

- 上記 4 例のうち 2 例は、本薬の 5 回目投与前の MRI 検査時点で ARIA を示唆する症状が認められたが、他の 2 例は 5 回目投与前の MRI 検査では画像上中等度かつ無症候性で、本薬の投与中断後に画像上重度に悪化したこと
- 画像上中等度かつ無症候性の ARIA が発現した患者に本薬を投与継続したときの安全性は確立していないこと
- ApoE ε4 の保因状況別の ARIA の発現状況について、本剤の製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報に基づき本剤の適正使用に必要な措置を検討する必要がある。
- 添付文書等で下記の点を注意喚起し、ApoE ε4 保因状況別の ARIA の発現状況も情報提供することが適切である。

[警告]

- 本剤の投与開始に先立ち、本剤投与による ARIA の発現割合、ARIA のリスク及びリスク管理のために必要な検査、ARIA 発現時の対処法について、患者及び家族・介護者に十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与すること。また、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡すること。

[重要な基本的注意]

- ApoE ε4 ホモ接合型キャリアで ApoE ε4 ヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアよりも ARIA の発現割合及び画像上の重症度、症候性 ARIA の発現割合が高かったが、ApoE ε4 保因状況にかかわらず、規定の MRI 検査を含む ARIA 管理を実施すること。なお、AD 患者における ApoE ε4 ホモ接合型キャリアの割合は約 15% である。

APOE4 遺伝子型別の ARIA 発現状況

	ノンキャリア		ヘテロ接合型キャリア		ホモ接合型キャリア	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
ARIA-E	0.3	5.4	1.9	10.9	3.8	32.6
ARIA-H	4.2	11.9	8.6	14.0	21.1	39.0

臨床試験での有害事象発現率 (%)

④ 301 試験 OLE 期の死亡例について

審査報告（1）の作成後に、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について、申請者より、表 91 のとおり追加で報告された。当該死亡例について、申請者は、本薬と ARIA-E 及び ARIA-H との関連性は否定できないものの、剖検結果より死因はアテローム動脈硬化性及び高血圧性心疾患であると報告されていることから、本薬と死亡との関連はないと説明した。

表 91：301 試験 OLE 期のデータカットオフ日以降に死亡した被験者で

審査報告（1）の表 78 に含まれない被験者の詳細（安全性解析対象集団）

MCI / AD	年齢 (歳)	性別	人種	ApoE ε4 保因状況	Core Study 投与群	診断名	発現日 (日目)	併用が確認さ れた抗血栓薬	臨床的 重症度	出血 部位
MCI	77	女性	白人	ホモ	プラセボ群	ARIA-E/ ARIA-H (脳微 小出血)	38	ヘパリン	重度	—

a : OLE 期開始後

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 3 例（審査報告（1）の表 78 及び審査報告（2）の表 91）について、専門委員より以下の意見が出され、機構は、301 試験 OLE 期の本薬投与中に脳出血又は重度の ARIA を発現し、その後死亡に至った症例が認められていることを添付文書等で情報提供することが適切と判断した。

- 申請者は治験薬との因果関係を否定しているが、血栓溶解薬投与後に死亡した表 78 の症例（63 歳女性）では、AD 神経病理学的変化に加えて、血管の炎症反応が確認されている。本薬が脳血管炎症を引き起こし、血管が脆弱となった結果、血栓溶解薬投与により脳出血が引き起こされた可能性が考えられる。
- 表 91 の症例においては、多数の脳微小出血を認め、AD 病理に加え、著明な血管周囲の炎症所見が認められている。これらの異常所見は本薬との関連が考えられる。
- 提示された情報からは、表 78 及び表 91 いずれの症例も本薬との関連を完全に否定することはできない。
- 脳出血及び重度の ARIA を伴う死亡例については、十分な情報提供が必要であり、添付文書でも注意喚起することが妥当である。

## ⑤ 高血圧症を合併する患者の脳出血の発現リスクについて

高血圧症を合併する患者での脳出血の発現リスクについて再度評価した結果、機構は、以下の点を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤投与前に高血圧の有無を確認し、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は適切な血圧管理を行うよう注意喚起することが適切と判断した。

- 脳出血、硬膜下血腫等の重大な症候性出血イベントについて、発現例数は限られるものの、高血圧症ありの集団で、高血圧症なしの集団と比較して発現割合が高い傾向が示唆されたこと（審査報告（1）の表 74 及び表 75）。

## ⑥ 注入に伴う反応（Infusion reaction）について

注入に伴う反応（Infusion reaction）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とした機構の判断、及び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した機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

### 1.3 本薬の投与対象及び効能・効果について

本薬の臨床使用にあたって、添付文書の効能・効果に関する注意等において、301 試験 Core Study の対象患者、本薬に期待される有効性等について情報提供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。

また、効能・効果について、専門委員より以下の意見が出された。

- 本薬の投与対象は、AD の病理所見が確認された、MCI 患者又は軽度認知症の患者であることから、効能・効果における認知症に係る記載は、「軽度のアルツハイマー型認知症」と記載するよりも、「アルツハイマー病による軽度の認知症」とすることが適切である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬の効能・効果を以下のとおり整備して設定することが適切と判断した。

#### [効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

#### 1.4 用法・用量について

本薬の用法・用量を申請どおり「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。」と設定した上で、本薬投与中は 6 カ月毎を目安に臨床症状を評価し、臨床症状の評価に基づく投与継続可否判断を行うことが適切とした機関の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が出された。

- 中等度 AD-D 以降に進行した場合には、本剤の投与中止を検討すべきとしているが、早期 AD 患者の病態は多様であり、また本薬は疾患の進行を完全に停止させるものではないことから、投与継続の可否は、個々の患者における疾患の状態や進行速度等を考慮して判断すべきである。例えば、認知症の重症度が中等度に近い軽度 AD-D 患者については、本剤の投与開始後早期に臨床症状が中等度 AD-D に進行する可能性があるが、進行後直ちに投与を中止するのではなく、本薬投与開始後の患者の臨床症状の経過等を確認しながら、医師が投与継続の可否を慎重に判断することが適切である。
- 投与継続可否の判断基準については、本薬の実臨床での投与経験やバイオマーカーに関する新たな知見の蓄積を経て、今後検討すべき課題であると考える。
- 本薬投与中に認知症の重症度が中等度以降に進行した患者に本薬投与を継続した場合の有効性に係るデータが限定的であることについては、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において以下の注意喚起を行うことが適切と判断した。

- 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。なお、本剤投与中に認知症の重症度が中等度以降に進行した患者に投与を継続したときの有効性は確立していない。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見、及び審査報告（2）の 1.2③項での議論を踏まえ、製造販売後調査は、本薬の一定の安全性が確認できるまでは、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施することが適切であると判断した。

以上より、機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 92 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 93 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 94 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 92：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ARIA-E ・ ARIA-H（脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳内出血） ・ Infusion reaction	該当なし	・ 抗凝固薬併用患者での使用 ・ 長期投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 93：医薬品リスク管理計画（案）における  
追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（長期使用） ・ 製造販売後臨床試験*	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 適正使用の確認 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

a : 本剤の承認取得後に 301 試験 OLE（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 94：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤を初めて投与される早期 AD 患者
観察期間	標準観察期間 79 週間。本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 3 年間の追跡調査
予定症例数	予定登録期間（18～36 カ月*）完了までに登録される症例数
主な調査項目	ARIA-E、ARIA-H（脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血）、患者背景（性別、年齢、既往歴・併存症、疾患ステージ、ApoE e4 保因状況等）、抗血栓薬の併用状況、早期 AD に関する臨床症状評価、Aβ 病理の確認方法

a : 調査への患者の登録状況等を踏まえ、必要に応じて見直しを行う。

## 2. 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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.1.5、CTD 5.3.5.1.9）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

CTD 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5

### 治験実施医療機関

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

### **3. 総合評価**

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

#### [効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

#### [用法・用量]

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として10mg/kgを、2週間に1回、約1時間かけて点滴静注する。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A $\beta$	Amyloid $\beta$	アミロイド $\beta$
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks	—
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score	—
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment	—
ADCP	Antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞食食
ADCS	Alzheimer's Disease Cooperative Study	—
AD-D	Alzheimer's disease dementia	アルツハイマー病による認知症
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	—
APP	Amyloid precursor protein	アミロイド前駆体タンパク質
ApoE $\epsilon$ 4	Apolipoprotein E $\epsilon$ 4	アポリポタンパク E $\epsilon$ 4
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	Amyloid related imaging abnormalities-edema/effusion	アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	Amyloid related imaging abnormalities-hemorrhage or superficial siderosis	アミロイド関連画像異常-出血又はヘモジデリン沈着症
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-x</sub>	AUC from time zero to fixed time-point x	投与後から時点 x までの AUC
AUC <sub>0-inf</sub>	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	—	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BLAST	Basic local alignment search tool	—
BLI	Biolayer interferometry	バイオレイヤー干渉
C <sub>0.083h</sub>	Concentration at 5 minutes after the dose	投与 5 分後における濃度
C <sub>3.083h</sub>	Concentration at 3 hours and 5 minutes after the dose	投与 3 時間 5 分後における濃度
CDR	Clinical Dementia Rating	—
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes	—
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum observed concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症

CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
$C_{ss, ave}$	Average steady-state concentration	定常状態における平均濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ED <sub>90</sub>	The dose regimen with at least 90% of the maximum effective dose treatment effect	治療効果が最大となる用量での治療効果の 90% 以上となる用法用量
EEPCB	Extend End of production cell bank	生産培養後細胞
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fab	Antigen-binding fragment	抗原結合フラグメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ受容体
FcR	Fc receptor	Fc受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GDS	Geriatric depression scale	老年期うつ病評価尺度
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
H/D	Hydrogen/deuterium	水素/重水素
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLT	High level terms	高位用語
IC <sub>50</sub>	Concentration causing a 50% reduction	50%阻害濃度
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」(平成 12 年 2 月 22 日付け 医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイドライン	—	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け 医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「『生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成 12 年 7 月 14 日付け 医薬審第 873 号)
[REDACTED] C	[REDACTED] chromatography	[REDACTED]クロマトグラフィー
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン 2
IP	Immunopurification	免疫精製
k <sub>a</sub>	Association rate constant	会合速度定数
k <sub>d</sub>	Dissociation rate constant	解離速度定数
K <sub>D</sub>	Equilibrium constant	結合平衡定数

LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LTP	Long-term potentiation	長期増強
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCI	Mild cognitive impairment	軽度認知障害
MCI due to AD	Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	アルツハイマー病による軽度認知障害
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	Mass spectrometry	質量分析法
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準
NfL	Neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NIA-AA	National Institute of Aging-Alzheimer's Association Workgroup	米国国立衛生研究所の老化研究所及びアルツハイマー病協会
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PF	Proteofibril	プロトフィブリル
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
p-tau	Phosphorylated tau	リン酸化タウ
RAR	Response-adaptive randomization	反応適応的無作為化
RH	Relative humidity	相対湿度
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SOC	System organ class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SUV <sub>r</sub>	Standard uptake value ratio	—
t <sub>1/2</sub>	Terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
Tg	Transgenic	遺伝子改変
THBS1	Thrombospondin 1	トロンボスポンジン1
t <sub>max</sub>	Time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
t-tau	Total tau	総タウ
V <sub>c</sub>	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V <sub>p</sub>	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク

WMS-IV LM II	Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II	—
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
早期 AD	—	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度アルツハイマー病による認知症
ドネペジル	—	ドネペジル塩酸塩
ガランタミン	—	ガランタミン臭化水素酸塩
メマンチン	—	メマンチン塩酸塩
本剤	—	レケンビ点滴静注
本薬	—	レカネマブ（遺伝子組換え）