

## 臨床試験結果 - 概要

### 初期アルツハイマー病患者におけるクレネズマブの有効性と安全性を評価する試験（CREAD2）

#### この概要について

この概要は、臨床試験（以下「治験」といいます）の結果を概要としてまとめたものであり、以下の方々を対象としています。

- 一般の方々
- 本治験に参加された方

本治験は2017年3月に開始され、2019年6月に終了しました。この概要は、治験終了後に執筆されたもので、分析を完了した最終治験結果が記されています。

治験薬（被験薬とも呼ばれます）のリスクとベネフィットについては、1つの治験ですべて知ることはできません。必要なことをすべて調べるには、多数の人による多数の治験が必要となります。特定の治験の結果は、他の治験の結果とは異なる場合があります。

- **つまり、この概要のみを読んで判断を下すことはできません。現在受けておられる治療について判断する前に、必ず主治医にご相談ください。**

#### 治験にご参加くださった皆様への謝辞

本治験にご参加くださった皆様とご家族、治験パートナーの方々に感謝申し上げます。皆様のおかげで治験担当医師はアルツハイマー病とクレネズマブに関する重要な疑問（たとえば、アルツハイマー病患者さんの治療にクレネズマブが有効であるかどうか、忍容性があるかどうかなど）について答えを得ることができました。

#### この概要の内容

1. 治験内容に関する一般的な情報
2. CREAD2試験の参加者
3. CREAD2試験の内容
4. CREAD2試験の結果
5. CREAD2試験で見られた副作用
6. CREAD2試験で得られた研究上の成果
7. クレネズマブに関するその他の治験の予定
8. 詳細情報の入手先

#### 用語集

- ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities（アミロイド関連画像異常）：クレネズマブと同様の治験薬を投与されている人に時々見られる副作用の一種で、脳スキャンによって確認が可能
- CDR-SB = Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes（臨床的認知症尺度 - 合計点）：患者の認知症症状の重症度を把握するためのテスト

## 本治験に関する主要情報

- 本治験（CREAD2試験と呼ばれます）は、CREADと呼ばれる別の治験とデザインが同じで、初期アルツハイマー病（前駆期から軽度のアルツハイマー病）の患者さんを対象に、クレネズマブという治験薬とプラセボ（クレネズマブと見た目は同じで薬剤が入っていないダミーを使用した治療）を比較した試験です。
- CREAD2試験は、クレネズマブという治験薬が有効かどうか、また忍容性があるかどうかを確認するために行われました。治験担当医師は、初期アルツハイマー病患者を対象として治験薬とプラセボを比較しました。
- CREAD2試験には、27か国の50歳～85歳の初期アルツハイマー病の患者さん806名が参加しました。
- CREAD2試験に参加した806名のうち、399名がプラセボ投与群に、407名がクレネズマブ投与群に無作為に振り分けられました。
- CREAD2試験は、すでに終了間近であった同一デザインのCREAD試験の結果を分析した結果クレネズマブが有効ではない（つまり前駆期または軽度アルツハイマー病の患者さんで効果が期待できない）ことが明らかとなったため、予定より早く中止されました。
- そのため、CREAD試験とCREAD2試験はいずれも早期に中止されました（参加者全員にクレネズマブを投与し、誰にもプラセボを投与しなかったCREAD非盲検延長試験も同様）。
  - CREAD2試験が中止された時点で、治験を完了していた参加者はいませんでした。
- CREAD2試験の結果を分析したところ、プラセボを投与された参加者とクレネズマブを投与された参加者の間で記憶力や思考力に差はありませんでした。
- プラセボ群では1%未満（398名中3名）、クレネズマブ群では1%未満（404名中3名）に、治験と関連があると考えられる重篤な副作用が認められました。ほとんどの副作用は忍容性が高く（重症度が軽度から中等度であることを意味します）、これまでのクレネズマブの治験で見られたものと同様のものでした。

## 1. 治験内容に関する一般的な情報

### CREAD試験が実施された理由

アルツハイマー病の患者さんは、アミロイドタンパクの量が異常に多く、それらが集まって脳内に小さな塊（オリゴマー）や凝集（アミロイド斑）が形成されていることが治験により明らかになっています。

CREAD試験およびCREAD2試験は、クレネズマブと呼ばれる治験薬が、脳内のアミロイドの蓄積と症状の進行を遅らせる効果があり、忍容性が高いかどうかを検証する目的で実施されました。

## 治験薬について

---

CREAD2試験では、クレネズマブという治験薬がテストされました。

クレネズマブとプラセボとの比較が行われました。

- プラセボはクレネズマブと見た目は同じですが、活性薬は含まれていません。
- プラセボを投与された参加者は「対照群」とみなされます。これはクレネズマブを投与された参加者に見られる効果が偶然ではなく、クレネズマブによるものであることをより正確に理解するために行われました。

## CREAD2試験の目的

---

これまでの治験で、クレネズマブはアルツハイマー病が進行した人よりも、アルツハイマー病の初期（前駆期から軽度のアルツハイマー病）の治療に適していることが示唆されています。

**治験担当医師は主に次のような疑問に対する答えを求めています。**

1. クレネズマブを2年間、毎月投与した場合、初期アルツハイマー病の患者さんの症状にどのような影響があるか。
2. 初期アルツハイマー病の患者さんに2年間、毎月クレネズマブを投与した場合、どのような副作用があるか。

## 治験の内容

---

本治験は「第3相」試験でした。つまり、クレネズマブについては、それまでに、より少数のアルツハイマー病の患者さんに対して治験が実施されていました。本治験では、より多数のアルツハイマー病患者さんにクレネズマブ（またはプラセボ）が投与されました。これは、クレネズマブが初期アルツハイマー病患者さんの症状にどのように影響するか、またクレネズマブの副作用について調べることを目的としていました。本治験は、医師による初期アルツハイマー病患者さんへのクレネズマブ投与が承認されるべきかどうかについての理解を助けるために実施されたものです。

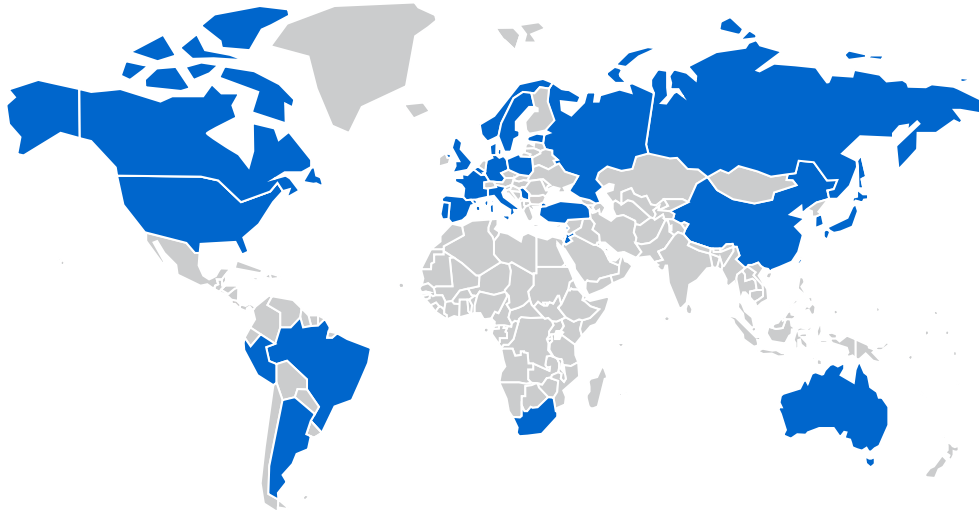
本治験は「無作為化」により行われました。つまり、特定の参加者にプラセボを投与するかクレネズマブを投与するかは、コインを投げるようにランダムに決定されました。どちらを投与するかをランダムに選択することで、両群の参加者のタイプ（年齢、人種など）が類似したものになる可能性が高くなるためです。両群は、それぞれでテストされた薬以外、すべての面で同じケアを受けました。

この治験では、プラセボを投与された参加者とクレネズマブを投与された参加者の結果が比較されました。

また、本治験は「二重盲検化」という方法で行われました。つまり、参加者も治験担当医師も、誰がプラセボを投与され、誰がクレネズマブを投与されているかを知らない状態で治験が行われました。これは、治験結果が何らかの影響を受けていないことを保証するためのものです。

## CREAD2試験の実施時期と実施場所

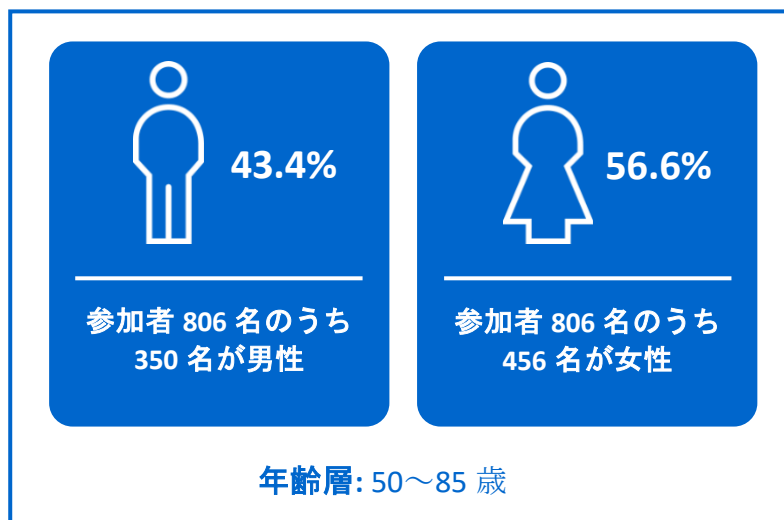
CREAD2は2017年3月に開始され、2019年6月に終了しました。アフリカ、アジア、ヨーロッパ、北米、南米の27か国、209の治験センターで実施されました。以下の地図は、その対象国を示しています。



|         |       |       |        |
|---------|-------|-------|--------|
| アルゼンチン  | エストニア | ノルウェー | スペイン   |
| オーストラリア | フランス  | ペルー   | スウェーデン |
| ベルギー    | ドイツ   | ポーランド | 台湾     |
| ブラジル    | イスラエル | ポルトガル | トルコ    |
| カナダ     | イタリア  | ロシア   | 英国     |
| 中国      | 日本    | セルビア  | 米国     |
| デンマーク   | 大韓民国  | 南アフリカ |        |

## 2. CREAD2試験の参加者

CREAD2試験には、合計806名の初期アルツハイマー病の成人が参加しました。



本治験の参加資格：

- 治験開始時の年齢が50～85歳
- 記憶障害があり、初期アルツハイマー病（前駆期または軽度アルツハイマー病とも呼ばれる）と診断された
- 脳内のアミロイドが高濃度であることが、以下のいずれかの検査で確認された：
  - 脊椎穿刺によって採取された髄液の検査
  - 脳スキャン
- 本人の進捗について情報を提供できる専属の研究パートナーと頻繁に連絡を取り合っていた

本治験では、次のような人は参加不適格とされました：

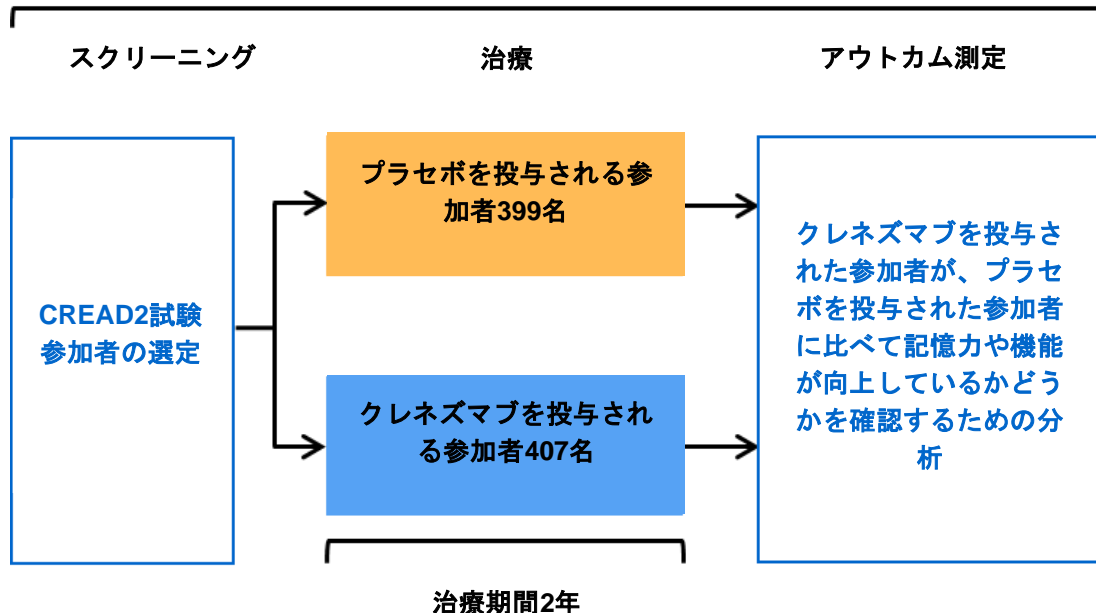
- 脳、脊椎、神経の機能異常が原因で起こる他の病気があった
- 、心臓、肝臓、免疫、代謝疾患だけでなく、癌など他の疾患もあった

### 3. CREAD2試験の内容

CREAD2試験では、参加者を無作為に2つのグループ（群）に分け、プラセボまたはクレネズマブのいずれかを投与しました。そのうちどちらがプラセボを投与され、どちらがクレネズマブを投与されるかは、治験参加者にも治験担当医師にも明らかにされませんでした。これは、治験参加者や治験担当医が、治験結果に影響を与えることがないようにするためです。

CREAD2試験とまったく同一のCREAD試験は、治験途中で収集された結果の解析（中間解析と呼ばれる）を基に、全員が2年間の治療を完了した場合でもクレネズマブが初期アルツハイマー病の患者さんにベネフィットをもたらす可能性は低いことが示されたため、早期に中止されました。このため、CREAD2試験の参加者は2019年1月に早期に治療を中止し、最終評価も2019年6月に終了したため、治験参加者全員が2年治療期間に到達する前に終了しました。

CREAD2試験



#### 4. CREAD2試験の結果

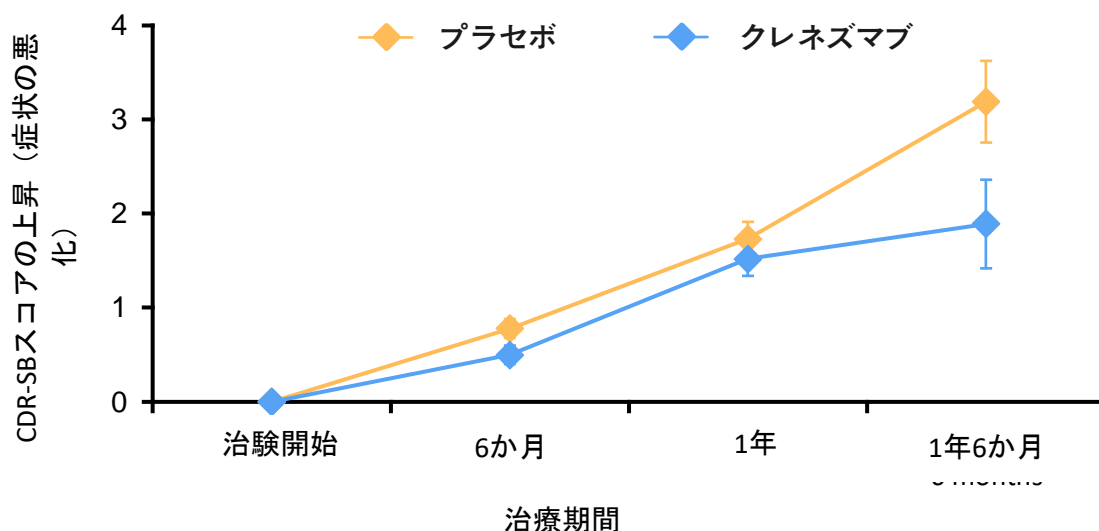
**問い：クレネズマブを最長1年6か月間投与した場合、初期アルツハイマー病の症状にどのような影響を与えるか。**

治験担当医師は、CDR-SB（Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes）と呼ばれるテストを用いて参加者の症状の変化を2年間評価しました。しかし、CREAD2が早期に中止されたため、治療期間が2年に達した参加者はいませんでした。

CDRは、6つのカテゴリー（記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況・趣味・関心、介護状況）に関連する症状を調べる質問票です。各領域は、0（症状なし）から3（重度）のスケールで評価されます。スコアは合計で最高18点となり、スコアが高いほど症状が悪化していることを示します。

下のグラフは、2019年1月に試験を中止するまで、プラセボまたはクレネズマブを最長1年6か月間投与した人のCDR-SBスコアの推移を示したものです。

**CDR-SBスコアの変化には、1年6か月目までプラセボ群とクレネズマブ群間で差が見られませんでした。本治験の参加者全員に同様の症状悪化が認められています。**



このグラフを見ると、1年6か月後にプラセボに対してクレネズマブの効果があったようにも見えますが、実際に治験終了に達した参加者がいなかったため、この結果を信頼することはできません。CREAD2で1年6か月に達したクレネズマブ投与者は少数でした（12名）。CREAD試験（中止時点でもっと進んでいた試験）の結果も、クレネズマブが初期アルツハイマー病患者さんに有効とはいえないことを示すのに十分なエビデンスが得られました。

また、治験担当医師は、CREAD2治験の参加者における記憶力や思考力に関する治験パートナーからの情報（診療時に記入するアンケート）とあわせて、他のさまざまな検査も実施し、症状を評価しました。たとえば、「アルツハイマー病評価尺度」や「日常生活動作尺度」などのテストがあります。また、治験担当医師は、より小規模なサブグループを対象に、クレネズマブがより効果的であったかどうかも調べました。

他の試験やこうした少人数グループを見ても、プラセボ群とクレネズマブ群間に経時的な差は認められませんでした。たとえば、治験開始時にアルツハイマー病の前駆期であった患者さんでも軽度であった患者さんでも同じ結果が見られました。

## 5. CREAD2試験で見られた副作用

CREAD2試験では、治験期間中に発生した副作用（有害事象）の数、特に重篤な副作用の数を記録し、クレネズマブの安全性を治験しました。

副作用または「有害事象」は、治験薬またはプラセボの投与を受ける参加者に起こりうる好ましくない医学的問題（頭痛など）です。この概要には、治験担当医師が今回の治験治療（プラセボまたはクレネズマブのいずれか）に関連していると確信した副作用が記されています。

この治験では、すべての人にすべての副作用が見られたわけではありません。

副作用は、軽度なものから重篤なものまで、人によってさまざまです。重篤な副作用とは、生命を脅かす、または直ちに治療や入院を必要とする副作用を指します。

副作用および重篤な副作用は、必ずしも特定の治療法の使用と関連があるわけではなく、

その一部のみが治験治療と関連しています。これらは、治験期間中に発生したもので、参加者の受けた治療と関係があると治験担当医師が考えたものです。

ここで報告された副作用は、この単一の治験に基づくものであるということを理解しておく必要があります。したがって、ここで示した副作用は、他の治験で見られるものとは異なる可能性があります。

## 治験治療に関連する重篤な副作用

副作用が「重篤」であるとは、生命を脅かす場合や病院での治療が必要となる場合、持続的な問題を引き起こす場合を指します。

本治験では、プラセボ群とクレネズマブ群で同数の参加者に、治験担当医師が治験治療と関連すると判断した重篤な副作用が少なくとも1回認められました。プラセボ群またはクレネズマブ群の一部として少なくとも1回の投与を受けた参加者のうち、重篤な副作用が認められた参加者は、プラセボ群で3名（1%未満）、クレネズマブ群で3名（1%未満）でした。

下表は、プラセボ群とクレネズマブ群の各群で、治験担当医師が治験治療と関連すると判断した重篤な副作用をすべて示したものです。複数の副作用が見られた参加者もあり、そのような人は複数の行に含まれています。

### 治験治療に関連する重篤な副作用

| 本治験で報告された重篤な副作用       | プラセボ投与者<br>(合計398名)   | クレネズマブ投与者<br>(合計404名) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 動脈と静脈の間の異常な接続         | 1%未満 (この治療群では398名中1名) | 0% (この治療群では404名中0名)   |
| 肺の感染症                 | 0% (398名中0名)          | 1%未満 (404名中1名)        |
| 脱水                    | 0% (398名中0名)          | 1%未満 (404名中1名)        |
| 股関節部骨折                | 1%未満 (398名中1名)        | 0% (404名中0名)          |
| 低血圧                   | 0% (398名中0名)          | 1%未満 (404名中1名)        |
| 肺の癒痕化                 | 1%未満 (398名中1名)        | 0% (404名中0名)          |
| 肝臓に濃い膿がたまる            | 0% (398名中0名)          | 1%未満 (404名中1名)        |
| インフルエンザウイルスによる肺の感染・腫れ | 0% (398名中0名)          | 1%未満 (404名中1名)        |
| まれな型の脳梗塞              | 1%未満 (398名中1名)        | 0% (404名中0名)          |



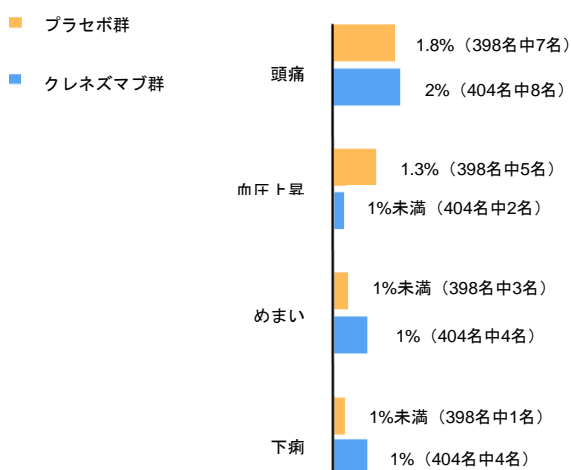
治験中に合計6名の方が亡くなりました。死亡例はすべてプラセボ群で報告されているため、試験薬であるクレネズマブとの関連はないと考えられます。

## 治験薬に関連する主な副作用

本治験では、プラセボ群とクレネズマブ群で同数の参加者に、治験担当医師が治験治療と関連すると判断した重篤でない副作用が認められました。プラセボ群またはクレネズマブ群の一部として少なくとも1回の投与を受けた参加者のうち、副作用の見られた参加者は、プラセボ群で52名（13.1%）、クレネズマブ群でも52名（12.9%）でした。

下表は、治験担当医師が治験治療に関連しているとみなした最も一般的な副作用を示しています。これらはプラセボ群、クレネズマブ群の両群で5名以上に発現した4つの主な副作用です。複数の副作用が見られた参加者もあり、そのような人は複数の行に含まれています。

### Mo治験薬に関連する主な副作用



## その他の副作用

本治験では、クレネズマブは治験用量において忍容性が良好であることが示されました。ここに挙げた副作用のすべてが治験薬の使用と関連しているわけではありません。本治験で報告されたすべての種類の副作用は、クレネズマブの他の治験で報告された副作用と同様のものでした（たとえば頭痛や転倒など）。

副作用の多く（頭痛や風邪など）は軽度または中等度であり、必要に応じて容易に対処でき、回復も早いことが報告されています。

1つ以上の副作用が発現した人の数は、プラセボ群とクレネズマブ群で同程度でした。

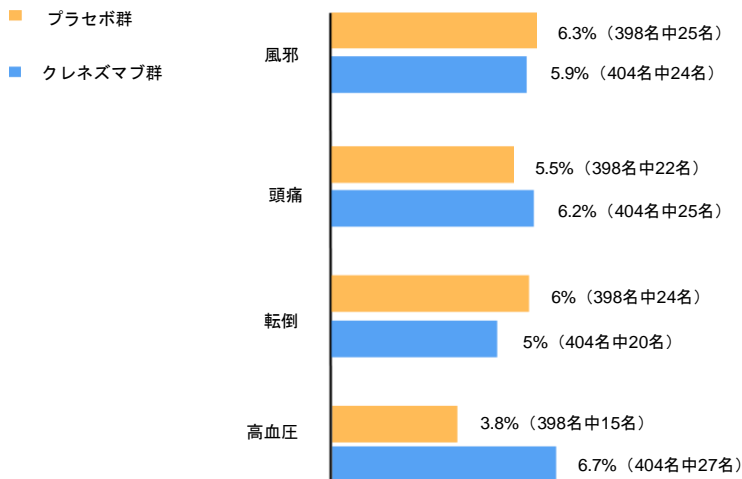
プラセボ群またはクレネズマブ群として少なくとも1回の投与を受けた人のうち、プラセボ群398名中291名（73.1%）に少なくとも1つの副作用が見られ、クレネズマブ群404名中297名（73.5%）に少なくとも1つの副作用が見られました（本治験における副作用の数、種類、最も多かった副作用については以下の表とグラフを参照）。

プラセボ群では合計1079件、クレネズマブ投与群では合計974件の副作用が発現しました。

### 本治験で副作用が発現した人の数

|                    | プラセボ群                       | クレネズマブ群                     |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 少なくとも1つの副作用        | 73.1%<br>(この治療群では398名中291名) | 73.5%<br>(この治療群では404名中297名) |
| 重篤な副作用             | 10.6%<br>(398名中42名)         | 8.2%<br>(404名中33名)          |
| 治験治療と関連すると考えられる副作用 | 13.1%<br>(398名中52名)         | 12.9%<br>(404名中52名)         |

### 本治験で最も多く見られた副作用



プラセボ群の13名、クレネズマブ群の6名に、治療を中止せざるを得ない副作用が発現しました。治療を中止する原因となった主な副作用は、興奮、心拍数の異常、転倒、神経の炎症による痛みなどでした。興奮は、プラセボ群では2名、クレネズマブ投与群では皆無でした。心拍数の異常は、プラセボ群の1名、クレネズマブ群の1名に認められました。転倒は、プラセボ群で2名に見られ、クレネズマブ群では皆無でした。神経の炎症による痛みは、プラセボ群1名、クレネズマブ群1名に認められました。その他、治療を中止させるような副作用は、2人以上には起こりませんでした。

Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA、アミロイド関連画像異常) は、クレネズマブと同様の治験薬を投与されている人に時々見られる副作用の一種で、脳スキャンによって確認できます。ARIAには、脳内に液体がたまるARIA-Eと、脳内に小さな出血が見られるARIA-Hの2種類があります。プラセボ群では0名、クレネズマブ群では1名が軽度のARIA-Eを発現しましたが、これは1か月以内に消失しました。ARIA-Hは、プラセボ投与群23名、クレネズマブ投与群20名で確認されました。

その他の副作用（前のセクションに記載されていないもの）については、この概要の最後に記載されているウェブサイトをご参照ください（セクション8を参照）。

## 6. CREAD2試験で得られた研究上の成果

クレネズマブは、初期アルツハイマー病（前駆期から軽度のアルツハイマー病）の患者さんに1年6か月まで毎月投与しても効果はありませんでした。クレネズマブ治療の効果はなかったものの、この情報は治験コミュニティにとって重要であり、アルツハイマー病とクレネズマブのような治験薬の役割に関する理解を深めるのに役立ちました。

## 7. クレネズマブに関するその他の治験の予定

ある治験では、他のアルツハイマー病より早期にアルツハイマー病を発症する遺伝子変異を持つ人に対して、クレネズマブが有効かどうか、またクレネズマブの安全性がどの程度であるかが引き続き検証されています。本治験の参加者は、症状が出る前に試験を開始されています。本治験の詳細については、ClinicalTrials.govのウェブサイト（[ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)）をご覧ください。しかし、この治験はまだ進行中であるため、結果やどのように治験が行われたのかについての情報はまだ得られていません。

現時点では、クレネズマブに関する治験は他に計画されていません。

## 8. 詳細情報の入手先

本治験の詳細については、以下のウェブサイトをご覧ください。

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03114657>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003288-20/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

CREAD試験の詳細については、こちらのCREAD試験概要をご参照ください：

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>

より詳細なCREADおよびCREAD2の結果を報告する科学論文の全文は、科学誌に掲載される予定です。

### 本治験についてご質問がある場合のお問い合わせ先

この概要を読んで、さらなるご質問がある場合：

- ForPatientsプラットフォームにアクセスし、お問い合わせフォームにご入力ください - <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- 最寄りのロシュ営業所までお問い合わせください。

**CREAD2試験に参加された方で、結果についてご質問がある場合：** 治験担当医、または治験対象の病院やクリニックのスタッフにご相談ください。

**ご自身の治療についてご質問がある場合：** 担当医にご相談ください。

### 本治験の依頼者

---

本治験は、スイスのバーゼルに本社を置く F. Hoffmann-La Roche Ltdによって企画され、費用が提供されました。

### 治験の完全な標題およびその他識別情報

---

この治験の正式な標題は、「前駆期から軽度のアルツハイマー病患者を対象としたクレネズマブの有効性と安全性を評価するための第III相多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験」です。

本治験は「CREAD2」と呼ばれています。

- 本治験のプロトコル番号：BN29553。
- 本治験のClinicalTrials.gov ID：NCT03114657。
- 本治験のEudraCT番号：2016-003288-20。