レケンビ点滴静注２００ｍｇ
レケンビ点滴静注５００ｍｇ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

当該内容は，2.5 項 臨床に関する概括評価に記載した。

1.5.2 開発の経緯

本薬の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 薬理

本薬の効力を裏付ける試験は 20[redacted]年から 20[redacted]年[redacted]月に実施した。

In vitro 実験より以下の結果が示された。酵素免疫測定法（ELISA）より，レカネマブ及びマウスサロゲート抗体 mAb158 は高い親和性でアミロイドβ（Aβ）プロトフィブリルに選択的に結合することが示された。非結合状態のレカネマブ及び mAb158 濃度を 50%に減少させる Aβ プロトフィブリル濃度（IC_{50}）は，それぞれ 0.56～3.6 及び 5 nmol/L であり，Aβ モノマーの IC_{50} 値より 1000 倍以上低かった。アルツハイマー病（AD）患者脳サンプルにおいても，レカネマブは，Aβ モノマーより高い親和性で Aβ プロトフィブリルに結合した。レカネマブの Aβ 種への親和性は，Aβ プロトフィブリルに対して最も高く，Aβ オリゴマーの 8～12 量体，6～8 量体，2～3 量体と Aβ オリゴマーサイズの降順で低くなった。表面プラズモン共鳴（SPR）法より，レカネマブと mAb158 は，共に Aβ モノマーからは速く解離するが，Aβ プロトフィブリルからはゆっくり解離することが示された。レカネマブのフィブリルに対する親和性は，プロトフィブリルよりも 1.4～11 倍低かった。Aβ ペプチドの N 末端から 2～3 アミノ酸は，レカネマブ結合エピトープの 1 次構造として重要であることが，Aβ の N 末端からアミノ酸を順番に切断した実験から示された。レカネマブ及びレカネマブの抗原結合フラグメント $F(ab')_2$ は，Aβ プロトフィブリルに同様の結合性を示した。レカネマブ及び mAb158 は，Aβ の β シート形成を阻害した。レカネマブ及び mAb158 は，ラット海馬神経細胞の樹状突起スパインへの Aβ プロトフィブリルの結合を阻害した。レカネマブは，マウス海馬スライスにおける Aβ オリゴマー誘発長期増強（LTP）抑制を回復させた。なお，レカネマブ単独では LTP に影響を与えなかった。レカネマブは，鶏大脳皮質神経細胞及びSH-SY5Y ヒト神経芽腫細胞における Aβプロトフィブリル誘発細胞死を抑制した。レカネマブは，ヒト免疫グロブリン G と同様にヒト Fcγ 受容体（FcγR）I 及び FcγRIII に結合性を示したが，ヒト FcγRIIb/c には結合性を示さなかった。マウス FcγRI に対する mAb158 の結合性は，ヒト FcγRI に対するレカネマブの結合性と同程度であった。レカネマブはミクログリアへの Aβ プロトフィブリルの取り込み作用を促進したが，この取り込みは Fc 受容体阻害剤で阻害された。

In vivo 実験として，Tg-APP_{ArcSwe}，Tg2576 及び APP^{NL-G-F} マウスを用いて，脳内 Aβ 量及び Aβ によるアミロイド斑（プラーク）に対する mAb158 の効果を検討した。Tg-APP_{ArcSwe} は Arctic 型と Sweden 型両方の変異を持つヒトアミロイド前駆体タンパク質（APP）遺伝子を，Tg2576 は Sweden 型変異 APP 遺伝子を，それぞれ過剰発現する AD マウスモデルである。APP^{NL-G-F} マウスは，APP 遺伝子を過剰発現しないが，Swedish，Arctic 及び Iberian の 3 重変異を持つ APP 遺伝子により，病的な Aβ 量の増加がみられる AD マウスモデルである。Tg-APP_{ArcSwe} マウス（9～16 ヵ

月齢）において，mAb158（3～10 mg/kg/週）の 4 週間腹腔内投与後に脳内 Aβ プロトフィブリル量の減少がみられた。Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（12～14 ヵ月齢）において，mAb158（0.3～10 mg/kg/週）の 17 週間腹腔内投与後に脳内 Aβ プロトフィブリル量の減少がみられた。Tg2576 マウス（14 ヵ月齢）において，mAb158（24 mg/kg/週）の 2 及び 4 週間腹腔内投与後に脳内 Aβ プロトフィブリル量の減少がみられた。Tg2576 マウス（12.5 ヵ月齢）において，mAb158（12 又は 24 mg/kg/週）の 18 週間腹腔内投与後に，脳内 Aβ プロトフィブリル及び Aβ(x-42)量の減少がみられた。Tg2576 マウス（12 ヵ月齢）において，mAb158（35 mg/kg/週）の 18 週間腹腔内投与後に脳内 Aβ プロトフィブリル量の減少がみられ，その減少は 12 週間休薬した後でもみられた。APP^{NL-G-F} マウス（6 ヵ月齢）において，mAb158（10 又は 30 mg/kg/週）の 16 週間腹腔内投与後に脳内 Aβ プロトフィブリル，可溶性 Aβ(1-42)及び不溶性 Aβ(1-42)量の減少がみられた。いくつかの試験では，Aβ プラークの減少も確認された。

Tg2576 マウスにおいて，mAb158（50 mg/kg/週）の 12 週間腹腔内投与後に，媒体対照群と比較して，脳内の ^{99}mTc-exametazime（HMPAO）及び ^{123}I-iomazenil（IMZ）の取り込みの増加がみられたことから，それぞれ局所血流量及び神経細胞の生存性の増加が示唆された。Tg2576 マウスにおける恐怖条件付け学習試験では，mAb158（50 mg/kg/週）の 12 週間腹腔内投与によって，すくみ反応時間を有意に延長する作用はみられなかった。

本薬の副次的薬理試験は 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月に実施した。

マウス，ラット，サル，健康成人及び AD 患者の血漿を用いて，レカネマブがオフターゲットへ結合する可能性を調べた。ヒト血漿から免疫沈降した 150 kDa のタンパク質は，トロンボスポンジン 1（TIIBS1）と同定された。レカネマブの TIIBS1 への結合平衡定数（K_D）は 4 μmol/L であった。レカネマブの免疫原性リスクは，EpiScreen™の 2 つの ex vivo 実験で評価した。2 つの ex vivo 実験で陽性反応を示した割合は 8%と低かったため，臨床での免疫原性リスクは低いと予測された。

本薬の安全性薬理試験は 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月に実施した。

レカネマブの心血管系，中枢神経系及び呼吸系への影響は，カニクイザルを用いた週 1 回の静脈内投与（投与用量 5, 15, 50 mg/kg）による 4 週間間歇投与の毒性試験に組み入れて評価した。レカネマブの心血管系，中枢神経系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。

1.5.2.1.2 薬物動態

本薬の薬物動態試験は 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月に実施した。

レカネマブ及びレカネマブのマウスサロゲート抗体（mAb158 及び rec158）を用いて動物での薬物動態プロファイルを評価した。以下に実施した in vivo 薬物動態試験を示す。

- Sprague Dawley ラット及びカニクイザルにレカネマブを単回又は反復投与したときの薬物動態プロファイル
- 雄性カニクイザルにレカネマブを単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態プロファイル
- 雌性 Tg2576 マウスに mAb158 を単回腹腔内投与したときの薬物動態プロファイル
- 雌雄 Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウスにそれぞれ rec158 及びレカネマブを単回腹腔内投与したときの薬物動態プロファイル

1.5.2.1.3 毒性

本薬の毒性試験は 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月に実施した。

レカネマブの毒性を評価するため，Sprague Dawley（SD）ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験，カニクイザルを用いた週 1 回投与による 4 週間及び 39 週間間歇投与毒性試験を静脈内投与により実施した。局所刺激性については，カニクイザルを用いて皮下投与により評価した。さらに，遺伝子組換え（Tg）マウス（Tg-APP$_{ArcSwe}$及びTg2576）にレカネマブのマウス相同抗体である mAb158 を週 1 回最長 18 週間まで間歇腹腔内投与した薬理試験において，脳微小出血の有無を検索するとともに，主要な臓器・組織についても病理組織学的検査を実施した。レカネマブの組織交差反応性については，SD ラット，カニクイザル及びヒトの凍結正常組織パネルを用いて評価した。

レカネマブの単回静脈内投与毒性試験では，臨床試験開始当時の最大投与可能用量（SD ラット ＝ 100 mg/kg，カニクイザル ＝ 50 mg/kg）までレカネマブの投与に起因した変化は認められなかった。

レカネマブの間歇反復静脈内投与による毒性は，カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週試験で評価した。4 週間及び 39 週間間歇反復投与毒性試験いずれにおいても，低速静脈内投与による 1 日当たりの当時の最大投与可能用量である 100 mg/kg まで，レカネマブの投与に起因した変化は認められなかった。カニクイザルにおいて，試験期間中にレカネマブに対する抗薬物抗体（ADA）は検出されなかった。4 週間間歇反復投与毒性試験において安全性薬理評価項目への影響を検討したが，心血管系，呼吸器系，中枢神経系への影響は認められなかった。これらの反復投与毒性試験では，脾臓の絶対及び相対重量，及び病理組織学的評価における胚中心の増加（胚中心の大きさ及び数の増加）傾向が認められた。これらの変化は，静脈内投与された異種タンパク質に対する生体の非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。

医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1)ガイドラインに基づき，遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。また，対象となる女性患者で妊娠能力を有する可能性が低いことから，ICH S6(R1)ガイドラインの記載内容も踏まえ，生殖発生毒性試験は実施していない。

SD ラット及びカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験，カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間間歇反復静脈内投与毒性試験，及びカニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験のいずれにおいても，投与部位に局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

免疫毒性及び ADA については，カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間反復投与毒性試験において評価した。これらの試験において，脾臓の絶対及び相対重量，及び胚中心の増加傾向が認められたが，これらの変化は，静脈内投与された異種タンパク質に対する生体の非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。レカネマブ投与に関連したその他の変化が何も認められなかったことを踏まえると，これらの脾臓所見についてヒトへの関連性はほとんどないと考えられた。カニクイザルを用いた静脈内あるいは皮下反復投与毒性試験において，ADA は検出されなかった。

レカネマブと SD ラット，カニクイザル，及びヒトの正常組織との交差反応性を検討した。その結果，カニクイザルの下垂体中葉の内分泌細胞（細胞質），腎臓の近位尿細管上皮細胞（細胞質），及び大脳，小脳，脊髄の軟膜及び軟膜下/血管周囲腔に陽性反応がみられた。SD ラットでは，いずれの組織も陽性反応は認められなかった。ヒト正常組織では，大脳の細胞外 Aβ プラー

ク，神経細胞及びグリア細胞，種々の組織における上皮細胞（細胞質）及び単核細胞（細胞質）及び膵島細胞（細胞質）に陽性反応がみられたが，血管内の血清とは反応しなかった。生体内でモノクローナル抗体が細胞質に達することはないため，細胞質成分に陽性反応がみられたことに毒性学的な意義はないと考えられた。

レカネマブのオンターゲット毒性を評価するため，Tg マウス（Tg-APP$_{ArcSwe}$ 及び Tg2576）を用いた薬理試験において，標的臓器（脳）及び主要な臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。Tg-APP$_{ArcSwe}$ マウス（12～24 ヵ月齢）への 12 mg/kg の 14 週間投与あるいは 10 mg/kg の 17 週間投与，及び Tg2576 マウス（4～12.5 ヵ月齢）への 50 mg/kg の 18 週間投与のいずれにおいても，mAb158 の投与に起因する病理組織学的変化や，脳の微小出血は認められなかった。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

レカネマブ静脈内投与製剤の臨床試験は 2010 年 8 月に米国で開始し，これまでに臨床第 1 相の軽度及び中等度のアルツハイマー病による認知症（AD-D）を対象とした BAN2401-A001-101 試験（101 試験），早期 AD（AD による軽度認知障害［MCI due to AD］及び軽度 AD-D）の日本人患者を対象とした BAN2401-J081-104 試験（104 試験），健康成人を対象としたレカネマブ単回皮下投与の絶対バイオアベイラビリティ試験である BAN2401-A001-004 試験（004 試験），臨床後期第 2 相の早期 AD を対象とした国際共同（日本を含む）の BAN2401-G000-201 試験の Core Study（201 試験 Core），並びに臨床第 3 相の早期 AD を対象とした国際共同（日本を含む）の BAN2401-G000-301 試験（Clarity AD）の Core Study（301 試験 Core）を完了した。このほかに，早期 AD を対象として，201 試験の非盲検継続投与期（201 試験 OLE），及び 301 試験の非盲検継続投与期（301 試験 OLE）を実施中である。さらに，臨床第 3 相のプレクリニカル AD を対象とした国際共同（日本を含む）の BAN2401-G000-303 試験（303 試験，AHEAD 3-45）も実施中である。

101 試験では，軽度及び中等度 AD-D 被験者を対象に，単回投与で 15 mg/kg，反復投与で 10 mg/kg 隔週までのレカネマブ静脈内投与の安全性及び忍容性を確認した。104 試験では，早期 AD の日本人被験者を対象に，2.5，5，10 mg/kg の単回及び隔週の反復静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態等を評価した。104 試験の結果，安全性及び薬物動態については 101 試験における外国人被験者の結果と同様であり，忍容性も良好であった。

201 試験は，2012 年 12 月より開始した。国内では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を実施の上，2013 年 9 月より 104 試験を開始し，[redacted] 20[redacted][redacted]月より 201 試験に参加した。201 試験 Core では，ベイズ流反応適応的無作為化（RAR）デザインを用いて早期 AD 被験者 856 例（うち日本人被験者 34 例）を対象にレカネマブの静脈内投与の至適用量の探索及び用量反応性の検討を行った結果，レカネマブは 18 ヵ月間の投与によりプラセボ群と比較して用量依存的かつ経時的な脳内 Aβ 蓄積量の減少を示すとともに，10 mg/kg 隔週の投与で AD における各種臨床症状の進行抑制効果を示した。また，10 mg/kg 隔週投与までの用法用量の安全性が確認され，その忍容性に問題はないと考えられた。201 試験 Core の解析後，201 試験 OLE を 2018 年 12 月（日本では 20[redacted]年[redacted]月）に開始した。201 試験 OLE では 201 試験 Core に参加した被験者を対象に，非盲検下で 10 mg/kg を最長 60 ヵ月（5 年）隔週静脈内投与する予定である。本試験への被験者登録は既に完了した（180 例登録，うち日本

人被験者 21 例)。

201 試験 Core の結果に基づき，FDA 及び EMA との協議，並びに国内では 20[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を実施の上，[redacted]臨床第 3 相試験として大規模の 301 試験を 2019 年 3 月（日本では[redacted]月）に開始した。301 試験 Core は，早期 AD を対象とした国際共同，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，レカネマブのプラセボに対する優越性を検証することを目的とした。本試験では早期 AD 被験者 1795 例（うち日本人被験者 152 例）にプラセボ又はレカネマブ 10 mg/kg を隔週で 18 ヵ月間静脈内投与した。本試験の解析の結果，レカネマブは Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB）を指標とした AD の臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化をプラセボ群に比較して統計学的有意に抑制することが示され，本薬の臨床的有効性が検証された。全ての重要な副次エンドポイントも達成された。また，本薬 10 mg/kg 隔週投与が早期 AD 患者に対して許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有することも示された。301 試験 OLE は 2020 年 11 月（日本では 20[redacted]年[redacted]月）に開始しており，非盲検下でレカネマブ 10 mg/kg を最長 48 ヵ月（4 年）隔週投与する予定である。

さらに，2020 年 7 月（日本では[redacted]月）には，米国のアカデミアネットワークによる臨床試験基盤である Alzheimer’s Clinical Trials Consortium（ACTC）と共同で，プレクリニカル AD を対象とした 303 試験を開始した。本試験は，216 週間，国際共同，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。ただし，本試験は本製造販売承認申請の臨床データパッケージには含まれない。

また，レカネマブの皮下投与製剤の開発を企図として，2021 年 9 月には，健康成人を対象としたレカネマブ単回皮下投与の絶対バイオアベイラビリティ試験である 004 試験も開始し，既に完了した。

なお，米国において，本薬は 2021 年 6 月に FDA によりブレイクスルーセラピーに指定され，2021 年 12 月にはファストトラック指定を受けた。2022 年 7 月には迅速承認制度に基づき，早期 AD 治療薬としての生物製剤ライセンス申請（BLA）が受理された。本迅速承認申請は優先審査の指定を受け，2023 年 1 月に迅速承認された。その直後には，完全承認に向けた生物製剤ライセンス一部変更申請（sBLA）を提出し，2023 年 3 月に本申請の受理及び優先審査指定がなされ，2023 年 7 月に完全承認を取得した。欧州でも 2023 年 1 月に承認申請が EMA に受理され，現在審査中である。また，中国でも 2022 年 12 月に申請データの提出を開始し，2023 年 2 月には優先審査指定を受けた。さらに，2023 年 5 月にカナダ及び英国（北アイルランドを除く），2023 年 6 月に韓国において，それぞれ承認申請を行った。

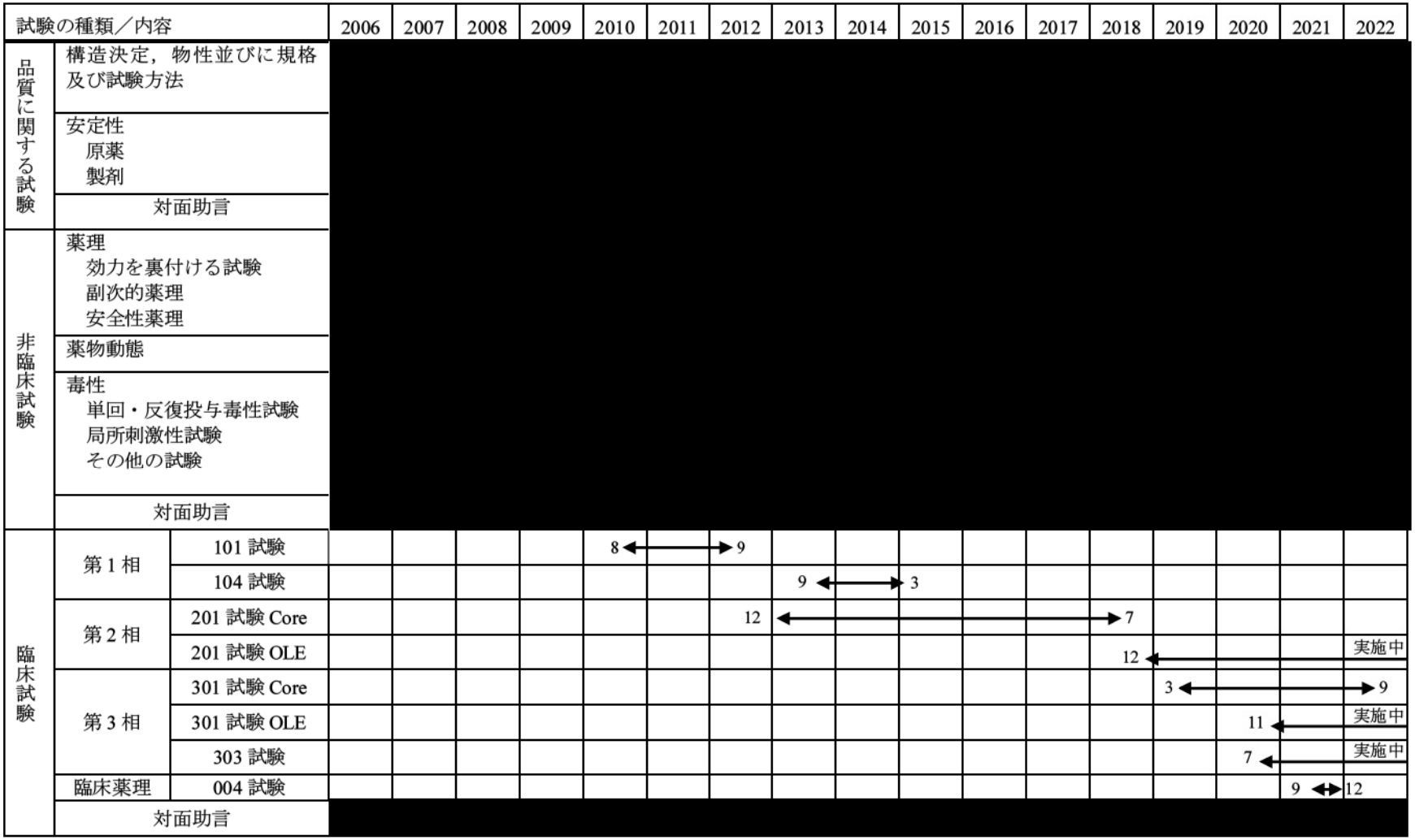


図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.3 今回の承認申請に用いる臨床試験のデータパッケージ

本申請では，101 試験，104 試験，004 試験，201 試験 Core，201 試験 OLE（中間カットオフデータ），301 試験 Core，301 試験 OLE（中間カットオフデータ）を提出する（表 1.5.2-1）。

表 1.5.2-1 製造販売承認申請に際して予定する臨床データパッケージ

資料区分	試験	概要			被験者数		状況	添付資料番号
		対象集団	デザイン	用法用量[a]，投与期間又は回数	全体	日本		
評価資料	104 試験	早期 AD	国内，単回及び反復投与試験	PBO LEC: 2.5, 5, 10 mg/kg（SAD 及び MAD［5 回］）	24	24	完了	5.3.4.2.3 5.3.4.2.4 5.3.4.2.5
	201 試験	早期 AD	国際共同，用量反応試験 Core Study 二重盲検	PBO LEC: 2.5, 5, 10 mg/kg 隔週，5, 10 mg/kg 月 1 回（18 ヵ月）	856	34	完了	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2 5.3.5.1.6
			OLE 期 非盲検	LEC: 10 mg/kg 隔週（60 ヵ月）	180	21	進行中	5.3.5.1.3 5.3.5.1.8
	301 試験	早期 AD	国際共同，検証試験 Core Study 二重盲検	PBO LEC: 10 mg/kg 隔週（18 ヵ月）	1795	152	完了	5.3.5.1.4 5.3.5.1.9
			OLE 期 非盲検	LEC: 10 mg/kg 隔週（48 ヵ月）	964	136	進行中	5.3.5.1.5
参考資料	101 試験	軽度及び中等度 AD-D	外国，単回及び反復投与試験	[SAD] PBO, LEC: 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 15 mg/kg [MAD] PBO，LEC: 0.3, 1, 3 mg/kg 月 1 回（4 回），10 mg/kg 隔週（7 回）	80	−	完了	5.3.4.2.1 5.3.4.2.2
	004 試験	健康成人	外国，絶対バイオアベイラビリティ試験	LEC: 10 mg/kg（静脈内投与），700 mg（皮下投与）	60	5	完了	5.3.1.1.1

AD-D = Alzheimer's disease dementia，LEC = lecanemab，MAD = multiple ascending dose，
MCI due to AD = mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease，OLE = open-label extension，
PBO = placebo，SAD = single ascending dose
a: 記載のないものは静脈内投与である

1.5.3 対面助言の概要

1.5.3.1 [redacted]相談（[redacted]，[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

国内での臨床第 1 相試験開始に先立ち，[redacted]について相談した。PMDA から[redacted]について合意を得た。[redacted]

[redacted]との見解を得た。[redacted]との見解を得た。そのほか，[redacted]については合意された。

1.5.3.2 [redacted]相談（[redacted]，[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]について相談した。PMDA からは，[redacted]との見解を得た。

[redacted]について合意された。

1.5.3.3 [redacted]相談（[redacted]，[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]について相談した。PMDA からは，[redacted]との見解を得た。

1.5.3.4 医薬品事前評価相談（非臨床：評 P225，評 P226 及び評 P227，[redacted]年[redacted]月実施，臨床：評 P229 及び評 P228，[redacted]年[redacted]月実施，品質：評 P224，[redacted]年[redacted]月実施）

医薬品事前評価相談（非臨床：毒性，薬理及び薬物動態）では，[redacted]の事前評価を受けた。PMDA からは，[redacted]との見解を得た。

医薬品事前評価相談（臨床）では，[redacted]の事前評価を受けた。PMDA からは，[redacted]との見解を得た。また，[redacted]との見解を得た。一方で，[redacted]

[redacted]との見解を得た。さらに，[redacted]との見解を得た。

医薬品事前評価相談（品質）では，[redacted]に基づき事前評価相談を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に照会事項を受領し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に照会事項回答を提出した。現在 PMDA において評価報告書を作成中である。

1.5.3.5 医薬品優先審査品目該当性相談（優 P59，[redacted]年[redacted]月実施）

[redacted]と考えられたことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品優先審査品目該当性相談を申し込んだ。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2023 年 7 月 31 日現在のレケンビ点滴静注の承認・許可状況は以下のとおりである。

表 1.6-1 に全世界の承認・許可，販売状況を示した。

レケンビ点滴静注は，アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症に対する効能又は効果について，米国において，Accelerated Approval 下での申請に基づき 2023 年 1 月 6 日に迅速承認を取得，2023 年 7 月 6 日に完全承認を取得した。

表 1.6-1 レケンビ点滴静注の全世界の承認・許可，販売状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	LEQEMBI	2023 年 1 月 6 日（迅速承認） 2023 年 7 月 6 日（完全承認）	注射剤 (バイアル) 200mg/2mL 500mg/5mL	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症 ※	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。

※：米国の完全承認された INDICATIONS AND USAGE として，以下が記載されている。
LEQEMBI はアルツハイマー病の治療に適応される。
LEQEMBI による治療は，臨床試験で治療が開始された集団である軽度認知障害又は軽度認知症の患者で開始する必要がある。

1.6.2 外国における添付文書

本薬は 2023 年 1 月 6 日，世界で最初に米国において，アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症に対する効能又は効果について Accelerated Approval 下での申請に基づき迅速承認を取得，2023 年 7 月 6 日に完全承認を取得した。

本項では，米国完全承認時の添付文書を添付した。

また，企業中核データシート（CCDS）についても，添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LEQEMBI® safely and effectively. See full prescribing information for LEQEMBI®.

LEQEMBI® (lecanemab-irmb) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES
See full prescribing information for complete boxed warning.

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including LEQEMBI, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), characterized as ARIA with edema (ARIA-E) and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H). ARIA is usually asymptomatic, although rarely serious and life-threatening events can occur. Serious intracerebral hemorrhage greater than 1 cm have occurred in patients treated with this class of medications. (5.1, 6.1)

ApoE ε4 Homozygotes

Patients treated with this class of medications, including LEQEMBI, who are ApoE ε4 homozygotes have a higher incidence of ARIA, including symptomatic and serious ARIA, compared to heterozygotes and noncarriers. Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. (5.1)

Consider the benefit of LEQEMBI for the treatment of Alzheimer's disease and potential risk of serious adverse events associated with ARIA when deciding to initiate treatment with LEQEMBI. (5.1, 14)

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	7/2023
Indications and Usage (1)	7/2023
Dosage and Administration (2.3)	7/2023
Contraindications (4)	7/2023
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	7/2023

INDICATIONS AND USAGE

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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Confirm the presence of amyloid beta pathology prior to initiating treatment. (2.1)
- The recommended dosage is 10 mg/kg that must be diluted then administered as an intravenous infusion over approximately one hour, once every two weeks. (2.2)
- Obtain a recent baseline brain MRI prior to initiating treatment. (2.3, 5.1)
- Obtain an MRI prior to the 5th, 7th, and 14th infusions. If radiographically observed ARIA occurs, treatment recommendations are based on type, severity, and presence of symptoms. (2.3, 5.1)
- Dilution in 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, is required prior to administration. (2.4)
- Administer as an intravenous infusion over approximately one hour via a terminal low-protein binding 0.2 micron in-line filter. (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- 500 mg/5 mL (100 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)
- 200 mg/2 mL (100 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

LEQEMBI is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to lecanemab-irmb or to any of the excipients of LEQEMBI. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA): Enhanced clinical vigilance for ARIA is recommended during the first 14 weeks of treatment with LEQEMBI. Risk of ARIA, including symptomatic ARIA, was increased in apolipoprotein E ε4 homozygotes compared to heterozygotes and noncarriers. If a patient experiences symptoms suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including MRI scanning if indicated. (2.3, 5.1)
- Infusion-Related Reactions: The infusion rate may be reduced, or the infusion may be discontinued, and appropriate therapy administered as clinically indicated. Consider pre-medication at subsequent dosing with antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or corticosteroids. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (at approximately 10% and higher incidence compared to placebo): infusion-related reactions, amyloid related imaging abnormality-microhemorrhages, amyloid related imaging abnormality-edema/effusion, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai Inc. at 1-888-274-2378 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 7/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Dosing Instructions
2.3 Monitoring for Amyloid Related Imaging Abnormalities
2.4 Dilution Instructions
2.5 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Amyloid Related Imaging Abnormalities
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Infusion-Related Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including LEQEMBI, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), characterized as ARIA with edema (ARIA-E) and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H). Incidence and timing of ARIA vary among treatments. ARIA usually occurs early in treatment and is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events rarely can occur. Serious intracerebral hemorrhages, some of which have been fatal, have been observed in patients treated with this class of medications *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]*.

ApoE ε4 Homozygotes

Patients who are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) homozygotes (approximately 15% of Alzheimer's disease patients) treated with this class of medications, including LEQEMBI, have a higher incidence of ARIA, including symptomatic, serious, and severe radiographic ARIA, compared to heterozygotes and noncarriers. Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Prescribers should inform patients that if genotype testing is not performed they can still be treated with LEQEMBI; however, it cannot be determined if they are ApoE ε4 homozygotes and at higher risk for ARIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Consider the benefit of LEQEMBI for the treatment of Alzheimer's disease and potential risk of serious adverse events associated with ARIA when deciding to initiate treatment with LEQEMBI *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Studies (14)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of amyloid beta pathology prior to initiating treatment *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

2.2 Dosing Instructions

The recommended dosage of LEQEMBI is 10 mg/kg that must be diluted then administered as an intravenous infusion over approximately one hour, once every two weeks.

If an infusion is missed, administer the next dose as soon as possible.

2.3 Monitoring and Dosing Interruption for Amyloid Related Imaging Abnormalities

LEQEMBI can cause amyloid related imaging abnormalities -edema (ARIA-E) and -hemosiderin deposition (ARIA-H) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Monitoring for ARIA

Obtain a recent baseline brain magnetic resonance imaging (MRI) prior to initiating treatment with LEQEMBI. Obtain an MRI prior to the 5th, 7th, and 14th infusions. If a patient experiences symptoms suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including an MRI if indicated.

Recommendations for Dosing Interruptions in Patients with ARIA

ARIA-E
The recommendations for dosing interruptions for patients with ARIA-E are provided in Table 1.

Table 1: Dosing Recommendations for Patients with ARIA-E

Clinical Symptom Severity[1]	**ARIA-E Severity on MRI[2]**		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
Asymptomatic	May continue dosing	Suspend dosing[3]	Suspend dosing[3]
Mild	May continue dosing based on clinical judgment	Suspend dosing[3]	
Moderate or Severe	Suspend dosing[3]		

[1] Clinical Symptom Severity Categories:
Mild: discomfort noticed, but no disruption of normal daily activity.
Moderate: discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity.
Severe: incapacitating, with inability to work or to perform normal daily activity.
[2] See Table 3 for MRI severity *[Warnings and Precautions (5.1)]*.
[3] Suspend until MRI demonstrates radiographic resolution and symptoms, if present, resolve; consider a follow-up MRI to assess for resolution 2 to 4 months after initial identification. Resumption of dosing should be guided by clinical judgment.

ARIA-H
The recommendations for dosing interruptions for patients with ARIA-H are provided in Table 2.

Table 2: Dosing Recommendations for Patients with ARIA-H

Clinical Symptom Severity	**ARIA-H Severity on MRI[1]**		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
Asymptomatic	May continue dosing	Suspend dosing[2]	Suspend dosing[3]
Symptomatic	Suspend dosing[2]	Suspend dosing[2]	

[1] See Table 3 for MRI severity *[Warnings and Precautions (5.1)]*.

[2] Suspend until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve; resumption of dosing should be guided by clinical judgment; consider a follow-up MRI to assess for stabilization 2 to 4 months after initial identification.
[3] Suspend until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve; use clinical judgment in considering whether to continue treatment or permanently discontinue LEQEMBI.

In patients who develop intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter during treatment with LEQEMBI, suspend dosing until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve. Use clinical judgment in considering whether to continue treatment after radiographic stabilization and resolution of symptoms or permanently discontinue LEQEMBI.

2.4 Dilution Instructions

- Prior to administration, LEQEMBI must be diluted in 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Use aseptic technique when preparing the LEQEMBI diluted solution for intravenous infusion.
- Calculate the dose (mg), the total volume (mL) of LEQEMBI solution required, and the number of vials needed based on the patient's actual body weight and the recommended dose of 10 mg/kg. Each vial contains a LEQEMBI concentration of 100 mg/mL.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Check that the LEQEMBI solution is clear to opalescent and colorless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discoloration, or other foreign particles are present.
- Remove the flip-off cap from the vial. Insert the sterile syringe needle into the vial through the center of the rubber stopper.
- Withdraw the required volume of LEQEMBI from the vial(s) and add to an infusion bag containing 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Each vial is for one-time use only. Discard any unused portion.
- Gently invert the infusion bag containing the LEQEMBI diluted solution to mix completely. Do not shake.
- After dilution, immediate use is recommended *[see Description (11)]*. If not administered immediately, store LEQEMBI refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 4 hours, or at room temperature up to 30°C (86°F) for up to 4 hours. Do not freeze.

2.5 Administration Instructions

- Visually inspect the LEQEMBI diluted solution for particles or discoloration prior to administration. Do not use if it is discolored, or opaque or foreign particles are seen.
- Prior to infusion, allow the LEQEMBI diluted solution to warm to room temperature.
- Infuse the entire volume of the LEQEMBI diluted solution intravenously over approximately one hour through an intravenous line containing a terminal low-protein binding 0.2 micron in-line filter. Flush infusion line to ensure all LEQEMBI is administered.
- Monitor for any signs or symptoms of an infusion-related reaction. The infusion rate may be reduced, or the infusion may be discontinued, and appropriate therapy administered as clinically indicated. Consider pre-medication at subsequent dosing with antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or corticosteroids *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LEQEMBI is a clear to opalescent and colorless to pale yellow solution, available as:

- Injection: 500 mg/5 mL (100 mg/mL) in a single-dose vial
- Injection: 200 mg/2 mL (100 mg/mL) in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

LEQEMBI is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to lecanemab-irmb or to any of the excipients of LEQEMBI. Reactions have included angioedema and anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Amyloid Related Imaging Abnormalities

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including LEQEMBI, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), characterized as ARIA with edema (ARIA-E), which can be observed on MRI as brain edema or sulcal effusions, and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H), which includes microhemorrhage and superficial siderosis. ARIA can occur spontaneously in patients with Alzheimer's disease. ARIA-H associated with monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid generally occurs in association with an occurrence of ARIA-E. ARIA-H of any cause and ARIA-E can occur together.

ARIA usually occurs early in treatment and is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events, including seizure and status epilepticus, rarely can occur. When present, reported symptoms associated with ARIA may include headache, confusion, visual changes, dizziness, nausea, and gait difficulty. Focal neurologic deficits may also occur. Symptoms associated with ARIA usually resolve over time. The risk of ARIA, including symptomatic and serious ARIA, is increased in apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) homozygotes. In addition to ARIA, intracerebral hemorrhages greater than 1 cm in diameter have occurred in patients treated with LEQEMBI.

Consider the benefit of LEQEMBI for the treatment of Alzheimer's disease and potential risk of serious adverse events associated with ARIA when deciding to initiate treatment with LEQEMBI.

Incidence of ARIA

Symptomatic ARIA occurred in 3% (29/898) of patients treated with LEQEMBI in Study 2 *[see Clinical Studies (14)]*. Serious symptoms associated with ARIA were reported in 0.7% (6/898) of patients treated with LEQEMBI. Clinical symptoms associated with ARIA resolved in 79% (23/29) of patients during the period of observation. Similar findings were observed in Study 1.

Including asymptomatic radiographic events, ARIA was observed in 21% (191/898) of patients treated with LEQEMBI, compared to 9% (84/897) of patients on placebo in Study 2.

ARIA-E was observed in 13% (113/898) of patients treated with LEQEMBI compared with 2% (15/897) of patients on placebo. ARIA-H was observed in 17% (152/898) of patients treated with LEQEMBI compared

with 9% (80/897) of patients on placebo. There was no increase in isolated ARIA-H (i.e., ARIA-H in patients who did not also experience ARIA-E) for LEQEMBI compared to placebo.

ApoE ε4 Carrier Status and Risk of ARIA

Approximately 15% of Alzheimer's disease patients are ApoE ε4 homozygotes. In Study 2, 16% (141/898) of patients in the LEQEMBI arm were ApoE ε4 homozygotes, 53% (479/898) were heterozygotes, and 31% (278/898) were noncarriers. The incidence of ARIA was higher in ApoE ε4 homozygotes (45% on LEQEMBI vs. 22% on placebo) than in heterozygotes (19% on LEQEMBI vs 9% on placebo) and noncarriers (13% on LEQEMBI vs 4% on placebo). Among patients treated with LEQEMBI, symptomatic ARIA-E occurred in 9% of ApoE ε4 homozygotes compared with 2% of heterozygotes and 1% noncarriers. Serious events of ARIA occurred in 3% of ApoE ε4 homozygotes, and approximately 1% of heterozygotes and noncarriers. The recommendations on management of ARIA do not differ between ApoE ε4 carriers and noncarriers *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Prescribers should inform patients that if genotype testing is not performed they can still be treated with LEQEMBI; however, it cannot be determined if they are ApoE ε4 homozygotes and at higher risk for ARIA. An FDA-authorized test for the detection of ApoE ε4 alleles to identify patients at risk of ARIA if treated with LEQEMBI is not currently available. Currently available tests used to identify ApoE ε4 alleles may vary in accuracy and design.

Radiographic Findings

The radiographic severity of ARIA associated with LEQEMBI was classified by the criteria shown in Table 3.

Table 3: ARIA MRI Classification Criteria

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in one location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5 to 10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement. One or more separate/ independent sites of involvement may be noted.
ARIA-H microhemorrhage	≤ 4 new incident microhemorrhages	5 to 9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 focal area of superficial siderosis	2 focal areas of superficial siderosis	> 2 areas of superficial siderosis

The majority of ARIA-E radiographic events occurred early in treatment (within the first 7 doses), although ARIA can occur at any time and patients can have more than 1 episode. The maximum radiographic severity of ARIA-E in patients treated with LEQEMBI was mild in 4% (37/898) of patients, moderate in 7% (66/898) of

patients, and severe in 1% (9/898) of patients. Resolution on MRI occurred in 52% of ARIA-E patients by 12 weeks, 81% by 17 weeks, and 100% overall after detection. The maximum radiographic severity of ARIA-H microhemorrhage in patients treated with LEQEMBI was mild in 9% (79/898), moderate in 2% (19/898), and severe in 3% (28/898) of patients; superficial siderosis was mild in 4% (38/898), moderate in 1% (8/898), and severe in 0.4% (4/898). Among patients treated with LEQEMBI, the rate of severe radiographic ARIA-E was highest in ApoE ε4 homozygotes 5% (7/141), compared to heterozygotes 0.4% (2/479) or noncarriers 0% (0/278). Among patients treated with LEQEMBI, the rate of severe radiographic ARIA-H was highest in ApoE ε4 homozygotes 13.5% (19/141), compared to heterozygotes 2.1% (10/479) or noncarriers 1.1% (3/278).

Intracerebral Hemorrhage

Intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter was reported in 0.7% (6/898) of patients in Study 2 after treatment with LEQEMBI compared to 0.1% (1/897) on placebo. Fatal events of intracerebral hemorrhage in patients taking LEQEMBI have been observed.

Concomitant Antithrombotic Medication

In Study 2, baseline use of antithrombotic medication (aspirin, other antiplatelets, or anticoagulants) was allowed if the patient was on a stable dose. The majority of exposures to antithrombotic medications were to aspirin. Antithrombotic medications did not increase the risk of ARIA with LEQEMBI. The incidence of intracerebral hemorrhage was 0.9% (3/328 patients) in patients taking LEQEMBI with a concomitant antithrombotic medication at the time of the event compared to 0.6% (3/545 patients) in those who did not receive an antithrombotic. Patients taking LEQEMBI with an anticoagulant alone or combined with an antiplatelet medication or aspirin had an incidence of intracerebral hemorrhage of 2.5% (2/79 patients) compared to none in patients who received placebo.

Because intracerebral hemorrhages greater than 1 cm in diameter have been observed in patients taking LEQEMBI, additional caution should be exercised when considering the administration of anticoagulants or a thrombolytic agent (e.g., tissue plasminogen activator) to a patient already being treated with LEQEMBI.

Other Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage

Patients were excluded from enrollment in Study 2 for findings on neuroimaging that indicated an increased risk for intracerebral hemorrhage. These included findings suggestive of cerebral amyloid angiopathy (prior cerebral hemorrhage greater than 1 cm in greatest diameter, more than 4 microhemorrhages, superficial siderosis, vasogenic edema) or other lesions (aneurysm, vascular malformation) that could potentially increase the risk of intracerebral hemorrhage.

The presence of an ApoE ε4 allele is also associated with cerebral amyloid angiopathy, which has an increased risk for intracerebral hemorrhage.

Caution should be exercised when considering the use of LEQEMBI in patients with factors that indicate an increased risk for intracerebral hemorrhage and in particular for patients who need to be on anticoagulant therapy.

Monitoring and Dose Management Guidelines

Recommendations for dosing in patients with ARIA-E depend on clinical symptoms and radiographic severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Recommendations for dosing in patients with ARIA-H depend on the

type of ARIA-H and radiographic severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Use clinical judgment in considering whether to continue dosing in patients with recurrent ARIA-E.

Baseline brain MRI and periodic monitoring with MRI are recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Enhanced clinical vigilance for ARIA is recommended during the first 14 weeks of treatment with LEQEMBI. If a patient experiences symptoms suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including MRI if indicated. If ARIA is observed on MRI, careful clinical evaluation should be performed prior to continuing treatment.

There is no experience in patients who continued dosing through symptomatic ARIA-E, or through asymptomatic but radiographically severe ARIA-E. There is limited experience in patients who continued dosing through asymptomatic but radiographically mild to moderate ARIA-E. There are limited data in dosing patients who experienced recurrent ARIA-E.

The Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics (ALZ-NET) is a voluntary provider-enrolled patient registry that collects information on treatments for Alzheimer's disease, including LEQEMBI. Providers may obtain information about the registry at www.alz-net.org or contact alz-net@acr.org.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including angioedema, bronchospasm, and anaphylaxis, have occurred in patients who were treated with LEQEMBI. Promptly discontinue the infusion upon the first observation of any signs or symptoms consistent with a hypersensitivity reaction, and initiate appropriate therapy. LEQEMBI is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity to lecanemab-irmb or to any of the excipients of LEQEMBI.

5.3 Infusion-Related Reactions

In Study 2, infusion-related reactions were observed in 26% (237/898) of patients treated with LEQEMBI compared to 7% (66/897) of patients on placebo; and the majority (75%, 178/237) occurred with the first infusion. Infusion-related reactions were mostly mild (69%) or moderate (28%) in severity. Infusion-related reactions resulted in discontinuations in 1% (12/898) of patients treated with LEQEMBI. Symptoms of infusion-related reactions include fever and flu-like symptoms (chills, generalized aches, feeling shaky, and joint pain), nausea, vomiting, hypotension, hypertension, and oxygen desaturation.

After the first infusion in Study 1, 38% of patients treated with LEQEMBI had transient decreased lymphocyte counts to less than 0.9 $x10^9$/L compared to 2% in patients on placebo, and 22% of patients treated with LEQEMBI had transient increased neutrophil counts to greater 7.9 $x10^9$/L compared to 1% of patients on placebo. Lymphocyte and neutrophil counts were not obtained after the first infusion in Study 2.

In the event of an infusion-related reaction, the infusion rate may be reduced, or the infusion may be discontinued, and appropriate therapy initiated as clinically indicated. Prophylactic treatment with antihistamines, acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or corticosteroids prior to future infusions may be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Amyloid Related Imaging Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of LEQEMBI has been evaluated in 2090 patients who received at least one dose of LEQEMBI. In Studies 1 and 2 in patients with Alzheimer's disease, 1059 patients received LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks *[see Clinical Studies (14)]*. Of these 1059 patients, 50% were female, 79% were White, 15% were Asian, 12% were of Hispanic or Latino ethnicity, and 2% were Black. The mean age at study entry was 72 years (range from 50 to 90 years).

In the combined double-blind, placebo-controlled period and long-term extension period of Studies 1 and 2, 1604 patients received LEQEMBI for at least 6 months, 1261 patients for at least 12 months, and 965 patients for 18 months.

In the double-blind, placebo-controlled period in Study 1 patients stopped study treatment because of an adverse reaction in 15% of patients treated with LEQEMBI, compared to 6% patients on placebo; in Study 2 patients stopped study treatment because of an adverse reaction in 7% of patients treated with LEQEMBI, compared to 3% patients on placebo. In Study 1, the most common adverse reaction leading to discontinuation of LEQEMBI was infusion-related reactions that led to discontinuation in 2% (4/161) of patients treated with LEQEMBI compared to 1% (2/245) of patients on placebo. In Study 2, the most common adverse reaction leading to discontinuation of LEQEMBI was ARIA-H microhemorrhages that led to discontinuation in 2% (15/898) of patients treated with LEQEMBI compared to <1% (1/897) of patients on placebo.

Table 4 shows adverse reactions that were reported in at least 5% of patients treated with LEQEMBI and at least 2% more frequently than in patients on placebo in Study 1.

Table 4: Adverse Reactions Reported in at Least 5% of Patients Treated with LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks and at least 2% Higher than Placebo in Study 1

Adverse Reaction	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks N=161 %	Placebo N=245 %
Infusion-related reactions	20	3
Headache	14	10
ARIA-E	10	1
Cough	9	5

Adverse Reaction	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks N=161 %	Placebo N=245 %
Diarrhea	8	5

Table 5 shows adverse reactions that were reported in at least 5% of patients treated with LEQEMBI and at least 2% more frequently than in patients on placebo in Study 2.

Table 5: Adverse Reactions Reported in at Least 5% of Patients Treated with LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks and at least 2% Higher than Placebo in Study 2

Adverse Reaction	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks N=898 %	Placebo N=897 %
Infusion-related reactions	26	7
ARIA-H	14	8
ARIA-E	13	2
Headache	11	8
Superficial siderosis of central nervous system	6	3
Rash[1]	6	4
Nausea/Vomiting	6	4

[1] Rash includes acne, erythema, infusion site rash, injection site rash, rash, rash erythematous, rash pruritic, skin reactions, and urticaria.

Less Common Adverse Reactions

Atrial fibrillation occurred in 3% of patients treated with LEQEMBI compared to 2% in patients on placebo. In Study 1, lymphopenia or decreased lymphocyte count were reported in 4% of patients treated with LEQEMBI after the first dose, compared to less than 1% of patients on placebo *[see Warnings and Precautions (5.3)]*; lymphocytes were not measured after the first dose in Study 2.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on LEQEMBI use in pregnant women to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. No animal studies have been conducted to assess the potential reproductive or developmental toxicity of LEQEMBI.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lecanemab-irmb in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Published data from other monoclonal antibodies generally indicate low passage of monoclonal antibodies into human milk and limited systemic exposure in the breastfed infant. The effects of this limited exposure are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LEQEMBI and any potential adverse effects on the breastfed infant from LEQEMBI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of LEQEMBI in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In Studies 1 and 2, the age of patients exposed to LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks (n=1059) ranged from 50 to 90 years, with a mean age of 72 years; 81% were 65 years and older, and 39% were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of LEQEMBI have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Lecanemab-irmb is a recombinant humanized immunoglobulin gamma 1 (IgG1) monoclonal antibody directed against aggregated soluble and insoluble forms of amyloid beta, and is expressed in a Chinese hamster ovary cell line. Lecanemab-irmb has an approximate molecular weight of 150 kDa.

LEQEMBI (lecanemab-irmb) injection is a preservative-free, sterile, clear to opalescent and colorless to pale yellow solution for intravenous use by infusion after dilution. LEQEMBI is supplied in single-dose vials available in concentrations of 500 mg/5 mL (100 mg/mL) or 200 mg/2 mL (100 mg/mL).

Each mL of solution contains 100 mg of lecanemab-irmb and arginine hydrochloride (42.13 mg), histidine (0.18 mg), histidine hydrochloride monohydrate (4.99 mg), polysorbate 80 (0.50 mg), and Water for Injection at an approximate pH of 5.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lecanemab-irmb is a humanized immunoglobulin gamma 1 (IgG1) monoclonal antibody directed against aggregated soluble and insoluble forms of amyloid beta. The accumulation of amyloid beta plaques in the brain is a defining pathophysiological feature of Alzheimer's disease. LEQEMBI reduces amyloid beta plaques, as evaluated in Study 1 and Study 2 *[see Clinical Studies (14)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Effect of LEQEMBI on Amyloid Beta Pathology

The effect of LEQEMBI on amyloid beta plaque levels in the brain was evaluated using Positron Emission Tomography (PET) imaging. The PET signal was quantified using the both the Standard Uptake Value Ratio (SUVR) and Centiloid scale to estimate levels of amyloid beta plaque in composites of brain areas expected to be widely affected by Alzheimer's disease pathology (frontal, parietal, lateral temporal, sensorimotor, and anterior and posterior cingulate cortices), compared to a brain region expected to be spared of such pathology (cerebellum).

LEQEMBI reduced amyloid beta plaque in a dose- and time-dependent manner in the dose-ranging study (Study 1) and in a time-dependent manner in single-dosing regimen study (Study 2) compared with placebo *[see Clinical Studies (14)]*.

In Study 1, treatment with LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks reduced amyloid beta plaque levels in the brain, producing reductions in PET SUVR compared to placebo at both Weeks 53 and 79 ($p<0.0001$). The magnitude of the reduction was time- and dose-dependent.

During an off-treatment period in Study 1 (range from 9 to 59 months; mean of 24 months), SUVR and Centiloid values began to increase with a mean rate of increase of 2.6 Centiloids/year, however, treatment difference relative to placebo at the end of the double-blind, placebo-controlled period in Study 1 was maintained.

In Study 2, treatment with LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks reduced amyloid beta plaque levels in the brain, producing reductions compared to placebo starting at Week 13 and continuing through Week 79 ($p<0.0001$).

An increase in plasma Aβ42/40 ratio (Table 6) and CSF Aβ[1-42] was observed with LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks dosing compared to placebo.

Effect of LEQEMBI on Tau Pathophysiology

A reduction in plasma p-tau181 (Table 6), CSF p-tau181, and CSF t-tau was observed with LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks compared to placebo.

Table 6: Effect of LEQEMBI on Plasma Aβ42/40 and Plasma p-tau181 in Study 1 and Study 2

Biomarker Endpoints	Study 1		Study 2	
	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks	Placebo	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks	Placebo
Plasma Aβ42/40[2]	N=43	N=88	N=797	N=805
Mean baseline	0.0842	0.0855	0.088	0.088
Adjusted mean change from baseline at Month 18[3]	0.0075	0.0021	0.008	0.001
Difference from placebo	0.0054 (p=0.0036)[1]		0.007 (p<0.0001)[1]	
Plasma p-tau181 (pg/mL)[2]	N=84	N=179	N=746	N=752
Mean baseline	4.6474	4.435	3.696	3.740
Adjusted mean change from baseline at Month 18[3]	-1.1127	0.0832	-0.575	0.201
Difference from placebo	-1.1960 (p<0.0001)[1]		-0.776 (p<0.0001)[1]	

N is the number of patients with baseline value.
[1] P-values were not statistically controlled for multiple comparisons.
[2] Results should be interpreted with caution due to uncertainties in bioanalysis.
[3] Month 18 represents Week 79 in Study 1 and Week 77 in Study 2

A substudy was conducted in Study 2 to evaluate the effect of LEQEMBI on neurofibrillary tangles composed of tau protein using PET imaging (^{18}F-MK6240 tracer). The PET signal was quantified using the SUVR method to estimate brain levels of tau in brain regions expected to be affected by Alzheimer's disease pathology (whole cortical gray matter, meta-temporal, frontal, cingulate, parietal, occipital, medial temporal, and temporal) in the study population compared to a brain region expected to be spared of such pathology (cerebellum). The adjusted mean change from baseline in tau PET SUVR, relative to placebo, was in favor of LEQEMBI in the medial temporal ($p<0.01$), meta temporal ($p<0.05$), and temporal ($p<0.05$) regions. No statistically significant differences were observed for the whole cortical gray matter, frontal, cingulate, parietal, or occipital regions.

Exposure-Response Relationships

Model based exposure-response analyses demonstrated that higher exposures to lecanemab-irmb were associated with greater reduction in clinical decline on Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes (CDR-SB) and Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14 (ADAS-Cog14). In addition, higher exposures to lecanemab-irmb were associated with greater reduction in amyloid beta plaque. An association between reduction in amyloid beta plaque and clinical decline on CDR-SB and ADAS-Cog14 was also observed.

Higher exposures to lecanemab-irmb were also associated with greater increase in plasma Aβ42/40 ratio and greater reduction in plasma p-tau181.

12.3 Pharmacokinetics

Steady-state concentrations of lecanemab-irmb were reached after 6 weeks of 10 mg/kg administered every 2 weeks and systemic accumulation was 1.4-fold. The peak concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration versus time curve (AUC) of lecanemab-irmb increased dose proportionally in the dose range of 0.3 to 15 mg/kg following single dose.

Distribution

The mean value (95% CI) for central volume of distribution at steady-state is 3.24 (3.18-3.30) L.

Elimination

Lecanemab-irmb is degraded by proteolytic enzymes in the same manner as endogenous IgGs. The clearance of lecanemab-irmb (95% CI) is 0.370 (0.353-0.384) L/day. The terminal half-life is 5 to 7 days.

Specific Populations

Sex, body weight, and albumin were found to impact exposure to lecanemab-irmb. However, none of these covariates were found to be clinically significant.

Patients with Renal or Hepatic Impairment

No clinical studies were conducted to evaluate the pharmacokinetics of lecanemab-irmb in patients with renal or hepatic impairment. Lecanemab-irmb is degraded by proteolytic enzymes and is not expected to undergo renal elimination or metabolism by hepatic enzymes.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of lecanemab-irmb or of other lecanemab products.

During the 18-month treatment period in Study 1, 63/154 (40.9%) of patients treated with LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks developed anti-lecanemab-irmb antibodies. Of these patients, neutralizing anti-lecanemab-irmb antibodies were detected in 16/63 (25.4%) patients. However, the assays used to measure anti-lecanemab-irmb antibodies and neutralizing antibodies are subject to interference by serum lecanemab concentrations, possibly resulting in an underestimation of the incidence of antibody formation. Therefore, there is insufficient information to characterize the effects of anti-lecanemab-irmb antibodies on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of LEQEMBI.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted.

Mutagenesis

Genotoxicity studies have not been conducted.

Impairment of Fertility

No studies in animals have been conducted to assess the effects of lecanemab-irmb on male or female fertility. No adverse effects on male or female reproductive organs were observed in a 39-week intravenous toxicity study in monkeys administered lecanemab-irmb weekly at doses up to 100 mg/kg. The highest dose tested was associated with plasma exposures (C_{ave}) approximately 27 times that in humans at the recommended human dose (10 mg/kg every two weeks).

14 CLINICAL STUDIES

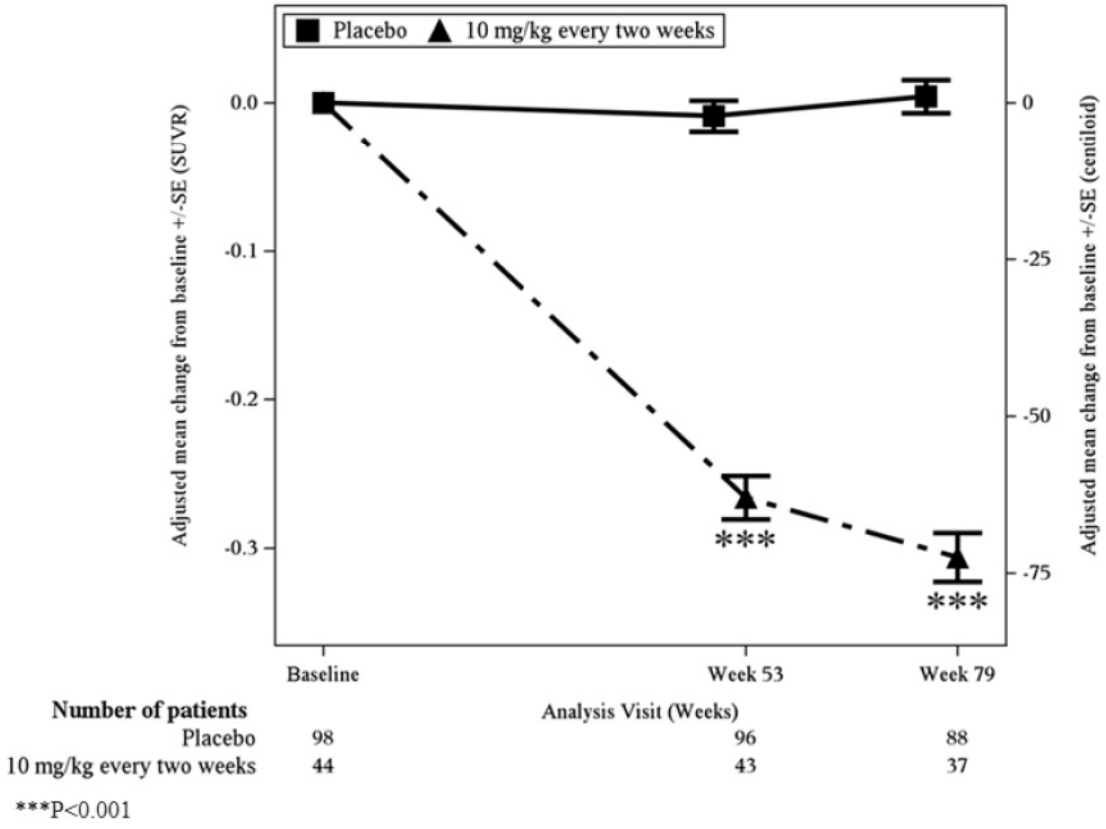
The efficacy of LEQEMBI was evaluated in two double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomized studies (Study 1, NCT01767311; Study 2 NCT03887455) in patients with Alzheimer's disease (patients with confirmed presence of amyloid pathology and mild cognitive impairment [64% of patients in Study 1; 62% of patients in Study 2] or mild dementia stage of disease [36% of patients in Study 1; 38% of patients in Study 2], consistent with Stage 3 and Stage 4 Alzheimer's disease). In both studies, patients were enrolled with a Clinical Dementia Rating (CDR) global score of 0.5 or 1.0 and a Memory Box score of 0.5 or greater. All patients had a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of ≥22 and ≤30, and had objective impairment in episodic memory as indicated by at least 1 standard deviation below age-adjusted mean in the Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II (subscale) (WMS-IV LMII). Patients were enrolled with or without concomitant approved therapies (cholinesterase inhibitors and the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine) for Alzheimer's disease. Patients in each study could enroll in an optional, long-term extension.

Study 1

In Study 1, 856 patients were randomized to receive one of 5 doses (161 of which were randomized to the recommended dosing regimen of 10 mg/kg every two weeks) of LEQEMBI or placebo (n=247). Of the total number of patients randomized, 71.4% were ApoE ε4 carriers and 28.6% were ApoE ε4 non-carriers. During the study the protocol was amended to no longer randomize ApoE ε4 carriers to the 10 mg/kg every two weeks dose arm. ApoE ε4 carriers who had been receiving LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks for 6 months or less were discontinued from study drug. As a result, in the LEQEMBI 10 mg/kg every two weeks arm, 30.3% of patients were ApoE ε4 carriers and 69.7% were ApoE ε4 non-carriers. At baseline, the mean age of randomized patients was 71 years, with a range of 50 to 90 years. Fifty percent of patients were male and 90% were White.

In Study 1, a subgroup of 315 patients were enrolled in the amyloid PET substudy; of these, 277 were evaluated at Week 79. Results from the amyloid beta PET substudy are described in Figure 1 and Table 7. Plasma biomarkers are described in Table 5.

Figure 1: Reduction in Brain Amyloid Beta Plaque (Adjusted Mean Change from Baseline in Amyloid Beta PET Composite, SUVR and Centiloids) in Study 1



***P<0.001

Table 7: Results for Amyloid Beta PET in Study 1

Biomarker Endpoints	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks	Placebo
Amyloid Beta PET Composite SUVR	N=44	N=98
Mean baseline	1.373	1.402
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from placebo	-0.306 -0.310 (p<0.001)[1]	0.004
Amyloid Beta PET Centiloid	N=44	N=98
Mean baseline	78.0	84.8
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from placebo	-72.5 -73.5 (p<0.001)[1]	1.0

N is the number of patients with baseline value.
[1] P-values were not statistically controlled for multiple comparisons.

The primary endpoint was change from baseline on a weighted composite score consisting of selected items from the Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes (CDR-SB), MMSE, and Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14 (ADAS-Cog 14) at Week 53. LEQEMBI had a 64% likelihood of 25% or greater slowing of progression on the primary endpoint relative to placebo at Week 53, which did not meet the prespecified success criterion of 80%.

Key secondary efficacy endpoints included the change from baseline in amyloid PET SUVR composite at Week 79 and change from baseline in the CDR-SB and ADAS-Cog14 at Week 79. Results for clinical assessments showed less change from baseline in CDR-SB and ADAS-Cog 14 scores at Week 79 in the LEQEMBI group than in patients on placebo (CDR-SB: -0.40 [26%], 90% CI [-0.82, 0.03]; ADAS-Cog 14: -2.31 [47%], 90% CI [-3.91, -0.72].

After the 79-week double-blind, placebo-controlled period of Study 1, patients could enroll in an open-label extension period for up to 260 weeks, which was initiated after a gap period (range 9 to 59 months; mean 24 months) off treatment.

Study 2

In Study 2, 1795 patients were enrolled and randomized 1:1 to receive LEQEMBI 10 mg/kg or placebo once every 2 weeks. Of the total number of patients randomized, 69% were ApoE ε4 carriers and 31% were ApoE ε4 non-carriers. Overall median age of patients was 72 years, with a range of 50 to 90 years. Fifty-two percent were women, and 1381 (77%) were White, 303 (17%) were Asian, and 47 (3%) were Black.

The randomization was stratified according to clinical subgroup (mild cognitive impairment or mild dementia stage of the disease); the presence or absence of concomitant approved therapies for Alzheimer's disease at baseline (cholinesterase inhibitors and the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine); ApoE ε4 carrier status; and geographical region.

The primary efficacy outcome was change from baseline at 18 months in the CDR-SB. Key secondary endpoints included change from baseline at 18 months for the following measures: amyloid Positron Emission Tomography (PET) using Centiloids, ADAS-Cog14, and Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS MCI-ADL).

LEQEMBI treatment met the primary endpoint and reduced clinical decline on the global cognitive and functional scale, CDR-SB, compared with placebo at 18 months (-0.45 [-27%], $p<0.0001$).

Statistically significant differences ($p<0.01$) between treatment groups were also seen in the results for ADAS-Cog14 and ADCS MCI-ADL at 18 months as presented in Table 8.

Both ApoE ε4 carriers and ApoE ε4 noncarriers showed statistically significant treatment differences for the primary endpoint and all secondary endpoints. In an exploratory subgroup analysis of ApoE ε4 homozygotes, which represented 15% of the trial population, a treatment effect was not observed with LEQEMBI treatment on the primary endpoint, CDR-SB, compared to placebo, although treatment effects that favored LEQEMBI were observed for the secondary clinical endpoints, ADAS-Cog 14 and ADCS MCI-ADL. Treatment effects on disease-relevant biomarkers (amyloid beta PET, plasma Aβ42/40 ratio, plasma p-tau 181) also favored LEQEMBI in the ApoE ε4 homozygous subgroup.

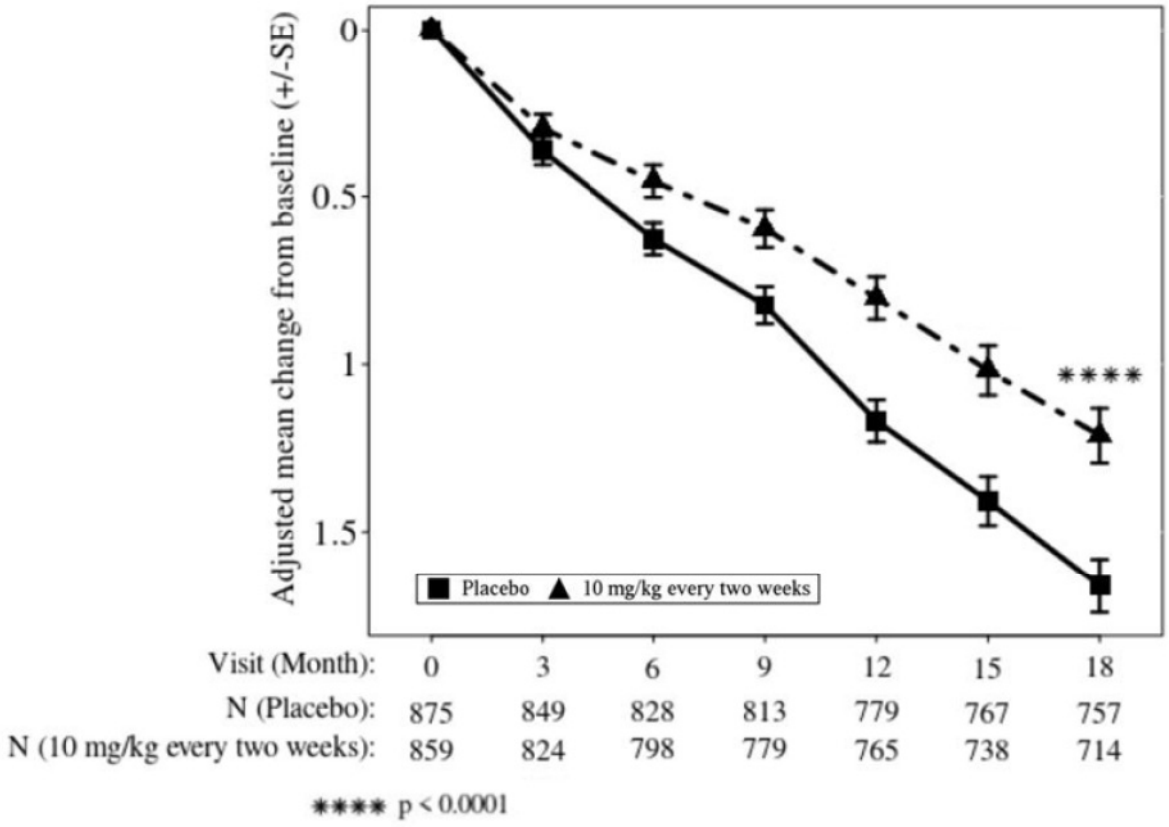
Starting at six months, across all time points, LEQEMBI treatment showed statistically significant changes in the primary and all key secondary endpoints from baseline compared to placebo; see Figure 2.

Table 8: Results for CDR-SB, ADAS-Cog14, and ADCS MCI-ADL in Study 2

Clinical Endpoints	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks	Placebo
CDR-SB	N=859	N=875

Clinical Endpoints	LEQEMBI 10 mg/kg Every Two Weeks	Placebo
Mean baseline	3.17	3.22
Adjusted mean change from baseline at 18 months (%) Difference from placebo	1.21 -0.45 (-27%) (p<0.0001)	1.66
ADAS-Cog14	N=854	N=872
Mean baseline	24.45	24.37
Adjusted mean change from baseline at 18 months (%) Difference from placebo	4.140 -1.442 (-26%) (p=0.00065)	5.581
ADCS MCI-ADL	N=783	N=796
Mean baseline	41.2	40.9
Adjusted mean change from baseline at 18 months Difference from placebo	-3.5 (-37%) 2.0 (p<0.0001)	-5.5

Figure 2: Adjusted Mean Change from Baseline in CDR-SB in Study 2



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

LEQEMBI (lecanemab-irmb) injection is a preservative-free, sterile, clear to opalescent, and colorless to pale yellow solution. LEQEMBI is supplied one vial per carton as follows:

500 mg/5 mL (100 mg/mL) single-dose vial (with white flip cap) – NDC 62856-215-01
200 mg/2 mL (100 mg/mL) single-dose vial (with dark grey flip cap) – NDC 62856-212-01

16.2 Storage and Handling

Unopened Vial

- Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Store in the original carton to protect from light.
- Do not freeze or shake.

Diluted Solution

For storage of the diluted infusion solution, *see Dosage and Administration (2.5)*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Amyloid Related Imaging Abnormalities

Inform patients that LEQEMBI may cause Amyloid Related Imaging Abnormalities or "ARIA". ARIA most commonly presents as a temporary swelling in areas of the brain that usually resolves over time. Some people may also have small spots of bleeding in or on the surface of the brain. Inform patients that most people with swelling in areas of the brain do not experience symptoms, however, some people may experience symptoms such as headache, confusion, dizziness, vision changes, nausea, aphasia, weakness, or seizure. Instruct patients to notify their healthcare provider if these symptoms occur. Inform patients that events of intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter have been reported infrequently in patients taking LEQEMBI, and that the use of anticoagulant or thrombolytic medications while taking LEQEMBI may increase the risk of bleeding in the brain. Notify patients that their healthcare provider will perform MRI scans to monitor for ARIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Inform patients that although ARIA can occur in any patient treated with LEQEMBI, there is an increased risk in patients who are ApoE ε4 homozygotes and that testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Inform patients that if testing is not performed, it cannot be determined if they are ApoE ε4 homozygotes and at a higher risk for ARIA.

Patient Registry

Advise patients that the Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics (ALZ-NET) is a voluntary provider-enrolled patient registry that collects information on treatments for Alzheimer's disease, including LEQEMBI. Encourage patients to participate in the ALZ-NET registry *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions, including angioedema and anaphylaxis have occurred in patients who were treated with LEQEMBI. Advise patients to see immediate medical attention if they experience any symptoms of serious or severe hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infusion-Related Reactions

Advise patients of the potential risk of infusion-related reactions, which can include flu-like symptoms, nausea, vomiting, and changes in blood pressure, the majority of which occur with the first infusion *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Manufactured by:
Eisai Inc.
Nutley, NJ 07110
U.S. License No. 1862

LEQEMBI® is a registered trademark of Eisai R&D Management Co., Ltd.

© 2023 Eisai Inc. and Biogen

MEDICATION GUIDE
LEQEMBI® (leh-kem'-bee)
(lecanemab-irmb)
injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about LEQEMBI?
LEQEMBI can cause serious side effects including:

- **Amyloid Related Imaging Abnormalities or "ARIA". ARIA is a side effect that does not usually cause any symptoms but serious symptoms can occur.** ARIA is most commonly seen as temporary swelling in areas of the brain that usually resolves over time. Some people may also have small spots of bleeding in or on the surface of the brain, and infrequently, larger areas of bleeding in the brain can occur. Most people with this type of swelling in the brain do not get symptoms, however some people may have symptoms, such as:
  - headache
  - confusion
  - dizziness
  - vision changes
  - nausea
  - difficulty walking
  - seizures

Some people have a genetic risk factor (homozygous apolipoprotein E gene carriers) that may cause an increased risk for ARIA. Talk to your healthcare provider about testing to see if you have this risk factor.

Some medicines can increase the risk for larger areas of bleeding in the brain in patients taking LEQEMBI. Talk to your healthcare provider to see if you are on any medicines that increase this risk.

Your healthcare provider will do magnetic resonance imaging (MRI) scans before and during your treatment with LEQEMBI to check you for ARIA.

Call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you have any of the symptoms listed above.

What is LEQEMBI?
LEQEMBI is a prescription medicine used to treat people with Alzheimer's disease.
It is not known if LEQEMBI is safe and effective in children.

Do not receive LEQEMBI if you:

- have serious allergic reactions to lecanemab-irmb or to any of the ingredients in LEQEMBI. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in LEQEMBI.

Before receiving LEQEMBI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LEQEMBI will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant during your treatment with LEQEMBI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if lecanemab-irmb (the active ingredient in LEQEMBI) passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while receiving LEQEMBI.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
Especially tell your healthcare provider if you take medicines to reduce blood clots from forming (antithrombotic medicines, including aspirin). Ask your healthcare provider for a list of these medicines if you are not sure.
Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive LEQEMBI?

- LEQEMBI is given by a healthcare provider through a needle placed in your vein (intravenous (IV) infusion) in your arm.
- LEQEMBI is given every 2 weeks. Each infusion will last about 1 hour.
- If you miss an infusion of LEQEMBI, you should receive your next dose as soon as possible.

What are the possible side effects of LEQEMBI?
LEQEMBI can cause serious side effects, including:

- **see "What is the most important information I should know about LEQEMBI?"**

- **Serious allergic reactions.** Swelling of the face, lips, mouth, or tongue, hives, or difficulty breathing have happened during a LEQEMBI infusion. Tell your healthcare provider if you have any symptoms of a serious allergic reaction during or after LEQEMBI infusion.
- **infusion-related reactions. Infusion-related reactions are a common side effect which can be serious. Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms during an infusion of LEQEMBI:**
  - fever
  - flu-like symptoms (chills, body aches, feeling shaky and joint pain)
  - nausea
  - vomiting
  - dizziness or lightheadedness
  - changes in your heart rate or feel like your chest is pounding
  - difficulty breathing or shortness of breath

If you have an infusion-related reaction, your healthcare provider may give you medicines before your LEQEMBI infusions to decrease your chance of having an infusion-related reaction. These medicines may include antihistamines, anti-inflammatory medicines, or steroids.

The most common side effects of LEQEMBI include:

- infusion-related reactions
- swelling in areas of the brain, with or without small spots of bleeding in or on the surface of the brain (ARIA)
- headache

These are not all the possible side effects of LEQEMBI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of LEQEMBI.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about LEQEMBI that is written for healthcare professionals.

There is a registry that collects information on treatments for Alzheimer's disease. The registry is named ALZ-NET (Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics). Your healthcare provider can help you become enrolled in this registry.

What are the ingredients in LEQEMBI?
Active ingredient: lecanemab-irmb.
Inactive ingredients: arginine hydrochloride, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, and water for injection.

Manufactured by:
Eisai Inc.
Nutley, NJ 07110
U.S. License No. 1862
LEQEMBI® is a registered trademark of Eisai R&D Management Co., Ltd.
© 2023 Eisai Inc. and Biogen
For more information, go to www.LEQEMBI.com or call 1-888-274-2378.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 7/2023

January 2023

Lecanemab:
Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

1ページから34ページまで非公表のため削除

1.7. 同種同効品一覧表

2023 年 1 月 16 日現在，国内でアルツハイマー病による軽度認知障害を対象に承認された薬剤は存在せず，またアルツハイマー型認知症の効能又は効果を有する既存薬とは作用機序が異なるため，同種同効品は存在しない。

日本標準商品分類番号
87119

	レケンビ点滴静注 200mg	レケンビ点滴静注 500mg
承認番号		
販売開始		

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：18 ヵ月

（案）

ヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体
レカネマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

レケンビ点滴静注 200mg
レケンビ点滴静注 500mg

LEQEMBI for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、アミロイド PET、MRI 等の本剤投与にあたり必要な検査及び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、アルツハイマー病の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。

1.2 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よう指導すること。[7.1、8.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫が確認された患者［ARIA のリスクが高まるおそれがある。］［7.1、8.1.1 参照］

2.3 本剤投与開始前に 5 個以上の脳微小出血、脳表ヘ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［ARIA のリスクが高まるおそれがある。］［7.1、8.1.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		レケンビ点滴静注 200mg	レケンビ点滴静注 500mg
		1 バイアル中の分量	
		2mL	5mL
有効成分	レカネマブ（遺伝子組換え）	200mg	500mg
添加剤	L-ヒスチジン	0.36mg	0.90mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	9.98mg	24.95mg
	L-アルギニン塩酸塩	84.26mg	210.65mg
	ポリソルベート 80	1.00mg	2.50mg
	注射用水	適量	適量

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	レケンビ点滴静注 200mg	レケンビ点滴静注 500mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液	
pH	4.5～5.5	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1.4	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、疾患の進行を完全に停止、又は疾患を治癒させるものではない。

5.2 承認を受けた診断方法、例えばアミロイド PET、脳脊髄液（CSF）検査、又は同等の診断法によりアミロイドβ病理を示唆する所見が確認され、アルツハイマー病と診断された患者のみに本剤を使用すること。

5.3 無症候でアミロイドβ病理を示唆する所見のみが確認できた者、及び中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者に本剤を投与開始しないこと。

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国際共同第Ⅲ相試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、試験結果等を十分に理解した上で本剤投与の適否を判断すること。［17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与により、アミロイド関連画像異常（ARIA）として、ARIA-浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）、ARIA-微小出血・ヘモジデリン沈着・脳表ヘモジデリン沈着症・脳出血（ARIA-H）があらわれることがある。［1.2、2.2、2.3、8.1、11.1.2 参照］

(1) MRI 画像上軽度かつ無症候性の ARIA-E、ARIA-H が認められた場合は、慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討すること。投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。

(2) MRI 画像上中等度及び重度の ARIA-E が認められた場合は、画像所見の消失まで投与を一時中断すること。MRI 画像上 1cm を超える脳出血並びに中等度及び重度

のARIA-Hが認められた場合は、画像所見の安定化まで投与を一時中断すること。いずれの場合も注意深く経過観察し、投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

(3)症候性ARIAが認められた場合は、これらの症状が消失するとともに、ARIA-E では画像所見の消失まで、ARIA-H では画像所見の安定化まで投与を一時中断すること。注意深く経過観察し、投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

【参考】

〈ARIAの重症度分類：MRI画像による分類〉

ARIA-E

重症度	MRI所見
軽度	脳溝、皮質、又は皮質下白質の1ヵ所に限局した、5cm未満のFluid Attenuated Inversion Recovery（FLAIR）高信号
中等度	最大径が5～10cmのFLAIR高信号が1ヵ所にみられる、又は10cm未満の高信号が複数部位にみられる。
重度	10cmを超えるFLAIR高信号で、脳回腫脹及び脳溝消失を伴う。1ヵ所又は複数ヵ所に独立した病変を認める。

ARIA-H

重症度	MRI所見	
	脳微小出血	脳表ヘモジデリン沈着症
軽度	新規が1～4個	1ヵ所
中等度	新規が5～9個	2ヵ所
重度	新規が10個以上	3ヵ所以上

〈ARIA発現時の対応〉

ARIA-E

画像上の重症度	臨床症状の有無	
	無症候性	症候性
軽度	投与継続可能[注1)]	症状及び画像所見消失まで投与中断[注2)]
中等度	画像所見消失まで投与中断[注2)]	
重度		

注1)慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。

注2）注意深く経過観察し、本剤の投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

ARIA-H

画像上の重症度	臨床症状の有無	
	無症候性	症候性
軽度	投与継続可能[注1)]	症状消失及び画像所見安定化まで中断[注2)]
中等度	画像所見安定化まで中断[注2)]	
重度・1cmを超える脳出血	画像所見安定化まで中断[注3)]	症状消失及び画像所見安定化まで中断[注3)]

注1)慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。

注2）注意深く経過観察し、本剤の投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

注3）注意深く経過観察し、投与の中止を含め治療内容を検討すること。本剤を投与再開する場合には、慎重な臨床判断の上で行うこと。

〈ARIA発現後のMRIモニタリング〉

ARIA-E

画像上の重症度	MRIモニタリング
軽度	無症候性で投与を継続する場合、ARIA重症化の有無を確認するため、発現から約1～2ヵ月後にMRI検査の実施を考慮する。 無症候性で投与を中断する場合、又は症候性の場合は、中等度、重度のMRIモニタリングに準ずる。
中等度	発現から約2～4ヵ月後にMRI検査を実施する。画像上ARIA-Eの消失が確認されない場合は、追加のMRI検査を実施する。
重度	

ARIA-H

画像上の重症度	MRIモニタリング
軽度	症候性の場合、発現から約2～4ヵ月後にMRI検査を実施する。画像上ARIA-H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。
中等度	発現から約2～4ヵ月後にMRI検査を実施する。画像上ARIA-H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。
重度・1cmを超える脳出血	

7.2 本剤投与中は6ヵ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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はARIA管理に関する適切な知識を有する医師の下で使用し、投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。［1.2、7.1、11.1.2参照］

8.1.1 本剤投与開始前に、最新（1年以内）のMRI画像により、ARIAを含む異常所見の有無を確認すること。［2.2、2.3、17.1.2参照］

8.1.2 ARIAの発現は、本剤投与開始から14週間以内に多いことから、この期間は特に注意深く患者の状態を観察すること。ARIAを示唆する症状が認められた場合には、臨床評価を行い、必要に応じてMRI検査を実施すること。

8.1.3 ARIAを示唆する症状がみられない場合であっても、本剤の5回目の投与前(投与開始後2ヵ月までを目安)、7回目の投与前（投与開始後3ヵ月までを目安）及び14回目の投与前（投与開始後6ヵ月までを目安)、並びにそれ以降も定期的にMRI検査を実施し、ARIAの有無を確認すること。

画像上ARIAが検出された場合は、十分な観察の下、症状の発現に注意し、7.1項の表を参考に、必要に応じて追加のMRI検査を実施すること。

8.1.4 アポリポ蛋白E（ApoE）ε4ホモ接合型キャリアでApoEε4 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、ApoEε4保因状況にかかわらず、8.1.1項～8.1.3項及び11.1.2項に規定のMRI検査を含むARIA管理を実施すること。なお、アルツハイマー病患者におけるApoEε4ホモ接合型キャリアの割合は約15%である[1)]。

ApoEε4遺伝子型別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（%）

8.2 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おいて、本剤の投与を開始した経験はない。これらの既往がある場合は、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

8.3 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うこと。本剤投与中は適切な血圧管理を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。また、一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止剤 ワルファリンカリウム ヘパリンナトリウム アピキサバン　等	本剤投与中に脳出血を発現した場合、出血を助長するおそれがある。併用時には脳出血の副作用に注意すること。	本剤の副作用として脳出血の報告がある。 併用により左記薬剤が出血を助長する可能性がある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 等		
血栓溶解剤 アルテプラーゼ　等		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（26.1%）

頭痛、悪寒、発熱、吐き気、嘔吐等の症状があらわれることがある。徴候や症状を注意深く観察し、異常が認められた場合は、必要に応じて本剤の注入速度を下げるか、注入を中断又は中止し適切な処置を行うこと。Infusion reaction があらわれた場合は、次回以降の投与に際し、抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、副腎皮質ステロイドの予防的投与も考慮すること。

11.1.2 アミロイド関連画像異常(ARIA)

ARIA-E としてARIA-浮腫／滲出液貯留（12.6%）、ARIA-HとしてARIA-微小出血及びヘモジデリン沈着(13.6%)、脳表ヘモジデリン沈着症（5.2%）、脳出血（0.4%）があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1参照]

(1) ARIA は臨床症状を伴わないことが多いが、痙攣やてんかん重積等の重篤な事象が起こることがある。ARIA に関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害等が報告されている。

(2) ARIA は再発することがあるため、投与を再開した場合は、注意深く患者の状態を観察するとともに、定期的な MRI 検査の実施を検討すること。

(3) ARIA が再発した患者において、本剤の投与を再開した経験は限られている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症	過敏症	皮疹	紅斑
消化器			悪心
肝臓			ALT 増加
精神神経系	頭痛		めまい、平衡障害、錯乱状態、抑うつ症状、記憶障害、緊張性頭痛
一般・全身症状		倦怠感	起立性低血圧
筋骨格系			転倒
その他		注射部位反応	血中コレステロール増加、蛋白尿、注射部位血管外漏出

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を希釈調製するときは無菌的に操作すること。本剤は単回使用とし、残液は廃棄すること。

14.1.2 必要量をバイアルから抜き取り、250mL の生理食塩液で希釈すること。

14.1.3 容器を静かに反転させて、しっかりと混和する。振とうしないこと。

14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～25℃で保存し、4時間以内に使用すること。

14.1.5 希釈液は投与前に室温にして用いること。

14.1.6 他剤と混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に微粒子や変色がないか目視で確認すること。変色又は不透明な粒子や異物の混入が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は、蛋白結合性の低い0.2又は0.22ミクロンのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.3 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインをフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 10mg/kg を隔週で投与された患者のうち、本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は 5.5%（49 例/884 例）であり、このうち 4.1%（2 例/49 例）では本剤に対する中和抗体が認められた。抗体産生は本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2)]。

15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験の非盲検継続投与期において、本剤投与中に脳出血又は重度の ARIA-E/H（併発）を発現し、その後死亡に至った症例が報告されている（これらの事象が死因でない報告を含む）。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤10mg/kgを単回静脈内投与後6週間休薬[注)]し、その後隔週で反復5回（計6回）静脈内投与したときの、単回及び反復5回目投与時の血清中レカネマブ濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示した。反復投与5回目におけるレカネマブのAUCに基づく累積係数は1.59であった[3)]。

注）承認された本剤の用法及び用量は、「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。」である。

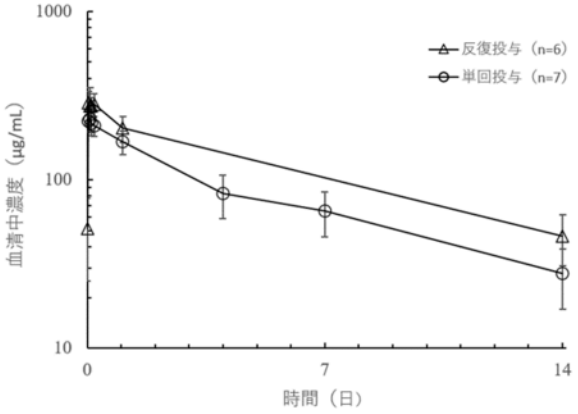


図1 アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤 10mg/kg を単回及び隔週反復静脈内投与したときの血清中レカネマブ濃度

表1 アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤 10mg/kg を単回及び隔週反復静脈内投与したときの血清中レカネマブの薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}336h)}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
単回投与（7例）	235 (34.1)	2.1 (1.1-2.9)	26800 (6430)	159 (16.0)
反復投与5回目（6例）	299 (45.7)	2.0 (1.0-4.9)	39500 (7330)	-

平均値（標準偏差）、ただし t_{max} は中央値（最小値-最大値）

16.3 分布

母集団薬物動態解析によると、中心コンパートメントの分布容積の母集団推定値は3.24L(95%信頼区間:3.18～3.30L）である[4)]。

16.4 代謝

レカネマブは、ヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様に異化作用により分解されると推察される。

16.5 排泄

最終消失相の半減期は5～7日である。

母集団薬物動態解析によると、レカネマブのクリアランスの母集団推定値は 0.0154L/h（95%信頼区間：0.0147-0.0160L/h）である[4)、5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（201試験）

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症856例（うち日本人34例）を対象に、本剤又はプラセボを18ヵ月静脈内投与する二重盲検並行群間比較用量設定試験を実施した。臨床認知症評価法（CDR）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、アミロイドPET又はCSF検査でアミロイドβ病理を示唆する所見が確認された患者を登録した。プラセボ群247例、2.5mg/kg隔週投与群52例、5mg/kg月1回投与群51例、5mg/kg隔週投与群92例、10mg/kg月1回投与群253例、又は10mg/kg隔週投与群161例に割付けられた。

主要評価項目であるADCOMSの投与12ヵ月後の変化量について、10mg/kg隔週群がADCOMSの悪化をプラセボ群と比較して少なくとも25%抑制する確率は64%と算出され、成功基準として設定した80%以上は達成されなかった。

本剤の投与により、脳内アミロイドβ蓄積量を評価するPET SUVRの用量依存的かつ経時的な減少が認められた。また、投与開始後18ヵ月において、アルツハイマー病コンポジットスコアADCOMS、CDR-Sum of Boxes(CDR-SB)、認知機能評価尺度ADAS-Cog14を指標とした用量依存的な臨床症状の悪化抑制が認められ、10mg/kg隔週群における抑制率はそれぞれ29.7%、26.5%、47.2%であった。これらの指標のベースラインからの変化量を表2に示す。

10mg/kg隔週投与群で発現した主な有害事象(発現率5%以上かつプラセボ群より高頻度）は、注入に伴う反応（19.9%)、頭痛（13.7%)、ARIA-E（9.9%)、咳嗽（8.7%)、下痢（8.1%)、浮動性めまい（7.5%)、脳微小出血（5.6%）であった[6)、7)]。

表2 投与18ヵ月後のバイオマーカー及び有効性の結果

評価項目	10mg/kg隔週	プラセボ
アミロイドPET SUVR	44例	98例
ベースライン値	1.37	1.40
ベースラインからの変化量*	-0.31	0.00
プラセボ群との差*	-0.31	
ADCOMS	152例	238例
ベースライン値	0.37	0.37
ベースラインからの変化量*	0.14	0.19
プラセボ群との差*	-0.06	
CDR-SB	152例	238例
ベースライン値	2.97	2.89
ベースラインからの変化量*	1.10	1.50
プラセボ群との差*	-0.40	
ADAS-Cog14	152例	237例
ベースライン値	22.06	22.56
ベースラインからの変化量*	2.59	4.90
プラセボ群との差*	-2.31	

＊ 調整済み平均値（MMRM解析）

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（301試験）

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症1795例（うち日本人152例）を対象に、本剤10mg/kg又はプラセボを隔週で18ヵ月静脈内投与する二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ群に897例（うち日本人64例)、本剤群に898例（うち日本人88例）が割付けられた。主な選択基準は以下のとおりであった。

(1) CDR スコアが 0.5～1、CDR の記憶スコアが 0.5 以上
(2) MMSE スコアが 22～30
(3) アミロイド PET 又は CSF 検査でアミロイドβ病理を示唆する所見が確認される。
(4) スクリーニング前 12 ヵ月以内に一過性脳虚血発作、脳卒中又は痙攣発作の既往を有さない。
(5) スクリーニング期の脳 MRI 検査で、以下に示すような臨床的意義のある所見が認められていない。
・5 ヵ所以上の脳微小出血（最大径 10mm 以下）
・最大径 10mm 超の脳出血
・脳表ヘモジデリン沈着症
・血管原性脳浮腫
・脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形又は感染病巣
・多発性ラクナ梗塞、大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患
・占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1cm 未満であれば除外する必要はないこととした）

本剤の投与開始後 18 ヵ月において、プラセボ群と比較して、CDR-SB（主要評価項目）を指標とした臨床症状の有意な悪化抑制が認められ、本剤群における抑制率は 27.1%であった。また、ADAS-Cog14、ADCOMS、日常生活動作評価指標 ADCS MCI-ADL を指標とした臨床症状の悪化抑制も認められ、本剤群における悪化抑制率はそれぞれ 25.8%、23.5%、36.6%であった。本剤群では、脳内アミロイドβ蓄積量を評価する PET センチロイドスケールの経時的な減少も認められた。これらの指標のベースラインからの変化量を表 3 に示す。

本剤群で発現した主な副作用（発現率 1%以上）は、注入に伴う反応(26.1%)、ARIA-H(16.5%)、ARIA-E(12.6%)、頭痛（1.8%）、過敏症（1.7%）であった。

本剤群における症候性 ARIA-E、ARIA-H の有害事象発現率はそれぞれ 2.8%、1.4%であった[1),2)]。[5.4、8.1.1 参照]

表 3 投与 18 ヵ月後の有効性及びバイオマーカーの結果

評価項目	本剤	プラセボ
CDR-SB	859 例	875 例
ベースライン値	3.17	3.22
ベースラインからの変化量*	1.21	1.66
プラセボ群との差*	-0.45	
P 値	<0.0001	
アミロイド PET Centiloids	354 例	344 例
ベースライン値	77.92	75.03
ベースラインからの変化量*	-55.48	3.64
プラセボ群との差*	-59.12	
ADAS-Cog14	854 例	872 例
ベースライン値	24.45	24.37
ベースラインからの変化量*	4.14	5.58
プラセボ群との差*	-1.44	
ADCOMS	857 例	875 例
ベースライン値	0.40	0.40
ベースラインからの変化量*	0.16	0.21
プラセボ群との差*	-0.05	
ADCS MCI-ADL	783 例	796 例
ベースライン値	41.2	40.9
ベースラインからの変化量*	-3.48	-5.50
プラセボ群との差*	2.02	

* 調整済み平均値（MMRM 解析）

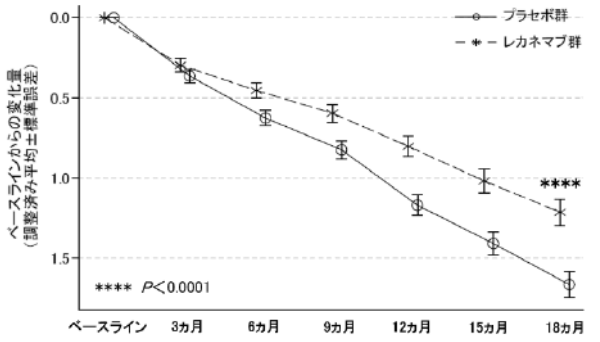


図 2 CDR-SB のベースラインからの変化量（FAS+, MMRM, 調整済み平均）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アルツハイマー病は、脳内のアミロイド斑の蓄積を病理組織学的な特徴とする。レカネマブは、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、可溶性アミロイドβ凝集体（プロトフィブリル）に選択的に結合するが、アミロイド斑の主要構成成分である不溶性アミロイドβ凝集体（フィブリル）にも結合性を示す[8)]。レカネマブは、ラット海馬神経細胞へのプロトフィブリルの結合を阻害した[9)]。レカネマブは，ミクログリア細胞による Fc 受容体を介したアミロイドβの食作用を促進したことから[10)]，ミクログリア細胞による食作用の活性化が脳内アミロイドβの減少作用に寄与すると考えられる。

18.2 脳内アミロイドβに対する作用

レカネマブのマウスサロゲート抗体は、変異型アミロイド前駆体タンパク質（APP）を発現するマウスにおいて、脳内のアミロイドβプロトフィブリル及びアミロイド斑を減少させた[11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レカネマブ（遺伝子組換え）
Lecanemab (Genetical Recombination)

本質： レカネマブは、遺伝子組換え抗ヒトアミロイドベータペプチドモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。レカネマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レカネマブは、454 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、振とうしないこと。
20.2 外箱開封後は、遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。

22. 包装

〈レケンビ点滴静注 200mg〉
2mL［1 バイアル］
〈レケンビ点滴静注 500mg〉
5mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1）van Dyck C. H, et. al.: N. Engl. J. Med., 2022; 10, 1056 ［LEQ-XXXX］
2）社内資料：国際共同臨床第Ⅲ相試験（301 試験）（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5） ［LEQ-XXXX］
3）社内資料：国内 104 試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2） ［LEQ-XXXX］
4）社内資料：母集団薬物動態解析（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.2） ［LEQ-XXXX］
5）社内資料：薬物動態プロファイル（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.1） ［LEQ-XXXX］
6）Swanson C. J. et. al.: Alz. Res. Therapy, 2021；13, 80 ［LEQ-XXXX］
7）社内資料：国際共同臨床第Ⅱ相試験（201 試験）（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.3） ［LEQ-XXXX］
8）社内資料：種々アミロイドβへの結合性比較（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1.1） ［LEQ-XXXX］
9）社内資料：ラット海馬神経細胞へのアミロイドβ凝集体の結合阻害（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1.8） ［LEQ-XXXX］
10）社内資料：ミクログリアによるアミロイドβ除去に対する効果（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1.15） ［LEQ-XXXX］
11）社内資料：APP^{NL-G-F} マウスにおける脳内アミロイドβに対する効果（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.2.3） ［LEQ-XXXX］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhc ホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川 4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売提携

バイオジェン・ジャパン株式会社
東京都中央区日本橋一丁目 4 番 1 号

【参考情報：「7. 用法・用量に関連する注意」の補足情報】
〈ARIA 発現後の MRI モニタリング〉

