의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.6.7.</td><td>접수번호</td><td>20230075088</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국에자이㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">레켐비주(레카네맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">레카네맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1바이알(2밀리리터) 중 레카네맙 200밀리그램
1바이알(5밀리리터) 중 레카네맙 500밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.5.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국('23.1.6.), 일본('23.9.25.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 김남수 과장(최초), 박현정 팀장(보완후)</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유, 기시) 유전자재조합의약품과
(위해성관리계획) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>[안유, 기시] 유전자재조합의약품과 전설희 주무관, 방주연 심사원, 김효진 주무관, 도희정 연구관(최초), 진미령 연구관(보완후), 오우용 연구관(최초), 김호정 과장(보완후)
[위해성관리계획] 서지숙 주무관(최초), 김보라 심사원(보완후), 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>이광배 심사원, 한연해 사무관(최초), 문성은 사무관(보완후), 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애 또는 경증의 알츠하이머병 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

치료시작 전에 적절한 검사를 통해 아밀로이드 베타(Aβ) 병리의 존재를 확인해야 한다(‘13. 전문가를 위한 정보 - 1) 약리작용 정보’ 항 참고). <u>투여용량</u> 이 약의 권장용량은 10mg/kg 이다. 이 약은 2 주에 1 회 약 1 시간에 걸쳐 정맥(IV) 주입으로 투여한다. <u>용량조절</u> 이 약의 용량 감소는 권장되지 않는다. 환자에게 아밀로이드 관련 영상 이상(amyloid-related imaging abnormality, ARIA) 발생시 다음의 자기공명영상(MRI) 모니터링 및 치료 지침을 참고한다. *아밀로이드 관련 영상 이상(ARIA) 존재 시 MRI 모니터링 및 용량 조절 지침* ‘3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항을 참고한다. 이 약은 아밀로이드 관련 영상 이상-부종(ARIA-E) 및 -헤모시데린 침착(ARIA-H)을 유발할 수 있다. 기존에 존재하는 아밀로이드 관련 영상 이상(ARIA)이 있는지 확인하기 위해 이 약의 치료를 시작하기 전에 최근(1 년 이내) 뇌 자기공명영상(MRI)을 확인한다. 무증상 ARIA 를 확인하기 위해 5 차, 7 차 및 14 차 투여 전에 MRI 를 확인한다.

ARIA-E 및 ARIA-H 의 방사선 소견이 있는 환자의 경우 ARIA 증상에 대한 강화된 임상적 감시가 권장된다. 임상적으로 필요한 경우 추가적인 MRI 검사를 고려할 수 있다.
경미하거나 무증상 ARIA-E 및 ARIA-H 환자에서 지속적인 투약에 대한 임상시험 경험에 근거하면, 이러한 환자에서 투약 중단 없이 강화된 임상적 감시가 적절할 수 있음을 알 수 있다.

ARIA-E

ARIA-E 환자에서 투여 중단에 대한 권장사항은 표 1 과 같다.

표 1. ARIA-E 환자에 대한 권장 용량

<table>
<tr><th rowspan="2">임상적 증상의 중증도 [1]</th><th colspan="3">MRI에서 ARIA-E 중증도</th></tr>
<tr><th>경도</th><th>중등도</th><th>중증</th></tr>
<tr><td>무증상</td><td>투여를 계속할 수 있음</td><td rowspan="2">투여 보류 [2]</td><td rowspan="3">투여 보류 [2]</td></tr>
<tr><td>경증</td><td>임상적 판단에 근거하여 투여를 계속할 수 있음</td></tr>
<tr><td>중등증 또는 중증</td><td colspan="2">투여 보류 [2]</td></tr>
</table>

[1] 경증: 불편함이 느껴지지만 정상적인 일상 활동에 지장을 주지 않음.
중등증: 정상적인 일상 활동을 감소시키거나 영향을 줄 정도의 불편함.
중증: 일을 할 수 없거나 정상적인 일상 활동을 수행할 수 없음.

[2] MRI 에서 방사선적 소실이 나타나고, 증상이 있는 경우 증상이 소실될 때까지 보류한다; 최초 확인 후 2~4 개월 후에 소실에 대한 평가를 위해 후속 MRI 를 고려한다. 투여 재개는 임상적 판단에 따른다.

ARIA-H

ARIA-H 환자에서 투여 중단에 대한 권장사항은 표 2 과 같다.

표 2. ARIA-H 환자에 대한 권장 용량

<table>
<tr><th rowspan="2">임상적 증상의 중증도</th><th colspan="3">MRI 에서 ARIA-H 중증도</th></tr>
<tr><th>경도</th><th>중등도</th><th>중증</th></tr>
<tr><td>무증상</td><td>투여를 계속할 수 있음</td><td rowspan="2">투여 보류 [1]</td><td rowspan="2">투여 보류 [2]</td></tr>
<tr><td>증상</td><td>투여 보류 [1]</td></tr>
</table>

[1] MRI 에서 방사선적 안정화가 나타나고, 증상이 있을 경우 증상이 소실될 때까지 보류한다; 투여 재개는 임상적 판단에 따른다; 최초 확인 후 2~4 개월 후에 안정화에 대한 평가를 위해 후속 MRI 를 고려한다.

[2] MRI 에서 방사선적 안정화가 나타나고, 증상이 있을 경우 증상이 소실될 때까지 보류한다; 투여 지속 또는 이 약의 영구 중단 여부는 임상적 판단에 따른다.

방사선적 소견

이 약과 관련된 ARIA 의 방사선적 중증도는 표 3 에 기재된 기준에 따라 분류되었다.

표 3. ARIA MRI 분류 기준

ARIA 유형	방사선적 중증도		
	경도	중등도	중증
ARIA-E	FLAIR 고강도신호 (hyperintensity)가 한 위치에서 <5 cm 의 고랑 및/또는 피질/하피질 백질에 한정된 경우	FLAIR 고강도신호 가 단일 최장 직경으로 5~10cm 또는 각각 <10cm 의 1 개 초과의 침범 부위가 있는 경우	FLAIR 고강도신호가 >10cm 이고 회 부종(gyral swelling) 및 고랑 소실(sulcal effacement)과 관련된 경우. 1 개 이상의 개별/독립적인 침범 부위가 관찰될 수 있음
ARIA-H 미세출혈	≤ 4 개의 새로운 미세출혈 발생	5~9 개의 새로운 미세출혈 발생	10 개 이상의 새로운 미세출혈 발생
ARIA-H 표재성 철침착증	1 개의 국소 표재성 철침착증 부위	2 개의 국소 표재성 철침착증 부위	> 2 개 부위의 표재성 철침착증

투여가 지연되거나 투여를 놓친 경우

주입을 놓친 경우, 가능한 한 빨리 다음 투여 용량을 투여한다.

투여 방법

이 약은 정맥주사용이다. 이 약은 2 주에 1 회 약 1 시간에 걸쳐 정맥(IV) 주입으로 투여한다. 이 약은 급속정맥투여(intravenous push) 또는 일시정맥투여(intravenous bolus)으로 투여해서는 안된다.

이 약은 정맥주입 전에 희석한다. 말단 0.2 미크론 인라인 필터(micron in-line filter)가 포함된 정맥 라인을 통해 약 1 시간 동안 희석된 용액 전체를 정맥주입한다. 이 약이 모두 투여되도록 주입관을 관류한다.

투여 전 의약품 희석에 대한 지침은 '11. 적용상의 주의사항' 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약을 포함하여 베타 아밀로이드의 응집된 형태를 표적으로 하는 단일클론 항체는 아밀로이드 관련 영상 이상(ARIA)을 초래할 수 있다; 자기공명영상(MRI)에서 뇌 부종 또는 고랑 삼출(sulcal effusions)로 관찰될 수 있는 부종이 있는 ARIA (ARIA-E) 및 미세출혈과 표재성 철침착증을 포함하는 헤모시데린 침착이 있는 ARIA (ARIA-H). ARIA-H 는 알츠하이머병 환자에서 자연적으로 발생할 수 있다. 응집된 형태의 베타 아밀로이드를 표적으로 하는 단일클론 항체와 관련된 ARIA-H 는 일반적으로 ARIA-E 의 발생과 관련하여 나타난다. 모든 원인의 ARIA-H 와 ARIA-E 는 함께 발생할 수 있다. ARIA 는 대개 무증상이지만 발작 및 뇌전증 지속 상태를 포함하는 중대하고 생명을 위협하는 사례가 드물게 발생할 수 있다. ARIA 와 관련하여 보고되는 증상이 있는 경우, 두통, 혼돈, 시각 변화, 어지러움, 오심 및 보행 장애가 포함될 수 있다. 국소 신경학적 결함도 발생할 수 있다. ARIA 와 관련된 증상은 대개 시간이 지남에 따라 소실된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아밀로이드 관련 영상 이상(ARIA)
위약 대조 임상 시험에서 ARIA 는 레카네맙 투여 환자들에서 위약 투여 환자들에 비해 더 자주 관찰되었다. ARIA-E 는 ARIA-H 보다 더 자주 발생하였다. 치료적 확증 시험(시험 301)에서 대부분의 ARIA-E 사례(81%)는 확인 후 16 주 이내에 소실되었다('4. 이상사례' 항 참고). ARIA 의 발생률은 아포지단백 E(ApoE) ε4 동형접합 보유자(homozygous carrier)에서 이형접합 보유자(heterozygous carrier) 또는 비보유자(noncarrier)에 비해 더 높았다.

대부분의 ARIA 사례는 무증상이었다. 환자가 ARIA 를 의심할 수 있는 증상을 경험하는 경우('4. 이상사례' 항 참고), 임상적으로 필요하다면 추가적인 MRI 검사를 포함하여 임상 평가를 수행해야 한다. ARIA 가 있는 동안 환자가 증상을 경험하는 경우, 레카네맙 투여를 계속하기 전 임상적 평가를 수행해야 한다('용법용량' 항 참고).

2) 주입 반응
이 약의 임상 시험에서 주입 관련 반응이 관찰되었다; 대부분은 경증 또는 중등증이었으며 첫 번째 주입 시 발생하였다('용법용량' 항 참고). 주입 관련 반응의 경우, 주입 속도를 감소시키거나, 주입을 중단하고 임상적 지시에 따라 적절한 치료를 시작할 수 있다. 이후 주입 전 항히스타민제, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 소염제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 예방적 치료를 고려할 수 있다.

3) 항혈전제 복용

위약 대조 임상 시험에서 항혈전제의 병용은 이 약 투여시 ARIA-E 또는 ARIA-H 의 위험을 증가시키지 않았다. 이 약과 항응고제를 함께 투여한 환자에서 직경 1 cm 이상의 뇌 내 출혈이 관찰된 바 있으므로, 이미 이 약을 투여받고 있는 환자에게 항응고제 또는 혈전용해제(예: 조직 플라스미노겐 활성화제) 투여를 고려할 때는 추가적인 주의가 필요하다 ('4. 이상사례' 참고).

4. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 이 약을 1 회 이상 투여받은 2,203 명의 환자를 대상으로 평가되었다.

초기 알츠하이머병 환자에 대한 시험 301 의 이중 눈가림, 위약 대조 기간에 총 898 명의 환자가 이 약을 2 주에 1 회 10mg/kg 의 권장 용량으로 투여받았다. 가장 흔한 이상반응은 주입 관련 반응(26.3%), ARIA-H(14%), ARIA-E(12.6%) 및 두통(11.1%)이다.

2) 이상반응 목록
아래 표 4 에 기재된 이상반응은 레카네맙에 대한 임상시험에서 축적되었다.

이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관에 따라 MedDRA 대표 용어로 기재된다. 이상반응은 다음 규칙을 사용하여 신체 계통기관 분류에 따라 평가된다: 매우 흔함 (≥1/10), 흔함 (≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않음 (≥ 1/1,000 이고 < 1/100), 드묾 (≥1/10,000 이고 < 1/1,000), 매우 드묾 (< 1/10,000), 빈도불명(가용한 자료로부터 추정할 수 없음). 각 빈도 분류 내에서, 이상반응은 중대성이 낮아지는 순으로 기재된다.

표 4. 이상반응

신체 계통 기관 (SOC)	**이상반응**	**빈도 분류**
신경계 이상	ARIA-H	매우 흔함
	ARIA-E	매우 흔함
	두통	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 이상	주입 관련 반응	매우 흔함
심장 장애	심방세동	흔함

3) 특정 이상반응에 대한 설명
(1) 아밀로이드 관련 영상 이상 (ARIA)
전체 집단
아래 정보는 시험 301 의 위약 대조 기간에 2 주마다 레카네맙 10 mg/kg 을 투여하도록 배정된 환자를 근거로 한다. 환자들은 시험 301 등록시 다음 기준에 해당하는 경우 제외되었다: 과거 최장 직경 1cm 이상의 뇌출혈, 4 개 초과의 미세출혈, 표재성 철침착증, 혈관성 부종의 증거, 뇌 타박상의 증거, 동맥류, 혈관 기형, 감염성 병변, 주요 혈관 영역을 포함하는 다발성 열공 경색 또는 뇌졸중, 및 중증 소혈관 또는 백질 질환.
시험 301 에서 이 약을 투여한 환자의 3%(29 명/898 명)에서 증상성 ARIA 가 발생하였다. 이러한 증상이 있는 환자의 대부분(29 명 중 25 명)은 동시적 ARIA-H 여부에 관계없이

ARIA-E 를 나타내었다. ARIA-E 와 관련된 임상 증상은 관찰 기간 중 환자의 96%에서 소실되었다.
무증상 방사선적 사례를 포함하여, 시험 301 에서 ARIA 는 이 약 10mg/kg 을 투여한 환자의 21%(193 명/898 명)에서 관찰되었으며, 위약을 투여한 환자의 10%(85 명/897 명)에서 관찰되었다.

ARIA-E
전체적으로 ARIA-E는 이 약을 투여한 환자의 13%(113명/898명)에서 관찰되었으며, 위약을 투여한 환자의 2%(15명/897명)에서 관찰되었다. 이 약을 투여한 환자 중 ARIA-E가 관찰된 환자 113명에서 최대 방사선적 중증도는 경도 33%(37명/113명), 중등도 58%(66명/113명), 중증 8%(9명/113명)였다. 증상이 있는 ARIA-E는 이 중 3%로, 대부분의 ARIA-E는 무증상이었다. ARIA-E와 관련하여 보고된 증상이 있는 경우, 두통, 혼돈, 시각 변화, 어지러움, 오심 및 보행 장애가 포함될 수 있다. 국소 신경학적 결함도 발생할 수 있다. ARIA-E와 관련된 증상은 일반적으로 시간이 경과함에 따라 소실된다.
대부분의 ARIA-E 사례는 투여 시작 후 처음 3개월 이내에 발생하였다. 대부분의 ARIA-E 사례(81%)는 확인 후 4개월 이내에 소실되었다. 전체적으로, 환자의 3%에서 ARIA-E의 재발성 에피소드가 있었다.
이 약을 투여한 환자에서 ARIA-E의 발생률은 아포지단백 E(ApoE) ε4 보유자(이 약 16% 및 위약 2%)에서 비보유자(이 약 5% 및 위약 0.3%)에 비해 높았다. 발생률은 동형접합 보유자에서 이형접합 보유자 및 비보유자에 비해 높았다.

ARIA-H
단독(isolated) ARIA-H는 2주마다 이 약 10mg/kg을 투여한 환자의 9%(80명/898명)에서 관찰되었으며 위약을 투여한 환자에서는 8%(70명/897명)에서 관찰되었다. ARIA-H 환자 80명 중 이 약을 투여한 환자의 ARIA-H 미세출혈의 최대 방사선적 중증도는 경도 65%(52명/80명), 중등도 9%(7명/80명), 중증 1%(1명/80명)였다; ARIA-H 환자의 25%(20명/80명)는 경도의 표재성 철침착증이었다. ARIA-H의 대부분은 무증상이었고, 증상이 있는 ARIA-H는 환자의 1%(1명/80명)에서 보고되었다.
단독 ARIA-H의 비율은 ApoE ε4 보유자(이 약 9% 및 위약 9%)에서 비보유자(이 약 8% 및 위약 4%)에 비해 높았다. 발생률은 동형접합 보유자에서 이형 접합 보유자 및 비보유자에 비해 높았다.
직경 1cm 이상의 뇌 내 출혈은 시험 301에서 이 약 투여 후 6명/898명의 환자에서 보고되었으며, 위약을 투여한 환자에서는 2명/897명에서 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 직경 1cm 이상의 치명적 사례를 포함한 뇌 내 출혈 사례는 다른 시험들에서도 보고되었다.

(2) APOE ε4 상태
시험 301 의 위약 대조 기간에 ARIA 의 발생률은 ApoE ε4 동형접합 보유자에서 이형접합 보유자 또는 비보유자에 비해 더 높았다. ARIA 관리에 대한 권고사항은 ApoE ε4 보유자와 비보유자 간에 차이가 없다. ARIA 발생 위험을 알리기 위해 이 약 투여를 시작할 때 ApoE ε4 검사를 고려할 수 있다.

(3) 항혈전제 병용
안정적 용량으로 항혈전제(아스피린, 기타 항혈소판제 또는 항응고제)를 복용하던 환자의 경우, 시험 301 베이스라인에서 이 약과의 병용이 허용되었다(이 약 투여군 중 334 명, 위약 투여군 중 311 명). 병용된 항혈전제의 대부분은 아스피린이었다. 항혈전제의 병용은 이 약 투여시 ARIA-E 또는 ARIA-H 의 위험을 증가시키지 않았다. 이 약과 항응고제를 함께 투여한 환자에서 직경 1 cm 이상의 뇌 내 출혈이 관찰되었으므로, 이미 이 약을 투여받고 있는 환자에게 항응고제 또는 혈전용해제(예: 조직 플라스미노겐 활성화제) 투여를 고려할 때는 추가적인 주의가 필요하다.

(4) 주입 관련 반응
다음의 정보는 시험 301 에서 위약 대조 기간에 2 주마다 레카네맙 10mg/kg 투여군에 배정된 환자들을 근거로 한다.
주입 관련 반응은 이 약을 투여한 환자의 26%에서 관찰되었으며, 위약을 투여한 환자의 7%에서 관찰되었다. 대부분(75%)은 최초 주입 시 발생하였다. 주입 관련 반응의 대부분은 경증 또는 중등증(Grade 1 또는 2)였으며, 1% 미만의 환자에서 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다. 주입 관련 반응으로 인해 이 약을 투여받은 환자의 1.3%가 투여를 중단하였다. 주입 관련 반응의 증상에는 발열 및 독감 유사 증상이 포함된다. 처음에 주입 관련 반응을 경험했던 환자의 63% 이상은 이후 예방적인 약물을 사용하였을 때 추가적인 반응이 나타나지 않았다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고).

(5) 면역원성
시험 301 에서 이 약을 투여한 환자의 5.5%에서 적어도 하나 이상의 혈청 검체에서 치료 후 발생한(Treatment emergent) 항-레카네맙 항체가 검출되었다. 항-레카네맙 항체를 가진 환자는 과민 반응을 경험하지 않았다. 임상적 저하(clinical decline)[a] 지연 및 아밀로이드베타 플라크[b] 감소로 관찰된 바와 같이, 치료 후 발생한 항체 및 중화 항-레카네맙 항체는 이 약의 유효성에 영향을 미치지 않았다.

[a] CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; 임상적 치매 평가 척도-박스 총점) 및 ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale-14; 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도 14)로 평가

[b] SUVR(Standard Uptake Value Ratio; 표준섭취계수율)로 평가

5. 상호작용

이 약에 대한 약물상호작용 시험은 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부
이 약의 임부에 대한 사용 자료는 없다. 이 약의 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

2) 수유부
모유 내 이 약의 존재, 수유를 받는 영아에 대한 영향 또는 이 약의 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.
소아에 대한 모유 수유의 유익성과 수유부에 대한 이 약 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 중단 여부를 결정해야 한다.

3) 가임 여성
가임 여성은 투여 기간 및 투여 후 3 개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4) 수태능
이 약이 사람의 생식능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65 세 이상 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보' 항 참고).

9. 특수 집단에 대한 투여

1) 신장애
경증 내지 중등증 신장애 환자에 대한 특별한 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보' 항 참고).

2) 간장애
경증 내지 중등증 간장애 환자에 대한 특별한 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보' 항 참고).

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이다.

11. 적용상의 주의

1) 투여 전 희석에 대한 지침
- 주사제는 투여 전 육안으로 이물 및 변색 여부를 확인한다. 육안으로 보이는 입자가 관찰되면 해당 바이알은 폐기한다.
- 이 약 용액이 유백색이고 무색 내지 옅은 황색인지 확인한다.
- 환자의 실제 체중을 기준으로 용량, 필요한 이 약의 총 부피 및 필요한 바이알 수를 계산한다. 각 바이알에는 이 약 농도 100mg/mL 이 들어있다.

- 바이알에서 이 약을 필요한 양만큼 뽑아내고, 주사용 0.9% 염화나트륨 용액 250mL 에 추가한다.
- 이 약 희석액이 포함된 주입백(infusion bag)을 가볍게 뒤집어 완전하게 혼합한다. 흔들지 않는다. - 25° C 에서 24 시간 동안 화학적 및 물리적 사용 중 안정성(in-use stability)이 입증되었다.
- 미생물학적 관점에서, 본 제품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 중 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임이며, 통제되고 검증된 무균 조건에서 희석되지 않는 한 보통 2~8° C 에서 24 시간을 초과하지 않는다.
- 주입하기 전, 이 약 희석액이 실온에 도달하게 한다. 말단 저단백 결합 0.2 미크론 인라인 필터가 포함된 정맥 라인을 통해 이 약 전체를 주입한다. 이 약이 모두 투여되도록 주입관을 관류한다.
- 주입하는 동안 환자들을 관찰한다. 과민반응 유형의 반응에 해당하는 징후 또는 증상이 처음 관찰되면 즉시 주입을 중단한다.
- 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 현지 규정에 따라 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장 보관한다(2° C - 8° C).
2) 차광을 위해 원래의 상자에 보관한다.
3) 바이알을 얼리거나 흔들지 않는다.
4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용 기전

레카네맙은 인간화 면역글로불린 G1(IgG1) 단일클론항체(mAb)로, 아밀로이드 베타(Aβ) 단량체(monomer)에 대한 낮은 친화도를 보이는 반면, 아밀로이드 베타 응집체(aggregate) 종에 대해 높은 선택성으로 결합하며, 독성의 가용성 아밀로이드 베타 원섬유체(protofibril)에 대한 우선적 활성을 보인다. 레카네맙은 이러한 아밀로이드 베타 응집체 종에 결합하여 중화시키고 뇌에서 이를 제거한다. 뇌에서의 아밀로이드 베타 플라크(plaque)의 축적은 알츠하이머병의 병태생리학적 특징으로 정의된다.

(2) 약력학적 영향

아밀로이드 베타 병리에 대한 이 약의 영향

이 약은 위약과 비교하여 용량 및 시간 의존적으로 아밀로이드 베타 플라크를 감소시켰다. 뇌의 아밀로이드 베타 플라크 수준에 대한 이 약의 영향은 PET 영상(18F-florbetapir tracer)의 시각적 판독을 사용하여 평가되었으며, 표준섭취계수율(Standard Uptake Value Ratio, SUVR) 방법 및 센틸로이드 척도(Centiloid scale)를 사용하여 정량화되었다. 시험 301 에서 이 약을 2 주에 1 회 10mg/kg 투여한 군은 위약에 비해

베이스라인 대비 평균 변화가 53 주($p<0.00001$) 및 79 주($p<0.00001$)에서 통계적으로 유의하였다.

시험 201 에서 투여 중단 기간(범위 9~59 개월, 평균 24 개월) 동안 SUVR 및 Centiloid 수치는 평균 증가율 2.6 Centiloids/년으로 증가하기 시작했지만, 시험 201 의 이중 눈가림, 위약 대조 기간 종료시점에서 관찰되었던 위약과의 치료적 차이는 투여 중단 기간 동안 유지되었다.

타우 병태생리에 대한 이 약의 영향
시험 301 및 시험 201 의 이중 눈가림, 위약 대조 기간에 이 약은 타우 병태생리학적 표지자(CSF p-tau181)를 용량 및 시간 의존적으로 감소시켰다.

노출-반응 관계
노출 반응 분석에서 관찰된 아밀로이드 PET SUVR 은 이 약의 노출이 증가함에 따라 감소하는 것으로 나타났다. PK/PD 분석에서 CSF Aβ1-42, 혈장 Aβ42/40 비율 및 혈장 p-tau181 의 변화가 이 약에 대한 노출 증가와 상관관계가 있음을 보였다.

이 약에 대한 더 높은 노출은 CDR-SB 및 ADAS-Cog14 상의 임상적 저하를 늦추는 것과 관련이 있었다. 아밀로이드 베타 플라크(SUVR)의 감소는 그룹 및 개별 수준에서 CDR-SB 및 ADAS-Cog14 상의 임상적 저하를 늦추는 것과 관련이 있었다. 혈장 Aβ42/40 의 증가와 혈장 p-tau181 의 감소는 동일한 임상 척도에서 임상적 저하를 늦추는 것과 관련이 있었다. 이 약의 효과에 대하여 유의한 공변량(covariate)의 영향은 없었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학(PK)은 이 약을 단회 또는 반복 투여받은 1,619 명의 알츠하이머병 환자로부터 수집된 농도 자료가 포함된 집단 PK 분석을 사용하여 확인되었다. 이 약의 정상 상태 농도는 2 주마다 10mg/kg 을 6 주간 투여한 후 도달했으며, 전신 축적은 1.4 배(1.4 fold)였다. 이 약의 최대 농도(Cmax) 및 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 0.3~15mg/kg 의 용량 범위에서 단회 투여 후 용량에 비례하여 증가하였다.

레카네맙은 가용성 및 불용성 응집 형태의 아밀로이드 베타를 표적으로 하는 단일클론항체이므로, 사이토카인 조절 경로에 관여할 것으로 예상되지 않는다.

레카네맙은 면역글로불린에 대한 정상적인 분해 경로를 통해 배설될 것으로 예상되며, 청소율은 소분자 병용 약물에 의해 영향을 받지 않는다. 따라서, 레카네맙은 병용 투여된 약물과 약물 상호작용을 유발하거나 이에 민감할 것으로 예상되지 않는다.

(1) 흡수
해당사항 없음.

(2) 분포
정상 상태에서 중심 분포 용적에 대한 평균 값(95% CI)은 3.24(3.18~3.30)L 이다.

(3) 대사
해당사항 없음.

(4) 배설
이 약은 내인성 IgG 과 동일한 방식으로 단백질 분해 효소에 의해 분해된다. 이 약의 청소율(95% CI)은 0.370(0.353~0.384)L/일이다. 말기 반감기(terminal half-life)는 5~7 일이다. 청소율은 면역원성에 의해 유의한 영향을 받지 않았다.

(5) 선형성/비-선형성
레카네맙은 선형의 약동학을 나타낸다.

(6) 간장애 또는 신장애
레카네맙의 배설은 면역글로불린에 대한 정상적인 분해 경로를 통해 이루어지며, 전신 청소율은 신장 또는 간장애의 영향을 받지 않는다. 간 기능 생체표지자(ALT, AST, ALP, 총 빌리루빈) 및 크레아티닌 청소율은 레카네맙의 약동학 파라미터에 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험 정보

시험 301 은 초기 알츠하이머병(아밀로이드 병리가 확인되고, 경도 인지 장애[환자의 62%] 또는 경증 치매 단계[환자의 38%]의 환자) 환자에 대한 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 무작위 배정 시험이었다. 시험 301 은 79 주간의 이중 눈가림, 위약 대조 기간 이후 최대 2 년까지 선택적 공개 연장 기간으로 구성되었다. 시험 301 에서 1,795 명의 환자가 무작위 배정되어 2 주마다 이 약 10mg/kg 또는 위약을 투여받았다. 무작위 배정된 전체 환자 중 ApoE ε4 보유자는 69%, ApoE ε4 비보유자는 31%였다. 환자의 전체 연령 중앙값은 72 세였으며, 범위는 50~90 세였다. 52%가 여성이었다. 전세계 집단 중 백인 1,381 명(77%), 아시아인 303 명(17%), 흑인 47 명(2.6%)이었다.

시험 201 은 초기 알츠하이머병(아밀로이드 병리가 확인되고 경도 인지 장애[환자의 64%] 또는 경증 치매 단계[환자의 36%]의 환자) 환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 용량 결정 시험이었다. 시험 201 은 79 주의 이중 눈가림, 위약 대조 기간 이후 투여를 중단한 공백 기간(범위 9~59 개월; 평균 24 개월) 이후 시작된 최대 260 주의 공개 연장 기간으로 구성되었다. 시험 201 에서 856 명의 환자가 이 약 5 가지 용량 중 하나(2 주마다 2.5mg/kg n=52, 매달 5mg/kg n=51, 2 주마다 5mg/kg n=92, 매달 10mg/kg n=253 및 2 주마다 10 mg/kg n=161) 또는 위약을 받도록 무작위 배정되었다. 무작위 배정된 전체 환자 중 ApoE ε4 보유자는 71.4%, ApoE ε4 비보유자는 28.6%였다. 시험 기간 중 ApoE ε4 보유자에게 2 주에 1 회 10 mg/kg 용량을 투여하지 않도록 시험계획서가

변경되었다. 그 결과, 이 약을 2 주에 1 회 10 mg/kg 투여한 군에서 ApoE ε4 보유자는 30.3%, ApoE ε4 비보유자는 69.7%였다.

두 시험 모두에서, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애 환자는 임상적 치매 평가 척도 (Clinical Dementia Rating, CDR)에서 Global CDR score 0.5, 기억 박스(Memory Box) 점수 0.5 이상으로 등록되었으며, 경도 인지 장애에 대한 NIA-AA 핵심 임상 조건을 충족하였다. 경증의 알츠하이머병 치매 환자는 Global CDR score 0.5 또는 1.0, 기억 박스(Memory Box) 점수 0.5 이상으로 등록되었으며, 알츠하이머병 치매 가능성 높음에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준을 충족하였다. 모든 환자는 간이정신상태검사 (Mini-Mental State Examination, MMSE; MMSE 점수 22~30)를 받았으며, Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II (하위척도) (WMS-IV LMII)에서 연령 보정 평균보다 최소 1 표준편차 낮은 것으로 나타나는 삽화성 기억(episodic memory)의 객관적 손상이 있었다. 무작위배정은 임상 하위군에 따라 층화되었다; 베이스라인에서 알츠하이머병의 증상 치료제 병용 여부(콜린에스테라아제 억제제 및 N-methyl-D-aspartate 길항제 메만틴), ApoE ε4 보유여부 및 지역.

(1) 시험 301 결과

1차 유효성 결과는 임상적 치매 평가 척도-박스 총점(Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes, CDR-SB)의 베이스라인 대비 변화였다. 주요 2차 평가변수에는 다음의 평가에 대한 18개월 후 베이스라인 대비 변화가 포함되었다: 센틸로이드를 이용한 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET), 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도 14(Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14, ADAS-Cog14), 알츠하이머병 종합 점수(Alzheimer’s Disease Composite Score, ADCOMS) 및 알츠하이머병 협력 연구-경도 인지 장애에 대한 일상 활동 척도(Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, ADCS MCI-ADL).

레카네맙 투여는 1차 평가변수를 충족하였으며, 위약에 비해 18개월 시점에 전반적 인지 및 기능 척도 CDR-SB의 임상적 저하를 27% 감소시켰으며, 이는 -0.45(p=0.00005)의 점수 변화로 치료적 차이를 나타낸다.

18개월 시점에 ADAS-Cog14 및 ADCS MCI-ADL에 대한 결과에서도 투여군 간에 통계적으로 매우 유의한 차이(p<0.01)가 확인되었다(표 5 및 그림 1, 2, 3 참고).

표 5. 시험 301 에서 CDR-SB, ADAS-Cog14 및 ADCS MCI-ADL 에 대한 결과

임상 평가변수	**이 약 10 mg/kg 2 주마다 투여**	**위약**
CDR-SB	N=859	N=875
평균 베이스라인	3.17	3.22
18 개월에 베이스라인 대비 보정 평균 변화	1.213	1.663

위약과 비교한 차이	-0.451 (p=0.00005)	
ADAS-Cog14	N=854	N=872
평균 베이스라인	24.45	24.37
18 개월에 베이스라인 대비 보정 평균 변화 위약과 비교한 차이	4.140 -1.442 (p=0.00065)	5.581
ADCS MCI-ADL	N=783	N=796
평균 베이스라인	41.2	40.9
18 개월에 베이스라인 대비 보정 평균 변화 위약과 비교한 차이	-3.484 2.016 (p<0.00001)	-5.500

그림 1: 시험 301 에서 CDR-SB 의 베이스라인 대비 보정 평균 변화

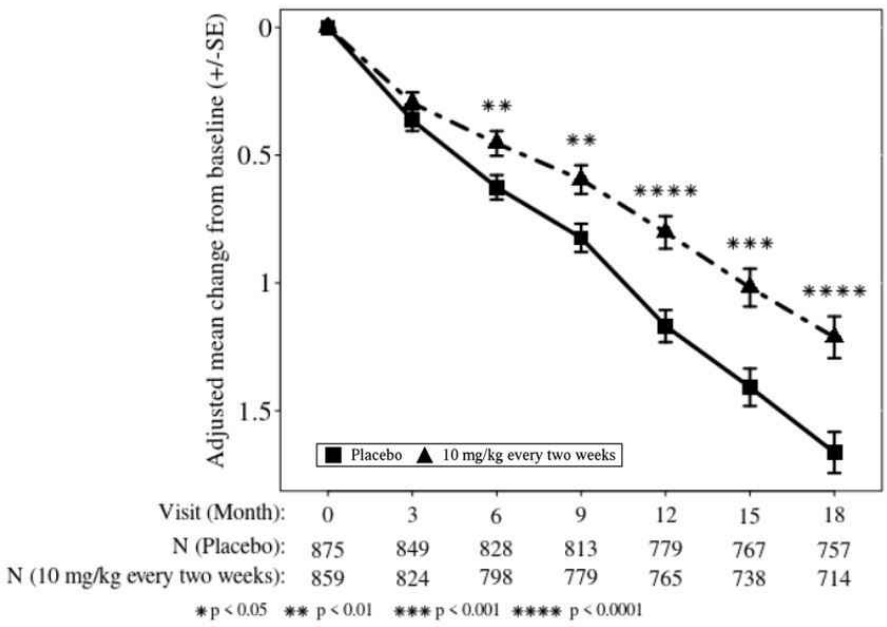


그림 2: 시험 301 에서 ADAS-Cog14 의 베이스라인 대비 보정 평균 변화

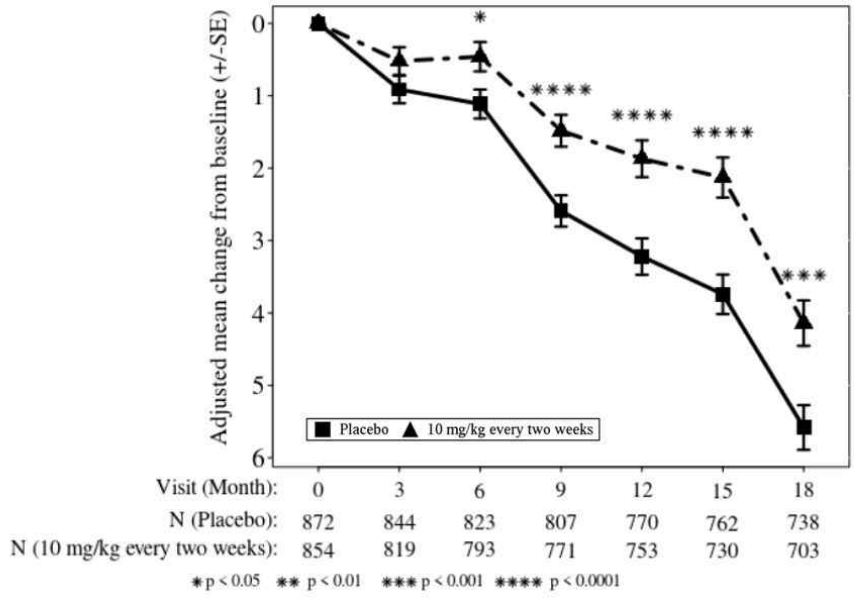
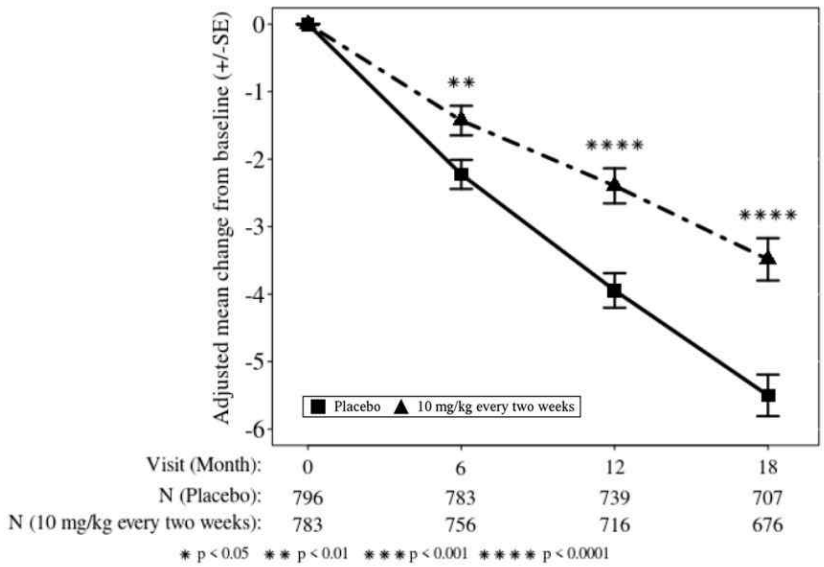
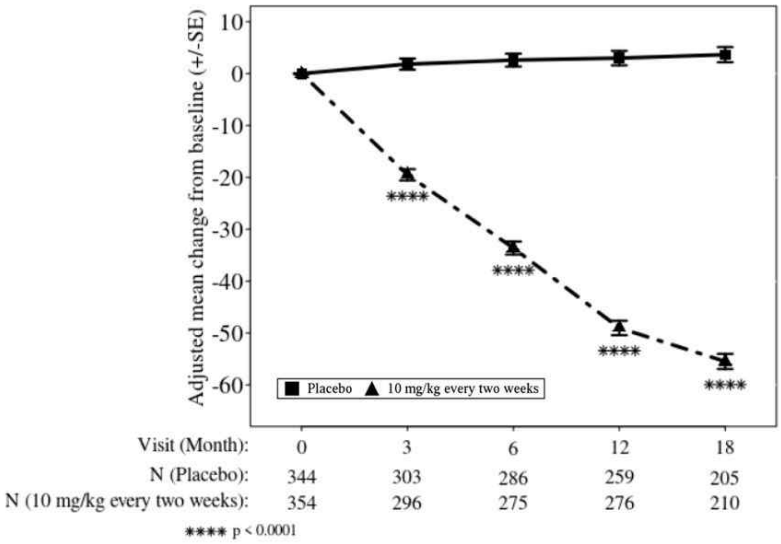


그림 3: 시험 301 에서 ADCS MCI-ADL 의 베이스라인 대비 보정 평균 변화



18 개월 시점에 아밀로이드의 베이스라인 대비 변화(센틸로이드를 이용하여 PET 으로 측정)를 그림 4 에 제시하였다.

그림 4: 시험 301 에서 뇌 아밀로이드 베타 플라크의 감소(아밀로이드 베타 PET 센틸로이드의 베이스라인 대비 보정 평균 변화)



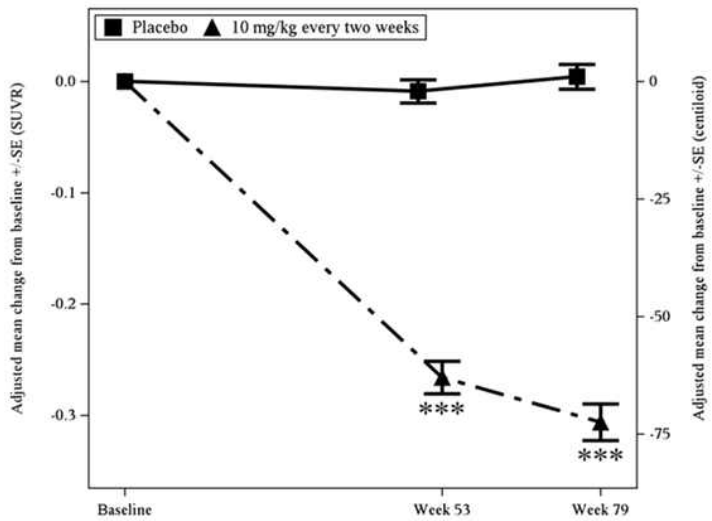
Visit (Month):	0	3	6	12	18
N (Placebo):	344	303	286	259	205
N (10 mg/kg every two weeks):	354	296	275	276	210

**** p < 0.0001

(2) 시험 201 결과

시험 201 에서 315 명의 환자 하위군이 아밀로이드 PET 하위 연구에 등록되었다; 이들 중 277 명이 79 주에 평가를 받았다. 아밀로이드 베타 PET 하위 연구 및 혈장 생체표지자의 결과는 그림 5 및 표 6 에 기술하였다.

그림 5: 시험 201 에서 뇌 아밀로이드 베타 플라크의 감소 (아밀로이드 베타 PET Composite, SUVR 및 센틸로이드의 베이스라인 대비 보정 평균 변화)



Number of patients	Analysis Visit (Weeks)		
Placebo	98	96	88
10 mg/kg every two weeks	44	43	37

***P<0.001

표 6: 시험 201 에서 이 약의 생체표지자 결과

생체표지자 평가변수[1]	**이 약 10 mg/kg 2 주마다 투여**	**위약**
아밀로이드 베타 PET Composite SUVR	N=44	N=98
평균 베이스라인	1.373	1.402
79 주에 베이스라인 대비 보정평균 변화 위약과 비교한 차이	-0.306 -0.310 (p<0.001)	0.004
아밀로이드 베타 PET Centiloid	N=44	N=98
평균 베이스라인	78.0	84.8
79 주에 베이스라인 대비 보정평균 변화 위약과 비교한 차이	-72.5 -73.5 (p<0.001)	1.0
혈장 Aβ42/40[2]	N=43	N=88
평균 베이스라인	0.0842	0.0855
79 주에 베이스라인 대비 보정평균 변화 위약과 비교한 차이	0.0075 0.0054 (p=0.0036)	0.0021
혈장 p-tau181 (pg/mL)[2]	N=84	N=179
평균 베이스라인	4.6474	4.435
79 주에 베이스라인 대비 보정평균 변화 위약과 비교한 차이	-1.1127 -1.1960 (p<0.0001)	0.0832

N 은 베이스라인 수치가 있는 환자 수이다.

[1] P-값은 다중 비교에 대해 통계적으로 조절되지 않았다.

[2] 혈장 Aβ42/40 및 혈장 p-Tau 181 결과는 생물분석의 불확실성으로 인해 주의하여 해석해야 한다.

1 차 평가변수는 53 주에 CDR-SB, MMSE 및 ADAS-Cog 14 에서 선택된 항목으로 구성된 가중 종합 점수인 ADCOMS 의 베이스라인 대비 변화였다. 이 약은 53 주에 위약에 비해 1 차 평가변수에서 진행 속도를 25% 이상 감소시킬 확률(likelihood)이 64%였으며, 이는 사전에 명시된 성공 기준인 80%를 충족하지 못했다.

주요 2 차 유효성 평가변수는 79 주에 아밀로이드 PET SUVR composite 의 베이스라인 대비 변화와 79 주에 CDR-SB 및 ADAS-Cog14 의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다. 임상 평가에 대한 결과는 이 약 투여군에서 위약군에 비해 79 주에 CDR-SB 및 ADAS-Cog 14 점수의 베이스라인 대비 변화가 더 적었음을 보여주었다(CDR-SB: -0.41[26%], 90% CI [-0.82, 0.03]; ADAS-Cog 14: -2.31[47%], 90% CI [-3.91, -0.72]).

4) 비임상 정보

(1) 발암성

발암성 시험은 실시되지 않았다. Cynomolgus 원숭이에서 39 주까지 또는 aged Tg2576 마우스에서 18 주까지의 독성시험에서 레카네맙 관련 증식성 병변은 관찰되지 않았다.

(2) 유전독성

유전독성 시험은 실시되지 않았다.

(3) 생식발생독성
레카네맙에 대한 수태능 시험은 실시되지 않았다. 임상 노출의 27배 용량(AUC에 근거함)으로 cynomolgus 원숭이에서 39주까지의 반복투여 시험에서 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월까지
저장방법 : 밀봉용기, 냉장 보관(2℃~8℃)

○ 제조원

수입(수입자) : 한국에자이(주), 서울특별시 강남구 봉은사로86길 6, 10층(삼성동,빌딩레베쌍트)
전공정위탁제조(제조의뢰자) : Eisai Inc., 200 Metro Blvd., Nutley, NJ 07110 United States of America, U.S.
일부공정위탁제조(제조자) : Biogen International GmbH, Attisholzstrasse 11, Luterbach, So, 4542, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자) : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, Untereschach, Ravensburg, Baden-Wuerttemberg, 88214, Germany
일부공정위탁제조(제조자) : Biogen U.S. Corporation, 900 Davis Drive, Durham, NC 27709-0221, USA
일부공정위탁제조(제조자) : Catalent Anagni S.r.l., Localita Fontana Del Ceraso Snc, Strada Provinciale 12 Casilina N. 41, Anagni, 03012, Italy

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 대상 (6년)

○ **(위해성 관리계획)** '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정'(식약처 고시) 제7조의2제1항제1호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	‘23.6.7.				
보완요청 일자	‘23.9.21.	‘23.9.20.	‘23.9.20.	‘23.9.21.	‘24.1.22.
보완접수 일자	‘24.3.29.	‘24.3.29.	‘24.3.29.	‘24.3.29.	‘24.3.22.
최종처리 일자	‘24.5.24.	‘24.5.3.	‘24.5.3.	‘24.5.8.	‘24.4.1.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제2부 > I. 신약 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3						4							5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	- 4. 다, 라 : ICH S6(R1)에 따름 - 4. 마 : 대상환자 연령을 고려하여 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 레켐비주(레카네맙)는 ‘알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애 및 경증의 알츠하이머병(초기 알츠하이머병) 성인 환자의 치료’ 적응증으로 신약 허가신청하였음
- 아밀로이드 베타(Aβ) 원섬유체(protofibrils)에 대한 새로운 인간화 면역글로불린 G1 mAb로 가용성 응집체 형태의 Aβ와 뇌 아밀로이드를 표적으로 공격하여 알츠하이머 발병 속도를 둔화시킴
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함
  - 사이노몰거스 원숭이에서의 39주 반복투여 독성시험 결과 NOAEL은 100 mg/kg(IV) 였으며 이는 신청용법용량에 대한 충분한 안전역을 제공함
  - 레카네맙의 작용기전, 결합력을 효력시험에서 확인하였으며 레카네맙의 설치류 surrogte인 mAb158은 Aβ를 과발현하는 형질전환 설치류 모델(Tg2576 및 APPAreSwe)의 뇌에서 아밀로이드 프로토피브릴의 부담을 감소시킴을 확인함
- 약동학적 모델링 결과를 근거로 가장 좋은 임상적 효과가 기대되는 10 mg/kg 격주 투여를 용법용량으로 설정하였으며 타당함
- 제출된 3상 핵심임상시험자료(BAN2401-G000-301)는 초기 알츠하이머병 환자 대상 위약대조, 이중 눈가림시험으로 시험군에 총 898명이 배정되어 투여받았음
  - 유효성 측면에서 1차 평가변수인 임상치매척도-박스 총점(CDR-SB) 및 임상적, 생물학적 평가를 위한 다양한 2차 평가변수에서 위약 대비 증상적, 생체지표 수준 개선을 나타냈으며 이는 하위군 분석에

서 일관되게 나타났음
- 안전성 측면에서 가장 흔하게 발생한 약물과 관련이 의심되는 주입 관련 반응, 아밀로이드 연관 영상 이상-부종, 삼출(ARIA-E) 및 -출혈(ARIA-H)임
- 국내 허가된 치료제가 대증적인 요법으로 한계가 있어 치료에 대한 사회적 요구가 높고 증상적 개선이 확인된 점, 관리가능한 안전성 프로파일을 보이는 점 등을 고려하였을 때, 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음

- 가교자료로 301 임상시험에서 한국인에 대한 자료를 발췌하여 분석하였으며 유효성, 안전성 측면에서 전체군과 차이를 보이지 않았으므로 한국인에서 용량조절 등 조치가 요구되지 않음
- 위해성관리계획에 규명된 위해성으로 ARIA-E, ARIA-H를 설정하였으며 환자의 지속적인 관리가 요구되는 약물의 특성을 고려하여 환자등록연구(목표 3,000례)를 수행하는 것으로 계획함, 위해성 저감조치가 적절하게 수립되었음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 레카네맙(lecanemab)
- 제안 적응증 : 레카네맙은 초기 알츠하이머병(알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애[MCI] 및 경증의 알츠하이머병)이 있는 성인 환자들에서 근본적인 질병치료(disease modifying treatment [DMT])로 사용하도록 제안된다.
- 작용기전 : 레카네맙은 아밀로이드 베타(Aβ) 원섬유체(protofibrils)에 대한 새로운 인간화 면역글로불린 G1 mAb이다. Aβ 펩타이드는 단량체 Aβ 펩타이드, 작은 이량체 및 삼량체부터 더 큰 올리고머 및 원섬유체에 이르기까지 크기가 증가하는 가용성 Aβ 응집체 및 불용성 섬유체(fibrils)를 포함하여 많은 다양한 형태로 존재한다. Aβ 원섬유체는 인지 저하를 초래하는 시냅스 기능 변화 및 신경독성 매개와 궁극적으로 알츠하이머병(AD)의 임상적 진행으로 관찰되는 치매와 관련이 있다. 레카네맙은 뇌 아밀로이드의 주요 구성 요소인 불용성 섬유체와도 상호 작용하면서, 단량체에 비해 큰 가용성 원섬유체(Aβ 단량체보다 1000배 이상)를 선택적으로 표적하도록 디자인되었다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 레카네맙
  - 레카네맙은 새로운 인간화 항 Aβ 원시섬유 면역글로불린 G1 단클론항체(mAb)이다(Nilsberth et al., 2001; Tucker et al., 2015). Aβ 펩타이드는 단량체 Aβ 펩타이드와 크기가 작은 이량체 및 삼량체에서 더 큰 올리고머 및 원시섬유, 불용성 원섬유에 이르기까지 크기가 증가하는 가용성 Aβ 응집체를 포함하여 다양한 입체 배치 상태로 존재한다. Aβ 원시섬유는 시냅스 기능을 변경하고 신경독성을 매개하여 인지 기능 저하 및 궁극적으로 AD가 임상적으로 진행됨에 따라 관찰되는 치매에 연루되어 있다. 레카네맙은 뇌 아밀로이드의 주요 구성 요소인 불용성 원섬유와 상호 작용하는 동시에 상대적으로 크기가 큰 가용성 원시섬유(Aβ 단량체보다 1000배 이상)를 선택적으로 표적으로 삼도록 설계되었다.
  - 레카네맙은 불용성 원섬유에 특이적으로 결합(원섬유보다 최대 10배)하여 단량체에 비해 큰 가용성 원시섬유를 선택적으로 표적한다는 점에서 다른 항-아밀로이드 mAb와 차별화된다. 따라서 레카네맙은 AD 병태생리에 연루된 주요 독성 아밀로이드 종류에 대해 훨씬 더 큰 상대적 활성을 가질 것으로 예상된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 알츠하이머

- 인지 기능의 저하가 서서히 발병하여 점진적으로 경과가 악화되는 것을 특징으로 하는 이 질병은 결과적으로 일상생활 능력의 전반적인 저하로 이어진다. AD 환자의 기대수명은 최초 증상 발현 이후 짧게는 2년 정도에서 20년까지도 생존 가능하지만 일반적으로는 3~10년 정도로 알려져 있다(Hebert, et al., 2003). 2016년의 전 세계 총 사망자의 근본적인 사망 원인이 AD인 경우는 140만에서 190만명으로 추정된다(세계질병부담연구(GBD) 2016 치매 공동 연구진, 2019) 심장 질환, 암, 뇌졸중 및 당뇨병과 같은 다른 주요 사망 원인과 달리, AD의 경우에는 질병의 경과 자체를 차단하거나 원래의 상태로 회복시킬 수 있는 근본적인 치료법은 아직 개발되지 않았다. 유럽에서는 AD 및 기타 치매가 70세 이상 인구의 세 번째 주요 사망 원인으로 추정되었으며, 2017년 이 연령대에서 약 640,000명이 치매로 인해 사망에 이르렀다(Ritchie, et al., 2019). 영국의 사망률 통계에 따르면 AD 및 기타 치매는 여성의 주요 사망 원인이며 남성의 두 번째 주요 사망 원인이다(영국 알츠하이머병 연구소 2018).
- AD의 위험 요인은 연령이 증가할수록 높아지며 유전 요인과 가족력도 발병 위험을 높인다. 연령별 유병률은 65세 이후 5년마다 거의 두 배로 증가한다(미국 알츠하이머병 협회, 2021). AD의 발병 위험을 높일 수 있는 여러 유전자가 알려져 있으며, 아포지단백(APOE) 유전자의 $\varepsilon 4$ 대립 유전자는 가장 잘 알려진 AD의 유전적 위험 인자이다(Elias-Sonnenschein, et al., 2011; Mattsson, et al., 2018).
- 임상 증상이 나타나기 수년 전에 뇌의 구조적 및 생물학적 변화가 AD의 발병에 시작이라는 것이 현재 통용되고 있는 이해이다. AD의 임상 진단에 선행하여 병리학적 연속체와 동반된 생체지표의 존재 여부 확인이 필요하다는 개념은 2007년 국제 AD 진단 기준 연구 그룹과 국립노화연구소 - 알츠하이머 협회(NIA-AA, 2011년 출판)에서 채택되고 인정되었다. AD는 생물학적으로 2가지 비정상적인 단백질 침착물 즉, 아밀로이드 플라크(아밀로이드 베타[$A\beta$] 펩타이드를 포함하는 뇌 아밀로이드의 세포외 침착물) 및 신경원섬유엉킴(비정상적인 타우 단백질 포함)으로 정의된다. 생체지표(Jack, et al., 2013), 임상병리학(Delacourte, et al., 2002) 및 코호트(Amieva, et al., 2008) 연구에 따르면 AD의 발병 과정은 임상 증상이 나타나기 10~20년 전에 시작된다. 이러한 아밀로이드 플라크와 신경원섬유엉킴의 병인과 이것이 AD의 임상적 증후군에 어떻게 기여하는지는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 현재 가장 유력한 가설은 “아밀로이드 연쇄반응 가설”이다. 이 가설은 AD의 신경 퇴행성 과정이 뇌에서 $A\beta$가 과량 생산되거나 $A\beta$의 제거가 잘 이루어지지 않아 뇌에 $A\beta$가 축적됨으로써 발생한다고 가정한다(Hardy and Selkoe, 2002).
- 임상 증상이 나타나기 전에 이미 AD의 질병 과정이 시작된다는 점에 대한 이해와 함께, AD의 치매 전단계(Dubois, et al., 2010; Sperling, et al., 2011; Jack, et al., 2018)와 AD의 경도, 중등도 및 중증 치매 단계(McKhann, et al., 2011)를 포함하는 질병 진단 프레임워크가 마련되었다. AD는 생물학적으로 양전자방출 단층촬영술(PET) 또는 뇌척수액(CSF) 검사를 통한 아밀로이드 병리 존재 확인 등과 같은 AD 병리의 생체지표 증거(Jack, et al., 2018; Dubois, et al., 2021)에 의해 분류된다.

- 충족되지 않은 의학적 필요성

- 경증, 중등도 및 중증 AD 치매 환자를 위한 현재 치료제는 도네페질(donepezil)과 같은 아세틸콜린에스테라아제 억제제(AChEI)와 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제인 메만틴(memantine)을 포함하는 대증 요법으로 구성된다. 이러한 제제는 증상의 완화에 도움이 되지만, 질병의 진행을 막기는 어렵다(Birks, 2006; McShane, et al., 2006).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 아밀로이드 관련 영상 이상, 면역관련 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	시험제목
2015-12-11	BAN2401-G000-201	공개 연장 단계가 있는 초기 알츠하이머병 시험대상자에서 BAN2401의 안전성, 내약 성 및 유효성을 평가하는 위약 대조, 이중 눈가림, 병행군, 베이지안 적응적 무작위 배정 설계 및 용법 확인 연구
2019-06-21	BAN2401-G000-301	조기 알츠하이머병이 있는 시험대상자에서 BAN2401의 안전성과 유효성을 확인하기 위한, 공개 연장 단계를 포함하는, 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 18개월 시험

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 레카네맙
- 분자식 : $C_{6544}H_{10088}N_{1744}O_{2032}S_{46}$
- CAS No.: 1260393-98-3

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인
■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도, 폴리소르베이트80)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 히스티딘, 히스딘염산일수화물, 아르기닌염산염, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트80)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±10℃	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기 보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속 시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도(25℃/60%RH) 등		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃/60%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃/75%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정’ 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월’은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	성별 및 군당 마리수(회복)	결과
단회투여 독성시험	랫트 / SD	단회 IV	단회	Lecanemab 0, 10, 30, 100	Yes [a]	S09060	5M 및 5F	최대 가능한 용량인 100 mg/kg 까지 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. lecanemab의 혈청 반감기는 9-12 일이었다. NOAEL: ≥100 mg/kg
	Cynomolgus 원숭이	단회 IV	단회	Lecanemab 5, 50	No	S09019	3M	50 mg/kg 까지 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. lecanemab 의 혈청 반감기는 12-13 일이었다. NOAEL: ≥50 mg/kg
반복투여 독성시험	Cynomolgus 원숭이	주 1회 IV	4 주 투여 후 5 주 회복 기간	Lecanemab 0, 5, 15, 50	Yes	B090486	3M(2) 및 3F(2)	15mg/kg 군 수컷과 50mg/kg 군 암컷에서 절대 비장 중량의 증가가 확인되었다. 암컷 50mg/kg 군, 수컷 15mg/kg 및 50mg/kg 군에서 비장 내 배중심 크기와 수가 증가하였다. 이러한 변화는 외래 단백질의 정맥 주사에 대한 적응 반응으로 간주되었다. 기타 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. NOAEL: ≥50 mg/kg
	Cynomolgus 원숭이	주 1회 IV	39 주 투여 후 13 주 회복 기간	Lecanemab 0, 15, 50, 100	Yes	B100068	4M(2) 및 4F(2)	100mg/kg 을 투여한 2 마리의 암컷에서 비장 중량 증가와 배중심의 경계 증가가 관찰되었으나, 개별 원숭이에서 비장의 배

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	성별 및 군당 마리수(회복)	결과
									중심 증가와 명백한 상관관계는 없었다. 이전에 수행된 4 주간의 시험에서도 이러한 변화가 관찰되었으며, 이러한 소견은 인간화 mAb 의 정맥주사로 인한 외래 단백질에 대한 비특이적 반응일 수 있다고 판단되었다. 회복 기간 종료시 어떤 동물에서도 비장의 배 중심 증가가 관찰되지 않았다. 기타 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. NOAEL: ≥100 mg/kg
유전독성시험	복귀돌연변이	(ICH) S6(R1) 지침에 따라 미실시							
	염색체 이상								
	소핵								
생식·발생독성시험	Seg Ⅰ	대상 환자 집단은 50 세 이상의 개인이므로, 생식 및 발달 독성 시험은 수행되지 아니함.							
	Seg Ⅱ								
	Seg Ⅱ								
	Seg Ⅲ								
면역독성시험	항원성	4 주 및 39 주 반복투여 독성시험, 4주 국소내약성 참고							원숭이에 대한 정맥 주사 또는 피하 반복투여 독성 시험에서 ADA 는 검출되지 않았다.
	기타면역독성	4 주 및 39 주 반복투여 독성시험 참고							비장의 평균 절대 및 상대 중량, 크기 및 배중심의 수에서 증가하는 경향이 관찰되었다. 이는 가역적이었으며 개별 원숭이의 비장 무게의 증가와 비장 배중심 증가는 뚜렷한 상관관계가 없었다.
발암성시험		ICH S6(R1) 지침에 따라 미실시							
의존성시험		미실시. 비임상 시험 또는 임상 자료에서 lecanemab 투여시 행동적 징후는 관찰되지 않았다.							
국소독성시험(국소내성시험) 국소 내약성		Cynomolgus 원숭이	매일 SC	4 주	Lecanemab 0, 10	Yes	B200192	4M and 4F	Lecanemab 는 10 mg/kg 에서 내약성이 양호하였고, 200 mg/mL 의 농도에서 국소 자극성이 없었다. 이 시험에서 항 lecanemab 항체는 검출되지 않았다
기타시험	조직 교차 반응성	특정 조직	in vitro	NA	Lecanemab 0.5-25 μg/mL	No	IM1553	-	간접 precomplexing 면역염색 절차를 사용한 5 및 25 μg/mL 의 농도에서 lecanemab 의 1 차 항체 염색은 주요 조직 교차 반응성시험(시험 번호 IM1559)에 사용하기에 적합한 것으로 판단되었다. 조직 양성 대조군은 알츠하이머병(조직학적으로 명백한 아밀로이드 플라크가 있음)이 있는 인간 뇌의 동결 절편으로 결정되었다.
		랫트, cynomolgus 원숭이	in vitro	NA	Lecanemab 5, 25 μg/mL	Yes	S09058	- -	다음과 같이 cynomolgus 원숭이 조직 패널 전체에서 Lecanemab특이적 염색이 존재하였다: 1) 뇌하수체 중간엽의 내분비 세포(세포질), 2) 신장의 근위 세뇨관 상피 세포(세포질), 3) 연질막 및 연막하/혈관주위 대뇌, 소뇌 및 척수의 공간. 시험한 SD 랫트 조직 패널 전체에서 lecanemab 특이적 염색은 존재하지 않았다.
		인체 조직	in vitro	NA	Lecanemab 5, 25 μg/mL	Yes	IM1559	-	Lecanemab 특이적 염색은 다음과 같이 확인되었다: 1) 세포외(추정 아밀로이드) 플라크, a) 뇌 – 대뇌, 2) 뉴런, a) 뇌 – 대뇌 및 소뇌, b) 망막, 눈, c) 신경절, 부신 및 침샘 , d) 근육층, 위장관 – 결장(대장), 식도 및 소장, e) 척수, 3) 아교세포,

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	성별 및 군당 마리수(회복)	결과
									a) 뇌 - 대뇌 및 소뇌, b) 뇌하수체, 신경뇌하수체, c) 척수, 4) 상피, a) 부신, 피질, b) 위장관 -결장(대장), 식도 및 소장, c) 신장, 근위 세뇨관, d) 간, 간세포, e) 췌장, acini, f) 뇌하수체, 샘뇌하수체 , 내분비 세포, g) 태반, 영양막, h) 침샘, 세방 및 관, i) 고환, 배아(정자 형성 세포 및 세르톨리 세포), j) 갑상선, 여포, k) 요관, l) 자궁 - 체부(자궁내막) , 4) 단핵 세포, a) 나팔관, b) 위장관 - 결장(대장) 및 소장, c) 폐, d) 림프절, e) 침샘, f) 비장, Cords of Billroth, g) 편도, 5) 기타, a) 섬세포, 췌장. 신경 세포에서 lecanemab 의 염색뿐만 아니라 세포질(뉴런의 핵 주위) 및 세포질 과립에서 상피, 단핵 세포 및 섬 세포의 염색이 관찰되었다.
	18 주까지 약리 시험에서의 병리학적 검사	마우스/ Tg-APP$_{A\ rcSwe}$	주 1회 IP	14 주	0, 12 (mAb158)	No	AD-TR-009	-	mAb158 과 위약(PBS)을 투여한 마우스 간에 미세출혈 점수 또는 뇌 아밀로이드 혈관병증에 차이가 없었다.
		마우스/ Tg2576	주 1회 IP	18 주	0, 3, 6, 12 (mAb158)	No	W20090277	-	이 마우스들의 뇌에서 시험 성분과 관련된 미세출혈은 관찰되지 않았다.
		마우스/ Tg2576	주 1회 IP	18 주	0, 12, 24 (mAb158)	No	W20090276	-	이 마우스들의 뇌에서 시험 성분과 관련된 미세출혈은 관찰되지 않았다.
		마우스/ Tg-APP$_{A\ rcSwe}$	주 1회 IP	17 주	0, 0.3, 1, 3, 10 (mAb158)	No	AD-TR-011	-	시험 성분-관련된 조직 병리학적 변화는 관찰되지 않았다.
		마우스/ Tg2576	주 1회 IP	18 주	0, 1, 5, 15, 50 (mAb158)	No	W20100318	- -	마우스의 뇌 및 기타 주요 장기/조직에서 시험 성분-관련된 조직 병리학적 변화나 미세출혈은 관찰되지 않았다. mAb158 은 높은 면역원성을 나타내었다; mAb158 의 전신 노출 수준은 반복 투여 후 모든 용량 수준에서 anti-mAb158 항체의 생성으로 인해 낮았다

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

lecanemab 의 단회 정맥 투여 독성 시험에서 Sprague Dawley(SD) 랫트는 최대 100mg/kg 용량(최대 가능 용량), cynomolgus 원숭이는 최대 50mg/kg 용량에서 독성 변화가 관찰되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

lecanemab 의 정맥 반복 투여 독성은 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 4 주 및 39 주 시험에서 평가되었다. 원숭이에 대한 느린 bolus 주입용 용량에 근거한 1 일 최대 가능 용량인 100mg/kg 까지 4 주 또는 39 주간 lecanemab 을 반복 투여받은 동물에서 시험약과 관련된 유해한 영향은 관찰되지 않았다.
시험 기간 동안 cynomolgus 원숭이에서 lecanemab 에 대한 항 약물 항체(ADA)가 검출되지 않았다.
안전성 약리 평가변수는 cynomolgus 원숭이에 대한 4 주 반복 투여 독성 시험에서 평가되었으며, 심혈관계, 호흡계, 또는 중추신경계에 미치는 영향은 없었다.
cynomolgus 원숭이에 대한 이러한 반복 투여 독성 시험에서 비장의 평균 절대 및 상대 중량, 크기 및 배중심의 수가 증가하는 경향을 나타내었다. 이러한 변화는 외래 단백질의 정맥 주사에 대한 적응 반응으로 간주되었다. ⇒ 이와 비교하여 lecanemab를 피하로 투여하는 42주 국소 자극 시험에서는 변화가 없었음.

1) 4주 반복투여 독성시험

lecanemab은 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이(3 마리/성별/군)에게 각각 5, 15, 50mg/kg 용량(투여량: 각각 0.5, 1.5 또는 5mL/kg)으로 4 주간 주 1 회(총 투여량: 2mL/min) 정맥 투여되었다.

어떤 동물에서도 FOB 를 사용한 상세한 임상 관찰을 포함하여 임상 관찰에서 이상이 발견되지 않았다. 체중, 사료 소비량, 뇨분석, 혈액학, 혈액 화학, 전신 혈량 측정법, 심전도, 혈압, 체온, 안과 검사 또는 육안 병리에 대한 시험 성분과 관련된 영향은 어떤 용량에서도 관찰되지 않았다. 이 항체에 대한 표적은 뇌에 존재하므로, 대뇌(전두엽, 측두엽, 두정엽), 간뇌, 소뇌, 중뇌, 뇌교, 연수의 슬라이드에 대한 세부 검사가 수행되었다. 하지만 어떤 용량에서도 시험 성분과 관련된 병변은 없었다. 15mg/kg 군 수컷과 50mg/kg 군 암컷에서 절대 비장 중량의 증가가 확인되었다. 암컷 50mg/kg 군, 수컷 15mg/kg 및 50mg/kg 군에서 비장 내 배중심 크기와 수가 증가하였다. 이러한 변화는 외래 단백질의 정맥 주사에 대한 적응 반응으로 간주되었다. 기타 어떠한 장기에서도 lecanemab 에 의한 것으로 볼 수 있는 조직병리학적 또는 체중 변화가 없었다.

평균 C5min, 0 에서 168 시간까지의 AUC(AUC(0-168h)) 및 0 에서 840 시간까지의 AUC(AUC(0-840h)) 값은 제 1 일 및/또는 29 일에 용량 비례적으로 증가하였으며, 성별의 차이는 관찰되지 않았다. 모든 용량군에서 제 1 일에 비해 제 29 일에 C5min 및 AUC(0-168h)의 명백한 증가로 확인되는 바와 같이 반복투여 결과 lecanemab 축적을 유발했다. 제 29 일 이후 수컷과 암컷의 평균 반감기는 각각 320 시간과 417 시간(13.3 일과 17.4 일)이었다.

시험 기간 중 시험된 용량 중 어떤 동물에서도 혈청 항 lecanemab 항체가 검출되지 않았다. 결과에 따르면 cynomolgus 원숭이에 대한 반복 투여 독성 시험에서 NOAEL 은 50mg/kg 으로 판단되었다.

2) 39주 반복투여 독성시험

lecanemab 은 암수 cynomolgus 원숭이(4 마리/성별/군)에게 총 39 주간 주 1 회(총 40 회 투여) 15, 50, 100mg/kg 용량(투여량: 각각 1.5, 5, 5 [1 일 2 회 투여] mL/kg)으로 정맥 투여되었다(2mL/min). 어떤 용량에서도 임상 징후, 체중, 사료 소비량, 뇨분석, 혈액학, 혈액 화학, 심전도, 안과 검사 또는 부검에서 시험 성분과 관련된 영향은 없었다. 이 항체의 표적은 뇌에 존재하므로, 대뇌(전두엽, 측두엽, 두정엽), 간뇌, 소뇌, 중뇌, 뇌교, 연수의 슬라이드에 대한 세부 검사가 수행되었다. 하지만 어떤 용량에서도 시험 성분과 관련된 병변은 없었다. 100mg/kg 을 투여한 2 마리의 암컷에서 비장 중량 증가와 배중심의 경계 증가가 관찰되었으나, 개별 원숭이에서 비장의 배중심 증가와 명백한 상관관계는 없었다. 이전에 수행된 4 주간의 시험에서도 이러한 변화가 관찰되었으며, 이러한 소견은 인간화 mAb 의 정맥주사로 인한 외래 단백질에 대한 비특이적 반응일 수 있다고 판단되었다. 회복 기간 종료시 어떤 동물에서도 비장의 배 중심 증가가 관찰되지 않았다.

평균 AUC(0-168h) 값은 제 1 일, 92 일, 274 일에 용량에 비례하여 증가하였으며, 성별의 차이는 없었다. 반복 투여로 lecanemab 의 축적을 나타내었으며, 이는 모든 용량 수준에서 제 92 일에 제 1 일 대비 AUC(0-168h)의 명백한 증가로 확인되었다. 하지만 제 274 일과 92 일 간에는 차이가 없었다. 제 274 일 이후 100mg/kg 군에서 혈청 농도가 서서히 감소하였으며, 제 365 일(제 274 일 첫 번째 투여 후 2187 시간)에는 3 시간 5 분 시점의 농도(C3h5min)의 약 2%였다. 수컷과 암컷의 평균 반감기는 각각 419 시간과 410 시간이었다. 시험 기간 중 시험한 용량들에서 어떤 동물에서도 혈청 항 lecanemab 항체가 검출되지 않았다. 결과에 근거할 때 NOAEL 은 원숭이에서 느린 bolus 주입에 따라 1 일 가능한 최대 용량인 100mg/kg 이상으로 판단되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

ecanemab 은 면역글로불린 감마 1(IgG1) mAb 이며, 직접적인 유전독성을 유도하거나 활성 또는 유전독성 대사산물을 형성할 것으로 예상되지 않는다. 따라서 유전독성 시험은 수행되지 않았다(ICHS6(R1)).

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

다음과 같은 이유로 발달 및 생식 독성시험은 실시되지 않았다:

1. 대상 환자 집단은 50 세 이상이다.
2. 표준 독성학 종(랫트와 토끼) 또는 비-인간 영장류의 생식 및 발달 독성시험은 이종들에서 lecanemab 에 의해 표적이 되는 Aβ 의 가용성 응집체가 검출되지 않았다.
3. 최대 100mg/kg 의 용량을 투여한 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 39 주간의 독성시험에서 발정 주기, 장기 중량 및 조직병리학적 평가는 수컷 또는 암컷 생식 기관이 lecanemab 의 독성 표적 기관이 아님을 분명히 보여주었다.
4. APP knock-out/down 마우스는 수태력을 나타낸다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

ICH S6(R1) 지침에 따라 발암성 시험은 실시되지 않았다.

lecanemab 은 유전독성, 작용 기전(즉, 가용성 Aβ 응집 조절)과 발암원성간 가능한 관련성, 만성 독성 시험에서의 조직병리학적 징후 또는 비임상 및 임상 시험에서 면역 억제 증거가 부족하다. 또한, 설치류에 대한 시험은 lecanemab 의 면역원성으로 인해 의미 있는 자료를 생성하지 못할 것이며, 설치류 상동체에 대한 시험은 가치가 없을 것으로 판단된다. 이러한 Weight of Evidence(WoE)는 이 치료 단백질이 인간에서 암의 위험을 나타낼 가능성이 거의 없음을 시사하기에 충분하며, 이러한 위험을 해결하기 위한 lecanemab 의 추가 비임상 시험 또는 발암성 시험은 필요하지 않다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

1) 면역독성(교차 반응성 평가)

원숭이에 대한 정맥 주사 또는 피하 반복 투여 독성 시험에서 ADA 는 검출되지 않았다.

정상 SD 랫트, cynomolgus 원숭이, 인간 조직을 대상으로 lecanemab 의 조직 교차 반응성 시험이 수행되었다.

- lecanemab 은 원숭이 정상조직에서 뇌하수체 중간엽의 내분비세포(세포질), 신장의 근위세관상피세포(세포질), 원숭이 조직의 경막 및 경막하/관주위 공간(대뇌, 소뇌, 척수)과 반응하였다.
- 시험한 랫트 조직에는 lecanemab 특이적 염색이 없었다.

인체 조직에서 lecanemab 는 대뇌, 뉴런 및 신경교세포의 세포외 아밀로이드 β(Aβ) 플라크, 일부 장기/조직의 상피세포(세포질) 및 췌장섬세포(세포질)와 반응했지만 혈관내 혈청과는 반응하지 않았다. 단일클론 항체는 세포질 구획에 접근할 수 없으므로, 세포질 구획에 대한 결합은 in vivo 조건에서 독성학적으로 관련이 없을 수 있다.

lecanemab 의 표적 독성을 평가하기 위해, Tg 마우스(Tg-APPArcSwe 및 Tg2576)의 계통에서 mAb158 의 약리 시험과 함께 조직병리학적 평가가 실시되었다. Tg-APPArcSwe (12~24 개월령)에서 14 주간 12mg/kg/week 투여시 또는 17 주간 10mg/kg/week 투여시 그리고 Tg2576 마우스(4~12.5 개월령)에서 18 주간 최대 50mg/kg/kg/week 투여시 주요 장기/조직의 lecanemab 관련 조직병리학적 변화나 뇌의 미세출혈은 관찰되지 않았다.

2) 국소 자극시험

lecanemab 피하 투여 시 국소자극 효과를 평가하기 위해, 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이(암수 각 4

마리)를 대상으로 1 일 1 회 10mg/kg(농도: lecanemab 으로 200mg/mL)를 4 주간(28 일) lecanemab 을 피하 투여하였다. Lecanemab 은 4 주간 매일 4 개의 다른 등 부위에 주입되었다. 독성 평가는 사망, 주사 부위 관찰을 포함한 임상 징후, 체중, 사료 소비량, 혈액학, 혈액 화학, 독성동태, 혈청 항 lecanemab 항체, 육안 검사, 및 주사부위 액와 림프절, 인두 림프절 및 비장의 현미경 검사에 근거하였다. 200 mg/mL 농도에서 lecanemab 관련 변화는 없었으며, 국소 자극은 없었다. 본 시험에서는 혈청 항 lecanemab 항체가 검출되지 않았다.

3) 의존성시험

미실시

⇒ 1) 알려진 남용 약물과 화학적 또는 약리학적으로 유사하지 않음
2) 의료인을 통해 투여될 예정
3) 반감기가 김
4) 비임상 시험 또는 임상 자료에서 투여시 행동적 징후는 관찰되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자의견

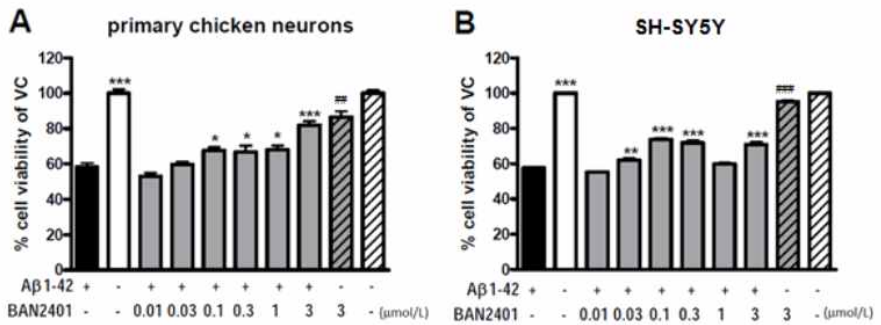
- cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 39 주 반복 투여 독성 시험에서 NOAEL 용량인 100mg/kg/mL에서 전신 노출(제 274 일 평균 Cmax 및 AUC)은 각각 4,455 μg/mL, 518,500 μg/h/mL 였음. Cmax와 AUC에 근거하였을 때 NOAEL 용량은 제안된 최대 임상 용량(10mg/kg, 2 주마다 투여)으로 사람에 대한 반복 투여 시 투여 간격 중 Cmax 및 AUC(AUC(0-tau))에 대한 약 14 배 및 27 배의 안전역을 제공하였으므로 적절함
- cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 39 주간의 독성 시험에서 발정 주기, 장기 중량 및 조직병리학적 평가를 통해 수컷 또는 암컷의 생식 기관이 레카네맙의 독성 표적 기관이 아님을 확인하였음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

1) 시험관 내(in Vitro)

시험 번호	구분	시험결과
	Aβ protofibrils 및 기타 Aβ 종에 대한 lecanemab 및 mAb158 의 결합력	In vitro ELISA 시험의 결과는 lecanemab 과 mAb158 모두가 높은 결합력으로 Aβ protofibril 에 선택적으로 결합함을 보여주었다. 비결합 lecanemab 및 mAb158 에서 50% 감소를 유발하는 Aβ protofibril 농도 (IC50)는 각각 0.56~3.6 nmol/L 및 5 nmol/L 였으며, 이들 항체에 결합하는 Aβ monomer 의 IC50 값은 Aβ protofibril 의 값보다 1000 배 이상 높았다. Aδ 종에 대한 lecanemab 의 결합은 Aδ 올리고머의 크기에 의존한다; 결합력은 Aβ protofibril 에 가장 높았고, 그 다음으로 8-12-mer, 6-8-mer 및 2-3-mer Aβ 올리고머 순이었다.
	인간 AD 뇌에서 Aβ protofibrils 에 대한 결합력	lecanemab 은 aducanumab 에 비해 인간 AD 뇌에서 Aβ protofibrils 에 더 높은 결합력으로 결합된다.
	truncated Aβ peptides 에 대한 결합	lecanemab 은 C 말단 비오틴화 펩타이드, Aβ(1-16) 및 Aβ(2-16)에 높은 총 결합을 보였다. lecanemab 은 C-말단 비오틴화 Aβ(3-16)에 부분 결합을 보였으며, 다른 C-말단 비오틴화 펩타이드 및 N-말단 비오틴화 펩타이드에 대한 결합을 감소시켰다.
	lecanemab 및 Aβ 의 상호작용 분석	lecanemab 은 Aβ(1-42) protofibrils 의 N-말단 및 중간 영역으로 구성된 잠재적 입체구조 에피토프와 상호 작용할 수 있고, 중간 영역의 구조적 변화를 일으키는 Aβ(1-42) protofibrils 의 N-말단 영역에 결합할 수 있다.
	Aβ protofibrils 에 대	Fab158 은 완전한 mAb158 항체에 비해 Aβ protofibril 에 덜 결합하였다. F(ab')2-2401 및

시험 번호	구분	시험결과
	한 mAb158 및 lecanemab 의 Fab 및 F(ab')2 fragment 의 결합	lecanemab 은 Aβ protofibrils 에 동일하게 잘 결합하였다.
	Aβ(1-9)에 대한 lecanemab 의 Fab fragment 의 결합	ecanemab Fab 영역은 Aβ(1-9) 펩타이드와 복합체를 이루고 결정화를 위해 농축되었다. 결정들은 비대칭 단위로 2 개의 이종 dimer lecanemab Fab 을 포함하였다. 전자 밀도는 비대칭 단위에서 2 개의 Fab fragment 중 1 개에 Aβ(1-9) 펩타이드가 결합하는 것을 보여주었다.
	Aβ의 β-sheet 형성에 대한 lecanemab 및 mAb158 의 영향	lecanemab 과 mAb158 모두 Aβ 의 β-sheet 형성을 억제하였다.
	랫트 1 차 해마 뉴런에 대한 Aβ protofibril 결합에 미치는 lecanemab 및 mAb158 의 영향	lecanemab 은 수지상극에 대한 Aβ protofibrils 의 결합을 농도 의존적으로 감소시켰으며, IC50 값은 1.2 μg/mL 였다.
	1 차 닭 피질 뉴런 또는 인간 신경모세포종 세포에서 Aβ 응집으로 유도된 독성에 미치는 영향	 그림 2.6.2-12 Soluble Aβ(1-42) Aggregates 에 의해 유도된 닭 피질 뉴런 및 SH-SY5Y Human Neuroblastoma 세포에서의 생존 감소에 미치는 Lecanemab 의 영향
	랫트 1 차 중간 중격 뉴런에서 Aβ protofibril 및 oligomer-유도된 뉴런 세포 독성에 미치는 lecanemab 및 mAb158 의 영향	lecanemab 은 100 μg/mL 및 300 μg/mL 에서 Aβ protofibrils 유도 LDH 증가를 감소시켰다. 또한 100 μg/mL mAb158 에 노출시 Aβ protofibrils 유도 LDH 증가가 감소하였다. 그러나 이러한 결과는 lecanemab(50 내지 1000 μg/mL = 340 내지 6800 nmol/L)가 최대 1000 μg/mL 농도에서 Aβ protofibril(Aβ monomer 성분으로서 5500 nmol/L)로 유도된 LDH 증가에 영향을 미치지 않은 후속 시험에서 반복할 수 없었다.
	설치류 해마 절편에서 LTP 에 대한 lecanemab-Aβ adducts 의 영향	처리되지 않은 슬라이스는 θ-burst 자극 후 90 분에 evoked field 흥분성 시냅스 후 전위 진폭(162.8±5.5%)에서 정상적이고 영구적인 증가를 보였다. 대조적으로 θ-burst 자극 후 90 분에 혼합 oligomer Aβ(1-42) 1000nmol/L 로 처리한 슬라이스에서 LTP 장애(118.3±4.3%)가 나타났으며, 이는 lecanemab(20nmol/L)에 의해 147.4±7.9%로 구제되었다. lecanemab(20nmol/L)만으로는 LTP(θ-burst 자극 후 90 분에 148.9±4.6%)에 유의한 영향을 미치지 않았다.
	인간 및 설치류 FcγRI 에 대한 lecanemab 및 mAb158 의 결합	lecanemab 과 mAb158 모두 인간 FcγRI 와 유사한 결합력을 보였으나, lecanemab은 해리 속도 상수가 더 빨라 mAb158보다 설치류 FcγRI에 대한 결합력이 12 배 낮게 나타났다.
	인간 FcγRI, FcγRII, 및 FcγRIII 에 대한 결	인간 IgG 의 FcγRI 에 대한 결합(25 μg/mL, 50 μg/mL 에서 각각 18.3, 31.8nmol/L)와 인간 IgG 의 FcγRIIb/c 에 대한 결합(25 μg/mL, 50 μg/mL 에서 각각 23.3 및 19.5 nmol/L)과 마

시험 번호	구분	시험결과
	합	찬가지로, lecanemab 은 인간 Fc γRI(25 μg/mL, 50 μg/mL 에서 각각 8.56nmol/L, 7.33nmol/L), 인간 Fc γRI(25 μg/mL, 50 μg/mL 에서 각각 49.9nmol/L, 42.1nmol/L)와 유사한 결합력을 나타내었으나, 인간 Fc γRIb/c 와 상호작용하지 않았다.
	인간 FcRn 에 대한 결합	센서 칩 표면에서 인간 FcRn 을 고정시키고, pH 6 또는 pH 7.4 에서 고정된 FcRn 위로 lecanemab(30~4000 nmol/L)을 통과시켰으며, 예상대로 KD 값 0.64 μmol/L 로 상대적으로 높은 결합력이 관찰되었다. pH 7.4 에서 FcRn 과 lecanemab 간에 특이적이지만 낮은 상호작용이 관찰되었다.
	설치류 미세아교 세포주에서 Aβ protofibril 흡수에 미치는 영향	Lecanemab 은 EOC 20 세포에서 Aβ-protofibrils 의 흡수를 농도 의존적인 방식으로 증가시켰다. Fc 보정 수치는 항체 의존성 FcγR 경로를 통해 EOC 20 세포에 의해 흡수된 Aβ protofibrils 의 양에 해당한다. lecanemab 의 50% 유효농도(EC50)는 0.257±0.061 μg/mL(1.7±0.4 nmol/L)이었다.
	인간 미세아교 세포에서 Aβ protofibril 흡수의 영향	미세아교세포 배양물에 Aβ protofibrils(0.224 nmol/L)의 첨가는 강력한 Aβ 흡수를 유도하였으며, Fc 수용체 차단은 이러한 흡수에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. lecanemab(0.224 nmol/L)은 Aβ protofibrils 의 미세아교세포로의 추가 흡수를 촉진하였으며, 이는 Fc 수용체 차단제에 의해 차단되었다.

2) 생체 내(in Vivo)

<table>
<tr><th>구분
(시험번호)</th><th>시험동물</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td>마우스/Tg-APPArcSwe</td><td>표 2.6.2-6 Tg-APP_{ArcSwe} 마우스의 뇌에서 Aβ-Protofibril 의 수준에 대한 4 주간 mAb158 투여의 영향
<table><tr><th>투여</th><th>용량 (mg/kg/week)</th><th>뇌 Aβ-Protofibril 수준 (nmol/L)</th><th>대조군의 %</th></tr><tr><td>인산 완충액(PBS)</td><td>0</td><td>0.631±0.152</td><td>100</td></tr><tr><td>mAb158</td><td>1</td><td>0.471±0.133</td><td>74.6</td></tr><tr><td>mAb158</td><td>3</td><td>0.257±0.036*</td><td>40.7</td></tr><tr><td>mAb158</td><td>10</td><td>0.193±0.057*</td><td>30.6</td></tr></table>Aβ-protofibril 수준은 Aβ monomer-equivalents (nmol/L)로 나타내었다. 자료는 평균 ±SEM (n=6)이다. mAb158 또는 PBS 는 4 주간 마우스에게 매주 복강내 주사되었다. 마지막 투여 후 7 일에 동물로부터 뇌 샘플을 확보하였다.
Aβ = amyloid β, PBS = phosphate-buffered saline.</td></tr>
<tr><td></td><td>마우스/Tg-APPArcSwe</td><td>뇌 Aβ-protofibrils 수치는 PBS 투여군에 비해 mAb158 투여군(18 주 동안 12mg/kg)에서 통계적으로 유의한 감소(-76%)가 관찰되었다.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>뇌 Aβ-protofibrils 수치는 mAb158 투여군에서 PBS 투여군에 비해 유의하게 감소하였다(약 -60%). 뇌 Aβ(1-40)와 Aβ(1-42)
수치는 모두 mAb158 투여군에서 PBS 투여군에 비해 약 40% 정도 유의하게 감소하였다.
mAb158를 투여한 마우스에서는 명백한 항 mAb158 항체 반응이 나타나지 않았으며, 혈장 내 평균 mAb158 농도는 마지막에 86±10 μg/mL 이었다.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>14 주간 mAb158 를 투여한 후 뇌 Aβprotofibrils 수치는 대조군에 비해 52% 감소한 것으로 관찰되었다. 가용성 Aβ(x-42) 수치도 56% 감소한 것으로 관찰되었지만, 가용성 Aβ(x-40) 수치는 감소하지 않았다.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>0.3mg/kg/week mAb158 용량에서 대조군에 비해 뇌 Aβ-protofibrils 수치가 유의하게 감소한 것으로 관찰되었다. 10mg/kg/week 군의 CSF 에서 Aβ-protofibrils 수치의 유의한 감소가 관찰되었다. 대조군에 비해 뇌 가용성 추출물에서 Aβ(x40)와 Aβ(1-42) 수치가 유의하게 감소하지 않았고 CSF 에서 Aβ(1-40)와 Aβ(1-42) 수치는 대조군에 비해 유의하게 감소하지 않았으며, mAb158 농도(0.3, 1, 3, 10mg/kg/kg)는 각각 27, 102, 1300 ng/L 이었다.</td></tr>
<tr><td>단기(4주),</td><td>마우스/Tg2576</td><td>4 주와 18 주 투여 후 Tg2576 마우스의 Aβ-protofibrils 수치에 대한 mAb158 의 영향을 평</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>구분
(시험번호)</th><th>시험동물</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>장기(18주)</td><td></td><td>가하였다. 부형제 대조군에서 관찰된 바와 같이 노화와 함께 뇌에서 Aβprotofibrils 수치는 증가하였으며, 13 개월(4 주 투여)에서 16.5 개월(18 주 투여)까지 8 배였다. mAb158 투여는 대조군에 비해 4 주(-62%, P<0.001)와 18 주(-87%, P<.0001) 투여 후 Tg2576 마우스의 뇌 Aβ-protofibrils 수치를 통계적으로 유의하게 감소시켰다. 양성 ADA는 4 주 투여 후 1/11 마리의 마우스에서 관찰되었고, 18 주간 mAb158 투여시 6/17 마리에서 관찰되었다. ADA 는 18 주 군의 혈장 또는 뇌에서 mAb158 의 노출에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았으며 본 시험에서 관찰된 유효성에도 영향을 미치지 않았다.
4 주 또는 18 주간 mAb158 투여 후 대뇌피질에서 총 Aβ-양성(6E10) 플라크를 정량하였다. 부형제 투여군의 총 신호(면역 활성 영역 및 object 밀도)는 4 주군에 비해 18 주군에서 더 높았으며, 13 개월(4 주 투여)과 16.5 개월(18 주 투여) 사이에 플라크의 성장을 나타냈다. 18 주간 mAb158 투여 후 부형제 대조군에 비해 Aβ양성 플라크의 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었지만(면역반응 영역 -56%, object 밀도 P<0.0001) mAb158 로 4 주간 투여 후 Aβ-양성 플라크 부하에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 4 주 또는 18 주간 mAb158 투여 결과 부형제 대조군에 비해 밀도가 높은 코어 플라크(thioflavin S-양성)에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
이러한 결과는 mAb158 이 주로 확산 플라크를 제거하는 반면, 코어 플라크는 이 설치류 모델에서 영향을 받지 않는다는 것을 보여준다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">단기투여</td><td rowspan="2">마우스/Tg2576</td><td>2 주와 4 주 투여 후 뇌 Aβ-protofibrils 수치가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 관찰되었다.투여 기간 1~4 주 동안 mAb158 의 뇌 대 혈장 비는 0.09%에서 0.21%였다.</td></tr>
<tr><td>mAb158 투여 마우스에서 뇌 Aβprotofibrils 수치가 약 30% 감소하는 것이 관찰되었지만, 그 변화는 통계적 유의성에 도달하지 않았다. mAb158 투여군에서 가용성 및 불용성 뇌 Aβ monomer 의 감소는 없었다.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">장기투여</td><td rowspan="4">마우스/Tg2576</td><td>시험된 모든 용량에서 뇌에서 Aβ-protofibrils 수준의 유의한 감소가 관찰되었지만, CSF 에서 Aβ-protofibrils 수준의 유의한 변화는 없었다.</td></tr>
<tr><td>12mg/kg mAb158 로 18 주간 투여 후 뇌에서 Aβ-protofibrils 수치의 유의한 감소가 관찰되었다. 가용성 또는 불용성 Aβ(x-40)의 유의한 감소는 없었음에도 불구하고 뇌 가용성 및 불용성 Aβ(x-42)의 유의한 감소가 관찰되었다.</td></tr>
<tr><td>SF 에서 Aβ(1-40)와 Aβ(1-42)는 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내지 않았지만, 12 주간 50mg/kg mAb158 을 투여한 후 뇌의 Aβ-protofibrils, Aβ(1-40), Aβ(1-42), 아밀로이드 플라크, 활성화된 미세아교세포 수준의 유의한 감소가 관찰되었다.</td></tr>
<tr><td>18 주간 투여 후 50mg/kg 군에서 뇌 Aβprotofibrils 수치가 유의하게 감소하였다. 50mg/kg mAb158 을 투여한 동물에서 Aβ protofibrils 과 가용성 Aβ(1-42)의 뇌 함량은 PBS 대조군의 수치의 각각 25.5%, 33.3%였다. 5mg/kg 에서 PBS 대조군(불용성 분획 자료는 제시하지 않음)에 비해 가용성 및 불용성 Aβ(x-40)와 불용성 Aβ(1-40)의 뇌 함량이 유의하게 증가한 것으로 관찰되었다. 시험한 용량에서 뇌 플라크에 유의한 변화는 없었다.
<table>
<tr><td>mAb158
15 mg/kg/week</td><td>3.53±0.71</td><td>15.1±3.4</td><td>69.9±6.2</td><td>4.3±0.9</td><td>24.0±3.9</td></tr>
<tr><td>mAb158
50 mg/kg/week</td><td>1.17±0.31*
(25.5%)</td><td>5.4±1.3</td><td>62.8±5.6</td><td>1.5±0.3*
(33.3%)</td><td>23.1±2.8</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>장기 투여 후 휴약</td><td>마우스/Tg2576</td><td>마지막 투여 후 약 6 주 후, 평균 혈장 농도는 5 μg/mlmAb158 의 가정된 “효과 없음“ 수준에 도달했다.
mAb158 의 반감기는 휴약 기간 동안 확인된 혈장 농도를 이용하여 추정되었다. 평균 반감기는 5.7 일이었고, 개별 동물에서 3.9~7.7 일의 범위였다.</td></tr>
</table>

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

시험 번호	구분	시험방법	시험결과
	중추신경계, 호흡기계	cynomolgus 원숭이에 대한 4 주 반복 투여 독성 시험에서 평가	lecanemab 은 cynomolgus 원숭이에게 매주 5 에서 50mg/kg 을 투여했을 때 CV 계, CNS 및 호흡기계 기능에 대한 유해한 영향은 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

암컷 Tg2576 마우스를 대상으로 mAb158(1, 5, 15mg/kg)을 단회 복강내 투여 후 혈장 농도는 4~24 시간에서 피크를 보인 후 반감기 56.04~104.74 시간으로 감소하였다.
혈장에서 관찰된 최대 농도(Cmax)와 0~168 시간 AUC(AUC(0-168h))는 1~15mg/kg 사이의 용량에서 용량 비례적으로 증가하였다. CSF 에서 Cmax 및 AUC(0-168h) 값은 1~5mg/kg 사이에서 용량적으로 증가하였고, 5~15mg/kg 사이에서 용량 비례적 관계보다 낮은 비율로 증가하였다. 1, 5, 15 mg/kg 에서 CSF 내 mAb158 농도의 평균 비율은 0.20% 내지 0.81%, 0.13% 내지 0.48%, 0.06% 내지 0.37%였다.
수컷과 암컷 Sprague Dawley 랫트에서 lecanemab 의 PK 프로파일은 독성 시험에서 단회 정맥 투여(10, 30, 100mg/kg) 후 평가되었다. 투여 후 5 분의 평균 농도(C5min), AUC(0-384h), 또는 혈청 내 반감기에서 명백한 성별간 차이는 없었다. 평균 C5min 및 AUC(0-384h)는 남성과 여성 모두 10~100mg/kg 용량 범위에서 용량에 비례하여 증가하였다. 투여군 간 반감기(207.2~278.1 시간)는 뚜렷한 차이가 없었다.
수컷 cynomolgus 원숭이에서 lecanemab 의 PK 프로파일은 단회 정맥 투여(5 및 50 mg/kg) 후 평가되었다. 혈청 내 lecanemab 의 평균 C5min 및 AUC(0-672h)는 용량에 비례하여 증가했다. lecanemab 의 추정 반감기는 289.3 시간에서 312.3 시간이었다.
수컷 cynomolgus 원숭이를 대상으로 10mg/kg 용량으로 단회 정맥 및 피하 투여 후 lecanemab 의 PK 프로파일을 시험하였다. lecanemab 을 단회 정맥 투여 후 혈청 내 lecanemab 의 PK 프로파일은 낮은 총 청소율(CL)(평균값, 0.189 mL/kg), 낮은 정상상태 분포 용적(Vss)(평균값, 65.1 mL/kg)의 특성을 나타내었으며, 평균 반감기는 241.4 시간이었다. 단회 피하 투여 후 lecanemab 의 혈청 농도는 96.0 시간으로 최고치를 보였으며, 평균 반감기는 270.9 시간이었다. 평균 반감기는 정맥 투여와 피하 투여 간에 유사하였다. 피하 투여 후 절대 생체이용률(F)은 95.9%였다.
수컷과 암컷 cynomolgus 원숭이를 대상으로 lecanemab 를 주 1 회 4 주간 정맥 주사(총 5 회 투여)를 실시한 반복 투여 독성동태 시험에서 lecanemab(5, 15, 50mg/kg)의 선형 PK 를 나타내었으며, 명백한 성별간 차이는 없었다. 마지막 용량 투여 후 50mg/kg에서 lecanemab 의 반감기는 수컷과 암컷에서 각각 320 시간, 417 시간으로 투여 간격보다 길었다. 긴 반감기로 인해 반복 투여 후 lecanemab 의 상당한 축적이 관찰되었다(제 29 일에 AUC(0-168h)는 2.3-2.9 배 증가). 실험 기간 동안 어떤 동물에서도 항-lecanemab 항체는 검출되지 않았다. 수컷과 암컷 cynomolgus 원숭이를 대상으로 39 주간(총 40 회 투여) 주 1 회 정맥주사로 lecanemab(15, 50, 100mg/kg/주)을 반복 투여한 반복 투여 독성동태 시험 결과는 4 주 시험 결과와 일치하였다. 제 92 일의 AUC(0-168h)는 제 274 일의 AUC 와 유사했으며, 시험 기간 중 어떤 동물에서도 항-lecanemab 항체가 검출되지 않았다.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

Tg2576 군에 비해 non-Tg 군의 뇌, 심장, 폐, 근육에서 더 높은 농도의 방사능이 확인되었다. 뇌의 방사

능 시간 프로파일은 다른 장기에서와 유사하였다. 또한 뇌에서 방사능 소실 단계는 혈장이나 혈액에서와 유사한 속도를 보였다. 따라서 125I-rec158 은 혈장이나 기타 장기에 비해 느리게 제거되면서 뇌에서의 유지 시간을 연장시킨다는 증거는 없었다.
Tg2576 마우스를 대상으로 125I-rec158 투여 후 혈장 및 혈액 노출(Cmax 및 AUC(0-inf))은 non-Tg 마우스에 비해 낮았다. Tg2576 마우스와 non-Tg 마우스(각각 102 시간과 99 시간)의 혈중 방사능 반감기는 Tg2576 마우스와 non-Tg 마우스(각각 89 시간과 88 시간)의 혈장 반감기와 유사하였다. Tg2576 마우스의 Aβ 부하가 증가했음에도 불구하고, 뇌에 장기간 저류하는 증거는 없었으며, 말초 기관에서의 격리 증거도 없었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험에서 레카네맙과 대리 뮤린 단클론항체 mAb158 모두 아밀로이드 protofibril에 높은 결합력으로 선택적으로 결합하였으며 닭의 1차 피질 뉴런과 SH-SY5Y 인간 신경모세포종 세포에서 Aβ protofibril-유도 신경 세포 생존력의 감소를 억제함. 생체 내 시험에서 18주 동안 Tg2576 마우스에 투여 시 대조군 대비 뇌 아밀로이드 protofibril 수준 감소가 나타남
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 독성시험에서 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계 영향을 평가 시 특이사항 없었음
- 독성동태 시험 결과, 수컷 원숭이 대상 반복투여 시 선형 PK를 보였고 성별 차이는 없었으며 2.3~3.8배 축적이 관찰되었음, 단회 정맥 투여 시 반감기는 12.1~13.0일로 단일클론항체의 평균 반감기보다 짧은 편임

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 2건, 2상 1건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BAN2401-G000-301, BAN2401-G000-201임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

레카네맙의 임상 원료는 공정 A-1, B-1 및 C라고 명명된 3가지 다른 제조 공정을 사용하여 cGMP(강화된 의약품 우수제조관리기준에 따라 제조되었다.
이 3가지 공정을 통해 제조된 임상 원료들의 물리화학적 및 생물학적 동등성은 잘 특성화되어 있다. ICH Q5E에 따라 공정 A-1에서 공정 B-1로, 공정 B-1에서 공정 C-1로, 공정 C-1에서 공정 C-2로의 변경을 지원하기 위한 비교동등성 연구가 성공적으로 수행되었다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

시험 식별번호 (개요 위치)	시험 제목
BAN2401-A001-101 (5.3.4.2)	경증 내지 중등도 알츠하이머병 대상자에서 BAN2401 정맥내 주입의 안전성, 내약성, 면역원성, 약력학 반응 및 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단일용량증량 및 다중용량증량 복합 시험
BAN2401-J081-104 (5.3.4.2)	알츠하이머병으로 인한 경도인지장애 및 경증 알츠하이머병 대상자에서 BAN2401 정맥내 반복 주입의 안전성, 내약성, 약동학, 면역원성 및 약력학 반응을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

1) BAN2401-A001-101(연구 101)

(1) 임상시험 설계

연구 BAN2401-A001-101(연구 101)은 경증 내지 중등도 AD 가능성이 있다고 임상 진단을 받은 대상자에서 수행되었다. 단일용량증량시험(SAD)에서는 PBO 대비 레카네맙 0.1, 0.3, 1, 3, 10 및 15mg/kg의 용량 투여의 영향을 평가했다.

다중용량증량시험(MAD)에서는 레카네맙 0.3, 1, 3 mg/kg 용량을 매달 및 10 mg/kg 용량을 격주로 투여했으며, PBO 대비 투여 빈도는 0.3, 1 및 3mg/kg 용량(총 4회 투여)의 경우 4주마다 1회(Q4W), 10mg/kg 용량(총 7회 투여)의 경우 2주마다 1회였다. 투여는 생리 식염수에 100~250mL(약물 농도에 따라 다름)의 부피로 60~75분에 걸쳐 주입되는 방식이었다.

(2) 결론

- 혈청 레카네맙 Cmax 및 AUC는 용량 증가에 비례하여 증가했다.
- 레카네맙의 평균 t½은 1 mg/kg 이상의 용량을 투여했을 때 5~7일이었다.
- 이미 보고된 t½과 일치하게, 0.3, 1.0 및 3.0 mg/kg 용량을 여러 달 투여한 대상자에서도 레카네맙의 노출에 대한 축적이 거의 또는 전혀 나타나지 않았다. LEC10-BW의 용량 수준에서 3회 투여 후 정상 상태에 도달했다. LEC10-BW로 달성한 최소 정상 상태 농도는 40㎍/mL였으며, 누적 수치는 1.39였다.
- 레카네맙 1회 투여(15mg/kg) 후 24시간 후 또는 0.3, 1, 3mg/kg의 용량 수준으로 매달 레카네맙 4회 투여 후 CSF:혈청 비율(%)은 0.040% ~ 0.076% 범위 내에 있었다. LEC10-BW을 7 회 투여 후 24시간 또는 7번째 투여 후 14일째 CSF:혈청 비율(%)은 0.13%~0.29% 범위였다.
- 레카네맙은 14주 동안 최대 LEC10-BW 용량에서 내약성이 우수했다.

2) BAN2401-J081-104(연구 104)

(1) 임상시험 설계

AD 로 인한 MCI 및 경증 AD가 있는 총 24명의 일본인 대상자(코호트당 대상자 8명, 레카네맙 6명 및 PBO 2명)을 대상으로 실시한 다기관, 무작위, 위약 대조군, 이중 맹검, 다중용량증량 연구였다. 각 코호트에 대해 연구는 선별 기간(무작위화 전), 치료 기간(무작위화부터 마지막 투여까지) 및 추적 기간(마지막 투여 후)으로 구성되었다. 코호트 1, 2 및 3은 각각 2.5, 5 및 10mg/kg의 레카네맙 용량을 투여 받았다.

치료 기간에 레카네맙 또는 PBO를 정맥 주입으로 처음 투여(용량 1)한 후 6주간의 휴약기간을 두었다. 이후 레카네맙 또는 PBO를 2주에 1회씩 60±10분에 걸쳐 총 5회(8주) 주입하여 레카네맙의 안전성, 내약성 및 PK를 평가했다. 8주간의 추적 기간 동안 반복 투여 후 안전성 프로필을 평가했다.

(2) 결론

• 2.5~10mg/kg 범위의 용량으로 단회 정맥 투여 후 레카네맙의 평균 t½은 약 6.2~6.6일이었다.
• 2.5~10mg/kg 범위의 용량으로 단일 및 다중 정맥 투여 후 혈청 레카네맙 노출(Cmax 및 AUC)은 대략 용량 비례 방식으로 증가했다.
• 결정된 t½과 일치하게, 2.5~10 mg/kg 범위의 정상 상태(다중 투여에 대한 투여 간격에 걸친 AUC[AUC(0-τ)])까지 격주로 여러 번 투여한 후의 혈청 레카네맙 노출은 단일 정맥 투여 후보다 약 50% 더 높다(AUC(0-336h)).
• 2주마다 다회 투여 후, 정상 상태는 4회 투여 후에 도달했다. 레카네맙의 평균 CSF 농도 범위는 상응하는 혈청 농도의 0.645% – 0.803%였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 간 기능 생체지표(ALT, AST, ALP, 총 빌리루빈) 및 크레아티닌 청소율을 포함한 다른 공변량은 이 약의 PK 모수에 영향을 미치지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험

연구 101, 104, 201(핵심 및 OLE 단계) 및 301(핵심 및 OLE 단계)의 풀링된 데이터를 사용하여 레카네맙에 대한 모집단 PK 모델을 개발했으며, 여기에는 단일 또는 다중 레카네맙 용량을 투여 받은 대상자의 데이터가 포함되었다. 모집단 PK 분석에 사용된 최종 PK 데이터 세트에는 1619명의 대상자로부터 수집한 21,929개의 혈청 레카네맙의 관찰이 포함되었다.
전반적으로, 레카네맙의 PK에 대해 유의한 것으로 밝혀진 공변량 중 어느 것도 임상적으로 의미 있는 효과가 있는 것으로 간주되지 않았다.

1) 효능 평가변수에 대한 노출 반응 분석

(1) CDR-SB

CDR-SB에 대한 최종 PK/PD 모델에서 확인된 중요한 공변량은 다음을 나타낸다.
• 아시아인 대상자는 다른 인종의 대상자보다 기준선 CDR-SB가 10% 더 낮았다.
• 경증 AD 대상자는 MCI 대상자보다 기준선 CDR-SB가 53% 더 높았고, 질병 진행 속도가 50% 더 빨랐다.
• 기준선에서 AD 증상 약물 치료를 받은 대상자는 기준선에서 AD 증상 약물 치료를 받지 않은 대상자보다 질병 진행률이 67% 더 빨랐다. 다른 공변량을 고려한 후, ApoE4 보유자 상태는 CDR-SB의 질병 진행률에 유의미한 영향을 미치지 않았다. 연령, 성별, 체중 및 인종/민족이 질병 진행률에 미치는 유의한 영향은 없었다.
• PK/PD 모델은 레카네맙 노출에 따른 CDR-SB 인지 저하 속도의 둔화를 예측했다. 기본 PK/PD 모델에서 이 모수에 대한 Eta 수축이 30% 이상이었기 때문에 레카네맙 노출 효과에 대한 공변량 효과를 테스트할 수 없었다. 연구 301 핵심에서 LEC10-BW를 투여받은 대상자의 레카네맙 Css,av의 중간값은 153 μg/mL였다. 관련 모델 예측 질병 진행 감소는 34.2%(95% CI: 31.8% – 36.5%)였다.

(2) ADAS-Cog14

ADAS-Cog14의 최종 PK/PD 모델에서 확인된 중요한 공변량은 다음을 나타낸다.
• 아시아인 대상자는 다른 인종 대상자보다 기준 ADAS-Cog14가 13% 더 높았다.
• 기준 ADAS-Cog14 점수는 연령에 따라 증가했다. 예를 들어, 57세 대상자(분석 세트의 5번째 백분위수) 및 83세 대상자(분석 세트의 95번째 백분위수)는 각각 72세 대상자(분석 세트의 중간값)보다 기준 ADAS-Cog14가 8.3% 낮고 5.4% 더 높았다.

• 경증 AD 대상자는 MCI 대상자보다 기준선 ADAS-Cog14가 19% 더 높았고 질병 진행률이 58% 더 빨랐다.
• 기준선에서 AD 증상 약물 치료를 받은 대상자는 기준선에서 AD 증상 약물 치료를 받지 않은 대상자보다 기준선 ADAS-Cog14가 11% 더 높았고 질병 진행 속도가 79% 더 빨랐다.
• 연령, 성별, 체중, 인종/민족 및 ApoE4 보유자 상태가 질병 진행률에 미치는 유의한 영향은 없었다.

2) 약력학적 생체지표에 대한 노출-반응 분석

(1) 아밀로이드 PET

아밀로이드 PET 신호는 레카네맙에 더 많이 노출된 대상자에서 더 빨리 감소할 것으로 예측되었다. 이 효과는 LEC10-BW 및 LEC10-M 용량을 받는 평균 대상자에 대해 입증되었다. 모델은 18개월에 걸쳐 LEC10-BW 투여량이 LEC10-M에 비해 PET 신호를 더 크고 빠르게 감소시키는 것으로 나타났다. LEC10-BW 용량 투여 대상자는 평균적으로 치료 18개월 후 아밀로이드 음성(<30 센틸로이드)에 도달할 것으로 예측되었다.

연령이 아밀로이드 CL 비율에 미치는 영향을 입증하기 위해 모델을 사용하여 PK/PD 데이터 세트의 LEC10-BW로 치료한 18개월 동안 5번째(57 세) 및 95번째(83세) 백분위수를 나타내는 대상자를 대상으로 아밀로이드 PET 프로필을 예측했다. 그래프는 레카네맙 치료가 연령이 낮은 대상자에 비해 높은 대상자에서 뇌 아밀로이드 감소가 더 빨랐다는 것을 보여준다. 일반적인 83 세 대상자는 치료 약 32주까지 아밀로이드 음성(<30 Centiloids)에 도달할 것으로 예측된다. 일반적인 57세 미만의 대상자는 아밀로이드 음성을 달성하기 위해 18개월 이상의 치료가 필요하다.

(2) 혈장 내 Aβ42/40 비율

혈장 Aβ42/40 비율은 레카네맙에 더 많이 노출된 대상자에서 더 빠르게 증가할 것으로 예측되었다. 18개월 동안 LEC10-BW 및 LEC10-M 치료에 대한 모델 예측 혈장 Aβ42/40 비율 대 시간 프로필은 LEC10-BW이 LEC10-M보다 시간이 지남에 따라 Aβ42/40 비율을 더 크고 빠르게 증가시켰음을 나타낸다.

Kout의 모집단 추정치를 기반으로 혈장 Aβ42/40 비율 저하의 t½은 아밀로이드 PET의 t½(약 14년)보다 짧은 약 1.5년으로 추정되었으며, 이는 혈장 Aβ42/40 비율의 변화가 아밀로이드 플라크에 대한 Aβ 섬유체의 느린 축적과 비교하여 가용성 Aβ 응집체의 초기 동적 응집 과정을 반영한다.

(3) 혈장 내 p-tau181

혈장 p-tau181은 더 많은 양의 레카네맙에 노출된 대상자에서 더 빠르게 감소할 것으로 예상된다. 18개월 동안 LEC10-BW 및 LEC10-M 치료에 대한 모델 예측 p-tau181 대 시간 프로필은 LEC10BW이 LEC10-M보다 투여 18개월 후 p-tau181에서 더 큰 감소를 초래함을 나타낸다.

Kout의 모집단 추정치를 기준으로 혈장 p-tau181의 t½은 약 1.6년으로 추정되며, 이는 투여 중단 후 혈장 p-tau181이 레카네맙으로 치료를 시작하기 전의 값으로 돌아가는 데 약 8년(5 반감기)이 소요됨을 시사한다. 이 t½은 혈장 Aβ42/40 비율(약 1.5 년)과 유사하지만 아밀로이드 PET의 t½(약 14 년)보다 짧다. 이것은 혈장 Ab42/40 비율과 함께 혈장 p-tau181이 PET에 의해 평가된 것보다 뇌 아밀로이드 축적의 더 빠르고 더 민감한 지표일 수 있다는 발견을 뒷받침한다.

(4) Tau PET

아밀로이드의 CFB의 함수로서 tau PET(내측 측두)의 CFB에 대한 그래픽 분석 결과, 레카네맙 치료 18개월 동안의 아밀로이드 제거 정도가 더 큰 대상자일수록 타우 축적은 더 느린 것으로 나타났음을 시사했다. 일반적으로 PBO 후 타우 PET는 18개월에 기준선보다 증가했다. 레카네맙 노출 증가는 낮은 타우 PET 증가율과 관련이 있는 것으로 나타났다.

2) 안전성 평가변수에 대한 노출 반응 분석

(1) ARIA-E

ApoE4 보유자 상태는 최종 모델에서 ARIA-E 발생률의 유일한 중요 예측 인자였으며, ApoE4 보유자의 ARIA-E 발생률은 ApoE4 비보유자보다 약 2.6배 더 높을 것으로 예측되었다. LEC10-BW(평균 Css,max 305 μg/mL) 후 ApoE4 보유자에 대한 모델 예측 ARIA-E 비율은 ApoE4 비보유자에서의 5.4%에 비해 14%로 추정되었다.

(2) ARIA-H

단독 ARIA-H 의 발생률이 레카네맙 노출과 관련이 있는지 알아보기 위해 일련의 그래픽 분석을 수행했다. PK 모델 예측 혈청 레카네맙 Css,max, Css,av 및 Css,min은 레카네맙 노출과 단독 ARIA-H 발생 사이에 명백한 상관관계를 보이지 않았다. 단독 ARIA-H 의 발생률은 연구 301 핵심에서 PBO 와 레카네맙 치료 대상자 간에 균형을 이루는 것으로 보인다.

3) ApoE4 유전형이 레카네맙 노출-반응 관계에 미치는 영향

연구 201 핵심 및 301 핵심에서 전체적으로 415명의 대상자가 동형접합 ApoE4 보유자로 확인되었고, 1423명의 대상자가 이형접합 ApoE4 보유자였으며, 803명의 대상자가 ApoE4 비보유자로 식별되었다.

(1) CDR-SB

약물 효과에 대한 공변량으로 ApoE4 유전형을 추가해도 CDR-SB 노출-반응 모델에서 통계적으로 유의한 OFV 강하(4.62점)는 발생하지 않았다. 이는 레카네맙이 ApoE4 유전형에 관계없이 CDR-SB에 대해 유사한 효과를 나타낼 것으로 예상된다는 것을 의미한다.

(2) 아밀로이드 PET

기준선에서 공변량으로 동형접합 APOE4 유전형을 추가해도 모델이 개선되지 않았으며, 이는 동형접합 ApoE4 보유자와 이형접합 APOE4 보유자 사이에 기준선 아밀로이드 플라크에 차이가 없음을 시사한다. ApoE4 유전형도 레카네맙 약물 효과의 통계적으로 유의한 예측인자가 아니었다.

(3) ARIA-E

노출-ARIA-E 모델에서 ApoE4 유전형을 3가지 범주(동형접합 ApoE4 보유자, 이형접합 ApoE4 보유자 및 APOE4 비보유자로 정의됨)로 포함하면, 단순히 APOE4 보유자 상태만 사용한 모델에 비해 동형접합 ApoE4 보유자를 다른 2개의 범주 대상과 비교할때에 OFV에서 통계적으로 유의미한 최대 감소가 발생했다. 모델은 ARIA-E의 발생률이 Css,max와 상관관계가 있으며 더 높은 레카네맙 농도에서 더 높은 발생률이 예상된다는 것을 예측했다. ARIA-E 의 발생률은 이형접합 ApoE4 보유자 및 ApoE4 비보유자에 비해 동형접합 ApoE4 보유자에서 더 높을 것으로 예측되었다.

LEC10-BW(평균 Css, 최대 305 μg/mL) 후 APOE4 비보유자에 대한 모델 예측 ARIA-E 비율은 5.45%(95% CI: 3.75% - 7.84%)로 추정되었다. 이종접합 ApoE4 보유자는 9.85%(95% CI: 7.96%-12.1%)로 더 높은 ARIA-E 비율을 가질 것으로 예상되었다. 동형접합 ApoE4 보유자의 예측율은 28.0%로 가장 높았다(95% CI: 22.6%-34.1%).

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목	결과

저널명)				
BAN2401-G000-201	초기 알츠하이머병 대상자에서 BAN2401의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 베이지안 적응형 무작위배정 설계 및 용법 탐색 시험(공개 라벨 연장 단계 포함)	PBO (IV) LEC2.5-BW (IV) LEC5-M (IV) LEC5-BW (IV) LEC10-M (IV) LEC10-BW (IV)	・1차 : 12개월 ADCOMS ・주요 2차 : 18개월에 아밀로이드 PET, ADCOMS, CDR-SB	◷ 질병 진행을 29.7% 늦춤(ADCOMS) ◷ CDR-SB: 임상적 쇠퇴 26.5%까지 감소 ◷ 감소된 뇌 아밀로이드(차이: -73.5 센틸로이드)
BAN2401-G000-201 OLE	BAN2401-G000-201에 대한 공개 라벨 연장(OLE) 단계: 초기 알츠하이머병 대상자에서BAN2401의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 베이지안 적응형 무작위배정 설계 및 용법 탐색 시험(공개 라벨 연장 단계 포함)	LEC10-BW (IV)	・안전성, 내약성 ・임상적 변화 유지 정도	OLE 단계 동안 점수는 처음 6개월 동안 계속 증가했지만, 이러한 증가는 핵심 PBO 대상자에 대해 새로 레카네맙의 치료를 시작한 대상자와 레카네맙으로 재 치료된 대상자 모두에서 12개월 및 18개월까지 느려졌는데, 이것은 치료를 통해 질병과 관련된 임상적 쇠퇴가 느려짐을 시사한다.
BAN2401-G000-301	초기 알츠하이머병 대상자에서 BAN2401의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 18-개월 시험(공개 라벨 연장 단계 포함)	PBO (IV) LEC10-BW (IV)	・1차 : 18개월 CDR-SB ・주요 2차 : 아밀로이드 PET ADAS-Cog14, ADCOMS 및 ADCS ADL-MCI	◷ CDR-SB: 임상적 쇠퇴 27.1%까지 감소(차이: -0.451; P=0.00005), ◷ 감소된 뇌 아밀로이드(차이: -59.1 센틸로이드) ◷ 인지기능 손실이 26% 느려짐(ADAS-Cog14) ◷ 질병 진행을 24% 늦춤(ADCOMS) ◷ 기능 저하를 37% 늦춤(ADCS MCI-ADL)
BAN2401-G000-301 OLE	BAN2401-G000-301에 대한 공개 라벨 연장(OLE) 단계: 초기 알츠하이머병 대상자에서BAN2401의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 18개월 시험(공개 라벨 연장 단계 포함)	LEC10-BW (IV)	・안전성, 내약성 ・임상적 변화 유지 정도	진행 중

ADAS-Cog14 = 알츠하이머병 평가척도 - 14개 항목 인지 점수

ADCOMS = 알츠하이머병 종합점수

ADCS MCI-ADL = 경도인지장애에 대한 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활 활동 평가 척도

CDR-SB = 임상치매척도 - 박스총점

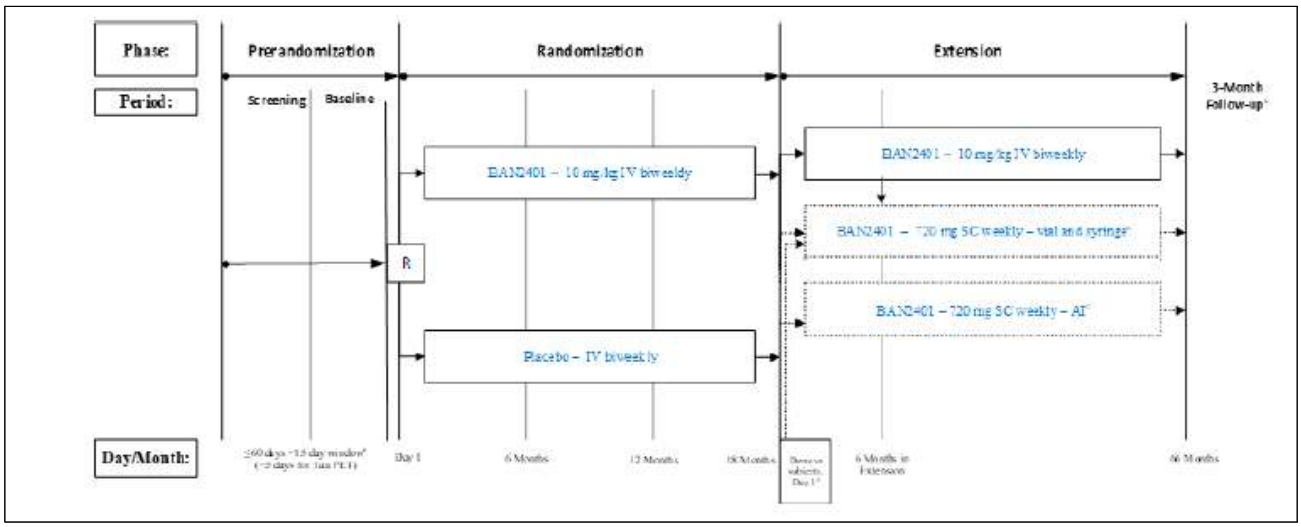
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[BAN2401-G000-301] 초기 알츠하이머병 대상자에서BAN2401의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 18-개월 시험(공개 라벨 연장 단계 포함)

1) 임상시험설계

연구 301은 PBO에 비한 레카네맙의 우월성을 입증하기 위해 수행된 다국적, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 병렬 그룹 연구이다. 연구 301 핵심은 18-개월 동안 진행된 연구로 적격 대상자들은 PBO 또는 LEC10-BW 치료군에 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 연구 301 핵심은 18개월의 치료 기간과 3개월의 추적 기간 또는 선택적인 60개월의

OLE 단계를 가진다. 이 연구는 모든 대상자가 18개월의 치료를 완료할 때까지 이중 맹검을 유지했다. 18 개월의 핵심 치료를 완료한 모든 대상자들은 포함/제외기준을 충족하는 경우 연구 301 60개월 OLE 단계로 원활하게 전환되었다. 연구 301 OLE 단계는 현재 진행 중이며, 피하 치료에 대한 하위 연구를 포함한다.



2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

주요선정기준

AD에 의한 MCI-중간 가능성(intermediate likelihood):

1. AD에 의한 MCI-중간 가능성에 대한 NIA-AA 핵심(core) 임상 기준을 충족함.
2. 스크리닝과 베이스라인에서 전반적 CDR 점수가 0.5점이며 CDR 기억 박스 점수가 0.5점 이상임.
3. 스크리닝 전 지난 1년 이상 점진적으로 발병하고 느리게 진행된 주관적 기억 저하의 병력을 보고함; 이는 정보제공자에 의해 입증되어야 함.

경도 AD 치매:

4. 유력(probable) AD 치매에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준을 충족함.
5. 스크리닝과 베이스라인에서 전반적 CDR 점수가 0.5~1.0점이며 CDR 기억 박스 점수가 0.5점 이상임.

모든 시험대상자가 충족해야 하는 기준:

7. 다음 중 적어도 한 가지로 나타난, 뇌 아밀로이드 병리의 양성 생체표지자:

a. 뇌의 영상 제제 섭취에 대한 PET 평가. 참고: 아밀로이드 PET 스크리닝은 현지 규제 가이드라인에 따라 수행될 것이며 따라서 적합성 검사를 위해 CSF를 확보하기 위한 요추 천자(LP)에 적합하지 않은 시험대상자에 대해 제한될 수 있다.

b. t-tau/Aβ[1-42]의 CSF 평가

9. MMSE 점수가 스크리닝과 베이스라인에서 ≥22점이며 스크리닝과 베이스라인에서 ≤30점인 경우.
11. 승인된 AD 치료(예, AD에 대해 AChEI, 메만틴, 또는 두 가지 모두)를 받고 있는 경우, 베이스라인 전 최소 12주 동안 안정적 용량을 유지해야 한다. AD 약물에 대한 치료 경험이 없는 시험대상자는 시험에 참여할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 시험대상자는 베이스라인 전 최소 4주 동안 다른 모든(즉, AD와 관련이 없는) 허용된 병용 약물의 안정적 용량을 유지해야 한다. 일본 내 시험대상자에서는 메만틴의 사용이 허용되지 않을 것이다.

주요 제외기준

3. 시험대상자의 AD로 인한 것 외에 인지 장애의 원인이 될 수 있는 신경학적 상태.

9. 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 스크리닝에서 뇌 MRI 상의 다른 유의한 병리학적 소견: >4개의 미세 출혈(최장 직경 10 mm 이하로 정의됨); 최장 직경이 >10mm인 단일 거대출혈(macrohemorrhage); 표재성 철침착증 부위; 혈관성 부종의 증거; 대뇌 타박상, 뇌연화증, 동맥류, 혈관 기형, 또는 감염 병변의 증거; 주요 혈관 영역, 중증 작은 혈관, 또는 백색질 질환과 관련된 다중 열공 경색 또는 뇌졸중의 증거; 공간 점유 병변; 또는 뇌 종양 (그러나 수막종이나 지주막 낭종으로 진단되었고 최장 직경이 <1cm인 병변은 배제될 필요가 없다).

(2) 대상자 치료군 배정

연구 301 핵심에서는 총 1795명의 대상자가연구에 무작위 배정되어 PBO(897 명의 대상자) 또는 LEC10-BW(898 명의 대상자)를 투여받았다. 이들 중, 1486명의 대상자(PBO 757명 및 LEC10-BW 729명)가 연구 301 핵심을 완료했다.

(3) 인구통계

연구 301 핵심에서 인구통계 및 기준선 특성은 이 모집단에 대한 임상시험과 일치했으며, 전반적으로 PBO와 LEC10-BW 간에 유사했다.

연구 301 핵심에서 대상자에 대한 주요 질병 진단 특성은 치료군 간에 유사했다.

APOE4 보유 상태는 PBO 및 LEC10-BW에 대해 무작위 계층별로 유사했다.

연구 301 핵심에서, 임상 결과 점수 (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL, 수정된 iADRS 및 MMSE)의 기준선 값은 PBO와 LEC10-BW 간에 유사했다.

3) 유효성 결과

(1) 유효성 결과 요약

연구 301은 18개월에 CDR-SB 점수의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO보다 LEC10-BW의 우월성을 입증하는 주요 목표를 달성했다.

레카네맙의 치료는 18개월째에 다음과 같이 PBO 대비 1차 및 2차 평가변수를 충족했으며, 6개월부터 매우 유의미한 차이가 있었다(모두 P<0.001).

- CDR-SB: 임상적 쇠퇴 27.1%까지 감소(차이: -0.451; P=0.00005),
- 감소된 뇌 아밀로이드(차이: -59.1 센틸로이드)
- 인지기능 손실이 26% 느려짐(ADAS-Cog14)
- 질병 진행을 24% 늦춤(ADCOMS).
- 기능 저하를 37% 늦춤(ADCS MCI-ADL)
- 질병의 후기 단계로의 진행을 지연(위험성 0.69; 95% CI: 0.57~0.83)
- PBO에 비해 LEC-10을 사용한 경우 연간 CDR-SB 기울기가 29.3% 느려짐[(95% CI: 16.1% ~ 42.4%), P=0.00001]
- PBO 대비 건강 관련 삶의 질 보존 및 간병인 부담 경감(23%에서 56% 감소)
- 질병조절효과와 일치하는 병태생리학적 생체지표(유체 및 영상)에 대한 효과를 나타냄

결과는 모든 임상 및 생체지표 평가변수에 대해 하위 그룹 전체에서 일관되게 나타났다.

(2) 임상효능결과

① CDR-SB*

연구 301 핵심에서, 18 개월에 CDR-SB의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이가 -0.451로 통계적으로 매우 유의미한(P=0.00005) 차이가 있었으며, 이는 PBO에 비해 LEC10-BW에서 임상적 쇠퇴가 27.1% 감소되었음을 의미하여 질병 진행의 둔화를 입증했다. CDR-SB의 기준선으로부터의 변화는 빠르면 6 개월(P<0.01)부터 시작하여 모든 후속 시점에 걸쳐 LEC10-BW에서 PBO와 비교하여 통계적으로 유의미한(모두 P<0.01) 변화를 보여주었다. 절대적인 약물 투여에 따른 차이는 시간이 지남에 따라 증가했다.

ITT FAS+에 대한 민감도 및 보충 분석도 수행되었다. 모든 결과는 ITT FAS+의 주요 분석 결과와 일치한다.

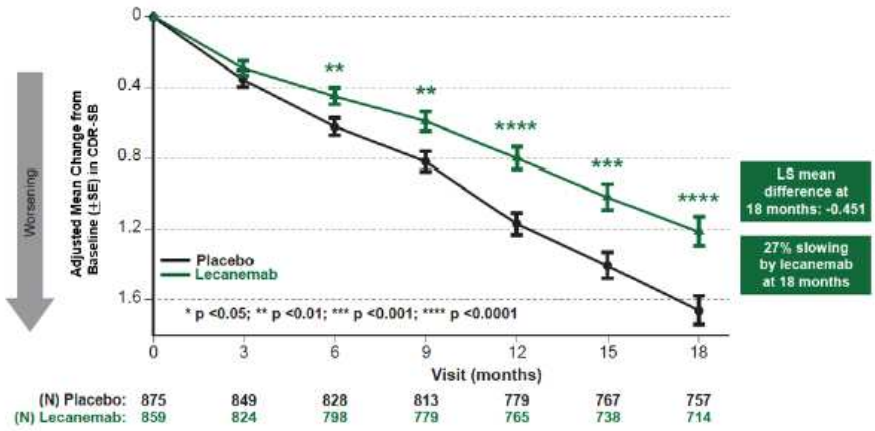


그림 2 CDR-SB 의 기준선에서 조정된 평균 변화 플롯 - 연구 301 핵심 임상시험에 참여한 모든 대상자(FASFAS+)

*CDR-SB : CDR은 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 가정 생활 및 취미 및 위생과 치장의 인지/기능의 6개 범주 각각에 대해 각 영역의 0~5점까지 점수를 부여하여 인지 기능의 손상을 설명하는 임상 척도이다(Berg et al., 1988). 6가지 기능 범주 각각에서 얻은 손상 정도에 대한 점수는 치매 CDR 척도(0~3 범위)라는 하나의 글로벌 등급으로 종합된다. 각 범주의 가능한 최대 점수는 3점이고, 총 점수가 그 범주의 점수 합이 되어 총점은 0에서 18까지의 숫자 중 하나로 제공이 가능하며, 각 박스 점수의 합계 점수가 높을수록 더 많은 손상을 나타내는 추가적인 변화 척도를 제공한다.

시간이 지남에 따라 PBO와 LEC10-BW 사이의 분리가 증가하며, PBO에 비해 LEC10-BW의 기울기는 연간 29.3%씩 느려진다([95% CI: 16.1% ~ 42.4%], P=0.00001그림 3). 이는 18 개월에서 PBO에 비해 약 5.3개월까지 CDR-SB가 보존되고 있음을 시사하며, 반대로 LEC10-BW는 7.5 개월 후까지 악화되는 18개월 PBO 수준에 도달하지 않아 시간이 지남에 따라 치료 효과가 증가함을 나타낸다. LEC10-BW는 기울기 분석의 예측(연간 기울기가 동일하다고 가정)에 따라 18 개월에 동일한 수준의 PBO에 도달하는 데 25.5 개월이 걸린다.

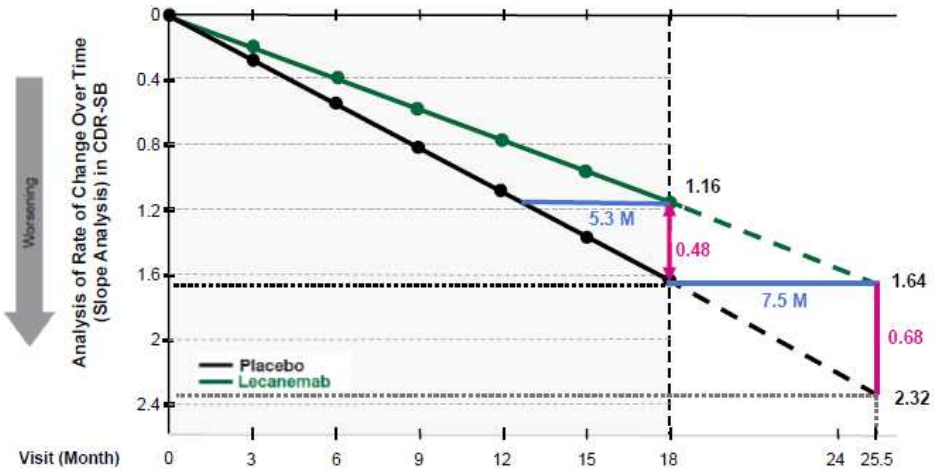
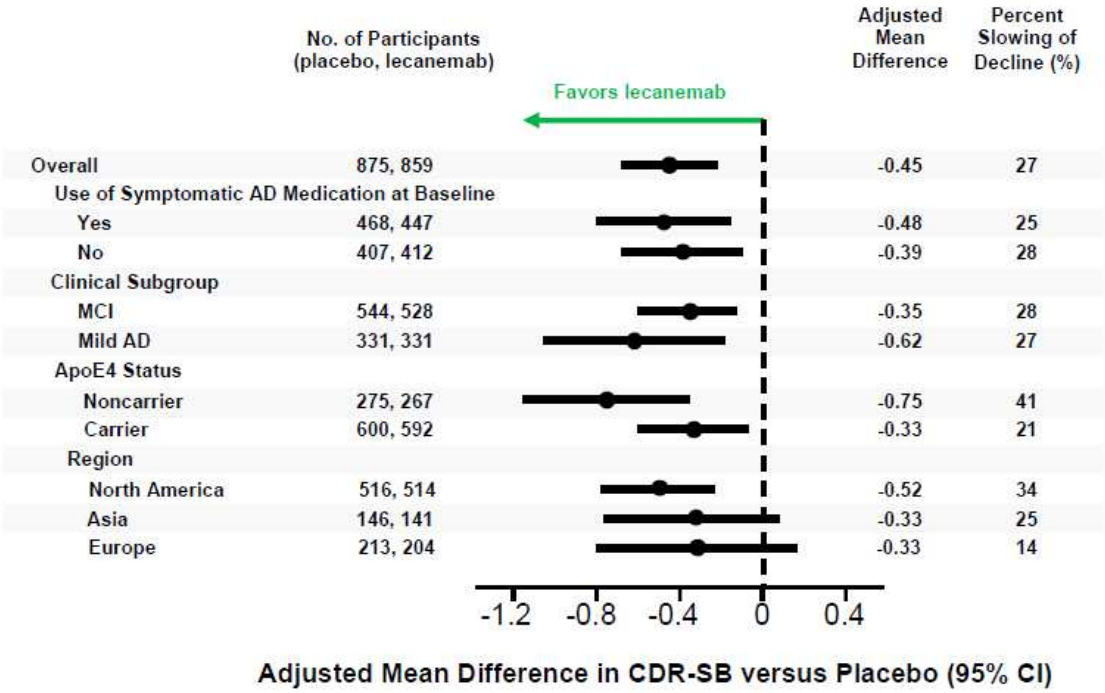


그림 3 CDR-SB 의 시간 경과에 따른 변화율 분석 - 선형 혼합 효과 모델 - 연구 301 핵심 단계에 참여한 모든 대상자(FAS+)

연구 301 Core의 ITT FAS+에서 (반복 측정을 위한 혼합 모형) MMRM을 사용하여 레카네맙과 PBO 투여를 비교하기 위해 18개월에 CDR-SB 기준선으로부터의 변화에 대한 1차 분석을 수행했다. MMRM은 치료군, 방문, 층화 변수(즉, 임상 하위군, 기준선에서의 AD 증상 약물 사용[예, 아니오], APOE4 보유자 상태[보유자, 비보유자] 및 지리적 지역[북미, 유럽[호주 포함] 및 아시아 태평양[중국 제외]), 방문별 기준선 CDR-SB, 방문별 치료군 상호작용을 고정 효과로 사용하고 공변량으로 기준선 CDR-SB를 포함했다. 계층화 변수의 경우 실측 데이터(APOE4 보유자 상태에 대한 실험실 데이터, 임상 하위 그룹에 대한 CRF 데이터 및 기준선에서의 AD 증상 약물 사용, 지리적 지역에 대한 IxRS 데이터)가 사용되었다.



② ADAS-Cog14*

연구 301 핵심에서, 18개월에 ADAS-Cog14의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이는 -1.442로 통계적으로 유의미(P<0.00065)한 차이가 있었으며, PBO와 비교하여 LEC10-BW에서의 감소가 25.8% 더 적어 질병 진행의 둔화가 입증되었다(그림 4). LEC10-BW와 PBO 치료군에서 기준선으로부터 ADAS-Cog14의 차이는 빠르면 6개월(P<0.05)부터 시작하여 모든 후속 시점에 걸쳐 통계적으로 유의미한 변화(모두 P<0.001)가 관찰되었다. 절대적인 약물 투여에 따른 차이는 시간이 지남에 따라 증가하는 경향을 보였다.

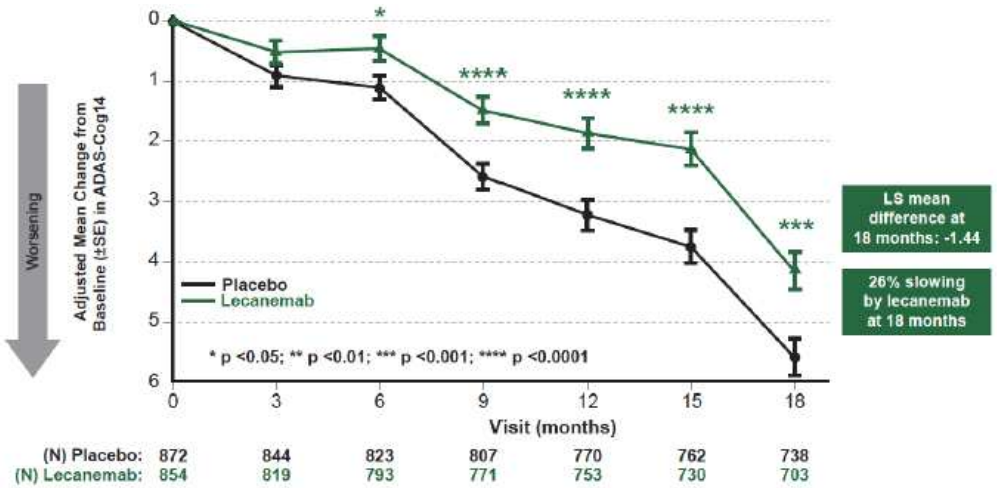


그림 4 ADAS-Cog14 의 기준선에서의 변화 - 연구 301 핵심 임상시험에 참여한 모든 대상자(FAS+)

*ADAS-Cog14 : ADAS-Cog14는 AD 연구에서 가장 널리 사용되는 인지 척도이다. 이것은 기억력(단어 회상, 단어 회상 및 단어 인식 지연), 합리적 추론(명령 따르기), 언어능력(명명, 이해), 방향성, 관념적 실천(봉투에 편지 넣기) 및 구성적 실천(기하학적 디자인 복사하기)로 구성된 평가 척도이다(Rosen, et al., 1984). 구어, 언어 이해, 단어 찾기 어려움, 테스트 지침 기억, 미로 및 숫자 정정에 대한 등급도 얻는다. 이 연구에 사용된 수정된 버전은 0에서 90점까지 점수가 매겨지며, 0점은 손상 없음을 나타내고 90점은 최대 손상을 나타낸다.

③ ADCOMS*

연구 301 핵심에서, 18개월에 ADCOMS의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이는 -0.050로 통계적으로 유의미한(P=0.00002) 차이를 보였으며, PBO에 비해 LEC10-BW의 임상적 쇠퇴가 23.5% 더 적어 질병 진행의 둔화가 입증되었다. LEC10-BW와 PBO 치료군에서 기준선으로부터 ADCOMS의 차이는 빠르면 6개월(P<0.05)부터 시작하여 모든 후속 시점에 걸쳐 통계적으로 유의미한 변화(모두 P<0.001)를 보여주었다. 절대적인 약물 투여에 따른 차이는 시간이 지남에 따라 증가했다.

*ADCOMS : ADCCOMS에서는 CDR(총 6개 항목), ADAS-Cog14(4개 항목) 및 MMSE(2개 항목)에서 선택된 항목(총 12개)을 분석한다. ADCOMS는 현재 통용되고 있는 기존의 임상 도구들에 비해 임상 진행에 더 민감(표준 편차 비율에 대한 평균으로 평가하므로)하다(Wang et al., 2016). 결과적으로, ADCOMS는 EAD의 임상시험을 위해 요구되는 표본 크기가 더 작은 장점이 있어 연구 201 핵심에서 사용된 베이지안 디자인의 반응 적응형 요소가 원활하게 제공될 수 있었다.

④ ADCS MCI-ADL*

연구 301 핵심에서, 18개월에 ADCS MCI-ADL의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이는 2.016이고, PBO에 비해 LEC10-BW는 36.6% 더 적어 통계적으로 유의미한 차이(P<0.00001)를 보여 질병 진행의 둔화가 입증되었다. LEC10-BW와 PBO 치료군에서 기준선에서 ADCS MCI-ADL의 차이는 빠르면 6 개월(P<0.01, 첫 번째 평가)부터 시작하여 모든 후속 시점에 걸쳐 통계적으로 유의미한 변화(모두 P<0.0001)를 보여주었다. 절대적인 약물 투여에 따른 차이는 시간이 지남에 따라 증가했다.

*ADCS MCI-ADL : ADCS MCI-ADL은 17개의 도구 항목(예: 쇼핑, 식사 준비, 가전 제품 사용)과 1 개의 기본 항목(옷 입기)으로 구성된 표준 설문지이며, EAD 대상자를 대상으로 하는 임상시험에서 시간 경과에 따른 인지 기능 상태의 변화에 대한 평가를 제공한다(Egan, 2019; Galasko 2006; Pedrosa, 2010). 총점의 범위는 0 에서 53 점 사이이며, 점수가 낮을수록 손상이 더 크다는 것을 의미한다.

⑤ 수정된 iADRS*

연구 301 핵심에서, 18개월에 수정된 iADRS의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이는 3.157로 PBO에 비해 LEC10-BW는 감소가 30.2% 더 적고 통계적으로 유의미한 차이(P=0.00001)를 보여 질병 진행의 둔화가 입증되었다. LEC10-BW와 PBO 투여군에서 기준선으로부터 수정된 iADRS의 차이는 빠르면 6개월(P<0.01)부터 시작하여 모든 후속 시점에 걸쳐 통계적으로 유의미한 변화(모두 P<0.01)를 보여주었다. 절대적인 치료 효과의 차이는 시간이 지남에 따라 증가한다.

* iADRS : iADRS는 ADAS-Cog14(모든 항목) 및 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활 활동 평가의 통합된 척도(ADCS-iADL)(모든 항목)을 포함하는 아직 검증이 완료되지 않은 새로운 복합 척도이다(Wessels, 2015). 수정된 iADRS에는 ADAS-Cog14(모든 항목) 및 ADCS MCI-ADL(모든 항목)이 포함된다. 수정된 iADRS의 점수 범위는 0에서 143까지이며, 점수가 낮을수록 질병 악화를 나타낸다.

⑥ 전반적 CDR 점수의 악화까지의 시간

연구 301 핵심에서 LEC10-BW는 전반적 CDR 점수에서 알츠하이머병의 다음 단계로의 진행 위험을 31% 감소시켰다. 전반적 CDR 점수에서 질병 진행의 위험비는 0.69(95% CI 0.572, 0.833, P=0.00011)이다. 전반적 CDR 점수의 악화까지의 시간은 무작위 배정에서 전반적 CDR 점수의 악화(즉, 2 회 연속 방문에서 전반적 CDR 점수가 기준선에서 최소 0.5점 증가한 첫 번째 악화)까지의 시간으로 정의되었다(그림 5).

⑦ 건강 관련 삶의 질 평가 결과

연구 301 핵심의 모든 건강-관련 삶의 질 결과(즉, EQ-5D-5L, QOL-AD 및 Zarit Burden 인터뷰)에 대해 PBO와 LEC10-BW 간에 통계적으로 유의미한 차이가 있었다(그림 6).

18개월에 대상자 설문 조사를 통한 EQ-5D-5L Health Today의 변화에 따라 조정된 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이는 2.017로, PBO에 비해 LEC10-BW에서 49.1% 덜 감소하여 통계적으로 유의미한 차이(P=0.00383)가 있었다. EQ-5D-5L 건강 상태의 기준선으로부터의 변화는 부양자 대리 조사에서 PBO와 LEC10-BW 간의 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며(조정된 평균 치료 차이 0.286, 7.2% 덜 감소, P=0.68982), 부양자에 대한 조사에서도 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(조정된 평균 치료 차이 -0.448, 21.0% 증가, P=0.44396).

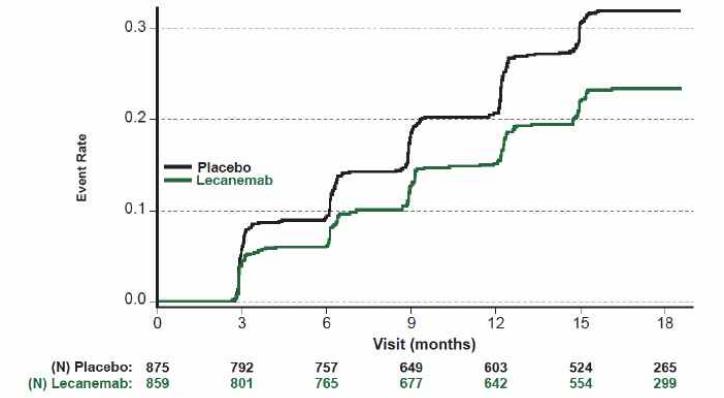


그림 5 전반적 CDR 점수 악화까지의 시간에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선 - 연구 301 핵심 임상시험에 참여한 모든 대상자(FAS+)

PBO와 LEC10-BW 간에 QOL-AD 총 점수에 대한 대상자 조사의 기준선으로부터의 변화에 대해 통계적으로 유의미한 차이(조정된 평균 치료 차이 0.657, 55.6% 덜 감소, P=0.00231)가 있었으며, 부양자 대리 조사에서도 통계적으로 유의미한 차이(조정된 평균 치료 차이 0.535, 22.9% 덜 감소, P=0.02558)가 관찰되었다.

보호자부양부담감 척도(Zarit Burden Interview, ZBI)의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 간에 통계적으로 유의미한 차이가 있었다(조정된 평균 치료 차이 -2.211, 38.4% 덜 감소, P=0.00002).

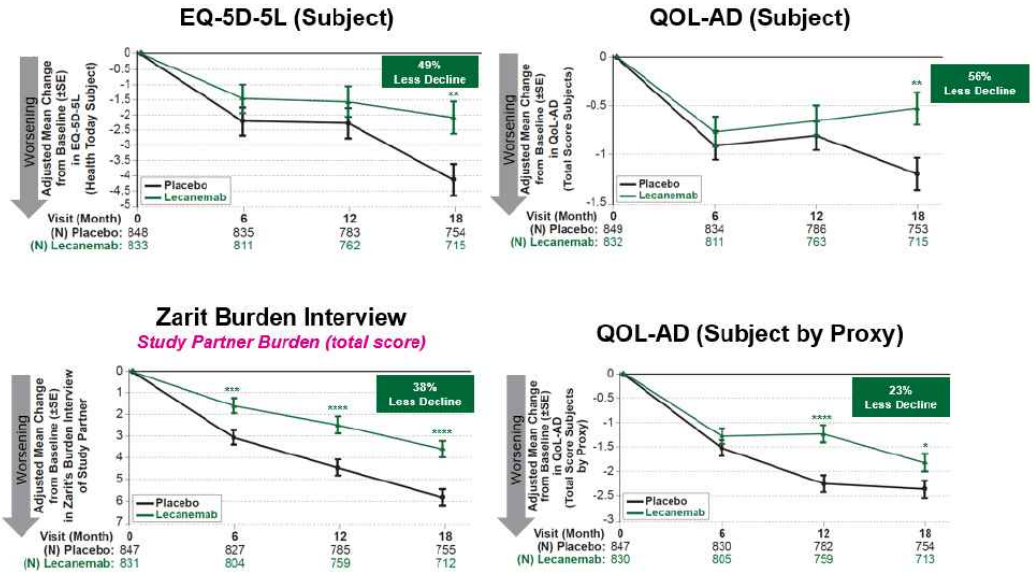


그림 6 건강 관련 삶의 질 평가(EQ-5D-5L 및 보호자부양부담감 척도(Zarit Burden Interview, ZBI)) 결과 - 연구 301 핵심 - MMRM - 임상시험에 참여한 모든 대상자(FAS+)

EQ-5D-5L = 삶의 질 평가척도-5 차원 5 레벨, MMRM = 반복측정혼합모형, QOL-AD = 간병인이 측정한 알츠하이머병 환자의 삶의 질
* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001; **** P<0.0001.

(3) 생체지표 분석결과

① 아밀로이드 PET

PET 하위 연구(MMRM 분석의 경우: PBO 344명, LEC10-BW 354명)에서 LEC10-BW로 치료하면 3 개월부터 시작하여 모든 시점에서 아밀로이드 플라크에 대한 부하가 감소했다(P<0.001). 18 개월 동안의 치료에서 LEC10-BW는 PBO와 비교할 때에 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET의 통계적으로 유의미한 감소가 입증되었다. 18개월에 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET의 조정된 평균 변화는 LEC10-BW 및 PBO에 대해 각각 -55.5 및 3.6이었다(조정된

평균 치료 차이: -59.1; P<0.00001).

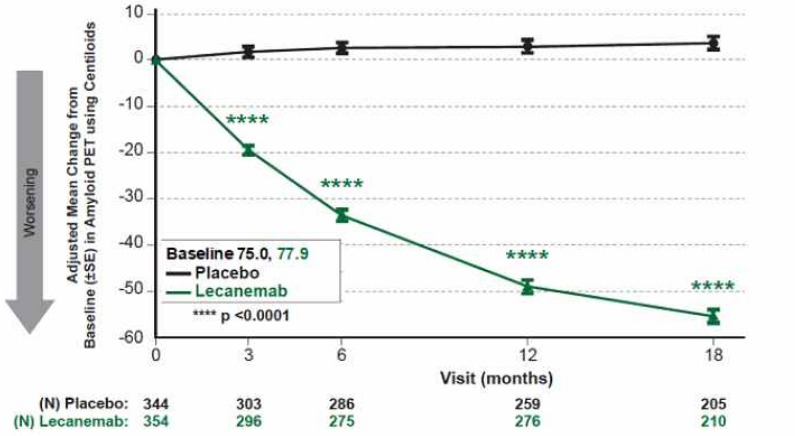


그림 7 뇌 아밀로이드 수준에 대해 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET 의 기준선에서의 변화에 대한 조정된 평균(±SE) 플롯 - 연구 301 핵심(PD 분석 세트)

연구 301 핵심에서, 치료 시작 후 3 개월 이내에 센틸로이드를 사용하여 평가한 아밀로이드 양성에서 아밀로이드 음성으로 전환된 대상자의 비율에서 PBO와 LEC10-BW 간에 통계적으로 유의미한 차이(PBO 0.8%, LEC10- BW 5.5% P=0.00232)가 있었으며, 이러한 차이는 18개월의 치료 기간 동안 유지되었다.
치료 18개월 시점에서 센틸로이드를 사용하여 아밀로이드 양성에서 아밀로이드 음성으로 전환된 대상자의 비율에서 PBO와 LEC10-BW 간에 통계적으로 유의미한 차이(PBO 0.6%, LEC10-BW 60.4% [P<0.00001])가 있었다.

② Tau PET

연구 301 핵심에서 타우(Tau) PET로 측정한 질병 초기 타우가 축적된다고 알려진 3 개의 복합 영역(즉, 측두엽, 내측두엽 및 메타측두엽)에서 뇌 타우 병리의 기준선으로부터의 변화에 PBO와 비교하여 LEC10-BW에서 18 개월에 tau PET SUVR로 측정한 바와 같이(내측 시간 ROI: 조정된 평균 치료 차이 -0.068, P=0.00237; 메타-시간 ROI: 조정된 평균 치료 차이 -0.071, P=0.01195, 시간적 ROI: 조정된 평균 치료 차이 0.065, P=0.01619),통계적으로 유의미한 차이가 있었으며, 이러한 차이는 빠르면 13개월 즉, 첫 번째 측정 시점에서 나타났다.

③ 혈장 생체지표

아밀로이드(혈장 Aβ42/40), tau(혈장 p-tau 181), 신경변성(NfL), 신경염증(혈장 GFAP)의 혈장 생체지표의 경우, LEC10-BW로 치료한 경우 혈장 NfL을 제외한 모든 생체지표에 대해서 12개월 및 18 개월에 PBO에 비해 통계적으로 유의미한 개선(18개월에 P=0.07339)이 있었다. 연구 301 핵심에서 관찰된 혈장 Aβ42/40 비율의 증가는 아밀로이드 응집의 역학 변화 또는 뇌 아밀로이드 소실률과 관련된 단량체 아밀로이드 수준의 정상화를 반영할 수 있다. 혈장 p-tau181은 아밀로이드 PET에 의한 뇌 아밀로이드 수치 및 tau PET에 의한 신경섬유체 엉킴과 관련이 있다. 치료에 의한 혈장 p-tau181의 감소는 뇌 아밀로이드 수준의 저하 및 타우 병태생리학에 대한 하위 경로 효과를 반영할 수 있다.

혈장 Aβ42/40 비율

연구 301 핵심에서, LEC10-BW는 혈장 Aβ42/40에 대해 18 개월에 PBO에 비해 혈장 Aβ42/40에서 통계적으로 유의미하게 증가(조정된 치료 차이: 0.007, P<0.00001)시킨다는 것이 입증되었다.

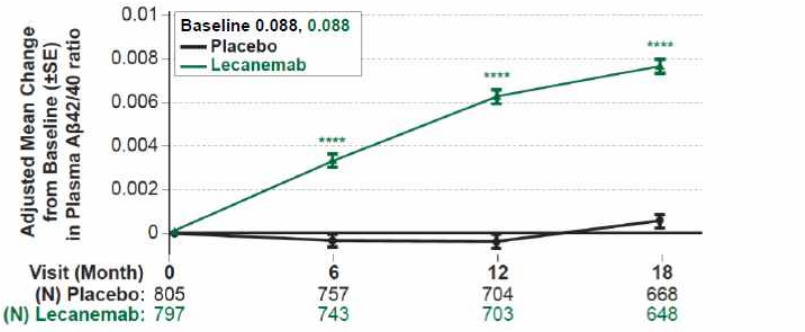


그림 8 대상자의 연구 방문에 따른 혈장 Aβ42/40 비율의 기준선으로부터 조정된 평균(± SE) 변화 - 연구 301 핵심 PD 분석 세트(혈장)

P-TAU181

연구 301 핵심에서, LEC10-BW는 혈장 p-tau181에 대해 18개월 PBO에 비해 통계적으로 유의미한 감소(조정된 치료 차이: -0.776, P<0.00001)를 보였다.

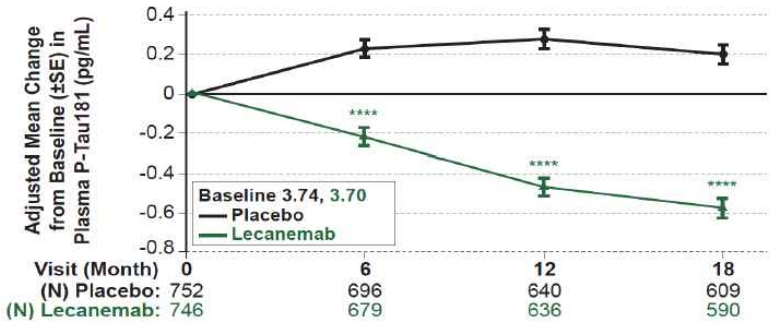


그림 9 시간 경과에 따른 혈장 p-tau181 의 기준선에서 조정된 평균(± SE) 변화 - 연구 301 핵심 (PD 분석 세트)

4) 안전성 결과

(1) 이상사례

시험 301 핵심에서 전반적인 TEAEs 발생률은 LEC10-BW 투여군(88.9%)보다 PBO 투여군(81.9%)에서 조금 더 낮았다 (표 9). 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H를 제외한 TEAE의 발생률은 PBO 투여군(80.2%)과 LEC10-BW 투여군 (83.1%) 간에 유사했다.

시험 301 핵심에서 시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 LEC10-BW 투여군64 (7.1%)보다 PBO 투여군28(3.1%)에서 더 낮았다. PBO 투여군의 이처럼 더 낮은 발생률은 LEC10-BW 투여군보다 PBO 투여군에서 덜 흔했던 주입 관련 반응 및 ARIA-E에 대한 관리 때문인 것으로 예상된다. 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H를 제외하고, 시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 PBO 투여군(2.9%)과 LEC10-BW 투여군(3.2%) 간에 유사했다.

시험 301 핵심에서 가장 흔한(≥5%) TEAEs의 발생률은 다음과 같은 사례를 포함한다.

㉠ 주입 관련 반응: PBO 7.4%, LEC10-BW 26.4%

㉡ 아밀로이드 연관 영상 이상- 미세출혈 및 헤모시데린 침착(대뇌 미세출혈의 대표 용어): PBO 7.7%, LEC10-BW 14.0%; 노출 조정 비율(대상자-년)은 PBO 0.06, LEC10-BW 0.11

㉢ ARIA-E: PBO 1.7%, LEC10-BW 12.6% 투여군 대상자의 0% 및 LEC10-BW 투여군 대상자의 2.8%가 유증상 ARIA-E를 보고했다.

㉣ 두통: PBO 8.1%, LEC10-BW 11.1%

표 9 투여 후 발생 이상사례 개요 - 시험 301 핵심(안전성 분석군)

범주	위약 (N=897) n (%)	레카네맙 10mg/kg 격주 투여 (N=898) n (%)
TEAEs	735 (81.9)	798 (88.9)
요법 관련 TEAEs[a]	197 (22.0)	401 (44.7)
중증 TEAEs	61 (6.8)	67 (7.5)
중대한 TEAEs	101 (11.3)	126 (14.0)
사망[b]	7 (0.8)	6 (0.7)
기타 SAEs[c]	94 (10.5)	120 (13.4)
생명 위협	2 (0.2)	5 (0.6)
환자의 입원 또는 기존 입원의 연장을 요함	86 (9.6)	106 (11.8)
지속적이거나 심각한 장애 또는 불능	1 (0.1)	4 (0.4)
선천성 기형/결손	0	0
중요한 의학적 사례	14 (1.6)	18 (2.0)
시험약 용량 조정을 초래한 TEAEs	95 (10.6)	219 (24.4)
시험약 일시 중지를 초래한 TEAEs	28 (3.1)	64 (7.1)
시험약 투여 일시 중단을 초래한 TEAEs	71 (7.9)	175 (19.5)
주입 일시 중단을 초래한 TEAEs	11 (1.2)	22 (2.4)
특별 관심대상 TEAEs	156 (17.4)	379 (42.2)

(2) 사망

시험 301 핵심에서 요법 후 발생 사망은 13건(PBO 7건[0.8%], LEC10-BW 6건[0.7%])이었다. 마지막 시험 요법 투여 후 30일 이상 경과하여 발생한 요법 후 미발생 사망이 2건(PBO 1건, LEC10-BW 1건) 더 있었다. 해당 사망 15건 중 시험약과 관련 있는 것으로 간주된 것은 없었다. 대출혈로 인한 사망은 3건이었다. 시험 301 핵심의 PBO 투여군에서 1건, 그리고 시험 301 OLE 단계의 LEC10-BW 투여군에서 2건(조직 플라스미노겐 활성제[tPA]에 대해 1건 및 항응고제 요법에 대해 1건)이 발생했다. 시험 301 OLE 단계의 대출혈 사망 2건은 진행 중인 시험의 자료 마감일 2022년 4월 15일 이후에 발생했으므로, 관련 데이터는 본 제출문에 포함되지 않았다.

(3) 중대한 이상사례

시험 301 핵심에서 중대한 TEAEs의 발생률은 PBO 투여군(11.3%)과 LEC10-BW 투여군(14.0%) 간에 유사했다. 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H를 제외한 중대한 TEAEs의 발생률은 PBO 투여군(11.3%)과 LEC10-BW 투여군(12.4%) 간에 유사했다.

(4) 이상사례 및 실험실 이상으로 인한 중단

시험 301 핵심에서 시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 LEC10-BW 투여군(7.1%)보다 PBO 투여군(3.1%)에서 더 낮았다. 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H 사례로 인한 중단을 제외하고, 시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 PBO 투여군(26명[2.9%])과 LEC10-BW 투여군(29명[3.2%]) 간에 유사했다.

(5) 시험약 투여 일시 중단 또는 주입 일시 중단을 초래한 투여 후 발생 이상사례

시험 301 핵심에서는 시험약 투여 일시 중단을 초래한 TEAEs의 발생률이 LEC10-BW 투여군(175명[19.5%])보다 PBO 투여군(71명[7.9%])에서 더 낮았다. 이는 주입 관련 반응 및 ARIA를 고려할 때 예상되었다. 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H 사례를 제외하고, 시험약 투여 일시 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 PBO 투여군(59명[6.6%])과 LEC10-BW 투여군(90명[10.0%]) 간에 유사했다.

주입 일시 중단을 초래한 TEAEs에 대해서도 낮은 발생률이 보고되었다(PBO 1.2%, LEC10-BW 2.4%). 주입 관련 반

응, ARIA-E 및 ARIA-H 사례를 제외하고, 주입 일시 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 PBO 투여군(1.1%)과 LEC10-BW 투여군(1.4%) 간에 유사했다.

(6) 특별 관심 이상사례

① 주입 관련 반응

주입 관련 반응의 발생률은 LEC10-BW 대상자(237/898명, 26.4%)보다 PBO 대상자(66/897명[7.4%])에서 더 낮았다. 전체 모집단에서 대부분의 주입 관련 반응 TEAEs는 중증도가 경증 또는 중등도였다. 이 중 대다수가 1등급(PBO 41/897명[4.6%], LEC10-BW 78/898명[8.7%]) 또는 2등급(PBO 25/897명[2.8%], LEC10-BW 149/898명[16.6%]) 대상자였다. PBO 투여군에서 3등급 또는 4등급 주입 관련 반응을 보고한 대상자는 없었다. 전체 LEC10-BW 모집단에서 대상자 6/898명(0.7%)과 1/898명(0.1%)이 각각 3등급 또는 4등급 주입 관련 반응을 보고했다. 이들 3등급 또는 4등급 주입 관련 반응 중에서 6건은 첫 투여 시 발생했다.

LEC10-BW를 투여받은 대상자 898명 중 7명(0.8%)이 중증 주입 관련 반응을 경험했으며, 이들 모두가 이차 시험기관에서 보다 집중적인 평가를 요구하면서 보조 요법을 받았다. 거의 모든 대상자가 반응 이후 제1일~제4일 사이에 해소되었고, 모두가 추가 사건 없이 퇴원했다. 임상시험계획서에 따라 시험약을 중단한 대상자가 있었다. 주입 관련 반응을 경험한 PBO 대상자는 없었다.

② ARIA-E

표 4 ARIA-E MRI 등급 기준

방사선 중증도		
경증	**중등도**	**중증**
1 위치가 <5cm 인 고랑 및/또는 피질/피질하부 백질로 국한되는 FLAIR 과집중	단일 최대 크기가 5~10cm 이거나 2 개 이상의 부위에서 병발하고 각각의 크기가 <10cm 로 측정되는 FLAIR 과집중	대뇌회전 부종 및 고랑 소실과 관련 있는 >10cm 크기의 FLAIR 과집중. 하나 이상인 별도/무관한 부위에서의 병발이 확인될 수 있다.

FLAIR = Fluid Attenuating Inversion Recovery, 액체감쇠역전회복.

시험 301 핵심에서 ARIA-E의 전반적인 발생률은 LEC10-BW 투여군(113/898명[12.6%])보다 PBO 투여군(15명[1.7%])에서 더 낮았다.

PBO 투여군 및 LEC10-BW 투여군에서 ARIA-E 발생률은 ApoE4 비보유자(PBO 1/286명[0.3%], LEC10-BW 15/278명[5.4%])보다 ApoE4 보유자(PBO 14/611명[2.3%], LEC10-BW 98/620명[15.8%])에서 더 높았다. ApoE4 보유자 중 ARIA-E 발생률은 동형접합 ApoE4 보유자(PBO 5/133명[3.8%], LEC10-BW 46/141명[32.6%])보다 이형접합 ApoE4 보유자(PBO 9/478명[1.9%], LEC10-BW 52/479명[10.9%])에서 더 낮았다.

PBO 투여군의 ARIA-E 사례는 치료 과정에 걸쳐 무작위로 분포하였다. ARIA-E의 첫 에피소드에서 대부분의 LEC10-BW 요법 후 발생 ARIA-E 증례는 요법의 첫 3개월 이내에 발생했으며(LEC10-BW 80/113명[70.9%]), APOE4 보유자 상태별 및 유전형별로 유사했다.

대부분의 요법 후 발생 ARIA-E는 방사선 중증도가 경증(PBO 9/897명[1.0%], LEC10-BW 37/898명[4.1%]) 또는 중등도(PBO 6/897명[0.7%], LEC10-BW 66/898명[7.3%])였다. 방사선상으로 중증인 ARIA-E가 있는 것으로 분류된 대상자는 PBO 투여군에서 0명, LEC10-BW 투여군에서 9명(1.0%)이었다. 방사선 중증도가 중등도인 ARIA-E의 백분율은 동형접합 APOE4 보유자에서 더 높았다.

해소는 ARIA-E의 방사선상 징후 및 증상과 임상 징후 및 증상이 모두 해소된 상태로 정의된다. ARIA-E의 대다수(81%)가 발병 후 4개월 내에 해소되었다. LEC10-BW를 투여받은 대상자의 ARIA-E 증례 113건 모두 해소되었다. PBO 투여군에서는 ARIA-E를 경험한 대상자 15명 중 12명이 해소되었고 3명은 진행 중인 상태가 지속되었다.

방사선상으로 경증인 무증상 ARIA-E를 보인 대상자는 임상시험계획서에 따라 일시 중단 없이 시험약 투여를 계속 받을 수 있었다. LEC10-BW 투여군에서는 ARIA-E를 보인 대상자의 약 1/3(34/113명)이 첫 ARIA-E 해소 기간 동안 투여를 계속 받았다. ARIA-E를 보인 대상자 중 나머지(68/113명)는 투여를 일시 중단했다. 투여를 계속 받은 대상자의 해소까지 소요된 시간은 투여를 일시 중단한 대상자와 유사했다. PBO 투여군에서는 ARIA-E를 보인 대상자의 약 1/2(9/15명)이 첫 ARIA-E 해소 기간 동안 투여를 계속 받았다. ARIA-E를 보인 대상자 중 나머지(6/15명)는 투여를 일시 중단했다.
연령(만 <65세, 만 ≥65세), 성별(남성, 여성), 인종(백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 아시아인) 하위군 분석별 ARIA-E의 전반적인 발생률은 해당 하위군 간에 유사했다.

③ ARIA-H

표 5 ARIA-H MRI 등급 기준

방사선 중증도			
ARIA-H 유형	**경증**	**중등도**	**중증**
대뇌 미세출혈	새로운 미세출혈 사건 ≤4 회	새로운 미세출혈 사건 5~9 회	새로운 미세출혈 사건 ≥10 회
표재성 철침착증	표재성 철침착증 집중 부위 1 개	표재성 철침착증 집중 부위 2 개	표재성 철침착증 집중 부위 >2 개

단독

시험 301 핵심에서 단독 ARIA-H의 발생률은 PBO(70/897명[7.8%]) 및 LEC10-BW(80/898명[8.9%])에서 유사했다(표 16). PBO의 경우 ApoE4 대립유전자의 수가 증가할수록 단독 ARIA-H의 발생률이 증가했다: ApoE4 비보유자(11/286명[3.8%]), 이형접합 ApoE4 보유자(35/478명[7.8%]), 동형접합 ApoE4 보유자(24/133명[18.0%]). LEC10-BW는 ApoE4 대립유전자의 수가 증가함에 따라 빈도가 증가하는 유사한 패턴을 보였다. 단독 ARIA-H 사례는 PBO 및 LEC10-BW에서 치료 과정 전반에 걸쳐 발생한다. 유증상 단독 ARIA-H의 발생률은 PBO 투여군(2/897명[0.2%] 및 LEC10-BW 투여군(6/898명[0.7%]) 간에 유사했다.

동시 ARIA-E 및 ARIA-H

동시 ARIA-E 및 ARIA-H의 전체 발생률은 LEC10-BW 투여군(74/897명[8.2%])보다 PBO 투여군(9/897명[1.0%])에서 더 낮았다. PBO의 경우 ApoE4 대립유전자의 수가 증가할수록 동시 ARIA-E 및 ARIA-H의 발생률이 증가했다: ApoE4 비보유자(1/286명[0.3%]), 이형접합 ApoE4 보유자(5/478명[1.0%]), 동형접합 ApoE4 보유자(3/133명[2.3%]). LEC10-BW는 E4 대립유전자의 수가 증가함에 따라 빈도가 증가하는 유사한 패턴을 보였다.
동시 ARIA-E 및 ARIA-H의 발병 시간, 분포 및 증상은 ARIA-E의 패턴을 따른다. LEC10-BW 투여군에서 ARIA-H 발생률이 과도하게 나타난 것은 ARIA-E의 발병 또는 해소 중에 발생하는 ARIA-H 때문일 가능성이 가장 크다.
시험 301 핵심에서는 항혈전제(항혈소판제, 항응고제 및 혈전용해제 포함) 사용과 동시에 발생하는 ARIA-E의 발생률에 차이가 없었다.

동시 ARIA-E 및 ARIA-H

동시 ARIA-E 및 ARIA-H 의 전체 발생률은 LEC10-BW 투여군(74/897 명[8.2%])보다 PBO 투여군(9/897 명[1.0%])에서 더 낮았다: PBO 의 경우 ApoE4 대립유전자의 수가 증가할수록 동시 ARIA-E 및 ARIA-H 의 발생률이 증가했다: ApoE4 비보유자(1/286 명[0.3%]), 이형접합 ApoE4 보유자(5/478 명[1.0%]), 동형접합 ApoE4 보유자(3/133 명[2.3%]). LEC10-BW 는 E4 대립유전자의 수가 증가함에 따라 빈도가 증가하는 유사한 패턴을 보였다.
동시 ARIA-E 및 ARIA-H 의 발병 시간, 분포 및 증상은 ARIA-E 의 패턴을 따른다.

(7) 면역원성

시험 301 핵심의 LEC10-BW 투여군에서 요법 후 발생 양성 ADA의 발생률은 5.5%였으며 역가가 낮았다(최대 ADA 역가의 Q1 및 Q3가 16 및 400임). 이 때 대상자 3명의 역가는 ≥2000이었고 시간이 지나면서 감소하는 경향을 보였다. 요법 후 발생 NAb 양성의 발생률은 4.1%였으며 역가가 낮았다. 이 때 역가가 <10인 대상자는 1명이었다.

연구 301 핵심 및 연구 201 핵심에서 PBO 에 비해 LEC10-BW 를 사용했을 때 인지기능 저하(CDR-SB 및 ADAS-Cog14)의 둔화는 항약물 항체(ADA)의 존재에 의해 영향을 받지 않았다. 질병 진행률 또는 효과 크기에 대한 센틸로이드를 사용한 PET 의 기준선으로부터의 변화 효과에 대해 대상자 수준에서 ADA 및 NAb 상태의 유의미한 영향은 없었다.

전체 TEAE 발생률 및 ADA 상태에서 임상적으로 의미 있는 상관관계는 관찰되지 않았다(ADA 양성: 시험 301 핵심 89.8%, 시험

201 핵심 82.5%; ADA 음성 판정: 시험 301 핵심 89.7%, 시험 201 핵심 89.4%)

요법 후 발생 ARIA-E 의 발생률은 일반적으로 ADA 양성 및 ADA 음성 불확정 상태 사이에 관계없이 레카네맙을 투여받은 대상자 간에 유사했다.

[BAN2401-G000-201] 초기 알츠하이머병 대상자에서 BAN2401의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 베이지안 적응형 무작위배정 설계 및 용법 탐색 시험(공개 라벨 연장 단계 포함)

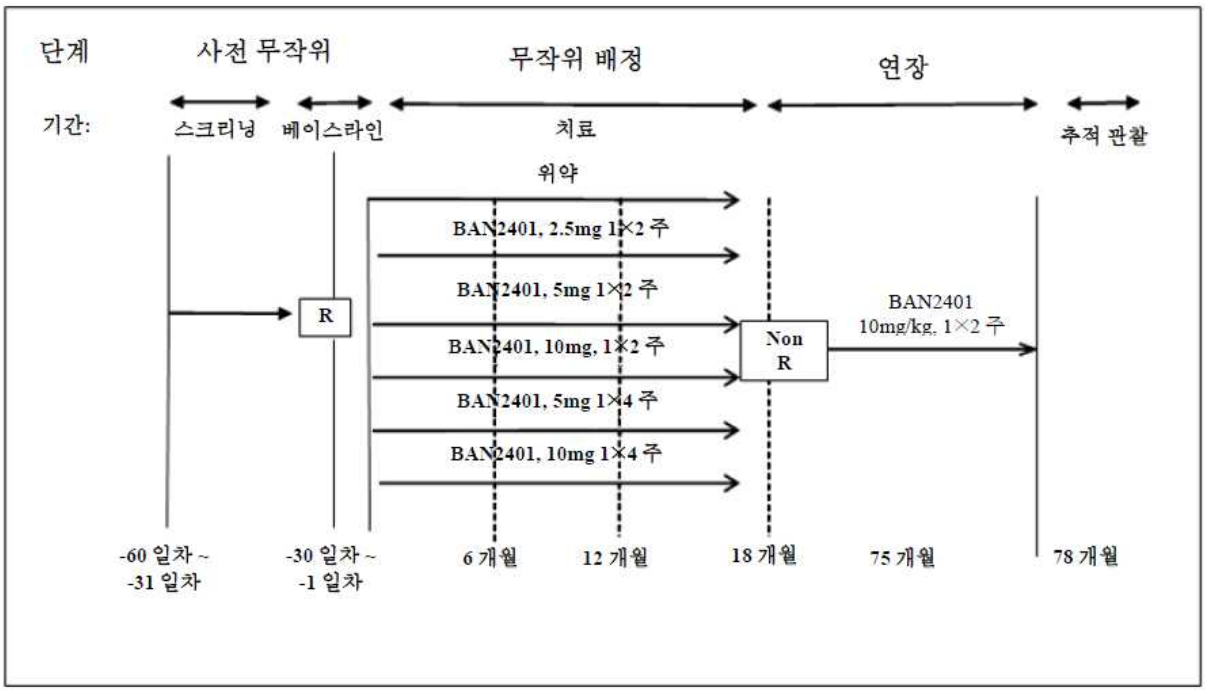
1) 임상시험설계

연구 201은 레카네맙의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위해 반응-적응 무작위배정(response-adaptive randomization, RAR)과 함께 베이지안 디자인을 사용하는 다국적, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 병렬 그룹 연구이다. 이 연구는 치료 12개월에서 ADCOMS에서 가장 효과적인 용량 용법을 결정하기 위해 PBO 또는 5개의 레카네맙 활성 약물 투여군에 걸쳐 대상자의 RAR을 가능하게 하기 위해 다중 맹검 중간 분석을 통합했다. 연구 201 핵심은 18개월의 치료 기간과 3개월의 추적 기간을 가졌다. 모든 대상자는 12-개월의 중간분석 결과와 관계없이 18개월 동안 연구를 완료해야 했다.

12 개월 투여 시의 ED90 용량(즉, 가장 효과적인 용량)을 확인하기 위해 1차 평가변수(ADCOMS)에 대해 베이지안 용량-반응 분석을 수행했다. 분석은 미리 지정된 검열 규칙이 적용된 FAS의 주제를 기반으로 수행되었다. FAS는 무작위로 연구 약물을 1 회 이상 투여받고, 투여 후 1차 효능 측정이 최소 1회 있었던 무작위 대상자 그룹이었다.

기존 접근 방식과 베이지안 접근 방식을 사용하여 18 개월에 ADCOMS의 기준선으로부터의 변화를 분석했다. 연구는 18개월까지 계속되도록 사전 지정되었고 임상시험의뢰자가 18개월에 맹검을 해제했기 때문에 12개월의 결과와 상관없는 분석이 임상시험 계획서에 사전 지정되었다. 기존 분석(1차 MMRM)은 기준선을 공변량으로 포함하는 MMRM을 기반으로 했으며 치료 그룹, 방문, 무작위 계층화 변수(즉, 질병 단계[AD로 인한 MCI 또는 경증 AD], APOE4 상태[보유자, 비보유자], 및 기준선에서 AD 치료 유무[AChEI 및/또는 메만틴]), 지리적 지역 및 치료 그룹별 방문 상호작용을 고정 효과로 나타낸다.

OLE 단계는 연구 201 핵심 단계 이후 시작되어 핵심의 대상자들이 포함/제외기준을 충족하는 경우 OLE 단계에 참여할 수 있는 기회를 제공한다. 모든 대상자들은 9개월에서 59개월(평균 24개월) 범위의 휴약 기간 후 OLE 단계에서 LEC10-BW로 치료를 받았다.



2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

주요선정기준 알츠하이머병에 의한 경증 인지 장애 – 가능성 중간 1. 중등도 가능성의 알츠하이머병에 의한 경증 인지 장애에 대한 NIA-AA 주요 임상 기준에 부합하는 시험대상자 2. 스크리닝 및 베이스라인에 CDR 점수 0.5 이고 기억력 점수는 0.5 이상인 시험대상자 3. 스크리닝 전 마지막 1년간 점진적으로 발현하여 서서히 진행되는 주관적 기억력 감퇴 이력이 보고된 시험대상자, 정보제공자의 확인이 반드시 있어야 함 경증 알츠하이머병 치매: 4. 알츠하이머병 치매 개연성에 대한 NIA-AA 주요 임상 기준에 부합하는 시험대상자 5. 스크리닝 및 베이스라인에 CDR 점수 0.5~1.0이고 기억력 점수는 0.5 이상인 시험대상자 모든 시험대상자가 충족해야 하는 기준: 7. 다음 중 하나로 나타나는 양성 아밀로이드 부하: a. 조영제의 뇌 흡수에 대한 PET 평가 b. Aβ(1-42)의 CSF 평가 9. 스크리닝 및 베이스라인의 MMSE 점수 22이상 30이하, 단 스크리닝 및 베이스라인의 MMSE 점수가 22이상 28이하이어야 하는 영국, 스페인, 독일, 스웨덴, 프랑스 및 네덜란드와 같은 나라는 예외이다.

(2) 대상자 치료군 배정

연구 201 핵심에서는 6개의 치료군에 걸쳐 856명의 대상자가 다음과 같이 무작위로 배정되었다. PBO(n=247), LEC2.5-BW(n=52), LEC5-M(n=51), LEC5-BW(n=92), LEC10-M(n= 253) 및 LEC10-BW(n=161). 무작위 배정된 856명의 대상자 중 854명이 할당된 연구 약물로 치료를 받았으며, 치료를 받지 못한 2명의 무작위 배정 대상자는 PBO로 무작위 배정되었다.

(3) 인구통계

연구 201 핵심에서 인구통계 및 기준선 특성은 이 모집단에 대한 임상시험과 일치했으며, 전반적으로 PBO와 LEC10-BW 치료군 간에 유사했다.

연구 201 핵심에서 주요 질병 진단 특성은 연구 201 핵심의 치료군 간에 유사했다.

연구 201 핵심의 전체 대상자 중 대다수는 ApoE4 보유자(589 명[71.4%])로, 453 명[54.9%]은 이형접합 ApoE4 보유자이고, 136명[16.5%]은 동형접합 ApoE4 보유자, 나머지는 APOE4 비보유자(236명[28.6%])으로 구성되어 있었다.

시험 201 핵심에서 임상 결과 점수(CDR-SB, ADCOMS, ADAS-Cog14, MMSE)의 기준선 값은 모든 요법군 간에 유사했다.

3) 유효성 결과

(1) 임상효능결과

① 12개월 째 ADCOMS

12-개월 평가의 성공 기준은 ADCOMS에서 임상적 유의차(CSD, PBO에서 1년 동안 감소율이 25% 감소한 것으로 정의됨)에 의해 ED90이 PBO보다 우수할 확률이 80%였다. 1차 분석은 PBO에 대한 우월성 분석으로, 이는 PBO에 비해 우월하기보다는 PBO에 비해 임상적 감소가 25% 이상 감소할 80% 확률을 요구했다. 12 개월에 LEC10-BW는 PBO보다 25% 더 나을 확률이 64%로, 1차 결과에 대한 80% 임계 값에 미치지 못했다.

18 개월(미리 지정된 주요 2차 평가변수)에 LEC10-BW는 PBO보다 25% 더 나을 확률이 76%였으며, 이는 80% 베이지안 임계값보다 4% 낮은 근접한 수치였다.

연구 201 핵심에서, 18 개월에 ADCOMS의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이(MMRM 분석)는 -0.057이고, PBO에 비해 LEC10-BW는 29.7% 더 적고 통계적으로 유의미한 차이(P=0.034)를 보였다.

② CDR-SB

연구 201 핵심에서, 18개월(MMRM 분석)에서 CDR-SB의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이의 조정된 평균 치료 차이는 -0.396으로, PBO에 비해 LEC10-BW에서 기준선으로부터 감소가 26.5%(P=0.125) 적었다. 18 개월의 베이지안 분석에서 PBO와의 평균 차이는 LEC10-BW에서 33% 덜 감소했다. 18개월에 레카네맙이 PBO보다 우수할 확률(기존 MMRM 분석의 베이지안 아날로그)은 LEC10-BW에서 가장 컸다(96.4%). 이러한 결과는 베이지안 분석 결과와 기존의 분석 결과가 일관성이 있음을 나타낸다.

③ ADAS-Cog14

연구 201 핵심에서, 18 개월에 ADAS-Cog14의 기준선으로부터의 변화 (MMRM 분석)에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 차이가 있었고 조정된 평균 치료 차이는 -2.313로 PBO에 비해 LEC10-BW에서의 감소가 47.2%(P=0.017) 적었다.

18개월의 베이지안 분석에서 PBO와의 평균 차이는 LEC10-BW의 감소가 56% 적었다. 18개월에 레카네맙이 PBO보다 우수할 확률(기존 MMRM 분석의 베이지안 아날로그)은 LEC10-BW에서 가장 컸다(98.8%). 이러한 결과는 베이지안 분석과 기존 분석의 결과가 일치함을 의미한다.

(2) 생체지표 분석결과

① 아밀로이드 PET

LEC10-BW로 치료하면 12 개월(연구 201에서 가장 빠른 시점)부터 시작하여 모든 시점에서 아밀로이드 응집체에 의한 부하가 감소(P<0.001)했다. 18 개월 동안의 치료에서 LEC10-BW는 PBO와 비교할 때에 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET의 통계적으로 유의미한 감소가 입증되었다. 18개월에 센틸로이드를 용한 아밀로이드 PET의 조정된 평균 변화는 PBO 및 LEC10-BW에 대해 각각 1.004 및 -72.495였다(조정된 평균 치료 차이: -73.499; P<0.001).

기준선에서의 센틸로이드 수준은 78.02 였고, 연구 종료 시점에 LEC10-BW에서 수준은 5.46으로 이것은 약 30 센틸로이드의 아밀로이드 양성 임계 값 미만이었다.

연구 201 핵심에서, 12 개월부터 센틸로이드를 사용하여 평가한 아밀로이드 양성에서 아밀로이드 음성으로 전환된 대상자의 비율에서 PBO와 LEC10-BW 간에 통계적으로 유의미한 차이(PBO 5.5% 대 LEC10-BW 60.5%, P<0.001)가 있었으며, 이러한 차이는 치료 18개월(PBO 3.6% 대 LEC10-BW 81.3%, P<0.001)까지 유지되었다. 전반적으로, 이러한 아밀로이드 음성으로의 전환 결과는 레카네맙 치료가 뇌에서 아밀로이드를 유의하게 제거하는 효과가 있음을 의미한다.

② 혈장 생체지표

혈장 Aβ42/40 비율

연구 201 핵심에서, 전체적으로 레카네맙은 PBO 대비 모든 용량에 걸쳐 혈장 Aβ42/40의 용량 의존적 및 시간 의존적 증가를 입증했으며, LEC10-M에서 12 개월 및 18 개월에 통계적 유의성(각 시점에 대해 P<0.04)이 나타났다. 18 개월에서 LEC10-BW 대 PBO의 Aβ42/40 비율의 조정된 평균 치료 차이는 0.0054(P=0.0036)이었다.

P-TAU181

레카네맙은 12개월과 18개월에 LEC2.5-BW를 제외한 모든 용량 수준에서 p-tau181의 통계적으로 유의한 감소(LEC10-M 및 LEC10-BW에 대해 P<0.0001)를 보였다. 18개월에 LEC10-BW 대 PBO에 대한 조정된 평균 치료 차이는 -1.1960(P=0.0001)였다.

(3) OLE 단계

연구 201 핵심 및 휴약 기간에 대한 임상 결과 점수에서 핵심 기준선(방문 및 전반적 CDR 그룹별)에서 조정된 평균 변화는 EAD를 넘어 진행된 대상자(OLE 기준선에서 전반적 CDR >1, 빨간색으로 표시됨)가 EAD가 있는 대상자(OLE 기준선에서 전체 CDR ≤1, 보라색으로 표시됨)와 비교하여 연구 201 핵심 및 휴약 기간 동안 임상 결과 점수에서 핵심 기준선으로부터 더 큰 증가를 보였다.

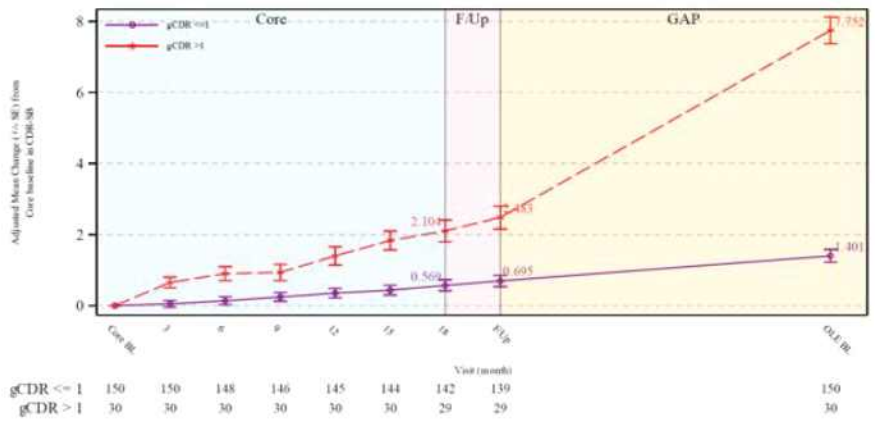


그림 10 방문 및 전반적 CDR 그룹에 따른 CDR-SB 의 핵심 기준선으로부터 조정된 평균 변화(± SE)의 선 도표 - MMRM - 연구 201 핵심 및 OLE 단계(OLE 등록 세트)

핵심 기준선에서 조정된 평균 변화(OLE 기준선에서 EAD를 넘어 진행된 대상자를 제외하고 방문 및 핵심 치료 그룹별)는 LEC10-BW 및 LEC10-M이 연구 201 핵심 동안 PBO에 비해 핵심 기준선에서 더 작은 변화를 초래했음을 보여준다.

연구 201 핵심에서 관찰된 치료로 인한 차이는 대상자 치료를 받지 않은 휴약 기간 동안에도 유지되었다. 휴약 기

간 동안, 연구 201 핵심에서 LEC10-BW 및 LEC10-M로 치료받은 대상자는 PBO를 받은 대상자보다 계속해서 상태가 호전되는 효과를 보였다.

OLE 기준선(방문 시) 또는 CDR-SB, ADAS-Cog14 및 ADCOMS의 조정된 평균 변화는 다음과 같다. :
- CDR-SB: OLE 단계 동안 점수는 처음 6개월 동안 계속 증가했지만, 이러한 증가는 핵심 PBO 대상자에 대해 새로 레카네맙의 치료를 시작한 대상자와 레카네맙으로 재 치료된 대상자 모두에서 12개월 및 18개월까지 느려졌는데, 이것은 치료를 통해 질병과 관련된 임상적 쇠퇴가 느려짐을 시사한다.
- ADAS-Cog14: OLE 단계 동안 점수는 핵심 PBO 대상자에 대해 새로 레카네맙의 치료를 시작한 대상자와 레카네맙으로 재 치료된 대상자 모두에서 계속 증가하여 ADAS-Cog14에 대한 치료효과는 명확하지 않았다.
- ADCOMS: OLE 단계 동안 점수는 처음 6 개월 동안 계속 증가했지만, 이러한 증가는 핵심 PBO 대상자에 대해 새로 레카네맙의 치료를 시작한 대상자와 레카네맙으로 재 치료된 대상자 모두에서 OLE 단계의 12개월 및 18개월까지 치료가 진행되는 동안 느려졌다.

센틸로이드 및 SUVR을 사용한 아밀로이드 PET에 의해 24개월의 치료를 통해 뇌 아밀로이드 감소가 지속되면, 뇌 아밀로이드는 이르면 3 개월에 OLE 단계 기준선에 비해 통계적으로 유의미하게 감소하며, 이것은 연구 201 핵심에서 레카네맙으로 치료를 받았던 대상자에서도 마찬가지이다.

OLE 단계 진입 시, 연구 201 핵심에서 레카네맙으로 치료받은 대상자는 레카네맙 용량-관련 뇌 아밀로이드의 기준선 수준이 더 낮았다. 연구 201 핵심에서 PBO를 받았던 대상자들은 기준선 뇌 아밀로이드가 상승했다. 따라서 새로 레카네맙의 치료를 시작한 핵심 PBO 대상자는 센틸로이드와 SUVR을 사용한 아밀로이드 PET에서 OLE 기준선으로부터 가장 큰 평균 감소를 보였다. OLE 기준선(1.370[0.1784])에서 평균(SD) 아밀로이드 PET SUVR은 12 개월(53 주차)에 1.091(0.1071)로, 24 개월(105 주차)에 1.037 (0.1061)로 감소했다. 센틸로이드를 사용한 PET에서도 비슷한 결과가 나타났으며, OLE 기준선에서 평균(SD) 값은 77.201 (41.9965)에서 12 개월(53 주)에 11.334(25.4449)로, 24 개월(105 주)에 -1.463 (24.7746)으로 감소했다. 뿐만 아니라, OLE 단계에 참여한 연구 201 핵심에서 레카네맙으로 치료받은 대상자에서도 뇌 아밀로이드의 지속적인 감소가 관찰되었다.

4) 안전성 결과

(1) 이상사례

시험 201 핵심에서 전반적인 TEAEs 발생률은 모든 요법군을 통틀어 유사했다(PBO 87.3%, LEC2.5-BW 88.5%, LEC5-M 92.2%, LEC5-BW 87.0%, LEC10-M 93.7%, LEC10-BW 85.7%).

시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 LEC10-BW 투여군(14.9%)보다 PBO 투여군(5.7%)에서 더 낮았다. 이는 임상시험계획서에서 중증도에 관계없이 ARIA-E 발생 시 중단을 요구했기 때문인 것으로 예상된다.

시험 201 핵심에서 가장 흔한(≥5%) TEAEs의 발생률은 다음과 같은 사례를 포함한다.
- 주입 관련 반응: PBO 3.3%, LEC10-BW 19.9%
- ARIA-E: PBO 0.8% 및 LEC10-BW 9.9%, 노출 조정 비율(대상자-년)은 PBO 0.01 및 LEC10-BW 0.10; 대부분의 ARIA-E는 무증상이었으며 2% 미만이 유증상이었다.
- 대뇌 미세출혈(아밀로이드 연관 영상 이상-미세출혈 및 헤모시데린 침착의 PT로 코딩됨): PBO 4.5% 및 LEC10-BW 5.6%, 노출 조정 비율(대상자-년)은 PBO 0.03 및 LEC10-BW 0.06
- 두통: PBO 10.2% 및 LEC10-BW 13.7%

(2) 사망

시험 201 핵심에서 요법 후 발생 사망은 6건(PBO 투여군 2건[0.8%], 레카네맙 투여군 4건[1.0%])이었다. 마지막 시험 요법 투여 후 30일 이상 경과하여 발생한 요법 후 미발생 사망(LEC10-M)이 1건 더 있었다. 시험자가 시험약과 관련 있을 가능성이 있다고 평가한 대상자 1038-1001(LEC2.5-BW)을 제외한 모든 사망은 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

(3) 중대한 이상사례

시험 201 핵심에서 중대한 TEAEs의 발생률은 요법군 간에 유사했다(PBO 17.1%, LEC2.5-BW 15.4%, LEC5-M 7.8%, LEC5-BW 17.4%, LEC10-M 11.5%, LEC10-BW 13.0%). 이 때 용량 반응에 관한 입증자료는 없었다. 대부분의 중대한 TEAEs는 2명 이하의 대상자에서 발생했다. PBO 투여군 및 LEC10-BW 투여군 양쪽의 3명 이상의 대상자에서 발생한 사례는 없었다. SOC별로 요약했을 때 용량 반응에 관한 입증자료는 없었다.

(4) 이상사례 및 실험실 이상으로 인한 중단

시험 201 핵심에서 시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 레카네맙 투여군(LEC2.5-BW[13.5%], LEC5-M[7.8%], LEC5-BW[10.9%], LEC10-M[18.6%] 및 LEC10-BW[14.9%])보다 PBO 투여군(5.7%)에서 더 낮았다. 이는 ARIA-E로 인해 임상시험계획서에서 중단을 요구했기 때문인 것으로 예상된다. ARIA-E 사례로 인한 중단을 제외하고, LEC10-BW 투여군에서 시험약 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 약 5%였다.

(5) 시험약 투여 일시 중단 또는 주입 일시 중단을 초래한 투여 후 발생 이상사례

시험 201 핵심에서 시험약 투여 일시 중단을 초래한 TEAEs의 발생률은 용량 관련 경향 없이 균형을 이루었다(PBO 14.7%, LEC2.5-BW 15.4%, LEC5-M 9.8%, LEC5-BW 16.3%, LEC10-M 7.9%, LEC10-BW 11.8%).

주입 일시 중단을 초래한 TEAEs에 대해서도 낮은 발생률이 보고되었다(PBO 2.4%, LEC2.5-BW 5.8%, LEC5-M 3.9%, LEC5-BW 5.4%, LEC10-M 1.6%, LEC10-BW 1.2%).

LEC10-BW 투여군에서는 시험약 일시 중단 또는 주입 일시 중단을 초래한 주입 관련 반응 TEAEs가 없었다.

(6) 특별 관심 이상사례

① 주입 관련 반응

주입 관련 반응의 발생률은 레카네맙 투여 시 용량 반응이 관찰된 레카네맙 요법군(LEC2.5-BW 3/52명[5.8%], LEC5-M 4/51명[7.8%], LEC5-BW 12/92명[13.0%], LEC10-M 59/253명[23.3%], LEC10-BW 32/161명[19.9%])보다 PBO 요법군(8/245명[3.3%])에서 더 낮았다. 전체 모집단에서 대부분의 주입 관련 반응 TEAEs는 중증도가 경증 또는 중등도였다. 이 중 대다수가 1등급(PBO 41/897명[4.6%], LEC10-BW 78/898명[8.7%]) 또는 2등급(PBO 25/897명[2.8%], LEC10-BW 149/898명[16.6%])이었다. 고용량 레카네맙에서는 3등급 주입 관련 반응이 나타나는 경향이 있었다(대상자 총 6명, LEC10-M 4/253명[1.6%] 및 LEC10-BW 2/161명[1.2%]). 3등급 이상의 주입 관련 반응을 경험한 대상자는 없었다.

주입 관련 반응을 경험한 LEC10-BW 대상자의 중증도는 다음과 같이 나타났다.

- 1등급: 10/32명(31.3%)
- 2등급: 19/32명(59.4%)
- 3등급: 2/32명(6.3%)–

② ARIA-E

시험 201 핵심에서 ARIA-E의 전반적인 발생률은 레카네맙 투여군(LEC2.5-BW 1/52명[1.9%], LEC5-M 1/51명[2.0%], LEC5-BW 3/92명[3.3%], LEC10M 25/253명[9.9%], LEC10-BW 16/161명[9.9%])보다 PBO 투여군(2/245명[0.8%])에서 더 낮았다. PBO 투여군과 레카네맙 투여군에서 ARIA-E 발생률은 ApoE4 비보유자(PBO 0/71명[0%], LEC10-BW 9/112명[8.0%])보다 ApoE4 보유자(PBO 2/174명[1.1%], LEC10-BW 7/49명[14.3%])에서 더 높았다. ApoE4 보유자에서 ARIA-E 발생률은 동형접합 ApoE4 보유자(PBO 1/40명[2.5%], LEC10-BW 5/10명[50.0%])보다 이형접합 ApoE4 보유자(PBO 1/134명[0.7%], LEC10-BW 2/39명[5.1%])에서 더 낮았다.

LEC10-BW 투여군에서는 대부분의 요법 후 발생 ARIA-E 증례가 요법의 첫 3개월 이내에 발생한 반면, PBO 투여군의 사례는 치료 과정에 걸쳐 무작위로 분포하였다.

대부분의 요법 후 발생 ARIA-E는 방사선 중증도가 경증(PBO 1/245명[0.4%], LEC10-BW 7/161명[4.3%]) 또는 중등도(PBO 0/245명[0.0%], LEC10-BW 7/161명[4.3%])였다. 방사선상으로 중증인 ARIA-E가 있는 것으로 분류된 대상자는 PBO 투여군에서 0명, LEC10-BW 투여군에서 2/161명(1.2%)이었다. 방사선 중증도가 중등도인 ARIA-E의 백분율은 동형접합 APOE4 보유자에서 더 높았다.
유증상 ARIA-E의 발생률은 낮았으며, 유증상 ARIA-E가 있는 대상자는 PBO 투여군에서는 없었고 LEC10-BW 투여군에서는 5/161명(3.1%)이었다.
유증상 ARIA-E를 보고한 이들 LEC10-BW 대상자의 임상적 중증도 비율은 다음과 같다.
- APOE4 비보유자: 중등도 1/1명(100%) 및 중증 ARIA-E 없음
- 이형접합 APOE4 보유자: 중등도 ARIA-E 없음 및 중증 ARIA-E 없음
- 동형접합 APOE4 보유자: 중등도 ARIA-E 없음 및 중증 ARIA-E 3/4명(75.0%)

해소는 ARIA-E의 방사선상 징후 및 증상과 임상 징후 및 증상이 모두 해소된 상태로 정의된다. ARIA-E의 대다수(PBO 1/2명[50%], LEC10-BW 12/16명[75%])는 발병 후 4개월 내에 해소되었다. LEC10-BW 투여군에서는 ARIA-E를 경험한 대상자 16명 중 14명이 해소되었고, 2명은 시험 종료 시에도 진행 중인 상태가 지속되었다(1명은 MRI 상으로 해소되지 않았고 1명은 임상적으로 해소되지 않음). PBO 투여군에서는 대상자 2명 모두 ARIA-E가 해소되었다.

③ ARIA-H
ARIA-H의 전체 발생률은 레카네맙 투여군(PBO 4.9%, LEC2.5-BW 3.8%, LEC5-M 13.7%, LEC5-BW 14.1%, LEC10-M 9.5%, LEC10-BW 6.2%)보다 PBO 투여군에서 더 낮았다.
대부분의 요법 후 발생 ARIA-H(대뇌 미세출혈에 해당)는 방사선 중증도가 경증(PBO 10명[4.1%], 레카네맙 투여군 39명[6.4%]) 내지 중등도(PBO 1명[0.4%], 레카네맙 투여군 5명[0.8%])였다. 중증 사례를 보고한 대상자는 PBO 투여군에서는 없었고 레카네맙 투여군에서는 3명(0.5%)(LEC10-BW 2명[1.2%])이었다. 대출혈 사례로서의 단일 ARIA-H(LEC10-BW 1명[0.6%])는 경증이었다. 모든 요법 후 발생 ARIA-H(표재성 철침착증에 해당)는 방사선 중증도가 경증(PBO 1명[0.4%], 레카네맙 투여군 9명[1.5%]) 내지 중등도(PBO 0명, 레카네맙 투여군 2명[0.3%])였다.
대부분의 ARIA-H는 무증상이었으며, ARIA-H 발병까지의 소요 시간은 ARIA-E의 패턴을 따랐다.

(7) OLE 단계
레카네맙을 사용한 장기 치료의 안전성과 관련된 결과는 진행 중인 시험 301 OLE 단계(LEC10-BW 요법 기간) 및 시험 201 OLE 단계에서 도출되었다. 시험 301 OLE 단계의 데이터는 시험 301의 총 기간 동안 LEC10-BW를 투여받은 모든 대상자를 통합하여 제시한 것으로 해석될 수 있다.
시험 301 OLE 단계(LEC10-BW 요법 기간)에서는 대상자 221명이 최소 24개월 동안(평균 요법 기간 14.06개월) LEC10-BW에 노출되었으며, 시험 201 OLE 단계에서는 124명이 최소 24개월 동안(평균 요법 기간 26.09개월) LEC10-BW에 노출되었다.
전반적으로, 시험 301 OLE 단계(LEC10-BW 요법 기간) 및 시험 201 OLE 단계에서 보고된 가장 흔한 TEAEs는 핵심 시험에서 보고된 것과 일치했다.
- 시험 301 OLE 단계에서 가장 흔한(>10%) TEAEs: 주입 관련 반응(24%), 아밀로이드 연관 영상 이상-미세출혈 및 헤모시데린 침착(12.8%) 및 아밀로이드 연관 영상 이상-부종/삼출물(11.9 %)
- 시험 201 OLE 단계에서 가장 흔한(>10%) TEAEs: 낙상(22%), 주입 관련 반응(21%), 요로 감염(15%), 아밀로이드 연관 영상 이상-미세출혈 및 헤모시데린 침착(13.3%) 및 비인두염(10%) 낙상 발생률은 핵심 단계에서 보고된 것보다는 높았다. 하지만 이러한 차이에는 더 긴 치료 기간이 반영되었을 가능성이 있다.

시험 301 OLE 단계에서는 사망 3건이 보고되었고(모두 요법 후 발생) 시험 201 OLE 단계에서는 사망 5건이 보고되었다(3건은 요법 후 발생 사망). 대출혈로 인한 사망은 총 3건이었다. 시험 301 핵심의 PBO 투여군에서 1건, 그리고 301 OLE 단계의 LEC10-BW에서 2건(tPA에 대해 1건 및 항응고제 요법에 대해 1건)이 발생했다. OLE 단계의 대출혈 사망 2건은 진행 중인 시험의 2022년 4월 15일 자료 마감일 이후에 발생했으므로, 총계에는 포함되지 않았다.

시험 301 OLE 단계(LEC10-BW 요법 기간) 및 시험 201 OLE 단계의 중대한 TEAEs의 유형 및 노출 조정 비율은 각각 0.11(대상자-년당) 및 0.12(대상자-년당)로 차이가 없었다.
주입 관련 반응의 발생률은 투여 후 첫 6주 이내에 가장 높았고 ARIA-E의 발생률은 투여 후 첫 3개월 이내에 가장 높았다. 기타 모든 사례는 치료 과정 동안 무작위로 발생했으며 노출 기간과는 관련이 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

• 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

EAD에 대한 치료로서 적정이 없는 LEC10-BW의 효과는 주로 적절하고 잘 통제된 연구 301 Core의 내적 요인과 외적 요인에 대해 균형을 이루는 가장 큰(무작위화 대상자 1,795명, LEC10-BW 898명) 데이터 세트의 분석 결과와 연구 201 Core(무작위화 대상자 856명, LEC10-BW 161명)의 결과로 뒷받침된다. 연구 301 및 201의 결과는 레카네맙이 EAD 환자에서 질병의 근본적인 치료 효과가 있음을 보여준다.

1) 레카네맙은 CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCS MCI-ADL에서 인지 및 기능 저하를 늦췄다.

- LEC10-BW로 치료하면 치료 6개월부터 시간이 지남에 따라 CDR-SB, ADAS-Cog14 및 ADCS MCI-ADL의 감소가 느려지는 것으로 나타났다.
  - 연구 301 Core에서 PBO와 LEC10-BW의 차이는 18 개월의 모든 임상 효능 측정에서 통계적으로 매우 유의했다. PBO와 비교하여, LEC10-BW는 CDR-SB에 대해 27.1% 더 느린 임상 감소(P=0.00005)를 보였고, ADAS-Cog14의 경우 25.8% 더 느린 임상 감소(P<0.00065)를 그리고 ADCS MCI-ADL의 경우 36.6% 느린 임상 감소(P<0.00001)를 보였다.
  - 이러한 결과를 통해 연구 201 Core 및 OLE 단계에서 관찰된 초기 결과가 재확인되었다.
- 연구 301 Core에서 LEC10-BW는 전체 CDR 점수에서 AD의 다음 단계로의 진행 위험을 31% 감소시켰다. 전체 CDR 점수에서 질병 진행의 위험비는 0.69(95% CI 0.572, 0.833, P=0.00011)이다.
- 시간이 지남에 따라 PBO와 LEC10-BW 사이의 분리가 증가했으며 LEC10-BW는 PBO에 비해 매년 29.3% 기울기가 느려졌다(95% CI: 16.1% ~ 42.4%, P=0.00001). 이는 18개월에서 PBO에 비해 약 5.3 개월까지 CDR-SB가 보존되고 있음을 시사하며, 반대로 LEC10-BW는 7.5 개월 후까지 악화되는 18-개월 PBO 수준에 도달하지 않아 시간이 지남에 따라 치료 효과가 증가함을 나타낸다.
- 연구 201 Core에서, 핵심 연구 기간 종료 시점에 PBO에 대한 임상적 치료 효과는 OLE 기준선까지 휴약 기간 동안 치료를 중단한 상태로 유지되었으며, 휴약 기간 동안에서의 전체 진행률(기울기)은 두 경우 모두에 유사했다.
- LEC10-BW는 건강 관련 삶의 질과 간병인 부담의 상대적인 보존을 보여주었다(감소 속도 23%-56%).
- 연구 301 Core에서 무작위배정 계층, 내재적 및 외재적 요인에 걸쳐 효능이 일관적으로 관찰되었다.

2) 레카네맙의 LEC10-BW 투여는 PBO와 비교할 때에 뇌 아밀로이드 감소와 생체지표 전반에 걸쳐 용량 의존적, 시간 의존적이며 통계적으로 유의미한 개선이 입증되었다.

- 센틀로이드를 사용한 아밀로이드 PET로 측정한 뇌 아밀로이드 수치는 연구 301 Core 동안 PBO에서는 약간 증가했지만 LEC10-BW에서는 빠르면 3 개월부터 현저하게 감소했다(섹션 4.7.1).
  - o 연구 301 Core에서 18 개월 동안의 치료에서 LEC10-BW는 PBO와 비교할 때에 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET의 통계적으로 유의미한 감소가 입증되었다. 18개월에 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET의 조정된 평균 변화는 PBO 및 LEC10-BW에서 각각 3.6 및 -55.5였다(조정된 평균 치료 차이: -59.1; P<0.00001). 이는 빠르면 3개월(P<0.0001)부터 모든 후속 시점에서 나타났다.
- 연구 301 Core에서 뇌 아밀로이드 수준의 종단적 변화는 혈장 Aβ42/40 비율의 역 변화로 반영되며, 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET로 측정한 LEC10-BW에 의한 뇌 아밀로이드의 감소는 대상자 수준에서 혈장 Aβ42/40 비율의 증가와 관련이 있었다(Pearson 상관 계수: -0.298, P<0.00001).
- 연구 301 Core에서 레카네맙 치료로 인한 센틸로이드를 사용한 아밀로이드 PET로 측정한 뇌 아밀로이드의 감소는 대상자 수준에서 혈장 p-tau181의 감소와 관련이 있었다(Pearson 상관 계수: 0.364, P<0.00001).
- LEC10-BW는 가용성 및 PET 측정으로 측정된 뇌 아밀로이드를 직접적으로 제거했으며, PET에 의한 타우 병리 하위 경로, 타우의 용해성 측정, 시냅스 기능 장애 및 성상세포 활성화에 대한 효과도 있었다. 이러한 발견은 질병의 아밀로이드 및 타우 병리학의 양을 개선하는 동시에 AD의 병리생리학에도 영향을 미침으로써 질병의 생물학적 치료 효과도 있음을 의미한다.
  - o 아밀로이드 표지자에는 혈장 Aβ42/40 및 CSF Aβ42의 정상화가 포함
  - o 타우 표지자는 타우 PET 및 혈장 및 CSF ptau-181에 대한 효과를 포함
  - o 신경변성 표지자에는 CSF t-Tau 및 뉴로그라닌의 개선이 포함
  - o 신경 염증 표지자는 혈장 GFAP의 개선을 포함
- 이러한 결과는 연구 201 Core(섹션 4.7)에서 관찰된 이전의 결과를 재확인시켰다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 노출

연구 301 Core에서 897명의 대상자가 PBO에 무작위 배정되었고 898 명의 대상자가 LEC10-BW에 무작위 배정되었다.

- 757 명의 대상자가 최소 12 개월 동안 LEC10-BW에 노출되었으며, 513 명의 대상자가 최소 18 개월 동안 LEC10-BW에 노출되었다.
- LEC10-BW의 평균 노출 기간은 15.74개월이었다.

  연구 301 OLE 단계(LEC10-BW 치료 기간)에서 221명의 대상자가 최소 24개월 동안 LEC10-BW에 노출되었으며, 1391명의 진행 중인 대상자의 평균 LEC10-BW 노출 기간은 14.06개월이었다

  연구 201 Core에서 247 명의 대상자가 PBO에 무작위 배정되었고 609 명의 대상자가 레카네맙 투여군(LEC2.5-BW 52; LEC5-M 51; LEC5-BW 92; LEC10-M 253; 및 LEC10-BW 161)에 무작위 배정되었다.
- 433 명의 대상자(LEC10-BW 97명)가 최소 12개월 동안 레카네맙에 노출되었으며, 363 명의 대상자(LEC10-BW 76명)가 최소 18 개월 동안 레카네맙에 노출되었다.
- 평균 노출 기간은 LEC10-BW에서 12.10 개월이었다.

  연구 201 OLE 단계에서 124 명의 대상자가 최소 24개월 동안 LEC10-BW에 노출되었으며, 180명의 대상자의 평균 노출 기간은 26.09개월이었다.

2) 안전성 결론

연구 301 Core에서 TEAE 발생률은 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H(PBO 80.2%; LEC10-BW 83.1%)를 제외할 때 PBO 및 LEC10-BW에서 유사했다. 심각한 TEAE의 대부분은 연구 201 Core에서 관찰된 것과 유사하게 2명 이하의

대상자에서 발생했다. 연구 301 및 201의 OLE 단계에서 레카네맙으로 장기간 치료하는 동안 관찰된 TEAE의 유형 및 비율에는 차이가 없었다. 단, 주입 관련 반응 및 치료 초기에 발생한 ARIA-E는 예외였다. ARIA-H는 연구 301과 연구 201 모두의 핵심 및 OLE 단계에서 발생했다.
ARIA-E 또는 ARIA-H 사건과 관련되지 않은 경련(즉, 발작)의 SMQ에서 TEAE의 발생률은 드물고 치료 그룹 간에 유사했으며 연구 301 Core 및 201 Core에서 유사했다. 발작은 ARIA-E의 드문 증상이었다.
대출혈로 인한 사망은 연구 301 Core 동안 PBO에서 1건, 301 OLE 단계에서 LEC10-BW에서 2건(tPA에 대해 1건 및 항응고제 요법에 대해 1건)으로 총 3건이었다. OLE 단계에서 2건의 대출혈에 의한 사망은 진행 중인 연구에 대한 2022년 4월 15일 데이터 컷오프를 벗어나서 일어났으므로 이 문서의 총계에는 포함되지 않았다.
주입 관련 반응은 일반적으로 중증도가 낮고, 첫 번째 주입에서 시작되고, 중단률이 낮고, 재발률이 낮다(예방 약물 사용 여부와 관계없음).
ARIA-E는 치료 초기에 발생하고 대부분 무증상이며 방사선 중증도에 관계없이 자발적으로 해결되며 무증상인 방사선학적 경미한 ARIA-E는 중단 없이 투여할 수 있다. E4 대립 유전자의 수 증가는 ARIA-E의 위험 요소이지만, ARIA-E의 임상 경과는 변경되지 않았다.
미세 출혈 및 표재 철침착증으로 구성된 단독 ARIA-H는 치료 기간 동안 산발적으로 발생하고 거의 항상 무증상이며 투여량 변경을 필요로 하지 않는다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

연구301에서는 치료 18개월 후 CDR-SB에서 통계적으로 유의미한(P=0.00005) 27%의 임상적 쇠퇴의 둔화뿐만 아니라 모든 임상 효능 평가변수에 대해서 통계적으로 유의미하게(ADAS-Cog14 P=0.00065, ADCCOMS P=0.00002) 및 기능척도(ADCS ADL-MCI P<0.00001) 임상적 쇠퇴를 늦춘다는 것을 보였다. 레카네맙의 유익성은규모와 영역에 걸쳐 일관된 결과와 질병의 다음 단계로의 진행 지연 및 삶의 질 또는 간병인 부담에 대한 영향, 하위 그룹 간 일관성에 의해 뒷받침된다. 레카네맙은 질병의 근본적인 치료 효과의 생물학적 기반을 제공하는 아밀로이드, 타우 및 신경변성의 생체지표에 영향을 미쳤다.
레카네맙의 ADR은 주입 관련 반응, 아밀로이드 관련 영상 이상-미세 출혈 및 헤모시데린침착(ARIA-H 대뇌 미세 출혈에 대한 대표 용어), ARIA-E, 두통 및 신경계의 표재철침착증이다. 기타 다른 항-아밀로이드 항체 제제에 비해 이러한 ADR의 낮은 발생 비율, 발생의 조기 시기 및 적절한 임상관리를 통한 자연적인 해소는 이러한 사례를 쉽게 관리할 수 있음을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상 시험 및 그 외 임상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. 가교자료평가

1) 분석대상군 분포

(1) 인구통계 및 기준선 특성

인구 통계적 특성은 한국인 PBO와 LEC10-BW 간에 일반적으로 균형을 이루었다. 대상자 중 한국인의 인구 통계적 특성은 전체 인구에 비해 평균 체중이 적은 것을 제외하고 일반적으로 아시아인 및 전체 인구와 유사했다.
질병과 관련된 항목의 기준선 특성은 한국인 치료군 간에 일반적으로 유사했다. 대상자의 대부분이 ApoE4 보유자(PBO 73.0%; LEC10-BW 80.0%)였으며 AD로 인한 MCI 진단을 받았다(PBO 64.9%; LEC10-BW 64.0%). 대상자 중 한국인의 질병과 관련된 기준선 특성은 전체 인구에 비해 증상 AD 치료

제를 사용하고 있는 대상자의 비율이 높다는 점을 제외하고 일반적으로 아시아인 및 전체 인구의 질병 관련 기준선 특성과 유사했다.

2) 유효성

(1) 임상 유효성 분석 결과

치료 18개월 차에 한국인에서 PBO와 비교하여 LEC10-BW에서 1차 및 주요 2차 임상변수의 감소가 지연되었으며, 아시아인 및 전체 인구에서도 유사한 결과가 관찰되었다.

(2) 생체지표 분석 결과

① 아밀로이드 PET

PBO에 비해 LEC10-BW에서 뇌 Aβ 아밀로이드 수치가 감소했으며, 이는 아시아인 및 전체 인구에서의 결과와 일관되었다.

② 아밀로이드 양성에서 음성으로 전환된 대상자 비율

18개월에 센틸로이드를 사용하여 평가하였을 때, 한국인 PBO에 비해 LEC10-BW에서 뇌 Aβ 아밀로이드 수치가 감소했으며, 이는 아시아인–및 전체 인구에서의 결과와 유사했다.

③ 혈장 생체지표

한국인에서의 생체지표 결과는 일반적으로 아시아인 및 전체 인구와 유사했다.

3) 안전성

(1) 노출정도

한국인의 LEC10-BW 평균 노출 기간은 16.02개월로 아시아인 및 전체 인구와 유사했다.

(2) 이상사례

한국인의 TEAE 발생률은 PBO에서 72.4%, LEC10-BW에서 77.8%로 전체 인구에서의 발생률보다 약간 낮다. 아시아인 PBO 및 LEC10-BW 모두에서 TEAE 발생률은 전체 인구에서의 발생률과 유사했다. LEC10-BW에서 관찰된 치료 관련 TEAE 발생률은 전체 인구(44.7%)보다 한국인(27.8%) 및 아시아인(30.7%)에서 더 낮았다. LEC10-BW에서 심각한 TEAE, 연구 약물 용량 조정을 초래한 TEAE 그리고 한국인 및 아시아인에서 특별히 주목해야 할 TEAE의 발생률은 일반적으로 전체 인구에서의 해당 TEAE 발생률보다 낮았다. PBO와 LEC10-BW 모두에서 심각한 TEAE 발생률은 한국인, 아시아인 및 전체 인구 간에 유사했다.

① 주입관련 이상반응

한국인에서 주입 관련 반응의 발생률은 전체 인구에서의 발생률보다 낮았다.

한국인에서 LEC10-BW에서 발생한 모든 주입 관련 반응의 TEAE는 AE 중증도가 경증 또는 중등증이었으며 미국 국립 암 연구소 이상사례 공통 용어 기준(NCI-CTCAE)에 근거할 때에 2등급이었다. AE 중증도 및 NCI-CTCAE 등급에 따른 한국인 및 아시아인 대상자의 주입 관련 반응 발생률은 전반적으로 전체 인구에 비해 낮았다. 전체 인구에서는 3등급 이상의 주입 관련 반응이 관찰되었으나, 한국인과 아시아인 모두에서 관찰되지 않았다.

전체 모집단과 유사하게, 한국인 및 아시아인–LEC10-BW에서 관찰된 주입관련 반응은 대부분 첫 번째 주입에서 발생했다.

② ARIA-E

한국인에서 ARIA-E의 발생률은 전체 인구에서의 발생률에 비해 낮았다.이와 유사하게, ARIA-E의 발병률은 전체 인구보다 아시아인 인구에서 더 낮았다.

한국인에서 LEC10-BW의 ARIA-E 발생률은 ApoE4 비보유자 보다 APOE4 보유자에서 낮았으며, 두 경우 모두 전체 인구에 비해 낮았다. 단, 연구에 참여한 한국인 대상자의 절대적인 수는 적다. LEC10-BW에서 발생한 ARIA-E 사례는 한국인 동형접합 ApoE4 보유자에서 보고되지 않았다.
한국인 대상자의 최초 ARIA-E 발생 사건의 대부분은 LEC10-BW 투여 이후 발생한 ARIA-E에 속하며 치료 첫 3개월 이내에 발생했다. 한국인 LEC10-BW에서 발생한 3건의 ARIA-E 3건 모두 무증상이었으며, 최대 방사선적 중증도는 경도(이형접합 ApoE4 보유자 2건) 또는 중등도(ApoE4 비보유자 1건)였다. 최대 방사선적 중증도가 경미한 ARIAE를 경험한 3명의 대상자 중 2명은 약물 치료 일시 중단 없이 연구 치료를 계속할 수 있었다. 3건의 ARIA-E가 모두 해소되었다.

③ ARIA-H

LEC10-BW에서 단독 ARIA-H의 발생률은 한국인, 아시아인 및 전체 인구 간에 유사했다.
한국인 LEC10-BW에서 단독 ARIA-H의 발생률은 ApoE4 비보유자보다 ApoE4 보유자에서 더 낮았다. 한국인 ApoE4 보유자 중 단독 ARIA-H의 발생률은 PBO보다 LEC10-BW에서 더 낮았다. LEC10-BW에서 단독 ARIA-H는 한국인 대상자 중 동형접합 ApoE4 보유자에서 보고되지 않았다.
한국인과 아시아인 LEC10-BW 모두에서 ARIA-H의 발생률은 전체 인구에서의 발생률에 비해 낮았다. ARIA-H의 발생률은 전체 인구에서 ApoE4 대립유전자의 수가 증가함에 따라 증가하였고 이러한 경향은 아시아인에서 거의 유사하게 관찰되었으나 한국인에게서는 그렇지 않았다. ARIA-H 하위범주의 경우, 아시아인과 한국인의 대뇌 미세출혈 발생률은 전체 인구보다 낮았으며, 표재성 철침착증과 거대출혈의 발생률은 한국인, 아시아인 및 전체 인구 간에 일반적으로 비슷했다.
한국인 중 ARIA-H를 경험한 LEC10-BW 대상자의 경우, 18.2%는 ApoE4 비보유자였으며, 보유자 중 12.1%는 이형접합 ApoE4 보유자였고, 동형접합 APOE4 보유자는 없었다.
발생한 모든 ARIA-H는 무증상이었고, 최대 방사선적 중증도가 경도였다. ARIA-H를 경험한 6명의 대상자는 모두 약물 투여 일시 중단 없이 연구 치료를 계속할 수 있었다.

④ 면역원성

한국인 LEC10-BW 치료 대상자에서 투여 이후 발생한 양성 ADA 발생률은 낮은 역가(최대 ADA 역가의 Q1, Q3는 48 및 240)로 4/53(7.5%)였다. 한국인 대상자에서 관찰된 투여 이후 발생한 NAb는 없었다.

4) 약동학

레카네맙 PK에 대한 내인성 요인의 유의미한 영향에는 체중, 성별, 알부민 및 CL에 대한 시간-변이공변량으로써 검체 수준의 ADA 상태가 포함되었다. 레카네맙에 대한 최종 PPK 모델에는 체중, 성별, 중심분포용적에 대한 일본 인종과 말초분포용적에 대한 일본 인종에 대한 통계적으로 유의한 공변량도 포함되었다. 간 기능 생체지표(ALT, AST, ALP, 총 빌리루빈) 및 크레아티닌 청소율을 포함한 다른 공변량은 레카네맙 PK 모수에 영향을 미치지 않았다. 소실률, 중심분포용적 및 말초분포용적에 대한 공변량 중 하나로 한국 인종을 평가했으며, 이것은 통계적으로 유의한 공변량이 아니었다.
Css,max 및 Css,av 모두에서 모델로 예측된 레카네맙의 노출은 일본인과 한국인 대상자 간에 유사했으며, 다른 인종/민족 그룹 대상자의 노출 범위 내에 있었다. 정리하면, 레카네맙 PK에 대해 한국인과 한국인, 일본인을 제외한 다른 인종 간의 차이가 없다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 안전성・유효성 및 약동학적 측면에서 차이를 보이지 않았음
  - 질병과 관련된 항목의 기준선 특성은 한국인 치료군 간에 일반적으로 유사했는데 대상자의 대부분이

ApoE4 보유자(PBO 73.0%; LEC10-BW 80.0%)였으며 이는 전체군보다 보유자가 많은 상황으로 안전성·유효성 측면에서 불리한 결과를 초래할 수 있을 것으로 예상되나 실제 자료에서 차이는 없었음

- 유효성 측면에서 치료 18개월 차에 한국인에서 PBO와 비교하여 LEC10-BW에서 1차 및 주요 2차 임상변수의 감소가 지연되었으며, 아시아인 및 전체 인구에서도 유사한 결과가 관찰됨
  - 1차 평가변수인 CDR-SB의 위약군 대비 감소율은 전체군 27.1%, 한국인 25.2%로 유사하였음
  - 2차 평가변수인 ADAS-Cog14와 ADCOMS에서도 전체군과 유사항 위약군 대비 차이를 보였음
- 안전성 측면에서 한국인의 노출기간은 16.02개월로 전체군의 15.74개월과 유사하였으며 치료 관련 이상사례 비율은 27.8%로 전체군의 44.7%보다 낮게 나타남
  - 투여 후 발생한 특별 관심대상 이상사례(ARIA-E, ARIA-H) 발생빈도도 전체군, 아시아인군보다 조금 낮게 나타남
- 레카네맙 PK에 대한 내인성 요인의 영향을 분석한 집단 약동학 시험에서 한국인종은 통계적으로 유의한 공변량이 아니었으며 약물의 혈장 노출 예측 모델에서 혈장 내 약물 최대 농도는 일본인, 한국인 간 유사하고 다른 인종 그룹 대상자의 노출 범위 내에 포함됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 용량 설정은 가장 뇌 아밀로이드 감소가 관찰된 용량 및 가장 큰 CDR-SB 인지 저하 속도 감소가 관찰된 용량을 기준으로 하였으며 10 mg/kg을 격주로 투여하는 것은 모델링 결과, 가장 좋은 효과를 보였음
  - 안전성 측면에서 ARIA-E 발생율은 농도 의존적 경향을 나타낼 것으로 예측되었으나 시험군의 2/3가 ApoE4 보유자로 경증, 무증상으로 투여를 지속하거나 일시중단 이후 증상이 해소되었고 임상적 증상과 MRI 모니터링을 통하여 필요시 투여 보류하도록 용법이 설정되었으므로 안전한 투여가 가능할 것으로 예상되어 유전적 상태에 따른 용량 조절이 필요하지 않음
- 대상 환자군(알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애 및 경증의 알츠하이머병)의 타당성
  - 핵심 임상시험의 선정기준은 ‘AD에 의한 MCI-중간 가능성, 경도 AD 치매’로 인지기능의 손상과 행동학적 변화의 중증도가 비교적 경미한 환자를 대상으로 하고 있으며 작용기전(증상의 개선이 아닌 원인의 해소)을 고려하여 가장 효과를 보일 수 있는 환자군으로 적절히 선정되었음
  - 진단에 사용한 임상치매평가척도(CDR), 간이 인지기능검사(MMSE), 뇌척수액의 베타-아밀로이드, 총 타우 검사 및 ApoE4 유전자 검사는 ‘치매 임상 진료지침(2021), 대한치매학회’에서 권고하는 진단 방법이며 그 타당성이 인정됨
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수인 CDR-SB는 초기 알츠하이머의 단일 일차 평가변수로서 인지 및 기능의 개선을 동시에 평가할 수 있는 종합적인 평가 도구이며 ‘알츠하이머병 치료제 임상시험 가이드라인(2018), 식약처’에서 권장하고 있는 평가변수임
  - 18 개월에 CDR-SB의 기준선으로부터의 변화에 대해 PBO와 LEC10-BW 사이에 조정된 평균 치료 차이가 -0.451로 통계적으로 매우 유의미한(P=0.00005) 차이가 있었으며, 이는 PBO에 비해 LEC10-BW에서 임상적 쇠퇴가 27.1% 감소되어 임상적으로 유의한 감소를 보였음
  - 레카네맙은 1차 평가변수 및 임상적, 생물학적 평가를 위한 다양한 2차 평가변수에서 위약 대비 증상적, 생체지표 수준 개선을 나타냈으며 이는 하위군 분석에서 일관되게 나타났음
- 안전성의 타당성
  - 연구 301 Core에서 TEAE 발생률은 주입 관련 반응, ARIA-E 및 ARIA-H(PBO 80.2%; LEC10-BW

83.1%)를 제외할 때 PBO 및 LEC10-BW에서 유사했음

- 주요 이상반응인 ARIA-E는 치료 초기에 발생하고 대부분 무증상이며 방사선 중증도에 관계없이 자발적으로 해결되며 ApoE4 대립 유전자의 수 증가는 ARIA-E의 위험 요소이지만, ARIA-E의 임상 경과에 영향을 주는 요인은 아니었음, 미세 출혈 및 표재 철침착증으로 구성된 단독 ARIA-H는 치료 기간 동안 산발적으로 발생하고 거의 항상 무증상이며 투여량 변경을 필요로 하지 않았음
- 임상시험 등록현황에서 국내 환자의 ApoE4 보유율이 높은 것으로 나타나 해당 이상반응에 발생 가능성에 대한 면밀한 모니터링이 요구되는 바, 이에 대한 안전성 보장조치를 강화하여 5, 7, 14차 투여 전 MRI 검사로 용법용량을 변경신청하였음
- 주요 이상반응은 위해성 관리계획으로 관리할 계획이며 허가사항과 환자용 사용설명서에 이에 대해 언급하고 있음

7. 국내 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 허가 2023.01.06.

	신청사항	US PI
효능 효과	알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애 또는 경증의 알츠하이머병 성인 환자의 치료	LEQEMBI is indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Treatment with LEQEMBI should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in clinical trials.

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 도네페질과 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국에자이(주)	**허가일**	2024.5.24.
제품명	레켐비주(레카네맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0(2024.3.29.)
주성분 및 함량	1바이알(2밀리리터) 중 레카네맙 200밀리그램 1바이알(5밀리리터) 중 레카네맙 500밀리그램		
효능·효과	알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애 또는 경증의 알츠하이머병 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
ARIA-E/혈관성 뇌부종	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용 설명자료
ARIA-H(뇌 미세출혈, 표재성 철침착증) 및 1cm 이상 뇌 내 출혈(예: 대출혈)		
2. 중요한 잠재적 위해성		
주입 관련 반응	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
없음	-	-