Listing 16.2.7.1）及び画像上重度（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.8.7）の TEAE であり，視野欠損が認められた。当該被験者は *APOE4* ヘテロ接合型キャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 6 ヵ月であった（Day 183）。ARIA-E は 132 日後に消失したが，後遺症が残った。また，Day 288 に臨床上軽度の脳微小出血（ARIA-H）が，non-TEAE として認められた

- 10 mg/kg 月 1 回群：被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上中等度及び画像上軽度の重篤な TEAE であり，頭頂部に灼熱感のある頭痛が認められた。当該被験者は *APOE4* ヘテロ接合型キャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内であった（Day 81）。ARIA-E は 90 日後に後遺症なく消失した
- 10 mg/kg 隔週群：
  - 被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上高度及び画像上中等度の重篤な TEAE であり，一過性脳虚血発作，失語症及び右手のピリピリ感が認められた。当該被験者は *APOE4* ホモ接合型キャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内であった（Day 80）。ARIA-E は 71 日後に後遺症なく消失した
  - 被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上高度及び画像上重度の重篤な TEAE であり，頭痛及び霧視が認められた。当該被験者は *APOE4* ホモ接合型キャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内であった（Day 34）。ARIA-E は 176 日後に後遺症なく消失した。また，Day 34 に臨床上高度の脳微小出血（ARIA-H）が，重篤な TEAE として認められた
  - 被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上高度及び画像上重度の重篤な TEAE であり，錯乱，視覚障害，意識障害，激越及び痙攣発作が認められた。当該被験者は *APOE4* ホモ接合型キャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内であった（Day 73）。また，Day 78 に臨床上中等度の脳微小出血（ARIA-H）が，重篤な TEAE として認められた。ARIA-E は MRI 上では消失したが，最終的な臨床上の転帰は不明であった
  - 被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上軽度及び画像上中等度の非重篤な TEAE であり，頭痛が認められた。当該被験者は *APOE4* ホモ接合型キャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内であった（Day 78）。ARIA-E は 57 日後に後遺症なく消失した。また，Day 108 に臨床上軽度の脳微小出血（ARIA-H）が，非重篤な TEAE として認められた
  - 被験者#[redacted] の ARIA-E は，臨床上中等度及び画像上中等度の非重篤な TEAE であり，霧視及び頭部左側への軽度圧迫が認められた。当該被験者は *APOE4* ノンキャリアであり，ARIA-E の発現日は治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内であった（Day 62）。ARIA-E は 60 日後に後遺症なく消失した

201 試験 Core では，ARIA-E の多くが Week 13（投与後 3 ヵ月）までに発現した（レカネマブ 5 mg/kg 隔週群 66.7%，10 mg/kg 月 1 回群 60.0%，10 mg/kg 隔週群 75.0%）（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.5）。10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群では，ARIA-E の多く（約 75%）は，4 ヵ月以内に画像上で消失した（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 28）。

OLE期では，治験薬を投与された180例のうち，全体で14例（7.8%）にARIA-Eが認められ，このうち4例（8.9%）がレカネマブ新規投与例（Core Studyプラセボ群）であった（表 2.7.4-24）。これらの ARIA-E の発現率は，Core Study のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた発現率（9.9%）と同程度であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.2.3）。OLE 期の ARIA-E の大部分は，Core Study で認められた結果と同様，投与開始後 3 ヵ月以内に発現し，4 ヵ月以内に消失した（図 2.7.4-5，添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.7.1.2，Table 14.3.4.7.1.2.1）。

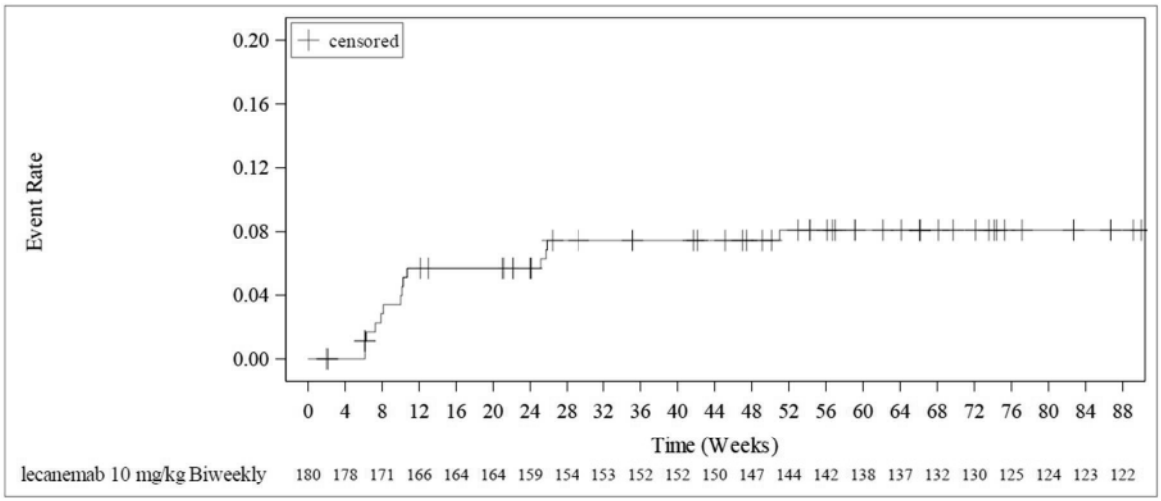


図 2.7.4-5　ARIA-E の初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, SAS = safety analysis set.
（添付資料 5.3.5.1.8 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）

OLE 期で ARIA-E が発現した 14 例のうち，12 例は OLE 期で初めて ARIA-E が発現し，2 例は 201 試験 Core でも ARIA-E を発現していた（レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群及び 10 mg/kg 隔週群の各 1 例）（添付資料 5.3.5.1.3 の Listing 16.2.7.2，添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.2）。

レカネマブ新規投与例において，*APOE4* キャリア（4 例［12.9%］）では *APOE4* ノンキャリア（0 例［0.0%］）に比して高い割合で ARIA-E の発現が認められた（表 2.7.4-24）。

APOE4 ホモ接合型キャリアにおける ARIA-E の発現率は，ヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアに比して高かった（表 2.7.4-24）。*APOE4* の分布がより早期 AD 患者集団に近い OLE 期においても，ARIA-E の発現率は 201 試験 Core と同程度であった。また，これらの発現率は，201 試験 Core におけるレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の ARIA-E 発現率と同程度であった。

OLE 期では，ARIA-E の多く（71%［10/14 例］）は画像上軽度から中等度であった。レカネマブ新規投与例の *APOE4* キャリアでは，ARIA-E を発現した症例の 50%（2/4 例）が画像上軽度から中等度であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週の用量全体（201 試験 Core の 161 例及び OLE 期のレカネマブ新規投与例 45 例）での *APOE4* 保因状況別の画像上の重症度（軽度/中等度/重度）

は以下のとおりであった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Listing 7.1.1.1，添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.8.7，添付資料 5.3.5.1.3 の Listing 16.2.7.2）。

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

OLE 期に ARIA-E が認められた 14 例のうち，画像上の最も高い重症度は，3 例が軽度，7 例が中等度，4 例が重度であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.6）。軽度及び中等度の ARIA-E については，治験実施計画書の規定により，被験者は治験薬投与を継続することが可能であった（すなわち，ARIA-E 発現中も投与を継続可能）。ただし，日本人被験者では，画像上中等度かつ無症候性の ARIA-E を発現した場合，ARIA-E が消失するまで投与中断と規定していた。OLE 期での ARIA-E 初発時には，14 例中 11 例が投与を継続し，その大半で臨床的（11 例中 9 例）にも画像上（11 例中 7 例）でも重症度は悪化しなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 20）。その結果，ARIA-E を発現した 14 例のうち 6 例は治験薬投与を中断することなく継続し，そのほかの 8 例は ARIA-E が消失するまで休薬した。この 8 例のうち，7 例は治験薬投与を再開し，1 例は治験薬投与を再開しなかった。また，4 例が ARIA-E を再発した（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.4.7.1.2，Table 14.3.4.7.1.2.1）。このうち 2 例は治験薬投与を継続し，2 例は休薬した。この休薬した 2 例のうち，1 例は治験薬投与を再開し，1 例は治験薬投与を再開しなかった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.6）。

ARIA-E は，被験者の多く（11/14 例）で無症候性であった（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.6）。治験実施計画書に従って，症候性の ARIA-E の発現中には，治験薬投与を継続しなかった。

表 2.7.4-24 *APOE4* 保因状況別の ARIA の発現状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

ARIA Term	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)
ARIA-E	14 (7.8)	4 (8.9)
APOE4 carriers	13/125 (10.4)	4/31 (12.9)
APOE4 homozygous carriers	4/28 (14.3)	1/4 (25.0)
APOE4 heterozygous carriers	9/97 (9.3)	3/27 (11.1)
APOE4 noncarriers	1/55 (1.8)	0
ARIA-H	29 (16.1)	6 (13.3)
APOE4 carriers	25/125 (20.0)	5/31 (16.1)
APOE4 homozygous carriers	13/28 (46.4)	2/4 (50.0)
APOE4 heterozygous carriers	12/97 (12.4)	3/27 (11.1)
APOE4 noncarriers	4/55 (7.3)	1/14 (7.1)
ARIA-E and ARIA-H	8 (4.4)	1 (2.2)
APOE4 carriers	7/125 (5.6)	1/31 (3.2)
APOE4 homozygous carriers	3/28 (10.7)	1/4 (25.0)
APOE4 heterozygous carriers	4/97 (4.1)	0
APOE4 noncarriers	1/55 (1.8)	0

表 2.7.4-24　*APOE4* 保因状況別の ARIA の発現状況 – 201 試験 OLE（OLE 期 SAS）

ARIA Term	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 180) n (%)	Newly-treated Core Placebo (N = 45) n (%)

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* carriers (overall and homozygous/heterozygous) and *APOE4* noncarriers also show the number of subjects in the analysis set. A subject with 2 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, OLE = open-label extension, SAS = safety analysis set.

（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 19 を引用）

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

2.7.4.3.7.2.2.1 101 試験

ARIA-E は認められなかった。ただし，治験参加前から存在していた可能性のある脳結節と関連した血管原性脳浮腫が 1 例に認められた（添付資料 5.3.4.2.1 の 12.3.3 項）。当該血管原性脳浮腫は，治験薬の投与開始前から存在していたと考えられ，ARIA-E ではないと判断された。

2.7.4.3.7.2.2.2 104 試験

ARIA-E は認められなかった。

2.7.4.3.7.2.2.3 004 試験

ARIA-E 確認のための MRI モニタリングを実施しなかった。

2.7.4.3.7.3 ARIA-H

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。

301 試験及び 201 試験ともに ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群との間で同程度であり，ε4 対立遺伝子の数が多いほど，ARIA-H 単独の発現率は高かった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，ARIA-H 単独は投与期間を通じて発現した。

301 試験及び 201 試験ともに，ARIA-E に併発する ARIA-H の発現率は，プラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高かった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で ARIA-H の発現率が高い理由は，ARIA-E の発現率が高いためである。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群のいずれも，ε4 対立遺伝子の数が多いほど，ARIA-E の発現率が高くなり，ARIA-E に併発する ARIA-H の発現率も高かった。ARIA-E に併発する ARIA-H の発現時期，分布及び随伴症状は，ARIA-E のパターンと同様であった。

301 試験及び 201 試験ともに ARIA-H の発現率は，プラセボ群（301 試験 Core 9.0%［81/897 例］，201 試験 Core 4.9%［12/249 例］）と比較して，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（301 試験 Core 17.3%［155/898 例］，201 試験 Core 6.2%［10/161 例］）で高かった。いずれの試験でもレカネマ

ブ 10 mg/kg 隔週群の ARIA-H の発現率は，*APOE4* ノンキャリアよりも *APOE4* ヘテロ接合型キャリアで高く，また，*APOE4* ホモ接合型キャリアで最も高かった。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 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。

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。

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

2.7.4.3.7.3.1.1 301 試験 Core

301 試験 Core の ARIA-H は，1）ARIA-E との併発，2）ARIA-H 単独を分けて示した。本項では，最初に ARIA-H 単独，次に ARIA-E に併発する ARIA-H について記載し，さらに ARIA-H 全体を詳細に示した。

ARIA-H 単独

301 試験 Core の ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群（7.8%［70/897 例］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.9%［80/898 例］）で同程度であった（表 2.7.4-25）。プラセボ群における ARIA-H 単独の発現率は，ε4 アレル数が多いほど高かった：*APOE4* ノンキャリア（11/286 例［3.8%］），*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（35/478 例［7.3%］）及び *APOE4* ホモ接合型キャリア（24/133 例［18.0%］）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群も同様に，ε4 アレル数が多いほど ARIA-H 単独の発現率が高かった：*APOE4* ノンキャリア（23/278 例［8.3%］），*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（40/479 例［8.4%］）及び *APOE4* ホモ接合型キャリア（17/141 例［12.1%］）。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群において，ARIA-H 単独は投与期間を通じて発現した（添付資料 5.3.5.1.4 の Figure 14.3.2.6.2.2）。症候性の ARIA-H 単独の発現率は，プラセボ群（2/897 例［0.2%］）とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（4/898 例［0.4%］）で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.25.1）。

表 2.7.4-25　ARIA-H 単独の発現状況 – 301 試験 Core（SAS）

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

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

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14 を引用）

ARIA-E に併発する ARIA-H

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

ARIA-E に併発する ARIA-H の発現時期，分布及び随伴症状は，ARIA-E のパターンと同様であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.7，Table 14.3.2.6.25.2，Table 14.3.2.6.28.2，Figure 14.3.2.6.2.3）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で当該併発の発現率が高い理由は，ARIA-E の発現時又は消失過程に発現した ARIA-H によると考えられた。

表 2.7.4-26　ARIA-E に併発する ARIA-H 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 (%)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H[a]	9 (1.0)	74 (8.2)
APOE4 noncarriers	1/286 (0.3)	10/278 (3.6)
APOE4 carriers	8/611 (1.3)	64/620 (10.3)
APOE4 heterozygous carriers	5/478 (1.0)	26/479 (5.4)
APOE4 homozygous carriers	3/133 (2.3)	38/141 (27.0)

A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
A subject with two or more events is counted only once for that event.
APOE4 carrier and noncarrier status and genotype are based on actual lab data.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, n = number of subjects with an event in each category, m = number of subjects in each category, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a:　Concurrent is defined as overlapping in the AE duration of 2 ARIA events.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 15 を引用）

ARIA-H 全体

ARIA-H の全体の発現率は，プラセボ群（81/897 例［9.0%］）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（155/898 例［17.3%］）で高かった（表 2.7.4-27）。

表 2.7.4-27　サブカテゴリ別 ARIA-H の発現状況 –301 試験 Core（SAS）

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

A TEAE is defined as an AE that emerged during treatment or within 30 days following the last dose of study drug, having been absent at pretreatment (Baseline) or reemerged during treatment, having been present at pretreatment (Baseline) but stopped before treatment, or worsened in severity during treatment relative to the pretreatment state, when the AE was continuous.
A subject with two or more events is counted only once for that event.
APOE4 carrier and noncarrier status and genotype are based on actual lab data.
The percentage by *APOE4* genotype is calculated as n/m*100.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, n = number of subjects with an event in each category, m = number of subjects in each category, SAS = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: Incidence in this table is presented for TEAEs; considering not treatment emergent events, in Study 301 Core, the subtype of macrohemorrhage (including not treatment emergent events) occurred in 2/897 subjects with PBO (0.2%) and 6/898 subjects with LEC10-BW (0.7%).

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 19，Listing 16.2.7.1 を引用）

PT 別の暴露期間で調整した ARIA-H の発現頻度を含む ARIA-H の全体，サブカテゴリ別，*APOE4* 遺伝子型別の詳細を以下に示す（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.4，Table 14.3.1.7.1）。

- 脳出血：PT「脳出血」プラセボ群 0 例（0%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5/898 例（0.6%）（暴露期間で調整した発現頻度：プラセボ群 0，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.01 未満）；PT「頭蓋内出血」プラセボ群 1/897 例（0.1%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0 例（0%）（暴露期間で調整した発現頻度：プラセボ群 0.01 未満，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0）
  - プラセボ群：*APOE4* ノンキャリア 1/286 例（0.3%），*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 0/478 例（0%），*APOE4* ホモ接合型キャリア 0/133 例（0%）
  - レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：*APOE4* ノンキャリア 1/278 例（0.4%），*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 2/141 例（1.4%）

  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（表 2.7.4-28）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた脳出血の 1 例は抗凝固薬（ワルファリン）を併用していた（被験者#[redacted]）。

  （フォローアップ期間中［治験薬最終投与後 30 日以降］に 2 例に脳出血が認められた）：プラセボ群の 1 例に投与中止後 61 日に脳出血が認められた（Day 239 に最終投与し，Day 300

に事象発現)。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 1 例は抗凝固薬を併用しており，投与中止後 39 日に脳出血が認められた（Day 46 に最終投与し，Day 85 に事象発現)。

- 脳表ヘモジデリン沈着症：プラセボ群 21/897 例（2.3%)，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 50/898 例（5.6%)（暴露期間で調整した発現頻度：プラセボ群 0.02，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.04)
  - プラセボ群：*APOE4* ノンキャリア 2/286 例（0.7%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 13/478 例（2.7%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 6/133 例（4.5%)
  - レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：*APOE4* ノンキャリア 13/278 例（4.7%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 19/479 例（4.0%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 18/141 例（12.8%)
- 脳微小出血（PT「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」)：プラセボ群 68/897 例（7.6%)，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 126/898 例（14.0%)（暴露期間で調整した発現頻度：プラセボ群 0.06，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.11)
  - プラセボ群：*APOE4* ノンキャリア 9/286 例（3.1%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 34/478 例（7.1%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 25/133 例（18.8%)
  - レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：*APOE4* ノンキャリア 20/278 例（7.2%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 58/479 例（12.1%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 48/141 例（34.0%)
- 脳微小出血（PT「小脳微小出血」)：いずれの投与群でも発現なし
- 脳微小出血（10 ヵ所超)：プラセボ群 1/897 例（0.1%)，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 27/898 例（3.0%)
  - プラセボ群：*APOE4* ノンキャリア 0/286 例（0%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 1/478 例（0.2%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 0/133 例（0%)
  - レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：*APOE4* ノンキャリア 0/278 例（0%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 8/479 例（1.7%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 19/141 例（13.5%)
- 脳微小出血（10 ヵ所以下)：プラセボ群 68/897 例（7.6%)，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 119/898 例（13.3%)
  - プラセボ群：*APOE4* ノンキャリア 9/286 例（3.1%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 34/478 例（7.1%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 25/133 例（18.8%)
  - レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：*APOE4* ノンキャリア 20/278 例（7.2%)，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア 57/479 例（11.9%)，*APOE4* ホモ接合型キャリア 42/141 例（29.8%)

表 2.7.4-28　ARIA-H 脳出血の被験者一覧 – 301 試験 Core（SAS）

Subject Identifier	Treatment Group	TEAE	Anticoagulant	Antiplatelet	ASA	Isolated ARIA-H or Concurrent with ARIA-E	*APOE4* Carrier Status (genotype)	Onset Day	Outcome	Symptomatic (Y/N)
[redacted]	LEC10-BW	Y	N	Y	N	Concurrent	Carrier (homozygous)	48	Not recovered/ Not resolved	N
[redacted]	PBO	N (stopped for ARIA 61 days before)	N	N	N	Concurrent	Carrier (heterozygous)	300	Recovering/ Resolving	Y
[redacted]	LEC10-BW	Y	N	N	N	Isolated	Carrier (heterozygous)	441	Not recovered/ Not resolved	Y
[redacted]	PBO	Y	N	N	Y	Isolated	Noncarrier	unknown	Fatal	N
[redacted]	LEC10-BW	N (stopped for ARIA 39 days before)	Y	N	N	Concurrent	Carrier (heterozygous)	85	Recovering/ Resolving	Y
[redacted]	LEC10-BW	Y	N	N	N	Isolated	Noncarrier	439	Not recovered/ Not resolved	Y
[redacted]	LEC10-BW	Y	Y	N	Y	Isolated	Carrier (homozygous)	175	Recovering/ Resolving	N
[redacted]	LEC10-BW	Y	N	N	N	Isolated	Carrier (heterozygous)	173	Recovering/ Resolving	N

Concurrent is defined as overlapping in the AE duration of 2 ARIA events.　Antiplatelet use excludes aspirin.　Aspirin use is designated in ASA column.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E ε4 variant, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, ASA = acetylsalicylic acid, LEC10-BW = lecanemab 10 mg/kg biweekly, N = no, PBO = placebo, TEAE = treatment-emergent adverse event, Y = yes.

（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 17 を引用）

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で投与中止に至った ARIA-H 脳微小出血の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（0.4%［1 例］）と比較して *APOE4* キャリア（2.3%［14 例］）で高かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.3.1）。

重篤な ARIA-H の発現率は，プラセボ群 0.1%（1 例）及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.6%（5 例）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.10.1）。重篤な ARIA-H の発現率は，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（プラセボ群 0%［0/478 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.2%［1/479 例］，以下同順）及び *APOE4* ノンキャリア（0.3%［1/286 例］，0.7%［2/278 例］）と比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリア（0%［0/133 例］，1.4%［2/141 例］）でやや高かった。

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

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-H 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）。

- 軽度：97/155 例（62.6%）
- 中等度：26/155 例（16.8%）
- 重度：32/155 例（20.6%）。主に 10 ヵ所超の脳微小出血（25/155 例［16.1%］）であった

両投与群とも ARIA-H の大部分は全体及びサブカテゴリ別において，無症候性であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.25）。ARIA-H のうち，無症候性 ARIA-H の発現率は以下のとおりであった。

- 無症候性の脳出血：プラセボ群 1/1 例（100%）（本事象により死亡に至った。ただし，死亡以前に随伴症状は報告されていなかった），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 3/5 例（60.0%）
- 無症候性の脳表ヘモジデリン沈着症：プラセボ群 21/21 例（100%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 48/50 例（96.0%）
- 無症候性の脳微小出血：プラセボ群 66/68 例（97.1%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 117/126 例（92.9%）

症候性 ARIA-H 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 13 例（1.4%）に認められた。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で ARIA-H を発現した被験者のうち，155 例中 13 例（8.4%）に症候性 ARIA-H が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.25）。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（4 例），浮動性めまい（3 例）及び錯乱状態（2 例）であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.27.1～Table 14.3.2.6.27.6）。

ARIA-H による休薬は，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群で多かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.29）。

- 脳出血（ARIA-E の併発なし）：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 898 例中 3 例（0.3%）が休薬

し，このうち 2 例（0.2%）は休薬後に投与を再開した。2 例（プラセボ群 1 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例）は投与を中止した
- 脳表ヘモジデリン沈着症（ARIA-E の併発なし）：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 898 例中 1 例（0.1%）が休薬したが，その後投与を再開した。プラセボ群では休薬した被験者はいなかった
- 脳微小出血（ARIA-E の併発なし）：レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 898 例中 3 例（0.3%）が休薬し，このうち 2 例（0.2%）は休薬後に投与を再開した。プラセボ群の 897 例中 3 例（0.3%）が休薬し，全例がその後投与を再開した。プラセボ群の 897 例中 1 例（0.1%）は投与を中止した

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 の多くは継続中であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.38）。また，脳出血は消失しない傾向にあるため，プラセボ群又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた脳出血は予測されるとおり全例が継続中であった。

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-H 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-H の発現率は，65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高く，全体集団（プラセボ群 9.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 17.3%）と同様であった。65 歳以上（プラセボ群 9.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 18.4%）及び 65 歳未満（プラセボ群 6.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 12.6%）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 ARIA-H の発現率が高かった
- 性別ごとの ARIA-H の発現率（男性：プラセボ群 9.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 18.3%，女性：プラセボ群 8.4%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 16.2%）は，全体集団（プラセボ群 9.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 17.3%）と同様であった
- 人種別の ARIA-H の発現率（White：プラセボ群 7.6%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 18.0%，Black or African American：プラセボ群 12.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.6%，Asian：プラセボ群 16.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.4%）は，全体集団（プラセボ群 9.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 17.3%）と同様であった

ARIA-H 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。

2.7.4.3.7.3.1.2 201 試験

201 試験 Core では，ARIA-H の TEAE は，プラセボ群 4.9%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 3.8%，5 mg/kg 月 1 回群 13.7%，5 mg/kg 隔週群 14.1%，10 mg/kg 月 1 回群 9.5%，10 mg/kg 隔週群 6.2%の被験者に認められた（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.2）。ARIA-H の発現率に用量依存的な傾向は認められなかった。ARIA-E の発現率と同様に，*APOE4* キャリア（プラセボ群 5.2%，10 mg/kg 隔週群 12.2%）における ARIA-H の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（プラセボ群 4.2%，10 mg/kg 隔週群 3.6%）に比して高かった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2

Table 4.1.5.2）。

プラセボ群 1 例（0.4%），レカネマブ 5 mg/kg 月 1 回群 1 例（2.0%），10 mg/kg 月 1 回群 11 例（4.3%）及び 10 mg/kg 隔週群 6 例（3.7%）で，ARIA-E の発現と同時に，又は ARIA-E 発現の後に ARIA-H が認められた（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 4.1.5.2）。

OLE 期では，ARIA-H は全体で 29 例（16.1%）に認められ，そのうち 6 例（13.3%）がレカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）であった（表 2.7.4-24）。ARIA-H の発現率は，*APOE4* キャリア（25 例［20.0%］）が *APOE4* ノンキャリア（4 例［7.3%］）に比べて高かった。これらの発現率は，Core Study のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-H の発現率（*APOE4* キャリア 12.2%，*APOE4* ノンキャリア 3.6%）と同程度であった（表 2.7.4-23）。

ARIA-H は以下の事象として報告された（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.6.8）。

- 脳微小出血：24 例（13.3%）で発現し，このうち 6 例（3.3%）で ARIA-E を併発した
- 脳表ヘモジデリン沈着症：8 例（4.4%）で発現し，このうち 3 例（1.7%）で ARIA-E を併発した
- 脳出血：1 例（0.6%）で発現し，ARIA-E の併発はなかった。当該脳出血は，視野欠損の有害事象に関連し，重篤であり，重症度は中等度であった。データカットオフ時点での転帰は軽快であった

ARIA-H に関する叙述は，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項（201 試験 Core），添付資料 5.3.5.1.8 の 14.3.3 項（201 試験 OLE）に示した。

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

2.7.4.3.7.3.2.1 101 試験

脳微小出血が 4 例で認められ，そのうち 2 例はプラセボ群であった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 31）。これらの事象は無症候性であり，また，重篤な TEAE に該当せず，投与中止には至らなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 3 被験者#[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。なお，被験者#[redacted] で認められた脳微小出血は，添付資料 5.3.4.2.1 に含まれているが，添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 1 で規定した注目すべき有害事象の集計対象（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）には該当しない。

2.7.4.3.7.3.2.2 104 試験

ARIA-H はレカネマブ群の 2 例で認められた（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 3 被験者#[redacted]，[redacted]）（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 30）。これらの事象は無症候性であり，また，重篤な TEAE に該当せず，投与中止には至らなかった。

2.7.4.3.7.3.2.3 004 試験

MRI モニタリングを実施しなかった。

2.7.4.3.7.4 ARIA-E 又は ARIA-H と抗血栓薬の併用

301 試験 Core では，抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬及び血栓溶解薬を含む）併用の有無による ARIA-E の発現率に差はなかった。

- 抗血小板薬：ARIA（ARIA-E 又は ARIA-H）発現リスクは，抗血小板薬及び抗凝固薬のいずれも非併用の被験者（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：ARIA 123/564 例［21.8%］，ARIA-E 74/564 例［13.1%］）と比較して，抗血小板薬（低用量アスピリン，高用量アスピリン又はその他の抗血小板薬を含む）のみを併用の被験者（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：ARIA 49/251 例［19.5%］，ARIA-E 28/251 例［11.2%］）で低かった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.12.1）
- 抗凝固薬：ARIA（ARIA-E 又は ARIA-H）の発現リスクは，抗凝固薬のみを併用の被験者（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：ARIA 11/48 例［22.9%］，ARIA-E 7/48 例［14.6%］）と抗血小板薬及び抗凝固薬のいずれも非併用の被験者（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群：ARIA 123/564 例［21.8%］，ARIA-E 74/564 例［13.1%］）で同程度であった。抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法については，被験者数が少なく結論を出すことはできなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.12.1）
- 血栓溶解薬：急性血栓溶解薬（例：tPA）はまれにしか使用されず，生命を脅かす緊急状況下で使用される唯一の治療選択肢である。301 試験 OLE のデータカットオフ日以降に tPA が使用された 1 例（被験者#[redacted]）の予備的な叙述を 2.7.4.3.3.1.1 項に示した

その他，301 試験 Core で認められた中枢神経系の出血事象，神経系に関連した有害事象，消化器系の有害事象（下痢を含む）及び精神障害に関連した有害事象について，MedDRA の HLT 又は SOC 等を用いてそれぞれ定義した上で集計した（集計結果は 1.13.2.15-01 照会事項 7 を参照）。

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

実施中の 301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE に基づき，レカネマブの長期投与時の安全性に関連する結果を示した。

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

2.7.4.2.1 項に示したとおり，301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）では 221 例が 24 ヵ月以上（1391 例全体の平均投与期間は 14.06 ヵ月），並びに 201 試験 OLE では 124 例が 24 ヵ月以上（180 例全体の平均投与期間は 26.09 ヵ月）レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与を受けた。

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

- 301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）の主な TEAE（10%超）：注入に伴う反応（24.0%），ARIA-H 脳微小出血（12.8%）及び ARIA-E（11.9%）（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.3.2）
- 201 試験 OLE の主な TEAE（10%超）：転倒（22.2%），注入に伴う反応（20.6%），尿路感染（15.0%）及び ARIA-H 脳微小出血（13.3%）（添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.3.2）。転倒の発現率は Core Study と比較して高かったが，この違いは治験薬の投与期間が長いことによ

ると考えられる

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 試験の OLE 期で 3 例の死亡（全て TEAE による死亡）並びに 201 試験 OLE で 5 例の死亡（TEAE による死亡 3 例，non-TEAE による死亡 2 例）が報告された。脳出血による 3 例の死亡が報告された（301 試験の Core Study［プラセボ群 1 例］，OLE 期［レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2 例；tPA 療法例 1 例，抗凝固療法例 1 例］）。この OLE 期の 2 例の死亡はデータカットオフ日（2022 年 4 月 15 日）以降に報告された（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.1.3，添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.1.3，添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.1.3）。

301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）の暴露期間で調整した重篤な TEAE の発現頻度は 0.11 人年であった。重篤な TEAE の種類は 301 試験全体（Core Study 及び OLE 期）及び 201 試験 OLE で違いはなかった。201 試験 OLE の重篤な TEAE の発現率（25.6%）は，201 試験 Core（レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.0%）と比較して高かったが，これは治験薬の投与期間が長いことによると考えられる（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.7.2，添付資料 5.3.5.1.8 の Table 14.3.1.1.1，Table 14.3.2.2.1）。

注入に伴う反応の発現率は治験薬投与開始後 6 週までの期間が最も高く，ARIA-E の発現率は治験薬投与開始後 3 ヵ月までの期間が最も高かった。その他の有害事象は全て治験薬投与期間中に散発的に発現し，治験薬の暴露期間との関連はなかった。

2.7.4.3.9 実施中の試験

301 試験 OLE 及び 201 試験 OLE は，現在実施中である。

2.7.4.3.10 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は，添付資料 5.3.5.1.4 の 14.3.3 項（301 試験 Core），添付資料 5.3.5.1.5 の 14.3.3 項（301 試験 OLE），添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項（201 試験 Core），添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 3（101 試験，104 試験），添付資料 5.3.5.1.8 の 14.3.3 項（201 試験 OLE）及び添付資料 5.3.1.1.1 の 14.3.3 項（004 試験）に示した。

2.7.4.4 臨床検査値の評価

2.7.4.4.1 全体の概要

臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査）（表 2.7.4-8）に関して，平均値及びベースラインからの平均変化量，ベースラインからのシフト，並びに TEMAV を評価した。各臨床検査パラメータの推移に臨床的に重要なレカネマブの影響はみられず，各臨床検査の結果に用量依存的な傾向はみられなかった（201 試験 Core のみ）。また，臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった。

201 試験 Core において，レカネマブ群では初回投与後にベースラインと比較して一時的なリンパ球の減少及び好中球の増加が認められた。この一過性の変化は，注入に伴う反応による可

能性があり，治験薬の初回投与後にのみ発現し，治療期の残りの期間には発現しなかったことから，臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

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

2.7.4.4.2 血液生化学検査

肝胆道系パラメータ（ALT，AST，ALP，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ［GGT］，総ビリルビン），腎機能パラメータ（血中尿素窒素［BUN］，クレアチニン），電解質パラメータ及びその他の血液生化学検査パラメータ（表 2.7.4-8）に関して，ベースライン，治療期中の規定 Visit，投与終了/治験終了 Visit，フォローアップ Visit，並びに規定外 Visit（該当する場合）に評価した。

301 試験（Core Study 及び OLE 期）における血液生化学検査パラメータの解析結果は，201 試験での結果と一致していた。

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

2.7.4.4.2.1.1 301 試験

301 試験 Core では，血液生化学検査のベースライン値は基準値内であった。プラセボ群又はレカネマブ 10 mg 隔週群の血液生化学検査パラメータの平均値の推移に，臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.2.1）。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.2.2.1）。

血液生化学検査パラメータに関する TEMAV の発現率は低く，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.4.1）。血液生化学検査値が特定の高値又は低値（レベル 1～レベル 3）を超えた被験者の要約を添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.2.3.1 に示した。最終評価時の生化学検査パラメータの値がレベル 2 以上であった被験者の一覧を添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.2.3.2 に示した。

301 試験 Core では，Hy's Law の基準に合致する被験者がプラセボ群の 1 例（1/897 例中［0.11%］）に生薬に起因して認められたが，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（898 例）には認められなかった。Hy's Law の基準に合致する被験者（被験者#[redacted]）の叙述は添付資料 5.3.5.1.4 の 14.3.3 項に示した。

2.7.4.4.2.1.2 201 試験

201 試験 Core では，血液生化学検査パラメータのベースライン値（平均値）は基準範囲内であった。各投与群の血液生化学検査パラメータの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられず（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.2.1），血液生化学検査の結果に用量依存的な傾向はみられなかった。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.2.2.1）。

血液生化学検査パラメータに関する TEMAV の結果に投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 5.1.4.1）。

201 試験 OLE では，血液生化学検査パラメータの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2.1）。グルコース，カリウム及びトリグリセリドの TEMAV（いずれも高値）が，それぞれ 30 例（16.9%），13 例（7.3%），11 例（6.2%）で認められた（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.4.1）。

2.7.4.4.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

全ての第 1 相試験（101 試験，104 試験及び 004 試験）で，ベースライン時の血液生化学検査値は基準値範囲内であった。投与群における平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられず（104 試験の SAD 及び MAD コホートを含む）（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.1.1，Table 14.3.4.1.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.1，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.2.1.1），血液生化学検査の結果に用量依存的な傾向はみられなかった。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトは認められず，投与群間でシフトパターンは同様であった（104 試験の SAD 及び MAD を含む）（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2，Table 14.3.4.2.2.1，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.3，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.2.2.1）。

血液生化学検査の TEMAV の結果に投与群間（104 試験の SAD 及び MAD コホートを含む）で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.3.1，Table 14.3.4.3.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.4，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.2.2.1）。

2.7.4.4.3 血液学的検査

血液学的検査パラメータ（赤血球数，ヘマトクリット，ヘモグロビン，白血球分画，血小板数；表 2.7.4-8）に関して，ベースライン，治療期中の規定 Visit，投与終了/治験終了 Visit，フォローアップ Visit，並びに規定外 Visit（該当する場合）に評価した。

301 試験における血液学的検査パラメータの解析結果は，201 試験での結果と同様であった

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

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

2.7.4.4.3.1.1 301 試験

301 試験 Core では，血液学的検査パラメータのベースライン値は基準値範囲内であった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の血液学的検査パラメータの平均値の推移に，臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.1.1）。

301 試験 Core において，臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.1.2.1）。

血液学的検査パラメータに関する TEMAV の発現率は低く，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg

隔週群で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.4.1）。血液学的検査値パラメータが特定の高値又は低値（レベル 1～レベル 3）を超えた被験者の要約を添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.1.3.1 に示した。最終評価時の血液学的検査パラメータの値がレベル 2 以上であった被験者の要約を添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.1.3.2 に示した。

2.7.4.4.3.1.2 201 試験

201 試験 Core では，血液学的検査パラメータのベースライン値（平均値）は基準範囲内であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.1.1）。各投与群の血液学的検査パラメータの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられず，血液学的検査の結果に用量依存的な傾向や臨床的に重要な変化はみられなかった。レカネマブ群では，初回投与後にベースラインと比較して，一時的な好中球数の増加及びリンパ球数の減少が認められたものの，これらの変化は初回投与後のみに認められ，以降の治療期中には認められなかったことから，臨床的に重要な変化ではないと考えられた（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.4 項）。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.1.2.1 及び 12.4 項）。レカネマブの定常状態下では，レカネマブ投与による好中球増加症及びリンパ球減少症の発現を示唆するシフトパターンはみられなかった。

その他の血液学的検査パラメータに関する TEMAV の結果に投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 5.1.4.1）。リンパ球数（低値）の TEMAV が認められた被験者の割合は，プラセボ群（4.9%）と比較してレカネマブ群（2.5 mg/kg 隔週群 13.5%，5 mg/kg 月 1 回群 25.5%，5 mg/kg 隔週群 31.5%，10 mg/kg 月 1 回群 32.4%，10 mg/kg 隔週群 34.2%）で高かった。

2.7.4.4.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

全ての第 1 相試験（101 試験，104 試験及び 004 試験）で，ベースライン時の血液学的検査値は基準値範囲内であった。投与群における平均値の推移に臨床的に問題となる変化はみられなかった（101 試験の SAD 及び MAD コホートを含む）（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.1.1，Table 14.3.4.1.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.1，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.1.1.1）。用量依存的な傾向はみられなかった。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトは認められず，投与群間でシフトパターンは同様であった（101 試験の SAD 及び MAD コホートを含む）（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2 及び Table 14.3.4.2.2.1，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.3，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.1.2.1）。

血液学的検査の TEMAV の結果に投与群間（101 試験の SAD 又は MAD コホートを含む）で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.3.1，Table 14.3.4.3.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.4，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.2.2.1）。

2.7.4.4.4 尿検査

尿検査パラメータ（表 2.7.4-8）に関して，ベースライン，治療期中の規定 Visit，投与終了/治

験終了 Visit，フォローアップ Visit，並びに規定外 Visit（該当する場合）に評価した。

301 試験の尿検査パラメータの解析結果は，201 試験の結果と一致していた。

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

2.7.4.4.4.1.1 301 試験

301 試験 Core では，尿検査パラメータのベースライン値は基準値範囲内であった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の平均値の推移に，臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.3.2.2）。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトは認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.3.2.1）。

尿検査に関する TEMAV は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.3.2.2）。

2.7.4.4.4.1.2 201 試験

201 試験 Core では，尿検査パラメータのベースライン値（平均値）は基準範囲内であった。各投与群の尿検査パラメータの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられず（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.3.2.2），尿検査の結果に用量依存的な傾向はみられなかった。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.3.2.1）。尿検査パラメータに関する TEMAV は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Appendix 2 Table 5.1.4.1）。

201 試験 OLE では，尿検査パラメータの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.3.2.1，Table 14.3.4.3.2.2）。尿検査パラメータに関する TEMAV は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.4.1，Table 14.3.2.6.1.1）。

2.7.4.4.4.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

全ての第 1 相試験（101 試験，104 試験及び 004 試験）で，ベースライン時の尿検査パラメータの値は基準値範囲内であった。臨床的に問題となるベースラインからのシフトは認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.1.1，Table14.3.4.1.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.1，Table 14.3.4.2，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.3.1.1）。

尿検査パラメータに関する TEMAV の結果に投与群間（101 試験の SAD 又は MAD コホートを含む）で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.3.1，Table 14.3.4.3.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.4.4，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.3.2.1）。

2.7.4.5 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

2.7.4.5.1 全体の概要

バイタルサイン，免疫原性及び自殺傾向の評価について本項に示した。バイタルサインに関して，平均値及びベースラインからの平均変化量，並びに顕著な異常値を評価した。301 試験及び 201 試験においてバイタルサインの推移に臨床的に重要なレカネマブの影響はみられず，結果に用量依存的な傾向はみられなかった（201 試験 Core のみ）。また，バイタルサインに関して顕著な異常値が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。

バイタルサインと同様，心電図検査パラメータの推移に臨床的に重要なレカネマブの影響は

みられず，臨床的に問題となるベースラインからのシフトや用量依存的な傾向（201 試験 Core のみ）はみられなかった。心電図検査で異常が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。

レカネマブの臨床開発プログラム全体を通じて，全ての投与レジメンにおける，ADA（中和抗体を含む），薬物動態及び安全性（過敏症反応及び注入に伴う反応）に関するデータを体系的に収集した。ADA 及び中和抗体について，米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス及び業界のベストプラクティスに従って分析法を開発及びバリデートし，段階的アプローチにより分析を実施した。ADA 測定法は薬剤耐性が 31.3 µg/mL であり，十分な感度を有すると考えられた。いずれの試験でも，免疫原性発現の検出及び治験期間中の定期的なモニタリングができるよう，ADA 評価用検体の採取時期を設定した。また，いずれの試験でも，レカネマブの暴露に対する免疫原性の影響をモニタリングするため，ADA 及び中和抗体評価用検体を薬物動態評価用検体と同時期（規定来院日の治験薬投与前）に採取した。ADA プロファイル，並びに薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対する ADA の影響が最小限であることに基づくと，レカネマブは免疫原性のリスクが低い薬剤であると考えられる。

301 試験 Core 及び 201 試験 Core では，ベースライン後に自殺念慮（C-SSRS）が認められた被験者の割合は，プラセボ群とレカネマブ群で同程度であり，用量依存的な傾向はみられなかった（201 試験のみ）。レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与の投与期間中に自殺した被験者はいなかった。自殺未遂例は，プラセボ群ではいずれの試験でも認められず，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（301 試験 Core）の 1/898 例（0.1%）であった。いずれの試験でも Grade 4 及び 5 の自殺念慮は認められなかったことから，レカネマブ投与による自殺リスクの増加は示唆されなかった。

完了及び実施中の開発プログラムにおいて，申請する適応症の患者集団において，レカネマブが許容可能な安全性及び免疫原性プロファイルを有することが示されている。301 試験のバイタルサイン及び心電図検査の両パラメータの解析結果は，201 試験の結果と一致していた。

2.7.4.5.2 バイタルサイン

バイタルサインでは，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び呼吸数を測定した。全ての試験において，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）にバイタルサインを評価した。

301 試験におけるバイタルサインの解析結果は，201 試験の結果と一致していた。

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

2.7.4.5.2.1.1 301 試験

301 試験 Core では，ベースライン時のバイタルサインの平均値は正常範囲内であった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，臨床的に重要な変化は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.5.1）。

全体として，バイタルサインに関する TEMAV が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.5.3.2）。治験薬初回投与後（Week 1）における臨床的に顕著な体温の高値（>38.0°C）の発現率は，プラセボ群（0%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（0.7%）で高かった。脈拍数の高値の発現率（プラセボ群なし，レカネマブ

10 mg/kg 隔週群 16 例［1.8%］）についても同様の傾向が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.5.3.1）。これらの発現率は低く，初回投与後のみに認められ，2.7.4.3.7.1 項で考察した注入に伴う反応の一部と判断された。

臨床的に重要なバイタルサイン所見の発現率は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であった。バイタルサインに関して顕著な異常値が認められた被験者の要約を添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.5.3.2 に示した。

2.7.4.5.2.1.2 201 試験

201 試験 Core では，バイタルサインのベースライン値（平均値）は正常範囲内であった。また，各投与群のバイタルサインの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.5.1）。

体温の異常高値が認められた被験者の割合は，プラセボ群（0%）と比較してレカネマブ群（5 mg/kg 隔週群，10 mg/kg 月 1 回群，10 mg/kg 隔週群：各 1.2%）で高かったものの，これらの事象は初回投与後のみに認められ，注入に伴う反応の一部と判断された（2.7.4.3.7.1 項参照）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.5.2）。

201 試験 OLE では，バイタルサインの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.5.1，Table 14.3.4.5.3.1）。

2.7.4.5.2.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.5.2.2.1 101 試験

101 試験では，バイタルサインのベースライン値（平均値）は正常範囲内であった。また，各 SAD コホート及び MAD コホートのいずれでも，各投与群のバイタルサインの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.5.1.1，Table 14.3.5.1.2）。臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられなかった。

各 SAD コホート及び MAD コホートのいずれでも，バイタルサインに関する顕著な異常値の結果に投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.5.4.1，Table 14.3.5.4.2）。

2.7.4.5.2.2.2 104 試験

104 試験では，バイタルサインのベースライン値（平均値）は正常範囲内であった。また，各投与群のバイタルサインの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.5.1，Table 14.3.5.2）。

臨床的に重要なバイタルサインの結果に，投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.5.4，Table 14.3.5.5）。

バイタルサインに関する顕著な異常値の結果に投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.5.5）。

2.7.4.5.2.2.3 004 試験

004 試験では，バイタルサインのベースライン値（平均値）は正常範囲内であった。また，各投与群のバイタルサインの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.5.1.1）。

臨床的に重要なバイタルサインの結果に，投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.5.1.1）。

バイタルサインに関する顕著な異常値の結果に投与群間で大きな違いはなかった（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.5.1.1）。

2.7.4.5.3 心電図 – 12 誘導心電図パラメータ

心電図パラメータをスクリーニング，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）に評価した。

301 試験における心電図検査パラメータの解析結果は，201 試験の結果と一致していた。

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

2.7.4.5.3.1.1 301 試験

301 試験 Core では，ベースライン時の心電図の平均値は正常範囲内であった。プラセボ群及びレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の心電図検査パラメータの平均値の推移に，臨床的に重要な変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.6.1 及び Listing 16.2.8.6）。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.6.2）。心電図波形に対するレカネマブの影響は示唆されなかった。

臨床的に問題となる心電図検査パラメータの異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.8.6）。

301 試験 Core における治験薬投与後の補正 QT 間隔（QTc）の頻度（>450，480 及び 500 ms）の要約を下記に示した（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.6.3 及び Listing 16.2.8.6）。

- ベースライン後の値が>450 ms の被験者：プラセボ群 90 例（10.1%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 99 例（11.3%）
- ベースライン後の値が>480 ms の被験者：プラセボ群 8 例（0.9%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 11 例（1.3%）
- ベースライン後の値が>500 ms の被験者：プラセボ群 2 例（0.2%），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 3 例（0.3%）

2.7.4.5.3.1.2 201 試験

201 試験 Core では，心電図パラメータのベースライン値（平均値）は正常範囲内であった。また，各投与群の心電図パラメータの平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられず（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.8.6），心電図検査の結果に用量依存的な傾向はみられなかった。

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.6.1）。心電図波形に対するレカネマブの影響は示唆されなかった。

臨床的に問題となる心電図パラメータの異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.8.6）。

201 試験 OLE では，臨床的に重要な心電図パラメータの変化はみられなかった（添付資料

5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.6.1，Table 14.3.4.6.2，Table 14.3.4.6.3）。臨床的に問題となる心電図パラメータの異常は認められなかった。

2.7.4.5.3.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

全ての第 1 相試験（101 試験，104 試験及び 004 試験）で，ベースライン時の心電図検査パラメータの値は正常範囲内であった。投与群（101 試験の SAD 及び MAD コホートを含む）における平均値の推移に臨床的に重要な変化は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.6.1）。

臨床的に重要ではないが，心電図検査で異常が認められた被験者の割合は，第 1 相試験で同程度であった。臨床的に重要と考えられる心電図検査異常所見の要約を以下に示した。

- 101 試験：1 例
- 104 試験：3 例
- 004 試験：なし

臨床的に問題となるベースラインからのシフトはみられず，投与群間でシフトパターンは同様であった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.6.1，Table 14.3.6.2，添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.6.1，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.6.2.1）。心電図検査パラメータに顕著な異常所見は認められなかった。

2.7.4.5.4 免疫原性

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

2.7.4.5.4.1.1 301 試験

301 試験 Core 及び 201 試験 Core の免疫原性の結果を添付資料 5.3.5.3.9 の 6.1.1 項及び 6.1.2 項に示した。

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

ADA に関する安全性の問題は，薬物動態又は薬力学への影響と相関しない可能性があるため，薬物動態及び薬力学とは独立に安全性を評価した。301 試験 Core 及び 201 試験 Core において，ADA の状況別に SOC 及び PT 別に TEAE を集計した結果，全体の TEAE の発現率と ADA の状況別（ADA 陽性：301 試験 Core 89.8%，201 試験 Core 82.5%，ADA 陰性確定：301 試験 Core 89.7%，201 試験 Core 89.4%）の発現率に臨床的に重要な相関は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.8.5.5，添付資料 5.3.5.3.9 の Appendix 1 Table 24.1.1.5）。301 試験 OLE（10 mg/kg 隔週群）でも同様の発現率が認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.5.5）。同様に，ARIA-E の発現率について，ADA 陽性と ADA 陰性（不確定）の状況にかかわらず，レカネマブ群で概ね同様であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.8.5.6.1，添付資料 5.3.5.3.9 の Appendix 1 Table 24.1.1.3）。

ADA プロファイル，並びに薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に対する ADA の影響が最小

限であることに基づくと，レカネマブは免疫原性の発現リスクが低い薬剤であると考えられる。

2.7.4.5.4.1.2 201 試験

201 試験 Core の免疫原性の結果は添付資料 5.3.5.3.3 の 6.1.1 項に示した。

201 試験 Core で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた被験者の割合は 10 mg/kg 隔週群で 40.9%であり，低抗体価（最大抗体価の第 1 四分位数及び第 3 四分位数はそれぞれ 5 及び 125）であった。201 試験 OLE で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた被験者の割合は 6.1%であり，201 試験 Core と比較して低かった。また，201 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群で ADA 陽性が認められた被験者のうち，治験薬投与後に中和抗体陽性が認められた被験者の割合は 25.4%であり，抗体価は 5 以下と低かった。201 試験 OLE で治験薬投与後に中和抗体陽性が認められた被験者はいなかった。

血清中レカネマブ濃度に対する ADA 及び中和抗体の大きな影響は認められなかった。201 試験までのデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，ADA 陽性被験者ではレカネマブのクリアランスが 9%増加したものの，クリアランスパラメータの推定値の変動範囲内であり，臨床的意義はないと判断された。時間依存性共変量である ADA 抗体価は，レカネマブのクリアランスに対して有意な影響を及ぼさなかった。これらのことから，血清中レカネマブ濃度は ADA 抗体価による影響を受けないと結論付けられた。

レカネマブによる脳内アミロイドのクリアランス及び脳内アミロイド陰性化に関して，ADA の影響は認められなかった。この結果は，薬物動態/薬力学モデリングからも裏付けられた。個々の被験者における PET standard uptake value ratio（SUVr）又はセンチロイドスケール，並びに血漿中 Aβ42/40 比及びリン酸化タウ（p-tau181）に対するレカネマブの効果に関して，ADA 及び中和抗体の影響は認められなかった。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群では，プラセボ群と比較したときの認知機能低下の抑制効果（CDR-SB，ADCOMS 及び ADAS-Cog14 を指標）に関して，ADA 及び中和抗体の影響は認められなかった。

注入に伴う反応及び発疹等の免疫反応に関連する TEAE の発現率は，10 mg/kg 月 1 回群を除きいずれの用量群でも，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった。レカネマブ 10 mg/kg 月 1 回群では，免疫反応に関連する TEAE の発現率が，ADA 陽性被験者でわずかに高かった。

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

2.7.4.5.4.2 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（101 試験，104 試験及び 004 試験）において ADA 陽性が認められたものの，レカネマブの安全性及び忍容性に影響を及ぼすものではなかった。ADA 陽性反応の発現と臨床的に重要な安全性の懸念との関連はなかった。第 1 相試験の免疫原性の結果を添付資料 5.3.5.3.3 の 6.1.3 項，6.1.4 項，6.1.5 項及び 6.1.6 項に示した。

2.7.4.5.5 自殺傾向

ベースライン後に自殺念慮（C-SSRS Grade を問わない）が認められた被験者の割合は，レカネマブ群とプラセボ群で同程度であり，用量依存的な傾向はみられなかった（201 試験のみ）。いずれの試験でも自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に「はい」と回答した被験者は認められなかったことから，レカネマブ投与による自殺リスクの増加は示唆されなかった。

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

2.7.4.5.5.1.1 301 試験

301 試験 Core で自殺既遂例はいなかった。ベースライン後に自殺念慮（C-SSRS）が認められた被験者の割合は，プラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 1 例（被験者#[redacted]）に自殺企図が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.4.7.2）。

- カテゴリー1（死んでしまいたいという願望）：プラセボ群 1.6%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.3%
- カテゴリー2（積極的な自殺念慮–具体性なし）：プラセボ群 1.0%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.1%
- カテゴリー3（積極的な自殺念慮–自殺方法の考えあり［計画はなし］，実行する意思なし）：プラセボ群 0.1%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.1%

2.7.4.5.5.1.2 201 試験

201 試験 Core では，ベースライン後に自殺念慮（C-SSRS Grade を問わない）が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であり，用量依存的な傾向はみられなかった。いずれの投与群でも自殺行動は報告されなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.7.2）。C-SSRS（C-CASA カテゴリ）の結果を以下に示す。なお，以下に記載がない投与群では，自殺念慮が認められた被験者はいなかった。

- カテゴリー1（死んでしまいたいという願望）：プラセボ群 2.9%，2.5 mg/kg 隔週群 1.9%，5 mg/kg 隔週群 3.3%，10 mg/kg 月 1 回群 3.2%，10 mg/kg 隔週群 3.1%
- カテゴリー2（積極的な自殺念慮-具体性なし）：プラセボ群 0.8%，5 mg/kg 隔週群 2.2%，10 mg/kg 月 1 回群 0.4%
- カテゴリー3（積極的な自殺念慮-自殺方法の考えあり［計画はなし］，実行する意思なし）：2.5 mg/kg 隔週群 1.9%，5 mg/kg 隔週群 1.1%，10 mg/kg 月 1 回群 0.4%，10 mg/kg 隔週群 0.6%

201 試験 OLE では，ベースライン後の C-SSRS 評価の結果が 1 点以上ある被験者のうち，Grade 4.1 及び Grade 4.2 の自殺念慮が認められた被験者の割合はいずれも 0.6%であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.7.2）。

2.7.4.5.5.2 AD 患者及び健康成人を対象とした第 1 相試験

2.7.4.5.5.2.1 101 試験

101 試験では，SAD コホートの 2 例（プラセボ群 1 例［8.3%］，0.3 mg/kg 群 1 例［16.7%］）で

自殺念慮（C-CASA：死んでしまいたいという願望）が認められた（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.7.1.1，Table 14.3.7.1.2）。

2.7.4.5.5.2.2 104 試験

104 試験では，3 例（プラセボ群 1 例［20.0%］，2.5 mg/kg 群 1 例［33.3%］，10 mg/kg 群 1 例［14.3%］）で自殺念慮（C-CASA：死んでしまいたいという願望）が認められた（添付資料 5.3.4.2.3 の Table 14.3.7.1）。また，2.5 mg/kg 群の 1 例（5.3%）で自殺念慮（C-CASA：積極的な自殺念慮-具体性なし）が認められた。

2.7.4.5.5.2.3 004 試験

自殺傾向の評価なし。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 全体概要

301 試験 Core は，最大のデータセット（無作為化例 1795 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 898 例）であり，層別因子により群間が均衡化されるとともに，多くの内因性要因及び外因性要因ごとの部分集団解析において十分な例数を有する。201 試験 Core（無作為化例 856 例，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 161 例）では，治験実施計画書の改訂が EU の規制当局から求められ，*APOE4* キャリア（主にレカネマブ 10 mg/kg 隔週群）との不均衡が生じた。したがって，本項における結果の提示は 301 試験 Core のみを対象とした。

全体として，301 試験 Core の部分集団解析の結果は，全体集団の結果とおおむね一致しており，部分集団間の結果もおおむね同様であった。

全ての部分集団（年齢，性別，人種，*APOE4* 保因状況［キャリア又はノンキャリア］，疾患ステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］，地域，AD 症状改善薬の併用有無）解析の結果，いくつかの部分集団では TEAE，重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE，並びに治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率が高かったものの，全体的な発現率に臨床的に重要な違いはなかった。

レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における投与中止に至った TEAE の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（6.5%）と比較して *APOE4* キャリア（7.4%）で高かった。これは主に *APOE4* ホモ接合型キャリアにおいて，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群における ARIA-E の発現率（46/141 例［32.6%］）がノンキャリア（15/278 例［5.4%］）と比較して高かったことが要因であった（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.3.1，Table 14.3.2.6.10）。*APOE4* 遺伝子型は無作為化因子ではないことから，*APOE4* ホモ接合型キャリアは全体集団の 15.3%に過ぎなかった。このことを考慮すると，この小規模の集団では治療成績のばらつきが大きいことが予想されるため，結果を慎重に検討する必要がある。

301 試験 Core の *APOE4* 遺伝子型に基づくモデル予測では，ARIA-E の発現率は，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア及び *APOE4* ノンキャリアと比較して，*APOE4* ホモ接合型キャリアで高いと予測された。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群（$C_{ss,max}$ の平均値：305 μg/mL）における *APOE4* ノンキャリアの ARIA-E の発現率は 5.45%（95%信頼区間：3.75%～7.84%）と推定された。ヘテロ接合型 *APOE4* キャリアでは，ARIA-E の発現率は 9.85%（95%信頼区間：7.96%～12.1%）で高いと予想

された。*APOE4* ホモ接合型キャリアにおける ARIA-E の発現率の予測値は，28.0%（95%信頼区間：22.6%～34.1%）と最も高かった（2.7.2.3.7.3 項）。

2.7.4.6.2 内因性要因

内因性要因（年齢，性別，人種，*APOE4* 保因状況，疾患のステージ［MCI due to AD 又は軽度 AD-D］）について，最大の安全性データセットである 301 試験 Core のデータのみを示し，考察した。ARIA-E 及び ARIA-H の部分集団解析は 2.7.4.3.7 項に示した。

2.7.4.6.2.1 年齢

本項では，人口統計学的特性に基づき，2 つの年齢カテゴリ（65 歳未満，65 歳以上）別の部分集団の結果を示した。301 試験 Core では，被験者の 80%以上が 65 歳以上であった。

301 試験 Core では，TEAE の発現率は両年齢別の部分集団（以下，「65 歳未満」，「65 歳以上」として示す）で全体集団の結果と同様であり，下記に示す数値上の差が認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.2.3.1）が，臨床的に重要な違いはないと考えられる。これらの発現率は年齢別で数値上異なっているが，いずれの部分集団においてもプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群の発現率は同程度であった。

- 治験薬投与後に発現した 13 例の死亡に至った有害事象は全て「65 歳以上」であった（プラセボ群 0.8%［7 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.7%［6 例］）
- 重篤な TEAE の発現率は，年齢別の部分集団においてプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であり，両投与群とも「65 歳以上」で発現率が高かった（65 歳未満［プラセボ群 7.3%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 9.1%］，65 歳以上［プラセボ群 12.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 15.2%］）
- 投与中止に至った TEAE の発現率は，「65 歳未満」（プラセボ群 1.7%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 2.3%）と比較して「65 歳以上」（プラセボ群 3.5%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 8.3%）で高かった

2.7.4.6.2.2 性別

301 試験 Core では，TEAE，重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現率は，性別の部分集団（以下，「男性」，「女性」として示す）において，全体集団の結果と以下に示す数値上の違いが認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.2.3.1）が，臨床的に重要な違いはないと考えられる。

- 投与中止に至った TEAE の発現率は，「男性」，「女性」ともにプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で高く，「男性」（プラセボ群 1.5%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 8.9%）で「女性」（プラセボ群 1.9%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5.4%）と比較して高かった

2.7.4.6.2.3 人種

301 試験 Core では，TEAE の発現率は人種別の部分集団間で類似しており，全体集団の結果と一致していた。以下に示すような数値上の差がいくつか認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.2.3.1）が，臨床的に重要な違いはないと考えられる。

- 投与中止に至った TEAE の発現率は，White の部分集団でプラセボ群（3.7%）と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（8.2%）で高かったが，他の人種集団では投与中止に至った TEAE の発現率が低かったため，このような傾向は認められなかった

Black or African American 集団の多くは米国の被験者であった。Asian の集団は主にアジア諸国（すなわち日本，シンガポール，韓国）の被験者であった。

2.7.4.6.2.3.1 日本人集団における安全性

本項では 301 試験 Core 及び 201 試験 Core の日本人集団における安全性の解析結果を要約する。日本人集団の解析結果の詳細は，添付資料 5.3.5.3.6 及び添付資料 5.3.5.3.4 に示す。なお，全体集団の結果は，特に断りがない限り 2.7.4.2 ，2.7.4.3 及び 2.7.4.5 項を参照のこと。

2.7.4.6.2.3.1.1 301 試験 Core

2.7.4.6.2.3.1.1.1 レカネマブの暴露

301 試験 Core では，日本人被験者 152 例がプラセボ群（64 例）又はレカネマブ 10 mg/kg 隔週群（88 例）に割り付けられ，全例に治験薬が投与された。この 152 例全例を安全性解析対象集団とした（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.1.3.1j，Table 14.1.3.1j）。

10 mg/kg 隔週群 88 例中，86 例（97.7%）が 6 ヵ月以上，84 例（95.5%）が 12 ヵ月以上レカネマブを投与された。また，88 例中 83 例（94.3%）は規定の 18 ヵ月間の投与を完了した（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.1.1.1j，Table 14.1.1.4.1j）。日本人集団におけるレカネマブの暴露期間の平均値（標準偏差）は 17.36（2.750）ヵ月であり，全体集団と比較してやや長かった（2.7.4.2.1.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.1.1.1j）。

2.7.4.6.2.3.1.1.2 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性

日本人集団の人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性は，体重の平均値が全体集団と比較して低かったこと，並びに MCI due to AD の被験者の割合がやや高かったことを除き，全体集団の結果と同様であった（2.7.4.2.2.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.1.4.1.3j，Table 14.1.4.1.6j）。

2.7.4.6.2.3.1.1.3 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象

日本人集団の TEAE の発現率は，プラセボ群 85.9%（55/64 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 87.5%（77/88 例）であり，全体集団の結果と同様であった。重症度が高度の TEAE の発現率は，プラセボ群 4.7%（3/64 例），10 mg/kg 隔週群 2.3%（2/88 例）であり，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して低かった。全体集団と同様，大部分の TEAE が軽度又は中等度であった（2.7.4.3.2.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.1.2.1j，Table 14.3.1.4.1j）。

日本人集団の 10 mg/kg 隔週群で発現率が高かった TEAE（10%以上）は，ARIA-H（12.5%），挫傷（11.4%），注入に伴う反応（10.2%）であった。全体集団の 10 mg/kg 隔週群（日本人除く）で認められず，日本人集団の 10 mg/kg 隔週群のみで 2 例以上に認められた TEAE は，創傷，皮下出血（各 3 例［3.4%］），過角化，高尿酸血症，皮脂欠乏性湿疹（各 2 例［2.3%］）であった。これらの事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係が否定された

（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.1.3.2j，Table 14.3.1.4.1j，Table 14.3.1.5.1j）。日本人集団で認められた TEAE の種類及び発現率は全体集団と大きく異ならなかった。

重篤な有害事象

日本人集団では死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE の発現率は，プラセボ群 14.1%（9/64 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 13.6%（12/88 例）であり，全体集団での発現率と同程度であった。日本人集団の 10 mg/kg 隔週群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は，狭心症，鼠径ヘルニア（各 2 例［2.3%］）であった。これらの事象はいずれも重症度が軽度であり，治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.3.4.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.1.2.1j，Table 14.3.2.2.2j，Table 14.3.2.2.6j）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は，プラセボ群 3.1%（2/64 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.1%（1/88 例）であり，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して低かった。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の 1 例では 2 件の投与中止に至った TEAE（胆管結石及び胆管炎）が発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.3.5.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.3.1j，Table 14.3.2.3.2j）。

休薬又は注入途中に中断に至った有害事象

日本人集団の休薬に至った TEAE の発現率は，プラセボ群 9.4%（6/64 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 14.8%（13/88 例）であり，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較してやや低かった。日本人集団の 10 mg/kg 隔週群で 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（4 例［4.5%］），ARIA-E（2 例［2.3%］）であった（2.7.4.3.6.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.4.1j）。

日本人集団の注入途中に中断に至った TEAE の発現率は，プラセボ群 6.3%（4/64 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5.7%（5/88 例）であり，投与群間で差は認められなかったものの，いずれの群も全体集団での発現率と比較して高かった。日本人集団の 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（4 例［4.5%］）であった（2.7.4.3.6.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.4.4j）。

申請適応症において注目すべき有害事象

日本人集団の注目すべき TEAE の発現率は，プラセボ群 17.2%（11/64 例），レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 27.3%（24/88 例）であり，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して低かった（2.7.4.3.7 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.1.2.1j）。

日本人集団の注入に伴う反応の発現率は，全体集団と同様，プラセボ群（1.6%［1/64 例］）と比較して 10 mg/kg 隔週群（10.2%［9/88 例］）で高かったものの，全体集団での発現率と比較して低かった（2.7.4.3.7.1.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.1j）。10 mg/kg 隔週群で認められた注入に伴う反応の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，NCI-CTCAE Grade では Grade 1（6 例［6.8%］）又は Grade 2（3 例［3.4%］）であった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.4j，

Table 14.3.2.6.5j)。

日本人集団の ARIA-E の発現率は，全体集団と同様，プラセボ群（1.6%［1/64 例］）と比較して 10 mg/kg 隔週群（4.5%［4/88 例］）で高かったものの，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して低かった（2.7.4.3.7.2.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.1j)。日本人集団では，ARIA-E を発現した全例が *APOE4* キャリアであり，*APOE* キャリアにおける発現率は，プラセボ群 2.2%（1/46 例），10 mg/kg 隔週群 6.5%（4/62 例）であった。10 mg/kg 隔週群では，ヘテロ接合型キャリア（2.1%［1/48 例］）と比較してホモ接合型キャリア（21.4%［3/14 例］）で発現率が高かった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.10j)。10 mg/kg 隔週群の 4 例中 3 例では投与開始後 3 ヵ月以内，残りの 1 例では投与開始後 6 ヵ月以内に ARIA-E が発現した。10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-E はいずれも無症候性であり，画像上の重症度は軽度（ホモ接合型キャリア 1 例，ヘテロ接合型キャリア 1 例）又は中等度（ホモ接合型キャリア 2 例）であった。このうち，軽度の 2 例は治験薬の投与を継続し，いずれも画像上の消失が認められた（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.14j，Table 14.3.2.6.17j，添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.2.6.20，Listing 16.2.7.4)。

日本人集団の ARIA-H の発現率は，プラセボ群（14.1%［9/64 例］）と 10 mg/kg 隔週群（14.8%［13/88 例］）で同程度であり，10 mg/kg 隔週群での発現率は全体集団と比較して同程度以下であった（2.7.4.3.7.3.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.1j)。*APOE4* 保因状況別の発現率は，ノンキャリア（プラセボ群 0%［0/18 例］，10 mg/kg 隔週群 11.5%［3/26 例］）と比較して *APOE4* キャリア（プラセボ群 19.6%［9/46 例］，10 mg/kg 隔週群 16.1%［10/62 例］）で高かったが，*APOE4* キャリアにおける発現率に投与群間で差は認められなかった。また，10 mg/kg 隔週群の *APOE4* キャリアでは，ヘテロ接合型キャリア（12.5%［6/48 例］）と比較してホモ接合型キャリア（28.6%［4/14 例］）で発現率が高かったが，いずれもプラセボ群と比較して同程度以下であった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.10j)。10 mg/kg 隔週群で認められた ARIA-H は 1 例（ノンキャリア：脳出血）を除いていずれも無症候性であった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.25j)。また，画像上の重症度は 10 mg/kg 隔週群の 1 例（ホモ接合型キャリア：脳微小出血）を除いて，軽度又は中等度であった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.10.2j)。日本人集団では，ほとんどが ARIA-H を単独で発現しており，10 mg/kg 隔週群で ARIA-E を併発した被験者は 88 例中 1 例（1.1%）のみであった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.2.6.10j)。

2.7.4.6.2.3.1.1.4 免疫原性

日本人集団のレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた被験者は 88 例中 4 例であった。当該 4 例中 3 例では最大抗体価が 16 以下であった。1 例（被験者[redacted]）では Week 5 及び 13 に ADA 陽性が認められ，抗体価がいずれも 10000 であったものの，以降の Visit では ADA 陽性は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.4.8.2.1j，Table 14.3.4.8.2.3j，添付資料 5.3.5.1.4 の Listing 16.2.8.9)。ADA 陽性が認められた 4 例のうち，治験薬投与後に中和抗体陽性が認められた被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.3.6 の Table 14.3.4.8.2.2j)。ADA 及び中和抗体の発現率及び抗体価の結果に日本人集団と全体集団の間で大きな違いはなかった（2.7.4.5.4.1.1 項)。

2.7.4.6.2.3.1.2 201 試験 Core

2.7.4.6.2.3.1.2.1 レカネマブの暴露

201 試験 Core では，日本人被験者 10 例がプラセボ群，24 例がレカネマブ群（2.5 mg/kg 隔週群 1 例，5 mg/kg 隔週群 6 例，10 mg/kg 月 1 回群 12 例及び 10 mg/kg 隔週群 5 例）に無作為に割り付けられ，全例が治験薬を投与された（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.1.2.1j）。

201 試験 Core のレカネマブ群全体で，23 例（うち 10 mg/kg 月 1 回群 11 例，10 mg/kg 隔週群 5 例）が 6 ヵ月以上，23 例（同 11 例，5 例）が 9 ヵ月以上，22 例（同 11 例，4 例）が 12 ヵ月以上，及び 17 例（同 11 例，1 例）が 18 ヵ月間レカネマブを投与された。日本人集団における暴露期間の平均値（標準偏差）はプラセボ群 18.0 ヵ月（0.1），10 mg/kg 月 1 回群 17.4 ヵ月（3.9），10 mg/kg 隔週群 16.0 ヵ月（2.7）であり，全体集団と同程度以上であった（以上，添付資料 5.3.5.3.4 の Table 1.1.1j）。

2.7.4.6.2.3.1.2.2 人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性

201 試験 Core における日本人集団の人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性を添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.1.4.1.1j，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.3j に示した。日本人集団における人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性は，体重及びベースライン時に AD 症状改善薬を使用していた被験者の割合を除き，全体集団と同様であった（2.7.3.3.3.3.2.1 項）。

2.7.4.6.2.3.1.2.3 有害事象

<u>治験薬投与後に発現した有害事象</u>

日本人集団における 201 試験 Core の TEAE の概要を添付資料 5.3.5.3.4 の Table 4.1.2.1j に示した。日本人集団における TEAE の発現率は，プラセボ群 80.0%，レカネマブ 2.5 mg/kg 隔週群 100%，5 mg/kg 隔週群 100%，10 mg/kg 月 1 回群 83.3%，10 mg/kg 隔週群 80.0%であり，全体集団と同様であった。認められた TEAE の大部分は，重症度が軽度又は中等度であり，全体集団と同様であった。日本人集団で認められた TEAE の発現率及び重症度，並びに副作用の発現率をそれぞれ添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.1.1，Table 5.1.1.2，Table 5.1.1.1.r に示した。全体集団のレカネマブ群（日本人を除く）では認められず，日本人集団のレカネマブ群で 2 例以上に認められた TEAE は腸炎（5 mg/kg 隔週群 1 例及び 10 mg/kg 月 1 回群 1 例）のみであった。認められた腸炎の重症度は軽度又は中等度であり，いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

<u>重篤な有害事象</u>

日本人集団において，201 試験 Core で死亡に至った TEAE は認められなかった。

201 試験 Core では，重篤な TEAE がプラセボ群 1 例（10.0%）及び 5 mg/kg 隔週群 2 例（33.3%）に認められた（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.2.1）。5 mg/kg 隔週群で認められた重篤な TEAE は，意識変容状態及び腸炎（各 1 例［16.7%］）であり，いずれも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 14.3.2.2.4）。

<u>治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

日本人集団において，201 試験 Core では，投与中止に至った TEAE が 10 mg/kg 隔週群の 1 例

（20%）に発現した。当該症例は ARIA-E を発現し，治験実施計画書の規定に従い投与中止に至った（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.2.2）。

休薬又は注入途中に中断に至った有害事象

日本人集団において，201 試験 Core では，休薬に至った TEAE 及び注入途中に中断に至った TEAE は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.2.3，Table 5.1.2.4）。

申請適応症において注目すべき有害事象

日本人集団において，201 試験 Core では，注入に伴う反応が 5 mg/kg 隔週群 1 例（16.7%）及び 10 mg/kg 月 1 回群 1 例（8.3%）に認められた（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.3.1）。重症度はいずれも軽度であり，Grade 1 及び Grade 2 であった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.3.1.1.3j，Table 5.1.1.2）。

また，201 試験 Core では，過敏症の TEAE がレカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1 例に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定されたが，重症度は軽度であった（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.3.1.3.12 項）。

201 試験 Core では，ARIA-E が 10 mg/kg 隔週群の 1 例（20.0%）に発現した（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.3.1）。本被験者は *APOE4* ノンキャリアであった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 4.1.5.2j）。本事象は治験薬投与開始後 12 ヵ月で発現し，画像上中等度であり，無症候性であった。その後，無治療のまま 4 ヵ月以内に画像上消失した（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 14.3.4.7.1.1j，添付資料 5.3.5.1.1 の 14.3.3 項）。

日本人集団において，201 試験 Core では，ARIA-H（脳微小出血）が 10 mg/kg 隔週群の 1 例（20.0%）に認められた。本被験者は *APOE4* ノンキャリアであった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 4.1.5.2j，Table 5.1.3.1）。

概して 201 試験 Core では，日本人集団で認められた注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H の発現率は全体集団と比較して同程度以下であった。また，注入に伴う反応の重症度，ARIA-E の画像上の重症度，発現時期及び画像上の消失時期も全体集団と同様の傾向が示された。

2.7.4.6.2.3.1.2.4 免疫原性

日本人集団において，201 試験 Core の 10 mg/kg 隔週群で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた被験者の割合は 20.0%（5 例中 1 例）であり，当該被験者の最大抗体価は 5 であった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 21.1.1.1b_j，Table 21.1.1.9j）。また，当該被験者において中和抗体陽性は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 21.1.1.3b_j）。

概して 201 試験 Core では，ADA 及び中和抗体の発現率及び抗体価の結果に日本人集団と全体集団の間で大きな違いはなかった。

2.7.4.6.2.4 *APOE4* 保因状況

301 試験 Core では，以下のとおり，TEAE の発現率は *APOE4* 保因状況別の部分集団間で類似しており，全体集団の結果と一致していた。いくつかの数値上の違いは認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1）が，臨床的に重要な違いはないと考えられる。

- 死亡に至った TEAE の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（プラセボ群 1.7%［5/286 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.8%［5/278 例］）で *APOE4* キャリア（プラセボ群 0.3%［2/611 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.2%［1/620 例］）と比較して高かった

ARIA-E 及び ARIA-H の保因状況及び遺伝子型別の包括的な解析を 2.7.4.3.7.2 項及び 2.7.4.3.7.3 項に示した。レカネマブ 10 mg/kg 隔週群の ARIA-E の発現率は，*APOE4* ホモ接合型キャリアにおいて，*APOE4* ヘテロ接合型キャリアの約 2 倍であった。この結果は，他の抗 Aβ モノクローナル抗体における結果と同様であった（Mintun, et al., 2021, Salloway, et al., 2021）。

301 試験 Core で認められた ARIA-E/ARIA-H（以下，ARIA と総称）について，その発現率（画像上重症度別の発現率も含む），症候性 ARIA の随伴症状（重症度別），ARIA による治験薬投与の中止例の割合，ARIA の初回発現までの期間，ARIA の発現回数別の発現例数，並びに ARIA-E 及び ARIA-H の併発例の割合について，*APOE4* 保因状況別の部分集団解析を実施した（解析結果は 1.13.2.15 項参照）。

2.7.4.6.2.5 疾患ステージ（MCI due to AD 又は軽度 AD-D）

301 試験 Core では，TEAE の発現率は疾患のステージ別の部分集団間で類似しており，全体集団の結果と一致していた。以下に示す数値上の違いは認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.2.3.1）が，臨床的に重要な違いはないと考えられる。

- 死亡に至った TEAE の発現率は，疾患のステージ別の部分集団でプラセボ群とレカネマブ 10 mg/kg 隔週群で同程度であり，「MCI due to AD」（プラセボ群 0.7%［4/555 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.2%［1/552 例］）と比較して「軽度 AD-D」（プラセボ群 0.9%［3/342 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 1.4%［5/346 例］）で高かった
- 投与中止に至った TEAE の発現率は，「MCI due to AD」（プラセボ群 3.1%［17/555 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 5.3%［29/552 例］）と比較して，「軽度 AD-D」（プラセボ群 3.2%［11/342 例］，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 10.1%［35/346 例］）で高かった

2.7.4.6.3 外因性要因

2.7.4.6.3.1 地域

301 試験 Core では，TEAE の発現率は地域別の部分集団間で類似しており，全体集団の結果と一致していた。以下に示す数値上の違いは認められた（添付資料 5.3.5.1.4 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.2.3.1）が，臨床的に重要な違いはないと考えられる。

- 投与中止に至った TEAE の発現率は，「北米」及び「欧州」で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。投与中止に至った TEAE の発現率は，「北米」（プラセボ群 3.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 7.6%）及び「欧州」（プラセボ群 4.2%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 10.2%）と比較して「アジア地域」（プラセボ群 1.4%，レカネマブ 10 mg/kg 隔週群 0.7%）で低かった

2.7.4.6.3.2 ベースライン時の AD 症状改善薬の併用有無

301 試験 Core における TEAE の発現率，高度の TEAE 及び死亡に至った TEAE は，AD 症状改