AD 症状改善薬のベースライン時における併用有無［ChE 阻害薬及び/又はメマンチン］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及び地域［北米，欧州，又はアジア太平洋地域；欧州はオーストラリアを含み，アジア太平洋地域は中国を含まない］），CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用項，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。なお，層別因子について，*APOE4* 保因状況は実際の臨床検査データ，疾患ステージ及びベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無は症例報告書（CRF）データ，地域は双方向音声/web 応答システム（IxRS）データを用いた。

重要な副次エンドポイント（ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）についても，上記と同一の解析を実施した。感度分析及び/又は補足的解析を主要エンドポイント及び重要な副次エンドポイントに対して実施した。重要な副次エンドポイントである投与後 18 ヵ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量の解析は，薬力学（PD）解析対象集団を対象として実施した。

201 試験 Core では，主要エンドポイントである投与後 12 ヵ月における ADCOMS のベースラインからの変化量について，用量反応に関するベイズ流の解析を実施し，治療効果が最大となる用量での治療効果の 90%以上となる用法用量（ED_{90}）を同定した。解析は FAS を対象に，事前に規定した打ち切り手順を用いて実施した。

ADCOMS のベースラインから投与後 18 ヵ月までの変化量は，頻度論の統計手法及びベイズ流の手法を用いて解析した。本解析は治験実施計画書に事前に規定しており，試験は 12 ヵ月時点の結果に関わらず 18 ヵ月まで継続することと事前規定したため，治験依頼者には 18 ヵ月終了時点まで盲検性が維持された。頻度論の解析は，ベースライン値を共変量，投与群，評価時点，無作為化時の層別因子（疾患のステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，及びベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無［ChE 阻害薬及び/又はメマンチン］），地域，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果に含めた MMRM に基づき実施した。

重要な臨床副次エンドポイントについても，上記と同一の頻度論の統計手法を用いて解析した。

201 試験 OLE では，臨床評価指標（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14）の OLE 期ベースラインからの変化を，MMRM を用いて解析した。

液性バイオマーカー（血漿及び CSF）のベースラインからの変化は，PD 解析対象集団を対象に，ベースライン値を共変量，投与群，評価時点，疾患ステージ，ベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無，*APOE4* 保因状況，地域，並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果に含めた MMRM に基づき解析した。

個々の試験の解析方法の詳細は 2.7.3.1.6.1.1 項に示す。

2.5.4.5.1 有効性の部分集団解析

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，主要エンドポイント及び重要な副次エンドポイントについて，年齢，性別，人種，地域，疾患ステージ，ベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無，*APOE4* 保因状況，*APOE4* 遺伝子型（301 試験 Core のみ）別の部分集団解析を実施した（2.7.3.1.6.1.2 項）。

2.5.4.6 有効性の結果

2.5.4.6.1 臨床的有効性

301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は主要エンドポイント及び全ての重要な副次エンドポイントを，高度な統計学的有意性をもって達成した。301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，投与後 18 ヵ月時点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プラセボに比して抑制した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与とプラセボとの治療効果の差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められた。この結果は，エンドポイント間及び部分集団間（人口統計学的特性，疾患関連のベースライン特性及び合併症）で一貫していた。201 試験 Core でも，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は認知機能及び日常生活機能の悪化を抑制しており，結果は 301 試験 Core と一貫した。

2.5.4.6.1.1 CDR-SB

レカネマブは CDR-SB を指標とした臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化を抑制した。

301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点における CDR-SB のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群–プラセボ群，以下同様）は–0.451 であり，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が示され（27.1%抑制，*P*=0.00005），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.5.4-1，2.7.3.2.3.1.1 項，表 2.7.3-7）。10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な CDR-SB の悪化抑制が示された（いずれの評価時点とも *P*<0.01）。投与群間の治療効果の差の絶対値は，経時的に増大した。

また，線形混合モデルにより傾きの平均値を用いて CDR-SB の経時変化率を解析した結果，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における CDR-SB の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），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（図 2.5.4-2）。また，10 mg/kg 隔週群では，CDR スコアの次段階以降への悪化リスクがプラセボ群に比して減少した（2.5.4.6.1.6 項）。

201 試験 Core では，レカネマブは CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化を用量依存的に抑制した。投与後 18 ヵ月時点におけるレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の CDR-SB のベースラインからの変化量（調整済み平均）（MMRM 解析）のプラセボ群との群間差は–0.250 及び–0.396 であった。また，CDR-SB のベースラインからの増加（悪化）は，5 mg/kg 月 1 回群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 26.5%（*P*=0.125）であった（図 2.5.4-1，2.7.3.2.4.1.1 項）。

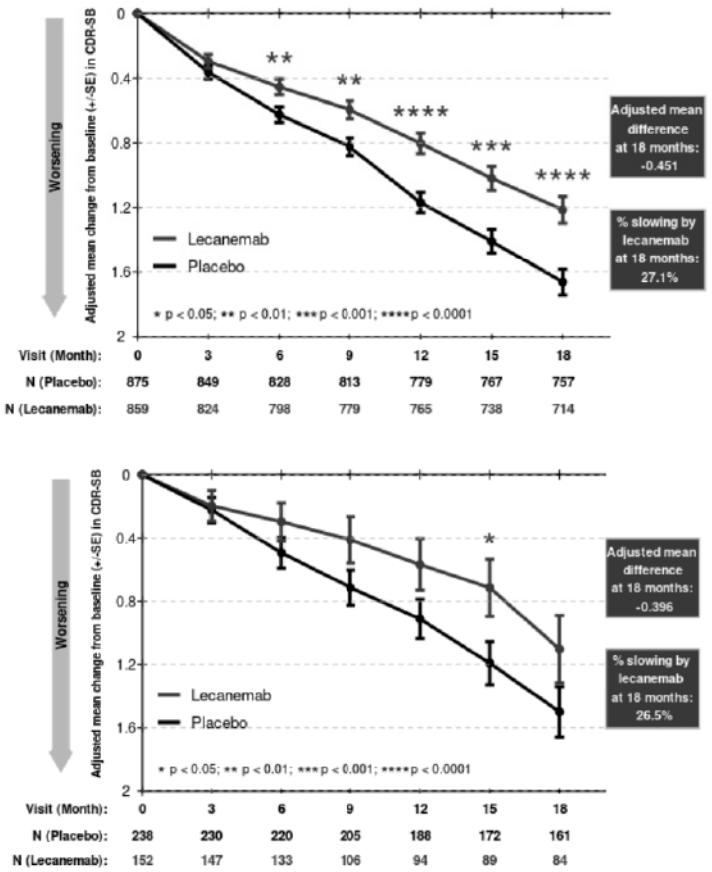


図 2.5.4-1 CDR-SB のベースラインからの変化量（調整済み平均）（MMRM） – 上段：301 試験 Core（FAS+），下段：201 試験 Core（10 mg/kg 隔週群のみを記載）（FAS）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, MMRM = mixed model for repeated measures.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.1.1.2a，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.5d を引用）

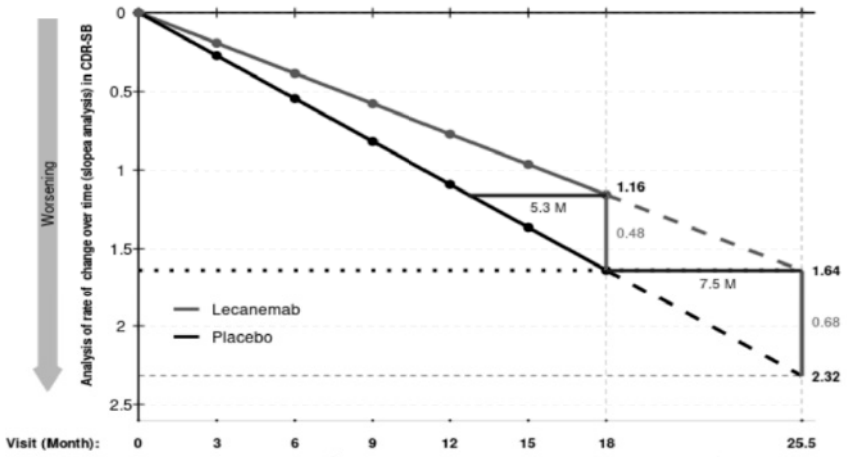


図 2.5.4-2 線形混合効果モデルにより解析した CDR-SB の経時変化率 – 301 試験 Core（FAS+）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 4 を引用）

2.5.4.6.1.2 ADAS-Cog14

レカネマブは ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状（認知機能）の悪化を抑制した。

301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–1.442 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示され（25.8%抑制，*P*=0.00065），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.5.4-3，2.7.3.2.3.1.2 項，表 2.7.3-8）。10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.05，それ以降はいずれも *P*<0.001）。また，投与群間での治療効果の差の絶対値は，経時的に増大する傾向にあった。

201 試験 Core では，レカネマブは ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状の悪化を用量依存的に抑制した。投与後 18 ヵ月時点におけるレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（調整済み平均）（MMRM 解析）のプラセボ群との群間差は–0.278 及び–2.313 であった。また，ADAS-Cog14 のベースラインからの増加（悪化）は，2.5 mg/kg 隔週群及び 5 mg/kg 月 1 回群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 47.2%であった（*P*=0.017）。10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する統計学的有意差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められた（図 2.5.4-3，2.7.3.2.4.1.3 項）。

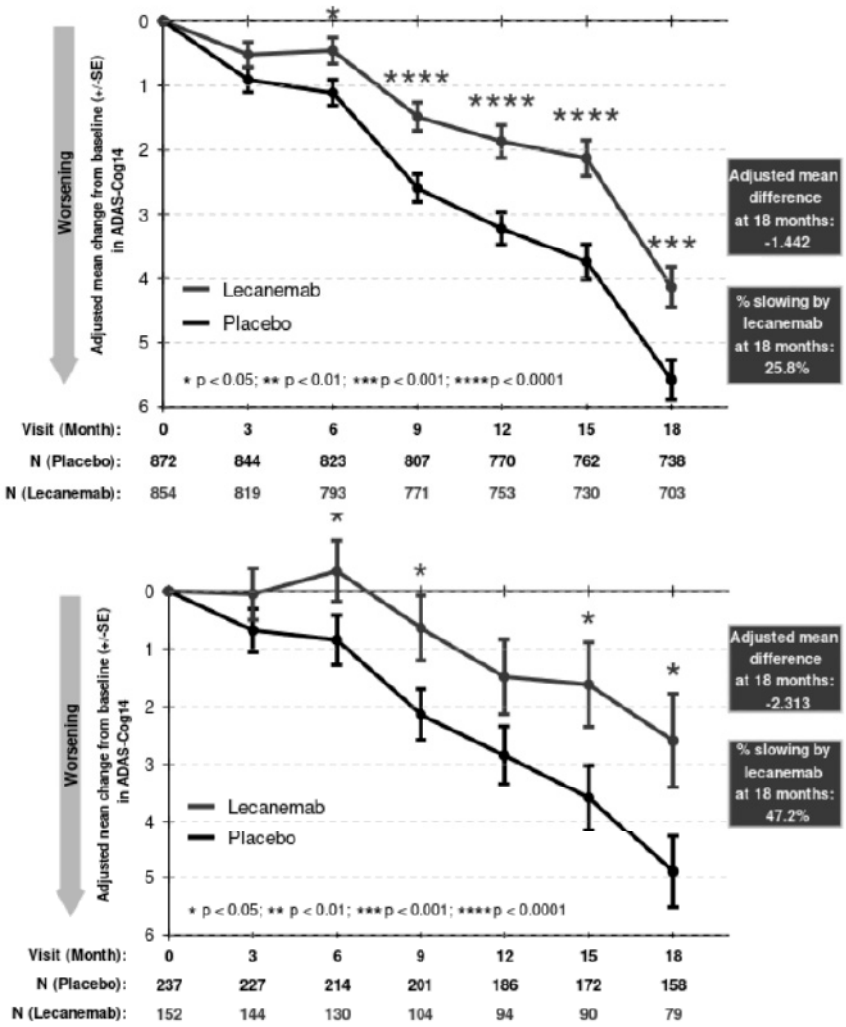


図 2.5.4-3 ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（調整済み平均）（MMRM）– 上段：301 試験 Core（FAS+），下段：201 試験 Core（10 mg/kg 隔週群のみを記載）（FAS）

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale with 14 tasks, MMRM = mixed model for repeated measures.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.2.2.2a，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.5b を引用）

2.5.4.6.1.3 ADCOMS

レカネマブは ADCOMS を指標とした臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化を抑制した。

301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点における ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–0.050 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADCOMS の悪化抑制が示され（23.5%抑制，*P*=0.00002），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.5.4-4，2.7.3.2.3.1.3 項，表 2.7.3-9）。10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADCOMS の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.001）。また，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。

201 試験 Core では，レカネマブは ADCOMS を指標とした臨床症状の悪化を用量依存的に抑制した。投与後 18 ヵ月時点におけるレカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均）（MMRM 解析）のプラセボ群との群間差は–0.028 及び–0.057 であった。また，ADCOMS のベースラインからの増加（悪化）は，5 mg/kg 隔週群を除くいずれのレカネマブ群もプラセボ群と比較して数値上小さかった。特に，10 mg/kg 隔週群での増加はレカネマブ群の中で最も小さく，そのプラセボ群に対する悪化抑制率は 29.7%であった（*P*=0.034）。10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する統計学的有意差は，投与後 6 ヵ月の早期から認められた（図 2.5.4-4，2.7.3.2.4.1.2 項）。

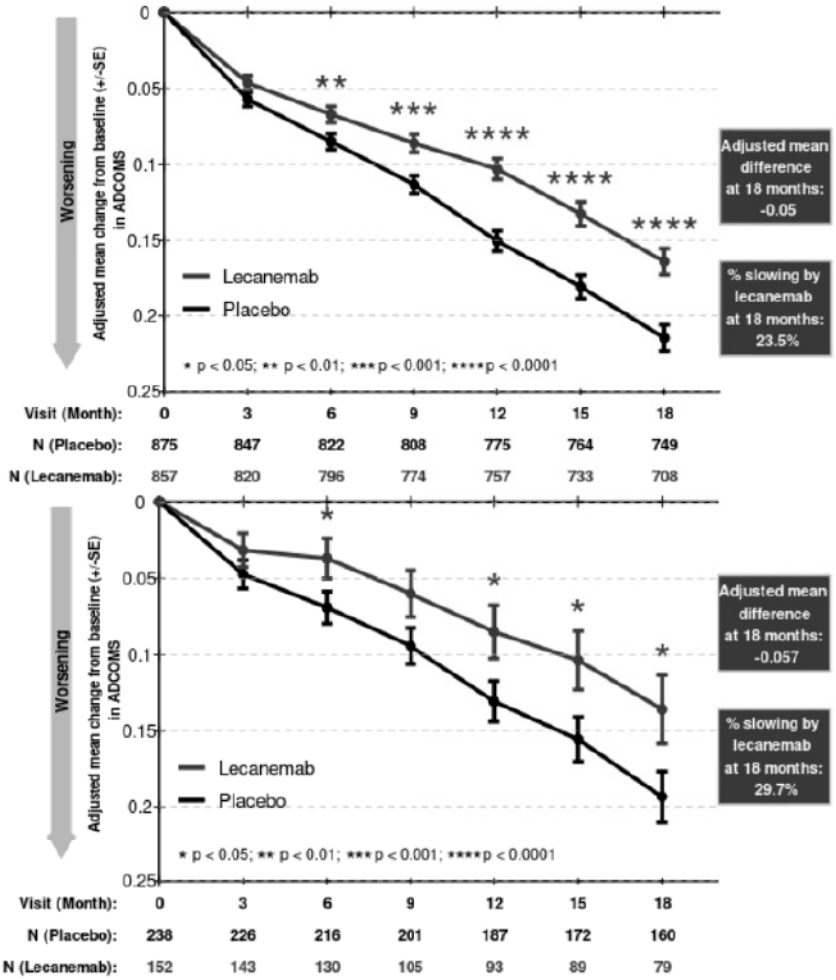


図 2.5.4-4 ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均）（MMRM） – 上段：301 試験 Core（FAS+），下段：201 試験 Core（10 mg/kg 隔週群のみを記載）（FAS）

ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, MMRM = mixed model for repeated measures.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.2.3.2a，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.5a を引用）

2.5.4.6.1.4 ADCS MCI-ADL

レカネマブは ADCS MCI-ADL を指標とした臨床症状（日常生活機能）の悪化を抑制した。

301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 2.016 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示され（36.6%抑制，*P*<0.00001），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（図 2.5.4-5，2.7.3.2.3.1.4 項，表 2.7.3-10）。10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.0001）。また，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。

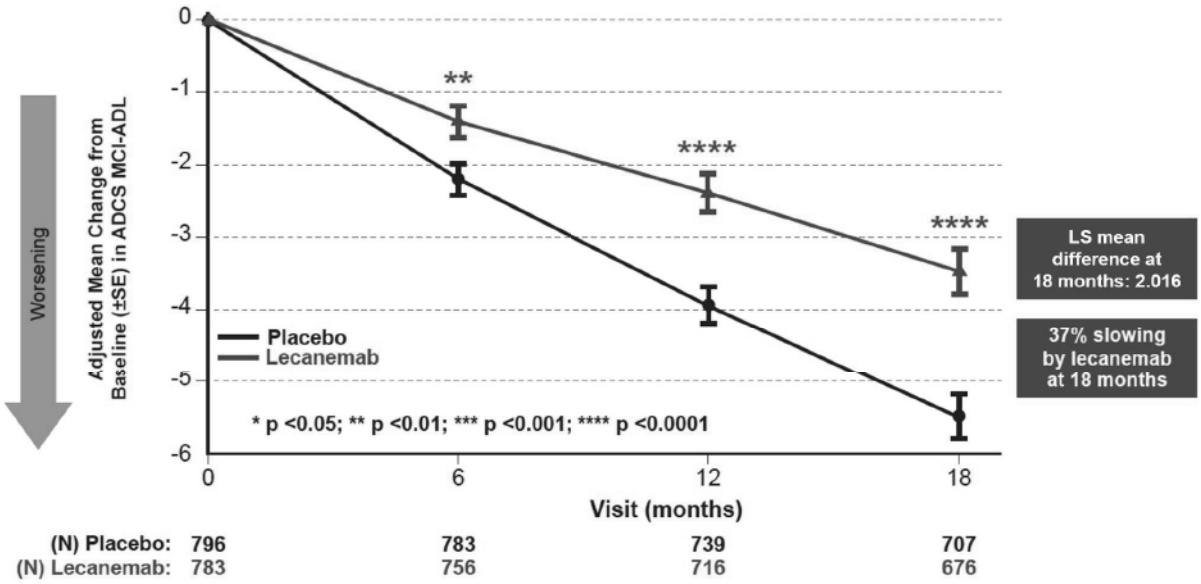


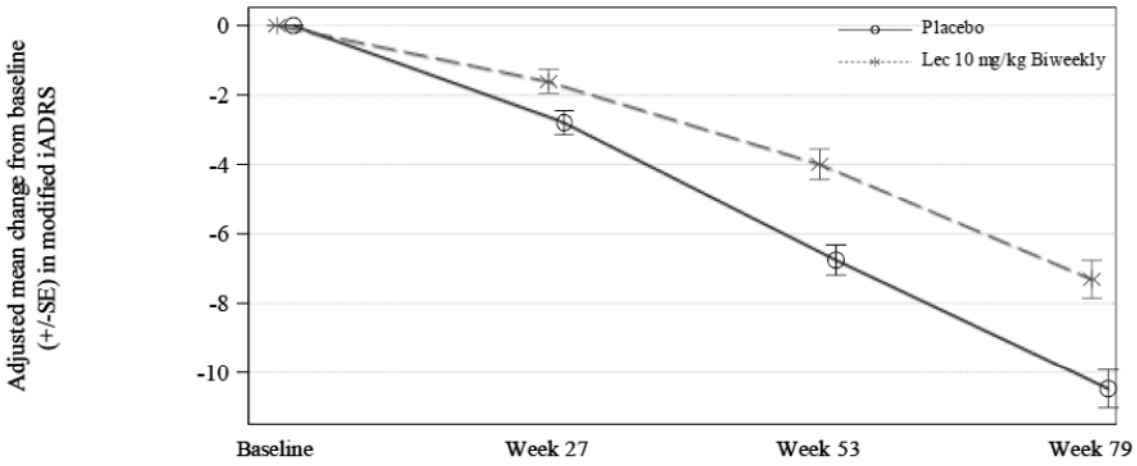
図 2.5.4-5 ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）（MMRM）– 301 試験 Core（FAS+）

ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, MMRM = mixed model for repeated measures.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.2.4.2a を引用）

2.5.4.6.1.5 modified iADRS

301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点における modified iADRS のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 3.157 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な modified iADRS の悪化抑制が示され（30.2%抑制，*P*=0.00001），疾患進行に対するレカネマブの抑制効果が認められた（2.7.3.2.3.1.5 項）。10 mg/kg 隔週群では，投与後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意な modified iADRS の悪化抑制が示された（投与後 6 ヵ月は *P*<0.01，それ以降はいずれも *P*<0.0001）。また，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（図 2.5.4-6）。



	Baseline	Week 27	Week 53	Week 79
Placebo	785	768	719	689
Lec 10 mg/kg Biweekly	768	734	702	662

図 2.5.4-6 modified iADRS のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）（MMRM）– 301 試験 Core（FAS+）

iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, MMRM = mixed model for repeated measures.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.3.1.2 を引用）

2.5.4.6.1.6 CDR スコアの悪化までの期間

301 試験 Core において 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 隔週群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.572～0.833，*P*=0.00011）であり，レカネマブ投与により病態進行リスクは31%減少した（図 2.5.4-7，2.7.3.2.3.1.1 項）。なお，CDR スコアの次段階以降への悪化までの期間は，無作為化から CDR スコアが悪化するまでの期間（すなわち，連続した 2 回の Visit で CDR スコアがベースラインから 0.5 以上悪化した場合の，最初に悪化が認められた Visit までの期間）と定義した。

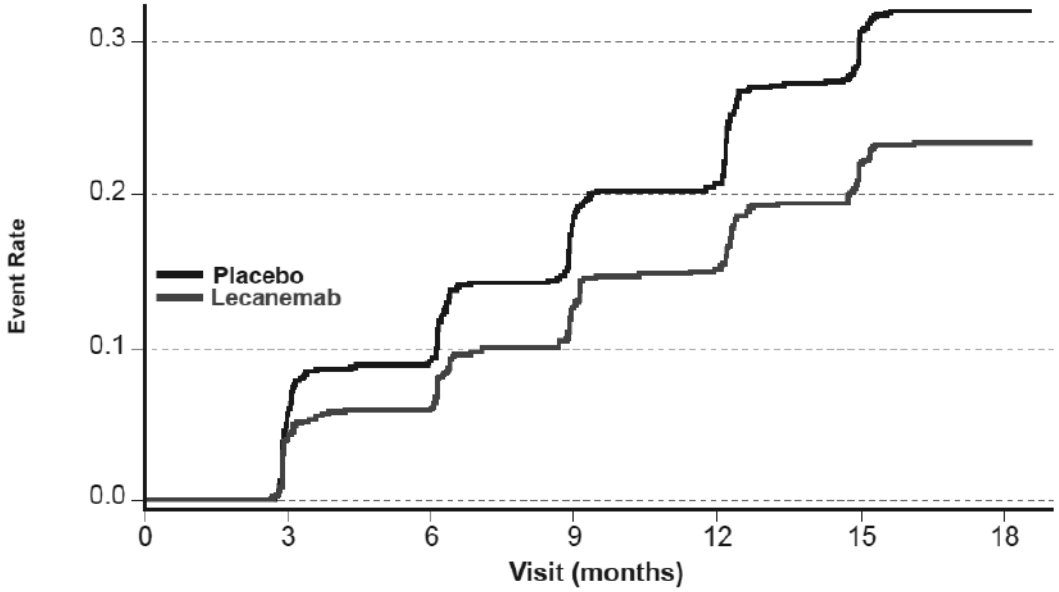


図 2.5.4-7 CDR スコアが悪化するまでの期間の Kaplan–Meier プロット – 301 試験 Core（FAS+）

Time to worsening of global CDR scores is defined as time in days from randomization to a confirmed worsening of the CDR scores (ie, the first worsening where there is an increase from baseline by at least 0.5 points on the global CDR score, in 2 consecutive visits). Time to worsening of global CDR scores will be censored at the date of last CDR assessment if no event. Time in months is calculated by time in days divided by 30.417.
CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.3.3.1 を引用）

2.5.4.6.1.7 健康関連 QOL 及び介護負担度

301 試験 Core において，レカネマブは EQ-5D-5L 及び QOL-AD を指標とした健康関連 QOL の低下，並びに ZBI を指標とした介護負担度の増大をそれぞれ抑制した（図 2.5.4-8，2.7.3.2.3.1.6 項）。

EQ-5D-5L を指標とした被験者の QOL 評価（被験者自身による評価）のうち，投与後 18 ヵ月における Health Today（あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください）スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は 2.017 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な低下抑制が示された（49.1%抑制，*P*=0.00383）。被験者の QOL 評価（スタディパートナーによる評価）及びスタディパートナーの QOL 評価（スタディパートナー自身による評価）では，当該変化量の群間差はそれぞれ 0.286 及び–0.448 であり，10 mg/kg 隔週群においてプラセボ群に対する有意な低下抑制は示されなかった（プラセボ群に対する低下抑制率はそれぞれ 7.2%［*P*=0.68982］，及び–21.0%［*P*=0.44396］）。

QOL-AD を指標とした被験者の QOL 評価（被験者自身及びスタディパートナーによる評価）について，投与後 18 ヵ月における Total Score のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差はそれぞれ 0.657 及び 0.535 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な QOL 低下の抑制が示された（それぞれ 55.6%抑制，*P*=0.00231，及び 22.9%抑制，*P*=0.02558）。

ZBI を指標としたスタディパートナーの介護負担度について，投与後 18 ヵ月の Total Score のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差は–2.211 であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して有意な負担度増大の抑制が示された（38.4%抑制，*P*=0.00002）。

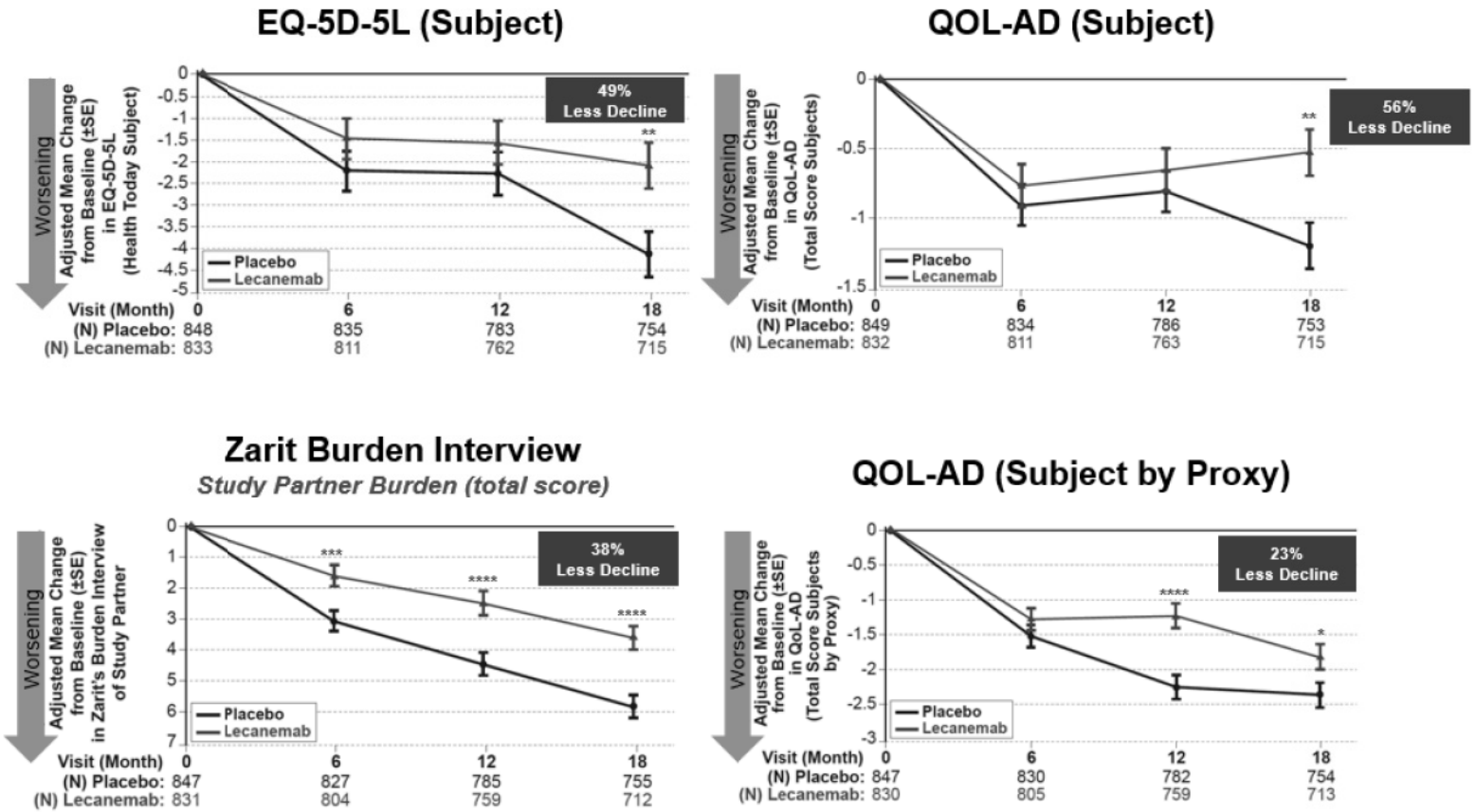


図 2.5.4-8 健康関連 QOL（EQ-5D-5L，QOL-AD，及び ZBI）のベースラインからの変化量（調整済み平均±SE）
– 301 試験 Core（FAS+）

EQ-5D-5L = European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level version, MMRM = mixed models for repeated measures, QOL-AD = Quality of Life in Alzheimer's Disease
* $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; **** $P<0.0001$.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.3.4.2［EQ-5D-5L］，Table 14.2.3.5.2［QOL-AD］，Table 14.2.3.6.2［Zarit Burden Interview］を引用）

2.5.4.7 バイオマーカー

301 試験 Core 及び 201 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は Aβ，タウ，神経変性のバイオマーカーにポジティブな影響を与え，疾患修飾作用を示した。

投与後 18 ヵ月における主要なバイオマーカー（アミロイド PET センチロイドスケール，タウ PET standard uptake value ratio（SUVr），血漿及び CSF バイオマーカーを含む）のベースラインからの変化量（調整済み平均）について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して高度に有意な群間差が認められた。これらの群間差は投与後 3 ヵ月の早期から認められ，301 試験 Core で認められた経時推移及び変化量は 201 試験 Core の結果と類似していた（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2 バイオマーカー（画像及び液性）の概要 – 301 試験 Core（PD 解析対象集団）及び 201 試験 Core（PD 解析対象集団）

Parameter Statistic	Study 301 LEC10-BW	Study 201 LEC10-BW
Amyloid PET using Centiloids	N=354	N'=44
Mean baseline	77.918	78.02
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–49.026 –52.014 (*P*<0.00001)	–62.827 –60.673 (*P*<0.001)
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from PBO	–55.481 –59.118 (*P*<0.00001)	–72.495 –73.499 (*P*<0.001)
Amyloid PET SUVR Composite by Florbetaben	N=312	–
Mean baseline	1.420	–
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–0.265 –0.285 (*P*<0.00001)	–
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from PBO	–0.299 –0.323 (*P*<0.00001)	–
Amyloid PET SUVR Composite by Florbetapir	N=42	N'=44
Mean baseline	1.438	1.373
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–0.305 –0.320 (*P*<0.00001)	–0.266 –0.257 (*P*<0.001)
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from PBO	–0.344 –0.357 (*P*<0.00001)	–0.306 –0.310 (*P*<0.001)
Conversion to Amyloid Negative (<30 Centiloids)	N=291	N'=44
% Amyloid negative at Week 53	43.6%	60.5%
% Amyloid negative at Week 79	60.4%	81.3%
Tau PET SUVR in Medial Temporal ROI	N=135	–
Mean baseline	1.562	–
Adjusted mean change from baseline at Week 57 Difference from PBO	–0.003 –0.066 (*P*=0.00107)	–
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from PBO	0.018 –0.068 (*P*=0.00237)	–
Tau PET SUVR in Meta Temporal ROI	N=135	–
Mean baseline	1.728	–
Adjusted mean change from baseline at Week 57 Difference from PBO	0.042 –0.076 (*P*=0.00283)	–
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from PBO	0.073 –0.071 (*P*=0.01195)	–

表 2.5.4-2 バイオマーカー（画像及び液性）の概要 – 301 試験 Core（PD 解析対象集団）及び 201 試験 Core（PD 解析対象集団）

Parameter Statistic	Study 301 LEC10-BW	Study 201 LEC10-BW
Tau PET SUVR in Temporal ROI	N=135	–
Mean baseline	1.651	–
Adjusted mean change from baseline at Week 57 Difference from PBO	0.045 –0.074 (*P*=0.00274)	–
Adjusted mean change from baseline at Week 79 Difference from PBO	0.079 –0.065 (*P*=0.01619)	–
Plasma Aβ42/40 ratio	N=797	N'=43
Mean baseline	0.088	0.0842
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	0.006 0.007 (*P*<0.00001)	0.0049 0.0048 (*P*=0.0029)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	0.008 0.007 (*P*<0.00001)	0.0075 0.0054 (*P*=0.0036)
Plasma p-tau181 (pg/mL)	N=746	N'=84
Mean baseline	3.696	4.6474
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–0.466 –0.744 (*P*<0.00001)	–1.2054 –1.2718 (*P*<0.0001)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	–0.575 –0.776 (*P*<0.00001)	–1.1127 –1.1960 (*P*<0.0001)
Plasma GFAP (pg/mL)	N=736	–
Mean baseline	355.624	–
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–29.126 –71.309 (*P*<0.00001)	–
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	–47.080 –83.983 (*P*<0.00001)	–
Plasma NfL (pg/mL)	N=702	N'=81
Mean baseline	21.899	27.19
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	2.014 –0.580 (*P*=0.31066)	3.673 1.137 (*P*=0.447)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	1.838 –1.106 (*P*=0.07339)	2.245 -1.385 (*P*=0.434)
CSF Aβ(1-42) (pg/mL)	N=134	N'=11
Mean baseline	546.979	641.45
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	247.819 248.845 (*P*<0.00001)	286.542 294.550 (*P* <0.001)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	287.283 289.824 (*P*<0.00001)	392.445 396.085 (*P* <0.001)
CSF Aβ(1-40) (pg/mL)	N=104	–
Mean baseline	11,986.991	–
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–519.879 –67.632 (*P*=0.84300)	–
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	–439.756 –352.299 (*P*=0.32531)	–
CSF p-tau181 (pg/mL)	N=134	N'=12
Mean baseline	84.922	96.33
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–13.196 –22.135 (*P*<0.00001)	–9.732 –12.990 (*P*=0.078)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	–16.108 –28.464 (*P*<0.00001)	–10.880 –12.315 (*P*=0.044)

表 2.5.4-2 バイオマーカー（画像及び液性）の概要 – 301 試験 Core（PD 解析対象集団）及び 201 試験 Core（PD 解析対象集団）

Parameter Statistic	Study 301 LEC10-BW	Study 201 LEC10-BW
CSF t-tau (pg/mL)	N=134	N'=8
Mean baseline	584.993	645.25
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–32.628 –110.536 (*P*<0.00001)	-39.101 -13.420 (*P*=0.855)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	–30.433 –124.929 (*P*<0.00001)	66.279 136.769 (P=0.047)
CSF Neurogranin (pg/mL)	N=139	N'=12
Mean baseline	500.094	577.83
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	–61.522 –63.266 (*P*<0.00001)	-53.101 -28.748 (*P*=0.267)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	–71.367 –89.660 (*P*<0.00001)	-52.083 -41.017 (*P*=0.283)
CSF NfL (pg/mL)	N=139	N'=12
Mean baseline	1201.036	1187.92
Adjusted mean change from baseline at Week 53 Difference from PBO	73.332 10.165 (*P*=0.92035)	82.960 -66.078 (*P*=0.544)
Adjusted mean change from baseline at Week 77 Difference from PBO	51.645 –26.744 (*P*=0.71111)	98.238 -16.620 (*P*=0.886)

N is the number of subjects in the MMRM. N' is the number of subjects with Baseline data. For the conversion to amyloid negative by Centiloids, N and N' are the number of subjects who enrolled in the amyloid PET substudy and were amyloid positive at Baseline. The change from baseline is analyzed using the MMRM with treatment group, visit, treatment group-by-visit interaction, clinical subgroup, use of AD symptomatic medication at baseline, *APOE4* carrier status, region as fixed effects, and baseline value as covariate.
AD = Alzheimer's disease, Aβ(1-40) = amyloid beta monomer from amino acid 1 to 40, Aβ(1-42) = amyloid beta monomer from amino acid 1 to 42, Aβ42/40 = ratio of Aβ(1-42) to Aβ(1-40), CSF = cerebrospinal fluid, GFAP = glial fibrillary acidic protein, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly, MMRM = mixed effects model for repeated measures, NfL = neurofilament light chain, PBO = placebo, PD = pharmacodynamics, PET = positron emission tomography, p tau = phosphorylated-tau, p tau181 = human tau protein phosphorylated at threonine in position 181, ROI = region of interest, SUVr = standard uptake value ratio, t tau = total tau.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.7.1.1，Table 14.2.7.1.2，Table 14.2.7.1.5，Table 14.2.7.2.1，Table 14.2.7.2.2，Table 14.2.7.3.1，Table 14.2.7.3.2，Table 14.2.7.4.1，Table 14.2.7.4.2，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.3.5，Table 14.2.2.3.2h，Table 14.2.2.3.1e，Table 14.2.2.3.2e，Table 14.2.3.1.1h，Table 14.2.3.1.2h，Table 14.2.3.1.4a，Table 14.2.3.1.5a，Table 14.2.3.1.4b，Table 14.2.3.1.5b，Table 14.2.3.1.4c，Table 14.2.3.1.5c，Table 14.2.3.1.1d，Table 14.2.3.1.2d，Table 14.2.3.1.1e，Table 14.2.3.1.2e，添付資料 5.3.5.3.1 の Table 15.1.1.1，Table 15.1.1.2，Table 15.1.2.1，Table 15.1.2.1.2 を引用）

2.5.4.7.1 アミロイド PET

301 試験 Core では，PET サブスタディにおいて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は投与後 3 ヵ月以降の全ての評価時点で，プラセボ投与と比較して脳内 Aβ 蓄積量を有意に減少させた（*P*<0.00001）（2.7.3.2.3.2.1.1 項，図 2.7.3-11）。投与後 18 ヵ月時点におけるセンチロイドスケールの変化量（調整済み平均）は，10 mg/kg 隔週群で–55.5，プラセボ群で 3.6 であり（当該変化量［調整済み平均］の群間差：–59.1［*P*<0.00001］），10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して，脳内 Aβ 蓄積量の有意な減少が認められた。10 mg/kg 隔週群のセンチロイドスケールの平均値は，ベースライン時で 77.9 であったが，投与後 18 ヵ月時点で 23.0 となり，アミロイド陽性の閾値である 30 を下回った。

201 試験 Core では，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に比して統計学的有意に脳内 Aβ 蓄積量を減少させた。PET サブスタディにおいて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群では，投与後 12 ヵ月（201 試験 Core の最初の評価）以降の全ての評価時点

で，プラセボ群と比較して脳内 Aβ 蓄積量の有意な減少が認められた（*P*<0.001）。投与後 18 ヵ月時点における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 1.004，10 mg/kg 月 1 回群で–53.412，10 mg/kg 隔週群で–72.495 であった。10 mg/kg 隔週群でのセンチロイドスケールの平均値は，ベースライン時に 78.02 であったが，投与後 18 ヵ月時点では 5.46 となり，アミロイド陽性の閾値である 30 を下回った（2.7.3.2.4.2.1 項）。

2.5.4.7.2 タウ PET

301 試験 Core では，タウ PET サブスタディにおいて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週は投与後 18 ヵ月時点で，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，及び側頭葉）におけるタウ PET SUVr を指標とした脳内タウ病理の蓄積を，プラセボ群と比較して有意に抑制した（それぞれ *P*=0.00237，*P*=0.01195 及び *P*=0.01619）（2.7.3.2.3.2.2 項）。これらの群間差は，タウ PET の最初の評価時期である投与後 13 ヵ月時点から認められた。

2.5.4.7.3 血漿バイオマーカー

301 試験 Core では，投与後 6，12 及び 18 ヵ月時点において，Aβ，タウ，及び神経炎症に関連する血漿バイオマーカー（それぞれ血漿中 Aβ42/40 比，p-tau181，及びグリア線維性酸性タンパク質［GFAP］）について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較して高度に有意な改善が認められた。また，神経変性に関連するバイオマーカー（血漿中ニューロフィラメント軽鎖［NfL］）についても，増加を抑制する傾向が認められた（2.7.3.2.3.2.4 項）。

201 試験 Core でも，Aβ 及びタウに関連する血漿バイオマーカーについて，10 mg/kg 隔週投与群において 301 試験 Core と同様の結果が得られた（2.7.3.2.4.2.3 項）。

2.5.4.7.4 CSF バイオマーカー

301 試験 Core では，投与後 12 及び 18 ヵ月時点において，Aβ，タウ及び神経変性に関連する CSF バイオマーカー（Aβ[1-42]，p-tau181，及び総タウ［t-tau］，ニューログラニン，NfL）について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では NfL を除く全てのバイオマーカーでプラセボ群と比較して高度に有意な改善が認められた（2.7.3.2.3.2.5 項）。

201 試験 Core でも，被験者数は限られていたものの，10 mg/kg 隔週投与群（又は 10 mg/kg 月 1 回投与群との併合群）において 301 試験 Core と類似した結果が得られた。201 試験 Core の 10 mg/kg 併合群の結果を含め，詳細は 2.7.3.2.4.2.2 項に示す。

2.5.4.8 部分集団における結果の比較

301 試験 Core は，本申請における最大のデータセット（無作為化例 1795 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例）であり，層別因子により群間が均衡化されるとともに，多くの内因性要因及び外因性要因ごとの部分集団解析において十分な例数を有する。一方，201 試験 Core（無作為化例 856 例，10 mg/kg 隔週群 161 例）では，EU の規制当局からの要請に従い治験途中に治験実施計画書を改訂した結果，特に申請用法・用量である 10 mg/kg 隔週群において，*APOE4* 保因状況が群間で不均衡となった。したがって，部分集団解析の結果は，301 試験 Core のみを用いて検討した。

301 試験 Core では，*APOE4* ホモ接合型キャリア部分集団における CDR-SB（及び CDR-SB を構成要素に含む ADCOMS）の解析結果を除き，いずれの層別因子別（疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，AD 症状改善薬のベースライン時における併用有無［ChE 阻害薬及び/又はメマンチン］，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，地域［北米，欧州，又はアジア太平洋地域；欧州はオーストラリアを含み，アジア太平洋地域は中国を含まない］）及び内因性要因別（年齢，性別，民族，人種，*APOE4* 遺伝子型）の部分集団においても，全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL）及びバイオマーカー（液性及び画像）について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与が一貫してプラセボに比して悪化を抑制する，又は改善する方向の結果が得られ（2.7.3.3.3.1 項，図 2.7.3-20，図 2.7.3-21），本薬の有効性及び安全性に影響を与える内因性及び外因性要因，また本薬の投与対象になり得ないと考えられる部分集団は認められなかった。

なお，*APOE4* ホモ接合型キャリア部分集団における結果の詳細及びベネフィット・リスクバランス評価は，2.5.6.4 項に記載した。また，本薬の申請適応症に含まれる軽度 AD-D に対して既承認の ChE 阻害薬の併用有無別での有効性及び日本人における有効性についての考察を以下に示す。

2.5.4.8.1 ChE 阻害薬の併用有無別での有効性

本薬の申請適応症に含まれる軽度 AD-D に対して既承認の ChE 阻害薬の併用有無別の部分集団解析を実施した結果（1.13.2.15-01 照会事項 5），レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は ChE 阻害薬の併用有無に依らず，CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL の全ての臨床評価指標の悪化を一貫してプラセボ群に比して抑制することが示された。また，AD 症状改善薬の種類別でも，ドネペジル，リバスチグミン及びメマンチン併用下において，レカネマブは 4 つの臨床評価指標全ての悪化を一貫してプラセボ群に比して抑制した。ガランタミン併用下でも，評価例数が少なく評価に限界があるものの，レカネマブは CDR-SB 及び ADCOMS の悪化をプラセボ群に比して抑制した。したがって，レカネマブは ChE 阻害薬の併用有無に依らず，またいずれの AD 症状改善薬との併用下でも有効性が期待できると考えられた。

2.5.4.8.2 日本人における有効性

301 試験 Core において，日本人集団を対象とした部分集団解析を実施した結果，日本人集団でも，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，投与後 18 ヵ月時点において，プラセボ群と比較して 4 つの臨床評価項目全ての悪化を抑制し（CDR-SB 6.8%，ADAS-Cog14 17.9%，ADCOMS 13.4%，ADCS MCI-ADL 20.1%），全体集団と一貫した結果が得られた（2.7.3.3.3.3.1.2 項）。悪化抑制率が全体集団に比して低い傾向がみられたが，以下の理由から，レカネマブは日本人集団においても全体集団と同様に有効性が期待できると考えられた。

日本人集団の人口統計学的特性は，体重の平均値（55.76 kg）が全体集団（71.11 kg）と比較して低かったことを除き，全体集団と概して同様であった。レカネマブの投与量は被験者の体重に基づき決定されるが，301 試験 Core にてレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた被験者の定常状態における $C_{ss,av}$ を母集団薬物動態解析モデルによって推定した結果，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であり（2.7.2.3.2 項），体重の違いが暴露量を介して本薬の有効性に影響した可能性は低いと考えられた。また，日本人集団の疾患関連のベースライン特性は全体集団と概して同様であった。日本人集団では，ベースライン時の CDR スコアが 0.5 の被験者の割合は 94.0%，早期 AD の臨床診断別の被験者の割合は MCI due to AD 70.9%であり，全体集団（それぞれ 80.7%及び 61.8%）に比してやや高かったが，全体集団においてレカネマブは疾患ステージ（MCI due to AD，軽度 AD-D）に依らず，投与後 18 ヵ月時点において CDR-SB の悪化をプラセボ群と比較して統計学的有意に抑制していることから（2.7.3.3.3.1.1 項），ベースライン時の CDR スコア及び疾患ステージの若干の違いが本薬の有効性に影響した可能性は低いと考えられた。以上から，全体集団と日本人集団の被験者背景の違いが，本薬の有効性に影響した可能性は低いと考えられる。

一方，投与後 18 ヵ月時点における CDR-SB のベースラインからの変化量について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では日本人集団と全体集団で同程度であったことから（調整済み平均［標準誤差］：日本人集団 1.082［0.170］，全体集団 1.213［0.082］，以下同順），プラセボ群での悪化が全体集団に比して小さかったことが（1.161［0.199］，1.663［0.080］），日本人集団での悪化抑制率が全体集団に比して低い傾向を示すことに繋がったと考えられた。301 試験 Core 及び 201 試験 Core のプラセボ群の統合データを用いた CDR-SB の疾患進行モデルにおいて AD の疾患進行速度に対する有意な共変量として人種は同定されていないこと（2.7.2.3.4 項），また，MCI から認知症発症までの長期観察研究である ADNI 研究及び日本で実施された J-ADNI 研究から，MCI due to AD の臨床症状の進行速度に日本人と白人で差が認められなかったことが報告されていること（Iwatsubo, et al., 2018），症例数の少ない部分集団解析は十分な検出力を有しておらずばらつきが生じ得ることを勘案した上で結果を解釈する必要があることを考慮すると，日本人集団の例数（特にプラセボ群）が少ないことによるばらつきが影響したと考えられる。

全体集団において，地域間（北米，アジア，欧州）及び人種間（White，Asian，Black）でレカネマブの有効性に違いがみられていないこと（2.7.3.3.3.1.1 項），日本人集団においても，レカネマブ群は投与後 18 ヵ月時点においてプラセボ群と比較して 4 つの臨床評価項目全ての悪化を一貫して抑制していること，レカネマブ群は全体集団と同等以上の脳内 Aβ 蓄積量（PET センチロイドスケール）の減少を示していること（2.7.3.3.3.3.1.3.1 項），AT(N)を示す血漿バイオマーカー（Aβ42/40 比，p-tau181，GFAP，NfL）に対しても全体集団と同様に一貫してポジティブな結果を示していること（2.7.3.3.3.3.1.3.2 項），また 201 試験においても日本人集団におけるバイオマーカーに対する影響及び臨床的有効性は概して全体集団の結果と整合しており（2.7.3.3.3.3.2 項），日本人での有効性が再現性をもって示されたことから，レカネマブは日本人集団においても全体集団と同様に有効性が期待できると考えられる。

2.5.4.9 有効性の発現

301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，投与後 3 ヵ月（ADCS MCI-ADL は最初の評価時点である投与後 6 ヵ月）から全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL）の悪化を抑制する傾向を示し，投与開始後 6 ヵ月の早期及びそれ以降の全ての評価時点において，プラセボ群と比較して高度に有意に，全ての臨床評価指標の悪化を抑制した（全て $P<0.05$）。また，投与群間の治療効果の差の絶対値は，経時的に増大し

た（2.5.4.6.1 項）。

301 試験 Core の PET サブスタディでは，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，投与後 3 ヵ月以降の全ての評価時点で，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 蓄積量をプラセボ投与と比較して高度に有意に減少させた（*P*<0.00001）（2.7.3.2.3.2.1.1 項）。201 試験 OLE でもレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）において同様の推移が認められた（2.7.3.2.5.2.1 項）。

301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，投与後 6 ヵ月（最初の評価時点）の早期から，血漿中 Aβ42/40 比及び血漿中 p-tau181 に対してプラセボ群と比較して高度に有意な改善効果を示した（2.7.3.2.3.2.4 項）。201 試験 OLE では，レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）において，投与後 3 ヵ月の早期からベースラインに比して統計学的有意な変化（*P*<0.001）が認められ，投与後 24 ヵ月まで維持された（2.7.3.2.5.2.2 項）。

2.5.4.10 有効性の持続及び長期的なベネフィットの維持

201 試験において，201 試験 Core 終了から OLE 期開始の間には平均 24 ヵ月（9～59 ヵ月）の Gap 期間が存在し，被験者はこの期間レカネマブの投与を受けなかった。201 試験 Core 終了時点でのプラセボ群とレカネマブ群との臨床評価指標に対する治療効果の差は，治験薬投与を中断している Gap 期間を通じて維持された。すなわち，Gap 期間中の臨床症状の進行率は Core Study のプラセボ群とレカネマブ群で同程度であり，201 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群及び 10 mg/kg 月 1 回群ではプラセボ群に比して，Gap 期間中継続して臨床評価指標の 201 試験 Core ベースラインからの変化量（悪化）が小さい状態が維持された（2.7.3.2.5.1 項，2.7.3.3.2.2 項，図 2.7.3-18）。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った（Rogers, et al., 1998）。また，アミロイド PET 及び血漿バイオマーカーについても同様の結果が認められた（2.7.3.3.2.3 項，図 2.7.3-19）。この“delayed stop design”による結果は，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効果を有することを支持した。

201 試験 OLE において，レカネマブによる臨床症状の進行抑制効果は，レカネマブの新規投与例（Core Study プラセボ群）及び再投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）のいずれでも認められた（2.7.3.2.5.1 項）。この結果は，AD の早期段階でレカネマブの投与を開始し，かつ継続することで，長期臨床効果が増強するとの概念を支持するものであった。

2.5.4.10.1 レカネマブの継続投与に対する支持

201 試験 Core を通じて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比して脳内 Aβ が著明に除去され，血漿中 Aβ42/40 比が増加し，血漿中 p-tau181 が減少し，臨床症状の悪化が抑制された。Gap 期間中，レカネマブの投与中断により，血漿中 Aβ42/40 比の減少，並びに血漿中 p-tau181 及びアミロイド PET SUVr の増加が再開したが，これは脳内 Aβ の再蓄積を示す早期の指標であり，Gap 期間の臨床症状の悪化と相関している。OLE 期でのレカネマブの投与開始により，これらのバイオマーカーの変化の方向は逆転した（2.7.3.3.2.3 項）。以上の結果から，脳内から Aβ が除去された後であっても，患者が早期 AD のステージにある間は，レカネマブにより高

分子量の可溶性 Aβ 凝集体であるプロトフィブリルを標的とし続けることで，ベネフィットが得られる可能性があることが示された。

2.5.4.11 有効性の結論

漸増なしでのレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の早期 AD に対する有効性は，適切かつ十分にコントロールされ，種々の内因性要因及び外因性要因が均衡化された最大のデータセット（無作為化例 1795 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例）である 301 試験 Core の結果により裏付けられた。301 試験 Core の結果は，201 試験 Core の結果により支持された（無作為化例 856 例，10 mg/kg 隔週群 161 例）。301 試験 Core 及び 201 試験の結果から，レカネマブが早期 AD に対して疾患修飾作用を有することが示された。

1. レカネマブは，CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL を指標とした AD の臨床症状（認知機能及び日常生活機能）の悪化を抑制した
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL の悪化を投与後 6 ヵ月時点から経時的に抑制した（2.5.4.6 項）
     - ✓ 301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点における全ての臨床評価指標について，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群及びプラセボ群との間に高度に有意な群間差が認められた。10 mg/kg 隔週群は，プラセボ群と比較して，CDR-SB，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL の悪化をそれぞれ 27.1%（*P*=0.00005），25.8%（*P*=0.00065）及び 36.6%（*P*<0.00001）抑制した（2.5.4.6.1 項）
     - ✓ これらの結果により，201 試験 Core で得られた知見が裏付けられた
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のプラセボ群に対する CDR スコアの次段階以降への悪化のハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.572～0.833，*P*=0.00011）であり，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，病態進行リスクを 31%減少させた（2.5.4.6.1.6 項）
   - 301 試験 Core において，CDR-SB の変化量の群間差は経時的に拡大しており，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は CDR-SB の経時的悪化をプラセボに対して 29.3%緩徐化した（95%信頼区間：16.1%～42.4%，*P*=0.00001）。この結果から，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（2.5.4.6.1.1 項）
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，健康関連 QOL の低下及び介護負担の増大をプラセボに比して抑制した（23~56%の悪化抑制）（2.5.4.6.1.7 項）
   - 301 試験 Core において，層別因子（外因性要因を含む）別及び内因性要因別のいずれの部分集団間においても，一貫した有効性が示された（2.5.4.8 項）
   - 201 試験では，201 試験 Core 終了時点から OLE ベースラインまでの Gap 期間におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群の臨床症状の進行率（傾き）は同程度であり，201 試験 Core 終了時点での 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との臨床的治

療効果の差は無投与の Gap 期間を通じて維持された（2.5.4.10 項）

2. レカネマブは，時間及び用量依存的に，また統計学的有意に，脳内 Aβ 蓄積量を減少させるとともに，種々のバイオマーカーに対する改善効果を示した
   - 301 試験 Core では，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 蓄積量について，プラセボ群ではわずかな増加がみられたのに対し，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は投与後 3 ヵ月の早期から有意に減少させた（2.5.4.7.1 項）
     - ✓ 301 試験 Core では，投与後 18 ヵ月時点におけるアミロイド PET センチロイドスケールの変化量（調整済み平均）は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で–55.5，プラセボ群で 3.6 であり（当該変化量［調整済み平均］の群間差：–59.1［*P*<0.00001］），10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群と比較して統計学的有意な減少が認められた。有意な減少は投与後 3 ヵ月以降の全ての評価時点で認められた（*P*<0.0001）
     - ✓ 301 試験 Core では，脳内 Aβ 蓄積量の経時的な変化は，血漿中 Aβ42/40 比の経時的な変化に逆方向に反映された。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の経時的な減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加と被験者レベルで相関した（Pearson の相関係数= –0.298，*P*<0.00001）（2.7.3.2.3.3.1 項）
     - ✓ 301 試験 Core では，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 蓄積量の減少は，血漿中 p-tau181 の減少と被験者レベルで相関した（Pearson の相関係数=0.364，*P*<0.00001）（2.7.3.2.3.3.2 項）
   - 301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，液性バイオマーカー及びアミロイド PET で測定される脳内 Aβ 蓄積を減少させるとともに，タウ PET 及び液性バイオマーカーで測定されるタウ病理，並びに神経変性及び神経炎症に関連するバイオマーカーの改善効果を示した。この結果から，レカネマブは，アミロイド病理を直接的に除去するとともに，下流に位置するタウ病理や神経変性過程を含む AD の病態生理全体にポジティブな影響を及ぼし，病態生理学的に疾患を修飾する作用を示すと考えられた
     - ✓ 脳アミロイド病理に関連するバイオマーカーには，血漿中 Aβ42/40 比及び CSF 中 Aβ(1-42)の正常化が含まれる
     - ✓ タウ病理に関連するバイオマーカーには，タウ PET，血漿中及び CSF 中 p-tau181 に対する効果が含まれる
     - ✓ 神経変性過程に関連するバイオマーカーには，CSF 中 t-tau 及びニューログラニンに対する効果が含まれる
     - ✓ 神経炎症過程に関連するバイオマーカーには，血漿中 GFAP に対する効果が含まれる
   - これらの結果により，201 試験 Core で得られた知見（2.5.4.7 項）が裏付けられた

2.5.5 安全性の概括評価

本項では，完了又は実施中の 5 試験のうち，主には早期 AD を対象とした臨床第 2 相及び第 3 相試験から得られた安全性データを示す。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core のデータは，それぞれ 301 試験 Core の解析計画書（SAP；添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9）及び 201 試験 Core の SAP（添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.9，添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 1）に基づき個別に提示した。

301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE の長期データは，それぞれ 301 試験 OLE の SAP（添付資料 5.3.5.1.5 の Appendix 16.1.9）及び 201 試験 OLE の SAP（添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix 16.1.9）に基づき個別に提示した。

301 試験 OLE のデータは，Core Study 又は OLE 期（実施中：2022 年 4 月 15 日データカットオフ）のいずれかの時点でレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を 1 回以上受けた被験者を対象とした。したがって，これらは 301 試験全体を通じてレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた全被験者を統合したデータとなる。本項ではこれらのデータを述べる際に 301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）と示す。

なお，301 試験が 201 試験に比して大規模であること，201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群で *APOE4* 保因状況に不均衡が生じていること，また試験間で ARIA-E 管理の規定が異なることから，本申請では試験ごとに安全性の結果を提示し考察する。

本申請における安全性データベース全体から，レカネマブは早期 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ことが示された。申請適応症において注目すべき有害事象は，注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H であった。レカネマブの安全性プロファイルは十分に評価され，治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の全体の発現率は，301 試験 Core ではプラセボ群（81.9%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88.9%）でわずかに高く，201 試験 Core では両群間で同程度であった（プラセボ群 87.3%，10 mg/kg 隔週群 85.7%）。301 試験 Core において，注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の TEAE の発現率は両群間で同程度であった。

注入に伴う反応は，概して，重症度が軽度又は中等度であり，初回投与時に発現し，投与中止に至る割合は低く，予防的投薬の有無に依らず再発は少なかった。ARIA-E は投与初期に発現し，多くは無症候性であり，画像上の重症度にかかわらず自然消失し，無症候性かつ画像上軽度の ARIA-E は休薬することなく投与を継続することが可能であった。ARIA-H のうち，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）は，投与期間を通じてプラセボと同程度に散発的に発現し，ほとんどの場合は無症候性で投与の中断や中止は不要であった。

総じて，レカネマブ 10 mg/kg を隔週投与したときの安全性プロファイルは，早期 AD に対する治療薬としてのレカネマブの使用を支持するものである。

2.5.5.1 レカネマブの暴露

レカネマブの暴露は全体で ICH E1 の要件を超えており，プラセボ対照の投与期間に 1190 例（301 試験 Core 757 例，201 試験 Core 433 例）が 12 ヵ月以上の期間レカネマブを投与された。

301 試験 Core では，897 例がプラセボ群，898 例がレカネマブ 10 mg/kg 隔週群に無作為に割り

付けられた。

- 757 例が 12 ヵ月以上，及び 513 例が 18 ヵ月以上レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた
- 暴露期間の平均値は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 15.74 ヵ月であった

301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）では，レカネマブ 10 mg/kg を隔週投与された 1391 例の暴露期間の平均値は 14.06 ヵ月であり，221 例が 24 ヵ月以上 10 mg/kg 隔週投与を受けた（2.7.4.2.1.1.1 項）。

201 試験 Core では，247 例がプラセボ群，及び 609 例がレカネマブ群（2.5 mg/kg 隔週群 52 例，5 mg/kg 月 1 回群 51 例，5 mg/kg 隔週群 92 例，10 mg/kg 月 1 回群 253 例，及び 10 mg/kg 隔週群 161 例）に無作為に割り付けられた。

- 433 例（10 mg/kg 隔週群 97 例）が 12 ヵ月以上，363 例（10 mg/kg 隔週群 76 例）が 18 ヵ月間レカネマブを投与された
- レカネマブ 10mg/kg 隔週群の暴露期間の平均値は 12.10 ヵ月であった
- 201 試験 OLE では，レカネマブ 10 mg/kg を隔週投与された 180 例の暴露期間の平均値は 26.09 ヵ月であり，124 例が 24 ヵ月以上レカネマブを投与された（2.7.4.2.1.1.2 項）

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 TEAE

301 試験 Core 及び 201 試験 Core の間で TEAE の発現率は同程度であった（301 試験 Core：プラセボ群 81.9%，10 mg/kg 隔週群 88.9%，201 試験 Core：プラセボ群 87.3%，10 mg/kg 隔週群 85.7%）。301 試験 Core 及び 201 試験 Core において，ARIA-E 又は ARIA-H と関連のない，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の痙攣（すなわち，痙攣発作）に該当する TEAE の発現率は低く，投与群間及び試験間で同程度であった。また，ARIA-E の随伴症状としての痙攣発作の発現は少なかった。

301 試験 Core では，TEAE の全体の発現率は，プラセボ群（81.9%）と比較して 10 mg/kg 隔週群（88.9%）でわずかに高かった（表 2.5.5-1）。また，注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の TEAE の発現率は，プラセボ群（80.2%）及び 10 mg/kg 隔週群（83.1%）で同程度であった。投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（3.1%［28 例］）と比較して 10 mg/kg 隔週群（7.1%［64 例］）で高かった。10 mg/kg 隔週群で当該発現率が高かった理由は，注入に伴う反応及び ARIA-E の管理によると考えられ，これらの TEAE の発現率はプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で高かった。最も発現頻度が高い TEAE は，注入に伴う反応，アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着（ARIA-H 脳微小出血の基本語，以下 ARIA-H 脳微小出血），ARIA-E 及び頭痛であった（2.7.4.3.2.1.1 項）。

表 2.5.5-1 いずれかの投与群で発現率が 5%以上の TEAE – 301 試験 Core（SAS）

MedDRA Preferred Term	Placebo (N=897) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=898) n (%)
Subjects with any TEAE	735 (81.9)	798 (88.9)
注入に伴う反応	64 (7.1)	236 (26.3)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	69 (7.7)	126 (14.0)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留	15 (1.7)	113 (12.6)
頭痛	73 (8.1)	100 (11.1)
転倒	86 (9.6)	93 (10.4)
尿路感染	82 (9.1)	78 (8.7)
COVID-19	60 (6.7)	64 (7.1)
背部痛	52 (5.8)	60 (6.7)
関節痛	62 (6.9)	53 (5.9)
脳表ヘモジデリン沈着症	22 (2.5)	50 (5.6)
浮動性めまい	46 (5.1)	49 (5.5)
下痢	58 (6.5)	48 (5.3)
不安	38 (4.2)	45 (5.0)

A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous. Subject with two or more adverse events with the same preferred term is counted only once for that preferred term. Cerebral microhemorrhages include those deemed not ARIA-H by investigator.
TEAEs are ordered by decreasing frequency in 10 mg/kg Biweekly group, then placebo group.
MedDRA Version 25.0.
AE = adverse event, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-microhemorrhage and hemosiderin deposit, COVID-19 = Coronavirus disease of 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 10 を引用）

201 試験 Core では，TEAE の全体の発現率は，各投与群で同様であった（プラセボ群 87.3%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 88.5%，5 mg/kg 月 1 回群 92.2%，5 mg/kg 隔週群 87.0%，10 mg/kg 月 1 回群 93.7%，10 mg/kg 隔週群 85.7%）。治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（5.7%）と比較して 10 mg/kg 隔週群（14.9%）で高かった。10 mg/kg 隔週群で当該発現率が高かった理由は，主に ARIA-E の管理方法（投与中止の規定）によると考えられた。201 試験 Core において，発現率が高かった TEAE には注入に伴う反応，ARIA-E，脳微小出血及び頭痛が含まれた（2.7.4.3.2.1.2 項）。

2.5.5.2.2 死亡

治験期間中（201 試験 OLE 及び 301 試験 OLE のデータカットオフ：2022 年 4 月 15 日）に合計 30 例の被験者が死亡した（2.7.4.3.3 項）。

- 301 試験 Core：合計 15 例が死亡した。このうち，TEAE による死亡は 13 例（プラセボ群 7 例［0.8%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6 例［0.7%］）であり，non-TEAE による死亡は 2 例（プラセボ群 1 例，10 mg/kg 隔週群 1 例）であった
- 201 試験 Core：合計 7 例が死亡した。このうち，TEAE による死亡は 6 例（プラセボ群 2 例

［0.8%］，レカネマブ群全体 4 例［0.7%］; 10 mg/kg 隔週群では死亡例なし）であり，non-TEAE による死亡は 1 例（10 mg/kg 月 1 回群）であった

- 301 試験 OLE：合計 3 例が死亡し，全て TEAE による死亡であった（Core Study 投与群：プラセボ群 2 例，10 mg/kg 隔週群 1 例）
- 201 試験 OLE：合計 5 例が死亡した。このうち，TEAE による死亡は 3 例（1.7%）（Core Study 投与群：プラセボ群 1 例，5 mg/kg 隔週群 1 例，10 mg/kg 月 1 回群 1 例）であり，non-TEAE による死亡は 2 例（Core Study 投与群：10 mg/kg 隔週群 2 例）であった
- 101 試験，104 試験及び 004 試験：死亡例の報告はなかった

治験担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判定された 201 試験 Core のレカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群の 1 例（被験者#[redacted]）を除き，全ての死亡に至った有害事象は治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

脳出血による死亡は 301 試験 Core のプラセボ群の 1 例に認められた。その他，301 試験 OLE の 10 mg/kg 隔週投与例で 2 例に脳出血による死亡が認められているが，301 試験 OLE のデータカットオフ（2022 年 4 月 15 日）以降に発現したため，本申請資料の集計に含まれていない。そのため，当該症例の簡潔な叙述を 2.7.4.3.3.1.1 項に示した。2 例とも脳内出血が認められたが，臨床的背景の詳細は異なっている：

1)生命を脅かす緊急状況下における 1 例は組織プラスミノーゲンアクチベーター（tPA）の急性期治療（tPA の既知の転帰として脳内出血が知られている）（被験者#[redacted]）

2)血栓塞栓症リスク管理のための慢性的抗凝固薬の使用（被験者#[redacted]）

2.5.5.2.3 重篤な TEAE

重篤な TEAE の全体の発現率は，301 試験 Core（プラセボ群 11.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.0%）と 201 試験 Core（プラセボ群 17.1%，10 mg/kg 隔週群 13.0%）で同程度であった。重篤な TEAE の多くは，301 試験 Core 及び 201 試験 Core のいずれも 2 例以下に認められた。301 試験 Core 及び 201 試験 Core で重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常の発現率は低かった。

301 試験 Core の重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（11.3%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（14.0%）で同程度であった。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（11.3%）及び 10 mg/kg 隔週群（12.4%）で同程度であった。重篤な TEAE の多くは，2 例以下に認められた。重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常の発現率は，プラセボ群（0.8%［7 例］）及び 10 mg/kg 隔週群（0.9%［8 例］）で同程度であった（2.7.4.3.4.1.1 項）。

201 試験 Core での重篤な TEAE の発現率は，各投与群で同様であった（プラセボ群 17.1%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 15.4%，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%，5 mg/kg 隔週群 17.4%，10 mg/kg 月 1 回群 11.5%，10 mg/kg 隔週群 13.0%）。重篤な TEAE の大部分は，2 例以下の被験者に発現し，用量依存的に発現率が増加する傾向は認められなかった。10 mg/kg 隔週群において，重篤な TEAE とみなされる臨床検査値異常は認められなかった（2.7.4.3.4.1.2 項）。

2.5.5.2.4 有害事象及び/又は臨床検査値異常による投与中止

投与中止に至った TEAE の発現率は，201 試験 Core（プラセボ群 5.7%，レカネマブ 10 mg/kg

隔週群 14.9%）と比較して，301 試験 Core（プラセボ群 3.1%，10 mg/kg 隔週群 7.1%）で低かった。これには，201 試験 Core では，ARIA-E を発現した全ての被験者が臨床症状の有無（無症候性又は症候性）及び画像上の重症度にかかわらず治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与を中止したことが影響している。301 試験 Core 及び 201 試験 Core で認められた，発現率が高かった投与中止に至った TEAE は，注入に伴う反応，脳微小出血及び ARIA-E であった。投与中止に至った TEAE の発現率がプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で高かったことには，これらの TEAE の発現率がプラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で高かったことが影響している。

301 試験 Core の投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（3.1%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（7.1%）で高かった。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（2.9%［26/897 例］）と 10 mg/kg 隔週群（3.2%［29/898 例］）で同程度であった。主な投与中止に至った TEAE（プラセボ群又は 10 mg/kg 隔週群のいずれかで 2 例以上）を以下に示す：

- プラセボ群：心筋梗塞及び硬膜下血腫（各 2 例［0.2%］）
- 10 mg/kg 隔週群：ARIA-H 脳微小出血（15/898 例［1.7%］），ARIA-E（14/898 例［1.6%］），注入に伴う反応（12/898 例［1.3%］），脳表ヘモジデリン沈着症（4/898 例［0.4%］）及びうつ病（2/898 例［0.2%］）

301 試験 Core での臨床検査値異常による投与中止は 2 例であり，その内訳は肝酵素上昇 1 例（プラセボ群［0.1%］）及び血小板減少症 1 例（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群［0.1%］）であった（2.7.4.3.5.1.1 項）。

201 試験 Core では，治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は，レカネマブ群で高かった（プラセボ群 5.7%，2.5 mg/kg 隔週群 13.5%，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%，5 mg/kg 隔週群 10.9%，10 mg/kg 月 1 回群 18.6%，10 mg/kg 隔週群 14.9%）。これは治験実施計画書で ARIA-E 発現例の投与中止が規定されたことに起因すると考えられる。ARIA-E による投与中止を除くと，10 mg/kg 隔週群での投与中止に至った TEAE の発現率は約 5%であった。主な投与中止に至った TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上）を以下に示す：

- プラセボ群：注入に伴う反応（2 例［0.8%］）
- 10 mg/kg 隔週群：ARIA-E（16 例［9.9%］），注入に伴う反応（4 例［2.5%］），心房細動及び脳微小出血（各 2 例［1.2%］）

201 試験 Core では臨床検査値異常による投与中止は認められなかった（2.7.4.3.5.1.2 項）。

2.5.5.2.5 休薬又は注入途中に中断に至った TEAE

301 試験 Core 及び 201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，休薬に至った TEAE の発現率は 10%を超えており，この理由は注入に伴う反応及び ARIA によると考えられる。注入途中に中断に至った TEAE の発現率は，両試験で低かった（301 試験 Core：プラセボ群 1.2%，10 mg/kg 隔週群 2.4%，201 試験 Core：プラセボ群 2.4%，10 mg/kg 隔週群 1.2%）。301 試験 Core 及び 201 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群で認められた主な注入途中に中断に至った TEAE は，注入部位血管外漏出であった。

301 試験 Core の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（7.9%［71/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（19.5%［175/898 例］）で高く，この理由は注入に伴う反応及び

ARIA によると考えられた（2.7.4.3.6.1.1 項）。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（6.6%［59/897 例］）及び 10 mg/kg 隔週群（10.0%［90/898 例］）で同程度であった。主な休薬に至った TEAE（いずれかの投与群で 5 例以上）には，治験実施計画書で投与中断が規定されている事象が含まれた：

- プラセボ群：COVID-19（10/897 例［1.1%］），注入部位血管外漏出（7/897 例［0.8%］），注入に伴う反応，ARIA-E 及び心房細動（各 6/897 例［0.7%］）
- 10 mg/kg 隔週群：ARIA-E（70/898 例［7.8%］），ARIA-H 脳微小出血（35/898 例［3.9%］），注入に伴う反応（13/898 例［1.4%］），脳表ヘモジデリン沈着症（13/898 例［1.4%］），COVID-19（10/898 例［1.1%］），注入部位血管外漏出（9/898 例［1.0%］）及び頭痛（7/898 例［0.8%］）

301 試験 Core の注入途中に中断に至った TEAE の発現率は低かった（プラセボ群 1.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.4%）。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の注入途中に中断に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（1.1%［10/897 例］）及び 10 mg/kg 隔週群（1.4%［13/898 例］）で同程度であった。発現率が高かった注入途中に中断に至った TEAE（いずれかの投与群で 5 例以上）は，以下のとおりであった：

- プラセボ群：注入部位血管外漏出（6/897 例［0.7%］）
- 10 mg/kg 隔週群：注入に伴う反応（8/898 例［0.9%］），注入部位血管外漏出（7/898 例［0.8%］）

201 試験 Core では，休薬に至った TEAE の発現率は，全ての投与群で同程度であり，用量依存的に増加する傾向は認められなかった（プラセボ群 14.7%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 15.4%，5 mg/kg 月 1 回群 9.8%，5 mg/kg 隔週群 16.3%，10 mg/kg 月 1 回群 7.9%，10 mg/kg 隔週群 11.8%）。10 mg/kg 隔週群の 2 例以上で休薬に至った TEAE は，注入部位血管外漏出（1.2%）及び帯状疱疹（1.2%）であった。

また，201 試験 Core でも，注入途中に中断に至った TEAE の発現率は低かった（プラセボ群 2.4%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 5.8%，5 mg/kg 月 1 回群 3.9%，5 mg/kg 隔週群 5.4%，10 mg/kg 月 1 回群 1.6%，10 mg/kg 隔週群 1.2%）。10 mg/kg 隔週群の 2 例以上で注入途中に中断に至った TEAE は，注入部位血管外漏出（1.2%）であった。10 mg/kg 隔週群では，休薬又は注入途中に中断に至った注入に伴う反応は認められなかった（2.7.4.3.6.1.2 項）。

2.5.5.2.6 申請適応症において注目すべき有害事象

注目すべき有害事象には，注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H が含まれる。

注入に伴う反応は，概して，重症度が軽度又は中等度であり，初回投与時に発現し，投与中止に至る割合は低く，予防的投薬の有無に依らず再発は少なかった。ARIA-E は投与初期に発現し，多くは無症候性であり，画像上の重症度にかかわらず自然に消失した。無症候性かつ画像上軽度の ARIA-E は，休薬することなく投与を継続することが可能であった。ARIA-H のうち，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）は，投与期間を通じてプラセボと同程度に散発的に発現し，ほとんどの場合は無症候性で投与の中断や中止は不要であった。

2.5.5.2.6.1 注入に伴う反応

注入に伴う反応は，概して，重症度が軽度又は中等度であり，初回投与時に発現し，投与中止に至る割合は低く，予防的投薬の有無に依らず再発は少なかった。

301 試験 Core では，注入に伴う反応の発現率は，プラセボ群（7.4%［66/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（26.4%［237/898 例］）で高かった。注入に伴う反応の大部分（約 97%）は，重症度が軽度（163/897 例［18.2%］）又は中等度（67/897 例［7.5%］）であり，高度の注入に伴う反応は 7 例（0.8%）のみに認められた。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 41/897 例［4.6%］，10 mg/kg 隔週群 78/898 例［8.7%］）又は Grade 2（プラセボ群 25/897 例［2.8%］，10 mg/kg 隔週群 149/898 例［16.6%］）であった。Grade 3 又は Grade 4 の注入に伴う反応は，プラセボ群では認められなかった。10 mg/kg 隔週群では，6/898 例（0.7%）及び 1/898 例（0.1%）にそれぞれ Grade 3 及び Grade 4 の注入に伴う反応が認められた。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた注入に伴う反応の多く（178/237 例［75.1%］）は，初回投与時に発現し，高度の注入に伴う反応（7 例）はいずれも初回投与時に発現した。注入に伴う反応が認められた被験者の大部分は，次回の Visit に来院することができた。一部の被験者は，その後の治験薬投与時に予防的投薬（例：イブプロフェン，パラセタモール及びジフェンヒドラミン）を受けた。その後の投与に際して，予防的投薬の有無にかかわらず，多くの被験者で注入に伴う反応は認められず，また再発した場合でも高度の注入に伴う反応はいずれの被験者にも認められなかった。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 7/898 例（0.8%）に Grade 3 又は Grade 4 の注入に伴う反応が認められ，全例が二次医療機関での集中的な管理を要し，支持療法を受けたが，ほぼ全例が当該事象発現後 1～4 日の間に回復した。これらの事象は 7 例中 6 例で初回投与時に発現した。いずれの被験者も治験実施計画書に従って治験薬投与を中止した。注入に伴う反応のうち，休薬（プラセボ群 6/897 例［0.7%］，10 mg/kg 隔週群 14/898 例［1.6%］）又は注入中断（プラセボ群 1/897 例［0.1%］，10 mg/kg 隔週群 9/898 例［1.0%］）に至る事象は少なかった（2.7.4.3.7.1.1.1 項）。

201 試験 Core では，注入に伴う反応の発現率は，プラセボ群と比較してレカネマブ投与群で高く，用量依存性が認められた（プラセボ群 3.3%［8/245 例］，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 5.8%［3/52 例］，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%［4/51 例］，5 mg/kg 隔週群 12.0%［11/92 例］，10 mg/kg 月 1 回群 23.3%［59/253 例］及び 10 mg/kg 隔週群 19.9%［32/161 例］）。注入に伴う反応は全て重症度が軽度から中等度であり，CTCAE Grade は大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の注入に伴う反応は，高用量のレカネマブ群で認められた（計 6 例：10 mg/kg 月 1 回群 1.6%［4/253 例］，10 mg/kg 隔週群 1.2%［2/161 例］）。Grade 4 以上の注入に伴う反応は認められなかった。

注入に伴う反応の大部分は初回投与時に発現した。注入に伴う反応が認められた被験者の大部分は，その後の治験薬投与時に予防的投薬（例：イブプロフェン，パラセタモール及びジフェンヒドラミン）を受けた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 70%を超える被験者で，予防的投薬の有無にかかわらず，その後の注入に伴う反応は認められなかった。

201 試験 Core では，投与中止に至った注入に伴う反応が，プラセボ群 2/245 例（0.8%），レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 5/253 例（2.0%）及び 10 mg/kg 隔週群 4/161 例（2.5%）に認められた（2.7.4.3.7.1.1.2 項）。

2.5.5.2.6.2 ARIA-E

ARIA-E は投与初期に発現し，多くは無症候性であり，画像上の重症度にかかわらず自然に消失した。無症候性かつ軽度の ARIA-E は，休薬することなく投与を継続することが可能であった。*APOE* ε4 アレル数の増加は ARIA-E 発現のリスク因子であったが，ARIA-E の臨床経過には影響がなかった。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で ARIA-E が認められた被験者のうち，301 試験 Core 及び 201 試験 Core ともに ARIA-E の大部分は画像上軽度又は中等度であった（301 試験 Core：軽度 37/113 例［32.7%］，中等度 66/113 例［58.4%］，201 試験 Core：軽度又は中等度［88%］）。301 試験 Core の ARIA-E の発現率は *APOE4* ホモ接合型キャリアで最も高く，次いで，ヘテロ接合型キャリア，*APOE4* ノンキャリアの順に高かった。301 試験 Core 及び 201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E は，*APOE4* 遺伝子型（ε4 アレル数）にかかわらず，多くが投与開始後 3 ヵ月以内，大部分が投与開始後 6 ヵ月以内に発現し，大部分は発現から 4 ヵ月以内に画像上で消失した。症候性 ARIA-E の発現率は両試験とも低く，10 mg/kg 隔週群で約 3%であった。

301 試験 Core では，発現時に無症候性かつ画像上軽度の ARIA-E が認められた被験者については，治験担当医師の判断で，治験薬の投与継続を可とした。初発 ARIA-E が発現時に画像上軽度であった 54 例のうち，44 例（症候性の 2 例を含む）は投与を継続し，多く（32/44 例［72.7%］）は休薬することなく自然に回復した。症候性 ARIA-E 発現後に投与を継続した 2 例（随伴症状はいずれも中等度の頭痛）でも，治験薬を休薬することなく，当該事象は臨床上回復及び画像上消失した。治験薬投与を継続した被験者の ARIA-E 消失までの期間は，休薬した被験者と同様であった。なお，201 試験 Core では，治験実施計画書の規定により ARIA-E を発現した全ての被験者が治験薬投与を中止したため，301 試験 Core との比較は困難である。

301 試験 Core の ARIA-E の全体の発現率は，プラセボ群（1.7%［15/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（12.6%［113/898 例］）で高かった（表 2.5.5-2）。ARIA-E の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（プラセボ群 0.3%［1/286 例］，10 mg/kg 隔週群 5.4%［15/278 例］，以下同順）と比較して，*APOE4* キャリア（2.3%［14/611 例］，15.8%［98/620 例］）で高かった。*APOE4* キャリアのうち，ARIA-E の発現率は，ヘテロ接合型キャリア（1.9%［9/478 例］，10.9%［52/479 例］）と比較して，ホモ接合型キャリア（3.8%［5/133 例］，32.6%［46/141 例］）で高かった。

表 2.5.5-2 ARIA-E の発現状況 – 301 試験 Core（SAS）

ARIA Term	Placebo (N = 897) n/m (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898) n/m (%)
ARIA-E	15 (1.7)	113 (12.6)
APOE4 noncarriers	1/286 (0.3)	15/278 (5.4)
APOE4 carriers	14/611 (2.3)	98/620 (15.8)
APOE4 heterozygous carriers	9/478 (1.9)	52/479 (10.9)
APOE4 homozygous carriers	5/133 (3.8)	46/141 (32.6)

A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
A subject with two or more events is counted only once for that event.
APOE4 carrier and noncarrier status and genotype are based on actual lab data.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, n = number of subjects with an event in each category, m = number of subjects in each category, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 13 を引用）

プラセボ群では ARIA-E は治験薬投与期間を通じて散発的に発現した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では初発 ARIA-E の多くが投与開始後 3 ヵ月以内（80/113 例［70.8%］），大部分が投与開始後 6 ヵ月以内（104/113 例［92.0%］）に発現し，*APOE4* 保因状況別及び *APOE4* 遺伝子型別でも同様であった（図 2.5.5-1）。

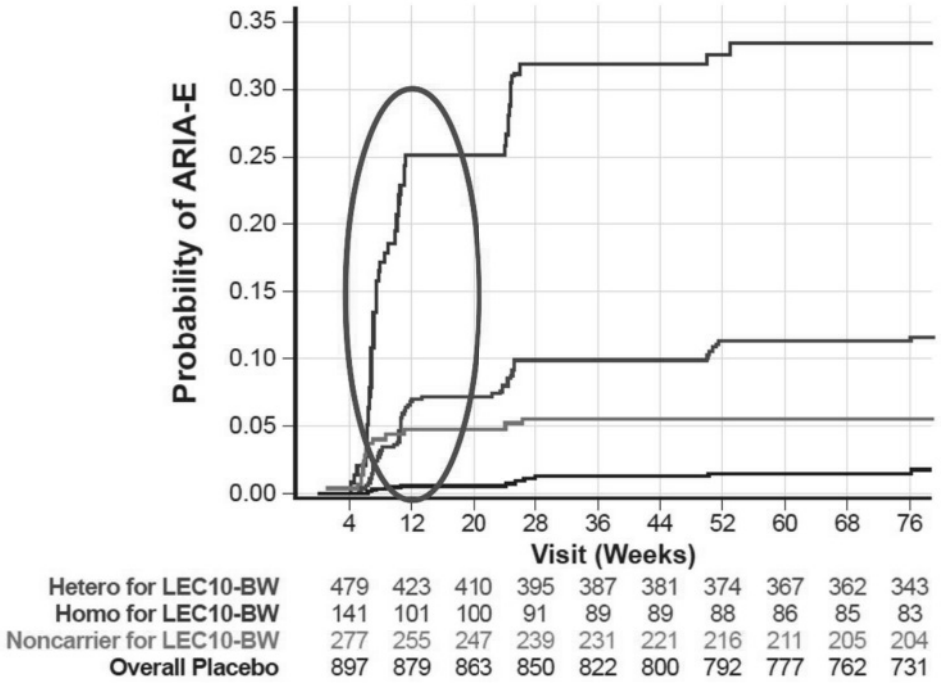


図 2.5.5-1 ARIA-E の初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット – 301 試験 Core（SAS）
ARIA = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA E = amyloid related imaging abnormality-edema/effusion, hetero = heterozygous, homo = homozygous, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 16 を引用）

ARIA-E の大部分は，画像上軽度（プラセボ群 1.0%［9/897 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 4.1%［37/898 例］，以下同順）又は中等度（0.7%［6/897 例］，7.3%［66/898 例］）であった。画像上重度の ARIA-E はプラセボ群では認められず，10 mg/kg 隔週群では 9/898 例（1.0%）に認められた。

症候性 ARIA-E の発現率は低く，プラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 25/898 例（2.8%）に認められた。10 mg/kg 隔週群で 2 例以上に認められた随伴症状（基本語）は，頭痛（12 例），錯乱状態（4 例），浮動性めまい及び悪心（各 3 例）であった。症候性 ARIA-E の大部分（25 例中 22 例）は臨床的重症度（最大）が軽度から中等度であり（軽度 10 例［1.1%］，中等度 12 例［1.3%］），高度の事象が認められたのは 3 例（0.3%）であった。これら 3 例で認められた臨床上高度の症候性 ARIA-E はいずれも臨床上回復及び画像上消失した（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1）。*APOE4* 保因状態別では，ノンキャリア（1.4%［4/278 例］）及びヘテロ接合型キャリア（1.7%［8/479 例］）に比して，ホモ接合型キャリア（9.2%［13/141 例］）で発現率が高かったが，ホモ接合型キャリアでも臨床上的重症度（最大）は大部分が軽度又は中等度であった（軽度 5 例，中等度 7 例，高度 1 例）（表 2.5.6-2）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で ARIA-E を発現した 113 例のうち，重篤な有害事象と判断された ARIA-E は 7/113 例（6.2%）に認められた。このうち 1 例に認められた重篤な ARIA-E は無症候性であり「医学的に重要」と判断された。その他の 6 例に認められた重篤な ARIA-E は症候性であったが，いずれも「死に至るもの」又は「生命を脅かすもの」ではなく，全て臨床上回復及び画像上消失した（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.4）。*APOE4* 保因状態別では，重篤な ARIA-E はノンキャリア 0.7%（2/278 例），ヘテロ接合型 0.4%（2/479 例），ホモ接合型 2.1%（3/141 例）に認められ，その発現率は *APOE4* 遺伝子型に依らず低かった。

治験中止に至った ARIA-E は，プラセボ群では認められず，10 mg/kg 隔週群では 14/898 例（1.6%）に認められた。

両群とも多くの被験者に ARIA-E の再発は認められず，2 回目の ARIA-E が認められた被験者はプラセボ群 1/897 例（0.1%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 28/898 例（3.1%）であった。

画像並びに臨床的徴候及び随伴症状の両方の消失を ARIA-E の消失（回復）と定義した。ARIA-E の大部分（81%）は，発現後 4 ヵ月までに消失した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた 113 例の初発 ARIA-E は全て消失した。再発 ARIA-E も 1 例を除き，全て消失した。プラセボ群で認められた 15 例の初発 ARIA-E は，12 例では消失し，3 例では継続中であった。

画像上軽度の無症候性 ARIA-E が認められた被験者については，治験担当医師の判断で，休薬することなく治験薬の投与継続を可とした。初発 ARIA-E 発現時に画像上軽度であった被験者は 54 例であった。

- 10/54 例は MRI 検査で ARIA-E が認められた後に治験担当医師の判断により休薬し，その後 ARIA-E が消失した（症候性の 3 例を含む）
- 32/54 例は ARIA-E 発現後に休薬することなく，ARIA-E が自然に消失した（症候性の 2 例を含む）
- 12/54 例は MRI 検査で ARIA-E が認められた後に治験薬の投与を継続し，ARIA-E が画像上中等度へ悪化した後に休薬し，その後 ARIA-E が消失した（症候性の症例なし）
- 54 例に認められた ARIA-E は全て消失した

301 試験 Core の ARIA-E の詳細は 2.7.4.3.7.2.1.1 項に示す。

201 試験 Core では，ARIA-E の全体発現率はプラセボ群に比してレカネマブ群で高かった（プラセボ群 0.8%［2/245 例］，2.5 mg/kg 隔週群 1.9%［1/52 例］，5 mg/kg 月 1 回群 2.0%［1/51 例］，5 mg/kg 隔週群 3.3%［3/92 例］，10 mg/kg 月 1 回群 9.9%［25/253 例］及び 10 mg/kg 隔週群 9.9%［16/161 例］）。プラセボ群及び 10 mg/kg 隔週群における ARIA-E の発現率は *APOE4* ノンキャリア（プラセボ群 0%［0/71 例］，10 mg/kg 隔週群 8.0%［9/112 例］，以下同順）に比して *APOE4* キャリア（1.1%［2/174 例］，14.3%［7/49 例］）で高かった。*APOE4* キャリアにおける ARIA-E の発現率は，ヘテロ接合型キャリア（0.7%［1/134 例］，5.1%［2/39 例］）に比してホモ接合型キャリア（2.5%［1/40 例］，50.0%［5/10 例］）で高かった。プラセボ群では ARIA-E は治験薬投与期間を通じて散発的に発現し，10 mg/kg 隔週群では ARIA-E の多くは治験薬投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。

治験薬投与後に発現した ARIA-E の大部分は，画像上軽度（プラセボ群 0.4%［1/245 例］，10 mg/kg 隔週群 4.3%［7/161 例］，以下同順）又は中等度（0%［0/245 例］，4.3%［7/161 例］）であった。画像上重度の ARIA-E はプラセボ群では認められず，10 mg/kg 隔週群では 2/161 例（1.2%）に認められた。

症候性 ARIA-E の発現率は，プラセボ群 0%，10 mg/kg 隔週群 3.1%（5/161 例）であった。201 試験 Core では，ARIA-E を発現した全例が治験薬投与を中止する規定であったため，ARIA-E の再発については要約しなかった。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E の多く（75%）は，発現後 4 ヵ月までに消失した。また，ARIA-E の大部分（16 例中 14 例）が消失した（1 例は TEAE は回復と判定されたが画像上未消失，1 例は画像上消失したが臨床上の転帰不明）。

201 試験 Core の ARIA-E の詳細は 2.7.4.3.7.2.1.2 項に示す。

2.5.5.2.6.3 ARIA-H

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）は，投与期間を通じてプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度に散発的に発現し，ほとんどの場合は無症候性で投与の中断や中止は不要であった。*APOE* ε4 アレル数の増加は ARIA-H 発現のリスク因子であったが，ARIA-H 単独の臨床経過には影響がなかった。ARIA-E に併発する ARIA-H の発現時期，分布及び随伴症状は，ARIA-E のパターンと同様であった。301 試験 Core 及び 201 試験 Core ともに，ARIA-H の TEAE の多くは画像上軽度から中等度であった。画像上重度の ARIA-H は，主に脳微小出血の累積個数が 10 ヵ所超へ至った事象であった。ARIA-H 全体及びサブカテゴリ別において，ARIA-H の多くは無症候性であった。301 試験 Core 又は 201 試験 Core のいずれの試験でも，症候性 ARIA-H の発現率は 10 mg/kg 隔週群で 2%未満であった。プラセボ群及び 10 mg/kg 隔週群における脳出血は，治験薬投与期間を通じて散発的に発現した。

ARIA-H 単独（301 試験 Core）

301 試験 Core の ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群（7.8%［70/897 例］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.9%［80/898 例］）で同程度であった（表 2.5.5-3）。プラセボ群における

ARIA-H 単独の発現率は，*APOE* ε4 アレル数が多いほど高かった：*APOE4* ノンキャリア（3.8%［11/286 例］），ヘテロ接合型キャリア（7.3%［35/478 例］），ホモ接合型キャリア（18.0%［24/133 例］）。10 mg/kg 隔週群でも，*APOE* ε4 アレル数が多いほど ARIA-H 単独の発現率が高い傾向であった：*APOE4* ノンキャリア（8.3%［23/278 例］），ヘテロ接合型キャリア（8.4%［40/479 例］）及びホモ接合型キャリア（12.1%［17/141 例］）。プラセボ群及び 10 mg/kg 隔週群において，ARIA-H 単独は投与期間を通じて発現した。症候性の ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群（0.2%［2/897 例］）と 10 mg/kg 隔週群（0.4%［4/898 例］）で同程度であった。

表 2.5.5-3 ARIA-H 単独の発現状況 – 301 試験 Core（SAS）

ARIA Term	Placebo (N = 897) n/m (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898) n/m (%)
Isolated ARIA-H (only ARIA-H, no ARIA-E)	70 (7.8)	80 (8.9)
APOE4 noncarriers	11/286 (3.8)	23/278 (8.3)
APOE4 carriers	59/611 (9.7)	57/620 (9.2)
APOE4 heterozygous carriers	35/478 (7.3)	40/479 (8.4)
APOE4 homozygous carriers	24/133 (18.0)	17/141 (12.1)

A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
A subject with two or more events is counted only once for that event.
APOE4 carrier and noncarrier status and genotype are based on actual lab data.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, n = number of subjects with an event in each category, m = number of subjects in each category, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14 を引用）

ARIA-E に併発する ARIA-H（301 試験 Core）

ARIA-E に併発する ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群（1.0%［9/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.2%［74/898 例］）で高かった。プラセボ群では，ARIA-E に併発する ARIA-H の発現率は *APOE* ε4 アレル数が多いほど高かった：*APOE4* ノンキャリア（0.3%［1/286 例］），ヘテロ接合型キャリア（1.0%［5/478 例］）及びホモ接合型キャリア（2.3%［3/133 例］）。10 mg/kg 隔週群も同様に，*APOE* ε4 アレル数が多いほど ARIA-E に併発する ARIA-H の発現率が高かった：*APOE4* ノンキャリア（3.6%［10/278 例］），ヘテロ接合型キャリア（5.4%［26/479 例］）及びホモ接合型キャリア（27.0%［38/141 例］）（表 2.7.4-26）。

ARIA-E に併発する ARIA-H の発現時期，分布及び随伴症状は，ARIA-E の発現パターンと同様であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群に比して ARIA-H の発現率が高い理由は，ARIA-E の発現時又は消失過程に発現した ARIA-H によると考えられた。

ARIA-H 全体（301 試験 Core）

ARIA-H のサブカテゴリ別及び *APOE4* 遺伝子型別の発現状況を表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-4 サブカテゴリ別 ARIA-H の発現状況 – 301 試験 Core（SAS）

	Total		Isolated	
	Placebo (N = 897) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898) n (%)	Placebo (N = 897) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898) n (%)
ARIA-H (micro, macro, superficial)	81 (9.0)	155 (17.3)	70 (7.8)	80 (8.9)
Cerebral microhemorrhage	68 (7.6)	126 (14.0)	63 (7.0)	60 (6.7)
Superficial siderosis	21 (2.3)	50 (5.6)	13 (1.4)	23 (2.6)
Macrohemorrhage[a]	1 (0.1)	5 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.4)
Symptomatic ARIA-H	2 (0.2)	13 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
ARIA-H by *APOE4* genotype				
APOE4 noncarrier, n/m (%)	12/286 (4.2)	33/278 (11.9)	11/286 (3.8)	23/278 (8.3)
APOE4 carrier, n/m (%)	69/611 (11.3)	122/620 (19.7)	59/611 (9.7)	57/620 (9.2)
APOE4 heterozygous, n/m (%)	41/478 (8.6)	67/479 (14.0)	35/478 (7.3)	40/479 (8.4)
APOE4 homozygous, n/m (%)	28/133 (21.1)	55/141 (39.0)	24/133 (18.0)	17/141 (12.1)

A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
A subject with two or more events is counted only once for that event.
APOE4 carrier and noncarrier status and genotype are based on actual lab data.
The percentage by *APOE4* genotype is calculated as n/m*100.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, n = number of subjects with an event in each category, m = number of subjects in each category, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 19 を引用）

ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群（81/897 例［9.0%］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（155/898 例［17.3%］）で高かった。脳出血の発現率は，プラセボ群（0.1%［1/897 例］）及び 10 mg/kg 隔週群（0.6%［5/898 例］）ともに低く，治験薬投与期間中に散発的に発現した。なお，non-TEAE を含む脳出血は，プラセボ群 2/897 例（0.2%），10 mg/kg 投与群 6/898 例（0.7%）に発現した（表 2.7.4-26，Sabbagh, et al., 2023）。

ARIA-H の多くは，画像上軽度（プラセボ群 8.1%［73/897 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 10.8%［97/898 例］，以下同順）又は中等度（0.6%［5/897 例］，2.9%［26/898 例］）であった。ARIA-H の全てのサブカテゴリで同様の傾向が認められた。画像上重度の ARIA-H は，プラセボ群 3 例（0.3%）及び 10 mg/kg 隔週群 32 例（3.6%）に認められ，主には脳微小出血の累積個数が 10 ヵ所超に至った事象（10 mg/kg 隔週群 25/898 例［2.8%］）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.2）。

両投与群とも ARIA-H の大部分は全体及びサブカテゴリ別において，無症候性であった。症候性 ARIA-H は，プラセボ群 2/897 例（0.2%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13/898 例（1.4%）に認められた。ARIA-H を発現した被験者の中では，13/155 例（8.4%）が症候性であった。10 mg/kg 隔週群で 2 例以上に認められた随伴症状（基本語）は，頭痛（4 例），浮動性めまい（3 例）及び錯乱状態（2 例）であった。症候性 ARIA-H の大部分（13 例中 12 例）は臨床的重症度（最大）が軽度から中等度であり（軽度 8 例［0.9%］，中等度 4 例［0.4%］），臨床上高度の症候