

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] レケンビ皮下注250mgペン
[一 般 名] レカネマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月28日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年8月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] レケンビ皮下注 250 mg ペン
[一 般 名] レカネマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和7年11月28日
[剤形・含量] 1シリンジ中にレカネマブ（遺伝子組換え）250 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

[用法及び用量]

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を、1 週間に 1 回、皮下投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和8年6月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 レケンビ皮下注 250 mg ペン

〔一 般 名〕 レカネマブ（遺伝子組換え）

〔申 請 者〕 エーザイ株式会社

〔申請年月日〕 令和7年11月28日

〔剤形・含量〕 1 シリンジ中にレカネマブ（遺伝子組換え）250 mg を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

〔申請時の用法・用量〕

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を、1 週間に 1 回、皮下投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、可溶性 Aβ プロトフィブリルを標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本邦では本薬の IV 製剤が 2023 年 9 月に「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を効能・効果として承認されている。

申請者は、SC 製剤は IV 製剤と比較して頻回な通院の負担を軽減できること、投与が簡便かつ投与時間が短縮されることから、患者や医療現場の利便性向上に資すると考え、今般、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、SC 製剤について医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、2026 年 5 月現在、本薬の IV 製剤が「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」の効能・効果で欧米を含む 53 の国及び地域で承認されている。一方、本申請に係る本剤及びその用法・用量については、米国で審査中であり、承認されている国及び地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであり、品質に係る資料が提出されている。本剤は既承認のレケンビ点滴静注 200 mg 及び同点滴静注 500 mg (IV 製剤) と本薬濃度及び添加剤濃度が異なる製剤である。機構において品質に関する審査を行った結果、問題は認められないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の IV 製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の IV 製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は本薬の IV 製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の SC 製剤の臨床試験には、バイアル製剤及び市販予定の AI 製剤の 2 種類の製剤が使用された。本薬の血清中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.500 µg/mL であった。血清中の本薬に対する ADA 及び中和抗体は ECL 法により測定され、ADA の検出感度は 1.09 又は 3.62 ng/mL、中和抗体の検出感度は 226 又は 1385 ng/mL であった。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（004 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 2021 年 9 月～12 月）

日本人及び外国人健康成人 59 例を対象に、本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 700 mg バイアル製剤を腹部へ単回皮下投与したとき（IV 群 30 例、SC 群 29 例（日本人 5 例を含む））、本薬のバイオアベイラビリティ¹⁾ [90%CI] は 49.74 [43.54, 56.83] %であった。

6.1.2 生物学的同等性試験（005 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 2022 年 9 月～2023 年 1 月）

外国人健康成人 160 例を対象に、本薬 720 mg をバイアル製剤又は AI 製剤を腹部へ単回皮下投与したとき、バイアル投与時に対する AI 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.25 [1.14, 1.38] 及び 1.20 [1.08, 1.33] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2024 年 11 月～実施中（2024 年 11 月データカットオフ））

早期 AD 患者を対象とした 301 試験において、Core スタディで本薬 10 mg/kg の隔週静脈内投与を受けた 315 例、及び OLE 期の 720 mg バイアルサブスタディで新たに本薬 720 mg バイアル製剤の週 1 回皮下投与を受けた新規投与集団 70 例を対象に、投与後 12 カ月までのアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量が、MMRM 解析により検討された。その結果、10 mg/kg 隔週静脈内投与時に対する 720 mg バイアル製剤週 1 回皮下投与時の、投与後 12 カ月におけるアミロイド PET センチロイドスケール変化量の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.18 [1.10, 1.26] であった。

本薬 720 mg 新規皮下投与集団において、治験薬投与後に ADA 陽性が認められた患者の割合は 3.2% (2/63 例) であり、いずれも中和抗体陰性であった。

6.2.2 PPK 解析（CTD 5.3.3.5.1、CTD 5.3.3.5.2、CTD 5.3.3.5.5）

AD 患者対象の臨床試験（101 試験、104 試験、201 試験及び 301 試験）及び健康成人対象の臨床試験（004 試験及び 005 試験）の統合データセットを用いて、PPK 解析が実施された。皮下投与後の PK モデルは、静脈内投与後のデータから構築した 2 コンパートメントモデルにラグタイムを伴う 1 次吸収モデルを追加して構築された。吸収モデルでは、吸収速度定数 (k_a)、ラグタイム (ALAG)、並びにバイアル製剤投与時のバイオアベイラビリティ (F) 及び AI 製剤投与時の F が新たな推定パラメータとして設定された。共変量モデルでは、既存の静脈内投与後のモデルにおける共変量構造を維持しつつ、消失クリアランス (CL)、コンパートメント間クリアランス (Q)、 k_a 、F (バイアル製剤及び AI 製剤) に対して、健康成人と AD 患者の PK の差を記述する共変量が追加された。また、吸収関連パラメータ (k_a 、ALAG、F (バイアル製剤及び AI 製剤)) に対する年齢、性別、体重、人種（日本人）、注射部位（腹部、大腿部又は腕部）及び投与量の影響が検討された。その結果、吸収関連パラメータに対する共変量解析では、F (AI 製剤) に対する投与量 (360 mg) のみが共変量として選択された。

また、構築された PPK モデルを用いて、本薬の静脈内投与時と皮下投与時の PK の類似性が検討された。301 試験 OLE 期の 720 mg バイアルサブスタディの患者 65 例²⁾ 及び 500 mg AI サブスタディの患者

¹⁾ 用量補正した AUC_{0-inf} の幾何平均値の比に基づき算出された。

²⁾ 本薬の 10 mg/kg 隔週静脈内投与及び週 1 回皮下投与（720 mg バイアル製剤又は 500 mg AI 製剤）を受け、かつ血清中本薬濃度が投与経路ごとに 2 点以上利用可能であった患者。

164 例²⁾ について、10 mg/kg 隔週静脈内投与に対する本薬 720 mg バイアル製剤又は本剤 500 mg 週 1 回皮下投与時の $AUC_{ss,2weeks}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.12 [1.02, 1.23]、1.04 [0.991, 1.09] であった。なお、PK の類似性評価に用いられた皮下投与時の $AUC_{ss,2weeks}$ は、各被験者につき 2~4 点のトラフ時点の血清中本薬濃度データを用いて PPK モデルにより推定された値であるが、十分な採血点を有する 004 試験及び 005 試験のデータを用いて AUC の推定精度を検討したところ、類似性評価に大きな影響を及ぼすような推定の偏りは認められなかった³⁾。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の用法・用量について

申請者は、今般 SC 製剤として承認申請した本剤（500 mg AI 製剤）の用法・用量について、以下のよう

に説明した。本薬による脳内 A β の除去においては本薬が持続的に曝露されることが重要であることから、本剤の用法・用量の妥当性は、本剤と IV 製剤の PK ($AUC_{ss,2weeks}$) 及び脳内 A β 蓄積量の変化量の類似性を示すことで説明可能と考えた。

SC 製剤の臨床試験では、バイアル製剤及び AI 製剤（市販予定製剤）の 2 種類が使用され、004 試験及び 005 試験の結果を踏まえた予備的な PPK 解析により、IV 製剤と同程度の曝露量が期待できる用法・用量は、バイアル製剤では 720 mg 週 1 回皮下投与、AI 製剤では 500 mg 週 1 回皮下投与と推定された。加えて、301 試験の各サブスタディの以下の結果に基づき、IV 製剤投与時と SC 製剤投与時の PK 及び脳内 A β 蓄積量の変化量の類似性が確認されたことから、本剤の用法・用量を 500 mg 週 1 回皮下投与とすることは適切であると考えた。

- 本剤を週 1 回皮下投与したときの、10 mg/kg 隔週静脈内投与に対する $AUC_{ss,2weeks}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.04 [0.991, 1.09] であり、事前に規定した基準（90%CI が 0.8~1.25 の範囲内）を満たしたこと（6.2.2 項参照）
- 本剤と PK が類似している 720 mg バイアル製剤週 1 回皮下投与において、10 mg/kg 隔週静脈内投与に対するアミロイド PET センチロイドスケール変化量（投与後 12 カ月時点）の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.18 [1.10, 1.26] であり、事前に規定した基準（90%CI の下限が 80%以上）を満たしたこと（6.2.1.1 項参照）

機構は、申請者の説明を踏まえると、曝露量等の観点からは、本剤の用法・用量を 500 mg 週 1 回皮下投与とすることは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 3 試験が提出された。

³⁾ 非コンパートメント解析時（各被験者について全採血時点のデータを利用）に対する PPK モデル推定時（同一被験者のトラフ近傍の 2~4 点のデータのみを利用）の AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、004 試験における 700 mg バイアル製剤のデータ（27 例）で 1.16 [1.11, 1.21]、005 試験における 720 mg バイアル製剤のデータ（79 例）で 1.18 [1.16, 1.21]、005 試験における 720 mg AI 製剤のデータ（79 例）で 1.17 [1.15, 1.20] であった。

表 1 主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	004 (NCT05045716)	I	健康成人	60 例	本薬 700 mg をバイアルで単回皮下投与 又は本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与	安全性 PK
	海外	005 (NCT05533801)	I	健康成人	160 例	本薬 720 mg をバイアル又は AI で単回 皮下投与	安全性 PK
	国際 共同	301 (jRCT2080224685) 720 mg バイアルサブスタディ	III	早期 AD 患者	137 例	本薬 720 mg をバイアルで週 1 回皮下投与	安全性 PK
		301 720 mg AI サブスタディ			375 例	本薬 720 mg を AI で週 1 回皮下投与	
		301 500 mg AI サブスタディ			244 例	本薬 500 mg を AI で週 1 回皮下投与	

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（004 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 2021 年 9 月～12 月）

18 歳以上 65 歳以下の日本人及び外国人健康成人を対象に、本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 700 mg バイアル製剤を腹部に単回皮下投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が米国 1 施設で実施された（目標症例数：60 例）。

無作為化された 60 例（各群 30 例）のうち、治験薬が投与された 59 例（IV 群 30 例、SC 群 29 例）が安全性解析対象集団とされた。なお、組み入れられた日本人 5 例はいずれも SC 群に割り付けられた。

安全性について、有害事象の発現状況は表 2 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	IV 群 (30 例)	SC 群 (29 例)
すべての有害事象	40.0 (12)	34.5 (10)
主な有害事象 ^a		
注射部位紅斑	0 (0)	20.7 (6)
頭痛	16.7 (5)	6.9 (2)
悪心	3.3 (1)	6.9 (2)
悪寒	13.3 (4)	0 (0)
注入に伴う反応	13.3 (4)	0 (0)
処置による頭痛	10.0 (3)	0 (0)
発熱	6.7 (2)	0 (0)

% (例数)

a：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

7.1.2 海外第 I 相試験（005 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 2022 年 9 月～2023 年 1 月）

18 歳以上 65 歳以下の外国人健康成人を対象に、本薬 720 mg をバイアル製剤又は AI 製剤を用いて単回皮下投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が米国 1 施設で実施された（目標症例数：160 例）。

無作為化された 160 例全例（各群 80 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現状況は表 3 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	バイアル群 (80 例)	AI 群 (80 例)
すべての有害事象	46.3 (37)	56.3 (45)
主な有害事象 ^a		
注射部位紅斑	35.0 (28)	37.5 (30)
注射部位疼痛	11.3 (9)	10.0 (8)
頭痛	10.0 (8)	6.3 (5)
注射部位出血	2.5 (2)	6.3 (5)
注射部位反応	1.3 (1)	5.0 (4)
注射部位そう痒感	5.0 (4)	2.5 (2)

% (例数)

a : いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (301 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間、500 mg AI サブスタディ： 年 月
～実施中、720 mg AI サブスタディ： 年 月～実施中、720 mg バイアルサブスタディ： 年 月
～実施中、いずれも 2024 年 11 月 29 日データカットオフ)

50 歳以上 90 歳以下の早期 AD 患者を対象に、本薬の皮下投与の安全性及び PK を検討する目的で、3 つの非盲検非対照サブスタディ（500 mg AI サブスタディ、720 mg AI サブスタディ及び 720 mg バイアルサブスタディ）が実施された。なお、各サブスタディは本薬の静脈内投与の有効性及び安全性の検討を目的とした 301 試験（「レケンビ点滴静注」審査報告書（令和 5 年 8 月 10 日）参照）の OLE 期で実施された。

各サブスタディの試験デザインの概要は図 1 及び表 4 のとおりであった。AI 製剤について、患者自身が投与する場合は腹部又は大腿部、患者ではなく家族等が投与する場合は上腕部にも皮下投与することは可能とされた。また、バイアル製剤は医療従事者により腹部、大腿部又は上腕部のいずれかに皮下投与することとされた。

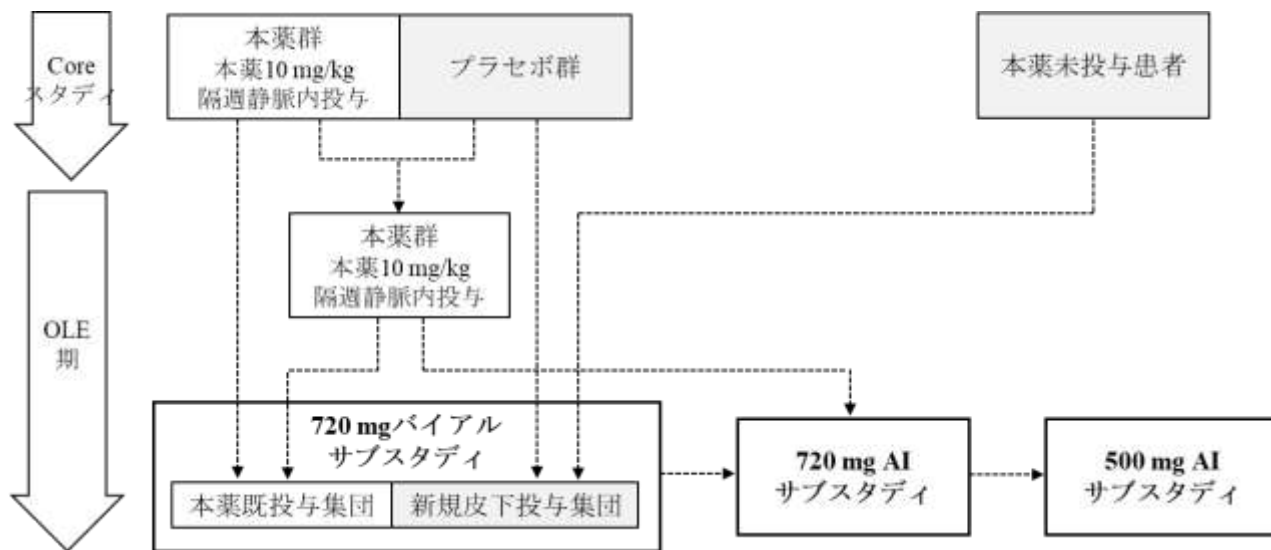


図1 各サブスタディを含む試験デザインの概略

表 4 各サブスタディの概要

サブスタディ	用法・用量	実施国	主な対象患者	目標 例数
720 mg バイアル サブスタディ	本薬 720 mg をバイアルで週 1 回皮下投与	日本、米国	- Core スタディのプラセボ群又は本薬群を完了した患者 - Core スタディ完了後に OLE 期で 6 カ月間の本薬 10 mg/kg 隔週静脈内投与を完了した患者 - Core スタディ不参加者（過去に本薬の投与歴なし）	135 例
720 mg AI サブスタディ	本薬 720 mg を AI で週 1 回皮下投与	日本、米国、 カナダ	- Core スタディ又は OLE 期で 6 カ月以上の 10 mg/kg 隔週静脈内投与を完了した患者 - OLE 期で 12 カ月間の 720 mg バイアル皮下投与を完了した患者	435 例
500 mg AI サブスタディ	本薬 500 mg を AI で週 1 回皮下投与	日本、米国、 カナダ	2024 年 6 月 4 日時点で 720 mg AI 皮下投与を継続中であった全ての患者	300 例

各サブスタディの主な選択基準は表 5 のとおりであった。

表 5 301 試験各サブスタディの主な選択基準

【720 mg バイアルサブスタディの主な選択基準】 <Core スタディからの本薬投与継続例> - Core スタディを完了した患者 <新規皮下投与例> 50 歳以上 90 歳以下の早期 AD と診断された患者 - スクリーニング時の CDR 全般スコアが 0.5 又は 1、かつ CDR メモリーボックススコアが 0.5 以上の患者 - スクリーニング時の MMSE スコアが 22 以上 30 以下の患者 - AD の症状改善薬（AChE 阻害薬、メマンチン等）を投与中の場合、スクリーニングの 12 週間以上前から用量が安定している患者 【500 又は 720 mg AI サブスタディの主な選択基準】 - Core スタディ若しくは OLE 期で 6 カ月間以上の本薬 10 mg/kg 隔週静脈内投与を受けた患者、又は 720 mg バイアルサブスタディで少なくとも 12 カ月間の本薬 720 mg 週 1 回皮下投与を受けた患者

安全性解析対象集団である 500 mg 皮下投与集団、720 mg 皮下投与集団全体及び 720 mg 新規皮下投与集団は表 6 のとおりとされた。また、720 mg 新規皮下投与集団 72 例のうち、6 カ月間のバイアル皮下投与を完了した 69 例が有効性解析対象集団とされた。

表 6 各解析対象集団の概要

解析対象集団	例数	内訳	中止例
500 mg 皮下投与集団	244 例	500 mg AI サブスタディに組み入れられた以下の患者 720 mg バイアルサブスタディに組み入れられず、720 mg AI サブスタディから移行した 146 例 720 mg バイアルサブスタディ及びその後の 720 mg AI サブスタディから移行した 98 例	9 例 - 患者都合 5 例 - 有害事象 2 例 - 同意撤回 1 例 - その他 1 例
720 mg 皮下投与集団全体	396 例 ^a	720 mg バイアルサブスタディに組み入れられた 137 例 720 mg AI サブスタディに組み入れられた 375 例	78 例 - 有害事象 27 例 - 患者都合 23 例 - 同意撤回 21 例 - その他 6 例 - 追跡不能 1 例
720 mg 新規皮下投与集団	72 例	720 mg バイアルサブスタディに組み入れられた以下の患者 - Core スタディでプラセボ群に割り付けられた 10 例 - Core スタディに不参加の 62 例	12 例 - 有害事象 7 例 - 同意撤回 4 例 - 患者都合 1 例

a : 116 例は 720 mg バイアルサブスタディ及び 720 mg AI サブスタディの両方に参加していた。

有効性について、720 mg 新規皮下投与集団における本薬投与 12 カ月後の CDR-SB⁴⁾、ADAS-Cog14⁵⁾ 及び ADCS MCI-ADL⁶⁾ のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであった。

表 7 720 mg 新規皮下投与集団における本薬投与 12 カ月後の
CDR-SB、ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

		本薬 720 mg 新規皮下投与集団 ^c
CDR-SB	ベースライン ^a	3.04±1.485 (69 例)
	投与後 12 カ月 ^a	3.06±2.058 (63 例)
	変化量 ^b	0.272 [−0.148, 0.692]
ADAS-Cog14	ベースライン ^a	19.222±7.6515 (69 例)
	投与後 12 カ月 ^a	20.947±9.4154 (63 例)
	変化量 ^b	2.608 [0.961, 4.255]
ADCS MCI-ADL	ベースライン ^a	42.7±6.12 (69 例)
	投与後 12 カ月 ^a	41.8±8.30 (63 例)
	変化量 ^b	−2.040 [−3.616, −0.464]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値 [95%CI]。各臨床評価指標のベースライン値を共変量とし、投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、疾患ステージ、AD 症状改善薬のベースライン時点の併用有無、ApoE ε4 保因状況及び各臨床評価指標のベースライン値と評価時点との交互作用を固定効果とした MMRM より推定

c：69 例のうち日本人は 2 例

⁴⁾ CDR は、認知機能及び日常生活動作の機能障害に関する評価指標で、①記憶、②見当識、③判断力と問題解決能力、④地域社会の活動、⑤家庭及び趣味及び⑥身の回りの世話の 6 項目について、障害の程度を 0（なし）、0.5（疑わしい）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）の 5 段階で示し、スコアの合計が CDR-SB として算出される。スコアが高いほど機能障害が高度であることを示す。

⁵⁾ 認知機能の評価指標で、記憶（単語再生、遅延単語再生及び単語認識）、論理的思考（命令に従う）、言語能力（物品の呼称を答える、理解力）、見当識、観念運動（手紙を封筒に入れる）、構成行為（幾何学図形を書き写す）、口頭言語能力、言語理解、喚語困難、テスト教示の再生能力、迷路課題及び数字の取消課題の評価により、0～90 点のスコアが算出される。スコアが高いほど機能障害が高度であることを示す。

⁶⁾ 軽度認知障害患者の日常生活動作に関する 18 項目からなる評価指標で、直近 1 カ月の患者の日常生活動作の変化が各患者の介護者により評価され、0～53 点のスコアが算出される。スコアの低下は悪化を示す。

安全性について、有害事象の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	500 mg 皮下投与集団 (244 例)	720 mg 皮下投与集団全体 (396 例)	720 mg 新規皮下投与集団 (72 例)
全有害事象	31.1 (76)	76.5 (303)	80.6 (58)
主な有害事象 ^a			
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	2.5 (6)	17.7 (70)	23.6 (17)
尿路感染	2.5 (6)	7.3 (29)	6.9 (5)
転倒	2.0 (5)	9.8 (39)	13.9 (10)
COVID-19	1.6 (4)	10.9 (43)	15.3 (11)
高血圧	1.2 (3)	3.0 (12)	5.6 (4)
脳表ヘモジデリン沈着症	0.8 (2)	3.5 (14)	6.9 (5)
心房細動	0.8 (2)	1.8 (7)	5.6 (4)
注射部位紅斑	0.4 (1)	5.6 (22)	12.5 (9)
ARIA-E	0 (0)	8.8 (35)	19.4 (14)
頭痛	0 (0)	4.5 (18)	8.3 (6)
上気道感染	0 (0)	3.8 (15)	6.9 (5)

% (例数)

a：いずれかの投与集団で 5%以上に発現した事象

死亡は、500 mg 皮下投与集団で 1 例（原因不明）、720 mg 皮下投与集団全体で 5 例（心不全、心突然死、譫妄、間質性肺疾患及び膵癌各 1 例）に認められた。このうち、間質性肺疾患⁷⁾について治験担当医師は本薬との因果関係は否定されないと判断したものの、本薬投与開始から 2 年以上経過して発現したこと、同時期に肺気腫の所見が認められていたこと等から、肺の基礎疾患が影響を及ぼした可能性があり、本薬との関連性は低いと申請者は説明した。

各集団における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、このうち 720 mg 皮下投与集団全体における脳出血⁸⁾及び ARIA-E⁹⁾各 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。ARIA-E の転帰は回復であった一方、脳出血の転帰は未回復であったが、無症候であり、画像上の重症度は軽度であった。

⁷⁾ 74 歳の日本人 AD 男性。便秘の合併、鼠径ヘルニアの既往あり。Core スタディの IV 群の後に、720 mg バイアルサブスタディを経て、720 mg AI 皮下投与。720 mg バイアル皮下投与開始 292 日目（IV 投与から 835 日目）に間質性肺炎が発現し、720 mg AI 皮下投与開始 33 日目（IV 投与から 869 日目）に間質性肺炎が悪化したため、投与中止した。抗菌薬等による治療を行ったものの、間質性肺炎悪化 73 日後に死亡した。本薬との因果関係は否定されなかった。

⁸⁾ 81 歳の男性 AD。ApoE ε4 ノンキャリアであり、高血圧症及び変形関節症の合併、扁平上皮癌等の既往あり。Core スタディのプラセボ群の後に、OLE 期で IV 製剤の投与を受け、その後 720 mg AI 皮下投与。720 mg AI 皮下投与開始 304 日目に脳出血が発現し、投与中止した。本薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。

⁹⁾ 61 歳の女性。ApoE ε4 ヘテロ接合体キャリアであり、末梢神経障害、2 型糖尿病、高血圧症、高脂血症等の合併あり。720 mg 新規皮下投与例。720 mg バイアル皮下投与開始 63 日目に ARIA-E 及び ARIA-H が発現し、投与中止した。本薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

表 9 死亡以外の重篤な有害事象一覧

各集団	発現例数	事象名
500 mg 皮下投与集団	2	腎盂腎炎
	1	網膜動脈閉塞
720 mg 皮下投与集団全体	5	肺炎
	4	尿路感染
	3	COVID-19
	2	筋力低下、急性心筋梗塞、急性膵炎、急性冠動脈症候群、大腸炎、一過性脳虚血発作、くも膜下出血、硬膜下血腫、大腿骨頸部骨折
	1	精神状態変化、処置後出血、脳しんとう、頭痛・回転性めまい ^a 、高血圧クリーゼ、脳出血、細菌性尿路感染、腰髄神経根障害、代謝性脳症、敗血症、精巣炎、激越、医療機器関連合併症・心房粗動・心不全・偶発的製品曝露 ^a 、脊椎圧迫骨折、肺挫傷・肋骨骨折 ^a 、尿閉、喘息、変形性関節症、傾眠、蜂巣炎、不安定狭心症、ウイルス性胃腸炎、胃炎、無力症・錯乱状態 ^a 、一過性黒内障、脱水・転倒 ^a 、股関節部骨折、ARIA-E、皮膚有棘細胞癌、直腸脱・ストレス骨折 ^a 、大腿骨骨折、脳挫傷、白内障、膀胱炎、带状疱疹、心房細動
	1	大腸炎
720 mg 新規皮下投与集団	2	大腸炎
	1	精神状態変化、処置後出血、脳しんとう、高血圧クリーゼ、筋力低下、蜂巣炎、股関節部骨折、ARIA-E、皮膚有棘細胞癌、心房細動

a：同一症例

治験薬の投与中止に至った有害事象は、500 mg 皮下投与集団で 1 例（死亡）、720 mg 皮下投与集団全体で 27 例（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 13 例、ARIA-E 9 例、譫妄 2 例、心不全、耳鳴、心突然死、偶発的製品曝露、高血糖、膵癌、皮膚有棘細胞癌、脳出血、脳表ヘモジデリン沈着症、間質性肺疾患及び皮膚炎各 1 例）、720 mg 新規皮下投与集団で 7 例（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及び ARIA-E 各 4 例、並びに皮膚有棘細胞癌 1 例）に認められた。このうち、720 mg 皮下投与集団全体及び 720 mg 新規皮下投与集団で複数例に認められ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及び ARIA-E はいずれも本薬との因果関係は否定されなかったが、軽度又は中等度であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明した。

IV 製剤を用いた第 II 相試験（201 試験¹⁰⁾）及び第 III 相試験（301 試験）成績に基づき構築した曝露－反応モデル解析において、本薬の曝露量依存的に CDR-SB⁴⁾を指標とした臨床症状の進行及び脳内 Aβの蓄積が抑制されることが確認されたことから、301 試験において本剤と IV 製剤の曝露量の類似性を確認することにより、早期 AD に対する有効性が検証されている既承認 IV 製剤と同様に、本剤も有効性が期待できることを説明することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

¹⁰⁾ 早期 AD 患者に対する本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された、無作為化二重盲検比較国際共同第 II 相試験

SC 製剤と IV 製剤の曝露量の類似性を検討することを目的として、301 試験 OLE 期における 720 mg バイアルサブスタディが実施され、その結果、720 mg バイアル皮下投与と 10 mg/kg 静脈内投与との曝露量の類似性が確認された（6.2.1.1 項参照）。その後開発された AI 製剤について、海外第 I 相試験（005 試験）において、バイアル製剤との生物学的同等性を評価したところ、720 mg AI 製剤の曝露量は 720 mg バイアル製剤と比較して高く、720 mg AI 製剤と 720 mg バイアル製剤の間で生物学的同等性は示されなかった（6.1.2 項参照）。当該結果等を踏まえ PPK 解析により投与量の再検討を行った結果、本剤 500 mg 皮下投与の曝露量が、10 mg/kg 静脈内投与及び 720 mg バイアル製剤皮下投与と同程度となると想定されたことから（6.2.2 項参照）、301 試験 OLE 期において 500 mg AI サブスタディを開始した。その結果、当該サブスタディにおいて、本剤 500 mg 皮下投与の曝露量について 10 mg/kg 静脈内投与との類似性が確認された。

また、720 mg バイアルサブスタディの 720 mg 新規皮下投与集団において、検討例数は限られるものの、投与 12 カ月後の CDR-SB⁴⁾、ADAS-Cog14⁵⁾ 及び ADCS MCI-ADL⁶⁾ のベースラインからの変化量について検討し、Core スタディの 10 mg/kg 静脈内投与集団及びプラセボ群と外部比較した結果、10 mg/kg 静脈内投与集団と同様に、プラセボ群と比較して臨床症状の進行が抑制される傾向が示された（表 10）。

以上より、早期 AD 患者において本剤 500 mg 皮下投与の有効性は IV 製剤と同様に期待できると考える。

表 10 各投与集団における投与 12 カ月後の CDR-SB、ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

		プラセボ群 ^c	本薬 10 mg/kg 静脈内投与集団 ^c	本薬 720 mg 新規皮下投与集団 ^d
CDR-SB	ベースライン ^a	3.22±1.343 (875 例)	3.17±1.340 (859 例)	3.04±1.485 (69 例)
	ベースラインからの変化量			
	投与後 12 カ月 ^b	1.186 [1.066, 1.307] (779 例)	0.819 [0.698, 0.941] (765 例)	0.272 [−0.148, 0.692] (63 例)
ADAS-Cog14	ベースライン ^a	24.370±7.5608 (873 例)	24.454±7.0819 (856 例)	19.222±7.6515 (69 例)
	ベースラインからの変化量			
	投与後 12 カ月 ^b	3.068 [2.597, 3.538] (770 例)	1.710 [1.234, 2.186] (753 例)	2.608 [0.961, 4.255] (63 例)
ADCS MCI-ADL	ベースライン ^a	40.9±6.89 (822 例)	41.2±6.61 (808 例)	42.7±6.12 (69 例)
	ベースラインからの変化量			
	投与後 12 カ月 ^b	−3.688 [−4.165, −3.212] (739 例)	−2.131 [−2.614, −1.649] (716 例)	−2.040 [−3.616, −0.464] (63 例)

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値 [95%CI]。各臨床評価指標のベースライン値を共変量とし、投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、疾患ステージ、AD 症状改善薬のベースライン時点の併用有無、ApoE ε4 保因状況及び各臨床評価指標のベースライン値と評価時点との交互作用を固定効果とした MMRM より推定

c：301 試験 Core スタディ

d：69 例のうち、日本人は 2 例

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と判断する。

本項では、SC 製剤と IV 製剤の安全性プロファイルの差異、本薬の既知のリスクである ARIA 及び過敏症反応の発現状況に基づき、本剤の安全性について検討する。

なお、IV 製剤に係る製造販売後安全性情報において、2026 年 1 月 5 日時点での全世界における本薬の累計使用患者数は約 42000 人・年と推計されている。2026 年 1 月 5 日までに報告された主な有害事象は ARIA-E、ARIA-H 及び注入に伴う反応等の既知の事象であり、多くは非重篤であった。ARIA に関する注意喚起については、製造販売後に海外で本薬投与初期に致命的な転帰に至った症例が確認されたことを契機として、本邦及び欧米の添付文書において、IV 製剤の 3 回目投与前にも MRI 検査の実施を考慮するよう改訂された¹¹⁾。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤 500 mg 皮下投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

301 試験の各投与集団における有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、IV 製剤と比較して SC 製剤で臨床上問題となる傾向は認められなかった。また、日本人集団において全体集団と比較して有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

¹¹⁾ レケンビ点滴静注 200 mg 他添付文書（2026 年 6 月改訂（第 4 版））

表 11 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 500 mg 皮下投与集団		本薬 720 mg 皮下投与集団		本薬 10 mg/kg 静脈内投与集団 ^b	
	全体集団 (244 例)	日本人集団 (47 例)	全体集団 (396 例)	日本人集団 (61 例)	全体集団 (898 例)	日本人集団 (88 例)
すべての有害事象	31.1 (76)	38.3 (18)	76.5 (303)	78.7 (48)	88.9 (798)	87.5 (77)
死亡に至った有害事象	0.4 (1)	0 (0)	1.3 (5)	3.3 (2)	0.7 (6)	0 (0)
重篤な有害事象	1.6 (4)	4.3 (2)	14.4 (57)	18.0 (11)	14.0 (126)	13.6 (12)
投与中止に至った有害事象	0.4 (1)	0 (0)	6.8 (27)	4.9 (3)	7.1 (64)	1.1 (1)
主な有害事象 ^a						
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	2.5 (6)	6.4 (3)	17.7 (70)	14.8 (9)	14.0 (126)	12.5 (11)
上咽頭炎	2.5 (6)	4.3 (2)	3.8 (15)	13.1 (8)	4.0 (36)	9.1 (8)
尿路感染	2.5 (6)	0 (0)	7.3 (29)	3.3 (2)	8.7 (78)	1.1 (1)
転倒	2.0 (5)	2.1 (1)	9.8 (39)	4.9 (3)	10.4 (93)	1.1 (1)
COVID-19	1.6 (4)	0 (0)	10.9 (43)	14.8 (9)	7.1 (64)	0 (0)
浮動性めまい	1.2 (3)	4.3 (2)	2.5 (10)	4.9 (3)	5.5 (49)	3.4 (3)
高血圧	1.2 (3)	0 (0)	3.0 (12)	3.3 (2)	4.6 (41)	4.5 (4)
脳表ヘモジデリン沈着症	0.8 (2)	2.1 (1)	3.5 (14)	3.3 (2)	5.6 (50)	2.3 (2)
関節痛	0.4 (1)	0 (0)	4.0 (16)	4.9 (3)	5.9 (53)	4.5 (4)
白内障	0.4 (1)	2.1 (1)	2.3 (9)	4.9 (3)	1.7 (15)	2.3 (2)
下痢	0.4 (1)	0 (0)	3.0 (12)	0 (0)	5.3 (48)	4.5 (4)
注射部位紅斑	0.4 (1)	0 (0)	5.6 (22)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)
肺炎	0.4 (1)	2.1 (1)	3.3 (13)	4.9 (3)	0.4 (4)	0 (0)
皮膚裂傷	0.4 (1)	0 (0)	2.3 (9)	0 (0)	2.6 (23)	0 (0)
ARIA-E	0 (0)	0 (0)	8.8 (35)	6.6 (4)	12.6 (113)	4.5 (4)
頭痛	0 (0)	0 (0)	4.5 (18)	1.6 (1)	11.1 (100)	5.7 (5)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	3.8 (15)	0 (0)	2.8 (25)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	3.3 (13)	6.6 (4)	6.7 (60)	3.4 (3)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	3.0 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	2.3 (9)	9.8 (6)	1.3 (12)	1.1 (1)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	2.3 (9)	1.6 (1)	3.6 (32)	5.7 (5)

%（例数）

a：301 試験 OLE 期のいずれかの皮下投与集団で 2%以上に認められた有害事象

b：301 試験 Core スタディ

以上より、IV 製剤と比較して、本剤 500 mg 皮下投与の早期 AD 患者への臨床使用において、新たな安全性上の問題は認められないと考えた。

機構は、本剤 500 mg 皮下投与の安全性プロファイルについて、IV 製剤と比較して新たに大きな問題となるような懸念は認められていないことから、IV 製剤と同様の安全対策を講じることにより、臨床管理可能であると考えるが、本薬の既知のリスクである ARIA 及び過敏症反応（注入／注射に伴う反応含む）については、次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.2 ARIA 及び脳出血について

申請者は、本剤による ARIA 及び脳出血について、以下のように説明した。

抗 Aβ 抗体製剤の既知のリスクである ARIA 及び脳出血について、脳内で Aβ の除去に伴い血管透過性が亢進された結果、血漿成分又は血球成分が血管外漏出することで脳の浮腫や出血、脳表ヘモジデリン沈着等が生じると考えられている。ARIA-E は本薬投与開始後 6 カ月以内に発現することが多いため、申請製剤である本剤 500 mg を皮下投与した症例の情報に加え、720 mg 新規皮下投与集団の情報をうい、

SC 製剤による ARIA について検討した。なお、301 試験の Core スタディと OLE 期では MRI 検査を投与開始から 9 週、13 週、6 カ月後に実施し、投与開始 6 カ月以降も 6 カ月ごとに実施された。

301 試験の各投与集団における ARIA-E¹²⁾ 及び ARIA-H¹³⁾ の発現状況は、表 12 及び表 13 のとおりであり、本剤 500 mg 皮下投与集団では ARIA-E の発現が認められず ARIA-H の発現割合が低かった。ARIA-E は投与初期に発現することが多く、また ARIA-H は ARIA-E に併発することが多いことから、本剤 500 mg 皮下投与集団が、本薬が一定期間投与された後に本剤の投与を開始した集団であることが影響したと考えられた。

720 mg 新規皮下投与集団では IV 製剤と比較して検討例数が限られていることに留意する必要があるものの、ARIA-E 及び ARIA-H の発現割合がやや高い傾向が認められた。しかしながら、720 mg 新規皮下投与集団で認められた ARIA-E 及び ARIA-H の多くは MRI 画像上軽度又は中等度かつ無症候性であり、重篤な転帰を示した患者は認められなかった。

また、脳出血（最大径 1 cm 超）¹⁴⁾ は、本剤 500 mg 皮下投与集団及び 720 mg 新規皮下投与集団いずれでも認められなかった。

表 12 ARIA-E の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 500 mg 皮下投与集団 (244 例)	本薬 720 mg 新規皮下投与集団 (72 例)	本薬 10 mg/kg 静脈内投与集団 ^c (898 例)
ARIA-E ^a	0 (0)	19.4 (14)	12.6 (113)
MRI 画像上の重症度			
軽度	0 (0)	6.9 (5)	4.1 (37)
中等度	0 (0)	8.3 (6)	7.3 (66)
重度	0 (0)	4.2 (3)	1.0 (9)
症候性の有無			
無症候性	0 (0)	13.9 (10)	9.8 (88)
症候性・軽度	0 (0)	1.4 (1)	1.1 (10)
症候性・中等度	0 (0)	2.8 (2)	1.3 (12)
症候性・高度	0 (0)	1.4 (1)	0.3 (3)
APOE4 遺伝子型 ^b			
ApoE ε4 ノンキャリア	0 (0/84)	7.4 (2/27)	5.4 (15/278)
ApoE ε4 キャリア ^d	0 (0/160)	26.7 (12/45)	15.8 (98/620)
ヘテロ接合型	0 (0/135)	23.1 (9/39)	10.9 (52/479)
ホモ接合型	0 (0/25)	50.0 (3/6)	32.6 (46/141)
重篤な有害事象 ^a	0 (0)	1.4 (1)	0.8 (7)
投与中止に至った有害事象 ^a	0 (0)	5.6 (4)	1.6 (14)

a : % (例数)、b : % (ARIA-E 発現例数/検討例数)

c : 301 試験 Core スタディ

d : 全体集団に占める ApoE ε4 キャリア患者割合は本剤 500 mg 皮下投与集団 65.6% (160/244 例)、本薬 720 mg 新規皮下投与集団 62.5% (45/72 例)、本薬 10 mg/kg 静脈内投与集団 69.0% (620/898 例)

¹²⁾ MedDRA PT「アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留」に該当する事象

¹³⁾ MedDRA PT「脳表へモジデリン沈着症」、「アミロイド関連画像異常－脳微小出血およびへモジデリン沈着」、「小脳微小出血」に該当する事象。なお、Core スタディの本薬 10 mg/kg 静脈内投与集団のみ PT「脳出血」、「頭蓋内出血」及び「視床出血」に該当する事象も含む

¹⁴⁾ MedDRA PT「脳出血」、「頭蓋内出血」、「視床出血」に該当する事象

表 13 ARIA-H の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 500 mg 皮下投与集団 (244 例)	本薬 720 mg 新規皮下投与集団 (72 例)	本薬 10 mg/kg 静脈内投与集団 ^c (898 例)
ARIA-H ^a	2.9 (7)	25.0 (18)	17.3 (155)
ARIA-H 単独 (ARIA-E 併発なし) ^a	2.9 (7)	11.1 (8)	8.9 (80)
MRI 画像上の重症度			
軽度	2.9 (7)	13.9 (10)	10.8 (97)
中等度	0 (0)	5.6 (4)	2.9 (26)
重度	0 (0)	5.6 (4)	3.6 (32)
症候性の有無			
無症候性	2.9 (7)	25.0 (18)	15.8 (142)
症候性・軽度	0 (0)	0 (0)	0.9 (8)
症候性・中等度	0 (0)	0 (0)	0.4 (4)
症候性・高度	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
サブカテゴリー別の発現割合 ^a			
脳微小出血	2.5 (6)	23.6 (17)	14.0 (126)
脳表ヘモジデリン沈着症	0.4 (1)	6.9 (5)	5.6 (50)
脳出血（最大径 1 cm 超）	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)
APOE4 遺伝子型 ^b			
ApoE ε4 ノンキャリア	3.6 (3/84)	22.2 (6/27)	11.9 (33/278)
ApoE ε4 キャリア	2.5 (4/160)	26.7 (12/45)	19.7 (122/620)
ヘテロ接合型	2.2 (3/135)	20.5 (8/39)	14.0 (67/479)
ホモ接合型	4.0 (1/25)	66.7 (4/6)	39.0 (55/141)
重篤な有害事象 ^a	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)
投与中止に至った有害事象 ^a	0 (0)	5.6 (4)	2.0 (18)

a : % (例数)、b : % (ARIA-H 発現例数/検討例数)

c : 301 試験 Core スタディ

720 mg 新規皮下投与集団における ARIA の発現時期について、ARIA-E に併発する ARIA-H¹⁵⁾ は ARIA-E とほぼ同時期に発現していたことから、ARIA-E の初回発現時期に基づき検討した。ARIA-E 発現例 14 例における ARIA-E の初回発現時期について、85.7% (12/14 例) が投与開始後 6 カ月以内であった。初回発現時期別の ARIA-E の発現割合は表 14 のとおりであり、発現状況は IV 製剤と同様であった。

表 14 ARIA-E の初回発現時期別の発現状況（安全性解析対象集団）

	投与開始後 ^a				
	1 カ月以内	1～2 カ月	2～3 カ月	3～6 カ月	6 カ月以降
720 mg 新規皮下投与集団 (72 例)	1.4 (1)	5.6 (4)	6.9 (5)	2.8 (2)	2.8 (2)
10 mg/kg 静脈内投与集団 (1059 例)	0.2 (2)	5.1 (54)	3.5 (37)	2.3 (24)	1.1 (12)

% (例数)

a : 皮下投与/静脈内投与の投与回数について、投与開始後 1 カ月以内は投与 1～4 回目/1～2 回目、投与 1～2 カ月後は投与 5～8 回目/3～4 回目、投与 2～3 カ月後は投与 9～12 回目/5～6 回目、投与後 3～6 カ月後は投与 13～26 回目/7～13 回目、投与 6 カ月以降は投与 27 回目以降/投与 14 回目以降となる

以上の SC 製剤における ARIA の発現状況及び発現時期、並びに本剤 500 mg 皮下投与時の曝露量は 10 mg/kg 静脈内投与及び 720 mg バイアル皮下投与時と同程度であることを踏まえると、本剤 500 mg 皮

¹⁵⁾ ARIA-H 発現例 18 例のうち 8 例は単独 (ARIA-E の併発なし) であった。ARIA-H 単独の発現割合 (11.1% (8/72 例)) は IV 製剤 (8.9% (80/898 例)) 及び Core スタディのプラセボ群 (7.8% (70/897 例)) と同程度であったこと、ARIA-H は AD の自然経過でも起こり得ること (この場合、主に ARIA-H 単独で発現) から、ARIA-H 単独の発現は本薬の曝露に依存しない可能性が考えられた

下投与時の ARIA-E 及び ARIA-H 並びに脳出血は IV 製剤と同様の安全対策を講じることで管理可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬 720 mg 新規皮下投与集団では IV 製剤と比較して ARIA-E 及び ARIA-H の発現割合がやや高かったものの、発現が認められた ARIA の多くは軽度又は中等度であり、重篤な転帰を示した患者は認められなかったことを踏まえると、IV 製剤と同様の安全対策を講じることで、本剤投与による ARIA は管理可能と判断する。

7.R.3.3 過敏症反応（注入／注射に伴う反応含む）について

申請者は、本剤による過敏症反応について、以下のように説明した。

本薬による過敏症反応は投与初期に発現することが多いため、申請製剤である本剤 500 mg を皮下投与した症例の情報に加え、720 mg 新規皮下投与集団の情報をを用いて検討した。

301 試験の各投与集団における過敏症反応の発現状況は表 15 のとおりであり、本薬 SC 製剤の全身性の注入／注射に伴う反応の発現割合は IV 製剤と比較して低く、重篤な事象も認められなかった。また、注射部位反応の発現割合は、IV 製剤と比較して SC 製剤で高かったものの、概ね軽度又は中等度であり、発現後 1 週間以内に消失した。

表 15 過敏症反応の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 500 mg 皮下投与集団 (244 例)	本薬 720 mg 新規皮下投与集団 (72 例)	本薬 10 mg/kg 静脈投与集団 (898 例)
全身性の注入／注射に伴う反応	0 (0)	1.4 (1)	26.3 (236)
注入／注射部位反応	2.0 (5)	16.7 (12)	0.2 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1.2 (11)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.3 (12)

% (例数)

以上より、本剤による過敏症反応は、IV 製剤と比較して临床上問題となる傾向は認められていないと考えた。

機構は、SC 製剤では IV 製剤と比較して注射部位反応の発現が多く認められたものの、重篤例はなく多くが 1 週間以内に消失しており、安全性上特に問題となる点は認められていないと考える。また、全身性の反応については SC 製剤で IV 製剤と比較して少なく、問題となるような傾向はなかったことから、本剤の過敏症反応については管理可能であると判断する。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦では早期 AD における臨床症状の進行抑制を目的として抗 Aβ 抗体薬が使用されており、本薬及びドナネマブ（遺伝子組換え）が承認されているが、いずれも IV 製剤である。IV 製剤は 2～4 週間ごとに通院して投与する必要があること、30 分～1 時間の投与時間を要すること等から、患者及び医療現場において負担となっている。本剤は、在宅自己投与が可能な SC 製剤であり、本薬 IV 製剤と比較して投

与が簡便かつ投与時間が短縮されること等から、患者や医療現場の負担軽減が期待されるため、早期 AD 患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は早期 AD における臨床症状の進行抑制を目的とした自己投与可能な SC 製剤であり、301 試験の結果、既承認の IV 製剤と曝露量の類似性が示されたことから、IV 製剤と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられる。加えて、本剤は IV 製剤と比較して通院の負担や投与手技・投与時間の観点から患者及び医療現場での利便性が高いと考えられること、患者のライフスタイルに応じて選択可能な治療法となり得ると考えることから、早期 AD 患者に対する治療選択肢の一つとして本剤を医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量の妥当性について

申請者は、本剤の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。

以下の点を踏まえると、本剤の用法・用量について、500 mg を週 1 回皮下投与と設定することは適切と考える。

- 301 試験において、720 mg バイアルサブスタディの新規皮下投与は 10 mg/kg 静脈内投与と同様に早期 AD の臨床症状の進行を抑制する傾向が認められたこと（7.R.2 項参照）
- PPK 解析より体重の差異が本剤の曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられ（6.2.2 項参照）、本剤 500 mg 皮下投与と 10 mg/kg 静脈内投与の曝露量及び脳内 Aβ 蓄積量の変化量について類似性が確認されたこと（6.R.1 項参照）
- 本剤と IV 製剤で安全性に大きな違いは認められなかったこと（7.R.3.1 項参照）

また、PK モデルに基づく検討の結果、IV 製剤の最終投与 7 日間後に本剤を開始する場合は、本剤投与開始時の血清中本薬濃度は本剤の定常状態の濃度と概ね同程度と推定されたことから、IV 製剤から本剤に切り替えることは可能であり、切替え時には IV 製剤の最終投与から 7 日間後に本剤を開始することが適切と考える。

なお、同様に、本剤から IV 製剤へ切り替えることも可能であり、PK モデルに基づく検討結果より、投与間隔を 7 日間空けることが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおり設定することが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を、1 週間に 1 回、皮下投与する。

[用法・用量に関連する注意]（IV 製剤からの追加箇所のみ抜粋）

- レカネマブ静脈内投与製剤から本剤へ切り替える場合、静脈内投与製剤の最終投与から 7 日間あけること。

7.R.5.2 在宅自己投与について

申請者は、本剤の在宅自己投与について、以下のように説明した。

301 試験 OLE 期の 500 mg AI サブスタディでは、適切なトレーニング¹⁶⁾を完了した患者又は家族・介護者による本剤の在宅自己投与が可能であり、全体集団及び日本人集団においてそれぞれ 180/244 例及び 41/47 例で 1 回以上在宅自己投与が実施された。在宅自己投与時の投薬遵守率は全体集団及び日本人集団それぞれ 98.5%及び 98.0%であり、いずれの集団においても過量投与、誤用、乱用及び投薬過誤に関連する事象は認められなかった。また、AI デバイスの不具合に起因した重篤な健康被害の報告はなかった。

以上より、本剤の在宅自己投与による安全性に明らかな懸念は認められなかったことから、日本人早期 AD 患者に対する本剤の在宅自己投与は許容可能と考える。なお、患者又はその家族・介護者に対しては、301 試験と同様に適切なトレーニングを実施するとともに、本剤の在宅投与の方法について患者向け資材を用いて情報提供する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、適切な注意喚起に加え、情報提供資材等に基づき 301 試験と同様に医師が患者又はその家族・介護者への指導を行い、確実に投与できることを確認した上であれば、本剤を在宅自己投与することは可能と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は新たな追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本剤で IV 製剤と比較して新たな安全性上のリスクは認められていないことから、現時点では製造販売後直ちに本剤に係る製造販売後調査を行わず、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行うことは妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の AD による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は既承認 IV 製剤と投与経路が異なることから、AD による軽度認知障害及び軽

¹⁶⁾ 少なくとも最初の連続した 2 回の来院時に治験薬投与のトレーニングを行った。

度の認知症の進行抑制における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 4 日

申請品目

[販 売 名] レケンビ皮下注 250 mg ペン
[一 般 名] レカネマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、表 16 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ARIA-E ・ ARIA-H（脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症）及び脳内出血 ・ Infusion reaction	なし	・ 抗凝固薬併用患者での使用 ・ 長期投与
有効性に関する検討事項		
なし		

(変更なし)

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び
追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動 ^a
・ 特定使用成績調査（全例調査） <u>（静脈内投与製剤）</u>	・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供 ・ 適正使用の確認^b

a：IV 製剤と同様に本剤においても引き続き実施が必要と判断している追加のリスク最小化活動を記載

b：本剤は IV 製剤と異なり院外薬局でも処方されることから、本剤の出荷条件として、院外薬局に対して医薬情報担当者による本剤の適正使用に関する情報提供が完了していることを追加

（下線部追加）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年と判断する。

[効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

[用法・用量]

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を、1 週間に 1 回、皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A β	Amyloid β	アミロイド β
AChE	Acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks	—
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment	—
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALAG	Absorption lag time	吸収のラグタイム
ApoE ϵ 4	Apolipoprotein E ϵ 4	アポリポタンパク E ϵ 4
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	Amyloid related imaging abnormalities-edema/effusion	アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留
ARIA-H	Amyloid related imaging abnormalities-hemorrhage or superficial siderosis	アミロイド関連画像異常－出血又はヘモジデリン沈着症
AUC	Area under the concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{ss,2weeks}	—	定常状態における投与後 0 時間から 2 週間までの AUC
CDR	Clinical Dementia Rating	—
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum observed drug concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	コロナウイルス感染症 2019
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	Intravenous	静脈内
ka	First-order absorption rate constant	吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
SC	Subcutaneous	皮下

機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
早期 AD	—	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度アルツハイマー病による認知症
本剤	—	レケンビ皮下注 250 mg ペン
本薬	—	レカネマブ（遺伝子組換え）