ことから，要約の対象外とした。

本項の要約結果から，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のプロファイルを有することが示された。301 試験 Core における治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の全体の発現率は，プラセボ群（81.9%［735/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88.9%［798/898 例］）でわずかに高かった。注入に伴う反応，アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）及びアミロイド関連画像異常-出血（ARIA-H）を除いた場合，301 試験 Core 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%）で同程度であり，早期 AD の患者集団の発現率として一貫していた。重篤な TEAE の多くは 2 例以下に認められ，201 試験 Core の結果と同様であった。301 試験及び 201 試験の OLE 期において，投与初期に発現した注入に伴う反応及び ARIA-E を除き，レカネマブの長期投与により TEAE の種類及び発現率に変化は認められなかった。ARIA-H は，301 試験及び 201 試験の Core Study 及び OLE 期を通じて発現した。

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。

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。301 試験 Core では 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，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6 例），non-TEAE による死亡は 2 例（プラセボ群 1 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例）であった。301 試験の OLE 期では 3 例（レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与例）が死亡した。201 試験では，Core Study で 7 例（プラセボ群 2 例，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 2 例，5 mg/kg 隔週群 1 例及び 10 mg/kg 月 1 回群 2 例），OLE 期（約 4 年間継続中）で 5 例が死亡した。201 試験 Core のレカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群の 1 例を除き，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。なお，当該被験者は周囲に血管原性脳浮腫を伴う脳新生物（ARIA-E としては報告されていない）が原因で死亡し，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。

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（組織プラスミノーゲンアクチベーター［tPA］療法例 1 例，抗凝固療法例 1 例）に脳出血による死亡が認められたが，データカットオフ日（2022 年 4 月 15 日）以降に報告されたため，上記の例数には含まれていない。

レカネマブ群で認められ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。

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 の大部分は，臨床的重症度が軽度又は中等度であり，アポリポタンパク E4 変異体（*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，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で症候性 ARIA-E が認められた被験者の割合は約 3%であった。

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 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* ノンキャリアで最も低く，次いで *APOE4* ヘテロ接合型キャリア，*APOE4* ホモ接合型キャリアの順であった。

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 ARIA-E は自然に消失した。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。201 試験 Core では，治験実施計画書に従って ARIA-E を発現した全例が治験薬投与を中止した。

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（以下，ARIA-H 単独）は，治験期間中に散発的に発現し，ほとんどが無症候性であり，治験薬の処置は不要であった。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。

両試験とも ARIA-H の多くは，画像上軽度又は中等度であった。301 試験 Core における画像上重度の ARIA-H は，主に 10 ヵ所超の脳微小出血であった。両試験とも ARIA-H 全体及びサブカテゴリ別において，ARIA-H の大部分は無症候性であった。301 試験 Core 及び 201 試験 Core のいずれの試験でも，症候性 ARIA-II の発現率はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 2%未満であった。

プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群における脳出血は，治験期間中に散発的に発現した。301 試験 Core では，ARIA-H のサブカテゴリの脳出血（non-TEAE を含む）は，プラセボ群 897 例中 2 例（0.2%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例中 6 例（0.7%）に認められ，201 試験 Core（プラセボ群 0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.6%［1/161 例］）と同様であった。

レカネマブ投与による ARIA-E 及び ARIA-H の発現率は，他の抗 Aβ モノクローナル抗体で報告された発現率よりも低く，また他の抗 Aβ モノクローナル抗体と異なり，ARIA-H の発現は用量増加に伴って明確には増えなかった（Mintun, et al., 2021; FDA, 2021）。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。このレカネマブの結合プロファイルが，アミロイド関連画像異常（ARIA）の発現機序に関連する血管アミロイドへの結合範囲に影響している可能性がある。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号， 実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断， 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数 （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）
臨床第 3 相及び第 2 相試験：早期 AD 対象					
BAN2401-G000-301 Core （301 試験 Core） 合計医療機関数：235 （北米 112，欧州［オーストラリアを含む］55，アジア太平洋地域 47，中国 21）	2019 年 3 月 27 日～ 2022 年 8 月 25 日	早期 AD 患者を対象に，レカネマブの安全性及び有効性を検証することを目的とした，プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	50 歳～90 歳の男性及び女性 MCI due to AD の可能性が中等度，あるいは軽度 AD-D スクリーニング及びベースラインの MMSE が 22 以上 30 以下 以下のいずれかによってアミロイド蓄積を示唆する所見が確認されている： • PET 検査による脳内への PET 薬剤の取り込みの評価 • CSF 中 Aβ(1-42)の評価	PBO（IV） LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	PBO 無作為化/完了：897/757 性別：421M，476F 人種：696W，150A，25B，12O，12MI，2NAM，0NH *APOE4* carrier：611Y（133HO，478HET），286N 疾患のステージ：555 MCI due to AD，342 軽度 AD-D LEC 10 mg/kg 隔週 無作為化/完了：898/729 性別：436M，462F 人種：685W，153A，22B，21O，16MI，0NAM，1NH *APOE4* carrier：620Y（141HO，479HET），278N 疾患のステージ：552 MCI due to AD，346 軽度 AD-D
BAN2401-G000-301 非盲検継続投与期 （301 試験 OLE） 合計医療機関数：184 （北米 97，アジア太平洋地域 45，欧州［オーストラリアを含む］42，中国 0）	2020 年 11 月 10 日～ （実施中）	301 試験の非盲検継続投与期	Core Study を完了した被験者	LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	LEC 10 mg/kg 隔週 投与/完了：964/0 性別：467M，497F 人種：720W，192A，26B，13O，12MI，1NAM *APOE4* carrier：600Y（126HO，474HET），364N 疾患のステージ：627 MCI due to AD，337 軽度 AD-D
BAN2401-G000-201 Core （201 試験 Core） 合計医療機関数：149 （北米 93，欧州 34，アジア太平洋地域 22）	2012 年 12 月 20 日～ 2018 年 7 月 19 日 （Core Study：21 ヵ月）	早期 AD 患者を対象に，レカネマブの有効性，安全性及び忍容性を確認することを目的とした，ベイズ流 RAR デザインによる国際共同，多施設，無作為化，プラセボ対	MCI due to AD 及び軽度 AD-D， 50～90 歳の男女， スクリーニング及びベースラインの MMSE が 22 以上 30 以下（UK，ES，DE，SE，FR 及び NL では，22 以上 28 以下）， 以下のいずれかによってアミロイ	PBO（IV） LEC 2.5 mg/kg 隔週（IV） LEC 5 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 5 mg/kg 隔週（IV） LEC 10 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	PBO 無作為化/完了：247/177 性別：107M/138F 人種：222W，5B，10JP，6OA，1CN，1O *APOE4* carrier：174Y（40HO，134HET），71N 疾患のステージ：159 MCI due to AD，86 軽度 AD-D

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号， 実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断， 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数 （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）
		照，二重盲検並行群間比較試験	ド蓄積を示唆する所見が確認されている： • PET 検査による脳内への PET 薬剤の取り込みの評価 • CSF 中 Aβ(1-42)の評価		LEC 2.5 mg/kg 隔週 無作為化/完了：52/35 性別：26M/26F 人種：48W，2B，1JP，1OA *APOE4* carrier：38Y（5HO，33HET），14N 疾患のステージ：34 MCI due to AD，18 軽度 AD-D
					LEC 5 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了：51/37 性別：25M/26F 人種：49W，1B，1OA *APOE4* carrier：40Y（12HO，28HET），11N 疾患のステージ：36MCI due to AD，15 軽度 AD-D
					LEC 5 mg/kg 隔週 無作為化/完了：92/61 性別：42M/50F 人種：76W，4B，6JP，3OA，3O *APOE4* carrier：84Y（14HO，70HET），8N 疾患のステージ：53MCI due to AD，39 軽度 AD-D
					LEC 10 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了：253/155 性別：141M/112F 人種：228W，5B，12JP，5OA，3O *APOE4* carrier：225Y（60HO，165HET），28N 疾患のステージ：170MCI due to AD，83 軽度 AD-D

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号， 実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断， 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数 （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）
					LEC 10 mg/kg 隔週 無作為化/完了：161/87 性別：91M/70F 人種：150W，4B，5JP，2OA *APOE4* carrier：49Y（10HO，39HET），112N 疾患のステージ：95MCI due to AD，66 軽度 AD-D
BAN2401-G000-201 非盲検継続投与期 （201 試験 OLE）， 合計医療機関数：59 （北米 40，欧州 5，アジア太平洋地域 14）	2018 年 12 月 12 日～ （実施中）	201 試験の非盲検継続投与期	Core Study の Visit 42（Week 79）を完了した，又は Core Study 中に規定された理由で試験を中止した被験者	LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	LEC 10 mg/kg 隔週 登録/完了：180/0 性別：93M/87F 人種：148W，2B，30A（21JP，1CN，8SK） *APOE4* carrier：125Y（28HO，97HET），55N 疾患のステージ（Core Study 開始時）：110MCI due to AD，70 軽度 AD-D
臨床第 1 相試験：AD 及び健康成人対象					
BAN2401-A001-101 （101 試験） 合計医療機関数：US15	2010 年 8 月 31 日～ 2012 年 9 月 13 日	軽度から中等度の AD-D 患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験 SAD 及び MAD の 2 パー	50 歳以上の男性及び女性 軽度から中等度の AD-D MMSE スコア 16～28（ただし，最初の 2 つの SAD コホートでは MMSE スコアは 22 超と設定）	SAD PBO (IV) LEC 0.1 mg/kg（IV） LEC 0.3 mg/kg（IV） LEC 1 mg/kg（IV） LEC 3 mg/kg（IV）	SAD Study PBO 無作為化/完了：12/11 性別：7M/5F 人種：10W，1B，1A *APOE4* carrier：5Y，7N

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号， 実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断， 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数 （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）
		トから構成された SAD パート： レカネマブ（0.1，0.3，1.0，3.0，10.0 及び 15.0 mg/kg）又はプラセボを単回投与 MAD パート： ・レカネマブ（0.3，1 及び 3 mg/kg）又はプラセボを 4 週ごとに投与 ・レカネマブ 10 mg/kg 又はプラセボを隔週投与 MAD パートは SAD パートの 1 mg/kg の投与完了後に開始した		LEC 10 mg/kg（IV） LEC 15 mg/kg（IV）	LEC 0.1 mg/kg 無作為化/完了：6/5 性別：2M/4F 人種：5W，1B *APOE4* carrier：2Y，4N
					LEC 0.3 mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：4M/2F 人種：4W，1B，1A *APOE4* carrier：4Y，1N，1UNK
					LEC 1 mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：4M/2F 人種：6W *APOE4* carrier：2Y，3N，1UNK
					LEC 3 mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：3M/3F 人種：3W，3B *APOE4* carrier：3Y，3N
					LEC 10 mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：4M/2F 人種：6W *APOE4* carrier：4Y，2N
					LEC 15 mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：1M/5F 人種：4W，2B *APOE4* carrier：3Y，2N，1UNK
				MAD PBO（IV） LEC 0.3 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 1 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 3 mg/kg 月 1 回（IV） LEC 10 mg/kg 隔週（IV）	MAD Study PBO 無作為化/完了：8/8 性別：6M/2F 人種：6W，1B，1O *APOE4* carrier：4Y，3N，1UNK

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号， 実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断， 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数 （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）
					LEC 0.3 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了：6/5 性別：4M/2F 人種：4W，1B，1O *APOE4* carrier：5Y，1N
					LEC 1 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了：6/4 性別：1M/5F 人種：4W，2B *APOE4* carrier：5Y，1N
					LEC 3 mg/kg 月 1 回 無作為化/完了：6/5 性別：2M/4F 人種：5W，1B *APOE4* carrier：3Y，3N
					LEC 10 mg/kg 隔週 無作為化/完了：6/6 性別：4M/2F 人種：5W，1B *APOE4* carrier：2Y，4N
BAN2401-J081-104 （104 試験） 合計医療機関数：JP7	2013 年 9 月 20 日～ 2015 年 3 月 26 日	MCI due to AD 及び軽度 AD-D 患者を対象とした無作為化二重盲検用量漸増反復投与試験	50 歳以上 90 歳以下の男性又は女性 MCI due to AD 及び軽度 AD-D MMSE スコア 22～30 スクリーニング時の CDR スコア 0.5 又は 1，かつ CDR の記憶に関する評価が 0.5 以上 アミロイド PET 検査で陽性を示唆する所見が確認されている（コホート 2［LEC 5 mg/kg］及びコホート 3［LEC 10 mg/kg］）	PBO（IV） LEC 2.5 mg/kg（IV） LEC 5 mg/kg（IV） LEC 10 mg/kg（IV） 初回投与後に 6 週間休薬し，その後隔週ごとに計 5 回投与	PBO 無作為化/完了：7/5 性別：1M/4F 人種：5JP *APOE4* carrier：3Y，2N
					LEC 2.5 mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：4M/2F 人種：6JP *APOE4* carrier：4Y，2N
					LEC 5mg/kg 無作為化/完了：6/6 性別：3M/3F 人種：6JP *APOE4* carrier：5Y，1N

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号， 実施医療機関数	実施期間	治験デザイン， 対象集団	診断， 主な選択基準	用法用量	投与群ごとの被験者数 （無作為化/完了，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ）
					LEC 10 mg/kg 無作為化/完了：7/7 性別：5M/2F 人種：7JP *APOE4* carrier：4Y，3N
BAN2401-A001-004 （004 試験） 合計医療機関数：US1	2021 年 9 月 7 日～ 2021 年 12 月 7 日	健康成人を対象にレカネマブの単回皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした，無作為化オープン並行群間比較試験	18 歳以上 65 歳以下（非日本人）の健康な男性又は女性 日本人は，20 歳以上とし皮下投与群に割り付けられた 日本人の規定：日本で生まれ，かつ両親及び祖父母が日本人であること，日本以外の国での居住在住歴が 5 年以下	LEC 10 mg/kg（IV） LEC 700 mg（SC）	LEC 10 mg/kg（IV） 無作為化/完了：30/30 性別：20M/10F 人種：17W，8B，5A
					LEC 700 mg（SC） 無作為化/完了：30/29 性別：18M/11F 人種：16W，9A，4B

Four additional subjects that were randomized to placebo (2 in BAN2401-J081-104 and 2 in BAN2401-G000-201) dropped out before the start of treatment.
A = Asian, Aβ = amyloid beta, AD = Alzheimer's disease, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, AU = Australia, B = Black, CA = Canada, CDR = Clinical Dementia Rating, CN = Chinese/China, CSF = cerebrospinal fluid, DE = Germany, ES = Spain, F = female, FR = France, HET = heterozygous, HO = homozygous, IT = Italy, JP = Japanese/Japan, LEC = lecanemab; M = male; MAD = multiple ascending dose, MCI = mild cognitive impairment, MI = missing, NAM = Native American, NL = Netherlands, O = other, OA = other Asian, IV = intravenous, MMSE = Mini Mental State Examination, N = no, OLE = open-label extension, PBO = placebo, PET = positron emission tomography, RAR = response adaptive randomization; RUS = Russia (or Russia Federation), SAD = single ascending dose, SC = subcutaneous, SE = Sweden, SG = Singapore, SK = South Korea, UNK = unknown, UK = United Kingdom, US = United States of America, W = White (or Caucasian), Y = yes.

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.1.2.1，Table 14.1.2.2，Table 14.1.4.1，Table 14.1.4.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.1.4.1，Table 14.1.2，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.1.4.1.1，Listing 16.2.1.1，添付資料 5.3.5.1.4 の 10.1 項，Table 14.1.4.1.3，添付資料 5.3.5.1.5 の 2 項，Table 14.1.4.1.1，Table 14.1.4.1.6，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2，Table 14.1.1.2.1，添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.1，Table 14.1.1.3.1 を引用）

2.7.4.1.2 安全性の評価対象試験

2.7.4.1.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験

2.7.4.1.2.1.1 301 試験

治験デザイン

301 試験は，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。301 試験 Core は 18 ヵ月間の試験であり，適格性が確認された被験者はプラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれかに 1：1 の比で無作為化された。対象集団は，米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA-AA）の診断基準により MCI due to AD 又は軽度 AD-D と診断された早期 AD 患者とした。全ての被験者で，アミロイド陽電子放出断層撮影（PET）又は脳脊髄液（CSF）検査における総タウ（t-tau）/Aβ(1-42)の評価によって脳アミロイド蓄積の確認を必須とした。また，301 試験 Core では，3 つの任意の経時的サブスタディ（アミロイド PET，タウ PET，CSF バイオマーカー評価）を設けた。これらのサブスタディへの参加は任意とした。

301 試験 Core は 18 ヵ月間の治療期及び 3 ヵ月間のフォローアップ期から構成された。本治験は，全例が 18 ヵ月間の投与を完了するまで二重盲検下で実施された。18 ヵ月間の Core Study を完了した全ての被験者は，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，60 ヵ月間の OLE 期にそのまま継続して移行した。301 試験 OLE は現在実施中であり，そのなかでは皮下投与サブスタディも実施中である。

治験期間中，評価スケジュールに従って，全ての有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の各検査結果，並びに身体所見に基づいて安全性を評価した。また，その他の安全性評価として，脳磁気共鳴画像法（脳 MRI），抗薬物抗体（ADA：抗レカネマブ抗体）測定及びコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）が含まれた。

治験実施計画の詳細を添付資料 5.3.5.1.4 の 9.1 項（301 試験 Core）及び添付資料 5.3.5.1.5 の 2 項（301 試験 OLE）に示した。治験デザインを図 2.7.4-1 に示した。

301 試験 Core では，中国を除いて 1795 例がプラセボ群（897 例）又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（898 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為化例全体の約 70%が *APOE4* キャリアとなるよう被験者を割り付けることとした。無作為化された全例に治験薬が投与された。1795 例のほか 111 例が中国で無作為化され，中国では試験を継続中である。中国で無作為化された被験者のデータを除く Core Study のデータは，全例が Core Study の治療期の最終 Visit を完了後，データベース固定後に開鍵及び解析を実施した。

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）でレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を 1 回以上受けた被験者の累積である。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。データカットオフ時点で 964 例が 301 試験 OLE に移行しており，301 試験 OLE のデータは，Core Study 又は OLE 期にレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与された全ての被験者（1391 例）を対象とした。

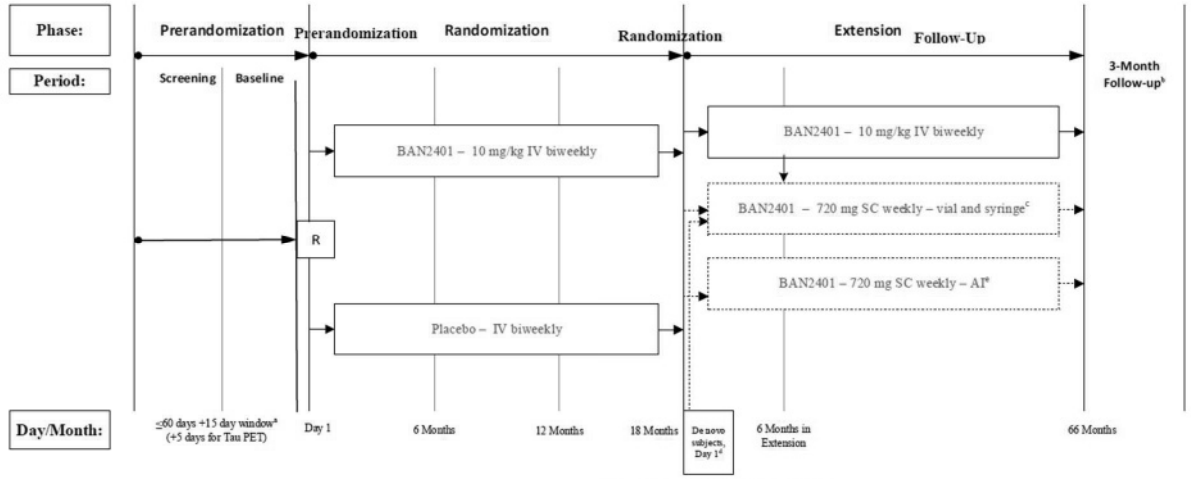


図 2.7.4-1 治験デザイン（301 試験）

Dashed lines (-----) indicate optional substudies to the Extension Phase.
AI = autoinjector, IV = intravenous, PET = positron emission tomography, R = Randomization, SC =subcutaneous.
a: An additional 15 to 90-day window is permitted if prior approval is obtained from the sponsor.
b: All subjects will have follow-up 3 months after their last administration of study drug at either the end of the Core Study (21 months) or at the end of the Extension Phase (69 months) or after Early Discontinuation from either the Core Study or the Extension Phase.
c: Subjects located in the US and Japan, who are eligible for entry to the Extension Phase will also be eligible to participate in the subcutaneous vial substudy, if it aligns with the recruitment window for this substudy. Subjects that have not yet started the Extension Phase can begin open-label treatment directly on the subcutaneous vial substudy upon completion of the Core Study and must agree to participate in or continue in the amyloid PET substudy. Subjects can also enroll into the subcutaneous vial substudy after 6 months of intravenous treatment in the Extension Phase but these subjects are not required to take part in the amyloid PET substudy but those who are participating in the amyloid PET substudy may continue in the amyloid PET substudy per the regular schedule of assessments.
d: At select sites in the US and Japan (based on feasibility), de novo subjects (ie, subjects who did not participate in the Core study) will be enrolled in the subcutaneous vial substudy for a minimum of 6 months before having the option to transition to the subcutaneous AI substudy or being provided the option to be treated with intravenous BAN2401. De novo subjects must agree to participate in the amyloid PET substudy.
e: Subjects choosing to enroll into the optional subcutaneous autoinjector (AI) substudy must have completed at least 6 months of BAN2401 treatment either intravenously or subcutaneously. This minimum 6 months of BAN2401 treatment can have occurred during the Core Study (with confirmed treatment allocation following Core Study database lock) or have occurred during the Extension Phase.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 Figure 4 を引用）

<u>任意のサブスタディ</u>

301 試験 Core では，3 つの経時的サブスタディ（任意）を設けた。イメージングサブスタディ（アミロイド PET 及び/又はタウ PET）に参加している被験者に対して，ベースライン時及びベースライン後の評価時に同一の PET トレーサーが使用された。任意のサブスタディは以下のとおりである。

- アミロイド PET サブスタディ：本サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に，投与後 3，6，12 及び 18 ヵ月における脳内 Aβ 蓄積量を経時的に評価し，レカネマブの target engagement を明らかにするとともに，脳内 Aβ クリアランスを評価した
- CSF バイオマーカーサブスタディ：投与後 12 及び 18 ヵ月において CSF 検査を経時的に実施し，AD の病態生理を反映するバイオマーカー（例：Aβ[1-42]，Aβ[1-40]，ニューログラニン，ニューロフィラメント軽鎖，t-tau 及び p-tau［p-tau181 を含むがこれに限定しない］）に対するレカネマブの効果を評価した。なお，抗凝固療法を受けている被験者の本サブスタディへの参加は不可とした
- タウ PET サブスタディ：投与後 13 及び 18 ヵ月に経時的にタウ PET 検査を実施した。本サ

ブスタディは，1）参加可能な実施医療機関で登録され，2）ベースライン時にアミロイド PET 検査が陽性であった，並びに 3）アミロイド PET サブスタディへの参加に同意した被験者のみを対象とした

対象集団

301 試験及び 201 試験の主な選択/除外基準を表 2.7.4-2 に示した。301 試験 Core 及び 301 試験 OLE の選択/除外基準の全一覧を，それぞれ添付資料 5.3.5.1.4 の 9.3 項及び添付資料 5.3.5.1.5 の 2 項に示した。

表 2.7.4-2　301 試験と 201 試験の主な選択/除外基準の比較

	301 試験 Core Study 及び OLE 期（OLE 期は実施中）	201 試験 Core Study 及び OLE 期（OLE 期は実施中）
選択基準		
年齢	• 性別は不問，年齢 50～90 歳	• 性別は不問，年齢 50～90 歳
AD 診断基準	• MCI due to AD の可能性が中等度，軽度 AD-D • スクリーニング期及びベースライン期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下 • CDR スコアが 0.5～1.0	• MCI due to AD，軽度 AD-D • スクリーニング期及びベースライン期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下 [a] • CDR スコアが 0.5～1.0
エピソード記憶障害	• WMS-IV LMII[b] の点数が年齢調整済み平均値を少なくとも 1 標準偏差下回る	• WMS-IV LMII[b] の点数が年齢調整済み平均値を少なくとも 1 標準偏差下回る
アミロイド陽性所見	• PET 検査による脳内への PET 薬剤の取り込みの評価又は CSF 中 t-tau/Aβ(1-42)比の評価	• PET 検査による脳内への PET 薬剤の取り込みの評価又は CSF 中 Aβ(1-42)の評価
AD 症状改善薬	• ベースライン前 12 週間以上にわたって一定の用量を服用する必要がある。AD 薬物治療経験のない患者も登録可。日本では，メマンチンを服用中の患者は登録不可	• ベースライン前 12 週間以上にわたって一定の用量を服用する必要がある。AD 薬物治療経験のない患者も登録可。日本では，メマンチンを服用中の患者は登録不可
OLE 期特有の基準	• Core Study を完了した被験者	• Core Study を完了あるいは ARIA-E 又は ARIA-H により Core Study を中止した被験者 • Core Study 実施中に禁止又は制限されていたが，継続期では禁止されていない禁止薬剤の使用により Core Study を中止した被験者 • *APOE4* キャリアでレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与されており，Core Study を中止した被験者 • 治験薬との関連性がなく，かつ重症でも生命を脅かすものでもないと判断されたあらゆる有害事象を含む，禁止薬剤との関連性のない中止理由により Core Study を中止した被験者
除外基準		
神経系の基準	• 原疾患の AD 以外の要因が認知機能障害に影響を及ぼし得る状態にある者 • スクリーニング前 12 ヵ月以内に一過性脳虚血発作，脳卒中又は痙攣発作の既往を有する者 • 治験実施に支障をきたすおそれがある精神疾患又は精神症状がある者 • スクリーニング期の GDS スコアが 8 以上の者 • スクリーニング期の脳 MRI 検査で，AD 以外の認知症を示唆する臨床的に問題となる病巣が認められる者 • スクリーニング期の MRI 検査において，臨床的に問題となる	• 原疾患の AD 以外の要因が認知機能障害に影響を及ぼし得る状態にある者 • スクリーニング前 12 ヵ月以内に一過性脳虚血発作，脳卒中又は痙攣発作の既往を有する者 • 治験実施に支障をきたすおそれがある精神疾患又は精神症状がある者 • スクリーニング期の GDS スコアが 8 以上の者 • スクリーニング期の脳 MRI 検査で，AD 以外の認知症を示唆する臨床的に問題となる病巣が認められる者 • スクリーニング期の MRI 検査において，臨床的に問題となる

表 2.7.4-2　301 試験と 201 試験の主な選択/除外基準の比較

	301 試験 Core Study 及び OLE 期（OLE 期は実施中）	201 試験 Core Study 及び OLE 期（OLE 期は実施中）
	所見が認められる者。以下に該当所見を示すが，これらに限定されるものではない：脳微小出血（最大径 10 mm 以下）5 ヵ所以上，最大径 10 mm 超の脳出血 1 ヵ所，脳表ヘモジデリン沈着症，血管原性浮腫，脳挫傷，脳軟化，動脈瘤，血管奇形，感染病巣，多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中，重度の小血管疾患又は白質疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍（ただし，髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で，最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はない）	所見が認められる者。以下に該当所見を示すが，これらに限定されるものではない：脳微小出血（最大径 10 mm 以下）5 ヵ所以上，最大径 10 mm 超の脳出血 1 ヵ所，脳表ヘモジデリン沈着症，血管原性浮腫，脳挫傷，脳軟化，動脈瘤，血管奇形，感染病巣，多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中，重度の小血管疾患又は白質疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍（ただし，髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で，最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はない）
OLE 期特有の基準	• OLE 期特有の選択基準に合致しなかった被験者	• OLE 期特有の選択基準に合致しなかった被験者

Aβ(1-42) = amyloid beta monomer from amino acid 1 to 42, AD = Alzheimer's disease, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, CDR = Clinical Dementia Rating, CSF = cerebrospinal fluid, GDS = geriatric depression scale, MCI = mild cognitive impairment, MMSE = Mini-Mental State Examination, MRI = magnetic resonance imaging, MRI = magnetic resonance imaging, OLE = open-label extension, PET = positron emission tomography, WMS-IV LM II = Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II.

a: except for United Kingdom, Spain, Germany, Sweden, France, and the Netherlands, where the score had to be equal to or greater than 22 and equal to or less than 28 at Screening and Baseline.

b: ≤15 for age 50 to 64 years, ≤12 for age 65 to 69 years; ≤11 for age 70 to 74 years; ≤9 for age 75 to 79 years; and ≤7 for age 80 to 90 years.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 の 9.3 項，添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.1 の 9.3 項を引用）

ARIA に対する投与管理方法

301 試験の ARIA-E：

表 2.7.4-3 に 301 試験（Core Study 及び OLE 期）の ARIA-E に対する投与管理方法の概要を示した。

表 2.7.4-3　ARIA-E に対する投与管理方法 – 301 試験（Core Study 及び OLE 期）

症状，画像所見	治験薬の処置	安全性 MRI フォローアップ検査	投与再開
無症候性かつ画像判定上軽度	不要	MRI で徴候が最初に認められた来院日から約 30 日後，約 60 日後及び約 90 日後に安全性 MRI を ARIA-E が消失したとしても実施し，その後は実施スケジュールに従った	該当せず
症候性若しくは画像判定上中等度，重度	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において> 1 回目及び 2 回目は治験薬の投与を一時中断 [a] 3 回目の発生時は治験薬投与中止	ARIA-E が最初に認められた来院日から約 30 日後に安全性 MRI 検査を実施し，約 90 日後にもう 1 度 MRI 検査を ARIA-E が消失したとしても実施した。その後は，画像上及び臨床上 ARIA-E の消失が確認されるまでの間，約 30 日ごとに安全性評価のための MRI 検査を実施	＜ Core Study と OLE 期を含めた全期間において> 画像上及び臨床上 ARIA-E 消失確認後，2 回まで投与再開可能
症候性若しくは画像判定上重度（SAE と関連している場合）	投与中止 SAE として報告	ARIA-E が最初に認められた来院日から約 30 日後に安全性 MRI 検査を実施し，約 90 日後にもう 1 度 MRI 検査を実施した。その後は，画像上及び臨床上 ARIA-E の消失が確認されるまでの間，約 30 日ごとに安全性評価のための MRI 検査を実施	再開不可

ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, MRI = magnetic resonance imaging, OLE = open-label extension, SAE = serious adverse event.
a:　治験薬の投与中断中も実施スケジュールに沿って規定の評価を実施した。

（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 Table 6 を引用）

301 試験の ARIA-H：

表 2.7.4-4 に 301 試験（Core Study 及び OLE 期）の ARIA-H に対する投与管理方法の概要を示した。

表 2.7.4-4　ARIA-H に対する投与管理方法 – 301 試験（Core Study 及び OLE 期）

症状，画像所見	治験薬の処置	安全性 MRI フォローアップ検査	投与再開
無症候性脳微小出血	不要	不要	該当せず
無症候性脳表ヘモジデリン沈着症	不要	不要	該当せず
症候性脳微小出血	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 1 回目及び 2 回目は治験薬の投与を一時中断[a] 3 回目の発生時は治験薬投与中止	発生時から約 30 日後に，その後画像上の安定及び臨床症状の消失まで約 30 日ごとに，安全性 MRI 検査（規定外 Visit 又は定期 Visit）を実施。	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 画像上の安定及び臨床症状の消失後，2 回まで投与再開可能
症候性脳表ヘモジデリン沈着症	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 1 回目及び 2 回目は治験薬の投与を一時中断[a] 3 回目の発生時は治験薬投与中止	発生時から約 30 日後に，その後画像上の安定及び臨床症状の消失まで約 30 日ごとに，安全性 MRI 検査（規定外 Visit 又は定期 Visit）を実施。	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 画像上の安定及び臨床症状の消失後，2 回まで投与再開可能
脳出血（最大直径 10 mm 超）	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 1 回目及び 2 回目は治験薬の投与を一時中断[a] 3 回目の発生時は治験薬投与中止	発生時から約 30 日後に，その後画像上の安定及び臨床症状の消失まで約 30 日ごとに，安全性 MRI 検査（規定外 Visit 又は定期 Visit）を実施。	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 画像上の安定及び臨床症状の消失）後，2 回まで投与再開可能
10 ヵ所超の脳微小出血	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 1 回目は治験薬の投与を一時中断[a] 投与再開後新規の脳微小出血が確認された場合，治験薬投与中止	発生時から約 30 日後に，その後画像上の安定及び臨床症状の消失まで約 30 日ごとに，安全性 MRI 検査（規定外 Visit 又は定期 Visit）を実施。	＜Core Study と OLE 期を含めた全期間において＞ 1 回のみ投与再開可能

ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, MRI = magnetic resonance imaging, OLE = open-label extension.
a:　治験薬の投与中断中も実施スケジュールに沿って規定の評価を実施した。
（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 Table 5 を引用）

2.7.4.1.2.1.2　201 試験

治験デザイン

201 試験は，レカネマブの臨床的有効性を検討し，臨床評価指標に対する用量反応性を探索することを目的に，プラセボ群又は 5 つの実薬群の間で反応適応的無作為化（RAR）するベイズ流デザインを導入した国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験である。201 試験 Core は 18 ヵ月間の治療期及び 3 ヵ月間のフォローアップ期から構成され，12 ヵ月時点の中間解析にかかわらず，全例が 18 ヵ月間の投与を完了することとした。本治験は，全例が 18 ヵ月間の投与を完了するまで二重盲検下で実施された。

被験者は，プラセボ群又は 5 つのレカネマブ群（2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群，5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群）のいずれかに無作為に割り付けられた。対象集団は，NIA-AA の診断基準により MCI due to AD 又は軽度 AD-D（早期 AD）と診断された患者とした。全ての被験者は，アミロイド PET 又は CSF 中 Aβ(1-42)検査の評価により脳アミロイド蓄積の確認を必須とした。201 試験 Core の解析終了後，9～59 ヵ月間（平均 24 ヵ月間）の無投与期間（Gap 期間）を経て OLE 期が開始され，OLE 期では全例がレカネマブ 10 mg/kg を隔週で投与された。現在，OLE 期は実施中であり，被験者が居住する国でレカネマブが発売されるまで，又はレカネマブ投与によるリスク・ベネフィット比が好ましくないと判断されるまでのいずれか早いほうまで，最大 60 ヵ月（5 年）継続する。

治験期間中，評価スケジュールに従って，全ての有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の各検査結果，並びに身体所見に基づいて安全性を評価した。また，その他の安全性評価として，脳 MRI，ADA 測定及び C-SSRS が含まれた。

201 試験 Core では，856 例が 6 つの投与群に無作為に割り付けられた：プラセボ群 247 例，レカネマブ 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。無作為化された 856 例のうち，854 例が治験薬を投与され，未投与の 2 例はプラセボ群の被験者であった。OLE 期では，180 例が治験薬を投与され，このうち 45 例は Core Study でプラセボを投与された被験者（レカネマブ新規投与例）であった。治験実施計画の詳細を添付資料 5.3.5.1.1 の 9.1 項（201 試験 Core）及び添付資料 5.3.5.1.3 の 2 項（201 試験 OLE）に示した。本治験の治験デザインを図 2.7.4-2 に示した。

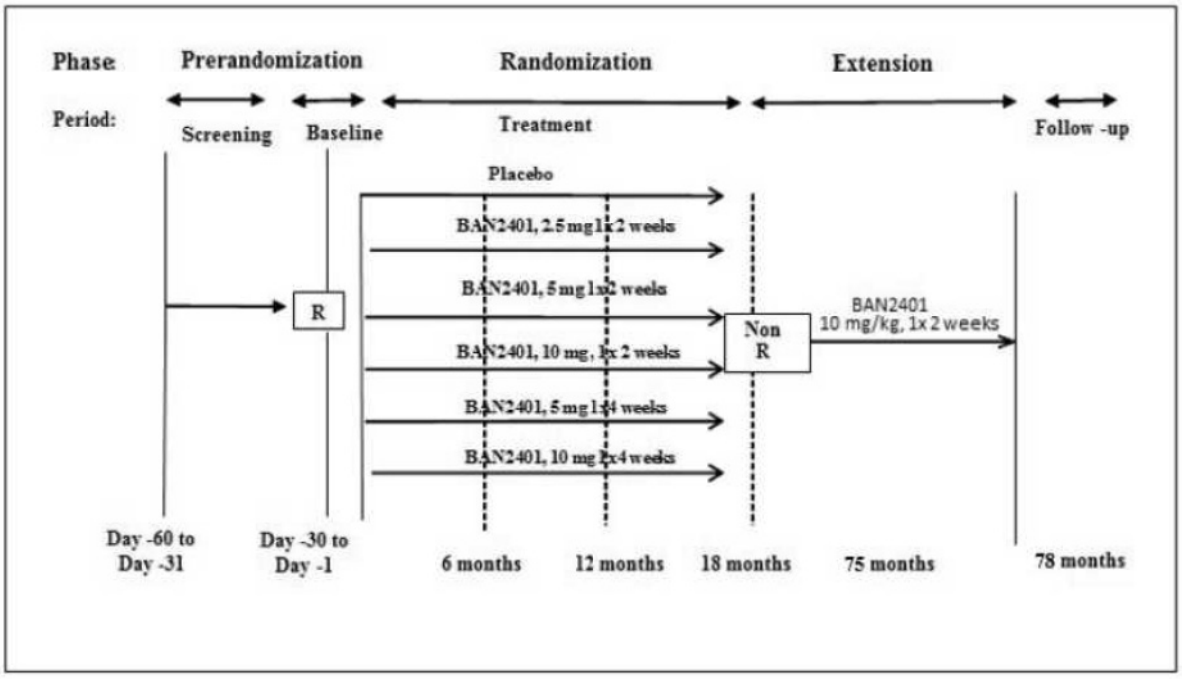


図 2.7.4-2 治験デザイン（201 試験）

The OLE Phase was implemented after analysis of the Core, with an intervening Gap Period off-treatment ranging from 9 to 59 months (mean 24 months).
R = randomized.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figurc 1 を引用）

対象集団

301 試験及び 201 試験の主な選択/除外基準を表 2.7.4-2 に示した。

201 試験 Core 及び 201 試験 OLE の選択/除外基準の全一覧を，それぞれ添付資料 5.3.5.1.1 の 9.3 項及び添付資料 5.3.5.1.3 の 2 項に示した。

ARIA に対する投与管理方法

201 試験 Core の ARIA-E 及び ARIA-H：

201 試験 Core では，画像上の重症度を問わず ARIA-E が認められた被験者，又は ARIA-H（脳出血，脳表ヘモジデリン沈着症又は症候性の脳微小出血）が認められた被験者は治験薬投与を中止した。

201 試験 OLE の ARIA-E：

201 試験 OLE では，MRI 画像上で軽度又は中等度であり，無症候性の ARIA-E が確認された被験者については，次の手順に従った。

- ARIA-E が画像上で重症化せず，無症候性のままであれば治験薬の投与を継続する
- MRI で徴候が最初に認められた Visit から約 30 日後及び約 90 日後に，規定又は規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う

症候性又は画像上で重度の ARIA-E が確認された被験者については，次の手順に従った。

- ARIA-E が画像上で消失する（症状がある場合は，症状の回復も含む）まで休薬し，事象の消失まで被験者をフォローアップする
- 症候性又は画像上で重度の ARIA-E が最初に認められた Visit から約 30 日後及び約 90 日後に，規定又は規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う。その後，画像上及び臨床上で ARIA-E の消失が確認されるまでの間，約 30 日ごとに規定又は規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う

症候性の ARIA-E を確認後の治験薬投与の再開は 2 回まで可とし，3 回目以降の症候性の ARIA-E が発現した場合，被験者は治験を中止することとした。

日本の被験者では，MRI 画像上で中等度かつ無症候性の ARIA-E が確認された被験者についての運用を変更し，休薬することとした。当該変更の詳細は，添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.1 12 項 Appendix 4 に示した。

201 試験 OLE の ARIA-H：

無症候性の脳微小出血（10 ヵ所以下）が認められた被験者については，治験薬の処置又はフォローアップの実施を不要とした。

無症候性で多発性（10 ヵ所超）の脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症又は単発性の脳出血（最大直径が 10 mm より大きいもの）が認められた被験者については，次の手順に従った。

- 治験薬の処置は不要
- MRI で徴候（無症候性の ARIA-II）が最初に認められた Visit から約 30 日後に，規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う。その後，画像上で無症候性の ARIA-H の安定が確認されるまで約 30 日ごとに規定又は規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う

症候性の ARIA-H（症候性の脳微小出血，症候性の脳表ヘモジデリン沈着症又は症候性の脳出血）が MRI で認められた被験者については，次の手順に従った。

- ARIA-H が画像上で安定し無症候性となるまで，休薬する
- MRI で徴候（ARIA-H）が最初に認められた Visit から約 30 日後に，規定又は規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う。その後，ARIA-H が画像上で安定し，かつ無症候性となるまで，約 30 日ごとに規定又は規定外 Visit の安全性評価（MRI を実施）を行う

症候性の ARIA-H を確認後の治験薬投与の再開は 2 回まで可とし，3 回目以降の症候性の ARIA-H が発現した場合，被験者は治験を中止することとした。

2.7.4.1.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.1.2.2.1 101 試験

101 試験は，軽度から中等度の AD-D 患者を対象に，レカネマブの静脈内投与時の安全性，忍容性，免疫原性，薬力学効果及び薬物動態の検討を目的とした，無作為化二重盲検プラセボ対照，用量漸増単回投与（SAD）及び用量漸増反復投与（MAD）試験である。本治験は，SAD 及び MAD の 2 パートで構成された。いずれのパートも，被験者はスクリーニング期に非造影脳

MRI 検査を受けた後，無作為化された。

治験期間中，評価スケジュールに従って，全ての有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の各検査結果，並びに身体所見に基づいて安全性を評価した。また，その他の安全性評価として，脳 MRI，ADA 測定及び C-SSRS が含まれた。

SAD パートでは，48 例がレカネマブ又はプラセボに 3:1 の割合で無作為化され，60～75 分間かけて単回投与された。投与群は，連続的な 6 つの SAD コホート（0.1，0.3，1，3，10 及び 15 mg/kg）で構成された。12 例がプラセボを投与された。

MAD パートは，各コホート 8 例（6 例：実薬，2 例：プラセボ）の 4 つのコホートで構成され，連続的に用量漸増（0.3，1 及び 3 mg/kg：4 週間に 1 回投与で合計 4 回，10 mg/kg：2 週間に 1 回投与で合計 7 回）し，24 例がレカネマブを反復投与された。

治験実施計画の詳細を添付資料 5.3.4.2.1 の 9.1 項に示した。

2.7.4.1.2.2.2 104 試験

104 試験は，MCI due to AD 及び軽度 AD-D の日本人患者を対象に，レカネマブの反復静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，免疫原性及び薬力学的効果の検討を目的とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較試験である。

合計 24 例（8 例/コホート）にレカネマブの 3 用量（2.5，5 及び 10 mg/kg）が投与された。治験期間中，評価スケジュールに従って，全ての有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の各検査結果，並びに身体所見に基づいて安全性を評価した。また，その他の安全性評価として，脳MRI，ADA測定及びC-SSRSが含まれた。

治験実施計画の詳細を添付資料 5.3.4.2.3 の 9.1 項に示した。治験デザインの概要を添付資料 5.3.4.2.3 の Figure 1 に示した。

2.7.4.1.2.2.3 004 試験

004 試験は，健康成人を対象に，レカネマブの単回皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティの検討を目的とした，無作為化，オープンラベル，並行群間試験である。

合計 59 例の健康な被験者に治験薬が投与された（レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群 30 例，レカネマブ 700 mg 皮下投与群 29 例）。皮下投与群には，5 例の日本人被験者が含まれた。治験期間中，評価スケジュールに従って，全ての有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の各検査結果，並びに身体所見に基づいて安全性を評価した。また，ADA も評価した。

治験デザインの詳細を添付資料 5.3.1.1.1 の 9.1 項に示した。

2.7.4.1.3 安全性データの分類方法

MedDRA を用いて有害事象の医師記載名を読み替えた。各有害事象の MedDRA 基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）は，個々の試験のデータセットに含まれている。

各試験の総括報告書（CSR）では，治験終了時又はデータカットオフ時の最新の MedDRA Version（又は 1 つ前の Version）が用いられている。本項における 201 試験 Core のデータは，全

ての用語を Version 24.0 に再コーディングした（201 試験 Core の CSR では Version 20.1 が用いられている）。この再コーディングにより，本申請資料の一部の有害事象の用語が 201 試験 Core の CSR と異なっている。201 試験 Core の MedDRA コーディング更新内容は，添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.3.8.1 に示した。なお，301 試験 Core 及び OLE では Version 25.0 が用いられている。

2.7.4.1.4 安全性の評価項目

実施中の 301 試験の中国の被験者を除き，本項で記載する安全性の評価項目に関連する全てのデータを要約した。

2.7.4.1.4.1 有害事象

有害事象は，同意取得時から最終 Visit まで収集した。重篤な有害事象は，治験薬の最終投与後 90 日まで又は最終 Visit までのいずれか遅いほうまで（301 試験，201 試験及び 101 試験），又は最終 Visit（104 試験：最終投与後 56 日，004 試験：最終投与後 50 日）まで収集した。

2.7.4.1.4.2 治験薬投与後に発現した有害事象

TEAE とは，治験薬投与開始後から最終 Visit までに新たに発現した有害事象，又は治験薬投与前から発現しており治験薬投与中に重症度が悪化した有害事象とした。試験ごとの TEAE の定義を以下に示す：

- 301 試験（Core Study 及び OLE 期）及び 201 試験 OLE：治験薬投与中又は治験薬最終投与後 30 日以内に発現した有害事象
- 201 試験 Core：治験薬投与中又は治験薬最終投与後 90 日以内に発現した有害事象（CSR の定義）。治験薬投与中又は治験薬最終投与後 30 日以内に発現した有害事象（Integrated Summary of Safety の定義）
- 101 試験：治験薬投与開始後又は治験薬最終投与後 90 日以内に発現した有害事象
- 104 試験：治験薬投与開始後から最終 Visit（治験薬最終投与後 56 日）までに発現した有害事象
- 004 試験：治験薬投与後 30 日までに発現した有害事象

2.7.4.1.4.3 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

(1)死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの

・先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には，それらも重篤とみなした。

(2)その他の重要な有害事象
その他の重要な有害事象は，以下のとおり定義し評価した。
・投与中止に至った有害事象
・休薬又は注入途中に中断に至った有害事象
・臨床検査値異常の有害事象
・自殺行動及び自殺念慮

また，レカネマブの予定する効能・効果を考慮して，以下を注目すべき有害事象と定義し評価した。表 2.7.4-5 に注目すべき有害事象に含まれる基本語を示した。
・注入に伴う反応，治験薬に起因すると考えられる皮疹及びその他の過敏症反応
・症候性 ARIA-E 及び無症候性 ARIA-E（MRI 重症度分類は表 2.7.4-6 に示した）
・ARIA-H：ARIA-H の脳微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症は，表 2.7.4-7 に従って MRI 画像上の重症度を評価された。ARIA-H の脳出血は，症例報告書（CRF）の有害事象フォームを用いて治験担当医師により重症度を評価された。臨床的重症度（軽度，中等度又は高度）は，治験担当医師により評価された

その他の重要な有害事象は，重篤な有害事象報告書を用いて情報を収集したが，本項(1)に規定した定義に該当する場合のみ重篤な有害事象として取り扱った。

表 2.7.4-5　注目すべき有害事象の一覧（MedDRA Version 25.0）

Category Subcategory	Preferred Term（日本語）
ARIA-E[a]	Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion（アミロイド関連画像異常−浮腫/滲出液貯留）
ARIA-H[a]	
Macrohemorrhage（脳出血）	Cerebral haemorrhage（脳出血） Haemorrhage intracranial（頭蓋内出血） Thalamus haemorrhage（視床出血）
Superficial siderosis（脳表ヘモジデリン沈着症）	Superficial siderosis of central nervous system（脳表ヘモジデリン沈着症）
Cerebral microhemorrhage（脳微小出血）	Amyloid related imaging abnormality-microhemorrhage and hemosiderin deposit（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） Cerebellar microhaemorrhage（小脳微小出血）
Infusion-related reactions（注入に伴う反応）	Infusion related reaction（注入に伴う反応） Infusion site reaction（注入部位反応）
Skin rash（皮疹）	Rash[b]（発疹）
Other hypersensitivity reactions（その他の過敏症反応）	Hypersensitivity[b]（過敏症） Immediate post-injection reaction[b]（注射直後反応） Infusion related hypersensitivity reaction[b]（輸注関連過敏反応） Infusion site hypersensitivity[b]（注入部位過敏反応）
Suicidal behavior（自殺行動）	Completed suicide（自殺既遂） Depression suicidal（希死念慮を有するうつ病） Intentional overdose（企図的過量投与） Intentional self-injury（故意の自傷行為） Poisoning deliberate（故意の中毒） Suicidal behaviour（自殺行為） Suicide attempt（自殺企図） Suicide threat（自殺恐怖） Assisted suicide（介助自殺） Suspected suicide（自殺の疑い） Suspected suicide attempt（自殺企図の疑い）
Suicidal ideation（自殺念慮）	Self-injurious ideation（自傷念慮） Suicidal ideation（自殺念慮）

ARIA = amyloid-related imaging abnormality, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, CRF = case report foam, OLE = open-label extension.

a:　Not considered as an ARIA event in 301 if the investigator reports “Other MRI abnormalities” instead of “ARIA-E” or “ARIA-H” for the case in category II study specific events CRF. The case is considered as an ARIA event in 201 as no such information (ARIA MRI abnormality vs Other MRI abnormalities) is collected in CRFs.

b:　Relationship to study drug should be possibly related/probably related in 201 Core and yes to the question “Is there a reasonable possibility that the study drug caused the adverse event” in 201 OLE and 301 Core/OLE to be considered as AE of special interest.

MedDRA Version 25.0.

（添付資料 5.3.5.1.4 の 9.7.1.8 項，Appendix 16.1.9 を引用）

表 2.7.4-6　ARIA-E の MRI 重症度分類

Radiographic Severity		
Mild（軽度）	Moderate（中等度）	Severe（重度）
FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in one location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5 – 10 cm in single greatest dimensions, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement.　One or more separate/independent sites of involvement may be noted.

ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, FLAIR = Fluid Attenuating Inversion Recovery, MRI = magnetic resonance imaging.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9，添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.1 Appendix 4 を引用）

表 2.7.4-7　ARIA-H の MRI 重症度分類

Radiographic Severity			
	Mild（軽度）	Moderate（中等度）	Severe（重度）
Cerebral microhemorrhage（脳微小出血）	≤4 new incident microhemmorhages	5 – 9 new incident microhemmorhages	≥10 new incident microhemmorhages
Superficial siderosis（脳表ヘモジデリン沈着症）	1 focal area of superficial siderosis	2 focal areas of superficial siderosis	>2 areas of superficial siderosis

AE = adverse event, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, CRF = case report foam, FLAIR = Fluid Attenuating Inversion Recovery, MRI = magnetic resonance imaging.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9 を引用）

2.7.4.1.4.4 臨床検査値

各試験で測定した臨床検査項目は，表 2.7.4-8 に示した。スクリーニング，ベースライン，治療期中の規定 Visit，投与終了 Visit，フォローアップ/治験終了 Visit，並びに規定外 Visit（該当する場合）に臨床検査を実施した。

表 2.7.4-8 臨床検査項目 – 第 1 相，第 2 相及び第 3 相試験

分類	項目
血液学的検査	ヘマトクリット値，ヘモグロビン，血小板数，赤血球数，白血球数，白血球分画（好塩基球，好酸球，リンパ球，単球，好中球）
血液生化学検査	
電解質検査	重炭酸イオン，Cl，K，Na
肝機能検査	ALT，ALP，AST，直接ビリルビン，総ビリルビン
腎機能検査	血中尿素/BUN，クレアチニン
その他の検査	アルブミン，Ca，コレステロール，グロブリン，血糖値，LDH，総タンパク，トリグリセリド，尿酸
尿検査	色調，外観，細菌，円柱，結晶，上皮細胞，糖，ケトン体，潜血，pH，タンパク，赤血球，比重，白血球，ビリルビン，ウロビリノーゲン，酵母，粘液糸，亜硝酸塩，白血球エステラーゼ
その他の検査	遊離 T3，遊離 T4，TSH，ビタミン B12，HbA1c，凝固検査（PT，INR，APTT）

APTT = activated partial thromboplastin time, GGT = γ-glutamyl transpeptidase; HbA1c = hemoglobin A1c, INR = international normalized ratio, PT = prothrombin time, RBC = red blood cell, T3 = triiodothyronine, T4 = thyroxine, TSH = thyroid stimulating hormone, WBC(s) = white blood cell(s).
Study 101 also collected: CRP, fibrinogen, Hepatitis B, HCVAb, HIV serology, phosphorus.
Study 104 also collected: GGT, folate, serologic test for syphilis, hemoglobin A1c, HIV, PT-INR, phosphorus.
Study 301 also collected: Methylmalonic acid, where available.
Study 004 also collected: GGT.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1，添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.1，添付資料 5.3.4.2.1 の Appendix 16.1.1，添付資料 5.3.4.2.3 の Appendix 16.1.1，添付資料 5.3.1.1.1 の Appendix 16.1.1 を引用）

2.7.4.1.4.5 バイタルサイン，身体所見及びその他の安全性所見

収縮期及び拡張期の血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重を含むバイタルサインを評価した。大部分の試験では，スクリーニング，ベースライン，治療期中の規定 Visit，投与終了 Visit，フォローアップ/治験終了 Visit，並びに規定外 Visit（該当する場合）にバイタルサイン及び体重を評価した。

2.7.4.1.4.6 心電図

全ての試験で，スクリーニング，ベースライン，治療期中の規定 Visit，投与終了 Visit，フォローアップ/治験終了 Visit，並びに規定外 Visit（該当する場合）に，12 誘導心電図検査を実施した。心電図検査の結果は，201 試験，101 試験及び 104 試験では実施医療機関で，301 試験では中央判定機関で評価を実施した。

301 試験 Core では Visit が 2 日間に及んだ場合，心電図検査を 1 日目又は 2 日目のいずれかの日に実施することを可としたが，治験薬投与前に当該検査を実施することを規定した。3 回以上連続して治験薬を投与できず，かつ投与中断期間中に実施医療機関又は在宅にて安全性評価を実施していない被験者については，治験薬の投与再開前に追加の心電図検査を実施することを規定した。Fridericia 式による補正 QT（QTcF）が基準値から逸脱している場合には，心電図検査を追加で 2 回実施し，計 3 回の心電図検査結果による評価を可とした。心電図検査の異常が，添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 に示した有害事象の定義に該当する場合がある。これらの場

合には，心電図検査の異常に該当する有害事象を CRF の有害事象ページに記録した。重篤な有害事象の基準に合致する心電図異常（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 9.5.1.5.2 項）については，実施医療機関は重篤な有害事象報告書様式（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.1 9.5.4.1 項）を用いて，心電図検査の報告書を含む重篤な有害事象報告書を治験依頼者に FAX 又は e メールで報告することとした。

2.7.4.1.4.7 免疫原性

全ての試験で，投与前及び投与中の実施スケジュールで規定された時期に，ADA 及び抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）の評価のための採血を実施した。詳細は添付資料 5.3.5.3.9 の 5 項に示した。

2.7.4.1.4.8 自殺傾向

自殺傾向の評価は C-SSRS を用いて実施した。C-SSRS は自殺念慮及び自殺行動を含む個人の自殺傾向の程度を評価する指標であり，中枢神経系へ作用する薬剤の臨床試験で標準的に用いられている。C-SSRS 評価は，少なくともスクリーニング，ベースライン，投与終了 Visit 又は治験終了 Visit を含む規定の Visit で実施した。

2.7.4.1.5 解析方法

2.7.4.1.5.1 発現率の推定及び比較に用いた治験データ

本項（2.7.4）では個々の治験データを以下の 2 種類に区分して提示した。

- 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験
  - 301 試験 Core 及び OLE
  - 201 試験 Core 及び OLE
- AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験
  - 101 試験，104 試験，004 試験

本項での考察は，301 試験を中心に行い，必要に応じて 201 試験との比較（類似点又は相違点）を行った。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）でレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を 1 回以上受けた被験者の累積とした。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。

2.7.4.1.5.1.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験

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。

2.7.4.1.5.1.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験データの解析方法は，添付資料 5.3.4.2.1 の Appendix 16.1.9（101 試験），添付資料 5.3.4.2.3 の Appendix 16.1.9（104 試験）及び添付資料 5.3.1.1.1 の Appendix 16.1.9（004 試験）に示した。

2.7.4.1.5.2 暴露状況

301 試験及び 201 試験の暴露期間は，治験薬の初回投与日から最終投与日までの期間に 1 投与サイクル（すなわち，隔週群は 2 週間，月 1 回群は 4 週間）を加えた期間と定義した。

第 1 相試験（101 試験，104 試験及び 004 試験）の治験薬の暴露状況は，投与回数を要約した。

2.7.4.1.5.3 安全性の解析

2.7.4.1.5.3.1 有害事象

2.7.4.1.5.3.1.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験

2.7.4.1.5.3.1.1.1 301 試験

301 試験 Core（プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群）及び 301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）で認められた TEAE は，以下の要約を示した。詳細は添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9（301 試験 Core）及び添付資料 5.3.5.1.5 の Appendix 16.1.9（301 試験 OLE）に示した。

- TEAE 及び治験薬と因果関係のある TEAE（以下，副作用）の概要
- SOC 及び PT 別の TEAE 及び副作用
- 暴露期間で調整した SOC 及び PT 別の TEAE の発現頻度
- 発現時期別の TEAE
- SOC，PT 及び最も高い重症度別の TEAE 及び副作用
- SOC，PT 及び因果関係別の TEAE
- SOC 及び PT 別の死亡に至った TEAE 及び副作用
- SOC 及び PT 別の重篤な TEAE 及び副作用
- 暴露期間で調整した SOC 及び PT 別の重篤な TEAE の発現頻度
- 発現時期別の重篤な TEAE
- SOC，PT 及び最も高い重症度別の重篤な TEAE
- SOC，PT 及び因果関係別の重篤な TEAE
- SOC 及び PT 別の投与中止に至った TEAE 及び副作用
- SOC 及び PT 別の休薬に至った TEAE 及び副作用
- SOC 及び PT 別の注入途中に中断に至った TEAE 及び副作用
- 注目すべき TEAE（注入に伴う反応，ARIA-E，ARIA-H を含む）
- TEAE 及び重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 2%以上発現し，かつプラセボ群より発現率が高い TEAE

MedDRA で読み替えた同一の TEAE が被験者 1 例につき 2 件以上報告される場合があるが，その場合であっても当該 TEAE の発現例数を集計する際にはその被験者を 1 例として数えた。

暴露期間で調整した TEAE の発現頻度は，TEAE を発現した被験者数を，全体の治験薬の暴露期間（全被験者の暴露期間の合計）で除した値と定義した。

痙攣発作

・SMQ（狭域）の痙攣に該当する TEAE を全体，ARIA 発現状況（ARIA 発現期間中，ARIA 発現期間外，ARIA 発現なし）別に要約した

SMQ（狭域）の痙攣に該当する PT は，301 試験 Core の SAP で規定した（添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9）。

転倒

・転倒に関する TEAE を全体，ARIA 発現状況（ARIA 発現期間中，ARIA 発現期間外，ARIA 発現なし）別に要約した

離脱症状及び反跳現象

・301 試験 Core では，治験薬投与終了（中止又完了）後に発現した有害事象の発現率を，SOC 及び PT 別に要約した

(1)治験薬投与を中止したが追跡調査を継続した被験者

(2)治験薬投与を完了し，3 ヵ月間のフォローアップ期の評価を完了した被験者

OLE 期に移行し，フォローアップ期の評価を実施されなかった被験者は含まれていない。なお，当該事象の発現時期が暴露終了時点（最終投与日+1 投与サイクル）から最終 Visit までの期間である場合，当該事象は投与終了後の発現とみなした。

・フォローアップ期間で調整した投与終了後の有害事象の発現頻度を，SOC 及び PT 別に要約した

当該発現頻度は，SOC 又は PT 別の有害事象を発現した被験者数をフォローアップ期間全体（人年）で除して算出した。投与終了後のフォローアップ期間は，暴露終了時点（最終投与日+1 投与サイクル）から最終 Visit の日までの期間として算出した。

・301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）も同様に，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群に対する SOC 及び PT 別の要約を示した

(1)Core Study でレカネマブ 10 mg/kg を隔週投与され，投与中止した被験者

(2)レカネマブ 10 mg/kg の隔週投与を完了したが，OLE 期には移行せず，Core Study のフォローアップ期として 3 ヵ月間の追跡調査を実施された被験者

(3)OLE 期に移行し，レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けたが，OLE 期で投与中止した被験者

2.7.4.1.5.3.1.1.2 201 試験

201 試験 Core 及び OLE で認められた TEAE は，以下の要約を示した。詳細は 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）及び 201 試験 OLE の SAP（添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix 16.1.9）に示した。

- TEAE 及び副作用の概要
- SOC 及び PT 別の TEAE 及び副作用
- 暴露期間で調整した SOC 及び PT 別の TEAE の発現頻度
- 発現時期別の TEAE
- SOC，PT 及び最も高い重症度別の TEAE 及び副作用
- SOC，PT 及び因果関係別の TEAE
- SOC 及び PT 別の死亡に至った TEAE 及び副作用
- SOC 及び PT 別の重篤な TEAE 及び副作用
- SOC，PT 及び最も高い重症度別の重篤な TEAE 及び副作用
- SOC，PT 及び因果関係別の重篤な TEAE
- SOC 及び PT 別の投与中止に至った TEAE 及び副作用
- SOC 及び PT 別の休薬に至った TEAE 及び副作用
- SOC 及び PT 別の注入途中に中断に至った TEAE 及び副作用
- いずれかのレカネマブ群で 2%以上発現し，かつプラセボ群より発現率が 2%以上高い TEAE
- TEAE 及び重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常

MedDRA で読み替えた同一の TEAE が被験者 1 例につき 2 件以上報告される場合があるが，その場合であっても当該 TEAE の発現例数を集計する際にはその被験者を 1 例として数えた。

暴露期間で調整した TEAE の発現頻度は，TEAE を発現した被験者数を，全体の治験薬の暴露期間（全被験者の暴露期間の合計）で除した値と定義した。

<u>離脱症状及び反跳現象</u>

201 試験 Core 及び OLE では，治験薬投与終了（中止又は完了）後に発現した有害事象の発現率を SOC 及び PT 別に要約した。

(1)治験薬投与を中止したが追跡調査を継続した被験者

(2)治験薬投与を完了し，3 ヵ月間のフォローアップ期の評価を完了した被験者

当該事象の発現時期が暴露終了後（最終投与日+1 投与サイクル）である場合，当該事象は投与終了後の発現とみなした。投与終了後の期間（日）は，暴露終了時点（最終投与日+1 投与サイクル）から治験の最終 Visit の日までの期間と定義した。

2.7.4.1.5.3.1.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.1.5.3.1.2.1 101 試験

投与期間中に認められた TEAE，重篤な TEAE，死亡に至った TEAE，高度の TEAE，副作用及び投与中止に至った TEAE の発現例数を含む TEAE の概要を示した。

TEAE は投与群別に要約し，SAD 及び MAD パート別に提示した。TEAE の発現率は，TEAE の発現例数（割合）を SOC 及び PT ごとに集計した。MedDRA で読み替えた同一の TEAE が被験者 1 例につき 2 件以上報告される場合があるが，その場合であっても当該 TEAE の発現例数を集計する際にはその被験者を 1 例として数えた。また，重症度が最も高い重症度別（軽度，中等度又は高度）に TEAE の発現例数（割合）を要約した。

2.7.4.1.5.3.1.2.2 104 試験

投与期間中に認められた TEAE，重篤な TEAE，死亡に至った TEAE，高度の TEAE，副作用及び投与中止に至った TEAE の発現例数を含む TEAE の概要を示した。

TEAE のみを要約した。治験担当医師により治験薬投与との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された TEAE を副作用とした。

2.7.4.1.5.3.1.2.3 004 試験

投与期間中に認められた TEAE，重篤な TEAE，死亡に至った TEAE，高度の TEAE，副作用，注入に伴う反応，注射部位反応，投与中止に至った TEAE，投与中止に至った TEAE，注入又は注射途中に中断に至った TEAE の発現例数を含む TEAE の概要を示した。

2.7.4.1.5.3.2 申請適応症において注目すべき有害事象

申請適応症において注目すべき有害事象については，2.7.4.1.4.3 項の表 2.7.4-5 で示しており，以下のとおり要約した。

2.7.4.1.5.3.2.1 301 試験

<u>注入に伴う反応</u>

注入に伴う反応について，以下の要約を示した。

- 注入に伴う反応の発現例数（割合）
- 注入に伴う反応の初回発現後の予防的投薬の内訳
- 最も高い米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Grade 及び評価時点別の注入に伴う反応の発現例数（割合）
- 全体及び予防的投薬の有無ごとの全評価時点を通じて最も高い NCI-CTCAE Grade 別の注入に伴う反応の発現例数（割合）
- 全体及び予防的投薬の有無ごとの全評価時点を通じて最も高い重症度（軽度，中等度又は高度）別の注入に伴う反応の発現例数（割合）
- 注入に伴う反応の初回発現後に予防的投薬を 1 回以上受けた被験者及び予防的投薬を受けていない被験者で以降に認められた注入に伴う反応の回数

<u>ARIA-E 及び ARIA-H</u>

ARIA-E 及び ARIA-H について，以下の要約を示した。

- 治験薬投与後に発現した ARIA-E，ARIA-H，ARIA-E 及び ARIA-H（必ずしも併発していない），ARIA-E と ARIA-H の併発，ARIA-E 単独（ARIA-E のみ，ARIA-H なし）及び ARIA-H 単独（ARIA-H のみ，ARIA-E なし）の発現率。併発とは，2 つの ARIA の発現時期（有害事象の開始日及び終了日を含む）が重複している場合と定義した
- 抗血栓薬の併用有無別の ARIA-E 及び ARIA-H の発現率
- ARIA-E 及び ARIA-H の画像上の重症度及び症候性の有無
- ARIA-E の発現までの期間及び発現から ARIA-E の消失までの期間

ARIA-E の発現日は，症状の発現日又は画像上で認められた日のいずれか早いほうと定義した。ARIA-E の消失日は，症状の消失日又は画像上の消失日のいずれか遅いほうと定義した

- ARIA-H の発現までの期間及び ARIA-H のサブカテゴリ（脳微小出血［10 ヵ所以下，10 ヵ所超］，脳表ヘモジデリン沈着症，脳出血）の発現までの期間
- リスク期間調整後の ARIA-E 及び ARIA-H の発現頻度
  リスク期間調整後発現頻度は，事象を発現した被験者数を当該事象の全リスク期間で除した値と定義した。当該事象の全リスク期間は，全ての被験者のリスク期間の合計である。リスク期間は，ARIA-E 又は ARIA-H を発現した被験者では治験薬の初回投与から最初の ARIA-E 又は ARIA-H が発現するまでの期間であり，ARIA-E 又は ARIA-H を発現しなかった被験者では治験薬の初回投与からフォローアップ Visit 終了又は治験薬最終投与後 30 日のいずれか早いほうまでの期間である
- ARIA-E の Kaplan–Meier プロット
  ARIA-E が 1 回以上認められた被験者の事象発現までの期間は，治験薬の初回投与から最初の ARIA-E 発現までの期間であり，ARIA-E が認められなかった被験者の打ち切り日は最終フォローアップ Visit に基づき設定した。最終フォローアップ Visit は，治験薬の最終投与後 30 日を超える場合があるため，TEAE 又は non-TEAE にかかわらず全ての ARIA-E を対象とした
- 安全性 MRI 検査（検査日は有害事象の発現日～終了日）による ARIA-E の発現部位数及び発現部位を含む ARIA-E の一覧表を示した

全ての ARIA-E 及び ARIA-H の解析に対して，*APOE4* 保因状況（キャリア，ノンキャリア）及び *APOE4* 遺伝子型（ホモ接合型キャリア，ヘテロ接合型キャリア，ノンキャリア）別の部分集団解析を実施した。

2.7.4.1.5.3.2.2 201 試験

注入に伴う反応

注入に伴う反応について，以下の要約を示した。

- 注入に伴う反応の発現例数（割合）
- 注入に伴う反応の初回発現後の予防的投薬の内訳
- 全体及び予防的投薬の有無ごとの全評価時点を通じて最も高い NCI-CTCAE Grade 及び最も高い重症度（軽度，中等度又は高度）別の注入に伴う反応の発現例数（割合）

ARIA-E 及び ARIA-H

ARIA-E 及び ARIA-H について，以下の要約を示した。

- ARIA-E の発現率，重症度，症候性の有無，発現までの期間及び消失までの期間。同様に，ARIA-H の発現率，重症度，症候性の有無及び発現までの期間
- リスク期間調整後の ARIA-E 及び ARIA-H の発現頻度
  リスク期間調整後発現頻度は，事象を発現した被験者数を全リスク期間（人年）で除して算出した。リスク期間は，ARIA-E 又は ARIA-H を発現した被験者では治験薬の初回投与か

ら最初の ARIA-E 又は ARIA-H が発現するまでの期間であり，ARIA-E 又は ARIA-H を発現しなかった被験者では治験薬の初回投与からフォローアップ Visit 終了又は治験薬最終投与後 30 日のいずれか早いほうまでの期間である

- ARIA-E の Kaplan–Meier プロット
  ARIA-E が 1 回以上認められた被験者の事象発現までの期間は，治験薬の初回投与から最初の ARIA-E 発現までの期間であり，ARIA-E が認められなかった被験者の打ち切り日は最終フォローアップ Visit に基づき設定した。最終フォローアップ Visit は，治験薬の最終投与後 30 日を超える場合があるため，TEAE 又は non-TEAE にかかわらず全ての ARIA-E を対象とした

2.7.4.1.5.3.3 臨床検査値の評価

全ての試験で，国際単位を用いて臨床検査値を集計した。連続変数については，各評価時点の測定値，これらのベースラインから投与後の各評価時点までの変化量及び投与終了時までの変化量について，評価時点別及び投与群別に要約統計量を算出した。順序分類変数については，頻度（例数及び割合）を集計し，ベースラインから投与後の各評価時点までの変化及び投与終了時までの変化をシフトテーブルに示した。割合を算出する際には，ベースラインと投与後のデータがいずれも欠測でない被験者数に基づき算出した。

臨床検査値は，基準値未満（L），基準値内（N）又は基準値を超える場合（H）のいずれかに分類された。各臨床検査パラメータについて，ベースライン時の LNH 分類と投与後の各評価時点及び投与終了時の LNH 分類を 3×3 のシフトテーブルを用いて群内比較を行った。また，治験薬投与中最も高値及び最も低値であった結果についても同様に，ベースライン時と比較しシフトテーブルに示した。

治験薬投与後に認められた顕著な臨床検査異常値（TEMAV）を要約した。TEMAV の発現率を算出する際に該当するパラメータについては，臨床検査値が高い場合と低い場合の各カテゴリで同一被験者を 1 回ずつ数える場合がある。また，TEMAV は，治験薬の最終投与後 30 日までに収集した検査値と定義した。

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

全ての試験で，バイタルサインのパラメータ（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重）について，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点別及び投与群別に集計した。また，顕著な異常値を示したバイタルサインの頻度を投与群別に要約した。

2.7.4.1.5.3.5 心電図

全ての試験で，異常な心電図所見は，ベースライン（正常，臨床上問題となる異常，異常であるものの臨床上問題とならない）から投与後（正常，臨床上問題となる異常，異常であるものの臨床上問題とならない）の各評価時点まで，シフトテーブルで示した。心電図所見の判定は，治験担当医師により実施された。また，心電図所見の各カテゴリに分類した例数及び割合を示した。

2.7.4.1.5.3.6 免疫原性

免疫原性の解析は，各試験の SAP に従って実施した（301 試験 Core：添付資料 5.3.5.1.4 の Appendix 16.1.9，201 試験 Core：添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.9）。免疫原性の解析の詳細は，Integrated Summary of Immunogenicity（添付資料 5.3.5.3.9）に示した。

2.7.4.1.5.3.7 自殺傾向

自殺傾向は C-SSRS を用いて評価した。C-SSRS の回答を，Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment（C-CASA）に割り当てた。治験薬投与例の自殺念慮又は自殺行動の発現率を投与群別に要約した。ベースライン時点で自殺念慮又は自殺行動を有していた被験者は，集計から除外した。

2.7.4.1.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

301 試験 Core 及び 201 試験 Core の安全性データを対象に，以下の人口統計学的因子及び層別因子別の解析を実施した。301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）では，*APOE4* 保因状況別に ARIA-E 及び ARIA-H を要約した。

2.7.4.1.5.4.1 内因性要因

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 民族（Hispanic-Latino，Not Hispanic-Latino）
- 人種（White，Black or African American，Asian，Other）
- ベースラインの疾患ステージ（MCI due to AD，軽度 AD-D）
- *APOE4* 保因状況（*APOE4* 遺伝子型［ヘテロ接合型，ホモ接合型］，*APOE4* ノンキャリア）

2.7.4.1.5.4.2 外因性要因

- 地域（北米，欧州［オーストラリアを含む］，アジア太平洋地域［中国を除く］）
- ベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無（アセチルコリンエステラーゼ阻害薬［AChEI］及び/又はメマンチンの併用：有，無）

2.7.4.1.5.5 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象を含む個別有害事象の叙述は，以下を対象とした。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- 有害事象以外の理由による治験中止（追跡調査不能，その他，治験担当医師の判断，被験者の都合及び同意撤回を含む）
- 治験薬の過量投与，誤用，乱用及び投薬過誤に起因する有害事象
- 自殺
- 妊娠

- 投与群ごとに特定された Hy's law 基準に合致する被験者（例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］が基準値上限［ULN］の 3 倍以上に上昇，アルカリホスファターゼ［ALP］は ULN の 2 倍未満及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）
- 臨床的に重要な臨床検査値異常
- 注目すべき有害事象
  - ARIA-E 及び ARIA-H
  - 注入に伴う反応（NCI-CTCAE による重症度で Grade 3 以上）
  - 治験薬に起因すると考えられる皮疹
  - その他の過敏症反応
  - C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 若しくは 5 に対する「はい」の回答
  - 治験薬投与後 24 時間以内に発現する 38°C を超える体温の上昇

2.7.4.2 レカネマブの暴露

2.7.4.2.1 全般的な暴露状況

レカネマブの暴露は全体で医薬品規制調和国際会議（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 の暴露期間の平均値は，プラセボ群 16.49 ヵ月及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 15.74 ヵ月であった。201 試験 Core の暴露期間の平均値も同様であり，プラセボ群 15.62 ヵ月及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 12.10 ヵ月であった。

2.7.4.2.1.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.1.1 301 試験

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，全例に治験薬が投与された（表 2.7.4-9）。

合計で 811 例が 6 ヵ月以上，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（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.1.1）。

301 試験 Core の暴露期間の平均値は，プラセボ群 16.49 ヵ月及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 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 ヵ月であった。783 例が 12 ヵ月以上，221 例が 24 ヵ月以上レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.1.1）。

表 2.7.4-9　治験薬の暴露状況 – 301 試験 Core（SAS）

Extent of Exposure	Placebo (N=897)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=898)
Duration (months)[a], n (%)		
>0 weeks	897 (100.0)	898 (100.0)
≥6 weeks	890 (99.2)	867 (96.5)
≥3 months	874 (97.4)	834 (92.9)
≥6 months	857 (95.5)	811 (90.3)
≥9 months	810 (90.3)	782 (87.1)
≥12 months	797 (88.9)	757 (84.3)
≥15 months	772 (86.1)	728 (81.1)
≥18 months	549 (61.2)	513 (57.1)
Duration of exposure (months)		
n	897	898
Mean (SD)	16.49 (3.928)	15.74 (5.040)
Median	18.03	18.03
Min, Max	0.5, 20.0	0.5, 18.8
Total duration (subject-years)[b]	1232.99	1177.92

Max = maximum, Min = minimum, SAS = safety analysis set, SD = standard deviation.
a: Duration (months) = ([date of last dose–date of first dose + 1]/7 + 1 treatment cycle)/52*12.
b: Total duration (subject-years) = summation over all subjects' exposure durations.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 9 を引用）

2.7.4.2.1.1.2 201 試験

201 試験 Core では，247 例がプラセボ群並びに 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。プラセボ群に割り付けられた 2 例を除き，全例が治験薬の投与を受けた。OLE 期では，180 例がレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた。

201 試験 Core，201 試験 OLE 及び 201 試験全体（Core Study 及び OLE 期；Gap 期間は除く）の治験薬の暴露状況の要約をそれぞれ表 2.7.4-10，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 10 及び表 2.7.4-11 に示した。表中に示したレカネマブ群の全ての被験者は，レカネマブを 1 回以上投与された。

201 試験 Core のレカネマブ群全体で，483 例（このうち，10 mg/kg 月 1 回群 201 例，10 mg/kg 隔週群 106 例）が 6 ヵ月以上，453 例（同 187 例，100 例）が 9 ヵ月以上，433 例（同 175 例，97 例）が 12 ヵ月以上，及び 363 例（同 160 例，76 例）が 18 ヵ月間レカネマブを投与された（表 2.7.4-10）。

201 試験 Core では，プラセボ群並びにレカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群，5 mg/kg 月 1 回群及び 5 mg/kg 隔週群の暴露期間の平均値は 15 ヵ月を超えていたが，10 mg/kg 月 1 回群（14 ヵ月超）及び 10 mg/kg 隔週群（12 ヵ月超）ではわずかに短かった。この 10 mg/kg 隔週群での平均投与期間が短い理由は，治験途中に欧州連合（EU）の規制当局からの要請により，投与期間が 6 ヵ月未満の *APOE4* キャリアが治験を中止したためである（添付資料 5.3.5.3.1 の 1.4.1.1.1 項）。

201 試験 Core の各部分集団における治験薬の暴露状況は，暴露期間が短い 10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリア集団を除き，SAS 全体と同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.1）。

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（標準偏差）は 26.09 ヵ月（11.67）であり，149 例は 12 ヵ月以上，124 例は 24 ヵ月以上レカネマブを

投与された（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 12）。

201 試験全体（Core Study 及び OLE 期）を通じて，レカネマブ 10 mg/kg を隔週投与された 303 例の投与期間の平均値は 24.4 ヵ月であり，約 600 人年の暴露であった（表 2.7.4-11）。

表 2.7.4-10　治験薬の暴露状況 – 201 試験 Core（SAS）

Extent of Exposure	Placebo (N=245) n (%)	Lecanemab				
		2.5 mg/kg Biweekly (N=52) n (%)	5 mg/kg monthly (N=51) n (%)	5 mg/kg Biweekly (N=92) n (%)	10 mg/kg monthly (N=253) n (%)	10 mg/kg Biweekly (N=161) n (%)
Duration (months)[a], n (%)						
≥6 weeks	240 (98.0)	51 (98.1)	50 (98.0)	90 (97.8)	243 (96.0)	151 (93.8)
≥3 months	229 (93.5)	48 (92.3)	48 (94.1)	84 (91.3)	225 (88.9)	124 (77.0)
≥6 months	222 (90.6)	46 (88.5)	47 (92.2)	83 (90.2)	201 (79.4)	106 (65.8)
≥9 months	210 (85.7)	44 (84.6)	46 (90.2)	76 (82.6)	187 (73.9)	100 (62.1)
≥12 months	202 (82.4)	41 (78.8)	45 (88.2)	75 (81.5)	175 (69.2)	97 (60.2)
≥15 months	193 (78.8)	38 (73.1)	42 (82.4)	72 (78.3)	167 (66.0)	91 (56.5)
≥18 months	157 (64.1)	30 (57.7)	40 (78.4)	57 (62.0)	160 (63.2)	76 (47.2)
Duration of exposure (months)						
n	245	52	51	92	253	161
Mean (SD)	15.62 (5.045)	15.09 (5.325)	16.52 (4.742)	15.28 (5.387)	14.02 (6.555)	12.10 (7.229)
Median	18.03	18.03	18.49	18.03	18.46	17.97
Min, max	0.5, 19.2	1.1, 18.3	1.0, 18.9	1.0, 18.5	1.0, 19.0	0.5, 18.5

Max = maximum, Min = minimum, SAS = safety analysis set, SD = standard deviation.

a: Duration of exposure (weeks) = (date of last dose – date of first dose + 1) / 7 + 1 treatment cycle; duration of exposure (months) = [(date of last dose – date of first dose + 1) / 7 + 1 treatment cycle] / 52*12. Treatment cycle is 2 weeks for biweekly subjects and 4 weeks for monthly subjects.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 1.1.1 を引用）

表 2.7.4-11 治験薬の暴露状況 – 201 試験 Core 及び OLE（SAS）

Extent of Exposure	Placebo (N=245) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg Biweekly (N=49) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Monthly (N=43) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Biweekly (N=66) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Monthly (N=193) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=303) n (%)
Duration (months)[a], n (%)						
≥3 months	229 (93.5)	45 (91.8)	40 (93.0)	58 (87.9)	165 (85.5)	264 (87.1)
≥6 months	222 (90.6)	43 (87.8)	39 (90.7)	57 (86.4)	143 (74.1)	243 (80.2)
≥12 months	202 (82.4)	38 (77.6)	37 (86.0)	49 (74.2)	117 (60.6)	231 (76.2)
≥18 months	157 (64.1)	27 (55.1)	32 (74.4)	36 (54.5)	105 (54.4)	209 (69.0)
≥24 months	0	0	0	0	0	145 (47.9)
≥30 months	0	0	0	0	0	113 (37.3)
≥36 months	0	0	0	0	0	92 (30.4)
≥42 months	0	0	0	0	0	58 (19.1)
Duration of exposure (months)						
n	245	49	43	66	193	303
Mean (SD)	15.62 (5.045)	14.90 (5.435)	16.15 (5.089)	14.22 (6.045)	12.86 (6.934)	24.41 (15.348)
Median	18.03	18.00	18.49	18.00	18.43	23.14
Min, max	0.5, 19.2	1.1, 18.3	1.0, 18.9	1.0, 18.5	1.0, 19.0	0.5, 48.5

Note: Each subject is only counted under the highest lecanemab dose regimen received, ie, if they entered OLE, they are only counted under 10 mg/kg biweekly. If a subject did not enter OLE, that subject is counted under Core lecanemab dose regimen. Duration of exposure is the sum of exposure duration in Core and in OLE ignoring the Gap Period. Core placebo subjects are all counted under placebo. In addition, 45 newly-treated Core placebo subjects that entered the OLE Phase are counted under 10 mg/kg biweekly with duration of exposure during the OLE Phase.
Max = maximum, Min = minimum, OLE = open-label extension, SAS = safety analysis set, SD = standard deviation.
a: Duration of exposure (months) = [(date of last dose – date of first dose + 1) / 7 + 1 treatment cycle] / 52*12. Treatment cycle is 2 weeks for biweekly subjects and 4 weeks for monthly subjects.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 1.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.2.1.2.1 101 試験

101 試験の SAD コホートでは，各被験者はレカネマブ又はプラセボを単回投与された。

MAD コホートでは，24 例がレカネマブを投与され，8 例がプラセボを投与された。レカネマブ群の 18 例（0.3，1 及び 3 mg/kg 群の各 4 例，10 mg/kg 群 6 例）は，4 回以上レカネマブを投与された。プラセボ群の 8 例は，4 回以上プラセボを投与された（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.1）。

2.7.4.2.1.2.2 104 試験

104 試験では，19 例がレカネマブを投与され，5 例がプラセボを投与された。このうち，2 例（レカネマブ 5 及び 10 mg/kg 群の各 1 例）は有害事象の発現により 6 回目の治験薬を投与されなかった（添付資料 5.3.4.2.3 の 12.3.1.3.2 項）。そのほかの被験者は，治験薬を 6 回投与された（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.1.1）。

2.7.4.2.1.2.3 004 試験

004 試験で無作為化された 60 例のうち，59 例に治験薬が単回投与された（皮下投与群の 1 例は血圧上昇の有害事象により治験薬が投与されなかった）。

2.7.4.2.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

301 試験及び 201 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は，早期 AD の患者集団を反映していた。

301 試験及び 201 試験ではグローバルで被験者を登録し，ほぼ同一の選択/除外基準を用いたため，人口統計学的特性及びベースライン特性にほとんど違いはなかった。例えば，両試験の年齢の中央値は 72 歳であり，被験者の男女別割合は同程度（各約 50%）であった。MCI due to AD（301 試験 Core 61.7%，201 試験 Core 64.1%）及び軽度 AD-D（301 試験 Core 38.3%，201 試験 35.9%）と診断された被験者の割合は，類似していた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群のベースライン時の Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB）の平均値も類似していた（301 試験 3.18, 201 試験 2.97）。

両試験とも国際共同治験であるが，301 試験では人種及び民族の多様性をより確保するように治験が実施された。201 試験 Core では EU の規制当局からの要請による治験実施計画書の改訂対応をしたことにより，レカネマブ高用量群間での *APOE4* キャリアの分布（プラセボ群 71.0%，10 mg/kg 隔週群 30.4%，10 mg/kg 月 1 回群 88.9%）に不均衡が生じたのに対して，301 試験 Core では *APOE4* キャリアは均等に分布した（プラセボ群 68.1%，10 mg/kg 隔週群 69.0%）。

上述の 201 試験 Core の *APOE4* キャリアを除き，両試験とも全ての人口統計学的特性及びベースライン特性はプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で類似していた。

2.7.4.2.2.1 早期 AD 患者を対象とした第 3 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.2.1.1 301 試験

301 試験 Core の人口統計学的特性及びベースライン特性は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で類似しており，対象とする早期 AD の患者集団を反映していた（表 2.7.4-12）。

年齢の中央値（範囲）は，全体で 72.0 歳（50～90 歳）であった。性別の割合は，全体で男性 857 例（47.7%）及び女性 938 例（52.3%）であり，同程度であった。被験者の 75%超が White，16.9%が Asian（日本人 8.5%，韓国人 7.2%，中国人 0.7%を含む），2.6%が Black or African American であった。地域別の被験者の内訳は，北米 1072 例（59.7%），欧州（オーストラリアを含む）429 例（23.9%）及びアジア太平洋地域（中国を除く）294 例（16.4%）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3）。

年齢の中央値（範囲）は，プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同一であり 72.0 歳（50～90 歳）であった。性別の割合は，プラセボ群（男性 46.9%［421 例］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（男性 48.6%［436 例］）で同様であった。人種の割合は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で概ね同様であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3）。

無作為化時の層別結果から予期されたとおり，*APOE4* キャリア（ヘテロ接合型及びホモ接合型）の割合は，プラセボ群（68.1%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（69.0%）で類似していた。また，ベースライン時に AChEI 及び/又はメマンチンを使用していた被験者の割合は，プラセボ群（53.2%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（51.9%）で類似していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3）。

301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）の性別の割合は，男性（48.0%［667 例］）と女性（52.0%［724 例］）で同程度であった。被験者の多くは White（1056 例［75.9%］）であり，主な

地域は北米（828 例［59.5%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.1.1）。

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びベースライン特性 – 301 試験 Core（SAS）

Category	Placebo (N = 897)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898)	Combined Total (N = 1795)
Age (year)[a]			
n	897	898	1795
Mean (SD)	71.1 (7.79)	71.4 (7.88)	71.3 (7.83)
Median	72.0	72.0	72.0
Min, Max	50, 90	50, 90	50, 90
Sex, n (%)			
Male	421 (46.9)	436 (48.6)	857 (47.7)
Female	476 (53.1)	462 (51.4)	938 (52.3)
Race, n (%)			
White	696 (77.6)	685 (76.3)	1381 (76.9)
Black or African American	25 (2.8)	22 (2.4)	47 (2.6)
Asian	150 (16.7)	153 (17.0)	303 (16.9)
American Indian or Alaskan Native	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Other	12 (1.3)	21 (2.3)	33 (1.8)
Missing	12 (1.3)	16 (1.8)	28 (1.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	114 (12.7)	117 (13.0)	231 (12.9)
Not Hispanic or Latino	759 (84.6)	744 (82.9)	1503 (83.7)
Missing	24 (2.7)	37 (4.1)	61 (3.4)
APOE4 carrier status (Laboratory), n (%)			
Carriers	611 (68.1)	620 (69.0)	1231 (68.6)
Heterozygous	478 (53.3)	479 (53.3)	957 (53.3)
Homozygous	133 (14.8)	141 (15.7)	274 (15.3)
Noncarriers	286 (31.9)	278 (31.0)	564 (31.4)
Use of AD symptomatic medication at Baseline (CRF), n (%)			
Yes	477 (53.2)	466 (51.9)	943 (52.5)
No	420 (46.8)	432 (48.1)	852 (47.5)
Clinical subgroup (CRF), n (%)			
MCI due to AD	555 (61.9)	552 (61.5)	1107 (61.7)
Mild AD dementia	342 (38.1)	346 (38.5)	688 (38.3)
Number of years of disease since diagnosis			
n	895	898	1793
Missing	2	0	2
Mean (SD)	1.34 (1.538)	1.43 (1.527)	1.38 (1.533)
Median	0.80	0.80	0.80
Min, Max	0, 11.2	0, 10	0, 11.2
Number of years since onset of symptoms			
n	897	897	1794
Missing	0	1	1
Mean (SD)	4.15 (2.518)	4.14 (2.354)	4.15 (2.437)
Median	3.60	3.80	3.70
Min, Max	0.5, 25.6	0.4, 21.2	0.4, 25.6
Age at onset of symptoms (years)			
n	897	897	1794
Missing	0	1	1
Mean (SD)	67.6 (8.04)	68.0 (8.08)	67.8 (8.06)
Median	68.3	68.8	68.6
Min, Max	29.9, 86.9	38, 85.7	29.9, 86.9

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びベースライン特性 – 301 試験 Core（SAS）

Category	Placebo (N = 897)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898)	Combined Total (N = 1795)

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
AD = Alzheimer's disease, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, CRF = case report form, MCI = mild cognitive impairment, Min = minimum, Max = maximum, SAS = safety analysis set, SD = standard deviation.
a:　Age is calculated at Date of Informed Consent.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3 を引用）

疾患関連のベースライン特性

301 試験 Core のベースラインの各臨床評価指標スコア（CDR-SB，Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale with 14 tasks［ADAS-Cog14］，Alzheimer's Disease Composite Score［ADCOMS］，Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment［ADCS MCI-ADL］，modified integrated Alzheimer's Disease Rating Scale［iADRS］，Mini-Mental State Examination［MMSE］）は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で類似していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.6）。ベースライン時の CDR-SB の平均値（標準偏差）は，プラセボ群（3.22［1.336］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（3.18［1.344］）で類似していた。301 試験 Core の選択基準として，CDR スコアが 0.5（軽度認知障害［MCI］）及び 0.5～1.0（軽度 AD）と設定した。CDR スコアが 0.5 であった被験者の割合は，全体で 80.7%であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.6）。

CDR スコアは，301 試験 Core と比較して 301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）で高かった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.1.7）。

AD の病歴

AD 診断に関連する特性は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で類似していた。罹病期間の平均値は全体で 1.38 年（範囲：0～11.2 年）であり，症状発現時の年齢の平均値は 67.8 歳（範囲：29.9～86.9 歳）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3）。

早期 AD の臨床的診断に関して，全体で被験者の 61.7%が MCI due to AD 並びに 38.3%が軽度 AD-D と診断され，治験デザインと一貫していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3）。全体で被験者の 52.5%がベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.3）。

301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）では，Core Study のベースライン時に被験者の 62.5%が MCI due to AD，37.5%が軽度 AD-D と診断されていた。被験者の 55.1%がベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.1.1）。

その他の病歴

301 試験 Core では，その他の病歴の種類及び各病歴を有する被験者の割合は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.8）。

301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）では，その他の病歴の種類及び各病歴を有する被験者の割合は，301 試験 Core と同様であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.1.8，添付資料 5.3.5.1.5

の Table 14.1.4.1.13)。

2.7.4.2.2.1.2 201 試験

201 試験 Core の人口統計学的特性及びベースライン特性は，*APOE4* 保因状況を除いて，投与群間で類似しており，対象とする早期 AD の患者集団を反映していた（表 2.7.4-13，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2)。プラセボ群及びレカネマブ群全体で，年齢の中央値は 72 歳（範囲：50～90 歳）であった。全体の性別の割合は，男性 432 例（50.6%）及び女性 422 例（49.4%）と同程度であったものの，レカネマブ群ではプラセボ群と比較して男性の割合が高かった（レカネマブ群 53.4%，プラセボ群 43.7%)。人種の構成は，White 90%超（773 例，90.5%），Japanese 4.0%，Black or African American 2.5%，Other Asian 2.1%，並びに Chinese 及び Other 各 1%未満であった。本治験の被験者の 4.4%が Hispanic or Latino であった。地域の構成は，北米 728 例（85.2%），西欧 73 例（8.5%）及びアジア 53 例（6.2%）であった。

年齢の中央値（範囲）は投与群間で類似していた（プラセボ群 72 歳［範囲：50～89 歳］，レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群 71 歳［範囲：53～90 歳］及び 10 mg/kg 隔週群 73 歳［範囲：51～88 歳］)。男性の割合は，レカネマブ群全体と同様に，10 mg/kg 月 1 回群 55.7%及び 10 mg/kg 隔週群 56.5%であり，プラセボ群 43.7%よりも高かった。

人種及び民族の構成は，投与群間で類似していた。201 試験 Core の Black の被験者 21 例のうち，17 例が *APOE4* キャリアだった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2)。Black の被験者のうち，16 例はレカネマブを投与され，5 例はプラセボを投与された。

EU の規制当局の要請に従った結果，*APOE4* キャリア（ホモ接合型及びヘテロ接合型）の割合は，プラセボ群（71.0%）及び 10 mg/kg 隔週群（30.4%）と比べて，10 mg/kg 月 1 回群（88.9%）で高かった。上記に示すとおり，*APOE4* キャリアの大部分はベイズ流 RAR により，次いで有効な投与群として選択された 10 mg/kg 月 1 回群に割り付けられた。また，2.5 mg/kg 隔週群（73.1%），5 mg/kg 月 1 回群（78.4%）及び 5 mg/kg 隔週群（91.3%）の *APOE4* キャリアの割合は，プラセボ群に比べて高かったが，10 mg/kg 月 1 回群と同程度であった。

ベースライン時に AChEI 及び/又はメマンチンを使用していた被験者の割合は，プラセボ群（53.5%）及びレカネマブ群（全体 53.7%，10 mg/kg 月 1 回群 52.6%及び 10 mg/kg 隔週群 50.9%）で類似していた（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2)。

201 試験 OLE におけるレカネマブ投与例の性別の割合は男性 51.7%及び女性 48.3%であり，類似していた（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 15)。被験者の多くは White（82.2%）であり，主な地域は北米（77.2%）であった。*APOE4* キャリアの割合は 69.4%であった。OLE 期のベースライン時に，被験者の 71.7%は AD 症状改善薬を使用していた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 5)。

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びベースライン特性 – 201 試験 Core（SAS）

Category		Placebo (N=245)	Lecanemab 2.5 mg/kg Biweekly (N=52)	Lecanemab 5 mg/kg Monthly (N=51)	Lecanemab 5 mg/kg Biweekly (N=92)	Lecanemab 10 mg/kg Monthly (N=253)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=161)
Age (year)[a]	n	245	52	51	92	253	161
	Mean (SD)	71.07 (8.850)	70.50 (8.257)	70.49 (7.349)	70.57 (7.359)	71.16 (7.502)	72.71 (8.724)
	Median	72.00	70.50	71.00	72.00	71.00	73.00
	Min, max	50.0, 89.0	50.0, 86.0	55.0, 84.0	52.0, 87.0	53.0, 90.0	51.0, 88.0
Sex, n (%)	Male	107 (43.7)	26 (50.0)	25 (49.0)	42 (45.7)	141 (55.7)	91 (56.5)
	Female	138 (56.3)	26 (50.0)	26 (51.0)	50 (54.3)	112 (44.3)	70 (43.5)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	10 (4.1)	4 (7.7)	1 (2.0)	3 (3.3)	10 (4.0)	10 (6.2)
	Not Hispanic or Latino	235 (95.9)	48 (92.3)	50 (98.0)	89 (96.7)	243 (96.0)	151 (93.8)
Race, n (%)	White	222 (90.6)	48 (92.3)	49 (96.1)	76 (82.6)	228 (90.1)	150 (93.2)
	Black or African American	5 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (4.3)	5 (2.0)	4 (2.5)
	Chinese	1 (<1.0)	0	0	0	0	0
	Japanese	10 (4.1)	1 (1.9)	0	6 (6.5)	12 (4.7)	5 (3.1)
	Other Asian	6 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	5 (2.0)	2 (1.2)
	Other	1 (<1.0)	0	0	3 (3.3)	3 (1.2)	0
Region, n (%)	North America	201 (82.0)	47 (90.4)	43 (84.3)	73 (79.3)	222 (87.7)	142 (88.2)
	Western Europe	28 (11.4)	4 (7.7)	7 (13.7)	7 (7.6)	15 (5.9)	12 (7.5)
	Asia	16 (6.5)	1 (1.9)	1 (2.0)	12 (13.0)	16 (6.3)	7 (4.3)
APOE4 carrier status, n (%)	Carrier	174 (71.0)	38 (73.1)	40 (78.4)	84 (91.3)	225 (88.9)	49 (30.4)
	Heterozygous	134 (54.7)	33 (63.5)	28 (54.9)	70 (76.1)	165 (65.2)	39 (24.2)
	Homozygous	40 (16.3)	5 (9.6)	12 (23.5)	14 (15.2)	60 (23.7)	10 (6.2)
	Noncarrier	71 (29.0)	14 (26.9)	11 (21.6)	8 (8.7)	28 (11.1)	112 (69.6)
AChEIs and/or memantine at Baseline, n (%)	No	114 (46.5)	24 (46.2)	25 (49.0)	34 (37.0)	120 (47.4)	79 (49.1)
	Yes	131 (53.5)	28 (53.8)	26 (51.0)	58 (63.0)	133 (52.6)	82 (50.9)

Note:　Percentages are based on total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
AChEIs = acetylcholinesterase inhibitor, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, Max = maximum, Min = minimum, SAS = safety analysis set, SD = standard deviation.
a:　Age was calculated at date of informed consent.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2 を引用）

疾患関連のベースライン特性

201 試験 Core のベースラインの各臨床評価指標スコア（CDR-SB，ADCOMS，ADAS-Cog14，MMSE 及び CDR スコア）は，投与群間で類似していた（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 16）。Core Study の選択基準として，CDR スコアが 0.5（MCI）又は 0.5～1.0（軽度 AD）と設定した。全投与群における全体集団（最大の解析対象集団［FAS］）のうち，ベースライン時の CDR スコアが 0.5 であった被験者の割合は，85.3%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.1）。ベースラインの臨床評価指標のスコアは，*APOE4* キャリア及び *APOE4* ノンキャリアの間で類似していた。ベースライン時に AD 症状改善薬（AChEI 及び/又はメマンチン）を使用していた被験者では，使用していない被験者に比べて，ベースラインの臨床評価指標スコア（平均値）が悪化していた（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.3）。

Gap 期間（Core Study 終了から OLE 期開始までの期間）が発生したため，Core Study へ参加した各被験者には，9～59 ヵ月間の無投与期間（平均 24 ヵ月間）が生じた。

CDR スコアは，201 試験 Core に比べて OLE 期の被験者で高かった。OLE 期ベースライン時に，150 例は CDR スコアが 1 以下の早期 AD のままであった。一方，そのほかの 30 例は，CDR スコアが 1 を超えており，早期 AD から更に疾患が進行していた（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.3）。

AD の病歴

201 試験 Core における AD 診断に関連する特性は，投与群間で類似していた。罹病期間の中央値は，全体で 2 年（範囲：1～12 年）であった。AD 症状発現時の年齢の中央値は，69 歳（範囲：45～89 歳）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2）。

201 試験 Core の無作為化前期間中における早期 AD の臨床的診断に関して，全体で被験者の 64.1%が MCI due to AD 並びに 35.9%が軽度 AD-D と診断され，治験デザインと一貫していた。概して，これら 2 つの部分集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は，投与群間で類似していた。なお，軽度 AD-D 集団では，MCI due to AD 集団に比べて，ベースライン時に AD 症状改善薬（AChEI 及び/又はメマンチン）を使用していた被験者の割合が高かった（軽度 AD-D 69.1%, MCI due to AD 45.0%）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.2）。

OLE 期の投与例における Core Study ベースライン時の疾患ステージ別の割合は，MCI due to AD 61.1%，軽度 AD-D 38.9%であり，201 試験 Core の結果と類似していた（添付資料 5.3.5.1.3 の Tablc 14.1.4.1.1）。

その他の病歴

その他の病歴の種類及び各病歴を有する被験者の割合は，201 試験 Core 及び OLE の全ての投与群間で概ね類似していた（添付資料 5.3.5.1.1 の 11.2.1.4 項，添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.5）。

2.7.4.2.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.2.2.2.1 101 試験

101 試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は，全ての投与群間で類似していた（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.1.4.1，Table 14.1.4.2）。SAD コホート及び MAD コホートの年齢の平均値はそれぞれ 70.9 歳及び 70.0 歳であった。両コホートにおける男性及び女性の分布は，投与群間で概ね等しく，被験者の多くは White（SAD 77.8%，MAD 75.0%）であり，Not Hispanic（SAD 88.9%，MAD 83.3%）であった。両コホートでは，約半数の被験者が *APOE4* キャリアであった。MMSE スコアの平均値は，SAD コホートで 23.8 及び MAD コホートで 23.3 であった。

2.7.4.2.2.2.2 104 試験

104 試験の人口統計学的特性は，性別を除き，全ての投与群間で類似していた。性別については，レカネマブ群で男性の割合が高かった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.1.4.1）。年齢の平均値は 69.2 歳（範囲：54～88 歳）であり，24 例中 13 例（54.2%）が男性であった。被験者は全て