性 ARIA-H は 1 例（0.1%）のみに発現した。*APOE4* 遺伝子型別では，症候性 ARIA-H の発現率は，ノンキャリア 1.1%（3/278 例［軽度 1 例，中等度 2 例］），ヘテロ接合型 1.0%（5/479 例［軽度 4 例，高度 1 例］），ホモ接合型 3.5%（5/141 例［軽度 3 例，中等度 2 例］）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.26）。

重篤な ARIA-H の発現率は，プラセボ群 0.1%（1 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.6%（5 例）であった。10 mg/kg 隔週群で認められた重篤な ARIA-H のうち 2 例は無症候性であった。その他の 3 例に認められた重篤な ARIA-H は症候性であったが，いずれも「死に至るもの」ではなく，2 例では随伴症状は回復した（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1）。*APOE4* 遺伝子型別では，重篤な ARIA-H の発現率は，ノンキャリアではプラセボ群 0.3%［1/286 例］，10 mg/kg 隔週群 0.7%［2/278 例］（以下同順），ヘテロ接合型キャリア 0%［0/478 例］，0.2%［1/479 例］，ホモ接合型キャリア 0%［0/133 例］，1.4%［2/141 例］であった。

301 試験 Core では，投与中止に至った ARIA-H 脳微小出血の発現率は，プラセボ群 0.1%及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.7%であった。

301 試験 Core の終了時点で，プラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-H は多くの症例で，また脳出血は全例で未消失であった。ARIA-H は消失しない傾向にあるため，これらは通常予想される結果であった。

301 試験の ARIA-H の詳細は 2.7.4.3.7.3.1.1 項に示す。

ARIA-E に併発する ARIA-H（201 試験 Core）

ARIA-E に併発する ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群と比較してレカネマブ群で高かった（プラセボ群 0.4%［1 例］，5 mg/kg 月 1 回群：2.0%［1 例］，10 mg/kg 月 1 回群：4.3%［11 例］，10 mg/kg 隔週群：3.7%［6 例］）。10 mg/kg 隔週群では，*APOE4* ノンキャリアと比較し，*APOE4* キャリアで当該発現率が高い傾向が認められた。

ARIA-H 全体（201 試験 Core）

ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群と比較してレカネマブ群で高かった（プラセボ群 4.9%［12 例］，2.5 mg/kg 隔週群 3.8%［2 例］，5 mg/kg 月 1 回群 13.7%［7 例］，5 mg/kg 隔週群：14.1%［13 例］，10 mg/kg 月 1 回群：9.5%［24 例］，10 mg/kg 隔週群：6.2%［10 例］）。

201 試験 Core では，治験薬投与中止に至った脳微小出血は，プラセボ群 0 例及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2 例（1.2%）で発現した。治験薬投与中止に至った ARIA-H 脳表ヘモジデリン沈着症は，プラセボ群 0 例及び 10 mg/kg 隔週群 1 例（0.6%）で発現した。ARIA-H 脳出血は 10 mg/kg 隔週群で 1 例（0.6%）に認められ，治験薬投与中止に至った。

ARIA-H の多くは画像上軽度（プラセボ群 11 例［4.5%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 8 例［5.0%］，以下同順）又は中等度（1 例［0.4%］，0 例）であった。画像上重度の ARIA-H はプラセボ群では認められず，10 mg/kg 隔週群では 2 例（1.2%）に認められた。ARIA-H はいずれも無症候性であった（1.13.2.13-01 照会事項 1）。

2.5.5.2.7 レカネマブ暴露による TEAE：301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE における長期使用

実施中の 301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE に基づき，レカネマブの長期投与時の安全性に関連する結果を示した。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（すなわち，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与期間）で 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 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 試験全体と示す。

2.5.5.1 項で示したとおり，301 試験全体では 221 例が 24 ヵ月以上（平均投与期間 14.06 ヵ月）及び 201 試験 OLE では 124 例が 24 ヵ月以上（平均投与期間 26.09 ヵ月）レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた。

全体として，301 試験全体及び 201 試験 OLE で認められた発現率が高かった TEAE は，Core Study で認められた TEAE と同様であった。

- 301 試験全体の主な TEAE（10%超）：注入に伴う反応（24.0%），ARIA-H 脳微小出血（12.8%），及び ARIA-E（11.9%）
- 201 試験 OLE の主な TEAE（10%超）：転倒（22.2%），注入に伴う反応（20.6%），尿路感染（15.0%），及び ARIA-H 脳微小出血（13.3%）。転倒の発現率は Core Study と比較して高かったが，この違いは治験薬の投与期間が長いことによると考えられる

301 試験 OLE で 3 例の死亡（全て TEAE による死亡）及び 201 試験 OLE で 5 例の死亡（TEAE による死亡 3 例，non-TEAE による死亡 2 例）が報告された（2.5.5.2.2 項）。

重篤な TEAE の種類は 301 試験全体及び 201 試験 OLE で違いはなかった。201 試験 OLE の重篤な TEAE の発現率（25.6%）は，201 試験 Core（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.0%）と比較して高かったが，これは治験薬の投与期間が長いことによると考えられる（2.7.4.3.8 項）。

2.5.5.2.8 臨床検査値の評価

臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査）に関して，平均値及びベースラインからの平均変化量，ベースラインからのシフト，並びに顕著な臨床検査異常値（TEMAV）を評価した。

全体として，301 試験 Core 及び 201 試験 Core において各臨床検査パラメータの推移に臨床的に重要なレカネマブの影響はみられず，各臨床検査の結果に用量依存的な傾向はみられなかった。また，臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった。

201 試験 Core において，レカネマブ群では初回投与後にベースラインと比較して一時的なリンパ球の減少及び好中球の増加が認められた。この一過性の変化は，注入に伴う反応による可能性があり，治験薬の初回投与後にのみ発現し，治療期の残りの期間には発現しなかったことから，臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

レカネマブの全てのプログラムのうち，Hy's Law に該当した事象は，301 試験 Core のプラセボ群の 1/897 例（0.11%）に生薬に起因して認められたが，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（898 例）では認められなかった（2.7.4.4 項）。

2.5.5.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

2.5.5.3.1 バイタルサイン

301 試験 Core 及び 201 試験 Core においてバイタルサインの推移に臨床的に重要なレカネマブの影響はみられず，201 試験 Core において用量依存的な傾向はみられなかった。また，バイタルサインに関して顕著な異常値が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。

301 試験 Core では，ベースライン時のバイタルサインの平均値は正常範囲内であった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，臨床的に重要な変化はみられなかった。全体として，バイタルサインに関する TEMAV が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。治験薬初回投与後における臨床的に顕著な体温の高値（>38.0°C）の発現率は，プラセボ群（0%）と比較して 10 mg/kg 隔週群（0.7%）で高かった。脈拍数の高値の発現率についても同様の傾向が認められた（プラセボ群 0 例，10 mg/kg 隔週群 16 例［1.8%］）。これらの発現率は低く，初回投与後のみに認められ，注入に伴う反応の一部と判断された。臨床的に重要なバイタルサイン所見の発現率は，プラセボ群と 10 mg/kg 隔週群で同程度であった（2.7.4.5.2.1.1 項）。

201 試験 Core では，バイタルサインのベースライン値（平均値）は正常範囲内であった。また，各投与群のバイタルサインの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった。全体として，バイタルサインに関する TEMAV が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。臨床的に顕著な体温の高値の発現率は，プラセボ群（0%）と比較してレカネマブ群（5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群：各 1.2%）で高かったものの，これらの事象は初回投与後のみに認められ，注入に伴う反応の一部と判断された（2.7.4.5.2.1.2 項）。

2.5.5.3.2 心電図パラメータ

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，心電図パラメータについて，レカネマブによる臨床的に重要な変化，臨床的に問題となるベースラインからのシフト，及び用量依存的な変化傾向は認められなかった。心電図異常の発現率は低く，プラセボ群及び全てのレカネマブ群で同程度であった（2.7.4.5.3.1 項）。

2.5.5.3.3 免疫原性及び抗薬物抗体の産生

301 試験 Core で治験薬投与後に抗レカネマブ抗体（以下，ADA）陽性が認められた被験者の割合はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 5.5%であり，低抗体価（最大抗体価の第 1 四分位数及び第 3 四分位数はそれぞれ 16 及び 400［3 例の被験者では 2000 以上］）で経時的に減少する傾向が認められた。ADA 陽性が認められた被験者のうち，治験薬投与後に中和抗体陽性が認められた被験者の割合は 4.1%であり，抗体価は低く，1 例は 10 未満であった（2.7.4.5.4.1.1 項）。

201 試験 Core で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた被験者の割合はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 40.9%であり，低抗体価（最大抗体価の第 1 四分位数及び第 3 四分位数はそれぞれ 5 及び 125）であった。201 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群で ADA 陽性が認められた被験者のうち，治験薬投与後に中和抗体陽性が認められた被験者の割合は 25.4%であり，抗体価は 5 以下と低かった（2.7.4.5.4.1.2 項）。

ADA の安全性への影響は，ADA が薬物動態又は薬力学に臨床的に意味のある影響を与えないこととは相関しない可能性があるため，薬物動態及び薬力学とは独立に安全性を評価した。301

試験 Core 及び 201 試験 Core において，ADA の状況別に，器官別大分類及び基本語別に TEAE を集計した結果，TEAE 全体の発現率と ADA の発現状態に臨床的に重要な関連は認められなかった（ADA 陽性：301 試験 Core 89.8%，201 試験 Core 82.5%，ADA 陰性確定：301 試験 Core 89.7%，201 試験 Core 89.4%）。301 試験全体でも，ADA 陽性が認められた被験者の割合は同程度であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の被験者における ARIA-E の発現率は，ADA の状況にかかわらず概ね同様であった。

ADA プロファイル，並びに薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対する ADA の影響が最小限であることから，レカネマブは免疫原性のリスクが低い薬剤であると考えられる。

2.5.5.3.4 自殺傾向

301 試験及び 201 試験においてベースライン後に自殺念慮（C-SSRS Grade を問わない）が認められた被験者の割合は，レカネマブ群とプラセボ群で同程度であり，201 試験 Core において用量依存的な傾向はみられなかった。いずれの試験でも自殺既遂例は報告されなかった。

301 試験 Core でベースライン後に自殺念慮（C-SSRS）が認められた被験者の割合は，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。10 mg/kg 隔週群の 1 例（被験者[redacted]）に自殺企図が認められた（2.7.4.5.5.1.1 項）。

201 試験 Core でベースライン後に自殺念慮（C-SSRS）が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であり，用量依存的な傾向はみられなかった。いずれの投与群でも自殺行動は報告されなかった（2.7.4.5.5.1.2 項）。

2.5.5.4 特定の集団及び状況下での安全性

2.5.5.4.1 内因性要因及び外因性要因

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・用量であるレカネマブ 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，TEAE，重篤な TEAE，死亡に至った TEAE，及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現率について，いくつかの部分集団において数値上高かったものの，内因性要因別（年齢，性別，人種，疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］及び *APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］），並びに外因性要因別（AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無［ChE 阻害薬及び/又はメマンチン］，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］）の部分集団で臨床的に重要な違いは認められなかった（2.7.4.6 項）。

なお，ARIA-E 及び ARIA-H の発現率は，*APOE4* ホモ接合型キャリア部分集団において高かったが，本部分集団における結果及びベネフィット・リスクバランス評価は 2.5.6.4 項に記載した。注入に伴う反応及び ARIA-E の発現率については，Asian の部分集団において，White の集団と比

較して低い傾向が認められた。

総じて，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，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安全性及び日本人における安全性についての考察を以下に示す。

2.5.5.4.1.1 ChE 阻害薬の併用有無別での安全性

301 試験 Core において，ChE 阻害薬のベースライン時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 8），レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与において，ChE 阻害薬の併用有無に依らず，TEAE，副作用，死亡を含む重篤な TEAE，高度 TEAE，治験薬の用量調節に至った TEAE，注目すべき TEAE 及び基本語別の TEAE の発現率はいずれも同程度であった。さらに AD 症状改善薬の種類別でも，ガランタミン及びリバスチグミン併用集団では被験者数が少なく併用の影響の評価が困難であったが，ドネペジル及びメマンチン併用下における TEAE 等の発現率は併用無しの集団と同程度であった。

したがって，AD 症状改善薬/ChE 阻害薬の併用がレカネマブの安全性に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.4.1.2 日本人における安全性

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（安全性解析対象集団［SAS］）での TEAE の全体発現率及び重症度は全体集団と同様であった。また，死亡に至った TEAE は認められなかった。概して，TEAE の概要は全体集団と日本人集団で大きく異ならなかったが，日本人集団におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週群での重症度が高度の 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 の発現率は全体集団に比して低い傾向がみられた（2.7.4.6.2.3.1.1.3 項）。

日本人集団の注入に伴う反応の発現率は，全体集団と同様，プラセボ群（1.6%［1/64 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（10.2%［9/88 例］）で高かったものの，全体集団での発現率と比較して低かった。日本人集団の ARIA-E の発現率は，全体集団と同様，プラセボ群（1.6%［1/64 例］）と比較して 10 mg/kg 隔週群（4.5%［4/88 例］）で高かったものの，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して低かった。日本人集団の ARIA-H の発現率は，プラセボ群（14.1%［9/64 例］）と 10 mg/kg 隔週群（14.8%［13/88 例］）で同程度であり，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して同程度以下であった。

免疫原性に関しても，日本人集団における ADA 及び中和抗体の発現率及び抗体価の結果に日本人集団と全体集団で大きな違いはなかった（2.7.4.6.2.3.1.1.4 項）。

以上より，概して日本人集団における安全性は全体集団と同様であり，その忍容性に問題はないと考えられた。

2.5.5.4.2 薬物相互作用

レカネマブは可溶性 Aβ 凝集体を標的とするモノクローナル抗体であり，サイトカインに対する影響や免疫調節作用を有しないと考えられている。レカネマブは免疫グロブリンの通常の分解経路を介して排泄され，そのクリアランスは低分子薬の併用による影響を受けないと考えら

れている（2.7.2.3 項）。したがって，レカネマブと併用される薬剤との相互作用は想定されていない。これらの理由から，薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験及び非臨床試験は実施しておらず，今後の実施も計画していない。

301 試験及び 201 試験では，ドネペジル，リバスチグミン，ガランタミン及びメマンチン等，AD 症状改善薬の併用が許容された。301 試験 Core の TEAE，重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の全体の発現率は，ベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無に依らず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群で同様であった（2.7.4.6.3.2 項参照）。

301 試験 Core では，抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬及び血栓溶解薬を含む）併用の有無による ARIA-E の発現率に差はなかった（2.5.6.3 項）。抗血栓薬の「併用あり」の集団における ARIA-E の発現率は，プラセボ群 1.9%（6/311 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 11.7%（39/334 例）であった。抗血栓薬の「併用なし」集団における ARIA-E の発現率は，プラセボ群 1.5%（9/586 例），10 mg/kg 隔週群 13.1%（74/564 例）であった（2.7.4.3.7.4 項，2.7.4.6.4 項）。

脳出血の発現率（non-TEAE を含む）は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与時に抗凝固薬を併用している被験者（2.4%［2/83 例］）では全体集団（0.7%［6/898 例］）に比してやや高いことが示されたが（表 2.7.4-28，Sabbagh, et al., 2023），AD 以外の集団でも抗凝固薬は単独で脳出血のリスクを増加させるため，脳出血のリスクに対する 10 mg/kg 隔週投与の相対的寄与は不明であった。脳アミロイド血管症（CAA）を併発する AD 集団での脳出血リスクは不明であるが，リスクはより高いことが予測されるため，レカネマブのリスクの増加への寄与に関する判断は困難である。

2.5.5.4.3 自動車運転及び機械操作に対する影響，又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作に対するレカネマブの影響の検討を目的とした試験は実施していない。301 試験では 201 試験と同様に，失神寸前の状態，失神，傾眠，又は低血糖の TEAE 発現率にレカネマブ投与による増加はみられなかった。「交通事故」の TEAE 発現率は低く，プラセボ群と同程度であり，またレカネマブとの因果関係は関連なしと判定された。これらの結果から，レカネマブは自動車運転又は機械操作に対して明らかな影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.4.6.7 項）。

2.5.5.5 薬物有害反応

薬物有害反応の特定には，レカネマブの非盲検安全性データベースを用いた。301 試験 Core は，無作為化例としては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，解析した内因性及び外因性要因の大部分について，十分な例数を有することが確認された。201 試験 Core では，治験実施計画書の改訂が EU の規制当局によって規定され，*APOE4* 保因状況が群間不均衡となった。初回の評価では，301 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群で 2%以上発現し，かつプラセボ群と比較して発現率が 2%以上高い TEAE を薬物有害反応として定義した。その後，データを精査した結果，10 mg/kg 隔週群で発現率が 5%以上かつプラセボ群と比較して発現率が 2%以上高い TEAE を薬物有害反応として定義することがより適切であると判断した。その結果，注入に伴う反応，ARIA-H 脳微小出血，ARIA-E，頭痛及び脳表ヘモジデリン沈着症がレカネマブの薬物有害反応として特定された（2.7.4.7.2 項）。

2.5.5.6 同種の他の開発中薬剤との有害事象プロファイルの比較

レカネマブの注目すべき有害事象（注入に伴う反応及び ARIA）について，公表文献のデータを用いて，他の抗 Aβ モノクローナル抗体（donanemab 及びアデュカヌマブ）と比較した（表 2.5.5-5）。

注入に伴う反応の発現率は，donanemab（700/1400 mg 群 7.6%）及びアデュカヌマブ（投与量に応じ 1.1%～1.6%）に比して，レカネマブ（301 試験 Core 10 mg/kg 隔週群 26.4%［プラセボ群 7.4%］）で高かった。一方，ARIA-E の発現率は，donanemab（700/1400 mg 群 27.5%），アデュカヌマブ（10 mg/kg 群 35.0%）に比して，レカネマブ（301 試験 Core 10 mg/kg 隔週群 12.6%）で低かった。同様に ARIA-H の発現率も，donanemab（700/1400 mg 群 30.5%），アデュカヌマブ（10 mg/kg 群 28.2%）に比して，レカネマブ（301 試験 Core 10 mg/kg 隔週群 17.3%）で低かった。

なお，ガンテネルマブの第 3 相試験の結果が最近報告されたが（Bateman, et al., 2022），当該薬剤（120 mg 月 1 回皮下投与から 510 mg 隔週皮下投与への漸増投与［9 ヵ月間］）の ARIA-E 及び ARIA-H の発現率はそれぞれ 23.9%～25.8%及び 22.0%～23.7%であり，これに比してもレカネマブでの発現率は低かった。

表 2.5.5-5 donanemab 及びアデュカヌマブの治験と比較した 301 試験 Core における注目すべき有害事象の概要

	レカネマブ 301 試験 Core		donanemab 第 2 相臨床試験 TRAILBLAZER-ALZ		アデュカヌマブ第 3 相臨床試験（併合）[a] ENGAGE, EMERGE			
注目すべき有害事象	プラセボ群 N=897 n (%)	レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 N=898 n (%)	プラセボ群 N=125 n (%)	donanemab 700 mg/1400 mg 群 N=131 n (%)	プラセボ群 N=1087 n (%)	アデュカヌマブ 3 mg/kg N=760 n (%)	アデュカヌマブ 6 mg/kg N=333 n (%)	アデュカヌマブ 10 mg/kg N=1105 n (%)
注入に伴う反応	66 (7.4)	237 (26.4)	0	10 (7.6)	8 (1.5)[a]	6 (1.6)[a]	2 (1.1)[a]	9 (1.6)[a]
ARIA-E								
全体	15 (1.7)	113 (12.6)	1 (0.8)	36 (27.5)	29 (2.7)	223 (29.3)	58 (17.4)	387 (35.0)
APOE4 キャリアホモ接合型 (例数/全体数)	5/133 (3.8)	46/141 (32.6)	1/28 (3.6)	11/25 (44.0)	6/195 (3.1)[b]	NR	NR	117/182 (64.3)[b]
APOE4 キャリアヘテロ接合型 (例数/全体数)	9/478 (1.9)	52/479 (10.9)	0/62 (0)	21/68 (30.9)	10/544 (1.8)[b]	NR	NR	200/564 (35.5)[b]
ARIA-H								
全体	81 (9.0)	155 (17.3)	9 (7.2)	40 (30.5)	94 (8.6)	193 (25.4)	42 (12.6)	312 (28.2)
脳微小出血	68 (7.6)	126 (14.0)	6 (4.8)	26 (19.8)	71 (6.5)	141 (18.6)	35 (10.5)	212 (19.2)
脳表ヘモジデリン沈着症	21 (2.3)	50 (5.6)	3 (2.4)	23 (17.6)	24 (2.2)	91 (12.0)	12 (3.6)	162 (14.7)
脳出血	1 (0.1)[c]	5 (0.6)[c]	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.5)

APOE4 = apolipoproteinE4，ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, NR=報告なし

a: 注入に伴う反応のデータは，1 つのプラセボ対照試験から得られたものである（プラセボ群：n=369; 3 mg/kg 投与群：n=175; 6 mg/kg 投与群 n=547; 10 mg/kg 投与群 n=547）

b: 少数の被験者は，*APOE4* 保因状況を確認できなかったため，この表では報告されていない（プラセボ群では 4 例，10 mg/kg 投与群では 2 例）

c: 本表における発現率は TEAE に基づく；301 試験 Core で 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

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10，Table 14.3.2.6.10.2，Table 14.3.2.6.10.6，Table 14.3.2.6.25，Table 14.3.2.6.25.1，Mintun, et al., 2021，FDA, 2021 を引用）

2.5.5.7 上市後データ

該当なし

2.5.5.8 安全性の結論

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。レカネマブの臨床開発プログラムの強みは，大規模な早期 AD 被験者集団で，レカネマブの安全性及び忍容性が厳密に評価されていることである。

301 試験 Core では，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%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（83.1%）で同程度であった。重篤な TEAE の多くは 2 例以下のみに認められ，この結果は 201 試験 Core でも同様であった。301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE では，投与初期に発現した注入に伴う反応及び ARIA-E を除き，レカネマブ長期投与により TEAE の種類及び発現率に変化は認められなかった。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core における ARIA-E 又は ARIA-H と関連のない 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。

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が，1 例を除き，いずれも因果関係は否定された。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 のデータカットオフ以降に，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たが，この 2 例はそれぞれ tPA 及び抗凝固薬の投与を受けていた。

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。ARIA-H 単独は，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。症候性 ARIA-E 及び ARIA-H は発現率が低く，その多くが臨床上軽度から中等度かつ非重篤であり，重篤な事象でもほぼ全てが臨床上回復に至った。したがって，注意深く臨床評価するとともに適切な頻度で MRI 検査を実施し，ARIA の発現を適正に管理することで本薬の安全性は許容され得ると考えられた。

以上より，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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

現在の AD 研究領域における共通認識として，AD では臨床症状が発現する何年も前に脳の構造的及び生物学的変化が生じるとされている。AD の主な神経病理学的特徴は，2 つの異常タンパク質の蓄積（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）の存在である。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。

脳内 Aβ 蓄積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，病態形成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起因するとされている（Hardy and Selko, 2002）。そして，脳内 Aβ の蓄積が AD 連続体に沿った認知機能低下のリスク増大に関連する（Ising, et al., 2015; Selkoe, 2013; Wisniewski and Goñi, 2015）と仮定されている。

2.5.6.2 ベネフィット

レカネマブの早期 AD に対する疾患修飾薬としての有効性は，適切かつ十分にコントロールされた臨床第 3 相試験（301 試験）及び臨床第 2 相試験（201 試験）で得られた，臨床症状の進行に対する抑制効果，AD の背景病理に対する効果（脳内 Aβ 蓄積，並びにその下流の液性バイオマーカー［血漿及び CSF］及び画像バイオマーカー［タウ PET］に対する効果），及び暴露-反応関係により支持される。

301 試験 Core は，レカネマブの有効性を裏付ける主要なデータであり，その有効性は 201 試験 Core のデータからも支持された。301 試験 Core は，レカネマブのプラセボに対する優越性を検証することを目的とした国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。18 ヵ月間の Core Study を完了した被験者は，OLE 期の選択基準に合致し，かつ除外基準に該当しない場合において，OLE 期にそのまま継続して移行した。

301 試験 Core 及び OLE で選択されたレカネマブの用量（10 mg/kg 隔週）は，本用量が最も有効性が高く許容可能なベネフィット・リスクバランスを有することが示された，用量設定試験（201 試験 Core）の結果に基づくものである。201 試験 Core の結果から，レカネマブによる脳内 Aβ 蓄積量の減少と，CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 を指標とした臨床症状の進行抑制との間に時間及び用量依存的な関係が存在することが示された。

301 試験 Core では大規模な症例数（1795 例）から適切かつ十分にコントロールされたデータが得られており，本試験は単一の検証的試験に対する EMA 及び FDA のガイドラインの要件を満たしている。本試験では，世界各国の多数の実施医療機関（235 施設）において，多様な症状及び疾患状態を反映した被験者が登録された。得られたエビデンスの統計学的な頑健性は，承認申請時に通常求められる基準（$P<0.05$）と比較して非常に高く，また評価指標間（CDR-SB：$P=0.00005$，アミロイド PET センチロイドスケール：$P<0.00001$，ADAS-Cog14：$P=0.00065$，ADCOMS：$P=0.00002$，ADCS MCI-ADL：$P<0.00001$［全て投与開始後 18 ヵ月時点］）及び全ての部分集団間で一貫性が認められた。さらに，本試験の結果は 201 試験 Core の結果とも一致した。

201 試験 Core では，201 試験 Core 及び OLE で得られた結果の検証を目的とした検証的臨床第

3 相試験（301 試験 Core）を最適なデザインとするための頑健なデータが得られた。そして，適切かつ十分にコントロールされた 1 つの大規模多施設共同試験（301 試験 Core）により，レカネマブの有効性を裏付ける十分なエビデンスが得られた。

2.5.6.2.1 有効性結果の臨床的意義

主要エンドポイントに用いた 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 項目の障害の程度を，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評価法である。各項目の障害は，0（なし），0.5（疑わしい），1（軽度），2（中等度），3（重度）の 5 段階のみで評価され，これらの合計が CDR-SB として算出される。したがって，CDR-SB のスコア変化は，患者の微細な変化を示すものではなく，患者，介護者，また第三者が日常生活で感じ得る臨床的に意義のある変化であると考えられる。CDR-SB 等の臨床評価指標について，AD の疾患修飾薬における臨床的意義のある最小の差を決定するためのゴールドスタンダードな手法は存在せず，それぞれのアプローチには制限があるが（Liu, et al., 2021），査読付き論文等では，CDR-SB の悪化が約 25%抑制されれば臨床的に意義があると一般に受け入れられており（Abushakra, et al., 2016），301 試験で認められた CDR-SB における 27%の悪化抑制率はその基準を満たした。また，301 試験における被験者のベースラインの CDR-SB スコアは 3.2 であり（CDR-SB のスコア範囲は 0～18，早期 AD 患者のスコアは概ね 0.5～6），投与開始後 18 ヵ月時点のスコアの投与群間差は，臨床的意義のある目標値として事前定義した 0.373 を上回った。さらに，重要な副次エンドポイントに設定した認知機能及び日常生活機能を評価する ADCOMS，認知機能を評価する ADAS-Cog14，日常生活機能を評価する ADCS MCI-ADL のそれぞれでレカネマブによる悪化抑制が認められたことは，レカネマブが早期 AD 患者の認知機能障害とともに日常生活機能の障害の進行を抑制することを示しており，臨床的に重要と考えられる。加えて，探索的エンドポイントに設定した EQ-5D-5L，QOL-AD，ZBI を指標とした健康関連 QOL 評価において，レカネマブによる被験者の QOL 低下の抑制効果及び介護者の負担増大の抑制効果が示されたことも，臨床的に有意義と考えられる。

201 試験では，被験者は Core Study 完了後，平均 2 年間の無治療の Gap 期間を経た後に OLE 期に参加したが，Core Study 終了時点でのプラセボ群と 10 mg/kg 隔週群の治療効果の差は Gap 期間を通じて維持されており，レカネマブが疾患修飾作用を有することが支持された。疾患修飾薬を用いた治療の目標は，患者が疾患の初期段階に可能な限り長くとどまり，大切な人との繋がりを維持し，可能な限り長く自立した生活が送れるようにすることである。301 試験において，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の CDR-SB 等を指標とした治療効果の差は，投与開始後 6 ヵ月以内の早期に認められ，その差は経時的に増大した。また，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，投与 18 ヵ月後までの CDR スコア（CDR global score；総合評価）の次段階以降への悪化（例：CDR 0.5［認知症の疑い］→1［軽度認知症］，CDR 1［軽度認知症］→2［中等度認知症］への進行）を指標とした病態進行のリスクを 31%減少させた。さらに，CDR-SB の経時変化率を線形混合モデルにより解析した結果，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。

301 試験と同様の結果が得られた 201 試験データ（CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化を

26%抑制）を用いたシミュレーションでは，バリデートされた疾患シミュレーションモデルである AD Archimedes Condition Event（AD ACE）による算出の結果，標準治療に加えてレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた場合，標準治療と比較して軽度，中等度及び高度 AD への疾患進行をそれぞれ平均 2.51，3.13 及び 2.34 年遅らせる可能性があると報告されている（Tahami, et al., 2022）。AD の自然経過（発症から約 10 年間）において，レカネマブは疾患の進行を 3 年超遅らせ，より健康かつコストのかからない疾患段階の期間を延長し，患者をコミュニティにとどまらせ，介護施設への入所を遅らせる可能性があることもシミュレーション研究によって示されている（Tahami, et al., 2022a）。

なお，臨床的意義のある治療効果の投与群間差は，集団レベル（臨床試験結果として検出可能）で認められるものであり，個々の被験者レベルかつ単一の評価指標での臨床的意義のある変化（臨床的意義のある最小の変化［minimally clinically important difference，以下 MCID］）とは区別する必要がある。早期 AD における CDR-SB スコアの MCID は，MCI では 0.50～0.98，軽度 AD-D では 1.63 までの範囲であると提案されているが（Lansdall, et al., 2022; Andrews, et al., 2019），これらの数値には重大な制限があり，注意を払う必要がある（Cohen, et al., 2022）：

1. これらの数値の同定に用いた対象集団では，脳内 Aβ 蓄積量が高値であることが確認されておらず，また現在の MCI due to AD 及び軽度 AD-D の診断基準が用いられていない。その結果，疾患進行速度のばらつきが大きくなり，MCID の値を増加させた可能性がある
2. MCID は，臨床医の評価に基づくため，臨床医が患者に追加の治療又は支持療法が必要と考える程度の臨床的意義のある変化を表している。現在，AD に対する治療選択肢が限られていることから，臨床医は，患者又は介護者が気づき重要と考えるような疾患進行は過小評価している可能性がある（DiBenedetti, et al., 2020）

治療効果の全体的な臨床的意義は，認知機能，日常生活機能，QOL，介護者負担，及び疾患の進行に対する治療の包括的な影響に基づく必要がある。301 試験 Core で示された CDR-SB 変化量の投与群間差の重要性は，同試験で認められた次のエビデンスによって補強される：

- 認知機能及び日常生活機能の評価指標間（26～37%の悪化抑制）及び臨床的に重要な部分集団間で一貫した結果が得られたこと
- CDR-SB の経時変化率の解析結果（18 ヵ月の期間において約 5.3 ヵ月分の悪化を抑制）及び CDR スコア（CDR global score；総合評価）の次段階以降への悪化までの期間の解析結果（ハザード比 0.69）から，疾患進行速度の抑制が認められたこと
- 健康関連 QOL 評価指標の低下抑制（23～56%抑制）及び介護者負担の評価指標の増大抑制（38%抑制）が認められたこと
- Aβ，タウ，神経変性及び神経炎症のバイオマーカーに対する効果から，レカネマブが AD の病態生理を修飾する，疾患修飾作用を有することが支持されたこと

これらのことから，レカネマブは AD の病態そのものの進行を遅らせることで，患者が認知症重症度が高い状態で過ごす時間を最小限に抑え，認知能力，日常生活動作における自律性，及び QOL が維持された状態で過ごす時間を延長し得ると考えられ，その臨床的意義は極めて高いと考えられる。

2.5.6.3 リスク

レカネマブの薬物有害反応は，注入に伴う反応，ARIA-H 脳微小出血，ARIA-E，頭痛，及び脳表ヘモジデリン沈着症である。

注入に伴う反応は，概して，重症度が軽度又は中等度でであり，多くが治験薬の初回投与時に発現し，治験薬投与中止率が低く，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（多くが投与開始後 3 ヵ月以内，大部分が 6 ヵ月以内）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る。*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い。

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するが，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る。*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い。

脳微小出血（ARIA-H）は，単独の場合に加えて，ARIA-E と関連しても認められる。これらの場合も大部分が無症候性であり，フォローアップの MRI 検査で安定化した。なお，発現率は開発中の他の抗 Aβ 抗体に比して低いと考えられる。

抗血小板薬の併用

301 試験 Core では，抗血小板薬の併用有無により，ARIA-E の発現率に差は生じなかった。抗血小板薬（低用量アスピリン，高用量アスピリン，又はその他の抗血小板薬）を併用している被験者における ARIA（ARIA-E 又は ARIA-H）の発現リスクは，抗血小板薬を併用していない被験者に比して同程度以下と考えられた（表 2.5.6-1）。

抗凝固薬の併用

301 試験 Core では，抗凝固薬の併用有無により，ARIA-E の発現率に差は生じなかった（表 2.5.6-1）。抗凝固薬を単独で併用している被験者における ARIA（ARIA-E 又は ARIA-H）の発現リスクは，抗凝固薬を併用していない被験者と同程度であると考えられた（2.7.4.3.7.4 項）。抗凝固薬及び抗血小板薬の両方の併用については，該当する被験者数が少なく，確定的な結論は得られていない。

血栓溶解薬（tPA 等）の使用

急性血栓溶解薬の使用頻度は低く，通常は，生命を脅かす緊急事態下において唯一の治療選択肢である場合に使用される。301 試験 OLE において，唯一の tPA 使用例（65 歳，女性，*APOE4* ホモ接合型キャリア）が報告された（2.7.4.3.3.1.1 項）。

表 2.5.6-1 抗血小板薬又は抗凝固薬の併用下での ARIA 発現率

	ARIA		ARIA-E		Microhem		SS		Macrohem	
	PBO	LEC10-BW	PBO	LEC10-BW	PBO	LEC10-BW	PBO	LEC10-BW	PBO	LEC10-BW
Not on antiplatelet or anticoagulation at any time	52/586 (8.9%)	123/564 (21.8%)	9/586 (1.5%)	74/564 (13.1%)	42/586 (7.2%)	79/564 (14%)	13/586 (2.2%)	32/564 (5.7%)	0/586	3/564 (0.5%)
Event post any antiplatelet (aspirin or non-aspirin)	23/237 (9.7%)	45/251 (17.9%)	2/237 (0.84%)	26/251 (10.4%)	18/237 (7.6%)	31/251 (12.4%)	5/237 (2.1%)	13/251 (5.2%)	1/237 (0.4%)	1/251 (0.4%)
Event post any anticoagulation (alone or with antiplatelet)	8/74 (10.8%)	11/83 (13.3%)	2/74 (2.7%)	4/83 (4.8%)	7/74 (9.5%)	8/83 (9.6%)	2/74 (2.7%)	3/83 (3.6%)	0/74	1/83 (1.2%)

ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly, microhem = microhemorrhage, macro = macrohemorrhage, PBO = placebo, SS = superficial siderosis.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.12.1 を引用）

301 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群に比して脳出血の発現率が高かった（プラセボ群 0.2%，10 mg/kg 隔週群 0.7%［non-TEAE を含む］）（2.5.5.2.6.3 項）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与時の脳出血の発現率は全体的に低いが，抗凝固薬を併用している被験者では全体集団に比して発現率がやや高いことが示された（それぞれ，2.4%［2/83 例］，0.7%［6/898 例］，non-TEAE を含む）（2.5.5.4.2 項）。301 試験 OLE でも発現率は同程度である。しかし，非 AD 集団であっても抗凝固薬は単独で脳出血のリスクを増加させるため，本リスクに対するレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の相対的な寄与は不明確である。CAA を併発する AD 集団での脳出血リスクは不明であるが，リスクはより高いと予想されるため，レカネマブのリスク増加への寄与に関する判断は困難である。なお，抗凝固薬を併用している部分集団においても，10 mg/kg 隔週群ではプラセボ群に比して CDR-SB の悪化抑制が認められた。

2.5.6.4 *APOE4* ホモ接合型キャリアにおけるベネフィット・リスク評価

301 試験 Core において，*APOE4* キャリア及びノンキャリア（無作為化時の層別因子）のいずれの部分集団においても，全ての臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS，ADCS MCI-ADL）について，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の間に有意な群間差が認められた。遺伝子型別の部分集団解析でも，*APOE4* ノンキャリア及びヘテロ接合体キャリアにおいて，4 つの全ての臨床評価指標で有意な群間差が認められた。これらの部分集団の被験者の全体集団に対する割合は，ノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアでそれぞれ 31.3%及び 53.3%であり，相対的に高かった。

一方，ホモ接合型キャリアにおける部分集団解析では，CDR-SB（及び CDR-SB を構成要素に含む ADCOMS）については，10 mg/kg 隔週群の変化量がプラセボ群を上回った（図 2.5.6-1）。301 試験 Core での *APOE4* ホモ接合型キャリアの割合は全体集団の 15.5%のみであり，例数が少ない部分集団での解析では大きなばらつきが生じることが想定されるため，本部分集団での解析結果は大きな枠組みの中で検討する必要がある。ホモ接合型キャリアにおける部分集団解析でも，ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL については，10 mg/kg 隔週群がプラセボに比較して悪化を抑制する結果が示された。

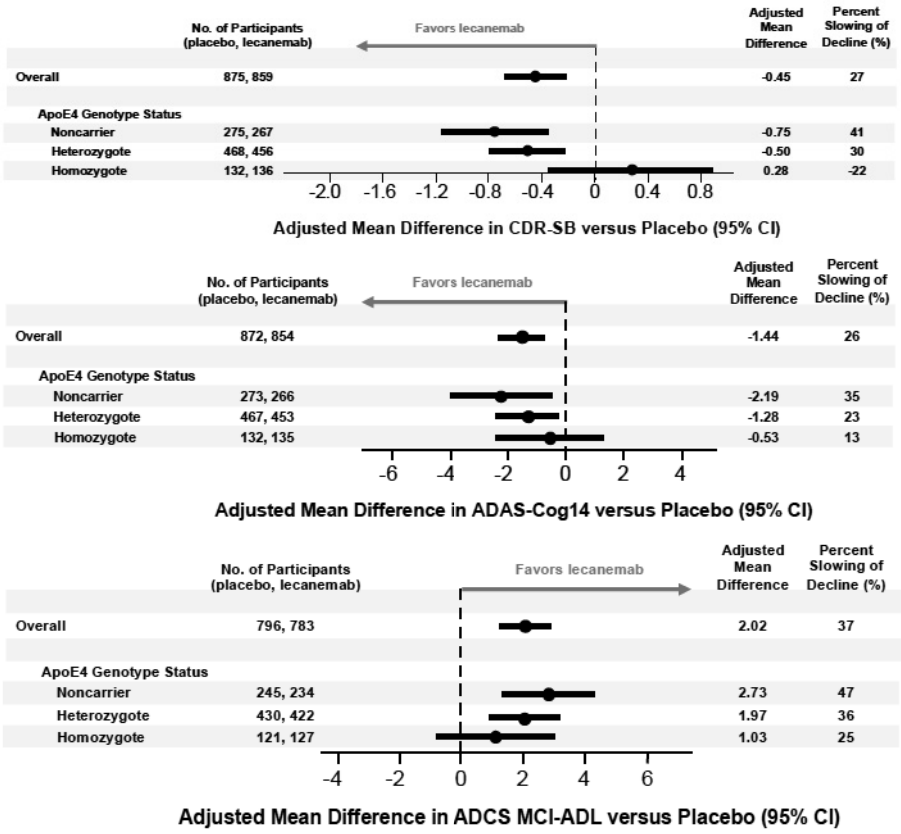


図 2.5.6-1 投与後 18 ヵ月の臨床評価指標（CDR-SB，ADAS-Cog，ADCS MCI-ADL）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差のフォレストプロット – 301 試験 Core（FAS+）（全体集団及び *APOE4* 遺伝子型別）

Note: Subgroups with <10 subjects in any treatment group are not displayed.
ADAS Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale with 14 tasks, ADCS MCI-ADL= Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, APOE4 = apolipoprotein E4, CDR-SB = clinical dementia rating – sum of boxes, MCI = mild cognitive impairment.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.2.1.1.2b，Figure 14.2.2.2.2b 及び Figure 14.2.2.4.2b を引用）

また，*APOE4* ホモ接合型キャリアでも，ノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと同等かつプラセボに対して高度に有意な脳内 Aβ 蓄積量（PET センチロイドスケール）の減少が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 Table 14.2.2.1.2）。アミロイド，タウ及び神経変性に関連する血漿及び CSF バイオマーカーについても全体集団と同様の改善が認められ（図 2.5.6-2 及び図 2.5.6-3），また健康関連 QOL の評価指標についても全体集団と同様に被験者の QOL 低下抑制及び介護者負担度の増大抑制が認められた（図 2.5.6-4）。

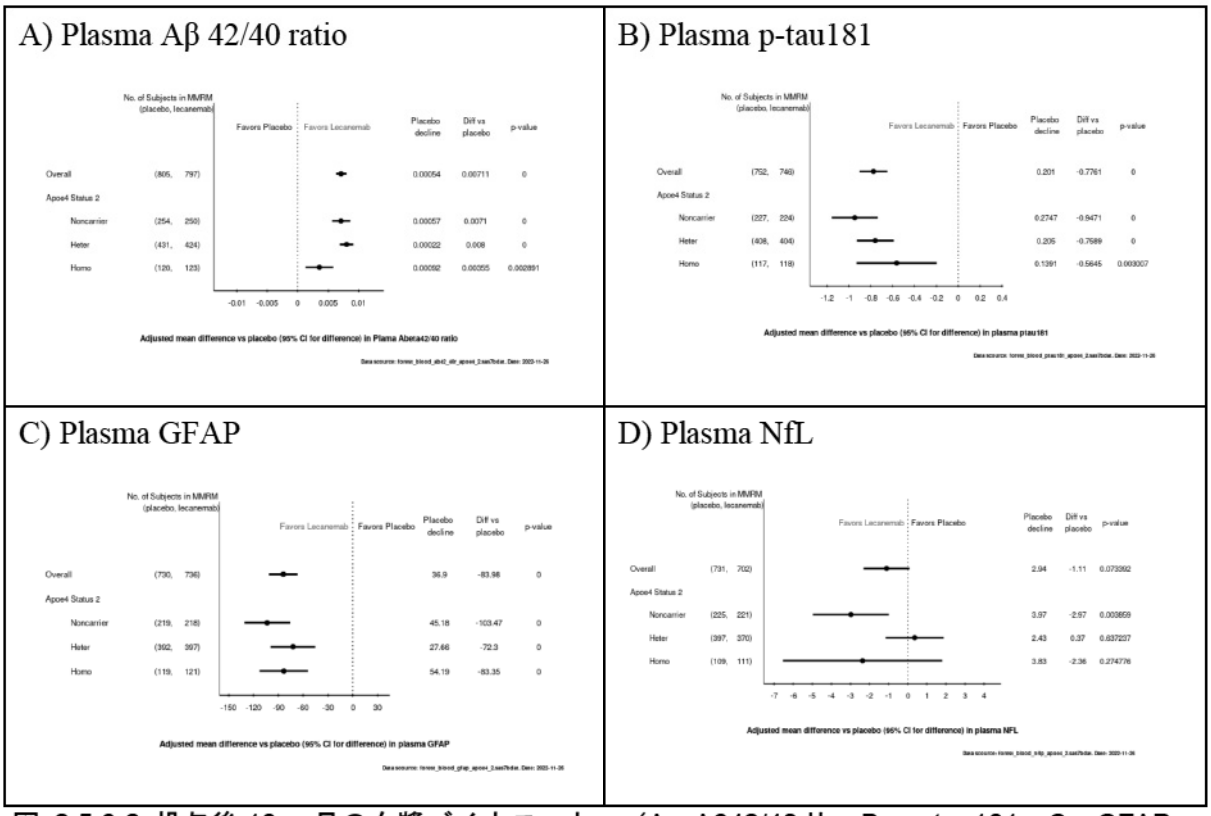


図 2.5.6-2 投与後 18 ヵ月の血漿バイオマーカー（A：Aβ42/40 比，B：p-tau181，C：GFAP，D：NfL）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差のフォレストプロット– 301 試験 Core（FAS+）（全体集団及び *APOE4* 遺伝子型別）

Aβ42/40 = ratio of Aβ(1-40) to Aβ(1-42), GFAP = glial fibrillary acidic protein, MMRM = mixed measures repeated model, NfL = neurofilament light chain, p tau181 = human tau protein phosphorylated at threonine in position 181.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.3.2 を引用）

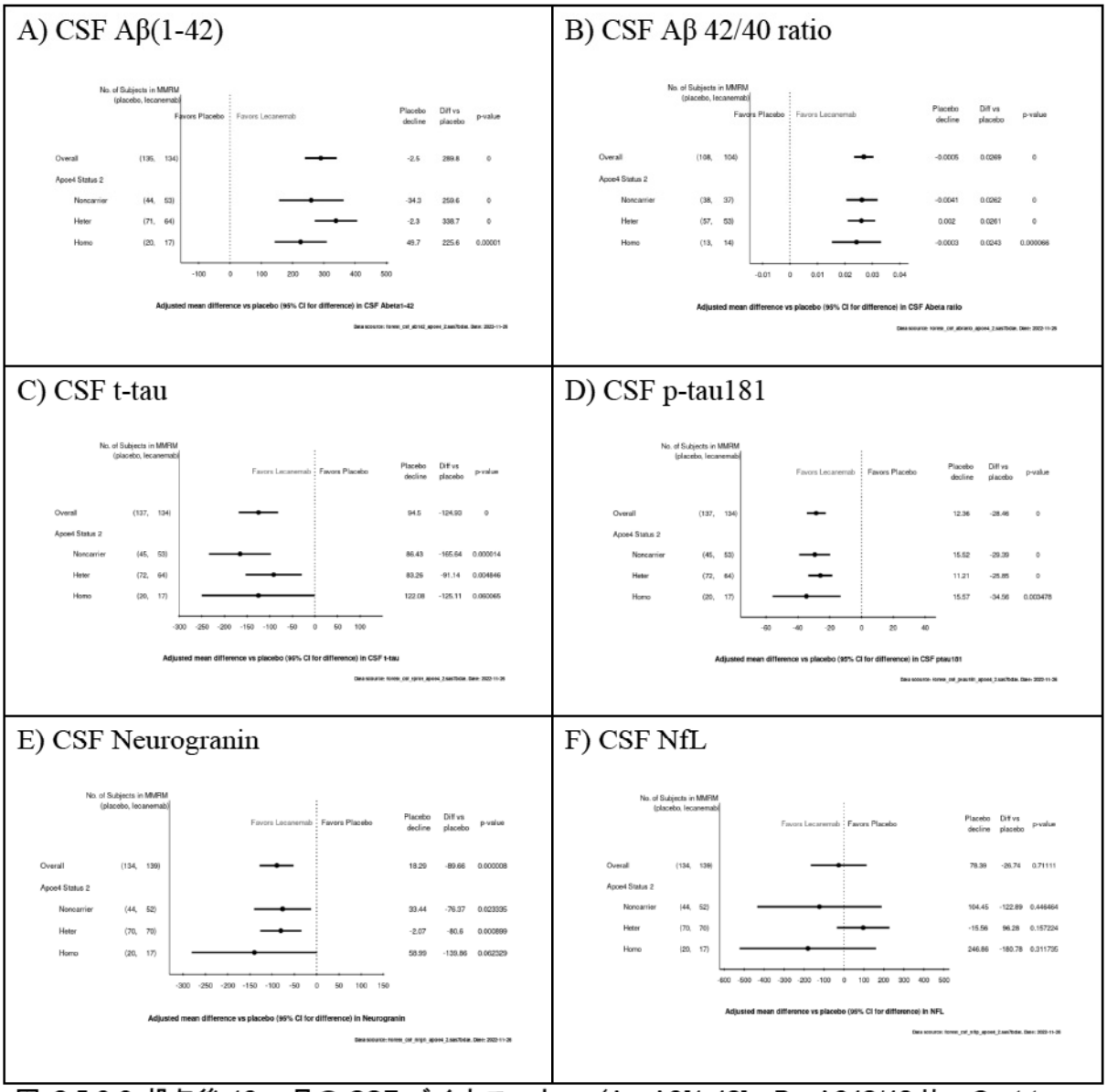


図 2.5.6-3 投与後 18 ヵ月の CSF バイオマーカー（A：Aβ[1-42]，B：Aβ42/40 比，C：t-tau，D：p-tau181，E：ニューログラニン，F：NfL）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差のフォレストプロット– 301 試験 Core（FAS+）（全体集団及び *APOE4* 遺伝子型別）

Aβ42/40 = ratio of Aβ(1-40) to Aβ(1-42), CSF = cerebrospinal fluid GFAP = glial fibrillary acidic protein, MMRM = mixed measures repeated model, NfL = neurofilament light chain, p tau181 = human tau protein phosphorylated at threonine in position 181, t-tau = total tau.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.7.4.2 を引用）

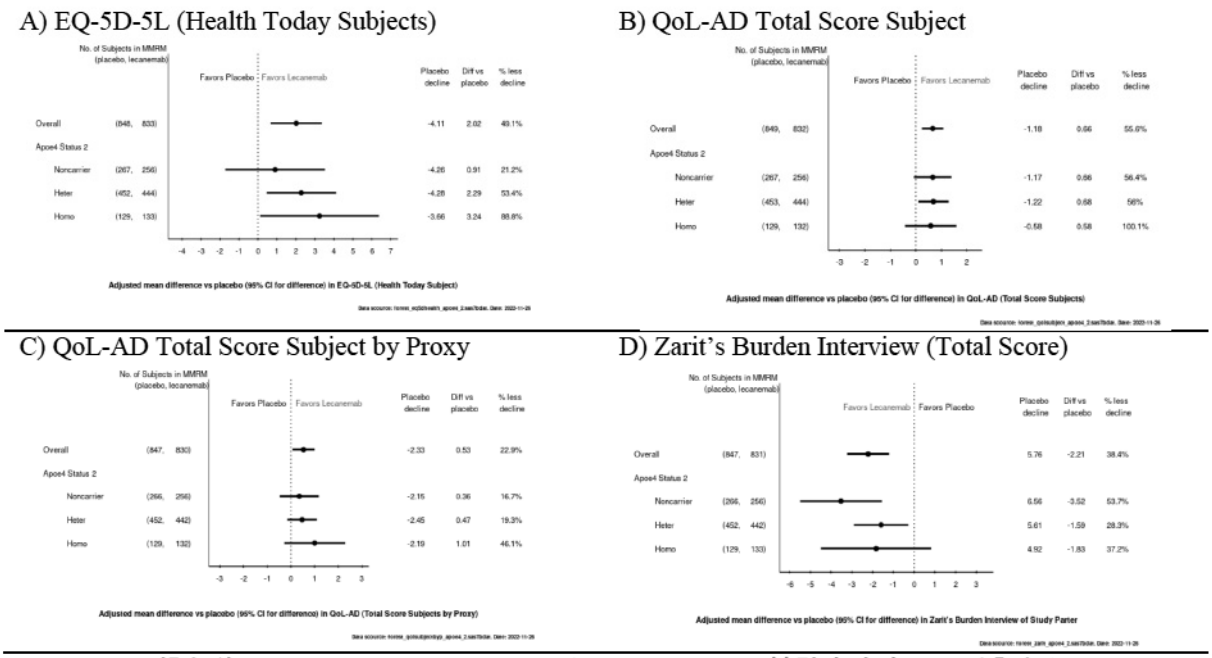


図 2.5.6-4 投与後 18 ヵ月の A：EQ-5D-5L（Health Today，被験者自身による評価），B：QoL-AD Total Score（被験者自身による評価），C：QoL-AD Total Score（スタディパートナーによる評価による評価），D：ZBI（Total Score）のベースラインからの変化量（調整済み平均）の群間差のフォレストプロット– 301 試験 Core（FAS+）（全体集団及び *APOE4* 遺伝子型別）

EQ-5D-5L = European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level version, MMRM = mixed measures repeated model,, QOL-AD = Quality of Life in Alzheimer's Disease.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.3.4.2，Table 14.2.3.5.2 及び Table 14.2.3.6.2 を引用）

301 試験 Core において，*APOE4* ホモ接合型キャリアの CDR-SB では他の評価指標と一貫しない結果が得られた要因を探索すべく，*APOE4* ホモ接合型キャリアにおける，プラセボ群での CDR-SB の推移，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群での治療効果，ARIA の影響，及びベースライン特性について検討した。その結果，これらの検討項目のうちプラセボ群での CDR-SB の推移が，*APOE4* ホモ接合型キャリアで一貫しない結果が得られたことを最も良く説明する要因であると考えられた。

ホモ接合型キャリアにおけるプラセボ群の CDR-SB の悪化は，ノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと比較して想定外に緩やかであった（図 2.5.6-5）。この挙動は観察研究や臨床研究の報告と一致しない。例えば，ADNI 研究及び J-ADNI 研究において *APOE* ε4 アレル数は早期 AD 患者の認知機能低下の進行速度（CDR-SB，ADAS-Cog14 及び MMSE）に影響を与えなかったことが報告されており（Suzuki, et al., 2020），本薬の 201 試験 Core のプラセボ群でも，ホモ接合型キャリアでの CDR-SB の悪化はノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと同等以上であった（1.13.2.13-01 照会事項 1）。したがって，ホモ接合型キャリアにおける CDR-SB の部分集団解析結果は，プラセボ群における CDR-SB の悪化が想定外に緩やかであったことの影響を受けている可能性が考えられる。ホモ接合型キャリアにおけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の CDR-SB の変化量もノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと比較して大きかったが（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2），ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL ではこのような結果は認められていない

（添付資料 5.3.5.1.4 の Tables 14.2.2.2.2 及び Table 14.2.2.4.2）。CDR-SB 以外の ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL 等の臨床評価指標については，ホモ接合型キャリアでも，プラセボ群と比較して 10 mg/kg 隔週群で良好な結果が示され，早期 AD 患者の認知機能及び日常生活機能の両方の悪化を抑制することが支持された。すなわち，CDR-SB の部分集団解析結果のみが，ホモ接合型キャリアにおける有効性の全般的プロファイルと一貫していないことが示唆された。なお，主解析に用いた MMRM モデルに *APOE4* 遺伝子型と投与群との交互作用項を加えたモデルでの検討も行ったが，この交互作用項は有意ではなかった。

この他，ARIA-E 等の有害事象の影響についても検討したが，CDR-SB のみで結果が一貫しなかったことは説明できなかった。また，*APOE4* 遺伝子型別の部分集団のベースライン特性に差はみられなかった。

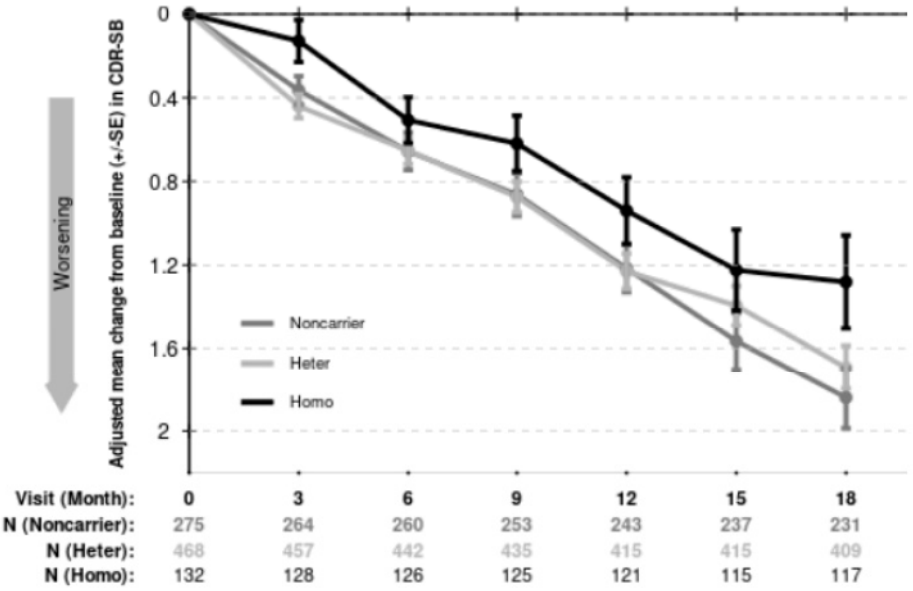


図 2.5.6-5 プラセボ群における CDR-SB の *APOE4* 遺伝子型別の推移
– 301 試験 Core（FAS+）

APOE4 = apolipoprotein E4, CDR-SB = clinical dementia rating – sum of boxes, hetero = *APOE4* heterozygous, homo = *APOE4* homozygous, ITT = intent to treat, FAS+ = full analysis set+.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.2.1.1.2 を引用）

ARIA-E の発現率

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。ARIA-E の発現率は，プラセボ群及び 10 mg/kg 隔週群のいずれにおいても，*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。

これらの ARIA-E のうち重篤な TEAE は，プラセボ群では認められなかった。レカネマブ

10 mg/kg 隔週群では 7 例（0.8%）に認められたが，その発現率は *APOE4* 遺伝子型に依らず低かった（ノンキャリア 2/278 例［0.7%］，ヘテロ接合型キャリア 2/479［0.4%］，ホモ接合型キャリア 3/141 例［2.1%］）。ホモ接合型キャリア 3 例で認められた重篤な ARIA-E のうち，1 例は無症候性であった。その他の 2 例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，臨床上回復及び画像上消失した。

ARIA-E 発現までの期間

301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の初発 ARIA-E の多くは投与開始後 3 ヵ月以内に発現し（80/113 例［70.8%］），*APOE4* 保因状況別及び *APOE4* 遺伝子型別でも同様であった（図 2.5.6-6）。

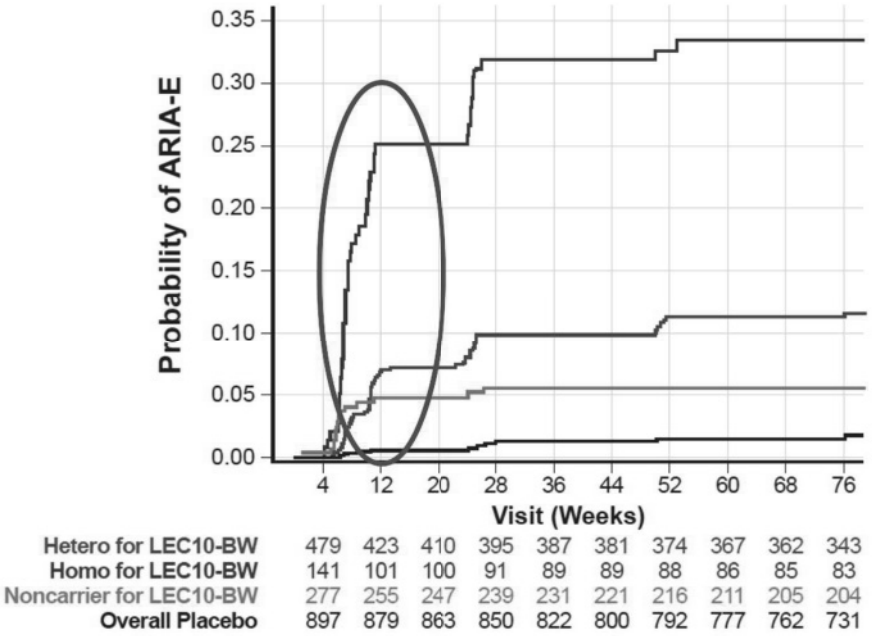


図 2.5.6-6　ARIA-E の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット – 301 試験 Core（SAS）

ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly, SAS = safety analysis set.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 16 を引用）

ARIA-E の重症度

301 試験 Core において，*APOE4* ホモ接合型キャリアにおける ARIA-E の発現率は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群でプラセボ群と比較して高かったが，その大部分は画像上軽度から中等度であった（表 2.5.6-2）。

症候性 ARIA-E の発現率は，プラセボ群 0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.8%（25/898 例）であり，低かった。*APOE4* ホモ接合型キャリアにおける症候性 ARIA-E の発現率は，10 mg/kg 隔週群でプラセボ群と比較して高かったが，その大部分は臨床上軽度又は中等度であり，高度の 1 例も臨床上回復及び画像上消失した（表 2.5.6-2）。

表 2.5.6-2 301 試験 Core で発現した ARIA-E の概要

			Radiographic severity (mild/moderate/severe)		Symptomatic ARIA-E (no Symptomatic in Placebo)	Symptomatic - Clinical Severity (mild/moderate/ severe)
Status	Placebo (N=897)	LEC10-BW (N=898)	Placebo (N=897)	LEC10-BW (N=898)	LEC10-BW (N=898)	LEC10-BW (N=898)
ARIA-E	15/897 (1.7%)	113/898 (12.6%)	9 / 6 / 0	37 / 66 / 9	25 (2.8%)	10/12/3
APOE4 Carrier	14/611 (2.3%)	98/620 (15.8%)	9 / 5 / 0	31 / 57 / 9	21 (3.4%)	9/9/3
Homozygous	5/133 (3.8%)	46/141 (32.6%)	2 / 3 / 0	6 / 33 / 7	13 (9.2%)	5/7/1
Heterozygous	9/478 (1.9%)	52/479 (10.9%)	7 / 2 / 0	25 / 24 / 2	8 (1.7%)	4/2/2
APOE4 Noncarrier	1/286 (0.3%)	15/278 (5.4%)	0 / 1 / 0	6 / 9 / 0	4 (1.4%)	1/3/0

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.
A subject with 2 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 E4, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid related imaging abnormality-edema/effusion, N = number of subjects in treatment group, n = number of subjects with an event in each category, m = number of subjects in each category, TEAE = treatment-emergent adverse event.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Tables 14.3.2.6.10，14.3.2.6.14，14.3.2.6.10.2 及び 14.3.2.6.15 を引用）

ARIA-E 消失までの期間

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 の消失と定義した。301 試験 Core において，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E の大部分（81%）は発現後 4 ヵ月以内に消失し，また 113 例の初発 ARIA-E は全て消失した。

ARIA-E 消失までの期間は *APOE4* 遺伝子型（ε4 アレル数）に応じて増加したが，臨床的に意義のある大きな差ではなかった（ノンキャリア約 2.3 ヵ月，ヘテロ接合型キャリア約 2.8 ヵ月，ホモ接合型キャリア約 3.6 ヵ月）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.38）。

その他の ARIA-E に関する詳細情報は，1.13.2.15-01 照会事項 1 及び 2.7.4.3.7.2.1 項に示す。

ARIA-H の発現率

301 試験 Core の ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群（9.0%［81/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（17.3%［155/898 例］）で高かった。10 mg/kg 隔週群における ARIA-H の発現率は，ノンキャリア（11.9%［33/278 例］）及びヘテロ接合型（14.0%［67/479 例］）に比べてホモ接合型（39.0%［55/141 例］）で高かったが，プラセボ群でも同様であった。

脳出血は，プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれにおいても投与期間を通じて散発的に発現し，10 mg/kg 隔週群の被験者全体の 0.6%（5/898 例），また 10 mg/kg 隔週群で ARIA-H を発現した被験者の 3.2%（5/155 例）に認められた。

重篤な TEAE と判断された ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群 0.1%（1 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.6%（5 例）であった。重篤な ARIA-H の発現率は，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（プラセボ群 0%［0/478 例］，10 mg/kg 隔週群 0.2%［1/479 例］，以下同順）及び *APOE4*

ノンキャリア（0.3%［1/286 例］，0.7%［2/278 例］）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（0%［0/133 例］，1.4%［2/141 例］）でやや高かった。ホモ接合型キャリアで認められた重篤な ARIA-H はいずれも無症候性であった。

ARIA-H の重症度

301 試験 Core において，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）から中等度（0.6%［5/897 例］，2.9%［26/898 例］）であった。画像上重度の ARIA-H は，プラセボ群の 3 例（0.3%）及び 10 mg/kg 隔週群の 32 例（3.6%）で認められた。10 mg/kg 隔週群において，いずれの *APOE4* 遺伝子型でも画像上軽度又は中等度と判定された事象が多かったが，重度の ARIA-H の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（1.1%［3/278 例］）及びヘテロ結合型（2.1%［10/479 例］）に比較してホモ接合型（13.5%［19/141 例］）で高かった。

症候性 ARIA-H の発現率は，プラセボ群 0.2%（2/897 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.4%（13/898 例）であった。10 mg/kg 隔週群における症候性 ARIA-H の発現率は，ノンキャリア 1.1%（3/278 例），ヘテロ接合型キャリア 1.0%（5/479 例），ホモ接合型キャリア 3.5%（5/141 例）であった。ホモ接合型キャリアにおいて発現率がやや高かったが，いずれも臨床的重症度は軽度又は中等度であり，非重篤であった。

その他の ARIA-H に関する詳細情報は，1.13.2.15-01 照会事項 1 及び 2.7.4.3.7.3.1 項に示した。

以上，有効性については，ホモ接合型キャリア集団では，レカネマブの良好な全般的有効性プロファイルの中で CDR-SB の結果のみが一致しなかった。これは，本部分集団におけるプラセボ群での CDR-SB の悪化が既存報告等とは異なり，想定外に緩やかであったことが影響したと考えられる。レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，ホモ接合型キャリアでも，ADAS-Cog14（認知機能）及び ADCS MCI-ADL（日常生活動作）の悪化をプラセボに比して抑制したこと，ノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと同等かつプラセボに対して高度に有意な脳内 Aβ 蓄積量（PET センチロイドスケール）の減少を示したこと，またアミロイド，タウ及び神経変性に関連する血漿及び CSF バイオマーカー，並びに QOL のエンドポイント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たことから，*APOE4* 遺伝子型に依らず，ホモ接合型キャリアでも有効性が期待できると考えられた。

安全性については，ARIA（ARIA-E 及び ARIA-H）の発現率，画像上重度の ARIA の発現率，症候性 ARIA の発現率，投与中止に至った ARIA の発現率，ARIA の発現回数，並びに ARIA-E 及び ARIA-H 併発の発現率が，*APOE4* ホモ接合型キャリアでノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアに比して高い傾向が認められた（1.13.2.15-01 照会事項 1）。しかし，ホモ接合型キャリアでも症候性 ARIA の随伴症状の重症度は全て軽度又は中等度であった。これらの大部分は非重篤であり，随伴症状は 1 例の軽快を除いていずれも回復した。2 例に認められた症候性 ARIA は重篤であったが，いずれも「死に至るもの」又は「生命を脅かすもの」ではなく，随伴症状はいずれも投与中止後に回復した。ARIA-E 及び ARIA-H（特に ARIA-E 併発の ARIA-H）の初回発現時期はノンキャリア，ヘテロ接合型及びホモ接合型キャリアいずれにおいても同様であり，多くが投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。したがって，レカネマブ投与による ARIA 発現リスクは

ホモ接合型キャリアでノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアに比して高いものの，*APOE4* 遺伝子型に依らず同様に，投与開始後早期に重点的に MRI 検査を実施するとともに ARIA を示唆する症状が認められないか患者の状態を注意深く観察すること，また症候性又は画像上重症度が高い ARIA が発現した場合には投与を中断又は中止するなど適切にリスクを管理することで，投与患者の安全性確保は可能と考えられた。

なお，1) 上記の考察，2) *APOE4* ノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアにおいても重篤な ARIA が発現しており，ARIA 発現の注意喚起及びモニタリングは重要であること，3) ホモ接合型キャリアへ特別な注意喚起を行うことでノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアへの注意喚起及びモニタリングが疎かになるリスクが生じること，4) 遺伝的リスクの開示に慎重な対応が求められる現状（1.13.2.13-01 照会事項 9）を踏まえると，本薬の投与に際し，*APOE* 多型検査を必須又は推奨してホモ接合型キャリアに特別な注意喚起を行うことは必ずしも有益ではないと考える。

以上，レカネマブには，*APOE4* ホモ接合型キャリアにおいても，AD の原因病理に作用して認知機能及び日常生活機能などの臨床症状の進行を抑制する疾患修飾作用が期待される。安全性については ARIA 発現リスクがあり，そのリスクは *APOE4* ホモ接合型キャリアで高いものの，*APOE4* 遺伝子型に依らず，同様の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。AD には現時点で病態に作用して疾患の進行を抑制する医薬品は承認されておらず，その治療について重大なアンメットニーズがあることを踏まえると，*APOE4* ホモ接合型キャリアにおいてもレカネマブのベネフィットはリスクを上回り得るものであり，その臨床使用は許容されると考えられる。

2.5.6.5 全体のベネフィット・リスク評価

レカネマブは，301 試験において，10 mg/kg 隔週投与により，投与後 18 ヵ月時点において，CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化を高度に有意に抑制した（27%抑制，P=0.00005）。さらに，その他の全ての臨床的有効性のエンドポイント（ADAS-Cog14，ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL）を指標とした認知機能及び日常生活機能についても，高度に有意に悪化を抑制した（それぞれ，P=0.00065，P=0.00002，及び P<0.00001）。

レカネマブのベネフィットは，複数の臨床的有効性評価指標で一貫して良好な結果を示したこと，疾患の次段階への進行リスクを低減したこと，被験者の QOL 低下を抑制する効果及び介護者の負担増大を抑制する効果を示したこと，また部分集団間で一貫した結果を示したことにより支持される。また，脳内 Aβ 蓄積，タウ病理及び神経変性を反映するバイオマーカーにもポジティブな影響を及ぼしたことから，レカネマブが病態生理学的に疾患を修飾する作用を有することも支持された。

レカネマブの薬物有害反応は，注入に伴う反応，ARIA-H 脳微小出血，ARIA-E，頭痛，及び脳表ヘモジデリン沈着症である。これらの薬物有害反応は，発現率が他の抗 Aβ 抗体と比較して低く，発現時期が早期であり，適切な臨床管理を行うことで消失したことから，管理可能な事象であると考えられる。

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，治験薬の初回投与時に発現し，投与中止に至る割合は低く，また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。*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。

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，投与期間を通じて散発的に発現したが，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。

抗血栓薬の投与は ARIA-E 又は ARIA-H の発現率に影響を与えなかった。non-TEAE を含む脳出血の発現率は，301 試験 Core においてプラセボ群 0.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.7%であったが，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与時に抗凝固薬を併用している被験者（2.4%［2/83 例］）では全体集団に比してやや高いことが示された。レカネマブの相対的寄与は不明であったが，CAA，*APOE4*，及び抗凝固薬の使用は脳出血のリスク因子であることから，既にレカネマブの投与を受けている患者に対して，抗凝固薬又は血栓溶解薬（例：tPA）の投与を考慮する場合には，更なる注意を要すると考えられた。

以上，レカネマブのリスクは比較的低く管理可能であること，また 301 試験及び 201 試験で認められたレカネマブの有効性の結果を総合すると，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与のベネフィット・リスクのバランスは全体として良好であると考える（表 2.5.6-3）。

表 2.5.6-3 ベネフィット・リスク総合評価

ベネフィット・リスクの観点		
観点	**エビデンス及び不確実性**	**結論及び根拠**
状況分析	• AD は原因不明の進行性神経変性疾患で，高齢者の認知症で最もよくみられる原因疾患であり，その有病率は増加している • AD のリスク因子は加齢，遺伝子（*APOE4* 対立遺伝子）及び家族歴である。年齢別の有病率は 65 歳以降 5 年ごとに約 2 倍に増加する。一般集団では *APOE4* キャリア（ホモ接合型又はヘテロ接合型）が約 15%～20%であるのに対し（Mattsson, et al., 2018），アミロイド病理が確認された AD-D 症例では約 3 分の 2 が *APOE4* キャリアである（Mattsson, et al., 2017） • AD 診断後の生存期間は，2 年及び 20 年という極端な例もあるものの，典型的にはわずか 4～8 年である（Alzheimer's Association, 2021）。2016 年には，全世界で 140～190 万人が AD が原因で死亡したと推定されている（GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019）。国内では，平均生存期間はおよそ 10 年で，死亡原因の第 5 位（女性）及び第 10 位（男性）を占める（日本神経学会, 2017） • 様々なエビデンスが，Aβ が AD の病態形成において中心的役割を果たすとするアミロイドカスケード仮説を支持している。脳に蓄積した不溶性 Aβ フィブリル量を減らすため，複数の免疫療法が開発されてきた • AD は症状発現の 10～20 年前に始まり，異常な Aβ 及びタウタンパクが脳に蓄積することで神経変性を引き起こす。これが進行性の認知機能低下及び日常生活における機能低下に繋がり，最終的には死に至る	• AD は異常な脳内 Aβ 蓄積を特徴とする，進行性かつ致死的な疾患である • AD は患者及び介護者に多大な負担を負わせる，重要な公衆衛生上の問題である。日本においても AD-D 患者数は，今後数十年で大幅に増加すると推定されている • アミロイドカスケード仮説は，脳内 Aβ 蓄積が AD の病態形成において中心的役割を果たすとしている • AD の疾患過程は，臨床症状が発現する何年も前に始まる
現在の治療選択肢	• 国内では MCI due to AD の段階での投与が承認された薬剤はない • 軽度，中等度及び/又は高度 AD-D に対する現在の治療薬は症状改善薬（コリンエステラーゼ阻害薬［ドネペジル塩酸塩等］及び NMDA 受容体拮抗薬［メマンチン塩酸塩］）であり，病態そのものの進行は抑制しない（Birks, 2006; McShane, et al., 2006） • 抗精神病薬は一般的に行動・心理症状の治療のために処方されるが，AD 治療には承認されておらず，高齢患者の死亡率増加に関連している	• AD の原因病理を修飾して，疾患の臨床症状の進行を抑制する，また AD の臨床的障害を最終的に引き起こす病態生理過程を遅延，停止，又は逆転させる効果的な治療法に対する高いアンメットニーズが存在する

ベネフィット・リスクの観点		
観点	**エビデンス及び不確実性**	**結論及び根拠**
ベネフィット • 有効性及びバイオマーカー	• レカネマブは，高分子量の可溶性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）結合する点で，他の抗Aβモノクローナル抗体とは異なる • レカネマブは漸増投与を必要とせず，治療用量で投与を開始することが可能である。このため，3回の投与後に薬物動態が定常状態に達し，投与開始後3ヵ月という早期に脳内Aβ除去が認められる • レカネマブは疾患の進行を抑制する • 臨床的有効性： o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，301試験Coreにおいて，投与後18ヵ月間にわたり，一貫して臨床症状の進行を抑制した。10 mg/kg隔週投与は，CDR-SBの悪化をプラセボに比して27.1%抑制した（FAS+）。同様に，ADAS-Cog14の悪化を25.8%，ADCOMSの悪化を23.5%，ADCS MCI-ADLの悪化を36.6%抑制した o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，201試験Coreにおいて，投与後18カ月間にわたり，一貫して臨床症状の進行を抑制した。10 mg/kg隔週投与は，CDR-SBの悪化をプラセボに比して26.5%抑制した（FAS）。同様に，ADAS-Cog14の悪化を47.2%，ADCOMSの悪化を29.7%抑制した o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，301試験Coreにおいて，ADの疾患ステージの進行リスク（CDRスコア［CDR global score；総合評価］の次段階以降への悪化リスク）を31%低減した o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，301試験Coreにおいて，健康関連QOLの低下及び介護者負担度の増大をプラセボに比して抑制した（23～56%の悪化抑制） • バイオマーカーに対する効果： o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，301試験Coreにおいて，投与後18ヵ月時点で，プラセボに比して高度に有意な脳内Aβ蓄積量の減少（変化量［調整済み平均］の群間差：–59.1［*P*<0.00001］）を示した。脳内Aβ蓄積量の減少は投与後3ヵ月時点の早期から認められた。アミロイド陰性化例（アミロイドPETセンチロイドスケール30未満）の割合についても，投	• レカネマブはAβの毒性種（プロトフィブリル）に対してAβモノマーよりも選択的に結合し，また不溶性フィブリルよりも優先的に結合する • レカネマブは漸増投与を必要とせず，3回の投与後に薬物動態が定常状態に達し，投与開始後3ヵ月という早期に脳内Aβ除去を示す • レカネマブは，臨床的有効性，並びに液性及び画像バイオマーカーに対するポジティブな影響を示し，疾患の進行を抑制することが実証されている o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，301試験Core及び201試験Coreで臨床症状の悪化を抑制した。301試験Coreでは，10 mg/kg隔週投与はプラセボに比して複数の臨床エンドポイント（CDR-SB，ADAS-Cog14，ADCOMS及びADCS MCI-ADL）で，高度に有意な悪化抑制を示した。201試験Coreでも，複数の臨床エンドポイント（CDR-SB，ADAS-Cog14及びADCOMS）で一貫した悪化抑制を示した o レカネマブ10 mg/kg隔週投与は，301試験Core及び201試験Coreで，AD病態生理過程の主要なバイオマーカーに一貫してポジティブな影響を及ぼした。両試験で，10 mg/kg隔週投与はプラセボに比して有意な脳内Aβ蓄積量の減少（PETセンチロイドスケール及びSUVr）を示した。301試験では，10 mg/kg隔週投与は，血漿中Aβ42/40比及び血漿中p-tau181を有意に増加及び減少させ，201試験と一貫した結果を示した • 201試験のユニークな試験デザイン（Gap期間）により，臨床エンドポイント及びバイオマーカーに対するレカネマブの治療効果が維持されることを支持するエビデンスが得られた

ベネフィット・リスクの観点		
観点	**エビデンス及び不確実性**	**結論及び根拠**
	与後 3 ヵ月時点の早期から有意な群間差が認められ（プラセボ群 0.8%，10 mg/kg 隔週群 5.5%，*P*=0.00232），この差は投与後 18 ヵ月時点まで増大した ○ レカネマブは，201 試験 Core において，用量及び時間依存的な脳内 Aβ 蓄積量の減少を示した ○ レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は，301 試験 Core において，投与後 18 ヵ月時点で，プラセボに比して有意な血漿中 Aβ42/40 比の増加（変化量［調整済み平均］の群間差：0.007［*P*<0.00001］）を示した。また，投与後 18 ヵ月時点で，プラセボに比して有意な血漿中 p-tau181 の減少（変化量［調整済み平均］の群間差：–0.776［*P*<0.00001］）及び血漿中 GFAP の減少（変化量［調整済み平均］の群間差：–83.983［*P*<0.00001］）を示した ○ 301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，脳内 Aβ 蓄積量の減少は，血漿中 Aβ42/40 比の増加及び血漿中 p-tau181 の減少に反映された • 201 試験 Core 終了時点でのレカネマブ 10 mg/kg 隔週群とプラセボ群との臨床評価指標及びバイオマーカーに対する治療効果の差は，Gap 期間を通じて維持され，レカネマブが疾患修飾作用を有することが支持された ○ Gap 期間を通じて，脳内 Aβ は徐々に再蓄積した。これは血漿バイオマーカー変化にも反映され，201 試験 Core でレカネマブ群であった被験者では，プラセボ群であった被験者と同じ速度での臨床症状の進行が認められた ○ 201 試験 OLE でのレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与開始により，これらのバイオマーカーの変化の方向は逆転した ○ 以上の結果により，18 ヵ月間を超えてレカネマブを継続投与する必要性が支持された	
リスク及びリスクマネジメント	• ARIA-E は抗 Aβ モノクローナル抗体において注目すべき TEAE である • レカネマブ投与を受けた被験者の ARIA（ARIA-E 及び ARIA-H）発現率は，現在開発中の他の抗 Aβ モノクローナル抗体と比較して低かった	• レカネマブは，漸増投与が不要で，ARIA 発現率が他の抗 Aβ モノクローナル抗体と比較して低く，より少ない MRI モニタリング回数で ARIA を管理できる可能性がある。また，ARIA-E による投与中断が少なく，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する

ベネフィット・リスクの観点		
観点	**エビデンス及び不確実性**	**結論及び根拠**
	• 301 試験 Core では，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群での ARIA-E 発現率は 12.6%（*APOE4* キャリア 15.8%，ノンキャリア 5.4%）であり，症候性 ARIA-E の発現率は 3%未満であった。301 試験 OLE での発現率は，Core Study での発現率と同程度であった • 201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群での ARIA-E 発現率は 9.9%（*APOE4* キャリア 14.3%，ノンキャリア 8.0%）であり，症候性 ARIA-E の発現率は 3.1%であった。実際の患者集団により近い *APOE4* 分布であった 201 試験 OLE（10 mg/kg 隔週投与）での発現率は，Core Study での発現率と同程度であった • ARIA-E の発現率及び初回発現までの期間は，C_{max} と相関した • 301 試験 Core 及び 201 試験 Core で治験薬投与後に発現した ARIA-E の多くは，投与開始後 3 ヵ月以内に発現し，4 ヵ月以内に消失した。治験薬投与後に発現した ARIA-E の大部分は，重症度が軽度から中等度であり，無症候性であった。両試験結果から，軽度の無症候性 ARIA-E を発現した被験者に対して，投与の継続が可能であることが支持された • 注入に伴う反応は，静脈内投与する薬剤で認められ，一般的に，異種タンパクに対するアレルギー反応及び非免疫性反応のいずれかである。注入に伴う反応の大部分は軽度又は中等度であり，悪寒，発熱，悪心，頭痛，皮疹及びそう痒症の症状を伴う。 • レカネマブ投与開始時に漸増投与は不要である	• レカネマブは，高分子量の可溶性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）結合する点で，他の抗 Aβモノクローナル抗体とは異なる。したがって，レカネマブは AD 病理に関与する最も毒性の高い Aβ種に対して，より高い活性を有すると考えられている。このような結合プロファイルが，ARIA 発現機序に関連する血管アミロイドへの結合における差異に寄与している可能性がある

Aβ = amyloid beta, Aβ42/40 = ratio of Aβ monomer from amino acid 1 to 42 (1-42) to Aβ monomer from amino acid 1 to 40 (1-40), AD = Alzheimer's disease, ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale 14, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, *APOE4* = apolipoprotein E4, ARIA = amyloid related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, CDR-SB = Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, C_{max} = maximum observed concentration, FAS = full analysis set, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly, mAb = monoclonal antibody, MRI = magnetic resonance imaging, OLE = open-label extension, PBO = placebo, PD = pharmacodynamic(s), PET = positron emission tomography, p-tau = phosphorylated human tau protein, SUVR = standard uptake value ratio, TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.7 参考文献

Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA, et al. Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect". J Prev Alzheimers Dis. 2016;3(4):219–28.

Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. 2021. Available from: https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London;Alzheimer's Disease International (ADI). 2022.

Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's Disease: Successive Emergence of the Clinical Symptoms. Ann Neurol. 2008;64(5):492–8.

Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR, et al. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. Alzheimers Dement (NY). 2019;5:354–63.

Bateman R, Mielke M, Hansson O, Blennow K. S1- Ctad 2022 Fluid Biomarker Symposium: Recent Advances in Plasma and CSF Alzheimer Biomarkers to Improve Clinical Practice and Trials. JPAD The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. 2022;(9S1):S8–9.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):1-94.

Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, et al. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. Alzheimers Dement. 2013;9:S45–S55.

Cohen S, Cummings J, Knox S, Potashman M, Harrison J. Clinical Trial Endpoints and Their Clinical Meaningfulness in Early Stages of Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(3):507–522.

Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Maurage CA, Lebert F, et al. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. Neurology. 2002;59(3):398–407.

DiBenedetti DB, Slota C, Wronski SL, Vradenburg G, Comer M, Callahan LF, et al. Assessing what matters most to patients with or at risk for Alzheimer's and care partners: a qualitative study evaluating symptoms, impacts, and outcomes. Alzheimer's Res Ther. 2020;12(90).

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings J, Dekosky S, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118–27.

Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici G, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's

disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol. 2021;20(6):484–96.

Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE-ε4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1149–56.

European Medicines Agency. Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. EMA/CHMP/539931/2014. 2016.

European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995 Rev.2. 2016.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. CPMP/EWP/553/95 Rev.2. 2018.

European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. CPMP/EWP/2330/99. 2001.

Food And Drug Administration. Alzheimer's Disease: Developing Drugs for the Treatment of Early Stage Disease Guidance for Industry, 2013.

Food And Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry; 2018.

Food And Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Guidance for Industry; 2019.

Food And Drug Administration. Clinical Review. BLA 761178. 2021.

GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:88–106.

Gustavsson A, Norton N, Fast F, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, Kirabali T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. Alzheimer's Dement. 2022;1–13.

Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. Science. 2002;297(5580):353–6.

Ising C, Stanley M, Holtzman DM. Current Thinking on the Mechanistic Basis of Alzheimer's and Implications for Drug Development. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(5):469-71.

Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. Alzheimers Dement. 2018;14(8):1077–87.

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535–62.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013;12(2):207–16.

Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S, et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis (2022). 2022;https://doi.org/10.14283/jpad.2022.102.

Liu KY, Schneider LS, Howard R. The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. Lancet Psychiatry. 2021;8(11):1013–6.

Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2017;74(5):557–66.

Mattsson N, Groot C, Jansen WJ, Landau SM, Villemagne VL, Engelborghs S, et al. Prevalence of the apolipoprotein E ε4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(7):913–924.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263–9.

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD003154.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021;384(18):1691–1704.

Morris J. Clinical Dementia Rating: A Reliable and Valid Diagnostic and Staging Measure for Dementia of the Alzheimer Type. Int Psychogeriatr. 1997;9 Suppl 1:173-6; discussion 177–8.

Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsel C, et al. 2001. The “Arctic” APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Aβ protofibril formation. Nat. Neurosci. 2001;4(9):887–93.

Ono K, Tsuji M. Protofibrils of Amyloid-β are Important Targets of a Disease-Modifying Approach for Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(3):952.

Rockwood K, Strang D, MacKnight C, Downer R, Morris JC. Interrater Reliability of the Clinical Dementia Rating in a Multicenter Trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2000;48(5):558-9.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology. 1998;50(1):136–45.

Sabbagh M, Van Dyck CH. Response to: Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. N Engl J Med. 2023 Jan 4; doi: 10.1056/NEJMc2215907.

Samtani M, Raghavan N, Novak G, Nandy P, Narayan V. Disease progression model for Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s subjects from the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014;10:929–52.

Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology. 2019;93(17):e1647–59.

Selkoe DJ. The Therapeutics of Alzheimer's Disease: Where We Stand and Where We Are Heading. Ann Neurol. 2013;74(3):328-36.

Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu F. Impact of Anti-amyloid-β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer’s Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. Front Aging Neurosci. 2022;14(870517).

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280–92.

Suzuki K, Hirakawa A, Ihara R, Iwata A, Ishii K, Ikeuchi T, Sun CK, Donohue M, Iwatsubo T, et al. Effect of apolipoprotein E ε4 allele on the progression of cognitive decline in the early stage of Alzheimer’s disease. Alzheimers Dement. 2020;6:e12007.

Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Deger KA, Zhang Q. A Simulation Model to Evaluate

the Potential Impact of Disease-Modifying Treatments on Burden of Illness in Alzheimer's Disease. Neurol Ther. 2022;11(4):1609–23.

Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Zhang Q. Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. Neurol Ther. 2022;11(2):863–80.

Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjödahl J, et al. The Murine Version of BAN2401 (mAb158) Selectively Reduces Amyloid-β Protofibrils in Brain and Cerebrospinal Fluid of tg-ArcSwe Mice. J Alzheimers Dis. 2015;43(2):575–88.

Wang J, Logovinsky V, Hendrix SB, Stanworth SH, Perdomo C, Xu L, et al. ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(9):993–9.

Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic Approaches for Alzheimer's Disease. Neuron. 2015;85(6):1162–76.

厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書. 2013.

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 29 年度国内基盤技術調査報告書「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）に関する医療ニーズ調査」. 2017 年度.

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 2019 年度国内基盤技術調査報告書「60 疾患に関する医療ニーズ調査（第 6 回目）」. 2019 年度.

日本核医学会，日本認知症学会，日本神経学会 編. アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン改訂第 2 版. 2017.

日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン. 2017.