

適正使用ガイド

薬価基準収載

ヒト化抗N3pGアミロイドβ^注モノクローナル抗体製剤

ケサラ[®] 点滴静注液350mg

ドナネマブ(遺伝子組換え)注射液 kisunla[®] Intravenous Infusion

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)

最適使用推進ガイドライン対象品目 注) N末端第3残基がピログルタミル化されたアミロイドβ

1. 警告

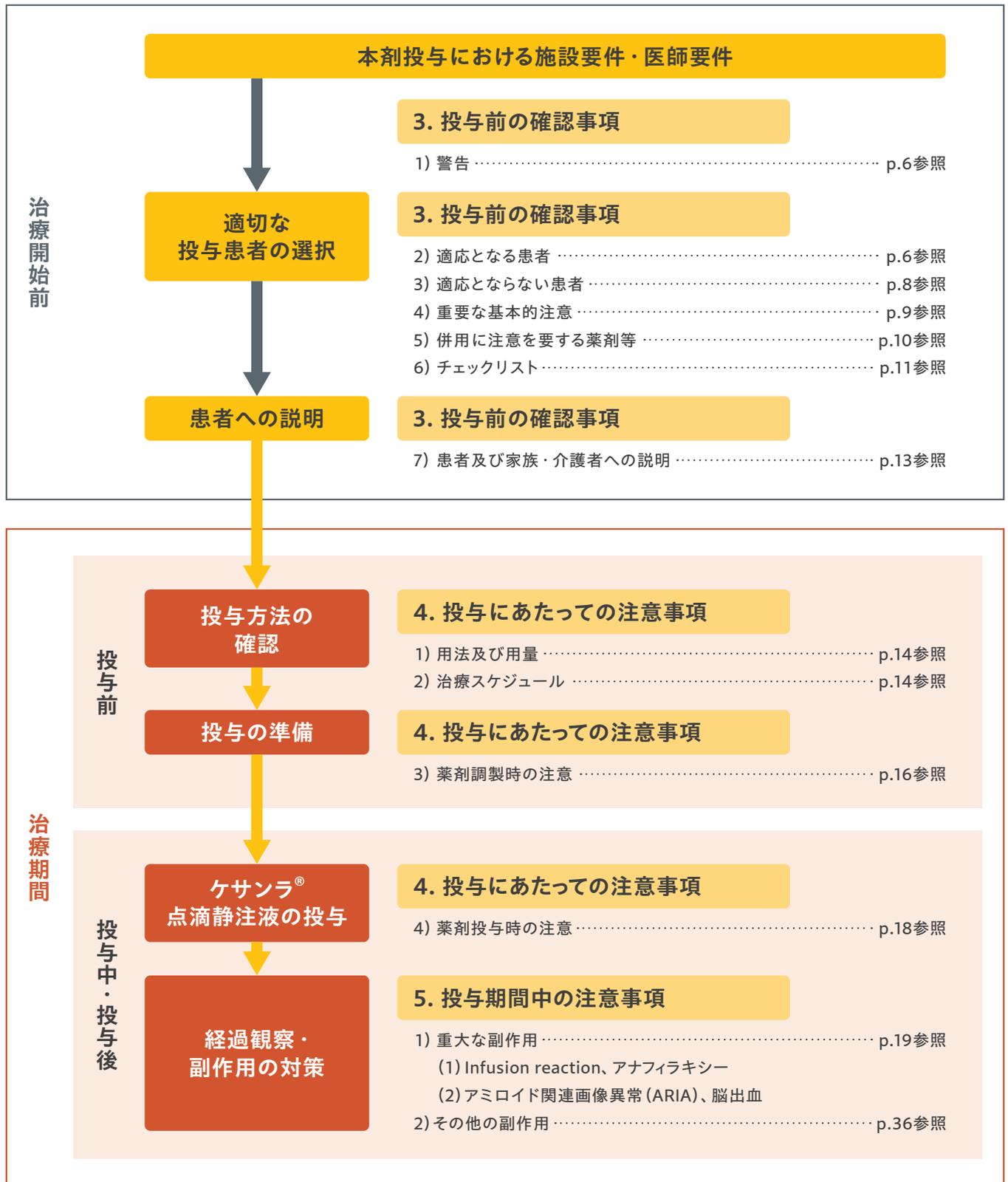
- 1.1 本剤の投与は、アミロイドPET、MRI等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設において、アルツハイマー病の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。
- 1.2 本剤の投与開始に先立ち、本剤投与によるARIAの発現割合、ARIAのリスク及びリスク管理のために必要な検査、ARIA発現時の対処法について、患者及び家族・介護者に十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与すること。また、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。[7.5、8.2、8.2.1-8.2.4、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。][7.5、8.2.1参照]
- 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。][7.5、8.2.1参照]

適正使用のための治療フローチャート

ケサンラ®点滴静注液のご使用に際しましては、治療上の必要性を十分に検討のうえ、投与の可否を判断してください。



目次

1. 適正使用のお願い	4
2. ケサンラ®点滴静注液の作用機序	5
3. 投与前の確認事項	6
1) 警告	6
2) 適応となる患者	6
(1) 効能又は効果	6
(2) 効能又は効果に関連する注意	6
3) 適応とならない患者	8
(1) 禁忌(次の患者には投与しないこと)	8
4) 重要な基本的注意	9
5) 併用に注意を要する薬剤等	10
6) チェックリスト	11
7) 患者及び家族・介護者への説明	13
4. 投与にあたっての注意事項	14
1) 用法及び用量	14
2) 治療スケジュール	14
3) 薬剤調製時の注意	16
4) 薬剤投与時の注意	18
5. 投与期間中の注意事項	19
1) 重大な副作用	19
(1) Infusion reaction、アナフィラキシー	19
(2) アミロイド関連画像異常 (ARIA)、脳出血	23
2) その他の副作用	36
6. ケサンラ®点滴静注液の臨床試験	37
1) 臨床試験成績	37
(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験)	37
2) 臨床試験で認められた副作用一覧	50

1. 適正使用のお願い

ケサンラ®点滴静注液 [一般名：ドナネマブ (遺伝子組換え)、以下本剤] は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより創製されたヒト化抗N3pGアミロイドβモノクローナル抗体製剤です。

本剤は、アミロイドカスケード仮説 (p.5参照) に基づき、不溶性アミロイドβ (Aβ) プラークの除去によるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の病態進行の抑制と臨床症状の悪化抑制を期待して開発されました。本剤は、脳内の不溶性Aβプラークにのみ存在すると考えられ、Aβ₁₋₄₀やAβ₁₋₄₂など他のAβの分子種よりも凝集しやすく、神経毒性が強いという報告のある¹⁻³⁾『N末端第3残基がピログルタミル化されたAβ (N3pG Aβ)』^{1,4)}を標的とするヒト化免疫グロブリンGサブクラス1 (IgG1) モノクローナル抗体です。本剤は、脳内に沈着した不溶性AβプラークのN3pG Aβに選択的に結合し、ミクログリアによる貪食作用を介して不溶性Aβプラークの除去を促進すると考えられています^{5,6)}。

日本においては、ADによる軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) 及び軽度の認知症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験 : TRAILBLAZER-ALZ 2試験) において、本剤の有効性及び安全性が確認された結果、2024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」の効能又は効果で承認されました。

本剤投与により、重大な副作用としてinfusion reaction、アナフィラキシー、アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities : ARIA)、脳出血があらわれることがあります。ご使用に際しては、これら副作用の特性やリスクを十分ご理解いただき、リスク管理と発現時の対処を適切に行っていただくことが必要です。

この適正使用ガイドは、「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」の効能又は効果において、本剤を適正にご使用いただくため、投与前の確認事項、投与にあたっての注意事項、投与期間中の注意事項等を解説したものです。

本剤のご使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正なご使用をお願いいたします。

本適正使用ガイドは、本剤の適正使用を推進し、安全性の確保を図るため、以下の事項等について解説しています。

- 本剤投与における施設要件・医師要件 (警告)
- 適切な投与患者の選択 (効能又は効果、禁忌、重要な基本的注意、併用に注意を要する薬剤等)
- 患者及び家族・介護者への説明
- 投与方法の確認 (用法及び用量、治療スケジュール、投与期間に関する注意事項等)
- 投与の準備 (薬剤調製時の注意)
- 薬剤投与時の注意
- 投与期間中の注意 [重大な副作用 (infusion reaction、アナフィラキシー、ARIA、脳出血)、その他の副作用]

本剤については、最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知も確認の上、投与してください。

1) Saido TC, et al.: Neuron 1995; 14: 457-466

2) Schilling S, et al.: Biochemistry 2006; 45: 12393-12399

3) Nussbaum JM, et al.: Nature 2012; 485: 651-655

4) Bridel C, et al.: Alzheimers Res Ther. 2017; 9: 38

5) Demattos RB, et al.: Neuron. 2012; 76: 908-920

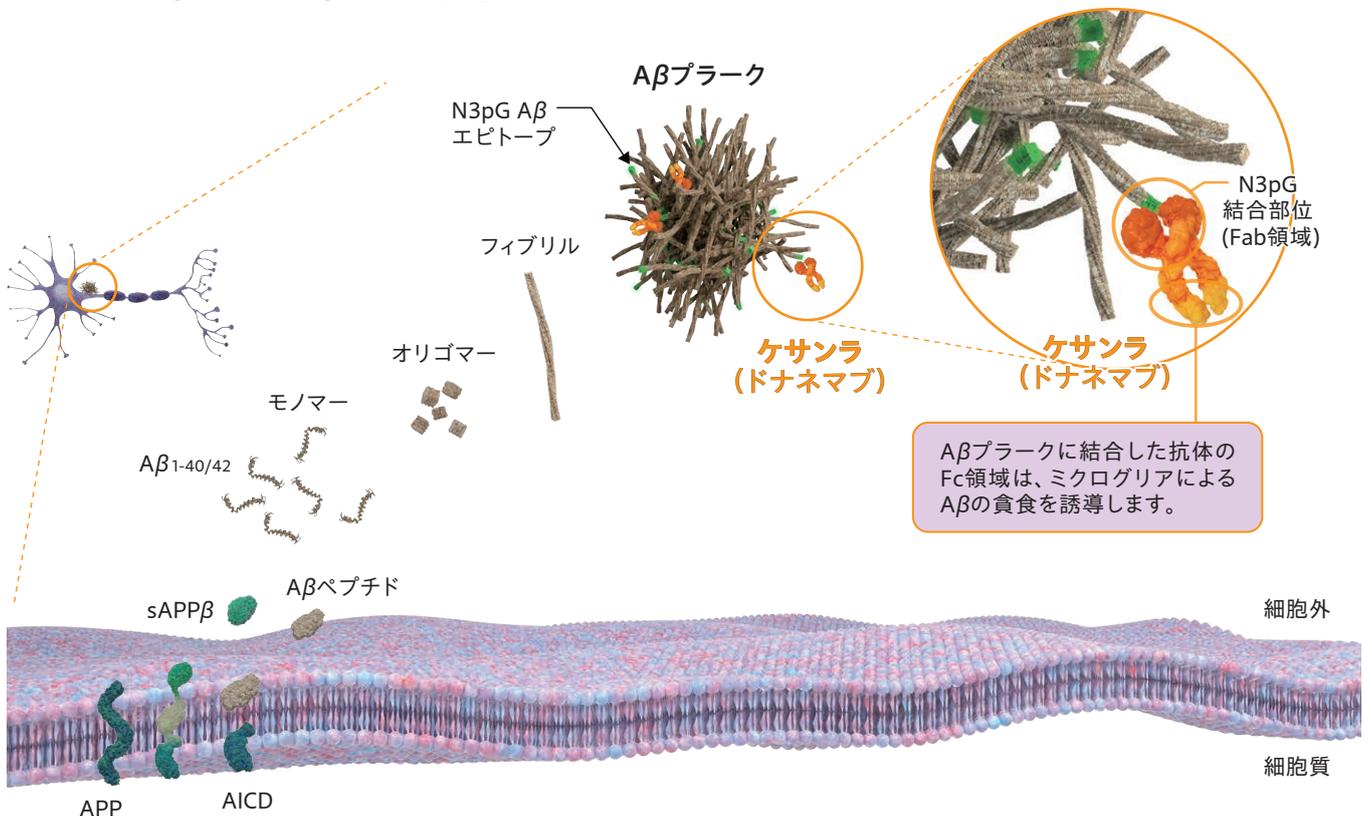
6) 社内資料：ドナネマブの効力を裏付ける試験

2. ケサンラ[®] 点滴静注液の作用機序

アルツハイマー病 (AD) では、凝集性の高いアミロイドβ (Aβ) の産生が増加し、モノマー、可溶性Aβ凝集体 (オリゴマー、プロトフィブリル)、不溶性のフィブリルを経て、Aβプラークが形成され、沈着します。この脳内でのAβの生成及び沈着はADの病態の初期に起こる不可欠のイベントとされており (アミロイドカスケード仮説)^{1,2)}、この病態生理学的変化は、ADによる認知症と認識される臨床病期の10年以上前に始まるとされています³⁻⁵⁾。また、不溶性Aβプラークは、毒性を示すと考えられている可溶性Aβ^{6,7)}のリザーバーとして働いている可能性があり、不溶性Aβプラークを除去することにより、有害となり得るAβ全体の濃度が低下する可能性があります⁸⁾。

ドナネマブは、脳内の不溶性Aβプラークにのみ存在すると考えられるN3pG Aβ (N末端第3残基がピログルタミル化されたAβ)^{9,10)}を標的とするヒト化免疫グロブリンGサブクラス1 (IgG1) モノクローナル抗体です。N3pG Aβは、Aβ₁₋₄₀やAβ₁₋₄₂など他のAβの分子種よりも凝集しやすく、神経毒性が強いという報告もあります¹⁰⁻¹²⁾。ドナネマブは、脳内に沈着した不溶性AβプラークのN3pG Aβに選択的に結合し、ミクログリアによる貪食作用を介して不溶性Aβプラークの除去を促進すると考えられています^{13,14)}。

◆ ケサンラ (ドナネマブ) の作用機序^{13,15,16)}



Aβプラークに結合した抗体のFc領域は、ミクログリアによるAβの貪食を誘導します。

Aβ: amyloid β, AD: Alzheimer's disease, APP (アミロイド前駆体蛋白質): amyloid precursor protein, AICD (アミロイド前駆体蛋白質細胞内ドメイン): APP intracellular domain, IgG1: immunoglobulin G1, N3pG Aβ: pyroglutamate modified amyloid β at the third amino acid of amyloid β, sAPPβ (可溶性アミロイド前駆体蛋白質): soluble amyloid precursor protein β

- 1) 松村晃寛: 認知症ハンドブック 第2版. 中島健二ほか編, 医学書院, 2020, p516-517
- 2) 小野賢二郎: 認知症診療 実践ハンドブック 改訂2版, 山田正仁 編, 中外医学社, 2021, p25-26
- 3) Bateman RJ, et al.: *Alzheimers Res Ther.* 2011; 3: 1
- 4) Sperling RA, et al.: *Sci Transl Med.* 2011; 3: 111cm33
- 5) Villemagne VL, et al.: *Lancet Neurol.* 2013; 12: 357-367
- 6) Ono K, et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 14745-14750
- 7) Ono K, et al.: *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 952
- 8) Brody DL, et al.: *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9: 62
- 9) Bridel C, et al.: *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9: 38
- 10) Saido TC, et al.: *Neuron* 1995; 14: 457-466
- 11) Schilling S, et al.: *Biochemistry* 2006; 45: 12393-12399
- 12) Nussbaum JM, et al.: *Nature* 2012; 485: 651-655
- 13) Demattos RB, et al.: *Neuron.* 2012; 76: 908-920
- 14) 社内資料: ドナネマブの効力を裏付ける試験
- 15) Drolle E, et al.: *Drug Metab Rev.* 2014; 46: 207-223
- 16) Kent SA, et al.: *Acta Neuropathol.* 2020; 140: 417-447

3. 投与前の確認事項

1) 警告

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、アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities : ARIA) 等、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投与を行ってください。

- 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。[7.5、8.2、8.2.1-8.2.4、11.1.2参照]

2) 適応となる患者

本剤のご使用に際しましては、電子添文に基づき、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与してください。

(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。[17.1.1参照]
- 5.5 Flortaucipir (^{18}F) を用いたPET検査の結果から軽度以上のタウ蓄積が認められると判断できない患者に対する有効性及び安全性は確立していない。本剤の投与に先立ち、アミロイドβ病理に関する検査結果、アルツハイマー病の病期、flortaucipir (^{18}F) を用いたPET検査を実施した場合はその結果等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

〈解説〉

- アルツハイマー病の診断及び鑑別、重症度の評価につきましては、最新の「認知症疾患診療ガイドライン」¹⁾、「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」²⁾、「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針」³⁾等をご確認ください。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験) にはflortaucipir (¹⁸F) を用いたPET検査で、軽度以上のタウ蓄積が認められた患者が組み入れられました。このことから、軽度以上のタウ蓄積が認められると判断できない患者に対する有効性及び安全性は確立していません。

👉 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験) については、「6. ケサンラ®点滴静注液の臨床試験 (p.37-51)」をご参照ください。

参考 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験) で組み入れられた患者について⁴⁾

AACI試験では、PET検査で脳内にアミロイドβプラーク沈着及びタウ蓄積が認められ、スクリーニング時のMini-Mental State Examination (MMSE) ※スコアが20以上28以下である患者が組み入れられました。

※認知機能を評価する簡易テストであり、見当識、記憶及び注意力、並びに物の名前を挙げる能力、口頭及び書面による命令に従う能力、文章作成能力及び形を模写する能力を評価する。合計スコア範囲は0～30であり、スコアが低いほど障害の程度がより大きい。

参考 最適使用推進ガイドラインでの投与対象となる患者について

- 最適使用推進ガイドラインでは、認知機能の低下及び臨床症状の重症度範囲が以下の (a) 及び (b) の両方を満たすことが、投与開始前1ヵ月以内の期間を目安に確認されていることとされています。
 - (a) 認知機能評価 MMSEスコア20点以上、28点以下
 - (b) 臨床認知症尺度CDR全般スコア0.5又は1
- また、タウ蓄積に関しては、現時点におけるタウPET検査の医療実態等を踏まえ、当面の間はタウ蓄積の検査を求めないこととされています。

ケサンラ最適使用推進ガイドライン

1) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集, 日本神経学会監修: 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院, 2017

2) 「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」ワーキンググループ編集, 日本核医学会, 他監修: アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン (改訂第3版). 2023年9月21日
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/syounin_01.pdf (2024年8月アクセス)

3) 「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針」作成委員会, 日本認知症学会, 他監修: 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針 (第2版). 2023年9月30日
https://www.neurology-jp.org/news/pdf/news_20231003_03_01.pdf (2024年8月アクセス)

4) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験)

3. 投与前の確認事項

3) 適応とならない患者

(1) 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。] [7.5、8.2.1参照]
- 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。] [7.5、8.2.1参照]

〈解説〉

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。本剤を投与した場合、再び過敏症が発現し、重篤化する可能性があります。
- 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫が確認された患者は禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。本剤を投与した場合、ARIAのリスクが高まるおそれがあります。
- 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は禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。本剤を投与した場合、ARIAのリスクが高まるおそれがあります。

4) 重要な基本的注意

☞ Infusion reaction、アナフィラキシー [8.1項] についてはp.18をご参照ください。

☞ ARIA [8.2項] についてはp.14, 27をご参照ください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.3 本剤投与開始前のMRI検査で重度の白質病変が認められた患者において、本剤の投与を開始した経験はない。重度の白質病変が認められた患者への本剤投与の可否は、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、慎重に判断すること。[8.2.1参照]

8.4 一般的に高血圧症は脳出血のリスク因子であることから、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〉

- 治療前のMRI所見で重度の白質病変を示す患者に対する安全性は確立していません。
- スクリーニング時に中央測定機関で読影されたMRIで重度の白質病変^{*1}を示す患者は、臨床試験では対象から除外されました¹⁾。

※1 白質病変の重症度は、age-related white matter changes (ARWMC) スケール²⁾を用いて評価し、「3」に該当する患者を除外した。

0	No lesions (including symmetrical, well-defined caps or bands)
1	Focal lesions
2	Beginning confluence of lesions
3	Diffuse involvement of the entire region, with or without involvement of U fibers

参考 白質病変の有無別のARIA関連事象の発現割合³⁾

AACG試験^{*2}及びAACI試験(二重盲検投与期間)を併合した安全性解析データセットにおいて、MRIに基づいたARIA関連事象の発現割合にリスクファクターが及ぼす影響を記述分析で評価したところ、本剤群のARIA-E関連事象の発現割合は、ベースライン時に白質病変を有する患者24.6%、白質病変を有さない患者19.1%でした。一方、本剤群のARIA-H関連事象の発現割合は、ベースライン時に白質病変を有する患者32.6%、白質病変を有さない患者18.1%で、白質病変を有する患者において高くなりました。

※2 本剤を投与した患者のうち、経口βセクレターゼ阻害薬を併用した患者(15例)は除外した(AACG試験開始後、経口βセクレターゼ阻害薬の第II相試験で無益性が認められて経口βセクレターゼ阻害薬の臨床開発が中止され、治験実施計画書の改訂によりケサンラ併用投与群への組み入れを中止したため)。

ARIA-E: ARIA-浮腫/滲出液貯留

ARIA-H: ARIA-脳微小出血・脳表へモジデリン沈着症

☞ ARIA関連事象に対するリスクファクターの詳細は、「5. 投与期間中の注意事項 (p.31-32)」をご参照ください。

☞ AACI試験の対象患者については、「6. ケサンラ®点滴静注液の臨床試験 (p.37)」をご参照ください。

1) 社内資料: AACI試験 治験実施計画書

2) Wahlund LO, et al.: Stroke. 2001; 32: 1318-1322

3) 社内資料: アミロイド関連画像異常

3. 投与前の確認事項

5) 併用に注意を要する薬剤等

◆ 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	本剤との併用によりARIA-H又は脳出血が起こる可能性がある。併用時にはARIA-H及び脳出血に注意すること。	本剤の副作用としてARIA-H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 アルテプラザー等		

〈解説〉

- 本剤と、血液凝固阻止剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は血栓溶解剤との併用により、ARIA-H又は脳出血が起こる可能性があります。
- これらの薬剤を本剤投与前から使用している患者及び本剤投与中にこれらの薬剤を投与される患者において、ARIA-H及び脳出血の発現に注意してください。

参考 抗血栓薬の有無別、併用抗血栓薬の種類別のARIA関連事象の発現割合¹⁾

AACG試験^{*}及びAACI試験(二重盲検投与期間)を併合した安全性解析データセットにおいて、MRIに基づいたARIA関連事象の発現割合にリスクファクターが及ぼす影響を記述分析で評価したところ、本剤群のARIA-E関連事象の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた患者22.1%、未使用の患者25.5%でした。本剤群のARIA-H関連事象の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた患者32.8%、未使用の患者30.0%でした。

抗血栓薬の投与を受けた患者と未使用の患者とで、抗血栓薬の種類(アスピリン、非アスピリン系抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解剤)によらず、本剤群のARIA関連事象の発現割合は同程度でした。また、本剤群の脳出血の発現割合は、抗血栓薬の投与を受けた患者0.2%、未使用の患者0.3%、血栓溶解剤の投与を受けた患者0%、未使用の患者0.2%でした。

※本剤を投与した患者のうち、経口βセクレターゼ阻害薬を併用した患者(15例)は除外した(AACG試験開始後、経口βセクレターゼ阻害薬の第II相試験で無益性が認められて経口βセクレターゼ阻害薬の臨床開発が中止され、治験実施計画書の改訂によりケサンラ併用投与群への組み入れを中止したため)。

1) 社内資料：アミロイド関連画像異常

6) チェックリスト

本剤の投与開始前に、以下の項目について問診・検査を実施して、患者の状態をご確認ください。

◆ 投与前チェックリスト

患者の状態				
警告	ARIAについて、患者及び家族・介護者に説明し同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の投与開始に先立ち、本剤投与による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してください。 ⇒ 警告 (p.6参照)
禁忌	本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤の投与は禁忌のため、他の治療法をご検討ください。 ⇒ Infusion reaction、アナフィラキシー (p.19-22参照)
	血管原性脳浮腫のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	ARIAのリスクが高まるおそれがあります。本剤の投与は禁忌のため、他の治療法をご検討ください。 ⇒ アミロイド関連画像異常 (ARIA)、脳出血 (p.23-35参照)
	5個以上の脳微小出血のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
	脳表ヘモジデリン沈着症のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	
1cmを超える脳出血のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい		
効能又は効果	承認を受けた診断方法*で、アミロイドβ病理を示唆する所見があり、アルツハイマー病と診断された患者 *アミロイドPET、脳脊髄液 (CSF) 検査等	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の適応は、承認を受けた診断方法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たアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制になります。それ以外の使用は臨床試験において、安全性・有効性の情報が得られていないことから、他の治療法をご検討ください。 ⇒ 効能又は効果に関連する注意 (p.6参照)
	アルツハイマー病の病期が軽度認知障害及び軽度の認知症の患者※1	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
重要な基本的注意	治療開始前 (1年以内) にMRI検査を実施している。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤投与開始前に、禁忌等に該当しないことを確認してください。 ⇒ 禁忌、重要な基本的注意、治療スケジュール (p.8-9, 14-15参照)
	2回目の投与前、増量前 (通常4回目の投与前)、及び7回目の投与前にMRI検査が可能である※2。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤投与により、MRI上の異常所見であるARIAがあらわれることがあります。必ずMRI検査を実施の上、MRI所見に基づいて、本剤の継続、又は増量の可否を判断してください。多くの重篤なARIAは治療開始12週以内にあらわれるので、必要に応じて本剤3回目の投与前にもMRI検査の実施をご検討ください。 ⇒ 治療スケジュール (p.14-15参照)

※1 参考：最適使用推進ガイドラインでは、認知機能の低下及び臨床症状の重症度範囲が以下の (a) 及び (b) の両方を満たすことが、投与開始前1ヵ月以内の期間を目安に確認されていることとされています。

(a) 認知機能評価 MMSEスコア20点以上、28点以下

(b) 臨床認知症尺度CDR全般スコア0.5又は1

※2 参考：最適使用推進ガイドラインでは、本剤の2回目の投与前、3回目の投与前、増量前 (通常4回目の投与前) 及び7回目の投与前、以降6ヵ月に1回、MRI検査を実施することとされています。

(次ページに続く)

(電子添文に基づき設定)

3. 投与前の確認事項

患者の状態				
重要な基本的注意	本剤投与開始前のMRI検査で重度の白質病変が認められた患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤の投与を開始した経験はありません。重度の白質病変が認められた患者への本剤投与の可否は、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、慎重に判断してください。 ⇒ 重要な基本的注意 (p.9参照)
	高血圧が持続する患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	一般的に高血圧症は脳出血のリスク因子であることから、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ってください。本剤投与中は適切な血圧管理を行ってください。 ⇒ 重要な基本的注意 (p.9参照)
併用注意	以下を投与中もしくは投与が必要な患者 ・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) ・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 (アルテプララーゼ等)	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤との併用によりARIA-H又は脳出血が起こる可能性があります。併用の可否を慎重に判断してください。併用時にはARIA-H及び脳出血の発現に注意してください。 ⇒ 併用に注意を要する薬剤等 (p.10参照)

(電子添文に基づき設定)

7) 患者及び家族・介護者への説明

本剤の投与開始に先立ち、当事者にとって最良の選択がなされるよう、患者、家族もしくは介護者に対してリスクとベネフィット双方の十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与してください。また、異常が認められた場合には、速やかに医師に連絡するようご指導ください。

【ケサンラについて】

- ケサンラは、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を遅くする効果が期待されているお薬です。すべての認知症患者さんに効果があらわれるわけではありません。
- ケサンラは、4週間に1回、少なくとも30分かけて点滴により投与します。アミロイドβプラークの除去が確認された場合、又は原則として最長18ヵ月で投与完了します。

【副作用への注意喚起】

- ケサンラによる治療を行っている間、副作用として、アミロイド関連画像異常 (ARIA)、脳出血、重篤な過敏症 (アナフィラキシーを含む) が発現する可能性があります。これらの副作用は、早期に発見し、早期に適切な管理を行うことが大切です。
- ARIAは、脳にむくみが生じるARIA-Eと、脳の一部に出血が生じるARIA-Hがあります。ARIAは症状を伴う場合もありますが、多くの場合は症状がないことから、定期的なMRI検査を受けることが大切です。
- これらの副作用が疑われるような症状がみられた場合は、速やかに医師、看護師又は薬剤師に相談の上、受診してください。

【医療機関を受診する際の注意】

- 「ケサンラ®治療カード」(p.35参照) を常に携帯し、他の医療機関を受診する際にはカードを提示して、ケサンラが投与されていることを伝えてください。

- ☞ Infusion reaction 及びアナフィラキシーが疑われる症状は、「5. 投与期間中の注意事項 (p.19, 22)」をご参照ください。
- ☞ ARIAが疑われる症状は、「5. 投与期間中の注意事項 (p.23, 35)」をご参照ください。
- ☞ 併用注意薬剤は、「3. 投与前の確認事項 (p.10)」をご参照ください。

患者及び家族・介護者向け説明用資材「ケサンラ®による治療を受ける方とご家族・介護者の方へ 安全に治療をお受けいただくために」をご用意しております。本剤についてご説明いただく際にお役立てください。

◆ 患者及び家族・介護者への説明にご使用いただける資材及びウェブサイト

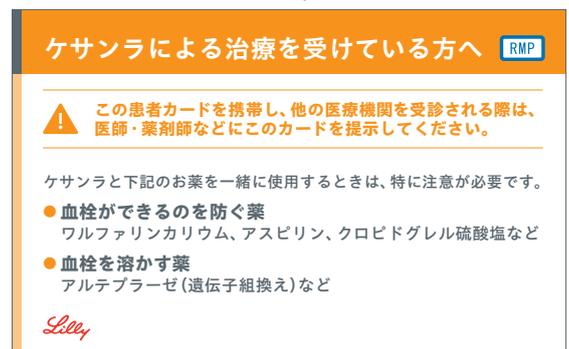
日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト
medical.lilly.com/jp/kisunla

患者冊子 (患者及び家族・介護者向けRMP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
 安全に治療をお受けいただくために」

治療カード (患者向けRMP資材)

「ケサンラ®治療カード」(p.35参照)



4. 投与にあたっての注意事項

1) 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700mgを4週間隔で3回、その後は1回1400mgを4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。

2) 治療スケジュール

本剤は、通常、3回目までは700mg、4回目以降は1400mgを、4週間隔で投与する薬剤です。
治療スケジュール及びMRI検査のタイミングは、電子添文及び次ページの例を参考にしてください。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

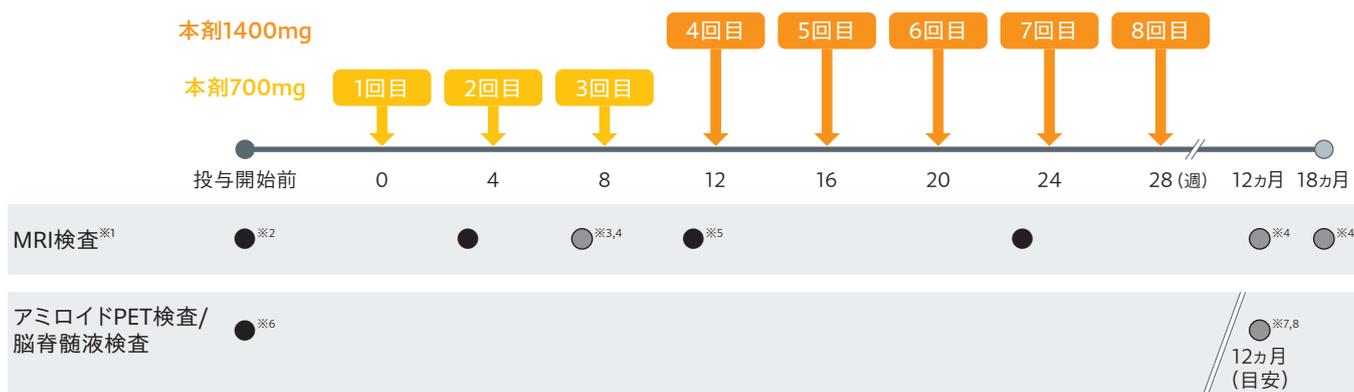
- 7.1 安全性上の理由等で本剤1400mgに増量できない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- 7.2 本剤投与中にアミロイドβプラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了すること。アミロイドβプラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長18ヵ月で完了すること。18ヵ月を超えて投与する場合は、18ヵ月時点までの副作用の発現状況、臨床症状の推移やアミロイドβプラークの変化等を考慮し、慎重に判断すること。[7.4参照]
- 7.3 アミロイドβプラークの除去は、アミロイドPET検査又は同等の診断法により評価し、検査を実施する場合の時期は本剤投与開始後12ヵ月を目安とすること。
- 7.4 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。[7.2、17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

- 8.2.1 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。[1.2、2.2、2.3、8.2.4、8.3、11.1.2、17.1.1参照]
- 8.2.2 ARIAの発現は、本剤投与開始から24週間以内に多く、重篤なARIAの発現は12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。[1.2、7.5、8.2.4、11.1.2参照]
- 8.2.3 ARIAを示唆する症状が認められない場合であっても、本剤2回目の投与前、増量前（通常4回目の投与前）、及び7回目の投与前、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。また、多くの重篤なARIAは治療開始12週以内にあらわれるので、必要に応じて本剤3回目の投与前にもMRI検査を実施することが望ましい。[1.2、7.5、8.2.4、11.1.2参照]

◆ 治療スケジュール(例)

- 本剤投与中にアミロイドβプラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了してください。
- アミロイドβプラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長18ヵ月で完了してください。
- アミロイドβプラークの除去を評価する検査を実施する場合の時期は、本剤投与開始後12ヵ月を目安としてください。



※1 ARIAを疑う症状が発現した場合には、図中のタイミング以外にもMRI検査を実施してください。

※2 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してください。

※3 必要に応じてMRI検査を実施することが望ましい。

※4 参考：最適使用推進ガイドラインでは、本剤の2回目の投与前、3回目の投与前、増量前(通常4回目の投与前)及び7回目の投与前、以降6ヵ月に1回、MRI検査を実施することとされています。

※5 1400mgへの増量前(通常4回目の投与前)

※6 アミロイドβ病理を示唆する所見の確認：承認を受けた診断方法、例えばアミロイドPET、脳脊髄液検査、又は同等の診断法

※7 アミロイドβプラーク除去の評価：アミロイドPET検査又は同等の診断法

※8 参考：最適使用推進ガイドラインでは、投与開始後12ヵ月を目安にアミロイドPET検査を実施することとされています。

(電子添文「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」をご参照ください。)

(電子添文に基づき設定)

👉 ARIAについては、「5. 投与期間中の注意事項 (p.23-35)」をご参照ください。

● 投与予定日に投与できなかった場合

投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、4週間隔で「用法及び用量」に規定された投与量で、なるべく早く再開してください¹⁾。

参考 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験) における来院の許容期間について²⁾

AACI試験(二重盲検投与期間)において、来院の許容期間は±7日に規定されていました。ただし、投与間隔について、投与スケジュールが前後した場合でも21日未満の間隔で投与してはならないと規定されていました。

● 投与中止について

臨床的進行が疾患の自然経過や本剤投与開始までの経過に基づく予想よりも極めて速い場合や、アルツハイマー型認知症以外の合併症又は混合病理等による著しい臨床的悪化がみられる場合は本剤の投与を中止してください。

参考 最適使用推進ガイドラインでの投与期間中の対応について

- 最適使用推進ガイドラインでは、MRI検査について本剤投与開始後は、本剤の2回目の投与前、3回目の投与前、増量前(通常4回目の投与前)及び7回目の投与前、以降6ヵ月に1回、MRI検査を実施し、ARIA発現の有無を確認することとされています。
- また、アミロイドPET検査について、投与開始後12ヵ月を目安にアミロイドPET検査を実施し、Aβプラークの除去を評価し、本剤の投与完了の可否を検討することとされています。

ケサンラ最適使用推進ガイドライン

1) 社内資料：Core Data Sheet
2) 社内資料：AACI試験 試験実施計画書

4. 投与にあたっての注意事項

3) 薬剤調製時の注意

本剤は、無菌的に希釈調製を行ってください。本剤を生理食塩液を含む点滴静注用バッグ又はボトルに添加して、最終濃度が4~10mg/mLになるように希釈してください。

- 14.1.1 本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
- 14.1.2 調製の約30分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておくこと。
- 14.1.3 バイアル内の薬液に異物や変色が認められないことを確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。
- 14.1.4 希釈液は、生理食塩液を用いること。下表に従い、本剤を必要量抜き取り、生理食塩液を含む点滴静注用バッグ又はボトルに添加して最終濃度が4~10mg/mLになるように希釈すること。

投与量	生理食塩液の量
700mg (本剤2バイアル、合計40mL)	30~135mL
1400mg (本剤4バイアル、合計80mL)	60~270mL

- 14.1.5 点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和し、激しく振とうしないこと。
- 14.1.6 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合は、凍結を避け、冷蔵保存(2~8℃)では72時間以内、25℃以下での保存では12時間以内に使用すること。

◆ 調製手順

① 本剤・生理食塩液の必要量の確認

本剤の必要量 (mL) に対する、生理食塩液の必要量 (mL) を確認してください。

Check!

- 調製には、必ず生理食塩液のみを使用してください。
- 本剤には、調製用の生理食塩液は添付されておりません。
- 本剤は、生理食塩液を含む点滴静注用バッグ又はボトルに添加して、最終濃度が4~10mg/mLになるように希釈します。

② 事前の準備

必要バイアル数を、調製の約30分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻してください。

③ 本剤の確認

バイアル内の薬液に異物や変色が認められないことを確認してください。

Check!

- 異物や変色が認められる場合は使用しないでください。

④ 本剤の採取

バイアルから本剤の必要量を抜き取ります。

Check!

- 本剤は、1回使い切りのバイアル製剤です。
- コアリング防止のため、ゴム栓面に対し真直ぐに穿刺することを心がけてください。

⑤ 本剤の希釈

必要量の生理食塩液を含む点滴静注用バッグ又はボトルに本剤を添加して、最終濃度が4~10mg/mLになるように希釈してください。

⑥ 本剤と生理食塩液の混和

点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和してください。

Check!

- 点滴静注用バッグ又はボトルの中身は激しく振とうしないでください。

⑦ 調製後の使用又は保存

調製後は速やかに使用してください。

Check!

- やむを得ず保存を必要とする場合は、凍結を避け、冷蔵保存 (2~8℃) では72時間以内、25℃以下での保存では12時間以内に使用してください。

(電子添文「14. 適用上の注意」をご参照ください。)

(電子添文に基づき設定)

4. 投与にあたっての注意事項

4) 薬剤投与時の注意

調製した注射液は、少なくとも30分かけて点滴静注してください。

● 患者の観察

本剤の投与中、及び投与終了後少なくとも30分は患者の状態を観察してください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.1 アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるため、本剤投与終了後少なくとも30分は患者の状態を観察すること。[11.1.1参照]

Check!

- アナフィラキシーを含むinfusion reactionの多くが、本剤投与中又は投与終了後30分以内に発現しています。

 Infusion reactionについては、「5. 投与期間中の注意事項 (p.19-22)」をご参照ください。

● 投与後のラインのフラッシング

本剤投与終了後は、規定の投与量を確実に投与するため、使用したラインを生理食塩液にてフラッシュしてください。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤投与終了後は、点滴ラインを生理食塩液にてフラッシュし、全量を投与すること。

(電子添文「8. 重要な基本的注意」、「14. 適用上の注意」をご参照ください。)

(電子添文に基づき設定)

5. 投与期間中の注意事項

1) 重大な副作用

(1) Infusion reaction、アナフィラキシー

11.1.1 Infusion reaction (8.3%)、アナフィラキシー (0.4%)

アナフィラキシーを含むinfusion reaction (紅斑、悪寒、悪心、嘔吐、発汗、頭痛、胸部絞扼感、呼吸困難、血圧変動等) があらわれることがあり、重症又は致命的な経過をたどるおそれがある。多くは本剤投与中又は投与終了後30分以内に発現する。[8.1参照]

〈解説〉

- 本剤投与中又は投与終了後に、アナフィラキシーを含むinfusion reaction があらわれることがあります。投与中、及び投与終了後少なくとも30分は患者の状態を観察してください。
- 投与終了後30分が経過した後においても、重篤な過敏症 (infusion reaction 含む) が疑われる症状が発現した場合は、医師、看護師又は薬剤師に相談し病院を受診するよう患者にご指導ください。
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験) 関連情報

👉 AACI試験については、「6. ケサンラ®点滴静注液の臨床試験 (p.37-51)」をご参照ください。

◆ Infusion reaction、アナフィラキシー関連事象の発現状況¹⁾

AACI試験では、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患者1727例 (日本人88例) が治験薬を投与されました (安全性解析対象集団)。二重盲検投与期間に、本剤群で認められたinfusion reaction、アナフィラキシー関連事象の発現割合は、注入に伴う反応8.7% (74/853例)、アナフィラキシー反応0.4% (3/853例)、過敏症1.2% (10/853例) でした。

◆ 注入に伴う反応、アナフィラキシー反応及び過敏症の要約 (安全性解析対象集団)¹⁾

	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
注入に伴う反応	74 (8.7)	4 (0.5)
有害事象の最大重症度 ^{※1}	軽度	3 (0.3)
	中等度	1 (0.1)
	重度	0 (0.0)
副作用 ^{※2}	71 (8.3)	4 (0.5)
重篤な有害事象	1 (0.1)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	31 (3.6)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	3 (0.4)	0 (0.0)
有害事象の最大重症度 ^{※1}	軽度	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)
副作用 ^{※2}	3 (0.4)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3 (0.4)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)

	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
過敏症	10 (1.2)	2 (0.2)
有害事象の最大重症度 ^{※1}	軽度	2 (0.2)
	中等度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)
副作用 ^{※2}	10 (1.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	4 (0.5)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

MedDRA/J version 25.1

※1 治験担当医師により評価された重症度 (軽度：容易に我慢でき不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度、中等度：不快感のため日常生活に支障を来す程度、重度：通常の日常生活が営めない程度)。同じ事象が複数回発現した患者は、最も高い重症度でカウントされた。

※2 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象。

1) 社内資料：早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験)

5. 投与期間中の注意事項

◆ Infusion reaction 関連事象を含む過敏症^{※1}の主な症状 (本剤群で2%以上に発現) (安全性解析対象集団)¹⁾

	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
Infusion reaction 関連事象を含む過敏症 (即時型)	87 (10.2)	3 (0.3)
紅斑	42 (4.9)	1 (0.1)
悪寒	35 (4.1)	0 (0.0)
悪心/嘔吐	33 (3.9)	0 (0.0)
発汗	20 (2.3)	0 (0.0)
呼吸困難	19 (2.2)	0 (0.0)
血圧上昇	17 (2.0)	0 (0.0)
Infusion reaction 関連事象を含む過敏症 (非即時型)	2 (0.2)	2 (0.2)

例数 (%)

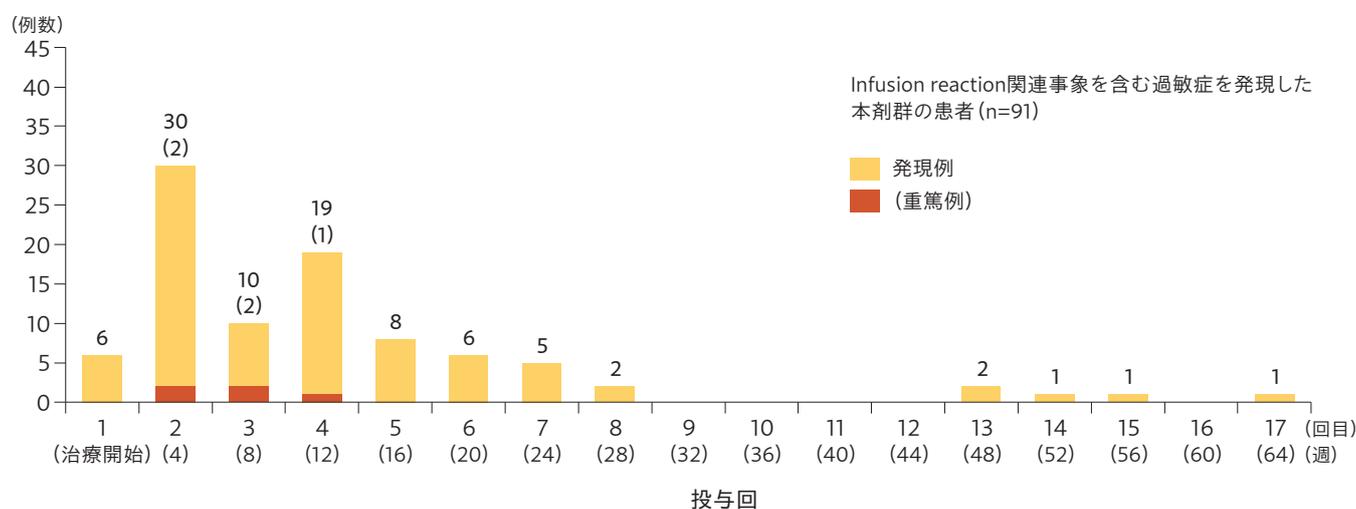
MedDRA/J version 25.1

◆ Infusion reaction 関連事象を含む過敏症^{※1}の発現までの時間 (安全性解析対象集団)¹⁾

	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
Infusion reaction 関連事象を含む過敏症 (即時型)	87 (10.2)	3 (0.3)
投与中	72 (8.4)	1 (0.1)
投与終了後30分以内	16 (1.9)	1 (0.1)
投与終了後30分超、6時間以内	8 (0.9)	1 (0.1)
投与終了後6時間超、24時間以内	6 (0.7)	0 (0.0)
Infusion reaction 関連事象を含む過敏症 (非即時型)	2 (0.2)	2 (0.2)
投与終了後24時間超、14日以内	2 (0.2)	2 (0.2)

例数 (%)

◆ Infusion reaction 関連事象を含む過敏症^{※2}を発現した本剤群の患者における、投与回別の初回発現例数 (安全性解析対象集団)¹⁾



※1 過敏症反応及びinfusion reaction 関連事象の follow-up form で報告された事象。

※2 Infusion reaction 関連事象 follow-up form に基づく即時型の有害事象と、MedDRA 標準検索式のアナフィラキシー反応 (狭域用語)、過敏症 (狭域用語)、血管浮腫 (狭域用語) が含まれる。

1) 社内資料：早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第III相試験 (AACI 試験)

■ 対処方法

- 本剤は、infusion reaction に対して適切な処置を行える体制下で投与してください。本剤投与中、及び投与終了後少なくとも30分は、患者の状態を十分に観察し、重篤なinfusion reactionが認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止して、適切な処置を行ってください。
- 薬剤の投与中にアナフィラキシーの徴候がみられた場合、本剤を直ちに中止します。薬剤の投与に関連してアナフィラキシーを疑う症状を認めた場合は、アナフィラキシーやアレルギー関連の最新のガイドライン¹⁻³⁾等を参考に薬物治療を行ってください。
アナフィラキシーの重症度分類につきましては、最新のアナフィラキシーガイドライン¹⁾等をご確認ください。

参考 Infusion reaction 関連事象に対する、薬剤の予防投与及び投与速度の影響⁴⁾

AACI試験を含む本剤の臨床試験では、infusion reaction 関連事象を発現した患者に対して、治験薬の再投与時に薬剤の予防投与や、infusion reaction 関連事象発現時及び発現後の投与速度の減速が行われました。

AACG試験^{*}、AACI試験（二重盲検投与期間及び継続投与期間）、AACI試験補遺9、海外第II相試験（AACH試験）パートB及び海外第III相試験（AACN試験）では、本剤群を併合した安全性統合解析データセット（本剤群 n=2727）において252例がinfusion reaction 関連事象を発現し、このうち164例が本剤の再投与を受けました。164例におけるinfusion reaction 関連事象の発現割合は、再投与時に予防投与を行った患者で39.5%、行わなかった患者で42.1%でした。また、再投与時に投与速度を減速し45分以上かけて投与した患者では41.7%、減速しなかった患者では41.3%でした。

※本剤を投与した患者のうち、経口βセクレターゼ阻害薬を併用した患者（15例）は除外した（AACG試験開始後、経口βセクレターゼ阻害薬の第II相試験で無益性が認められて経口βセクレターゼ阻害薬の臨床開発が中止され、治験実施計画書の改訂によりケサンラ併用投与群への組み入れを中止したため）。

参考 国際共同第III相試験（AACI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験）の治験実施計画書における infusion reaction について⁵⁾

管理

- ・ 治験薬は、infusion reaction に対して適切な処置を行える体制下で投与することとしました。
- ・ 全身性の過敏症反応が発現した場合は、実施国／地域の標準治療に準じて治療することとしました。
- ・ Infusion reactionが発現した場合は、その症状に応じた薬剤を治験担当医師の判断に基づき、実施国／地域のガイドラインに準じて投与することとしました。併用薬の必要性が生じた場合には、治験担当医師は試験の継続を判断することを可能としました。

再投与及び治験薬投与前の予防投与

- ・ 治験薬投与前の予防投与は規定しませんでした。
- ・ アナフィラキシーの疑いがある場合は、患者に対する治験薬投与は永続的に中止することとしました。
- ・ アナフィラキシーの疑いがない場合は、治験担当医師の判断に基づき治験薬の再投与を行うことを可能としました。再投与時には、治験担当医師の判断に基づいて、実施国／地域のガイドラインに準じた予防投与を可能としました。

1) Anaphylaxis対策委員会編集，日本アレルギー学会監修：アナフィラキシーガイドライン 2022. 日本アレルギー学会，2022
https://anaphylaxis-guideline.jp/wp-content/uploads/2023/03/anaphylaxis_guideline2022.pdf (2024年8月アクセス)

2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月（令和元年9月改定）
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf (2024年8月アクセス)

3) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成，海老澤元宏，他監修：食物アレルギー診療ガイドライン 2021. 協和企画，2021

4) 社内資料：Infusion reaction関連事象と治療介入

5) 社内資料：AACI試験 治験実施計画書

5. 投与期間中の注意事項

■患者及び家族・介護者への注意喚起

本剤投与後に、患者及び家族・介護者がいつもとは違う何らかの異変を感じたり、アナフィラキシーを含むinfusion reactionを疑う症状があらわれたりした場合には、速やかに医師、看護師又は薬剤師に相談するようご指導ください。特に、次のような症状があらわれた場合には、次の受診日を待たずにすぐに医療機関に連絡し、受診するようご指導ください。

◆ アナフィラキシーを含むinfusion reactionを疑う患者の訴え(例)

患者の訴え	
<ul style="list-style-type: none">●「赤い湿疹が出た」●「寒気がする」●「吐き気がする」●「嘔吐した」、「吐いた」●「汗をかく」	<ul style="list-style-type: none">●「頭痛がする」、「頭が痛い」●「胸が締め付けられるような感じがする」●「呼吸困難である」、「息ができない」●「普段より血圧が上がる」、「普段より血圧が下がる」

患者や家族・介護者に対しては、患者及び家族・介護者向け説明用資材「ケサンラ®による治療を受ける方とご家族・介護者の方へ 安全に治療をお受けいただくために」を用いてご指導をお願いいたします。

 患者及び家族・介護者向け説明用資材は、「3. 投与前の確認事項 (p.13)」をご参照ください。

(2) アミロイド関連画像異常 (ARIA)、脳出血

11.1.2 アミロイド関連画像異常 (ARIA) (36.8%^{注)}、脳出血 (0.4%^{注)})

ARIA-E (24.0%^{注)}、ARIA-H (31.4%^{注)}) があらわれることがある。また、重篤なARIA (1.6%^{注)}) があらわれることがあり、臨床試験において死亡に至った例が認められている¹⁾。症候性ARIA-Eは6.1%^{注)}で認められている。[1.2、7.5、8.2、8.2.1-8.2.4参照]

- (1) ARIAの症状としては、頭痛、錯乱、悪心、嘔吐、ふらつき、めまい、振戦、視覚障害、言語障害、認知機能の悪化、意識変容、発作等がある。ARIAを疑う症状が発現した場合にはMRI検査を実施すること。臨床試験で認められたARIA-Eの発現から消失までの中央値は約9週間であった。
- (2) ARIA-Eについては、必要に応じてコルチコステロイド等による支持療法を行うこと。ARIA-Hの症状が認められた場合にはARIA-Eも併発していることが多いため、ARIA-E発現時と同様の処置を行うこと。
- (3) 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。
- (4) 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。

注) MRI中央読影で認められたARIA又は脳出血及び治験担当医師により報告されたARIA又は脳出血から頻度を算出した。

〈解説〉

- 本剤投与によって、ARIA-EやARIA-H、脳出血があらわれることがあります。電子添文「8. 重要な基本的注意」の項の内容をご確認のうえ、治療開始前のMRI検査に加え、定期的にMRI検査を実施してください。ARIAを疑う症状が発現した場合も、MRI検査を実施してください。
- 異常が認められた場合には、速やかに主治医に相談するよう、患者及び家族・介護者をご指導ください。

■アミロイド関連画像異常 (ARIA) とは

ARIAは、抗アミロイドβ (Aβ) 抗体に共通するクラスエフェクトとされるMRI画像異常の総称です^{2,3)}。

発現機序として、血管透過性の亢進により、蛋白液や血球成分が血管外に滲出するという病態生理学的メカニズムが考えられています^{4,5)}。アルツハイマー病の自然経過に伴い起こりうる事象ですが、抗Aβ抗体の投与によって、ARIAのリスクが増大することが報告されています⁶⁻⁹⁾。

ARIAは、脳実質における血管原性浮腫や脳溝への滲出液貯留が認められるARIA-Eと、脳微小出血や脳表ヘモジデリン沈着が認められるARIA-Hに分類されます。ARIA-EとARIA-Hは、単独で発現する場合と同時に発現する場合がありますが、ARIA-Hでは蛋白液も滲出しているものと考えられることから、ARIA-Eの併発が予想されます⁵⁾。

ARIA-Eの多くは一過性ですが、ARIA-Hは基本的には消失せず画像上残存します^{4-6,10)}。

ARIAの多くは無症候性ですが、症候性ARIAの主な症状としては、頭痛、錯乱、悪心、嘔吐、ふらつき、めまい、振戦、視覚障害、言語障害、認知機能の悪化、意識変容、発作等があります^{11,12)}。

1) Sims JR, et al.: JAMA. 2023; 330: 512-527

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

3) Withington CG, Turner RS: Front Neurol. 2022; 13: 862369

4) Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34: 1958-1965

5) Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol. 2022; 43: E19-E35

6) Salloway S, et al.: JAMA Neurol. 2022; 79: 13-21

7) Sperling R, et al.: Lancet Neurol. 2012; 11: 241-249

8) Carlson C, et al.: Alzheimers Dement (Amst). 2016; 2: 75-85

9) Ketter N, et al.: J Alzheimers Dis. 2017; 57: 557-573

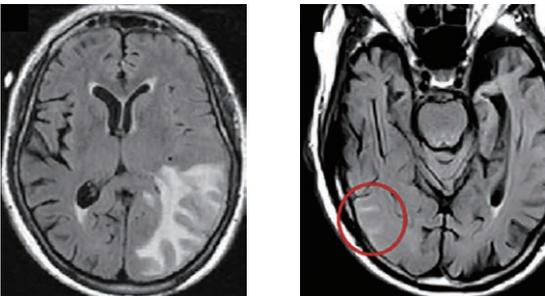
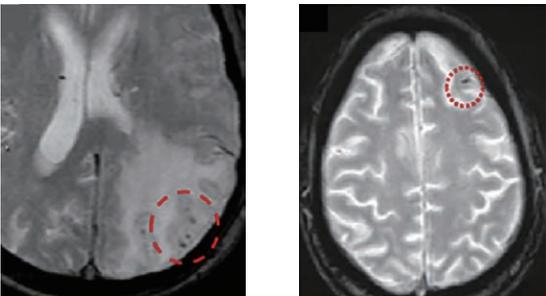
10) 富本秀和: 医学のあゆみ. 2023; 287: 1053-1058

11) Hampel H, et al.: Brain. 2023; 146: 4414-4424

12) ケサンラ電子添文

5. 投与期間中の注意事項

◆ ARIAの種類

	ARIA-E	ARIA-H
特徴	<ul style="list-style-type: none"> 脳実質における血管原性浮腫と脳溝における滲出液貯留があり、両者を同時に認める場合がある。 後頭葉で見られることが最も多く、小脳・脳幹は少ない^{2,4)}。 多くは片側性であるが、両側性の場合もある^{1,2,4)}。 滲出物は蛋白液である³⁾。 	<ul style="list-style-type: none"> 脳実質における微小出血^{※1)}や脳表へモジデリン沈着を画像所見とする¹⁾。 滲出物は血球成分である⁵⁾。
MRI検査	2D-又は3D-FLAIRで検出 ³⁾	T2*GRE (あるいはSWI) で検出 ³⁾
画像上の重症度	FLAIR高信号域の大きさと数(血管原性浮腫と滲出液貯留の合算)で分類される ³⁾ 。	脳微小出血 ^{※1)} の累積個数と脳表へモジデリン沈着の累積数で分類される ³⁾ 。
症例画像		

※1 ケサンラでは10mmを超える脳出血はARIA-Hとは別に評価した。

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, GRE: gradient-echo (グラディエントエコー)、SWI: susceptibility-weighted image (磁化率強調画像)

◆ 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カ所に限局した、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カ所にみられる、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カ所又は複数カ所に独立した病変を認める。

● ARIA-H

重症度	MRI所見 ^{※1)}	
	脳微小出血 ^{※2)}	脳表へモジデリン沈着症 ^{※3)}
軽度	新規が1~4個	1カ所
中等度	新規が5~9個	2カ所
重度	新規が10個以上	3カ所以上

※1 脳微小出血と脳表へモジデリン沈着症で重症度が異なる場合は、より重い重症度をARIA-Hの重症度とする。

※2 ベースラインからの新規脳微小出血の個数。

※3 個数の増加もしくはサイズの増大を含む。脳表へモジデリン沈着症が新規に1カ所発現した場合は軽度、その後個数は変わらずサイズが増大した場合は中等度となる。

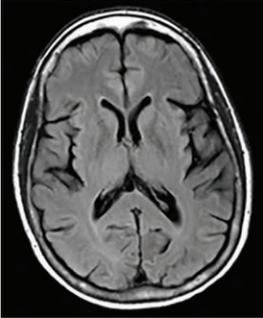
(電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」をご参照ください。)

(電子添文に基づき設定)

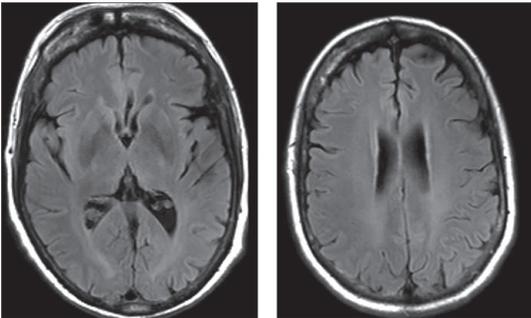
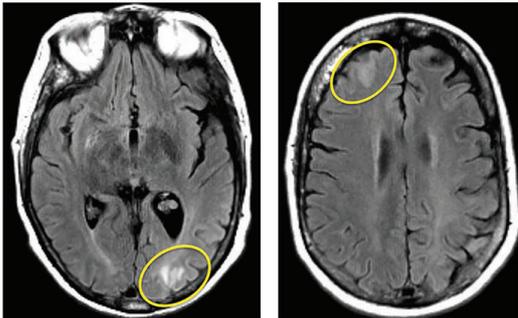
- 1) Barakos J, et al.: AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34: 1958-1965
- 2) Filippi M, et al.: JAMA Neurol. 2022; 79: 291-304
- 3) Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol. 2022; 43: E19-E35
- 4) Sperling RA, et al.: Alzheimers Dement. 2011; 7: 367-385
- 5) Agarwal A, et al.: Radiographics. 2023; 43: e230009
- 6) Barakos J, et al.: J Prev Alzheimers Dis. 2022; 9: 211-220

● ARIA-E発現症例画像（本ページのMRI画像の撮像法は、全て **FLAIR** ）

軽度 ARIA-E¹⁾

ベースライン	抗A β モノクローナル抗体投与後
 <p data-bbox="403 833 512 862">異常なし。</p>	 <p data-bbox="868 833 1398 862">軽度 (1ヵ所に限局し5cm未満) ARIA-E浮腫発現。</p>

中等度 ARIA-E²⁾

ベースライン	抗A β モノクローナル抗体投与後
 <p data-bbox="403 1361 512 1391">異常なし。</p>	 <p data-bbox="834 1361 1390 1417">中等度 (複数ヵ所に10cm未満) ARIA-E (左後頭葉と右前頭葉に浮腫及び滲出液貯留) 発現。</p>

重度 ARIA-E³⁾

ベースライン	抗A β モノクローナル抗体投与後
 <p data-bbox="403 1895 512 1924">異常なし。</p>	 <p data-bbox="914 1895 1348 1924">重度 (10cmを超える) ARIA-E浮腫発現。</p>

1) Cogswell PM, et al.: AJNR Am J Neuroradiol. 2022; 43: E19-E35

2) Roytman M, et al.: AJR Am J Roentgenol. 2023; 220: 562-574

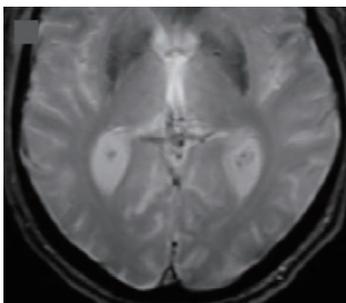
3) Barakos J, et al.: J Prev Alzheimers Dis. 2022; 9: 211-220

5. 投与期間中の注意事項

- ARIA-H発現症例画像（本ページのMRI画像の撮像法は、全て **T2*GRE**）

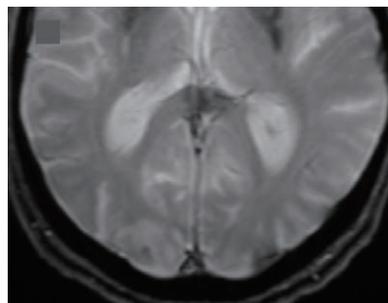
軽度 ARIA-H¹⁾

ベースライン



異常なし。

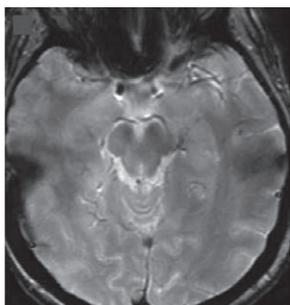
抗Aβモノクローナル抗体投与後



軽度 ARIA-H 脳微小出血 (1個) が認められた。

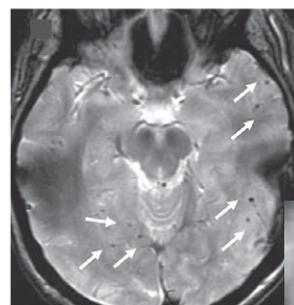
中等度 ARIA-H¹⁾

ベースライン



異常なし。

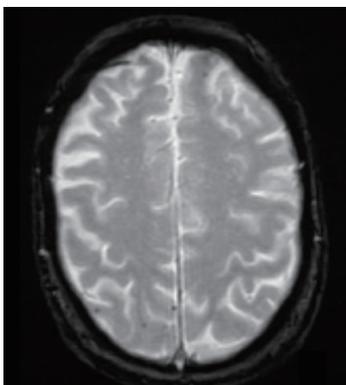
抗Aβモノクローナル抗体投与後



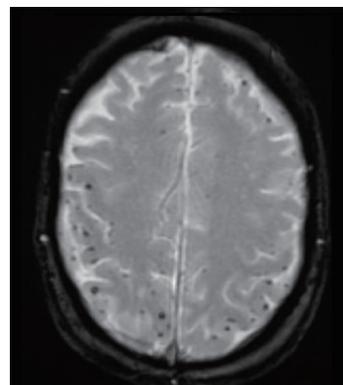
中等度 ARIA-H 脳微小出血 (新規7個) が認められた。

重度 ARIA-H²⁾

ベースライン



抗Aβモノクローナル抗体投与後



重度 ARIA-H 脳微小出血 (10個以上) が認められた。

1) Agarwal A, et al.: Radiographics. 2023; 43: e230009

2) 社内資料

■ APOE ε4キャリアの患者

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.2.4 アポリポ蛋白E対立遺伝子4 (APOE ε4) (ホモ接合型又はヘテロ接合型) キャリアの患者において、ARIA-E、ARIA-H、及び重篤なARIA-E及びARIA-Hがより高い頻度で認められている。なお、発現頻度は、APOE ε4 (ホモ接合型) キャリアで最も高く、次にAPOE ε4 (ヘテロ接合型) キャリア、APOE ε4ノンキャリアの順で高かった。APOE ε4保因状況にかかわらず、8.2.1～8.2.3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。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患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験) におけるAPOE ε4ホモ接合型キャリアの割合は16.7%であった¹⁾。 [1.2、7.5、8.2.1-8.2.3、11.1.2参照]

〈解説〉

● APOE検査の実施につきましては、最新の「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針」²⁾等をご確認ください。

◆ AACI試験におけるAPOE ε4遺伝子型別のARIA発現頻度³⁾

APOE ε4キャリアの患者では、ARIA-E及びARIA-Hの発現がより高い頻度で認められています。

ARIA-E及びARIA-Hの発現頻度は、APOE ε4 (ホモ接合型) キャリアで最も高く、次にAPOE ε4 (ヘテロ接合型) キャリア、APOE ε4ノンキャリアの順でした。

● AACI試験におけるAPOE ε4遺伝子型別のARIA発現頻度^{注), 3)}

	本剤群			プラセボ群		
	ホモ接合型 (n=143)	ヘテロ接合型 (n=452)	ノンキャリア (n=255)	ホモ接合型 (n=146)	ヘテロ接合型 (n=474)	ノンキャリア (n=250)
ARIA-E	59 (41.3)	105 (23.2)	40 (15.7)	5 (3.4)	10 (2.1)	2 (0.8)
重篤な ARIA-E	4 (2.8)	8 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ARIA-H	72 (50.3)	147 (32.5)	48 (18.8)	30 (20.5)	61 (12.9)	28 (11.2)
重篤な ARIA-H	2 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

注) MRI中央読影で認められたARIA及び治験担当医師により報告されたARIAから頻度を算出した。

APOE ε4 (アポリポ蛋白E対立遺伝子4) : apolipoprotein subtype E allele 4

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

☞ AACI試験については、「6. ケサンラ®点滴静注液の臨床試験 (p.37-51)」をご参照ください。

1) Sims JR, et al.: JAMA. 2023; 330: 512-527

2) 「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針」作成委員会, 日本認知症学会, 他監修: 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針 (第2版). 2023年9月30日
https://www.neurology-jp.org/news/pdf/news_20231003_03_01.pdf (2024年8月アクセス)

3) ケサンラ電子添文

5. 投与期間中の注意事項

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験: TRAILBLAZER-ALZ 2試験) 関連情報

👉 AACI試験については、「6. ケサンラ®点滴静注液の臨床試験 (p.37-51)」をご参照ください。

◆ ARIA関連事象及び脳出血の発現状況¹⁾

AACI試験では、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患者1727例(日本人88例)が治験薬を投与されました(安全性解析対象集団)。二重盲検投与期間に、本剤群で認められた有害事象^{*1}の発現割合は、ARIA関連事象36.8%(314/853例)であり、ARIA-E関連事象^{*2} 24.0%(205/853例)、ARIA-H関連事象^{*3} 31.4%(268/853例)でした。

なお、ケサンラの臨床試験では、10mmを超える脳出血をARIA-H関連事象とは別に評価し、本剤群で認められた脳出血の発現割合は0.4%(3/853例)でした。

◆ ARIA関連事象の要約(安全性解析対象集団)¹⁾

	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
ARIA関連事象	314 (36.8)	130 (14.9)
MRI検査に基づくARIA関連事象	310 (36.3)	126 (14.4)
画像所見に基づいた最悪重症度 ^{*4}	軽度	100 (11.4)
	中等度	20 (2.3)
	重度	6 (0.7)
重篤な有害事象	14 (1.6)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	31 (3.6)	6 (0.7)
死亡	2 (0.2)	0 (0.0)
ARIA-E関連事象 ^{*2}	205 (24.0)	18 (2.1)
MRI検査に基づくARIA-E関連事象	202 (23.7)	17 (1.9)
画像所見に基づいた最悪重症度 ^{*4}	軽度	13 (1.5)
	中等度	4 (0.5)
	重度	0 (0.0)
重篤な有害事象	13 (1.5)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	21 (2.5)	3 (0.3)
死亡	1 (0.1)	0 (0.0)
症候性ARIA-E関連事象 ^{*5}	52 (6.1)	0 (0.0)
ARIA-H関連事象 ^{*3}	268 (31.4)	119 (13.6)
MRI検査に基づくARIA-H関連事象	267 (31.3)	115 (13.2)
画像所見に基づいた最悪重症度 ^{*4}	軽度	92 (10.5)
	中等度	17 (1.9)
	重度	6 (0.7)
重篤な有害事象	4 (0.5)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	10 (1.2)	3 (0.3)
死亡	1 (0.1)	0 (0.0)
症候性ARIA-H関連事象 ^{*6}	10 (1.2)	3 (0.3)

例数 (%)

MedDRA/J version 25.1

※1 本試験における有害事象とは、治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後57日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い方までに発現した、治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象を指す。

※2 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-E (アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留、脳浮腫、血管原性脳浮腫)

※3 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-H (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、脳幹微小出血、小脳微小出血、脳ヘモジデリン沈着、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症)

※4 3段階評価を用いた画像所見に基づく。

※5 症例報告書に基づく。

※6 有害事象の報告に基づく。

1) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI試験)

◆ 脳出血の要約 (安全性解析対象集団)¹⁾

	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
脳出血 ^{※1}	3 (0.4)	2 (0.2)
MRI検査に基づく脳出血	3 (0.4)	2 (0.2)
重篤な有害事象	1 (0.1)	1 (0.1)
投与中止に至った有害事象	2 (0.2)	1 (0.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

MedDRA/J version 25.1

※1 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づく脳出血 (脳出血、出血性卒中)。10mm超の脳内出血を脳出血と定義した。

◆ 症候性ARIA関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)¹⁾

AACI試験で、ARIA-E関連事象^{※2}又はARIA-H関連事象^{※3}を発現した本剤群314例、プラセボ群130例における症候性ARIA関連事象の発現割合は、下表のとおりでした。

	ARIA関連事象発現群	
	本剤群 (n=314)	プラセボ群 (n=130)
症候性ARIAの臨床的重症度		
症候性・軽度	30 (9.6)	0 (0.0)
症候性・中等度	12 (3.8)	0 (0.0)
症候性・重度	10 (3.2)	0 (0.0)
主な随伴症状 ^{※4}		
頭痛	24 (7.6)	0 (0.0)
錯乱状態	13 (4.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (1.3)	0 (0.0)
悪心	4 (1.3)	0 (0.0)
痙攣発作	4 (1.3)	0 (0.0)
疲労	3 (1.0)	0 (0.0)
歩行障害	3 (1.0)	0 (0.0)
振戦	3 (1.0)	0 (0.0)
平衡障害	2 (0.6)	0 (0.0)
無力症	2 (0.6)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.6)	0 (0.0)
譫妄	2 (0.6)	0 (0.0)
幻視	2 (0.6)	0 (0.0)
失語症	1 (0.3)	0 (0.0)
認知障害	1 (0.3)	0 (0.0)
運動失調	1 (0.3)	0 (0.0)
複視	1 (0.3)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.3)	0 (0.0)
認知障害発作	1 (0.3)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.3)	0 (0.0)

例数 (%) ^{※5}

MedDRA/J version 25.1

※2 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-E (アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留、脳浮腫、血管原性脳浮腫)

※3 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-H (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、脳幹微小出血、小脳微小出血、脳ヘモジデリン沈着、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着)

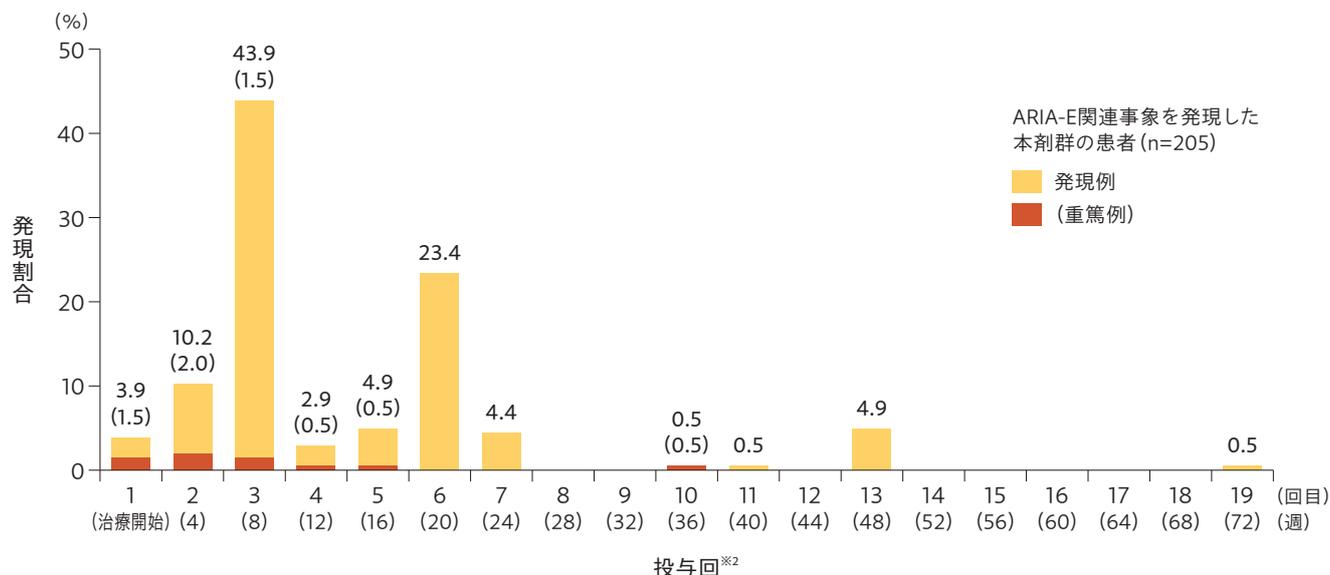
※4 症候性ARIAの随伴症状は、ARIA-EとARIA-Hが併発した場合、ARIA-Hの症状をARIA-Eと区別することが困難であることから、症候性ARIA-Hの随伴症状は系統的に収集していなかった。症候性ARIAの随伴症状はARIA-EとARIA-Hに分類せず集計した。

※5 症候性ARIAの重症度及び随伴症状の発現割合の分母は、ARIA-E関連事象又はARIA-H関連事象を発現した患者数とした。

5. 投与期間中の注意事項

◆ ARIA-E関連事象^{※1}を発現した本剤群の患者205例における、各投与回^{※2}の全事象及び重篤な事象の初回発現割合(安全性解析対象集団)¹⁾

ARIA-E関連事象の多くは治療開始24週以内に発現し、また、多くの重篤なARIA-E関連事象は治療開始12週以内に発現しました。



※1 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-E(アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留、脳浮腫、血管原性脳浮腫)

※2 投与回は、各投与回から次の投与回の前日までの期間を示す。

◆ ARIA-E関連事象の転帰と消失までの期間(安全性解析対象集団)¹⁾

		本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
ARIA-E関連事象 ^{※1} の発現割合		205 (24.0)	18 (2.1)
転帰 ^{※2}	消失	187 (91.2)	11 (61.1)
	非消失	18 (8.8)	7 (38.9)
各投与期で初発のARIA-E関連事象の消失時期 ^{※3}	発現後12週以内	138 (67.3)	8 (44.4)
	発現後12週超20週以内	42 (20.5)	2 (11.1)
	発現後20週超	18 (8.8)	1 (5.6)
	非消失	4 (2.0)	6 (33.3)
	欠測 ^{※4}	3 (1.5)	1 (5.6)

例数 (%) ^{※5}

MedDRA/J version 25.1

※1 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-E(アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留、脳浮腫、血管原性脳浮腫)

※2 MRI画像に基づくすべての記録が「消失」、かつ治験担当医師の報告に基づくすべての記録が「回復又は消失」である場合、転帰を「消失」とした。それ以外の転帰を「非消失」とした。

※3 MRI画像に基づく。

※4 各投与期における初発のARIA-E関連事象の消失時期をMRI画像に基づくARIA-E関連事象の発現で判断しているため、治験担当医師の報告に基づくARIA-E関連事象のみを発現した場合は「欠測」とした。

※5 ARIA-E関連事象の発現割合の分母は解析対象集団の患者数とした。その他の分母はARIA-E関連事象を発現した患者数とした。

◆ MRIに基づいたARIA-H関連事象の発現時期(安全性解析対象集団)¹⁾

MRIに基づいたARIA-H関連事象の初回発現の71%が治療開始24週以内に観察されました。

1) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第III相試験 (AACI試験)

◆ リスクファクター別のARIA関連事象発現状況^{1,2)}

AACG試験^{*1}及びAACI試験(二重盲検投与期間)を併合した安全性解析データセットにおいて、ARIA関連事象に影響を及ぼすリスクファクターについて検討するために、その発現割合を記述分析で評価したところ、本剤群では、APOE ε4の保有、ベースライン時のMRI所見(脳微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着^{*2})によってARIA関連事象の発現割合が高くなりました。

APOE ε4の保有

APOE ε4キャリアの患者では、ARIA-E及びARIA-Hの発現がより高い頻度で認められています。ARIA-E及びARIA-Hの発現頻度は、APOE ε4(ホモ接合型)キャリアで最も高く、次にAPOE ε4(ヘテロ接合型)キャリア、APOE ε4ノンキャリアの順でした。

☞ APOE ε4遺伝子型によるARIA発現頻度については、「5. 投与期間中の注意事項」(p.27)をご参照ください。

ベースライン時のMRI所見別

● ARIA-E

	本剤群 (n=984)				例数 (%)
	ベースライン時のMRI所見(脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着 ^{*2})				
	いずれもあり (n=6)	脳微小出血のみ (n=123)	脳表ヘモジデリン 沈着 ^{*2} のみ (n=18)	いずれもなし (n=837)	
MRIに基づいたARIA-E関連事象	2	36 (29.3)	10 (55.6)	189 (22.6)	

	本剤群 (n=984)		例数 (%)
	ベースライン時のMRI所見(白質病変)		
	あり (n=890)	なし (n=94)	
MRIに基づいたARIA-E関連事象	219 (24.6)	18 (19.1)	

● ARIA-H

ARIA-H関連事象については、ベースライン時にMRI所見で脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着^{*2}及び白質病変が認められた場合、MRIに基づいたARIA-H関連事象の発現割合は高くなりました。

併用抗血栓薬の種類別

	本剤群 (n=984)					例数 (%)
		抗血栓薬の併用 (n=411)			抗血栓薬 未使用 (n=573)	
		発現前の 30日以内に 使用	血栓溶解剤の併用			
			1回以上使用 (n=1)	未使用 (n=410)		
MRIに基づいたARIA-E関連事象	91 (22.1)	85 (20.7)	0	91 (22.2)	146 (25.5)	
MRIに基づいたARIA-H関連事象	135 (32.8)	123 (29.9)	0	135 (32.9)	172 (30.0)	

なお、併用した抗血栓薬の種類による、MRIに基づいたARIA関連事象の発現割合は、アスピリン使用例で37.8%(126/333例)、アスピリン以外の抗血小板薬使用例で32.8%(19/58例)、抗凝固薬使用例で32.7%(32/98例)、血栓溶解剤使用例で0/1例でした。

※1 本剤を投与した患者のうち、経口βセクレターゼ阻害薬を併用した患者(15例)は除外した(AACG試験開始後、経口βセクレターゼ阻害薬の第II相試験で無益性が認められて経口βセクレターゼ阻害薬の臨床開発が中止され、治験実施計画書の改訂によりケサンラ併用投与群への組み入れを中止したため)。

※2 脳表ヘモジデリン沈着症が確認された患者は、ケサンラ電子添文においては禁忌であるが、AACG試験及びAACI試験の除外基準では「脳表ヘモジデリン沈着が2ヵ所以上の患者」とされており、脳表ヘモジデリン沈着が1ヵ所のみ患者は組み入れ可能であった。

1) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第III相試験(AACI試験)

2) 社内資料: アミロイド関連画像異常

5. 投与期間中の注意事項

参考 AACI試験の継続投与期間において、本剤投与中に抗血栓薬の投与を受け、その後死亡に至った症例^{1,2)}

● 虚血性脳卒中(急性)により死亡した患者

【患者背景】 特記すべき病歴はなく、虚血性脳卒中のリスクファクターを有していませんでした。糖尿病の病歴のない直近の血糖値上昇を含む頭蓋内出血のリスクファクターもありませんでした。

【経過】 患者はDay 1(2回目の来院)のAACI試験のプラセボ対照期間に、プラセボ群に無作為に割り付けられました。Day 503にプラセボの最終投与を受けてAACI試験のプラセボ対照期間を完了し、Day 566にAACI試験の継続投与期間に組み入れられ、ケサンラの投与を開始しました。Day 693(26回目の来院)に24回目の治験薬投与を受けた後、重篤な有害事象を発現しました。Day 702の午前3:00頃に頭痛を訴えて目を覚ました。患者の配偶者は、1時間後、重度の不明瞭発語を報告しました。患者は救急外来に搬送され、急性虚血性脳卒中の診断を受けて入院しました。初回のCTスキャンの結果は陰性であり、遠隔神経診察では組織プラスミノゲン活性化因子による治療を推奨され、患者は急性虚血性脳卒中の治療のために血栓溶解剤(tenecteplase、国内未承認)の投与を受けました。Tenecteplase投与後1時間以内に、患者は精神状態の変化をきたしました。再度のCTスキャンによって、両側半球の多発性出血が認められました。出血が認められた後、患者は複数の凝固因子及びフィブリンゲンの投与を受け、tenecteplaseの作用を無効にすることが試みられました。Day 706に、患者の人工呼吸器が取り外され、3時間後に死亡しました。死亡理由は両側実質内出血及び急性低酸素血症性呼吸不全と報告されました。治験担当医師は、脳卒中と治験薬との因果関係はないと判断しましたが、tenecteplaseによる出血は、脳アミロイド血管症と盲検下にあった治験薬によるアミロイド除去によって悪化した可能性があるとしてしました。

参考 AACQ試験[※]において、盲検治験薬投与後に血栓溶解剤の投与を受け、その後死亡に至った症例³⁾

● 頭蓋内出血により死亡した患者

【患者背景】 アポリポ蛋白E(APOE)の遺伝子型はAPOE ε4(ヘテロ接合型)であり、2型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症を合併、アルコール摂取及びカフェイン消費がありました。

【経過】 患者はDay 1に盲検治験薬の初回投与を受けました。Day 29から57まで、患者は非重篤な有害事象の頭痛のために治験薬を投与されませんでした。Day 141に、患者は重篤な有害事象発現前の盲検治験薬の最後の投与を受けました。Day 150にMRI検査が実施され、無症候性ARIA-E(5cm未満、軽度、片側、右頭頂部)及び軽度無症候性ARIA-H(右頭頂部に6個の微小出血、10mmを超えない、脳表ヘモジデリン沈着なし)の発現が確認されました。Day 157の朝、全体的な体調不良、ボタンが掛けづらい、軽い頭痛等の症状が患者の配偶者から報告され、左不全片麻痺を呈していました。患者は気管挿管されて救急搬送され、右中大脳動脈(MCA)領域の急性期脳梗塞と診断されて入院しました。重篤な有害事象は、治験医師により生命を脅かす事象とみなされました。同日の転院後すぐに、患者は左不全片麻痺を伴う失語症となりました。頭部単純CTでは、急性から亜急性の右後部頭頂葉梗塞、慢性の虚血性変化を疑う脳室周囲及び皮質下白質の低吸収域、左大脳基底核の陳旧性ラクナ梗塞が、頭部CT灌流画像では完成した右後部頭頂葉梗塞が示されました。同日、患者は血栓溶解剤(tenecteplase、国内未承認、用量不明)の投与を受けました。Day 158(治験薬投与開始から5ヵ月と5日、最終投与から17日)に、患者に右大脳実質内出血(基本語:頭蓋内出血)が発現し、治験医師により生命を脅かす事象とみなされました。Day 159(治験薬投与開始から5ヵ月と6日、最終投与から18日、血栓溶解剤投与翌々日)に患者は死亡し、死因は、正中線の偏位を伴う右大脳実質内出血、終末期抜管による急性呼吸不全、脳梗塞に対する血栓溶解剤投与、及びアルツハイマー病治験薬の副作用の可能性として報告されました。治験責任医師は、右MCA領域の急性期脳梗塞の事象は盲検化された治験薬に関連したものであるものの、右大脳実質内出血の事象は、盲検化された治験薬とは関連はないと評価しました。

※ AACQ試験は、早期アルツハイマー病患者を対象に、ドナネマブ投与レジメンの違いがARIA-Eの発現頻度及び重症度に及ぼす影響、及びARIAのリスクを予測しうる患者の特性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相二重盲検試験である。本邦はAACQ試験に参加していない。

1) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(AACI試験)

2) 社内資料: アミロイド関連画像異常

3) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(AACQ試験)

■ 対処方法

- ARIAを疑う症状が発現した場合には、MRI検査を実施してください。
- MRI画像上軽度かつ無症候性のARIAが認められた場合には、慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察してください。
- MRI画像上中等度かつ無症候性のARIAが認められた場合には、本剤の投与を中断してください。
- MRI画像上重度又は症候性のARIAが認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止してください。
- 本剤を中断し、ARIAの症状の消失及びMRI検査でのARIA-Eの消失を確認した場合、ARIA-Hの安定化を確認した場合には、投与の再開を検討することができます。
- 1cmを超える脳出血が認められた場合には、本剤の投与を中止してください。

ARIA-Eが発現した場合には、必要に応じてコルチコステロイド等による支持療法を行ってください。

◆ ARIA-E発現時の本剤の投与とMRIモニタリング

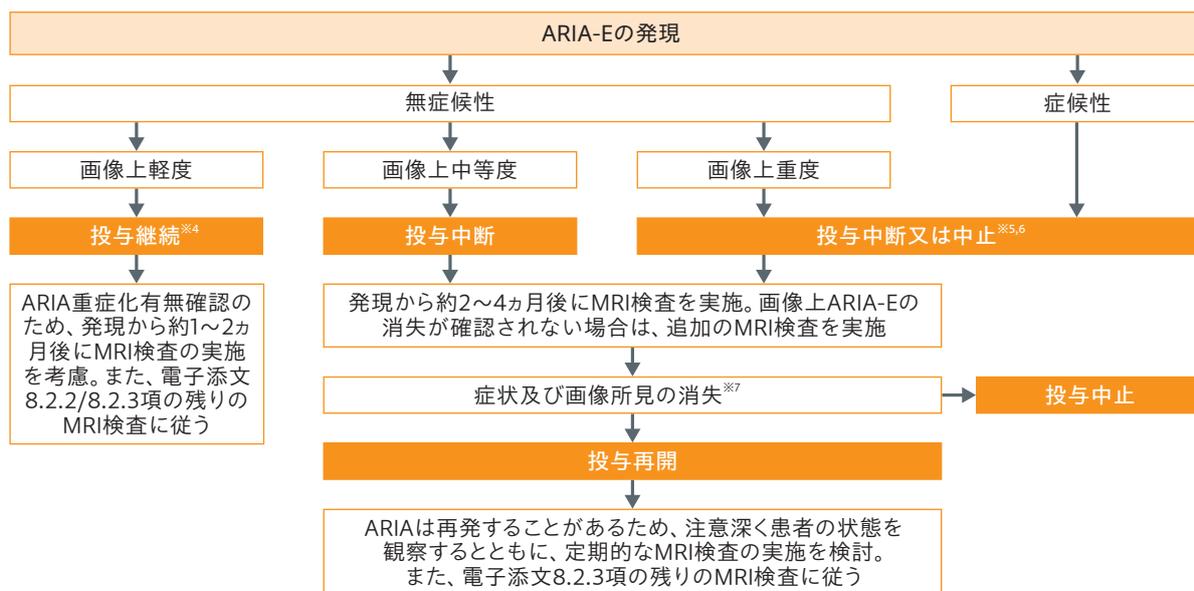
画像上の重症度	臨床症状の有無		MRIモニタリング
	無症候性	症候性	
軽度	投与継続可能 ^{※1}	症状及び画像所見消失まで投与中断 ^{※3} 又は中止	無症候性で投与を継続する場合、ARIA重症化の有無を確認するため、発現から約1～2ヵ月後にMRI検査の実施を考慮する。無症候性で投与を中断する場合、又は症候性の場合には、中等度、重度のMRIモニタリングに準ずる。
中等度	画像所見消失まで投与中断 ^{※2}		
重度	画像所見消失まで投与中断 ^{※2} 又は中止		発現から約2～4ヵ月後にMRI検査を実施する。画像上ARIA-Eの消失が確認されない場合は、追加のMRI検査を実施する。

※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。

※2 MRI検査でのARIA-Eの消失を確認した場合には、投与の再開を検討することができる。

※3 ARIAの症状の消失及びMRI検査でのARIA-Eの消失を確認した場合には、投与の再開を検討することができる。

◆ ARIA-E発現時のフローチャート



※4 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。無症候性で投与を中断する場合は、中等度、重度のMRIモニタリングに準ずる。

※5 投与を中止した場合、発現から約2～4ヵ月後にMRI検査を実施する。画像上ARIA-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。

※6 国際共同第III相試験 AACI試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2試験) において、症候性ARIA-Eが発現した際、ARIA-Eの症状が重篤な有害事象と明らかに関連している場合は、治験薬投与を永続的に中止するとした。

※7 症状及び画像所見の消失を確認した場合、投与の再開を検討することができる。

👉 ARIA-E重症度分類：MRI画像による分類については、「5. 投与期間中の注意事項 (p.24)」をご参照ください。

(電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」をご参照ください。)

(電子添文に基づき設定)

5. 投与期間中の注意事項

ARIA-Hの症状が認められた場合にはARIA-Eも併発していることが多いため、ARIA-E発現時と同様の処置を行ってください。

◆ ARIA-H及び脳出血発現時の本剤の投与と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 ^{※1}	症状消失及び画像所見安定化まで投与中断 ^{※4} 又は中止	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 ^{※2} まで投与中断 ^{※3}		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	画像所見安定化まで投与中断 ^{※3} 又は中止		
1cmを超える脳出血	投与中止		臨床評価に基づき適宜MRI検査を実施する。

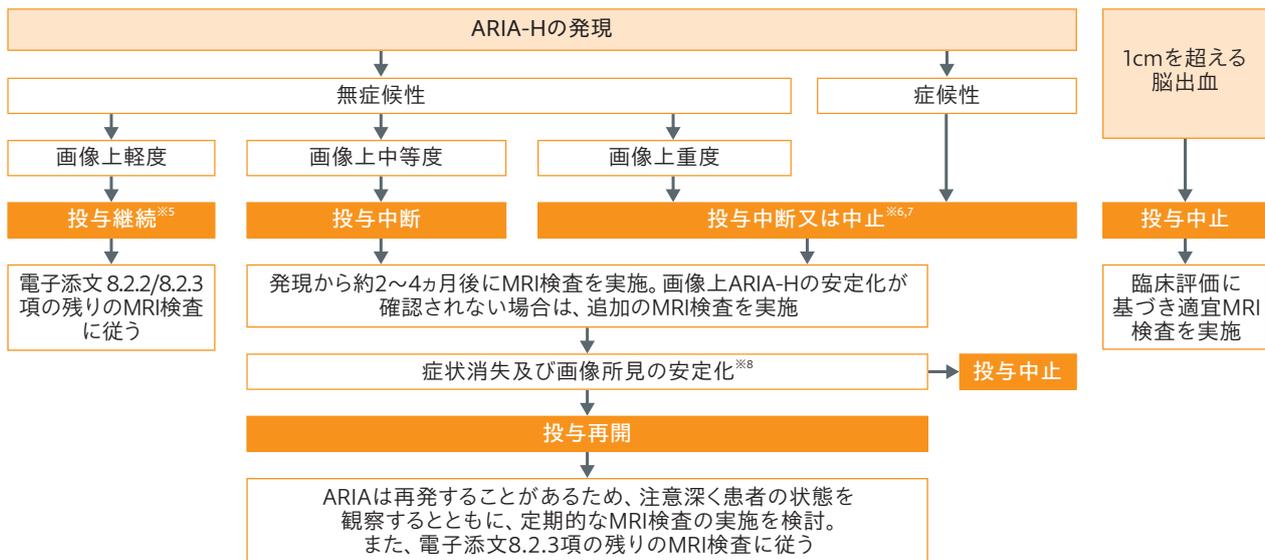
※1 慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討し、投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。

※2 画像検査によるARIA-Hの安定化とは、その後のMRI検査でARIA-Hの大きさ又は数が増加しないこととした。

※3 MRI検査でのARIA-Hの安定化を確認した場合には、投与の再開を検討することができる。

※4 ARIAの症状の消失及びMRI検査でのARIA-Hの安定化を確認した場合には、投与の再開を検討することができる。

◆ ARIA-H及び脳出血発現時のフローチャート



※5 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。

※6 投与を中止した場合、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。

※7 国際共同第Ⅲ相試験 AICI試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2試験) において、症候性ARIA-Hが発現した際、ARIA-Hの症状が重篤な有害事象と明らかに関連している場合は、治験薬投与を永続的に中止することとした。

※8 症状消失及び画像所見の安定化を確認した場合、投与の再開を検討することができる。

👉 ARIA-H重症度分類：MRI画像による分類については、「5. 投与期間中の注意事項 (p.24)」をご参照ください。

(電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」をご参照ください。)

(電子添文に基づき設定)

参考 国際共同第Ⅲ相試験 (AICI試験：TRAILBLAZER-ALZ 2試験) における ARIA-E, ARIA-Hでの投与中断後の再投与時の用量について

- ・原則、投与中断前に予定されていた用量で再開していました。
- ・ただし700mgでの漸増投与期間中 (4回目の投与前まで) にARIAが発現し、投与を一時的に中断した後の再投与時の用量は、最初の3回の投与後も700mg投与を継続するか、治験担当医師が判断できるとしました。

■患者及び家族・介護者への注意喚起

本剤投与後に、患者及び家族・介護者がいつもとは違う何らかの異変を感じたり、ARIAを疑う症状があらわれたりした場合には、ケサンラの治療を受けている病院に速やかに連絡して受診するようご指導ください。

◆ARIAを疑う患者の訴え(例)

患者の訴え

- 「頭痛がする」、「頭が痛い」
- 「注意力が散漫になる」、「問いかけに間違った答えをする」、「行動にまとまりがない」
- 「吐き気がする」
- 「嘔吐した」、「吐いた」
- 「ふらつきがある」、「フラフラする」
- 「めまいがする」
- 「ふるえがある」、「手足がふるえる」
- 「見えづらくなった」、「文字や形が見えにくい」
- 「しゃべりにくくなる」、「突然言葉が出にくくなる」
- 「記憶力・判断力が悪化した」
- 「けいれんする」、「筋肉がピクピクする、ガクガクする」

患者や家族・介護者に対しては、患者及び家族・介護者向け説明用資材「ケサンラ®による治療を受ける方とご家族・介護者の方へ 安全に治療をお受けいただくために」を用いてご指導をお願いいたします。

 患者及び家族・介護者向け説明用資材は、「3. 投与前の確認事項 (p.13)」をご参照ください。

◆薬剤の併用注意に関し、患者に携帯いただきたい資材

本剤と抗血栓薬との併用により、ARIA-H又は脳出血が起こる可能性があります。本剤投与患者には、「ケサンラ®治療カード」を常に携帯し、医師や薬剤師等にカードを提示してケサンラで治療していることを伝えるようご指導ください。

「ケサンラ®治療カード」(患者向けRMP資材)

ケサンラによる治療を受けている方へ RMP

 この患者カードを携帯し、他の医療機関を受診される際は、医師・薬剤師などにこのカードを提示してください。

ケサンラと下記のお薬と一緒に使用するときは、特に注意が必要です。

- **血栓ができるのを防ぐ薬**
ワルファリンカリウム、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩など
- **血栓を溶かす薬**
アルテプラゼ(遺伝子組換え)など

Lilly

医療従事者の方へ

- わたしはケサンラによる治療を行っています。
- 治療開始日 20__年__月__日
- ケサンラと抗血栓薬との併用により、ARIA-H*又は脳出血が起こる可能性があり、特に注意が必要です。
※アミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表へモジリン沈着症
- 抗血栓薬による治療が必要な場合は、本カードの医療機関連絡先までご連絡ください。

医療機関連絡先

日本イーライリリー株式会社

KSL-N002(R0) 2024年10月作成

5. 投与期間中の注意事項

2) その他の副作用

副作用分類	1%以上	1%未満
胃腸障害	悪心	嘔吐
神経系障害	頭痛	

<解説>

- 本剤投与により、上表の副作用があらわれることがあります。

6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

1) 臨床試験成績

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験: TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)^{1,2)}

■ 試験概要

目的	脳内アミロイドβ (Aβ) 病理を有する早期アルツハイマー病 (早期AD) 患者 ^{※1} を対象として、ケサンラの有効性をプラセボと比較検討し、また、ケサンラの安全性及び忍容性を検討する。脳内Aβプラーク沈着に対するケサンラの効果プラセボと比較して検討する。 ※1 ADによる軽度認知障害 (MCI) 及び軽度の認知症患者。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
参加国	日本、米国、カナダ、オーストラリア、オランダ、ポーランド、イギリス、チェコ共和国
対象	PET検査により脳内にAβプラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期AD患者 (ADによるMCI及び軽度の認知症)・無作為化例数 タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の全体集団 (以降、全体集団) ^{※2} : 1736例 (ケサンラ群860例、プラセボ群876例) [うち日本人88例 (ケサンラ群45例、プラセボ群43例)] タウ蓄積が軽度から中等度の集団 (以降、軽度/中等度タウ蓄積集団) ^{※2} : 1182例 (ケサンラ群588例、プラセボ群594例) [うち日本人76例 (ケサンラ群40例、プラセボ群36例)] 主な選択基準: ・年齢が60歳以上85歳以下の患者 ・記憶障害が6ヵ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 ・スクリーニング時のMMSEスコアが20以上28以下である患者 ・アミロイドPET検査 [トレーサー: フロルベタピル (¹⁸ F) 又は florbetaben (¹⁸ F) ^{※3}] の結果が中央読影基準を満たした患者 ・タウPET検査 [トレーサー: flortaucipir (¹⁸ F)] ^{※4} の結果が中央読影基準を満たした患者 ^{※5} 主な除外基準: ・MRI検査が禁忌である患者 ・MRI検査でアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) が認められた患者 ・脳微小出血が5個以上の患者 ・脳表ヘモジドリン沈着が2ヵ所以上の患者 ・脳出血又は重度の白質病変を示す患者 ※2 軽度から中等度のタウ蓄積: ・SUVr 1.10以上1.46以下でタウ蓄積パターンが中等度のAD [AD+] と一致する患者 ・SUVr 1.46以下でタウ蓄積パターンが進行したAD [AD++] と一致する患者 高度のタウ蓄積: SUVr 1.46超でタウ蓄積パターンが中等度 [AD+] 又は進行したAD [AD++] と一致する患者 ※3 Florbetaben (¹⁸ F) は合成設備により合成される放射性診断薬。 ※4 タウPET検査のトレーサーであるflortaucipir (¹⁸ F) は国内未承認。 ※5 本剤の有効性を評価する上で、76週の有効性評価期間中に一定程度以上の疾患の進行が想定される患者を対象とするために設定した。
方法	対象をプラセボ群又はケサンラ群のいずれかに1:1の比で無作為に割り付けた。割り付けの層別因子には、実施医療機関及びタウ蓄積 (軽度~中等度、高度) を用いた。ケサンラ群では、最初の3回はケサンラ700mgを、4回目以降はケサンラ1400mgを4週間ごとに最長72週間静脈内投与した ^{※6} 。投与24、52、76、102、130週時のアミロイドPET検査により測定したAβプラークの除去がプラセボ切り替え基準 ^{※7} に該当した患者は、ケサンラからプラセボへ二重盲検下で変更した。 <p>注) 承認時に評価された二重盲検投与期間の結果を示す</p> <p>※6 治験開始当初は1400mgから投与を開始することにされており、その後、700mgからの開始に変更されたが、治験実施計画書が改訂される前に、ケサンラ群の43例が1400mgから投与を開始した。なお、試験開始時は承認された剤形とは異なる剤形が使用されていたが、途中で溶液製剤に変更した。</p> <p>※7 アミロイドPET検査により測定したAβプラーク蓄積が、いずれか1回の測定で11センチロイド未満、又は連続する2回の測定で11以上25センチロイド未満と定義した。</p>

6. 用法及び用量

通常、成人にはドナナマブ (遺伝子組換え) として1回700mgを4週間隔で3回、その後は1回1400mgを4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

- 本剤投与中にアミロイドβプラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了すること。アミロイドβプラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長18ヵ月で完了すること。18ヵ月を超えて投与する場合は、18ヵ月時点までの副作用の発現状況、臨床症状の推移やアミロイドβプラークの変化等を考慮し、慎重に判断すること。[7.4参照]
- アミロイドβプラークの除去は、アミロイドPET検査又は同等の診断法により評価し、検査を実施する場合の時期は本剤投与開始後12ヵ月を目安とすること。
- 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。[7.2、17.1.1参照]

1) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験)

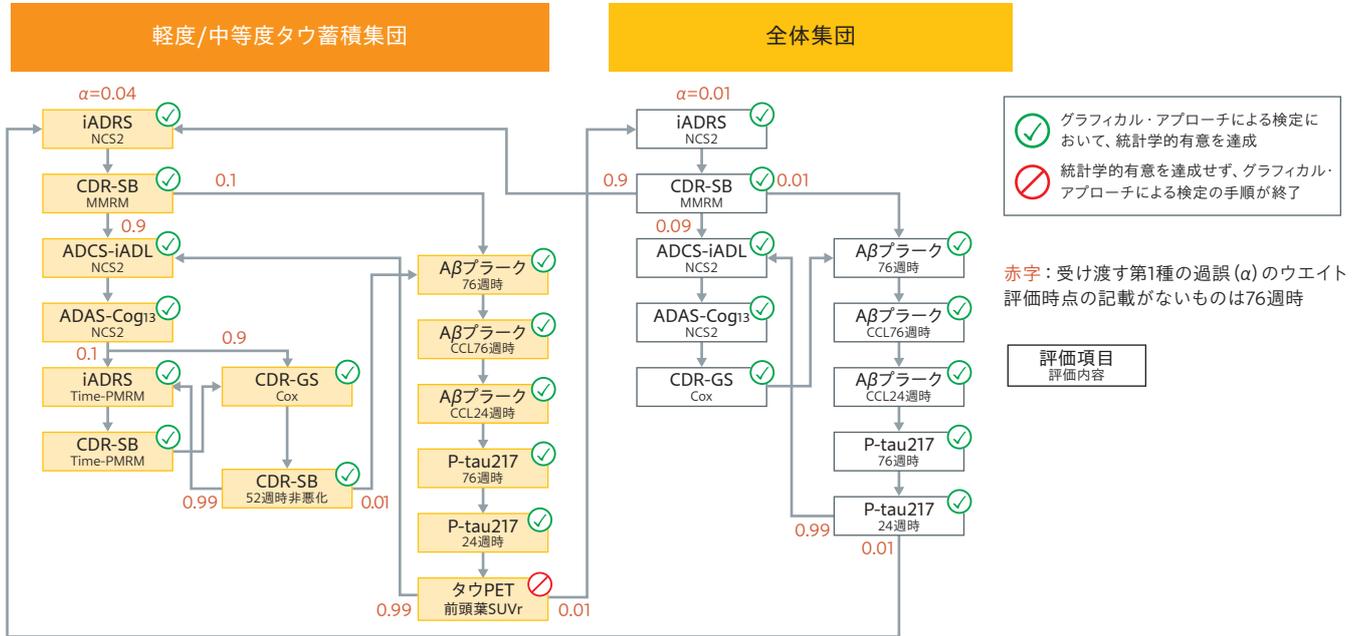
2) Sims JR, et al.: JAMA. 2023; 330: 512-527

6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

<p>評価項目</p>	<p>有効性の評価項目は、〈全体集団〉及び〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉^{※8}を対象に評価した。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 認知機能+iADLのスコア (iADRS) のベースラインから76週時まで[†]の変化量 (76週時: 検証的解析項目及び多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし) <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 以下のスコアのベースラインから76週時まで[†]の変化量 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし) <ul style="list-style-type: none"> ・ 認知症重症度スコア: CDR-SB ・ ADの認知機能スコア: ADAS-Cog13 ・ 早期ADのADLスコア: ADCS-iADL ● 脳内Aβブランク沈着のベースラインから76週時まで[†]の変化量 (76週時: 多重性の調整あり、24・52週時: 多重性の調整なし) ● 有害事象、臨床検査項目、ARIA (APOE ε4遺伝子型別を含む)、注入に伴う反応 等 <p>[†] 12、24、36、52、64、76週時 [‡] 24、52、76週時 ^{※8} いずれもAβ病理が確認されている集団。</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析はEES集団 (ベースラインと、その後1回以上の評価を完了したすべての患者)、安全性の解析は安全性解析対象集団 (無作為化後、治験薬を1回以上投与したすべての患者) を対象に行った。</p> <p>全体の第1種の過誤確率を両側有意水準0.05に強く制御するため、グラフィカル・アプローチによる検定手順を用いて主要評価項目、一部の副次評価項目、一部の探索的評価項目を検定した (次ページの図参照)。検定手順では全体集団及び軽度/中等度タウ蓄積集団の両方を評価するよう設計した。その他の評価項目に関しては多重性の調整は行わなかった。</p> <p>有効性評価項目 (CDR-SBスコア以外) を解析する主要な統計解析手法として自由度2の自然3次スプライン (NCS2) 解析^{※9}を用い、プラセボ群とケサンラ群を比較した。評価時点 (週) を連続変数、各評価時点のスコアを従属変数とし、固定効果にはNCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を含めた。</p> <p>CDR-SBの主要な統計解析手法として繰り返し測定による混合効果モデル (MMRM) を用い、プラセボ群とケサンラ群を比較した。各評価時点のスコアの変化量を従属変数とし、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、医療機関、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を固定効果とした。</p> <p>プラセボ群と比べたケサンラ群の進行抑制率は2群の変化量の差の最小二乗平均値をプラセボ群の変化量の最小二乗平均値で割って算出した。</p> <p>主要評価項目、副次評価項目について、年齢、性別、MMSEスコアに基づく臨床病期、APOE ε4遺伝子型、AChE阻害薬又はメマンチン使用の併用薬有無、BMI、及びタウ蓄積等でサブグループ解析を行った。</p> <p>Aβブランク沈着に対する効果は、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を固定効果としたMMRMを用い、プラセボ群とケサンラ群を比較した。</p> <p>^{※9} 自由度2の自然3次スプライン (NCS2) 解析: 欠測値のある経時測定データを解析する手法の一つで、設定された評価時点と実際の評価時点のずれを考慮し、評価時点を連続変数として扱い、スコアの経時推移をモデルを用いて推定する。なお、CDR-SBの解析では、他の試験との比較を容易にするために、より一般的なMMRMが用いられた。</p>

多重性の制御と検定の結果

グラフィカル・アプローチ



Aβ : amyloid β, AChE (アセチルコリンエステラーゼ) : acetylcholinesterase, AD : Alzheimer's disease, ADAS-Cog13 : Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive Subscale, ADCS-iADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items, ADL (日常生活動作) : activities of daily living, APOE ε4 (アポリポ蛋白E対立遺伝子4) : apolipoprotein subtype E allele 4, ARIA : amyloid-related imaging abnormalities, ARIA-E (アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留) : amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions, BMI : body mass index, CCL : clearance (<24.1 CL), CDR-GS : Clinical Dementia Rating Scale-Global Score, CDR-SB : Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, EES (評価可能な有効性集団) : evaluable efficacy set, iADL : instrumental activities of daily living, iADRS : integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, MCI : mild cognitive impairment, MMRM : mixed model for repeated measures, MMSE : Mini-Mental State Examination, MRI (核磁気共鳴画像) : magnetic resonance imaging, NCS2 : natural cubic spline with 2 degrees of freedom, PET : positron emission tomography, SUVr (標準取込値比) : standardized uptake value ratio, Time-PMRM : Time-progression model with repeat measures

6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

■ 有効性

◆ 認知機能+iADLのスコア (iADRS)^{※1}のベースラインから76週時までの変化量

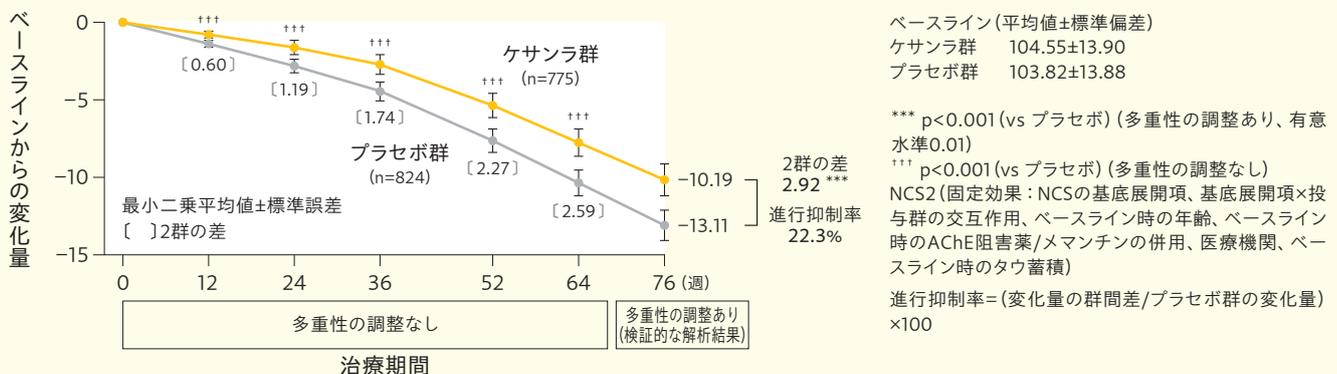
[主要評価項目 (76週時: 検証的な解析結果 及び 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]
[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES^{※2}集団)]

〈全体集団〉(EES 集団)

認知機能+iADLのスコア (iADRS) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ケサンラ群 -10.19 ± 0.53 、プラセボ群 -13.11 ± 0.50 でした。変化量の群間差 (95% 信頼区間) は $2.92 (1.51, 4.33)$ であり、プラセボ群に対する優越性が検証されました ($p < 0.001$ 、多重性の調整あり、NCS2)。進行抑制率は22.3%でした。

● 認知機能+iADLのスコア (iADRS) のベースラインから76週時までの変化量〈全体集団〉

[主要評価項目 (76週時: 検証的な解析結果 及び 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]



◆ 認知症重症度スコア (CDR-SB)^{※3}のベースラインから76週時までの変化量

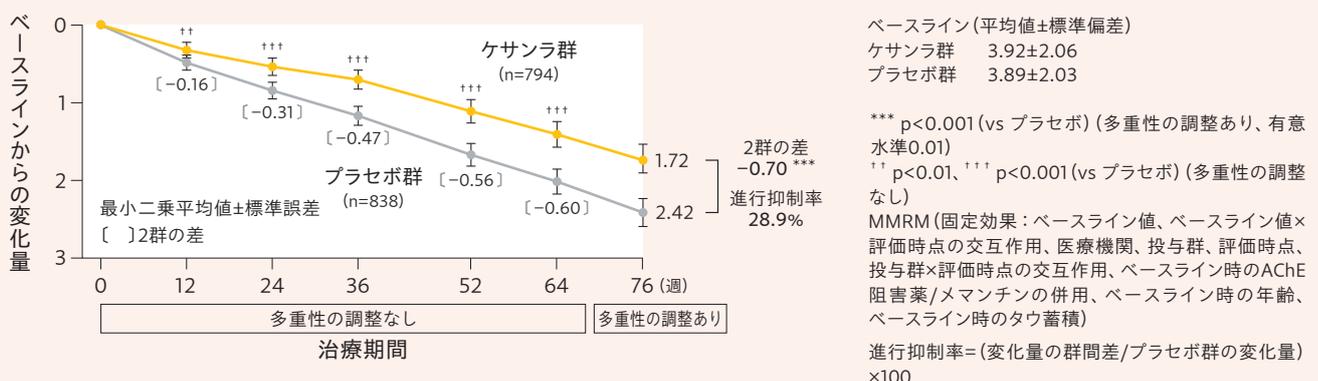
[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]
[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

〈全体集団〉(EES 集団)

認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ケサンラ群 1.72 ± 0.10 、プラセボ群 2.42 ± 0.09 でした。変化量の群間差 (95% 信頼区間) は $-0.70 (-0.95, -0.45)$ であり ($p < 0.001$ 、多重性の調整あり、MMRM)、進行抑制率は28.9%でした。

● 認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから76週時までの変化量〈全体集団〉

[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]



※1 iADRS: integrated Alzheimer's Disease Rating Scale. ADCS-iADL (手段的日常生活機能)とADAS-Cog13 (認知機能)を統合したスコアで、ADによるMCIから中等度の認知症までの臨床的進行、及びADによるMCI及び軽度の認知症に対する治療効果を評価できることが確認されている。合計スコアは0から144の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

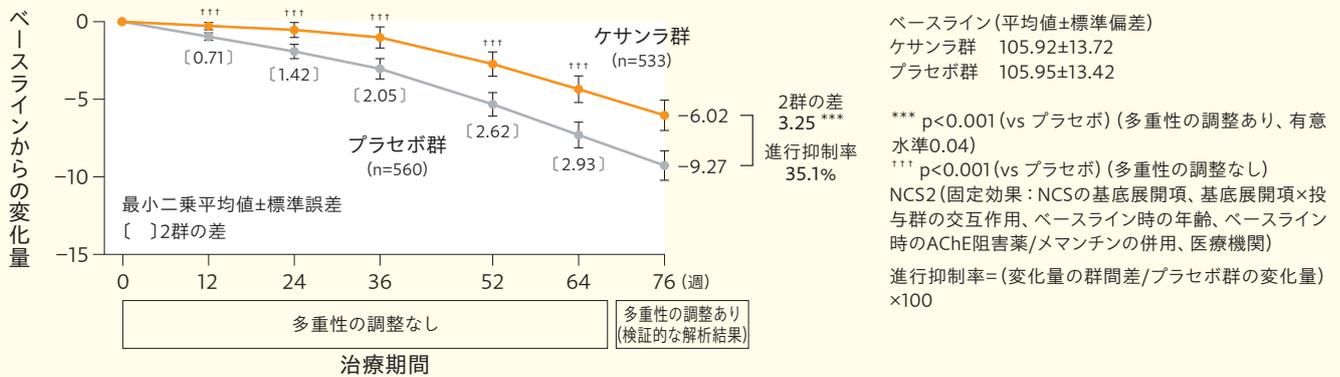
※2 EES: evaluable efficacy set

※3 CDR-SB: Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes。認知症の重症度 (認知機能及び日常生活機能) を評価するスケール。6項目、合計スコアは0から18の範囲をとり、スコア高値は障害の程度がより大きい。

〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉(EES集団)

認知機能+iADLのスコア (iADRS) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、軽度/中等度タウ蓄積集団では、ケサンラ群-6.02±0.50、プラセボ群-9.27±0.49でした。変化量の群間差 (95%信頼区間) は3.25 (1.88, 4.62) であり、プラセボ群に対する優越性が検証されました (p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)。進行抑制率は35.1%でした。

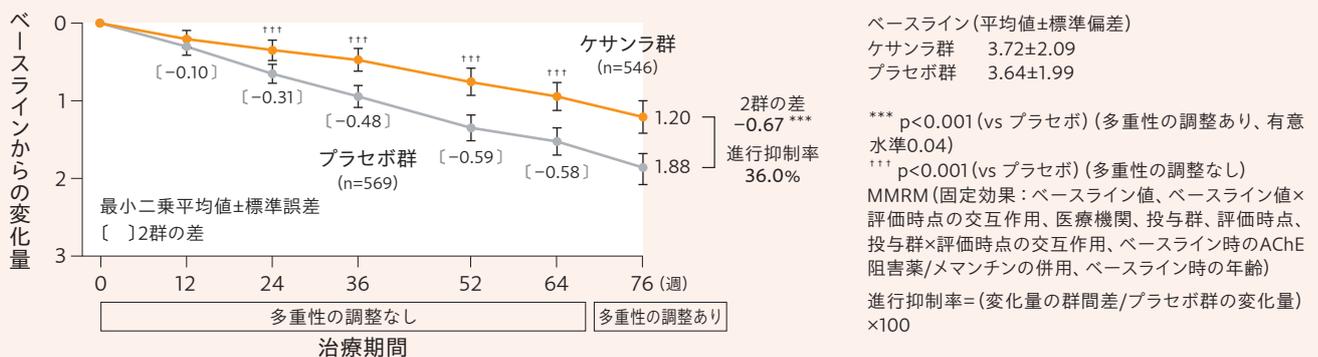
● 認知機能+iADLのスコア (iADRS) のベースラインから76週時までの変化量〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉
 [主要評価項目 (76週時: 検証的な解析結果 及び 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]



〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉(EES集団)

認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、軽度/中等度タウ蓄積集団では、ケサンラ群1.20±0.11、プラセボ群1.88±0.10でした。変化量の群間差 (95%信頼区間) は-0.67 (-0.95, -0.40) であり (p<0.001、多重性の調整あり、MMRM)、進行抑制率は36.0%でした。

● 認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから76週時までの変化量〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉
 [副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]



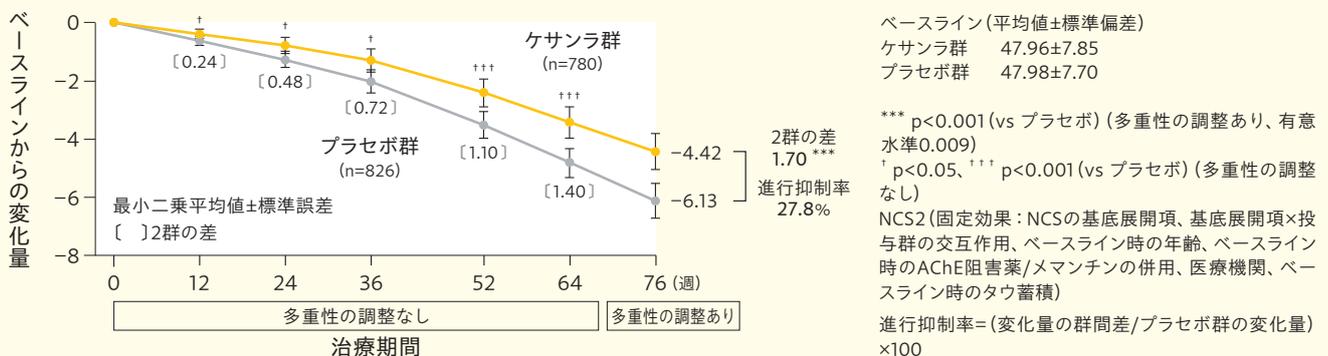
6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

- ◆ 早期ADのADLスコア (ADCS-iADL)^{※1}のベースラインから76週時までの変化量
[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]
[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

〈全体集団〉(EES 集団)

早期ADのADLスコア (ADCS-iADL) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ケサンラ群-4.42±0.32、プラセボ群-6.13±0.30でした。変化量の群間差 (95% 信頼区間) は1.70 (0.84, 2.57) であり (p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)、進行抑制率は27.8%でした。

- 早期ADのADLスコア (ADCS-iADL) のベースラインから76週時までの変化量〈全体集団〉
[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]

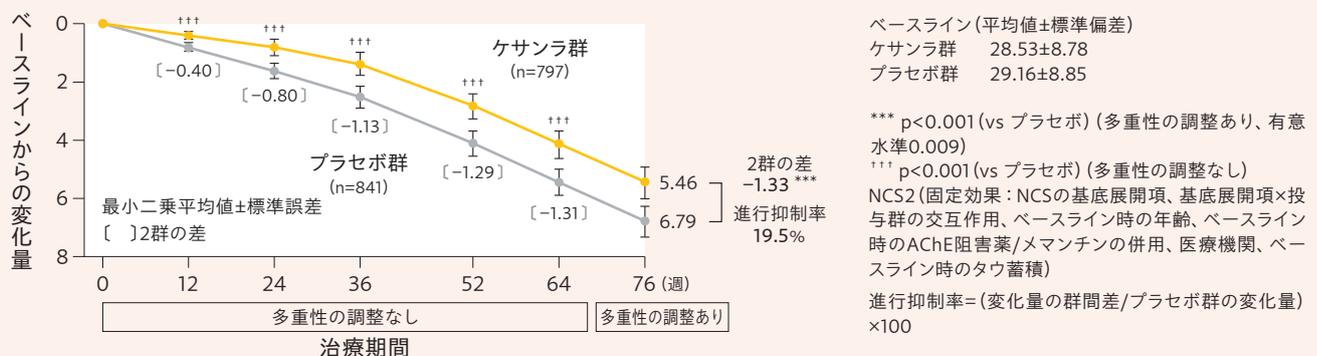


- ◆ ADの認知機能スコア (ADAS-Cog13)^{※2}のベースラインから76週時までの変化量
[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]
[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

〈全体集団〉(EES 集団)

ADの認知機能スコア (ADAS-Cog13) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ケサンラ群5.46±0.28、プラセボ群6.79±0.27でした。変化量の群間差 (95% 信頼区間) は-1.33 (-2.09, -0.57) であり (p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)、進行抑制率は19.5%でした。

- ADの認知機能スコア (ADAS-Cog13) のベースラインから76週時までの変化量〈全体集団〉
[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、12~64週時: 多重性の調整なし)]



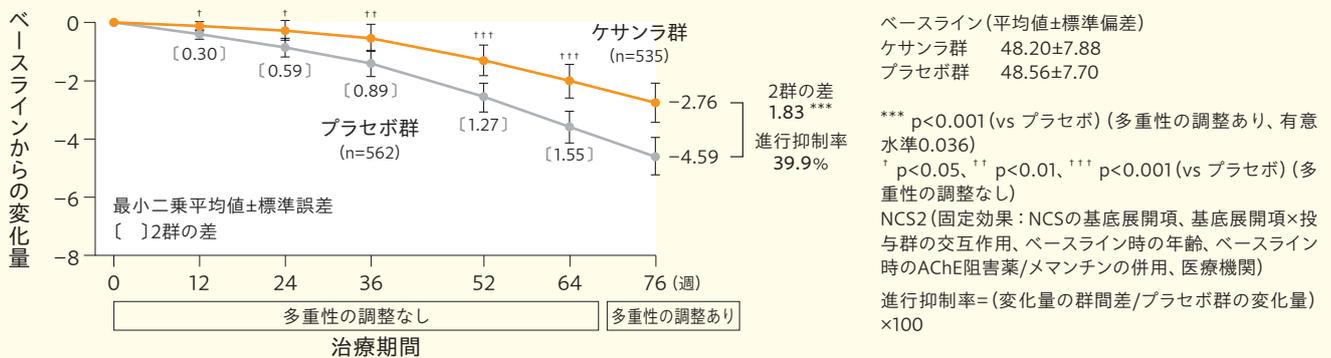
※1 ADCS-iADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items. ADのADLの評価スコアであるADCS-ADL (23項目) から早期の症候性ADに関連する項目を抜粋したものを18項目、合計スコアは0から59の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

※2 ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive Subscale. ADの認知機能を評価するスケール。13項目、合計スコアは0から85の範囲をとり、スコア高値は障害の程度がより大きい。

〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉(EES集団)

早期ADのADLスコア(ADCS-iADL)のベースラインから76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、軽度/中等度タウ蓄積集団では、ケサンラ群-2.76±0.34、プラセボ群-4.59±0.32でした。変化量の群間差(95%信頼区間)は1.83(0.91, 2.75)であり(p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)、進行抑制率は39.9%でした。

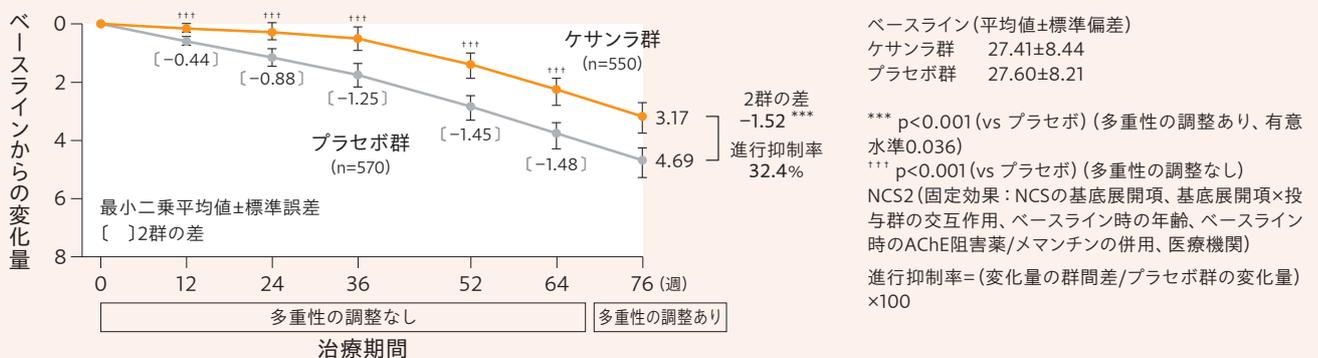
● 早期ADのADLスコア(ADCS-iADL)のベースラインから76週時までの変化量〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉
[副次評価項目(76週時:多重性の調整あり、12~64週時:多重性の調整なし)]



〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉(EES集団)

ADの認知機能スコア(ADAS-Cog13)のベースラインから76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、軽度/中等度タウ蓄積集団では、ケサンラ群3.17±0.27、プラセボ群4.69±0.26でした。変化量の群間差(95%信頼区間)は-1.52(-2.25, -0.79)であり(p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)、進行抑制率は32.4%でした。

● ADの認知機能スコア(ADAS-Cog13)のベースラインから76週時までの変化量〈軽度/中等度タウ蓄積集団〉
[副次評価項目(76週時:多重性の調整あり、12~64週時:多重性の調整なし)]

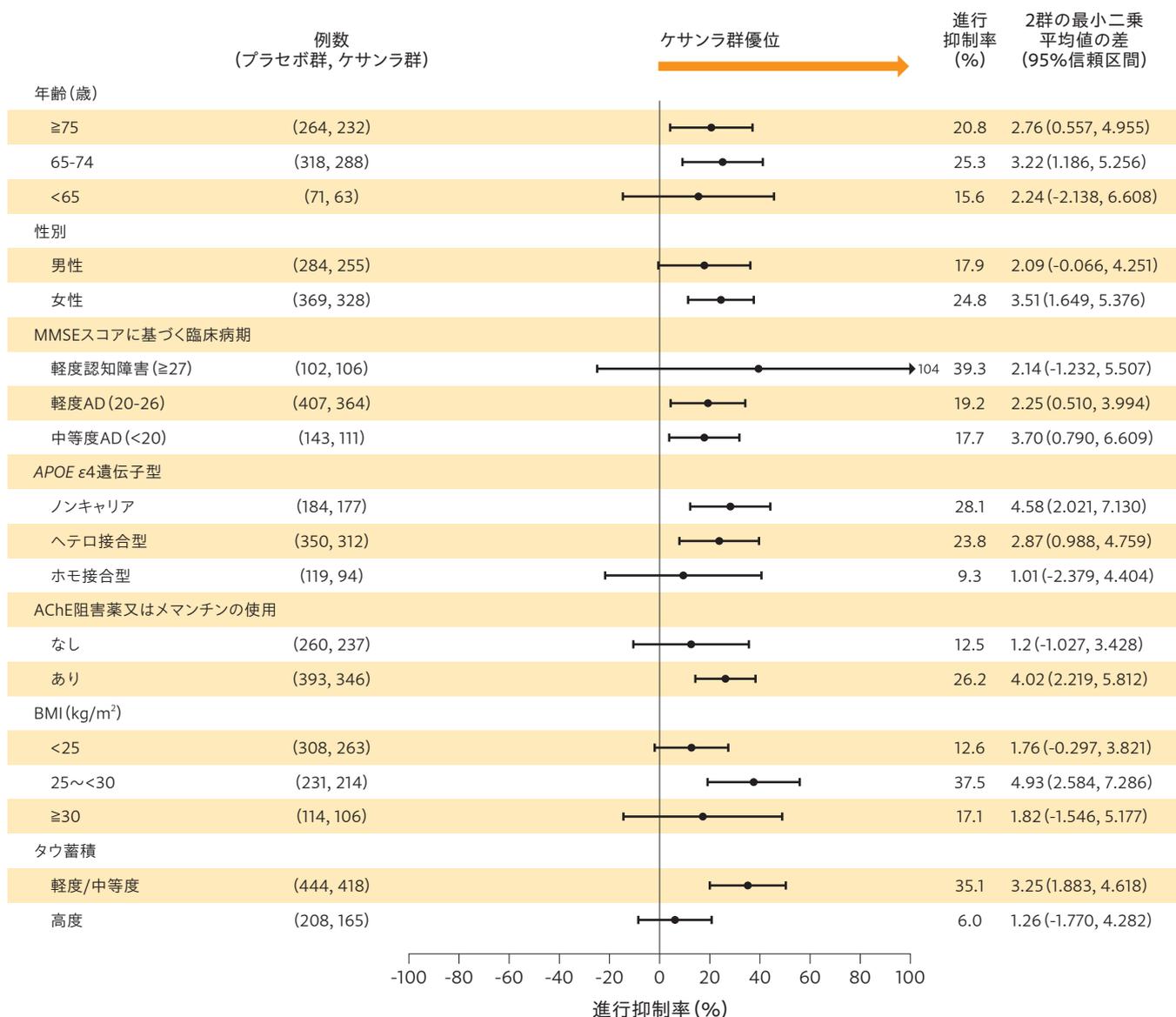


6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

◆ iADRS、CDR-SBの事前規定されたサブグループ解析

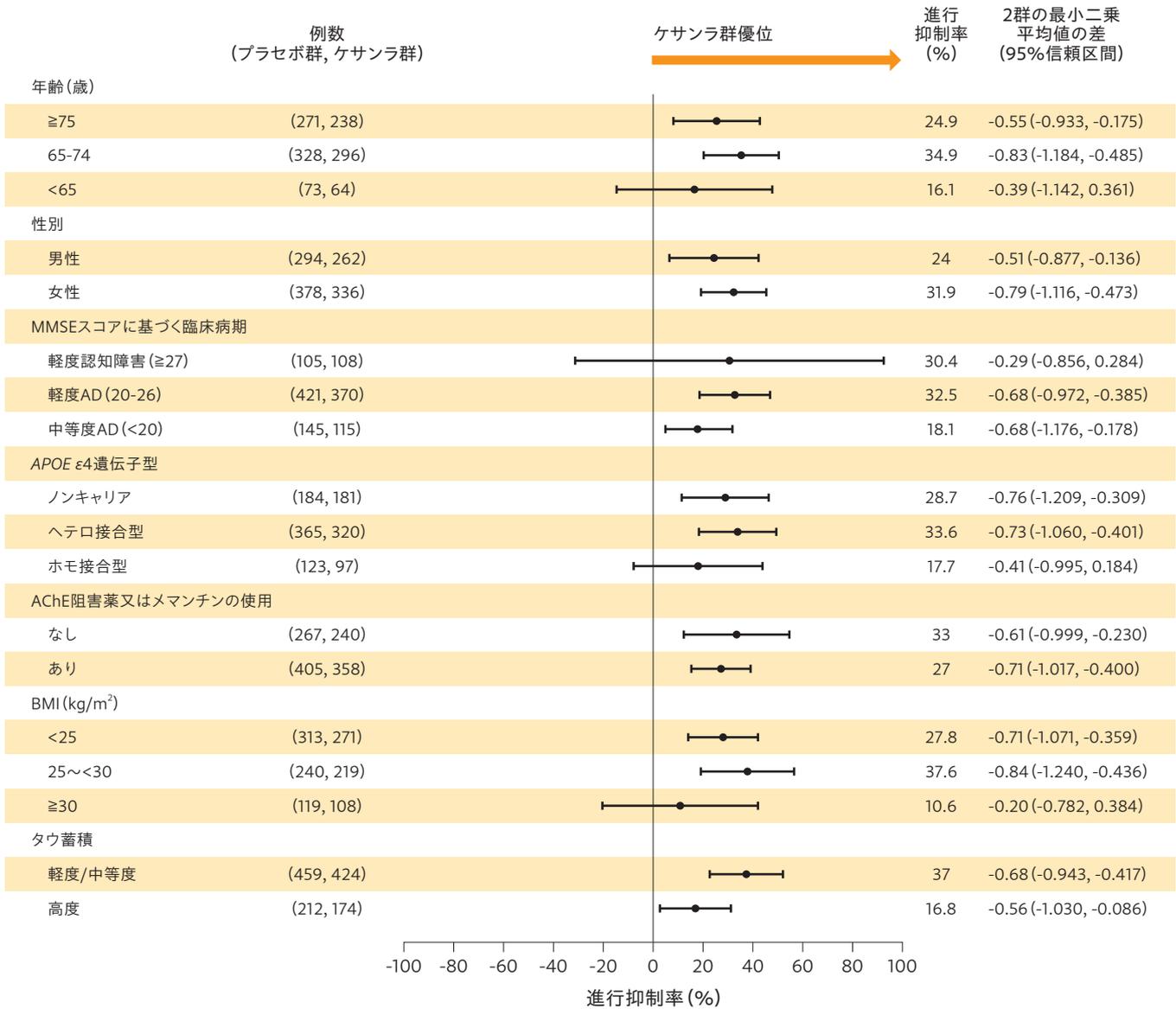
ベースラインの人口統計学的特性、臨床病期、APOE ε4遺伝子型、AChE阻害薬又はメマンチン使用の併用薬有無、BMI、及びタウ蓄積による事前規定されたサブグループ解析の結果は、44ページから45ページのとおりでした。

● iADRSのサブグループ解析のフォレストプロット (NCS2)





● CDR-SBのサブグループ解析のフォレストプロット (NCS2)



6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

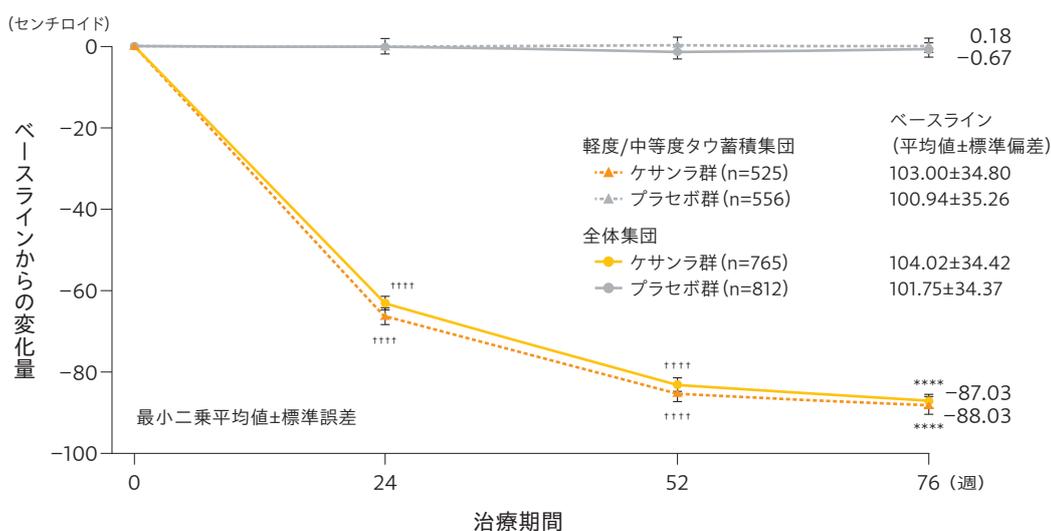
◆ 脳内Aβプラーク沈着のベースラインから76週時までの変化量

[副次評価項目 (76週時: 多重性の調整あり、24・52週時: 多重性の調整なし)]

[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

アミロイドPET検査*により測定した脳内Aβプラーク沈着 (センチロイド法) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ケサンラ群 -87.03 ± 0.95 、プラセボ群 -0.67 ± 0.91 でした。群間差 (95% 信頼区間) は -86.37 ($-88.87, -83.87$) でした ($p < 0.0001$ 、多重性の調整あり、MMRM)。

また、軽度/中等度タウ蓄積集団では、ケサンラ群 -88.03 ± 1.10 、プラセボ群 0.18 ± 1.07 でした。群間差 (同) は -88.21 ($-91.22, -85.20$) でした ($p < 0.0001$ 、多重性の調整あり、MMRM)。



**** $p < 0.0001$ (vs プラセボ) [多重性の調整あり、有意水準 (全体集団: 0.001、軽度/中等度タウ蓄積集団: 0.004)]

**** $p < 0.0001$ (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

MMRM (固定効果: 投与群、評価時点、投与群×評価時点間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

※ フロルベタピル (^{18}F) 又は florbetaben (^{18}F) を用いた [florbetaben (^{18}F) は合成設備により合成される放射性診断薬]。

■安全性

◆有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

有害事象の発現割合は、ケサンラ群89.0% (759/853例)、プラセボ群82.2% (718/874例) でした。主な有害事象 (9%以上に発現した事象) は、ケサンラ群ではARIA-E^{※1} 24.0% (205例)、ARIA-H^{※2} 19.7% (168例)、COVID-19 15.9% (136例)、頭痛14.0% (119例)、転倒13.4% (114例)、プラセボ群ではCOVID-19 17.6% (154例)、転倒12.6% (110例)、頭痛9.8% (86例) でした。

副作用の発現割合は、ケサンラ群48.1% (410/853例)、プラセボ群19.8% (173/874例) でした。主な副作用 (ケサンラ群で2%以上に発現した事象) は、下表のとおりでした。

重篤な有害事象は、ケサンラ群148例 (17.4%)、プラセボ群138例 (15.8%) に認められました。主な重篤な有害事象 (0.5%以上に発現した事象^{※3}) は、ケサンラ群ではARIA-E^{※1} 13例、失神及びCOVID-19 各9例、肺炎、転倒及び急性心筋梗塞 各5例、ARIA-H^{※2}、激越、肺塞栓症及び急性腎障害 各4例、プラセボ群では失神13例、肺炎5例、COVID-19、尿路感染症及び心房細動 各4例でした。

投与中止に至った有害事象は、ケサンラ群112例 (13.1%)、プラセボ群38例 (4.3%) に認められました。主な投与中止に至った有害事象 (0.2%以上に発現した事象) は、ケサンラ群では注入に伴う反応31例、ARIA-E^{※1} 21例、ARIA-H^{※2} 7例、過敏症4例、激越、アナフィラキシー、肺塞栓症及び脳表ヘモジデリン沈着症 各3例、自殺既遂、死亡、譫妄及び形質細胞性骨髄腫 各2例、プラセボ群ではARIA-E^{※1} 3例、ARIA-H^{※2}、肺炎、錯乱状態及び直腸がん 各2例でした。

死亡は、ケサンラ群16例 (死亡3例、肺塞栓症及び自殺既遂 各2例、後腹膜出血、COVID-19、くも膜下出血、アルツハイマー型認知症、COVID-19肺炎、呼吸停止、ARIA-E^{※1}、ARIA-H^{※2}及び脱水 各1例)、プラセボ群10例 (肺炎2例、心筋梗塞、呼吸不全、敗血症、自殺既遂/一酸化炭素中毒、死亡、フェーム吸引性呼吸障害、アルツハイマー型認知症及び動脈硬化症 各1例) でした。このうち、ケサンラ群の死亡、ARIA-E^{※1}及びARIA-H^{※2}各1例、プラセボ群の動脈硬化症1例は、治験薬との因果関係が否定できないと判断されました。

● 主な副作用の発現割合(ケサンラ群で2%以上に発現した事象)

	ケサンラ群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
ARIA-E ^{※1}	203 (23.8)	17 (1.9)
ARIA-H ^{※2}	162 (19.0)	59 (6.8)
注入に伴う反応	71 (8.3)	4 (0.5)
脳表ヘモジデリン沈着症	51 (6.0)	9 (1.0)
頭痛	45 (5.3)	26 (3.0)
脳微小出血	18 (2.1)	10 (1.1)

例数 (%)

MedDRA/J version 25.1

注) ARIAは、治験担当医師による報告に基づき算出した。MRI中央読影のみでARIAが認められた症例は含まない。

※1 ARIA-E: amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusions。アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留

※2 ARIA-H: amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage/hemosiderin deposition。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

※3 男性のみで発現した事象 (前立腺癌、前立腺肥大症 ケサンラ群で各2/365例) は除く。

6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

参考 AACI試験(二重盲検投与期間)においてケサンラを投与され、 治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例

● ARIA-Eにより死亡した患者

【患者背景】 アポリポ蛋白E (APOE) の遺伝子型はAPOE ε4 (ヘテロ接合型) であり、ベースライン時に軽度から中等度のタウ蓄積が認められました。スクリーニング時のMRI検査の結果は正常でした。

【経過】 重篤な有害事象であるARIA-Eの発現前の治験薬の最終投与(3回目のケサンラ700mg投与)はDay 56(4回目の来院)に行われました。Day 66に患者は極度の錯乱、激越、作業完遂の失念、集中力の欠如、時折の不明瞭な発話、及び見当識障害の症状を呈し、Day 66に重度のARIA-Eが認められました。CT血管造影の際の単純CTにて、右半球の亜急性期脳梗塞の可能性があり、右半球に多巣性の血管原性浮腫が認められました。それらのいくつかは融合し、腫瘍効果が認められました。また、Day 66に患者の言語が滅裂であったため、てんかん性活動が示唆されました。Day 72の頭部CT検査では、右前頭葉前部、後部の脳溝内に、頭頂に沿ってわずかな高吸収域を認め、新たなくも膜下出血の病変が疑われました。血管原性浮腫は右半球にわたって進展していました。左後頭葉にも一部認められるようでしたが、明らかな造影される腫瘍はなく、安定していました。Day 75に患者は退院し、ホスピス治療に移行しました。Day 80に患者はARIA-Eにより死亡しました。患者の死亡により、治験薬の投与及び治験は中止されました。

● ARIA-Hにより死亡した患者

【患者背景】 APOEの遺伝子型はAPOE ε4ノンキャリアであり、ベースライン時に軽度から中等度のタウ蓄積が認められました。スクリーニング時のMRI検査の結果から、左前頭葉に脳表ヘモジリン沈着症(50mm)が認められました。

【経過】 ケサンラ700mgの2回目の投与(3回目の来院)から17日後のDay 46に軽度の症候性ARIA-Eが認められ、同日、患者は軽度の右前頭部から側頭部の痛みを発現しました。ARIA-Eにより治験薬の投与は一時中止され、その後再開することはありませんでした。Day 71(5回目の来院)のMRI検査の結果から、左頭頂葉、右後頭葉及び右側頭葉に軽度のARIA-E、1個の微小出血、左前頭葉、右後頭葉、右頭頂葉、及び右側頭葉にそれぞれ65mm、6mm、4mm、及び7mmの脳表ヘモジリン沈着症が認められました。Day 72に重度のARIA-Hと報告され、同日、患者は歩行が不安定で右に傾いており、腫瘍効果を伴う重度の脳出血及び出血性脳卒中を併発した片麻痺及び失語により入院しました。頭部CT検査の結果から、左頭頂葉に5.5cm×4.3cmの血腫が認められました。同日、患者の状態は悪化し、緩和ケアへ移送され、Day 75に死亡しました。死因は出血性脳卒中及びARIA-Hと報告されました。

● 死因は死亡として報告された患者

【患者背景】 APOEの遺伝子型はAPOE ε4 (ヘテロ接合型) であり、ベースライン時に軽度から中等度のタウ蓄積が認められました。

【経過】 患者はAACI試験(二重盲検投与期間)のDay 1(2回目の来院)からケサンラの投与を開始しました。ケサンラ700mgの3回目投与後のDay 79(5回目の来院)に、MRI検査で、右前頭葉、後頭葉、頭頂葉、及び側頭葉に重度のARIA-E(初回の確認)及び11個の微小出血が確認されました。同日、重度のARIA-E及び軽度のARIA-Hありと報告されました。ARIA-Eの症状は認められませんでした。これらの事象により、治験薬の投与が中断されました。Day 167にARIA-Hは安定化したと判断され、Day 195にMRI検査の結果からARIA-Eの完全消失が確認されました。Day 202(9回目の来院)からケサンラの投与が再開されました。Day 413に2回目の重度のARIA-Eが報告されました。2回目のARIA-Eの発現前のケサンラ最終投与(10回目の投与)はDay 399(16回目の来院)に行われ、患者は合計で、ケサンラ700mgを7回及び1400mgを3回投与されました。2回目のARIA-Eは症候性で、患者は中等度の錯乱状態及び平衡障害を発現しました。Day 427に患者は重度のARIA-E及びARIA-Hにより入院しました。同日、患者は中等度の悪心及び嘔吐を発現しました。Day 428に患者は退院し、ホスピスに入院しました。Day 447に患者は死亡しました。治験薬の最終投与はDay 399(16回目の来院)に行われました。

APOE (アポリポ蛋白E) : apolipoprotein subtype E

参考 AACI試験補遺9[※]においてケサンラを投与され、
治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例

● 視床出血により死亡した患者

【患者背景】 重要な既往歴として糖尿病、高脂血症、高血圧、及び脳卒中を有していました。

【経過】 ケサンラの最終投与前のMRI検査では、ARIAに関連する所見は認められませんでした。重篤な有害事象である視床出血の発現前の治験薬の最終投与（14回目）はDay 370（15回目の来院）に行われ、その後治験薬の投与中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止しました。Day 409（投与中止後39日目）に、重篤な有害事象である視床出血（重度）が報告されました。本事象発現時、患者はケサンラを投与されていなかったため、ケサンラの投与の措置に変更はありませんでした。Day 421（投与中止後51日目）に、患者は視床出血により死亡しました。視床出血は治験担当医師によりケサンラと関連ありと判断されました。

※ AACI試験補遺9は、PET検査により脳内にAβプラーク沈着が認められた早期AD（ADによるMCI及び軽度の認知症）患者を対象に、ケサンラの安全性及び忍容性、末梢血中薬物動態及び抗ドナネマブ抗体の発現状況を評価することを目的とした国際共同第III相非盲検試験である。

6. ケサンラ® 点滴静注液の臨床試験

2) 臨床試験で認められた副作用一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験: TRAILBLAZER-ALZ 2 試験) において、本剤を少なくとも1回投与された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患者853例中410例 (48.1%) に副作用*が認められました。

※ 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象。本試験における有害事象とは、治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後57日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い方までに発現した、治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象を指す。

評価対象例数	853
副作用発現例数 (%)	410 (48.1)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	2 (0.2)	頭部不快感	2 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.1)	感覚鈍麻	2 (0.2)
肺炎	1 (0.1)	失語症	2 (0.2)
免疫系障害	15 (1.8)	小脳微小出血	2 (0.2)
過敏症	10 (1.2)	脳出血	2 (0.2)
アナフィラキシー反応	3 (0.4)	振戦	1 (0.1)
サイトカイン放出症候群	1 (0.1)	痙攣発作	1 (0.1)
輸注関連過敏反応	1 (0.1)	小脳梗塞	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)	味覚不全	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)	片頭痛	1 (0.1)
精神障害	22 (2.6)	電気ショック様感覚	1 (0.1)
錯乱状態	8 (0.9)	記憶障害	1 (0.1)
幻視	4 (0.5)	健忘	1 (0.1)
不安	2 (0.2)	軸索型・脱髄型多発ニューロパチー	1 (0.1)
譫妄	2 (0.2)	脳浮腫	1 (0.1)
失見当識	2 (0.2)	注意力障害	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)	構語障害	1 (0.1)
激越	1 (0.1)	出血性卒中	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)	同名性半盲	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.1)	頭蓋内圧上昇	1 (0.1)
思考異常	1 (0.1)	不全単麻痺	1 (0.1)
神経系障害	314 (36.8)	神経学的症状	1 (0.1)
ARIA-E	203 (23.8)	鎮静	1 (0.1)
ARIA-H	162 (19.0)	眼障害	2 (0.2)
脳表ヘモジデリン沈着症	51 (6.0)	視力障害	1 (0.1)
頭痛	45 (5.3)	霧視	1 (0.1)
脳微小出血	18 (2.1)	網膜白点症候群	1 (0.1)
浮動性めまい	16 (1.9)	耳および迷路障害	2 (0.2)
失神	4 (0.5)	耳鳴	1 (0.1)
ラクナ梗塞	3 (0.4)	耳石症	1 (0.1)
錯感覚	3 (0.4)		

MedDRA/J version 25.1

(次ページに続く)



副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	8 (0.9)
起立性頻脈症候群	2 (0.2)
不整脈	2 (0.2)
動悸	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
狭心症	1 (0.1)
僧帽弁逸脱	1 (0.1)
血管障害	4 (0.5)
潮紅	3 (0.4)
低血圧	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.4)
咳嗽	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)
しゃっくり	1 (0.1)
胃腸障害	13 (1.5)
悪心	9 (1.1)
下痢	4 (0.5)
嘔吐	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)
おくび	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)
肝機能異常	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.7)
皮膚病変	2 (0.2)
多汗症	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)
紅斑	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)
紫斑	1 (0.1)
皮膚変色	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.4)
関節痛	2 (0.2)
背部痛	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	3 (0.4)
蛋白尿	2 (0.2)
尿失禁	1 (0.1)
慢性腎臓病	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (4.3)
疲労	11 (1.3)
無力症	9 (1.1)
注入部位溢出	5 (0.6)
歩行障害	3 (0.4)
注入部位反応	3 (0.4)
発熱	2 (0.2)
胸痛	2 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
死亡	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
疼痛	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)
注入部位過敏反応	1 (0.1)
注入部位そう痒感	1 (0.1)
注射部位紅斑	1 (0.1)
臨床検査	13 (1.5)
体重減少	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
心拍数増加	1 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)
心拍数減少	1 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)
脳波異常	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.1)
眼圧上昇	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	72 (8.4)
注入に伴う反応	71 (8.3)
硬膜下血腫	1 (0.1)

最新の電子添文情報は、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
にてご確認ください。

電子添文、適正使用ガイドは下記URLからご覧いただけます。

medical.lilly.com/jp

スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。



製造販売元〈文献請求先及び問い合わせ先〉
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
medical.lilly.com/jp

(医療関係者向け)

0120-360-605^{*1}

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{*2}

*1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。
尚、IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。
*2 祝祭日及び当社休日を除きます。