表 2.7.6.6-3　人口統計学的及び疾患関連のベースライン特性 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391)
Europe (including Australia)	321 (23.1)
Asia Pacific (excluding China)	242 (17.4)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly.　Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
Percentages are based on the total number of subjects in the relevant treatment group.
AD = Alzheimer's disease, *APOE4* = apolipoprotein E4, BMI = body mass index, CRF = case report form, IxRS = interactive voice and web response system, MCI = mild cognitive impairment, OLE = open-label extension, PBO = placebo.
a:　Age is calculated at Date of Informed Consent of the Core Study for those assigned to lecanemab in Core Study and of the OLE for those assigned to PBO in Core Study.
b:　Baseline height, *APOE4* carrier status, clinical subgroup, and any IxRS factors are the baseline value of the Core Study for all subjects.
c:　Missing age is due to missing Informed Consent Form in OLE.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

前治療薬及び併用薬

レカネマブ群（1391 例）のうち，ベースライン時点で 767 例（55.1%）の被験者が，AD 症状改善薬を使用していた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.4.1）。

AD 症状改善薬を使用していた被験者は 834 例（60.0%）であった。最も併用が多かった AD 症状改善薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）（754 例［54.2%］）であり，そのうち，ドネペジル（587 例［42.2%］）が最も多かった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.3.2）。

レカネマブ群（1391 例）のうち，491 例（35.3%）の被験者が抗血栓薬を使用していた。最も使用が多かった抗血栓薬は，アセチルサリチル酸（368 例［26.5%］）であり，次いで，アピキサバン（59 例［4.2%］）及びクロピドグレル（56 例［4.0%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.4.4.3）。

解析対象集団

Core Study 及び OLE 期の各解析対象集団の例数を添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.3.1 に示した。

SAS（1391 例；レカネマブ群）のうち，898 例が Core Study でレカネマブを投与され，493 例が OLE 期でレカネマブを投与された（表 2.7.6.6-4）。

OLE 期投与集団（964 例）のうち，460 例（47.7%）が OLE 期 PK 解析対象集団に採用された（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.3.2）。これらの被験者は全てレカネマブ継続投与例（Core Study にレカネマブを投与）であった。

表 2.7.6.6-4　解析対象集団 – 301 試験（Core Study 及び OLE）（無作為化例）

Analysis Set	Total (N=1795) n
Safety Analysis Set[a]	1391
Treated with lecanemab in Core study	898
Treated with lecanemab in OLE phase only	493

n = number of subjects in treatment group, OLE = open-label extension.
a: The Safety Analysis Set is the group of subjects who had been treated with lecanemab in the Core Study and/or OLE phase.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.1.3.3 を引用）

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

前述（2.7.6.6.2 項）のとおり，有効性の結果は本項には含まれない。

2.7.6.6.2.3 薬物動態，薬力学，ファーマコゲノミクス及びその他のバイオマーカーの結果

母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析の結果は，中間 sCSR とは別に作成する報告書に記載されている。

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

2.7.6.6.2.4.1 治験薬の暴露状況

SAS（1391 例）のうち，暴露期間の平均値（標準偏差）は 14.06 ヵ月（9.001 ヵ月）（範囲：0.5～34.9 ヵ月）であった。被験者ごとの暴露期間を合計した全暴露期間（人年）は，1629.21 人年であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.1.1）。中間 sCSR のデータカットオフ時点で，783 例の被験者が治験薬を 12 ヵ月以上投与され，221 例の被験者が治験薬を 24 ヵ月以上投与されていた。

2.7.6.6.2.4.2 有害事象

有害事象の概要

SAS（1391 例）のうち，1121 例（80.6%）に 1 件以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められ，その多くは重症度が軽度又は中等度であり，非重篤であった（表 2.7.6.6-5）。高度の TEAE は 97 例（7.0%）で認められた。

死亡に至った TEAE は 9 例に認められ，そのうち 6 例が Core Study に，3 例が OLE 期に認められた。そのほかの重篤な TEAE は 164 例（11.8%）に認められた。休薬及び投与中止に至った TEAE は，それぞれ 251 例（18.0%）及び 82 例（5.9%）に認められた。

注目すべき TEAE（ARIA-E，ARIA-H［脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症，脳出血］，注入に伴う反応，皮疹，その他の過敏症反応，自殺念慮及び自殺行動）が 541 例（38.9%）に認められた（表 2.7.6.6-5）。

治験薬との因果関係のある TEAE（副作用）は 575 例（41.3%）に認められ，高度の副作用が 25 例（1.8%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.2.2）。

表 2.7.6.6-5　TEAE の概要 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
TEAEs	1121 (80.6)
Treatment-related TEAEs[a]	575 (41.3)
Severe TEAEs	97 (7.0)
Serious TEAEs	173 (12.4)
Deaths[b]	9 (0.6)
Other SAEs[c]	164 (11.8)
Life threatening	8 (0.6)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	143 (10.3)
Persistent or significant disability or incapacity	4 (0.3)
Congenital anomaly / birth defect	0
Important medical events	29 (2.1)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	310 (22.3)
TEAEs leading to study drug withdrawal	82 (5.9)
TEAEs leading to study drug dose interruption	251 (18.0)
TEAEs leading to infusion interruption	29 (2.1)
TEAEs of special interest	541 (38.9)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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 Protocol Section 9.5.1.5.3.
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, OLE = open-label extension, SAE = serious adverse event, 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 fatal row and is not counted in the nonfatal row.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.2.1 を引用）

比較的よく見られる有害事象

SAS（1391 例）のうち，発現率が高かった器官別大分類（SOC）の TEAE（20%以上）は，神経系障害（38.0%），傷害，中毒および処置合併症（37.2%），感染症および寄生虫症（31.4%）及び筋骨格系および結合組織障害（20.1%）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.3.1）。

SAS（1391 例）で認められた基本語（PT）別の主な TEAE（発現率 2%以上）を表 2.7.6.6-6 に示した。全体で発現率が高かった TEAE は，注入に伴う反応（334 例［24.0%］），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）（178 例［12.8%］）及びアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留（以下，ARIA-E）（166 例［11.9%］）であった。Core Study でレカネマブを投与され，OLE 期で発現した痙攣発作（1 例；被験者#[redacted]）及び部分発作（1 例；被験者#[redacted]）の 2 例はいずれも ARIA-E を併発しなかった。

暴露期間で調整した TEAE の発現頻度（0.05 以上）を添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.7.1.1 に示した。総暴露期間は 1629.21 年であった。暴露期間で調整した TEAE の発現頻度は 0.69 であった。発現頻度が高かった TEAE は，注入に伴う反応（0.21），ARIA-H（0.11）及び ARIA-E（0.10）であった。

表 2.7.6.6-6　主な TEAE（発現率 2%以上） – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Subjects with any TEAE	1121 (80.6)
注入に伴う反応	334 (24.0)
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	178 (12.8)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留	166 (11.9)
頭痛	131 (9.4)
転倒	118 (8.5)
COVID-19	115 (8.3)
尿路感染	103 (7.4)
関節痛	78 (5.6)
背部痛	76 (5.5)
脳表ヘモジデリン沈着症	67 (4.8)
浮動性めまい	65 (4.7)
不安	59 (4.2)
下痢	56 (4.0)
高血圧	55 (4.0)
挫傷	51 (3.7)
上咽頭炎	48 (3.5)
疲労	47 (3.4)
四肢痛	44 (3.2)
悪心	39 (2.8)
嘔吐	39 (2.8)
発疹	35 (2.5)
発熱	34 (2.4)
うつ病	32 (2.3)
不眠症	31 (2.2)
心房細動	30 (2.2)
咳嗽	30 (2.2)
皮膚裂傷	30 (2.2)
上気道感染	30 (2.2)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly.　Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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.
Subjects 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.
MedDRA Version 25.0
AE = adverse event, COVID-19 = Coronavirus disease of 2019, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.3.2.1 を引用）

2.7.6.6.2.4.2.1 有害事象の解析

発現時期

発現時期別，PT 別の TEAE の発現率（1%以上）を添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.3.3.1 に示した。TEAE の発現率は，投与開始後 3～6 ヵ月の区分で最も高く（46.1%），投与開始後 30～33 ヵ月の区分では最も低かった（18.2%）。注入に伴う反応の発現率は，投与開始後 6 週までの区分で最も高く（233 例［16.8%］），それ以降の投与継続中には，発現率が減少した。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）の発現率は，投与開始後 6 週～3 ヵ月の区分，3～6 ヵ月の区分，15～18 ヵ月の区分で高く，それぞれ 67 例（5.2%），75 例（6.5%），32 例（4.3%）であった。ARIA-E の発現率は，投与開始後 6 週～3 ヵ月の区分，3～6 ヵ月での区分で高く，それぞれ 102 例（7.9%），56 例（4.8%）であった。

重症度

SAS（1391 例）のうち，TEAE の多くは，重症度が軽度（579 例［41.6%］）又は中等度（445 例［32.0%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.4.1）。高度の TEAE は，全体で 97 例（7.0%）に認められた。2 例以上に発現した高度の TEAE は，注入に伴う反応（13 例［0.9%］），ARIA-E（6 例［0.4%］），転倒（4 例［0.3%］），股関節部骨折，憩室炎，COVID-19 肺炎，失神，硬膜下血腫（各 3 例［0.2%］），大腿骨頚部骨折，心房細動，心筋梗塞，下痢，肺炎，頭痛，一過性脳虚血発作，肺水腫（各 2 例［0.1%］）であった。

治験薬との因果関係

SAS（1391 例）のうち，発現率が高かった副作用は，注入に伴う反応（332 例［23.9%］），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）（172 例［12.4%］）及び ARIA-E（166 例［11.9%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.5.2.1）。

死亡

SAS（1391 例）のうち，死亡に至った TEAE が 9 例に認められ，そのうち 6 例が Core Study に，3 例が OLE 期に認められた。

OLE 期に認められた 3 例の死亡に至った TEAE の内訳は，心筋梗塞，COVID-19 肺炎，急性心不全であり，これらの経緯の要約を以下に示す。

- 被験者#[redacted]（レカネマブ新規投与例［Core Study プラセボ群］）：
  当該被験者は OLE 期に参加し，OLE 期の Day 1 に初回のレカネマブを投与された。Day 11 に心筋梗塞を発現し，死亡に至った。治験担当医師により心筋梗塞は，治験薬との関連なしと判定された。

- 被験者#[redacted]（レカネマブ新規投与例［Core Study プラセボ群］）：
  当該被験者は OLE 期に参加し，OLE 期の Day 1 に初回のレカネマブを投与され，Day 98 に 8 回目のレカネマブを投与された。COVID-19 肺炎の発現により投与を中止し，Day 129 に死亡に至った。治験担当医師により COVID-19 肺炎は，治験薬との関連なしと判定された。

- 被験者#[redacted]（レカネマブ継続投与例［Core Study 10 mg/kg 隔週群］）：

当該被験者は OLE 期に参加し，OLE 期の Day 134 に 11 回目のレカネマブを投与された。Day 153 に急性心不全を発現し，Day 777 に死亡に至った。治験担当医師により急性心不全は，治験薬との関連なしと判定された。

SAS（1391 例）に認められた 9 例の死亡に至った TEAE はいずれも治験薬との関連はなしと判定された（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.1.2）。Core Study に non-TEAE による死亡が 1 例（被験者#[redacted]）認められ，当該事象は糖尿病性ケトアシドーシスであった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.1.3）。当該事象は，治験薬の最終投与から 36 日目に発現し，治験担当医師により治験薬との関連はなしと判定された。

重篤な有害事象

SAS（1391 例）のうち，重篤な TEAE が 173 例（12.4%）に認められた。器官別大分類（SOC）別の主な重篤な TEAE（2%以上）は，傷害，中毒および処置合併症（43 例［3.1%］），神経系障害（41 例［2.9%］）及び感染症および寄生虫症（29 例［2.1%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.2.1）。

重篤な TEAE の多くは，発現率が 0.1%以下（すなわち 2 例以下）に認められた（表 2.7.6.6-7）。

重篤な副作用は全体で 40 例（2.9%）に認められた。主な重篤な副作用は，注入に伴う反応（18 例［1.3%］），ARIA-E（11 例［0.8%］）及び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）（4 例［0.3%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.2.2）。

表 2.7.6.6-7　重篤な TEAE（3 例以上） – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N=1391) n (%)
Subjects with any treatment-emergent SAE	173 (12.4)
注入に伴う反応	18 (1.3)
アミロイド関連画像異常−浮腫/滲出液貯留	11 (0.8)
心房細動	7 (0.5)
狭心症	6 (0.4)
肺炎	6 (0.4)
失神	6 (0.4)
尿路感染	5 (0.4)
急性心筋梗塞	4 (0.3)
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	4 (0.3)
COVID-19 肺炎	4 (0.3)
脳出血	4 (0.3)
憩室炎	4 (0.3)
転倒	4 (0.3)
単径ヘルニア	4 (0.3)
非心臓性胸痛	4 (0.3)
硬膜下血腫	4 (0.3)
大腿骨頚部骨折	3 (0.2)
股関節部骨折	3 (0.2)
低ナトリウム血症	3 (0.2)
一過性脳虚血発作	3 (0.2)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period. 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. Subjects 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.
MedDRA Version 25.0
AE = adverse event, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, OLE = open-label extension, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.2.5 を引用）

投与中止に至った有害事象

SAS（1391 例）のうち，投与中止に至った TEAE は 82 例（5.9%）に認められ（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.3.1），このうち，57 例（4.1%）は治験薬投与と関連ありと判定された（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.3.2）。主な投与中止に至った TEAE は，ARIA-E，注入に伴う反応（各 18 例［1.3%］），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（ARIA-H 脳微小出血の PT），脳微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症（17 例［1.2%］）であった。脳表ヘモジデリン沈着症により 4 例（0.3%）の被験者が治験薬投与を中止した。いずれも治験薬投与と関連ありと判定された（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.3.1，Table 14.3.2.3.2）。

用量調節に至った有害事象

SAS（1391 例）のうち，用量調節に至った TEAE が 310 例（22.3%）に認められた。このうち，休薬に至った TEAE が 251 例（18.0%）に，投与中止に至った TEAE が 82 例（5.9%）に，注入中断に至った TEAE が 29 例（2.1%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.1.2.1）。

治験薬の休薬は，有害事象の管理方法として治験実施計画書で許容していた。10 例以上に認められた休薬に至った TEAE は，ARIA-E（104 例［7.5%］），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）（49 例［3.5%］），注入に伴う反応（21 例［1.5%］），脳表ヘモジデリン沈着症（17 例［1.2%］），COVID-19（14 例［1.0%］）及び注入部位血管外漏出（12 例［0.9%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.4.1）。

SAS（1391 例）のうち，注入中断に至った TEAE は，29 例（2.1%）に認められた。主な注入中断に至った TEAE は，注入に伴う反応（12 例［0.9%］）及び注入部位血管外漏出（10 例［0.7%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.4.4）。注入中断に至った副作用は 14 例（1.0%）に認められ，その内訳は注入に伴う反応（11 例），注入部位血管外漏出，注入部位反応，発疹（各 1 例）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.4.5）。

注目すべき有害事象

SAS（1391 例）のうち，注目すべき TEAE は 541 例（38.9%）に認められた（表 2.7.6.6-8）。

表 2.7.6.6-8　注目すべき TEAE の概要 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Subjects with any TEAE of special interest	541 (38.9)
ARIA-E	166 (11.9)
ARIA-H	213 (15.3)
脳出血	6 (0.4)
脳表ヘモジデリン沈着症	67 (4.8)
脳微小出血	178 (12.8)
注入に伴う反応	336 (24.2)
皮疹	5 (0.4)
その他の過敏症	20 (1.4)
自殺行動	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.1)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly.　Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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.
Infusion-related reactions are defined if preferred term is infusion related reaction or infusion site reaction.
Subject with two or more events is counted only once for that event.
MedDRA Version 25.0
AE = adverse event, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.1 を引用）

注入に伴う反応：

SAS（1391 例）のうち，注入に伴う反応は 336 例（24.2%）に認められ，そのうち 237 例が Core Study に，99 例が OLE 期に認められた（表 2.7.6.6-9，添付資料 5.3.5.1.5 の Listing 16.2.7.1）。SAS（1391 例）のうち，注入に伴う反応の発現率（24.2%）は，Core Study のレカネマブ群の発現率（26.4%）（2.7.6.5.2.3.2.1 項）と同程度であった。

注入に伴う反応の多くは，重症度が軽度（226 例）又は中等度（97 例）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.5）。注入に伴う反応の多くは，重症度が Grade 1（111 例［8.0%］）又は Grade 2（213 例［15.3%］）であった。Grade 3 の注入に伴う反応は 7 例（0.5%）に認められ，このうち 6 例は予防的投薬を行っておらず，1 例は OLE 期に発現した。Grade 4 の注入に伴う反応は 1 例（0.1%）に認められ，当該被験者は予防的投薬を行っていなかった（表 2.7.6.6-9）。

OLE 期に Grade 3 の注入に伴う反応が認められた被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者#[redacted]（レカネマブ新規投与例［Core Study プラセボ群］）：
  当該被験者は OLE 期に参加し，OLE 期の Day 1 に初回のレカネマブを投与された。Day 1 の治験薬投与後に Grade 3 の注入に伴う反応が発現し，治験薬投与との関連ありと判定され

た。注入に伴う反応が発現後，悪寒及び息切れが認められ，パルスオキシメーターによる酸素濃度は 80%であったため，酸素吸引を開始し，入院した。当該被験者は注入に伴う反応（悪寒）により治験を中止した。悪寒及び注入に伴う反応の転帰は Day 2 に回復に至った。

注入に伴う反応が認められた 336 例のうち，249 例で初回の治験薬投与後に注入に伴う反応が発現した（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.5，Table 14.3.2.6.9）。

SAS（1391 例）のうち，注入に伴う反応が発現後，治験薬が 1 回以上投与された被験者（303 例）のうち，139 例（45.9%）が次回以降の治験薬投与前に予防的投薬を行った（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.7）。これらの被験者（139 例）のうち，1 剤以上の予防的投薬を行った被験者の割合は，鎮痛薬/非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が 33.3%，抗ヒスタミン薬が 27.7%，副腎皮質ステロイド薬が 6.3%であった。予防的投薬を 1 回以上行った被験者（139 例）のうち，50 例（36.0%）は，その後の注入に伴う反応を発現したが，89 例（64.0%）は発現しなかった。予防的投薬を行わなかった被験者（164 例，すなわち 303 例から 139 例を除いた被験者数）のうち，58 例（35.4%）は，その後の注入に伴う反応を発現したが，106 例（64.6%）は発現しなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.8）。

SAS（1391 例）のうち，休薬又は注入中断に至った注入に伴う反応を発現した被験者は少なく，それぞれ 21 例（1.5%）（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.4.1）及び 12 例（0.9%）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.4.4）。重篤な注入に伴う反応は 18 例（1.3%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.2.5）。

表 2.7.6.6-9　Grade 別及び予防的投薬の使用別の注入に伴う反応の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

NCI-CTCAE Grade	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Overall	
Any grade	336 (24.2)
Grade 1	111 (8.0)
Grade 2	213 (15.3)
Grade 3	7 (0.5)
Grade 4	1 (0.1)
Grade 5	0
Missing	4 (0.3)
Without Preventative Medication	
Any grade	191 (16.0)
Grade 1	94 (7.9)
Grade 2	87 (7.3)
Grade 3	6 (0.5)
Grade 4	1 (0.1)
Grade 5	0
Missing	3 (0.3)
With Preventative Medication	
Any grade	145 (74.0)
Grade 1	17 (8.7)
Grade 2	126 (64.3)
Grade 3	1 (0.5)
Grade 4	0
Grade 5	0
Missing	1 (0.5)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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, NSAIDs, IV fluids); prophylactic medications indicated for <24 hours, Grade 3: prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medications 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, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, IV = intravenous, NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.4 を引用）

アミロイド関連画像異常：

＜ARIA-E＞

SAS（1391 例）のうち，ARIA-E の発現率は全体で 166 例（11.9%）であった。ARIA-E の発現率は，*APOE4* キャリア（15.0%［138/921 例］）と比べて，*APOE4* ノンキャリア（6.0%［28/470

例］）で低かった。*APOE4* キャリアのうち，ARIA-E の発現率はホモ接合型キャリア（30.6%［63/206 例］）に比べてヘテロ接合型キャリア（10.5%［75/715 例］）で低かった（表 2.7.6.6-10）。

ARIA-E のうち，11 例（0.8%）が ARIA-E による重篤な有害事象であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.10.1）。投与中止に至った ARIA-E の発現率は 1.3%（18/1391 例）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.3.1）。

ARIA-E の初回発現例の多くは，治験薬投与開始後から 3 ヵ月以内に発現し（72.9%［121/166 例］），このことは，*APOE4* 保因状況別及び遺伝子型別の各部分集団で同様であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.18）。ARIA-E の初回発現例のうち，Core Study でプラセボを投与された被験者では，ARIA-E は散発的に発現した。

ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを，*APOE4* ノンキャリア，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア，*APOE4* ホモ接合型キャリアの集団別に示した（図 2.7.6.6-1）。

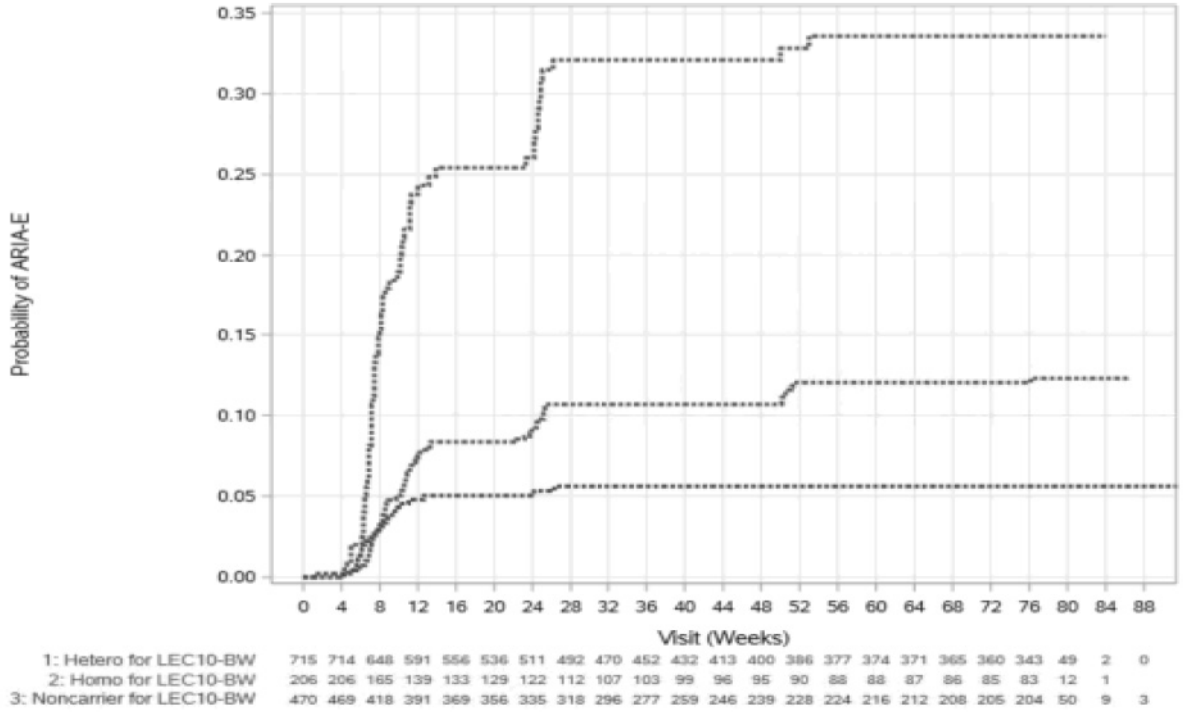


図 2.7.6.6-1　ARIA-E 初回発現までの期間の Kaplan–Meier プロット（*APOE4* ノンキャリア，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア，*APOE4* ホモ接合型キャリア）　– 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

LEC10-BW-treated period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly.
Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
Time to first ARIA-E is defined as time from first dose to onset of first ARIA-E.
Time to first ARIA-E will be censored at last dose date + 30 days.
APOE4 = apolipoprotein E4, ARIA-E = Amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Figure 14.3.2.6.1 を引用）

ARIA-E の多くは，画像上の重症度が軽度（33.7%［56/166 例］）又は中等度（56.6%［94/166 例］）であった。また，画像上重度の ARIA-E は 9.0%（15/166 例）であり，そのうち 8/15 例（53.3%）が症候性の ARIA-E，7/15 例（46.7%）が無症候性の ARIA-E であった。ARIA-E の画像上の重症度は，*APOE4* ホモ接合型キャリア（中等度 68.3%［43/63 例］，重度 11.1%［7/63 例］，以下同順）と比較して，*APOE4* ノンキャリア（53.6%［15/28 例］，0%［0/28 例］）又は *APOE4* ヘテロ接合型キャリア（48.0%［36/75 例］，10.7%［8/75 例］）で低かった（表 2.7.6.6-10）。

表 2.7.6.6-10　画像上の重症度別及び *APOE4* 保因状況別の ARIA-E の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category **Maximum radiographic severity**	**Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)**
Overall	
Subjects with any ARIA-E	166 (11.9)
Questionable presence	0
Mild	56 (4.0)
Moderate	94 (6.8)
Severe	15 (1.1)
Missing	1 (0.1)
Subjects with symptomatic ARIA-E	35 (2.5)
Questionable presence	0
Mild	10 (0.7)
Moderate	16 (1.2)
Severe	8 (0.6)
Missing	1 (0.1)
Subjects with asymptomatic ARIA-E	131 (9.4)
Questionable presence	0
Mild	49 (3.5)
Moderate	75 (5.4)
Severe	7 (0.5)
Missing	0
Noncarriers (n=470)	
Subjects with any ARIA-E	28 (6.0)
Questionable presence	0
Mild	13 (2.8)
Moderate	15 (3.2)
Severe	0
Missing	0
Subjects with symptomatic ARIA-E	5 (1.1)
Questionable presence	0
Mild	0
Moderate	5 (1.1)
Severe	0
Missing	0
Subjects with asymptomatic ARIA-E	23 (4.9)
Questionable presence	0
Mild	13 (2.8)
Moderate	10 (2.1)

表 2.7.6.6-10　画像上の重症度別及び *APOE4* 保因状況別の ARIA-E の発現状況
– 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category **Maximum radiographic severity**	**Lecanemab** **10 mg/kg Biweekly** **(N = 1391)** **n (%)**
Severe	0
Missing	0
Heterozygous Carriers (n=715)	
Subjects with any ARIA-E	75 (10.5)
Questionable presence	0
Mild	30 (4.2)
Moderate	36 (5.0)
Severe	8 (1.1)
Missing	1 (0.1)
Subjects with symptomatic ARIA-E	13 (1.8)
Questionable presence	0
Mild	6 (0.8)
Moderate	2 (0.3)
Severe	4 (0.6)
Missing	1 (0.1)
Subjects with asymptomatic ARIA-E	62 (8.7)
Questionable presence	0
Mild	25 (3.5)
Moderate	33 (4.6)
Severe	4 (0.6)
Missing	0
Homozygous Carriers (n=206)	
Subjects with any ARIA-E	63 (30.6)
Questionable presence	0
Mild	13 (6.3)
Moderate	43 (20.9)
Severe	7 (3.4)
Missing	0
Subjects with symptomatic ARIA-E	17 (8.3)
Questionable presence	0
Mild	4 (1.9)
Moderate	9 (4.4)
Severe	4 (1.9)
Missing	0

表 2.7.6.6-10　画像上の重症度別及び *APOE4* 保因状況別の ARIA-E の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category **Maximum radiographic severity**	**Lecanemab** **10 mg/kg Biweekly** **(N = 1391)** **n (%)**
Subjects with asymptomatic ARIA-E	46 (22.3)
Questionable presence	0
Mild	11 (5.3)
Moderate	32 (15.5)
Severe	3 (1.5)
Missing	0

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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.
If a subject had two or more ARIAs with different severities, then the event with the maximum severity was used for that subject.
AE = adverse event, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.14 を引用）

SAS（1391 例）のうち，ARIA-E の随伴症状の TEAE を発現した被験者は 2.5%（35/1391 例）であり，発現率が高かった随伴症状は頭痛（19 例），錯乱状態（5 例），悪心，浮動性めまい（各 3 例），全身性強直性間代性発作，失語症（各 2 例）であった。1 例に二次性全般化を伴う部分発作（Core Study），2 例に全身性強直性間代性発作（Core Study 及び OLE 期で各 1 例）が発現した（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.16）。

最も高い重症度は全体で 14 例（1.0%）が軽度，15 例（1.1%）が中等度，6 例（0.4%）が重度であった（表 2.7.6.6-11）。症候性の ARIA-E を発現した被験者（35 例）のうち，14 例（40.0%）が軽度，15 例（42.9%）が中等度，6 例（17.1%）が重度であった（表 2.7.6.6-11）。

- *APOE4* ノンキャリアでは，0.4%（2/470 例）が軽度，0.6%（3/470 例）が中等度，0%（0/470 例）が重度であった。症候性の ARIA-E を発現した被験者（5 例）のうち，2 例（40.0%）が軽度，3 例（60.0%）が中等度，0 例が重度であった。
- *APOE4* ヘテロ接合型キャリアでは，0.7%（5/715 例）が軽度，0.4%（3/715 例）が中等度，0.7%（5/715 例）が重度であった。症候性の ARIA-E を発現した被験者（13 例）のうち，5 例（38.5%）が軽度，3 例（23.1%）が中等度，5 例（38.5%）が重度であった。
- *APOE4* ホモ接合型キャリアでは，3.4%（7/206 例）が軽度，4.4%（9/206 例）が中等度，0.5%（1/206 例）が重度であった。症候性の ARIA-E を発現した被験者（17 例）のうち，7 例（41.2%）が軽度，9 例（52.9%）が中等度，1 例（5.9%）が重度であった。

大部分の被験者では ARIA-E の再発は認められず，2 回目の ARIA-E は 31 例（2.2%）に，3 回目の ARIA-E は 4 例（0.3%）に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.17）。Core Study で 4 回目の ARIA-E が 1 例（被験者#[redacted]）に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Listing 16.2.7.1）。Core Study で ARIA-E を発現した 3 例は，OLE 期でも ARIA-E を発現した（被験者#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]）（添付資料 5.3.5.1.5 の Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.6-11　重症度別及び *APOE4* 保因状況別の ARIA-E 随伴症状の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category **Maximum clinical severity** **Maximum radiographic severity**	**Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)**
Overall	
Subjects with symptomatic ARIA-E	35 (2.5)
Mild (clinical severity)	14 (1.0)
Questionable presence	0
Mild	6 (0.4)
Moderate	7 (0.5)
Severe	1 (0.1)
Missing	0
Moderate (clinical severity)	15 (1.1)
Questionable presence	0
Mild	4 (0.3)
Moderate	9 (0.6)

表 2.7.6.6-11　重症度別及び *APOE4* 保因状況別の ARIA-E 随伴症状の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category **Maximum clinical severity** **Maximum radiographic severity**	**Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)**
Severe	2 (0.1)
Missing	0
Severe (clinical severity)	6 (0.4)
Questionable presence	0
Mild	0
Moderate	0
Severe	5 (0.4)
Missing	1 (0.1)
Noncarriers (n=470)	
Subjects with symptomatic ARIA-E	5 (1.1)
Mild (clinical severity)	2 (0.4)
Questionable presence	0
Mild	0
Moderate	2 (0.4)
Severe	0
Missing	0
Moderate (clinical severity)	3 (0.6)
Questionable presence	0
Mild	0
Moderate	3 (0.6)
Severe	0
Missing	0
Severe (clinical severity)	0
Questionable presence	0
Mild	0
Moderate	0
Severe	0
Missing	0
Heterozygous Carriers (n=715)	
Subjects with symptomatic ARIA-E	13 (1.8)
Mild (clinical severity)	5 (0.7)
Questionable presence	0
Mild	4 (0.6)
Moderate	1 (0.1)
Severe	0
Missing	0
Moderate (clinical severity)	3 (0.4)
Questionable presence	0
Mild	2 (0.3)
Moderate	1 (0.1)
Severe	0
Missing	0
Severe (clinical severity)	5 (0.7)
Questionable presence	0
Mild	0

表 2.7.6.6-11　重症度別及び *APOE4* 保因状況別の ARIA-E 随伴症状の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category Maximum clinical severity Maximum radiographic severity	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Moderate	0
Severe	4 (0.6)
Missing	1 (0.1)
Homozygous Carriers (n=206)	
Subjects with symptomatic ARIA-E	17 (8.3)
Mild (clinical severity)	7 (3.4)
Questionable presence	0
Mild	2 (1.0)
Moderate	4 (1.9)
Severe	1 (0.5)
Missing	0
Moderate (clinical severity)	9 (4.4)
Questionable presence	0
Mild	2 (1.0)
Moderate	5 (2.4)
Severe	2 (1.0)
Missing	0
Severe (clinical severity)	1 (0.5)
Questionable presence	0
Mild	0
Moderate	0
Severe	1 (0.5)
Missing	0

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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.
If a subject had two or more ARIAs with different severities, then the event with the maximum severity was used for that subject. The severity under asymptomatic period is not considered.
AE = adverse event, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.15 を引用）

初発 ARIA-E の発現後に 30.1%（50/166 例）が休薬することなく投与を継続し，61.4%（102/166 例）は休薬した（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.19）。初発 ARIA-E の発現後に投与を継続した被験者のうち，49 例は ARIA-E が消失した。なお，18 例は初発 ARIA-E が画像上軽度であり，中等度の ARIA-E の発現により休薬に至った（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.20, Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.4）。ARIA-E のため休薬した被験者（102 例）のうち，79.4%（81/102 例）は，休薬後に治験薬の投与を再開し，20.6%（21/102 例）は休薬後に治験薬の投与を再開しなかった。ARIA-E により治験薬の投与を中止した被験者は 8.4%（14/166 例）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.19）。ARIA-E 初回発現後 120～150 日（4～5 ヵ月）の間に消

失した被験者は 10.2%（17/166 例）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.18）。

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 81 例に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.20，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.4）。

- 47/81 例は ARIA-E 発現後に休薬することなく投与を継続し，うち 46 例が ARIA-E が自然に消失し，残りの 1 例は未消失であった
- 18/81 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
- 14/81 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，大部分の ARIA-E は消失した
- 1/81 例は画像上軽度の ARIA-E により，治験薬の投与を中止した
- 1/81 例は画像上中等度に ARIA-E が悪化し，治験薬の投与を中止した

＜ARIA-H＞

ARIA-H は以下の事象として報告された。

1) ARIA-E に併発する ARIA-H，2) 治験期間中に一度も ARIA-E を発現しなかった被験者で認められた ARIA-H（以下，ARIA-H 単独）

本項では，最初に ARIA-H 単独で認められた被験者の発現率，次に ARIA-E に併発する ARIA-H がみられた被験者の発現率について記載し，さらに ARIA-H 全体を詳細に示した。

ARIA-H 単独：

ARIA-H 単独の発現率は，7.5%（105/1391 例）に認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の 14.3.2.6.10）。ARIA-H 単独の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（6.4%［30/470 例］）から，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（7.4%［53/715 例］），*APOE4* ホモ接合型キャリア（10.7%［22/206 例］）の順に高くなった（表 2.7.6.6-12）。SAS（1391 例）における症候性 ARIA-H の発現率は 0.4%（6/1391 例）であった。OLE 期では，症候性の ARIA-H 単独の新規発現例は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.10.5，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.5）。

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，7.5%（104/1391 例）であった。ARIA-E 及び ARIA-H の併発の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（3.6%［17/470 例］）から，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（5.6%［40/715 例］），*APOE4* ホモ接合型キャリア（22.8%［47/206 例］）の順に高くなった（表 2.7.6.6-12）。

表 2.7.6.6-12　*APOE4* 保因状況別の ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

ARIA Term	**Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n/m (%)**
ARIA-E	166 (11.9)
APOE4 noncarriers	28/470 (6.0)
APOE4 carriers	138/921 (15.0)
APOE4 heterozygous carriers	75/715 (10.5)
APOE4 homozygous carriers	63/206 (30.6)
ARIA-H	213 (15.3)
APOE4 noncarriers	47/470 (10.0)
APOE4 carriers	166/921 (18.0)
APOE4 heterozygous carriers	96/715 (13.4)
APOE4 homozygous carriers	70/206 (34.0)
ARIA-E and ARIA-H[a]	108 (7.8)
APOE4 noncarriers	17/470 (3.6)
APOE4 carriers	91/921 (9.9)
APOE4 heterozygous carriers	43/715 (6.0)
APOE4 homozygous carriers	48/206 (23.3)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H[b]	104 (7.5)
APOE4 noncarriers	17/470 (3.6)
APOE4 carriers	87/921 (9.4)
APOE4 heterozygous carriers	40/715 (5.6)
APOE4 homozygous carriers	47/206 (22.8)
ARIA-E or ARIA-H	271 (19.5)
APOE4 noncarriers	58/470 (12.3)
APOE4 carriers	213/921 (23.1)
APOE4 heterozygous carriers	128/715 (17.9)
APOE4 homozygous carriers	85/206 (41.3)
Isolated ARIA-E (only ARIA-E, no ARIA-H)	58 (4.2)
APOE4 noncarriers	11/470 (2.3)
APOE4 carriers	47/921 (5.1)
APOE4 heterozygous carriers	32/715 (4.5)
APOE4 homozygous carriers	15/206 (7.3)

表 2.7.6.6-12　*APOE4* 保因状況別の ARIA-E 及び ARIA-H の発現状況 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

ARIA Term	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n/m (%)
Isolated ARIA-H (only ARIA-H, no ARIA-E)	105 (7.5)
APOE4 noncarriers	30/470 (6.4)
APOE4 carriers	75/921 (8.1)
APOE4 heterozygous carriers	53/715 (7.4)
APOE4 homozygous carriers	22/206 (10.7)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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. n = number of subjects with an event in each category. M = number of subjects in each category. The percentage is calculated as n/m*100.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E4, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: Subjects with at least one ARIA-E event and at least one ARIA-H event during the study, not necessarily concurrent.
b: Concurrent is defined as overlapping in the AE duration of 2 ARIA events.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.10 を引用）

ARIA-H 全体：

ARIA-H 全体の発現率は 15.3%（213/1391 例）であった。ARIA-H 全体の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（10.0%［47/470 例］）から，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（13.4%［96/715 例］），*APOE4* ホモ接合型キャリア（34.0%［70/206 例］）の順に高くなった（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-13　*APOE4* 保因状況別及びカテゴリ別の ARIA-H の発現状況 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

Category	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Overall	
Subjects with any ARIA-H	213 (15.3)
Subjects with symptomatic ARIA-H	17 (1.2)
Subjects with asymptomatic ARIA-H	196 (14.1)
Subjects with macrohemorrhage	6 (0.4)
Subjects with symptomatic macrohemorrhage	2 (0.1)
Subjects with asymptomatic macrohemorrhage	4 (0.3)
Subjects with superficial siderosis	67 (4.8)
Subjects with symptomatic superficial siderosis	2 (0.1)
Subjects with asymptomatic superficial siderosis	65 (4.7)
Subjects with cerebral microhemorrhages	178 (12.8)

表 2.7.6.6-13　*APOE4* 保因状況別及びカテゴリ別の ARIA-H の発現状況 – 301 試験 OLE
（安全性解析対象集団）

Category	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages	13 (0.9)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages	165 (11.9)
Subjects with cerebral microhemorrhages (>10)	30 (2.2)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	6 (0.4)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	24 (1.7)
Subjects with cerebral microhemorrhages (10 or less)	170 (12.2)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	8 (0.6)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	162 (11.6)
Noncarriers	
Subjects with any ARIA-H	47 (10.0)
Subjects with symptomatic ARIA-H	3 (0.6)
Subjects with asymptomatic ARIA-H	44 (9.4)
Subjects with macrohemorrhage	1 (0.2)
Subjects with symptomatic macrohemorrhage	1 (0.2)
Subjects with asymptomatic macrohemorrhage	0
Subjects with superficial siderosis	17 (3.6)
Subjects with symptomatic superficial siderosis	1 (0.2)
Subjects with asymptomatic superficial siderosis	16 (3.4)
Subjects with cerebral microhemorrhages	32 (6.8)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages	1 (0.2)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages	31 (6.6)
Subjects with cerebral microhemorrhages (>10)	0
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	0
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	0
Subjects with cerebral microhemorrhages (10 or less)	32 (6.8)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	1 (0.2)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	31 (6.6)
Heterozygous Carriers	
Subjects with any ARIA-H	96 (13.4)
Subjects with symptomatic ARIA-H	7 (1.0)
Subjects with asymptomatic ARIA-H	89 (12.4)
Subjects with macrohemorrhage	3 (0.4)
Subjects with symptomatic macrohemorrhage	1 (0.1)
Subjects with asymptomatic macrohemorrhage	2 (0.3)
Subjects with superficial siderosis	27 (3.8)
Subjects with symptomatic superficial siderosis	1 (0.1)
Subjects with asymptomatic superficial siderosis	26 (3.6)
Subjects with cerebral microhemorrhages	85 (11.9)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages	5 (0.7)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages	80 (11.2)
Subjects with cerebral microhemorrhages (>10)	8 (1.1)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	1 (0.1)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	7 (1.0)
Subjects with cerebral microhemorrhages (10 or less)	84 (11.7)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	4 (0.6)

表 2.7.6.6-13　*APOE4* 保因状況別及びカテゴリ別の ARIA-H の発現状況 – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Category	Lecanemab 10 mg/kg Biweekly (N = 1391) n (%)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	80 (11.2)
Homozygous Carriers	
Subjects with any ARIA-H	70 (34.0)
Subjects with symptomatic ARIA-H	7 (3.4)
Subjects with asymptomatic ARIA-H	63 (30.6)
Subjects with macrohemorrhage	2 (1.0)
Subjects with symptomatic macrohemorrhage	0
Subjects with asymptomatic macrohemorrhage	2 (1.0)
Subjects with superficial siderosis	23 (11.2)
Subjects with symptomatic superficial siderosis	0
Subjects with asymptomatic superficial siderosis	23 (11.2)
Subjects with cerebral microhemorrhages	61 (29.6)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages	7 (3.4)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages	54 (26.2)
Subjects with cerebral microhemorrhages (>10)	22 (10.7)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	5 (2.4)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (>10)	17 (8.3)
Subjects with cerebral microhemorrhages (10 or less)	54 (26.2)
Subjects with symptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	3 (1.5)
Subjects with asymptomatic cerebral microhemorrhages (10 or less)	51 (24.8)

LEC10-BW-Treated Period includes Core Study and OLE Phase in which subjects received lecanemab 10 mg/kg biweekly. Baseline is the last non-missing assessment prior to the start of the period.
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.
AE = adverse event, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.25 を引用）

ARIA-H のサブカテゴリは，全体及び *APOE4* 遺伝子型別に以下の事象として報告された（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.10.4）。

- 脳表ヘモジデリン沈着症：全体で 4.8%（67/1391 例），*APOE4* ノンキャリアで 3.6%（17/470 例），*APOE4* ヘテロ接合型キャリアで 3.8%（27/715 例），*APOE4* ホモ接合型キャリアで 11.2%（23/206 例）に認められた
- 脳微小出血：全体で 12.8%（178/1391 例），*APOE4* ノンキャリアで 6.8%（32/470 例），*APOE4* ヘテロ接合型キャリアで 11.9%（85/715 例），*APOE4* ホモ接合型キャリアで 29.6%（61/206 例）に認められた
- 脳出血：全体で 0.4%（6/1391 例），*APOE4* ノンキャリアで 0.2%（1/470 例），*APOE4* ヘテロ接合型キャリアで 0.4%（3/715 例），*APOE4* ホモ接合型キャリアで 1.0%（2/206 例）に認められた

ARIA-H 単独は試験期間を通じて ARIA-H のサブカテゴリにかかわらず散発的に発現しており，脳出血の初回発現までの期間に関して明確な傾向は認められなかった。脳表ヘモジデリン沈着症及び脳微小出血においても同様に，各事象の発現までの期間に関して明確な傾向は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.28）。

重篤な有害事象と判断された ARIA-H の発現率は 0.6%（8/1391 例）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.10.1）。重篤な有害事象と判断された ARIA-H の発現率は，*APOE4* ノンキャリア（0.4%［2/470 例］）から，*APOE4* ヘテロ接合型キャリア（0.6%［4/715 例］），*APOE4* ホモ接合型キャリア（1.0%［2/206 例］）の順に高くなった。

OLE 期で認められた重篤な有害事象と判断された ARIA-H の詳細を表 2.7.6.6-14 に示した。

表 2.7.6.6-14　重篤な ARIA-H – 301 試験 OLE（安全性解析対象集団）

Subject Identifier	Preferred Term or Subcategory	Isolated ARIA-H or Concurrent with ARIA-E	*APOE4* Status (genotype)
Extension Phase			
[redacted]	脳出血	Concurrent	Carrier (heterozygous)
[redacted]	脳表ヘモジデリン沈着症，脳微小出血	Isolated	Carrier (heterozygous)
[redacted]	脳微小出血	Concurrent	Carrier (heterozygous)

Concurrent is defined as overlapping in the AE duration of 2 ARIA events.
AE = adverse event, *APOE4* = apolipoprotein E4, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E = amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion, ARIA-H = amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage.

（添付資料 5.3.5.1.5 の Listing 16.2.7.1 を引用）

ARIA-H の多くは，画像上軽度（10.0%［139/1391 例］）又は中等度（2.5%［35/1391 例］）であった。画像上重度の ARIA-H は，2.8%（39/1391 例）に認められ，主に 10 を超える脳微小出血（74.4%［29/39 例］）による事象であった。ARIA-H のサブカテゴリ全てで同様の傾向が認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.10.2）。

ARIA-H の多くは無症候性であり（14.1%［196/1391 例］），ARIA-H のサブカテゴリ全てで同様の傾向が認められた（表 2.7.6.6-13）。症候性の ARIA-H の多くは，重症度が軽度（0.6%［9 例］）又は中等度（0.4%［6 例］）であり，重症度が高度の ARIA-H は 0.1%（2 例）に発現した（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.26）。

中間 sCSR のデータカットオフ時点で ARIA-H の多くは継続中であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.38）。

ARIA-H の随伴症状の TEAE を発現した被験者は 1.2%（17/1391 例）であり，発現率が高かった随伴症状は頭痛（6 例［0.4%］），浮動性めまい，錯乱状態（各 3 例［0.2%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.27.1）。

ARIA-H と痙攣発作の併発が Core Study で 1 例に報告された（被験者#[redacted]）（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.6.32）。OLE 期では新たに報告された ARIA-H と痙攣発作の併発例はなかった。

投与中止に至った ARIA-H の発現率は 1.2%であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.2.3.1）。

ARIA-H による休薬は，治験担当医師の判断により治験実施計画書の規定に従って実施した。

2.7.6.6.2.4.3 臨床検査値

臨床検査値のベースラインは，レカネマブが初めて投与される前の直近の測定時点と定義した。具体的には，OLE 期からレカネマブを投与された被験者では OLE 期ベースライン，Core Study からレカネマブが投与された被験者では Core Study ベースラインと定義される。

各評価時点における臨床検査パラメータの平均値に大きな違いはなかった。血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各パラメータに関するベースラインからのシフト（正常，低値，高値）に臨床的に重要な傾向はみられなかった。

2.7.6.6.2.4.4 バイタルサイン，身体所見及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン

いずれのバイタルサインパラメータも平均変化量の推移に重要な傾向はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.5.1）。

バイタルサインで異常所見が認められた被験者はみられたが，バイタルサインの顕著な異常値に臨床的意義のある変化は認められず，当該所見の傾向も認められなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.5.3.2）。

心電図

いずれの心電図パラメータも平均変化量の経時的推移に重要な傾向はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.6.1）。ベースライン時の心拍数の平均値は 62.1/分であり，投与後に有意なシフトはみられなかった。

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なかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.6.2）。レカネマブが心電図形態に影響を及ぼす所見はみられなかった。

心電図検査で異常所見が認められた被験者はみられたが，顕著な心電図検査パラメータの異常値に臨床的意義のある変化は認められず，当該所見の傾向も認められなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.6.3，Table 14.3.4.6.4）。

コロンビア自殺評価スケールに関連するその他の観察項目

ベースライン後の C-SSRS 評価データを 1 点以上有する被験者は 97.0%（1349/1391 例）であった。OLE 期において，C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に新たに「はい」と回答した被験者はいなかった。C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1～3 へ「はい」と回答した被験者の割合は低かった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.7.2）。

抗レカネマブ抗体（ADA）及び抗レカネマブ中和抗体（中和抗体）

ベースラインの抗レカネマブ抗体及び抗レカネマブ中和抗体：

多くの被験者でベースライン時の ADA 抗体価は低かった。ベースライン時の ADA 陽性率（ベースライン時の ADA 抗体が測定可能な全投与例のうち，ベースライン時に ADA 陽性を示した投与例の割合と定義）は 5.1%（71/1390 例）であり，免疫応答が事前に存在していたことが示さ

れた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.1.5）。ベースライン時の最大 ADA 抗体価は 2000 以上であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.1.2）。

ベースライン時に ADA 陽性であった被験者のうち，0.1%（2/1390 例）に抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）陽性が認められ（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.1.6），Core Study から変化はなかった。2 例のうち，1 例は抗体価が 270 以上であったが，1 例には抗体価 10 超の中和抗体は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.1.4）。

ベースライン後の抗レカネマブ抗体：

中間 sCSR では，Core Study でレカネマブを投与された被験者のみを対象に，OLE 期の検体を追加し，ADA の評価を実施した。全体の結果は，Core Study から大きな変化はなかった。

＜発現率＞

ベースライン後の被験者のうち，884 例中 50 例（5.7%）では治験薬投与後に ADA 陽性が認められ，884 例中 444 例（50.2%）は ADA 陰性（確定），884 例中 390 例（44.1%）は ADA 陰性（不確定）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.1）。

＜抗体価＞

レカネマブの抗体価は低かった（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 例が 2000 以上）（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.3）。

＜Induced/Boosted＞

treatment-boosted ADA 陽性の被験者は少なかった。治験薬投与後に ADA 陽性が認められた 50 例のうち，treatment-induced ADA 陽性は 44 例であり，treatment-boosted ADA 陽性は 6 例であった。また，いずれにも判定されなかった被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.1）。

＜持続性＞

treatment-induced ADA 陽性の多くは一過性の ADA 陽性（30/44 例［68.2%］）であり，その他は持続性の ADA 陽性（14/44 例［31.8%］）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.5）。

＜発現時期＞

治験薬投与後に treatment-induced ADA 陽性が認められた 44 例のうち，投与初期（治験薬投与開始後から最初の 13 週）に ADA 陽性が認められた被験者は 13 例（29.5%），投与中期及び投与後期（治験薬投与開始後から 53 週以降）に ADA 陽性が認められた被験者はそれぞれ 22 例（50.0%），9 例（20.5%）であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.5）。

免疫原性に関連する TEAE の概要を添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.5.1 に示した。治験薬投与後に ADA 陽性が認められた 50 例のうち，注入に伴う反応は 15 例（30.0%）に認められ，皮疹が認められた被験者はいなかった。

治験薬投与後に発現した ARIA-E の概要を ADA 陽性の有無別に資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.5.3 に示した。治験薬投与後に ADA 陽性が認められた 50 例のうち，ARIA-E は 6 例（12.0%）に認められた。

SAS（1391 例）における ADA 陽性の有無別の TEAE の概要を資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.5.5 に示した。ADA 陽性が認められた 50 例のうち，TEAE は 45 例（90.0%）に認められ，このうち 26 例（52.0%）が治験薬投与と関連ありと判定された TEAE（副作用），4 例（8.0%）は重症度が高度の TEAE，5 例（10.0%）が重篤な TEAE であった。重篤な TEAE（5 例）はいずれも死亡に至らなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.5.5）。

ベースライン後の抗レカネマブ中和抗体：

中間 sCSR では，Core Study でレカネマブを投与された ADA 陽性であった被験者のみを対象に，OLE 期の検体を追加し，中和抗体の評価を実施した。全体の結果は，Core Study から大きな変化はなかった。

＜発現率＞

ADA 陽性例のうち，中和抗体陽性が認められた被験者はほとんどなかった。ベースライン後の被験者のうち，50 例中 2 例（4.0%）では治験薬投与後に中和抗体陽性が認められ，50 例中 48 例（96.0%）は中和抗体陰性（確定）であった。中和抗体陰性（未確定）の被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.2）。

＜抗体価＞

中和抗体の抗体価は低かった（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 10 及び 10 であり，10 を超えた被験者はいなかった）（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.4）。

＜Induced/Boosted＞

treatment-boosted 中和抗体が認められた被験者はいなかった。治験薬投与後に認められた 2 例の中和抗体は，いずれも treatment-induced 中和抗体であり，treatment-boosted 中和抗体は認められなかった。また，ベースライン時の検体がなかった被験者で，治験薬投与後に中和抗体が認められた被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.2）。

＜持続性＞

治験薬投与後に認められた 2 例の treatment-induced 中和抗体は，1 例が持続性の ADA 陽性，1 例が一過性の中和抗体陽性であった（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.6）。

＜発現時期＞

treatment-induced 中和抗体陽性と判定された 2 例のうち，1 例は投与期間中に中和抗体の持続が認められ，1 例は投与後 53 週以降も中和抗体の持続が認められた（添付資料 5.3.5.1.5 の Table 14.3.4.8.2.6）。

2.7.6.6.3 結論

- Core Study 又は OLE 期にレカネマブを投与された 1391 例が安全性解析対象集団に採用された。レカネマブ新規投与例（Core Study プラセボ群）及び長期投与例であるレカネマブ継続投与例（Core Study 10 mg/kg 隔週群）の安全性プロファイルは，これまでに報告されたレカネマブの安全性プロファイルと違いはみられなかった
- 死亡に至った TEAE は 9 例に認められ，そのうち 6 例が Core Study に，3 例が OLE 期に認

められ，いずれも治験薬との関連はなしと判定された
- 注入に伴う反応，ARIA-E 及び ARIA-H の発現率及び発現状況は，いずれも Core Study のレカネマブ投与群で認められた発現率及び発現状況と矛盾しない結果であった

2.7.6.7 BAN2401-A001-004（健康成人を対象にレカネマブの単回皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした，無作為化非盲検並行群間比較試験）

……（添付資料 5.3.1.1.1）

2.7.6.7.1 治験方法

2.7.6.7.1.1 治験概要

実施医療機関

1 施設（米国）

公表文献

なし

治験期間

2021 年 9 月 7 日～2021 年 12 月 7 日

治験のフェーズ

第 1 相

目的

主要目的：

- 健康成人にレカネマブを単回皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティを検討する
- 健康成人にレカネマブを皮下投与した際の薬物動態（PK）を評価する

副次目的：

- 健康成人にレカネマブを皮下及び静脈内に単回投与した際の安全性，免疫原性及び忍容性を評価する
- 日本人健康成人にレカネマブを皮下投与した際の PK を評価する

治験方法

本治験は，レカネマブ 700 mg 固定用量を腹部へ単回皮下投与した場合の絶対的バイオアベイラビリティをレカネマブ 10 mg/kg を約 1 時間かけて単回点滴静脈内投与した場合を対照に評価する，単施設，無作為化，非盲検，並行群間比較試験である。健康成人を対象とし，被験者を静脈内投与群又は皮下投与群へ無作為に割り付けた。ただし，日本人被験者 5 例は，全て皮下投与群に割り付けた。

本治験は，無作為化前期間（スクリーニング期及びベースライン期）及び無作為化後期間（投与期［Day 1］及びフォローアップ期［Day 2～Day 50］）の 2 つの期間で構成された。被験者の適格性の確認及びベースライン評価を実施した後，Day 1 に治験薬を投与した。無作為化後期間では，安全性評価を行うとともに PK 評価用の採血を実施した。PK 検体収集の最終日である Day 50 を最終フォローアップ Visit と規定した。

2.7.6.7.1.2 症例数

- レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群：非日本人 30 例
- レカネマブ 700 mg 皮下投与群：計 30 例（非日本人 25 例，日本人 5 例）

治験完了例として評価可能な被験者を少なくとも 24 例確保するため，各群 30 例と設定した。

2.7.6.7.1.3 診断及び主な選択基準

18 歳以上 65 歳以下の非喫煙者で，スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満である健康な男性又は女性を本治験の対象とした。皮下投与群に割り付けられる日本人 5 例については，年齢を 20 歳以上と規定した。さらに，日本で生まれ，かつ両親及び祖父母が日本人であること，日本以外の国での居住歴が 5 年以下であること，日本以外の国に居住している間も食事を含む生活様式や習慣に変更がないことを選択基準として設定した。

2.7.6.7.1.4 被験薬の用量及び投与方法

被験薬のレカネマブ製剤は，滅菌水溶液として供給した（ロット番号：[redacted]）。レカネマブ 10 mg/kg を点滴静脈内投与，又はレカネマブ 700 mg を皮下投与した。

2.7.6.7.1.5 対照薬の用量及び投与方法

該当せず

2.7.6.7.1.6 治験期間

- スクリーニング期：治験薬投与開始前最大 20 日
- ベースライン期：1 日
- 投与期：1 日
- フォローアップ期：49 日

2.7.6.7.1.7 評価項目

<u>有効性</u>

該当せず

<u>薬物動態</u>

Day 1 の静脈内又は皮下投与前，投与後 1 時間（静脈内投与は投与終了直後，皮下投与は投与後 1 時間），投与後 2，4 及び 8 時間，並びに Day 2（24 時間），Day 3（48 時間），Day 4（72 時間），Day 5（96 時間），Day 6（120 時間），Day 8（168 時間），Day 15（336 時間），Day 22（504 時間），Day 29（672 時間），Day 36（840 時間），Day 50（1176 時間）及び早期中止 Visit に，全例でレカネマブの PK パラメータ評価用に血清検体を収集することとした。静脈内又は皮下投与の開始時点を全ての PK 採血時刻の起点とした。

<u>安全性</u>

全ての有害事象のモニタリング及び記録，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），定期的なバイタルサイン及び心電図測定，身体所見に基づき安全性を評価した。

その他

免疫原性評価：

Day 1 の投与前，Day 15，Day 29，Day 50 及び早期中止 Visit に血清中抗レカネマブ抗体（ADA）評価を実施した。また，ADA 陽性が認められた全ての検体について，抗レカネマブ中和抗体（以下，中和抗体）を評価した。

2.7.6.7.1.8 分析法

血清中のレカネマブ濃度は，抗ヒト IgG 抗体を用いて血清中のレカネマブを免疫沈降させ，バリデートされた免疫沈降-液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（IP-LC-MS/MS）法により測定した。免疫沈降したレカネマブを単離した後にタンパク質分解酵素によって分断し，短いペプチドを得た。レカネマブに特有の配列を持つペプチド量を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定することで，レカネマブを定量した。

血清中の ADA 及び中和抗体の測定には，バリデートされた電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）を用いた。

2.7.6.7.1.9 解析手法

エンドポイント

血清中レカネマブ濃度-時間を用いたノンコンパートメント解析から得られる以下の PK パラメータを主要エンドポイントとした。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$：投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}72h)}$：投与時から静脈内/皮下投与後 72 時間までの濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
- F：皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ
- C_{max}：最高濃度
- t_{max}：最高濃度到達時間
- $t_{½}$：最終消失半減期（データが得られた場合に限る）

バイオアベイラビリティ評価の主要 PK パラメータは $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び F とした。F の計算式は以下とした。

F＝ 皮下投与 $AUC_{(0\text{-}inf)}$の平均値×静脈内投与の実際投与量の平均値/（静脈内投与 $AUC_{(0\text{-}inf)}$の平均値×皮下投与 700 mg）

安全性のエンドポイントは，有害事象の発現率，臨床検査値，バイタルサイン，心電図パラメータ及び血清中 ADA とした。

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAS）とは，投与群に割り付けられ，治験薬が 1 回投与された全ての被験者の集団とした。治験薬が 1 回投与された後の臨床検査，バイタルサイン又は心電図のデータが一点以上ある被験者を各パラメータの解析に含めた。また，ベースラインからの変化を評価するため，ベースライン値を有する被験者を対象とした。

PK 解析対象集団とは，治験薬が 1 回投与され，一つ以上の PK パラメータを算出することが可能な PK データを有する被験者の集団とした。

薬物動態及びその他のバイオマーカー解析

薬物動態の解析：

各被験者の血清中レカネマブ濃度の一覧は SAS を用いて作成した。PK 解析対象集団を用いて，血清中レカネマブ濃度の要約統計量の算出並びに PK パラメータの算出，一覧の作成及び要約統計量の算出を実施した。

薬物動態解析は PK 解析対象集団を用いて実施した。投与群別に規定時間ごとに血清中レカネマブ濃度の要約統計量を算出した。血清中濃度推移図を作成した。血清中レカネマブ濃度を用い，ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。全ての PK パラメータは投与群ごとに要約統計量を算出した。レカネマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，体重を連続変数として調整した共分散分析（ANCOVA）モデルを用い，投与量で補正した $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）及びその両側 90%信頼区間を推定した。

日本人被験者に皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$を含む PK パラメータの要約統計量を算出した。

その他のバイオマーカー解析：

該当せず

安全性の解析

安全性の全ての解析は SAS を用いて実施した。安全性データに関する要約統計量（連続変数は例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値，分類変数は例数及び割合）を実際に投与された治療に基づき投与群ごとに算出した。安全性の評価項目には，治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE），臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果を含めた。安全性の解析において，治験薬投与開始日を Day 1 とした。また，局所の注射部位反応（皮下投与）又は注入に伴う反応（静脈内投与）を注目すべき有害事象として解析した。

免疫原性の解析

ADA 陽性及び陰性，並びに ADA 抗体価のカテゴリ（16 未満，16，32，64，80，400 以上）ごとの Visit 別の例数（割合）を投与群別に要約した。また，中和抗体陽性及び陰性の Visit 別の例数（割合）を投与群別に要約した。

症例数の設定根拠

BAN2401-A001-101 試験の 10 mg/kg 静脈内投与コホート（用量漸増単回投与パート）から得られた変動係数を用いて，単回投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の被験者間の標準偏差を 0.217 と推定した。

そこで，静脈内投与時の対数変換した $AUC_{(0\text{-}inf)}$の被験者間の標準偏差を 0.217 と仮定し，治験完了例を 48 例（各投与群 24 例）とすると，被覆確率を 80%とした場合，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値

の比（皮下投与/静脈内投与）を用いて算出される皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの両側 90%信頼区間は，対数スケールでの平均値の差から 0.101 の区間となる。これは元のスケールの–10%及び 12%に相当することから，皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの両側 90%信頼区間は 0.60～0.75 となる。なお，市販モノクローナル抗体医薬品の公開情報から得られた絶対的バイオアベイラビリティの平均値に基づき，幾何平均値の比（皮下投与/静脈内投与）は 0.67 と仮定した。治験完了例として各投与群 24 例を確保するためには，脱落率 20%を考慮すると投与群あたり 30 例の症例登録が必要であり，その結果，全体の症例数は 60 例（健康成人）と設定した。

2.7.6.7.2 結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

本治験参加のため 94 例でスクリーニングを実施し，このうち 34 例はスクリーニング脱落となった。スクリーニング脱落理由の内訳は，選択/除外基準への抵触 20 例（58.8%），その他 8 例（23.5%）及び追跡不能 6 例（17.6%）であった。60 例が無作為化され，59 例（98.3%）（内訳：静脈内投与群 30 例，皮下投与群 29 例）にレカネマブが単回投与された。皮下投与群へ無作為化された 1 例は，有害事象のため投与前に治験を中止した。静脈内投与群 30 例及び皮下投与群 29 例が治験を完了し，これらの完了例は SAS 及び PK 解析対象集団のいずれにも含めた。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

該当せず

2.7.6.7.2.3 薬物動態，薬力学及びファーマコゲノミクスの結果

PK 解析対象集団は，レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与群 30 例及びレカネマブ 700 mg 皮下投与群 29 例からなる。10 mg/kg 静脈内投与後は 2 時間（中央値）でピークに達し，C_{max} の平均値は 265 µg/mL であった。皮下投与後，レカネマブの血清中濃度は 72.2 時間（中央値）でピークに達し，C_{max} の平均値は 63.5 µg/mL であり，静脈内投与の C_{max} の約 4 分の 1 であった。静脈内投与と比較して皮下投与では，レカネマブの AUC は約半分であった。レカネマブの $t_{½}$は静脈内投与時と皮下投与時で同様であった（約 7 日）。日本人に皮下投与したところ，レカネマブの血清中濃度は 71.5 時間（中央値）でピークに達した。日本人及び非日本人に皮下投与したときの C_{max}，$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $t_{½}$の平均値は同様であった。

レカネマブ 700 mg 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 49.74%（90%信頼区間：43.54%～56.83%）であった。

静脈内投与と比較し，皮下投与後の t_{max} が延長し，C_{max} 及び AUC が低下したことは，1 時間の静脈内投与と比較して皮下投与後の血清中濃度の上昇が相対的に緩やかであり，またバイオアベイラビリティが低下したことを反映している。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

TEAE の発現率は，静脈内投与群（40.0%［12/30 例］）と皮下投与群（34.5%［10/29 例］）で同様であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。静脈内投与群の 10 例（33.3%）に

Grade 1 又は 2 の注入に伴う反応が認められ，皮下投与群の 6 例（20.7%）に軽度から中等度の注射部位反応が認められた。臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化又は心電図異常に，いずれも臨床的に問題となるものはなかった。4 例に ADA 陽性が認められ，この 4 例中 3 例（静脈内投与群 1 例，皮下投与群 2 例）では治験薬投与後に ADA 陽性（抗体価の範囲：16～32）が認められた。他の 1 例（静脈内投与群）は免疫療法の前治療歴はなかったが，治験薬投与前に ADA 陽性が認められた。ADA 陽性 4 例のいずれにも中和抗体陽性は認められなかった。静脈内投与群及び皮下投与群のいずれの被験者でもレカネマブ投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.7.3 結論

- 皮下投与群の 6 例（20.7%）に軽度から中等度の注射部位反応が認められた。静脈内投与群の 10 例（33.3%）に Grade 1 又は 2 の注入に伴う反応が認められた
- レカネマブ皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 49.74%（90%信頼区間：43.54%～56.83%）であった
- 皮下投与後約 72 時間で C_{max} に到達し，皮下投与後の C_{max} は，静脈内投与後と比較し約 4 分の 1 であった。静脈内投与と比較して皮下投与では，レカネマブの AUC は約半分であった。当該結果は，1 時間の静脈内投与と比較して皮下投与後の血清中濃度の上昇が相対的に緩やかであり，またバイオアベイラビリティが低下したことを反映している。レカネマブの $t_{½}$ は静脈内投与時と皮下投与時で同様であった（約 7 日）。
- 日本人に皮下投与したときのレカネマブの薬物動態は，非日本人と同様であった
- 皮下及び静脈内投与した際のレカネマブの忍容性は良好であった。レカネマブの免疫原性は低く，いずれの投与経路でも抗体価は 32 以下であった。本治験では中和抗体陽性は認められなかった

2.7.6.8 付録

付録 2.7.6-1　SOC/PT 別の有害事象発現率（104 試験）
付録 2.7.6-2　SOC/PT 別の副作用発現率（104 試験）
付録 2.7.6-3　SOC/PT 別の有害事象発現率（201 試験 Core）
付録 2.7.6-4　SOC/PT 別の副作用発現率（201 試験 Core）
付録 2.7.6-5　SOC/PT 別の有害事象発現率（201 試験 OLE）
付録 2.7.6-6　SOC/PT 別の副作用発現率（201 試験 OLE）
付録 2.7.6-7　SOC/PT 別の有害事象発現率（301 試験 Core）
付録 2.7.6-8　SOC/PT 別の副作用発現率（301 試験 Core）
付録 2.7.6-9　SOC/PT 別の有害事象発現率（301 試験 OLE）
付録 2.7.6-10　SOC/PT 別の副作用発現率（301 試験 OLE）

付録 2.7.6-1

SOC/PT別の有害事象発現率

104試験

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	Placebo (N=5) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg (N=7) n (%)	Lecanemab Total (N=19) n (%)
Subjects with Any TEAEs	4 (80.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (71.4)	15 (78.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
大球性貧血	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
心臓障害	0	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (15.8)
心房細動	0	0	0	2 (28.6)	2 (10.5)
徐脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
上室性頻脈	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
網膜裂孔	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
硝子体浮遊物	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
胃腸障害	2 (40.0)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (10.5)
肛門出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
下痢	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
軟便	1 (20.0)	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
直腸脱	1 (20.0)	0	0	0	0

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE which started after first study drug administration and within last visit (visit after 56 days of last administration).
MedDRA Version 17.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-1

SOC/PT別の有害事象発現率

104試験

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	Placebo (N=5) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg (N=7) n (%)	Lecanemab Total (N=19) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (33.3)	0	2 (10.5)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
低体温	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
アルコール性肝疾患	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
鼻咽頭炎	2 (40.0)	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (10.5)
転倒	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
臨床検査	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (28.6)	5 (26.3)
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
血圧上昇	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (15.8)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE which started after first study drug administration and within last visit (visit after 56 days of last administration).
MedDRA Version 17.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-1

SOC/PT別の有害事象発現率

104試験

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	Placebo (N=5) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg (N=7) n (%)	Lecanemab Total (N=19) n (%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
食欲減退	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
高カリウム血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	0	0	3 (42.9)	3 (15.8)
背部痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
筋骨格痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
変形性関節症	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
関節周囲炎	1 (20.0)	0	0	0	0
神経系障害	1 (20.0)	2 (33.3)	0	3 (42.9)	5 (26.3)
脳微小出血	0	0	0	2 (28.6)	2 (10.5)
頭痛	1 (20.0)	2 (33.3)	0	1 (14.3)	3 (15.8)
精神障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (10.5)
怒り	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
落ち着きのなさ	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (21.1)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE which started after first study drug administration and within last visit (visit after 56 days of last administration).
MedDRA Version 17.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-1

SOC/PT別の有害事象発現率

104試験

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	Placebo (N=5) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg (N=7) n (%)	Lecanemab Total (N=19) n (%)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
湿疹	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
紅斑	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (20.0)	0	0	0	0
血管障害	3 (60.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (14.3)	7 (36.8)
低血圧	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
起立性高血圧	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
起立性低血圧	3 (60.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	5 (26.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE which started after first study drug administration and within last visit (visit after 56 days of last administration).
MedDRA Version 17.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-2

SOC/PT別の副作用発現率

104試験

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	Placebo (N=5) n (%)	Lecanemab 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 5 mg/kg (N=6) n (%)	Lecanemab 10 mg/kg (N=7) n (%)	Lecanemab Total (N=19) n (%)
Subjects with Any Treatment-related TEAEs	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (21.1)
心臓障害	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (10.5)
心房細動	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
徐脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
上室性頻脈	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
神経系障害	0	0	0	2 (28.6)	2 (10.5)
脳微小出血	0	0	0	2 (28.6)	2 (10.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
血管障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
低血圧	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE which started after first study drug administration and within last visit (visit after 56 days of last administration).
Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the investigator to be possibly or probably related to study drug.
MedDRA Version 17.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Total (N = 609) n (%)
Subjects with Any TEAEs	216 (88.2)	46 (88.5)	48 (94.1)	81 (88.0)	238 (94.1)	139 (86.3)	552 (90.6)
血液およびリンパ系障害	12 (4.9)	3 (5.8)	2 (3.9)	3 (3.3)	13 (5.1)	11 (6.8)	32 (5.3)
貧血	7 (2.9)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.1)	5 (2.0)	7 (4.3)	16 (2.6)
凝血異常	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
出血性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
低グロブリン血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
白血球増加症	3 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
白血球減少症	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	4 (1.6)	4 (2.5)	9 (1.5)
単球増加症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心臓障害	23 (9.4)	4 (7.7)	1 (2.0)	7 (7.6)	19 (7.5)	12 (7.5)	43 (7.1)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Total (N = 609) n (%)
狭心症	7 (2.9)	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (0.5)
不安定狭心症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心房細動	4 (1.6)	1 (1.9)	0	2 (2.2)	4 (1.6)	6 (3.7)	13 (2.1)
心房粗動	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
完全房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.3)
第一度房室ブロック	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)	3 (0.5)
二束ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
徐脈	3 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.3)
左脚ブロック	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
右脚ブロック	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)
心停止	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.5)
心臓弁膜疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
冠動脈疾患	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)
冠動脈狭窄	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
虚血性心筋症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)
動悸	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.3)
洞性不整脈	0	0	1 (2.0)	0	2 (0.8)	0	3 (0.5)
洞性徐脈	2 (0.8)	0	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.2)	5 (0.8)
洞結節機能不全	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
洞性頻脈	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頻脈	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Total (N = 609) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0	2 (0.8)	0	3 (0.5)
動静脈奇形	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肥大型心筋症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
先天性黄斑部ジストロフィー	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)
血管奇形	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	12 (4.9)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (4.3)	11 (4.3)	4 (2.5)	22 (3.6)
耳垢栓塞	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	0	2 (0.3)
両耳難聴	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
聴覚不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
耳痛	2 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	3 (0.5)
耳垢分泌過多	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
外耳痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	2 (0.8)	0	1 (2.0)	0	4 (1.6)	0	5 (0.8)
鼓膜充血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	5 (2.0)	0	0	1 (1.1)	3 (1.2)	4 (2.5)	8 (1.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Total (N = 609) n (%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)
内分泌障害	2 (0.8)	0	0	1 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.6)	4 (0.7)
尿崩症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
甲状腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	2 (0.8)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)
眼障害	17 (6.9)	4 (7.7)	3 (5.9)	8 (8.7)	14 (5.5)	11 (6.8)	40 (6.6)
眼瞼皮膚弛緩症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
片側失明	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
白内障	6 (2.4)	0	2 (3.9)	2 (2.2)	2 (0.8)	2 (1.2)	8 (1.3)
結膜出血	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.5)
角膜瘢痕	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
後天性涙道狭窄	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
糖尿病網膜症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.2)	4 (0.7)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
眼瞼外反	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
眼瞼紅斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼のアレルギー	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
眼出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
緑内障	1 (0.4)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.3)
角膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
黄斑円孔	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
前房狭隅角	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高眼圧症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
羞明	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Total (N = 609) n (%)
光視症	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.3)
後嚢部混濁	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)
網膜剥離	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)
網膜出血	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
霧視	3 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
視力障害	0	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.3)
硝子体剥離	0	1 (1.9)	0	2 (2.2)	2 (0.8)	0	5 (0.8)
硝子体浮遊物	1 (0.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
硝子体混濁	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	61 (24.9)	15 (28.8)	13 (25.5)	25 (27.2)	63 (24.9)	40 (24.8)	156 (25.6)
腹部不快感	3 (1.2)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	2 (0.8)	0	4 (0.7)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
腹痛	3 (1.2)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.2)	7 (1.1)
下腹部痛	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	4 (0.7)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
上腹部痛	1 (0.4)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.6)	5 (0.8)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
裂肛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
バレット食道	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
便通不規則	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
呼気臭	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
便習慣変化	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
大腸炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
顕微鏡的大腸炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
便秘	9 (3.7)	2 (3.8)	0	4 (4.3)	10 (4.0)	5 (3.1)	21 (3.4)
齲歯	1 (0.4)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	1 (0.4)	5 (3.1)	8 (1.3)

Subject with two 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).

A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.

MedDRA Version 20.1.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
横隔膜ヘルニア	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
下痢	12 (4.9)	5 (9.6)	7 (13.7)	12 (13.0)	16 (6.3)	13 (8.1)	53 (8.7)
憩室	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.6)	4 (0.7)
腸憩室	3 (1.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
出血性腸憩室	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
十二指腸炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
消化不良	3 (1.2)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (0.8)	0	6 (1.0)
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腸炎	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)
糞塊	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
変色便	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼓腸	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
食中毒	2 (0.8)	1 (1.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.5)
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃障害	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
胃ポリープ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃炎	3 (1.2)	0	0	1 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.6)	4 (0.7)
胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
消化器痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
胃腸音異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (2.4)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.2)	4 (0.7)
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血便排泄	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)
痔出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.3)
痔核	1 (0.4)	1 (1.9)	0	2 (2.2)	0	0	3 (0.5)
裂孔ヘルニア	4 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	0	2 (0.3)
肛門肥大乳頭	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胃排出不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
単径ヘルニア	3 (1.2)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	1 (0.4)	2 (1.2)	5 (0.8)
腸管腫瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
腹腔内血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	3 (1.2)	0	4 (0.7)
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
メレナ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
悪心	10 (4.1)	1 (1.9)	4 (7.8)	8 (8.7)	15 (5.9)	6 (3.7)	34 (5.6)
嚥下痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
食道不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
食道食物嵌入	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
食道潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
食道炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
口蓋腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
耳下腺腫大	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯状態不良	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
老人性食道	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
直腸炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
唾液腺結石	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
舌水疱形成	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
舌障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.4)	0	0	2 (2.2)	6 (2.4)	2 (1.2)	10 (1.6)
上部消化管出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
嘔吐	9 (3.7)	2 (3.8)	4 (7.8)	7 (7.6)	10 (4.0)	2 (1.2)	25 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (19.6)	11 (21.2)	11 (21.6)	30 (32.6)	43 (17.0)	26 (16.1)	121 (19.9)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
医薬品副作用	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
適用部位皮膚炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
適用部位刺激感	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
無力症	4 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.6)	5 (0.8)
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
カテーテル留置部位出血	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
胸部不快感	2 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.2)	0	0	4 (0.7)
胸痛	3 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.6)	2 (0.3)
悪寒	1 (0.4)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.2)	4 (1.6)	2 (1.2)	10 (1.6)
嚢胞	2 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)
不快感	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
疲労	15 (6.1)	4 (7.7)	1 (2.0)	7 (7.6)	17 (6.7)	9 (5.6)	38 (6.2)
冷感	0	0	0	1 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.6)	4 (0.7)
熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6-3

SOC/PT別の有害事象発現率

201試験 Core

Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class J Preferred Term_J	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 (%)	Lecanemab Total (N = 609) n (%)
歩行障害	2 (0.8)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (3.3)	4 (1.6)	2 (1.2)	12 (2.0)
インフルエンザ様疾患	2 (0.8)	0	1 (2.0)	0	1 (0.4)	2 (1.2)	4 (0.7)
注入部位内出血	0	1 (1.9)	0	0	2 (0.8)	1 (0.6)	4 (0.7)
注入部位不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注入部位紅斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (0.4)	3 (1.9)	9 (1.5)
注入部位血腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
注入部位刺激感	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
注入部位疼痛	1 (0.4)	0	0	3 (3.3)	1 (0.4)	0	4 (0.7)
注入部位反応	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
注入部位腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
注射部位変色	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
注射部位漏出	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
注射部位硬結	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Subject with two 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).
A TEAE is defined as an AE that: emerged during treatment or within 90 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.
MedDRA Version 20.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.