Japanese であった。24 例中 16 例（66.7%）が *APOE4* キャリアであった。この *APOE4* キャリア 16 例中 14 例はヘテロ接合型（*E3/E4*）であった。

2.7.4.2.2.2.3 004 試験

004 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，2 つの投与群間で類似していた（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.1.4.1.1）。レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群及びレカネマブ 700 mg 皮下投与群の年齢の平均値は，それぞれ 37.4 歳（範囲：20～62 歳）及び 40.5 歳（範囲：24～59 歳）であった。両投与群ともに女性に比べて男性が多く（男性の割合：レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群 66.7%，レカネマブ 700 mg 皮下投与群 62.1%），また，両投与群とも White の被験者が多かった（レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群 56.7%，レカネマブ 700 mg 皮下投与群 55.2%）。治験実施計画書に基づき，レカネマブ 700 mg 皮下投与群の 5 例は日本人であった。

2.7.4.2.3 併用薬剤

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，被験者の約 60%が AD 症状改善薬を併用していた。両試験とも，併用薬の使用状況は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同様であった。

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

2.7.4.2.3.1.1 301 試験

301 試験 Core 中に AD 症状改善薬及びその他の薬剤を併用した被験者の割合は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で類似していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.3.1，Table 14.1.4.3.2）。被験者全体の 57.5%が AD 症状改善薬を併用しており，最も多く併用された薬剤はドネペジルであった（プラセボ群 40.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 40.2%）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.3.1）。被験者全体の 46.8%が，ベースラインから一定の用量で AD 症状改善薬の併用を継続した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.4）。

抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬及び急性血栓溶解薬を含む）を併用した被験者の割合は，プラセボ群（34.7%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（37.2%）で類似していた。最も多く併用された抗血栓薬は，アセチルサリチル酸（プラセボ群 25.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 26.8%）であり，次いでクロピドグレル（プラセボ群 3.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 4.5%）及びアピキサバン（プラセボ群 3.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 3.5%）であった。その他の抗血栓薬を併用した被験者の割合は各 1.8%以下であり，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同様であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.1.4.6）。

301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）では，被験者の 60.0%が AD 症状改善薬を併用し（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.3.2），被験者の 36.8%が抗血小板薬又は抗凝固薬を併用していた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.4.3）。

301 試験 Core 及び OLE でその他の薬剤を併用した被験者の割合は，早期 AD の患者集団の人口統計学的特性を反映していた。

2.7.4.2.3.1.2 201 試験

201 試験 Core における AD 症状改善薬及びその他の薬剤を併用した被験者の割合は，全ての投与群間で類似していた。ベースライン時に AD 症状改善薬を併用していた被験者の多くは，治験

期間中，一定の用量で併用を継続した。被験者全体の約 61%が治験中に AD 症状改善薬を併用し，最も多く併用された薬剤はドネペジルであった（プラセボ群 40.8%，レカネマブ群 46.0%）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.3.3）。被験者全体の約 46%が，ベースラインから一定の用量で AD 症状改善薬の併用を継続した（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.3.4）。

OLE 期では，被験者全体の 75.0%が治験中に AD 症状改善薬を併用し，最も多く併用された薬剤はドネペジル（59.4%）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.3.1）。被験者全体の 65.0%が，ベースラインから一定の用量で AD 症状改善薬の併用を継続した（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.1.4.4）。

201 試験 Core 及び OLE で併用されたその他の薬剤は，本患者集団の人口統計学的特性を反映していた。

2.7.4.2.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

第 1 相試験で使用された併用薬は，対象集団の人口統計学的特性を反映していた（添付資料 5.3.4.2.1 の Listing 16.2.4.3，添付資料 5.3.4.2.3 の Listing 16.2.4.3，添付資料 5.3.1.1.1 の Listing 16.2.4.5）。

2.7.4.3 有害事象

2.7.4.3.1 全体の概要

完了及び実施中の開発プログラムで，レカネマブが申請する適応症の患者集団において許容可能な安全性プロファイルを有することが示されている。

TEAE の全体の発現率は，301 試験 Core（プラセボ群 81.9%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 88.9%）と 201 試験 Core（プラセボ群 87.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 85.7%）で同程度であった。

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 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。

投与中止に至った TEAE の発現率は，201 試験 Core（プラセボ群 5.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.9%）と比較して 301 試験 Core（プラセボ群 3.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 7.1%）では低かった。201 試験 Core で当該発現率が高かった理由は，重症度にかかわらず ARIA-E 発現時に投与中止することを治験実施計画書で規定していたためである。プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で当該発現率が高かった理由は，注入に伴う反応及び ARIA-E の管理によるものであり，これらの TEAE の発現はプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多かった。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core で発現率が高かった TEAE は，注入に伴う反応，脳微小出血，ARIA-E 及び頭痛であった。

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［0.8%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6 例［0.7%］），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 期で 5 例（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群）が死亡した。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 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。

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（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。

重篤な TEAE の全体の発現率は，301 試験 Core（プラセボ群 11.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.0%）と 201 試験 Core（プラセボ群 17.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.0%）で同程度であった。重篤な TEAE の多くは，301 試験 Core 及び 201 試験 Core のいずれも 2 例以下に認められた。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core で認められた発現率が高かった投与中止に至った TEAE は，注入に伴う反応，脳微小出血及び ARIA-E であった。301 試験 Core では，2 例が TEAE とみなされた臨床検査値異常のため投与中止したのに対して，201 試験 Core では当該 TEAE による投与中止例はいなかった。

301 試験 Core の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（7.9%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（19.5%）で高かった。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（6.6%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（10.0%）で同程度であり，201 試験 Core（プラセボ群 14.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 11.8%）と同様であった。

301 試験 Core の注入途中に中断に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（1.2%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（2.4%）で高かった。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の注入途中に中断に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（1.1%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（1.4%）で同程度であり，また，201 試験 Core（プラセボ群 2.4%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.2%）と同様であった。

注目すべき有害事象として，注入に伴う反応，皮疹，その他の過敏症反応，ARIA-E，ARIA-H，自殺行動及び自殺念慮を含めた。301 試験 Core における注目すべき有害事象の発現率は，プラセボ群（156 例［17.4%］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（379 例［42.2%］）で高く，また，これらの多くは治験薬との因果関係は関連ありと判定され，201 試験（Core Study 及び OLE 期）と同様であった。

301 試験及び 201 試験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。

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。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。

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，*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 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。なお，201 試験 Core では，治験実施計画書の規定により ARIA-E を発現した全ての被験者が治験薬投与を中止したため，301 試験 Core との比較は困難である。

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-H 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 のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，ARIA-H のサブカテゴリの脳出血（TEAE）は 898 例中 5 例（0.6%）あるいは ARIA-H を発現した 155 例中 5 例（3.2%）に認められた。

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 は多くの被験者で，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（Core Study 及び OLE 期）で認められた有害事象は，201 試験（Core Study 及び OLE 期）と同様であった。以下の項からは主に 301 試験 Core 及び 201 試験 Core の詳細を示し，2.7.4.3.8 項に OLE 期のデータをまとめて示した。

2.7.4.3.2 治験薬投与後に発現した有害事象

TEAE の全体の発現率は，301 試験 Core（プラセボ群 81.9%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 88.9%）と 201 試験 Core（プラセボ群 87.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 85.7%）で同程度であった。

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 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。

投与中止に至った TEAE の発現率は，201 試験 Core（プラセボ群 5.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.9%）と比較して 301 試験 Core（プラセボ群 3.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 7.1%）では低かった。201 試験 Core で当該発現率が高かった理由は，重症度にかかわらず ARIA-E 発現

時に投与中止することを治験実施計画書で規定していたためである。プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で当該発現率が高かった理由は，注入に伴う反応及び ARIA-E の管理によるものであり，これらの TEAE の発現はプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多かった。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core で発現率が高かった TEAE は，注入に伴う反応，脳微小出血，ARIA-E 及び頭痛であった。

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

2.7.4.3.2.1.1 301 試験

301 試験 Core の TEAE の全体の発現率は，プラセボ群（81.9%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88.9%）でわずかに高かった（表 2.7.4-14）。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（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.3）。

301 試験 Core の投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（3.1%［28 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（7.1%［64 例］）で高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で当該発現率が高かった理由は，注入に伴う反応及び ARIA-E の管理によると考えられ，これらの TEAE の発現はプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多かった。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（2.9%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（3.2%）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.3）。

301 試験 Core のいずれかの投与群で発現率が 5%以上の TEAE を表 2.7.4-15 に示した。主な TEAE 及び暴露期間で調整した発現頻度（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.7.1.1）は以下のとおりであった。

- 注入に伴う反応：プラセボ群 7.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 26.3%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］：プラセボ群 0.05，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.20）
- アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着（ARIA-H 脳微小出血の PT，以下 ARIA-H 脳微小出血）：プラセボ群 7.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.0%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］：プラセボ群 0.06，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.11）
- ARIA-E：プラセボ群 1.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 12.6%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］：プラセボ群 0.01，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.10）。症候性 ARIA-E はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の被験者の 2.8%に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.3）
- 頭痛：プラセボ群 8.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 11.1%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］：プラセボ群 0.06，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.08）

AD では痙攣のリスクが高く，痙攣は高度の ARIA-E の随伴症状として報告されている（Irizarry, et al., 2012）。301 試験 Core では，ARIA-E の随伴症状として痙攣発作の発現は少なかった。SMQ の痙攣に該当する TEAE は 9 例（プラセボ群 4 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5 例）に認められた。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，投与群間で同程度であった（プラセボ群 3/897 例［0.3%］：被験者#[redacted]［痙攣発作］，被験者#[redacted]［認知障害発作］，被験者#[redacted]［認知障害発作］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2/898 例［0.2%］：被験者#[redacted]［痙攣発作］，被験者#[redacted]［部分発作］）。ARIA-E 又は ARIA-H を併発した被験者（プラセボ群 1/897 例［0.1%］：被験者#[redacted]［痙攣発作］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 3/898 例［0.3%］：被験者#[redacted]［痙攣発作］，被験者#[redacted]［二次性全般化を伴う部分発作］，被験者#[redacted]［全身性強直性間代性発作］）に，当該 SMQ に該当する TEAE が認められた。痙攣発作は ARIA-E と併発する可能性があるため，ARIA-E の発現率が高いレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では ARIA-E と併発する痙攣発作の発現率が高くなった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.32，Table 14.3.2.6.16，Table 14.3.2.6.27.1，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.5）。

表 2.7.4-14　TEAE の概要 – 301 試験 Core（SAS）

Category	Placebo (N=897) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=898) n (%)
TEAEs	735 (81.9)	798 (88.9)
Treatment-related TEAEs[a]	197 (22.0)	401 (44.7)
Severe TEAEs	61 (6.8)	67 (7.5)
Serious TEAEs	101 (11.3)	126 (14.0)
Deaths[b]	7 (0.8)	6 (0.7)
Other SAEs[c]	94 (10.5)	120 (13.4)
Life threatening	2 (0.2)	5 (0.6)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	86 (9.6)	106 (11.8)
Persistent or significant disability or incapacity	1 (0.1)	4 (0.4)
Congenital anomaly/birth defect	0	0
Important medical events	14 (1.6)	18 (2.0)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	95 (10.6)	219 (24.4)
TEAEs leading to study drug withdrawal	28 (3.1)	64 (7.1)
TEAEs leading to study drug dose interruption	71 (7.9)	175 (19.5)
TEAEs leading to infusion interruption	11 (1.2)	22 (2.4)
TEAEs of special interest	156 (17.4)	379 (42.2)

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. AEs of special interest are defined in the Section 9.5.1.5.3 in the protocol.
For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.
MedDRA Version 25.0.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = serious adverse event, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
b: Includes all subjects with SAE resulting in death.
c: Includes subjects with nonfatal SAEs only. If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject is counted in the previous fatal row and is not counted in the nonfatal row.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 10 を引用）

表 2.7.4-15　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の TEAE – 301 試験 Core（SAS）

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

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

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 11 を引用）

2.7.4.3.2.1.2 201 試験

201 試験 Core における TEAE の全体の発現率は各投与群で同様であった（プラセボ群 87.3%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 88.5%，5 mg/kg 月 1 回群 92.2%，5 mg/kg 隔週群 87.0%，10 mg/kg 月 1 回群 93.7%，10 mg/kg 隔週群 85.7%）（表 2.7.4-16）。暴露期間で調整した TEAE の全体の発現頻度（例/人年）は，プラセボ群 0.67，10 mg/kg 月 1 回群 0.80 及び 10 mg/kg 隔週群 0.85 であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.9.1）。

投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群 5.7%，10 mg/kg 月 1 回群 18.6%及び 10 mg/kg 隔週群 14.9%であり，そのほかのレカネマブ群では 7.8%～13.5%であった。

201 試験 Core のいずれかの投与群で発現率が 5%以上の TEAE を表 2.7.4-17 に示した。主な TEAE は以下のとおりであった。

- 注入に伴う反応：プラセボ群 3.3%，10 mg/kg 月 1 回群 23.3%，10 mg/kg 隔週群 19.9%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］はプラセボ群 0.03，10 mg/kg 月 1 回群 0.20，10 mg/kg 隔週群 0.20）（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.9.1）
- ARIA-E：プラセボ群 0.8%，10 mg/kg 月 1 回群 9.9%，10 mg/kg 隔週群 9.9%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］はプラセボ群 0.01，10 mg/kg 月 1 回群 0.08，10 mg/kg 隔週群

0.10）。ARIA-E の大部分は無症候性であり，症候性は 10 mg/kg 隔週群で約 3%であった
- 脳微小出血：プラセボ群 4.5%，10 mg/kg 月 1 回群 7.1%，10 mg/kg 隔週群 5.6%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］はプラセボ群 0.03，10 mg/kg 月 1 回群 0.06，10 mg/kg 隔週群 0.06）
- 頭痛：プラセボ群 10.2%，10 mg/kg 月 1 回群 16.2%，10 mg/kg 隔週群 13.7%（暴露期間で調整した発現頻度［例/人年］はプラセボ群 0.08，10 mg/kg 月 1 回群 0.14，10 mg/kg 隔週群 0.14）

OLE 期における TEAE の全体の発現率（95.0%）は，Core Study と同程度であった。投与中止に至った TEAE の発現率は 3.9%であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 13）。発現率が高かった TEAE は Core Study と同様であり，転倒（22.2%），注入に伴う反応（20.6%），尿路感染（15.0%），ARIA-H 脳微小出血（13.3%），上咽頭炎（10.0%），頭痛（8.9%），関節痛及び上気道感染（各 8.3%），ARIA-E，不安及び高血圧（各 7.8%）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14）。

201 試験 Core では，痙攣の SMQ に該当する TEAE が 3 例に認められた（プラセボ群 0.4%［痙攣発作 1 例：高度］，レカネマブ 5 mg/kg 隔週群 1.1%［認知障害発作 1 例：高度，重篤，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項被験者#[redacted]］，10 mg/kg 月 1 回群 0.4%［痙攣発作 1 例：高度，治験薬投与中止，重篤，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項被験者#[redacted]］）（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.10，Table 4.1.5.12）。ARIA-E を発現した被験者において，ARIA-E に関連する症状を個別の TEAE として報告する必要はなく，痙攣の SMQ に該当する TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.11)。国際医学団体協議会（CIOMS）報告書をレビューした結果，ARIA-E 及び ARIA-H で入院した 1 例に痙攣発作が発現していたことが確認された（添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項被験者#[redacted]）。この被験者の痙攣発作は，CIOMS の叙述内で特定されたが，ARIA-E に関連する症状としてみなされたため，治験データベース又は安全性データベースでは個別の有害事象として収集されなかった。

OLE 期では，痙攣の SMQ に該当する TEAE が 3 例に認められた（痙攣発作 1 例［中等度，重篤，添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 3 被験者#[redacted]］，てんかん［軽度］及びてんかん性失語症［中等度，重篤］1 例［添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 3 被験者#[redacted]］，認知障害発作 1 例［中等度］）（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.15）。OLE 期でも，ARIA-E を発現した被験者において，痙攣の SMQ に該当する TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.14）。

表 2.7.4-16 TEAE の概要 – 201 試験 Core（SAS）

Category	Placebo (N=245) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg Biweekly (N=52) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Monthly (N=51) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Biweekly (N=92) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Monthly (N=253) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=161) n (%)
TEAEs	214 (87.3)	46 (88.5)	47 (92.2)	80 (87.0)	237 (93.7)	138 (85.7)
Treatment-related TEAEs[a]	64 (26.1)	23 (44.2)	25 (49.0)	31 (33.7)	135 (53.4)	76 (47.2)
Severe TEAEs	20 (8.2)	7 (13.5)	2 (3.9)	12 (13.0)	17 (6.7)	16 (9.9)
Serious TEAEs	42 (17.1)	8 (15.4)	4 (7.8)	16 (17.4)	29 (11.5)	21 (13.0)
Deaths[b]	2 (0.8)	2 (3.8)	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0
Other SAEs[c]	40 (16.3)	6 (11.5)	4 (7.8)	15 (16.3)	28 (11.1)	21 (13.0)
Life-threatening	0	1 (1.9)	0	0	3 (1.2)	0
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	39 (15.9)	6 (11.5)	4 (7.8)	14 (15.2)	24 (9.5)	20 (12.4)
Important medical events	5 (2.0)	0	0	2 (2.2)	5 (2.0)	2 (1.2)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	48 (19.6)	14 (26.9)	8 (15.7)	24 (26.1)	65 (25.7)	42 (26.1)
TEAEs leading to study drug discontinuation	14 (5.7)	7 (13.5)	4 (7.8)	10 (10.9)	47 (18.6)	24 (14.9)
TEAEs leading to study drug dose interruption	36 (14.7)	8 (15.4)	5 (9.8)	15 (16.3)	20 (7.9)	19 (11.8)
TEAEs leading to infusion interruption	6 (2.4)	3 (5.8)	2 (3.9)	5 (5.4)	4 (1.6)	2 (1.2)
TEAEs of special interest	23 (9.4)	9 (17.3)	12 (23.5)	26 (28.3)	93 (36.8)	55 (34.2)

Note: 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. For each row category, a subject with 2 or more adverse events in that category is counted only once.
AE = adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = serious adverse events, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: Includes TEAEs considered by the Investigator to be possibly related or probably related to study drug or TEAEs with missing causality.
b: Includes all subjects with SAE resulting in death.
c: Includes subjects with nonfatal SAEs only. If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject is counted in the previous row and is not counted in this row.
MedDRA Version 24.0.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.2.1 を引用）

表 2.7.4-17　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の TEAE – 201 試験 Core（SAS）

MedDRA Preferred Term	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 (%)
Subjects with any TEAE	214 (87.3)	46 (88.5)	47 (92.2)	80 (87.0)	237 (93.7)	138 (85.7)
注入に伴う反応	8 (3.3)	3 (5.8)	4 (7.8)	11 (12.0)	59 (23.3)	32 (19.9)
頭痛	25 (10.2)	8 (15.4)	4 (7.8)	17 (18.5)	41 (16.2)	22 (13.7)
上気道感染	40 (16.3)	7 (13.5)	7 (13.7)	10 (10.9)	23 (9.1)	17 (10.6)
尿路感染	32 (13.1)	5 (9.6)	5 (9.8)	17 (18.5)	24 (9.5)	17 (10.6)
アミロイド関連画像異常−浮腫/滲出液貯留	2 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	25 (9.9)	16 (9.9)
転倒	32 (13.1)	3 (5.8)	6 (11.8)	13 (14.1)	21 (8.3)	15 (9.3)
咳嗽	12 (4.9)	1 (1.9)	2 (3.9)	4 (4.3)	11 (4.3)	14 (8.7)
上咽頭炎	28 (11.4)	3 (5.8)	7 (13.7)	9 (9.8)	18 (7.1)	13 (8.1)
下痢	12 (4.9)	5 (9.6)	7 (13.7)	12 (13.0)	16 (6.3)	13 (8.1)
浮動性めまい	18 (7.3)	4 (7.7)	0	10 (10.9)	9 (3.6)	12 (7.5)
背部痛	24 (9.8)	4 (7.7)	6 (11.8)	4 (4.3)	18 (7.1)	11 (6.8)
脳微小出血	11 (4.5)	2 (3.8)	7 (13.7)	10 (10.9)	18 (7.1)	9 (5.6)
疲労	15 (6.1)	4 (7.7)	1 (2.0)	7 (7.6)	17 (6.7)	8 (5.0)
関節痛	19 (7.8)	0	4 (7.8)	7 (7.6)	14 (5.5)	7 (4.3)
挫傷	7 (2.9)	2 (3.8)	5 (9.8)	6 (6.5)	11 (4.3)	7 (4.3)
高血圧	13 (5.3)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	10 (4.0)	7 (4.3)
悪心	10 (4.1)	1 (1.9)	4 (7.8)	8 (8.7)	14 (5.5)	6 (3.7)
不安	14 (5.7)	1 (1.9)	3 (5.9)	3 (3.3)	10 (4.0)	6 (3.7)
副鼻腔炎	8 (3.3)	1 (1.9)	5 (9.8)	1 (1.1)	9 (3.6)	6 (3.7)
激越	4 (1.6)	2 (3.8)	2 (3.9)	5 (5.4)	7 (2.8)	5 (3.1)
うつ病	13 (5.3)	1 (1.9)	3 (5.9)	6 (6.5)	12 (4.7)	5 (3.1)
気管支炎	15 (6.1)	0	0	2 (2.2)	9 (3.6)	4 (2.5)
処置による疼痛	4 (1.6)	3 (5.8)	2 (3.9)	2 (2.2)	4 (1.6)	4 (2.5)
四肢痛	10 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.9)	7 (7.6)	8 (3.2)	3 (1.9)
基底細胞癌	6 (2.4)	4 (7.7)	2 (3.9)	6 (6.5)	4 (1.6)	3 (1.9)
筋痙縮	5 (2.0)	1 (1.9)	6 (11.8)	0	5 (2.0)	3 (1.9)
嘔吐	9 (3.7)	1 (1.9)	4 (7.8)	7 (7.6)	9 (3.6)	2 (1.2)
不眠症	6 (2.4)	3 (5.8)	3 (5.9)	3 (3.3)	6 (2.4)	2 (1.2)
皮膚有棘細胞癌	4 (1.6)	3 (5.8)	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (1.2)	1 (0.6)
薬疹	1 (0.4)	3 (5.8)	0	2 (2.2)	4 (1.6)	1 (0.6)
紅斑	2 (0.8)	0	3 (5.9)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.6)

表 2.7.4-17　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の TEAE – 201 試験 Core（SAS）

MedDRA Preferred Term	Placebo (N=245) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg Biweekly (N=52) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Monthly (N=51) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Biweekly (N=92) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Monthly (N=253) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=161) n (%)

Note:　A TEAE is defined as an AE that:　emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline); or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment; or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
Subject with 2 or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
TEAE are ordered by decreasing frequency in 10 mg/kg biweekly, 10 mg/kg monthly, 5 mg/kg biweekly, 5 mg/kg monthly and 2.5 mg/kg biweekly groups sequentially (eg, by 10 mg/kg biweekly first, then 10 mg/kg monthly if tied for 10 mg/kg biweekly).
AE = adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 24.0.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.2.4 を引用）

2.7.4.3.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

全体として，第 1 相試験における TEAE の発現率は各投与群間で同様であった。

2.7.4.3.2.2.1 101 試験

SAD コホートにおける TEAE の全体の発現率は，プラセボ群 66.7%及びレカネマブ 10 mg/kg 群 33.3%であった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.2.1.1）。MAD コホートにおける TEAE の全体の発現率は，各投与群間で同様であった（プラセボ群 75%，レカネマブ 0.3 mg/kg 群 66.7%，1.0 mg/kg 群 50%，3.0 mg/kg 群 66.7%及び 10 mg/kg 群 66.7%）（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.2.1.2）。

2.7.4.3.2.2.2 104 試験

TEAE の全体の発現率は，各投与群間で同様であった（プラセボ群 80%及びレカネマブ 10 mg/kg 群 71.4%）。（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.1.2.1.1，Table 14.3.2.3.3）。

2.7.4.3.2.2.3 004 試験

TEAE の全体の発現率は，各投与群間で同様であった（レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群 40.0%及びレカネマブ 700 mg 皮下投与群 34.5%）（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.4.1）。

2.7.4.3.3 死亡

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

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

［0.8%］，レカネマブ群全体 4 例［0.7%］；レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では死亡例なし）であり，non-TEAE による死亡は 1 例（レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群）であった
- 301 試験 OLE：合計 3 例が死亡し，全て TEAE による死亡であった（Core Study プラセボ群 2 例，Core Study レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例）
- 201 試験 OLE：合計 5 例が死亡した。このうち，TEAE による死亡は 3 例（Core Study 投与群：プラセボ群 1 例，レカネマブ 5 mg/kg 隔週群 1 例，10 mg/kg 月 1 回群 1 例）であり，non-TEAE による死亡は 2 例（Core Study レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2 例）であった
- 101 試験，104 試験及び 004 試験：死亡例の報告はなかった

治験担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判定された 201 試験 Core のレカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群の被験者#[redacted]（添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項，Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.4.2）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。

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

2.7.4.3.3.1.1 301 試験

301 試験 Core では，死亡に至った TEAE が 13 例（プラセボ群 7 例［0.8%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6 例［0.7%］）に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.1.1）。また，死亡に至った non-TEAE（治験薬の最終投与後 30 日超に発現）が 2 例（プラセボ群 1 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例）に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.1.3）。15 例の死亡はいずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

投与群別の死亡例一覧（死因，死亡日［最終投与日からの日数］）を以下に示す。

<u>死亡に至った TEAE</u>

プラセボ群：
- 被験者#[redacted]（不明，Day 462［最終投与後 7 日］）
- 被験者#[redacted]（急性呼吸不全，Day 4［最終投与後 4 日］）
- 被験者#[redacted]（心筋梗塞，Day 37［最終投与後 5 日］）
- 被験者#[redacted]（骨転移，Day 607［最終投与後 76 日］）
- 被験者#[redacted]（頭蓋内出血，Day 402［最終投与後 48 日］）
- 被験者#[redacted]（COVID-19，Day 416［最終投与後 24 日］）
- 被験者#[redacted]（膵癌，Day 319［最終投与後 249 日］）

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：
- 被験者#[redacted]（不明，Day 434［最終投与後 14 日］）
- 被験者#[redacted]（脳血管発作，Day 282［最終投与後 46 日］）
- 被験者#[redacted]（心筋梗塞，Day 230［最終投与後 11 日］）
- 被験者#[redacted]（呼吸不全，Day 405［最終投与後 76 日］）
- 被験者#[redacted]（髄膜転移，Day 563［最終投与後 45 日］）
- 被験者#[redacted]（COVID-19，Day 402［最終投与後 23 日］）

死亡に至った non-TEAE

プラセボ群：

- 被験者#[redacted]（心肺停止，Day 301［最終投与後 49 日］）

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：

- 被験者#[redacted]（糖尿病性ケトアシドーシス，Day 526［最終投与後 36 日］）

301 試験 OLE では，死亡に至った TEAE が 3 例に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.2.1）。Core Study 投与群別の死亡例一覧（死因，死亡日［最終投与日からの日数］）を以下に示す。各 Day はレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の開始日を起点とし，Core Study プラセボ群の被験者は OLE 期での投与開始日，Core Study レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の被験者は Core Study での投与開始日からの日数を示している。

Core Study プラセボ群：

- 被験者#[redacted]（心筋梗塞，Day 11［最終投与後 11 日］）
- 被験者#[redacted]（COVID-19 肺炎，Day 129［最終投与後 32 日］）

Core Study レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：

- 被験者#[redacted]（急性心不全，Day 777［最終投与後 20 日］）

また，301 試験 OLE では，データカットオフ日（2022 年 4 月 15 日）以降に 2 例の死亡例が報告されている。当該死亡例のデータは本申請資料に含まれていないが，簡潔な叙述を以下に示す。2 例とも脳内出血が認められたが，臨床的背景の詳細は異なっている：

1)生命を脅かす緊急状況下における tPA の急性期治療（tPA の既知の転帰として脳内出血が知られている）（被験者#[redacted]）

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

- 被験者#[redacted]（65 歳女性，*APOE4* ホモ接合型キャリア，Core Study プラセボ群）：脳血管障害（Day 37［最終投与後 8 日］）。301 試験 OLE で 1 ヵ月間のレカネマブ投与後に，コンピュータ断層撮影（CT）検査で遠位左中大脳動脈閉塞症が認められた。当該被験者は tPA による緊急治療を受け，tPA 注入後 8 分に最初の随伴症状として両側脳出血が発現した。被験者は数日後に死亡した。tPA 投与後 3 日に MRI 検査が実施され，その 4 日後に死亡した。tPA 投与後の両側脳内出血による死亡と判断された。また，収縮期血圧が 200 を超えた期間を含む治療介入がこれらの所見に影響を及ぼした可能性がある。仮剖検の結果：右側頭葉及び頭頂葉出血，下垂体結節，0.5 cm 胃結節，心筋内への左前下行枝動脈トンネル（0.6～2.0 cm），卵円孔開存，出血性粘膜を伴う膀胱。tPA の使用が死因として最も考えられるが，最終剖検報告を含む詳細な情報は得られていない。入手可能な情報に基づくと，レカネマブが本症例の死因であったか否かは評価困難である。
- 被験者#[redacted]（87 歳男性，*APOE4* ノンキャリア，Core Study プラセボ群）：心肺事象（Day 143［最終投与後 45 日］）。既往歴として弁置換術を伴う大動脈弁疾患，心房細動，狭心症，冠動脈疾患及び高血圧症があった。当該被験者は，心房細動に対してアスピリン 81 mg 及びアピキサバン抗凝固療法を受けていた。301 試験 Core ではプラセボが投与され，

OLE 期に移行し 2022 年 1 月 21 日に初回のレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた。2022 年 4 月及び 5 月に，当該被験者に複数回の転倒（頭部 CT 検査所見は陰性），肺炎，COVID-19，尺側仮性動脈瘤（トロンビン注射により治療）が認められた。2022 年 4 月 28 日に最終のレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた。2022 年 5 月 14 日に被験者は転倒した。2022 年 5 月 18 日の安全性 MRI 検査で左後頭葉出血が認められた。アピキサバン投与が中断され，2022 年 5 月 24 日に心筋梗塞が発現し，ヘパリン急速静注投与を受けた（その後，脳内出血により治験中止）。2022 年 5 月 28 日，当該被験者に 4 件の一過性脳虚血様の事象（不明瞭な発話，右側脱力感）が認められた。被験者は緊急治療室での加療を拒否し，ホスピスに入所した。2022 年 6 月 12 日に被験者は死亡した。剖検の結果，後頭葉脳内出血が確認され，外傷性転倒に起因するくも膜下出血が認められた。剖検の記録によると，「脳内に死因は認められなかった。末期的に心肺事象が発現した可能性が最も高い」であった。本症例は，合併症の心房細動に対してアピキサバンとアスピリンが併用されていること，また，脳出血に先行して再発性の転倒が発現していることが交絡している。脳内出血のリスク因子，並びに重大な心血管系及び脳血管系のリスク因子を考慮すると，治験依頼者は出血性の内側左後頭葉梗塞及びそれに続く死亡はレカネマブと関連がないと考えている。剖検の結果，死因は心肺事象と判定された。

死亡例の叙述は，添付資料 5.3.5.1.4 の 14.3.3 項（301 試験 Core）及び添付資料 5.3.5.1.5 の 14.3.3 項（301 試験 OLE）に示した。

2.7.4.3.3.1.2 201 試験

201 試験 Core では 7 例が死亡した（プラセボ群 2 例［1.0%未満］及びレカネマブ群全体 5 例［1.0%未満］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.1）。このうち，6 例の死亡に至った有害事象が TEAE であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.2.1）。

投与群別の死亡例一覧（死亡日［最終投与日からの日数］の情報を含む）を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項）。

<u>死亡に至った TEAE</u>

- プラセボ群：被験者#[redacted]（急性呼吸不全，Day 84［最終投与後 14 日］），被験者#[redacted]（肉腫，Day 138［最終投与後 67 日］）
- 2.5 mg/kg 隔週群：被験者#[redacted]（脳新生物，Day 599［最終投与後 135 日］），被験者#[redacted]（心停止，Day 395［最終投与後 17 日］）
- 5 mg/kg 隔週群：被験者#[redacted]（菌血症，肝不全，急性腎障害，凝血異常，白血球減少症及び代謝性脳症を含む多臓器機能不全症候群，Day 426［最終投与後 5 日］）
- 10 mg/kg 月 1 回群：被験者#[redacted]（脊髄損傷，Day 221［最終投与後 20 日］）

<u>死亡に至った non-TEAE</u>

- 10 mg/kg 月 1 回群：被験者#[redacted]（呼吸不全，Day 624［最終投与後 189 日］）

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 2.5 mg/kg 隔週

群の 1 例（被験者#[redacted]）を除き，死亡に至った有害事象は全て，治験薬との因果関係は関連なしと判定された（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.4.2）。

OLE 期では，5 例の死亡が報告された。201 試験 Core の投与群別の死亡例一覧（死亡日［最終投与日からの日数］の情報を含む）を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.8 の 14.3.3 項）。

死亡に至った TEAE

- プラセボ群：被験者#[redacted]（中枢神経系転移，Day 879［最終投与後 43 日］）
- 5 mg/kg 隔週群：被験者#[redacted]（頚椎骨折，Day 505［最終投与後 18 日］）
- 10 mg/kg 月 1 回群：被験者#[redacted]（原発巣不明の悪性新生物，神経内分泌癌；Day 984［最終投与後 19 日］）

死亡に至った non-TEAE

- 10 mg/kg 隔週群：被験者#[redacted]（COVID-19 肺炎，Day 272［最終投与後 69 日］），被験者#[redacted]（アルツハイマー型認知症，Day 196［最終投与後 50 日］）

OLE 期の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（添付資料 5.3.5.1.8 の Tables 14.3.2.1.2，Table 14.3.2.1.3）。

死亡例の叙述は，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項（201 試験 Core）及び添付資料 5.3.5.1.8 の 14.3.3 項（201 試験 OLE）に示した。

2.7.4.3.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

第 1 相試験では死亡例の報告はなかった。

2.7.4.3.4 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の全体の発現率は，301 試験 Core（プラセボ群 11.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.0%）と 201 試験 Core（プラセボ群 17.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.0%）で同程度であった。

重篤な TEAE の多くは，301 試験 Core 及び 201 試験 Core のいずれも 2 例以下に認められた。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core で重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常の発現率は低く（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 1%未満），プラセボ群と同程度であった。

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

2.7.4.3.4.1.1 301 試験

301 試験 Core の重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（11.3%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（14.0%）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.2.1）。注入に伴う反応，ARIA-E，ARIA-H を除いた場合の重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群（11.3%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（12.4%）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.3）。

重篤な TEAE の多くは，2 例以下に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.2.5）。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の両群で 3 例以上に認められた事象は，以下のとおりで

あった：

- プラセボ群：心房細動（3 例［0.3%］；被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]），肺炎（3 例［0.3%］；被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]）及び硬膜下血腫（3 例［0.3%］；被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]）
- レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：心房細動（6 例［0.7%］；被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]），肺炎（3 例［0.3%］；被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]）及び硬膜下血腫（3 例［0.3%］；被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]）

レカネマブの臨床開発プログラムで認められた重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常には SOC の「血液およびリンパ系障害」，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」が含まれた。301 試験 Core の重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常の発現率は，プラセボ群（7 例［0.8%］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8 例［0.9%］）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.2.9）。

重篤な TEAE に関する叙述は添付資料 5.3.5.1.4 の 14.3.3 項に示した。

2.7.4.3.4.1.2 201 試験

201 試験 Core における重篤な TEAE の発現率は，各投与群で同様であった（プラセボ群 17.1%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 15.4%，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%，5 mg/kg 隔週群 17.4%，10 mg/kg 月 1 回群 11.5%，10 mg/kg 隔週群 13.0%）（表 2.7.4-18）。

重篤な TEAE の多くは，2 例以下に認められた。2 例以上に認められた重篤な TEAE の内訳を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項）。

- プラセボ群：転倒（4 例［1.6%］：被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]），変形性関節症（3 例［1.2%］：被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]）及び失神（3 例［1.2%］：被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]）
- 5 mg/kg 月 1 回群：一過性脳虚血発作（2 例［3.9%］：被験者#[redacted]，[redacted]）
- 10 mg/kg 月 1 回群：非心臓性胸痛（2 例［0.8%］：被験者#[redacted]，[redacted]）
- 10 mg/kg 隔週群：ARIA-E（3 例［1.9%］：被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]），関節痛（2 例［1.2%］：被験者#[redacted]，[redacted]）及び脳微小出血（2 例［1.2%］：被験者#[redacted]，[redacted]）

SOC 別の重篤な TEAE の解析では，用量依存性は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.4.1）。

OLE 期における重篤な TEAE の発現率は 25.6%（46 例）であり，平均投与期間は 26.09 ヵ月（範囲：0.5～39.7 ヵ月）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 12）。重篤な TEAE の多くは，各 1 例に認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.2.1）。

2 例以上に認められた重篤な TEAE は，転倒（4 例），頚椎骨折，一過性脳虚血発作及び急性腎障害（各 3 例），心房細動，胸部不快感，肺炎，股関節部骨折，肋骨骨折及び精神状態変化（各

2 例)。

201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.4.1)。OLE 期では，180 例中 2 例に重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常（SOC「血液およびリンパ系障害」1 例，「代謝および栄養障害」1 例）が認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.2.1)。

重篤な TEAE の叙述は，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項（201 試験 Core）及び添付資料 5.3.5.1.8 の 14.3.3 項（201 試験 OLE）に示した。

表 2.7.4-18　重篤な TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上） – 201 試験 Core（SAS）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	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 (%)
Subjects with any treatment-emergent SAE	42 (17.1)	8 (15.4)	4 (7.8)	16 (17.4)	29 (11.5)	21 (13.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.8)	0	0	3 (3.3)	2 (0.8)	2 (1.2)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	13 (5.3)	0	1 (2.0)	1 (1.1)	4 (1.6)	3 (1.9)[a]
転倒	4 (1.6)	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.9)
関節痛	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)
変形性関節症	3 (1.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	9 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.9)	6 (6.5)	6 (2.4)	4 (2.5)
アミロイド関連画像異常–浮腫/滲出液貯留	0	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.9)
脳微小出血	0	0	0	0	0	2 (1.2)
失神	3 (1.2)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	2 (3.9)	0	1 (0.4)	1 (0.6)

Note:　A TEAE is defined as an AE that:　emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline); or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment; or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.　Subject with 2 or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = serious adverse event, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 24.0.
a:　In addition to these 3 subjects, another 1 subject (Subject [redacted]) in the 10 mg/kg Biweekly group experienced 1 TEAE of subdural haemorrhage (MedDRA PT) in INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS (MedDRA SOC).　This TEAE was newly reported in the CSR Version 2.0 updated on 09 Dec 2022 and was not included in this table.　If this TEAE is included in this table, the incidence is 2.5% (4/161 subjects).
（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.4.1，添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.1 を引用）

2.7.4.3.4.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.3.4.2.1 101 試験

重篤な TEAE は，SAD コホートで 4 例（プラセボ群 1 例［8.3%］並びにレカネマブ 1，3 及び 15 mg/kg 群の各 1 例［各 16.7%］）に認められた（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.2.1.1，

Table 14.3.2.2.1，Table 14.3.2.2.2)。重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.4.3.4.2.2 104 試験

重篤な TEAE は，2 例（レカネマブ 2.5 及び 5 mg/kg 群の各 1 例［各 16.7%］）に認められた（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.2.2，Table 14.3.1.2.1.1)。重篤な TEAE とみなされた臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.4.3.4.2.3 004 試験

重篤な TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.2.1)。

第 1 相試験の重篤な TEAE の叙述は，添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 3 に示した。

2.7.4.3.5 有害事象及び/又は臨床検査値異常による中止

投与中止に至った TEAE の発現率は，201 試験 Core（プラセボ群 5.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.9%）と比較して，301 試験 Core（プラセボ群 3.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 7.1%）で低かった。これには，201 試験 Core では，ARIA-E を発現した全ての被験者が臨床症状の有無（無症候性又は症候性）及び画像上の重症度にかかわらず治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与を中止したことが影響している。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core で認められた発現率が高かった投与中止に至った TEAE は，注入に伴う反応，脳微小出血及び ARIA-E であった。投与中止に至った TEAE の発現率がプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高かったことには，これらの TEAE の発現率がプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高かったことが影響している。

301 試験 Core では 2 例が TEAE とみなされた臨床検査値異常により投与中止したのに対して，201 試験 Core では当該 TEAE による投与中止はなかった。

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

2.7.4.3.5.1.1 301 試験

301 試験 Core の投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（3.1%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（7.1%）で高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.3.1)。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H による投与中止を除き，投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（26 例［2.9%］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（29 例［3.2%］）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.3)。

主な投与中止に至った TEAE（プラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれかで 2 例以上）を以下に示す。

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

臨床検査値異常による投与中止は 2 例であり，その内訳は肝酵素上昇 1 例（プラセボ群

［0.1%］）及び血小板減少症 1 例（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群［0.1%］）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.3.1）。

2.7.4.3.5.1.2 201 試験

201 試験 Core における投与中止に至った TEAE 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 5.7%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 13.5%，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%，5 mg/kg 隔週群 10.9%，10 mg/kg 月 1 回群 18.6%及び 10 mg/kg 隔週群 14.9%）。これは治験実施計画書で ARIA-E 発現例の治験薬投与中止が規定されていたことに起因すると考えられる（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 23）。

発現率が高かった投与中止に至った TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上）を以下に示す（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.7.1）。臨床検査値異常による投与中止は認められなかった。

- プラセボ群：注入に伴う反応（2 例［0.8%］）
- 5 mg/kg 月 1 回群：脳微小出血（2 例［3.9%］）
- 5 mg/kg 隔週群：ARIA-E 及び脳表ヘモジデリン沈着症（各 3 例［3.3%］）
- 10 mg/kg 月 1 回群：ARIA-E（25 例［9.9%］），脳微小出血（8 例［3.2%］），注入に伴う反応及び脳表ヘモジデリン沈着症（各 5 例［2.0%］）並びに心房細動及び錯乱状態（各 2 例［0.8%］）
- 10 mg/kg 隔週群：ARIA-E（16 例［9.9%］），注入に伴う反応（4 例［2.5%］）並びに心房細動及び脳微小出血（各 2 例［1.2%］）

ARIA-E は，201 試験 Core で最も高頻度で報告された投与中止に至った TEAE であった（プラセボ群 1 例［0.4%］，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 1 例［1.9%］，5 mg/kg 月 1 回群 1 例［2.0%］，5 mg/kg 隔週群 3 例［3.3%］，10 mg/kg 月 1 回群 25 例［9.9%］，10 mg/kg 隔週群 16 例［9.9%］）（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 23）。ARIA-E による投与中止（16 例［9.9%］）を除くと，10 mg/kg 隔週群での投与中止に至った TEAE の発現率は約 5%であった。

OLE 期では，投与中止に至った TEAE が 7 例（3.9%）に認められたが，ARIA-E 又は ARIA-H による投与中止は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.3.1）。

2.7.4.3.5.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.3.5.2.1 101 試験

有害事象による治験中止例はいなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.1.2.1，Table 14.1.2.2）。

2.7.4.3.5.2.2 104 試験

有害事象による治験中止例はいなかった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.1.2）。

2.7.4.3.5.2.3 004 試験

有害事象による治験中止例はいなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.2.3.1，Table 14.3.1.3.3）。

2.7.4.3.6 休薬又は注入途中に中断に至った有害事象

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

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主な休薬及び注入途中に中断に至った TEAE は，注入部位血管外漏出であった。

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

2.7.4.3.6.1.1 301 試験

301 試験 Core の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（7.9%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（19.5%）で高く，この理由は注入に伴う反応及び ARIA によると考えられた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.4.1）。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（6.6%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（10.0%）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.3）。

主な休薬に至った TEAE（プラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれかで 5 例以上）を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.4.1）。

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

注入途中に中断に至った TEAE の発現率は低かった（プラセボ群 1.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.4%）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.4.4）。注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H を除いた場合の注入途中に中断に至った TEAE の発現率は，プラセボ群（1.1%）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（1.4%）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.3）。

主な注入途中に中断に至った TEAE（プラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれかで 5 例以上）を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.4.4）。

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

2.7.4.3.6.1.2 201 試験

201 試験 Core における休薬に至った TEAE の発現率は，全ての投与群で同程度であり，用量依存的な傾向は認められなかった（プラセボ群 14.7%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 15.4%，5 mg/kg 月 1 回群 9.8%，5 mg/kg 隔週群 16.3%，10 mg/kg 月 1 回群 7.9%，10 mg/kg 隔週群 11.8%）（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.1）。10 mg/kg 隔週群の 2 例以上に認められた休薬に

至った TEAE は，注入部位血管外漏出及び帯状疱疹（各 1.2%）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.1）。10 mg/kg 隔週群では，2 例以上に認められた休薬に至った副作用はなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.2）。

また，注入途中に中断に至った TEAE の発現率は低かった（プラセボ群 2.4%，2.5 mg/kg 隔週群 5.8%，5 mg/kg 月 1 回群 3.9%，5 mg/kg 隔週群 5.4%，10 mg/kg 月 1 回群 1.6%，10 mg/kg 隔週群 1.2%）（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.3）。10 mg/kg 隔週群で 2 例以上に認められた注入途中に中断に至った TEAE は，注入部位血管外漏出（1.2%）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.3）。10 mg/kg 隔週群では，注入途中に中断に至った副作用はなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.4）。

休薬（5 mg/kg 隔週群 1.1%，10 mg/kg 月 1 回群 0.8%）又は注入途中に中断（プラセボ群 0.4%，5 mg/kg 隔週群 1.1%，10 mg/kg 月 1 回群 0.8%）に至った注入に伴う反応の発現率は低く，用量依存的な傾向は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.8.1，Table 4.1.8.3）。10 mg/kg 隔週群では，休薬又は注入途中に中断に至った注入に伴う反応は認められなかった。

OLE 期では，休薬に至った TEAE が 33 例（18.3%）に，注入途中に中断に至った TEAE が 1 例（0.6%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.2.1）。2 例以上に認められた休薬に至った TEAE は，ARIA-E（8 例［4.4%］），ARIA-H 脳微小出血（3 例［1.7%］），注入部位血管外漏出及び COVID-19（各 2 例［1.1%］）であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.4.1）。

2.7.4.3.6.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.3.6.2.1 101 試験

投与中止に至った TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.2.1.1，Table 14.3.1.2.1.2）。本治験では，休薬のデータを収集しなかった。

2.7.4.3.6.2.2 104 試験

休薬に至った TEAE は 2 例に認められ，その内訳はレカネマブ 5 mg/kg 群（急性膵炎及びアルコール性肝疾患）及び 10 mg/kg 群（心房細動及び心電図 ST 部分上昇）の各 1 例であった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 19，Table 29）。

2.7.4.3.6.2.3 004 試験

注入又は注射途中に中断に至った TEAE は，レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群の 1 例（3.3%）に認められ，注入部位血管外漏出による一時的な注入途中の中断であった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.2.1，Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.3.7 申請適応症において注目すべき有害事象

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

注目すべき有害事象の全体の発現率は，301 試験 Core においてプラセボ群 17.4%（156 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 42.2%（379 例）であった。このうち，注入に伴う反応，皮疹，その他の過敏症反応，ARIA-E 及び ARIA-H の発現は，いずれもプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多く，発現した事象の多くは治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

301 試験 Core で認められたこれらの注目すべき有害事象の発現状況は，201 試験 Core と同様

であった。

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

ARIA-E は投与初期に発現し，多くは無症候性であり，画像上の重症度にかかわらず自然に消失した。無症候性かつ画像上軽度の ARIA-E は，休薬することなく投与を継続することが可能であった。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。

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り，*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。

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-H 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 隔週群のいずれにおいても，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。

2.7.4.3.7.1 注入に伴う反応

301 試験及び 201 試験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。

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

2.7.4.3.7.1.1.1 301 試験

301 試験 Core では，NCI-CTCAE の Grade にかかわらず，治験薬投与後に発現した注入に伴う反応を注目すべき有害事象とみなした。これらの注目すべき事象（注入に伴う反応，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）は，重篤な有害事象の報告手順に従って情報が収集され CRF に記録されたが，重篤な有害事象の基準に該当しない限り，重篤な有害事象とはみなされなかった。

注入に伴う反応の発現率は，プラセボ群（7.4%［66/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg

隔週群（26.4%［237/898 例］）で高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.3）。注入に伴う反応の大部分は，重症度が軽度（プラセボ群 57/897 例［6.4%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 163/898 例［18.2%］）又は中等度（プラセボ群 9/897 例［1.0%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 67/898 例［7.5%］）であり，高度の注入に伴う反応はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 7 例（0.8%）のみに認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.5）。NCI-CTCAE Grade は Grade 1（プラセボ群 41/897 例［4.6%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 78/898 例［8.7%］）又は Grade 2（プラセボ群 25/897 例［2.8%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 149/898 例［16.6%］）であった（表 2.7.4-19）。Grade 3 又は Grade 4 の注入に伴う反応は，プラセボ群では認められなかった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，898 例中 6 例（0.7%）及び 898 例中 1 例（0.1%）にそれぞれ Grade 3 及び Grade 4 の注入に伴う反応が認められた。これらの Grade 3 又は Grade 4 の注入に伴う反応が認められた被験者のうち 6 例で，初回投与時に当該事象が発現した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.9）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた注入に伴う反応の重症度は以下のとおりであった：

- Grade 1：78/237 例（32.9%）
- Grade 2：149/237 例（62.9%）
- Grade 3：6/237 例（2.5%）
- Grade 4：1/237 例（0.4%）

表 2.7.4-19　Grade 及び予防的投薬別の注入に伴う反応の発現状況 – 301 試験 Core（SAS）

NCI-CTCAE Grade	Placebo (N = 897) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 898) n (%)
Any grade	66 (7.4)	237 (26.4)
Grade 1	41 (4.6)	78 (8.7)
Grade 2	25 (2.8)	149 (16.6)
Grade 3	0	6 (0.7)
Grade 4	0	1 (0.1)
Grade 5	0	0
Missing	0	3 (0.3)
Without Preventative Medication		
NCI-CTCAE Grade	Placebo (N = 855) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 773) n (%)
Any grade	57 (6.7)	137 (17.7)
Grade 1	40 (4.7)	72 (9.3)
Grade 2	17 (2.0)	57 (7.4)
Grade 3	0	5 (0.6)
Grade 4	0	1 (0.1)
Grade 5	0	0
Missing	0	2 (0.3)
With Preventative Medication		
NCI-CTCAE Grade	Placebo (N = 42) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 125) n (%)
Any grade	9 (21.4)	100 (80.0)
Grade 1	1 (2.4)	6 (4.8)
Grade 2	8 (19.0)	92 (73.6)
Grade 3	0	1 (0.8)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Missing	0	1 (0.8)

Note: Grade 1: mild reaction, infusion interruption not indicated, intervention not indicated, Grade 2: infusion interruption or treatment indicated, but responds promptly to symptomatic treatment (eg, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], IV fluids); prophylactic medications indicated for <24 hours, Grade 3: prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medications and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization required for clinical sequelae (eg, renal impairment), Grade 4: life-threatening consequences; urgent treatment needed (eg, vasopressor or ventilatory support), Grade 5: death.
AEs are graded according to the CTCAE V4.0.
"Without Preventative Medications" includes subjects with no preventative medication at any visit.
"With Preventative Medications" includes subjects with preventative medication at least one visit.
A subject with multiple severity grades within category is only counted under the maximum grade in each relevant category.
Infusion-related reactions are defined if preferred term is infusion related reaction or infusion site reaction.
AE = adverse event, NCI-CTCAE = National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events, IV = intravenous, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SAS = safety analysis set.
（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.4 を引用）

注入に伴う反応の多くは，初回投与時に発現した（プラセボ群 26/66 例［39.4%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 178/237 例［75.1%］）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.9）。注入に伴う反応が

認められた被験者の大部分は，次回以降の Visit に来院することができた（プラセボ群 64/66 例［97.0%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 222/237 例［93.7%］）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.7）。一部の被験者では，以降の治験薬投与時に予防的投薬（例：イブプロフェン，パラセタモール及びジフェンヒドラミン）を受けた。プラセボ群 64 例中 7 例（10.9%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 222 例中 97 例（43.7%）が予防的投薬を受けた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.7）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で初回の注入に伴う反応が認められ，以降の治験薬投与を継続した被験者の 63%超では，予防的投薬の有無にかかわらず，その後に注入に伴う反応は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.8）。また，再発した場合でも高度の注入に伴う反応はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 898 例中 7 例（0.8%）に Grade 3 又は Grade 4 の注入に伴う反応が認められ（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.4），全例が二次医療機関でのより集中的な管理を要し，支持療法を受けた。当該事象発現後 1 日～4 日の間にほぼ全例が回復し，全例がその他の偶発的事象を発現することなく退院した。いずれの被験者も治験実施計画書に従って，治験薬投与を中止した。プラセボ群では Grade 3 以上の注入に伴う反応は認められなかった。

Grade 3 又は Grade 4 の注入に伴う反応が認められた被験者（いずれもレカネマブ 10 mg/kg 隔週群）の詳細は以下のとおり：

- 被験者#[redacted]（81 歳，男性）：Day 1 の初回治験薬投与後に注入に伴う反応が発現した。重症度は高度（Grade 3），治験薬との因果関係は関連ありと判定された。注入に伴う反応が発現後，血圧，脈拍数及び呼吸数がわずかに増加し，悪寒及び発熱を伴うチアノーゼが認められた。Day 1 の治験薬投与前に実施した臨床検査の結果，血小板減少症が示唆された。当該被験者は治療のため救急部へ搬送され，入院した。当該被験者は血小板減少症及び注入に伴う反応により治験を中止した。治験を中止した時点で，血小板減少症は継続中であったが，注入に伴う反応の転帰は Day 2 に回復に至った。
- 被験者#[redacted]（73 歳，女性）：Day 1 の初回治験薬投与中に注入に伴う反応が発現した。重症度は高度（Grade 3），治験薬との因果関係は関連ありと判定された。注入を中止後，被験者は救急部へ搬送され，急性呼吸不全及び低酸素症により入院した。胸部 X 線検査により軽度の肺水腫，無気肺，並びに誤嚥又は肺炎が示唆された。当該被験者は注入に伴う反応により治験を中止したが，当該事象の転帰は Day 3 に回復に至った。
- 被験者#[redacted]（74 歳，男性）：Day 1 の初回治験薬投与後に注入に伴う反応が発現した。重症度は高度（Grade 4），生命を脅かす事象であり，治験薬投与との因果関係は関連ありと判定された。注入に伴う反応が発現後，嘔吐，軽度の悪心，呼吸数の増加を伴う呼吸困難，退縮及び基礎喘鳴（疼痛）が認められ，次いで，背部硬直及び疼痛，悪寒の悪化及び四肢冷感が認められた。注入に伴う反応はアナフィラキシー反応と考えられ，エピネフリンが投与された。被験者は救急部へ搬送され，治療を受けた。当該事象の転帰は Day 2 に消失し，救急部から退院した。当該被験者は注入に伴う反応により治験を中止した。
- 被験者#[redacted]（83 歳，男性）：Day 1 に注入に伴う反応が発現した。重症度は軽度（Grade 2），治験薬との因果関係は関連ありと判定された。注入に伴う反応が発現後，悪寒及び戦慄が認められた。発熱及び血圧上昇の転帰は Day 3 に回復に至った。Day 97 の治験薬投与後に中等度（Grade 3）の注入に伴う反応が発現し，治験薬との因果関係は関連あり

と判定された。注入に伴う反応が発現後，発熱，錯乱増悪及び疲労が認められた。被験者は，パラセタモール 1 g を 1 回投与された。被験者は Day 97 に治験薬投与を中止し，当該事象の転帰は Day 105 に消失した。当該被験者は注入に伴う反応により Day 188 に治験を中止した。治験を中止した時点で，湿疹，末梢腫脹及び第一度房室ブロックは継続中であった。

- 被験者#[redacted]（66 歳，男性）：Day 1 に注入に伴う反応が発現した。重症度は高度（Grade 3），治験薬との因果関係は関連ありと判定された。注入に伴う反応が発現後，全身の冷感，頭痛及び失神が認められた。当該被験者は，フロセミド 500 mg の 1 回静脈内投与，アルプラゾラムの 1 回投与を受け，更なる観察を行うため，救急部へ搬送された。当該事象の転帰は Day 1 に消失し，救急部から退院した。当該被験者は注入に伴う反応により治験を中止した。
- 被験者#[redacted]（79 歳，女性）：Day 1 に注入に伴う反応が発現した。重症度は中等度（Grade 3），治験薬との因果関係は関連ありと判定された。注入に伴う反応が発現後，嘔吐，悪心，血圧上昇，悪寒を伴う心拍数上昇が認められ，口腔体温は 37.1°C であった。当該被験者は救急部に搬送され，治療を受けた。心電図検査により洞性頻脈が認められた。当該事象の転帰は Day 4 に回復した。当該被験者は Day 4 に心房細動を認めたため，入院し，治療を受けた。当該事象（心房細動）の転帰は回復に至り，Day 4 に退院した。心房細動について，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。当該被験者は，被験者都合により Day 1 に治験薬投与を中止し，Day 252 に治験を中止した。
- 被験者#[redacted]（77 歳，男性）：Day 1 に注入に伴う反応が発現した。重症度は高度（Grade 3），治験薬との因果関係は関連ありと判定された。注入に伴う反応が発現後，戦慄，嘔吐，高血圧クリーゼが認められた。当該被験者は治療を受け，当該事象の転帰は Day 1 に消失した。当該被験者は注入に伴う反応により治験を中止した。

Grade 3 又は 4 の過敏症反応及び注入に伴う反応を発現した被験者に関する叙述は，添付資料 5.3.5.1.4 の 14.3.3 項に示した。

治験薬の休薬（プラセボ群 6/897 例［0.7%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14/898 例［1.6%］）又は注入途中に中断（プラセボ群 1/897 例［0.1%］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 9/898 例［1.0%］）に至った注入に伴う反応の TEAE はほとんど認められず，当該治験薬の処置が行われた被験者は以降も治験薬投与を受けた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.4.1，Table 14.3.2.4.3，Table 14.3.2.4.4，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1）。

注入に伴う反応は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 237 例に認められ，このうち 222 例は以降の Visit で治験薬投与を継続した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.7）。

この 222 例中 97 例（43.7%）は，以降の治験薬投与時に少なくとも 1 回の予防的投薬を受けた。この 97 例中 36 例（37.1%）にはその後に注入に伴う反応が認められ，61 例（62.9%）にはその後に注入に伴う反応が認められなかった。

222 例中 125 例（56.3%）は，以降の治験薬投与時に予防的投薬を受けなかった。この 125 例中 44 例（35.2%）にはその後に注入に伴う反応が認められ，81 例（64.8%）にはその後に注入に

伴う反応が認められなかった。

予防的投薬の有無にかかわらず，注入に伴う反応の再発率は同程度であった。初回の注入に伴う反応が認められた被験者において，予防的投薬の有無別にその後の注入に伴う反応の発現状況を比較した結果，その後の注入に伴う反応の予防に差はなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.8）。

注入に伴う反応はプラセボ群の 66 例に認められ，このうち 64 例は以降の Visit で治験薬投与を継続した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.7，Table 14.3.2.6.8）。

この 64 例中 7 例（10.9%）は，以降の治験薬投与時に少なくとも 1 回の予防的投薬を受けた。この 7 例中 2 例（28.6%）には，その後に注入に伴う反応は認められなかった。64 例中 57 例（89.1%）は，以降の治験薬投与時に予防的投薬を受けなかった。この 57 例中 39 例（68.4%）には，その後に注入に伴う反応は認められなかった。

2.7.4.3.7.1.1.2 201 試験

201 試験 Core では，治験薬投与後に発現した注入に伴う反応（NCI-CTCAE の Grade を問わない）を注目すべき TEAE とした。注入に伴う反応のほか，治験薬に起因すると考えられる皮疹，並びにその他の過敏症反応は，重篤な有害事象の報告の手順に従って報告されるとともに，電子症例報告書に記録されたが，重篤な有害事象の定義に該当しない場合は，重篤な TEAE として取り扱わなかった。

注入に伴う反応の TEAE は，プラセボ群 3.3%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 5.8%，5 mg/kg 月 1 回群 7.8%，5 mg/kg 隔週群 12.0%，10 mg/kg 月 1 回群 23.3%及び 10 mg/kg 隔週群 19.9%の被験者で認められた（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.1）。注入に伴う反応の TEAE の発現率は，プラセボ群に比べてレカネマブ群で高く，用量依存性が認められた（10 mg/kg 月 1 回群の発現率が最も高かった）。

201 試験 Core では，注入に伴う反応の TEAE は全て重症度が軽度から中等度であり（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.2.7），大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった（表 2.7.4-20）。Grade 3 の注入に伴う反応は，高用量のレカネマブ群で認められた（計 6 例：10 mg/kg 月 1 回群 4 例［1.6%］，10 mg/kg 隔週群 2 例［1.2%］）。Grade 4 以上の注入に伴う反応は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.2）。

10 mg/kg 隔週群の 1 例に，中等度（Grade 3）の注入に伴う反応が重篤な TEAE として認められ，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.4.1，Listing 16.2.7.1）。当該被験者（添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項被験者[redacted]）は 78 歳の男性であり，2 回目の治験薬投与後に嘔吐，浮動性めまい，発熱（38.5°C）が認められ入院した。対症療法後に退院となり，治験実施計画書に基づきレカネマブ投与を中止した。当該被験者の叙述は，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項に示した。

201 試験 Core では，プラセボ群 2 例（0.8%），10 mg/kg 月 1 回群 5 例（2.0%）及び 10 mg/kg 隔週群 4 例（2.5%）が，注入に伴う反応により投与中止に至った（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.7.1）。

注入に伴う反応の大部分は初回投与時に発現した（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.7）。

表 2.7.4-20　Grade 別の注入に伴う反応の発現状況 – 201 試験 Core（SAS）

NCI-CTCAE Grade	Placebo (N=245) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg Biweekly (N=52) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Monthly (N=51) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg Biweekly (N=92) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Monthly (N=253) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=161) n (%)
Any grade	8 (3.3)	3 (5.8)	4 (7.8)	11 (12.0)	59 (23.3)	32 (19.9)
Grade 1	4 (1.6)	2 (3.8)	3 (5.9)	2 (2.2)	15 (5.9)	10 (6.2)
Grade 2	4 (1.6)	1 (1.9)	1 (2.0)	9 (9.8)	40 (15.8)	19 (11.8)
Grade 3	0	0	0	0	4 (1.6)	2 (1.2)
Missing	0	0	0	0	0	1 (0.6)

Note:　Grade 1:　mild reaction, infusion interruption not indicated, intervention not indicated, Grade 2: infusion interruption or treatment indicated, but responds promptly to symptomatic treatment (eg, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], intravenous fluids); prophylactic medications indicated for <24 hours, Grade 3:　prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medications and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization required for clinical sequelae (eg, renal impairment), Grade 4:　life-threatening consequences; urgent treatment needed (eg, vasopressor or ventilatory support), Grade 5:　death.
A subject with multiple severity grades is only counted under the maximum grade.
AEs are graded according to the CTCAE V4.0.
AE = adverse event, NCI-CTCAE = National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SAS = safety analysis set.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.3 を引用）

注入に伴う反応を発現した被験者の大部分は，その後の治験薬投与時に予防的投薬（例：イブプロフェン，パラセタモール及びジフェンヒドラミン）を受けた（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 3.1.3.2）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 70%を超える被験者で，予防的投薬により，それ以降注入に伴う反応が認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 3.1.3.1）。

201 試験 Core では，レカネマブ群 9 例に治験薬との因果関係が関連ありと判定された皮疹（発疹，皮膚炎，薬疹）の TEAE が認められたが，明確な用量依存性はなかった。プラセボ群では皮疹の TEAE は認められなかった。高度の皮疹の発現はなく，薬疹の TEAE を認めた 1 例が投与中止に至った。また，過敏症の TEAE はプラセボ群 1 例及び 10 mg/kg 隔週群 1 例に認められた。いずれも治験担当医師により副作用と判定されたが，重症度は軽度であり，非重篤であった（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.3.1.3.12 項）。

OLE 期では，全体で 37 例（20.6%）に注入に伴う反応が認められた（表 2.7.4-21）。これには，PT で「注入に伴う反応」とコーディングされなかったが，治験担当医師が症例報告書上の有害事象欄で注入に伴う反応に分類した 4 例が含まれる（PT は発熱，浮動性めまい及び高血圧）。

注入に伴う反応の TEAE の大部分は，重症度が軽度から中等度であり，高度と報告されたのは 1 例であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.4.1）。大部分の被験者で認められた注入に伴う反応は，Grade 1（11 例［6.1%］）又は Grade 2（25 例［13.9%］）の事象であった（表 2.7.4-21）。OLE 期のレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）のうち，1 例に Grade 3 の注入に伴う反応が認められ，投与中止に至った（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.3.3）。

201 試験 Core と同様に，注入に伴う反応の大部分は初回投与時に発現した（添付資料 5.3.5.1.8 の Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1）。予防的投薬を受けた 19 例のうち，17 例ではそれ以降注入に伴う反応が認められなかった。

201 試験 Core でレカネマブを投与され，OLE 期で注入に伴う反応が認められた 30 例のうち，16 例は Core Study で注入に伴う反応が認められていた（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.2）。

表 2.7.4-21 Grade 別の注入に伴う反応の発現状況 – 201 試験 OLE（SAS）

NCI-CTCAE Grade	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)
Any grade	37 (20.6)	7 (15.6)
Grade 1	11 (6.1)	1 (2.2)
Grade 2	25 (13.9)	5 (11.1)
Grade 3	1 (0.6)	1 (2.2)

Note: Grade 1: mild reaction, infusion interruption not indicated, intervention not indicated, Grade 2: infusion interruption or treatment indicated, but responds promptly to symptomatic treatment (eg, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], intravenous fluids); prophylactic medications indicated for <24 hours, Grade 3: prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medications and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization required for clinical sequelae (eg, renal impairment), Grade 4: life-threatening consequences; urgent treatment needed (eg, vasopressor or ventilatory support), Grade 5: death. AEs are graded according to the CTCAE V4.0.
AE = adverse event, NCI-CTCAE = National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OLE = open-label extension, SAS = safety analysis set.
（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.3，Table 14.3.2.6.3.1 を引用）

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

2.7.4.3.7.1.2.1 101 試験

注入に伴う反応の TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.2.2.1，Table 14.3.1.2.2.2）。

2.7.4.3.7.1.2.2 104 試験

注入に伴う反応の TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.1.2.1.2）。

2.7.4.3.7.1.2.3 004 試験

注入に伴う反応は，レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群の 10 例（33.3%）に認められ，レカネマブ 700 mg 皮下投与群では認められなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.6.2）。注射部位反応は，レカネマブ 700 mg 皮下投与群の 6 例（20.7%）に認められ，レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群では認められなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.6.1）。

2.7.4.3.7.2 ARIA-E

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

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で ARIA-E が認められた被験者のうち，301 試験 Core 及び 201 試験 Core ともに ARIA-E の大部分は画像上軽度又は中等度であった（301 試験 Core：軽度 37/113

例［32.7%］，中等度 66/113 例［58.4%］，201 試験 Core：軽度又は中等度［88%］）。301 試験 Core の ARIA-E の発現率は *APOE4* 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 及び 201 試験 Core のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E は，*APOE4* 遺伝子型（ε4 アレル数）にかかわらず，多くが投与開始後 3 ヵ月以内，大部分が投与開始後 6 ヵ月以内に発現し，大部分は発現から 4 ヵ月以内に画像上で消失した。症候性 ARIA-E の発現率は両試験とも低く，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 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。なお，201 試験 Core では，治験実施計画書の規定により ARIA-E を発現した全ての被験者が治験薬投与を中止したため，301 試験 Core との比較は困難である。

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

2.7.4.3.7.2.1.1 301 試験 Core

301 試験 Core の ARIA-E の全体の発現率は，プラセボ群（1.7%［15/897 例］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（12.6%［113/898 例］）で高かった（表 2.7.4-22）。

ARIA-E の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（プラセボ群 0.3%［1/286 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5.4%［15/278 例］）と比較して，*APOE4* キャリア（プラセボ群 2.3%［14/611 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 15.8%［98/620 例］）で高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10）。

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（プラセボ群 1.9%［9/478 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 10.9%［52/479 例］）と比較して，ホモ接合型キャリア（プラセボ群 3.8%［5/133 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 32.6%［46/141 例］）で高かった。

表 2.7.4-22　ARIA-E の発現状況 – 301 試験 Core（SAS）

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

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

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 13 を引用）

プラセボ群では ARIA-E は治験期間中に散発的に発現した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では初発 ARIA-E の多くが投与開始後 3 ヵ月以内（80/113 例［70.8%］），大部分が投与開始後 6 ヵ月以内（104/113 例［92.0%］）に発現し，*APOE4* 保因状況別及び *APOE4* 遺伝子型別でも同様であった（図 2.7.4-3，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.17，Table 14.3.2.6.18）。

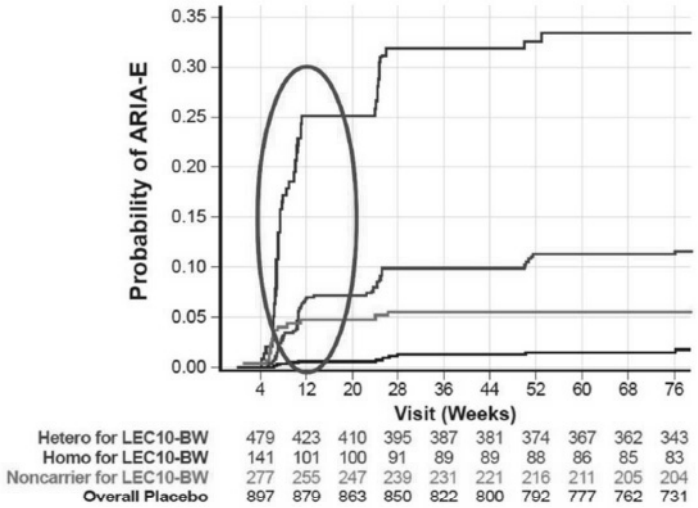


図 2.7.4-3　ARIA-E の初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット – 301 試験 Core（SAS）

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 の大部分は，画像上軽度（プラセボ群 1.0%［9/897 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 4.1%［37/898 例］）又は中等度（プラセボ群 0.7%［6/897 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 7.3%

［66/898 例］）であった。画像上重度の ARIA-E はプラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 898 例中 9 例（1.0%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.2, Table 14.3.2.6.14）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E の画像上の重症度は以下のとおりであった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.2，Table 14.3.2.6.14）。

- 軽度：37/113 例（32.7%）
- 中等度：66/113 例（58.4%）
- 重度：9/113 例（8.0%）
- *APOE4* ノンキャリア：軽度 6/15 例（40.0%），中等度 9/15 例（60.0%），重度 0 例
- *APOE4* ヘテロ接合型キャリア：軽度 25/52 例（48.1%），中等度 24/52 例（46.2%），重度 2/52 例（3.8%）
- *APOE4* ホモ接合型キャリア：軽度 6/46 例（13.0%），中等度 33/46 例（71.7%），重度 7/46 例（15.2%）

症候性 ARIA-E の発現率は低く，症候性 ARIA-E はプラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では全体で 898 例中 25 例（2.8%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.3，Table 14.3.2.6.15，Table 14.3.2.6.16）。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた症候性 ARIA-E の臨床的重症度は，以下のとおり *APOE4* ホモ接合型キャリアで高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.15）。

- *APOE4* ノンキャリア：軽度 1 例，中等度 3 例，高度 0 例
- *APOE4* ヘテロ接合型キャリア：軽度 4 例，中等度 2 例，高度 2 例
- *APOE4* ホモ接合型キャリア：軽度 5 例，中等度 7 例，高度 1 例

ARIA-E の随伴症状の TEAE は，治験データベース用に個別の有害事象として収集するのではなく，CRF の ARIA-E 入力フォーム内で収集した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で 2 例以上に認められた随伴症状（PT）は，頭痛（12 例），錯乱状態（4 例），浮動性めまい及び悪心（各 3 例）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.16）。

重篤な ARIA-E は，プラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 898 例中 7 例（0.8%）に認められた（*APOE4* ノンキャリア 2/278 例［0.7%］，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 2/479 例［0.4%］，*APOE4* ホモ接合型キャリア 3/141 例［2.1%］）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.1）。

投与中止に至った ARIA-E は，プラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では 898 例中 14 例（1.6%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.3.1）。

両群とも大部分の被験者に ARIA-E の再発は認められず，2 回目の ARIA-E が認められた被験者はプラセボ群 897 例中 1 例（0.1%）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例中 28 例（3.1%）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.17）。3 回目の ARIA-E は，プラセボ群では認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例中 4 例（0.4%）に認められた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 1 例（被験者#[redacted]；1/898 例［0.1%］）には，ARIA-E が 4 回認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で ARIA-E を発現した 113 例のうち，被

験者の多く（85/113 例［75.2%］）は 1 回の ARIA-E の発現であり，113 例中 28 例（24.8%）に 2 回目（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.17），113 例中 4 例（3.5%）に 3 回目，113 例中 1 例（0.9%；被験者#[redacted]）に 4 回の ARIA-E が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1）。

画像並びに臨床的徴候及び随伴症状の両方の消失を ARIA-E の消失（回復）と定義した。初発 ARIA-E の大部分（81%）は，発現後 4 ヵ月までに消失した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.17）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた 113 例の初発 ARIA-E は全て消失した。プラセボ群で認められた 15 例中 12 例の ARIA-E は消失し，3 例の ARIA-E は継続中であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.38）。

治験実施計画書に基づき，ARIA-E が無症候性かつ画像上軽度であった被験者は，治験薬投与を中断することなく継続できた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で初発 ARIA-E が認められた被験者の約 3 分の 1（34/113 例）は ARIA-E 発現中に投与を継続しながら，ARIA-E が消失した。初発 ARIA-E が認められた 113 例のうち，68 例は投与を中断し，11 例は投与を中止した。治験薬投与を継続した被験者の ARIA-E 消失までの期間は，投与を中断した被験者と同様であった。プラセボ群で初発 ARIA-E が認められた被験者の約半数（9/15 例）が ARIA-E 発現中に投与を継続しながら，ARIA-E が消失した。その他の被験者（6/15 例）は投与を中断した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.19）。

- 投与を中断したレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 68 例のうち，6 例（全体：6/898 例［0.7%］，ARIA-E 発現例：6/113 例［5.3%］）を除き，被験者の多くは，平均 3.0 ヵ月間で ARIA-E が消失し，投与を再開した
- 投与を継続したプラセボ群の 9 例のうち，7 例は平均 2.1 ヵ月間で ARIA-E が消失した
- 投与を中断したプラセボ群の 6 例のうち，治験終了時の MRI で消失が認められなかった 2 例を除き，多くは治験中に投与を再開した（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.4）

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，休薬することなく治験薬の投与継続を可とした。初発 ARIA-E が発現時に画像上軽度であった被験者は 54 例であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.4）。

- 10/54 例は MRI 検査で ARIA-E が認められた後に治験担当医師の判断により休薬し，その後 ARIA-E が消失した（症候性の 3 例を含む）
- 32/54 例は ARIA-E 発現後に休薬することなく，ARIA-E が自然に消失した（症候性の 2 例を含む）
- 12/54 例は MRI 検査で ARIA-E が認められた後に治験薬の投与を継続し，ARIA-E が画像上中等度へ悪化した後に休薬し，その後 ARIA-E が消失した（症候性は 0 例）
- 54 例に認められた ARIA-E は全て消失した

投与中止に至った ARIA-E の発現率は，プラセボ群（0 例［0.0%］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（14/898 例［1.6%］）で高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.3.1）。

年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（White，Black or African American，Asian）別の ARIA-E の発現率は，下記に示す数値上の差（臨床的意義はないと考えられる）が

認められたものの部分集団間で類似していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10）。

- 年齢別の ARIA-E の発現率は，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高く，部分集団間の発現率は類似していた（65 歳未満：プラセボ群 0.6%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.3%，65 歳以上：プラセボ群 1.9%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 12.2%）（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10）
- 性別ごとの ARIA-E の発現率（男性：プラセボ群 1.4%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 11.7%，女性：プラセボ群 1.9%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.4%）は，全体集団（プラセボ群 1.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 12.6%）と類似していた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10）
- 人種別の ARIA-E の発現率は，White（プラセボ群 1.6%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.6%），Asian（プラセボ群 1.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 6.5%）及び Black or African American（プラセボ群 8.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 9.1%）のいずれの集団においても，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で数値上高かった。White の集団と比較して，Asian 及び Black or African American（ただし，被験者数は少ない）の集団でレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の ARIA-E の発現率が低かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10）

ARIA-E を発現した被験者の叙述は，添付資料 5.3.5.1.4 の 14.3.3 項に示した。

2.7.4.3.7.2.1.2 201 試験

治験実施計画書では，画像上の重症度にかかわらず，全ての ARIA-E（すなわち，無症候性又は症候性）を有害事象として収集すると規定していた。無症候性の ARIA-E の重症度は，軽度と評価された。概して，201 試験 Core における ARIA-E の発現は用量依存的であり，レカネマブの高用量群で発現率が高く（図 2.7.4-4），*APOE4* 保因状況に依存して *APOE4* キャリアで発現率が高く（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Figure 4.1.5.2），時間依存的であった（治験薬投与開始後 3 ヵ月以内の投与初期に典型的に発現した）。

ARIA-E の発現率は，プラセボ群 0.8%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 1.9%，5 mg/kg 月 1 回群 2.0%，5 mg/kg 隔週群 3.3%，10 mg/kg 月 1 回群 9.9%及び 10 mg/kg 隔週群 9.9%（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.1）であり，*APOE4* ノンキャリア（10 mg/kg 隔週群 8.0%）に比べて，*APOE4* キャリア（10 mg/kg 隔週群 14.3%）で発現率が高かった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.2）。その発現率は，*APOE4* ホモ接合型キャリアが，ヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアに比して高かった（表 2.7.4-23）。

レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群における投与中止に至った ARIA-E の発現率は，*APOE4* キャリアの部分集団（10 mg/kg 月 1 回群 23 例［10.2%］，10 mg/kg 隔週群 8 例［16.7%］）では *APOE4* ノンキャリアの部分集団（10 mg/kg 月 1 回群 2 例［7.1%］，10 mg/kg 隔週群 8 例［7.1%］）に比して高かった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.7.1）。

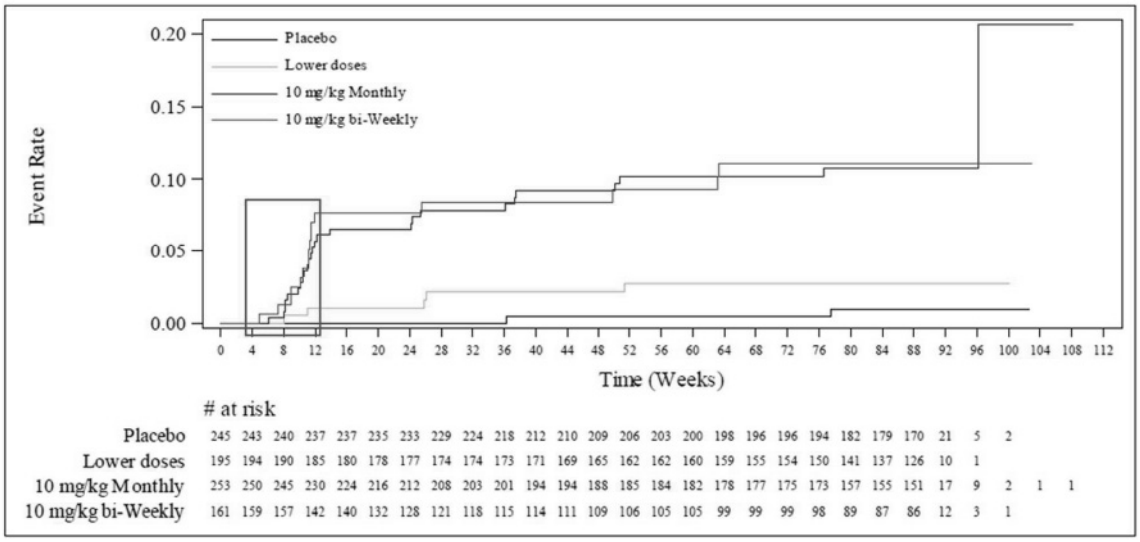
表 2.7.4-23　*APOE4* 保因状況別の ARIA の発現状況 – 201 試験 Core（SAS）

ARIA Term	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 (%)
ARIA-E	2 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	25 (9.9)	16 (9.9)
APOE4+	2/174 (1.1)	1/38 (2.6)	1/40 (2.5)	3/84 (3.6)	23/225(10.2)	7/49 (14.3)
APOE4+ Homozygous	1/40 (2.5)	0/5	1/12 (8.3)	1/14 (7.1)	11/60 (18.3)	5/10 (50.0)
APOE4+ Heterozygous	1/134 (0.7)	1/33 (3.0)	0/28	2/70 (2.9)	12/165 (7.3)	2/39 (5.1)
APOE4–	0/71	0/14	0/11	0/8	2/28 (7.1)	9/112 (8.0)
ARIA-H	12 (4.9)	2 (3.8)	7 (13.7)	13 (14.1)	24 (9.5)	10 (6.2)
APOE4+	9/174 (5.2)	2/38 (5.3)	6/40 (15.0)	13/84 (15.5)	22/225 (9.8)	6/49 (12.2)
APOE4–	3/71 (4.2)	0/14	1/11 (9.1)	0/8	2/28 (7.1)	4/112 (3.6)
ARIA-E and ARIA-H	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0	11 (4.3)	6 (3.7)
APOE4+	1/174 (0.6)	0/38	1/40 (2.5)	0/84	10/225 (4.4)	4/49 (8.2)
APOE4–	0/71	0/14	0/11	0/8	1/28 (3.6)	2/112 (1.8)

Note:　A Treatment-Emergent ARIA case is defined as an ARIA case 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 ARIA case was continuous. *APOE4*+ and *APOE*– also show the number of subjects in the analysis set. A subject with two or more events is counted only once for that event.

APOE4 = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormality, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, SAS = safety analysis set.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.2，Listing 7.1.1.1 を引用）



	Time (Weeks)				
Event rate of ARIA-E (%)	12	24	48	52	76
Placebo	0	0	0.5	0.5	0.5
Lower doses	1.1	1.1	2.2	2.8	2.8
10 mg/kg Monthly	5.7	6.5	9.2	10.2	10.2
10 mg/kg bi-Weekly	7.7	7.7	8.4	9.3	11.1

図 2.7.4-4　ARIA-E の初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット – 201 試験 Core（SAS）

ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, SAS = safety analysis set.
（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Figure 4.1.5.1 を引用）

201 試験 Core では，臨床上（無症候性又は症候性）又は画像上の重症度にかかわらず，ARIA-E を発現した全ての被験者は，治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与を中止した。

OLE 期では，ARIA-E 又は ARIA-H による治験薬の投与中止はみられなかった（2.7.4.3.5.1.2 項）。

201 試験 Core において，ARIA-E の大部分は，画像上及び臨床的に軽度から中等度であり，重度/高度の ARIA-E を発現した被験者の割合は，レカネマブ群全体で 1.0%未満及び 10 mg/kg 隔週群で 2%未満であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.2.7，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.7.1.1）。10 mg/kg 隔週群全体では 88%が画像上軽度から中等度であり，*APOE4* キャリアでは 71%が画像上軽度から中等度であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.7.1.1）。

201 試験 Core で症候性の ARIA-E を発現した被験者の割合は，レカネマブ群全体で約 1%及び 10 mg/kg 隔週群で約 3%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.3.1.3.5 項）。

7 例に発現した症候性の ARIA-E のうち，4 例は重篤な TEAE であり，3 例は非重篤な TEAE であった。症候性の ARIA-E を認めた被験者の内訳を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.3.1.3.5 項，14.3.3 項，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.8.7）。

・2.5 mg/kg 隔週群：被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上中等度（添付資料 5.3.5.1.1 の