

301 試験 Core Study における日本人の目標症例数は、全体集団と日本人集団の有効性に関する結果の一貫性を検討可能⁴⁷⁾な症例数として 120 例（各群 60 例）と設定したが、結果的には 151 例（日本人 FAS+）が組み入れられた。

301 試験の主要評価項目である投与後 18 カ月における CDR-SB のベースラインからの変化量（調整平均値）について、日本人集団（日本人 FAS+、以下同様）における本薬群とプラセボ群の群間差は -0.079、本薬群のプラセボ群に対する悪化抑制率は 6.8%であり、全体集団（FAS+、以下同様）（表 41）と同様に悪化抑制傾向が認められた。また、重要な副次評価項目である ADAS-Cog14、ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL の投与後 18 カ月におけるベースラインからの変化量（調整平均値）の群間差はそれぞれ -0.907、-0.022 及び 0.929、本薬群のプラセボ群に対する悪化抑制率はそれぞれ 17.9%、13.4%及び 20.1%であり、いずれも全体集団（表 42）と同様に悪化抑制傾向が認められた。各臨床評価指標において、日本人集団における悪化抑制率は全体集団と比較して低い傾向がみられたが、この傾向は、いずれの評価指標でもプラセボ群での悪化が全体集団と比較して日本人集団で小さい傾向であったことによるものと推察する。なお、日本人集団の人口統計学的特性は、体重の平均値が全体集団と比較して低かった（それぞれ 55.76 kg、71.11 kg）ことを除き、全体集団と同様であった。体重は、PPK 解析において、CL 及び V_c に対する有意な共変量として選択された要因であるが（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）、301 試験 Core Study にて本薬 10 mg/kg 隔週投与を受けた被験者の定常状態における $C_{ss,ave}$ を PPK 解析モデルによって推定した結果、日本人集団では、日本人及び韓国人を除くその他の集団と比較して $C_{ss,ave}$ がやや低い傾向が認められたものの、その差は個体間変動の範囲内であり、曝露量の違いが本薬の有効性に影響した可能性は低いと考える。また、疾患関連のベースライン特性は、日本人集団と全体集団で同様であった。日本人集団では、ベースライン時の CDR スコアが 0.5 の被験者の割合（94.0%）及び早期 AD の臨床診断が MCI due to AD であった被験者の割合（70.9%）が全体集団（それぞれ 80.7%及び 61.8%）と比較してやや高かったが、全体集団では、本薬が疾患ステージ（MCI due to AD、軽度 AD-D）によらず CDR-SB の悪化を抑制する傾向が認められていること（表 51）から、ベースライン時の CDR スコア及び疾患ステージの違いが本薬の有効性に影響した可能性は低いと考える。

以上より、全体集団と日本人集団の被験者背景の違いが、本薬の有効性に影響した可能性は低く、日本人集団の例数が少ないことによるばらつきが結果解釈に影響したと考える。

② バイオマーカー

301 試験 Core Study の重要な副次評価項目である投与後 18 カ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量（調整平均値）について、日本人集団における本薬群とプラセボ群の群間差は -68.233 であり、全体集団（表 43）と同様、本薬群では投与後 3 カ月以降の全ての評価時点で、プラセボ群と比較して脳内 A β 蓄積量が減少した。本薬群のセンチロイドスケールの平均値は投与後 18 カ月時点で 12.853 に低下し、アミロイド陽性の閾値として設定した 30⁴⁵⁾を下回った。

以上、①及び②の検討結果、並びに米国及び日本の ADNI 研究から、MCI due to AD の臨床症状の進行速度に日本人と白人で差は認められていないこと（Alzheimers Dement 2018; 14: 1077-87）も踏まえると、

⁴⁷⁾ 主要評価項目である投与後 18 カ月における CDR-SB のベースラインからの変化量について全体集団と同様の値が日本人集団でも認められることを想定し、全体集団において主要評価項目で群間に有意差が認められた上で、日本人集団で主要評価項目の群間差（本薬群－プラセボ群）が 0 未満となる（点推定値で悪化抑制傾向が示される）条件付き確率が 80%以上となる例数であること等を考慮して設定した。

日本人集団でのみ本薬の有効性が異なる明確な要因は示唆されておらず、全体集団で認められた本薬の有効性は日本人でも期待できると考える。

機構は、以下のように考える。301 試験 Core Study における日本人集団の CDR-SB 変化量の群間差は 0 を下回っており本薬の有効性を示唆する結果であったが、本薬群とプラセボ群との群間差の絶対値は全体集団の結果と比べると小さかった。この原因について、申請者は、プラセボ群での悪化の程度が全体集団と比較して日本人集団で小さい傾向であったことによるものであると説明しているが、申請者による一連の考察を踏まえても、日本人集団のプラセボ群の挙動が全体集団のプラセボ群と異なった理由は明らかでない。しかしながら、以下に示す点も含め、有効性に関する項目を総合的に評価した結果、全体集団で認められた有効性は日本人患者においても期待できると判断する。

- 申請者の説明するように日本人の部分集団解析は限られた症例数での検討であり、患者毎のばらつき大きい CDR-SB による評価では一定の不確実性が存在すること
- 国内外で実施された AD の観察研究 (ADNI) 等の既存情報から、日本人の早期 AD の進行速度が他の民族と比較して異なる傾向は示されていないこと
- 以下のとおり、副次評価項目の臨床評価指標やバイオマーカーの結果の群間差⁴⁸⁾ から、日本人集団でも全体集団と同様、プラセボ群と比較して本薬群で有効性を示唆する傾向が示されていること
 - ADAS Cog14 : -1.44 及び -0.91 (全体集団及び日本人集団、以下同様)
 - ADCS MCI-ADL : 2.02 及び 0.93
 - ADCOMS : -0.05 及び -0.02
 - アミロイド PET センチロイドスケール : -59.12 及び -68.23

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況、海外での製造販売後の情報及び以下の検討結果より、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、早期 AD 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。なお、201 試験 Core Study は申請用法・用量とは異なる複数の用法・用量が用いられていること、及び試験計画の変更に伴い患者背景に不均衡が認められること（「7.2 国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）を踏まえ、以下の検討は、基本的に申請用法・用量が用いられた 201 試験 OLE 期、301 試験 Core Study 及び 301 試験 OLE 期の統合データセットに基づき行うこととした。

7.R.4.1 ARIA について

① ARIA-E について

申請者は、ARIA-E について、以下のように説明した。301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における ARIA-E の発現状況を表 58 に示す。本薬群で認められた ARIA-E は、APOE4 遺伝子型 (ホモ接合型、ヘテロ接合型) にかかわらず、大部分が投与後 6 カ月以内に発現し、認められた ARIA-E のほとんどは画像上の重症度にかかわらず発現から 4 カ月以内に画像上で消失した。なお、いずれの試験においても死亡に至った ARIA-E は認められなかった。

⁴⁸⁾ 投与後 18 カ月におけるベースラインからの変化量 (調整平均値) の群間差 (本薬群-プラセボ群)

表 58 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験における ARIA-E の発現状況 (安全性解析対象集団)

	301 試験 Core Study		201 試験 OLE 期	301 試験 OLE 期
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	本薬群 (180 例)	本薬群 (1391 例)
ARIA-E の発現割合	1.7 (15)	12.6 (113)	7.8 (14)	11.9 (166)
ARIA-E 発現例の詳細*				
MRI 画像上の重症度				
軽度	60.0 (9)	32.7 (37)	21.4 (3)	33.7 (56)
中等度	40.0 (6)	58.4 (66)	50.0 (7)	56.6 (94)
重度	0 (0)	8.0 (9)	28.6 (4)	9.0 (15)
欠測	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0.6 (1)
症候性の有無				
無症候性	100 (15)	77.9 (88)	78.6 (11)	78.9 (131)
症候性・軽度	0 (0)	8.8 (10)	7.1 (1)	8.4 (14)
症候性・中等度	0 (0)	10.6 (12)	14.3 (2)	9.0 (15)
症候性・高度	0 (0)	2.7 (3)	0 (0)	3.6 (6)
主な随伴症状				
頭痛	0 (0)	10.6 (12)	14.3 (2)	11.4 (19)
錯乱状態	0 (0)	3.5 (4)	0 (0)	3.0 (5)
浮動性めまい	0 (0)	2.7 (3)	7.1 (1)	1.8 (3)
悪心	0 (0)	2.7 (3)	0 (0)	1.8 (3)
失語症	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	1.2 (2)
全身性強直性間代性発作	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	1.2 (2)
再発を認めた例	6.7 (1)	24.8 (28)	28.6 (4)	18.7 (31)
重篤な事象	0 (0)	6.2 (7)	7.1 (1)	6.6 (11)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	12.4 (14)	0 (0)	10.8 (18)
転帰				
消失	80.0 (12)	99.1 (112)	92.9 (13)	96.4 (160)
非消失	20.0 (3)	0.9 (1)	7.1 (1)	3.6 (6)
各投与期で初発の ARIA-E の発現時期 ^b				
13 週以内	33.3 (5)	70.8 (80)	71.4 (10)	72.9 (121)
13 週超 27 週以内	33.3 (5)	21.2 (24)	21.4 (3)	18.7 (31)
27 週超 39 週以内	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
39 週超 53 週以内	13.3 (2)	7.1 (8)	7.1 (1)	4.8 (8)
53 週超 65 週以内	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
65 週超 79 週以内	13.3 (2)	0.9 (1)	0 (0)	0.6 (1)
79 週超 105 週以内			0 (0)	3.0 (5)
105 週超 133 週以内			0 (0)	0 (0)
133 週超 157 週以内			0 (0)	0 (0)
157 週超			0 (0)	0 (0)
各投与期で初発の ARIA-E の消失時期				
発現後 30 日以内	20.0 (3)	8.8 (10)	0 (0)	10.2 (17)
発現後 30 日超 40 日以内	20.0 (3)	8.0 (9)	7.1 (1)	9.0 (15)
発現後 40 日超 50 日以内	0 (0)	0.9 (1)	7.1 (1)	1.2 (2)
発現後 50 日超 60 日以内	0 (0)	15.0 (17)	7.1 (1)	13.3 (22)
発現後 60 日超 70 日以内	6.7 (1)	8.8 (10)	0 (0)	6.6 (11)
発現後 70 日超 80 日以内	0 (0)	3.5 (4)	14.3 (2)	2.4 (4)
発現後 80 日超 90 日以内	13.3 (2)	7.1 (8)	14.3 (2)	11.4 (19)
発現後 90 日超 120 日以内	6.7 (1)	28.3 (32)	14.3 (2)	24.7 (41)
発現後 120 日超 150 日以内	6.7 (1)	8.8 (10)	0 (0)	10.2 (17)
発現後 150 日超	6.7 (1)	10.6 (12)	28.6 (4)	7.8 (13)

%(例数)

a : 以降の割合は ARIA-E の発現例数を分母として算出した。

b : 301 試験 Core Study は治験薬投与開始後、201 試験 OLE 期は OLE 期開始後、301 試験 OLE 期の Core Study 本薬群は治験薬投与開始後、Core Study プラセボ群は OLE 期開始後からの日数

301 試験 Core Study の本薬群、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期において重篤な ARIA-E が認められた被験者の一覧を表 59 に示す。301 試験 Core Study の本薬群で重篤な ARIA-E が 7 例に認められ、発現時期は本薬投与開始後 8～535 日であった。認められた重篤な ARIA-E のほとんどは本薬の投与中断又は中止により回復した。臨床的転帰が未回復であった 1 例について、試験中止後の経過は不明であった。301 試験 OLE 期に重篤な ARIA-E が 4 例（301 試験 Core Study のプラセボ群からの移行例 3 例、本薬群からの移行例 1 例）に認められ、301 試験 Core Study の本薬群からの移行例では OLE 期 41 日目（301 試験 Core Study の開始時から 589 日目）に重篤な ARIA-E が発現した。

表 59：301 試験 Core Study の本薬群、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期において重篤な ARIA-E が認められた被験者の一覧（安全性解析対象集団）

	Core Study 投与群	MCI /AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因状況	発現日 (日目)	臨床的 重症度	ARIA-H 発現	本薬の 処置	臨床的 転帰
301 試験 Core Study	本薬群	AD	8			ノンキャ リア	39	中等度	有	中止	回復
		MCI	6			キャリア	44	中等度	有	中止	回復
		MCI	7			キャリア	535	軽度	有	中止	未回復
		MCI	8			キャリア	72	高度	有	中止	回復
		AD	7			ノンキャ リア	8	中等度	無	中止	回復
		MCI	6			キャリア	35	高度	有	中止	回復
		MCI	6			キャリア	156	高度	有	中止	回復
201 試験 OLE 期	本薬 5 mg/kg 月 1 回投与群	AD	8			キャリア	181 ^a	軽度	有	継続	回復
301 試験 OLE 期	プラセボ群	MCI	8			キャリア	32 ^a	高度	有	中止	回復中
		AD	6			キャリア	57 ^a	軽度	無	中断	回復
		AD	8			キャリア	27 ^a	高度	有	中止	回復中
	本薬群	MCI	7			キャリア	41 ^a	中等度	有	中止	回復

a：OLE 期開始後

301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における ApoE ε4 保因状況（キャリア／ノンキャリア）及び APOE4 遺伝子型（ヘテロ接合型、ホモ接合型）別の ARIA-E の発現状況は、表 60 及び表 61 のとおりであった。ARIA-E の発現割合は、ApoE ε4 キャリアでノンキャリアと比較して高く、また、ApoE ε4 キャリアのうち、ホモ接合型集団でヘテロ接合型集団と比較して高かった。

表 60 : 301 試験 Core Study における ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-E の発現状況
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群			本薬群		
	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノン キャリア	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノン キャリア
	ホモ接合型 (133 例)	ヘテロ接合型 (478 例)		ホモ接合型 (141 例)	ヘテロ接合型 (479 例)	
ARIA-E の発現割合	3.8 (5)	1.9 (9)	0.3 (1)	32.6 (46)	10.9 (52)	5.4 (15)
ARIA-E 発現例の詳細 ^a						
MRI 画像上の重症度						
軽度	40.0 (2)	77.8 (7)	0 (0)	13.0 (6)	48.1 (25)	40.0 (6)
中等度	60.0 (3)	22.2 (2)	100 (1)	71.7 (33)	46.2 (24)	60.0 (9)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.2 (7)	3.8 (2)	0 (0)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
症候性の有無						
無症候性	100 (5)	100 (9)	100 (1)	71.7 (33)	84.6 (44)	73.3 (11)
症候性・軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.9 (5)	7.7 (4)	6.7 (1)
症候性・中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.2 (7)	3.8 (2)	20.0 (3)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	3.8 (2)	0 (0)

% (例数)

a : 以降の割合は ARIA-E の発現例数を分母として算出した。

表 61 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における
ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-E の発現状況 (安全性解析対象集団)

	201 試験 OLE 期			301 試験 OLE 期		
	本薬群		ApoE ε4 ノン キャリア	本薬群		ApoE ε4 ノン キャリア
	ApoE ε4 キャリア	ApoE ε4 ノン キャリア		ApoE ε4 キャリア	ApoE ε4 ノン キャリア	
	ホモ接合型 (28 例)	ヘテロ接合型 (97 例)	キャリア (55 例)	ホモ接合型 (206 例)	ヘテロ接合型 (715 例)	キャリア (470 例)
ARIA-E の発現割合	14.3 (4)	9.3 (9)	1.8 (1)	30.6 (63)	10.5 (75)	6.0 (28)
ARIA-E 発現例の詳細 ^a						
MRI 画像上の重症度						
軽度	50.0 (2)	11.1 (1)	0 (0)	20.6 (13)	40.0 (30)	46.4 (13)
中等度	0 (0)	66.7 (6)	100 (1)	68.3 (43)	48.0 (36)	53.6 (15)
重度	50.0 (2)	22.2 (2)	0 (0)	11.1 (7)	10.7 (8)	0 (0)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
症候性の有無						
無症候性	75.0 (3)	88.9 (8)	0 (0)	73.0 (46)	82.7 (62)	82.1 (23)
症候性・軽度	0 (0)	0 (0)	100 (1)	11.1 (7)	6.7 (5)	7.1 (2)
症候性・中等度	25.0 (1)	11.1 (1)	0 (0)	14.3 (9)	4.0 (3)	10.7 (3)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	6.7 (5)	0 (0)

% (例数)

a : 以降の割合は ARIA-E の発現例数を分母として算出した。

② ARIA-H について

申請者は、ARIA-H について以下のように説明した。301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における ARIA-H の発現状況は表 62 のとおりであり、ほとんどが無症候性で画像上の重症度は多くが軽度又は中等度であった。ARIA-H のサブカテゴリーのうち、脳微小出血の発現割合が最も高く、脳出血の発現割合が最も低かった。301 試験 Core Study のプラセボ群 1 例に死亡に至った ARIA-H (脳出血) が認められた。

表 62 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験における ARIA-H の発現状況 (安全性解析対象集団)

	301 試験 Core Study		201 試験 OLE 期	301 試験 OLE 期
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	本薬群 (180 例)	本薬群 (1391 例)
ARIA-H の発現割合	9.0 (81)	17.3 (155)	16.1 (29)	15.3 (213)
発現した ARIA-H の詳細				
サブカテゴリー別の発現割合				
脳微小出血	7.6 (68)	14.0 (126)	13.3 (24)	12.8 (178)
脳表ヘモジデリン沈着症	2.3 (21)	5.6 (50)	4.4 (8)	4.8 (67)
脳出血	0.1 (1)	0.6 (5)	0.6 (1)	0.4 (6)
ARIA-H 発現例の詳細 ^a				
MRI 画像上の重症度				
軽度	90.1 (73)	62.6 (97)	65.5 (19)	65.3 (139)
中等度	6.2 (5)	16.8 (26)	20.7 (6)	16.4 (35)
重度	3.7 (3)	20.6 (32)	10.3 (3)	18.3 (39)
欠測	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)
症候性の有無				
無症候性	97.5 (79)	91.6 (142)	96.6 (28)	92.0 (196)
症候性・軽度	1.2 (1)	5.2 (8)	0 (0)	4.2 (9)
症候性・中等度	1.2 (1)	2.6 (4)	3.4 (1)	2.8 (6)
症候性・高度	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.9 (2)
主な随伴症状				
頭痛	0 (0)	2.6 (4)	3.4 (1)	2.8 (6)
浮動性めまい	1.2 (1)	1.9 (3)	0 (0)	1.4 (3)
錯乱状態	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	1.4 (3)
重篤な事象	1.2 (1)	3.2 (5)	6.9 (2)	3.8 (8)
治験薬の投与中止に至った事象	2.5 (2)	11.6 (18)	0 (0)	9.9 (21)

% (例数)

a : 以降の割合は ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における ApoE ε4 保因状況 (キャリア/ノンキャリア) 及び APOE4 遺伝子型 (ヘテロ接合型、ホモ接合型) 別の ARIA-H の発現状況は、表 63 及び表 64 のとおりであった。ARIA-H の発現割合は、ApoE ε4 キャリアでノンキャリアと比較して高く、また、ApoE ε4 キャリアのうち、ホモ接合型集団でヘテロ接合型集団と比較して高かった。

表 63 : 301 試験 Core Study における ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-H の発現状況
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群			本薬群		
	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノン キャリア (286 例)	ApoE ε4 キャリア		ApoE ε4 ノン キャリア (278 例)
	ホモ接合型 (133 例)	ヘテロ接合型 (478 例)		ホモ接合型 (141 例)	ヘテロ接合型 (479 例)	
ARIA-H の発現割合	21.1 (28)	8.6 (41)	4.2 (12)	39.0 (55)	14.0 (67)	11.9 (33)
ARIA-H 発現例の詳細 ^a						
MRI 画像上の重症度						
軽度	85.7 (24)	95.1 (39)	83.3 (10)	40.0 (22)	71.6 (48)	81.8 (27)
中等度	14.3 (4)	2.4 (1)	0 (0)	25.5 (14)	13.4 (9)	9.1 (3)
重度	0 (0)	2.4 (1)	16.7 (2)	34.5 (19)	14.9 (10)	9.1 (3)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症候性の有無						
無症候性	96.4 (27)	97.6 (40)	100 (12)	90.9 (50)	92.5 (62)	90.9 (30)
症候性・軽度	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)	5.5 (3)	6.0 (4)	3.0 (1)
症候性・中等度	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	6.1 (2)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)

% (例数)

a : 以降の割合は ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

表 64 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における
ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の ARIA-H の発現状況 (安全性解析対象集団)

	201 試験 OLE 期			301 試験 OLE 期		
	本薬群		ApoE ε4 ノン キャリア (55 例)	本薬群		ApoE ε4 ノン キャリア (470 例)
	ApoE ε4 キャリア	ApoE ε4 ノン キャリア (28 例)		ApoE ε4 キャリア	ApoE ε4 ノン キャリア (715 例)	
ARIA-H の発現割合	46.4 (13)	12.4 (12)	7.3 (4)	34.0 (70)	13.4 (96)	10.0 (47)
ARIA-H 発現例の詳細 ^a						
MRI 画像上の重症度 ^b						
軽度	—	—	—	42.9 (30)	71.9 (69)	85.1 (40)
中等度	—	—	—	21.4 (15)	16.7 (16)	8.5 (4)
重度	—	—	—	35.7 (25)	11.5 (11)	6.4 (3)
欠測	—	—	—	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症候性の有無						
無症候性	100 (13)	100 (12)	75.0 (3)	90.0 (63)	92.7 (89)	93.6 (44)
症候性・軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (4)	4.2 (4)	2.1 (1)
症候性・中等度	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	4.3 (3)	1.0 (1)	4.3 (2)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)

% (例数)

a : 以降の割合は ARIA-H の発現例数を分母として算出した。

b : 201 試験 OLE 期は ApoE ε4 保因状況別の結果を算出していない。

また、301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における ARIA-E 併発の有無別の ARIA-H の発現状況は表 65 のとおりであり、ARIA-E を伴わない ARIA-H の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であったが、ARIA-E を伴う ARIA-H の発現割合は、本薬群でプラセボ群と比較して高かった。

表 65 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験における ARIA-E 発現の有無別の ARIA-H の発現状況
(安全性解析対象集団)

	301 試験 Core Study		201 試験 OLE 期	301 試験 OLE 期
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	本薬群 (180 例)	本薬群 (1391 例)
ARIA-E を伴う ARIA-H の発現割合	1.0 (9)	8.2 (74)	4.4 (8)	7.5 (104)
サブカテゴリー別の発現割合				
脳微小出血	0.3 (3)	7.1 (64)	3.3 (6)	6.5 (90)
脳表へモジデリン沈着症	0.9 (8)	2.8 (25)	1.7 (3)	2.7 (37)
脳出血	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0.1 (2)
ARIA-E を伴わない ARIA-H の発現割合	7.8 (70)	8.9 (80)	11.7 (21)	7.5 (105)
サブカテゴリー別の発現割合				
脳微小出血	7.0 (63)	6.7 (60)	10.0 (18)	6.3 (88)
脳表へモジデリン沈着症	1.4 (13)	2.6 (23)	2.8 (5)	2.2 (30)
脳出血	0.1 (1)	0.4 (4)	0.6 (1)	0.3 (4)

% (例数)

301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における初発の ARIA-E 及び ARIA-H の発現時期の時間的關係性は表 66 のとおりであり、本薬投与開始後に ARIA-E と ARIA-H (脳微小出血又は脳表へモジデリン沈着症) を併発した場合、ARIA-H の大部分は ARIA-E の発現と同時に又はそれ以降に発現した。ARIA-E の併発がない ARIA-H は試験期間中に散発的に発現した。

表 66 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験における初発の ARIA-E 及び ARIA-H の発現時期の時間的關係性
(安全性解析対象集団)

	301 試験 Core Study		201 試験 OLE 期	301 試験 OLE 期 ^a
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	Core Study プラセボ群 からの移行例 (45 例)	Core Study プラセボ群 からの移行例 (714 例)
脳微小出血発現例	68 例	126 例	5 例	99 例
ARIA-E 発現なし	92.6 (63)	47.6 (60)	80.0 (4)	36.4 (36)
ARIA-E 発現あり	7.4 (5)	52.4 (66)	20.0 (1)	63.6 (63)
ARIA-E より先に発現	2.9 (2)	6.3 (8)	0 (0)	4.0 (4)
ARIA-E と同日	1.5 (1)	26.2 (33)	20.0 (1)	30.3 (30)
ARIA-E より後に発現	2.9 (2)	19.8 (25)	0 (0)	29 (29.3)
脳表へモジデリン沈着症発現例	21 例	50 例	1 例	40 例
ARIA-E 発現なし	61.9 (13)	46.0 (23)	100 (1)	32.5 (13)
ARIA-E 発現あり	38.1 (8)	54.0 (27)	0 (0)	67.5 (27)
ARIA-E より先に発現	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
ARIA-E と同日	33.3 (7)	26.0 (13)	0 (0)	37.5 (15)
ARIA-E より後に発現	4.8 (1)	26.0 (13)	0 (0)	30.0 (12)

% (例数)

a : 2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

301 試験 Core Study の本薬群、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期において ARIA-H (脳出血) が認められた被験者の一覧を表 67 に示す。301 試験 Core Study では 6 例の ARIA-H (脳出血) が認められ、3 例は無症候性であった。201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期では ARIA-H (脳出血) は 1 例ずつ認められ、1 例は無症候性であった。症候性 ARIA-H (脳出血) が認められた 4 例の転帰は未回復又は回復中であった。ARIA-H (脳出血) は本薬投与開始から 34~441 日の期間に発現し、ARIA-H (脳出血) が認められた 8 例中 3 例で抗凝固薬が、3 例で抗血小板薬が使用されていた。

表 67 : 301 試験 Core Study の本薬群、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期において
ARIA-H (脳出血) が認められた被験者の一覧 (安全性解析対象集団)

	Core Study 投与群	MCI /AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因 状況	発現日 (日)	併用が確認さ れた抗凝固薬 /抗血小板薬	症候性/重症度/症状	出血部位	本薬の 処置	臨床的 転帰
301 試験 Core Study	本薬群	AD	71	■	■	キャリア	48	無/チカグレ ロール	無症候/中等度	右頭頂・後 頭部	中断	未回復
		AD	61	■	■	キャリア	441	無/無	症候性/高度/言語、 及び左片麻痺	右大脳半 球	中止	未回復
		MCI	71	■	■	キャリア	85	リパーロキサ パン/無	症候性/高度/左同名 半盲、頭痛、痙攣	右頭頂部	中断	回復中
		MCI	71	■	■	ノンキ ャリア	439	無/無	症候性/中等度/異常 行動、言語障害	左頭頂葉 皮質下	中断	未回復
		AD	71	■	■	キャリア	175	ワルファリン /アスピリン	無症候/軽度	右側頭・頭 頂葉	中断	回復中
		AD	61	■	■	キャリア	173	無/無	無症候/軽度	右後頭葉	中断	回復中
201 試験 OLE 期	プラセボ 群	MCI	71	■	■	ノンキ ャリア	34*	無/アスピリ ン	症候性/中等度/右半 盲	左後頭部	中断	未回復
301 試験 OLE 期	プラセボ 群	AD	81	■	■	キャリア	58*	アピキサパン /無	無症候/軽度	右側頭部 実質内	中止	回復

a : OLE 期開始後

③ ARIA のモニタリング及び ARIA の所見を有する患者への投与可否について

申請者は、ARIA のモニタリングのための MRI 検査の必要性及びその検査頻度について、以下のよう
に説明した。本薬の重要なリスクである ARIA を適切に管理し重症化を防ぐためには、ARIA に関する
知識と経験を持つ医師のもとで、本薬の投与前及び投与中に、特に注意して検査を実施し、画像所見や
症状の有無を十分に観察・評価する必要があると考えることから、当該内容を添付文書の警告の項で注
意喚起する。なお、APOE4 ホモ接合型の患者では、ノンキャリア及びヘテロ接合型の患者と比較して
ARIA の発現割合が高く、画像上の重症度及び臨床的重症度が高い傾向が認められたものの、初発の
ARIA の発現時期はノンキャリア及びヘテロ接合型の患者と同様であったことから、APOE4 ホモ接合型
の患者については、ARIA の発現リスクが高い旨の注意喚起をした上で、ノンキャリア及びヘテロ接合
型の患者と同様のモニタリングを実施することにより安全確保は可能と考える。

本薬投与開始後の MRI 検査頻度について、301 試験 Core Study において、ARIA-E の併発がない ARIA-
H は試験期間を通じてプラセボ群と本薬群で同程度かつ散発的に認められたこと、ARIA-E を併発する
ARIA-H の発現時期は ARIA-E と同様であったことから、ARIA-E の発現プロファイルに基づき検討し
た。初発の ARIA-E の大部分は本薬投与開始後 6 カ月以内に発現し、その多くが投与後 3 カ月以内に発
現していたこと (表 58 参照) から、本薬投与開始後 3 カ月及び 6 カ月までを目安に MRI 検査を実施す
ることは必須と考える。また、投与開始後 6 カ月超 12 カ月以内及び投与開始後 12 カ月超における本薬
群での初発の ARIA-E の発現率は、301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期のいずれ
においても低値であり、301 試験 Core Study ではプラセボ群と比較して明らかな差は認められなかった。
そのため、本薬投与開始後 6 カ月を超えた期間では、定期的に MRI 検査を実施するように注意喚起を行
う必要はなく、ARIA を示唆する症状が現れた場合に必要に応じて MRI 検査を実施するように添付文書
で注意喚起することで患者の安全確保は可能であると考え。

また、本薬投与開始後に ARIA が発現した場合、301 試験の基準（表 39 参照）と同様の基準に基づき本薬の投与継続、中断又は中止を判断した上で、ARIA の種類、重症度や本薬の投与継続の有無別に以下のようにモニタリングすることが適切と考える。

- 画像上軽度の ARIA-E 発現後に本薬の投与を継続する場合

301 試験 Core Study で画像上軽度の ARIA-E 発現後に本薬の投与を継続し、その後 ARIA が重症化した被験者の重症化時期のほとんどは発現から 1～2 カ月後であったことから、ARIA-E 発現から 1～2 カ月後に MRI 検査の実施を考慮する。

- ARIA-E の発現により本薬の投与を中断する場合

本薬の投与中断を要した ARIA-E のほとんどは発現後 2～4 カ月で画像上消失に至ったことから、ARIA-E の発現により投与を中断する場合は、ARIA-E 発現から 2～4 カ月後に MRI 検査を実施し、画像上の消失が確認されない場合は追加の MRI 検査を実施する。

- ARIA-E を併発する ARIA-H が発現した場合

ARIA-H と ARIA-E の発現時期が同時期であったことから、ARIA-E 発現後と同様の MRI モニタリングを行う。

- ARIA-E の併発がない ARIA-H 発現後に本薬の投与を継続する場合

301 試験 Core Study における ARIA-E の併発がない ARIA-H の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であったことから、画像上軽度かつ無症候性の ARIA-H 発現後に本薬の投与を継続する場合には、特別な MRI 検査は設定せず、注意深く経過を観察し、ARIA を示唆する症状が認められた場合に必要に応じて MRI 検査を実施する。

- ARIA-E の併発がない ARIA-H の発現により投与を中断する場合

投与中断を要した ARIA-H は発現後 2～4 カ月で安定化に至ったと考えられたことから、発現から 2～4 カ月後に MRI 検査を実施し、画像上の安定化が確認されない場合は追加の MRI 検査を実施する。

上述した添付文書での注意喚起に加えて、ARIA に関して、臨床試験における発現状況、鑑別診断方法及び発現時の対応等に関する情報を医療従事者向け資料を用いて情報提供することにより、本薬の投与による ARIA 発現のリスクを適切に管理することが可能と考える。

機構は、201 試験 Core Study 及び 301 試験 Core Study で除外された、本薬の投与開始前に血管原性脳浮腫、5 個以上の脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症又は 1 cm を超える脳出血が確認された患者を本薬の投与対象に含めることの妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。血管原性脳浮腫が確認された患者について、201 試験 Core Study 及び 301 試験 Core Study の組入れ時には除外されたが、201 試験 OLE 期及び 301 試験の治験薬投与開始後に ARIA-E が認められた場合には、それぞれ表 34 及び表 39 の基準に従い、治験担当医師の判断で治験薬の投与が継続可能であり（「7.2 国際共同第Ⅱ相試験」の項及び「7.3 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）、ARIA-E の所見存在下での本薬の投与経験が得られている。201 試験 OLE 期及び 301 試験 Core Study において、画像上軽度又は中等度かつ無症候性の初発の ARIA-E が認められた本薬群の被験者 108 例のうち、54 例が ARIA-E 発現後も本薬の投与を継続した。投与継続中に ARIA-E が消失した被験者は 34 例で、そのうち 3 例は、ARIA-E 消失後に、本薬の投与中断に至る ARIA が認められたが、いずれも当該 ARIA の消失又は画像上安定化後に本薬の投与を再開した。投与継続後に本薬の投与中断に至った被験者は 20 例（ARIA-E の悪化 11 例、ARIA-E の悪化及び ARIA-H の発現又は悪化 7 例、並びに医師判断 2

例)で、そのうち18例はARIA-E消失後に本薬の投与を再開した。再開後に7例で本薬の投与中止又は中断に至るARIAが再び認められ、そのうち4例は中断後に投与を再開し、それ以降に本薬の投与中止又は中断に至るARIAは認められなかった。なお、301試験Core Studyの本薬群898例中、ARIA-Eが再発した被験者は28例で、そのうち4例はARIA-Eの発現回数3回、1例は4回であった。

次に、5個以上の脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症、又は1cmを超える脳出血が確認された患者について、201試験Core Study及び301試験Core Studyの組入れ時には除外された。しかしながら、201試験OLE期及び301試験では、ARIA-Hが認められた被験者について、それぞれ表34及び表39に示す基準に従い、治験担当医師の判断で治験薬の投与を継続可能であり(「7.2 国際共同第Ⅱ相試験」の項及び「7.3 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)、また、201試験OLE期及び301試験OLE期には、症候性又はCore Study時よりも悪化したものを除き、脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症又は脳出血が認められた場合でも組入れが可能であった。そのため、表68に示すとおり、少数ではあるが、各所見存在下で本薬の投与を開始又は継続した経験が得られている。

表 68 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験における
脳表へモジデリン沈着症、5 個以上 10 個未満の脳微小出血、10 個以上の脳微小出血
又は 1 cm を超える脳出血の所見存在下での本薬の投与経験

	所見存在下での投与例数 ^a	発現後の治験薬の処置
無症候性で ARIA-E 非併発の脳表へモジデリン沈着症	39 例 (ベースラインで所見が認められた 18 例を含む)	治験薬の投与を中断せずに継続又は開始した症例: 38 例 投与継続又は開始後、投与中止又は中断に至る ARIA が認められた症例: 9 例 上記投与中断後、画像上安定化後に投与再開した症例: 3 例* *: 以降本薬の投与中止又は中断に至る ARIA の発現は認められなかった。 治験薬の投与を中断し、画像上安定化後に所見存在下で投与を再開した症例: 1 例 再開後に治験薬の投与中止又は中断に至る ARIA は認められなかった。
無症候性で ARIA-E 非併発の 5 個以上 10 個未満の脳微小出血	15 例 (ベースラインで所見が認められた 6 例を含む)	治験薬の投与を中断せずに継続又は開始した症例: 14 例 投与継続又は開始後、投与中止又は中断に至る ARIA が認められた症例: 3 例 上記投与中断後、画像安定化後に投与再開した症例: 1 例* *: 以降本薬の投与中止又は中断に至る ARIA の発現は認められなかった。 治験薬の投与を中断し、画像上安定化後に所見存在下で投与を再開した症例: 1 例 再開後に治験薬の投与中止又は中断に至る ARIA は認められなかった。
無症候性で ARIA-E 非併発の 10 個以上の脳微小出血	3 例	治験薬の投与を中断せずに継続した症例: 3 例 継続後に 1 例で治験薬の投与中断に至る ARIA-H (脳微小出血) が認められたが、画像上安定化後に投与を再開し、投与を完了した。
無症候性で ARIA-E 非併発の脳出血	2 例	治験薬の投与を中断し、画像上安定化後に所見存在下で投与を再開した症例: 2 例 再開後に治験薬の投与中止又は中断に至る ARIA は認められなかった。

a: 301 試験 OLE 期における所見発現後に、治験薬の投与を中断せずに継続、又は投与中断後に再開した症例は含まれない。

以上の結果を踏まえると、血管原性脳浮腫が認められる患者に対して本薬の投与を開始した場合の試験成績は得られていないものの、本薬投与中に画像上軽度又は中等度かつ無症候性の ARIA-E が認められた被験者に本薬の投与を継続した場合に一定の安全性が認められていることから、認められた血管原性脳浮腫が画像上軽度又は中等度かつ無症候性である場合には、慎重な判断の上で本薬の投与開始を検討することは可能と考える。また、無症候性かつ ARIA-E の併発がない ARIA-H に関する所見 (5 個以上の脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症、又は 1 cm を超える脳出血) を有する患者に対して本薬の投与を開始又は継続した場合に一定の安全性が認められていることから、認められた所見が無症候性かつ血管原性脳浮腫の併発がない場合には、慎重な判断の上で本薬の投与開始を検討することは可能と考え

る。ARIA-E が認められる患者及び 10 個以上の脳微小出血又は脳出血が認められる場合については、本薬の投与を開始した経験は得られていないことを添付文書に記載し、注意喚起する。

④ 本薬による ARIA 発現リスクと抗血小板薬の併用との関連性について

申請者は、本薬による ARIA 発現リスクと抗血小板薬⁴⁹⁾の併用との関連について、以下のように説明した。301 試験及び 201 試験 OLE 期における抗血小板薬又は抗凝固薬の併用有無別の ARIA の発現状況は表 69 のとおりであり、抗血小板薬又は抗凝固薬の併用により ARIA (ARIA-E 又は ARIA-H) の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。脳出血については、発現例数が少ないためリスク評価に限界があるが、301 試験の Core Study 及び OLE 期の全期間では抗凝固薬併用集団における発現割合が、201 試験 OLE 期では抗血小板薬併用集団における発現割合が、それぞれの非併用集団と比較してわずかに高かった。抗凝固薬を併用する AD 集団での脳出血リスクは不明であるが、非 AD 集団であっても抗凝固薬は単独で脳出血のリスク因子であるため、本薬の相対的な寄与は不明確であると考え。以上より、抗血小板薬について、添付文書の併用注意に記載して注意喚起することが妥当と考える。

表 69：301 試験及び 201 試験 OLE 期における抗血小板薬又は抗凝固薬の併用有無別の ARIA の発現状況（安全性解析対象集団）

	301 試験		201 試験 OLE 期 ^b
	Core Study	Core Study+OLE 期	
	プラセボ群	本薬群 ^a	本薬群 ^a
ARIA-E			
抗血小板薬、抗凝固薬非併用	1.5 (9/586)	13.1 (134/1023)	8.0 (6/75)
抗血小板薬併用	0.84 (2/237)	12.9 (56/433)	8.1 (7/86)
抗凝固薬併用(抗血小板薬併用を含む)	2.7 (2/74)	10.9 (17/156)	5.3 (1/19)
ARIA-H			
脳微小出血			
抗血小板薬、抗凝固薬非併用	7.2 (42/586)	15.3 (157/1023)	9.3 (7/75)
抗血小板薬併用	7.6 (18/237)	15.0 (65/433)	15.1 (13/86)
抗凝固薬併用(抗血小板薬併用を含む)	9.5 (7/74)	12.8 (20/156)	21.1 (4/19)
脳表ヘモジデリン沈着症			
抗血小板薬、抗凝固薬非併用	2.2 (13/586)	6.0 (61/1023)	2.7 (2/75)
抗血小板薬併用	2.1 (5/237)	4.8 (21/433)	7.0 (6/86)
抗凝固薬併用(抗血小板薬併用を含む)	2.7 (2/74)	5.8 (9/156)	0 (0/19)
脳出血			
抗血小板薬、抗凝固薬非併用	0 (0/586)	0.4 (4/1023)	0 (0/75)
抗血小板薬併用	0.4 (1/237)	0.2 (1/433)	1.2 (1/86)
抗凝固薬併用(抗血小板薬併用を含む)	0 (0/74)	1.9 (3/156) ^c	0 (0/19)

% (例数)

a：本薬 10 mg/kg 隔週投与を 1 回以上受けた被験者のデータ。

b：2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

c：治験薬投与中止後 30 日を超えて発現した non-TEAE と判定された脳出血 1 件は含まれていない。

機構は、上記①～④に関して、以下のように考える。ARIA は抗 Aβ 抗体に特徴的な脳画像の異常所見であり、ARIA-E と ARIA-H に分類される。ARIA の発現機序は明確にはなっていないが、脳血管に蓄積した Aβ の分解による脳血管の血管透過性の亢進や、脳実質の Aβ の分解による血管周囲クリアランスの阻害及び血管周囲の炎症により生じると考えられている (J Prev Alz Dis 2022; 2: 211-20)。ARIA-E 又は ARIA-H により脳に不可逆的な障害が生じた場合には、認知機能を含め患者の予後に深刻な影響を与

⁴⁹⁾ 抗血小板薬、抗凝固薬及び血栓溶解薬

える可能性もあることから、リスク低減のためのモニタリング及びARIAの発現時に必要な対応に関する注意喚起が必要となる。したがって、ARIAのリスク管理には適切な知識及び経験を有する医師と、必要な検査が実施可能な医療施設のもとでの使用が必須であることから、本剤の投与は、MRIを含め本剤投与にあたり必要な検査及びリスク管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設において、ADの病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有する医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行う旨を添付文書の警告の項で注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断する。

MRI検査頻度について、以下の点を踏まえると、本薬投与開始後3カ月及び6カ月までを目安に実施することが必要との申請者の説明、並びにAPOE4ホモ接合型の患者に関する申請者の注意喚起の方針は妥当と判断するものの、本薬投与開始後1年以上経過した後に重篤なARIA-Eが発現した症例も認められていることから、本薬投与開始後6カ月以降もARIA-Eの発現には注意が必要であり、慎重に神経症状の変化を観察するとともに定期的な頭部MRI検査を実施する必要があると判断する。

- 301試験Core Study、201試験OLE期及び301試験OLE期の結果から、ARIAは本薬の投与開始後6カ月以内の発現が多かったこと。
- ApoE ε4のアレル数の増加に伴いARIAの発現割合が高くなり、また臨床的・画像的重症度も悪化する傾向が認められたものの、ARIAの発現時期はApoE ε4の保因状況によらず同様であったこと。

本薬投与開始後にARIAが発現した場合のMRI検査頻度については、申請者の説明を踏まえると、発現したARIAの種類、重症度や本薬の投与継続の有無別に添付文書等で情報提供することは妥当と判断する。

加えて、ARIAを正確に診断するためには、頭部MRI所見を適切に読影する必要があり、本剤の使用にあたっては事前にMRI読影に関する医療従事者向けトレーニングを実施する必要があると考える。

また、201試験Core Study及び301試験Core Studyの選択基準で除外された、本薬投与前の時点で血管原性脳浮腫、5個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は1cmを超える脳出血が確認された患者については、以下の点を踏まえるとリスクを上回るベネフィットが得られる根拠が示されていないと考えることから、禁忌とすることが適切と判断する。

- 臨床試験において当該患者に本薬の投与を開始したときの安全性の成績はない、又は限定的であること
- 申請者は、当該患者に本薬の投与を開始した場合の安全性について、主に臨床試験で本薬投与開始後にARIA-E及びARIA-Hに関する所見が認められた患者に本薬の投与を継続した際の安全性成績に基づき説明しているが、本薬投与開始前に血管原性脳浮腫等の所見が認められる患者は脳アミロイドアンギオパチーや脳小血管病等の基礎疾患が存在している可能性があり、本薬投与後にARIA-E及びARIA-Hが発現した患者に本薬を投与した際と安全性が同様であるとは判断できないこと

以上の判断の妥当性及びARIAに関する注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。なお、本薬と抗血栓薬の併用可否については、「7R.4.2 中枢神経系の出血事象について」の項での検討結果も踏まえ検討する。

7.R.4.2 中枢神経系の出血事象について

申請者は、本薬と ARIA-H 以外の中枢神経系の出血関連事象との関連について、以下のように説明した。301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期で認められた ARIA-H 以外の中枢神経系の出血関連事象⁵⁰⁾ の発現状況及び被験者の一覧を表 70 及び表 71 に示す。301 試験 Core Study の本薬群における ARIA-H 以外の中枢神経系の出血関連事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、そのほとんどは本薬との因果関係が否定されたことから、本薬は ARIA-H 以外の中枢神経系の出血関連事象の発現リスクを高める可能性は低いと考える。

表 70：301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における
ARIA-H 以外の中枢神経系の出血関連事象⁵⁰⁾の発現状況（安全性解析対象集団）

	301 試験 Core Study		201 試験 OLE 期	301 試験 OLE 期 ^b
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	本薬群 (180 例)	本薬群 (1385 例)
ARIA-H 以外の神経系の出血に関連する有害事象	0.8 (7)	0.9 (8)	1.7 (3)	0.4 (5)
アミロイド関連画像異常－微小出血 およびヘモジデリン沈着 ^a	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0.1 (1)	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)
脳表ヘモジデリン沈着症 ^a	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
視床出血 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
脳幹出血	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
硬膜下血腫	0.4 (4)	0.8 (7)	0.6 (1)	0.2 (3)
硬膜下出血	0.1 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
重篤な事象	0.4 (4)	0.4 (4)	1.1 (2)	0.2 (3)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：ARIA-H とは判断されなかった。

b：2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

⁵⁰⁾ 中枢神経系の出血事象（HLT「神経系出血性障害」の有害事象、並びに HLT「中枢神経系出血および脳血管性損傷」又は HLT「中枢神経系血管障害 NEC」の PT 用語に「出血」、「血腫」又は「ヘモジデリン」を含む有害事象）に「硬膜下血腫」及び「硬膜下出血」の 2 つの PT を加えて集計し、ARIA-H と判断された事象を除いた。

表 71：301 試験 Core Study の本薬群、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期において
ARIA-H 以外の中樞神経系の出血関連事象⁵¹⁾ が認められた被験者の一覧（安全性解析対象集団）

	Core Study 投与群	MCI / AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因状況	診断名	発現日 (日)	併用が確認された抗凝固薬 / 抗血小板薬	臨床的重症度	臨床的転帰	本薬の処置	関連
301 試験 Core Study	本薬群	MCI	6■	■	■	キャリア	くも膜下出血 (外傷) 硬膜下血腫	310 349	無 / アスピリン	軽度	回復	継続	無
		AD	8■	■	■	ノンキャリア	硬膜下血腫	359	無 / アスピリン	高度	回復	中止	無
		MCI	7■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	127	無 / 無	軽度	回復	中断	無
		MCI	9■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	44 ^a 66 ^b	無 / 無	高度 ^a 軽度 ^b	回復 ^a 回復 ^b	中断 ^a 中断 ^b	無
		AD	7■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	48	無 / チカグレロル	軽度	回復	他 ^c	無
		AD	7■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	72	リバーロキサパン / アスピリン	中等度	回復	中断	無
		AD	8■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	185	無 / 無	軽度	回復	中断	無
		AD	7■	■	■	キャリア	くも膜下出血	79	無 / アスピリン	軽度	回復	継続	有
201 試験 OLE 期	プラセボ群	MCI	5■	■	■	ノンキャリア	硬膜下出血	23	無 / 無	中等度	回復	中止	無
	本薬 5 mg/kg 月 1 回投与群	MCI	8■	■	■	キャリア	脳幹出血	728	無 / 無	軽度	不詳	継続	無
	本薬 5 mg/kg 隔週投与群	AD	8■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	897	エノキサパリン / アスピリン	軽度	未回復	継続	無
301 試験 OLE 期	プラセボ群	MCI	7■	■	■	キャリア	視床出血	276	ヘパリン / 無	高度	回復中	中止	有
		MCI	6■	■	■	キャリア	硬膜下血腫	92 ^a 106 ^b	無 / 無	軽度 ^a 高度 ^b	回復 (後遺) ^a 回復中 ^b	中断 ^a 中断 ^b	有
	本薬群	AD	7■	■	■	ノンキャリア	硬膜下血腫	632	無 / 無	中等度	回復	中止	無

a：1 回目、b：2 回目、c：別事象で中断、d：本薬中止後に発現

301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における抗血栓薬の併用の有無別の ARIA-H を含む中樞神経系の出血関連事象⁵¹⁾ の発現状況は表 72 及び表 73 のとおりであった。本薬群における中樞神経系の出血関連事象の発現割合は、抗血栓薬の併用集団と非併用集団で同程度であったこと、ARIA-H 以外の中樞神経系の出血事象のほとんどは本薬との因果関係が否定されたことを踏まえると、本薬は抗血栓薬投与下においても中樞神経系の出血関連事象の発現リスクを高める可能性は低いと考える。

⁵¹⁾ 中樞神経系の出血事象 (HLT「神経系出血性障害」の有害事象、並びに HLT「中樞神経系出血および脳血管性損傷」又は HLT「中樞神経系血管障害 NEC」の PT 用語に「出血」、「血腫」又は「ヘモジデリン」を含む有害事象) に「硬膜下血腫」及び「硬膜下出血」の 2 つの PT を加えて集計した。

表 72 : 301 試験 Core Study における抗血栓薬併用の有無別の
中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾ の発現状況 (安全性解析集団)

	抗血栓薬併用		抗血栓薬非併用	
	プラセボ群 (312 例)	本薬群 (334 例)	プラセボ群 (585 例)	本薬群 (564 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	11.2 (35)	18.6 (62)	8.9 (52)	17.4 (98)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	8.7 (27)	14.1 (47)	7.2 (42)	14.0 (79)
脳表ヘモジデリン沈着症	2.9 (9)	5.4 (18)	2.2 (13)	5.7 (32)
脳出血	0 (0)	0.6 (2)	0 (0)	0.5 (3)
頭蓋内出血	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0.6 (2)	0.2 (1)	0 (0)
脳幹出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	0.6 (2)	1.2 (4)	0.3 (2)	0.5 (3)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0

% (例数)

表 73 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における抗血栓薬併用の有無別の
中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾ の発現状況 (安全性解析集団)

	201 試験 OLE 期		301 試験 OLE 期 ^a			
	抗血栓薬併用	抗血栓薬非併用	抗血栓薬併用		抗血栓薬非併用	
	本薬群 (111 例)	本薬群 (69 例)	プラセボ群 ^b (241 例)	本薬群 ^b (247 例)	プラセボ群 ^b (473 例)	本薬群 ^b (424 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	19.8 (22)	14.5 (10)	17.4 (42)	9.3 (23)	14.8 (70)	10.6 (45)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	15.3 (17)	10.1 (7)	15.8 (38)	8.9 (22)	12.9 (61)	9.0 (38)
脳表ヘモジデリン沈着症	5.4 (6)	2.9 (2)	6.6 (16)	0.8 (2)	5.1 (24)	1.2 (5)
脳出血	0.9 (1)	0 (0)	1.2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳幹出血	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
硬膜下血腫	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)
硬膜下出血	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : 硬膜下血腫及び硬膜下出血以外の事象の集計には、2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

b : Core Study 投与群

機構は、高血圧等の脳出血の危険因子（脳卒中治療ガイドライン 2021. 協和企画; 2021, N Engl J Med 2022; 387: 1589-96）を有する患者において、本薬が脳出血の発現リスクを高める可能性がないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。高血圧症の有無別の ARIA-H を含む中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾ の発現状況は表 74 と表 75 のとおりであり、中枢神経系の出血関連事象全体の発現割合は高血圧症の有無別の部分集団間で同程度であり、各事象の発現割合にも大きな違いは認められなかった。また、他の脳出血のリスク因子として、糖尿病、心疾患、肥満、睡眠時無呼吸症候群について同様の検討を行った結果、中枢神経系の出血関連事象全体の発現割合は各因子の有無別の部分集団間で同程度であった。し

たがって、本薬は脳出血の危険因子を有する患者において脳出血の発現リスクを高める可能性は低いと考える。

表 74：301 試験 Core Study における高血圧症の有無別の
中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾の発現状況（安全性解析集団）

	高血圧症あり		高血圧症なし	
	プラセボ群 (499 例)	本薬群 (491 例)	プラセボ群 (398 例)	本薬群 (407 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	10.6 (53)	17.3 (85)	8.5 (34)	18.4 (75)
アミロイド関連画像異常－微小出血 およびヘモジデリン沈着	8.8 (44)	13.8 (68)	6.3 (25)	14.3 (58)
脳表ヘモジデリン沈着症	2.0 (10)	4.1 (20)	3.0 (12)	7.4 (30)
脳出血	0 (0)	0.6 (3)	0 (0)	0.5 (2)
頭蓋内出血	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0.4 (2)	0.3 (1)	0 (0)
脳幹出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	0.6 (3)	1.0 (5)	0.3 (1)	0.5 (2)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)

% (例数)

表 75：201 試験 OLE 期、301 試験 OLE 期における高血圧症の有無別の
中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾の発現状況（安全性解析集団）

	201 試験 OLE 期		301 試験 OLE 期 ^a			
	高血圧症あり	高血圧症なし	高血圧症あり		高血圧症なし	
	本薬群 ^b (104 例)	本薬群 ^b (76 例)	プラセボ群 ^c (380 例)	本薬群 ^c (355 例)	プラセボ群 ^c (334 例)	本薬群 ^c (316 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	22.1 (23)	11.8 (9)	15.0 (57)	11.5 (41)	16.8 (56)	8.5 (27)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	16.3 (17)	9.2 (7)	13.2 (50)	10.7 (38)	14.7 (49)	7.0 (22)
脳表ヘモジデリン沈着症	5.8 (6)	2.6 (2)	5.0 (19)	0.8 (3)	6.3 (21)	1.3 (4)
脳出血	1.0 (1)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳幹出血	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	1.0 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)
硬膜下出血	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

b：Core Study のプラセボ群からの移行例に限られることから、Core Study での投与群を分けずに解析した。

c：Core Study 投与群

機構は、東アジア人では脳出血の頻度が高い傾向にある（N Engl J Med 2022; 387: 1589-96）ことを踏まえ、日本人を含むアジア人ではそれ以外の人種と比較して本薬による脳出血の発現リスクが高い可能性がないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における人種別（アジア人、非アジア人）の ARIA-H を含む中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾の発現状況は表 76

及び表 77 のとおりであり、中枢神経系の出血関連事象全体の発現割合は、非アジア人集団とアジア人集団で同程度であった。したがって、本薬による中枢神経系の出血関連事象の発現リスクは、日本人を含むアジア人とアジア人以外の人種で同程度であると考えられる。

表 76 : 301 試験 Core Study における人種別の中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾ の発現状況
(安全性解析集団)

	アジア人		非アジア人	
	プラセボ群 (150 例)	本薬群 (153 例)	プラセボ群 (747 例)	本薬群 (745 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	16.0 (24)	15.7 (24)	8.4 (63)	18.3 (136)
アミロイド関連画像異常－微小出血 およびヘモジデリン沈着	14.7 (22)	10.5 (16)	6.3 (47)	14.8 (110)
脳表ヘモジデリン沈着症	4.0 (6)	4.6 (7)	2.1 (16)	5.8 (43)
脳出血	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.5 (4)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0.7 (1)	0.1 (1)	0.1 (1)
脳幹出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	0 (0)	2.0 (3)	0.5 (4)	0.5 (4)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)

% (例数)

表 77 : 201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における人種別の
中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾ の発現状況 (安全性解析集団)

	201 試験 OLE 期		301 試験 OLE 期 ^a			
	アジア人	非アジア人	アジア人		非アジア人	
	本薬群 ^b (30 例)	本薬群 ^b (150 例)	プラセボ群 ^c (129 例)	本薬群 ^c (125 例)	プラセボ群 ^c (585 例)	本薬群 ^c (546 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	16.7 (5)	18.0 (27)	14.7 (19)	8.0 (10)	16.1 (94)	10.6 (58)
アミロイド関連画像異常－微小出血 およびヘモジデリン沈着	13.3 (4)	13.3 (20)	11.6 (15)	6.4 (8)	14.4 (84)	9.5 (52)
脳表ヘモジデリン沈着症	3.3 (1)	4.7 (7)	7.0 (9)	1.6 (2)	5.3 (31)	0.9 (5)
脳出血	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (3)	0 (0)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳幹出血	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
硬膜下血腫	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (2)	0.2 (1)
硬膜下出血	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : 2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

b : Core Study のプラセボ群からの移行例に限られることから、Core Study での投与群を分けずに解析した。

c : Core Study 投与群

機構は、301 試験 OLE 期のデータカットオフ日 (2022 年 4 月 15 日) 以降に確認された死亡例の詳細について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。301 試験 OLE 期のデータカットオフ日（2022 年 4 月 15 日）以降に認められた死亡例 2 例の詳細は表 78 のとおりであった。

表 78：301 試験 OLE 期のデータカットオフ日以降に死亡した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

MCI /AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE e4 保因状況	Core Study 投与群	診断名	発現日 ^a (日)	併用が確認さ れた抗血栓薬	臨床的 重症度	出血部位
MCI	63	女性	白人	キャリア	プラセボ群	脳出血	37	血栓溶解薬	高度	多発
MCI	85	男性	白人	ノンキャ リア	プラセボ群	脳出血	143	アスピリン アピキサバン ヘパリン	高度	左後頭葉

a：OLE 期開始後

1 例は脳梗塞の治療のために血栓溶解薬を投与後に多発脳出血が認められ、その後、死亡が確認された。剖検の結果、以下の所見が認められ、このうちプラーク食食を伴う壊死性組織球性血管炎及び脳実質ミクログリア反応は抗 Aβ 療法に対する宿主応答を示唆するとされた。報告医は、多発性脳出血と治療薬は関連ありと判断したが、脳アミロイドアンギオパチー患者では、抗 Aβ 療法とは無関係に血管炎が認められること（Arthritis Rheum 2003; 49: 421-7、Semin Arthritis Rheum 2014; 44: 86-92）及び血栓溶解療法後に脳内出血が発現した症例が報告されていること（JNeurol Transl Neurosci 2014; 2:1034）から、治療薬として本薬と脳内出血の関連はないと判断した。

- ・ アルツハイマー病神経病理学的変化
- ・ 両側大脳半球に多巣性皮質脳内出血
- ・ フィブリノイド壊死を伴う皮質組織球性血管炎
- ・ 組織球性反応を伴う脳アミロイドアンギオパチー
- ・ 実質アミロイド斑に対する組織球性／ミクログリア反応

もう 1 例は転倒後の頭部 MRI 検査において左後頭葉脳内出血が認められ、アピキサバンの投与を中断した。その後、心筋梗塞を発症してヘパリンによる治療がなされた後、ホスピスに入所し死亡が確認された。剖検の結果、左後頭葉脳内出血及び外傷性転倒に起因するくも膜下出血が認められたが、死亡原因は脳内にはないと結論付けられたことから、本薬と脳内出血との関連性は否定できないものの、死亡との関連はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本薬が ARIA-H 以外の中枢神経系の出血関連事象の発現リスクを高める可能性は低いと判断する。また、提示された部分集団解析の結果、高血圧等の脳出血の危険因子を有する患者において本薬による中枢神経系の出血関連事象の明らかな増加は認められていないこと、中枢神経系の出血関連事象の発現状況に人種の違いによる影響も認められていないことから、脳出血の危険因子の有無や人種の違いによって本薬による ARIA-H を含む中枢神経系の出血関連事象の発現リスクが異なる可能性は低いと判断する。

本薬と抗血栓薬の併用について、以下の点を踏まえると、併用時に脳出血の発現に注意する必要があるが、現時点で臨床的に許容できないリスクは示されていないことから、添付文書の併用注意に抗血栓薬を記載して注意喚起する申請者の対応は妥当と判断する。ただし、本薬を投与中に抗血栓薬を投与し、その後死亡に至った症例に関する情報については、資材等で適切に情報提供を行う必要があると判断する。

- ARIA-H を含む中枢神経系の出血事象全体の発現割合は抗血栓薬の併用集団と非併用集団で同程度であったものの、ARIA-H (脳出血) の発現割合は抗血栓薬の併用集団で高い傾向が認められたこと (「7.R.4.1 ARIA について」の項参照)
- 本薬投与中に抗血栓薬が投与された症例において、死亡に至る脳出血の発現が2例に認められており、そのうち1例 (63歳女性) については脳出血と本薬との因果関係を明確に否定するのは困難であると考えられること

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 注入に伴う反応について

申請者は、注入に伴う反応⁵²⁾ について、以下のように説明した。201 試験及び 301 試験では、免疫反応や注入に伴う反応を抑制するため、治験責任医師が臨床所見及び臨床検査結果に基づき被験者の治験薬に対する免疫反応の有無を評価した上で、以降の治験薬投与前に予防的投薬を行うことが可能とされた (「7.2 国際共同第Ⅱ相試験」の項及び「7.3 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)。201 試験 OLE 期では、プラセボ群からの移行例で注入に伴う反応を複数回発現したのは1例のみであったことから、以降の検討は 301 試験の成績を基に行った。

301 試験 Core Study 及び 301 試験 OLE 期における注入に伴う反応の発現状況は表 79 及び表 80 のとおりであった。301 試験 Core Study における注入に伴う反応の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く、その大部分は軽度又は中等度であった。NCI-CTCAE の Grade 3 又は Grade 4 に分類された注入に伴う反応は本薬群で7例に認められ、全例が二次医療機関での集中的な管理を要したものの、1例を除き発現後1～4日の間に回復した。死亡に至った事象は認められなかった。なお、注入に伴う反応の発現と ADA の発現には明確な関連は認められなかった (301 試験 Core Study での ADA 陽性例における発現割合: 30.6% (15/49 例)、ADA 陰性例における発現割合: 28.4% (122/429 例)、301 試験 OLE 期での ADA 陽性例における発現割合: 30.0% (15/50 例)、ADA 陰性例における発現割合: 28.6% (127/444 例))。

表 79 : 301 試験 Core Study における注入に伴う反応⁵²⁾ の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体		予防的投薬なし		予防的投薬あり	
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	プラセボ群 (855 例)	本薬群 (773 例)	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (125 例)
注入に伴う反応	7.4 (66)	26.4 (237)	6.7 (57)	17.7 (137)	21.4 (9)	80.0 (100)
注入に伴う反応の詳細						
Grade 1 ^a	4.6 (41)	8.7 (78)	4.7 (40)	9.3 (72)	2.4 (1)	4.8 (6)
Grade 2 ^a	2.8 (25)	16.6 (149)	2.0 (17)	7.4 (57)	19.0 (8)	73.6 (92)
Grade 3 ^a	0 (0)	0.7 (6)	0 (0)	0.6 (5)	0 (0)	0.8 (1)
Grade 4 ^a	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
Grade 5 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Missing	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)	0.8 (1)
重篤な事象	0 (0)	1.2 (11)	—	—	—	—
投与中止に至った事象	0.1 (1)	1.3 (12)	—	—	—	—

% (例数)

a : NCI-CTCAE Grade

⁵²⁾ MedDRA PT 「注入に伴う反応」、「注入部位反応」

表 80 : 301 試験 OLE 期における注入に伴う反応⁵²⁾の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体 (Core Study+OLE 期)	予防的投薬なし	予防的投薬あり
	本薬群 (1391 例)	本薬群 (1195 例)	本薬群 (196 例)
注入に伴う反応	24.2 (336)	16.0 (191)	74.0 (145)
注入に伴う反応の詳細			
Grade 1 ^a	8.0 (111)	7.9 (94)	8.7 (17)
Grade 2 ^a	15.3 (213)	7.3 (87)	64.3 (126)
Grade 3 ^a	0.5 (7)	0.5 (6)	0.5 (1)
Grade 4 ^a	0.1 (1)	0.1 (1)	0 (0)
Grade 5 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Missing	0.3 (4)	0.3 (3)	0.5 (1)
重篤な事象	1.3 (18)	—	—
投与中止に至った事象	1.3 (18)	—	—

% (例数)

a : NCI-CTCAE Grade

301 試験 Core Study の本薬群で注入に伴う反応を発現した次の本薬投与時における予防薬投与の有無別に注入に伴う反応の再発割合を検討した結果、予防薬投与ありの集団では予防薬投与なしの集団と比較して注入に伴う反応の再発割合が低かった (25.6%及び 42.1%) ことから、注入に伴う反応が認められた患者に対して次回以降の投与に際して予防薬投与を検討するよう添付文書で注意喚起することは有用と考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績を踏まえると、注入に伴う反応はプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高く、入院を要する Grade 3 以上の事象も認められていることから、注入に伴う反応を重大な副作用として注意喚起するとともに、臨床試験における発現状況や発現した場合の対応等について資材等を用いて十分な情報提供を行う必要がある。また、申請者の説明を踏まえると、本薬の投与開始後に注入に伴う反応が認められた患者に対して次回以降の投与に際して抗ヒスタミン薬等の予防薬の投与を検討するよう注意喚起することは妥当と判断する。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 神経系障害 (頭痛等) について

申請者は、神経系に関連した有害事象⁵³⁾について以下のように説明した。301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における神経系に関連した有害事象は表 81 のとおりであり、301 試験 Core Study では、ARIA 以外に頭痛の発現割合が本薬群で高かった。その他の事象の発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度であった。以上の結果を踏まえ、添付文書では ARIA 以外の神経系に関連した有害事象をその他の副作用の項で記載することが適切と考える。なお、ARIA に伴い発現する可能性のある神経系に関連した有害事象については、重大な副作用の項において ARIA に関連する症状として記載し注意喚起する。

⁵³⁾ MedDRA SOC「神経系障害」の有害事象。

表 81 : 201 試験及び 301 試験における神経系に関連した有害事象⁵³⁾ の発現状況
(安全性解析対象集団)

	301 試験 Core Study		OLE 期	
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	201 試験 (180 例)	301 試験 (Core Study+OLE 期) (1391 例)
神経系に関連した有害事象	32.4 (291)	43.5 (391)	46.7 (84)	38.0 (528)
主な事象 ^a				
アミロイド関連画像異常－微小出血および脳表ヘモジデリン沈着	7.7 (69)	14.0 (126)	13.3 (24)	12.8 (178)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.7 (15)	12.6 (113)	7.8 (14)	11.9 (166)
頭痛	8.1 (73)	11.1 (100)	8.9 (16)	9.4 (131)
脳表ヘモジデリン沈着症	2.5 (22)	5.6 (50)	4.4 (8)	4.8 (67)
浮動性めまい	5.1 (46)	5.5 (49)	6.7 (12)	4.7 (65)
失神	1.3 (12)	2.0 (18)	2.2 (4)	1.6 (22)
重篤な事象	1.7 (15)	3.3 (30)	6.1 (11)	2.9 (41)
治験薬の投与中止に至った事象	0.9 (8)	3.2 (29)	0 (0)	2.6 (36)

% (例数)

a : 301 試験 Core Study の本薬群で 2%以上に認められた事象

機構は、神経系に関連した有害事象の一部は ARIA に伴う症状として発現する可能性があり、ARIA の早期発見・対処において重要な情報であることから、神経系に関連した有害事象のうち ARIA に関連する症状は重大な副作用の項において注意喚起するとした申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.4.5 精神障害（自殺行動、自殺念慮を含む）について

申請者は、精神障害に関連した有害事象⁵⁴⁾ について以下のように説明した。301 試験 Core Study、201 試験 OLE 期及び 301 試験 OLE 期における精神障害に関連した有害事象の発現状況は表 82 のとおりであり、その発現割合は 301 試験 Core Study の本薬群とプラセボ群で同程度であった。なお、301 試験 Core Study の本薬群で自殺企図が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。201 試験 Core Study 及び 301 試験 Core Study において C-SSRS がベースライン後に増悪した被験者の割合は本薬群とプラセボ群で同程度であったことから、精神障害に関連した有害事象に関する特別な注意喚起は不要であり、その他の副作用の項で記載し注意喚起することが適切と考える。

⁵⁴⁾ MedDRA SOC「精神障害」の有害事象

表 82 : 201 試験及び 301 試験における精神障害に関連した有害事象⁵⁴⁾ の発現状況
(安全性解析対象集団)

	301 試験 Core Study		OLE 期	
	プラセボ群 (897 例)	本薬群 (898 例)	201 試験 (180 例)	301 試験 (Core Study+OLE 期) (1391 例)
精神障害に関連した有害事象	17.5 (157)	15.8 (142)	26.7 (48)	13.7 (190)
主な事象 ^a				
不安	4.2 (38)	5.0 (45)	7.8 (14)	4.2 (59)
不眠症	2.3 (21)	2.7 (24)	2.2 (4)	2.2 (31)
うつ病	4.2 (38)	2.6 (23)	6.1 (11)	2.3 (32)
重篤な事象	0.7 (6)	0.3 (3)	1.1 (2)	0.4 (5)
治験薬の投与中止に至った事象	0.1 (1)	0.3 (3)	0.6 (1)	0.1 (2)

% (例数)

a : 301 試験 Core Study の本薬群で 2%以上に認められた事象

機構は、以下のように考える。本薬による自殺行動、自殺念慮等の精神障害に関して明確な懸念は示されておらず、現時点では、添付文書において精神障害関連の有害事象は「その他の副作用」に記載して注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。なお、錯乱状態や幻覚といった精神障害に関連した有害事象は 7.R.4.4 項で上述した神経系に関連した有害事象と同様 ARIA に伴う症状として出現する可能性があることから、重要な副作用の項において ARIA に関連する症状として記載し注意喚起する必要がある。

7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明した。201 試験及び 301 試験では、NIA-AA による MCI due to AD 又は軽度 AD-D の中核となる臨床基準を満たし、CDR 総合スコアが 0.5~1、CDR の記憶スコアが 0.5 以上、MMSE スコアが 22~30 であり、Aβ 病理を示唆する所見が確認された早期 AD 患者を対象とした。当該対象患者における本薬の有効性として、臨床症状の悪化に対する抑制効果、及び脳内 Aβ 蓄積に対する減少効果とタウ病理及び神経変性過程に対する効果が認められ、いずれの効果も本薬の投与終了後も持続することが示唆された。この有効性は、AD の病態生理そのものを修飾し、抑制する本薬の作用機序によって得られたと考えられることから、本剤の効能・効果については「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の病態進行の抑制」とすることが適切であるとする。

機構は、301 試験 Core Study では被験者の Aβ 病理をスクリーニング時又は過去のアミロイド PET 検査若しくはスクリーニング時の CSF 検査で確認していることから、いずれの検査手法でも本薬の投与対象を適切に選択することが可能であるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。301 試験 Core Study の投与後 18 カ月における CDR-SB のベースラインからの変化量について、組入れ時に Aβ 病理を評価した検査法毎の主要評価項目の結果を表 83 に示す。アミロイド PET 検査で評価し組み入れた被験者集団では、プラセボ群と比較して本薬群で CDR-SB の悪化抑制が認められた一方、CSF 検査で評価し組み入れた被験者集団では、プラセボ群と比較して本薬群の CDR-SB の悪化抑制は示されなかった。CSF 検査で評価し組み入れた被験者集団は、プラセボ群の投与後 18 カ月における CDR-SB のベースラインからの変化量（調整平均値）が小さかったことに加えて、症例数が少なかったことから、本薬群との有効性の差を検出しにくい状況につながった可能性がある。

表 83：301 試験 Core Study における Aβ 病理を評価した検査法別の
CDR-SB のベースラインからの変化量 (FAS+)

	アミロイド PET 検査 ⁵⁵⁾		過去のアミロイド PET 検査 ⁵⁶⁾		CSF 検査 ⁵⁷⁾	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン (平均値±標準偏差)	566 例 3.24±1.377	568 例 3.23±1.331	47 例 3.04±1.155	45 例 2.82±1.149	119 例 3.03±1.298	126 例 2.88±1.395
投与後 18 カ月のベースライン からの変化量 (MMRM) (調整平均値±標準誤差)	494 例 1.580±0.093	470 例 1.113±0.094	40 例 2.088±0.406	41 例 1.456±0.405	106 例 1.086±0.200	107 例 1.324±0.196
調整平均値の群間差	—	−0.467	—	−0.631	—	0.239

CSF 検査は脳内アミロイドの剖検病理やアミロイド PET 検査と高い相関を示すこと (Ann Neurol 2009; 65: 403-13、認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針 厚生労働省科学研究費 研究班; 2021)、301 試験でのスクリーニング時の CSF 検査の指標として用いた CSF 中 t-tau/Aβ (1-42) 比はアミロイド PET の視覚読影との一致率が高い (91.1%) こと (Alzheimers Dement 2023; Online ahead of print) が報告されている。なお、301 試験について、スクリーニング時に CSF 検査とアミロイド PET 検査の両方が行われた被験者での視覚読影結果の一致率は 83%であったが、CSF 検査又はアミロイド PET 検査のいずれか一方でアミロイド陰性であっても治験への参加を希望し、他方の検査を受け陽性と判定された被験者がいたことから、観察された一致率は Aβ 病理に関する事前検査結果がない症例を対象とした場合の一致率より若干低い値になったと考える。これらの検査の関係を踏まえると、CSF 検査で評価し組み入れた被験者集団の大部分はアミロイド PET 検査未実施であったが、これらの被験者の大部分はアミロイド PET 検査でも陽性であった可能性が高いと考える。実際、CSF 検査で評価し組み入れた被験者集団の被験者背景は全体集団と概ね同様であり、また、CSF 検査で評価し組み入れた被験者集団のプラセボ群の投与後 18 カ月時点における CDR-SB のベースラインからの変化量の分布がアミロイド PET 検査で評価し組み入れた被験者集団の分布範囲に内包されていたことから、CSF 検査においてもアミロイド PET 検査陽性と同様の被験者が組み入れられたと考える。なお、アミロイド PET 検査は現時点で実施可能な施設が限られていること、CSF 検査は CSF 採取のために実施される腰椎穿刺が禁忌の患者が存在すること等を踏まえると、いずれか一方の検査のみで Aβ 病理の確認の機会をすべて充足することは困難と考える。

以上より、実臨床においては、アミロイド PET 検査、CSF 検査又はこれらの検査と同等の精度を有する検査のいずれかで Aβ 病理が確認できた患者を本薬の投与対象とすることが妥当と考える。添付文書の効能・効果に関連する注意では、上記の対象患者選定において必要な検査に加え、本薬に期待される有効性、臨床試験の選択基準、臨床試験成績等を踏まえて本薬の適切な投与対象を選択する旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験で投与対象とされ、かつ有効性が明確であるのは AD のうち「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症」であることから、申請者の示した投与対象は妥当である。本薬投与によって期待される有効性について、臨床試験において本薬による症状の

⁵⁵⁾ 過去のアミロイド PET 検査又は CSF 検査の結果が陽性であった症例は除く。

⁵⁶⁾ スクリーニング時のアミロイド PET 検査又は CSF 検査の結果が陽性であった症例は除く。

⁵⁷⁾ スクリーニング時又は過去のアミロイド PET 検査の結果が陽性であった症例は除く。

進行抑制と、A β 病理に関連する各バイオマーカーに対する有効性が示されたものの、有効性が検証されたのは臨床症状に関連する主要評価項目であったこと、臨床症状の進行抑制と各バイオマーカーの変化との関係が明確になったとは言い難いことから（「7.R.3.3 バイオマーカーについて」の項参照）、提出された臨床試験成績から本薬の疾患修飾効果が検証されたとは判断できない。したがって、効能・効果は「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度のアルツハイマー型認知症の進行抑制」とすることが妥当と判断する。

A β 病理を確認する検査法について、301 試験 Core Study において CSF 検査陽性で組み入れた被験者集団の有効性がアミロイド PET 陽性で組み入れた被験者集団と異なっていた原因は、申請者の説明から明らかになっていない。しかしながら、CSF 検査と PET 検査の相関等に関する申請者の説明を踏まえると、CSF 検査においてもアミロイド PET 検査と同様の患者が選択できると考えられることから、アミロイド PET 及び CSF 検査のいずれか、又はこれらの検査と同等の精度を有する検査で A β 病理に関する所見を確認するとして申請者の対応は妥当と判断する。

本剤の臨床使用にあたっては、本剤の投与対象となる集団を明確にする必要があり、少なくとも以下の点に関する注意喚起を「効能・効果に関連する注意」等で行い、本剤に期待される有効性を正しく情報提供するとともに、適切な患者を選択できるようにする必要がある。

- 本剤は、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度のアルツハイマー型認知症の進行を完全に停止、又は治癒させるものではないこと
- 301 試験 Core Study で用いられた診断基準、臨床症状スコアの範囲、除外基準等を理解した上で投与の可否を判断すること。
- 301 試験 Core Study で用いられたアミロイド PET 又は CSF バイオマーカーによる検査と同等以上の精度が確認された検査手法により A β 病理を確認すること。
- 無症候で A β 病理のみが確認できた者及び中等度以降の AD-D 患者に本薬の投与を開始した場合の有効性及び安全性は不明であることから、これらの患者に対して本剤の投与を開始しないこと。

以上の判断及び効能・効果及び関連する注意喚起の内容は、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 推奨用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。201 試験 Core Study では、本薬 2.5 mg/kg 隔週投与群、5 mg/kg 月 1 回投与群、5 mg/kg 隔週投与群、10 mg/kg 月 1 回投与群、10 mg/kg 隔週投与群の中で、臨床評価指標の悪化の程度がプラセボ群と比較して最も小さかったのは 10 mg/kg 隔週投与群であった。なお、201 試験 Core Study の実施中に、Data and Safety Monitoring Board 及び EMA からの要請に基づき、ApoE ϵ 4 キャリアへの 10 mg/kg 隔週投与群に対する割付けを中止したが（「7.2 国際共同第 II 相試験」の項参照）、この判断は 201 試験 Core Study の試験初期の限定的な安全性情報と本薬以外の抗 A β 抗体の安全性情報に基づくものであったこと、201 試験 Core Study の結果、ApoE ϵ 4 キャリアへの 10 mg/kg 隔週投与群で臨床許容できないリスクは認められなかったことから、適切なモニタリングを実施すれば、本薬について、ApoE ϵ 4 キャリアの患者も含めて低用量からの漸増は必要ないと考え、301 試験における本薬の用量として 10 mg/kg 隔週投与を設定した。301 試験 Core Study では、主要評価項目である CDR-SB に加え、副次評価項目や関連するバイオマーカーの変化を含めて、本薬の有効性が確認

された（「7.R.3 有効性について」の項参照）。また、臨床試験で認められた 10 mg/kg 隔週投与のリスクは許容可能と考えた（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

以上より、本薬の申請用法・用量は、301 試験 Core Study と同じ用法・用量とすることが妥当であり、「通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。」とした。

機構は、301 試験で認められた有効性及び安全性を踏まえると、ARIA を含む想定されるリスクに対して 301 試験と同等の安全対策が採られるよう注意喚起することで、ApoE ε4 の保因状況にかかわらず 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与とすることは可能であり、申請用法・用量は妥当と考える。

7.R.6.2 投与の継続・中止の判断について

機構は、本薬の投与中に AD-D の重症度が中等度以降に進行した患者に対して、本薬の投与を継続することにより症状の進行抑制が期待できるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。301 試験 Core Study の試験期間中に中等度 AD-D 以降に進行⁵⁸⁾した「進行集団」と、進行しなかった「非進行集団」の人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性を表 84 に、中等度 AD-D 以降への進行時点からの CDR-SB の変化量を表 85 に示す。本薬群の進行集団では、ベースライン時における CDR スコアが 1 の被験者の割合（67.6%）、AD の臨床診断が軽度 AD-D の被験者の割合（73.5%）、AD の症状改善薬を使用していた被験者の割合（67.6%）、AD 発症からの年数（5.16 年）及び CDR-SB の平均値（4.87）が、本薬群の非進行集団（それぞれ 17.2%、37.1%、51.4%、4.09 年及び 3.10）と比較して高く、本薬の投与前の時点で比較的疾患が進行している傾向が認められた。なお、表 85 の進行集団における進行時点からの CDR-SB の変化量の結果によると、プラセボ群の進行集団と比較して本薬群の進行集団でより臨床症状が悪化する傾向は示唆されていないが、評価例数が少ないこと及び投与後のアウトカムに基づくサブグループ解析はバイアスを生じ得ることから、当該結果から本薬の有効性を評価することは困難である。

⁵⁸⁾ 探索的評価項目である CDR スコアの悪化までの期間を算出した際の定義に合わせ、連続した 2 回の Visit で CDR スコアが 2 以上に悪化した場合を中等度 AD-D への進行と提示した。また、連続した 2 回の Visit で CDR スコアが 3 に悪化した場合を高度 AD-D への進行と定義した。

表 84 : 301 試験 Core Study における「進行集団」及び「非進行集団」の
人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性 (FAS+)

	進行集団		非進行集団	
	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (34 例)	プラセボ群 (820 例)	本薬群 (825 例)
年齢 ^a	71.6±7.75	71.0±7.93	70.9±7.80	71.5±7.87
65 歳未満 ^b	21.8 (12)	23.5 (8)	20.2 (166)	19.2 (158)
65 歳以上 75 歳未満 ^b	36.4 (20)	41.2 (14)	44.0 (361)	42.9 (354)
75 歳以上 ^b	41.8 (23)	35.3 (12)	35.7 (293)	37.9 (313)
ApoE ε4 保因状況				
ホモ接合型 ^b	12.7 (7)	23.5 (8)	15.2 (125)	15.5 (128)
ヘテロ接合型 ^b	52.7 (29)	47.1 (16)	53.5 (439)	53.3 (440)
ノンキャリア ^b	34.5 (19)	29.4 (10)	31.2 (256)	31.2 (257)
AD の症状改善薬の併用あり ^b	74.5 (41)	67.6 (23)	52.1 (427)	51.4 (424)
AD の臨床診断				
MCI due to AD ^b	23.6 (13)	26.5 (9)	64.8 (531)	62.9 (519)
軽度 AD-D ^b	76.4 (42)	73.5 (25)	35.2 (289)	37.1 (306)
AD 発症からの年数 ^a	3.90±1.995	5.16±2.523	4.17±2.560	4.09±2.331
Global CDR スコア				
0 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0.5 ^b	36.4 (20)	32.4 (11)	83.7 (686)	82.8 (683)
1 ^b	63.6 (35)	67.6 (23)	16.3 (134)	17.2 (142)

a : 平均値±標準偏差

b : % (例数)

表 85 : 301 試験 Core Study の「進行集団」における CDR-SB の
中等度 AD-D 以降への進行時点からの経時的変化量 (FAS+)

	進行集団	
	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (34 例)
中等度 AD-D 以降への進行時点	55 例 10.25±1.404	34 例 9.96±1.208
進行時点から 3 カ月後の変化量	55 例 1.17±1.476	34 例 0.40±1.205
進行時点から 6 カ月後の変化量	26 例 1.29±2.001	22 例 1.32±1.803
進行時点から 12 カ月後の変化量	4 例 4.50±1.000	4 例 1.00±3.559

平均値±標準偏差

また、301 試験 Core Study の進行集団及び非進行集団における CDR-SB のベースラインからの変化量は表 86 のとおりであり、本薬群の CDR-SB のベースラインからの変化量は、非進行集団と比較して進行集団で大きく、その差は経時的に増加した。本薬群の進行集団 34 例について、中等度 AD-D 以降への進行が確認された時期の内訳は、投与後 3 カ月 3 例、6 カ月 2 例、9 カ月 10 例、12 カ月 10 例、15 カ月 9 例であり、進行例は投与後 9 カ月からやや増加し、以降断続的に認められた。

表 86 : 301 試験 Core Study の「進行集団」及び「非進行集団」における
CDR-SB のベースラインからの変化量 (FAS+)

	進行集団		非進行集団	
	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (34 例)	プラセボ群 (820 例)	本薬群 (825 例)
ベースライン	55 例 4.88±1.371	34 例 4.87±1.089	820 例 3.11±1.266	825 例 3.10±1.303
投与後 3 カ月のベースライン からの変化量	51 例 1.14±1.659	33 例 1.59±1.783	798 例 0.30±1.065	791 例 0.22±0.959
投与後 6 カ月のベースライン からの変化量	52 例 2.38±2.076	32 例 2.50±1.356	776 例 0.48±1.174	766 例 0.33±1.135
投与後 12 カ月のベースライ ンからの変化量	50 例 4.54±2.464	32 例 4.78±1.513	729 例 0.85±1.396	733 例 0.56±1.322
投与後 18 カ月のベースライ ンからの変化量	46 例 6.82±2.912	30 例 6.42±2.613	711 例 1.17±1.721	684 例 0.89±1.645

平均値±標準偏差

以上を踏まえると、本薬投与開始後は定期的（例えば、初回は 1 年後までを目安、以降は 6 カ月程度毎を目安）に有効性評価を実施し、臨床症状の経過等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合や AD-D の重症度が中等度以降に進行した場合に本剤の投与の中止要否を検討するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、アミロイド PET により確認された脳内アミロイドの蓄積状況に基づき、本薬の投与継続・中止の判断を行うことの可否について説明を求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、アミロイド PET による脳内アミロイド蓄積の評価結果に基づき本薬の投与継続・中止を判断することは困難と考えると説明した。

- 201 試験 Core Study 及び 301 試験 Core Study のいずれにおいても、被験者レベルでは、本薬投与によりアミロイド蓄積量が減少した被験者におけるアミロイド PET SUVr 又はセンチロイドスケールの変化量から CDR-SB 等の有効性評価指標の変化量を予測し得るほどの強い相関は示されなかったこと（「7.R.3.3 バイオマーカーについて」の項参照）。
- 301 試験 Core Study の本薬群におけるアミロイド PET センチロイドスケールの変化量は、いずれの評価時点においても中等度 AD-D 以降への進行集団と非進行集団で同程度であったこと。
- 301 試験 Core Study において、本薬投与後に視覚読影によるアミロイド陰性化が認められなかった集団でもプラセボ群と比較して CDR-SB の悪化抑制が示唆されたこと（「7.R.3.3 バイオマーカーについて」の項参照）。

機構は、以下のように考える。本剤は 2 週間に 1 回の投与が継続的に必要となること、及び本剤投与中は定期的な MRI 等の安全性モニタリングが必要になることといった患者負担を考慮すると、本剤の投与中は定期的に継続可否を検討し、漫然と本剤の投与が継続されないよう注意喚起する必要がある。本薬の作用機序を踏まえると本薬の有効性は脳内 Aβ の低下効果を介して得られると推定されるものの、申請者の説明を踏まえると、個々の患者における脳内 Aβ 量の変動の確認によって本剤の有効性の有無を予測し、投与継続・中止の判断を行うことは困難と判断する。一方、臨床症状の悪化が進行し、中等度 AD-D 以降に進行した場合は、本剤を投与継続したときの有効性が明らかではないことから、本剤の投与中止を検討すべきと考える。臨床症状の評価に基づく投与継続可否判断を行う時期及び間隔として、

臨床試験において進行の早い症例では6カ月以内での悪化も認められたこと、重症度が進行した症例は本剤の投与9カ月後から増加し、以降も断続的に認められたこと等を踏まえると、本剤投与中は6カ月毎に臨床症状を評価することが適切と考える。

以上より、本剤の用法・用量に関連する注意において以下の注意喚起を行うことが妥当と判断するが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

- 本剤投与中は6カ月毎を目安に認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による臨床症状の評価を行い、臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合は本剤の投与を中止すること。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の使用実態下におけるARIA及び注入に伴う反応の発現状況等の検討を目的として、観察期間を32週間とした目標症例数600例の特定使用成績調査を実施する。301試験において発現したARIAのうち、最も発現割合が低かった事象である脳出血の発現割合は0.6%であることから、600例を収集することで各安全性項目に関する検討が可能と考える。本調査ではARIA発現に影響を与える可能性のあるApoE ε4保因状況、抗血栓薬の併用状況についての詳細な情報、投与開始前の頭部MRI画像検査結果、及びその他AD患者の病態把握に重要な患者背景項目に係る情報を取得予定である。これらの情報を組み合わせることで、本調査で一定数のARIAが発現した際にはARIAの発現に影響を及ぼし得る因子の検討が可能となると考える。

なお、継続中の301試験OLE期の成績について、今後、投与継続中の全例が投与後6カ月を経過した時点で有効性評価項目を含むデータの解析を実施する計画である(データベース固定:2023年6月予定、解析結果入手:2023年12月までを予定)。

機構は、以下のように考える。臨床試験ではARIAや注入に伴う反応による重篤な有害事象が認められている点から、使用実態下における本剤投与継続に影響を与える背景因子を検討する目的で、製造販売後調査を実施し、ARIAに関連する事象や注入に伴う反応に関連する事象の発現状況等について情報収集するとともに、それぞれのリスク因子を検討することが適切と判断する。以上の内容を踏まえて、本調査の目的と予定症例数について再検討する必要がある。なお、本剤の長期投与時の安全性及び有効性については、継続中の301試験OLE期の成績も含めて評価することが適切と判断する。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日付、薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号)に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MCI due to AD 及び軽度 AD-D の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は可溶性 AβPF を標的とするモノクローナル抗体であり、MCI due to AD 及び軽度 AD-D における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考ええる。また機構は、有効性、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年8月10日

申請品目

〔販 売 名〕	レケンビ点滴静注 200 mg、同点滴静注 500 mg
〔一 般 名〕	レカネマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	令和5年1月16日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

以下の項においては、特に断りのない限り、「MCI due to AD 及び軽度 AD-D」を別記に示すとおり「早期 AD」と略語記載する。

1.1 有効性について

専門協議において、301 試験 Core Study の結果から、本薬について疾患修飾効果が検証されたとは言うことは困難であるものの、臨床的意義のある有効性が示されたとした機構の判断は、専門委員に支持された上で、以下の意見が出された。

- 301 試験 Core Study において探索的な評価の位置付けで実施された CDR-SB に関する線形混合モデル解析の結果、本薬群では、プラセボ群と比較して臨床症状の進行速度の低下傾向が認められており、また生存時間解析の結果、本薬群ではプラセボ群と比較して CDR スコアの次段階以降への増悪が抑制されている（「7.R.3.1 臨床試験で認められた結果の意義について」の項参照）。既承認の AD 症状改善薬で、臨床症状の進行速度を抑制する薬剤はないことを踏まえると、本薬を早期 AD 患者に対する新たな治療法として臨床現場に提供する意義はあると考える。
- 患者及びその家族が本薬の有効性に過度な期待を持たないように、本薬に期待される有効性について適切に情報提供することは重要である。
- 本薬の有効性の指標となるようなバイオマーカーが特定されたとは言えず、今後もさらなる検討が望まれる。

1.2 安全性について

① 安全性上の懸念から臨床試験の対象とされなかった患者に対する投与について

201 試験 Core Study 及び 301 試験 Core Study の対象とされなかった患者に対する本薬の投与に係る以下の機構の判断は、専門委員に支持された。

- 本薬投与前の時点で血管原性脳浮腫、5個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は1cmを超える脳出血が確認された患者は禁忌とすることが適切である。
- 下記の点を踏まえ、1年以内の一過性脳虚血発作、脳卒中又は痙攣の既往のある患者については、有害事象の観察や管理、休薬等の適切な対応がなされることを前提として、本薬の投与対象とすることは許容可能である。また、当該患者に対する投与経験がないことについては、添付文書において注意喚起することが適切である。
 - 301試験及び201試験OLE期における一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往の有無別のARIA-Hを含む中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾の発現状況は表87及び表88のとおりであり、一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往のある患者でARIA-Hの発現割合が高い傾向が認められるが、脳出血等の出血事象は認められないこと
 - 301試験及び201試験OLE期における痙攣の既往の有無別の痙攣⁵⁹⁾の発現状況は表89及び表90のとおりであり、痙攣の既往のある患者で痙攣の発現割合が高くなる傾向は認められないこと

表 87：301試験 Core Study における一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往の有無別の
中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾の発現状況（安全性解析集団）

	一過性脳虚血発作／脳卒中の既往あり		一過性脳虚血発作／脳卒中の既往なし	
	プラセボ群 (23例)	本薬群 (20例)	プラセボ群 (874例)	本薬群 (878例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	13.0 (3)	30.0 (6)	9.6 (84)	17.5 (154)
アミロイド関連画像異常－微小出血 およびヘモジデリン沈着	13.0 (3)	30.0 (6)	7.6 (66)	13.7 (120)
脳表ヘモジデリン沈着症	0 (0)	10.0 (2)	2.5 (22)	5.5 (48)
脳出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.2 (2)
脳幹出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬膜下血腫	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)	0.8 (7)
硬膜下出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)

% (例数)

⁵⁹⁾ MedDRA 標準検索式 (SMQ) (狭域) の痙攣

表 88 : 201 試験 OLE 期、301 試験 OLE 期における一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往の有無別の中枢神経系の出血関連事象⁵¹⁾の発現状況 (安全性解析集団)

	201 試験 OLE 期		301 試験 OLE 期 ^a			
	一過性脳虚血発作／脳卒中の既往あり	一過性脳虚血発作／脳卒中の既往なし	一過性脳虚血発作／脳卒中の既往あり		一過性脳虚血発作／脳卒中の既往なし	
	本薬群 ^b (5 例)	本薬群 ^b (175 例)	プラセボ群 ^c (19 例)	本薬群 ^c (14 例)	プラセボ群 ^c (695 例)	本薬群 ^c (657 例)
全ての中枢神経系の出血関連事象	40.0 (2)	17.1 (30)	21.1 (4)	28.6 (4)	15.7 (109)	9.7 (64)
アミロイド関連画像異常 ー微小出血およびヘモジ デリン沈着	40.0 (2)	12.6 (22)	21.1 (4)	28.6 (4)	13.7 (95)	8.5 (56)
脳表ヘモジデリン沈着症	20.0 (1)	4.0 (7)	5.3 (1)	0 (0)	5.6 (39)	1.1 (7)
脳出血	0 (0)	0.6 (1)	10.5 (2)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
頭蓋内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視床出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳幹出血	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
硬膜下血腫	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (2)	0.2 (1)
硬膜下出血	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : 2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

b : Core Study のプラセボ群からの移行例に限られることから、Core Study での投与群を分けずに解析した。

c : Core Study 投与群

表 89 : 301 試験 Core Study における痙攣の既往の有無別の痙攣⁵⁹⁾の発現状況 (安全性解析対象集団)

	痙攣の既往あり		痙攣の既往なし	
	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (7 例)	プラセボ群 (894 例)	本薬群 (891 例)
全ての痙攣	0 (0)	14.3 (1)	0.4 (4)	0.4 (4)
後天性てんかん性失語症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
てんかん	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
認知障害発作	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
全身性强直性間代性発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
部分発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
二次性全般化を伴う部分発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
小発作てんかん	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痙攣発作	0 (0)	14.3 (1)	0.2 (2)	0.1 (1)

% (例数)

表 90 : 201 試験 OLE 期、301 試験 OLE 期における痙攣の既往の有無別の痙攣⁵⁹⁾の発現状況
(安全性解析対象集団)

	201 試験 OLE 期		301 試験 OLE 期 ^a			
	痙攣の既往あり	痙攣の既往なし	痙攣の既往あり		痙攣の既往なし	
	本薬群 ^b (4 例)	本薬群 ^b (176 例)	プラセボ群 ^c (3 例)	本薬群 ^c (6 例)	プラセボ群 ^c (711 例)	本薬群 ^c (665 例)
全ての痙攣	0 (0)	2.3 (4)	33.3 (1)	0 (0)	1.0 (7)	1.1 (7)
後天性てんかん性失語症	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
てんかん	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (3)
認知障害発作	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
全身性强直性間代性発作	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
部分発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
二次性全般化を伴う部分発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
小発作てんかん	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
痙攣発作	0 (0)	0.6 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0.7 (5)	0.3 (2)

% (例数)

a : 2022 年 12 月 1 日にカットオフしたデータを用いた。

b : Core Study のプラセボ群からの移行例に限られることから、Core Study での投与群を分けずに解析した。

c : Core Study 投与群

② 本薬と抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬及び血栓溶解薬）との併用について

専門委員より以下の意見が出された上で、本薬と抗血栓薬との併用は併用注意とすることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

- 本薬の対象患者の年齢や合併症を考慮すると、抗血栓薬を併用禁忌とすることは現実的ではない。臨床試験成績を踏まえると、併用注意として注意喚起した上で、慎重に使用することが妥当である。
- 本薬投与とは別の医療施設で抗血栓薬投与が行われるような場合も含め、本薬を使用する患者に関わる医療従事者全員に本薬投与中の患者であることを確実に伝えることは重要であり、患者カードの携帯が妥当な方策である。

③ ApoE ε4 キャリアの患者における安全性について

専門委員より、以下の意見が出された上で、APOE4 ホモ接合型の患者であっても ARIA のリスク管理を厳格に行うことで本薬の投与は可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

- ApoE ε4 のアレル数の増加に伴い ARIA の発現割合及び画像上の重症度が高い傾向が認められることから、本薬の投与前に APOE4 遺伝子型の検査の実施を検討することが望ましい。
- 本薬のリスクについて情報提供することは必要であるが、現時点で一律に APOE4 遺伝子型の検査を求める必要はない。

上記の議論を踏まえ、機構は、以下のとおり判断した。

- 本薬投与開始後の MRI 検査の頻度については、301 試験における ARIA の発現状況を精査した結果、下記の点が確認されたことを踏まえ、本薬投与開始後 3 カ月及び 6 カ月（審査報告 (1) の 7.R.4.1③ 項参照）に加え、投与開始後 2 カ月にも MRI 検査を実施することが適切である。
 - 301 試験 Core Study において本薬投与開始後 9 週までに画像上重度の ARIA-E を発現した症例 4 例はいずれも APOE4 ホモ接合型の患者であったこと