

ケサンラ点滴静注液350 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

(別紙様式2)

ケサンラ点滴静注液 350 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ケサンラ点滴静注液350 mg	有効成分	ドナネマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 119
提出年月日		令和6年12月17日	

1.1. 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】
アミロイド関連画像異常ー浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)	抗血栓薬の併用による重篤な脳出血	なし
アミロイド関連画像異常ー脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症 (ARIA-H)		
重篤な過敏症反応 (infusion reaction 含む)		

1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
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 (全例調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供
患者、家族及び介護者向け資材 (ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ) の作成及び提供
患者向け資材 (治療カード) の作成及び提供
適正使用の確認

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和6年9月24日	薬効分類	87 119
再審査期間	8年	承認番号	30600AMX00243000
国際誕生日	令和6年7月2日		
販売名	ケサンラ点滴静注液 350 mg		
有効成分	ドナネマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル中ドナネマブ（遺伝子組換え）350 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として1回 700 mg を4週間隔で3回、その後は1回 1400 mg を4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。		
効能又は効果	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：
令和6年11月25日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（軽微な変更）

変更理由：

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の記載整備

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留（ARIA-E）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>疾患修飾薬である抗アミロイドβ抗体において、ARIA-Eはクラスエフェクトとして知られている事象であり、通常は無症候性であるが、症候性ARIA-Eは生活の質に大きな影響を与える可能性がある。</p> <p>海外第2相試験（AACG試験）及び国際共同第3相試験（AACI試験）の二重盲検投与期間における併合解析で、ARIA-Eの発現割合はドナネマブ群で24.4%（240例）、プラセボ群で1.9%（19例）であり、重篤なARIA-Eの発現割合はドナネマブ群で1.5%（15例）、プラセボ群で0%（0例）であった。海外第2相試験（AACG試験、AACH試験）、国際共同第3相試験（AACI試験）、海外第3相試験（AACN試験）の併合解析において、ARIA-Eの発現割合はドナネマブ群で19.5%（531例）であり、重篤なARIA-Eの発現割合はドナネマブ群で1.0%（28例）であった。</p> <p>AACG試験及びAACI試験の二重盲検投与期間における併合解析で、APOE ε4遺伝子型別のARIA-E発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型41.7%（70例/168例）、ヘテロ接合型24.1%（126例/522例）及びノンキャリア14.8%（43例/291例）であった。プラセボ群では、ホモ接合型3.4%（6例/174例）、ヘテロ接合型1.9%（10例/538例）及びノンキャリア0.7%（2例/282例）であった。AACG試験、AACH試験、AACI試験及びAACN試験の併合解析において、APOE ε4遺伝子型別のARIA-E発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型33.9%（139例/410例）、ヘテロ接合型20.2%（287例/1421例）及びノンキャリア11.6%（103例/886例）であった。</p> <p>ARIA-Eは重篤化した場合、致命的な転帰に至る可能性があることから、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下におけるARIA-Eの発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け（適正使用ガイド）、患者、家族及び介護者向け資材（ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ）の作成、提供及び適正使用の確認を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>ARIA-Eの発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、ARIA-Eに関する情報を医</p>

	療従事者、患者、家族及び介護者に提供し、適正使用に関する理解を促す。
アミロイド関連画像異常－脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症（ARIA-H）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>疾患修飾薬である抗アミロイドβ抗体において、ARIA-Hはクラスエフェクトとして知られている事象であり（Arrighi et al. 2016）、通常は無症候性である。ARIA-HはARIA-Eと関連して認められることが多く、脳出血のリスク及び進行した脳アミロイド血管症の存在に関連すると考えられている。</p> <p>海外第2相試験（AACG試験）及び国際共同第3相試験（AACI試験）の二重盲検投与期間における併合解析で、ARIA-Hの発現割合はドナネマブ群で31.3%（308例）、プラセボ群で13.0%（130例）であり、重篤なARIA-Hの発現割合はドナネマブ群で0.4%（4例）、プラセボ群で0%（0例）であった。海外第2相試験（AACG試験、AACH試験）、国際共同第3相試験（AACI試験）、海外第3相試験（AACN試験）の併合解析において、ARIA-Hの発現割合はドナネマブ群で25.6%（699例）であり、重篤なARIA-Hの発現割合はドナネマブ群で0.3%（9例）であった。</p> <p>AACG試験及びAACI試験の二重盲検投与期間における併合解析で、APOE ε4遺伝子型別のARIA-H発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型53.6%（90例/168例）、ヘテロ接合型31.0%（162例/522例）、及びノンキャリア18.9%（55例/291例）であった。プラセボ群では、ホモ接合型19.5%（34例/174例）、ヘテロ接合型12.3%（66例/538例）、及びノンキャリア10.6%（30例/282例）であった。AACG試験、AACH試験、AACI試験、及びAACN試験の併合解析において、APOE ε4遺伝子型別のARIA-H発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型43.2%（177例/410例）、ヘテロ接合型26.2%（373例/1421例）、及びノンキャリア16.6%（147例/886例）であった。</p> <p>ARIA-Hは重篤化した場合、致死的な転帰に至る可能性があることから、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下におけるARIA-Hの発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「相互作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け（適正使用ガイド）、患者、家族及び介護者向け資材（ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ）、患者向け資材（治療カード）の作成、提供及び適正使用の確認を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>ARIA-Hの発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、ARIA-Hに関する情報を医療従事者、患者、家族及び介護者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

	重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>生物由来製品は、infusion reaction、アナフィラキシーを含む即時的及び非即時的過敏症反応を引き起こすことが知られている（Maggi et al. 2011）。</p> <p>海外第2相試験（AACG 試験）及び国際共同第3相試験（AACI 試験）の二重盲検投与期間における併合解析で、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応及び infusion reaction 関連事象の発現割合はドナネマブ群で0.6%（6例）、プラセボ群で0.2%（2例）であった。海外第2相試験（AACG 試験、AACH 試験）及び国際共同第3相試験（AACI 試験）、海外第3相試験（AACN 試験）の併合解析において、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応及び infusion reaction 関連事象の発現割合は0.5%（13例）であった。</p> <p>重篤な過敏症反応（infusion reaction、即時型過敏症反応など）は、致命的な転帰に至る可能性があることから、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け（適正使用ガイド）、患者、家族及び介護者向け資材（ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ）の作成、提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐための情報を医療従事者、患者、家族及び介護者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク
抗血栓薬の併用による重篤な脳出血

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>抗アミロイドβ抗体において、ARIA-Hはクラスエフェクトとして知られている事象であり、ドナネマブ投与中の患者に抗血栓薬が併用された場合、脳出血の潜在的なリスクが増加する可能性が考えられる。</p> <p>海外第2相試験（AACG試験）及び国際共同第3相試験（AACI試験）の二重盲検投与期間における併合解析で、MRIに基づいた脳出血発現割合は、1回以上、抗血栓薬を使用したドナネマブ群中で0.2%（1例）、抗血栓薬を使用していないドナネマブ群中で0.3%（2例）と同程度であった。</p> <p>しかし、他の抗アミロイドβ抗体において、抗血栓薬併用時に死亡例を含む重篤な脳出血（1cmを超える）が報告されており、ドナネマブにおいても重篤を含む脳出血（1cmを超える）が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下で抗血栓薬の併用による重篤な脳出血の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け（適正使用ガイド）、患者、家族及び介護者向け資材（ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ）、患者向け資材（治療カード）の作成、提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>抗血栓薬の併用による重篤な脳出血に関する情報を医療従事者、患者、家族及び介護者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報

なし

【参考文献】

Arrighi HM, Barakos J, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:106-112.

Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(1):55-63.

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】 ARIA-E、ARIA-H、重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）、抗血栓薬の併用による重篤な脳出血</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 日常診療下におけるドナネマブ（以降、本剤）使用患者での ARIA-E、ARIA-H の発現状況を把握することを目的とする。 ・ 本剤使用下で ARIA-E、ARIA-H が発現した患者において、ARIA の重症度・随伴症状、治療、転帰等の状況を把握することを目的とする。 ・ 抗血栓薬を併用している患者における重篤な脳出血の発現状況を把握することを目的とする。 ・ 本剤使用患者での重篤な過敏症の発現状況を把握することを目的とする。 ・ 日常診療下における本剤使用患者での全般的な安全性情報を収集する。 ・ 有効性評価として、本剤使用患者でのベースラインからの認知機能および日常生活機能の変化（MMSE 等）を確認することを目的とする。 <p>【実施計画】 実施期間（予定）：3.5 年（登録期間：1.5 年） 目標症例数：調査開始後 1.5 年間に、本剤の投与を開始した全例を登録する。 実施方法：中央登録方式による全例調査にて実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 ARIA-E、ARIA-H 及び重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）について、重要な特定されたリスクであるものの、日常診療下では臨床試験時よりも幅広い背景を持つ患者に投与される可能性がある。そこで APOE ε4 保因状況の把握を含む、本剤の ARIA-E、ARIA-H 及び重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）に関するリスク管理を行う上では全例調査が必要と考えた。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：安全性情報について定期的に包括的な検討を行うため。 ・ 最終報告作成時：調査対象症例の最終のデータ固定が終了した段階で、得られた結果について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与により得られた結果を踏まえて、新たな知見が得られた場合は、リスク

	最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断される場合は、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

	該当なし
--	------

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 ARIA-E、ARIA-H、重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）、抗血栓薬の併用による重篤な脳出血</p> <p>【目的】 早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 ・医療従事者向け企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者、家族及び介護者向け資材（ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 ARIA-E、ARIA-H、重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）、抗血栓薬の併用による重篤な脳出血</p> <p>【目的】 当該リスクに関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。

	<p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>患者向け資材（治療カード）の作成及び提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】 ARIA-H、抗血栓薬の併用による重篤な脳出血</p> <p>【目的】 本剤の投与を受けている施設とは別の施設で抗血栓薬の投与が必要となった場合、その施設の医療従事者に本剤を投与中であること及び本剤と抗血栓薬は併用注意であることを情報提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>適正使用の確認</p>	
	<p>【安全性検討事項】 ARIA-E、ARIA-H</p> <p>【目的】 患者選択、投与継続の判断および重篤な副作用を発現した際の対応が適切に行われることを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】 本剤使用のための施設要件はそれぞれ以下の要件を満たすことを確認する。 1.MRI など、本剤投与にあたり必要な検査及び管理が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であること 2. アルツハイマー病の病態、診断、治療及び本剤についての十分な知識を有している医師が在籍する医療施設であること</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

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、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	実施中	調査終了か ら2ヵ月以内
特定使用成績調査 (全例調査)	安全性定期報告書作 成時に集積された症 例数/予定登録期間 (1.5年)までに登録 される症例数	安全性定期報 告時、調査終 了時	実施中	未定

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧
該当なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者、家族及び介護者向け資材（ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（治療カード）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中

適正使用の確認	安全性定期報告時	実施中
---------	----------	-----