

2023 年度 薬物治療塾 D コース後期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2024 年 6 月 2 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:レケンビ®点滴静注 200 mg・500mg(レカネマブ)

主な検討資料:インタビューフォーム(2023 年 12 月作成(第 2 版))、審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 6 月 16 日、審査報告(2)令和 5 年 8 月 10 日)、申請資料概要

論文名:Lecanemab in Early Alzheimer's Disease N Engl J Med 2023;388:9-21.

検討理由:

- 臨床的立ち位置、既存薬との違い、対象患者や適応上の注意等学びたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):レカネマブ

製品名(医薬品名):レケンビ®点滴静注 200 mg・500mg

参照資料:①IF(2023 年 12 月作成(第 2 版))②審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 6 月 16 日、審査報告(2)令和 5 年 8 月 10 日)③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	1.0	投与経路は iv
Ae(%)	-	排泄に関する試験の実施なし レカネマブは、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリン G1 と同様に異化作用により分解されると推察されている。 →推定 Ae 0%
CLtot(mL/min)	-	早期 AD 患者及び PPK 解析から得られる情報のみ 参考: ③p.21 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.2.1.2 104 試験 表 2.7.2-6 レカネマブを単回静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態パラメータ 10mg/kg 投与で、CL 0.00032 L/h/kg (60kg では、0.0192 L/hr = 0.32mL/min)
Vd(L)	-	早期 AD 患者及び PPK 解析から得られる情報のみ 参考: ③p.21 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.2.1.2 104 試験 表 2.7.2-6 レカネマブを単回静脈内投与したときのレカネマブの薬物動態パラメータ 10mg/kg 投与で、Vss 0.0619 L/h/kg (60kg では、3.714 L)
fuP	1.0	①p.47 (6) 血漿蛋白結合率 レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合:

		<p>～レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合は低いと考えられた</p> <p>③2.6.5 薬物動態試験概要表</p> <p>p.18 2.6.5.6 薬物動態試験:タンパク結合</p> <p>→fuP=1.0</p>																																																												
B/P	0.74	<p>①p.47</p> <p>レカネマブの血球への移行:</p> <p>レカネマブの血球への移行について、健康成人、健康高齢者及びアルツハイマー型認知症患者から得た3種類の血液を用い検討した。血液にレカネマブを添加した後の血漿中濃度と、血漿にレカネマブを添加したときの血漿中濃度に大きな差が認められなかったことから、レカネマブの血球移行性は低いと考えられた。</p> <p>③2.6.5 薬物動態試験概要表</p> <p>p.18 2.6.5.6 薬物動態試験:タンパク結合</p> <p>2.6.5.6 薬物動態試験: タンパク結合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Plasma Protein Binding</th> <th>Study Number: EIS-R1912R1</th> <th>Location in CTD: 5.3.2.3.1</th> <th>Test Article: lecanemab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Type of Study</td> <td colspan="4">In vitro partitioning of lecanemab in human plasma and blood</td> </tr> <tr> <td>Test Article</td> <td colspan="4">Lecanemab</td> </tr> <tr> <td>Concentration</td> <td colspan="4">12 and 112.5 µg/mL</td> </tr> <tr> <td>Test System</td> <td colspan="4">Human whole blood and plasma spiked with lecanemab</td> </tr> <tr> <td>Method</td> <td colspan="4">Lecanemab was spiked into whole blood from 3 types of subjects (healthy normal subjects, healthy elderly subjects, and Alzheimer's disease patients), incubated for 1 hour. In parallel, plasma was obtained by centrifugation of whole blood and then spiked with the same amount of lecanemab. These plasma samples were processed by immunoprecipitation by mouse monoclonal antibody against human IgG1 followed by tryptic digestion and resulting tryptic peptide of lecanemab was quantified by the liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Peak area ratio of the tryptic peptide of lecanemab to the internal standard is shown below.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <th colspan="3">Peak Area Ratio</th> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <th>Healthy Normal Blood</th> <th>Healthy Elderly Blood</th> <th>Alzheimer's Disease Patient Blood</th> </tr> <tr> <td>Blood</td> <td>Spiked at 12 µg/mL</td> <td>0.513±0.053</td> <td>0.415±0.023</td> <td>0.308±0.017</td> </tr> <tr> <td>Plasma</td> <td>Spiked at 12 µg/mL</td> <td>0.621±0.085</td> <td>0.426±0.012</td> <td>0.396±0.007</td> </tr> <tr> <td>Blood</td> <td>Spiked at 112.5 µg/mL</td> <td>4.05±0.24</td> <td>3.43±0.22</td> <td>2.93±0.11</td> </tr> <tr> <td>Plasma</td> <td>Spiked at 112.5 µg/mL</td> <td>5.50±0.14</td> <td>4.21±0.17</td> <td>3.43±0.088</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lot number of lecanemab used was [redacted]. Values represent the mean ±SD of 3 determinations. CTD = common technical document, IgG = immunoglobulin G. Additional information: Plasma samples were compared to the corresponding serum clinical samples collected at the same time from study subjects. The plasma lecanemab concentrations were similar to the previously established serum concentrations, suggesting that there was no substantial partition of lecanemab into plasma clotting proteins.</p> <p>→濃度 112.5µg/ml(健康成人)のデータを確認</p> <p>B/P = 4.05/5.50 = 0.74</p>	Plasma Protein Binding		Study Number: EIS-R1912R1	Location in CTD: 5.3.2.3.1	Test Article: lecanemab	Type of Study	In vitro partitioning of lecanemab in human plasma and blood				Test Article	Lecanemab				Concentration	12 and 112.5 µg/mL				Test System	Human whole blood and plasma spiked with lecanemab				Method	Lecanemab was spiked into whole blood from 3 types of subjects (healthy normal subjects, healthy elderly subjects, and Alzheimer's disease patients), incubated for 1 hour. In parallel, plasma was obtained by centrifugation of whole blood and then spiked with the same amount of lecanemab. These plasma samples were processed by immunoprecipitation by mouse monoclonal antibody against human IgG1 followed by tryptic digestion and resulting tryptic peptide of lecanemab was quantified by the liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Peak area ratio of the tryptic peptide of lecanemab to the internal standard is shown below.						Peak Area Ratio					Healthy Normal Blood	Healthy Elderly Blood	Alzheimer's Disease Patient Blood	Blood	Spiked at 12 µg/mL	0.513±0.053	0.415±0.023	0.308±0.017	Plasma	Spiked at 12 µg/mL	0.621±0.085	0.426±0.012	0.396±0.007	Blood	Spiked at 112.5 µg/mL	4.05±0.24	3.43±0.22	2.93±0.11	Plasma	Spiked at 112.5 µg/mL	5.50±0.14	4.21±0.17	3.43±0.088
Plasma Protein Binding		Study Number: EIS-R1912R1	Location in CTD: 5.3.2.3.1	Test Article: lecanemab																																																										
Type of Study	In vitro partitioning of lecanemab in human plasma and blood																																																													
Test Article	Lecanemab																																																													
Concentration	12 and 112.5 µg/mL																																																													
Test System	Human whole blood and plasma spiked with lecanemab																																																													
Method	Lecanemab was spiked into whole blood from 3 types of subjects (healthy normal subjects, healthy elderly subjects, and Alzheimer's disease patients), incubated for 1 hour. In parallel, plasma was obtained by centrifugation of whole blood and then spiked with the same amount of lecanemab. These plasma samples were processed by immunoprecipitation by mouse monoclonal antibody against human IgG1 followed by tryptic digestion and resulting tryptic peptide of lecanemab was quantified by the liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Peak area ratio of the tryptic peptide of lecanemab to the internal standard is shown below.																																																													
		Peak Area Ratio																																																												
		Healthy Normal Blood	Healthy Elderly Blood	Alzheimer's Disease Patient Blood																																																										
Blood	Spiked at 12 µg/mL	0.513±0.053	0.415±0.023	0.308±0.017																																																										
Plasma	Spiked at 12 µg/mL	0.621±0.085	0.426±0.012	0.396±0.007																																																										
Blood	Spiked at 112.5 µg/mL	4.05±0.24	3.43±0.22	2.93±0.11																																																										
Plasma	Spiked at 112.5 µg/mL	5.50±0.14	4.21±0.17	3.43±0.088																																																										

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	モノクロナール抗体なので、生体の異化による消失と考えられる。推定 Ae=0%	<30%	腎外消失型
Vd		-	
EeR'	細網内皮系は、肝臓以外の組織にも広く存在するため、特定の臓器クリアランスとして考察できない。そのため、全体としても、消失能依存的な特徴を示すと考えられる。	-	消失能依存型
ER		-	
fuP		0.2-1.0	Binding Insensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

※ $f_{uB} \doteq 1.0$ のため、総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられる。

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
CLtot, CLtof	CLinteR
AUCiv, AUCivf	D/CLinteR
CBssave, CBssavef	$(D/\tau)/CLinteR$

【各パラメータの変動因子による変化】

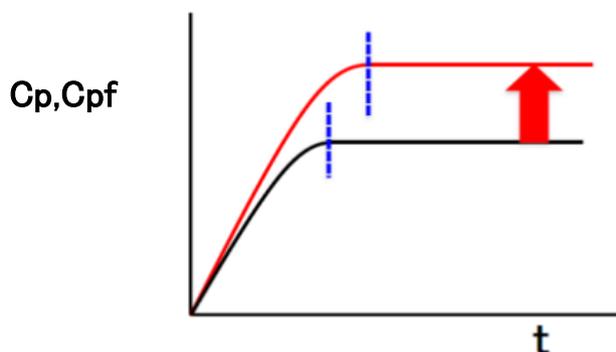
$f_{uB} \doteq 1.0$ としているため、CLinteR の低下のみ検討。総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられるため、各パラメータ変動因子による変化の動きは同じ

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CLinteR ↓
CLtot, CLtof	↓
AUCiv, AUCivf	↓
CBssave, CBssavef	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

CLinteR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 2W_s (336\text{hrs})$

$kel = CL/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$t_{1/2} = 159\text{hrs}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 2.1$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1.3$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

②p.26

対象: 日本人の早期 AD 患者(104 試験)

表 17：本薬を単回及び反復静脈内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)
単回投与								
2.5	6	64.2±13.6	2.140	7320±1120	—	153±30.0	0.349±0.0531	62.0±15.5
5	6	133±9.14	2.055	18200±6970	—	149±52.0	0.310±0.117	53.1±13.7
10	7	235±34.1	2.080	33000±9800	—	159±16.0	0.325±0.0934	61.9±12.2
反復投与								
2.5	6	72.8±19.4	1.150	—	8980±1690	—	—	—
5	5	154±26.3	1.920	—	22700±7790	—	—	—
10	6	299±45.7	2.010	—	39500±7330	—	—	—

a：中央値、—：算出せず

表 17 の 10mg/Kg の値から

AUC(反復/単回)=39500/33000=1.2

➤ 算出値と一致する

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t_{1/2}=(4~5) × 159=636~795≒ 4Ws~5Ws

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

③2.5 臨床に関する概括評価 p.27 2.5.3.9 臨床薬理の結論

～レカネマブのt_{1/2}の平均値は、1 mg/kg 以上の用量で投与した場合 5~7 日であった。隔週投与では、3~4 回目の投与で定常状態に達した。

➤ 算出値と一致する。

文献評価シート

薬物名(一般名)：レカネマブ

製品名(医薬品名)：レケンビ®点滴静注 200 mg・500mg

論文名：Lecanemab in Early Alzheimer's Disease N Engl J Med 2023;388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p.10 Methods Trial の上 A phase 2b~から本試験に至るまでの経緯と研究目的が記載されている。
Introduction の限界点		
<ul style="list-style-type: none"> ・MCI~軽度 AD 患者が対象。 ・phase2b の主要評価ポイント(12 カ月)でのプラセボとの有意な差が得られなかったものの、アミロイドのクリアランスが用量及び時間依存的であることが示され、認知機能低下の抑制が placebo と比較し一部の評価指標で示唆されたことで(18 カ月時点)本研究に至っている。アミロイド負荷と認知機能が相関していることを前提とした試験。 ・aducanumab は FDA から承認を受けたが、EMA 及び日本では承認されていない。 ・既存薬 aducanumab との違いが記載されていない。 		

Method	総合評価	記載場所・評価理由など
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	p.10 Trial Design and Oversight 割り付け比 1 : 1 Lecanemab10mg kg:placebo (biweekly)
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準(inclusion criteria)や除外	■Y ■N □NA	p.10 Eligibility Criteria

基準 (exclusion criteria) の記載があるか。		exclusion criteria の記述がない (Protocol に記載)
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。	■Y ■N □NA	p.10 Trial Design and Oversight ・詳しい記述がない ・詳細は Protocol, Appendix を参照 併用薬に BZD 等認知機能に影響する薬剤が許可されている (PRN の場合は認知機能テスト前 72 時間は不許可、継続投与で安定が得られていれば許可等)
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 主要な副次評価項目 ・ Change From Baseline in Amyloid Positron Emission Tomography (PET) Using Centiloids at 18 Months ・ Change from Baseline in Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14 (ADAS-cog14) at 18 Months ・ Change From Baseline in Alzheimer’s Disease Composite Score (ADCOMS) at 18 Months ・ Change From Baseline in Alzheimer’s Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS MCI–ADL) at 18 Months	■Y □N □NA	p.11 End Points 主要評価項目: 18 カ月時点における CDR–SB (Clinical Dementia Rating (CDR)–Sum of Boxes) のベースラインからの変化量
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	■Y □N □NA	p.11 4 行目 The CDR–SB score is a validated outcome measure used in clinical trials～患者と介護者への聞き取りによるもので、客観性は欠けるものの、疾患の性質上許容 Protocol 9.5 Study Assessments 正確な分類が困難な疾患。臨床で使用されている指標が複数ある。
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α 、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。	■Y □N □NA	p.11 Statistical Analysis 18 カ月時点で、20% の dropout を想定、各群 783 名 計 1566 名に COVID19 の影響で 3 回以上連続で投与ができなかった被験者を補う目的で 200 名追加 α : 両側 5% 検出力: 90% phase2b の結果を踏まえ、 Δ 0.373 points SD 2.031points → placebo と比較し、25% の認知機能低下抑制効果
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	■Y □N □NA	p.11 Statistical Analysis Placebo 比較の 25% の認知機能低下抑制効果は文献、統計的原則、規制当局との合意であると記載されている
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	□Y □N ■NA	p.13 3 行目からに記載あり No interim analyses～
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	■Y □N □NA	p.10 Trial Design and Oversight protocol に記載あり

12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	p.11 Statistical Analysis Protocol, Appendix MMRM, ANCOVA
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	p.10 Trial Design and Oversight 右 13 行目～ p.20 最後 Eisai がデザイン及び解析、試験提供 Biogen が一部資金提供
Method の限界点 ・メーカー主導試験 ・試験期間 18 カ月 ・併用薬に BZD 等認知機能に影響する薬剤が許可されている。 ・評価方法は客観性に欠けるが、疾患の性質上許容せざるをえない。		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	■Y □N □NA	p.11 Figure 1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	p.11 Figure 1
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	p.15 Participants 試験期間 2019.3～2021.3
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y □N □NA	p.12 Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline 70 歳代の高齢、白人、MCI～軽度 AD 患者 人種の限界点については、p.15 右 7 行目から記載されている
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。	■Y □N □NA	Table 2. 有効性: mITT(FAS: 試験薬を 1 回以上投与、ベースと投与後の主要評価測定値がある) 安全性: Safety Analysis Set (試験薬 1 回以上の投与と投与後の安全評価がされていること) Protocol, Appendix 参照
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	■Y □N □NA	p.14 Figure 2 p.15 End-Point Results p.16 Table 2.
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	■Y □N □NA	cf.20
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	■Y □N □NA	p.15 Safety p.18 Table 3 死亡は試験薬とは関係なし。 注入関連反応の頻度が初回の lecanemab で高いが重篤ではない。前投薬使用可能。しかし、必ずしも反応が抑えられるわけではない。 ARIA-E 投与 3 カ月以内 ARIA-E と ARIA-H 同時

		投与 6 ヶ月以内 ApoE ε 4 保有 Homozygotes > heterozygotes
Result の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・アミロイド負荷の低下と認知機能の相関が、認められているとは言い難いのではないか。ただし、PET をすべての被験者に施行していない。 ・ARIA 発現が lecanemab 群で多い。程度は軽度とされているが、試験終了後の認知機能への影響は不明。 ・ApoE ε 4 保有の有無と種類が ARIA 出現と関連している。 ・併用薬の結果への影響が不明。 ・COVID19 の影響で被験者を増やしている。サンプル数の増加による結果への影響は？ 		

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・認知機能低下 25%抑制は、MCI と軽度 AD 患者と一緒にできないのでは？ ・CDR-SB に関して、臨床的に意味のある効果の定義がされていないと述べられている。 ・アミロイドの選択性の高さで臨床的有効性が相関していない？ ・lecanemab を投与しても 認知力の低下は進む。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	投与の対象は限られている (MCI～軽度 AD 患者)
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.19 右側 14 行目～ Among the limitations of this trial is～ 併用薬についての記載はない
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.20 最終段落 In persons with early Alzheimer's disease,～

Discussion の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・CDR-SB に関して、臨床的に意味のある効果の定義がされていない。そのような中、複数の評価指標から CDR-SB を選択した理由の記載が不十分ではないか。 ・抗認知症薬を除く併用薬に関する情報がない。結果への影響が懸念される。 ・アミロイドの選択性の高さで臨床的有効性が相関していない。 ・lecanemab を投与しても 認知力の低下はとめられない。 ・ARIA 出現率が 20%程度、認知力の低下は止められないとなると、70 歳代の MCI の患者が希望するかどうかはかなり疑問。 ・ARIA 発現の予防策としては、ApoE ε 4 検査が必要。 ・サンプルサイズの増加による結果への影響について述べられていない。 		
---	--	--

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない