブを投与しないこととした。	米国の添付文書又は日常診療下の用量及び投与方法 [b]
投与期間	最長 72 週間	最長 72 週間
投与経路	静脈内投与	静脈内投与
処方	試験薬	実薬対照薬

a 投与 24 又は 52 週時の 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沈着の減少がプラセボ切り替え基準（いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満）に該当したドナネマブ群の被験者は、以降の試験期間ではドナネマブの投与を中止したが、その他のすべての評価を継続することとした。

b 治験担当医師は、適切な添付文書及び施設のガイドラインからアデュカヌマブの投与方法（前投薬の必要性、用量、スケジュール、毒性管理、用量変更）を確認することが求められた。

2.7.6.6.2 試験成績

本 2.7.6.6.2 項では、投与 6 ヵ月時までの有効性及び安全性の結果を示した。

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

投与 6 ヵ月時に治験薬の投与を 7 回受けた被験者の割合は、ドナネマブ群で 66.2%、アデュカヌマブ群で 71.0%であった。

AACN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）では、主に「FAS 集団」、「タウ蓄積が軽度から中等度の集団」、及び「安全性解析対象集団」に基づく解析結果を示した。「タウ蓄積がなし又は極めて軽度の集団」及び「タウ蓄積が高度の集団」に基づく解析結果も参考結果として示した。さらに、アミロイドプラーク沈着の減少量及び血漿中バイオマーカーの変化量では、ベースライン時の PET 検査により測定したタウ蓄積量に基づく部分集団別又は APOE 遺伝子型に基づく部

分集団別にも評価した。なお、本 2.7.6 項では、ベースライン時の PET 検査により測定したタウ蓄積量に基づく部分集団解析結果を示し、APOE 遺伝子型に基づく部分集団解析結果は AACN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table AACN.5.2 に示した。

2.7.6.6.2.2　被験者背景

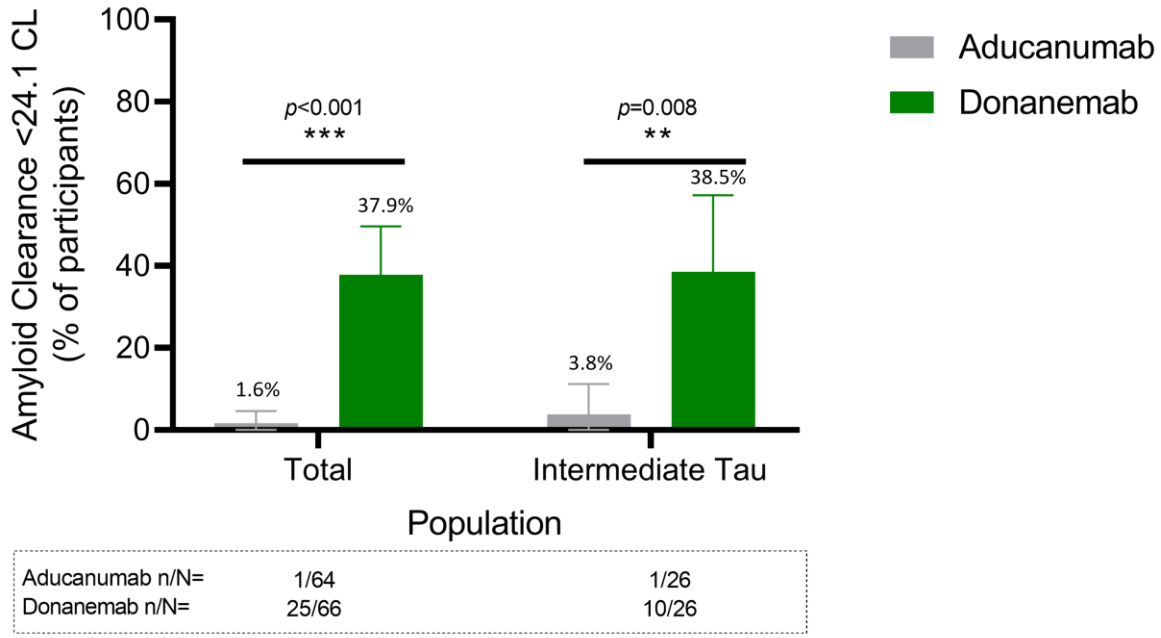
全体集団の平均年齢は 73.4 歳であった。被験者の多くは女性（57.1%）、白人（94.3%）、及び非ヒスパニック系かつ非ラテン系（94.3%）であった。全体として、人口統計学的特性及び認知評価を含むベースライン疾患特性は、投与群間で均衡していた。

2.7.6.6.2.3　有効性

2.7.6.6.2.3.1　主要評価項目

FAS では、投与 6 ヵ月時に脳内アミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合は、ドナネマブ群で 66 例中 25 例（37.9%）、アデュカヌマブ群で 64 例中 1 例（1.6%）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）（図 2.7.6.6-2）。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、脳内アミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合は、ドナネマブ群で 26 例中 10 例（38.5%）、アデュカヌマブ群で 26 例中 1 例（3.8%）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.008）。



Abbreviations: CL = centiloid; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint.
Note: Data shown as % ± 95% confidence interval.

図 2.7.6.6-2　主要評価項目の要約（FAS、タウ蓄積が軽度から中等度の集団）（AACN 試験）

2.7.6.6.2.3.2 主な副次評価項目

＜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＞

FAS では、脳内アミロイドプラークのベースライン値、並びにベースラインから投与 6 ヵ月時までの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

	ドナネマブ群	アデュカヌマブ群
ベースライン値（センチロイド） 平均値 ± 標準偏差	98.29 ± 27.83	102.40 ± 35.49
変化量（センチロイド） 最小二乗平均値 ± 標準誤差	-62.10 ± 3.69	-16.41 ± 3.77
変化率（%） 最小二乗平均変化率 ± 標準誤差	-65.2 ± 3.9	-17.0 ± 4.0

FAS では、脳内アミロイドプラークのベースラインから投与 6 ヵ月時までの変化量及び変化率に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.001）。

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、脳内アミロイドプラークのベースライン値、並びにベースラインから投与 6 ヵ月時までの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

	ドナネマブ群	アデュカヌマブ群
ベースライン値（センチロイド） 平均値 ± 標準偏差	104.97 ± 25.68	102.23 ± 28.13
変化量（センチロイド） 最小二乗平均値 ± 標準誤差	-64.08 ± 7.34	-23.82 ± 7.70
変化率（%） 最小二乗平均変化率 ± 標準誤差	-63.9 ± 7.4	-25.4 ± 7.8

タウ蓄積が軽度から中等度の集団では、脳内アミロイドプラークのベースラインから投与 6 ヵ月時までの変化量及び変化率に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（変化量：p<0.001、変化率：p=0.001）。

2.7.6.6.2.3.3 その他の評価項目

＜血漿中バイオマーカーのベースラインからの変化量＞

安全性解析対象集団では、リン酸化タウ（phosphorylated tau：P-tau）217、P-tau181、及びグリア線維酸性タンパク質（glial fibrillary acidic protein：GFAP）の対数変換値のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

	ドナネマブ群	アデュカヌマブ群
	変化量の最小二乗平均値	
P-Tau217	-0.125	0.012
P-Tau181	-0.077	0.022
GFAP	-0.037	0.038

安全性解析対象集団では、P-tau217、P-tau181、及び GFAP のベースラインからの減少量は、アデュカヌマブ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（いずれも p<0.001）。

2.7.6.6.2.3.4　　ベースライン時の PET 検査により測定したタウ蓄積量に基づく部分集団解析

アミロイドプラーク沈着のベースラインから投与 6 ヵ月時までの減少量は、タウ蓄積がなし又は極めて軽度の集団、軽度から中等度の集団、及び高度の集団のいずれでも、アデュカヌマブ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（表 2.7.6.6-1）。タウ蓄積がなし又は極めて軽度の集団及び軽度から中等度の集団では、P-tau217、P-tau181、及び GFAP のベースラインから投与 6 ヵ月時までの減少量は、アデュカヌマブ群と比較してドナネマブ群で大きかった。

表 2.7.6.6-1　PET 検査により測定したベースライン時のタウ蓄積量別のアミロイドプラーク沈着の減少量及び血漿中バイオマーカーの変化量（AACN 試験）

	Donanemab	Aducanumab-avwa	p-value
Amyloid PET[a]			
No/very low Tau n LS mean change (SE)	 25 -70.51 (4.78)	 20 -17.52 (5.16)	 <0.0001
Intermediate Tau n LS mean change (SE)	 26 -66.78 (4.78)	 26 -19.26 (4.51)	 <0.0001
High Tau n LS mean change (SE)	 15 -49.83 (5.99)	 16 -18.58 (6.00)	 0.0002
P-Tau 217[b]			
No/very low Tau n LS mean change (SE)	 21 -0.19 (0.03)	 18 -0.04 (0.03)	 <0.0001
Intermediate Tau n LS mean change (SE)	 25 -0.11 (0.02)	 21 -0.00 (0.02)	 0.0008
High Tau n LS mean change (SE)	 7 0.08 (0.04)	 10 0.08 (0.04)	 0.9906
P-Tau 181[b]			
No/very low Tau n LS mean change (SE)	 24 -0.16 (0.03)	 19 -0.02 (0.03)	 0.0004
Intermediate Tau n LS mean change (SE)	 26 -0.05 (0.03)	 24 -0.01 (0.03)	 0.3396
High Tau n LS mean change (SE)	 13 0.01 (0.04)	 15 0.08 (0.04)	 0.0805
GFAP[b]			
No/very low Tau n LS mean change (SE)	 24 -0.07 (0.02)	 19 0.02 (0.02)	 0.0047
Intermediate Tau n LS mean change (SE)	 26 -0.06 (0.02)	 25 0.01 (0.02)	 0.0141
High Tau n LS mean change (SE)	 13 0.05 (0.03)	 15 0.07 (0.03)	 0.5560
Plasma NfL[b]			
No/very low Tau n LS mean change (SE)	 24 -0.01 (0.02)	 19 0.07 (0.02)	 0.0035
Intermediate Tau			

	Donanemab	Aducanumab-avwa	p-value
n	26	25	
LS mean change (SE)	0.06 (0.02)	0.03 (0.02)	0.03241
High Tau			
n	13	15	
LS mean change (SE)	0.14 (0.03)	0.14 (0.03)	0.9170

Abbreviations: GFAP = glial fibrillary acidic protein; LS = least squares; n = number of subjects with a baseline and post-baseline result; NfL = neurofilament light; PET = Positron Emission Tomography; P-tau = phosphorylated tau, SE = standard error
a LS mean changes in centiloid values.
b LS mean changes in log transformed values.

2.7.6.6.2.4 安全性

両群ともに最も多く認められた treatment-emergent adverse event（TEAE）は、アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留、及びアミロイド関連画像異常−微小出血およびヘモジデリン沈着であった。アデュカヌマブ群では、1 例（1.4%）に重篤なアミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留が認められたが、ドナネマブ群では重篤なアミロイド関連画像異常は認められなかった。大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。試験期間中に死亡に至った TEAE は認められなかった。ARIA 関連事象について、無症候性 ARIA-E 関連事象はドナネマブ群では 13 例（18.3%）に、アデュカヌマブ群では 13 例（18.8%）に認められ、症候性 ARIA-E 関連事象はドナネマブ群では 2 例（2.8%）に、アデュカヌマブ群では 3 例（4.3%）に認められた（付録表 2.7.6.6-1）。無症候性 ARIA-H 関連事象はドナネマブ群では 14 例（19.7%）に、アデュカヌマブ群では 12 例（17.4%）に認められ、症候性 ARIA-H 関連事象はいずれの投与群でも認められなかった（付録表 2.7.6.6-1）。Infusion-related reaction（IRR）関連事象の発現例数及び発現割合は、アデュカヌマブ群（2 例［2.90%］）と比較してドナネマブ群（6 例［8.45%］）で多かった。IRR 関連事象はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬投与下の臨床検査値異常に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、自殺念慮に投与群間で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を AACN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table AACN.8.50、重篤な有害事象の叙述を第 5.3.5.3.6 項に示す。

2.7.6.6.3 結論

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、早期 AD 患者を対象にドナネマブを投与したときの脳内アミロイドプラーククリアランスは、アデュカヌマブと比較して統計学的に有意に大きかった。全体集団では、P-tau217、P-tau181、及び GFAP のベースラインからの減少量は、アデュカヌマブ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。

本試験では、TEAE の発現割合は投与群間で類似していた。両群ともに最も多く認められた TEAE は、アミロイド関連画像異常−浮腫／滲出液貯留、及びアミロイド関連画像異常−微小出血およびヘモジデリン沈着であった。IRR 関連事象を発現した被験者は、アデュカヌマブ群と比較してドナネマブ群で多かった。ドナネマブ及びアデュカヌマブの安全性プロファイルは、これまでに公表された臨床試験の結果と一貫しており、全体として投与群間で類似していた。