Eisai

Biogen

日本標準商品分類番号
87119

医薬品リスク管理計画（RMP）

最適使用推進ガイドライン対象品目

適正使用ガイド

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　薬価基準収載

レケンビ®点滴静注 200mg 500mg

レカネマブ（遺伝子組換え）製剤　LEQEMBI®

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

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。[電子添文7.1、8.1、11.1.2参照]

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。]
[電子添文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、脳表ヘモジデリン沈着症又は1cm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。][電子添文7.1、8.1.1参照]

目次

Ⅰ. 適正使用のお願い・・・・・2

Ⅱ. 適正使用のためのフローチャート・・・・・3

Ⅲ. 投与患者の選択・・・・・4
　1. 禁忌・・・・・4
　2. 効能又は効果・・・・・4
　3. 特定の背景を有する患者に関する注意・・・・・4

Ⅳ. レケンビの使い方・・・・・5
　1. 用法及び用量・・・・・5
　2. 重要な基本的注意と重大な副作用・・・・・8
　3. 併用に注意するべき薬剤・・・・・10
　4. 薬剤調製・投与時の注意・・・・・11

Ⅴ. アミロイド関連画像異常（ARIA）とその対策・・・・・12
　1. アミロイド関連画像異常（ARIA）とは・・・・・12
　2. ARIA発現時の対処・・・・・18
　3. 第Ⅲ相臨床試験（301試験Core Study）におけるARIAの副作用の発現状況・・・・・20
　4. ARIAの鑑別診断・・・・・29

Ⅵ. その他の注意すべき副作用とその対策・・・・・32
　1. Infusion reaction・・・・・32
　2. その他の副作用・・・・・34

Ⅶ. 臨床成績・・・・・35

用語一覧

Aβ	アミロイドβ（膜結合アミロイド前駆体蛋白由来のペプチド）
AD	アルツハイマー病
ADC	apparent diffusion coefficient
ApoE ε4	アポリポ蛋白E ε4（ApoE:Aβの蓄積や凝集に関わる蛋白質で、ε2、ε3、ε4の3種類のサブタイプがあり、ε4の保有がアルツハイマー病の発症リスクに関わっている）
ARIA	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	ARIA-浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	ARIA-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症・脳出血
CSF	脳脊髄液
CT	コンピュータ断層撮影
DWI	拡散強調画像
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GRE	グラジエントエコー
MCI	軽度認知障害
MRI	磁気共鳴画像法
PRES	可逆性後頭葉白質脳症
SWI	磁化率強調画像
シグナルボイド	血流の速い血管や高度に石灰化している部位が画像上で無信号となる現象

I. 適正使用のお願い

レケンビ点滴静注[有効成分：レカネマブ(遺伝子組換え)]は、ヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体免疫グロブリンG1(IgG1)モノクローナル抗体です。
本剤の使用中には、アミロイド関連画像異常(ARIA;amyloid-related imaging abnormalities)と呼ばれる特徴的な副作用があらわれることがあります。本剤を使用する際には、ARIAの特性について十分に理解したうえでMRIモニタリングを行い、ARIA発現時には重症度や症状の有無によって投与の継続、中断、中止、再開を判断する必要があります。
本冊子では、本剤の適正使用を目的として、適切な患者の選択や本剤投与時におけるARIAの管理および発現時の対処、臨床試験におけるARIAの発現状況などについて解説しています。
本剤の使用に際しては、最新の電子添文とともに本冊子を確認し、本剤の適正で安全な使用に努めてください。

①施設要件および医師要件

- 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。
- 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すること。

②適切な患者の選択(投与開始時)

- 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。
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫が確認された患者には投与しないこと。
- 本剤投与開始前に5個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は1cmを超える脳出血が確認された患者には投与しないこと。
- 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。
- 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。
- 電子添文「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。
- 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。
- 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。

③投与の継続にあたって

本剤投与中は6ヵ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。

④MRIによるARIAのモニタリング

- 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。
- 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。
- 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ヵ月までを目安)、7回目の投与前(投与開始後3ヵ月までを目安)及び14回目の投与前(投与開始後6ヵ月までを目安)、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、電子添文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。
- アポリポ蛋白E(*ApoE*)ε4ホモ接合型キャリアで*ApoE*ε4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*ε4保因状況にかかわらず、電子添文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*ε4ホモ接合型キャリアの割合は約15%である[1)]。

Ⅱ. 適正使用のためのフローチャート

投与開始前の確認事項

レケンビ投与を検討する際には電子添文を必ずご確認ください。

投与患者の選択

- 禁忌 P.4
- 効能又は効果 P.4
- 特定の背景を有する患者に関する注意 P.4

本冊子のⅢ項をご確認ください。

投与にあたって

- 用法及び用量 P.5
- 重要な基本的注意と重大な副作用 P.8
- 併用に注意するべき薬剤 P.10
- 薬剤調製・投与時の注意 P.11

本冊子のⅣ項をご確認ください。

副作用対策とモニタリング

本冊子のⅣ項、Ⅴ項、Ⅵ項をご確認ください。

1. 禁忌

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。][電子添文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、脳表ヘモジデリン沈着症又は1cm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。][電子添文7.1、8.1.1参照]

2.1 重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定しました。
2.2 これらの患者ではARIAのリスクが高まるおそれがあることから設定しました。
2.3 これらの患者ではARIAのリスクが高まるおそれがあることから設定しました。

2. 効能又は効果

4. 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

5. 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 電子添文「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。[電子添文17.1.2参照]

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ました。
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ました。
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おらず、本剤の投与を避けるべき患者に関する情報を記載しました。
5.4 本剤投与の適否は、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ました。

3. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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。
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。

9.5 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ません。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ました。
9.6 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ました。
9.7 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ました。

1. 用法及び用量

6. 用法及び用量
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週間間隔での投与を継続することが重要です。予定よりも投与が遅れた場合や投与をスキップした場合は、なるべく早く投与してください。

臨床試験の結果より、本剤に期待される有効性を最大限発揮するためには2週間間隔での投与を継続することが重要と考えられました。また、未投与が続いた場合は、その時点までの本剤の治療効果は維持されることが推定されるものの、その時点以降では早期AD集団の自然経過と同速度で疾患が進行すると想定されました。したがって、予定よりも投与が遅れた場合や投与をスキップした場合は、なるべく早く投与することが適切と考えられます。

7. 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。[電子添文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。

7.2 本剤投与中は6ヵ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。

7.1 臨床試験の結果に基づき設定しました。
7.2 適正使用の観点から、本剤が漫然と投与されることを防止するべく、設定しました。

【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ヵ所に限局した、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ヵ所にみられる、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ヵ所又は複数ヵ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ヵ所
中等度	新規が5～9個	2ヵ所
重度	新規が10個以上	3ヵ所以上

脳微小出血と脳表ヘモジデリン沈着症で重症度が異なる場合、より重い重症度をARIA-Hの重症度として扱ってください。

〈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
	高度	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。

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ヵ月後に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ヵ月後に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ヵ月後に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ヵ月後に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	

ARIA発現後のMRIモニタリングに関して、規定の期間よりも前にMRI検査を実施した場合でも、投与再開の基準を満たしていれば再開することは可能です。

301試験Core StudyにおけるARIA-E消失までの時間経過についてはP.27を参照してください。

2.重要な基本的注意と重大な副作用

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。[電子添文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。[電子添文2.2、2.3、17.1.2参照]

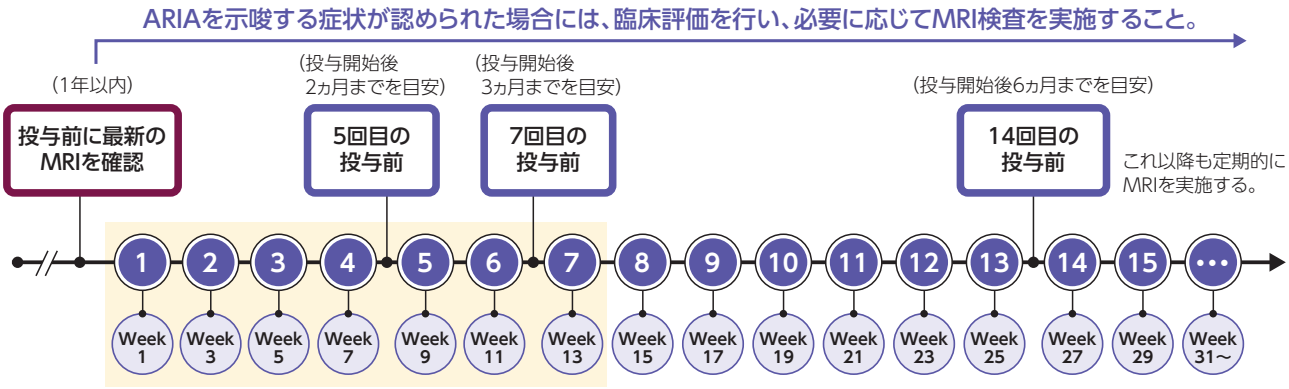
8.1.2 ARIAの発現は、本剤投与開始から14週間以内に多いことから、この期間は特に注意深く患者の状態を観察すること。ARIAを示唆する症状が認められた場合には、臨床評価を行い、必要に応じてMRI検査を実施すること。

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ヵ月までを目安)、7回目の投与前(投与開始後3ヵ月までを目安)及び14回目の投与前(投与開始後6ヵ月までを目安)、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、電子添文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)ε4ホモ接合型キャリアでApoEε4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、ApoEε4保因状況にかかわらず、電子添文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ApoEε4ホモ接合型キャリアの割合は約15%である[1)]。

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。



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。

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に関する知識と経験を持つ医師の下で、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ました。

※ ARIAを示唆する症状(V項参照)が認められた場合には直ちに医療機関に連絡するよう患者及び介護者に指導を徹底してください

ARIA発現時の対処についてはP.18を参照してください。

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。[電子添文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。

3. 併用に注意するべき薬剤

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 アルテプラーゼ　等		

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ます。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ました。

301試験Core Studyにおける抗血栓薬併用下でのARIAの発現状況についてはP.22を参照してください。

4.薬剤調製・投与時の注意

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。

調製

Step 1 レケンビの抜き取り量を算出

レケンビの投与量から抜き取る量を算出します。

投与量
レカネマブ(遺伝子組換え)として10mg/kg

抜き取り量

$$\text{体重}\ (\quad\ \text{kg}) \times \frac{\text{投与量}\ 10\text{mg/kg}}{\text{1バイアル中のレカネマブ濃度}\ 100\text{mg/mL}} = \text{抜き取り量}\ (\quad\ \text{mL})$$

【1バイアル中の分量】
レケンビ点滴静注200mg:2mL
レケンビ点滴静注500mg:5mL

Step 2 生理食塩液の準備

生理食塩液250mLを準備します。

Step 3 レケンビの抜き取り・混和

必要量のレケンビを抜き取り、Step 2で用意した生理食塩液と混和します。

注意
・無菌的に操作してください。
・容器を静かに反転させて、しっかりと混和してください。
・混和するときは、振とうさせないでください。
・他剤と混合しないでください。
・バイアルに残ったレケンビの残液は廃棄してください。

Step 4 調製した注射液の確認

微粒子や変色がないか目視で確認し、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でください。

投与

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してください。

投与後

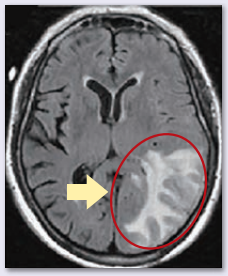
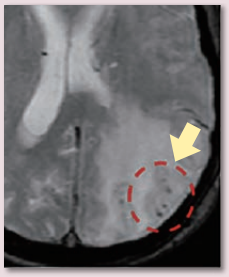
投与終了後、生理食塩液で点滴ラインをフラッシュしてください。

1.アミロイド関連画像異常（ARIA）とは

アミロイド関連画像異常（ARIA; amyloid-related imaging abnormalities）は、アミロイドβ（Aβ）が関与して起こるMRI所見で[2]、ARIA-E（edema/effusion）とARIA-H（hemosiderin deposit/hemorrhage）の2種類に大別されます[2-4]。ARIAは、抗Aβモノクローナル抗体製剤を投与した患者で発現率が高くなります[2-4]。

■ARIAの種類

ARIAはARIA-EとARIA-Hの2種類に大別されます[2-4]。

	ARIA-E[2,3]	ARIA-H[2,3]
検出方法	FLAIR	T2*GREまたはSWI
検出される部位・所見	脳実質：血管原性浮腫 脳溝：滲出液貯留	脳実質：脳微小出血（通常は10mm未満と定義）、脳出血（10mm以上） 脳表：ヘモジデリン沈着（脳表ヘモジデリン沈着症）
漏出物	蛋白液	血球成分
重症度分類	MRI上の画像所見の大きさおよび個数[5]、ならびに臨床症状の評価	MRI上の脳微小出血とヘモジデリン沈着の数[5]および臨床症状の評価
症例画像	 血管原性浮腫 滲出液貯留	 脳微小出血 脳表ヘモジデリン沈着症

出典文献2-5）より
工藤 與亮 先生（北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授）、冨本 秀和 先生（三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長）作成
2）Sperling RA, et al.: Alzheimers Dement 2011; 7(4): 367–385
3）Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958–1965
4）Barakos J, et al.: J Prev Alzheimers Dis 2022; 9(2): 211–220
5）Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19–E35
画像：4）Barakos J, et al.: J Prev Alzheimers Dis 2022; 9(2): 211–220

■ARIAの一般的な特徴

〈MRI上の特徴〉

- ARIAは通常、MRIモニタリングによって検出される[6,7]。
- ARIA-Eの多くは治療経過の初期に発現し、投与継続に伴い減少する[6,8]。
- ARIA-EとARIA-Hは同時に発現する場合がある[3]。
- ARIAの発生機序上、血球成分の漏出があれば蛋白液も漏出しているとされるため、ARIA-Hが発現した場合はARIA-Eも発現している可能性が高いと考えられる[5]。
- ARIA-Eの多くは消失すると考えられる。重症度によって、消失するまで治療の継続、中断、中止、再開を判断する[5,9-11]。
- 抗Aβモノクローナル抗体の臨床試験において、ARIA-Eは時間の経過とともにMRI上消失したが、ARIA-Hはその後も残存したことが報告されている[3,8]。

〈臨床症状の特徴〉

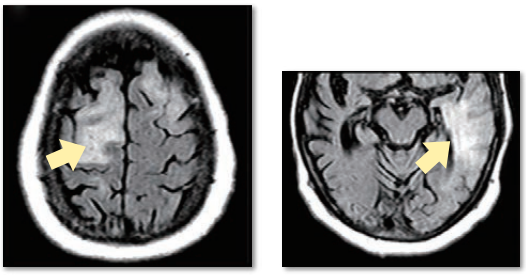
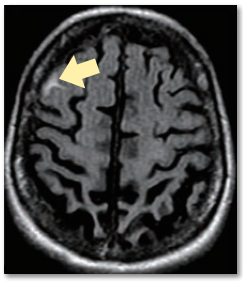
- ARIAの多くは無症状である[6]。
- 頻度は低いものの重症な神経症状(脳症、局所神経症状、痙攣、てんかん重積状態など)が起こり、入院や治療(集中治療、副腎皮質ステロイドの投与、抗てんかん薬の投与)が必要となる場合がある[6,8]。
- ARIA-E：一過性で非特異的であることが多い。頭痛、錯乱、吐き気、嘔吐、視覚障害、精神神経症状、浮動性めまい、疲労、歩行障害など[6,8]
- ARIA-H：一般的に無症状[6]

■ARIA-E

ARIA-Eは、脳実質における血管原性浮腫や、脳溝における髄膜血管からのくも膜下腔への蛋白液の滲出によって発現するARIAです[2]。

- 毛細血管の透過性亢進により浮腫や滲出液貯留が生じ、FLAIR高信号として検出される[2]。
- テント上(頭頂葉、後頭葉、側頭葉および前頭葉)で発現することが多いが、小脳、脳幹でも認められる[2]。
- 多くは無症候性であるが、頭痛や錯乱、視覚障害、歩行困難など、いくつかの症状との関連性も指摘されている[2]。

▶ARIA-Eの種類

ARIA-E(浮腫)	ARIA-E(滲出液貯留)
 FLAIR	 FLAIR
脳実質で検出 脳実質における血漿成分・蛋白液の漏出を反映する画像所見[3] **発現部位** 単一領域で軽微なもの、多発性のものから、大脳半球に広く及ぶものもある[2]。	**脳溝で検出** 脳溝における髄膜血管からの蛋白液の漏出または滲出を反映する画像所見[2] **発現部位** くも膜下腔または脳溝において、孤立性またはARIA-E皮質病変の近傍に認められる[2]。

出典文献2,3)より

工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成

2)Sperling RA, et al.: Alzheimers Dement 2011; 7(4): 367–385

3)Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958–1965

画像：3)Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958–1965

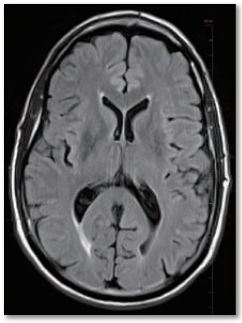
Used with permission of American Society of Neuroradiology, from AJNR Am J Neuroradiol., Barakos J, Sperling R, Salloway S, et al., 34(10):1958-1965, 2013; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

▶ARIA-Eの重症度分類（MRI画像による分類）

重症度	MRI所見
軽度	脳溝、皮質、又は皮質下白質の1ヵ所に限局した、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ヵ所にみられる、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ヵ所又は複数ヵ所に独立した病変を認める。

レケンビ症例画像

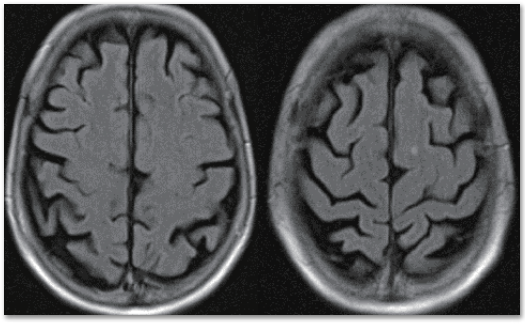
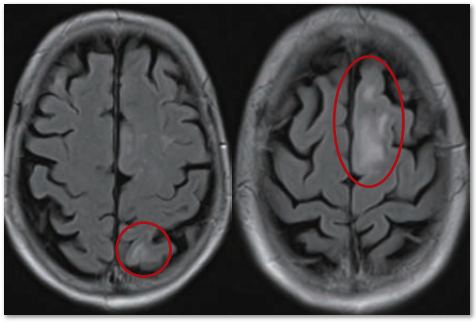
①軽度ARIA-E

ベースライン	ARIA発現（フォローアップ1）	ARIA発現（フォローアップ2）
 FLAIR	FLAIR	FLAIR

- ベースラインは異常なし。
- フォローアップ1において、軽度ARIA-E（最大径5cm以下で1カ所に限局）を示唆する所見が検出された。
- フォローアップ2において、ある程度回復はしたが、ARIA-Eが残存していた。

※フォローアップ1：Week 9、フォローアップ2：Week 13

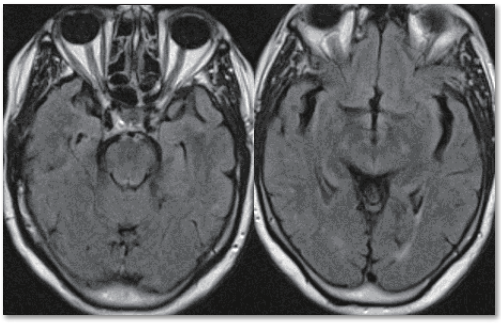
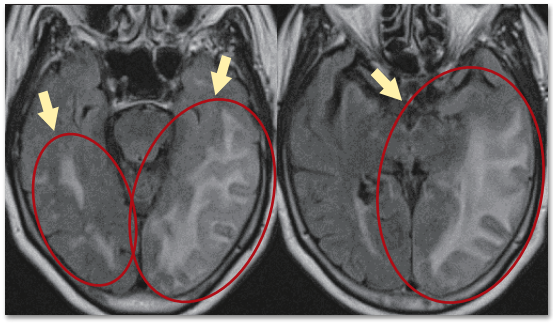
②中等度ARIA-E

ベースライン	ARIA発現（フォローアップ1）
 FLAIR	 FLAIR

- ベースラインは異常なし。
- フォローアップ1において、中等度ARIA-E（最大径5～10cmで複数カ所）を示唆する所見が観察された。

※フォローアップ1：Week 9

③重度ARIA-E

ベースライン	ARIA発現(フォローアップ1)
 FLAIR	 FLAIR

- ベースラインは異常なし。
- フォローアップ1において、左側頭葉と後頭葉に重度ARIA-E(最大径10cm以上)を示唆する所見が検出された。右側頭葉と後頭葉にもARIA-E(最大径10cm未満)が検出された。

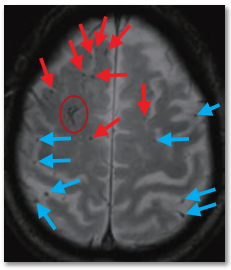
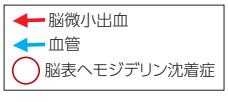
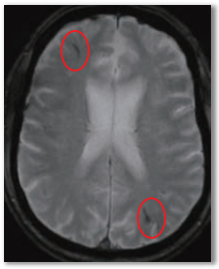
※フォローアップ1:Week 9

■ARIA-H

ARIA-Hは、脳実質における脳微小出血および脳出血や、くも膜下腔における脳表ヘモジデリン沈着として発現するARIAです。

- 少量の血液、血球成分が、T2*GREによって低信号として検出される[2)]。
- 発現部位および形状・サイズにより、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血に分類される[3)]。
- 通常は10mm未満を脳微小出血、10mm以上を脳出血と定義する[3)]。

▶ARIA-Hの種類

ARIA-H(脳微小出血)	ARIA-H(脳表ヘモジデリン沈着症)	ARIA-H(脳出血)
 T2* GRE  **限局性・円形** 限局性・円形のT2*GRE低信号として検出される[2)]。 **10mm未満** 通常は10mm未満を脳微小出血、10mm以上を脳出血と定義する[3)]。	 T2* GRE **線状** 脳表に沿った線状のT2*GRE低信号として検出される[2)]。 **脳表に発現** くも膜下腔における少量のヘモジデリン型の鉄沈着を反映しており、血球成分の残留物であると考えられる[2)]。	**10mm以上** 通常は10mm以上を脳出血、10mm未満を脳微小出血と定義する[3)]。

画像:レケンビ症例画像

2)Sperling RA, et al.: Alzheimers Dement 2011; 7(4): 367–385
3)Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958–1965

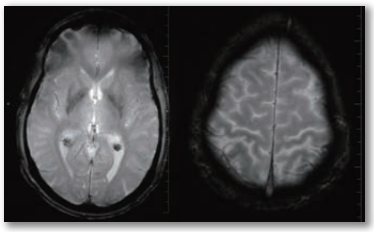
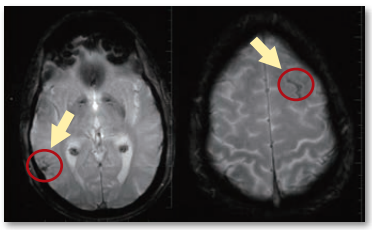
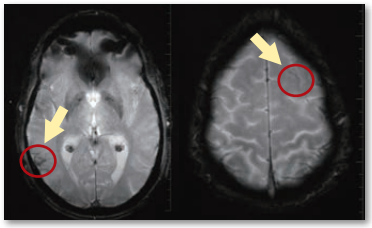
▶ARIA-Hの重症度分類（MRI画像による分類）

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ヵ所
中等度	新規が5～9個	2ヵ所
重度	新規が10個以上	3ヵ所以上

脳微小出血と脳表ヘモジデリン沈着症で重症度が異なる場合、より重い重症度をARIA-Hの重症度として扱ってください。

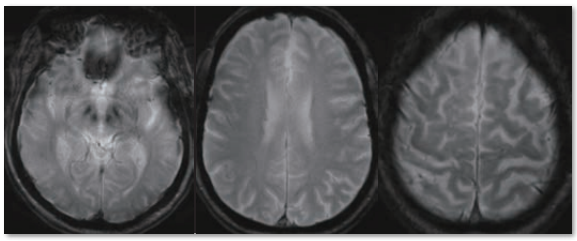
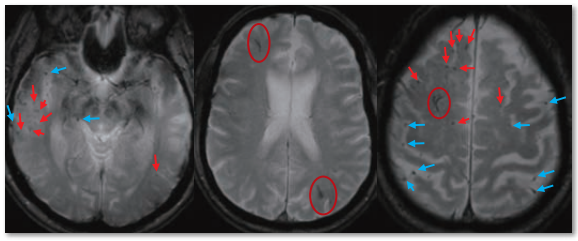
レケンビ症例画像

①中等度ARIA-H

ベースライン	ARIA発現（フォローアップ1）	ARIA発現（フォローアップ2）
 T2* GRE	 T2* GRE	 T2* GRE

- ベースラインは異常なし。
- フォローアップ1において、右側頭葉と左前頭葉の脳軟膜に中等度ARIA-H（2カ所の脳表ヘモジデリン沈着症）を示唆する所見が検出された。
- フォローアップ2において、脳表ヘモジデリン沈着症は右側頭葉では持続がみられ、左前頭葉では吸収が進行していた。

②重度ARIA-H

ベースライン	ARIA発現（フォローアップ1）
 T2* GRE	 ←脳微小出血 ←血管 ◯脳表ヘモジデリン沈着症 T2* GRE

- ベースラインは異常なし。
- フォローアップ1において、重度ARIA-H（10個以上の脳微小出血←と3カ所の脳表ヘモジデリン沈着症◯）を示唆する所見が検出された。
- フォローアップ1において、ARIA-Eを示唆する所見は検出されなかった。

※フォローアップ1：Week 9、フォローアップ2：Week 13

■ARIAのリスク因子

▶*ApoEε*4キャリア状態[2,5,6)]

- *ApoEε*4キャリアはARIAのリスク因子であり、特にホモ接合型キャリアはARIA-E発現に大きく影響する因子として知られている[10)]。
- *ApoEε*4キャリアはARIA-Hのリスク因子として報告されている[12)]。

301試験Core Studyにおける*ApoEε*4キャリア別のARIAの発現状況についてはP.24を参照してください。

参考：301試験Core StudyにおけるMRIプロトコルの概要

301試験Core StudyのMRIプロトコルの概要を紹介します。

推奨されるMRIシーケンスと各シーケンスのおおよそのスキャン時間

MRIスキャナーは、1.5または3テスラの磁場強度を有すること

- 3D T1WI(～4分)
- 2D Axial FLAIR(フレア法)(2.5～4.5分)
- 2D Axial T2*WI GRE(グラジエントエコー法)(3～4分)
- 2D Axial T2WI高速スピンエコー法(1～2分)
- 2D Axial DWI(拡散強調画像法)(1分未満)

注：DWIについては、すべての未加工画像(b=0およびb=1000)、ならびにTraceマップとADCマップを撮像すること。

各シーケンスの目的

シーケンス	固有の機能
3D T1WI	脳の特定の構造の萎縮を評価する。
FLAIR	白質病変、腫瘍、梗塞の可視化に優れている。ARIA-Eなどの浮腫や脳溝滲出液はこのシーケンスで最もよく見える。
T2*WI	脳微小出血を含む血液成分を検出する。
T2WI	白質病変、梗塞を検出する。後頭蓋窩ではFLAIRよりも感度が高い。
DWI	急性期脳梗塞における細胞性浮腫を検出する。

各シーケンスの標準的なパラメータ

各シーケンスの標準的なパラメータを紹介する。各シーケンスの詳細なパラメータはMRIの機種毎に確認すること。

	3D T1WI	FLAIR	T2*WI	T2WI	DWI
スライス厚(mm)	1.2	5	5	5	5
スライスギャップ	-	0.5 (10%)	0.5 (10%)	0.5 (10%)	0.5 (10%)
スライス数	170-180	27	27	27	27
FOV(mm)	240	240	240	240	240
RFOV(%)	100	75	75	75	100
位相エンコード方向	AP	RL	RL	RL	AP
取得マトリックス	192×192	256×256	256×256	256×256	128×128
面内分解能(mm)	1.25×1.25	0.94×0.94	0.94×0.94	0.94×0.94	1.88×1.88
平均化数(NSA/NEX)	1	1	1	1	1
パラレルイメージング	必須	可	可	可	3Tでは要

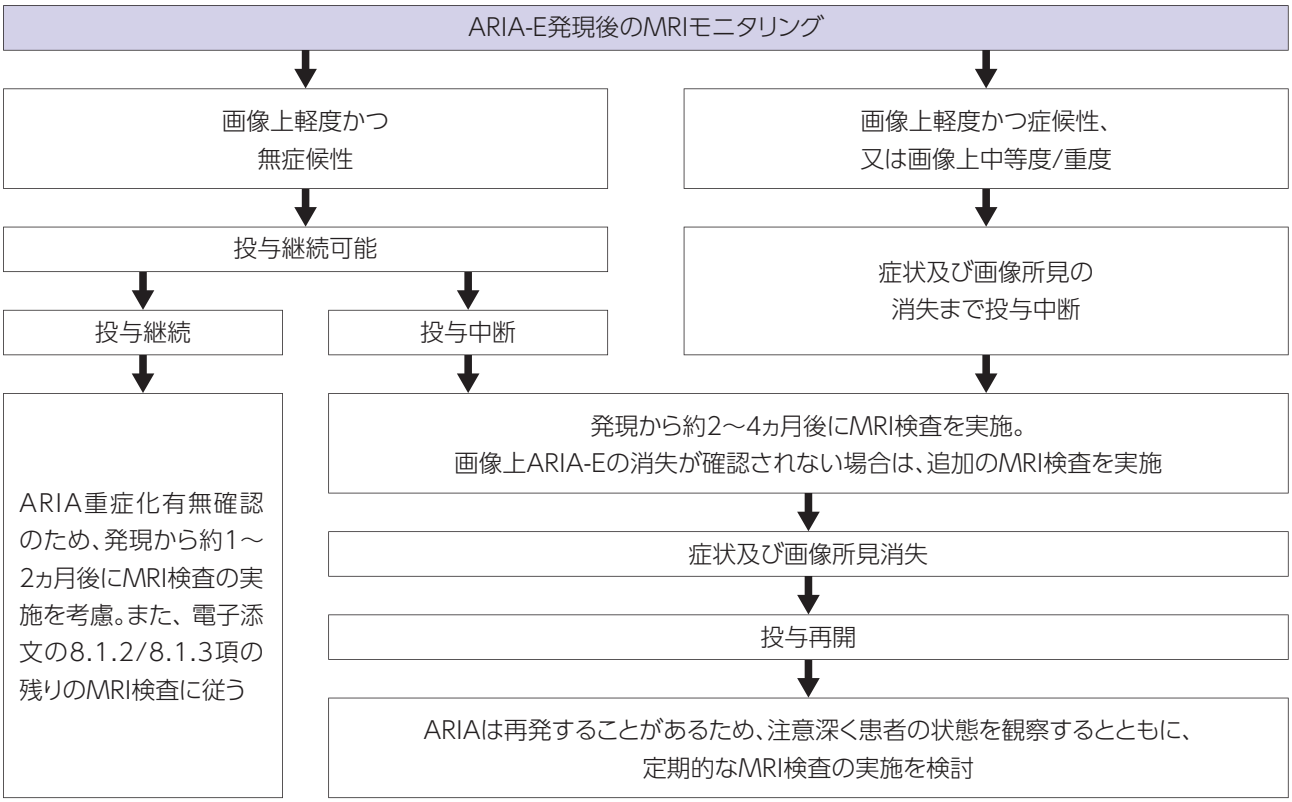
2.ARIA発現時の対処

ARIAを示唆する症状が認められた場合には直ちに医療機関に連絡するよう患者及び介護者に指導を徹底してください。

●ARIA-E発現時の対応とARIA発現後のMRIモニタリング

画像上の重症度	臨床症状の有無		MRIモニタリング
	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)]	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ヵ月後に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	画像所見消失まで投与中断[注2)]		発現から約2～4ヵ月後に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			

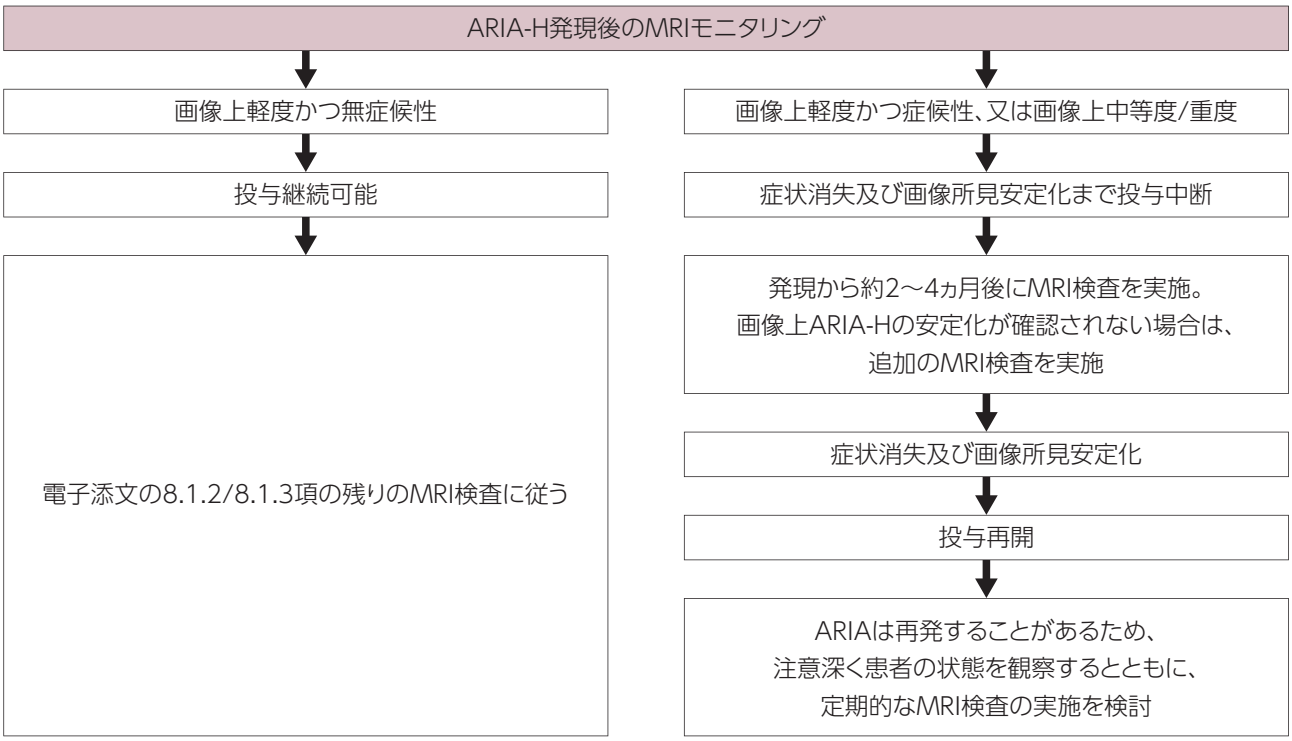
注1）慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。
注2）注意深く経過観察し、本剤の投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。



●ARIA-H発現時の対応とARIA発現後のMRIモニタリング

画像上の重症度	臨床症状の有無		MRIモニタリング
	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)]	症候性の場合、発現から約2～4ヵ月後に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	画像所見安定化まで中断[注2)]		発現から約2～4ヵ月後に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	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-EとARIA-Hが併発した場合
- 重症度の評価：それぞれで評価してください。
- 投与の中断・中止の判断：重症度が重い方の基準に従ってください。
- 投与の再開の判断：両方の基準を満たしたうえで再開してください。

ARIA発現後のMRIモニタリングに関して、規定の期間よりも前にMRI検査を実施した場合でも、投与再開の基準を満たしていれば再開することは可能です。

301試験Core StudyにおけるARIA-E消失までの時間経過についてはP.27を参照してください。

3.第Ⅲ相臨床試験（301試験Core Study）におけるARIAの副作用の発現状況

●ARIAの発現状況（副作用）

	レケンビ群	
	全体集団（N=898） n（%）	日本人（N=88） n（%）
ARIA-EまたはARIA-H	187（20.8）	13（14.8）
ARIA-E	113（12.6）	4（4.5）
無症候性ARIA-E	88（9.8）	4（4.5）
症候性ARIA-E	25（2.8）	0
重篤※1なARIA-E	7（0.8）	0
非重篤なARIA-E	106（11.8）	4（4.5）
ARIA-H	148（16.5）	10（11.4）
-脳微小出血	122（13.6）	8（9.1）
-脳表ヘモジデリン沈着症	47（5.2）	2（2.3）
-脳出血	4（0.4）	1（1.1）
無症候性ARIA-H	135（15.0）	9（10.2）
症候性ARIA-H	13（1.4）	1（1.1）
重篤※1なARIA-H	4（0.4）	1（1.1）
非重篤なARIA-H	144（16.0）	9（10.2）
ARIA-EとARIA-Hの併発※2	74（8.2）	1（1.1）
ARIA-EとARIA-Hの同時発現※3	73（8.1）	1（1.1）
ARIA-E単独発現	39（4.3）	3（3.4）
ARIA-H単独発現	74（8.2）	9（10.2）

※1 重篤性の定義：死に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの、先天異常を来すもの、その他の医学的に重要な事象
※2 併発：試験期間中に少なくとも1回のARIA-Eと少なくとも1回のARIA-Hが発現した患者（同時発現でないものも含む）
※3 同時発現：ARIA-EとARIA-Hの発現期間が重複していた患者

●死亡例

国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）において、ARIAによる死亡例は認められませんでした。

●ARIAにより投与中止に至った例（副作用）

	レケンビ群	
	全体集団（N=898） n（%）	日本人（N=88） n（%）
ARIA-E	15（1.7）	0
ARIA-H	19（2.1）	0
-脳微小出血	16（1.8）	0
-脳表ヘモジデリン沈着症	4（0.4）	0
-脳出血	1（0.1）	0

●重症度別のARIAの発現状況(副作用)

MRI画像上の重症度別

	レケンビ群	
	全体集団(N=898) n(%)	日本人(N=88) n(%)
ARIA-E	113(12.6)	4(4.5)
軽度	37(4.1)	2(2.3)
中等度	66(7.3)	2(2.3)
重度	9(1.0)	0
ARIA-H	148(16.5)	10(11.4)
軽度	91(10.1)	6(6.8)
中等度	25(2.8)	3(3.4)
重度	32(3.6)	1(1.1)

ARIA-Eにおいて、画像上の重症度が不明の症例が1例あった。

臨床症状の重症度別

	レケンビ群	
	全体集団(N=898) n(%)	日本人(N=88) n(%)
症候性ARIA-E	25(2.8)	0
軽度	10(1.1)	0
中等度	12(1.3)	0
高度	3(0.3)	0
症候性ARIA-H	13(1.4)	1(1.1)
軽度	8(0.9)	0
中等度	4(0.4)	1(1.1)
高度	1(0.1)	0

ARIA発現時の対応表形式

【レケンビ群　全体集団(N=898)　n(%)】

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	33(3.7)	21(2.3)
中等度	58(6.5)	
重度		

ARIA-Eにおいて、画像上の重症度が不明の症例が1例あった。

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	89(9.9)	3(0.3)
中等度	24(2.7)	
重度・1cmを超える脳出血	24(2.7)	8(0.9)

【レケンビ群　日本人(N=88)　n(%)】

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	2(2.3)	0
中等度	2(2.3)	
重度		

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	6(6.8)	1(1.1)
中等度	2(2.3)	
重度・1cmを超える脳出血	1(1.1)	0

●抗血栓薬併用下でのARIAの発現状況(副作用)

301試験Core Studyでは、ARIA全体、ARIA-E、ARIA-H、脳微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症の発現率は、抗血小板薬又は抗凝固薬のいずれも併用していない集団(非併用集団)(それぞれ21.1%、13.1%、16.1%、13.3%、5.5%)に比して、抗血小板薬又は抗凝固薬を併用した集団(それぞれ17.5%及び13.3%、10.4%及び4.8%、15.5%及び10.8%、12.4%及び9.6%、4.8%及び3.6%)で同程度以下でした。脳出血の発現率は、非併用集団(0.5%)に比して、抗血小板薬の併用集団(0%)で同程度であり、抗凝固薬の併用集団(1.2%)ではやや高い傾向がみられました。

【全体集団　レケンビ群】

	ARIA	ARIA-E	ARIA-H	ARIA-H 脳微小出血	ARIA-H脳表 ヘモジデリン 沈着症	ARIA-H 脳出血
併用なし	119/564(21.1)	74/564(13.1)	91/564(16.1)	75/564(13.3)	31/564(5.5)	3/564(0.5)
抗血小板薬 併用	44/251(17.5)	26/251(10.4)	39/251(15.5)	31/251(12.4)	12/251(4.8)	0/251(0)
抗凝固薬併用 (抗凝固薬 単独もしくは 抗血小板薬 と併用)	11/83(13.3)	4/83(4.8)	9/83(10.8)	8/83(9.6)	3/83(3.6)	1/83(1.2)

参考：本剤投与中に抗血栓薬を投与し、その後死亡に至った症例

本剤投与中に抗血栓薬を投与し、その後死亡に至った症例が国際共同第Ⅲ相試験（301試験OLE）において3例認められた。

症例1

88歳男性（*ApoE*ε4ノンキャリア）で脳内出血が報告された。

【患者背景】

心房細動、高脂血症、冠動脈疾患、ラクナ梗塞などの既往歴があり、ベースライン時に3個の脳微小出血を認めた。ベースライン時に低用量アスピリンとアピキサバンを服薬していた。

【症例経過】

被験者は301試験Core Studyでプラセボ群に割り付けられた。301試験OLEにおいて、被験者はレケンビを6回投与後77日目に転倒し、その後98日目にCOVID-19を発症した。108日目に尺骨仮性動脈瘤を発現し、トロンビンで治癒した。114日目にベッドから転落した。116日目の来院時、被験者は錯乱の増大を報告した。過去の転倒の再発、COVID-19、肺炎など複数の医学的懸念があったため、レケンビは投与されなかった。118日目のMRIで左後頭部に1cm以上の脳出血とARIA-E、左前頭部に新たにARIA-H脳微小出血を認めた。アピキサバンは中止された。レケンビの最終投与（レケンビ投与8回目）は98日目であり、脳出血のため中止された。被験者は124日目に心筋梗塞、128日目にTIAを発症し、クロピドグレルの投与を開始した。被験者は入院し、クロピドグレルとロラゼパムによる治療を受け、144日目に死亡した。脳剖検ではアミロイド血管症の肉眼的所見は認められなかったが、左後頭葉皮質の免疫組織化学染色で軽度のアミロイド血管症が認められた。明らかなプラークの沈着は認められなかった。死因は末期の心肺関連事象の可能性が最も高いと判断された。

症例2

65歳女性（*ApoE*ε4ホモ接合型キャリア）で急性多巣性脳内出血が報告された。

【患者背景】

スクリーニングMRIでは脳微小出血や表在性シデローシスは認められなかった。過去の病歴は卵円孔開存であった。スクリーニングのMRIでは脳アミロイド血管症は示唆されなかった。

【症例経過】

被験者は301試験Core Studyでプラセボ群に割り付けられた。301試験OLEの、レケンビ初回投与後に頭痛を訴え始めた。レケンビの3回目の投与から4日後、言語障害と左方の注視優位性が認められた。CTで左側頭部、頭頂部、右後頭部に低吸収域、左中大脳動脈M3枝に閉塞を認めた。LM3閉塞による左側虚血性脳梗塞と診断された。血栓溶解薬 組織プラスミノーゲンアクチベーター（tPA）投与後、頭痛と興奮が出現し、画像診断で両側くも膜下出血を伴う脳内出血が認められ、脳波で非けいれん発作が認められた。tPAを中止し、tPAの影響を相殺するためにクリオプレシピテートとトラネキサム酸が投与された。興奮に対してはハロペリドール、発作に対してはロラゼパムとレベチラセタムが投与された。収縮期血圧は200mmHg以上で、ニカルジピンの点滴が開始された。脳症は悪化し、挿管された。入院3日目の脳MRIで、急性右視床頭蓋梗塞、無数の血腫と浮腫を伴う多巣性皮質内脳出血、くも膜下出血、右室内出血を認めた。被験者は抜管され、レケンビを投与した8日後に死亡した。その後の剖検で、死因は非外傷性脳内出血と報告され、広範で多巣性の脳実質内出血、脳アミロイド血管症、高度のアルツハイマー病神経病理学的変化、血管壁内（外側ではない）にアミロイド沈着を伴う壊死性血管症を伴うびまん性組織球性血管炎が認められた。

症例3

79歳女性（*ApoE*ε4ホモ接合型キャリア）で多数の脳微小出血が報告された。

【患者背景】

スクリーニングMRIで1cm未満の左頭頂部髄膜腫が認められたが、ARIAの所見は認められなかった。

【症例経過】

被験者は301試験Core Studyでプラセボ群に割り付けられた。301試験OLEにおいて、被験者はレケンビの3回目の投与から1週間後に突発的不明瞭発語を伴う痙攣発作を起こし、左を注視し硬直した。救急医療隊の到着時、被験者は低酸素状態で、グラスゴー昏睡尺度は8未満、収縮期血圧は130度台であった。フェンタニルとミダゾラムで鎮静され、その後プロポフォールが追加投与された。頭部CTでは、頭蓋内出血、脳圧排効果、脳正中線偏位を認めず、被験者は急性脳卒中の可能性ありと評価され、tPAの適応ではないと判断された。被験者は発作と脳血管障害の可能性があるため入院した。その後、発作性心房細動を認め、アスピリン、レベチラセタム、および経験的抗菌薬の投与が開始された。入院2日目の脳CT再検査では急性出血、腫瘤、前頭葉及び頭頂葉に軽度委縮や広範囲の脱髄性疾患を伴う領域梗塞は見られず、以前と変化はなかった。発作性心房細動に対してヘパリンの静脈内投与が開始された。入院3日目の脳MRIにて重度のARIA-Eと51個の脳微小出血が認められた。ヘパリンの静脈内投与は中止され、脳浮腫の可能性があるため、メチルプレドニゾロン1日1gを3日間投与し始めた。入院4日目の胸部X線検査では、右・左肺の肺門周囲全体に新たな気腔性陰影が確認され、白血球の増加もあり誤嚥性肺炎の疑いからピペラシリン/タゾバクタムによる治療を受けた。入院6日目、被験者は呼吸窮迫を発症し、BiPAPの中止を含む緩和処置に移行し、死亡した。剖検の結果、死因はアテローム性動脈硬化性及び高血圧性心疾患と判断された。

●*ApoEε4*キャリア別のARIAの発現状況（副作用）

アポリポ蛋白E（*ApoE*）ε4ホモ接合型キャリアで*ApoEε4*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の発現割合が高いですが、*ApoEε4*保因状況にかかわらず、電子添文8.1.1項～8.1.4項及び11.1.2項に規定のMRI検査を含むARIA管理を実施してください。

レケンビ群

	ARIA-E		ARIA-H		ARIA-H単独		ARIA-Eと ARIA-Hの併発 ※1		ARIA-Eと ARIA-Hの同時発現※2	
	全体集団 (N=898) n(%)	日本人 (N=88) n(%)	全体集団 (N=898) n(%)	日本人 (N=88) n(%)	全体集団 (N=898) n(%)	日本人 (N=88) n(%)	全体集団 (N=898) n(%)	日本人 (N=88) n(%)	全体集団 (N=898) n(%)	日本人 (N=88) n(%)
全体	113 (12.6)	4(4.5)	148 (16.5)	10(11.4)	74(8.2)	9(10.2)	74(8.2)	1(1.1)	73(8.1)	1(1.1)
ApoEε4−	15/278 (5.4)	0	32/278 (11.5)	3/26 (11.5)	22/278 (7.9)	3/26 (11.5)	10/278 (3.6)	0	10/278 (3.6)	0
ApoEε4+	98/620 (15.8)	4/62 (6.5)	116/620 (18.7)	7/62 (11.3)	52/620 (8.4)	6/62 (9.7)	64/620 (10.3)	1/62 (1.6)	63/620 (10.2)	1/62 (1.6)
ApoEε4+ ヘテロ接合体	52/479 (10.9)	1/48 (2.1)	63/479 (13.2)	4/48 (8.3)	36/479 (7.5)	4/48 (8.3)	27/479 (5.6)	0	26/479 (5.4)	0
ApoEε4+ ホモ接合体	46/141 (32.6)	3/14 (21.4)	53/141 (37.6)	3/14 (21.4)	16/141 (11.3)	2/14 (14.3)	37/141 (26.2)	1/14 (7.1)	37/141 (26.2)	1/14 (7.1)

※1 併発：試験期間中に少なくとも1回のARIA-Eと少なくとも1回のARIA-Hが発現した患者（同時発現でないものも含む）
※2 同時発現：ARIA-EとARIA-Hの発現期間が重複していた患者

レケンビ群

	ApoEε4−		*ApoEε4*+		*ApoEε4*+ ヘテロ接合体		*ApoEε4*+ ホモ接合体	
	全体集団 (N=278) n(%)	日本人 (N=26) n(%)	全体集団 (N=620) n(%)	日本人 (N=62) n(%)	全体集団 (N=479) n(%)	日本人 (N=48) n(%)	全体集団 (N=141) n(%)	日本人 (N=14) n(%)
ARIA-E	15(5.4)	0	98(15.8)	4(6.5)	52(10.9)	1(2.1)	46(32.6)	3(21.4)
重篤	2(0.7)	0	5(0.8)	0	2(0.4)	0	3(2.1)	0
画像上軽度	6(2.2)	0	31(5.0)	2(3.2)	25(5.2)	1(2.1)	6(4.3)	1(7.1)
画像上中等度	9(3.2)	0	57(9.2)	2(3.2)	24(5.0)	0	33(23.4)	2(14.3)
画像上重度	0	0	9(1.5)	0	2(0.4)	0	7(5.0)	0
無症候性	11(4.0)	0	77(12.4)	4(6.5)	44(9.2)	1(2.1)	33(23.4)	3(21.4)
症候性	4(1.4)	0	21(3.4)	0	8(1.7)	0	13(9.2)	0
臨床上軽度	1(0.4)	0	9(1.5)	0	4(0.8)	0	5(3.5)	0
臨床上中等度	3(1.1)	0	9(1.5)	0	2(0.4)	0	7(5.0)	0
臨床上高度	0	0	3(0.5)	0	2(0.4)	0	1(0.7)	0

ARIA-Eにおいて、画像上の重症度が不明の症例が1例あった。

レケンビ群

	ApoEε4−		*ApoEε4*+		*ApoEε4*+ ヘテロ接合体		*ApoEε4*+ ホモ接合体	
	全体集団 (N=278) n(%)	日本人 (N=26) n(%)	全体集団 (N=620) n(%)	日本人 (N=62) n(%)	全体集団 (N=479) n(%)	日本人 (N=48) n(%)	全体集団 (N=141) n(%)	日本人 (N=14) n(%)
ARIA-H	32(11.5)	3(11.5)	116(18.7)	7(11.3)	63(13.2)	4(8.3)	53(37.6)	3(21.4)
重篤	2(0.7)	1(3.8)	2(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.7)	0
画像上軽度	26(9.4)	1(3.8)	65(10.5)	5(8.1)	44(9.2)	3(6.3)	21(14.9)	2(14.3)
画像上中等度	3(1.1)	2(7.7)	22(3.5)	1(1.6)	9(1.9)	1(2.1)	13(9.2)	0
画像上重度	3(1.1)	0	29(4.7)	1(1.6)	10(2.1)	0	19(13.5)	1(7.1)
無症候性	29(10.4)	2(7.7)	106(17.1)	7(11.3)	58(12.1)	4(8.3)	48(34.0)	3(21.4)
症候性	3(1.1)	1(3.8)	10(1.6)	0	5(1.0)	0	5(3.5)	0
臨床上軽度	1(0.4)	0	7(1.1)	0	4(0.8)	0	3(2.1)	0
臨床上中等度	2(0.7)	1(3.8)	2(0.3)	0	0	0	2(1.4)	0
臨床上高度	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0

●初発のARIA-E発現までの時間経過（副作用）

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
ARIA-E	113	4
発現までの時間		
13週以内	80(70.8)	3(75.0)
13～27週以内	24(21.2)	1(25.0)
27～39週以内	0	0
39～53週以内	8(7.1)	0
53～65週以内	0	0
65週以降	1(0.9)	0
発現までの時間（累積）		
13週以内	80(70.8)	3(75.0)
27週以内	104(92.0)	4(100)
39週以内	104(92.0)	4(100)
53週以内	112(99.1)	4(100)
65週以内	112(99.1)	4(100)
65週以降	113(100)	4(100)

●ARIA-E（再発を含む）発現までの時間経過（副作用）

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
ARIA-E	146	5
発現までの時間		
13週以内	80（54.8）	3（60.0）
13～27週以内	30（20.5）	1（20.0）
27～39週以内	7（4.8）	1（20.0）
39～53週以内	23（15.8）	0
53～65週以内	1（0.7）	0
65週以降	5（3.4）	0
発現までの時間（累積）		
13週以内	80（54.8）	3（60.0）
27週以内	110（75.3）	4（80.0）
39週以内	117（80.1）	5（100）
53週以内	140（95.9）	5（100）
65週以内	141（96.6）	5（100）
65週以降	146（100）	5（100）

●初発のARIA-H（単独）発現までの時間経過（副作用）

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
ARIA-H単独	74	9
発現までの時間		
13週以内	21（28.4）	3（33.3）
13～27週以内	16（21.6）	2（22.2）
27～39週以内	1（1.4）	0
39～53週以内	15（20.3）	1（11.1）
53～65週以内	4（5.4）	1（11.1）
65週以降	17（23.0）	2（22.2）
発現までの時間（累積）		
13週以内	21（28.4）	3（33.3）
27週以内	37（50.0）	5（55.6）
39週以内	38（51.4）	5（55.6）
53週以内	53（71.6）	6（66.7）
65週以内	57（77.0）	7（77.8）
65週以降	74（100）	9（100）

●初発のARIA-H(ARIA-Eと同時発現)発現までの時間経過(副作用)

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
ARIA-H同時発現	73	1
発現までの時間		
13週以内	51(69.9)	1(100)
13～27週以内	16(21.9)	0
27～39週以内	3(4.1)	0
39～53週以内	3(4.1)	0
53～65週以内	0	0
65週以降	0	0
発現までの時間(累積)		
13週以内	51(69.9)	1(100)
27週以内	67(91.8)	1(100)
39週以内	70(95.9)	1(100)
53週以内	73(100)	1(100)
65週以内	73(100)	1(100)
65週以降	73(100)	1(100)

●初発のARIA-E消失までの時間経過(副作用)

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
ARIA-E	113	4
非消失	0	0
消失	113(100)	4(100)
30日以内	10(8.8)	0
31～50日	10(8.8)	0
51～70日	27(23.9)	0
71～90日	12(10.6)	0
91～120日	32(28.3)	1(25.0)
121～150日	10(8.8)	1(25.0)
151日以上	12(10.6)	2(50.0)

●ARIA-E（再発を含む）消失までの時間経過（副作用）

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
ARIA-E	146	5
非消失	1（0.7）	0
消失	145（99.3）	5（100）
30日以内	17（11.6）	0
31～50日	14（9.6）	0
51～70日	33（22.6）	0
71～90日	16（11.0）	1（20.0）
91～120日	38（26.0）	1（20.0）
121～150日	11（7.5）	1（20.0）
151日以上	16（11.0）	2（40.0）

●ARIA-Eの再発率（副作用）

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検査の実施を検討してください。

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ます。

	レケンビ群	
	全体集団	日本人
1回目	113/898（12.6）	4/88（4.5）
2回目	28/98（28.6）	1/4（25.0）
3回目	4/16（25.0）	0
4回目	1/1（100）	0

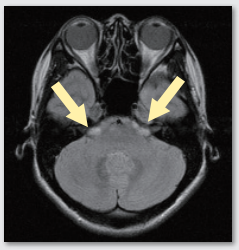
複数回目のARIA-E発現率の母数は前回のARIA-E発現後も投与継続した例数とした。

4.ARIAの鑑別診断

実際のMRI検査では、手技的問題や他疾患によりARIAと似た所見がみられることがあり、注意が必要です。

FLAIRの水信号抑制不良による偽陽性

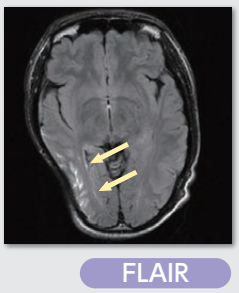
- FLAIRの水信号抑制不良(黄矢印)。
- 脳溝滲出液の検出が困難となるか、あるいはARIA-Eと誤って解釈される可能性があると予想される。
- FLAIRの撮像パラメータのうちTI(反転時間)が不適切な場合、値を最適化することで改善することがある。



出典文献5)より
工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
画像:工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)ご提供

金属アーチファクトによるARIA-E偽陽性

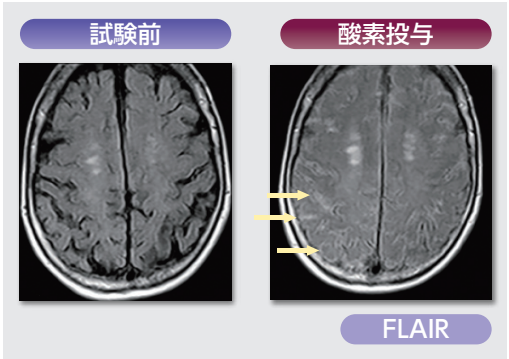
- FLAIRで右側頭葉の脳溝内に高信号があり、ARIA-E脳溝滲出液の所見に見える。
- しかし、本所見は金属の存在による局所の水信号の抑制不良によるものと考えられ、ARIA-Eを示すものではない。



工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
画像:工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)ご提供

酸素投与によるARIA-E偽陽性

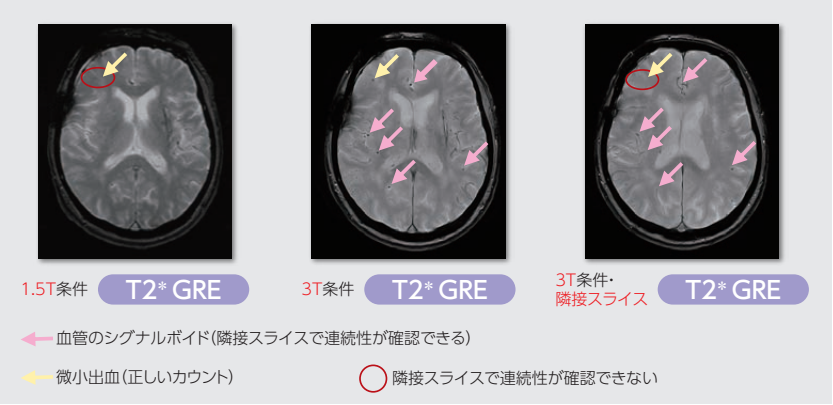
- 酸素投与により、ARIA-Eに似たびまん性脳溝FLAIR高信号が出現した[5)]。
- 酸素を投与せずに撮像することで、画像異常は消失する[5)]。



出典文献5)より
工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
画像:5)Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19-E35
Used with permission of American Society of Neuroradiology, from AJNR Am J Neuroradiol., Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al., 43(9):E19-E35, 2022; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

血管のシグナルボイドと実際の脳微小出血の区別

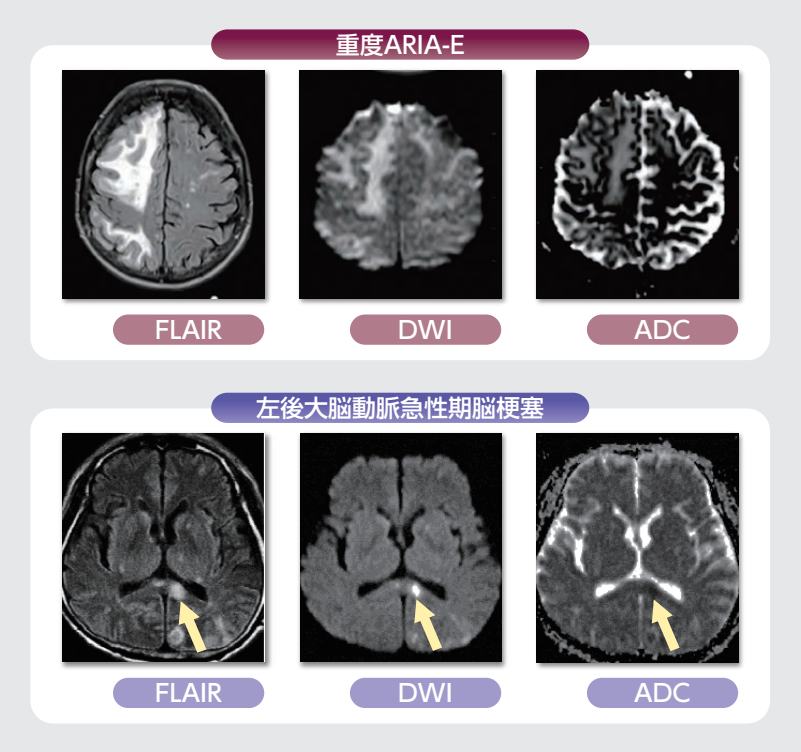
- シグナルボイドが脳溝内にある場合や、隣接スライスで連続性が確認できる場合は脳微小出血ではなく血管の可能性が高いと考えられる。



工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
画像：工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)ご提供

急性期脳梗塞

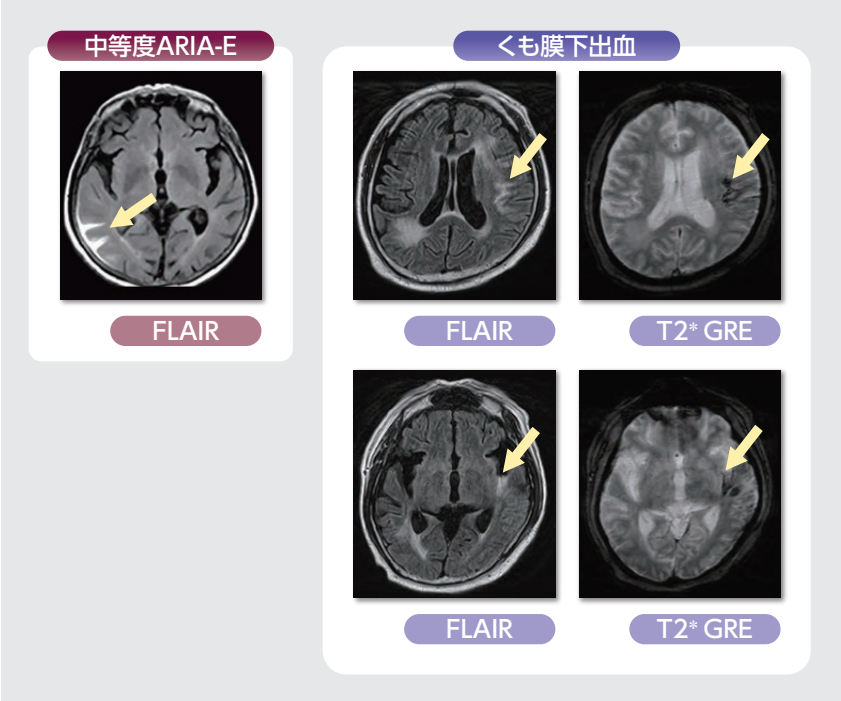
- ARIA-EのFLAIR高信号は、急性期脳梗塞と類似することがある[3)]。
- ARIA-Eと急性期脳梗塞の鑑別にはDWI、ADCマップが有用である[3,5)]。
- 急性期脳梗塞の徴候・症状として、急性発症、片麻痺、失語・構音障害、顔面麻痺、知覚障害、眼球運動異常、視野欠損などがみられる[13)]。
- 抗Aβモノクローナル抗体の投与の有無を知ることが、ARIAと急性期脳梗塞の鑑別に役立つ場合がある[3)]。



出典文献3,5,13,14)より
工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
3)Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958–1965
5)Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19–E35
13)Yew KS, et al.: Am Fam Physician 2015; 91(8): 528–536
14)Park SE, et al.: Korean J Radiol 2017; 18(4): 710-721
画像：5)Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19–E35、14)Park SE, et al.: Korean J Radiol 2017; 18(4): 710-721
Used with permission of American Society of Neuroradiology, from AJNR Am J Neuroradiol., Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al., 43(9):E19-E35, 2022; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

くも膜下出血

- ARIA-EのFLAIR高信号は、くも膜下出血と類似することがある[3]。
- ARIAとくも膜下出血の鑑別には、体系的な臨床および診断アプローチが必要であると考えられる。
- くも膜下出血では一般的に、吐き気や嘔吐を伴う激しい頭痛など多くの症状がみられる[15]。
- 意識レベルの低下や局所的な神経学的徴候がみられることもある[15]。



出典文献3,5,15)より
工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
3) Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958-1965
5) Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19-E35
15) Tetsuka S, et al.: BMC Neurol 2016; 16(1): 196
画像:5) Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19-E35 (ARIA)、工藤 與亮 先生 ご提供(くも膜下出血)

Used with permission of American Society of Neuroradiology, from AJNR Am J Neuroradiol., Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al., 43(9):E19-E35, 2022; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

可逆性後頭葉白質脳症(PRES; Posterior reversible encephalopathy syndrome)

- PRESは、両側頭頂後頭部における血管原性浮腫を伴う病変であり、急性の神経症状を伴うことが多く[16]、ARIA-Eに類似した画像を示す。
- 細胞毒性を有する薬剤、子癇(前症)、敗血症、腎疾患、自己免疫疾患などの疾患において発現する[17]。
  ▶ARIAは抗Aβモノクローナル抗体療法において発現する[7,9,18,19]。
- PRESでは頭痛、視力障害または視野欠損、錯乱、痙攣発作、局所神経障害、意識障害などの症状がみられることが多い[17]。

抗Aβ抗体投与中の患者において画像所見のみでARIAかPRESかを見極めることは難しいため、発現部位の両側性の有無・症状の有無・細胞毒性を有する薬剤の服薬状況・背景疾患等の情報を総合的に判断することが求められる。

出典文献7,9,16-19)より
工藤 與亮 先生(北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授)、冨本 秀和 先生(三重大学大学院 特定教授 済生会明和病院 院長)作成
7) Sperling R, et al.: Lancet Neurol 2012; 11(3): 241-249
9) Ostrowitzki S, et al.: Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 95
16) Brady E, et al.: Clin Imaging 2018; 47: 80-89
17) Fischer M, et al.: J Neurol 2017; 264(8): 1608-1616
18) Haeberlein SB, et al.: J Prev Alzheimers Dis 2017; 4(4): 255-263
19) Ivanoiu A, et al.: Alzheimers Res Ther 2016; 8(1): 24

代表的なものを掲載しましたが、その他の似た所見にもご注意ください。
例)ウイルス性脳炎、髄膜炎、びまん性軸索損傷(DAI;diffuse axonal injury)、海綿状血管腫

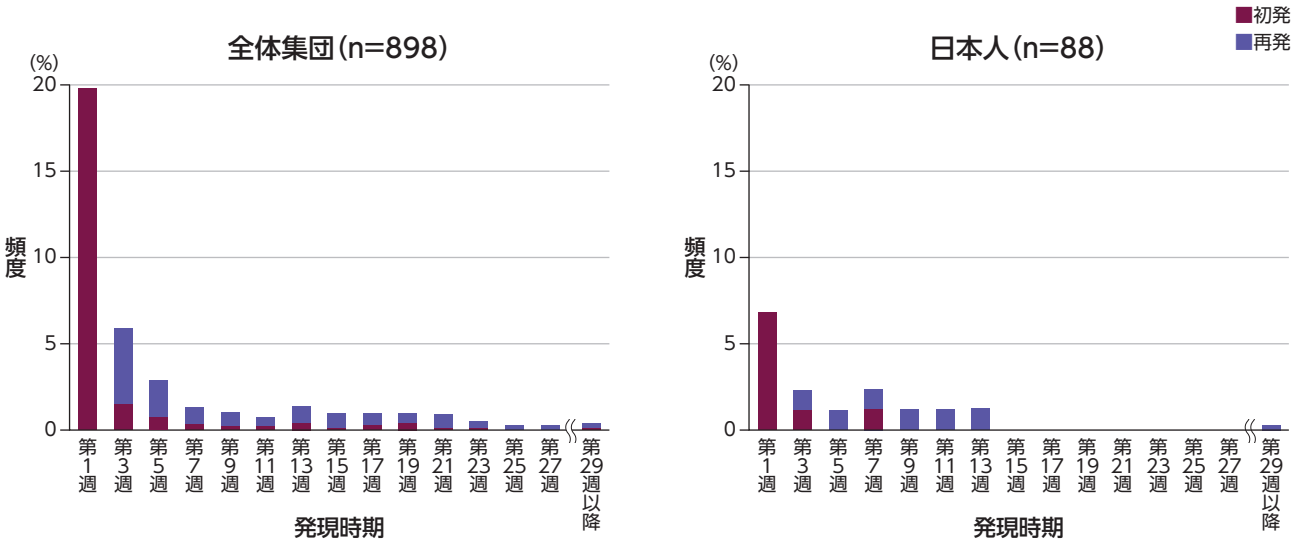
1. Infusion reaction

- 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ります。
- 投与中及び投与終了後は、患者の徴候や症状を注意深く観察してください。

■副作用の発現状況：301試験Core Study

NCI-CTCAE Grade	レケンビ群	
	全体集団(N=898) n(%)	日本人(N=88) n(%)
全Grade	234(26.1)	9(10.2)
Grade1	77(8.6)	6(6.8)
Grade2	148(16.5)	3(3.4)
Grade3	6(0.7)	0
Grade4	1(0.1)	0
Grade5	0	0
Missing	2(0.2)	0

■副作用の発現時期：301試験Core Study



	レケンビ群	
	全体集団	日本人
発現件数	403	20
投与当日に発現	329(81.6)	12(60.0)

■対処法

- 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ってください。
- 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してください。

参考：301試験で規定していた本剤投与後の患者の待機時間

301試験では本剤投与後の患者の待機時間について下記のとおり規定していました。

治験薬の初回投与を行うWeek 1では、被験者は安全性評価のために投与から4時間後まで院内に滞在しなければならない。Week 13までの来院日では、被験者は投与後2時間以上院内にとどまらねばならない。Week 13より後では、投与による有害作用がみられない場合、又は予防措置によって注入に伴う反応を予防できる場合は、治験責任医師又は治験分担医師によって医学的に安定していると判断されれば、被験者は投与終了から30分後に実施医療機関から退出してもよい。

参考：301試験で規定していた予防的投与の薬剤

301試験では予防的投与の薬剤について下記のとおり規定していました。

ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg(経口又は静脈内)、デキサメタゾン10mg(静脈内)及びアセトアミノフェン650mg～1g(経口)

※ なお、これらの薬剤の代わりに、現地の治療ガイドラインに従って他の抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド薬及び抗炎症薬を使用してもよい

参考：Infusion reaction関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応;点滴の中断を要さない;治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する;≦24時間の予防的投薬を要する	遷延(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない);一度改善しても再発する;続発症により入院を要する	生命を脅かす;緊急処理を要する	死亡

20)有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称：CTCAE v4.0-JCOG)より引用、改変
JCOGホームページ https://jcog.jp/

2. その他の副作用

その他の副作用として、以下のような副作用があらわれることがあります。

	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

国際共同第Ⅲ相試験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）[1,21)]

（1）試験概要

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。
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1795例（日本人患者152例） **主な選択基準** 診断 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： 1. 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者 2. 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Memory Box score が0.5以上である者 3. 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者。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。 軽度のアルツハイマー病による認知症（軽度AD-D）： 4. NIA-AAによるAD-D（臨床的確診）の中核となる臨床基準を満たす者 5. 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Memory Box score が0.5以上である者 全例が満たす必要がある重要な選択基準 6. WMS-IV LMII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（下記基準参照）、エピソード記憶障害が客観的に示された者： a. 50～64歳では15以下 b. 65～69歳では12以下 c. 70～74歳では11以下 d. 75～79歳では9以下 e. 80～90歳では7以下 7. 脳内アミロイド病理を反映する以下のバイオマーカーのいずれかによりアミロイド陽性所見が確認されている者 a. アミロイドPET検査による脳内へのPET薬剤の取り込みの評価 スクリーニング時のアミロイドPETは各国の規制当局のガイドラインに従って実施される。したがって、CSF検査に伴う腰椎穿刺の施行が適切でない者に対しても、アミロイドPET検査の実施が制限される可能性があるので留意すること。 b. CSF中t-tau/Aβ[1-42]比の評価 抗凝固療法を受けている被験者ではCSF検査は実施できない。 被験者がPET検査及びCSF検査の両者に同意する場合があるが、適格性を確認するには、（たとえ両者の結果のうちいずれかが適格基準を満たさない場合でも）いずれかがアミロイド陽性であればよい。以前に実施されたアミロイドPETの結果（無作為化予定日前12ヵ月以内に実施）を適格性の確認のために使用してもよいが、直近のアミロイドPET検査後に抗アミロイド薬を用いた臨床試験に参加した場合、その検査結果は使用できない。

※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または軽度アルツハイマー型認知症患者
※2 National Institute of Aging-Alzheimer's Association：米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会

1）van Dyck CH, et al.: N Engl J Med 2023; 388(1): 9-21
21）社内資料：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）

対象	8. 性別は不問、同意取得時の年齢が50～90歳 9. 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 10. スクリーニング期の体格指数(BMI)が17超35未満 11. アルツハイマー病の治療にAChEIs又はメマンチンあるいはAChEIとメマンチンを服用している患者については、ベースライン前12週間以上にわたって一定の用量を服用する必要がある。アルツハイマー病の薬物治療経験のない患者であっても治験に組み入れることができる。特に明記のない限り、(アルツハイマー病に無関係な)これ以外の全併用可能薬剤も、ベースラインの4週間以上前から一定の用量を服用している必要がある。日本では、メマンチンを服用中の患者を治験に組み入れることはできない 12. 特定のスタディパートナー(治験期間を通じて患者を支援でき、かつ患者とともに週8時間以上過ごすことが可能な者)を有する者。スタディパートナーからの文書同意の取得は必須とする。スタディパートナーは、治験への協力意思があり、かつ患者のフォローアップ情報を治験期間を通じて提供できる者でなければならず、さらに、患者とともに過ごす時間を十分かつ定期的に確保でき、スタディパートナーに必要な要件を十分満たしていると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者でなければならない。患者とスタディパートナーとの同居の有無は問わない。ただし、別居している患者については、両者が離れている状況下でも容易にスタディパートナーへの連絡が可能であることを、治験責任医師又は治験分担医師は確認しなければならない。患者の介護の現状が治験参加に適切かどうか疑問である場合には、治験責任医師又は治験分担医師はこの点についてメディカルモニターと協議する必要がある。スタディパートナーは、CDR、CDR-SB、EQ-5D-5L、QOL-AD、ADCS MCI-ADL及びZBIの評価を実施するVisitに同席する必要がある。 13. 文書で治験参加に同意できる患者。患者が同意能力に欠けると治験責任医師又は治験分担医師が判断し、現地の法律、規制及び慣例によって必要とされる場合には、患者の同意のほかに代諾者の文書同意を取得する必要がある(同意能力及び代諾者の定義は、現地の法律及び規制に従う)。 14. 治験実施計画書を全面的に遵守する意思及び能力がある者 **主な除外基準** 1. 女性の場合には、スクリーニング期又はベースライン期に、授乳中である、あるいは妊娠している(β-hCG又はhCG検査[検出感度25IU/L又は同等値]で陽性が確認された者)。スクリーニング期の検査で陰性であっても、これらの検査から治験薬の初回投与までの間が72時間以上経過している場合には、ベースライン期に再度検査を実施すること 2. 妊娠する可能性がある女性の場合 注：全ての女性は妊娠する可能性があるものとみなす。ただし、閉経後の女性(適切な年齢において、その他の原因が疑われず、少なくとも12ヵ月間連続して無月経である場合)、不妊手術を受けている女性(治験薬投与開始日の1ヵ月以上前に両側卵管結紮術、子宮摘出又は両側卵巣摘除のいずれかを受けている場合)については例外とする。 3. 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者 4. スクリーニング前12ヵ月以内に一過性脳虚血発作、脳卒中又は痙攣発作の既往を有する者 5. 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(例えば幻覚、大うつ病又は妄想)がある者 6. スクリーニング期のGeriatric Depression Scale(GDS)スコアが8以上の者 7. 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)などの使用により、MRI検査が禁忌である者 8. スクリーニング期の脳MRI検査で、AD以外の認知症を示唆する臨床的に問題となる病巣が認められる者 9. スクリーニング期のMRI検査において、臨床的に問題となる所見が認められる者。以下に該当所見を示すが、これらに限定されるものではない： 脳微小出血(最大径10mm以下)5ヵ所以上、最大径10mm超の脳出血1ヵ所、脳表ヘモジデリン沈着症、血管原性浮腫、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)

対象	10. 本剤又は賦形剤、あるいはモノクローナル抗体治療に対して過敏症を有する者 11. 十分にコントロールされていないか又は治験中に免疫グロブリン、全身性モノクローナル抗体（若しくはモノクローナル抗体誘導体）、全身性免疫抑制剤又は血漿交換療法による治療を必要とする免疫疾患を有する者 12. 十分にコントロールされていない出血性疾患を有する者（ワーファリン等の抗凝固療法を受けていない被験者においては、血小板数50,000未満又は国際標準比[INR]1.5超を含む）。抗凝固療法を受けている被験者においては、治療が最適化されており、スクリーニングの4週間以上前から一定の用量で服用している場合は、除外する必要はない。抗凝固療法を受けている被験者ではCSF検査は実施できない。 13. 甲状腺刺激ホルモンが基準値を超える者。他の甲状腺機能検査の結果が基準値から外れている者については、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意味があると判断した場合に限り除外する必要がある。これは、甲状腺ホルモン補充剤の服用の有無に関係なく、全例に適用する 14. 検査機関での血清中ビタミンB12濃度が異常低値の者（ビタミンB12注射を受けている場合、検査機関での濃度は基準値下限以上である必要がある）。該当地域でメチルマロン酸（MMA）検査を含めた反射テストが利用可能であれば、その検査によってビタミンB12濃度を確認することも可能である。 15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査で陽性の者 16. スクリーニング期又はベースライン期の身体的診察、バイタルサイン、臨床検査又は心電図検査で、臨床的に意味のある異常所見があり、検査又は治療がさらに必要である、あるいは治験実施又は安全性に支障をきたすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 17. スクリーニング前3年以内に悪性新生物に罹患した者（皮膚の基底細胞癌又は上皮内扁平上皮癌又は男性患者の限局性前立腺癌は除く）。悪性新生物に罹患したが、スクリーニング前3年以上にわたって寛解が持続していた者は除外する必要はない。 18. スクリーニング前6ヵ月以内、スクリーニング期又はベースライン期に、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の自殺念慮に関する質問4若しくは5、又は何らかの自殺行動評価に「はい」と回答した、あるいはスクリーニング前5年間に自殺行動で入院した又は治療を受けた者 19. スクリーニング前2年以内に薬物又はアルコール乱用/依存の既往又は疑いがある、あるいはスクリーニング期の尿薬物検査が陽性である者。尿薬物検査でベンゾジアゼピン又はオピオイドが陽性である者については、ベンゾジアゼピン又はオピオイドを含有する治療薬を以前に服用していたか又は併用しているためであり、薬物乱用によるものではないと治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に判断すれば、除外しなくてもよい。 20. コントロール不良、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が患者の安全性確保又は治験の評価に支障をきたし得ると判断した他の疾患（例えば心疾患、呼吸器疾患、胃腸疾患、腎疾患）を有する者 21. 併用禁止薬剤を服用している者 22. スクリーニング前6ヵ月以内に、治療用モノクローナル抗体、モノクローナル抗体に由来するタンパク質、免疫グロブリン療法又はワクチンに関する臨床試験に参加した者。ただし、プラセボのみが投与されたことが文書記録から確認できる場合は除く。 23. 抗アミロイド療法（モノクローナル抗体及び*β*-site amyloid precursor protein cleaving enzyme [BACE]阻害療法）に関する臨床試験に参加したことがある者。ただし、プラセボのみが投与されたことが文書記録から確認できる場合は除く。 24. これまでに本剤を投与された経験がある者 25. スクリーニング前6ヵ月以内に、ADに対する新規化合物に関する臨床試験に参加した者。ただし、プラセボのみが投与されたことが文書記録から確認できる場合は除く 26. その他の治験薬又は治験機器の臨床試験に無作為化前8週間（あるいは当該治験薬の消失半減期の5倍に相当する期間のいずれか長い方）以内に参加した者。ただし、プラセボのみが投与されたことが文書記録から確認できる場合は除く。

対象	27. 全身麻酔が必要な手術を治験中に施行する予定がある者。局所麻酔だけが必要な手術、術後に入院しない日帰り入院で施行可能な手術を予定している場合、治験責任医師又は治験分担医師が治験実施及び患者の安全性確保に支障をきたさないと判断すれば、除外する必要はない。 28. 心理検査を正確に行う妨げとなる重度の視力障害又は難聴を有する者
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ヵ月間投与した。 プラセボ(プラセボ群)またはレケンビ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。
評価項目	**有効性評価項目**※3 **主要評価項目(検証的解析結果)**：投与18ヵ月後における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ヵ月後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アミロイドβ蓄積量のベースラインからの変化量、ADAS-Cog14、ADCOMS、ADCS MCI-ADL **探索的評価項目**：治療期の18ヵ月間におけるCDRスコアの悪化までの期間、投与18ヵ月後におけるQOL-ADおよび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ヵ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ヵ月後および18ヵ月後における脳脊髄液(CSF)中のAD関連バイオマーカー($A\beta_{42}$、$A\beta_{40}$、ニューログラニン、NfL※4、t-tau、p-tau181※5)　など **安全性評価項目** 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)
解析計画	投与18ヵ月後における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また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>および/またはメマンチン]、*ApoEε4*保因状況[キャリアまたはノンキャリア]、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ヵ月後における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。

※3 各有効性の評価項目に関しては、CDR-SB(3、6、9、12、15、18ヵ月時点)、ADCS MCI-ADL(6、12、18ヵ月時点)、ADCOMS(3、6、9、12、15、18ヵ月時点)、MMSE(3、6、9、12、15、18ヵ月時点)、ADAS-Cog14(3、6、9、12、15、18ヵ月時点)、アミロイドPETセンチロイドスケール(3、6、12、18ヵ月時点)、CSF中$A\beta_{42}$(12、18ヵ月時点)、QOL-AD(6、12、18ヵ月時点)、ZBI(6、12、18ヵ月時点)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
※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(ベースラインおよび治験薬投与後)を有する被験者集団とした。

臨床試験で用いた評価指標

CDR-SB(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)[22,23)]

CDRは、6項目(記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会活動、家庭生活および趣味・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※1。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。

※1 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以上の場合は、CDR=0.5とする
・記憶=CDR 0.5で、3もしくは4番目のCDRが1以上の場合は、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

ADAS-Cog14(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks)[22,24)]

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、命令、構成行為、物品と手指の呼称、観念行為、見当識、単語再認、検査教示の記憶、話し言葉の理解、換語、話し言葉の能力、単語の遅延再生、数字の消去、迷路という14項目が評価される。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。

ADCOMS(Alzheimer's Disease Composite Score)[22,25)]

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、家庭生活および趣味・関心、介護状況)、ADAS-Cog14の4項目(単語の遅延再生、見当識、単語再認、喚語困難)およびMMSE※2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※3集団における臨床症状の進行および治療効果を鋭敏に捉え得るコンポジットスコアである。ADCOMSは0から1.97の値を取り得るスコアである。

※2 MMSE(Mini-Mental State Examination):11の質問(時間の見当識、場所の見当識、記銘、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、記銘力、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。
※3 MCI(mild cognitive impairment):軽度認知障害

ADCS MCI-ADL(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment)[22,26)]

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ヵ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。

(2)有効性

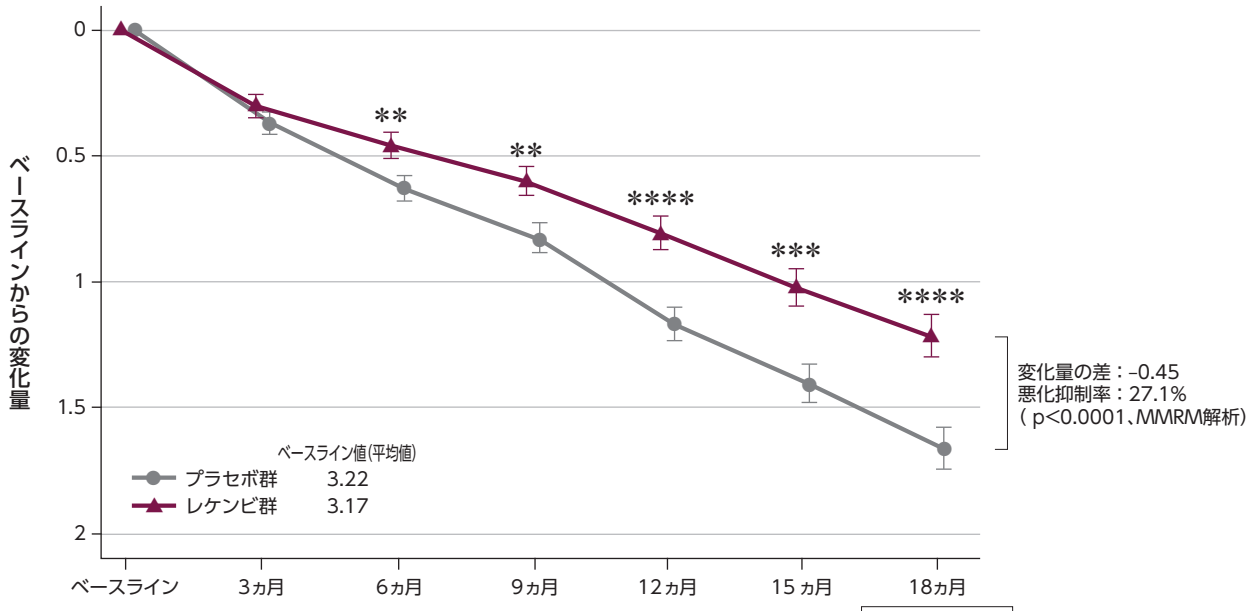
CDR-SBのベースラインからの変化量(各評価時点)

[18ヵ月：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ヵ月後における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。

また、レケンビ群では、投与6、9、12、15ヵ月後の評価時点において、プラセボ群と比較して有意なCDR-SBの悪化抑制が示された(投与6、9ヵ月後はp<0.01、投与12ヵ月後はp<0.0001、投与15ヵ月後はp<0.001、MMRM解析)。

CDR-SBのベースラインからの変化量



n							
プラセボ群	875	849	828	813	779	767	757
レケンビ群	859	824	798	779	765	738	714

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また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および/またはメマンチン]、*ApoEε4*保因状況[キャリアまたはノンキャリア]、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

※ (CDR-SB変化量の群間差/プラセボ群のCDR-SB変化量)×100

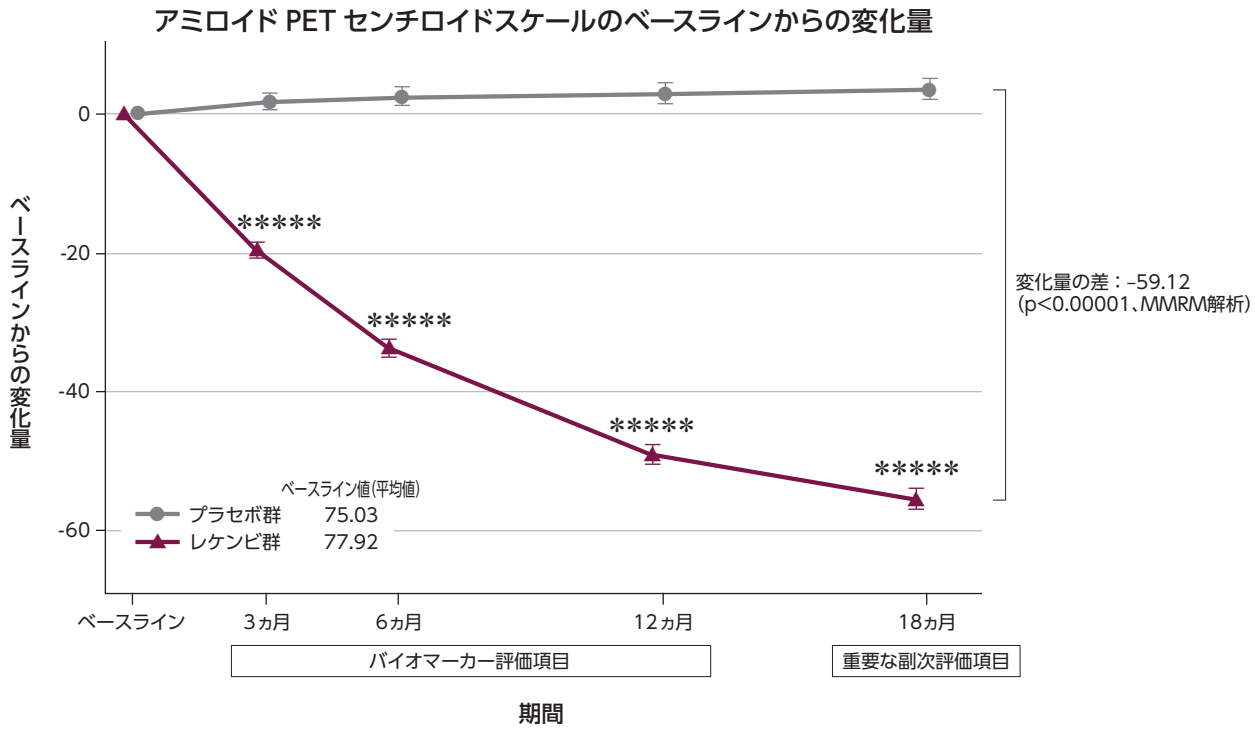
アミロイドPETセンチロイドスケールを指標とした脳内アミロイドβ蓄積量のベースラインからの変化量（各評価時点）
［18ヵ月：重要な副次評価項目］

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ヵ月後には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ヵ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）。

レケンビ群では、投与3、6、12ヵ月後の評価時点において、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ヵ月後で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[27-30]。また、病理組織学的にAβ病理の有無を確認した場合[31]並びにCSF中のt-tau/$A\beta_{42}$比およびp-tau/$A\beta_{42}$比の閾値に基づき脳内アミロイド蓄積を判定した場合[32]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。



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また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および/またはメマンチン］、*ApoEε4*保因状況［キャリアまたはノンキャリア］、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］）、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

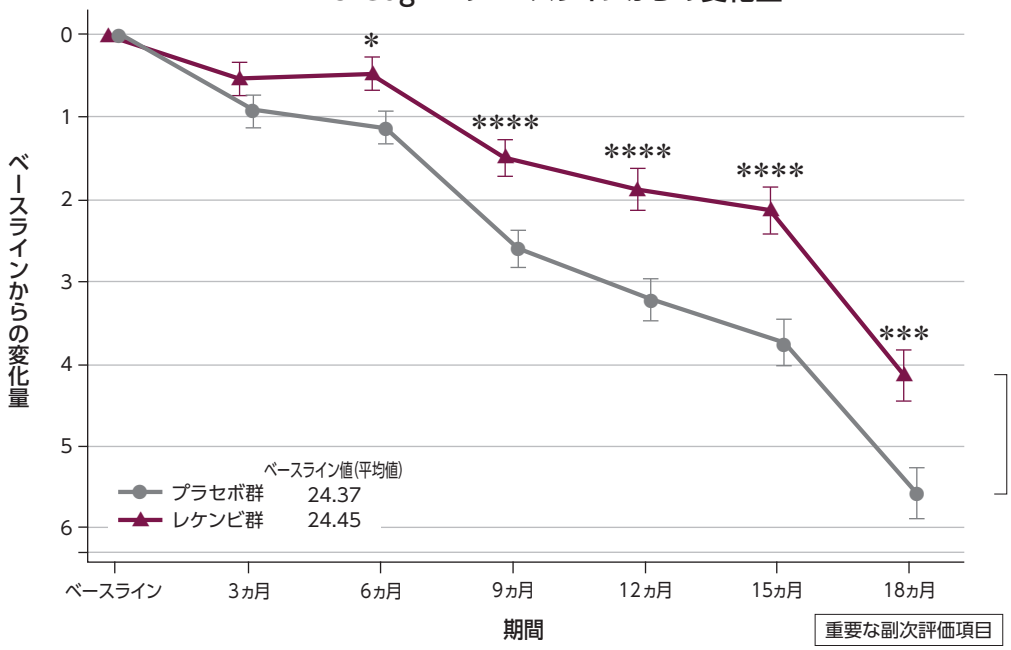
ADAS-Cog14のベースラインからの変化量（各評価時点）

［18ヵ月：重要な副次評価項目］

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後におけるADAS-Cog14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5.58、レケンビ群4.14、その差は−1.44であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意なADAS-Cog14の悪化抑制が示された（25.8%抑制※、p<0.001、MMRM解析）。

レケンビ群では、投与6、9、12、15ヵ月後の評価時点において、プラセボ群と比較して有意なADAS-Cog14の悪化抑制が示された（投与6ヵ月後はp<0.05、投与9、12、15ヵ月後はp<0.0001、MMRM解析）。

ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量



n							
プラセボ群	872	844	823	807	770	762	738
レケンビ群	854	819	793	771	753	730	703

調整済み平均値±標準誤差

*p<0.05、**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

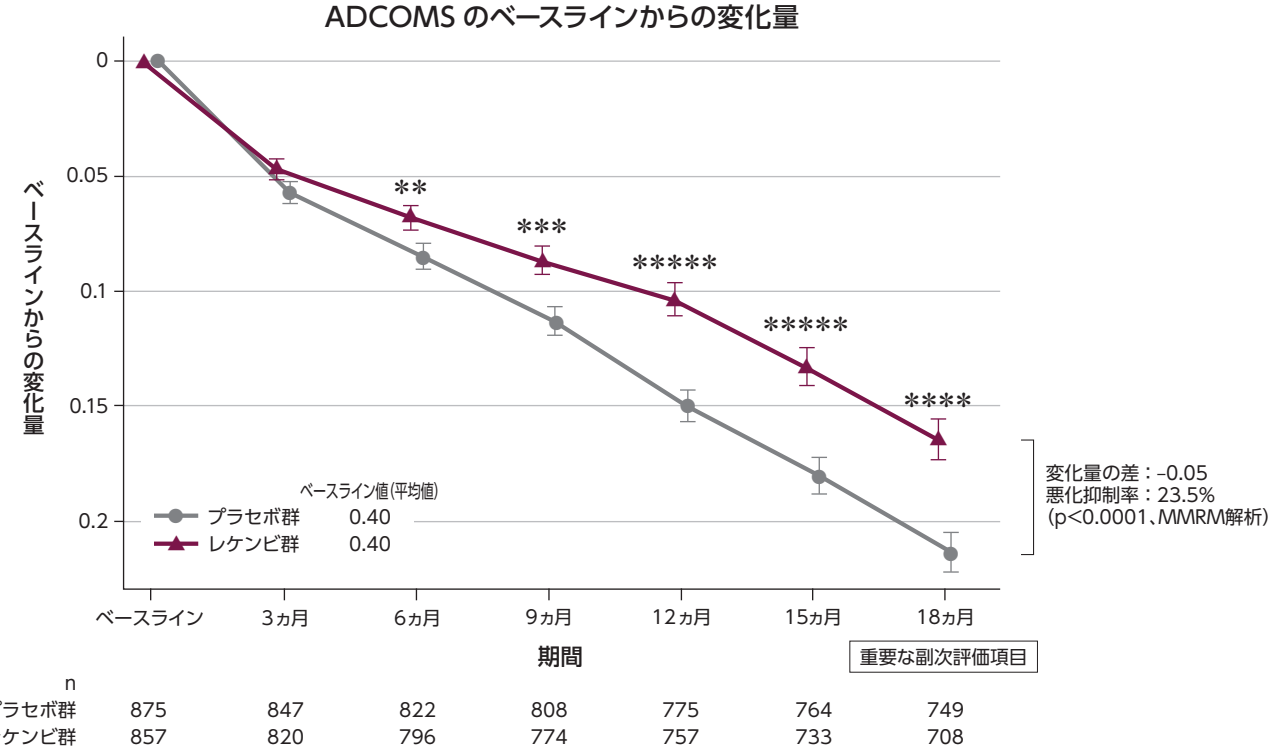
固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子（疾患ステージ［MCI due to ADまたは軽度アルツハイマー型認知症］、AD症状改善薬のベースライン時の併用有無［AChEIおよび/またはメマンチン］、*ApoE*ε4保因状況［キャリアまたはノンキャリア］、地域［北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域］）、ADAS-Cog14のベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

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

ADCOMSのベースラインからの変化量(各評価時点)
[18ヵ月：重要な副次評価項目]

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後における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)。

レケンビ群では、投与6、9、12、15ヵ月後の評価時点において、プラセボ群と比較して有意なADCOMSの悪化抑制が示された(投与6ヵ月後はp<0.01、投与9ヵ月後はp<0.001、投与12、15ヵ月後はp<0.00001、MMRM解析)。



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また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および/またはメマンチン]、*ApoE*ε4保因状況[キャリアまたはノンキャリア]、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
※ (ADCOMS変化量の群間差/プラセボ群のADCOMS変化量)×100

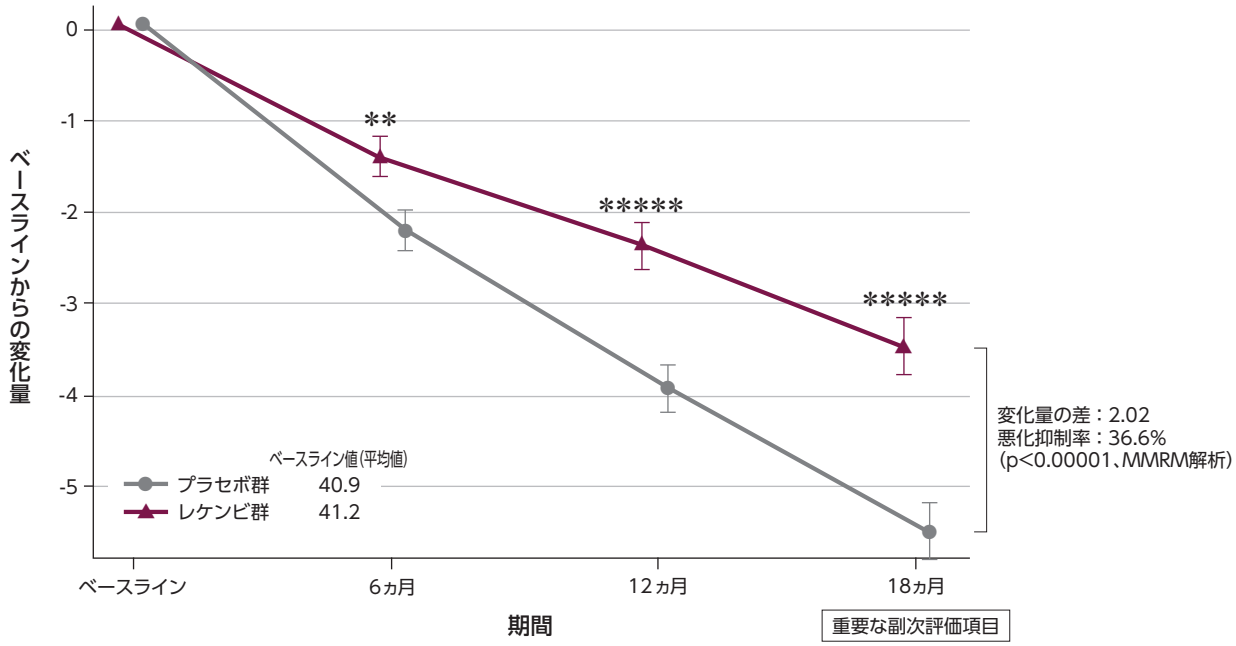
ADCS MCI-ADLのベースラインからの変化量（各評価時点）

［18ヵ月：重要な副次評価項目］

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後における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）。

レケンビ群では、投与6、12ヵ月後の評価時点において、プラセボ群と比較して有意な悪化抑制が示された（投与6ヵ月後はp<0.01、投与12ヵ月後はp<0.00001、MMRM解析）。

ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量



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<0.001、****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また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および/またはメマンチン］、*ApoEε4*保因状況［キャリアまたはノンキャリア］、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

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

(3)安全性

主な副作用(レケンビ群で2例以上に発現した事象)

		レケンビ群	
		全体集団(N=898) n(%)	日本人(N=88) n(%)
いずれかの副作用		401(44.7)	25(28.4)
重症度別	軽度	292(32.5)	22(25.0)
	中等度	97(10.8)	3(3.4)
	重度	12(1.3)	0
注入に伴う反応		234(26.1)	9(10.2)
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		122(13.6)	8(9.1)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留		113(12.6)	4(4.5)
脳表ヘモジデリン沈着症		47(5.2)	2(2.3)
頭痛		16(1.8)	1(1.1)
過敏症		15(1.7)	2(2.3)
疲労		5(0.6)	0
発疹		5(0.6)	0
脳出血		4(0.4)	1(1.1)
浮動性めまい		4(0.4)	0
注入部位発疹		3(0.3)	0
悪心		2(0.2)	1(1.1)
注入部位血管外漏出		2(0.2)	0
注入部位反応		2(0.2)	0
転倒		2(0.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2(0.2)	0
高コレステロール血症		2(0.2)	0
平衡障害		2(0.2)	0
記憶障害		2(0.2)	0
緊張性頭痛		2(0.2)	0
錯乱状態		2(0.2)	0
うつ病		2(0.2)	0
蛋白尿		2(0.2)	0
紅斑		2(0.2)	0
起立性低血圧		2(0.2)	0

<主要文献>

1) van Dyck CH, et al.: N Engl J Med 2023; 388(1): 9-21 [LEQ-0002]
2) Sperling RA, et al.: Alzheimers Dement 2011; 7(4): 367–385 [NEURO-1177]
3) Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(10): 1958–1965
4) Barakos J, et al.: J Prev Alzheimers Dis 2022; 9(2): 211–220 [NEURO-1181]
5) Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43(9): E19–E35 [NEURO-1207]
6) Filippi M, et al.: JAMA Neurol 2022; 79(3): 291–304
7) Sperling R, et al.: Lancet Neurol 2012; 11(3): 241–249
8) Salloway S, et al.: JAMA Neurol 2022; 79(1): 13–21
9) Ostrowitzki S, et al.: Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 95
10) Ketter N, et al.: J Alzheimers Dis 2017; 57: 557–573
11) Cummings J, et al.: J Prev Alzheimers Dis 2022; 9(2): 221–230
12) Arrighi HM, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(1): 106-112
13) Yew KS, et al.: Am Fam Physician 2015; 91(8): 528–536 [NEURO-1270]
14) Park SE, et al.: Korean J Radiol 2017; 18(4): 710-721 [NEURO-1271]
15) Tetsuka S, et al.: BMC Neurol 2016; 16(1): 196 [NEURO-1272]
16) Brady E, et al.: Clin Imaging 2018; 47: 80–89 [NEURO-1273]
17) Fischer M, et al.: J Neurol 2017; 264(8): 1608–1616 [NEURO-1305]
18) Haeberlein SB, et al.: J Prev Alzheimers Dis 2017; 4(4): 255–263
19) Ivanoiu A, et al.: Alzheimers Res Ther 2016; 8(1): 24
20) 有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称：CTCAE v4.0-JCOG)
JCOGホームページ https://jcog.jp/
21) 社内資料：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]
22) 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]
23) Berg L, et al.: Ann Neurol 1988; 23(5): 477-484 [NEURO-1160]
24) Rosen WG, et al.: Am J Psychiatry 1984; 141(11): 1356-1364 [NEURO-1161]
25) Wang J, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(9): 993-999 [NEURO-1159]
26) Pedrosa H, et al.: J Nutr Health Aging 2010; 14(8): 703-709 [NEURO-1162]
27) Rowe CC, et al.: J Nucl Med 2018; 59(Suppl. 1): 482 [NEURO-1236]
28) AmadoruS, et al.: Alzheimers Res Ther 2020; 12(1): 22 [NEURO-1237]
29) Roé-Vellvé N, et al.: Alzheimers Dement 2020; 16(Suppl. 5): e042933 [NEURO-1238]
30) Bullich S, et al.: Alzheimers Res Ther 2021; 13: 67 [NEURO-1239]
31) Rowe CC, et al.: Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44: 2053–2059 [NEURO-1240]
32) Salvadó G, et al.: Alzheimers Res Ther 2019; 11(1): 27 [NEURO-1241]

製造販売元（輸入）
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10
https://www.eisai.co.jp

文献請求先・製品情報お問い合わせ先：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　9～18時（土、日、祝日 9～17時）

販売提携
バイオジェン・ジャパン株式会社
東京都中央区日本橋一丁目4番1号

DI-J-989
2024年11月作成