1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

レケンビ点滴静注 200 mg，レケンビ点滴静注 500 mg

【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

【効能・効果の設定根拠】

アルツハイマー病（AD）は，生物学的には，2 つの異常タンパク質の蓄積の存在によって定義される。すなわち，アミロイドβ（Aβ）で構成されるアミロイド斑の神経細胞外蓄積及び過剰リン酸化タウからなる神経原線維変化の神経細胞内蓄積である。バイオマーカー研究（Jack, et al., 2013），臨床病理学的研究（Delacourte, et al., 2002）及びコホート研究（Amieva, et al., 2008）により，AD の疾患過程は臨床症状発現の 10～20 年前に始まることが示されている。2007 年に発表された International Working Group の AD 研究診断基準，及び 2011 年に発表された米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会（NIA-AA）の AD 診断基準のいずれにおいても，臨床診断に先行するバイオマーカーの存在を軸とした病態生理学的連続性の概念が採用されている。アミロイド斑及び神経原線維変化の病理形成，並びにそれらの AD 臨床症状への寄与の機序は未だ完全には解明されていないものの，最も有力な仮説はアミロイドカスケード仮説であり，AD の神経変性過程は脳内 Aβ の産生とクリアランスの不均衡による，脳内 Aβ の蓄積に起因するとされている（Hardy and Selkoe, 2002）。つまり，脳内 Aβ 蓄積は，タウ病理，神経変性及び認知機能低下に先行する AD の病理学的特徴であり，Aβ の存在が AD の遍在的な要件である（Jack, et al., 2018）。したがって，Aβ 蓄積過程を AD 治療の標的とすることは，アミロイドカスケード仮説により支持される。

本薬は，ヒト化抗可溶性 Aβ 凝集体免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。AD 病理において最も毒性が高いことが示唆されている可溶性 Aβ 凝集体（プロトフィブリル）に対して，Aβ モノマーよりも選択的に（1000 倍以上），また不溶性フィブリルよりも優先的に（最大で約 10 倍）結合する。本薬は，可溶性 Aβ 凝集体を標的とすることで，AD の病態進行を抑制し，臨床症状の進行を遅らせるものと期待して開発された。

本薬の効能・効果は，早期 AD（アルツハイマー病による軽度認知障害［MCI due to AD］患者及び軽度認知症［AD-D］）を対象とした BAN2401-G000-201 試験の Core Study（201 試験 Core）（投与群：プラセボ，又はレカネマブ 2.5，5，10 mg/kg 隔週，5，10 mg/kg 月 1 回，投与期間：18 ヵ月間）及び BAN2401-G000-301 の Core Study（301 試験 Core）（投与群：プラセボ又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週，投与期間：18 ヵ月間）に基づき設定する。

201 試験 Core 及び 301 試験 Core では，NIA-AA による MCI due to AD 又は AD-D の中核となる臨床基準を満たし，Clinical Dementia Rating（CDR）スコアが 0.5～1，CDR の記憶スコアが 0.5 以上，Mini Mental State Examination（MMSE）スコアが 22～30 であり，Aβ 病理を示唆する所見が確認された早期 AD 患者を対象とした。

本薬の効能・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）は，

以下の 5 点により支持される：

(1) 早期 AD の臨床症状の悪化に対する抑制効果
(2) 早期 AD の疾患ステージの進行リスクの低減効果
(3) AD の病態形成において中心的役割を果たす脳内 Aβ 蓄積に対する減少効果
(4) AD 病態生理過程において Aβ の下流に位置するタウ病理及び神経変性過程に対する効果
(5) 投与終了後の臨床的有効性及びバイオマーカーに対する効果の持続

(1) 早期 AD の臨床症状の悪化に対する抑制効果

201 試験 Core 及び 301 試験 Core では，臨床評価指標として Clinical Dementia Rating Sum of Boxes（CDR-SB），Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale containing 14 tasks（ADAS-Cog14），Alzheimer’s Disease Composite Score（ADCOMS）及び Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL, 301 試験 Core のみ）を用いて，被験者の認知機能及び日常生活機能を幅広く評価した。CDR は，記憶，見当識，判断力と問題解決能力，地域社会の活動，家庭及び趣味，身の回りの世話の 6 カテゴリーの機能障害の程度を 5 段階で評価し，それらを合計（CDR-SB）することにより，認知機能及び日常生活機能を包括的に評価することが可能である（Berg, et al., 1988）。ADAS-Cog14 は構造化された認知機能尺度であり，記憶（単語再生，遅延単語再生及び単語認識），論理的思考（命令に従う），言語能力（物品の呼称を答える，理解力），見当識，観念運動（手紙を封筒に入れる），構成行為（幾何学図形を書き写す），口頭言語能力，言語理解，喚語困難，テスト教示の再生能力，迷路課題及び数字の取り消し課題など，AD にかかわる認知機能を幅広く評価することが可能である（Rosen, et al., 1984）。ADCOMS は，CDR の全項目（6 項目），ADAS-Cog14 の 4 項目及び MMSE の 2 項目からなる合計 12 項目の評価スコアであり，臨床症状進行の検出感度が既存の評価指標に比べて高い指標である（Wang, et al., 2016）。ADCS MCI-ADL は，MCI 患者の日常生活動作を評価する 18 項目からなるスケールであり，各患者の介護者により，直近 1 ヵ月間の患者の日常生活動作の変化が評価される。これらの臨床評価指標を組み合わせることで，早期 AD の幅広い臨床症状（認知機能及び日常生活機能）について，本薬による進行抑制効果を包括的に評価した。

1) 201 試験 Core

投与開始後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 3 つの全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）の悪化が抑制された（それぞれ 26.5%，29.7%，47.2%の悪化抑制）。

日本人集団でも全体集団と同様に，10 mg/kg 隔週群においてプラセボ群と比較して各臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）の悪化抑制が認められた。

2) 301 試験 Core

投与開始後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 4 つの全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）の悪化が有意に抑制され，疾患進行の抑制効果が示された（それぞれ 27.1%［P=0.00005］，25.8%［P=0.00065］，23.5%

［*P*=0.00002］，36.6%［*P*<0.00001］の悪化抑制）。4 つの全ての臨床評価指標において，投与開始後 6 ヵ月時点以降の全ての評価時点で有意な群間差が認められ，ADAS-Cog14 を除く臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）では，投与群間での治療効果の差の絶対値は経時的に増大した。

また，CDR-SB について，線形混合モデルにより傾きの平均値を用いて経時変化率を解析した結果，10 mg/kg 隔週群における経時的悪化はプラセボ群に比して 29.3%緩徐化され（95%信頼区間：16.1%～42.4%，*P*=0.00001），同モデル解析結果から，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は 18 ヵ月の期間においてプラセボに比して約 5.3 ヵ月分の CDR-SB の悪化を抑制する，また投与後 18 ヵ月にプラセボ群でみられた CDR-SB の悪化と同レベルの悪化を示すまでの期間を 7.5 ヵ月遅延させると推定された。

本試験には，MCI due to AD（61.8%）及び軽度 AD-D（38.2%）の両臨床診断の被験者が組み入れられた。疾患ステージ別の部分集団解析では，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の両部分集団ともに，投与開始後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 4 つの全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）の悪化が有意に抑制され，その効果の程度に部分集団間で大きな違いはなかった（MCI due to AD：それぞれ 27.9%［*P*=0.00304］，22.5%［*P*=0.03982］，25.3%［*P*=0.00130］，38.0%［*P*=0.00053］の悪化抑制，軽度 AD-D：それぞれ 27.2%［*P*=0.00524］，30.0%［*P*=0.00420］，22.7%［*P*=0.00496］，38.2%［*P*=0.00049］の悪化抑制）。

また，既承認の AD 症状改善薬の併用の有無いずれの被験者も組み入れられた。FAS+のうちベースライン時に AD 症状改善薬（コリンエステラーゼ［ChE］阻害薬及び/又はメマンチン）を併用した被験者は 52.8%，ChE 阻害薬を併用した被験者は 47.3%であった。AD 症状改善薬の併用有無（ベースライン時）別の部分集団解析では，両部分集団ともに，投与後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 4 つの全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）の悪化が有意に抑制され（AD 症状改善薬の併用なしの集団での ADAS-Cog14 を除く），その効果の程度に部分集団間で大きな違いはなかった（併用あり：それぞれ 24.9%［*P*=0.00345］，29.1%［*P*=0.00091］，23.3%［*P*=0.00088］，37.1%［*P*=0.00006］の悪化抑制，併用なし：それぞれ 28.0%［*P*=0.00838］，15.8%［*P*=0.25167］，22.5%［*P*=0.01456］，32.9%［*P*=0.00645］の悪化抑制）。ChE 阻害薬の併用有無（ベースライン時）別の部分集団解析でも，両部分集団ともに，投与開始後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して 4 つの全ての臨床評価指標の悪化が有意に抑制され（ChE 阻害薬の併用なしの集団での ADAS-Cog14 を除く），その効果の程度に部分集団間で大きな違いはなかった（併用あり：それぞれ 22.7%［*P*=0.01012］，27.7%［*P*=0.00186］，21.6%［*P*=0.00269］，33.7%［*P*=0.00064］の悪化抑制，併用なし：それぞれ 28.9%［*P*=0.00393］，17.3%［*P*=0.19018］，23.6%［*P*=0.00669］，36.0%［*P*=0.00115］の悪化抑制）。

本試験で示されたレカネマブの有効性に地域差（北米，アジア，欧州）及び人種差（White，Asian，Black）は認められておらず，日本人集団でも，投与開始後 18 ヵ月時点において，10 mg/kg 隔週群はプラセボ群と比較して 4 つの臨床評価指標全ての悪化を抑制し，全体集団と一貫した結果が得られた。

以上より，本薬は，全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14，ADCS MCI-ADL）の悪化を有意に抑制し，早期 AD 患者の認知機能及び日常生活機能のいずれの悪化も抑制することが示された。この本薬の臨床的有効性は，MCI due to AD 及び軽度 AD-D のいずれの疾患ステージにおいても，また既承認の AD 症状改善薬/ChE 阻害薬の併用有無に依らず認められた。

(2) 早期 AD の疾患ステージの進行リスクの低減効果

301 試験 Core において，18 ヵ月間の投与における CDR スコア（CDR global score；総合評価）の次段階以降への悪化について解析した結果，10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69（*P*=0.00011）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は疾患ステージの進行リスクを 31%減少させた。投与群間の差は，評価時点ごとに増大した。

したがって，本薬は早期 AD の疾患ステージの進行リスクを低減することが示された。

(3) AD の病態形成において中心的役割を果たす脳内 Aβ 蓄積に対する減少効果

1) 201 試験 Core

レカネマブは用量及び時間依存的に，かつ全ての用量群でプラセボ群と比較して有意にアミロイド陽電子放出断層撮影（PET）standard uptake value ratio（SUVr）を指標とした脳内 Aβ 蓄積量を減少させた（*P*<0.001；10 mg/kg 隔週群［投与開始後 12 及び 18 ヵ月時点］）。投与開始後 18 ヵ月時点での変化量（調整済み平均）は，プラセボ群で 0.004 の増加であったのに対し，10 mg/kg 隔週群では 0.306 の減少であった（ベースラインでのアミロイド PET SUVr の平均は，全ての投与群で 1.4）。投与開始後 18 ヵ月時点での 10 mg/kg 隔週群のアミロイド PET SUVr の平均は，アミロイド陽性の閾値である 1.17 を下回っていた。投与開始後 12 及び 18 ヵ月時点での視覚読影では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のそれぞれ 65.1%及び 81.1%の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた（プラセボ群ではそれぞれ 11.5%及び 21.6%）。なお，疾患ステージ別の部分集団解析では，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の両部分集団において，10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回るアミロイド PET SUVr の有意な減少が認められ，全体集団と一貫した結果が示された。

さらに，アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量の減少は，脳脊髄液（CSF）及び血漿バイオマーカーにも一貫して反映された。CSF 中 Aβ(1-42)は，レカネマブの用量及び時間依存的に増加し，投与開始後 12 ヵ月（レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群を除く全ての用量群）及び 18 ヵ月（全ての用量群）時点で，有意な増加が認められた。血漿中 Aβ42/40 比は，201 試験 Core におけるレカネマブの全ての用量群で用量及び時間依存的に増加し，投与開始後 12 及び 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群（各評価時点で *P*≤0.004）ではプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。

2) 301 試験 Core

レカネマブ 10 mg/kg 隔週は時間依存的に，プラセボ群と比較して有意にアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量を減少させた（*P*<0.00001［投与開始後 3，6，12 及び 18 ヵ月時点］）。投与開始後 18 ヵ月時点でのセンチロイドスケールの変化量（調整済

み平均）は，プラセボ群で 3.64 の増加であったのに対し，10 mg/kg 隔週群では 55.48 の減少であった（変化量［調整済み平均］の群間差：–59.12［*P*<0.00001］）。10 mg/kg 隔週群では，ベースラインでのセンチロイドスケールの平均値は 77.92 であったが，投与開始後 18 ヵ月時点では 22.99 となり，アミロイド陰性の閾値である 30（Fleisher, et al., 2011; Rowe, et al., 2017）を下回った。投与開始後 18 ヵ月時点でのセンチロイドスケールを指標とした判定では，10 mg/kg 隔週群の 60.4%の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた（プラセボ群では 0.6%）。また，疾患ステージ別の部分集団解析では，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の両部分集団において，10 mg/kg 隔週群でプラセボ群を上回るアミロイド PET センチロイドスケールの有意な減少が認められ，全体集団と一貫した結果が示された。

さらに，アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量の減少は，CSF 及び血漿バイオマーカーにも一貫して反映された。CSF 中 Aβ(1-42)は，10 mg/kg 隔週群において経時的に増加し，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な増加が認められた（*P*<0.00001）。血漿中 Aβ42/40 比は，10 mg/kg 隔週群において経時的に増加し，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な増加が認められた（*P*<0.00001）。

アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量の減少に地域差及び人種差は認められておらず，日本人集団においても全体集団と同様に，レカネマブの投与により，投与開始後 3 ヵ月時点から全ての評価時点で，経時的かつ有意な脳内 Aβ 蓄積量の減少が認められた（投与開始後 3 ヵ月：*P*=0.00042，投与開始後 6 ヵ月以降：*P*<0.00001）。また，投与開始後 18 ヵ月時点における血漿中 Aβ42/40 比のベースラインからの変化量（調整済み平均）についても，日本人集団の 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な増加が認められ（*P*<0.00001），全体集団と一貫した結果が示された。

以上より，本薬は AD の病態形成において中心的役割を果たす脳内 Aβ 蓄積を顕著に減少させることが示された。

(4) AD 病態生理過程において Aβ の下流に位置するタウ病理及び神経変性過程に対する効果

1) 201 試験 Core

CSF 中 p-tau181 は，投与開始後 12 及び 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して減少し，投与開始後 18 ヵ月時点では有意な差が認められた。血漿中 p-tau181 は，投与開始後 12 及び 18 ヵ月時点で，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群を除くレカネマブの全ての用量群で有意に減少した（経時的反復測定データに対する混合効果モデル［MMRM］に基づく解析，10 mg/kg 隔週群で *P*<0.0001）。

2) 301 試験 Core

タウ PET 評価では，投与開始後 18 ヵ月時点で，レカネマブ 10 mg/kg 隔週はプラセボ群と比較して，AD の早期段階にタウ病理が蓄積する領域（内側側頭葉，側頭葉超，側頭葉）における PET SUVr を指標とした脳内タウ病理の蓄積を有意に抑制した（各 region of interest［ROI］での変化量［調整済み平均］の群間差はそれぞれ–0.068［*P*=0.00237］，–0.071［*P*=0.01195］，–0.065［*P*=0.01619］）。これらの群間差は，タウ PET の最初の評価時期である投与開始後 13 ヵ

月時点から認められた。

さらに，タウ PET で評価した脳内タウ病理の蓄積の抑制は，CSF 及び血漿バイオマーカーにも一貫して反映された。CSF 中 p-tau181 は，10 mg/kg 隔週群において経時的に減少し，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。血漿中 p-tau181 は，10 mg/kg 隔週群において経時的に減少し，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。

また，神経変性のバイオマーカーについて，CSF 中 t-tau は，投与開始後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。CSF 中ニューログラニンは，10 mg/kg 隔週群において経時的に減少し，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。血漿中ニューロフィラメント軽鎖（NfL）は投与開始後 18 ヵ月時点で，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して増加の抑制が数値上認められた（*P*=0.07339）。神経炎症のバイオマーカーについて，血漿中グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）は，10 mg/kg 隔週群において経時的に減少し，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（*P*<0.00001）。

日本人集団の 10 mg/kg 隔週群においても，投与開始後 18 ヵ月時点で，プラセボ群と比較して有意な血漿中 p-tau181 及び GFAP のベースラインからの減少が認められ（いずれも *P*<0.00001），全体集団と一貫した結果が示された。

以上より，本薬は AD 病態生理過程において Aβ の下流に位置するタウ病理及び神経変性過程にまでポジティブな影響を及ぼすことが示唆された。

(5) 投与終了後の臨床的有効性及びバイオマーカーに対する効果の持続

201 試験 Core の終了から非盲検継続投与期（OLE 期）開始の間には，平均 24 ヵ月（9～59 ヵ月）の無投与期間（Gap 期間）が存在し，被験者はこの間レカネマブの投与を受けなかった。201 試験 Gap 期間の臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）の変化から，Core Study 終了時に認められたレカネマブの臨床的有用性は OLE 期ベースラインまで維持されたことが示された。Gap 期間中における Core Study レカネマブ群の臨床症状の進行率は，Core Study プラセボ群と同程度であった。このことは，既承認の AD-D に対する症状改善薬の効果が治療継続中にのみ認められ，一時的であり，投与終了後には臨床症状が自然経過と同程度の状態にまで悪化してしまうこととは対照的であり（Rogers, et al, 1998），レカネマブが早期 AD に対して，病態そのものの進行を抑制する疾患修飾作用を有することを支持する結果であった。

また，201 試験 Gap 期間を通じて，201 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群の脳内 Aβ 蓄積量は概ね一定であり，Core Study でみられた脳内 Aβ 蓄積量の著明な減少が維持された。

以上より，認知症症状を一時的に緩和するに留まる既承認の AD-D に対する症状改善薬とは異なり，本薬の臨床的有効性及び AD の病態生理に対する治療効果は投与終了後も維持され，本薬が早期 AD に対して病態そのものの進行を抑制する疾患修飾作用を有することが支持された。

(1)～(5)のとおり，本薬は，早期 AD（MCI due to AD 及び軽度 AD-D）における認知機能及び日常生活機能のいずれの障害の進行も抑制することが示された。この本薬の臨床的有効性は，既承認の治療薬が存在しない MCI due to AD，及び ChE 阻害薬のみが治療薬として承認されている軽度 AD-D のいずれの疾患ステージにおいても認められ，また既承認の AD 症状改善薬/ChE 阻害薬の併用有無に依らず認められた。さらに，本薬の有効性に地域差及び人種差は認められず，アジア人及び日本人集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。したがって，本薬の効能・効果において，「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症」全体を対象とすることは適切であると考えられた。また，本薬の早期 AD に対する治療効果は経時的に増大し，18 ヵ月間の投与における CDR スコアの悪化リスクを 31%減少させ，早期 AD の疾患ステージの進行リスクを明らかに低減することが示された。加えて，本薬は早期 AD 患者において，AD 病理の根幹である脳内 Aβ 蓄積を減少させ，その下流に位置するタウ病理及び神経変性過程に対しても一貫してポジティブな影響を及ぼした。なお，201 試験 Core では本薬による脳内 Aβ 蓄積量の減少が臨床症状の悪化抑制と集団レベル及び被験者レベルで相関することが示されており，301 試験 Core でも，本薬は全体集団及び日本人集団のいずれにおいても脳内 Aβ 蓄積量を減少させるとともに臨床症状の悪化抑制効果を示した。本薬の作用機序を踏まえると，本薬による脳内 Aβ 蓄積量の減少が臨床症状の進行抑制に繋がったものと考えられ，本薬が AD の原因病理を標的とした疾患修飾効果を発揮することが示唆された。実際に 201 試験 Gap 期間では，投与終了後も本薬の病態生理に対する効果及び臨床症状の進行に対する抑制効果が維持され，本薬が早期 AD に対して，病態そのものの進行を抑制する疾患修飾作用を有することが支持された。以上から，本薬は，認知症症状を一時的に緩和するのみに留まる既承認の AD-D に対する症状改善薬とは対照的に，AD の病態生理を修飾することによって早期 AD の病態の進行を持続的に抑制すると考えられ，本薬の効能・効果において「進行抑制」と示すことは適切であると考えられた。

以上を総合すると，本薬の効能・効果を「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」とすることは適切であると考えた。

なお，本薬の効能・効果の設定にあたっては，認知症疾患ガイドライン 2017（日本神経学会, 2017）でも AD の臨床診断基準として挙げられている，International Working Group の AD 研究診断基準や NIA-AA の AD 診断基準において採用された AD の病態生理学的連続性の概念において，認知症発症が脳内の病理進展が先行する AD 疾患連続体の一過程として捉えられていることを踏まえ，「アルツハイマー型認知症」ではなく「アルツハイマー病による認知症」との表現を用いることが適切であると考えた。NIA-AA の AD 診断基準に関する文献では「AD dementia」に加えて「dementia due to Alzheimer's disease」との表現が用いられ（McKhann, et al., 2011），国内の総説でも「AD による認知症」と表記されており（Shimohama, 2013），同様に米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）診断基準を厳密に用いた場合の表記も「Neurocognitive Disorder Due to Alzheimer's Disease（アルツハイマー病による認知症）」になると指摘されている（Inamura and Shigeta, 2020）。実際に，アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン（編纂：日本核医学会，日本認知症学会，日本神経学会），及び認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針（編纂：厚生労働省科学研究費研究班，監修：日本認知症学会，日本老年精神医学会，日本神経学会）のいずれにおいても，「アルツハイマー

病による認知症」との表現が採用されていることから（日本核医学会, ほか, 2017; 厚生労働省科学研究費研究班, 2021），本薬の効能・効果においても「アルツハイマー病による認知症」と表現することが適切であると考えられる。

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【効能・効果に関連する使用上の注意】
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］

【効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠】

5.1 項は，本薬の有効性に対する適切な認識を促すために設定した。5.2 項には，本薬が適正な患者に使用されるよう，適切な診断方法について記載した。5.3 項には，臨床試験において有効性及び安全性の情報が得られておらず，本薬の投与を避けるべき患者に関する情報を記載した。5.4 項は，本薬の投与の是非は臨床試験の対象患者及び成績も踏まえて適切に判断する必要があることから設定した。

1.8.2.3 用法・用量及びその設定根拠

レケンビ点滴静注 200 mg，レケンビ点滴静注 500 mg

【用法・用量】
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。

【用法・用量の設定根拠】

上記の用法・用量における本薬の早期 AD 治療薬としての有効性及び安全性は，以下に示すとおり，201 試験 Core 及び 301 試験 Core で認められた，10 mg/kg 隔週投与による臨床症状の進行抑制効果，10 mg/kg 隔週投与による脳内 Aβ 蓄積，タウ病理及び神経変性過程に対する効果，レカネマブの暴露-反応関係，並びに 10 mg/kg 隔週投与の安全性プロファイルよって支持され，また日本人においても同用法・用量が妥当であると考えられた。

- 10 mg/kg 隔週投与は，各種臨床評価指標及びバイオマーカーに対して，評価した用法・用量の中で最大の効果を示し（201 試験 Core），同用法・用量の各種臨床評価指標及びバイオ

マーカーに対する効果は，検証的試験（301 試験 Core）において検証された
- 10 mg/kg 隔週投与の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であった（201 試験 Core 及び 301 試験 Core）

<u>レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与による早期 AD の臨床症状進行の最大抑制効果</u>

1) 201 試験 Core

201 試験 Core（投与群：プラセボ，又はレカネマブ 2.5，5，10 mg/kg 隔週，5，10 mg/kg 月 1 回）において，投与開始後 18 ヵ月時点で，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週ではいずれの臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）の悪化もプラセボ群に比して小さく，特に 10 mg/kg 隔週群では最大の抑制が示された。投与開始後 18 ヵ月での 10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における各指標のベースラインからの変化量の MMRM に基づく調整済み平均のプラセボ群との差（10 mg/kg 群–プラセボ群，以下同様）及びプラセボ群と比較した悪化抑制率は，CDR-SB ではそれぞれ–0.250（*P*=0.255，16.7%の悪化抑制）及び–0.396（*P*=0.125，26.5%の悪化抑制），ADCOMS ではそれぞれ–0.028（*P*=0.228，14.3%の悪化抑制）及び–0.057（*P*=0.034，29.7%の悪化抑制），ADAS-Cog14 ではそれぞれ–0.278（*P*=0.736，5.7%の悪化抑制）及び–2.313（*P*=0.017，47.2%の悪化抑制）であった。10 mg/kg 隔週群での各指標の悪化抑制は投与開始後 6 ヵ月から認められ，プラセボ群に対する悪化抑制率は，いずれの評価時点とも 10 mg/kg 隔週群が最も高かった。

2) 301 試験 Corc

レカネマブ 10 mg/kg 隔週の CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCOMS を指標とした臨床症状の悪化抑制効果が検証された。投与開始後 18 ヵ月における各指標の悪化はプラセボ群に比して小さく，その悪化抑制率は CDR-SB では 27.1%（*P*=0.00005），ADCOMS では 23.5%（*P*=0.00002），ADAS-Cog14 では 25.8%（*P*=0.00065）であった。加えて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週の ADCS MCI-ADL を指標とした日常生活機能の悪化抑制効果も示され，その悪化抑制率は 36.6%（*P*<0.00001）であった。10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する統計学的有意差は，投与開始後 6 ヵ月の早期から認められた。

<u>レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与による脳内 Aβ 蓄積量の最大減少効果</u>

1) 201 試験 Core

レカネマブは，用量及び時間依存的に，かつ全ての用量群でプラセボ群と比較して有意に脳内 Aβ 蓄積量を減少させた。特に，10 mg/kg 隔週投与による減少が最も大きかった。アミロイド PET SUVr を指標とした脳内 Aβ 蓄積量の投与開始後 18 ヵ月におけるベースラインからの変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 月 1 回群で–0.225，10 mg/kg 隔週群で–0.306 であった。10 mg/kg 隔週群の投与開始後 18 ヵ月におけるアミロイド PET SUVr の平均値は，アミロイド陽性の閾値である 1.17 を下回っていた。また，アミロイド PET 検査の視覚読影に基づく脳内アミロイドの陰性化例の割合も用量依存的に増加し，10 mg/kg 月 1 回群及び隔週群における陰性化例の割合は，投与開始後 12 ヵ月でそれぞれ 41.6%及び 65.1%，投与開始後 18 ヵ月ではそれぞれ 77.1%及び 81.1%であった。

さらに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，投与開始後 12 及び 18 ヵ月に有意な CSF 中 Aβ(1-42)及び血漿中 Aβ42/40 比の増加も認められた。

2) 301 試験 Core

レカネマブ 10 mg/kg 隔週の脳内 Aβ 蓄積量の減少効果が検証された。アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の投与開始後 18 ヵ月におけるベースラインからの変化量（調整済み平均）は，プラセボ群で 3.64 の増加であったのに対し，10 mg/kg 隔週群では 55.48 の減少であった（変化量［調整済み平均］の群間差：–59.12［*P*<0.00001］）。10 mg/kg 隔週群では，ベースラインでのセンチロイドスケールの平均値は 77.92 であったが，投与開始後 18 ヵ月時点では 22.99 となり，アミロイド陰性の閾値である 30（Fleisher, et al., 2011; Rowe, et al., 2017）を下回った。また，投与開始後 18 ヵ月時点でのセンチロイドスケールを指標とした判定では，10 mg/kg 隔週群の 60.4%の被験者で脳内アミロイドの陰性化が認められた。

さらに，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，投与開始後 18 ヵ月時点で有意な CSF 中 Aβ(1-42)及び血漿中 Aβ42/40 比の増加も認められた。

<u>暴露-反応モデルによるレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の支持</u>

301 試験 Core 及び 201 試験 Core の統合データを用いた有効性に関する暴露-反応モデルでは，レカネマブが CDR-SB 及び ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状の進行を暴露依存的に抑制すると推定された。また，301 試験 Corc 及び OLE，並びに 201 試験 Corc 及び OLE の統合データを用いた薬力学バイオマーカーの暴露-反応モデルでは，レカネマブの暴露量が多い被験者ほど脳内 Aβ の減少が速いと推定された。レカネマブを 10 mg/kg 月 1 回又は 10 mg/kg 隔週投与した場合のアミロイド PET のモデル推定値の経時推移に基づくと，10 mg/kg 隔週投与では 10 mg/kg 月 1 回投与に比べ，より早期かつ大きなアミロイド PET 測定値の減少が期待できると考えられた。脳内 Aβ の蓄積の早期かつ高感度な指標と考えられる血漿中 Aβ42/40 比及び p-tau181 についても，レカネマブの暴露量が多い被験者ほど各バイオマーカーの変化（改善方向）が早いと推定され，10 mg/kg 隔週投与では 10 mg/kg 月 1 回投与に比べて，早期かつ大きな各バイオマーカーの変化が期待できると考えられた。したがって，10 mg/kg 隔週でレカネマブの投与を開始することで，治療に適した薬物動態の定常状態に速やかに到達し，それに伴い脳内 Aβ を速やかに除去することができると考えられる。

<u>レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は許容可能な安全性プロファイルを有する</u>

軽度から中等度の AD-D を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（BAN2401-A001-101，101 試験）で得られた安全性及び薬物動態のデータ，及びマウスにおける脳内可溶性 Aβ 凝集体減少の非臨床薬物動態/薬力学モデリングの総合的レビューに基づき，201 試験 Core では漸増なしの 5 つの用法用量を設定した。201 試験 Core では，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。

301 試験 Core では，治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率はプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群でわずかに高く，重篤な TEAE の発現率は投与群間で同程

度であった。10 mg/kg 隔週群で発現率が高かった TEAE には，注目すべき有害事象（注入に伴う反応，アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留［ARIA-E］及びアミロイド関連画像異常-出血［ARIA-H］）が含まれた。注入に伴う反応の発現率は，プラセボ群（7.4%［66/897 例］）に比して 10 mg/kg 隔週群（26.4%［237/898 例］）で高かったが，大部分は重症度が軽度から中等度であり，米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）による重症度は Grade 1（プラセボ群：4.6%［41 例］，10 mg/kg 隔週群：8.7%［78 例］）又は Grade 2（プラセボ群：2.8%［25 例］，10 mg/kg 隔週群：16.6%［149 例］）と報告された。10 mg/kg 隔週群で発現した注入に伴う反応の多く（75.1%［178/237 例］）は初回投与時に発現し，これらの被験者の多く（65.0%［154/237 例］）では，その後に注入に伴う反応は認められなかった。10 mg/kg 隔週群で，投与中止に至った注入に伴う反応の発現率は低かった（1.3%［12/898 例］）。

ARIA-E の発現率は，プラセボ群（1.7%［15/897 例］）に比して 10 mg/kg 隔週群（12.6%［113/898 例］）で高かった。10 mg/kg 隔週群では，*APOE4* ノンキャリアの部分集団（5.4%［15/278 例］）と比較して *APOE4* キャリアの部分集団（15.8%［98/620 例］）で高かった。症候性 ARIA-E の発現率は，10 mg/kg 隔週群全体で 3%未満（2.8%）であった。また，その多くは臨床上軽度から中等度かつ非重篤であり，重篤な事象でも「死に至るもの」又は「生命を脅かすもの」はなく中断又は中止後に臨床上回復した。10 mg/kg 隔週群で初発 ARIA-E の多く（70.8%［80/113 例］）は，投与開始後 3 ヵ月以内に発現し，これはいずれの *APOE4* 保因状況及び遺伝子型でも同様であった。ARIA-E の大部分（91.2%）は画像上軽度又は中等度であった（*APOE4* キャリアでも 89.8%）。10 mg/kg 隔週群で発現した全ての初発 ARIA-E は消失し，その大部分（81%）は 4 ヵ月以内に消失した。

ARIA-H の発現率は，プラセボ群（9.0%［81/897 例］）に比して 10 mg/kg 隔週群（17.3%［155/898 例］）で高かった。10 mg/kg 隔週群では，*APOE4* ノンキャリアの部分集団（11.9%［33/278 例］）と比較して *APOE4* キャリアの部分集団（19.7%［122/620 例］）で高かった。ARIA-H 単独（治験期間中に 1 度も ARIA-E を発現しなかった被験者で認められた ARIA-H）の発現率は，プラセボ群（7.8%［70/897 例］）と 10 mg/kg 隔週群（8.9%［80/898 例］）で同程度であった。ARIA-H 単独の発現率は，*APOE4* キャリアにおいても投与群間で同程度であった（プラセボ群：9.7%［59/611 例］，10 mg/kg 隔週群：9.2%［57/620 例］）。症候性 ARIA-H（ARIA-E を同時に発現していないもの）の発現率は，10 mg/kg 隔週群で 1%未満（0.7%）であった。また，その多くは臨床上軽度から中等度かつ非重篤であり，重篤な事象でも「死に至るもの」はなく中断又は中止後に臨床上回復した。

以上より，注入に伴う反応は管理可能，ARIA-E 及び ARIA-H は管理及びモニター可能であると考えられた。*APOE* ε4 アレル数の増加は ARIA-E 及び ARIA-H 発現のリスク因子であるものの，その臨床経過には影響がなく，*APOE4* 遺伝子型に依らず，適切なリスク管理を行うことで投与患者の安全性確保は可能と考えられた。したがって，レカネマブ 10 mg/kg 隔週は早期 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と考えられる。

<u>日本人における 10 mg/kg 隔週投与の妥当性</u>

101 試験，及び早期 AD の日本人を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（BAN2401-J081-104，104 試験）のデータ比較より，10 mg/kg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$並びに

10 mg/kg 隔週投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{(0-\tau)}$は日本人と非日本人で類似していた。また，101 試験，104 試験，201 試験 Core 及び OLE，並びに 301 試験 Core 及び OLE のデータを用いたレカネマブの母集団薬物動態（PPK）解析モデルで統計的に有意な共変量となった因子の中で，人種及び体重（301 試験 Core では日本人集団の平均値が全体集団と比較して低かった）は，レカネマブの C_{max} 及び AUC に顕著な影響を与えなかった。さらに，301 試験 Core にて 10 mg/kg 隔週投与を受けた患者の定常状態におけるレカネマブの暴露量（平均血清中濃度［$C_{ss,av}$］）を PPK 解析モデルで推定し，日本人集団，韓国人集団及びその他の集団で比較した結果，日本人集団の $C_{ss,av}$ は，日本人及び韓国人を除くその他の集団の $C_{ss,av}$ と比較してやや低い傾向が認められたものの，その差は個体間変動の範囲内と考えられた。以上から，日本人集団と全体集団でレカネマブの薬物動態に違いはないと考えられた。

301 試験 Core では，レカネマブの有効性に地域差（北米，アジア，欧州）及び人種差（White，Asian，Black）は認められておらず，日本人集団でも，投与開始後 18 ヵ月時点において，10 mg/kg 隔週群はプラセボ群と比較して 4 つの臨床評価指標全ての悪化を抑制し，全体集団と一貫した結果が得られた。また，アミロイド PET で評価した脳内 Aβ 蓄積量の減少，並びに脳内 Aβ 蓄積，タウ病理及び神経変性過程のバイオマーカーの改善が，日本人集団でも全体集団と同様に一貫して認められた。以上から，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は日本人においても全体集団と同様の有効性が期待できると考えられた。

また，301 試験 Core において，日本人集団での TEAE の概要は総じて全体集団と大きく異ならなかったが，日本人集団の 10 mg/kg 隔週群では，重症度が高度の TEAE，投与中止に至った TEAE，休薬に至った TEAE，及び注目すべき TEAE（注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H）の発現率は全体集団に比して低かった。したがって，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は日本人においても許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。

以上より，日本人に対する本薬の用量調整は不要であり，日本人においても 10 mg/kg 隔週投与が適切な用法・用量であると考えられた。

以上を総合すると，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，早期 AD 患者に対する安全性及び忍容性プロファイルが許容可能で，検討した用法用量の中で最も高い治療効果（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL を指標とした臨床症状の悪化抑制，脳内 Aβ 蓄積量の顕著な減少，並びに各液性バイオマーカーにより反映される AD 病態生理過程の下流のタウ病理進展及び神経変性の抑制）をもたらすことが示された。

したがって，本薬の用法・用量を「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。」とすることは適切であると考えた。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【用法・用量】
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。［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。

【用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠】

7.1 項の設定根拠

本薬の投与時に発現し得る特徴的な有害事象である ARIA を適切に管理し，患者の安全性を確保する観点から設定した。なお，【参考】の〈ARIA 発現時の対応〉及び〈ARIA 発現後の MRI モニタリング〉は，301 試験 Core での ARIA マネジメント既定及び試験結果を踏まえて設定した。

〈ARIA 発現後の MRI モニタリング〉の設定根拠の詳細を以下に示す。

ARIA-E 発現後の MRI モニタリングの設定根拠

(1) 軽度 ARIA-E 発現後に投与継続する場合の MRI モニタリング

301 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，初発 ARIA-E 発現時に画像上軽度であった 54 例のうち，44 例が投与を継続し，うち 12 例が投与継続後に画像上中等度への悪化により中断に至った。この 12 例の初発 ARIA-E 発現から中断までの投与回数は 2 回 7 例，3 回 1 例，4 回 2 例，9 回 2 例であり，約 1 ヵ月（3 回投与前）までに 7/12 例，約 2 ヵ月（5 回投与前）までに 10/12 例が中断に至った。

また，再発 ARIA-E（2 回目）については，その発現時に画像上軽度であった 13 例のうち，6 例が投与継続し，うち 2 例が投与継続後に画像上中等度への悪化により中断に至った。この 2 例の再発 ARIA-E 発現から中断までの投与回数は 2 回 1 例，4 回 1 例であり，約 1 ヵ月（3 回投与前）までに 1/2 例，約 2 ヵ月（5 回投与前）までに 2/2 例が中断に至った。

以上を踏まえると，初発/再発にかかわらず，ARIA-E 所見下での投与継続後の悪化は，大部分がその発現から 1～2 ヵ月後であり，継続後の悪化有無及び継続可否を確認するため，ARIA-E 発現から約 1～2 ヵ月後に MRI 検査の実施を考慮する旨の注意喚起を設定することが妥当と考えられた。したがって，画像上軽度 ARIA-E 発現後の注意喚起として「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。」を設定した。

(2) ARIA-E 発現により投与中断する場合の MRI モニタリング

301 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，初発 ARIA-E 発現時に中断に至った被験者 56 例のうち，中断から消失までの日数は 30 日（1 ヵ月）以内が 4/56 例，60 日（2 ヵ月）以内が 20/56 例，90 日（3 ヵ月）以内が 31/56 例，120 日（4 ヵ月）以内が 52/56 例であった。

また，再発 ARIA-E（2 回目）については，その発現時に中断に至った被験者 16 例のうち，中断から消失までの日数は 30 日（1 ヵ月）以内が 5/16 例，60 日（2 ヵ月）以内が 9/16 例，90 日（3 ヵ月）以内が 11/16 例，120 日（4 ヵ月）以内が 13/16 例であった。

以上を踏まえると，初発/再発にかかわらず，中断を要した ARIA-E の大部分は，その発現から 2～4 ヵ月後にかけて画像上消失に至ったことから，消失を確認するため，中断を要する ARIA-E 発現から約 2～4 ヵ月後に MRI 検査を実施する旨，また画像上 ARIA-E の消失が確認されない場合は，追加の MRI 検査を実施する旨の注意喚起を設定することが妥当と考えられた。したがって，画像上中等度及び重度 ARIA-E 発現後の注意喚起として「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。」を設定した。

ARIA-H 発現後の MRI モニタリングの設定根拠

ARIA-E を併発する ARIA-H の発現時期は ARIA-E の発現パターンと同様であったこと，また初発 ARIA-H はその大部分が初発 ARIA-E の発現と同日又はそれ以降に発現したことから，

ARIA-E 及び ARIA-H を併発した患者は，ARIA-E 発現後の MRI モニタリングに従ってマネジメントすることになる。

ARIA-E を併発しない ARIA-H については，301 試験 Core での ARIA-H 単独（治験期間中に 1 度も ARIA-E を発現しなかった被験者で認められた ARIA-H）の発現率がプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であったことを踏まえると，画像上軽度かつ無症候性の ARIA-H（ARIA-E 非併発）の発現後に投与継続する場合では，301 試験 Core での規定と同様，追加の MRI 検査実施を規定せずとも安全性確保が可能と考えられた。また，301 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で中断を要する ARIA-H（ARIA-E 非併発）の発現後に投与再開した被験者は，中断から概ね 2～4 ヵ月で再開しており，この期間で ARIA-H の安定化に至ったと考えられたことから，画像上中等度及び重度，又は症候性の ARIA-H（ARIA-E 非併発）が発現した場合は，中断後に安定化を確認するため，その発現から約 2～4 ヵ月後に MRI 検査を実施する旨，また安定化が確認されない場合は，追加の MRI 検査を実施する旨の注意喚起を設定することが妥当と考えられた。

以上より，画像上軽度 ARIA-H 発現後の注意喚起として「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。」を，画像上中等度及び重度 ARIA-H 発現後の注意喚起として「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。」をそれぞれ設定した。

7.2 項の設定根拠

適正使用促進の観点から，本薬が漫然と投与されることを防止するべく，本薬の投与中は定期的に継続可否を検討するよう注意喚起することが必要と考えた。

なお，301 試験 Core において，CDR スコア（CDR global score；AD の臨床症状を患者及び介護者への半構造化面接に基づいて第三者が判定する総合評価）の次段階以降への悪化までの期間を評価した結果，18 ヵ月間の投与における CDR スコアの次段階以降への悪化について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69（P<0.001）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は疾患ステージの進行リスクを 31%減少させることが示された。投与群間の差は評価時点ごとに増大しており，これは CDR-SB 等の臨床評価指標を用いた評価でも 10 mg/kg 隔週群において悪化が有意に抑制され，プラセボ群との治療効果の差が 18 ヵ月時点まで経時的に増大したことと整合した。このことは，レカネマブの有効性は，医師や臨床心理士等が患者及び介護者を対象に丁寧な問診や認知機能検査による臨床評価を行い，患者の臨床症状の経過を観察することによって，十分に評価し得ることを示している。したがって，本薬投与に際しては，医師が患者や介護者等への問診及び認知機能検査により臨床評価を定期的に行い，患者の臨床症状の経過，認知症の重症度等から本薬の有効性が認められない又は期待できないと考えられる場合に，本薬の投与中止を考慮するよう注意喚起することが妥当と考えた。なお，301 試験 Core では，試験期間中に中等度以降の AD-D に進行した被験者の割合が低かったこと等から，中等度以降へ進行した患者に本薬を投与継続したときの有効性については結論が得られておらず，その旨を本薬の継続可否判断の材料として情報提供することも必要と考え

た。

以上より，用法・用量に関連する使用上の注意に「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。」を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	1.1、1.2 本剤の投与対象患者の選定及び本剤の投与により発現する可能性のあるアミロイド関連画像異常（ARIA）のリスクを管理する上で特に重要と考えることから警告として設定した。
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	2.1 臨床試験において Infusion reaction が発現することが報告されている。本剤投与後に重篤な過敏症状を発現した患者においては、次回以降の投与により、さらに重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した。
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］	2.2 臨床試験において、当該患者への使用経験はなく、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。
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］	2.3 臨床試験において、当該患者への使用経験はない又は限られており、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。
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 8.1.1～8.1.3 臨床試験において ARIA が起こることが報告されており、重篤化を防ぐためには ARIA に関する知識を有する医師のもとで、投与前及び投
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］	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td rowspan="2">与中に、特に注意して検査を実施し、画像所見や症状の有無を十分に観察・評価する必要があることから、臨床試験実施時の規定や臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td></tr>
<tr><td>8.1.4 アポリポ蛋白 E（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、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 ApoE ε4 ホモ接合型キャリアの割合は約 15%である[1)]。
ApoE ε4 遺伝子型別 ARIA 発現状況
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">ノンキャリア</th><th colspan="2">ヘテロ接合型キャリア</th><th colspan="2">ホモ接合型キャリア</th></tr>
<tr><th>プラセボ</th><th>本剤</th><th>プラセボ</th><th>本剤</th><th>プラセボ</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>ARIA-E</td><td>0.3</td><td>5.4</td><td>1.9</td><td>10.9</td><td>3.8</td><td>32.6</td></tr>
<tr><td>ARIA-H</td><td>4.2</td><td>11.9</td><td>8.6</td><td>14.0</td><td>21.1</td><td>39.0</td></tr>
</table>
臨床試験での有害事象発現率（%）</td><td>8.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）における ARIA の発現割合及び画像上重症度、症候性 ARIA の発現割合は、ApoE ε4 ホモ接合型キャリアがヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアに比して高かったことから設定し、参考情報として、当試験における ApoE ε4 ホモ接合型キャリアの割合も示した。なお、重篤な ARIA の発現割合及び症候性 ARIA の臨床的重症度については、遺伝子型間で明確には異なっておらず、重篤な ARIA 又は臨床上高度の症候性 ARIA はヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアでも認められた。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>8.2 臨床試験において、当該患者への使用経験はなく、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>8.3 臨床試験の結果から、本薬が高血圧を有する患者における脳出血の発現リスクを高める可能性は低いと考えられた。しかし、日常診療において脳出血イベントを防ぐ上で、適切な血圧管理は重要であることから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>9.5 臨床試験において妊婦に対する使用経験がなく、生殖発生毒性試験も実施されていない。また、本剤の胎盤通過は不明であるものの、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>9.6 本剤の乳汁中への移行は不明であるものの、ヒト IgG は乳汁中への移行が知られていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>9.7 小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td rowspan="3">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。</td><td rowspan="3">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。</td></tr>
<tr><td>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</td></tr>
<tr><td>血栓溶解剤
アルテプラーゼ　等</td></tr>
</table></td><td>10.2 本剤の副作用として、脳微小出血を含む脳出血が報告されている。血栓・塞栓症の治療として抗血小板薬や抗凝固薬を服用している患者や、本剤服用中に t-PA 等による血栓溶解療法を受けた患者では、これらの薬剤が出血を助長する可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>11.1 本剤の医薬品リスク管理計画書において、重要な特定されたリスクとして安全性検討事項に設定した Infusion reaction 及びアミロイド関連画像異常（ARIA）を、「重大な副作用」として記載した。
副作用発現状況は、国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）における発現頻度を記載した。
11.1.1 Infusion reaction
Infusion reaction の症状</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>は、国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）において多くみられた事象を記載した。
処置内容は、CCDS 及び米国添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>11.1.2 アミロイド関連画像異常（ARIA）
(1)～(3)は、国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）及び第Ⅲ相試験（301 試験）結果に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.5～1%未満</th><th>0.5%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>過敏症</td><td>皮疹</td><td>紅斑</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>ALT 増加</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>一般・全身症状</td><td></td><td>倦怠感</td><td>起立性低血圧</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>転倒</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>注射部位反応</td><td>血中コレステロール増加、蛋白尿、注射部位血管外漏出</td></tr></table></td><td>11.2 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）において、2 例以上に発現した副作用名を記載した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>14.1 薬剤調製時の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>14.1.1 調製後の希釈溶液の無菌性を担保するため設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>14.1.2 臨床試験で採用した調製方法に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>14.1.3 濃度を均一にするため、及び振とうによる凝集及び分解のリスクを最小限に抑えるため設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	14.1.4 希釈後の本剤の無菌性を担保するため設定した。
14.1.5 希釈液は投与前に室温にして用いること。	14.1.5 臨床試験で採用した調製方法に基づき設定した。
14.1.6 他剤と混合しないこと。	14.1.6 本剤の他剤との配合変化試験は実施していないことから設定した。
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。	14.2.1 粒子や異物の混入は品質の低下を示すため設定した。
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。	14.2.2 臨床試験では、外来性粒子の混入を防ぐためにインラインフィルターを使用しており、インラインフィルターを使用しない場合の臨床試験データが得られていないことから設定した。
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。	14.2.3 臨床試験で採用した投与方法に基づき設定した。
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 10 mg/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 例中）であり、このうち 4.1%（2 例/49 例中）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。	15.1.1 臨床試験において本薬に対する抗体産生が報告されているため設定した。
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）。	15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）の非盲検継続投与期（試験進行中）において、本剤投与中に当該事象を発現し、その後死亡に至った症例が報告されていることから設定した。なお、これらの症例には、脳出血や ARIA が死因でない症例が含まれる旨を補足した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

令和3年2月9日に医薬品一般的名称届出書（登録番号302-5-B7）を提出し，令和3年8月17日付薬生薬審発0817第1号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称（JAN）

英名：Lecanemab (Genetical Recombination)

和名：レカネマブ（遺伝子組換え）

本質記載

和名：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．

英名：Lecanemab is a recombinant anti-human amyloid beta peptide monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Lecanemab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lecanemab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 454 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DVVMTQSPLS LPVTPGAPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK

LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLRI SRVEAEDVGI YYCFQGSHVP

PTFGPGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCSASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAY

ISSGSSTIYY GDTVKGRFTI SRDNAKNSLF LQMSSLRAED TAVYYCAREG

GYYYGRSYYT MDYWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG

CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL

GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF

PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE

EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP

REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT

TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL

SPGK

H 鎖 N304：糖鎖結合；H 鎖 K454：部分的プロセシング
L 鎖 C219－H 鎖 C227，H 鎖 C233－H 鎖 C233，H 鎖 C236－H 鎖 C236：ジスルフィド結合

1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (rINN) List 84, Page 734-735 (WHO Drug Information, Vol.34, No.3, 2020) に以下のとおり収載された。

一般的名称（INN）：lecanemab

本質記載：immunoglobulin G1-kappa, anti-[Homo sapiens APP (amyloid beta A4 precursor protein) soluble beta-amyloid protofibril], monoclonal antibody;

gamma1 heavy chain (1-454) [VH (Homo sapiens IGHV3-48*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) CDR-IMGT [8.8.17] (26- 33.51-58.97-113) (1-124) -Homo sapiens IGHG1*03 (100%) G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (221) (125-222), hinge 1-15 (223-237), CH2 (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [VKAPPA (Mus musculus IGKV1-117*01 (91%) -IGKJ1*02 (90.9%)/Homo sapiens IGKV2-30*02 (84.0%) -IGKJ2*01 (90.9%)) CDR-IMGT [11.3.9] (27-37.55-57.94-102) (1'-112') -Homo sapiens IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (227'-219')]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

薬生薬審発 0817 第 1 号
令 和 3 年 8 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　302-5-B7

JAN（日本名）：レカネマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Lecanemab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DVVMTQSPLS LPVTPGAPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK

LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLRI SRVEAEDVGI YYCFQGSHVP

PTFGPGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCSASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAY

ISSGSSTIYY GDTVKGRFTI SRDNAKNSLF LQMSSLRAED TAVYYCAREG

GYYYGRSYYT MDYWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG

CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL

GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF

PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE

EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP

REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT

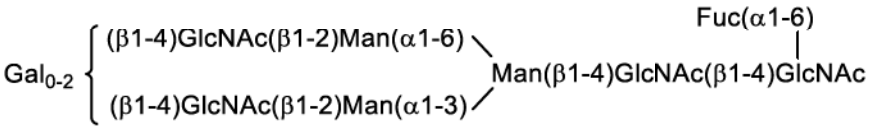
TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL

SPGK

H 鎖 N304：糖鎖結合；H 鎖 K454：部分的プロセシング

L 鎖 C219－H 鎖 C227，H 鎖 C233－H 鎖 C233，H 鎖 C236－H 鎖 C236：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6544}H_{10088}N_{1744}O_{2032}S_{46}$（タンパク質部分，4本鎖）

H 鎖　$C_{2216}H_{3407}N_{587}O_{681}S_{17}$

L鎖　$C_{1056}H_{1641}N_{285}O_{335}S_{6}$

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．

Lecanemab is a recombinant anti-human amyloid beta peptide monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Lecanemab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lecanemab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 454 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

WHO Drug Information, Vol. 34, No. 3, 2020 Recommended INN: List 84

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 84

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–1117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 84

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 84

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended INN: List 84 WHO Drug Information, Vol. 34, No. 3, 2020

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

---

acidum aligomanuxicum

aligomanuxic acid

O-[oligo-(1→4)-β-D-mannopyranuronan-β-osyl]-(1→3)-D-mannaric, -(1→2)-D-arabinaric, -(1→3)-D-arabinaric, (1→2)-D-erythraric, -(1→2)-D-threaric, and -(1→2)-glyceraric acids, produced from alginates of brown seaweeds by acid-catalysed partial hydrolysis, isolation of oligomannuronans and oxidation of the reducing end group

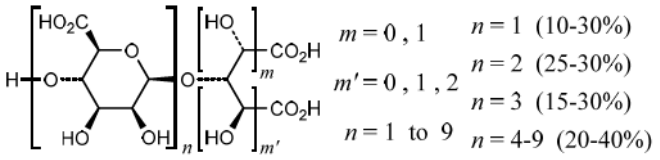
acide aligomanuxique

acides *O*-[oligo-(1→4)-β-D-mannopyranuronan-β-osyl]-(1→3)-D-mannarique, -(1→2)-D-arabinarique, -(1→3)-D-arabinarique, (1→2)-D-érythrarique, -(1→2)-D-thréarique, et -(1→2)-glycérarique, produits à partir d'algues brunes par hydrolyse partielle par catalyse acide, isolation des oligomannuronanes et oxydation du groupe réducteur terminal

ácido aligomanúxico

ácidos *O*-[oligo-(1→4)-β-D-manopiranuronan-β-osil]-(1→3)-D-manárico, -(1→2)-D-arabinárico, -(1→3)-D-arabinárico, (1→2)-D-eritrárico, -(1→2)-D-treárico, y -(1→2)-glicerárico, producido a partir de algas pardas por hidrólisis parcialmente por catálisis ácida, aislamiento de los oligomanuronanos y oxidación del grupo reductor terminal

$(C_6H_8O_6)_n\ (CH_2O)_{m+m'}\ C_3H_4O_5$



acidum norucholicum

norucholic acid

3α,7β-dihydroxy-24-nor-5β-cholan-23-oic acid

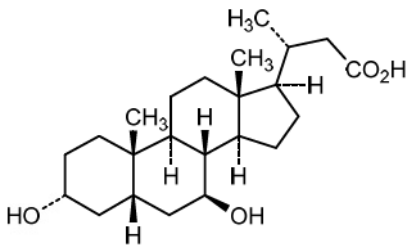
acide norucholique

acide 3α,7β-dihydroxy-24-nor-5β-cholan-23-oïque

ácido norucólico

ácido 3α,7β-dihidroxi-24-nor-5β-colan-23-oico

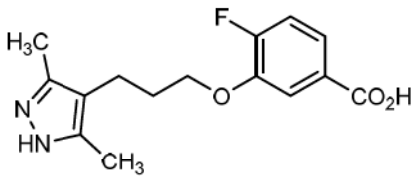
$C_{23}H_{38}O_4$



acoramidisum

acoramidis	3-[3-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)propoxy]-4-fluorobenzoic acid
acoramidis	acide 3-[3-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)propoxy]-4-fluorobenzoïque
acoramidis	ácido 3-[3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propoxi]-4-fluorobenzoico

$C_{15}H_{17}FN_2O_3$



adebrelimabum #

adebrelimab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) CDR-IMGT [8.8.12] (26-33.51-58.97-108) (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01, G4v5 h P10, G4v4 CH2 A1.3, A1.2 (CH1 (120-217), hinge 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 F1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (120-446)], (133-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-5*01 (84.8%) -IGKJ2*03 (90.9%)/*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (68.3%) -IGKJ2*01 (100%)) CDR-IMGT [10.3.9] (27-36.54-56.93-101) (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa
adébrélimab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], anticorps monoclonal;

chaîne lourde gamma4 (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) CDR-IMGT [8.8.12] (26-33.51-58.97-108) (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01, G4v5 h P10, G4v4 CH2 A1.3, A1.2 (CH1 (120-217), charnière 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 F1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (120-446)], (133-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-5*01 (84.8%) -IGKJ2*03 (90.9%)/*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (68.3%) -IGKJ2*01 (100%)) CDR-IMGT [10.3.9] (27-36.54-56.93-101) (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')];
dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

adebrelimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) CDR-IMGT [8.8.12] (26-33.51-58.97-108) (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01, G4v5 h P10, G4v4 CH2 A1.3, A1.2 (CH1 (120-217), bisagra 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 F1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (120-446)], (133-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-5*01 (84.8%) -IGKJ2*03 (90.9%)/*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (68.3%) -IGKJ2*01 (100%)) CDR-IMGT [10.3.9] (27-36.54-56.93-101) (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')];
dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro, producido por células ováricas de hamster chino (CHO), forma glicosilada alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQGLEWMGR  50
IGPNSGFTSY NEKFKNRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGG 100
SSYDYFDYWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVLTQSPAS LAVSPGQRAT ITCRASESVS IHGTHLMHWY QQKPGQPPKL  50
LIYAASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIN PVEAEDTANY YCQQSFEDPL 100
TFGQGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	146-202	260-320	366-424
	22"-96"	146"-202"	260"-320"	366"-424"
Intra-L (C23-C104)	23'-92'	138'-198'		
	23'"-92'"	138'"-198'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	133-218'	133"-218'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	225-225"	228-228"		

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

afamitresgenum autoleucelum #

afamitresgene autoleucel	Autologous CD4+ and CD8+ T cells obtained by leukapheresis, transduced with an HIV-derived self-inactivating (SIN) lentiviral vector, encoding an enhanced-affinity T cell receptor (TCR) specific for the human melanoma antigen A4 (MAGE family member A4, antigen MAGE A4) HLA-A*02 peptide driven by the elongation factor 1 alpha (EF1α) promoter. Cells express lymphonode-homing markers CCR7 and CD62L, CD45 isoforms CD45RA and CD45R0, co-stimulatory markers CD27 and CD28, IL-7 receptor CD127, and chemokine receptor CXCR3. Cells secrete interleukin 2 (IL-2), tumor necrosis factor α (TNF-alpha, TNFα), interferon gamma (interferon γ, IFN-gamma), granzyme, interleukin 4 (IL-4), interleukin 13 (IL-13) and interleukin 17 (IL-17) upon activation.
afamitresgène autoleucel	Lymphocytes T CD4+ et CD8+ autologues obtenus par leucophérèse, transduits par un vecteur lentiviral auto-inactivant (SIN), dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), codant pour un récepteur de lymphocytes T (TCR) à affinité augmentée spécifique du peptide HLA-A*02 de l'antigène du mélanome humain A4 (membre A4 de la famille MAGE, antigène MAGE-4), sous le contrôle d'un promoteur du facteur d'élongation alpha 1 (EF1α). Les cellules expriment les marqueurs de migration des ganglions lymphatiques CCR7 et CD62L, les isoformes CD45RA and CD45R0 du CD45, les marqueurs co-stimulateurs CD27 et CD28, le récepteur CD127 de l'interleukine 7 (IL-7) et les récepteurs de chimiokines CXCR3. Les cellules secrètent de l'interleukine 2 (IL-2), facteur de nécrose tumorale α (TNF-alpha, TNFα), interféron gamma (interféron γ, IFN-gamma), granzyme, interleukine 4 (IL-4), interleukine 13 (IL-13) et l'interleukine 17 (IL-17) au moment de leur activation
afamitresgén autoleucel	Linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos obtenidos por leucoaféresis, transducidos con un vector lentiviral auto inactivante derivado del HIV, que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) con afinidad aumentada, específico para el péptido del antígeno de melanoma humano A4 (MAGE A4) presentado por HLA-A*02, dirigido por un promotor del factor de elongación 1 alfa (EF1α). Las células expresan los marcadores de migración a ganglios linfáticos CCR7 y CD62L, las isoformas CD45RA y CD45R0 de CD45, los marcadores coestimuladores CD27 y CD28, el receptor de IL-7 CD127, y el receptor de quimoquinas CXCR3. Las células secretan interleukina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa, TNFα), interferón gamma (interferón γ, IFN-gamma), granzima, interleukina 4 (IL-4), interleukina 13 (IL-13) e interleukina 17 (IL-17) tras su activación.

alsevalimabum #

alsevalimab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* VTCN1 (V-set domain containing T cell activation inhibitor 1, B7-H4, B7H4)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (93.8%)) CDR-IMGT [10.7.12] (26-35.53-59.98-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO-FUT8$^{-/-}$) cells, glycoform alfa
alsévalimab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* VTCN1 (inhibiteur 1 de l'activation des cellules T contenant un V-set domain, B7-H4, B7H4)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (93.8%)) CDR-IMGT [10.7.12] (26-35.53-59.98-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO-FUT8$^{-/-}$), glycoforme alfa
alsevalimab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* VTCN1 (inhibidor 1 de la activación de las células T que contiene un dominio V-set, B7-H4, B7H4)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (93.8%)) CDR-IMGT [10.7.12] (26-35.53-59.98-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro, producido por células ováricas de hamster chino (CHO-FUT8$^{-/-}$), forma glicosilada alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIK SGSYYWGWIR QPPGKGLEWI  50
GNIYYSGSTY YNPSLRSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARE 100
GSYPNQFDPW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLLIYG  50
ASTRATGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ YHSFPFTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVIKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 147-203 264-324 370-428
22"-97" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 300"
Afucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes afucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos afucosilados

C-terminal lysine clipping
H CHS K2:
450, 450"

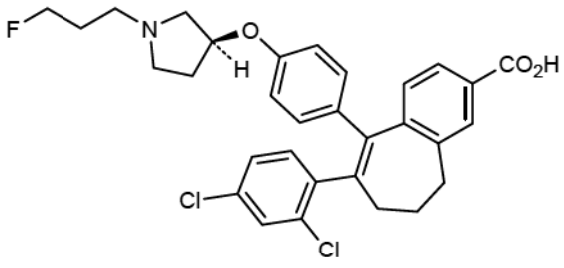
amcenestrantum

amcenestrant — 8-(2,4-dichlorophenyl)-9-(4-{[(3*S*)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulene-3-carboxylic acid

amcénestrant — acide 8-(2,4-dichlorophényl)-9-(4-{[(3*S*)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxy}phényl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulène-3-carboxylique

amcenestrant — ácido 8-(2,4-diclorofenil)-9-(4-{[(3*S*)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxi}fenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anuleno-3-carboxílico

$C_{31}H_{30}Cl_2FNO_3$



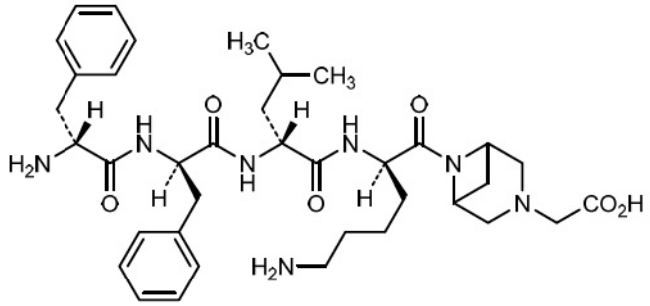
amdakefalinum #

amdakefalin — [6-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl]acetic acid

amdakéfaline — acide [6-(D-phénylalanyl-D-phénylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl]acétique

amdakefalina — ácido [6-(D-fenilalanil-D-fenilalanil-D-leucil-D-lisil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]acético

$C_{37}H_{53}N_7O_6$



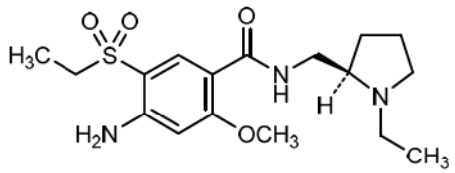
aramisulpridum

aramisulpride — 4-amino-5-(ethanesulfonyl)-*N*-{[(2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}-2-methoxybenzamide

aramisulpride — 4-amino-5-(éthanesulfonyl)-*N*-{[(2*R*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthyl}-2-méthoxybenzamide

aramisulprida — 4-amino-5-(etanosulfonil)-*N*-{[(2*R*)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}-2-metoxibenzamida

$C_{17}H_{27}N_3O_4S$



autogenum cevumeranum #

autogene cevumeran — A 5'-capped single-stranded messenger RNA (mRNA) construct for the expression of patient-specific tumour neoantigens comprising a 5'-cap, a 5'-untranslated region derived from human alpha-globin mRNA, an optimised Kozak sequence, sequences encoding a secretory signal peptide ($sec_{2.0}$), transmembrane and cytoplasmic domains of a major histocompatibility complex (MHC) Class I molecule (MITD), a 3'-untranslated region (FI) and a poly(A)-tail; sequences encoding patient specific antigens are inserted between the secretory signal peptide and the transmembrane/cytoplasmic encoding domains.

autogène cévuméran — ARN messager (ARNm) de simple brin coiffé en 5' construit pour l'expression de néoantigènes tumoraux spécifiques du patient comprenant une coiffe en 5', une région en 5' non-traduite dérivée de l'ARNm de la globine alpha humaine, une séquence optimisée Kozak, et les séquences codant pour un peptide signal ($sec_{2.0}$), les domaines transmembranaire et cytoplasmique du complexe majeur d'histocompatibilité de groupe I (CMH1) (MITD), une région non traduite en 3' (FI) et une queue poly(A) ; Les séquences codant les antigènes spécifiques du patient sont insérées entre celles codant le peptide signal et les domaines transmembranaire et cytoplasmique.

autogén cevumerán

Un constructo de RNA mensajero (mRNA) de cadena sencilla y caperuza en 5', para la expresión de neoantígenos tumorales específicos de cada paciente, que contiene una caperuza 5' (5'-cap), una región 5' no traducida derivada del mRNA de la globina alfa humana, una secuencia optimizada Kozak, y las secuencias codificantes para el péptido señal ($sec_{2.0}$), los dominios transmembrana y citoplásmico de complejo mayor de histocompatibilidad de grupo I (CMHI) (MITD), una región non-traducida en 3' (FI) y una cola poly(A); las secuencias que codifican los antígenos específicos del paciente se insertan entre las del péptido señal y de los dominios transmembrana y citoplásmico.

Sequence / Séquence / Secuencia

```
GGGGCGAACU AGUAUUCUUC UGGUCCCCAC AGACUCAGAG AGAACCCGCC    50
ACCAUGAGAG UGAUGGCCCC CAGAACCCUG AUCCUGCUGC UGUCUGGCGC   100
CCUGGCCCUG ACAGAGACAU GGGCCGGAAG CNAUCGUGGG AAUUGUGGCA   150
GGACUGGCAG UGCUGGCCGU GGUGGUGAUC GGAGCCGUGG UGGCUACCGU   200
GAUGUGCAGA CGGAAGUCCA GCGGAGGCAA GGGCGGCAGC UACAGCCAGG   250
CCGCCAGCUC UGAUAGCGCC CAGGGCAGCG ACGUGUCACU GACAGCCUAG   300
UAACUCGAGC UGGUACUGCA UGCACGCAAU GCUAGCUGCC CCUUUCCCGU   350
CCUGGGUACC CCGAGUCUCC CCCGACCUCG GGUCCCAGGU AUGCUCCCAC   400
CUCCACCUGC CCCACUCACC ACCUCUGCUA GUUCCAGACA CCUCCCAAGC   450
ACGCAGCAAU GCAGCUCAAA ACGCUUAGCC UAGCCACACC CCCACGGGAA   500
ACAGCAGUGA UUAACCUUUA GCAAUAAACG AAAGUUUAAC UAAGCUAUAC   550
UAACCCCAGG GUUGGUCAAU UUCGUGCCAG CCACACCGAG ACCUGGUCCA   600
GAGUCGCUAG CCGCGUCGCU AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA   650
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA   700
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA             740
```

Feature		Position
Capping structure :	phosphorothioate stabilized cap analogue	1-2
hAG-Kozak :	human α-globin - Kozak region	3-53
$sec_{2.0}$:	secretion signal sequence	54-131
N :	indicates location of insertion of patient-specific sequences	132
MITD :	transmembrane and cytoplasmic domains of MHC class I molecule	133-303
FI :	sequence element derived of the amino terminal enhancer of split RNA (F) and from the mitochondrially encoded 12S RNA (I)	304-620
A120 :	poly(A) tail of 120 nucleotides	621-740

azemiglitazonum

azemiglitazone

rac-(5*R*)-5-({4-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethoxy]phenyl}methyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

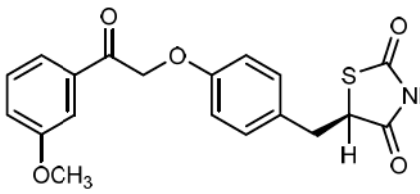
azémiglitazone

rac-(5*R*)-5-({4-[2-(3-méthoxyphényl)-2-oxoéthoxy]phényl}méthyl)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

azemiglitazona

rac-(5*R*)-5-({4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

$C_{19}H_{17}NO_5S$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

belzupacapum sarotalocanum #

belzupacap sarotalocan	a modified human papillomavirus (HPV) type 16-derived empty nanoparticle, 55 nm in diameter conjugated to approximately 200 molecules of a phthalocyanine-based photosensitizer (*sarotalocan* group). Each nanoparticle is comprised of 72 capsomeres, made of 5 molecules of modified viral capsid protein L1 [P^{78}>R, T^{176}>N, D^{273}>T, N^{285}>T, S^{288}>N, T^{353}>P, T^{389}>S] and one molecule of viral capsid protein L2; human papilloma virus type 16 (HPV16) capsid, a spherical shell of 72 self-assembling pentagonal $(L1)_5(L2)_1$ capsomere units comprising the recombinant viral capsid proteins L1 ([P^{78}>R, T^{176}>N, D^{273}>T, N^{285}>T, S^{288}>N, T^{353}>P, T^{389}>S]-modified) and L2, conjugated to approximately 200 *sarotalocan* groups (near infrared absorbing dye) at N^6 of lysine residues; produced by human embryonic kidney 293 (HEK293) cells
belzupacap sarotalocan	nanoparticle vide dérivée du virus du papillomavirus humain 16 (HPV) modifié, 55nm de diamètre, conjuguée à approximativement 200 molécules d'un photosensibilisant à base de phthalocyanine (groupe *sarotalocan*). Chaque particule est composée de 72 capsomères, faits de 5 molécules de protéine de capside virale L1 modifiée [P^{78}>R, T^{176}>N, D^{273}>T, N^{285}>T, S^{288}>N, T^{353}>P, T^{389}>S] et d'une molécule de protéine de capside virale L2; capside du virus du papillomavirus humain 16 (HPV16), une coquille sphérique de 72 unités de capsomère pentagonal $(L1)_5(L2)_1$ s'auto-assemblant comprenant les protéines recombinantes de capside virale L1 ([P^{78}>R, T^{176}>N, D^{273}>T, N^{285}>T, S^{288}>N, T^{353}>P, T^{389}>S]-modifiée) et L2, conjuguées à environ 200 groupes *sarotalocan* (colorant absorbant les proches infra-rouges) en N^6 des résidus lysine ; produite par des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK293)
belzupacap sarotalocán	nanopartícula vacía derivada del virus del papilomavirus humano 16 (HPV) modificado, 55nm de diámetro, conjugado con aproximadamente 200 moléculas de un fotosensibilizante a base de ftalocianina (grupo *sarotalocán*). Cada partícula se compone de 72 capsómeros, hechos de 5 moléculas de proteína de cápside viral L1 modificada [P^{78}>R, T^{176}>N, D^{273}>T, N^{285}>T, S^{288}>N, T^{353}>P, T^{389}>S] y de una molécula de proteína de cápside viral L2; cápside del virus del papilomavirus humano 16 (HPV16), una cavidad esférica de 72 unidades de capsómero pentagonal $(L1)_5(L2)_1$ que se autoensamblan abarcando las proteínas recombinantes de cápside viral L1 ([P^{78}>R, T^{176}>N, D^{273}>T, N^{285}>T, S^{288}>N, T^{353}>P, T^{389}>S]-modificada) y L2, conjugadas aproximadamente a 200 grupos *sarotalocán* (colorante absorbente infrarrojo cercano) en N^6 de los residuos de lisina ; producido por las células renales embrionarias humanas (HEK293)

Sequence / Séquence / Secuencia
major capsid protein L1:

```
MSLWLPSEAT VYLPPVPVSK VVSTDEYVAR TNIYYHAGTS RLLAVGHPYF   50
PIKKPNNNKI LVPKVSGLQY RVFRIHLRDP NKFGFPDTSF YNPDTQRLVW  100
ACVGVEVGRG QPLGVGISGH PLLNKLDDTE NASAYAANAG VDNRECISMD  150
YKQTQLCLIG CKPPIGEHWG KGSPCNNVAV NPGDCPPLEL INTVIQDGDM  200
VDTGFGAMDF TTLQANKSEV PLDICTSICK YPDYIKMVSE PYGDSLFFYL  250
RREQMFVRHL FNRAGAVGEN VPTDLYIKGS GSTATLANSN YFPTPSGSMV  300
TSDAQIFNKP YWLQRAQGHN NGICWGNQLF VTVVDTTRST NMSLCAAIST  350
SEPTYKNTNF KEYLRHGEEY DLQFIFQLCK ITLTADVMSY IHSMNSTILE  400
DWNFGLQPPP GGTLEDTYRF VTSQAIACQK HTPPAPKEDP LKKYTFWEVN  450
LKEKFSADLD QFPLGRKFLL QAGLKAKPKF TLGKRKATPT TSSTSTTAKR  500
KKRKL                                                   505
```

cyclic pentamer (175-428',175'-428",175"-428"',175"'-428"",175""-428)-disulfide, with further intermolecular disulfide bridges of unknown position linking the 72 pentamers together

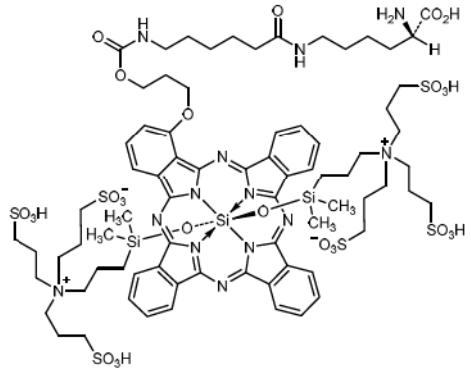
minor capsid protein L2:

```
MRHKRSAKRT KRASATQLYK TCKQAGTCPP DIIPKVEGKT IAEQILQYGS   50
MGVFFGGLGI GTGSGTGGRT GYIPLGTRPP TATDTLAPVR PPLTVDPVGP  100
SDPSIVSLVE ETSFIDAGAP TSVPSIPPDV SGFSITTSTD TTPAILDINN  150
TVTTVTTHNN PTFTDPSVLQ PPTPAETGGH FTLSSSTIST HNYEEIPMDT  200
FIVSTNPNTV TSSTPIPGSR PVARLGLYSR TTQQVKVVDP AFVTTPTKLI  250
TYDNPAYEGI DVDNTLYFSS NDNSINIAPD PDFLDIVALH RPALTSRRTG  300
IRYSRIGNKQ TLRTRSGKSI GAKVHYYYDL STIDPAEEIE LQTITPSTYT  350
TTSHAASPTS INNGLYDIYA DDFITDTSTT PVPSVPSTSL SGYIPANTTI  400
PFGGAYNIPL VSGPDIPINI TDQAPSLIPI VPGSPQYTII ADAGDFYLHP  450
SYYMLRKRRK RLPYFFSDVS LAA                               473
```

intramolecular disulfide bridge: 22-28

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
None / aucune / ninguna

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales



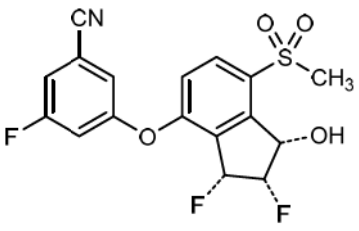
belzutifanum

belzutifan — 3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile

belzutifan — 3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hydroxy-7-(méthanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile

belzutifán — 3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hidroxi-7-(metanosulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indén-4-il]oxi}-5-fluorobenzonitrilo

$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$



bepranemabum #

bepranemab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (microtubule-associated protein tau, tau)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain humanized (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-4*08 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)) CDR-IMGT [8.7.12] (26-33.51-57.96-107) (1-118)-*Homo sapiens* IGHG4*01, G4v5 h P10 (CH1 (119-216), hinge 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-219')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (90.0%) -IGKJ2*01 (100%)) CDR-IMGT [11.3.9] (27-37.55-57.94-102) (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')];
dimer (224-224":227-227")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

bépranémab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (protéine tau associée aux microtubules, tau)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 humanisée (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-4*08 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)) CDR-IMGT [8.7.12] (26-33.51-57.96-107) (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01, G4v5 h P10 (CH1 (119-216), charnière 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (90.0%) -IGKJ2*01 (100%)) CDR-IMGT [11.3.9] (27-37.55-57.94-102) (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')];
dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure, produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

bepranemab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (proteína tau asociada a los microtúbulos, tau)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 humanizada (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-4*08 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)) CDR-IMGT [8.7.12] (26-33.51-57.96-107) (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01, G4v5 h P10 (CH1 (119-216), bisagra 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (90.0%) -IGKJ2*01 (100%)) CDR-IMGT [11.3.9] (27-37.55-57.94-102) (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')];
dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro, producida por células ováricas de hamster chino (CHO), forma glicosilada alfa