

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体

レケンビ[®] 点滴静注 **200mg**
500mg

レカナマブ（遺伝子組換え）製剤

LEQEMBI[®]

剤 形	注射剤（バイアル）
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	レケンビ点滴静注200mg： 1バイアル2mL中レカナマブ（遺伝子組換え）200mgを含有 レケンビ点滴静注 500mg： 1バイアル5mL中レカナマブ（遺伝子組換え）500mgを含有
一 般 名	和名：レカナマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Lecanemab（Genetical Recombination）（JAN） lecanemab（INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2023 年 9 月 25 日 薬価基準収載年月日：2023 年 12 月 20 日 販売開始年月日：2023 年 12 月 20 日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：エーザイ株式会社 販売提携：バイオジェン・ジャパン株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本 IF は 2024 年 6 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引き—日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

略語表	1
-----	---

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	3
2. 製品の治療学的特性	3
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5
6. RMPの概要	5

II. 名称に関する項目

1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	7
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名(命名法)又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	10
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	41
2. 薬理作用	41

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	44
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 母集団(ポピュレーション)解析	45
4. 吸収	46
5. 分布	46
6. 代謝	47

7. 排泄(外国人データを含む)	47
8. トランスポーターに関する情報	47
9. 透析等による除去率	47
10. 特定の背景を有する患者	47
11. その他	47

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	48
2. 禁忌内容とその理由	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
7. 相互作用	50
8. 副作用	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
10. 過量投与	53
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58

XI. 文献

1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	64
2. その他の関連資料	64

略語表

略	略語内容
A β	amyloid beta アミロイドベータ
AChEI	acetylcholinesterase inhibitor アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
AD	Alzheimer's disease アルツハイマー病
ADA	anti-drug antibody 抗薬物抗体
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment
AD-D	Alzheimer's disease dementia アルツハイマー病による認知症
APOE4	apolipoprotein E ϵ 4 variant/apolipoprotein E4 allele アポリポタンパク E4 変異体/ ϵ 4 対立遺伝子
ARIA-E	amyloid-related imaging abnormality-edema/effusion アミロイド関連画像異常-脳浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage アミロイド関連画像異常-出血
AUC	area under the concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-inf)	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time 投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-τ)	area under the concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing 反復投与時の投与間隔ごとの濃度-時間曲線下面積
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale コロンビア自殺評価スケール
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes
CL	clearance クリアランス
C _{max}	maximum observed concentration 最高濃度
CSD	clinically significant difference 臨床的に意味のある差
CSF	cerebrospinal fluid 脳脊髄液
ED ₉₀	The dose regimen with at least 90% of the maximum effective dose treatment effect 治療効果が最大となる用量での治療効果の90%以上となる用法用量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay 酵素免疫測定法
GDS	Geriatric Depression Scale
GFAP	glial fibrillary acidic protein グリア線維性酸性タンパク質
IgG	immunoglobulin G 免疫グロブリン G
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度
INN	International Nonproprietary Name 医薬品国際一般名称
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals 日本医薬品一般的名称
MCI due to AD	mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease アルツハイマー病による軽度認知障害
MMRM	mixed-effects model with repeated measures 経時的反復測定データに対する混合効果モデル

略	略語内容
MRI	magnetic resonance imaging 磁気共鳴画像法
MMSE	Mini-Mental State Examination
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association 米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会
OLE	open-label extension 非盲検継続投与
PET	positron emission tomography 陽電子放出断層撮影
RH	relative humidity 相対湿度
SPR	surface plasmon resonance 表面プラズモン共鳴
SUVr	standard uptake value ratio
t-tau	total tau 総タウ
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life 最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs 最高濃度到達時間
vMRI	volumetric magnetic resonance imaging 体積磁気共鳴画像法

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルツハイマー病 (AD) は高齢者の認知症で最もよくみられる疾患であり、記憶及びその他の認知機能、行動、並びに日常生活機能が緩徐に障害される進行性の神経変性疾患である。国内では、2012 年時点の認知症患者総数が約 462 万人、軽度認知障害 (MCI*) 患者数が約 400 万人であり、65 歳以上の高齢者の約 25% が認知症又はその予備群であると推計されている¹⁾。高齢化の進展に伴い、この数はさらに増加し、2025 年には国内で 700 万人以上が認知症となり、その 2/3 以上がアルツハイマー型認知症であると想定されている²⁾。

レケンビ® 点滴静注 (有効成分: レカネマブ [遺伝子組換え]、以降本剤) は、スウェーデン BioArctic AB 社とエーザイの共同研究から得られ、早期 AD (アルツハイマー病による軽度認知障害 [MCI due to AD] 及び軽度認知症) を対象に開発されたヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体である。

アミロイドβ (Aβ) は、単量体 (モノマー)、小さな二量体及び三量体から、より大きなオリゴマー及びプロトフィブリルまでの可溶性 Aβ凝集体、そして不溶性のフィブリルと、さまざまな形態で存在する。このうち Aβプロトフィブリルがシナプス機能を障害し、神経細胞毒性を示すことが示唆されており³⁾、これが AD の進行に伴って臨床的に観察される認知機能低下、そして最終的には認知症を引き起こすと考えられている。

本剤は、AD の病理の一つである Aβのうち、毒性が示唆されている Aβプロトフィブリル³⁾ に対して選択的に結合し^{4,5)}、脳内の Aβプロトフィブリル及びアミロイド斑 (Aβプラーク) を減少させると考えられ⁶⁾、AD による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制が期待される³⁾。

本剤の臨床試験は、早期 AD を対象とした国際共同第Ⅱ相プラセボ対照比較試験 (日本人を含む) である BAN2401-G000-201 試験 Core Study (201 試験 Core Study)、早期 AD を対象とした国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (日本人を含む) の BAN2401-G000-301 試験 (Clarity AD) Core Study (301 試験 Core Study)、2023 年 9 月時点で試験進行中である 201 試験の非盲検継続投与期 (201 試験 OLE) 及び 301 試験の非盲検継続投与期 (301 試験 OLE) の中間解析によって有効性、安全性が検討された。

本剤は、米国では 2023 年 7 月に承認を取得した。

また、本邦においては上記の国際共同の臨床成績により評価され、2023 年 1 月に承認申請を行い、同月に優先審査品目に指定され、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」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

*: MCI: mild cognitive impairment (軽度認知障害)

2. 製品の治療学的特性

- (1) レカネマブは、アルツハイマー病の病理の一つであるアミロイドβ (Aβ) のうち、毒性が示唆されている Aβプロトフィブリルに結合し、脳内の Aβプロトフィブリル及びアミロイドβプラークを減少させると考えられ、その結果、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が期待される。(41 ~ 43 ページ)
- (2) レカネマブのマウスサロゲート抗体^{*1} mAb158 を変異型アミロイド前駆体タンパク質 (APP) 発現動物に投与したとき、脳内の Aβプロトフィブリル及びアミロイドβプラークを減少させた (マウス)。
※1: 試験動物種で薬効を示す相同な代替医薬品 (43 ページ)
- (3) アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症 856 例 (うち日本人 34 例) を対象とした国際共同第Ⅱ相プラセボ対照比較試験 BAN2401-G000-201 試験 Core Study (201 試験 Core Study)^{*2} において、主要評価項目である ADCOMS* の投与 12 ヶ月後のベースラインからの変化量について、レケンビ 10mg/kg 隔週投与群が ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較して少なくとも 25% 抑制する確率は 64% と算出され、成功基準として設定した 80% 以上は達成されなかった (主要解析、ペイズ流解析)。

※2: 一部、承認外 (用法及び用量) の成績を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

*: ADCOMS については P20 を参照

(20 ~ 21 ページ)

I. 概要に関する項目

- (4) アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症 1795 例（うち日本人 152 例）を対象とした国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 BAN2401-G000-301 試験 Core Study（301 試験 Core Study）において、主要評価項目（検証的解析結果）である CDR-SB**の投与 18 ヶ月後のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群 1.66、レケンビ群 1.21、その差は-0.45 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な悪化抑制が示され（27.1%抑制、 $p<0.0001$ 、MMRM^{※3}解析）、レケンビ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

**：CDR-SB については P23 を参照

※3：Mixed-effects Model for Repeated Measures（経時的反復測定データに対する混合効果モデル）

（28 ページ）

- (5) 重大な副作用として Infusion reaction、アミロイド関連画像異常（ARIA）〔ARIA-E として ARIA-浮腫/滲出液貯留、ARIA-H として ARIA-微小出血及びヘモジデリン沈着、脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血〕があらわれることがある。

主な副作用として、過敏症、頭痛（いずれも 1%以上）、皮疹、倦怠感、注射部位反応（いずれも 0.5～1%未満）が報告されている。

詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。（25、36、38、51～53 ページ）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：レケンビの治療を受ける患者さまならびに ご家族・介護者の皆様へ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン レカナマブ（遺伝子組換え）（販売名：レケンビ点滴静注 200mg、 レケンビ点滴静注 500mg） （医薬品審発 1219 発第 2 号：令和 5 年 12 月 19 日）厚生労働省 （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ 参照）
保険適用上の留意事項通知	有	レカナマブ（遺伝子組換え）製剤に係る最適使用推進ガイドライン の策定に伴う留意事項について（保医発 1219 第 4 号：令和 5 年 12 月 19 日） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2025 年 1 月）

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

施設の限定

以下の全てを満たすこと（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

- ・アミロイド PET、MRI 等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設
- ・アルツハイマー病の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師が在籍する医療施設
- ・本剤の適正使用に関する情報を理解している医療関係者が在籍している医療施設

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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、脳表へモジデリン沈着症、脳内出血） ・Infusion reaction	・該当なし	・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		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・薬剤提供を目的とした製造販売後臨床試験（BAN2401-G000-301）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査 ・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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レケンビ®点滴静注 200mg

レケンビ®点滴静注 500mg

(2) 洋名

LEQEMBI® for Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

一般名であるレカネマブ (Lecanemab) と、健やかさ・美しさ (健美) をイメージした「QEMBI」を組み合わせ、「LEQEMBI」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レカネマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Lecanemab (Genetical Recombination) (JAN)

lecanemab (INN)

(3) ステム (stem)

モノクローナル抗体: -mab

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DVVMTQSPLS	LPVTPGAPAS	ISCRSSQSIV	HSNGNTYLEW	YLQKPGQSPK
LLIYKVSNR	SGVPDRFSGS	SGTDFTLRI	SRVEAEDVGI	YYCFQGSHVP
PTFGPGTKLE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC			

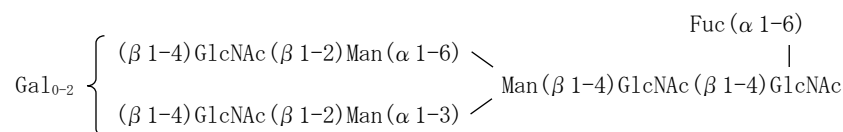
H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCSASGFTFS	SFGMHWRQA	PGKGLEWVAY
ISSGSSTIYY	GDTVKGRTI	SRDNAKNSLF	LQMSSLRAED	TAVYYCAREG
GYYYGRSYYT	MDYWGQTTV	TVSSASTKGP	SVFPLAPSSK	STSGGTAALG
CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSL	SVVTVPSSSL
GTQTYICNVN	HKPSNTKVDK	RVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE
EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP
REPQVYTLPP	SREEMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT
TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	NHYTQKSLSL
SPGK				

H鎖 N304：結合部位；H鎖 K454：部分的プロセシング

L鎖 C219-H鎖 C227、H鎖 C233-H鎖 C233、H鎖 C236-H鎖 C236；ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{6544}\text{H}_{10088}\text{N}_{1744}\text{O}_{2032}\text{S}_{46}$ （タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 $\text{C}_{2216}\text{H}_{3407}\text{N}_{587}\text{O}_{681}\text{S}_{17}$

L鎖 $\text{C}_{1056}\text{H}_{1641}\text{N}_{285}\text{O}_{335}\text{S}_6$

分子量：約 150,000

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：レカネマブは、遺伝子組換え抗ヒトアミロイドベータペプチドモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。レカネマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レカネマブは、454 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BAN2401

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 4.5～5.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	プラスチック製バッグ	24 ヶ月	規格内
中間的試験	プラスチック製バッグ	12 ヶ月	規格内
加速試験	プラスチック製バッグ	12 ヶ月	規格内
苛酷試験 (温度、湿度)	プラスチック製バッグ	6 ヶ月	純度試験において経時的な変化が見られ、 規格外となった。

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は用時、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	レケンビ点滴静注 200mg	レケンビ点滴静注 500mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1.4

pH：4.5～5.5

(5) その他

単回使用の無菌の製剤で、バイアル内は常圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		レケンビ点滴静注 200mg	レケンビ点滴静注 500mg
		1 バイアル中の分量	
		2mL	5mL
有効成分	レカネマブ（遺伝子組換え）	200mg	500mg
添加剤	L-ヒスチジン	0.36mg	0.90mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	9.98mg	24.95mg
	L-アルギニン塩酸塩	84.26mg	210.65mg
	ポリソルベート 80	1.00mg	2.50mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物。

6. 製剤の各種条件下における安定性⁷⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ガラスバイアル＋紙箱	30 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル＋紙箱	6 ヶ月	純度試験において変化が見られ、規格外となった。
苛酷試験 (温度、湿度)	40℃/75%RH	ガラスバイアル＋紙箱	6 ヶ月	純度試験及び生物活性において変化が見られ、規格外となった。
苛酷試験 (光)	25℃/60%RH 120 万 lx・h 以上 200W・h/cm ² 以上	ガラスバイアル	—	純度試験において変化が見られ、規格外となった。

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、含量、不溶性異物、不溶性微粒子、容器完全性、無菌

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法については「VIII. 11. 適用上の注意」参照。

医療機関で使用される濃度に生理食塩液で希釈した本品について、医療機関を想定した光条件（蛍光灯、約 1000lx、>400nm [蛍光波長]）及び温度（15～25℃）下で、24 時間の化学的及び物理的な安定性が示された。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈レケンビ点滴静注 200mg〉：2mL [1 バイアル]

〈レケンビ点滴静注 500mg〉：5mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

外箱：紙

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、疾患の進行を完全に停止、又は疾患を治癒させるものではない。
- 5.2 承認を受けた診断方法、例えばアミロイド PET、脳脊髄液（CSF）検査、又は同等の診断法によりアミロイドβ病理を示唆する所見が確認され、アルツハイマー病と診断された患者のみに本剤を使用すること。
- 5.3 無症候でアミロイドβ病理を示唆する所見のみが確認できた者、及び中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者に本剤を投与開始しないこと。
- 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国際共同第Ⅲ相試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、試験結果等を十分に理解した上で本剤投与の適否を判断すること。[17.1.2 参照]

（解説）

- 5.1 本剤の有効性に対する適切な認識を促すために設定した。
- 5.2 本剤が適正な患者に使用されるよう、適切な診断方法について記載した。
- 5.3 臨床試験において有効性及び安全性の情報が得られていないため、本剤の投与を避けるべき患者に関する情報を記載した。
- 5.4 本剤の投与の是非は臨床試験の対象患者及び成績も踏まえて適切に判断する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として10mg/kgを、2週間に1回、約1時間かけて点滴静注する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

軽度から中等度のAD-Dを対象とした単回及び反復静脈内投与試験[BAN2401-A001-101（101試験）]で得られた安全性及び薬物動態のデータ、及び非臨床薬物動態/薬力学モデリングの総合的レビューに基づき、早期AD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相プラセボ対照比較試験[BAN2401-G000-201試験Core Study（201試験Core Study）]では5つの用法用量（プラセボ又はレケンビ2.5、5、10mg/kg隔週、5、10mg/kg月1回）を設定し、10mg/kg隔週投与までの用法用量の安全性が確認され、その忍容性に問題はないと考えられた。有効性については、投与18ヵ月後、レケンビ10mg/kg月1回群及び10mg/kg隔週群ではいずれの臨床評価指標（CDR-SB、ADCOMS、ADAS-Cog14）の悪化も抑制傾向にあり、10mg/kg隔週群では最大の悪化抑制が示された。また、投与後18ヵ月後のアミロイドPET SUVRを指標とした脳内Aβ蓄積量も、10mg/kg隔週群で最大の悪化抑制が示され、レケンビの全ての群でプラセボと比較して有意に脳内Aβ蓄積量を減少させた（ $p < 0.0001$ 、MMRM）。以上を踏まえ、最も有効な用法及び用量としてレケンビ10mg/kg隔週投与が決定された。

早期AD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験[BAN2401-G000-301試験Core Study（301試験Core Study）]（プラセボ又はレケンビ10mg/kg隔週）で、投与18ヵ月後、レケンビ10mg/kg隔週のCDR-SB、ADAS-Cog14及びADCOMSを指標とした臨床症状の悪化抑制効果が認められた（ $p < 0.001$ 、MMRM）。また、レケンビ10mg/kg隔週の脳内Aβ蓄積量の減少効果が認められた（ $p < 0.00001$ 、MMRM）。さらに、301試験Core Studyにおいてレケンビ10mg/kg隔週が許容可能な安全性プロファイルを有することも確認された。

日本人における用法及び用量に関しては、101試験、及び早期ADの日本人を対象とした単回及び反復静脈内投与試験[BAN2401-J081-104試験（104試験）]のデータ比較より、10mg/kg単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ 並びに10mg/kg隔週投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{(0-\tau)}$ は日本人と非日本人で類似していた。また、母集団薬物動態（PPK）解析により、日本人集団と全体集団でレカネマブの薬物動態に違いはないと考えられた。有効性についても、日本人集団では全体集団と一貫した結果が得られ、安全性についても日本人においても許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。

以上から、本剤の用法及び用量を「通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として10mg/kgを、2週間に1回、約1時間かけて点滴静注する。」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与により、アミロイド関連画像異常（ARIA）として、ARIA-浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）、ARIA-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症・脳出血（ARIA-H）があらわれることがある。[1.2、2.2、2.3、8.1、11.1.2 参照]

- (1) MRI 画像上軽度かつ無症候性の ARIA-E、ARIA-H が認められた場合は、慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討すること。投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。
- (2) MRI 画像上中等度及び重度の ARIA-E が認められた場合は、画像所見の消失まで投与を一時中断すること。MRI 画像上 1cm を超える脳出血並びに中等度及び重度の ARIA-H が認められた場合は、画像所見の安定化まで投与を一時中断すること。いずれの場合も注意深く経過観察し、投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。
- (3) 症候性 ARIA が認められた場合は、これらの症状が消失するとともに、ARIA-E では画像所見の消失まで、ARIA-H では画像所見の安定化まで投与を一時中断すること。注意深く経過観察し、投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

【参考】

〈ARIA の重症度分類：MRI 画像による分類〉

ARIA-E

重症度	MRI 所見
軽度	脳溝、皮質、又は皮質下白質の 1 ヶ所に限局した、5cm 未満の Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) 高信号
中等度	最大径が 5～10cm の FLAIR 高信号が 1 ヶ所にみられる、又は 10cm 未満の高信号が複数部位にみられる。
重度	10cm を超える FLAIR 高信号で、脳回腫脹及び脳溝消失を伴う。1 ヶ所又は複数ヶ所に独立した病変を認める。

ARIA-H

重症度	MRI 所見	
	脳微小出血	脳表ヘモジデリン沈着症
軽度	新規が 1～4 個	1 ヶ所
中等度	新規が 5～9 個	2 ヶ所
重度	新規が 10 個以上	3 ヶ所以上

〈ARIA の重症度分類：臨床症状による分類〉

症状の有無	重症度	臨床症状の程度
無症候性	—	ARIA に伴う臨床症状なし
症候性	軽度	不快感はあるが、通常の日常活動に支障がない程度
	中等度	不快感のため通常の日常活動に支障をきたす程度
	重度	就労不能若しくは通常の日常活動が不可能な状態

〈ARIA 発現時の対応〉

ARIA-E

画像上の重症度	臨床症状の有無	
	無症候性	症候性
軽度	投与継続可能 ^{注1)}	症状及び画像所見消失まで投与中断 ^{注2)}
中等度	画像所見消失まで投与中断 ^{注2)}	
重度		

注 1) 慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。

注 2) 注意深く経過観察し、本剤の投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

V. 治療に関する項目

ARIA-H		
画像上の重症度	臨床症状の有無	
	無症候性	症候性
軽度	投与継続可能 ^{注1)}	症状消失及び画像所見安定化まで中断 ^{注2)}
中等度	画像所見安定化まで中断 ^{注2)}	
重度・1cmを超える脳出血	画像所見安定化まで中断 ^{注3)}	症状消失及び画像所見安定化まで中断 ^{注3)}

注1) 慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。

注2) 注意深く経過観察し、本剤の投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

注3) 注意深く経過観察し、投与の中止を含め治療内容を検討すること。本剤を投与再開する場合には、慎重な臨床判断の上で行うこと。

〈ARIA 発現後の MRI モニタリング〉

ARIA-E		
画像上の重症度	MRI モニタリング	
軽度	無症候性で投与を継続する場合、ARIA 重症化の有無を確認するため、発現から約 1～2 カ月後に MRI 検査の実施を考慮する。 無症候性で投与を中断する場合、又は症候性の場合は、中等度、重度の MRI モニタリングに準ずる。	
中等度	発現から約 2～4 カ月後に MRI 検査を実施する。画像上 ARIA-E の消失が確認されない場合は、追加の MRI 検査を実施する。	
重度		

ARIA-H		
画像上の重症度	MRI モニタリング	
軽度	症候性の場合、発現から約 2～4 カ月後に MRI 検査を実施する。画像上 ARIA-H の安定化が確認されない場合は、追加の MRI 検査を実施する。	
中等度	発現から約 2～4 カ月後に MRI 検査を実施する。画像上 ARIA-H の安定化が確認されない場合は、追加の MRI 検査を実施する。	
重度・1cmを超える脳出血		

7.2 本剤投与中は 6 カ月毎を目安に認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による臨床症状の評価を行い、臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合は本剤の投与を中止すること。なお、本剤投与中に認知症の重症度が中等度以降に進行した患者に投与を継続したときの有効性は確立していない。

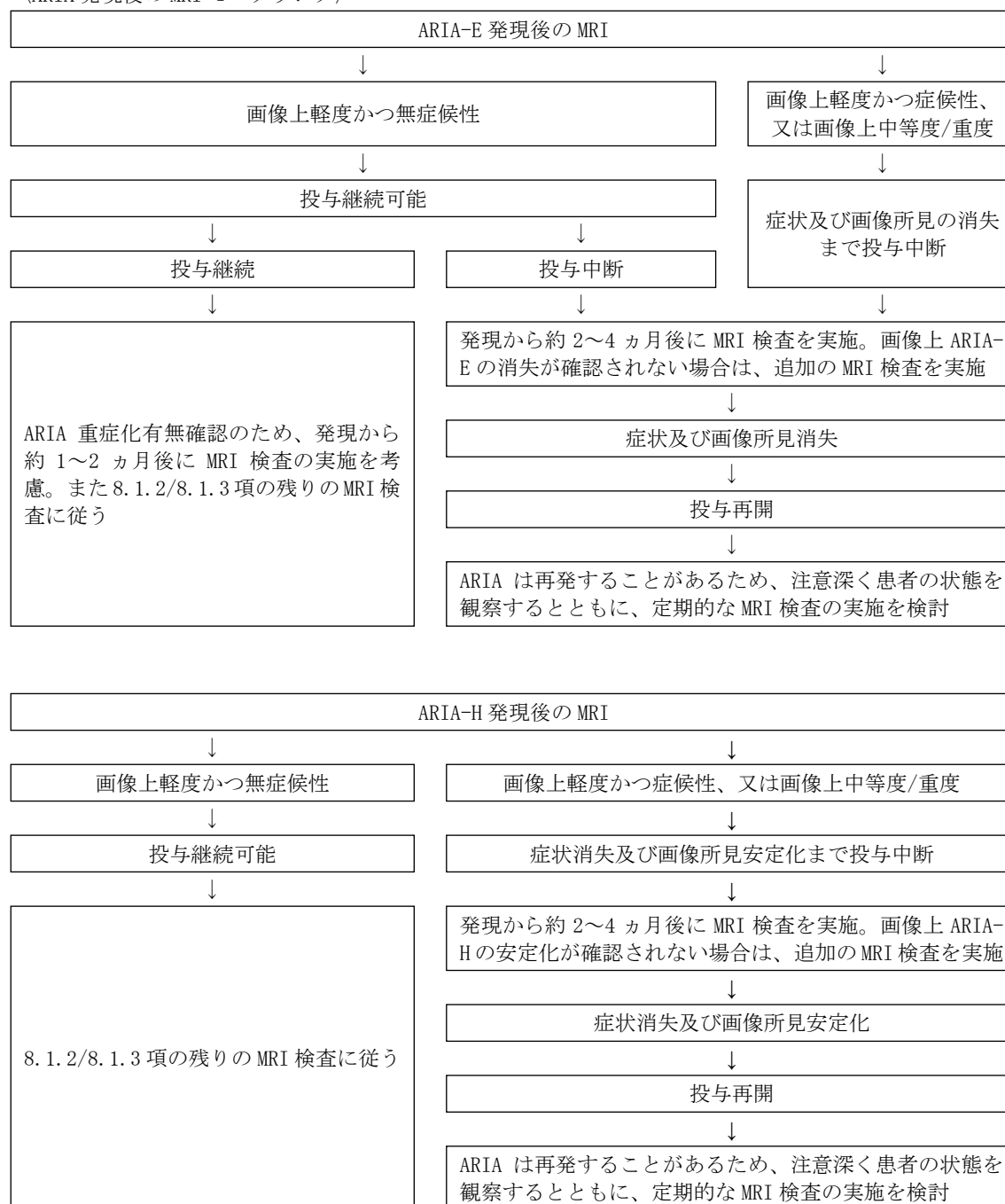
(解説)

- 7.1 本剤の投与時に発現し得る特徴的な有害事象である ARIA を適切に管理し、患者の安全性を確保する観点から設定した。なお、【参考】の〈ARIA 発現時の対応〉及び〈ARIA 発現後の MRI モニタリング〉は、301 試験 Core での ARIA マネジメント規定及び試験結果を踏まえて設定した。
- 7.2 適正使用促進の観点から、本剤が漫然と投与されることを防止するべく、本剤の投与中は定期的に継続可否を検討するよう注意喚起することが必要と考えた。
- したがって、本剤投与に際しては、医師が患者や介護者等への問診及び認知機能検査により臨床評価を定期的に行い、患者の臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が認められない又は期待できないと考えられる場合に、本剤の投与中止を考慮するよう注意喚起することが妥当と考え設定した。

V. 治療に関する項目

【参考情報：「7. 用法及び用量に関連する注意」の補足情報】

〈ARIA 発現後の MRI モニタリング〉



V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認時評価資料として提出した臨床試験一覧^{8-10, 16, 17, 27, 29)}

試験名	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	例数	対象	投与期間
国内第Ⅰ相 104 試験	安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増反復投与	レケンビ (2.5、5 及び 10mg/kg) 又はプラセボを点滴静脈内投与 (初回投与後に 6 週間休薬し、その後隔週ごとに計 5 回投与)	26 例	早期 AD	14 週間
国際共同第Ⅱ相 201 試験 Core Study	有効性 安全性 薬力学	国際共同、多施設、バイズ流反応適応的無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定	<隔週投与> レケンビ (2.5、5 又は 10mg/kg) 又はプラセボを隔週ごとに点滴静脈内投与 <月 1 回投与> レケンビ (5 又は 10mg/kg) を月 1 回点滴静脈内投与 (レケンビとプラセボをそれぞれ交互に隔週ごとに投与)	856 例 (うち日本人 34 例)	早期 AD	18 ヶ月間
国際共同第Ⅱ相 201 試験 非盲検継続投与期 (試験継続中)	安全性 有効性 薬力学	201 試験の継続投与期、非盲検	レケンビ 10mg/kg を隔週ごとに点滴静脈内投与	180 例 (うち日本人 21 例)	早期 AD	最大 60 ヶ月間
国際共同第Ⅲ相 301 試験 Core Study	有効性 薬力学 安全性 薬物動態	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	レケンビ 10mg/kg 又はプラセボを隔週ごとに点滴静脈内投与	1795 例 ^a (うち日本人 152 例)	早期 AD	18 ヶ月間
国際共同第Ⅲ相 301 試験 非盲検継続投与期 (試験継続中)	安全性 有効性 薬力学	301 試験の継続投与期、非盲検	レケンビ 10mg/kg を隔週ごとに点滴静脈内投与	964 例 ^b	早期 AD	最大 48 ヶ月間

a : 中国の投与例数は除く

b : 2022 年 4 月 15 日のデータカットオフ時点での非盲検継続投与期 (OLE 期) の投与例数

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人の早期 AD 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (104 試験)⁸⁾

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国際共同第Ⅱ相プラセボ対照比較試験

BAN2401-G000-201 試験 Core Study (201 試験 Core Study)

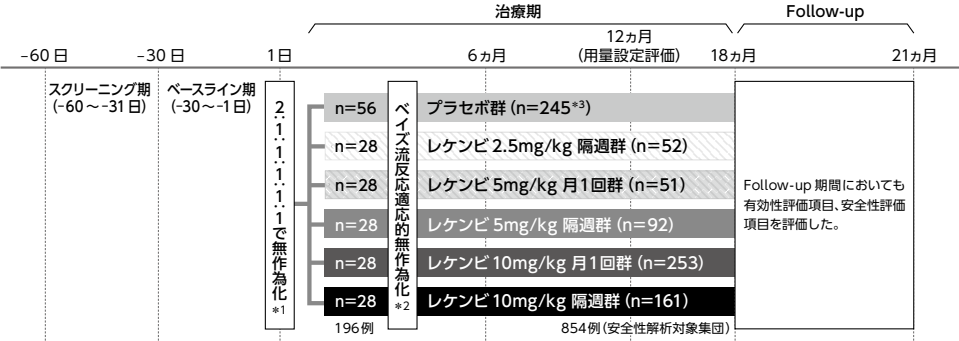
(国際共同試験、用量設定試験、海外データを含む)^{9, 10)}

目的：早期アルツハイマー病（早期 AD）患者^{※1}を対象として、Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) を指標にレケンビの治療効果が最大となる用量を確認し、その有効性をプラセボと比較して評価する。また、早期 AD 患者を対象に、レケンビ（3 用量、2 用法）の安全性及び忍容性を評価する。

※1：アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）の可能性が中等度である患者又は軽度アルツハイマー型認知症患者

試験デザイン	国際共同、多施設、バイズ流反応適応的無作為化 ^{※2} 、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定 ※2：中間解析ごとに集積された各群のデータから逐次的に推定される治療反応率に応じて、以降の割付比を調整する方法
対象	早期 AD 患者 ^{※1} 856 例（日本人患者 34 例）
主な選択基準	・ MCI due to AD の可能性が中等度 ・ NIA-AA^{※3} による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし、その可能性が中等度に区分される。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5 かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ・ 主観的記憶障害が潜行性に発症し、スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する。 ・ 軽度アルツハイマー型認知症 ・ NIA-AA によるアルツハイマー型認知症（臨床的確定）の中核となる臨床基準を満たす。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5～1.0、かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の MMSE が 22 以上 30 以下^{※4} ・ 性別は不問 ・ 年齢 50～90 歳 ・ アミロイド PET 又は CSF 検査でアミロイドβ病理を示唆する所見が認められる。 ・ 治療の有無は問わない。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）又はメマンチン（日本では不可）、あるいはその両方を使用している患者は、その用量がベースライン時の 12 週間以上前から一定である。 ※3：National Institute on Aging-Alzheimer's Association：米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会 ※4：英国、スペイン、ドイツ、スウェーデン、フランス、オランダでは 22 以上 28 以下
主な除外基準	・ 原疾患の AD 以外の要因が認知機能障害に影響を及ぼし得る状態にある。 ・ 試験実施に支障をきたすおそれがある精神疾患又は精神症状（例：幻覚、大うつ病又は妄想）を有する。 ・ スクリーニング期の Geriatric Depression Scale (GDS) スコアが 8 以上。 ・ スクリーニング期の脳 MRI 検査において AD 以外の認知症を示唆する臨床的に意義のある病巣が認められる。 ・ スクリーニング期の脳 MRI 検査において、以下に示すその他の臨床的意義のある所見が認められる： - 脳微小出血（最大径 10mm 以下）5 ヶ所以上、最大径 10mm 超の脳出血 1 ヶ所、脳表ヘモジデリン沈着症、血管原性脳浮腫、脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形、感染病巣、多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1cm 未満であれば除外する必要はないこととした）。

V. 治療に関する項目

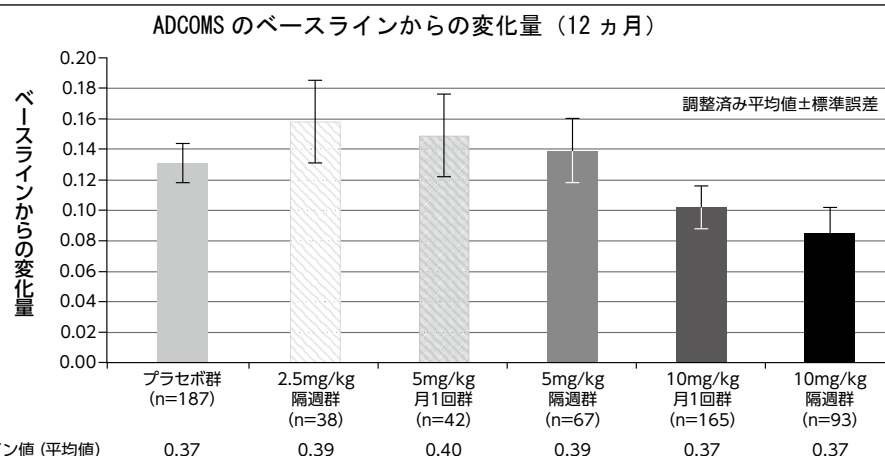
試験方法	スクリーニング期に選定された 856 例が無作為化対象となり、最初の 196 例をプラセボ群、レケンビ 2.5mg/kg 隔週投与群（以下、隔週投与群は隔週群と略記）、5mg/kg 月 1 回投与群（以下、月 1 回投与群は月 1 回群と略記）、5mg/kg 隔週群、10mg/kg 月 1 回群、10mg/kg 隔週群に 2:1:1:1:1:1 の割付比で無作為化した。 以降、ベイズ流反応適応的無作為化デザインに基づき^{※5}、プラセボ群 245 例、レケンビ 2.5mg/kg 隔週群 52 例、レケンビ 5mg/kg 月 1 回群 51 例、レケンビ 5mg/kg 隔週群 92 例、レケンビ 10mg/kg 月 1 回群 253 例、レケンビ 10mg/kg 隔週群 161 例に 18 ヶ月間投与した。 ※5: 196 例以降、800 例集積するまでは 50 例追加集積するごとに ADCOMS のデータを対象とした中間解析（無益性及び早期有効中止の判定を含む）が実施され、800 例を超えた時点で、3 ヶ月ごとに同様の中間解析が 3 回実施された。それぞれの中間解析結果に基づき各群の割付確率が随時更新された（各群の割付確率は分散成分による重み付けを行い更新され、プラセボ群の割付確率は ED₉₀ である可能性が最も高いレケンビの用量群への割付確率と対応させることとされた）。 プラセボ群、レケンビ 2.5mg/kg 隔週群、レケンビ 5mg/kg 隔週群、レケンビ 10mg/kg 隔週群： プラセボあるいはレケンビ 2.5mg/kg、5mg/kg 又は 10mg/kg を、それぞれ隔週ごとに 60 分間かけて点滴静注した。 レケンビ 5mg/kg 月 1 回群、レケンビ 10mg/kg 月 1 回群： レケンビ 5mg/kg 又は 10mg/kg を、プラセボと交互に隔週ごとに 60 分間かけて点滴静注した。  ※1: 疾患ステージ (MCI due to AD/軽度AD-D)、ApoE ε4保因状況 (キャリア/ノンキャリア)、AD症状改善薬 (AChEI 又は/及びメマンチンの併用有無) を層別因子とした無作為化が実施された。 ※2: 196例の無作為化以降、ベイズ流反応適応的無作為化デザインに基づき、事前に規定された例数の被験者がそれぞれ登録された時点で中間解析を行い、各群への割付確率を更新した。 ※3: プラセボ群に割付けられた247例中245例に投与された。
評価項目	有効性 ＜主要評価項目＞ 投与 12 ヶ月後における ADCOMS のベースラインからの変化量 ＜重要な副次評価項目＞ 投与 18 ヶ月後における以下の項目のベースラインからの変化量 ・アミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積量 ・臨床評価指標 (ADCOMS、CDR-SB、ADAS-Cog14) ・脳脊髄液 (CSF) 中バイオマーカー (Aβ₄₂、t-tau、p-tau181^{※6} など) ・vMRI で評価した海馬の総体積 ＜その他の副次評価項目＞ 投与 12 ヶ月後にアミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積量、投与 12 ヶ月後における臨床評価指標 (CDR-SB、ADAS-Cog14) など ＜探索的副次評価項目＞ 上記の副次評価項目に設定した以外の評価時点 (3、6、9、15 ヶ月) における ADCOMS、CDR-SB 及び ADAS-Cog14、並びに MMSE 及び FAQ^{※7} 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、脳 MRI ※6: human tau protein phosphorylated at threonine in position 181 (リン酸化タウ 181) ※7: Functional Assessment Questionnaire

V. 治療に関する項目

解析計画	有効性評価項目は FAS (full analysis set) を対象に解析した。主解析では、主要評価項目の投与 12 ヶ月後における ADCOMS のベースラインからの変化量について、事前に規定した打ち切り手順 (AD 症状改善薬の新規投与開始/用量調整後時点を含む) を用いて用量反応に関するベイズ流解析^{※2}を実施し、ED₉₀^{※8}の実薬用法用量群を特定した。 成功基準はレケンビの ED₉₀ の用量群で臨床的に意味のある差 (CSD^{※9}: ADCOMS の悪化をプラセボと比較して少なくとも 25%抑制) が認められる確率が 80%以上と定義した。頻度論の解析は、ベースライン値を共変量として、投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、及び AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI^{※10} 及び/又はメマンチン])、地域、並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果に含めて MMRM^{※11} で実施した。 副次評価項目の PET SUVR (Standard Uptake Value ratio)、ADCOMS、ADAS-Cog14、CDR-SB、vMRI 海馬総体積及び CSF 中パイオマーカーの投与 18 ヶ月後におけるベースラインからの変化量は、頻度論の統計手法を用いて解析した。投与 12 ヶ月後時点の結果にかかわらず、試験は盲検性を維持して投与 18 ヶ月後まで継続することを事前に規定した。頻度論の解析は、主要評価項目と同様の統計手法を用いて実施した。 なお、頻度論の解析 (MMRM 解析) による p 値については名目上の p 値であり、本文中には記載はしなかった。 ※ 8: 治療効果が最大となる用量での治療効果の 90%以上となる用法用量 ※ 9: Clinically Significant Difference ※10: Acetylcholinesterase inhibitor (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬) ※11: 変量効果と固定効果を含む線形混合効果モデルに基づき不完全な経時測定データを解析するために利用される統計モデルであり、観測データや対象者のベースライン情報等から欠測データを予測することで調整済み平均値を算出する。
結果	有効性 ADCOMS のベースラインからの変化量 (12 ヶ月) [主要評価項目] 主要評価項目である投与 12 ヶ月後における ADCOMS のベースラインからの変化量は、レケンビ 10mg/kg 隔週群が ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較して少なくとも 25%抑制する確率は 64%と算出され、成功基準として設定した 80%以上は達成されなかった (主要解析、ベイズ流解析)。 なお、投与 12 ヶ月後において ADCOMS の悪化をプラセボ群と比較して抑制する (25%未満の抑制も含む) 確率はレケンビ 10mg/kg 隔週群で 97.6%であった。 10mg/kg 隔週群がレケンビの ED₉₀ を満たす群として特定された^{※1}。 主要評価項目について MMRM での頻度論の解析も実施した (副次解析)。多重性の調整は行わなかった。 レケンビ 10mg/kg 隔週群における変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差は-0.046 であり、プラセボ群と比較して 35%の悪化抑制^{※2}が示された。 ※1: 201 試験 Core Study の主要目的は、投与後 12 ヶ月における ADCOMS を指標として最も有効な用法及び用量を決定することであり、ADCOMS のベースラインからの変化量についての各投与群の結果等を踏まえ、レケンビ 10mg/kg 隔週投与が最も有効な用法及び用量であると同定された。 ※2: (ADCOMS 変化量の群間差/プラセボ群の ADCOMS 変化量) ×100 ■ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score)^{11, 12)} ADCOMS は、CDR の全項目 (記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会活動、家庭生活及び趣味・関心、介護状況)、ADAS-Cog14 の 4 項目 (遅延再生、見当識、単語再認、自発話における喚語困難) 及び MMSE^{※1} の 2 項目 (時間の見当識、構成) からなる合計 12 項目の評価スコアであり、MCI^{※2} 集団における臨床症状の進行及び治療効果を鋭敏に捉え得るコンボジットスコアである。 ※1: MMSE (Mini-Mental State Examination): 11 の質問 (時間の見当識、場所の見当識、記憶、注意と計算、想起、呼称、復唱、三段階命令、読解、書字、構成) から構成されており、見当識、記憶力、注意力と計算力、言語的能力、視空間認知能力について評価する方法。指示された課題を遂行したり、質問に答えたりする反応から採点し、0~30 点で得点合計スコアを算出する。スコアが低いほど認知障害の程度が大きいことを示す。 ※2: MCI (mild cognitive impairment): 軽度認知障害

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

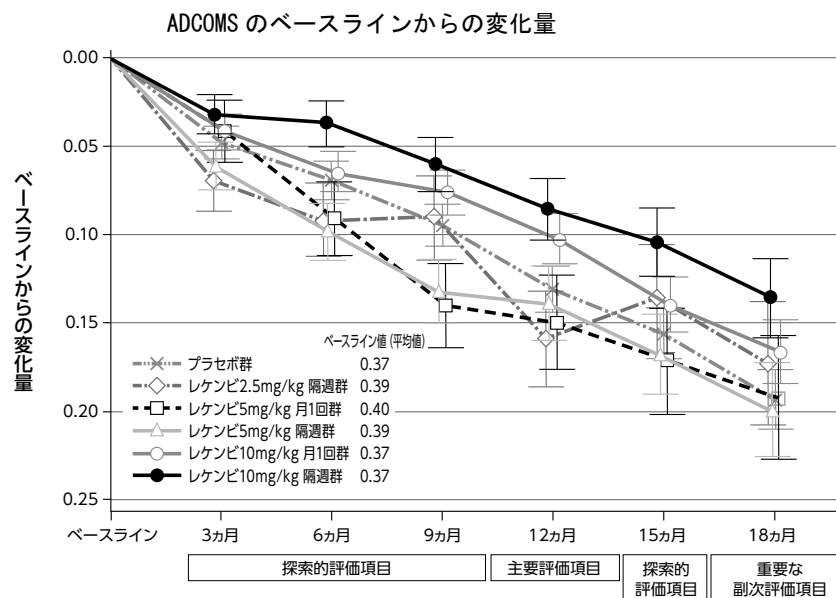


	プラセボ群 (n=238)	レケンビ投与群				
		2.5mg/kg 隔週群 (n=52)	5mg/kg 月1回群 (n=48)	5mg/kg 隔週群 (n=89)	10mg/kg 月1回群 (n=246)	10mg/kg 隔週群 (n=152)
n	187	38	42	67	165	93
調整済み平均値	0.131	0.158	0.149	0.139	0.102	0.085
標準誤差	0.013	0.027	0.027	0.021	0.014	0.017
プラセボ群との差	-	0.028	0.019	0.008	-0.029	-0.046

ADCOMS のベースラインからの変化量 (各評価時点)

[18 ヶ月：重要な副次評価項目、12 ヶ月：主要評価項目、他の評価時点：探索的評価項目]
重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADCOMS のベースラインからの変化量について、レケンビ 10mg/kg 隔週群における変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差は -0.06 であり、悪化抑制率※は 29.7%であった。

※：(ADCOMS 変化量の群間差/プラセボ群の ADCOMS 変化量) × 100



n	期間					
	ベースライン	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
プラセボ群	238	226	216	201	187	172
レケンビ 2.5mg/kg 隔週群	52	50	43	39	38	34
レケンビ 5mg/kg 月1回群	48	47	45	43	42	38
レケンビ 5mg/kg 隔週群	89	86	78	74	67	61
レケンビ 10mg/kg 月1回群	246	235	208	177	165	152
レケンビ 10mg/kg 隔週群	152	143	130	105	93	89

調整済み平均値 ± 標準誤差

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量 (各評価時点)

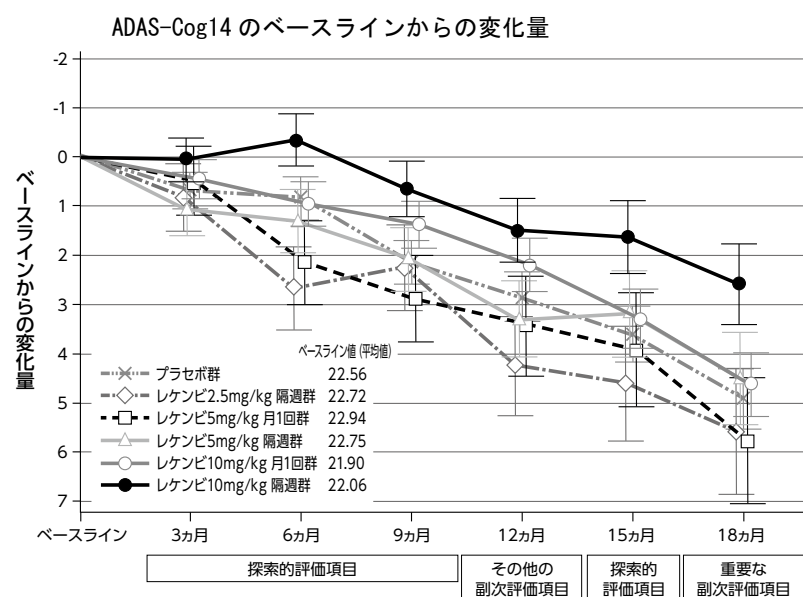
[18 ヶ月：重要な副次評価項目、12 ヶ月：その他の副次評価項目、他の評価時点：探索的評価項目]

重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量について、レケンビ 10mg/kg 隔週群における変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差は -2.31 であり、悪化抑制率※は 47.2%であった。

※：(ADAS-Cog14 変化量の群間差/プラセボ群の ADAS-Cog14 変化量) × 100

■ ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks) ^{11,13)}

ADAS-Cog14 は、アルツハイマー病の臨床試験で最も広く使用されている認知機能尺度であり、単語再生、手指及び物品呼称、口頭命令に従う、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力、口頭言語能力、自発話における喚語困難、言語の聴覚的理解、数字消去、遅延再生、迷路の 14 項目からなる。レケンビの臨床試験で使用した改訂版では 0~90 点のスコアをつけ、0 点は障害がなく、90 点は最も重度の障害があることを示す。



調整済み平均値 ± 標準誤差

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

CDR-SB のベースラインからの変化量（各評価時点）

[18 ヶ月：重要な副次評価項目、12 ヶ月：その他の副次評価項目、他の評価時点：探索的評価項目]

重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量について、レケンビ 10mg/kg 隔週群における変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差は -0.40 であり、レケンビ 10mg/kg 隔週群の悪化抑制率※は 26.5%であった。

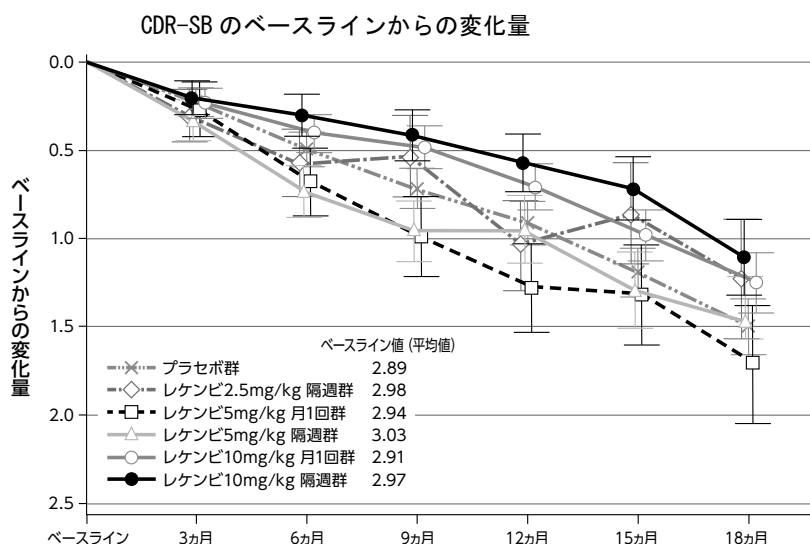
※：(CDR-SB 変化量の群間差/プラセボ群の CDR-SB 変化量)×100

■ CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) ^{11,14)}

CDR は、6 項目（記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会活動、家庭生活及び趣味・関心、介護状況）の各機能について、それぞれの障害の程度を 5 段階で示す臨床評価指標である。これらの 6 項目の各機能について得られた評点を統合して、1 つの包括的評点である CDR スコア（0～3 点）が得られる^{※3}。各項目の box スコアの合計は、もう一つの指標（CDR-SB）となる。各項目の box スコアは最高 3 点であるため、6 項目のスコアの合計は 0～18 点となり、スコアが高いほど機能障害が高度であることを示す。

※3：6 項目について、CDR 0～3 まで評価する。CDR 0 の項目から順位付けし、3 もしくは 4 番目のうち、記憶の重症度に近い方を重症度判定に用いる。なお、以下に注意されたい。

- ・記憶=CDR 0 で、3 もしくは 4 番目の CDR が 0.5 以上の場合、CDR=0.5 とする
- ・記憶=CDR 0.5 で、3 もしくは 4 番目の CDR が 1 以上の場合、CDR=1 とする
- ・記憶>CDR 0 で、3 もしくは 4 番目の CDR が 0 となった場合は、CDR=0.5 とする



	期間					
	探索的評価項目		その他の副次評価項目		探索的評価項目	重要な副次評価項目
n	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月
プラセボ群	238	230	220	205	188	161
レケンビ2.5mg/kg 隔週群	52	52	45	42	38	34
レケンビ5mg/kg 月1回群	48	47	45	43	42	36
レケンビ5mg/kg 隔週群	89	87	81	75	70	67
レケンビ10mg/kg 月1回群	246	237	211	179	166	149
レケンビ10mg/kg 隔週群	152	147	133	106	94	84

調整済み平均値±標準誤差

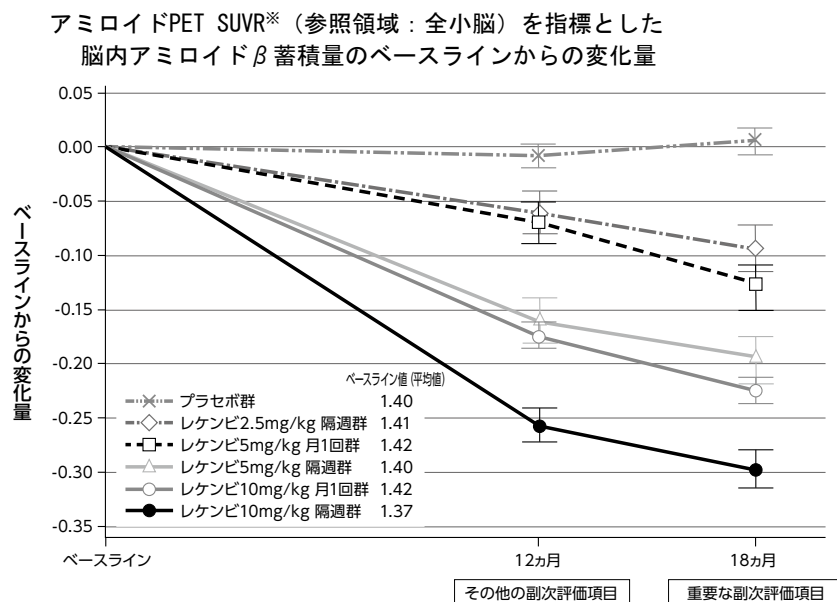
V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

アミロイド PET で評価した脳アミロイド蓄積量（各評価時点）

[18 ヶ月：重要な副次評価項目、12 ヶ月：その他の副次評価項目]

重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後においてアミロイド PET にて算出した全小脳を参照領域とした SUVR について、レケンビ 10mg/kg 隔週群におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差は-0.31 であった。



	n	期間	
プラセボ群	98	96	88
レケンビ2.5mg/kg 隔週群	28	27	23
レケンビ5mg/kg 月1回群	27	27	23
レケンビ5mg/kg 隔週群	27	25	24
レケンビ10mg/kg 月1回群	88	88	82
レケンビ10mg/kg 隔週群	44	43	37

調整済み平均値±標準誤差

※：PET トレーサーの集積度が低くかつ変化の少ない脳の領域（参照領域）を基準として脳の各部位（関心領域）における集積度の強さの比により SUVR 測定値を求め、健康成人での蓄積レベルを 0、典型的なアルツハイマー病での蓄積レベルを 100 としてスケール化したセンチロイド法を用いて測定値を標準化することで SUVR を算出し、アミロイド集積度を定量的に比較評価する¹⁵⁾。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	安全性 有害事象発現率は、プラセボ群87.3% (214/245例)、レケンビ2.5mg/kg隔週群88.5% (46/52例)、レケンビ5mg/kg月1回群92.2% (47/51例)、レケンビ5mg/kg隔週群87.0% (80/92例)、レケンビ10mg/kg月1回群93.7% (237/253例)、レケンビ10mg/kg隔週群85.7% (138/161例)であった。 ・主な有害事象は、プラセボ群では上気道感染16.3% (40例)、尿路感染及び転倒が各13.1% (32例)、レケンビ2.5mg/kg隔週群では頭痛15.4% (8例)、上気道感染13.5% (7例)、尿路感染9.6% (5例)、レケンビ5mg/kg月1回群では上気道感染、上咽頭炎、下痢及び脳微小出血が各13.7% (7例)、レケンビ5mg/kg隔週群では頭痛及び尿路感染が各18.5% (17例)、転倒14.1% (13例)、レケンビ10mg/kg月1回群では注入に伴う反応23.3% (59例)、頭痛16.2% (41例)、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留9.9% (25例)、レケンビ10mg/kg隔週群では注入に伴う反応19.9% (32例)、頭痛13.7% (22例)、上気道感染及び尿路感染が各10.6% (17例)であった。 ・重篤な有害事象は、プラセボ群17.1% (42例)、レケンビ2.5mg/kg隔週群15.4% (8例)、レケンビ5mg/kg月1回群7.8% (4例)、レケンビ5mg/kg隔週群17.4% (16例)、レケンビ10mg/kg月1回群11.5% (29例)、レケンビ10mg/kg隔週群13.0% (21例)であった。主な重篤な有害事象は、プラセボ群では転倒4例、変形性関節症及び失神が各3例、レケンビ5mg/kg月1回群では一過性脳虚血発作2例、レケンビ10mg/kg月1回群では非心臓性胸痛2例、レケンビ10mg/kg隔週群ではアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留3例、関節痛及び脳微小出血が各2例であった。 ・死亡に至った有害事象は、プラセボ群では急性呼吸不全及び肉腫が各1例、レケンビ2.5mg/kg隔週群では脳新生物及び心停止が各1例、レケンビ5mg/kg隔週群では菌血症・肝不全・急性腎障害・凝血異常・白血球減少症及び代謝性脳症を含む多臓器機能不全症候群各1例、レケンビ10mg/kg月1回群では脊髄損傷1例であった。 ・投与中止に至った有害事象は、プラセボ群5.7% (14例)、レケンビ2.5mg/kg隔週群13.5% (7例)、レケンビ5mg/kg月1回群7.8% (4例)、レケンビ5mg/kg隔週群10.9% (10例)、レケンビ10mg/kg月1回群18.6% (47例)、レケンビ10mg/kg隔週群14.9% (24例)であった。主な投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では注入に伴う反応2例、レケンビ5mg/kg月1回群では脳微小出血2例、レケンビ5mg/kg隔週群ではアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留及び脳表へモジデリン沈着症が各3例、レケンビ10mg/kg月1回群ではアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留25例、脳微小出血8例、注入に伴う反応及び脳表へモジデリン沈着症が各5例、心房細動及び錯乱状態が各2例、レケンビ10mg/kg隔週群ではアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留16例、注入に伴う反応4例、心房細動及び脳微小出血が各2例であった。
---------------------	---

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験

BAN2401-G000-301 試験 Core Study (301 試験 Core Study)

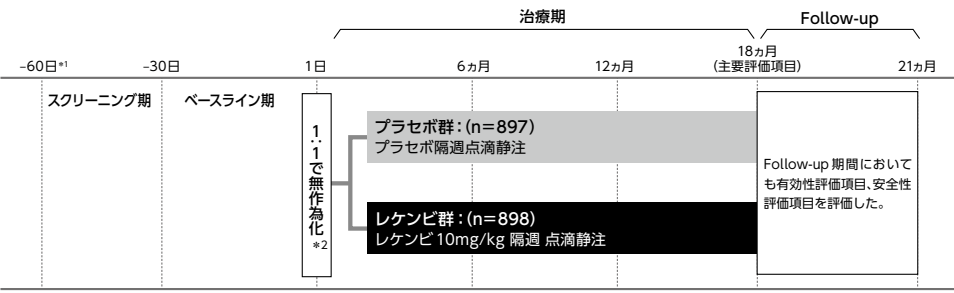
(国際共同試験、海外データを含む)^{16, 17)}

目的：早期アルツハイマー病（早期 AD）患者^{※1}を対象に、Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) を指標として、レケンビ 10mg/kg 隔週投与のプラセボに対する優越性を検証し、その有効性を評価するとともに、安全性を評価した。

※1：アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）の可能性が中等度である患者又は軽度アルツハイマー型認知症患者

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
対象	早期 AD 患者 ^{※1} 1795 例（日本人患者 152 例）
主な選択基準	・ MCI due to AD の可能性が中等度 ・ NIA-AA^{※2}による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし、その可能性が中等度に区分される。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5 かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ・ 主観的記憶障害が潜行性に発症し、スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する。ただし、情報提供者によってその症状が確認される必要がある。 ・ 軽度アルツハイマー型認知症 ・ NIA-AA によるアルツハイマー型認知症（臨床的確定）の中核となる臨床基準を満たす。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5～1.0、かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ・ Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II の点数が年齢調整済み平均値を少なくとも 1 標準偏差下回り（50～64 歳：15 以下、65～69 歳：12 以下、70～74 歳：11 以下、75～79 歳：9 以下、80～90 歳：7 以下）、エピソード記憶障害が客観的に示される ・ スクリーニング期及びベースライン期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下 ・ 性別は不問 ・ 年齢 50～90 歳 ・ アミロイド PET 又は CSF 検査でアミロイド β 病理を示唆する所見が認められる ※2：National Institute on Aging-Alzheimer's Association：米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会
主な除外基準	・ 原疾患の AD 以外の要因が認知機能障害に影響を及ぼし得る状態にある。 ・ 治験実施に支障をきたすおそれがある精神疾患又は精神症状（例：幻覚、大うつ病又は妄想）を有する。 ・ スクリーニング期の Geriatric Depression Scale (GDS) スコアが 8 以上。 ・ スクリーニング期の脳 MRI 検査において AD 以外の認知症を示唆する臨床的意味のある病巣が認められる。 ・ スクリーニング期の脳 MRI 検査において、以下に示すその他の臨床的に意義のある所見が認められる： - 脳微小出血（最大径 10mm 以下）5 ヶ所以上、最大径 10mm 超の脳出血 1 ヶ所、脳表へモジデリン沈着症、血管原性脳浮腫、脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形、感染病巣、多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1cm 未満であれば除外する必要はないこととした）。 ・ レカネマブの投与歴を有する。

V. 治療に関する項目

試験方法	スクリーニング期に選定された 1795 例を無作為化し（プラセボ群 897 例、レケンビ群 898 例）、隔週にて 18 ヶ月間投与した。 プラセボ（プラセボ群）又はレケンビ 10mg/kg（レケンビ群）を、それぞれ隔週ごとに 60 分間かけて点滴静注した。  ※1：事前承認があった場合、-90日まで許容された。 ※2：疾患ステージ (MCI due to AD/軽度AD-D)、AD症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4の保因状況 (キャリア/ノンキャリア)、地域を層別因子とした無作為化が実施された。
評価項目	有効性^{※3} ＜主要評価項目（検証的解析結果）＞ 投与 18 ヶ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量 ＜重要な副次評価項目＞ 投与 18 ヶ月後における ADCS MCI-ADL、ADCOMS、ADAS-Cog14、アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内アミロイドβ蓄積量のベースラインからの変化量 ＜探索的評価項目＞ 治療期の 18 ヶ月間における CDR スコアの悪化までの期間、投与 18 ヶ月後における QOL-AD 及び ZBI のベースラインからの変化量 など ＜バイオマーカー評価項目＞ 投与後 3、6、12 ヶ月におけるアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ蓄積量のベースラインからの変化量、投与 12 ヶ月後及び 18 ヶ月後における脳脊髄液（CSF）中の AD 関連バイオマーカー（Aβ₄₂、Aβ₄₀、ニューログラニン、NfL^{※4}、t-tau、p-tau181^{※5}）など 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、脳 MRI、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS^{※6}） ※3：各有効性の評価項目に関しては、CDR-SB（3、6、9、12、15、18 ヶ月時点）、ADCS MCI-ADL（6、12、18 ヶ月時点）、ADCOMS（3、6、9、12、15、18 ヶ月時点）、MMSE（3、6、9、12、15、18 ヶ月時点）、ADAS-Cog14（3、6、9、12、15、18 ヶ月時点）、アミロイド PET センチロイドスケール（3、6、12、18 ヶ月時点）、CSF 中 Aβ₄₂（12、18 ヶ月時点）、QOL-AD（6、12、18 ヶ月時点）、ZBI（6、12、18 ヶ月時点）を評価することとした。 ※4：neurofilament light chain（ニューロフィラメント軽鎖） ※5：human tau protein phosphorylated at threonine in position 181（リン酸化タウ 181） ※6：Columbia-Suicide Severity Rating Scale

V. 治療に関する項目

解析計画	投与 18 カ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量の主解析では、FAS (full analysis set) +※7を対象に、経時的反復測定データに対する混合効果モデル (MMRM) ※8を用いてレケンビ群とプラセボ群を比較した。MMRM には、CDR-SB のベースライン値を共変量として、投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [アセチルコリンエステラーゼ阻害薬<AChEI>及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用、並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。欠測値の補完は行わなかった。帰無仮説は、投与 18 カ月後における CDR-SB のベースラインからの平均変化量にレケンビ群とプラセボ群との間で差がないとし、有意水準を両側 0.05 として検証した。 重要な副次評価項目についても、上記と同様の統計手法を用いて解析した。なお、アミロイド PET センチロイドスケールに関する重要な副次評価項目の解析には PD 解析対象集団※9を用いた。 ※7：無作為化後に治験薬が投与され、主要評価項目の評価が可能なデータ (ベースライン及び治験薬投与後) を有する被験者集団とした。 なお、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック中 (2020 年 3 月 1 日～2020 年 7 月 31 日) に 6 週間 (42 日、すなわち連続する 3 回の投与に該当) 以上、治験薬の投与が停止された実施医療機関で、当該停止期間終了よりも前に無作為化された被験者を FAS+から除外した集団を FAS とした。 ※8：変量効果と固定効果を含む線形混合効果モデルに基づき不完全な経時測定データを解析するために利用される統計モデルであり、観測データや対象者のベースライン情報等から欠測データを予測することで調整済み平均値を算出する。 ※9：治験薬が投与され、1 つ以上の薬力学パラメータを算出することが可能なデータ (ベースライン及び治験薬投与後) を有する被験者集団とした。																								
結果	有効性 CDR-SB のベースラインからの変化量 (各評価時点) [18 カ月：主要評価項目 (検証的解析結果)] 主要評価項目 (検証的解析結果) である投与 18 カ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群 1.66、レケンビ群 1.21、その差は-0.45 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な悪化抑制が示され (27.1%抑制※、$p<0.0001$、MMRM 解析)、レケンビ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。 ※：(CDR-SB 変化量の群間差/プラセボ群の CDR-SB 変化量)×100 CDR-SB のベースラインからの変化量 <table><tr><th>n</th><th>ベースライン</th><th>3ヵ月</th><th>6ヵ月</th><th>9ヵ月</th><th>12ヵ月</th><th>15ヵ月</th><th>18ヵ月</th></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>875</td><td>849</td><td>828</td><td>813</td><td>779</td><td>767</td><td>757</td></tr><tr><td>レケンビ群</td><td>859</td><td>824</td><td>798</td><td>779</td><td>765</td><td>738</td><td>714</td></tr></table> 期間 主要評価項目 (検証的解析結果) 調整済み平均値±標準誤差 ※$p<0.01$、***$p<0.001$、****$p<0.0001$ vs. プラセボ群 (MMRM解析) 共 変 量：ベースライン値 固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項	n	ベースライン	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	プラセボ群	875	849	828	813	779	767	757	レケンビ群	859	824	798	779	765	738	714
n	ベースライン	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月																		
プラセボ群	875	849	828	813	779	767	757																		
レケンビ群	859	824	798	779	765	738	714																		

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量 (各評価時点)

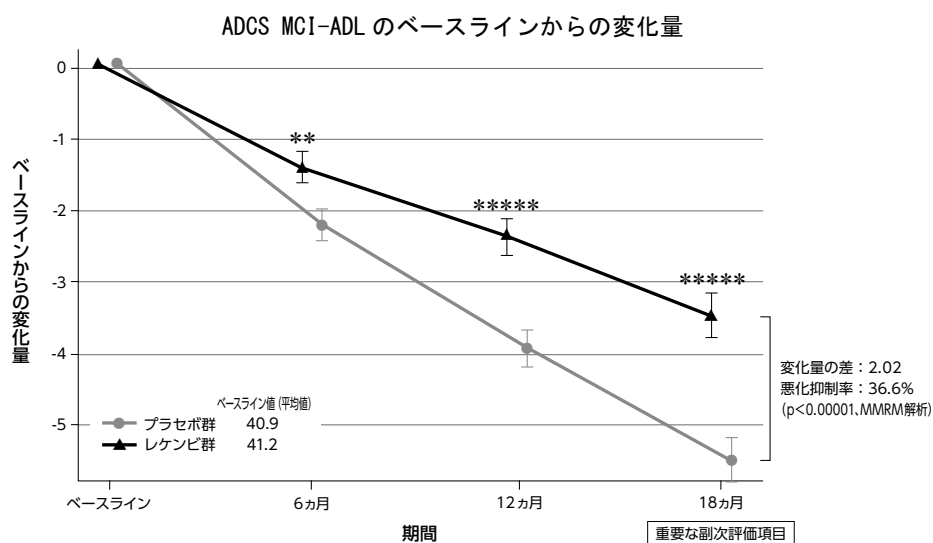
[18 ヶ月：重要な副次評価項目]

重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群-5.50、レケンビ群-3.48、その差は 2.02 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示された (36.6%抑制^{*}、 $p<0.00001$ 、MMRM 解析)。

※：(ADCS MCI-ADL 変化量の群間差/プラセボ群の ADCS MCI-ADL 変化量)×100

■ADCS MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment) ^{11, 18)}

ADCS MCI-ADL は、MCI 患者の日常生活動作 (例：買い物に行く、食事を作る、約束を守るなど) における経時的な変化を評価する 18 項目からなるスケールであり、各患者の介護者により評価される。介護者は、直近 1 ヶ月間の患者の日常生活動作の変化を 0～53 点の総合スコア (スコアの低下は悪化を示す) で評価する。



n				
プラセボ群	796	783	739	707
レケンビ群	783	756	716	676

調整済み平均値±標準誤差

** $p<0.01$ 、**** $p<0.00001$ vs. プラセボ群 (MMRM 解析)

共変量：ベースライン値

固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、ADCS MCI-ADL のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

V. 治療に関する項目

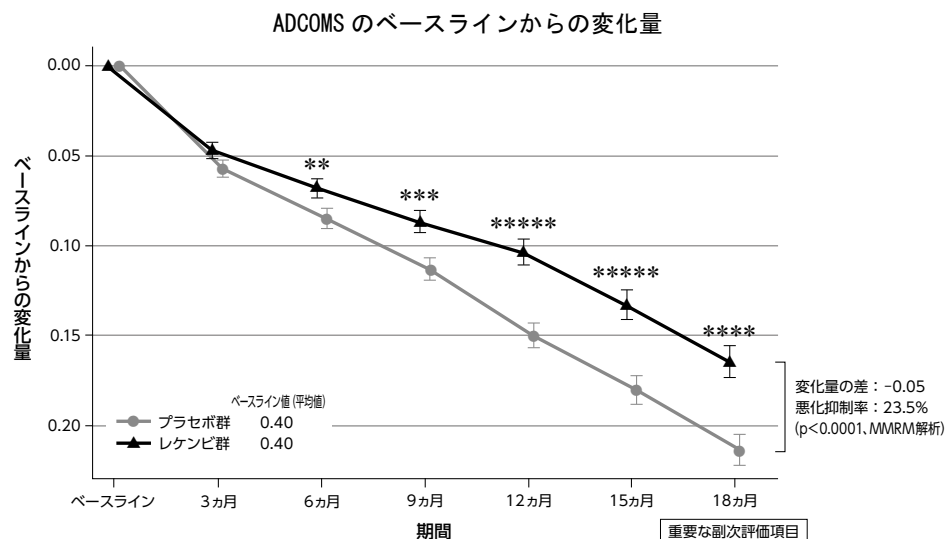
結果
(つづき)

ADCOMS のベースラインからの変化量 (各評価時点)

[18 ヶ月：重要な副次評価項目]

重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADCOMS のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群 0.21、レケンビ群 0.16、その差は-0.05 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な ADCOMS の悪化抑制が示された (23.5%抑制^{*}、 $p<0.0001$ 、MMRM 解析)。

※：(ADCOMS 変化量の群間差/プラセボ群の ADCOMS 変化量)×100



n							
プラセボ群	875	847	822	808	775	764	749
レケンビ群	857	820	796	774	757	733	708

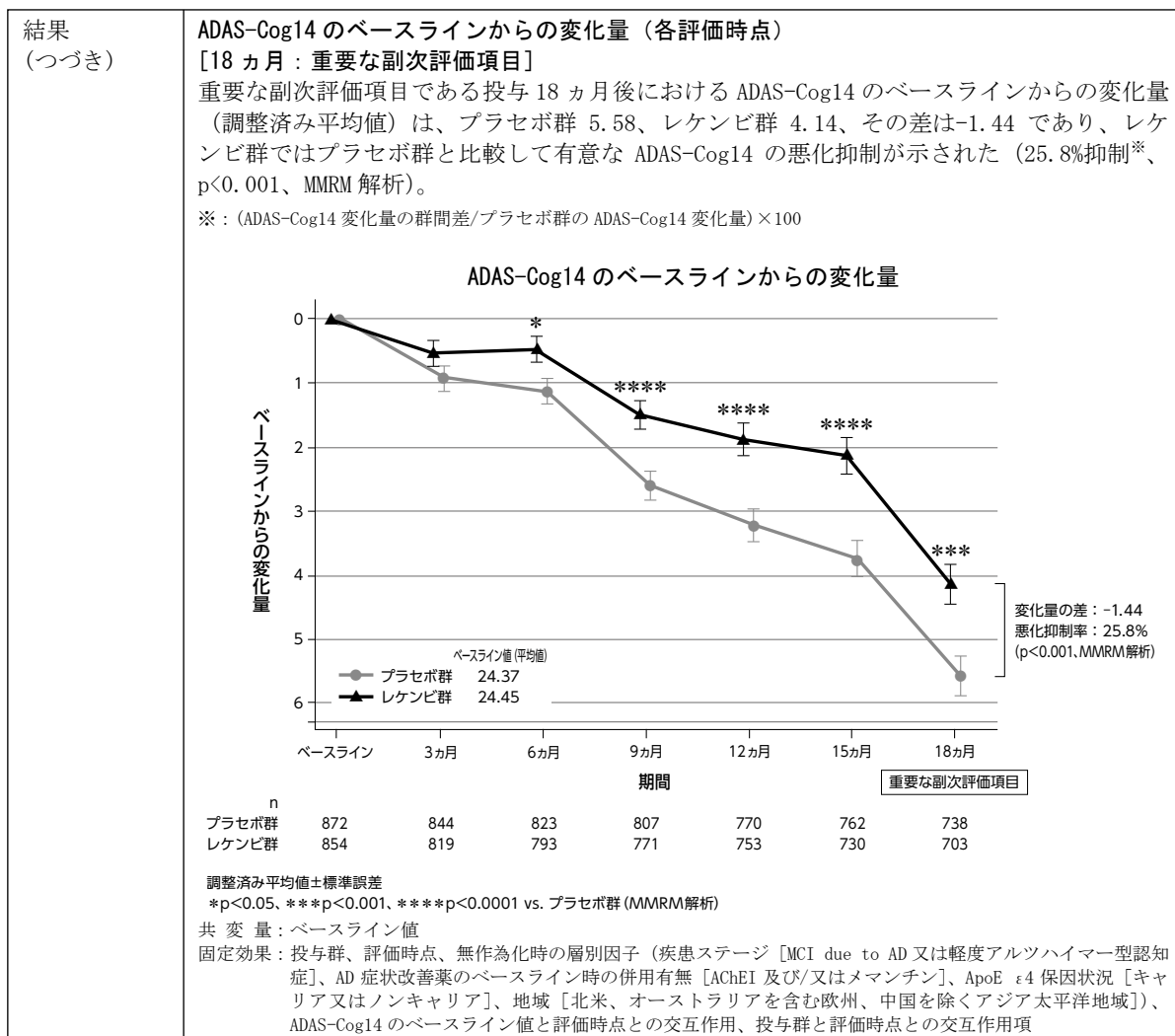
調整済み平均値±標準誤差

** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ 、**** $p<0.0001$ 、***** $p<0.00001$ vs. プラセボ群 (MMRM 解析)

共変量：ベースライン値

固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、ADCOMS のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした

脳内アミロイドβ蓄積量のベースラインからの変化量（各評価時点）

[18 ヶ月：重要な副次評価項目、3、6、12 ヶ月：バイオマーカー評価項目]

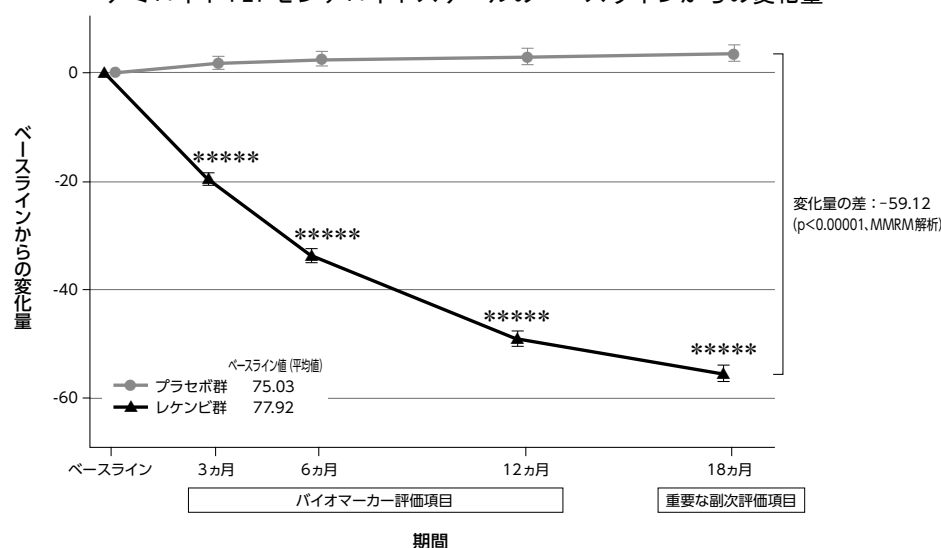
レケンビ群では、ベースラインのセンチロイドスケールの平均値は 77.92 であったが、投与 18 ヶ月後には 22.99 となり、アミロイド陽性の閾値である 30^{*}を下回った。

重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後におけるセンチロイドスケールの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群 3.64、レケンビ群-55.48、その差は-59.12 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して脳内アミロイドβ蓄積量の有意な減少が認められた（ $p < 0.00001$ 、MMRM 解析）。

バイオマーカー評価項目である投与 3、6、12 ヶ月後の評価時点において、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な脳内アミロイドβ蓄積量の減少が示された（投与 3、6、12 ヶ月後で $p < 0.00001$ 、MMRM 解析）。

※：アミロイド PET SUVR の閾値 1.17 に対応するセンチロイドスケールの閾値は 30 と定義した。視覚読影で脳内アミロイド蓄積を判定した場合の境界はセンチロイドスケールの 25~35.7 に相当し、30 の閾値はこの範囲内にある¹⁹⁻²²⁾。また、病理組織学的に Aβ 病理の有無を確認した場合²³⁾並びに CSF 中の t-tau/Aβ₄₂ 比及び p-tau/Aβ₄₂ 比の閾値に基づき脳内アミロイド蓄積を判定した場合²⁴⁾の境界もセンチロイドスケールに換算するとこの閾値と整合する。

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



n					
プラセボ群	344	303	286	259	205
レケンビ群	354	296	275	276	210

調整済み平均値±標準誤差

***** $p < 0.00001$ vs. プラセボ群 (MMRM 解析)

共変量：ベースライン値

固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子（疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域]）、アミロイド PET センチロイドスケールのベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

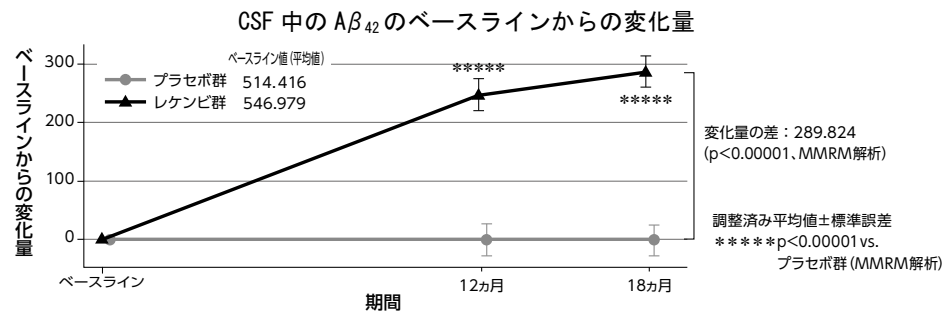
V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

CSF 中のアミロイド β_{42} ($A\beta_{42}$) のベースラインからの変化量 (各評価時点)

[バイオマーカー評価項目]

投与 18 カ月後における CSF 中 $A\beta_{42}$ のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群 -2.542、レケンビ群 287.283、その差は 289.824 であり、レケンビ群では、投与 12、18 カ月後においてプラセボ群と比較して有意な CSF 中 $A\beta_{42}$ の増加が示された (投与 12、18 カ月後で $p < 0.00001$ 、MMRM 解析)。



	バイオマーカー評価項目		
n			
プラセボ群	135	125	97
レケンビ群	134	125	101

共変量: ベースライン値

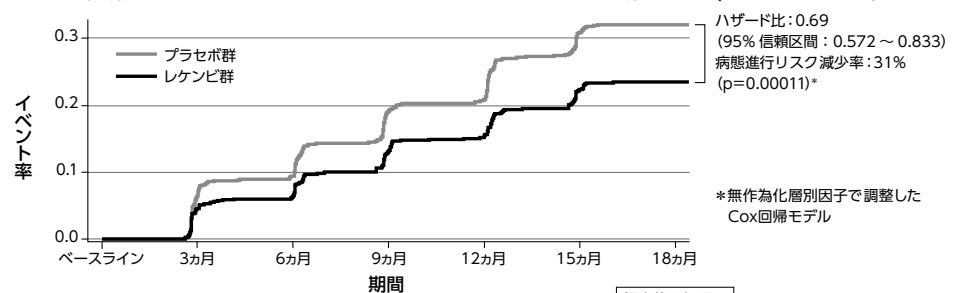
固定効果: 投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE $\epsilon 4$ 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、CSF 中のアミロイド β_{42} のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

CDR スコアの悪化までの期間 [18 カ月: 探索的評価項目]

18 カ月間の投与における CDR スコアの次段階以降への悪化^{*}について、レケンビ群のプラセボ群に対するハザード比は 0.69 (95%信頼区間: 0.572 ~ 0.833) であり、レケンビ投与により病態進行リスクは 31%減少した ($p = 0.00011$ 、無作為化層別因子で調整した Cox 回帰モデル)。

※: 無作為化から CDR スコアが悪化するまでの期間 (連続した 2 回の時点で CDR スコアがベースラインから 0.5 以上悪化した場合、最初に悪化が認められた時点までの期間) と定義した。

治療期の 18 カ月間における CDR スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線



		探索的評価項目					
	n						
プラセボ群	875	792	757	649	603	524	265
レケンビ群	859	801	765	677	642	554	299

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

(参考情報)

QOL-AD のベースラインからの変化量 (各評価時点)

[18 カ月：探索的評価項目]

QOL-AD を指標とした患者の QOL 評価 (患者自身及びスタディパートナーによる評価) を行った。

患者評価における投与 18 カ月後の QOL-AD Total Score のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群-1.183、レケンビ群-0.526、その差は 0.657 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意であった ($p=0.00231$ 、MMRM 解析)。

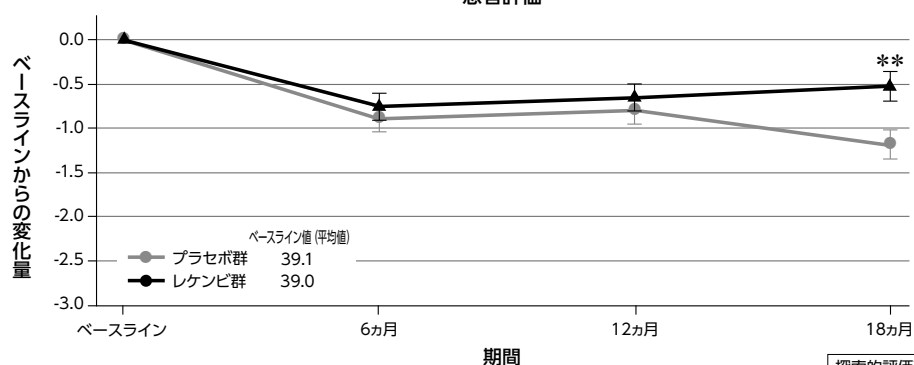
一方、スタディパートナーにおける投与 18 カ月後の QOL-AD Total Score のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群-2.331、レケンビ群-1.796、その差は 0.535 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意であった ($p=0.02558$ 、MMRM 解析)。

■ QOL-AD [Quality of Life in Alzheimer's Disease] ^{11, 25)}

AD 患者の quality of life (QOL) を調査するための 13 項目からなる質問票であり、患者自身及びその介護者が回答できるよう設計されている。各項目を 1～4 点で評価するため、総合スコアは 13～52 点となり、点数が高いほど QOL は高いとされる。

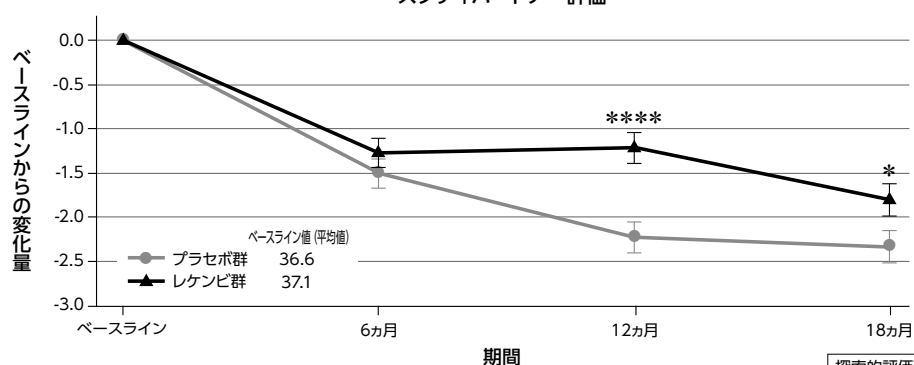
QOL-AD Total Score のベースラインからの変化量

患者評価



n				
プラセボ群	849	834	786	753
レケンビ群	832	811	763	715

スタディパートナー評価



n				
プラセボ群	847	830	782	754
レケンビ群	830	805	759	713

調整済み平均値±標準誤差

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, **** $p<0.0001$ vs. プラセボ群 (MMRM 解析)

共変量: ベースライン値

固定効果: 投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE ϵ 4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、QOL-AD Total Score のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

(参考情報)

ZBI のベースラインからの変化量 (各評価時点)

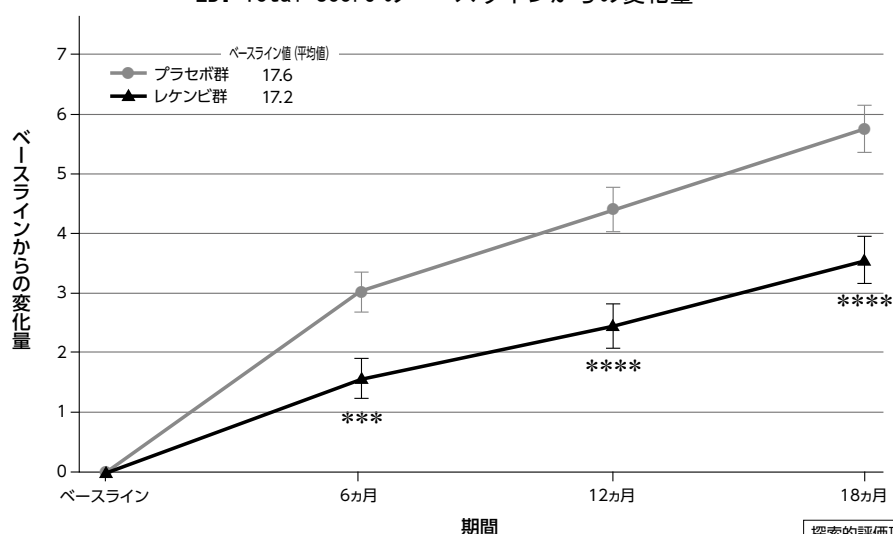
[18 ヶ月：探索的評価項目]

ZBI を指標としたスタディパートナーの介護負担度について、投与 18 ヶ月後における ZBI Total Score のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群 5.757、レケンビ群 3.546、その差は-2.211 であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意であった ($p=0.00002$ 、MMRM 解析)。

■ ZBI [Zarit Burden Interview] ^{11,26)}

認知症患者のスタディパートナーの介護負担度を評価するための 22 項目からなる判定ツールである。各項目は 0～4 点で評価を行い、総合スコアの点数が高いほど介護負担が大きいとされる。

ZBI Total Score のベースラインからの変化量



n				
プラセボ群	847	827	785	755
レケンビ群	831	804	759	712

調整済み平均値±標準誤差

*** $p<0.001$ 、**** $p<0.0001$ vs. プラセボ群 (MMRM解析)

共 変 量：ベースライン値

固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、ZBI Total Score のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

部分集団解析結果 [18 ヶ月]

- 層別因子別 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度 AD-D]、AD 症状改善薬のベースライン時における併用有無 [AChEI 及び/又はメマンチン]、APOE4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、欧州、アジア太平洋地域]) 及び内因性要因別 (年齢、性別、民族、人種、APOE4 遺伝子型) の部分集団において、APOE4 ホモ接合型キャリア部分集団における CDR-SB (及び CDR-SB を構成要素に含む ADCOMS) を除き、全ての臨床評価指標 (CDR-SB、ADAS-Cog14、ADCOMS 及び ADCS MCI-ADL) 及びバイオマーカー (液性及び画像) について、レケンビ投与が一貫してプラセボに比して悪化を抑制する、又は改善する方向の結果が得られた。
- APOE4 ホモ接合型キャリア部分集団では、CDR-SB について、レケンビ群の変化量がプラセボ群を上回った。その要因を探索した結果、ホモ接合型キャリアのプラセボ群における CDR-SB の悪化がノンキャリア及びヘテロ接合型キャリアと比較して想定外に緩やかであり、早期 AD 患者の観察研究や臨床研究の報告と一致しない挙動が見られたことが最も良く説明する要因であると考えられた。APOE4 ホモ接合型キャリア部分集団でも、その他の臨床評価指標 (ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL)、バイオマーカー (アミロイド PET を指標とした脳内 Aβ 蓄積量、血漿中 Aβ_{42/40} 比、p-tau181、GFAP 及び NfL、並びに CSF 中 Aβ_[1-42]、Aβ_{42/40} 比、t-tau、p-tau181、ニューログラニン及び NfL) 及び健康関連 QOL (EQ-5D-5L [Health Today、被験者自身による評価]、QOL-AD [被験者自身及びスタディパートナーによる評価] 及び ZBI) の評価では一貫してレケンビ群がプラセボに比較して悪化を抑制する結果が示されことから、レケンビの有効性は APOE4 ホモ接合型キャリアを含め、いずれの部分集団でも期待できると考えられた。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	安全性 副作用の発現率は、プラセボ群 22.0% (197/897 例)、レケンビ群 44.7% (401/898 例) であった。 ・主な副作用は、プラセボ群では、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 7.5% (67 例)、注入に伴う反応 7.1% (64 例)、脳表ヘモジデリン沈着症 2.2% (20 例)、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 1.7% (15 例)、レケンビ群では、注入に伴う反応 26.1% (234 例)、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 13.6% (122 例)、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 12.6% (113 例)、脳表ヘモジデリン沈着症 5.2% (47 例)、頭痛 1.8% (16 例) であった。 ・重篤な副作用は、プラセボ群では、心房細動、脳梗塞、認知障害発作、くも膜下出血及び巨細胞性動脈炎が各 1 例であった。レケンビ群では、注入に伴う反応 11 例、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 7 例、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 2 例、口の感覚鈍麻、過敏症、再発非ホジキンリンパ腫、感覚鈍麻、急性腎障害が各 1 例であった。 ・死亡に至った副作用は認められなかった。 ・投与中止に至った副作用は、プラセボ群では、過敏症、転倒、注入に伴う反応、肝酵素上昇、リウマチ熱、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着、浮動性めまい、認知障害発作、嗜眠、片頭痛、痙攣発作、くも膜下出血、失神及び類天疱瘡が各 1 例であった。レケンビ群では、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 15 例、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 14 例、注入に伴う反応 12 例、脳表ヘモジデリン沈着症 4 例、低体温、過敏症、再発非ホジキンリンパ腫、脳出血、うつ病、咳嗽、蕁麻疹が各 1 例であった。 有害事象 (ARIA に関する有害事象) レケンビ群における症候性^{※1} ARIA-E、ARIA-H の有害事象発現率はそれぞれ 2.8% (25 例)、1.4% (13 例) であった。 ※1：臨床症状を有する状態。ARIA は臨床症状を伴わないことが多いが、痙攣やてんかん重積等の重篤な事象が起こることがある。ARIA に関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害等が報告されている。
---------------------	--

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国際共同第Ⅱ相長期投与試験

BAN2401-G000-201 試験 非盲検継続投与期（201 試験 OLE、データカットオフ日：2022 年 4 月 15 日）

（国際共同試験、海外データを含む）²⁷⁾：中間解析

目的：早期アルツハイマー病（早期 AD）患者^{※1}を対象に、レケンビの長期安全性及び忍容性を評価する。なお、投与期間は最大 60 ヶ月とし、必要に応じて中間解析を実施することとした。

※1：アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）の可能性が中等度である患者又は軽度アルツハイマー型認知症患者

試験デザイン	国際共同、多施設、非盲検、非対照試験
対象	201 試験 Core Study に参加した被験者（Core Study 中止例も含む）のうち、OLE（Open-Label Extension）期の選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない早期 AD 患者 ^{※1} 180 例（日本人患者 21 例）（Core Study の投与群：プラセボ群 45 例、レケンビ低用量群[2.5mg/kg 隔週群、5mg/kg 月 1 回群及び 5mg/kg 隔週群]37 例、レケンビ 10mg/kg 月 1 回群 60 例、レケンビ 10mg/kg 隔週群 38 例）
診断基準	Core Study において、以下のいずれかの診断基準に該当する者を組み入れた： ・ MCI due to AD の可能性が中等度 ・ NIA-AA^{※2}による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし、その可能性が中等度に区分される。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5 かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ・ 主観的記憶障害が潜行性に発症し、スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する。 ・ 軽度アルツハイマー型認知症 ・ NIA-AA によるアルツハイマー型認知症（臨床的確定）の中核となる臨床基準を満たす。 ・ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5～1.0、かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ※2：National Institute on Aging-Alzheimer's Association：米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会
主な選択基準	・ Core Study の Visit42（18 ヶ月）を完了した、又は以下のいずれかの理由により Core Study 中に試験を中止した者： ・ アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）の発現。 ・ アミロイド関連画像異常-出血（ARIA-H；脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血、又は症候性の脳微小出血）の発現。 ・ Core Study 実施中に禁止又は制限されていた薬剤のうち、OLE 期では禁止されていない薬剤の使用。 ・ ApoE ε4 キャリアでレケンビ 10mg/kg の隔週投与を受けていた。 ・ 治験薬との関連性がなく、かつ高度又は生命を脅かすものでないと判断された有害事象の発現を含む、禁止薬剤との関連性がないあらゆる中止理由。
主な除外基準	・ Core Study 終了時から OLE 期開始時までの間に以下の状態となった者： ・ 心臓ペースメーカー/除細動器、磁性体金属製インプラント（例えば、MRI スキャナでの使用が安全であると承認されている機器以外の頭蓋骨用機器及び心臓用機器）等の使用により、MRI 検査が禁忌である。 ・ OLE 期ベースライン時の脳 MRI 検査で以下の所見を含む重要な病理学的所見が認められる： - 最大径 10mm 超の脳出血（症候性又は Core Study 時より悪化したもの）、脳表ヘモジデリン沈着症（症候性又は Core Study 時より悪化したもの）、血管原性浮腫（高度又は症候性）、動脈瘤、血管奇形、感染病巣、多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1cm 未満であれば除外不要）。 ・ 抗凝固療法を受けているが、OLE 期ベースライン前 4 週以上前から抗凝固コントロールが最適化されていない。

V. 治療に関する項目

試験方法	201 試験 Core Study 終了後、無投与期間（9～59 ヶ月〔平均値：24 ヶ月〕）の後、レケンビ 10mg/kg を隔週ごとに 60 分間かけて点滴静注した。なお、最大 60 ヶ月（5 年）にわたり OLE を継続することとし、必要に応じて中間解析を実施することとした。 二重盲検 (201 試験 Core Study) 非盲検 (201 試験 OLE) Follow-up 中間解析 投与期間平均値: 26.09 ヶ月 (範囲: 0.5-39.7 ヶ月) Timeline details: - Screening period: スクリーニング期 (-60日 ~ -30日) - Baseline period: ベースライン期 (1日) - Double-blind period: 二重盲検 (201 試験 Core Study) (6ヵ月 ~ 18ヵ月) - Open-label period: 非盲検 (201 試験 OLE) (18ヵ月 ~ 24ヵ月) - Follow-up period: Follow-up (24ヵ月 ~ 30ヵ月) - Groups: プラセボ群 (n=245), レケンビ 2.5mg/kg 隔週群 (n=52), レケンビ 5mg/kg 月 1 回群 (n=51), レケンビ 5mg/kg 隔週群 (n=92), レケンビ 10mg/kg 月 1 回群 (n=253), レケンビ 10mg/kg 隔週群 (n=161). - Main selection criteria (Main Selection Criteria): 早期 AD**患者 (180例). Core Study を完了した、又は以下のいずれかの理由により中止した者: ARIA-E の発現, ARIA-H の発現, Core Study 実施中に禁止又は制限されていた薬剤のうち、OLE 期では禁止されていない薬剤の使用, 治療薬との関連性がなく、かつ高度又は生命を脅かすものでないと判断された有害事象の発現. - Patient counts at end of study: n=45, n=3, n=8, n=26, n=60, n=38. - Total safety analysis population: 180 例 (安全性解析対象集団). - Safety evaluation items during follow-up: Follow-up 期間においても安全性評価項目を評価した。 - *1: アルツハイマー病による軽度認知障害 [MCI due to AD] の可能性が中等度である患者又は軽度アルツハイマー型認知症患者 データカットオフ日: 2021年6月30日 (アミロイド PET SUVR)、2022年4月15日 (安全性)
評価項目	安全性 有害事象、バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査、ADA (anti-drug antibodies : 抗薬物抗体) 及び認知機能の低下に関する医師判断に基づく安全性評価。MRI 検査 (脳微小出血、血管原性脳浮腫、その他の臨床的に意味のある異常) の評価 有効性 <副次評価項目> アミロイド PET で評価した脳内アミロイドβ蓄積量の Core Study ベースラインからの変化量及びアミロイド PET SUVR の平均値
解析計画	安全性の解析は、OLE 期 SAS^{*3}を用いて実施し、2018 年 12 月 12 日（最初の被験者の OLE 期の参加への同意取得日）からデータカットオフ日まで得られた安全性の結果を評価した。治験薬投与後に発現した有害事象の発現率を算出し、また、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、脳 MRI 画像及び ADA については、要約統計量を算出した。なお、今回は 2022 年 4 月 15 日時点のデータカットオフでの解析となる。 アミロイド PET SUVR について、以下の解析を実施した。 - Core Study 及び OLE 期を通じた評価時点 (Core Study の 12、18 ヶ月及び OLE 期の開始時、3、6、12、24 ヶ月) における Core Study ベースラインからの変化量について、OLE 期登録集団を対象として Core Study での投与群別に要約統計量を算出した。 - 無投与期間 (Core Study の治療期の終了時から OLE 期ベースライン時まで) における変化量について、OLE 期登録集団を対象として要約統計量を算出した。 ※3: safety analysis set (安全性解析対象集団)
結果	安全性 有害事象 [安全性評価項目] OLE 期での有害事象発現率は 95.0% (171/180 例) であった。 - 主な有害事象は、転倒 22.2% (40/180 例)、注入に伴う反応 20.6% (37/180 例)、尿路感染 15.0% (27/180 例)、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 13.3% (24/180 例) であった。 - OLE 期での重篤な有害事象は 25.6% (46 例) であった。主な重篤な有害事象は、転倒 4 例、頸椎骨折、一過性脳虚血発作及び急性腎障害が各 3 例、心房細動、胸部不快感、肺炎、股関節部骨折、肋骨骨折及び精神状態変化が各 2 例であった。 - データカットオフ時点において死亡に至った有害事象は、中枢神経系転移 1 例、頸椎骨折 1 例、原発巣不明の悪性新生物・神経内分泌癌 1 例であった。 - OLE 期での投与中止に至った有害事象は、汎血球減少症、頸椎骨折、注入に伴う反応、交通事故、硬膜下出血、遠隔転移を伴う乳癌、原発巣不明の悪性新生物、神経内分泌癌及び攻撃性が各 1 例であった。

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

有効性

アミロイド PET SUVR を指標とした脳内アミロイド β 蓄積量の Core Study ベースラインからの変化量及びアミロイド PET SUVR の平均値 (各評価時点) [副次評価項目]

アミロイド PET SUVR の Core Study ベースラインからの変化量及びアミロイド PET SUVR の平均値を以下の図に示した。

OLE 期 24 カ月後における変化量はプラセボ群、レケンビ低用量群^{※1}、レケンビ 10mg/kg 月 1 回群、レケンビ 10mg/kg 隔週群でそれぞれ -0.21、-0.25、-0.30、-0.27 であった (図 1)。なお、OLE 期 12 カ月後及び 24 カ月後におけるアミロイド PET SUVR の平均値は、プラセボ群、レケンビ 10mg/kg 月 1 回群、レケンビ 10mg/kg 隔週群でアミロイド陽性の閾値である 1.17^{※2}を下回っていた (図 2)。

※1: 2.5mg/kg 隔週群、5mg/kg 月 1 回群及び 5mg/kg 隔週群

※2: 臨床的及び神経病理学的にアルツハイマー型認知症と認められた症例 19 例から SUVR 平均値 (1.17 [標準偏差: 0.27]) が算出され、軽度認知障害 (MCI) 群のアミロイド PET SUVR の閾値として定義された²⁸⁾。

アミロイド PET SUVR を指標とした脳内アミロイド β 蓄積量

図 1 アミロイド PET SUVR の Core Study ベースラインからの変化量

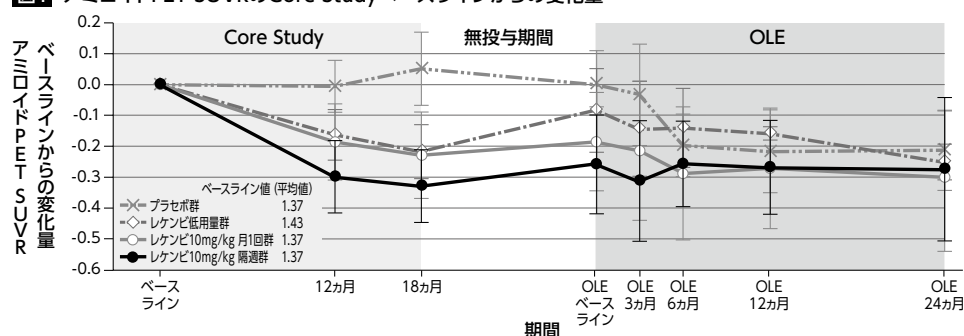
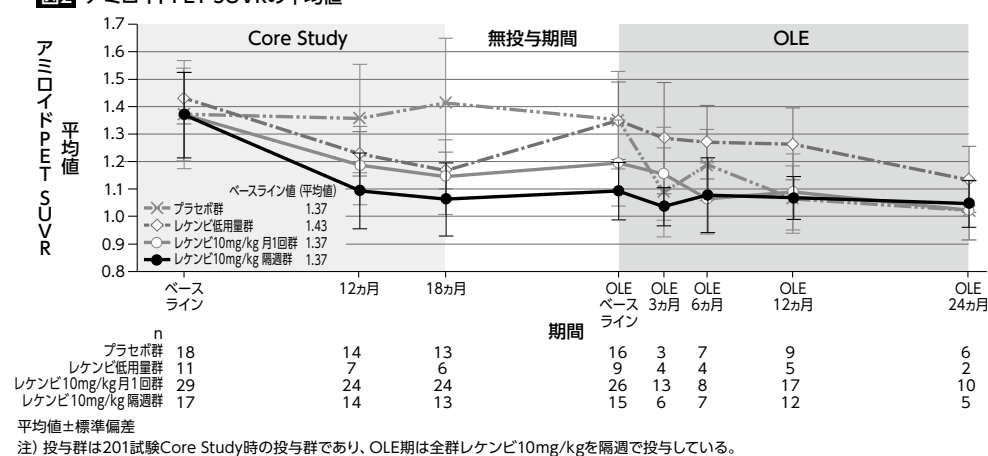


図 2 アミロイド PET SUVR の平均値



平均値±標準偏差

注) 投与群は201試験Core Study時の投与群であり、OLE期は全群レケンビ10mg/kgを隔週で投与している。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

薬剤提供を目的とした製造販売後臨床試験 (BAN2401-G000-301) (実施中)

- ・早期 AD 患者における BAN2401 の長期安全性及び忍容性を評価する。
- ・Core Study 終了時の CDR-SB に対する BAN2401 の効果について、OLE 期を通じた長期的な持続性を評価する。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性を確認するため、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

実施予定の試験：特定使用成績調査（実施予定）

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

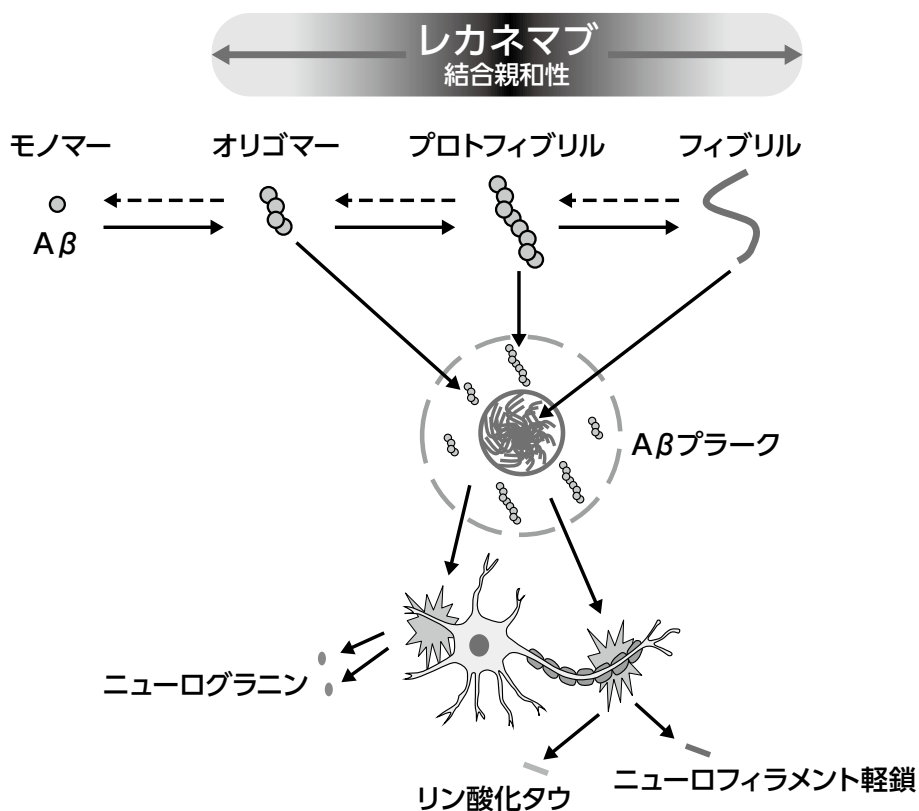
アミロイド β 凝集体モノクローナル抗体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

A β は単量体（モノマー）から、より大きなオリゴマー、プロトフィブリル及びフィブリルへと凝集し、最終的に細胞外で A β プラークを形成する。A β 凝集体は神経毒性を示し、神経細胞の破壊やシナプス障害を引き起こすことが示唆されており³⁾、AD は脳内の A β プラークの蓄積を病理組織学的な特徴とする。

レカネマブは、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、毒性が示唆されている A β プロトフィブリル³⁾に選択的に結合するが、A β プラークの主要構成成分である A β フィブリルにも結合し^{4,5)}、脳内の A β プロトフィブリル及び A β プラークを減少させると考えられる⁶⁾。また、レカネマブは、ミクログリア細胞による Fc 受容体を介した A β の食作用を促進したことから³⁰⁾、ミクログリア細胞による食作用の活性化が脳内 A β の減少作用に寄与すると考えられる。



VI. 薬効薬理に関する項目

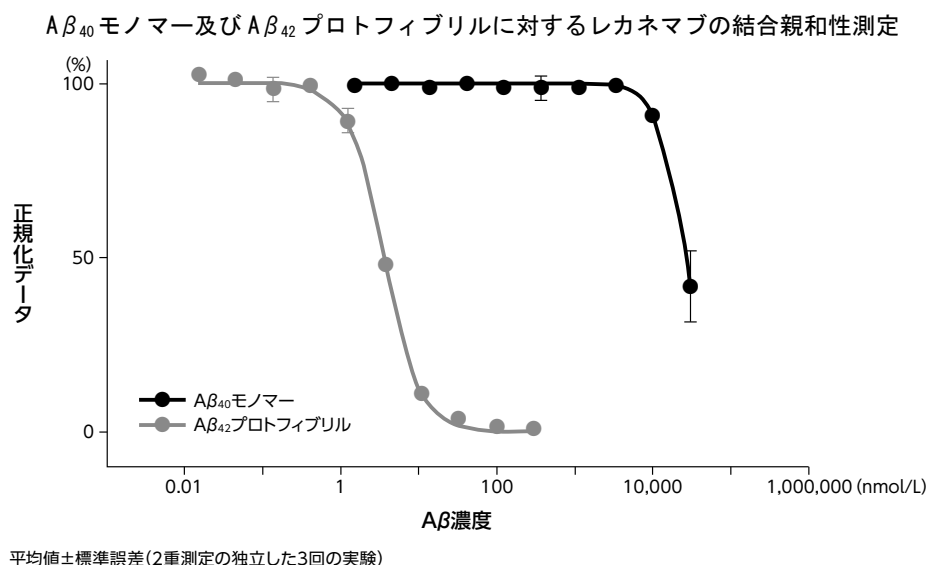
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アミロイドβ (Aβ) プロトフィブリル及び他のAβ 種に対する結合性

① 競合 ELISA※による結合親和性測定 (*in vitro*)⁴⁾

競合 ELISA により、レカネマブの Aβ プロトフィブリル及びモノマーへの結合親和性を測定した。Aβ₄₂ プロトフィブリル及び Aβ₄₀ モノマーのレカネマブへの結合親和性の IC₅₀ 値は、それぞれ 3.6nmol/L (95%信頼区間：2.7～4.8nmol/L) 及び 27,000nmol/L (95%信頼区間：13,000～57,000nmol/L) であった。

※ELISA：酵素免疫測定法



[方法]

レカネマブ (30ng/mL=0.20nmol/L) を Aβ₄₂ プロトフィブリル (0.0152～300nmol/L) 又は Aβ₄₀ モノマー (1.52～30,000nmol/L) と室温で 1 時間インキュベート後、溶液を一部取って Aβ₄₂ をコーティングした 96 ウェルプレートへ移した。プレートを室温で 1 時間インキュベート後に洗浄し、プレート上の Aβ₄₂ に結合した遊離レカネマブをペルオキシダーゼ結合抗ヒト IgG 抗体と TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) 基質で検出した。OD450 (450nm における光学密度) からブランクウェルの OD450 を差し引いた後、それぞれの Aβ 非存在下の OD450 を 100% に換算して Aβ 濃度 (Aβ モノマーとして) に対する OD450 (%) をプロットした。

② SPR 法による結合親和性測定 (*in vitro*)⁴⁾

表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により測定、解析したレカネマブの Aβ₄₂ プロトフィブリル及び Aβ₄₀ モノマーの会合速度定数 (k_a)、解離速度定数 (k_d)、結合平衡定数 (K_D) は以下のとおりであった。

SPR 法によるレカネマブの各種 Aβ への結合親和性解析

Aβ ₄₂ プロトフィブリル	k_{a1} (L·mol ⁻¹ ·s ⁻¹)	k_{d1} (s ⁻¹)	K_{D1} (nmol/L)
	7.79×10^4	9.05×10^{-5}	1.16
Aβ ₄₀ モノマー	k_a (L·mol ⁻¹ ·s ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_D (nmol/L)
	4.06×10^3	6.89×10^{-3}	1700

Aβ₄₂ プロトフィブリルは 2 価アナライトモデル、Aβ₄₀ モノマーは 1:1 結合モデルで解析した。

[方法]

Aβ₄₂ プロトフィブリルに対する結合性実験は、Aβ₄₂ プロトフィブリルをセンサー表面にアミンカップリングによって共有結合させて固定化し、レカネマブ溶液 (3.18、6.36、12.7、25.4 及び 50.9nmol/L) をセンサー表面に 90 秒間流して SPR を測定し、その後 900 秒間も解離性を調べるため SPR を測定した。

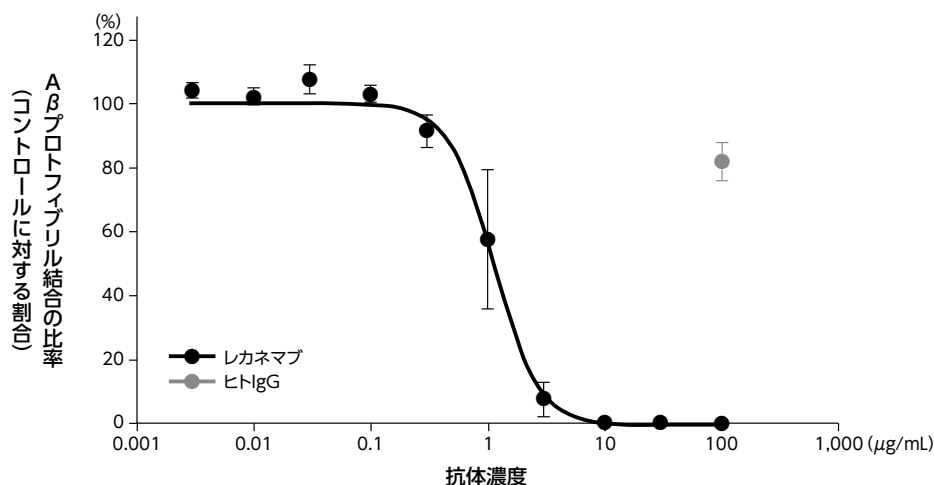
Aβ₄₀ モノマーに対する結合性実験は、レカネマブをセンサー表面にアミンカップリングによって共有結合させて固定化し、Aβ₄₀ モノマー溶液 (625、1250、2500、5000 及び 10,000nmol/L) をセンサー表面に 120 秒間流して SPR を測定し、その後 900 秒間も解離性を調べるため SPR を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ ラット海馬初代培養神経細胞への A β プロトフィブリルの結合に対する効果（ラット）⁵⁾

ラット海馬初代培養神経細胞への A β プロトフィブリルの結合に対するレカネマブの阻害作用は以下のとおりであった。IC₅₀ 値は 1.2 μ g/mL (8.2nmol/L ; 95%信頼区間 : 0.34~4.4 μ g/mL=2.3~30nmol/L) であった。

ラット海馬神経細胞の樹状突起スパインへの A β プロトフィブリル結合に対するレカネマブの阻害作用



[方法]

A β の神経細胞への結合は、抗 A β 抗体を用いた免疫蛍光染色により検出した。ラット海馬初代培養神経細胞とレカネマブ (0.003~100 μ g/mL=0.020~680nmol/L) を 37℃の 5%CO₂ 雰囲気下で 15 分間インキュベート後、A β ₄₂ プロトフィブリル (A β モノマー換算で 92nmol/L) を加えて更に 30 分間インキュベートした。コントロール抗体として、ヒト IgG を用いた。A β 及び PSD-95 (樹状突起スパインのマーカー) は、それぞれ、一次抗体として抗ヒト A β ウサギ抗体及び抗 PSD-95 マウスモノクローナル抗体、二次抗体として蛍光色素結合抗ウサギ IgG 抗体及び抗マウス IgG 抗体を用いて視覚化した。PSD-95 陽性領域における A β 陽性領域の比率を計算した。データは 3 重測定の実験の平均値±標準誤差を示す。

2) 脳内アミロイド β に対する作用（マウス）⁶⁾

変異型アミロイド前駆体タンパク質 (APP) を発現するマウスにおいて、レカネマブのマウスサロゲート抗体である mAb158 の脳内 A β プロトフィブリル、A β ₄₂ 及び A β プラークに対する効果を検討した。

mAb158 10mg/kg/週及び 30mg/kg/週の 16 週間投与により、コントロール群と比べて、A β プロトフィブリル量はそれぞれ 51%及び 50%減少、可溶性 A β ₄₂ 量はそれぞれ 72%及び 74%減少、不溶性 A β ₄₂ 量はそれぞれ 67%及び 57%減少、A β プラークの面積はそれぞれ 83%及び 76%減少した (各 p<0.0001、Dunnett 型多重比較検定)。

[方法]

変異型 APP を発現するマウス (雄、26~27 週齢 [6 ヶ月齢]、8~10 例/群) に、mAb158 (10 及び 30mg/kg/週) を 16 週間腹腔内投与した。コントロール群は、mAb158 を含まない媒体 (PBS) を投与した。最終投与から 7 日後に脳を摘出した。無処置群の脳サンプルは、6 ヶ月齢時に摘出した。右半脳を使用して A β プロトフィブリル及び A β ₄₂ 量を ELISA で測定した。左半脳はパラフィン包埋して切片を作製し、抗ヒト A β N 末端モノクローナル抗体 (クローン : 82E1) を用いて A β 陽性プラークを染色した。嗅球及び脳室を除く全脳におけるプラークの面積 (%) を画像解析により定量した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

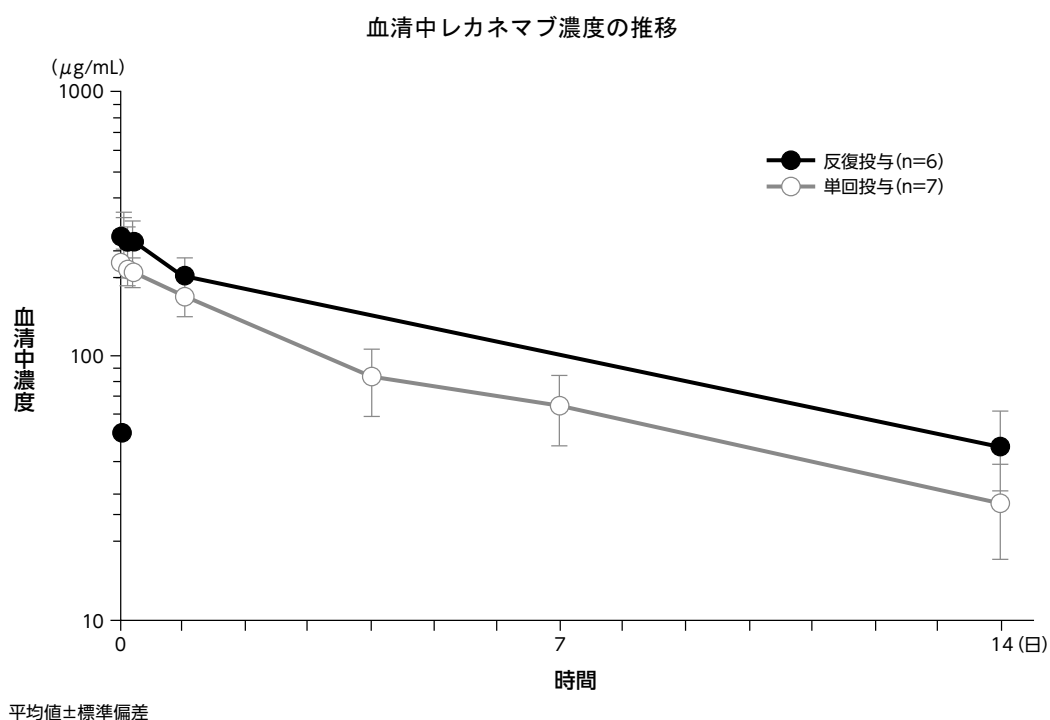
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回及び反復投与⁸⁾

アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤 10mg/kg を単回静脈内投与後 6 週間休薬^{注)}し、その後隔週で反復 5 回 (計 6 回) 静脈内投与したときの、単回及び反復 5 回目投与時の血清中レカネマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。反復投与 5 回目におけるレカネマブの AUC に基づく累積係数は 1.59 であった。



血清中レカネマブの薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC _(0-336h) (µg · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与 (7 例)	235 (34.1)	2.1 (1.1-2.9)	26800 (6430)	159 (16.0)
反復投与 5 回目 (6 例)	299 (45.7)	2.0 (1.0-4.9)	39500 (7330)	—

平均値 (標準偏差)、ただし t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

対象：日本人アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者 7 例 (反復投与は 6 例)

方法：レケンビ 10mg/kg を 60±10 分間かけて点滴静脈内投与し、単回投与後及び反復 5 回目投与後の血清中レカネマブ濃度を経時的に測定した。

注) 承認された本剤の用法及び用量は、「通常、レカネマブ (遺伝子組換え) として 10mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

全身クリアランスは 0.0154L/h、コンパートメント間クリアランスは 0.00718L/h であった。

(5) 分布容積

中心コンパートメントの分布容積は 3.24L、末梢コンパートメントの分布容積は 2.00L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法³¹⁾

0 次投与と中心コンパートメントからの 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルに基づく母集団薬物動態解析（非線形混合効果モデル）

(2) パラメータ変動要因³¹⁾

101 試験、104 試験、201 試験 Core Study 及び非盲検継続投与期（OLE）並びに 301 試験 Core Study 及び OLE の薬物動態解析データセットに含まれる 1619 例から得られた 21929 点のレカネマブの血清中濃度で母集団薬物動態解析を行った。

クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメントの分布容積（V2）、コンパートメント間クリアランス（Q）の薬物動態パラメータを推定した。最終モデルには統計的に有意な共変量として、CL に対しては体重（体重の増加に伴い増加）、アルブミン（アルブミンの増加に伴い低下）、性別（女性で 21%低下）及び時間依存的な ADA の有無（ADA 存在下で 13%増加）、V1 に対しては性別（女性で 13%低下）、体重（体重の増加に伴い増加）及び人種（日本人で 8%低下）、V2 には人種（日本人で 33%低下）を含めた。いずれの共変量もレカネマブの暴露量に顕著な影響を与えないと考えられた。

最終モデルによる母集団薬物動態パラメータ（推定値）は、CL が 0.0154L/h、V1 が 3.24L、V2 が 2.00L、Q が 0.00718L/h であった（外国人データを含む）。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収³¹⁾

該当資料なし

5. 分布³¹⁾

母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析[※]によると、中心コンパートメントの分布容積の母集団推定値は 3.24L (95%信頼区間：3.18～3.30L) である。

※：海外第Ⅰ相試験（101 試験）、国内第Ⅰ相試験（104 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（201 試験 Core Study 及び OLE）及び国際共同第Ⅲ相試験（301 試験 Core Study 及び OLE）における被験者 1619 例から得られた 21929 点の血清中本剤濃度データを用いた母集団薬物動態解析

マウス

10 ヶ月齢の雌性野生型マウス及び 23 ヶ月齢の雌性 Tg2576 マウスに本剤のマウス IgG2c サロゲート抗体である rec158 の ¹²⁵I-標識体 0.37mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 3、24、48、72、168、240 及び 336 時間後における放射能の組織分布を評価した（各 4 例）。野生型マウスにおいて、肝臓中の放射能濃度が最も高く、心臓、腎臓、肺及び脾臓中の放射能濃度が高い傾向がみられ、脳中の放射能濃度は低かった。野生型マウスと比較して脳内の Aβ の量が多い Tg2576 マウスにおいても、各組織中の放射能濃度の相対的な分布から野生型マウスと同様の組織分布を示すことが示唆されており、脳からの放射能の消失と血液やその他の組織からの消失に明確な差異は認められなかった。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

【参考】

IgG は FcRn に結合し、胎盤を通過することが報告されていることから^{32,33)}、FcRn に結合するレカネマブも胎盤を通過し胎児に移行する可能性がある。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

【参考】

IgG は乳汁中に排泄されるとの報告があることから^{34,35)}、レカネマブも乳汁中に排泄されると考えられる。

(4) 髄液への移行性

日本人の早期 AD 患者に本剤 2.5、5、10mg/kg を初回投与後 6 週間休薬した後、隔週で 4 回目投与したときの 14 日後（反復投与 5 回目の投与前）におけるレカネマブの CSF 中濃度は、血清中濃度の平均 0.645%～0.803%であり、レカネマブの用量によらず同程度であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合

被験者より同時に採取した血漿試料と血清試料のレカネマブ濃度を比較した結果、血漿中レカネマブ濃度は血清中レカネマブ濃度と同等であり、レカネマブの血漿中凝固タンパク質への結合は低いと考えられた³¹⁾。

レカネマブの血球への移行

レカネマブの血球への移行について、健康成人、健康高齢者及びアルツハイマー型認知症患者から得た3種類の血液を用い検討した。血液にレカネマブを添加した後の血漿中濃度と、血漿にレカネマブを添加したときの血漿中濃度に大きな差が認められなかったことから、レカネマブの血球移行性は低いと考えられた³¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

レカネマブは、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリン G1 と同様に異化作用により分解されると推察される³¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄（外国人データを含む）^{31, 36)}

レカネマブの最終消失相の半減期は5～7日である。

また、母集団薬物動態解析※によると、レカネマブの CL の母集団推定値は 0.0154L/h（95%信頼区間：0.0147～0.0160L/h）である。

※：海外第Ⅰ相試験（101 試験）、国内第Ⅰ相試験（104 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（201 試験 Core Study 及び OLE）及び国際共同第Ⅲ相試験（301 試験 Core Study 及び OLE）における被験者 1619 例から得られた 21929 点の血清中本剤濃度データを用いた母集団薬物動態解析

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、アミロイド PET、MRI 等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設において、アルツハイマー病の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。
- 1.2 本剤の投与開始に先立ち、本剤投与による ARIA の発現割合、ARIA のリスク及びリスク管理のために必要な検査、ARIA 発現時の対処法について、患者及び家族・介護者に十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与すること。また、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。[7.1、8.1、11.1.2 参照]

（解説）

- 1.1、1.2 本剤の投与対象患者の選定及び本剤の投与により発現する可能性のあるアミロイド関連画像異常（ARIA）のリスクを管理する上で特に重要と考えることから警告として設定した（「V.4.用法及び用量に関連する注意」「VIII.2.禁忌内容とその理由」「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」「VIII.8.副作用」参照）。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫が確認された患者 [ARIA のリスクが高まるおそれがある。] [7.1、8.1.1 参照]
- 2.3 本剤投与開始前に 5 個以上の脳微小出血、脳表へモジゲリン沈着症又は 1 cm を超える脳出血が確認された患者 [ARIA のリスクが高まるおそれがある。] [7.1、8.1.1 参照]

（解説）

- 2.1 本剤投与後に重篤な過敏症状（Infusion reaction を含む）を発現した患者においては、次回以降の投与により、さらに重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した。
- 2.2 臨床試験において、当該患者への使用経験はなく、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。
- 2.3 臨床試験において、当該患者への使用経験はない又は限られており、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は ARIA 管理に関する適切な知識を有する医師の下で使用し、投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[1.2、7.1、11.1.2 参照]
- 8.1.1 本剤投与開始前に、最新（1 年以内）の MRI 画像により、ARIA を含む異常所見の有無を確認すること。[2.2、2.3、17.1.2 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.1.2 ARIA の発現は、本剤投与開始から 14 週間以内に多いことから、この期間は特に注意深く患者の状態を観察すること。ARIA を示唆する症状が認められた場合には、臨床評価を行い、必要に応じて MRI 検査を実施すること。
- 8.1.3 ARIA を示唆する症状がみられない場合であっても、本剤の 5 回目の投与前（投与開始後 2 ヶ月までを目安）、7 回目の投与前（投与開始後 3 ヶ月までを目安）及び 14 回目の投与前（投与開始後 6 ヶ月までを目安）、並びにそれ以降も定期的に MRI 検査を実施し、ARIA の有無を確認すること。
画像上 ARIA が検出された場合は、十分な観察の下、症状の発現に注意し、7.1 項の表を参考に、必要に応じて追加の MRI 検査を実施すること。
- 8.1.4 アポリポ蛋白 E（ApoE） ϵ 4 ホモ接合型キャリアで ApoE ϵ 4 ヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアよりも ARIA の発現割合及び画像上の重症度、症候性 ARIA の発現割合が高かったが、ApoE ϵ 4 保因状況にかかわらず、8.1.1 項～8.1.3 項及び 11.1.2 項に規定の MRI 検査を含む ARIA 管理を実施すること。なお、アルツハイマー病患者における ApoE ϵ 4 ホモ接合型キャリアの割合は約 15%である¹⁷⁾。

ApoE ϵ 4 遺伝子型別 ARIA 発現状況

	ノンキャリア		ヘテロ接合型 キャリア		ホモ接合型 キャリア	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
ARIA-E	0.3	5.4	1.9	10.9	3.8	32.6
ARIA-H	4.2	11.9	8.6	14.0	21.1	39.0

臨床試験での有害事象発現率（%）

- 8.2 1 年以内の一過性脳虚血発作、脳卒中又は痙攣の既往のある患者において、本剤の投与を開始した経験はない。これらの既往がある場合は、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
- 8.3 本剤投与前に高血圧の有無を確認し、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行うこと。本剤投与中は適切な血圧管理を行うこと。

（解説）

- 8.1～8.1.3 臨床試験において ARIA が起こることが報告されており、重篤化を防ぐためには ARIA に関する知識を有する医師の下で、投与前及び投与中に、特に注意して検査を実施し、画像所見や症状の有無を十分に観察・評価する必要があることから、臨床試験実施時の規定や臨床試験成績に基づき設定した。
- 8.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）における ARIA の発現割合及び画像上重症度、症候性 ARIA の発現割合は、ApoE ϵ 4 ホモ接合型キャリアがヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアに比して高かったことから設定し、参考情報として、本試験における ApoE ϵ 4 ホモ接合型キャリアの割合も示した。なお、重篤な ARIA の発現割合及び症候性 ARIA の臨床的重症度については、遺伝子型間で明確には異なっておらず、重篤な ARIA 又は臨床高度の症候性 ARIA はヘテロ接合型キャリア及びノンキャリアでも認められた。
- 8.2 臨床試験において、当該患者への使用経験はなく、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。
- 8.3 臨床試験の結果から、本剤が高血圧を有する患者における脳出血の発現リスクを高める可能性は低いと考えられた。しかし、日常診療において脳出血イベントを防ぐ上で、適切な血圧管理は重要であることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。また、一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

（解説）

臨床試験において妊婦に対する使用経験がなく、生殖発生毒性試験も実施されていない。また、本剤の胎盤通過は不明であるものの、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

（解説）

本剤の乳汁中への移行は不明であるものの、ヒト IgG は乳汁中への移行が知られていることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止剤 ワルファリンカリウム ヘパリンナトリウム アピキサバン 等	本剤投与中に脳出血を発現した場合、出血を助長するおそれがある。併用時には脳出血の副作用に注意すること。	本剤の副作用として脳出血の報告がある。 併用により左記薬剤が出血を助長する可能性がある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 等		
血栓溶解剤 アルテプラザーゼ 等		

（解説）

本剤の副作用として、脳微小出血を含む脳出血が報告されている。血栓・塞栓症の治療として抗血小板薬や抗凝固薬を服用している患者や、本剤服用中に t-PA 等による血栓溶解療法を受けた患者では、これらの薬剤が出血を助長する可能性があることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (26.1%)

頭痛、悪寒、発熱、吐き気、嘔吐等の症状があらわれることがある。徴候や症状を注意深く観察し、異常が認められた場合は、必要に応じて本剤の注入速度を下げるか、注入を中断又は中止し適切な処置を行うこと。Infusion reaction があらわれた場合は、次回以降の投与に際し、抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、副腎皮質ステロイドの予防的投与も考慮すること。

11.1.2 アミロイド関連画像異常（ARIA）

ARIA-E として ARIA-浮腫／滲出液貯留（12.6%）、ARIA-H として ARIA-微小出血及びヘモジデリン沈着（13.6%）、脳表ヘモジデリン沈着症（5.2%）、脳出血（0.4%）があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1 参照]

- (1) ARIA は臨床症状を伴わないことが多いが、痙攣やてんかん重積等の重篤な事象が起こることがある。ARIA に関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害等が報告されている。
- (2) ARIA は再発することがあるため、投与を再開した場合は、注意深く患者の状態を観察するとともに、定期的な MRI 検査の実施を検討すること。
- (3) ARIA が再発した患者において、本剤の投与を再開した経験は限られている。

（解説）

- 11.1 本剤の医薬品リスク管理計画書において、重要な特定されたリスクとして安全性検討事項に設定した Infusion reaction 及びアミロイド関連画像異常（ARIA）を、「重大な副作用」として記載した。副作用発現状況は、国際共同第Ⅲ相試験（301 試験 Core Study）における発現頻度を記載した。

11.1.1 Infusion reaction

Infusion reaction の症状は、301 試験 Core Study において多くみられた事象を記載した。

処置内容は、CCDS 及び米国添付文書を参考に設定した。

11.1.2 アミロイド関連画像異常（ARIA）

(1)～(3)は、国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）及び第Ⅲ相試験（301 試験）結果に基づき設定した。

ARIA 発現時の対応、発現後の MRI モニタリングについては、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症	過敏症	皮疹	紅斑
消化器			悪心
肝臓			ALT 増加
精神神経系	頭痛		めまい、平衡障害、錯乱状態、抑うつ症状、記憶障害、緊張性頭痛
一般・全身症状		倦怠感	起立性低血圧
筋骨格系			転倒
その他		注射部位反応	血中コレステロール増加、蛋白尿、注射部位血管外漏出

（解説）

- 11.2 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）において、2 例以上に発現した副作用名を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験（301 試験 Core Study）

症例数	898
副作用発現症例数	401
副作用の発現率（%）	44.7

副作用の種類	発現症例数 (発現率%)	副作用の種類	発現症例数 (発現率%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.2)	注入部位反応	2 (0.2)
貧血	0	倦怠感	1 (0.1)
リンパ球減少症	0	末梢腫脹	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.1)	軟部組織の炎症	1 (0.1)
血小板減少症	1 (0.1)	肝胆道系障害	1 (0.1)
心臓障害	4 (0.4)	肝機能異常	1 (0.1)
心房細動	0	高ビリルビン血症	0
第一度房室ブロック	1 (0.1)	免疫系障害	15 (1.7)
第二度房室ブロック	0	過敏症	15 (1.7)
徐脈	0	感染症および寄生虫症	4 (0.4)
左脚ブロック	1 (0.1)	ヘルペス眼感染	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)	上咽頭炎	1 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.1)	鼻炎	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	歯感染	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.1)	尿路感染	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)	傷害、中毒および処置合併症	235 (26.2)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.1)	偶発的過量投与	0
眼障害	3 (0.3)	挫傷	0
眼刺激	1 (0.1)	転倒	2 (0.2)
眼窩周囲腫脹	1 (0.1)	注入に伴う反応	234 (26.1)
網膜静脈閉塞	1 (0.1)	注射に伴う反応	0
胃腸障害	9 (1.0)	関節損傷	1 (0.1)
腹部不快感	1 (0.1)	皮膚創傷	0
大腸炎	1 (0.1)	臨床検査	5 (0.6)
便秘	1 (0.1)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)
下痢	1 (0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)	血圧上昇	0
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	心電図 QT 延長	1 (0.1)
悪心	2 (0.2)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)	グロブリン減少	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (2.0)	ヘマトクリット減少	0
無力症	1 (0.1)	肝酵素上昇	0
活力増進	0	リンパ球数減少	1 (0.1)
疲労	5 (0.6)	好中球数減少	0
異常感	0	好中球数増加	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)	赤血球数減少	0
低体温	1 (0.1)	体重減少	1 (0.1)
注入部位血管外漏出	2 (0.2)	白血球数減少	0
注入部位出血	1 (0.1)	代謝および栄養障害	4 (0.4)
注入部位疼痛	1 (0.1)	高コレステロール血症	2 (0.2)
注入部位発疹	3 (0.3)		

MedDRA Version 25.0.

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数 (発現率%)	副作用の種類	発現症例数 (発現率%)
高血糖	1 (0.1)	異常な夢	1 (0.1)
高脂血症	0	感情不安定	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.1)	不安	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.6)	錯乱状態	2 (0.2)
関節痛	1 (0.1)	妄想	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)	うつ病	2 (0.2)
筋痙縮	1 (0.1)	幻視	0
筋肉痛	1 (0.1)	不眠症	0
変形性関節症	0	易刺激性	1 (0.1)
多発性関節炎	1 (0.1)	気分動揺	0
リウマチ熱	0	悪夢	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.1)	睡眠の質低下	1 (0.1)
再発非ホジキンリンパ腫	1 (0.1)	腎および尿路障害	3 (0.3)
神経系障害	199 (22.2)	急性腎障害	1 (0.1)
アミロイド関連画像異常 ー微小出血およびヘモジデリン沈着	122 (13.6)	慢性腎臓病	0
アミロイド関連画像異常 ー浮腫／滲出液貯留	113 (12.6)	夜間頻尿	0
平衡障害	2 (0.2)	蛋白尿	2 (0.2)
小脳梗塞	1 (0.1)	生殖系および乳房障害	1 (0.1)
脳出血	4 (0.4)	精巣腫瘍	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.3)
認知障害	1 (0.1)	咳嗽	1 (0.1)
浮動性めまい	4 (0.4)	呼吸困難	1 (0.1)
認知障害発作	0	鼻出血	1 (0.1)
頭痛	16 (1.8)	鼻漏	0
感覚鈍麻	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	10 (1.1)
ラクナ梗塞	1 (0.1)	脱毛症	0
嗜眠	0	円形脱毛症	1 (0.1)
記憶障害	2 (0.2)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
片頭痛	0	紅斑	2 (0.2)
パーキンソニズム	0	類天疱瘡	0
痙攣発作	0	そう痒症	0
くも膜下出血	1 (0.1)	発疹	5 (0.6)
脳表ヘモジデリン沈着症	47 (5.2)	紅斑性皮疹	1 (0.1)
失神	0	蕁麻疹	1 (0.1)
緊張性頭痛	2 (0.2)	血管障害	4 (0.4)
上位運動ニューロンの病変	1 (0.1)	チアノーゼ	1 (0.1)
精神障害	9 (1.0)	巨細胞性動脈炎	0
		高血圧	1 (0.1)
		起立性低血圧	2 (0.2)

MedDRA Version 25.0.

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤を希釈調製するときは無菌的に操作すること。本剤は単回使用とし、残液は廃棄すること。
- 14.1.2 必要量をバイアルから抜き取り、250mLの生理食塩液で希釈すること。
- 14.1.3 容器を静かに反転させて、しっかりと混和する。振とうしないこと。
- 14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～25℃で保存し、4時間以内に使用すること。
- 14.1.5 希釈液は投与前に室温にして用いること。
- 14.1.6 他剤と混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 投与前に微粒子や変色がないか目視で確認すること。変色又は不透明な粒子や異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- 14.2.2 本剤は、蛋白結合性の低い0.2又は0.22ミクロンのインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.3 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインをフラッシュすること。

（解説）

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 調製後の希釈溶液の無菌性を担保するため設定した。
- 14.1.2 臨床試験で採用した調製方法に基づき設定した。
- 14.1.3 濃度を均一にするため、及び振とうによる凝集及び分解のリスクを最小限に抑えるため設定した。
- 14.1.4 希釈後の本剤の無菌性を担保するため設定した。
- 14.1.5 臨床試験で採用した調製方法に基づき設定した。
- 14.1.6 本剤の他剤との配合変化試験は実施していないことから設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 粒子や異物の混入は品質の低下を示すため設定した。
- 14.2.2 臨床試験では、外来性粒子の混入を防ぐためにインラインフィルターを使用しており、インラインフィルターを使用しない場合の臨床試験データが得られていないことから設定した。
- 14.2.3 臨床試験で採用した投与方法に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験において、本剤10mg/kgを隔週で投与された患者のうち、本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は5.5%（49例/884例）であり、このうち4.1%（2例/49例）では本剤に対する中和抗体が認められた。抗体産生は本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった¹⁶⁾。
- 15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験の非盲検継続投与期において、本剤投与中に脳出血又は重度のARIA-E/H（併発）を発現し、その後死亡に至った症例が報告されている（これらの事象が死因でない報告を含む³⁷⁾）。

（解説）

- 15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体産生が報告されているため設定した。
- 15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（301試験）の非盲検継続投与期（試験進行中）において、本剤投与中に当該事象を発現し、その後死亡に至った症例が報告されていることから設定した。これらの症例には、脳出血やARIAが死因でない症例が含まれている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験（サル）³⁸⁾

レカネマブの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に対する影響は、カニクイザルを用いた4週間間歇投与毒性試験にて評価した。

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	カニクイザル (1群雌雄各3例)	一般行動（機能観察総合評価法）、 鼓膜温度	0 ^a 、5、15、 50mg/kg	静脈内	影響なし
呼吸器系	カニクイザル (1群雌雄各3例)	呼吸回数、一回換気量、分時換気 量（全身プレチスモグラフィ法）	0 ^a 、5、15、 50mg/kg	静脈内	影響なし
心血管系	カニクイザル (1群雌雄各3例)	血圧、心電図、心拍数	0 ^a 、5、15、 50mg/kg	静脈内	影響なし

a: 125mmol/L 塩化ナトリウム及び0.02%ポリソルベート80を含む25mmol/L クエン酸緩衝液

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ラット）³⁸⁾

SDラットにレカネマブ（10、30、100mg/kg）を単回静脈内投与したとき、最大投与可能用量である100mg/kgまで、レカネマブの投与に起因した変化は認められなかった。このことから、ラットにおける単回投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）は100mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験（サル）³⁸⁾

カニクイザルにレカネマブを4週間（5、15、50mg/kg、週1回）及び39週間（15、50、100mg/kg、週1回）間歇反復静脈内投与したとき、いずれにおいても、低速静脈内投与で100mg/kgまで、レカネマブの投与に起因した変化は認められなかった。

カニクイザルにおいて、試験期間中にレカネマブに対する抗薬物抗体（ADA）は検出されなかった。

4週間間歇反復投与毒性試験において安全性薬理評価項目への影響を検討したが、心血管系、呼吸器系、中枢神経系への影響は認められなかった。これらの反復投与毒性試験では、脾臓の絶対及び相対重量、並びに病理組織学的評価における胚中心の増加（胚中心の大きさ及び数の増加）傾向が認められた。これらの変化は、静脈内投与された異種タンパク質に対する生体の非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。これらの試験結果から、カニクイザルにおけるNOAELは100mg/kg以上と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

医薬品規制調和国際会議（ICH）S6（R1）ガイドラインに基づき、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ICH S6（R1）ガイドラインに基づき、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

レカネマブの標的となる可溶性A β 凝集体は通常の生殖発生毒性試験に用いる動物種では検出されない。また、サルを用いた39週間反復投与毒性試験において生殖器官への影響がなく、変異型アミロイド前駆体タンパク質（APP）の変異あるいはノックアウトマウスにおいて交配や出産が確認されている。

対象となる女性患者で妊娠能力を有する可能性が低いことから、ICH S6（R1）ガイドラインの記載内容も踏まえ、生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激試験（ラット、サル）³⁸⁾

SDラットに単回静脈内投与（10、30、100mg/kg）、カニクイザルに4週間（5、15、50mg/kg、週1回）及び39週間（15、50、100mg/kg、週1回）間歇反復静脈内投与したとき、いずれの用量においても投与部位にレカネマブの局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

また、カニクイザルに4週間（200mg/mL濃度のレカネマブ10mg/kg、1日1回）4カ所の異なる背部に毎日順番に皮下投与したとき、局所刺激性は認められなかった。ADAは検出されなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性及び免疫毒性（サル）³⁸⁾

カニクイザルにレカネマブに4週間（5、15、50mg/kg、週1回）及び39週間（15、50、100mg/kg、週1回）間歇反復静脈内投与、又は、4週間（200mg/mL濃度のレカネマブ10mg/kg、1日1回）4カ所の異なる背部に毎日順番に皮下投与したとき、ADAは検出されなかった。脾臓重量及び胚中心の増加傾向が4週間及び39週間静脈内投与毒性試験で認められたが、これらの変化は静脈内投与された異種タンパク質に対する生体の非特異的な適応性の免疫反応であると考えられた。

2) 組織交差反応性（*in vitro*）³⁸⁾

レカネマブとSDラット、カニクイザル、及びヒトの正常組織との交差反応性を検討するため、レカネマブ2濃度（5及び25 μ g/mL）で免疫組織染色を実施した。

その結果、カニクイザルの下垂体中葉の内分泌細胞（細胞質）、腎臓の近位尿細管上皮細胞（細胞質）、並びに脳、小脳、脊髄の軟膜及び軟膜下/血管周囲腔に陽性反応がみられた。SDラットでは、いずれの組織も陽性反応は認められなかった。ヒト正常組織では、脳の細胞外アミロイド β プラーク、神経細胞及びグリア細胞、種々の組織における上皮細胞（細胞質）及び単核細胞（細胞質）並びに膵島細胞（細胞質）に陽性反応がみられたが、血管内の血清とは反応しなかった。生体内でモノクローナル抗体が細胞質に達することはないため、細胞質成分に陽性反応がみられたことに毒性学的な意義はないと考えられた。

3) オンターゲット毒性（マウス）³⁸⁾

レカネマブのオンターゲット毒性を評価するため、Tg（遺伝子改変）マウス（Tg-APP_{ArcSwe}及びTg2576）を用いた薬理試験において、標的臓器（脳）及び主要な臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。Tg-APP_{ArcSwe}マウス（12～24カ月齢）への12mg/kgの14週間投与あるいは10mg/kgの17週間投与、及びTg2576マウス（4～12.5カ月齢）への50mg/kgの18週間投与のいずれにおいても、レカネマブのマウスサロゲート抗体であるmAb158の投与に起因する病理組織学的変化や、脳の微小出血は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レケンビ点滴静注 200mg、500mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：レカネマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：2.5年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、振とうしないこと。

20.2 外箱開封後は、遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：レケンビ点滴静注による治療を受ける患者さんおよびご家族へ

「XIII. 2. その他の関連資料」参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2023 年 1 月 6 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2023 年 9 月 25 日

承 認 番 号：レケンビ点滴静注 200mg：30500AMX00272000

レケンビ点滴静注 500mg：30500AMX00273000

薬価基準収載年月日：2023 年 12 月 20 日

販 売 開 始 年 月 日：2023 年 12 月 20 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2023年9月25日～2031年9月24日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤の投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
レケンビ点滴静注 200mg	1190408A1025	1190408A1025	199246501	629924601
レケンビ点滴静注 500mg	1190408A2021	1190408A2021	199247201	629924701

14. 保険給付上の注意

レカネマブ（遺伝子組換え）製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（保医発 1219 第4号：令和5年12月19日）

(1) レケンビ点滴静注 200mg 及び同点滴静注 500mg については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製剤を最初に投与した際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの（「患者要件ア」～「患者要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 患者本人及び家族・介護者の、安全性に関する内容も踏まえ本剤による治療意思が確認されている患者

イ 以下に示す本剤の禁忌に該当しないことが確認された患者

- ・ 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴がある患者
- ・ 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫、5個以上の脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症又は1cmを超える脳出血が認められる患者

ウ MRI 検査（1.5Tesla 以上）が実施可能であることが確認された患者

② 認知機能の低下及び臨床症状の重症度範囲について、次に掲げるすべての項目のスコア及び実施年月日

ア 認知機能評価 MMSE スコア

イ 臨床認知症尺度 CDR 全般スコア

X. 管理的事項に関する項目

- ③ 次に掲げる検査のうち、当該患者の診断に用いた検査に該当するもの（「患者要件エ」又は「患者要件オ」と記載）、実施年月日及び検査実施施設名
- エ アミロイドPET
 - オ 脳脊髄液（CSF）検査
- ④ 次に掲げる医師の要件のうち、当該患者の本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件エ」までのうち該当するものを記載）
- ア 日本神経学会の専門医
 - イ 日本老年医学会の専門医
 - ウ 日本精神神経学会の専門医
 - エ 日本脳神経外科学会の専門医
- ⑤ 次に掲げる医師の要件のうち、当該患者の本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件オ」から「医師要件ク」までのうち該当するものを記載）
- オ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、10 年以上の軽度認知障害の診断、認知症疾患の鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした臨床経験を有していること
 - カ 画像所見から ARIA の有無を判断した上で、臨床症状の有無と併せて本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ必要な対応ができる医師であること
 - キ 製造販売業者が提供する ARIA に関する MRI 読影の研修を受講していること
 - ク 日本認知症学会又は日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者及び治療に関する研修を受講していること
- ⑥ 次に掲げる項目のうち、該当するもの（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）
- ア 以下の I からⅧをすべて満たす施設である。
 - イ 以下の I からⅧをすべて満たす施設でない。
（項目）
 - I MRI 検査（1.5Tesla 以上）が実施可能な医療機関であり、かつ、ARIA が認められた場合に、画像所見や症状の有無から、本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ、施設内で必要な対応ができる体制が整っていること
 - II 認知機能のスコア評価（MMSEスコア）及び臨床認知症尺度（CDR全般スコア）が実施可能な者が配置されていること
 - III 同一施設内又は連携がとれる施設において PET 検査又は CSF 検査が実施可能であること
 - IV 上記の④及び⑤に該当する、常勤医師が複数名配置されていること
 - V CDR全般スコア評価に精通し、一定以上の評価経験を有する医療従事者がいること
 - VI ARIA のリスク管理に必要な知識を有し、かつ、MRI 読影に関する医療従事者向け研修を受講した、ARIA の鑑別を含む MRI 読影が適切に行える常勤医が 1 名以上いること
 - VII 認知症疾患医療センター又は認知症疾患医療センターと連携がとれる施設であること
 - VIII 製造販売業者に課せられている全例調査を確実に実施できる施設であること
- (3) 本製剤の投与開始後 6 か月以降の投与の際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
- ① 本製剤の投与施設（「施設要件ウ」又は「施設要件エ」と記載）及び「施設要件エ」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
 - ウ 初回投与施設（(2)の初回投与施設と同一の施設）
 - エ 連携施設（(2)の初回投与施設と連携している施設） - ② 次に掲げる施設要件のうち、本製剤の投与施設に該当するもの（「施設要件オ」と記載）
 - オ 製造販売業者に課せられている全例調査を確実に実施できること - ③ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ケ」から「医師要件シ」までのうち該当するものを記載）
 - ケ 日本神経学会の専門医
 - コ 日本老年医学会の専門医

X. 管理的事項に関する項目

サ 日本精神神経学会の専門医

シ 日本脳神経外科学会の専門医

- ④ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ス」～「医師要件タ」までのうち該当するものを記載）

ス 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、10 年以上の軽度認知障害の診断、認知症疾患の鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした臨床経験を有していること

セ 画像所見から ARIA の有無を判断した上で、臨床症状の有無と併せて本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ必要な対応ができる医師であること

ソ 製造販売業者が提供する ARIA に関する MRI 読影の研修を受講していること

タ 日本認知症学会又は日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者及び治療に関する研修を受講していること

- (4) 本製剤の継続投与の際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤は、初回投与後 6 か月までは、初回投与施設で投与すること。

- ① 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。
- ② 本製剤投与中、CDR 全般スコア推移、MMSE スコア推移、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による臨床症状の評価を実施した直近の年月日
- ③ 本製剤投与中、MRI 検査を受けた直近の年月日

- (5) 本製剤の初回投与から起算して、18 か月を超える投与の際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ① 本剤投与の継続が必要と判断した理由（CDR 全般スコア推移、MMSE スコア推移、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による臨床症状の評価を踏まえた有効性の観点、並びに ARIA の有無や副作用発現状況等を踏まえた安全性の観点を含めて具体的に記載すること）
- ② 本剤の最適使用推進ガイドラインにおいて「中等度以降のアルツハイマー病による認知症と診断された場合、中等度以降に進行した患者に投与を継続したときの有効性が確立していないことから、本剤の投与を中止し、再評価を行うこと。」とされていることから、中等度以降のアルツハイマー病による認知症と診断された患者に対して本剤の投与継続を行う場合には、再評価を行った結果として (2) の①～②及び投与継続を判断した理由（上記①と同様に具体的に記載すること）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応 平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書. 2013. [NEURO-1182]
- 2) 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 29 年度国内基盤技術調査報告書「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）に関する医療ニーズ調査」. 2017. [NEURO-1183]
- 3) Ono K., et al.: *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 952-964. [PMID: 32023927] [NEURO-1158]
- 4) 社内資料: 種々アミロイドβへの結合性比較 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2.1.1) [LEQ-0017]
- 5) 社内資料: ラット海馬神経細胞へのアミロイドβ凝集体の結合阻害 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2.1.8) [LEQ-0018]
- 6) 社内資料: APP^{NL-G-F} マウスにおける脳内アミロイドβに対する効果 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2.2.3) [LEQ-0019]
- 7) 社内資料: 安定性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.3.P) [LEQ-0021]
- 8) 承認時評価資料: 国内 104 試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2) [LEQ-0010]
- 9) 承認時評価資料: 国際共同臨床第Ⅱ相試験 (201 試験) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.6.3) [LEQ-0011]
- 10) Swanson C.J., et al.: *Alz. Res. Therapy.* 2021; 13(80): 1-14. [PMID: 33865446] [LEQ-0001]
- 11) 社内資料: 臨床評価指標 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.3.1.5.4.1) [LEQ-0014]
- 12) Wang J., et al.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016; 87(9): 993-999. [PMID: 27010616] [NEURO-1159]
- 13) Rosen W.G., et al.: *Am. J. Psychiatry.* 1984; 141(11): 1356-1364. [PMID: 6496779] [NEURO-1161]
- 14) Berg L., et al.: *Ann. Neurol.* 1988; 23(5): 477-484. [PMID: 3389756] [NEURO-1160]
- 15) Klunk W.E., et al.: *Alzheimers & Dement.* 2015; 11(1): 1-15. e1-4. [PMID: 25443857] [NEURO-1234]
- 16) 承認時評価資料: 国際共同臨床第Ⅲ相試験 (301 試験) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.6.5) [LEQ-0009]
- 17) van Dyck C.H., et al.: *N. Engl. J. Med.* 2023; 388(1): 9-21. [PMID: 36449413] [LEQ-0002]
- 18) Pedrosa H., et al.: *J. Nutr. Health. Aging.* 2010; 14(8): 703-709. [PMID: 20922349] [NEURO-1162]
- 19) Rowe C.C., et al.: *J. Nucl. Med.* 2018; 59(Suppl. 1): 482. [NEURO-1236]
- 20) Amadoru S., et al.: *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12(22): 1-8. [PMID: 32131891] [NEURO-1237]
- 21) Roé-Vellvé N., et al.: *Alzheimers & Dement.* 2020; 16(Suppl. 5): e042933. [NEURO-1238]
- 22) Bullich S., et al.: *Alzheimers Res. Ther.* 2021; 13(67): 1-15. [PMID: 33773598] [NEURO-1239]
- 23) Rowe C.C., et al.: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44(12): 2053-2059. [PMID: 28643043] [NEURO-1240]
- 24) Salvadó G., et al.: *Alzheimers Res. Ther.* 2019; 11(27): 1-12. [PMID: 30902090] [NEURO-1241]
- 25) Logsdon R., et al.: *J. Mental. Health. Aging.* 1999; 5(1): 21-32. [NEURO-1163]
- 26) 荒井由美子: 総合リハビリテーション, 2002; 30(11): 1005-1009. [NEURO-1164]
- 27) 承認時評価資料: 国際共同臨床第Ⅱ相試験 非盲検継続投与期 (201 試験 OLE) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4) [LEQ-0012]
- 28) Fleisher A.S., et al.: *Arch. Neurol.* 2011; 68(11): 1404-1411. [PMID: 21747008] [NEURO-1235]
- 29) 承認時評価資料: 国際共同臨床第Ⅲ相試験 非盲検継続投与期 (301 試験 OLE) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.6.6) [LEQ-0013]
- 30) 社内資料: ミクログリアによるアミロイドβ除去に対する効果 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2.1.15) [LEQ-0030]
- 31) 社内資料: 母集団薬物動態解析 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.2.3.2) [LEQ-0015]
- 32) Roopenian D.C., et al.: *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7(9): 715-725. [PMID: 17703228] [NEURO-1165]
- 33) Palmeira P., et al.: *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 985646. [PMID: 22235228] [NEURO-1166]
- 34) Van de Perre P.: *Vaccine.* 2003; 21(24): 3374-3376. [PMID: 12850343] [NEURO-1167]
- 35) Palmeira P., et al.: *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2009; 20(6): 528-535. [PMID: 19220771] [NEURO-1168]

XI. 文献

- | | |
|--|------------|
| 36) 社内資料：薬物動態プロファイル（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1） | [LEQ-0016] |
| 37) Reish N.J., et al.: N. Engl. J. Med. 2023; 388(5): 478-479. [PMID: 36599061] | [LEQ-0031] |
| 38) 社内資料：毒性試験（2023年9月25日承認、CTD 2.4.2.3、2.4.4、2.6.3.4、2.6.6） | [LEQ-0020] |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名/ 地域	販売名	承認 年月日	剤型・規格	効能又は効果	用法及び用量
米国	LEQEMBI	2023 年 7 月 6 日	点滴静注 200mg 点滴静注 500mg	アルツハイマー病による 軽度認知障害及び軽度認知症の 病態進行の抑制	レカネマブとして 10mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時 間かけて点滴静注する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦・授乳婦への投与に関する情報

米国の LEQEMBI 添付文書 (2023 年 7 月)	8.1 Pregnancy Risk Summary There are no adequate data on LEQEMBI use in pregnant women to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. No animal studies have been conducted to assess the potential reproductive or developmental toxicity of LEQEMBI. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.
	8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of lecanemab-irmb in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Published data from other monoclonal antibodies generally indicate low passage of monoclonal antibodies into human milk and limited systemic exposure in the breastfed infant. The effects of this limited exposure are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LEQEMBI and any potential adverse effects on the breastfed infant from LEQEMBI or from the underlying maternal condition.

なお、本邦における【注意事項情報】の「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は、以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。また、一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

(2) 小児等への投与

米国の LEQEMBI 添付文書 (2023 年 7 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of LEQEMBI in pediatric patients have not been established.
-------------------------------------	--

なお、本邦における【注意事項情報】の「9.7 小児等」の項の記載は、以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：レケンビの治療を受ける患者さまならびにご家族・介護者の皆様へ
本資料は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>) 及び
弊社医療関係者向けホームページ(<https://medical.eisai.jp/>) に掲載していますので、ご参照ください。

