

アデュカヌマブ Web資料 1

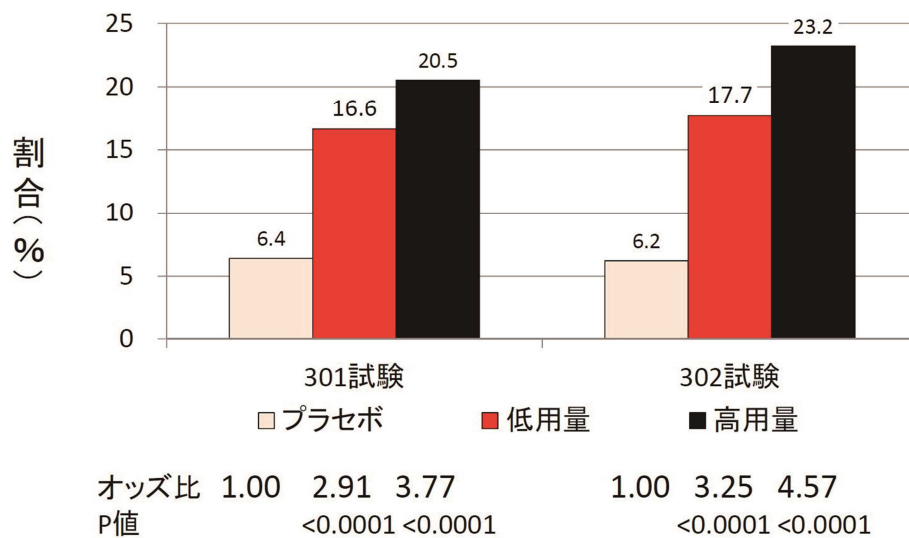
表 1 : アミロイド- β ($A\beta$) の蓄積を標的とし、失敗した候補薬剤のリスト

種類	名称 (最終臨床試験の出版年、最終試験の相、失敗の原因)
$A\beta$ 抗原	• AN-1792 (2002; 第2相; 毒性、効力欠如) • Vanutide (2013第2相; 効力欠如) • Affitope AD02 (2014; 第2相; 効力欠如, 認知能悪化) • CAD106 (2014; 第2相; 効力欠如, 認知能悪化)
$A\beta$ 凝集阻害剤	• Tramiprosate (2007; 第 3 相; 効力欠如) • Scyllo-inositol (2009; 第2相; 毒性、効力欠如、死亡率増加) • PBT2 (2014; 第2相; 効力欠如)
γ-セクレターゼ修飾剤	• Tarenflurbil (2009; 第 3 相; 効力欠如, 全身状態悪化)
γ-セクレターゼ阻害剤	• Begacestat (2010; 第2相; 毒性、効力欠如) • Semagacestat (2011; 第 3 相; 毒性、効力欠如, 認知能悪化) • Avagacestat (2012; 第2相 (2試験); 毒性、効力欠如、 認知能悪化)
抗$A\beta$ モノクローナル抗体	• Ponezumab (2011; 第2相; 効力欠如) • Bapineuzumab (2012; 第3相; 効力欠如) • Crenezumab (2014; 第2相; 効力欠如) • Gantenerumab (2014; 第2相 (2試験); 効力欠如) • Solanezumab (2013 (1試験), 2016 (2試験); 第 3 相 (3試験); 効力欠如)
抗$A\beta$ 多クローナル抗体	• Immunoglobulin (2013; 第3相; 効力欠如)
β-セクレターゼ阻害剤	• LY2886721 (2013; 第2相; 毒性) • AZD3839 (2013; 第1相; 毒性) • Verubecestat (2016 (1試験), 2018 (1試験); 第3相 (2試験); 効力欠如, 死亡率増加, 認知能悪化) • Atabecestat (2018; 第3相; 毒性, 認知能悪化) • Lanabecestat (2018; 第3相 (2試験); 効力欠如, 認知能悪化)

*Alavi A, Barrio JR, Werner TJ, et al. Suboptimal validity of amyloid imaging-based diagnosis and management of Alzheimer's disease: why it is time to abandon the approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(2):225–230.および、Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP et al. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):73-88.のデータをもとに、パブリックシチズンHealth Research Groupがまとめた表 (<https://mkus3lurbh3lbztg254fzode-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2598.pdf>) を翻訳した。

アデュカヌマブ Web資料 2

図 5 : ARIA 出現で CDR-SB 解析から除外された割合



ARIA: amyloid-related imaging abnormalities (アミロイド関連画像異常: 浮腫、出血、鉄沈着)
CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (臨床認知症全般評価尺度)

アデュカヌマブ Web資料 3

本文引用文献 6) Combined FDA and Applicant PCNS Drugs Advisory Committee Briefing Document <https://www.fda.gov/media/143502/download> には、統計分析に用いた集団として、以下のような集団が定義されている。

統計分析に用いた集団の定義

次の統計分析集団が定義された。

1. ITT 集団（治療企図集団）-Intent-to-Treat (ITT) Population

ランダム割付された被験者のうち、試験療法を、少なくとも 1 回受けた人、ただし、2019 年 3 月 20 日以降に収集されたデータは除く。

2. PP 集団（試験計画書適合集団）-Per-Protocol Population (PP 集団)

次の選択基準に違反しない ITT 集団のすべての被験者：(1)6 年間の教育を受けるか実務経験がある、(2)PET スキャンで陽性、(3)CDR グローバルスコア 0.5 以下、(4)RBANS スコア 85 以下、(5)MMSE スコアが 24 と 30 の間。さらに、(6)予定された点滴の 70%以上を受けている。(7)試験期間中にアルツハイマー病の併用薬剤を変更していない、である。

3. OTC 集団（試験完了集団）- Opportunity to Complete (OTC) Population

2019 年 3 月 20 日までに 78 週目の受診を完了した ITT 集団の被験者

4. 二重盲検期間中の ITT 集団- ITT Population during the Double-Blind Period

ITT 集団の被験者の 2019 年 4 月 17 日までに収集されたすべてのデータが該当する。申請者は、CRO の要請に応じて、2019 年 4 月 18 日に、試験群への割りつけの公開を始めた。

5. 無修正 ITT 集団-Uncensored ITT Population

ITT 集団の被験者の、試験期間中に収集されたすべてのデータが該当する。

6. 18F-フロルベタピルアミロイド PET 分析集団-18F-florbetapir Amyloid PET Analysis Population

すべての無作為化被験者のうち、少なくとも 1 回の試験物質を受け、アミロイド PET スキャンのために 18F-フロルベタピルリガンドを使用し、小脳を対照として用いて、組み合わせた関心領域について、評価可能なアミロイド PETSUVR 値が得られ人。

表 2： 各種統計解析集団の人数とその割合

A: 人数

		301試験			302試験		
		PL	LD	HD	PL	LD	HD
	無作為化	548	549	556	549	547	547
1	ITT	545	547	555	548	543	547
2	PP	435	398	378	427	387	365
3	OTC	369	370	345	313	329	340
A.	CDR(SB)	333	331	295	288	290	299
B	ITT-PP	110	149	177	121	156	182
C	ITT-OTC	176	177	210	235	214	207
D	PP-CDR	102	67	83	139	97	66

B: ITT集団に対する割合(%)

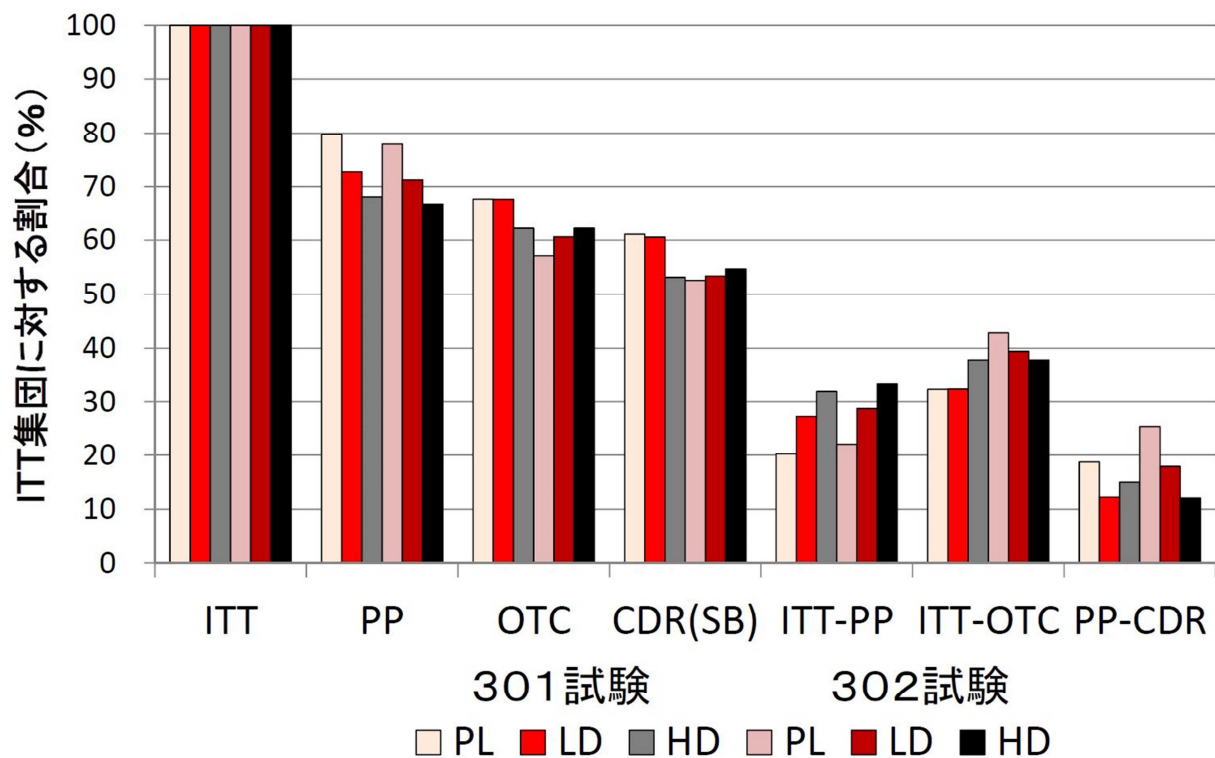
		301試験			302試験		
		PL	LD	HD	PL	LD	HD
1	ITT	100	100	100	100	100	100
2	PP	79.8	72.8	68.1	77.9	71.3	66.7
3	OTC	67.7	67.6	62.2	57.1	60.6	62.2
A.	CDR(SB)	61.1	60.5	53.2	52.6	53.4	54.7
B	ITT-PP	20.2	27.2	31.9	22.1	28.7	33.3
C	ITT-OTC	32.3	32.4	37.8	42.9	39.4	37.8
D	PP-CDR	18.7	12.2	15.0	25.4	17.9	12.1

PL:プラセボ群、LD：低用量群、HD：高用量群

CDR (SB)：FDA の報告で主解析にも通られた集団であるが、Web 資料 3 で示した統計学的に有意解析集団のどれに該当するのか不明である。

その他の略号は、Web 資料 3 参照。

図 6：ITT 集団に対する各種統計解析集団の割合



PL:プラセボ群、LD：低用量群、HD：高用量群

CDR (SB)：FDA の報告で主解析にも通られた集団であるが、Web 資料 3 で示した統計学的に有意解析集団のどれに該当するのか不明である。

その他の略号は、Web 資料 3 参照。