ケサンラ点滴静注液 350 mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ドナネマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、脳内のアミロイドプラークのみに存在するN3pG Aβ（N末端第3残基においてピログルタミル化されたアミロイドβ）を標的とする免疫グロブリンGサブクラス1（immunoglobulin G1： IgG1）抗体である。

本剤の作用機序は、脳内に沈着したアミロイドプラークを標的とし、それを除去する作用と考えられており、アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）のアミロイド仮説に基づいている。アミロイド仮説では、アミロイドプラークの産生と沈着が AD の発症に関わる初期の必要不可欠な変化とされている。この仮説の臨床的裏付けとして、AD と臨床的に診断される前に脳実質のアミロイドプラーク濃度が上昇しているという実例がある。さらに、脳内アミロイドの沈着が確認された患者では、軽度認知障害から AD への転化リスクが高いと考えられている。この仮説は、アミロイドプラークの除去を促進することが、AD の進行の遅延につながることを示唆している。

脳内に到達した本剤は、N3pG Aβ以外のアミロイド分子種には捕捉されることなく効率的にアミロイドプラークにのみ作用することにより、これを迅速かつ強力に除去し、AD の進行を抑制することが期待できる。

2024年7月5日時点で本剤は、米国でADによる軽度認知障害及び軽度の認知症を対象として承認されている。また、欧州を含む複数の国・地域において承認申請中である。

日本における起原又は発見の経緯及び開発の経緯は主に第 2.3、2.4 及び 2.5 項に記載した。表1.5-1に第2部での当該内容の記載場所を示す。また開発の経緯図を図1.5-1に示す。

表 1.5-1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第1.5項に記載する内容	第2部での記載場所	
起原又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1	製品開発の根拠
申請製剤、品質の概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価
臨床試験の概略	2.5.3 2.5.4 2.5.5	臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本薬の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

試験項目		[redacted]
品質に関する試験		
非臨床試験	毒性	
	薬理	
	ADME	
臨床試験	第 1 相試験	
	第 2 相試験	
	第 3 相試験	

[redacted]

図 1.5-1　　ドナネマブの開発の経緯図

今般、現在までに得られた品質に関する試験成績、非臨床成績及び臨床試験成績の結果、本剤は AD 患者にとって疾患修飾薬として新しい治療選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果、用法及び用量について医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

【用法及び用量】

通常、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。

ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 1

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

ドナネマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、2024 年 7 月 5 日時点で米国で承認されている。また、欧州を含む複数の国・地域において承認申請中である。

1.6.2　外国における添付文書

本剤の米国の添付文書及び企業中核データシートの原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KISUNLA safely and effectively. See full prescribing information for KISUNLA.

KISUNLA (donanemab-azbt) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2024

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES
See full prescribing information for complete boxed warning.

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including KISUNLA, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), as ARIA with edema (ARIA-E) and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H). ARIA is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events can rarely occur. Serious intracerebral hemorrhages >1 cm have occurred in patients treated with this class of medications. ARIA-E can cause focal neurologic deficits that can mimic ischemic stroke. (5.1, 6.1)

ApoE ε4 Homozygotes

Patients treated with this class of medications, including KISUNLA, who are ApoE ε4 homozygotes have a higher incidence of ARIA, including symptomatic and serious ARIA, compared to heterozygotes and noncarriers. Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. (5.1)

Consider the benefit for the treatment of Alzheimer's disease and risk of ARIA when deciding to treat with KISUNLA. (5.1, 14)

----------INDICATIONS AND USAGE----------

KISUNLA is an amyloid beta-directed antibody indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Treatment with KISUNLA should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Confirm the presence of amyloid beta pathology prior to initiating treatment. (2.1)
- The recommended dosage of KISUNLA is 700 mg administered as an intravenous infusion over approximately 30 minutes every four weeks for the first three doses, followed by 1400 mg every four weeks. (2.2)
- Consider stopping dosing with KISUNLA based on reduction of amyloid plaques to minimal levels on amyloid PET imaging. (2.2)
- Obtain a recent baseline brain MRI prior to initiating treatment. (2.3, 5.1)
- Obtain an MRI prior to the 2nd, 3rd, 4th, and 7th infusions. If radiographically observed ARIA occurs, treatment recommendations are based on type, severity, and presence of symptoms. (2.3, 5.1)
- Dilution to a final concentration of 4 mg/mL to 10 mg/mL with 0.9% Sodium Chloride Injection, is required prior to administration. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

KISUNLA is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity to donanemab-azbt or to any of the excipients. (4, 5.2)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA): Enhanced clinical vigilance for ARIA is recommended during the first 24 weeks of treatment with KISUNLA. Risk of ARIA, including symptomatic ARIA, was increased in apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) homozygotes compared to heterozygotes and noncarriers. The risk of ARIA-E and ARIA-H is increased in KISUNLA-treated patients with pretreatment microhemorrhages and/or superficial siderosis. If a patient experiences symptoms suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including MRI scanning if indicated. (2.3, 5.1)
- Infusion-Related Reactions: The infusion rate may be reduced, or the infusion may be discontinued, and appropriate therapy initiated as clinically indicated. Consider pre-treatment with antihistamines, acetaminophen, or corticosteroids prior to subsequent dosing. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (at least 10% and higher incidence compared to placebo): ARIA-E, ARIA-H microhemorrhage, ARIA-H superficial siderosis, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 7/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Dosing Instructions
2.3 Monitoring and Dosing Interruption for Amyloid Related Imaging Abnormalities
2.4 Dilution Instructions
2.5 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Amyloid Related Imaging Abnormalities
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Infusion-Related Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including KISUNLA, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), characterized as ARIA with edema (ARIA-E) and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H). Incidence and timing of ARIA vary among treatments. ARIA usually occurs early in treatment and is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events rarely can occur. Serious intracerebral hemorrhages >1 cm, some of which have been fatal, have been observed in patients treated with this class of medications. Because ARIA-E can cause focal neurologic deficits that can mimic an ischemic stroke, treating clinicians should consider whether such symptoms could be due to ARIA-E before giving thrombolytic therapy in a patient being treated with KISUNLA *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]*.

ApoE ε4 Homozygotes

Patients who are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) homozygotes (approximately 15% of Alzheimer's disease patients) treated with this class of medications, including KISUNLA, have a higher incidence of ARIA, including symptomatic, serious, and severe radiographic ARIA, compared to heterozygotes and noncarriers *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Prescribers should inform patients that if genotype testing is not performed, they can still be treated with KISUNLA; however, it cannot be determined if they are ApoE ε4 homozygotes and at higher risk for ARIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Consider the benefit of KISUNLA for the treatment of Alzheimer's disease and potential risk of serious adverse events associated with ARIA when deciding to initiate treatment with KISUNLA *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Studies (14)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

KISUNLA™ is indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Treatment with KISUNLA should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of amyloid beta pathology prior to initiating treatment *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

2.2 Dosing Instructions

The recommended dosage of KISUNLA is 700 mg every four weeks for three doses, then 1400 mg every four weeks (*see* Table 1). KISUNLA is administered every four weeks as an intravenous infusion over approximately 30 minutes. KISUNLA must be diluted prior to administration (*see* Table 4).

Table 1: Dosing Schedule

Intravenous Infusion (every 4 weeks)	KISUNLA Dosage (administered over approximately 30 minutes)
Infusions 1, 2, and 3	700 mg
Infusion 4 and beyond	1400 mg

Consider stopping dosing with KISUNLA based on reduction of amyloid plaques to minimal levels on amyloid PET imaging. In Study 1, dosing was stopped based on a reduction of amyloid levels below predefined thresholds on PET imaging *[see Clinical Studies (14)]*.

If an infusion is missed, resume administration every 4 weeks at the same dose as soon as possible.

2.3 Monitoring and Dosing Interruption for Amyloid Related Imaging Abnormalities

KISUNLA can cause amyloid related imaging abnormalities -edema (ARIA-E) and -hemosiderin deposition (ARIA-H) *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitoring for ARIA

Obtain a recent baseline brain magnetic resonance imaging (MRI) prior to initiating treatment with KISUNLA. Obtain an MRI prior to the 2nd, 3rd, 4th, and 7th infusions. If a patient experiences symptoms suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including an MRI if indicated.

Recommendations for Dosing Interruptions in Patients with ARIA

ARIA-E

The recommendations for dosing interruptions for patients with ARIA-E are provided in Table 2.

Table 2: Dosing Recommendations for Patients With ARIA-E

Clinical Symptom Severity[a]	ARIA-E Severity on MRI		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
Asymptomatic	May continue dosing at current dose and schedule	Suspend dosing[b]	Suspend dosing[b]
Mild	May continue dosing based on clinical judgment	Suspend dosing[b]	
Moderate or Severe	Suspend dosing[b]		

[a] Mild: discomfort noticed, but no disruption of normal daily activity.
Moderate: discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity.
Severe: incapacitating, with inability to work or to perform normal daily activity.

[b] Suspend until MRI demonstrates radiographic resolution and symptoms, if present, resolve; consider a follow-up MRI to assess for resolution 2 to 4 months after initial identification. Resumption of dosing should be guided by clinical judgment.

ARIA-H

The recommendations for dosing interruptions for patients with ARIA-H are provided in Table 3.

Table 3: Dosing Recommendations for Patients With ARIA-H

Clinical Symptom Severity	ARIA-H Severity on MRI		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
Asymptomatic	May continue dosing at current dose and schedule	Suspend dosing[a]	Suspend dosing[b]
Symptomatic	Suspend dosing[a]	Suspend dosing[a]	

[a] Suspend until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve; resumption of dosing should be guided by clinical judgment; consider a follow-up MRI to assess for stabilization 2 to 4 months after initial identification.

[b] Suspend until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve. Use clinical judgment when considering whether to continue treatment or permanently discontinue KISUNLA.

In patients who develop intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter during treatment with KISUNLA, suspend dosing until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve. Resumption of dosing should be guided by clinical judgment.

2.4 Dilution Instructions

- Prior to administration, KISUNLA must be diluted with 0.9% sodium chloride injection (*see Table 4*).
- Use aseptic technique when preparing the diluted KISUNLA solution for intravenous infusion.
- Allow KISUNLA to equilibrate to room temperature before preparation.

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. KISUNLA solution is clear to opalescent, colorless to slightly yellow to slightly brown. Do not use if particulate matter or discolorations are present.
- Withdraw required volume of KISUNLA and mix with 0.9% sodium chloride injection, to the recommended total volume for a final concentration of 4 mg/mL to 10 mg/mL (*see Table 4*). Use only 0.9% sodium chloride injection for dilution.

Table 4: Preparation and Reconstitution of KISUNLA

KISUNLA Dose (mg)	KISUNLA Volume (mL)	Volume of 0.9% Sodium Chloride Injection Diluent (mL)	Final Volume of Diluted Solution to be Infused (mL)	Final Concentration of Diluted Solution (mg/mL)[a]
700 mg	40 mL[b]	30 mL to 135 mL	70 mL to 175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) to 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1400 mg	80 mL[c]	60 mL to 270 mL	140 mL to 350 mL	1400 mg/350 mL (4 mg/mL) to 1400 mg/140 mL (10 mg/mL)

[a] final concentration of 4 mg/mL to 10 mg/mL

[b] 2 vials of KISUNLA

[c] 4 vials of KISUNLA

- Each vial is for one-time use only. Discard any unused portion left in the vial.
- Gently invert the diluted KISUNLA solution to mix completely. Do not shake.
- After dilution, immediate use is recommended *[see Description (11)]*. If the diluted KISUNLA solution is not administered immediately, store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 72 hours or at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) for up to 12 hours.
- Do not freeze the diluted KISUNLA solution.
- Storage times include the duration of infusion.

2.5 Administration Instructions

- Visually inspect the diluted KISUNLA solution for particles or discoloration prior to administration. Do not use if it is discolored, or opaque or foreign particles are seen.
- Prior to infusion, if the diluted solution has been stored under refrigeration, allow the diluted KISUNLA solution to warm to room temperature.
- Administer the entire diluted solution intravenously over approximately 30 minutes.
- Promptly discontinue the infusion upon the first observation of any signs or symptoms consistent with a hypersensitivity-type reaction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Flush the line only with 0.9% sodium chloride injection at the end of the infusion per access specific line maintenance protocol.
- Observe the patient post-infusion for a minimum of 30 minutes to evaluate for infusion reactions and hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL) clear to opalescent, colorless to slightly yellow to slightly brown solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

KISUNLA is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity to donanemab-azbt or to any of the excipients. Reactions have included anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Amyloid Related Imaging Abnormalities

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including KISUNLA, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), characterized as ARIA with edema (ARIA-E), which can be observed on MRI as brain edema or sulcal effusions, and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H), which includes microhemorrhage and superficial siderosis. ARIA can occur spontaneously in patients with Alzheimer's disease, particularly in patients with MRI findings suggestive of cerebral amyloid angiopathy, such as pretreatment microhemorrhage or superficial siderosis. ARIA-H associated with monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid generally occurs in association with an occurrence of ARIA-E. ARIA-H of any cause and ARIA-E can occur together.

ARIA usually occurs early in treatment and is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events, including seizure and status epilepticus, rarely can occur. When present, reported symptoms associated with ARIA may include, but are not limited to, headache, confusion, visual changes, dizziness, nausea, and gait difficulty. Focal neurologic deficits may also occur. Symptoms associated with ARIA usually resolve over time. In addition to ARIA, intracerebral hemorrhages greater than 1 cm in diameter have occurred in patients treated with KISUNLA.

Consider the benefit of KISUNLA for the treatment of Alzheimer's disease and potential risk of serious adverse events associated with ARIA when deciding to initiate treatment with KISUNLA.

Incidence of ARIA

Symptomatic ARIA occurred in 6% (52/853) of patients treated with KISUNLA in Study 1 *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Clinical symptoms associated with ARIA resolved in approximately 85% (44/52) of patients.

Including asymptomatic radiographic events, ARIA was observed in 36% (307/853) of patients treated with KISUNLA, compared to 14% (122/874) of patients on placebo in Study 1. ARIA-E was observed in 24% (201/853) of patients treated with KISUNLA compared with 2% (17/874) of patients on placebo. ARIA-H was observed in 31% (263/853) of patients treated with KISUNLA compared with 13% (111/874) of patients on placebo. There was no increase in isolated ARIA-H (i.e., ARIA-H in patients who did not also experience ARIA-E) for KISUNLA compared to placebo.

Incidence of Intracerebral Hemorrhage

Intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter was reported in 0.5% (4/853) of patients in Study 1 after treatment with KISUNLA compared to 0.2% (2/874) of patients on placebo. Fatal events of intracerebral hemorrhage in patients taking KISUNLA have been observed.

Risk Factors for ARIA and Intracerebral Hemorrhage

ApoE ε4 Carrier Status

The risk of ARIA, including symptomatic and serious ARIA, is increased in apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) homozygotes. Approximately 15% of Alzheimer's disease patients are ApoE ε4 homozygotes. In Study 1, 17% (143/850) of patients in the KISUNLA arm were apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) homozygotes, 53% (452/850) were heterozygotes, and 30% (255/850) were noncarriers. The incidence of ARIA was higher in ApoE ε4 homozygotes (55% on KISUNLA vs. 22% on placebo) than in heterozygotes (36% on KISUNLA vs. 13% on placebo) and noncarriers (25% on KISUNLA vs. 12% on placebo). Among patients treated with KISUNLA, symptomatic ARIA-E occurred in 8% of ApoE ε4 homozygotes compared with 7% of heterozygotes and 4% of noncarriers. Serious events of ARIA occurred in 3% of ApoE ε4 homozygotes, 2% of heterozygotes and 1% of noncarriers. The recommendations for management of ARIA do not differ between ApoE ε4 carriers and noncarriers *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Prescribers should inform patients that if genotype testing is not performed, they can still be treated with KISUNLA; however, it cannot be determined if they are ApoE ε4 homozygotes and at a higher risk for ARIA. An FDA-authorized test for detection of ApoE ε4 alleles to identify patients at risk of ARIA if treated with KISUNLA is not currently available. Currently available tests used to identify ApoE ε4 alleles may vary in accuracy and design.

Radiographic Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)

Neuroimaging findings that may indicate CAA include evidence of prior intracerebral hemorrhage, cerebral microhemorrhage, and cortical superficial siderosis. CAA has an increased risk for intracerebral hemorrhage. The presence of an ApoE ε4 allele is also associated with cerebral amyloid angiopathy.

In Study 1, the baseline presence of at least 2 microhemorrhages or the presence of at least 1 area of superficial siderosis on MRI, which may be suggestive of CAA, were identified as risk factors for ARIA. Patients were excluded from

enrollment in Study 1 for findings on neuroimaging of prior intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter, more than 4 microhemorrhages, more than 1 area of superficial siderosis, severe white matter disease, and vasogenic edema.

Concomitant Antithrombotic or Thrombolytic Medication

In Study 1, baseline use of antithrombotic medication (aspirin, other antiplatelets, or anticoagulants) was allowed. The majority of exposures to antithrombotic medications were to aspirin. The incidence of ARIA-H was 30% (106/349) in patients taking KISUNLA with a concomitant antithrombotic medication within 30 days compared to 29% (148/504) who did not receive an antithrombotic within 30 days of an ARIA-H event. The incidence of intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter was 0.6% (2/349 patients) in patients taking KISUNLA with a concomitant antithrombotic medication compared to 0.4% (2/504) in those who did not receive an antithrombotic. The number of events and the limited exposure to non-aspirin antithrombotic medications limit definitive conclusions about the risk of ARIA or intracerebral hemorrhage in patients taking antithrombotic medications.

One fatal intracerebral hemorrhage occurred in a patient taking KISUNLA in the setting of focal neurologic symptoms of ARIA and the use of a thrombolytic agent. Additional caution should be exercised when considering the administration of antithrombotics or a thrombolytic agent (e.g., tissue plasminogen activator) to a patient already being treated with KISUNLA. Because ARIA-E can cause focal neurologic deficits that can mimic an ischemic stroke, treating clinicians should consider whether such symptoms could be due to ARIA-E before giving thrombolytic therapy in a patient being treated with KISUNLA.

Caution should be exercised when considering the use of KISUNLA in patients with factors that indicate an increased risk for intracerebral hemorrhage and in particular for patients who need to be on anticoagulant therapy or patients with findings on MRI that are suggestive of cerebral amyloid angiopathy.

Radiographic Severity

The radiographic severity of ARIA associated with KISUNLA was classified by the criteria shown in Table 5.

Table 5: ARIA MRI Classification Criteria

ARIA Type	**Radiographic Severity**		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in one location <5 cm.	FLAIR hyperintensity 5 to 10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm.	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement. One or more separate/independent sites of involvement may be noted.
ARIA-H microhemorrhage	Less than or equal to 4 new incident microhemorrhages	5 to 9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 new[a] focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	Greater than 2 new focal areas of superficial siderosis

[a] Includes new or worsening superficial siderosis.

The majority of ARIA-E radiographic events in Study 1 occurred early in treatment (within the first 24 weeks), although ARIA can occur at any time and patients can have more than one episode. The maximum radiographic severity of ARIA-E in patients treated with KISUNLA was mild in 7% (59/853) of patients, moderate in 15% (128/853) of patients, and severe in 2% (14/853) of patients. Resolution on MRI after the first ARIA-E event occurred in 63% of patients treated with KISUNLA by 12 weeks, 80% by 20 weeks, and 83% overall after detection. The maximum radiographic severity of ARIA-H microhemorrhage in patients treated with KISUNLA was mild in 17% (143/853) of patients, moderate in 4% (34/853) of patients, and severe in 5% (40/853) of patients. The maximum radiographic severity of ARIA-H superficial siderosis in patients treated with KISUNLA was mild in 6% (47/853) of patients, moderate in 4% (32/853) of patients, and severe in 5% (46/853) of patients. Among patients treated with KISUNLA, the rate of severe radiographic ARIA-E was highest in ApoE ε4 homozygotes 3% (4/143) compared to heterozygotes 2% (9/452) or noncarriers 0.4% (1/255). Among patients treated with KISUNLA, the rate of severe radiographic ARIA-H was highest in ApoE ε4 homozygotes 22% (31/143) compared to heterozygotes 8% (38/452) or noncarriers 4% (9/255).

Monitoring and Dose Management Guidelines

Recommendations for dosing in patients with ARIA-E depend on clinical symptoms and radiographic severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Recommendations for dosing in patients with ARIA-H depend on the type of ARIA-H and radiographic severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Use clinical judgment in considering whether to continue dosing in patients with recurrent ARIA-E.

Baseline brain MRI and periodic monitoring with MRI are recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Enhanced clinical vigilance for ARIA is recommended during the first 24 weeks of treatment with KISUNLA. If a patient experiences symptoms suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including MRI if indicated. If ARIA is observed on MRI, careful clinical evaluation should be performed prior to continuing treatment.

There is limited experience in patients who continued dosing through asymptomatic but radiographically mild to moderate ARIA-E. There are limited data for dosing patients who have experienced recurrent episodes of ARIA-E.

Providers should encourage patients to participate in real world data collection (e.g., registries) to help further the understanding of Alzheimer's disease and the impact of Alzheimer's disease treatments. Providers and patients can contact 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) for a list of currently enrolling programs.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have occurred in patients who were treated with KISUNLA. Promptly discontinue the infusion upon the first observation of any signs or symptoms consistent with a hypersensitivity reaction and initiate appropriate therapy. KISUNLA is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity to donanemab-azbt or to any of the excipients of KISUNLA.

5.3 Infusion-Related Reactions

In Study 1, infusion-related reactions were observed in 9% (74/853) of patients treated with KISUNLA compared to 0.5% (4/874) of patients on placebo; the majority (70%, 52/74) occurred within the first 4 infusions. Infusion reactions typically occur during infusion or within 30 minutes post-infusion. Infusion-related reactions were mostly mild (57%) or moderate (39%) in severity. Infusion-related reactions resulted in discontinuations in 4% (31/853) of patients treated with KISUNLA. Signs and symptoms of infusion-related reactions include chills, erythema, nausea/vomiting, difficulty breathing/dyspnea, sweating, elevated blood pressure, headache, chest pain, and low blood pressure.

In the event of an infusion-related reaction, the infusion rate may be reduced, or the infusion may be discontinued, and appropriate therapy initiated as clinically indicated. Pre-treatment with antihistamines, acetaminophen, or corticosteroids prior to subsequent dosing may be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Amyloid Related Imaging Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of KISUNLA has been evaluated in 2885 patients with Alzheimer’s disease who received at least one dose of KISUNLA intravenously. In the clinical studies of KISUNLA, 1912 patients with Alzheimer’s disease received KISUNLA once monthly for at least 6 months, 1057 patients for at least 12 months, and 432 patients for at least 18 months, at the recommended dosing schedule.

In Study 1 (NCT04437511), a total of 853 patients with Alzheimer’s disease received at least one dose of KISUNLA *[see Clinical Studies (14)]*.

Thirteen percent of patients treated with KISUNLA compared to 4% of patients on placebo stopped study treatment because of an adverse reaction. The most common adverse reaction leading to discontinuation of KISUNLA was infusion-related reaction (4% of patients treated with KISUNLA compared to no patient on placebo).

Table 6 shows adverse reactions that were reported in at least 5% of patients treated with KISUNLA and at least 2% more frequently than in patients on placebo in Study 1.

Table 6: Adverse Reactions Reported in at Least 5% of Patients Treated With KISUNLA and at Least 2% Higher Than Placebo in Study 1

Adverse Reaction	KISUNLA N = 853 %	Placebo N = 874 %
ARIA-H microhemorrhage[a]	25	11
ARIA-E	24	2
ARIA-H superficial siderosis[a]	15	3
Headache	13	10
Infusion-related reaction	9	0.5

[a] As assessed by MRI. A participant could have both microhemorrhage and superficial siderosis.

Less Common Adverse Reactions

Hypersensitivity Reactions
Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, occurred in 3% of patients treated with KISUNLA compared to 0.7% of patients on placebo *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Intestinal Obstruction and Intestinal Perforation
Three patients (0.4%) treated with KISUNLA had serious adverse reactions of intestinal obstruction compared to no patients on placebo. Two patients (0.2%) treated with KISUNLA had serious adverse reactions of intestinal perforation compared to one patient (0.1%) on placebo.

Immunogenicity: Anti-Drug Antibody-Associated Adverse Reactions

In Study 1, approximately 10% of KISUNLA-treated patients who developed anti-drug antibodies (ADA) reported infusion-related reactions compared to 2% of patients who did not develop ADA *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.6)].*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on KISUNLA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. No animal studies have been conducted to assess the potential reproductive or developmental toxicity of KISUNLA.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of donanemab-azbt in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Published data from other monoclonal antibodies generally indicate low passage of monoclonal antibodies into human milk and limited systemic exposure in the breastfed infant. The effects of this limited exposure are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the

mother's clinical need for KISUNLA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KISUNLA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In Study 1, the age of patients exposed to KISUNLA ranged from 59 to 86 years, with a mean age of 73 years; 90% were 65 years and older, and 41% were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of KISUNLA have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Donanemab-azbt is a humanized immunoglobulin gamma 1 (IgG1) monoclonal antibody directed against insoluble N-truncated pyroglutamate amyloid beta, and is expressed in a Chinese hamster ovary cell line. Donanemab-azbt has an approximate molecular weight of 145 kDa.

KISUNLA (donanemab-azbt) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow to slightly brown solution for intravenous infusion after dilution. KISUNLA is supplied in single-dose vials available in a concentration of 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL).

Each mL of solution contains 17.5 mg donanemab-azbt, anhydrous citric acid (0.32 mg), polysorbate 80 (0.20 mg), sodium citrate (2.15 mg), sucrose (80 mg), and Water for Injection, USP, at a pH of 5.5 to 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Donanemab-azbt is a humanized immunoglobulin gamma 1 (IgG1) monoclonal antibody directed against insoluble N-truncated pyroglutamate amyloid beta. The accumulation of amyloid beta plaques in the brain is a defining pathophysiological feature of Alzheimer's disease. Donanemab-azbt reduces amyloid beta plaques, as evaluated in Study 1 *[see Clinical Studies (14)]*.

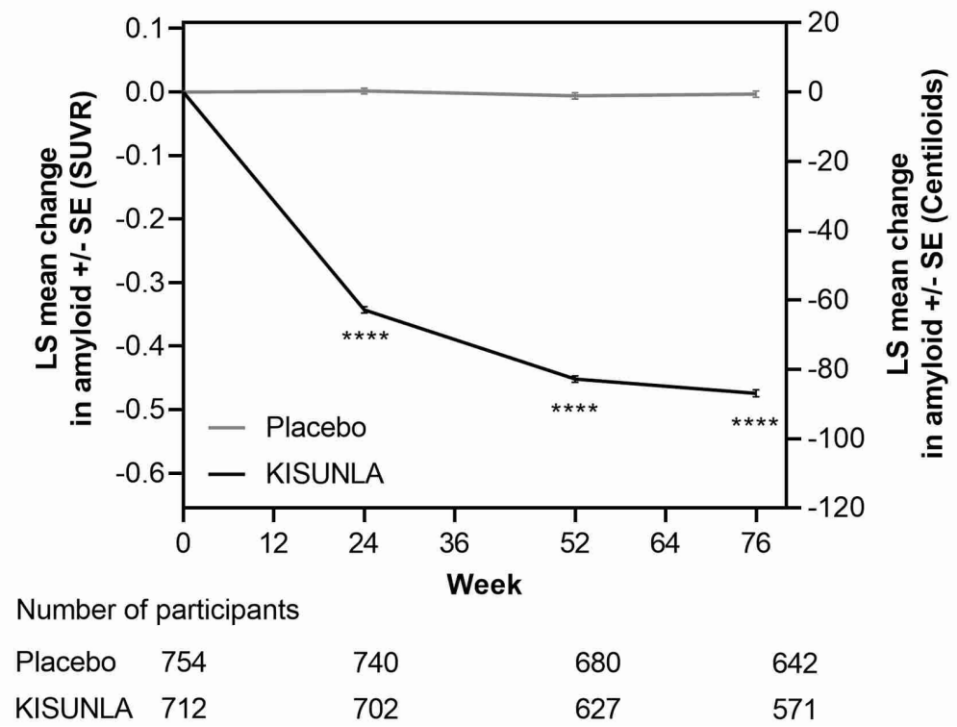
12.2 Pharmacodynamics

Effect of KISUNLA on Amyloid Beta Pathology

The effect of KISUNLA on amyloid beta plaque levels in the brain was evaluated using amyloid Positron Emission Tomography (PET) imaging (^{18}F-florbetapir tracer). The PET signal was quantified using the Standard Uptake Value Ratio (SUVR) method to estimate brain levels of amyloid beta plaque in composites of brain areas expected to be widely affected by Alzheimer's disease pathology (precuneus, frontal, anterior cingulate, posterior cingulate, parietal, and temporal cortices), compared to a brain region expected to be spared of such pathology (cerebellum). Results of amyloid PET were also expressed on the Centiloid scale.

In Study 1 *[see Clinical Studies (14)]*, KISUNLA reduced amyloid beta plaque levels in the brain in a time-dependent manner, starting at Week 24, and continuing through Week 76 ($p<0.0001$), compared to placebo (*see* Figure 1 and Table 7). In clinical pharmacology studies, KISUNLA demonstrated a dose- and time-dependent reduction in amyloid beta plaque, with the decrease observed starting at Week 12.

Figure 1: Reduction in Brain Amyloid Beta Plaque (Change from Baseline) on Amyloid Beta PET Imaging Composite (SUVR and Centiloids) in Study 1[a]



[a] ****p<0.0001.

During an off-treatment period, amyloid PET values began to increase with a median rate of 2.80 Centiloids/year.

Effect of KISUNLA on Tau Pathophysiology

A reduction in plasma p-tau217 was observed with KISUNLA compared to placebo in Study 1 (*see* Table 7).

Table 7: Biomarker Results of KISUNLA in Study 1 (AACI)

Biomarker Endpoint at Week 76	**KISUNLA**	**Placebo**
Amyloid Beta PET SUVR	**N = 712**	**N = 754**
Mean baseline	1.53	1.52
Adjusted mean change from baseline	-0.47	-0.00
Difference from placebo	-0.47, p<0.0001	
Amyloid Beta PET Centiloid	**N = 765**	**N = 812**
Mean baseline	104.0	101.8
Adjusted mean change from baseline	-87.0	-0.7
Difference from placebo	-86.4, p<0.0001	
Plasma p-tau217 (log10 transformed)[a]	**N = 758**	**N = 786**
Mean baseline	0.67	0.66
Adjusted mean change from baseline	-0.19	0.03
Difference from placebo	-0.22, p<0.0001	

N is the number of patients with baseline value.

[a] Results should be interpreted with caution due to the uncertainties in bioanalysis.

Exposure-Response Relationships

Model based exposure-response analyses for Study 1 demonstrated that exposures to donanemab-azbt were associated with a reduction in clinical decline on iADRS and CDR-SB. An association between reduction in amyloid beta plaque from baseline and clinical decline on iADRS and CDR-SB was also observed.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of KISUNLA were characterized using a population PK analysis with concentration data collected from 2131 patients with Alzheimer's disease who received KISUNLA in single or multiple doses. Accumulation of <1.3-fold occurs with every-4-week dosing; steady-state exposures are achieved after a single dose. In single doses from 10 to 40 mg/kg (~2 times the approved recommended dosage of 1400 mg for 70 kg of body weight), and multiple 10 and 20 mg/kg doses, exposures (C_{max} and AUC) increased proportionally.

Distribution

The central volume of distribution is 3.36 L.

Elimination

KISUNLA is expected to be degraded by proteolytic enzymes in the same manner as endogenous IgG. The mean terminal half-life of donanemab-azbt is approximately 12.1 days. Donanemab-azbt clearance is 0.0255 L/h.

Specific Populations

Age, sex, or race were not found to affect the pharmacokinetics of donanemab-azbt. While body weight was found to influence both clearance and volume of distribution, the resulting changes were not clinically significant.

Patients with Renal or Hepatic Impairment
No clinical studies were conducted to evaluate the pharmacokinetics of donanemab-azbt in patients with renal or hepatic impairment. Donanemab-azbt is degraded by proteolytic enzymes and is not expected to undergo renal elimination or metabolism by hepatic enzymes.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADAs in other studies, including those of donanemab-azbt or of other donanemab products.

In up to 18 months of treatment in Study 1, 87% (691/792) of patients receiving KISUNLA once monthly developed anti-donanemab-azbt antibodies, and of those, 100% (691/691) had neutralizing antibodies.

Anti-donanemab-azbt antibody formation was associated with a higher incidence of infusion-related reactions compared to placebo *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Anti-Drug Antibody Effects on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

The presence of anti-donanemab-azbt antibodies increased donanemab-azbt clearance. Among patients treated with KISUNLA in the placebo-controlled studies who developed anti-donanemab-azbt antibodies, mean donanemab-azbt serum trough concentrations at various time points were lower compared to patients who had not developed anti-donanemab-azbt antibodies. Patients with high ADA titers showed less reduction in amyloid plaque compared to patients with low ADA titers. However, there was no identified clinically significant effect of anti-donanemab-azbt antibodies on the effectiveness of KISUNLA over the treatment duration of 18 months.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted.

Mutagenesis

Genotoxicity studies have not been conducted.

Impairment of Fertility

No studies in animals have been conducted to assess the effects of donanemab-azbt on male or female fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of KISUNLA was evaluated in a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (Study 1, NCT04437511) in patients with Alzheimer's disease (patients with confirmed presence of amyloid pathology and mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, consistent with Stage 3 and Stage 4 Alzheimer's disease). Patients were enrolled with a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of ≥20 and ≤28 and had a progressive change in memory function for at least 6 months. Patients were included in the study based on visual assessment of tau PET imaging with flortaucipir and standardized uptake value ratio (SUVR). Patients were enrolled with or without concomitant approved therapies (cholinesterase inhibitors and the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine) for Alzheimer's disease. Patients could enroll in an optional, long-term extension.

In Study 1, 1736 patients were randomized 1:1 to receive 700 mg of KISUNLA every 4 weeks for the first 3 doses, and then 1400 mg every 4 weeks (N = 860) or placebo (N = 876) for a total of up to 72 weeks. The treatment was switched to placebo based on amyloid PET levels measured at Week 24, Week 52, and Week 76. If the amyloid plaque level was <11 Centiloids on a single PET scan or 11 to <25 Centiloids on 2 consecutive PET scans, the patient was eligible to be switched to placebo.

Additionally, dose adjustments were allowed for treatment-emergent ARIA or symptoms that then showed ARIA-E or ARIA-H on MRI.

At baseline, mean age was 73 years, with a range of 59 to 86 years. Of the total number of patients randomized, 68% had low/medium tau level and 32% had high tau level; 71% were ApoE ε4 carriers and 29% were ApoE ε4 noncarriers. Fifty-seven percent of patients were female, 91% were White, 6% were Asian, 4% were Hispanic or Latino, and 2% were Black or African American.

The primary efficacy endpoint was change in the integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) score from baseline to 76 weeks. The iADRS is a combination of two scores: the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog_{13}) and the Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living (ADCS-iADL) scale. The total score ranges from 0 to 144, with lower scores reflecting worse cognitive and functional performance. Other efficacy endpoints included Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SB), ADAS-Cog_{13}, and ADCS-iADL.

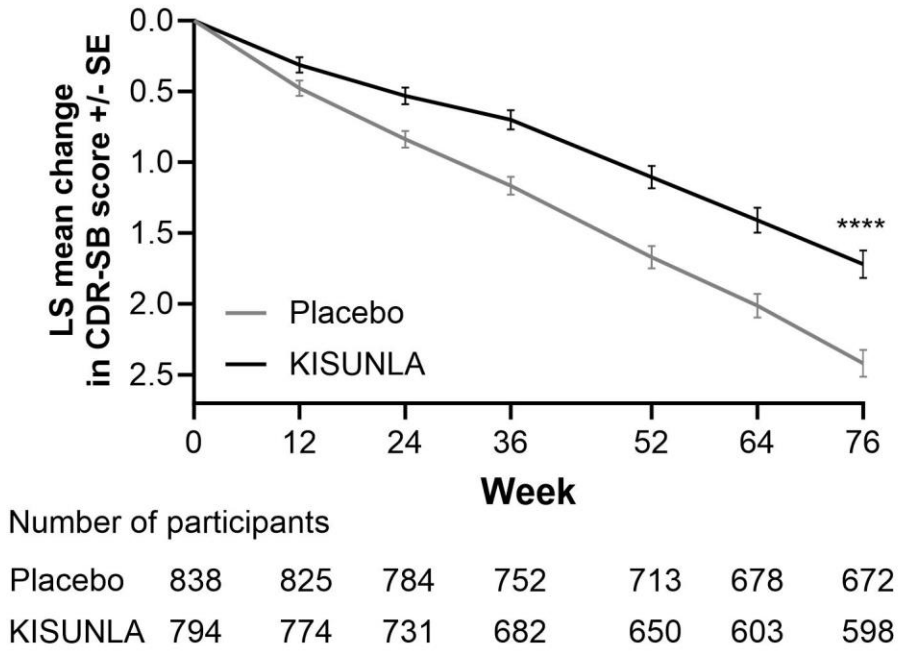
There were two primary analysis populations based on tau PET imaging with flortaucipir: 1) low/medium tau level population (defined by visual assessment and SUVR of ≥1.10 and ≤1.46), and 2) combined population of low/medium plus high tau (defined by visual assessment and SUVR >1.46) population.

Patients treated with KISUNLA demonstrated a statistically significant reduction in clinical decline on iADRS compared to placebo at Week 76 in the combined population (2.92, $p<0.0001$) and the low/medium tau population (3.25, $p<0.0001$).

Patients treated with KISUNLA demonstrated a statistically significant reduction in clinical decline on CDR-SB compared to placebo at Week 76 in the combined population (-0.70, $p<0.0001$) (*see* Figure 2 and Table 8). There were also statistically significant differences ($p<0.001$) between treatment groups as measured by ADAS-Cog_{13} and ADCS-iADL at Week 76 (*see* Table 8).

Dosing was continued or stopped in response to observed effects on amyloid imaging. The percentages of patients eligible for switch to placebo based on amyloid PET levels at Week 24, Week 52, and Week 76 timepoints were 17%, 47%, and 69%, respectively. Amyloid PET values may increase after treatment with donanemab is stopped *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. There is no data beyond the 76-week duration of Study 1 to guide whether additional dosing with KISUNLA may be needed for longer-term clinical benefit.

Figure 2: CDR-SB Change From Baseline in Combined Population Through 76 Weeks in Study 1[a]



[a] ****p<0.0001 versus placebo.

Table 8: Efficacy Analysis Results in Combined Population at Week 76[a]

Clinical Endpoints	KISUNLA (N = 860)	Placebo (N = 876)
CDR-SB[b]		
Mean baseline	3.92	3.89
Adjusted mean change from baseline	1.72	2.42
Difference from placebo (%)[d]	-0.70 (29%) p<0.0001	--
ADAS-Cog$_{13}$[c]		
Mean baseline	28.53	29.16
Adjusted mean change from baseline	5.46	6.79
Difference from placebo (%)[d]	-1.33 (20%) p=0.0006	--
ADCS-iADL[c]		
Mean baseline	47.96	47.98
Adjusted mean change from baseline	-4.42	-6.13
Difference from placebo (%)[d]	1.70 (28%) p=0.0001	--

[a] Abbreviations: ADAS-Cog$_{13}$ = Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive Subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; NCS2 = natural cubic spline with 2 degrees of freedom; MMRM = mixed model for repeated measures.

[b] Assessed using MMRM analysis.

[c] Assessed using NCS2 analysis.

[d] Percent slowing of decline relative to placebo: difference of adjusted mean change from baseline between treatment groups divided by adjusted mean change from baseline of placebo group at Week 76.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

KISUNLA (donanemab-azbt) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow to slightly brown solution. KISUNLA is supplied in one vial per carton as follows:

350 mg/20 mL (17.5 mg/mL) single-dose vial: NDC 0002-9401-01.

16.2 Storage and Handling

Unopened Vial

- Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Keep the vial in the outer carton to protect from light.
- Do not freeze or shake.
- If refrigeration is not available, may be stored at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) for up to 3 days.

Diluted Solution

For storage of the diluted infusion solution *see Dosage and Administration (2.4)*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Amyloid Related Imaging Abnormalities

Inform patients that KISUNLA may cause Amyloid Related Imaging Abnormalities or “ARIA”. ARIA most commonly presents as temporary swelling in areas of the brain that usually resolves over time. Some people may also have small spots of bleeding in or on the surface of the brain. Inform patients that most people with swelling in areas of the brain do not experience symptoms, however some people may experience symptoms such as headache, confusion, dizziness, vision changes, nausea, aphasia, weakness, or seizure. Instruct patients to notify their healthcare provider if these symptoms occur. Inform patients that events of intracerebral hemorrhage greater than 1 cm in diameter have been reported infrequently in patients taking KISUNLA, and that use of antithrombotic or thrombolytic medications while taking KISUNLA may increase the risk of bleeding in the brain. Notify patients that their healthcare provider will perform MRI scans to monitor for ARIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Inform patients that although ARIA can occur in any patient treated with KISUNLA, there is an increased risk in patients who are ApoE ε4 homozygotes, and that testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Inform patients that if testing is not performed, it cannot be determined if they are ApoE ε4 homozygotes and at a higher risk for ARIA.

Inform patients that some symptoms of ARIA can mimic ischemic stroke and that their healthcare providers may need to perform additional testing to determine how to treat those symptoms in patients taking KISUNLA. Advise patients to carry information that they are being treated with KISUNLA.

Patient Registry

Providers should encourage patients to participate in real world data collection (e.g., registries) to help further the understanding of Alzheimer's disease and the impact of Alzheimer's disease treatments. Providers and patients can contact 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) for a list of currently enrolling programs.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that KISUNLA may cause hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, and to contact their healthcare provider if hypersensitivity reactions occur *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infusion-Related Reactions

Inform patients that KISUNLA may cause infusion-related reactions, including chills, erythema, nausea, vomiting, difficulty breathing, sweating, headache, chest pain, and high or low blood pressure, and to contact their healthcare provider if infusion-related reactions occur *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA
US License No. 1891

Copyright © 2024, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

KIS-0001-USPI-20240702

[redacted]

Donanemab: Core Data Sheet

[redacted]

[redacted]

2頁目から最終頁までは非公表のため削除

ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表..... 1

1.7　同種同効品一覧表

ドナネマブ（遺伝子組換え）は、脳内のアミロイドプラークのみに存在する N3pG Aβ（N末端第3残基においてピログルタミル化されたアミロイドβ ）を標的とする IgG1 抗体で、アルツハイマー病の病態そのものに作用する。本剤の同種同効品として、本剤と効能又は効果、作用機序または構造が類似した既承認薬である「レカネマブ」を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ケサンラ点滴静注液 350mg	レケンビ点滴静注 200mg レケンビ点滴静注 500mg
一般名	ドナネマブ（遺伝子組換え）	レカネマブ（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	エーザイ株式会社
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	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
添付文書改訂日	-	2024 年 6 月改訂

＊＊2024年6月改訂（第3版）
＊2023年12月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：2～8℃で保存
＊＊有効期間：2.5年

	点滴静注200mg	点滴静注500mg
承認番号	30500AMX00272000	30500AMX00273000
＊販売開始	2023年12月	2023年12月

ヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体
レカネマブ（遺伝子組換え）製剤

レケンビ®点滴静注200mg
レケンビ®点滴静注500mg

LEQEMBI® for Intravenous Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

注）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。［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。］［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。］［7.1、8.1.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	レケンビ点滴静注200mg	レケンビ点滴静注500mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液	
pH	4.5～5.5	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1.4	

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「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国際共同第Ⅲ相試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、試験結果等を十分に理解した上で本剤投与の適否を判断すること。［17.1.2参照］

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。

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。［1.2、2.2、2.3、8.1、11.1.2参照］
（1）MRI画像上軽度かつ無症候性のARIA-E、ARIA-Hが認められた場合は、慎重に臨床評価した上で、本剤の投与継続の可否を検討すること。投与継続する場合、特に注意深く経過観察すること。
（2）MRI画像上中等度及び重度のARIA-Eが認められた場合は、画像所見の消失まで投与を一時中断すること。MRI画像上1cmを超える脳出血並びに中等度及び重度のARIA-Hが認められた場合は、画像所見の安定化まで投与を一時中断すること。いずれの場合も注意深く経過観察し、投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。
（3）症候性ARIAが認められた場合は、これらの症状が消失するとともに、ARIA-Eでは画像所見の消失まで、ARIA-Hでは画像所見の安定化まで投与を一時中断すること。注意深く経過観察し、投与再開は慎重な臨床判断の上で行うこと。

【参考】
〈ARIAの重症度分類：MRI画像による分類〉

ARIA-E

重症度	MRI所見
軽度	脳溝、皮質、又は皮質下白質の1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

〈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	

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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はARIA管理に関する適切な知識を有する医師の下で使用し、投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[1.2、7.1、11.1.2参照]

8.1.1 本剤投与開始前に、最新（1年以内）のMRI画像により、ARIAを含む異常所見の有無を確認すること。[2.2、2.3、17.1.2参照]

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、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、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)]。

ApoE ε4遺伝子型別ARIA発現状況

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

臨床試験での有害事象発現率（%）

8.2 1年以内の一過性脳虚血発作、脳卒中又は痙攣の既往のある患者において、本剤の投与を開始した経験はない。これらの既往がある場合は、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

8.3 本剤投与前に高血圧の有無を確認し、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行うこと。本剤投与中は適切な血圧管理を行うこと。

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（26.1%）

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

11.1.2 アミロイド関連画像異常（ARIA）

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

(1) ARIAは臨床症状を伴わないことが多いが、痙攣やてんかん重積等の重篤な事象が起こることがある。ARIAに関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害等が報告されている。

(2) ARIAは再発することがあるため、投与を再開した場合は、注意深く患者の状態を観察するとともに、定期的なMRI検査の実施を検討すること。

(3) ARIAが再発した患者において、本剤の投与を再開した経験は限られている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症	過敏症	皮疹	紅斑
消化器			悪心
肝臓			ALT増加

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験において、本剤10mg/kgを隔週で投与された患者のうち、本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は5.5%（49例/884例）であり、このうち4.1%（2例/49例）では本剤に対する中和抗体が認められた。抗体産生は本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2)]。

15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験の非盲検継続投与期において、本剤投与中に脳出血又は重度のARIA-E/H（併発）を発現し、その後死亡に至った症例が報告されている（これらの事象が死因でない報告を含む）[3)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤10mg/kgを単回静脈内投与後6週間休薬[注)]し、その後隔週で反復5回（計6回）静脈内投与したときの、単回及び反復5回目投与時の血清中レカネマブ濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示した。反復投与5回目におけるレカネマブのAUCに基づく累積係数は1.59であった[4)]。

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

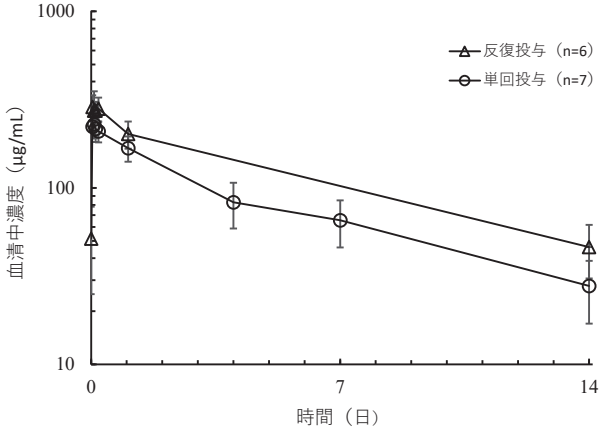


図1 アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤10mg/kgを単回及び隔週反復静脈内投与したときの血清中レカネマブ濃度（平均値±標準偏差）

表1 アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症患者に、本剤10mg/kgを単回及び隔週反復静脈内投与したときの血清中レカネマブの薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.3 分布

母集団薬物動態解析によると、中心コンパートメントの分布容積の母集団推定値は3.24L（95%信頼区間：3.18～3.30L）である[5)]。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

最終消失相の半減期は5～7日である。

母集団薬物動態解析によると、レカネマブのクリアランスの母集団推定値は0.0154L/h（95%信頼区間：0.0147-0.0160L/h）である[5),6)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（201試験）

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症856例（うち日本人34例）を対象に、本剤又はプラセボを18ヵ月静脈内投与する二重盲検並行群間比較用量設定試験を実施した。臨床認知症評価法（CDR）スコアが0.5～1、CDRの記憶スコアが0.5以上、MMSEスコアが22～30であり、アミロイドPET又はCSF検査でアミロイドβ病理を示唆する所見が確認された患者を登録した。プラセボ群247例、2.5mg/kg隔週投与群52例、5mg/kg月1回投与群51例、5mg/kg隔週投与群92例、10mg/kg月1回投与群253例、又は10mg/kg隔週投与群161例に割付けられた。

主要評価項目であるADCOMSの投与12ヵ月後の変化量について、10mg/kg隔週群がADCOMSの悪化をプラセボ群と比較して少なくとも25%抑制する確率は64%と算出され、成功基準として設定した80%以上は達成されなかった。

本剤の投与により、脳内アミロイドβ蓄積量を評価するPET SUVRの用量依存的かつ経時的な減少が認められた。また、投与開始後18ヵ月において、アルツハイマー病コンポジットスコアADCOMS、CDR-Sum of Boxes（CDR-SB）、認知機能評価尺度ADAS-Cog14を指標とした用量依存的な臨床症状の悪化抑制が認められ、10mg/kg隔週群における抑制率はそれぞれ29.7%、26.5%、47.2%であった。これらの指標のベースラインからの変化量を表2に示す。

10mg/kg隔週投与群で発現した主な有害事象（発現率5%以上かつプラセボ群より高頻度）は、注入に伴う反応（19.9%）、頭痛（13.7%）、ARIA-E（9.9%）、咳嗽（8.7%）、下痢（8.1%）、浮動性めまい（7.5%）、脳微小出血（5.6%）であった[7),8)]。

表2 投与18ヵ月後のバイオマーカー及び有効性の結果

評価項目	10mg/kg隔週	プラセボ
アミロイドPET SUVR	44例	98例
ベースライン値	1.37	1.40
ベースラインからの変化量*	-0.31	0.00
プラセボ群との差*	-0.31	
ADCOMS	152例	238例
ベースライン値	0.37	0.37
ベースラインからの変化量*	0.14	0.19
プラセボ群との差*	-0.06	
CDR-SB	152例	238例
ベースライン値	2.97	2.89
ベースラインからの変化量*	1.10	1.50
プラセボ群との差*	-0.40	
ADAS-Cog14	152例	237例
ベースライン値	22.06	22.56
ベースラインからの変化量*	2.59	4.90
プラセボ群との差*	-2.31	

＊調整済み平均値（MMRM解析）

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（301試験）

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症1795例（うち日本人152例）を対象に、本剤10mg/kg又はプラセボを隔週で18ヵ月静脈内投与する二重盲検並行群間比較試験を実

施した。プラセボ群に897例（うち日本人64例）、本剤群に898例（うち日本人88例）が割付けられた。主な選択基準は以下のとおりであった。

(1) CDRスコアが0.5～1、CDRの記憶スコアが0.5以上
(2) MMSEスコアが22～30
(3) アミロイドPET又はCSF検査でアミロイドβ病理を示唆する所見が確認される。
(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さない。
(5) スクリーニング期の脳MRI検査で、以下に示すような臨床的意義のある所見が認められていない。
・5ヵ所以上の脳微小出血（最大径10mm以下）
・最大径10mm超の脳出血
・脳表ヘモジデリン沈着症
・血管原性脳浮腫
・脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形又は感染病巣
・多発性ラクナ梗塞、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
・占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が1cm未満であれば除外する必要はないこととした）

本剤の投与開始後18ヵ月において、プラセボ群と比較して、CDR-SB（主要評価項目）を指標とした臨床症状の有意な悪化抑制が認められ、本剤群における抑制率は27.1%であった。また、ADAS-Cog14、ADCOMS、日常生活動作評価指標ADCS MCI-ADLを指標とした臨床症状の悪化抑制も認められ、本剤群における悪化抑制率はそれぞれ25.8%、23.5%、36.6%であった。本剤群では、脳内アミロイドβ蓄積量を評価するPETセンチロイドスケールの経時的な減少も認められた。これらの指標のベースラインからの変化量を表3に示す。

本剤群で発現した主な副作用（発現率1%以上）は、注入に伴う反応（26.1%）、ARIA-H（16.5%）、ARIA-E（12.6%）、頭痛（1.8%）、過敏症（1.7%）であった。

本剤群における症候性ARIA-E、ARIA-Hの有害事象発現率はそれぞれ2.8%、1.4%であった[1),2)]。［5.4、8.1.1参照］

表3 投与18ヵ月後の有効性及びバイオマーカーの結果

評価項目	本剤	プラセボ
CDR-SB	859例	875例
ベースライン値	3.17	3.22
ベースラインからの変化量*	1.21	1.66
プラセボ群との差*	-0.45	
P値	<0.0001	
アミロイドPET Centiloids	354例	344例
ベースライン値	77.92	75.03
ベースラインからの変化量*	-55.48	3.64
プラセボ群との差*	-59.12	
ADAS-Cog14	854例	872例
ベースライン値	24.45	24.37
ベースラインからの変化量*	4.14	5.58
プラセボ群との差*	-1.44	
ADCOMS	857例	875例
ベースライン値	0.40	0.40
ベースラインからの変化量*	0.16	0.21
プラセボ群との差*	-0.05	
ADCS MCI-ADL	783例	796例
ベースライン値	41.2	40.9
ベースラインからの変化量*	-3.48	-5.50
プラセボ群との差*	2.02	

＊調整済み平均値（MMRM解析）

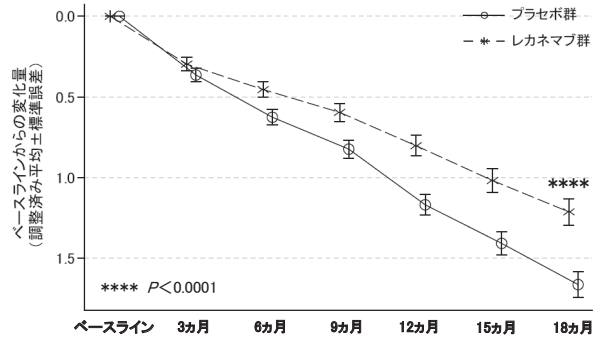


図2 CDR-SBのベースラインからの変化量（FAS+、MMRM、調整済み平均）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アルツハイマー病は、脳内のアミロイド斑の蓄積を病理組織学的な特徴とする。レカネマブは、ヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、可溶性アミロイドβ凝集体（プロトフィブリル）に選択的に結合するが、アミロイド斑の主要構成成分である不溶性アミロイドβ凝集体（フィブリル）にも結合性を示す[9)]。レカネマブは、ラット海馬神経細胞へのプロトフィブリルの結合を阻害した[10)]。レカネマブは、ミクログリア細胞によるFc受容体を介したアミロイドβの食作用を促進したことから[11)]、ミクログリア細胞による食作用の活性化が脳内アミロイドβの減少作用に寄与すると考えられる。

18.2 脳内アミロイドβに対する作用

レカネマブのマウスサロゲート抗体は、変異型アミロイド前駆体タンパク質（APP）を発現するマウスにおいて、脳内のアミロイドβプロトフィブリル及びアミロイド斑を減少させた[12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レカネマブ（遺伝子組換え）
Lecanemab（Genetical Recombination）

本　質：レカネマブは、遺伝子組換え抗ヒトアミロイドベータペプチドモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒトIgG1に由来する。レカネマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レカネマブは、454個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、振とうしないこと。
20.2 外箱開封後は、遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。

22. 包装

〈レケンビ点滴静注200mg〉
2mL［1バイアル］
〈レケンビ点滴静注500mg〉
5mL［1バイアル］

23. 主要文献

1) van Dyck C. H. et al.: N. Engl. J. Med., 2023；388（1）：9-21 ［LEQ-0002］
2) 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］
3) Nicholas J.R. et al.: N. Engl. J. Med., 2023；388（5）：478-479 ［LEQ-0031］
4) 社内資料：国内104試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2） ［LEQ-0010］
5) 社内資料：母集団薬物動態解析（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.2） ［LEQ-0015］
6) 社内資料：薬物動態プロファイル（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1） ［LEQ-0016］
7) Swanson C. J. et. al.: Alz. Res. Therapy, 2021；13，80 ［LEQ-0001］
8) 社内資料：国際共同臨床第Ⅱ相試験（201試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.3） ［LEQ-0011］
9) 社内資料：種々アミロイドβへの結合性比較（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.1.1） ［LEQ-0017］
10) 社内資料：ラット海馬神経細胞へのアミロイドβ凝集体の結合阻害（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.1.8） ［LEQ-0018］
11) 社内資料：ミクログリアによるアミロイドβ除去に対する効果（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.1.15） ［LEQ-0030］
12) 社内資料：APP^{NL-G-F}マウスにおける脳内アミロイドβに対する効果（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.3） ［LEQ-0019］

24．文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26．製造販売業者等

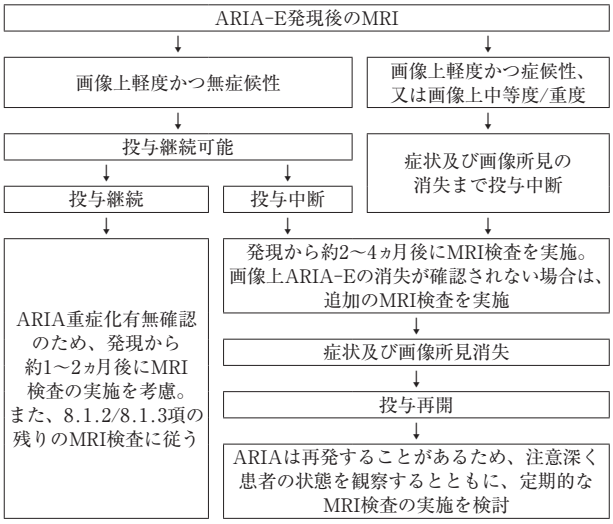
26.1 製造販売元（輸入）

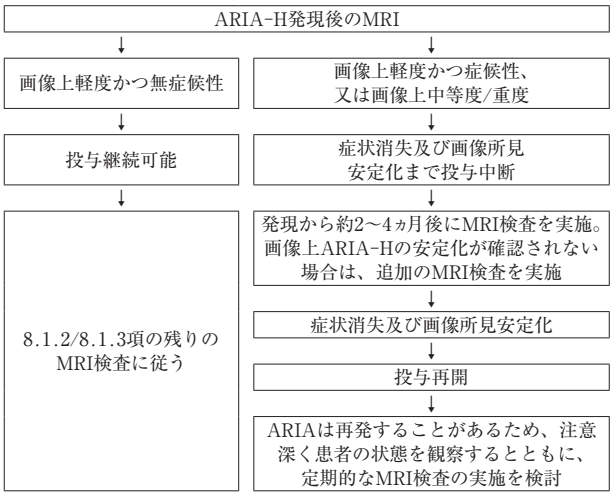
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売提携

バイオジェン・ジャパン株式会社
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

【参考情報：「7．用法及び用量に関連する注意」の補足情報】
〈ARIA発現後のMRIモニタリング〉





ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠..... 8
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 8
1.8.2.2　設定根拠..... 8
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 11
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 11
1.8.3.2　設定根拠..... 13
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 16

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ケサンラ点滴静注液 350mg の添付文書（案）を以下に示す。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 119

貯　　法:2～8℃ で冷蔵保存
有効期間:24 ヵ月

ヒト化抗 N3pG アミロイドβ[注2] モノクローナル抗体製剤
ドナネマブ（遺伝子組換え）注射液

ケサンラ® 点滴静注液350mg

kisunla® Intravenous Infusion

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注1]
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）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

最適使用推進ガイドライン対象品目

承認番号	
販売開始	－

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］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ケサンラ点滴静注液 350mg
容量(1 バイアル)	20mL
有効成分	1 バイアル中ドナネマブ(遺伝子組換え)350mg
添加剤	無水クエン酸　6.4mg クエン酸ナトリウム水和物　49.0mg ポリソルベート 80　4.0mg 精製白糖　1600mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ケサンラ点滴静注液 350mg
性状・剤形	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)
pH	5.5～6.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約 1

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 「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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。［7.2、17.1.1 参照］

7.5 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）もしくはARIA-脳微小出血・脳

表ヘモジデリン沈着症（ARIA-H）、又は脳出血があらわれることがある。［1.2、2.2、2.3、8.2、8.2.2-8.2.4、11.1.2参照］

(1) ARIA-E

MRI画像上重度又は症候性のARIA-Eが認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止すること。MRI画像上中等度かつ無症候性のARIA-Eが認められた場合には、本剤の投与を中断すること。
MRI画像上軽度かつ無症候性のARIA-E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すること。
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には、投与の再開を検討することができる。

(2) ARIA-H及び脳出血

MRI 画像上重度又は症候性の ARIA-H が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止すること。MRI 画像上中等度かつ無症候性の ARIA-H が認められた場合には、本剤の投与を中断すること。
MRI 画像上軽度かつ無症候性の ARIA-H 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すること。
本剤を中断し、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。
1cm を超える脳出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

【参考】

〈ARIAの重症度分類:MRI画像による分類〉

ARIA-E

重症度	MRI 所見
軽度	脳溝、皮質、又は皮質下白質の 1 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

〈ARIA及び脳出血発現時の対応〉

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3)]又は中止
中等度	画像所見消失まで投与中断[注2)]	
重度	画像所見消失まで投与中断[注2)]又は中止	

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）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。
注 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-H 及び脳出血

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4)]	症状消失及び画像所見安定化まで投与中断[注6)]又は中止
中等度	画像所見安定化まで投与中断[注5)]	
重度	画像所見安定化まで投与中断[注5)]又は中止	
1cm を超える脳出血	投与中止	

注 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。
注 5）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。
注 6）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及び脳出血発現後の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 及び脳出血

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	臨床評価に基づき適宜 MRI 検査を実施する。

8. 重要な基本的注意

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］

8.2 本剤は ARIA 管理に関する適切な知識を有する医師の下で使用し、投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。［1.2、7.5、11.1.2 参照］

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］

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］

AACI 試験における APOE ε4 遺伝子型別の ARIA 発現頻度[注)]

	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	41.3% (59 例)	23.2% (105 例)	15.7% (40 例)	3.4% (5 例)	2.1% (10 例)	0.8% (2 例)
重篤な ARIA-E	2.8% (4 例)	1.8% (8 例)	0.4% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
ARIA-H	50.3% (72 例)	32.5% (147 例)	18.8% (48 例)	20.5% (30 例)	12.9% (61 例)	11.2% (28 例)
重篤な ARIA-H	1.4% (2 例)	0.2% (1 例)	0.4% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

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。

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。

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にのみ投与すること。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。本剤の乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止剤 ワルファリンカリウム ヘパリンナトリウム アピキサバン等	本剤との併用により 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 アルテプラーゼ等		

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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］

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。

11.2 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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤を投与された88%の患者で抗薬物抗体（ADA）が認められ、その全例で中和抗体が認められた。ADA陽性例ではADA陰性例と比較して血清中ドナネマブ濃度が低下する傾向が認められたが、ADAの発現による本剤の有効性への明らかな影響は認められなかった。注入に伴う反応が認められたすべての患者でADAが認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

アルツハイマー病による軽度認知障害患者又はアルツハイマー病による軽度から中等度の認知症患者 18 例（日本人 5 例を含む）にドナネマブ 10、20、及び 40mg/kg [注)] を単回静脈内投与したときのドナネマブの血清中濃度はおおむね用量に比例して上昇した。消失半減期は約 8～10 日であった [2)]。

表1）アルツハイマー病による軽度認知障害患者又はアルツハイマー病による軽度から中等度の認知症患者にドナネマブ 10、20、及び 40mg/kg [注)] を単回静脈内投与したときのドナネマブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (日)
10mg/kg	7	196 (17)	26200 (19)	10.3 (5.4-14.5)
20mg/kg	7	413 (17)	60500 (18)	9.3 (5.6-16.2)
40mg/kg	4	910 (15)	112000 (30)	8.3 (6.8-11.3)

幾何平均値（変動係数%）
a）幾何平均値（範囲）

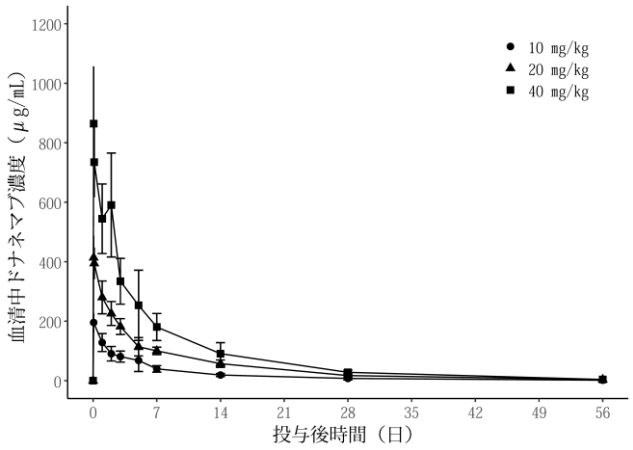


図1）アルツハイマー病による軽度認知障害患者又はアルツハイマー病による軽度から中等度の認知症患者にドナネマブ 10、20、及び 40mg/kg [注)] を単回静脈内投与したときの血清中ドナネマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

第Ⅰ相～第 III 相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。ADA が陰性の患者に本剤 1400mg [注)] を 4 週間ごとに反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［中央値（90%信頼区間）］は、$C_{max,ss}$ が 381μg/mL（255, 559）、$C_{min,ss}$ が 22.2μg/mL（5.63, 55.3）、$AUC_{\tau,ss}$ が 53500μg・h/mL（34900, 91500）、と推定された [3)]。

16.3 分布

ドナネマブは静脈内投与後二相性で消失する。母集団薬物動態解析により推定された中央コンパートメントの分布容積は 3.36L（個体間変動 18.7%）、末梢コンパートメントの分布容積は 4.83L（個体間変動 93.9%）であった [3)]。

16.4 代謝

ドナネマブはIgG1モノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様に異化経路によりペプチド断片及びアミノ酸に分解され、代謝酵素の阻害や誘導はないと考えられる。ドナネマブはチトクロムP450等の代謝酵素による代謝を受けないため、活性代謝物はない。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析より推定されたクリアランスは0.0255L/h（個体間変動 24.9%）、消失半減期は12.1日であった[3)]。

16.6 特定の背景を有する患者

母集団薬物動態解析によると、年齢、性別、人種、腎機能、及び肝機能はドナネマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった [4)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（AACI 試験）

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 1736 例（日本人 88 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（最初の 3 回は 700mg、以降は 1400mg）を 4 週間隔で静脈内投与した。主な選択基準は、①～④のとおりであった。

①MMSE [注 1)] スコアが 20～28 である。

②アミロイド PET 検査でアミロイドβプラーク沈着が認められる。

③Flortaucipir（^{18}F）を用いた PET 検査の視覚読影と定量解析を組み合わせた判定において軽度以上のタウ蓄積が認められる。

④スクリーニング期の脳 MRI 検査で、以下に示すような所見が認められていない。

- ARIA-E
- 5 ヵ所以上の脳微小出血
- 2 ヵ所以上の脳表ヘモジデリン沈着
- 脳出血又は重度の白質病変

AACI 試験では、事前に規定した PET 検査でのアミロイドβプラーク除去の基準に基づき、二重盲検下にて本剤の投与を完了した。

76 週時の iADRS [注 2)] のベースラインからの変化量（主要評価項目）で評価した臨床的進行は、プラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意に抑制されており、抑制率は 22.3%［タウ蓄積が軽度から中等度（SUVr≦1.46）及び高度（SUVr>1.46）の全体集団（以降、全体集団）］及び 35.1%（タウ蓄積が軽度から中等度の集団）であった。ベースラインから投与後 76 週までの有効性の結果及びアミロイド PET センチロイド値を表 1、APOE ε4 遺伝子型別の有効性の結果を表 2 に示す。52 週及び 76 週時に本剤群でアミロイド PET 検査での陰性に相当するアミロイドβプラーク除去を達成した割合はそれぞれ 66.1%及び 76.4%で、52 週及び 76 週時に本剤の投与完了基準を満たした割合はそれぞれ 46.6%及び 69.2%であった [1),5)]。

注 1）MMSE（Mini-Mental State Examination）は、認知機能を評価する簡易尺度。合計スコアは 0 から 30 の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きいことを示す。

注 2）iADRS（integrated Alzheimer's Disease Rating Scale）は、ADCS-iADL [注 3)] 及び ADAS-Cog_{13} [注 4)] から算出される認知機能及び日常生活機能を評価する尺度。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ことを示す。

注 3）ADCS-iADL（Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items）は、手段的日常生活動作（電話、買い物、家事、趣味、外出等）を評価する尺度。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ことを示す。

注 4）ADAS-Cog_{13}（Alzheimer's Disease Assessment Scale-13-item Cognitive subscale）は、アルツハイマー病で最も典型的に障害を受ける認知機能領域の評価。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ことを示す。

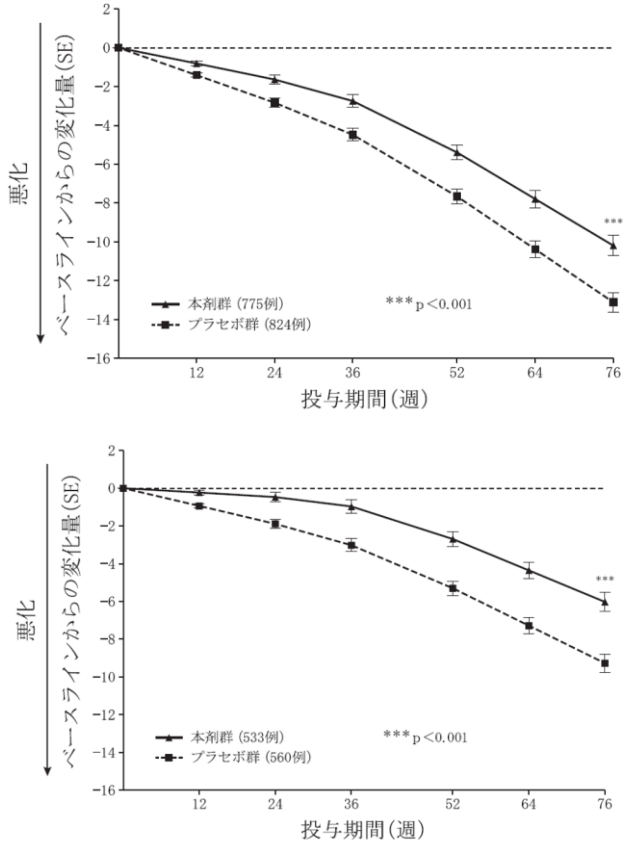


図 1）iADRS の経時的変化（最小二乗平均値±標準誤差）（上:全体集団、下:タウ蓄積が軽度から中等度の集団）

表 1）ベースラインから投与後 76 週までの有効性の結果及びアミロイド PET センチロイド値（EES 集団）

			本剤群	プラセボ群
全体集団	iADRS[a)]	ベースライン[d)]	104.55±13.90 (775 例)	103.82±13.88 (824 例)
		投与後 76 週[d)]	96.98±20.87 (583 例)	93.82±20.38 (653 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-10.19±0.53	-13.11±0.50
		変化量の群間差 (95%CI) p 値[f)]，抑制率	2.92(1.51，4.33) p<0.001，22.3%	
	CDR-SB[b)，c)]	ベースライン[d)]	3.92±2.06 (794 例)	3.89±2.03 (838 例)
		投与後 76 週[d)]	5.25±3.21 (598 例)	5.80±3.22 (672 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	1.72±0.10	2.42±0.09
		変化量の群間差 (95%CI) 抑制率	-0.70(-0.95，-0.45) 28.9%	
	ADCS-iADL[a)]	ベースライン[d)]	47.96±7.85 (780 例)	47.98±7.70 (826 例)
		投与後 76 週[d)]	44.53±11.06 (591 例)	43.30±10.61 (661 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-4.42±0.32	-6.13±0.30
		変化量の群間差 (95%CI) 抑制率	1.70(0.84，2.57) 27.8%	
	ADAS-Cog_{13}[a)]	ベースライン[d)]	28.53±8.78 (797 例)	29.16±8.85 (841 例)
		投与後 76 週[d)]	32.72±12.44 (607 例)	34.53±12.00 (677 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	5.46±0.28	6.79±0.27
		変化量の群間差 (95%CI) 抑制率	-1.33(-2.09，-0.57) 19.5%	
	MMSE[a)]	ベースライン[d)]	22.52±3.84 (796 例)	22.20±3.90 (841 例)
		投与後 76 週[d)]	20.71±5.52 (600 例)	19.79±5.51 (679 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-2.47±0.14	-2.94±0.13
		変化量の群間差 (95%CI)	0.47(0.10，0.84)	
	アミロイド PET センチロイド値[b)]	ベースライン[d)]	104.02±34.42 (765 例)	101.75±34.37 (812 例)
		投与後 76 週[d)]	14.95±22.82 (614 例)	101.78±35.71 (690 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-87.03±0.95	-0.67±0.91
		変化量の群間差 (95%CI)	-86.37(-88.87，-83.87)	
タウ蓄積が軽度から中等度の集団	iADRS[a)]	ベースライン[d)]	105.92±13.72 (533 例)	105.95±13.42 (560 例)
		投与後 76 週[d)]	101.31±18.23 (418 例)	98.88±17.95 (444 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-6.02±0.50	-9.27±0.49
		変化量の群間差 (95%CI) p 値[g)]，抑制率	3.25(1.88，4.62) p<0.001，35.1%	
	CDR-SB[b)]	ベースライン[d)]	3.72±2.09 (546 例)	3.64±1.99 (569 例)
		投与後 76 週[d)]	4.64±2.90 (424 例)	5.13±2.93 (459 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	1.20±0.11	1.88±0.10
		変化量の群間差 (95%CI) 抑制率	-0.67(-0.95，-0.40) 36.0%	
	ADCS-iADL[a)]	ベースライン[d)]	48.20±7.88 (535 例)	48.56±7.70 (562 例)
		投与後 76 週[d)]	46.12±10.26 (420 例)	45.10±9.82 (451 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-2.76±0.34	-4.59±0.32
		変化量の群間差 (95%CI) 抑制率	1.83(0.91，2.75) 39.9%	
	ADAS-Cog_{13}[a)]	ベースライン[d)]	27.41±8.44 (550 例)	27.60±8.21 (570 例)
		投与後 76 週[d)]	29.77±10.65 (431 例)	31.17±10.37 (460 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	3.17±0.27	4.69±0.26
		変化量の群間差 (95%CI) 抑制率	-1.52(-2.25，-0.79) 32.4%	
	MMSE[a)]	ベースライン[d)]	23.11±3.64 (549 例)	22.88±3.74 (573 例)
		投与後 76 週[d)]	22.00±4.90 (429 例)	21.30±4.82 (465 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-1.61±0.14	-2.09±0.14
		変化量の群間差 (95%CI)	0.48(0.09，0.87)	
	アミロイド PET センチロイド値[b)]	ベースライン[d)]	103.00±34.80 (525 例)	100.94±35.26 (556 例)
		投与後 76 週[d)]	13.36±22.38 (433 例)	101.58±36.55 (470 例)
		ベースラインからの変化量[e)]	-88.03±1.10	0.18±1.07
		変化量の群間差 (95%CI)	-88.21(-91.22，-85.20)	

CI = confidence interval; EES = evaluable efficacy set
a）NCS（natural cubic spline）解析
b）MMRM（mixed effects model with repeated measurements）解析
c）CDR-SB（Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes）は、認知機能及び日常生活機能を評価する尺度。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ことを示す。
d）平均値±標準偏差
e）最小二乗平均値±標準誤差
f）有意水準:1%
g）有意水準:4%

表 2）APOE ε4 遺伝子型別の有効性の結果（EES 集団、投与 76 週時）

	本剤群			プラセボ群		
	ホモ接合型 (N=127)	ヘテロ接合型 (N=411)	ノンキャリア (N=235)	ホモ接合型 (N=139)	ヘテロ接合型 (N=449)	ノンキャリア (N=234)
iADRS の変化量[a)，b)]	-9.90±1.27	-9.20±0.70	-11.74±0.94	-10.91±1.20	-12.08±0.67	-16.30±0.92
変化量の群間差[c)]	1.01	2.87	4.57	－	－	－
	ホモ接合型 (N=131)	ヘテロ接合型 (N=423)	ノンキャリア (N=238)	ホモ接合型 (N=143)	ヘテロ接合型 (N=457)	ノンキャリア (N=236)
CDR-SB の変化量[a)，b)]	1.88±0.22	1.44±0.12	1.89±0.16	2.28±0.20	2.17±0.12	2.65±0.16
変化量の群間差[c)]	-0.41	-0.73	-0.76	－	－	－

a）NCS 解析
b）最小二乗平均値±標準誤差
c）最小二乗平均値

各投与群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表 3）のとおりであった。主な副作用は、本剤群 853 例におい

て、ARIA-E（アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留）23.8%（203 例）[注5]、ARIA-H（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）19.0%（162 例）[注5]、注入に伴う反応 8.3%（71 例）、脳表ヘモジデリン沈着症 6.0%（51 例）、頭痛 5.3%（45 例）、脳微小出血 2.1%（18 例）であり、これらの事象についてプラセボ群 874 例では、ARIA-E 1.9%（17 例）[注5]、ARIA-H 6.8%（59 例）[注5]、注入に伴う反応 0.5%（4 例）、脳表ヘモジデリン沈着症 1.0%（9 例）、頭痛 3.0%（26 例）、脳微小出血 1.1%（10 例）であった。［5.4、7.4、8.2.1 参照］

注 5）治験担当医師により報告された ARIA 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。

表 3）有害事象の発現頻度

	本剤群 (N=853)	プラセボ群 (N=874)
有害事象	89.0% (759 例)	82.2% (718 例)
重篤な有害事象	17.4% (148 例)	15.8% (138 例)
治験薬投与中止に至った有害事象	13.1% (112 例)	4.3% (38 例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドナネマブは、脳内の不溶性アミロイドβ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アミロイドβ）[6),7)]を標的とするヒト化IgG1モノクローナル抗体である。ドナネマブは、N3pG Aβに結合し、ミクログリアによる貪食作用を介したアミロイドβプラーク除去を促進すると考えられている[8)]。

18.2 臨床薬理作用

アルツハイマー病患者を対象とした臨床薬理試験において、ドナネマブは、アミロイド PET により測定した脳内のアミロイドβプラークを減少させた[2),9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドナネマブ（遺伝子組換え）［Donanemab(Genetical Recombination)］〔JAN〕

本　　質：ドナネマブは、N 末端がピログルタミル化されたアミロイドベータペプチド（3-x）に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H 鎖の C 末端の K445 は除去されている。ドナネマブは、CHO 細胞により産生される。ドナネマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量:約 148,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
20.3 激しく振とうしないこと。
20.4 冷蔵庫（2～8℃）で保存できない場合は 25℃以下で遮光保存し、3 日以内に使用すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。

22. 包装

20mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1) Sims JR, et al.: JAMA. 2023; 330(6): 512-527
2) Lowe SL, et al.: J Prev Alzheimers Dis. 2021; 8(4): 414-424
3) 社内資料: ドナネマブの薬物動態
4) 社内資料: ドナネマブの薬物動態に対する内因性要因の影響
5) 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）
6) Bridel C, et al.: Alzheimers Res Ther. 2017; 9(1): 38
7) Saido TC, et al.: Neuron. 1995; 14(2): 457-466
8) Demattos RB, et al.: Neuron. 2012; 76(5): 908-920
9) Lowe SL, et al.: Alzheimers Dement (N Y). 2021; 7: e12112

24. 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　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

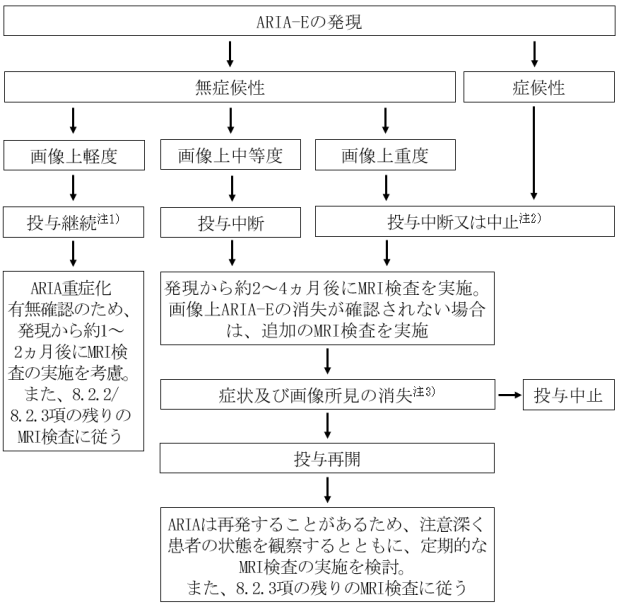
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

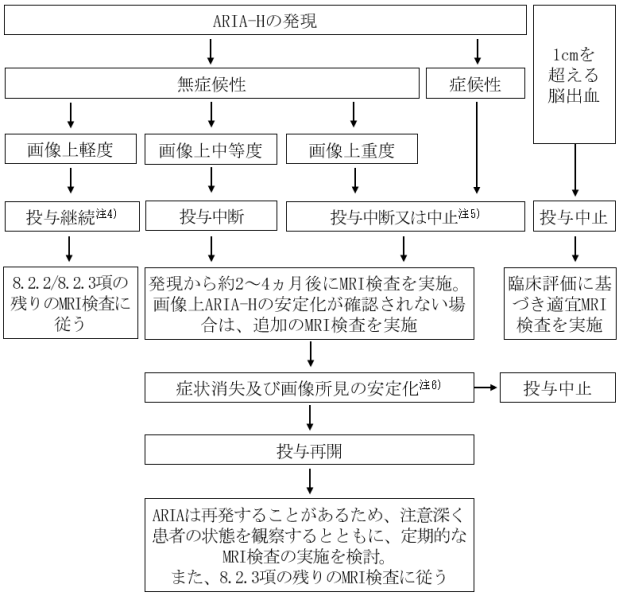
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

【参考情報：「7. 用法及び用量に関連する注意」の補足情報】

〈ARIA及び脳出血発現時の対応とMRIモニタリング〉



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。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。
注 2）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。
注3）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。



注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。
注 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-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。
注6）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。

®:登録商標

KSL-I001(R0)

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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

＜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。
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。

1.8.2.2 設定根拠

ドナネマブの効能・効果（案）は、アルツハイマー病（AD）による軽度認知障害（MCI）患者又は AD による軽度認知症（早期 AD）患者を含む表 1.8.2.-1 に示す国際共同臨床試験及び海外で実施された臨床試験より得られた有効性及び安全性成績に基づき設定した。各臨床試験の詳細は、表 2.5.1-1 に示した。外国臨床試験のデータを用いることの妥当性は第 2.5.1 項に示した。

表 1.8.2-1 効能又は効果の根拠とした臨床試験の一覧

試験の種類		試験番号
評価資料	国際共同第 1 相試験	I5T-MC-AACC
	国際共同第 1 相試験	I5T-MC-AACD
	海外第 2 相試験	I5T-MC-AACG
	国際共同第 3 相試験	I5T-MC-AACI（補遺 9 含む）
参考資料	海外第 3 相試験	I5T-MC-AACN

主要な臨床的有効性の評価対象である AACI 試験では、脳内アミロイド病理に加えて、76 週間の有効性評価期間中に疾患の進行が想定される軽度から中等度及び高度のタウ蓄積が認められる早期 AD 患者（全体集団）及び、アミロイド病理に加えて軽度から中等度のタウ蓄積が認められる早期 AD 患者を対象として評価を行った。

全体集団において、Integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale（iADRS）スコアのベースラインから投与 76 週時の変化量を指標としたとき、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に

意味のある疾患進行の抑制を示した。また、Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes（CDR-SB）、Alzheimer's Disease Assessment Scale –13-item Cognitive subscale （ADAS-Cog$_{13}$）、及びAlzheimer's Disease Cooperative Study –Activities of Daily Living Inventory, instrumental items（ADCS-iADL）を含む認知機能及び日常生活機能の低下を評価するすべての副次的臨床評価項目で、ドナネマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある進行抑制が認められた。この効果はいずれの集団でも、統計モデルを通じて一貫していた。部分集団解析においても、ベースラインの疾患病理、ベースラインの重症度、及びアポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4（APOE ε4）保有状態に関わらず、被験者数が少ない一部の部分集団を除く各部分集団間で、一貫してドナネマブの良好な有効性が示された。

各試験の有効性の要約は第 2.5.4 項に示した。

安全性は主に第 3 相試験の AACI 試験及びアミロイド病理を有するタウ蓄積が軽度から中等度の被験者を対象とした第 2 相試験の AACG 試験に基づき評価した（Dona-PC）。加えて、より広い対象でドナネマブ投与を受けた被験者の解析データセット（All Dona）（表 2.5.5-1 参照）の安全性所見について、Dona-PC との類似点と相違点を確認した。

Treatment-Emergent Adverse Event（TEAE）の発現割合は、プラセボ群と比較してドナネマブ群で高かった。死亡及びその他の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群とドナネマブ群で大きな違いはなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群（4.7%）と比較してドナネマブ群（15.4%）で高かった。これはドナネマブの主要なリスクであるアミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留（ARIA-E）関連事象、アミロイド関連画像異常-出血／ヘモジデリン沈着（ARIA-H）関連事象、並びに過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象に起因するものであった。

ARIA 関連事象は Dona-PC ではプラセボ群で 14.2%に認められたのに対し、ドナネマブ群では 37.0%に認められた。症候性 ARIA-E 関連事象はドナネマブ群で 5.8%に認められた。Dona-PC で認められた ARIA 関連事象の大部分は無症候で、症候性 ARIA-E 関連事象を発現した被験者の約 80%で ARIA-E 関連事象の症状が回復した。また、ほとんどは重症度が軽度から中等度であり、重篤な ARIA 関連事象の発現割合はドナネマブ群で 1.6%と低かった。重篤な ARIA 関連事象を発現し、その後死亡した被験者は 3 例であった。All Dona では、ARIA 関連事象の発現割合、重症度、ARIA 関連事象に伴う症状、及び消失までの時間において、Dona-PC と矛盾しない結果であった。症候性 ARIA は、致命的又は生活の質に影響を与える重篤な ARIA につながる可能性があるが、臨床試験で得られた結果により、症候性 ARIA は、モニタリング可能であることが裏付けられた。具体的には、ARIA が認められれば投与を中断する、必要に応じた対症療法を実施する、及び再投与の判断を行うための ARIA 消失又は安定化までのモニタリングを実施することにより管理可能であると考えられた。

Dona-PC 及び All Dona のいずれの集団においても、主な過敏症のリスクは即時型の事象、特に注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応に関連していた。これらの事象は一過性で、通常、治験薬投与中又は投与後 30 分以内に発現し、ほとんどが同日に回復していた。これらの事象が点滴中又は点滴終了後 30 分以内に発生したことは、患者がまだ医療機関に滞在している間に注入に伴う反応が発生する可能性が高く、管理可能であることを示唆している。ドナネマブの投与に

関連する注入に伴う反応のほとんどは軽度又は中等度であった。Dona-PC では、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の発現は低く（0.6%）、いずれも消失した。アナフィラキシー反応は 3 例（0.3%）で報告された（非重篤）。ドナネマブ群で認められた過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象の多くは即時型であった。All Dona では重篤な過敏症、アナフィラキシー反応、及び注入に伴う反応に関連する事象が 13 例（0.5%）で報告され、いずれも回復した。

解析集団ごとの安全性の要約は第 2.5.5 項に示した。

以上のとおり、ドナネマブは AD による MCI 及び AD による軽度認知症に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したことから、本剤の効能又は効果（案）を「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」と設定した。

また、効能又は効果の範囲における適切な患者選択や治療選択に係る注意事項として、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」を設定した。

ドナネマブが疾患の進行を抑制する薬剤であるという適切な認識を促すために 5.1 項を設定した。5.2 項には対象患者を選定するための診断方法を具体的に記載した。また、ドナネマブの臨床試験で有効性及び安全性の評価を行った対象を踏まえて 5.3 項を設定した。5.4 項については、ドナネマブの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た。これらに加えて、画像検査やアミロイド β 病理に関する検査結果、臨床症状等から AD の病期が一定程度進行し、脳内にタウが蓄積していると推察される場合には、本剤の投与に先立ち flortaucipir（^{18}F）を用いた陽電子放出断層撮影法（positron emission tomography：PET）検査を実施する必要はないが、同検査を実施した場合、その結果は本剤投与の判断に資する情報であることから 5.5 項を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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 1400 mg を 4 週間隔で、少なくとも 30 分かけて点滴静注する。

＜用法及び用量に関連する注意＞
7.1 安全性上の理由等で本剤 1400 mg 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。
7.3 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。
7.5 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）もしくは ARIA-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症（ARIA-H）、又は脳出血があらわれることがある。
(1) ARIA-E
MRI 画像上重度又は症候性の ARIA-E が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止すること。MRI 画像上中等度かつ無症候性の ARIA-E が認められた場合には、本剤の投与を中断すること。MRI 画像上軽度かつ無症候性の ARIA-E 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すること。
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には、投与の再開を検討することができる。
(2) ARIA-H 及び脳出血
MRI 画像上重度又は症候性の ARIA-H が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止すること。MRI 画像上中等度かつ無症候性の ARIA-H が認められた場合には、本剤の投与を中断すること。MRI 画像上軽度かつ無症候性の ARIA-H 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すること。
本剤を中断し、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。
1 cm を超える脳出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

【参考】
〈ARIA の重症度分類:MRI 画像による分類〉
ARIA-E

重症度	MRI 所見
軽度	脳溝、皮質、又は皮質下白質の 1 ヵ所に限局した、5 cm 未満の Fluid Attenuated Inversion Recovery(FLAIR)高信号
中等度	最大径が 5～10 cm の FLAIR 高信号が 1 ヵ所にみられる、又は 10 cm 未満の高信号が複数部位にみられる。

重度	10 cm 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

〈ARIA 及び脳出血発現時の対応〉

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 3)]又は中止
中等度	画像所見消失まで投与中断[注 2)]	
重度	画像所見消失まで投与中断[注 2)]又は中止	

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）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。
注 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-H 及び脳出血

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 4)]	症状消失及び画像所見安定化まで投与中断[注 6)]又は中止
中等度	画像所見安定化まで投与中断[注 5)]	
重度	画像所見安定化まで投与中断[注 5)]又は中止	
1 cm を超える脳出血	投与中止	

注 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。
注 5）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。
注 6）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 及び脳出血発現後の 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 及び脳出血

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	
1 cm を超える脳出血	臨床評価に基づき適宜 MRI 検査を実施する。

1.8.3.2　設定根拠

AACC 試験及び AACD 試験から得られた結果から、ドナネマブ 20 mg/kg を 4 週間ごとに投与することがアミロイドプラークを最も大きく低下させ、かつ安全に反復投与できる用量であることが示された（第 2.7.2.2.1.2 項）。体重に基づく投与量から固定用量に変更するシミュレーションの結果、$C_{max,ss}$ がわずかに上昇したが、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ に臨床的に意味のある変化は認められないと予測されたため、固定用量に変更した（第 2.7.2.3.7.1 項）。AACG 試験では、ドナネマブ投与開始初期における ARIA-E 関連事象の発現を抑制するため、用量漸増法を設定し、最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間に 1 回投与し、以降は 1400 mg を 4 週間に 1 回投与した。その結果、主要評価項目である iADRS スコアで評価した認知機能及び日常生活機能低下の抑制が認められ、すべての副次評価項目でもプラセボに対して一貫した改善傾向を示した。また、安全性に関して第 1 相試験と同様の結果が得られた。

推奨用法・用量の設定根拠となる第 3 相 AACI 試験では、試験開始後初期の治験実施計画書改訂（表 2.7.3.1-2）により、AACG 試験と同様の用量漸増法を設定し、最初の 3 回はドナネマブ 700 mg を 4 週間ごとに投与し、以降は 1400 mg を 4 週間に 1 回投与した。その結果、アミロイド病理を有するタウ蓄積が軽度から中等度の集団、タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の被験者を含む全体集団のいずれでも、主要評価項目である iADRS に加え CDR-SB、$ADAS\text{-}Cog_{13}$、及び ADCS-iADL を含む複数の臨床的評価を通じて一貫した認知機能及び日常生活機能低下の抑制が認められた。また、安全性に関して AACG 試験と同様の結果が AACI 試験でも確認され、ドナネマブの安全性プロファイルは許容可能であると結論づけた（第 2.7.6.5.2.8 項）。

また、沈着したアミロイドプラークのみに存在する N3pG エピトープを特異的に標的とすることによりプラークを効率的に除去するというドナネマブの作用機序に基づき、AACI 及び AACG 試験では、PET 検査でプラセボ投与への切り替え基準に合致した被験者ではドナネマブの投与を完了することとした。AACI 試験の全体集団では、投与 76 週時点で 70%近い被験者がプラセボ投与への切り替え基準に該当した（表 2.7.3.2-4）。AACI 試験で投与 24 週時にアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者では、投与 76 週時に統計学的に有意な疾患進行の抑制が認められた（2.7.3.2.1.3.5.6 項）。さらに、基準に合致したことにより投与 52 週時より前又は 52 週時以降にプラセボ投与に切り替えた集団での臨床的有効性評価項目の推移を評価したところ、76 週時までおおむね臨床的進行の抑制が継続すると推測された（第 2.7.3.2.1.3.3.1.1 項）。この結果から、ドナネマブ投与によるアミロイドプラークが除去された後は、投与継続が不要であると考えた。

日本人の用法・用量について、AACC 試験及び AACD 試験で、安全性、薬物動態（PK）、及び薬力学（PD）に日本人と非日本人で違いがなかった（第 2.7.2 項及び第 2.7.4 項）。これにより、非日本人での用法・用量設定が日本人にも適用できると考えられ、AACI 試験に参加した。AACI 試験では、主要評価項目を含む複数の臨床評価項目、アミロイドプラークの減少を含む複数のバイオマーカーで、日本人全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団のいずれでも、全体集団及びタウ蓄積が軽度から中等度の全体集団とおおむね一貫した有効性の結果が得られた（第 2.7.3.3 項）。また、AACI 試験を含む併合データを用いた PK 解析及び曝露-反応解析の結果、民族（日本人又は非日本人）は有意な共変量ではないことが示され（第 2.7.2 項）、さらに日本人に特異的な安全性上の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5 項）。これらの結果より、日本人集団においても全体集団とおおむね一貫した有効性、安全性、及び PK の結果が得られていることから AACI 試験で用いた用法・用量を日本人においても適用することは妥当と考える。

以上より、用法及び用量（案）を「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。」と設定した。

また、ドナネマブの用法及び用量について、適正使用の観点から必要な注意事項を「用法及び用量に関連する注意」に設定した。

AACG 試験及び AACI 試験における用法・用量は、ドナネマブを 1400 mg まで増量することでアミロイドプラーク除去を早期かつ確実に達成することを意図して設定した。AACI 試験では ARIA が発現したために投与量を 1400 mg へ増量せず、700 mg のまま継続した被験者が含まれ、それらを含む全体集団でドナネマブの有効性及び安全性が検証されている。700 mg で投与を継続した例数は限られているものの、安全性及び有効性の結果を踏まえ、実臨床において医学的判断に基づき 700 mg で 4 回目以降の投与を継続することはなされ得ると考える。ただし、700 mg での投与は漫然と継続されるべきではないため 7.1 項を設定した。

ドナネマブはアミロイドプラークのみに存在すると考えられる N3pG Aβに選択的に結合することから、実臨床においてアミロイド PET の視覚読影でアミロイド陰性が確認された場合に投与を完了することを想定して AACG 試験及び AACI 試験が実施された。先に述べたとおり AACI 試験の結果からドナネマブの投与を完了した後も臨床的進行抑制効果は持続することが示唆されていることより、ドナネマブ投与によりアミロイドプラークが除去された後は、投与継続が不要であると考えた。また、ドナネマブの治療標的であるアミロイドプラークの除去が確認された後にドナネマブを投与することのベネフィットは明らかではないこと、ドナネマブの臨床試験に参加した被験者のデータに基づくアミロイド再蓄積のシミュレーション結果（年平均約 3 センチロイド）（Shcherbinin S et al. 2022）、AACI 試験の二重盲検投与期間が 76 週間であったことを踏まえ、ドナネマブの投与期間は原則 18 ヵ月までとすることとした。一方で、実臨床ではアミロイドプラークの経時的な変化等を踏まえ、18 ヵ月を超えてドナネマブの投与が継続される可能性も想定される。そのような場合には 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、慎重に判断する必要があると考える。以上から 7.2 項を設定した。

AACG 試験、AACI 試験では、ドナネマブの投与開始後 6 ヵ月までに急速にアミロイドプラークが減少し、投与 12 ヵ月から 18 ヵ月にかけてのプラーク減少は比較的少なかった（AACG 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.1 項］）。AACI 試験では、全体集団のドナネマブ群で、投与 24、52 及び 76 週時にアミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合はそれぞれ 29.7%、66.1%及び 76.4%であった。また、AACI 試験でのドナネマブ投与完了時期別の臨床的指標の推移の解析結果では、52 週時のアミロイド PET の結果に基づき、52 週時以降に投与を完了した場合に、全体集団のプラセボ群と比較して、臨床的進行が最も抑制されており、有効性が高いことが示唆された。プラセボ群は全体集団であり、ドナネマブ群の各部分集団との間で患者背景等が異なっている可能性を踏まえると解釈に限界はあるものの、ドナネマブの作用機序も鑑み、投与開始後 12 ヵ月を目安にアミロイドプラーク除去の状況に基づき投与継続の要否を判断することは妥当と考える。以上から 7.3 項を設定した。

一般的な注意事項として、投与継続可否の判断は、AD の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有する医師の下で、アミロイドプラーク除去の状況だけでなく、臨床症状の経過、疾患進行の速度等も考慮して総合的になされることを想定しており、アミロイドプラーク除去の状況に因らずドナネマブの投与を完了又は中止することも可能と考えている。また、ドナネマブは早期 AD の患者を対象としたため、投与開始時に Clinical Dementia Rating Scale – Global Score（CDR-GS）での中等度相当の認知症（2 以上）の被験者のデータは極めて限られている。認知症が中等度又は高度に相当する程度に進行しなかった被験者と比べると、進行した被験者では、ベースライン時点での病期もより進行していた。スクリーニング時から投与開始時までの間に認知症が中等度に進行した被験者（Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 20 未満）では、プラセボに対するドナネマブの有効性が認められた。また、認知症が中等度又は高度に相当する程度に進行した被験者では、アミロイドプラーク沈着の減少量がプラセボ群に比べてドナネマブ群で統計学的に有意に大きかった。しかし、認知症が中等度又は高度に相当する程度に進行した被験者に対するデータは限られていることから 7.4 項を設定した。

ARIA はアミロイドを標的とした抗体療法に特徴的な脳画像の異常所見であり、時に重篤であり、生命を脅かすこともあり得る。ドナネマブの臨床試験では、ARIA の多くは無症候性であり、臨床試験で設定した投与中断、必要に応じた対症療法の実施、及び再投与の判断を行うための ARIA 消失又は安定化までのモニタリングの実施により ARIA は管理可能である。市販後における ARIA のモニタリング及び ARIA の対処方法に関する情報提供は極めて重要であると考え、7.5 項を設定した。

【参考文献】

Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of amyloid reduction after donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. JAMA. 2022;79(10):1015-1024.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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］**	1.1、1.2 本剤の投与対象患者の選定及び本剤の投与により発現する可能性のあるアミロイド関連画像異常（ARIA）のリスクを管理する上で特に重要と考えることから警告として設定した。
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］	2.1 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。 2.2 臨床試験において、当該患者への使用経験はなく、ARIAのリスクが高まるおそれがあることから設定した。 2.3 臨床試験において、5個以上の脳微小出血及び1cmを超える脳出血が確認された患者への使用経験はなく、ARIAのリスクが高まるおそれがあることから設定した。また、臨床試験では2ヵ所以上の脳表ヘモジデリン沈着が確認された患者は除外されていたが、本剤投与開始前に1ヵ所脳表ヘモジデリン沈着が認められた患者では、1ヵ所も認められていない患者と比較してARIAの発現割合が高かったこと、製造販売後には臨床試験よりも使用される患者層が広がること等を踏まえ、脳表ヘモジデリン沈着は個数によらず禁忌と設定した。
8. 重要な基本的注意 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］ 8.2 本剤はARIA管理に関する適切な知識を有する医師の下で使用し、投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。［1.2、7.5、11.1.2参照］ 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］ 8.2.4 アポリポ蛋白E対立遺伝子4（APOEε4）（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、APOEε4（ホモ接合型）キャリアで最も高く、次にAPOEε4（ヘテロ接合型）キャリア、APOEε4ノンキャリアの順で高かった。APOEε4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	8.1 アナフィラキシーを含むinfusion related reactionは投与中又は投与後30分以内にあらわれることが多く、これら事象の発現観察のため企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］に基づき設定した。 8.2 8.2.1～8.2.3 ARIA管理に関する注意として、ARIAに関する知識を有する医師の下で使用すること、ARIA管理のため初発のARIAの好発時期を把握すること、ARIAモニタリングのために行うべき検査としてMRIの実施についてCCDS等に基づき設定した。 8.2.4 これらの患者では、AIRA-E及びARIA-Hの発現頻度が高いことからCCDSに基づき設定した。また、参考情報として、臨床試験におけるAPOEε4遺伝子型別のARIA発現頻度について示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 ε 4 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］	
AACI 試験における APOE ε 4 遺伝子型別の ARIA 発現頻度[注)] 本剤群：ホモ接合型（N=143）／ヘテロ接合型（N=452）／ノンキャリア（N=255） プラセボ群：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：41.3%（59 例）／23.2%（105 例）／15.7%（40 例）／3.4%（5 例）／2.1%（10 例）／0.8%（2 例） 重篤な ARIA-E：2.8%（4 例）／1.8%（8 例）／0.4%（1 例）／0.0%（0 例）／0.0%（0 例）／0.0%（0 例） ARIA-H：50.3%（72 例）／32.5%（147 例）／18.8%（48 例）／20.5%（30 例）／12.9%（61 例）／11.2%（28 例） 重篤な ARIA-H：1.4%（2 例）／0.2%（1 例）／0.4%（1 例）／0.0%（0 例）／0.0%（0 例）／0.0%（0 例） 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。	
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］	8.3 これらの患者では本剤の安全性が確立していないことから CCDS に基づき設定した。
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。	8.4 臨床試験の結果から、本剤が高血圧を有する患者における脳出血の発現リスクを高める可能性は低いと考えられた。しかし、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、日常診療において脳出血イベントを防ぐため、適切な血圧管理は重要であることから設定した。
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にのみ投与すること。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。本剤の乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。	9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は臨床試験では除外されていること及び生殖発生毒性試験は実施していないことから、本剤の安全性は確立されていないため設定した。 9.6 本剤の CCDS に基づき設定した。
10. 相互作用 **10.2 併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等：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 アルテプラーゼ等 臨床症状・措置方法：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。 機序・危険因子：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。	10.2 抗凝固剤、抗血小板剤又は血栓溶解剤と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。これら薬剤を本剤投与前から使用している患者及びこれら薬剤を本剤投与中に投与される患者に対して注意喚起するため、CCDS 等に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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］

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。

11.2 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	

</td><td>

臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS 等に基づき副作用として設定した。

なお、事象の頻度は国際共同第 III 相試験（AACI 試験）の二重盲検期間において、一度でも本剤の投与を受けた被験者に認められた事象に基づき算出した。なお、ARIA、ARIA-H、ARIA-E、及び脳出血に関する頻度は、MRI 中央読影で認められた症例及び治験担当医師により報告された症例を含めて算出した。

</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

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。

</td><td>

本剤の正しい使用方法を説明するため、調製時及び投与時の注意を設定した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 臨床試験において、本剤を投与された 88%の患者で抗薬物抗体（ADA）が認められ、その全例で中和抗体が認められた。ADA 陽性例では ADA 陰性例と比較して血清中ドナネマブ濃度が低下する傾向が認められたが、ADA の発現による本剤の有効性への明らかな影響は認められなかった。注入に伴う反応が認められたすべての患者で ADA が認められた。	臨床試験において本剤を投与した時の抗薬物抗体の発現状況並びに薬物動態、有効性、及び安全性への影響について記載した。

ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書..... 1

薬生薬審発 0329 第 1 号
令 和 5 年 3 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-5-B1

JAN（日本名）：ドナネマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Donanemab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYDFT RYYINWVRQA PGQGLEWMGW       50

INPGSGNTKY NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG       100

ITVYWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE       150

PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV       200

NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM       250

ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV       300

VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP       350

PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG       400

SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG             444
```

L鎖

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL YSRGKTYLNW LLQKPGQSPQ       50

LLIYAVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCVQGTHYP       100

FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK       150

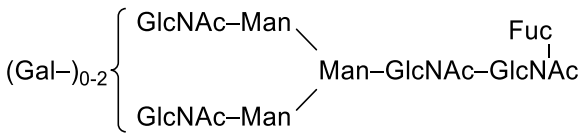
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE       200

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                         219
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 G444：部分的プロセシング

H 鎖 C218 – L 鎖 C219，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6452}H_{10012}N_{1708}O_{2016}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）
H鎖 $C_{2167}H_{3354}N_{574}O_{670}S_{15}$
L鎖 $C_{1059}H_{1656}N_{280}O_{338}S_{6}$

ドナネマブは，N末端がピログルタミル化されたアミロイドベータペプチド（3-x）に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒトIgG1に由来する．H鎖のC末端のK445は除去されている．ドナネマブは，CHO細胞により産生される．ドナネマブは，444個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である．

Donanemab is a recombinant anti-N-terminal pyroglutamyl amyloid beta peptides (3-x) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, K445 at the C-terminus is deleted. Donanemab is produced in CHO cells. Donanemab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

kappa humanizada (1'-212') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (83.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.7] (1'-105') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (151), V101 (189) (106'-212')]; dímero (224-224'':227-227'')-bisdisulfuro; conjugado con 4 restos cisteinil, por término médio, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un conector escindible del tipo maleimidocaproil-valil-citrulinil-*p*-aminobenciloxicarbonil (mc-val-cit-PABC)

Para la fracción *vedotina se pueden dirigir al documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGATVKI SCKVSGYTFT DYYIHWVQQA PGKGLEWMGR  50
VNPDHGDSYY NQKFKDKATI TADKSTDTAY MELSSLRSED TAVYFCARNY 100
LFDHWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV 200
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW  50
ASIRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCHQ FATYTFGGGT 100
KVEIKRTVAA PSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVDN 150
ALQSGNSQES VTEQDSKDST YSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLS 200
SPVTKSFNRG EC                                          212
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	142-198	259-319	365-423
	22''-96''	142''-198''	259''-319''	365''-423''
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	132'-192'		
	23'''-88'''	132'''-192'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)*	218-212'	218''-212'''		
Inter-H-H (h 11, h 14)*	224-224''	227-227''		

*At least two of the four inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Au moins deux des quatre ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Al menos dos de los cuatro puentes disulfuro inter-catenarios no estan presentes, una media de 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 295''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

donanemabum #
donanemab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* APP (amyloid beta A4 precursor protein) A beta 3-pyroglutamyl peptides, Aβ 3 (3-x)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain humanized (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (91.7%)) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (212) (116-213), hinge (214-228), CH2 (229-338), CH3 D12 (354), L14 (356) (339-443), CHS K2>del (444)) (116-444)], (218-219')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (89.0%) -IGKJ2*02 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (224-224'':227-227'')-bisdisulfide

donanémab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* APP (précurseur de la protéine amyloïde bêta A4) peptides A bêta3-pyroglutamyl, Aβ 3 (3-X)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (91.7%)) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (212) (116-213), charnière (214-228), CH2 (229-338), CH3 D12 (354), L14 (356) (339-443), CHS K2>del (444)) (116-444)], (218-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (89.0%) -IGKJ2*02 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure
donanemab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* APP (precursor de la proteína amiloide beta A4) péptidos A beta3-piroglutamil, Aβ 3 (3-X)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 humanizada (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (91.7%)) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (212) (116-213), bisagra (214-228), CH2 (229-338), CH3 D12 (354), L14 (356) (339-443), CHS K2>del (444)) (116-444)], (218-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (89.0%) -IGKJ2*02 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYDFT RYYINWVRQA PGQGLEWMGW  50
INPGSGNTKY NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG 100
ITVYWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV 200
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL YSRGKTYLNW LLQKPGQSPQ  50
LLIYAVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCVQGTHYP 100
FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 259-319 365-423
22"-96" 142"-198" 259"-319" 365"-423"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 218-219' 218"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 224-224" 227-227"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 295"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

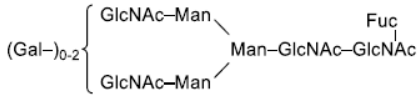
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ドナネマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYDFT RYYINWVRQA PGQGLEWMGW 50 INPGSGNTKY NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG 100 ITVYWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150 PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV 200 NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250 ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 300 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350 PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400 SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG 444 L鎖 DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL YSRGKTYLNW LLQKPGQSPQ 50 LLIYAVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCVQGTHYP 100 FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219 H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 G444：部分的プロセシング H 鎖 C218 – L 鎖 C219，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合 主な糖鎖の推定構造 
効能・効果	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
用法・用量	通常、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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ドナネマブ（遺伝子組換え） 製剤：ケサンラ点滴静注液 350mg （1 バイアル中 350mg 含有）

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>＞100*</td></tr>
</table>
*：6 週間反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定した。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路
投与量
(mg/kg)
投与頻度</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>6 週間</td><td>静脈内
1、10、100
週 1 回</td><td>100
（無影響量）</td><td>なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
早期アルツハイマー病患者を対象として、ドナネマブの安全性、忍容性、及び有効性を評価する国際共同第 3 相試験の二重盲検投与期間において認められた、主な副作用（臨床検査異常を含む）を以下に示す。

副作用発現割合（臨床検査異常を含む）：410 例／853 例＝48.1%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（発現割合）</th></tr>
<tr><td>アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留</td><td>203（23.8）</td></tr>
<tr><td>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</td><td>162（19.0）</td></tr>
<tr><td>注入に伴う反応</td><td>71（8.3）</td></tr>
<tr><td>脳表ヘモジデリン沈着症</td><td>51（6.0）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>45（5.3）</td></tr>
<tr><td>脳微小出血</td><td>18（2.1）</td></tr>
</table>
等
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ドナネマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ケサンラ点滴静注液 350 mg
申請者：	日本イーライリリー株式会社
効能・効果：	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
用法・用量：	通常、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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（ICH Q5A, ICH Q5D）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	CHO 細胞を宿主細胞としてドナネマブ（遺伝子組換え）産生細胞株を作製し、セル・バンクを構築した。ICH Q5A 及び ICH Q5D に従い、セル・バンクの試験を行った結果、細菌、真菌、マイコプラズマ、及びウイルス等の外来性感染性物質の混入は認められなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	宿主細胞自体の不活化処理は行われていない。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

ドナネマブ（遺伝子組換え）の製造工程の概要

（下線部：[redacted]ステップ）

製造工程		不活化／除去条件
ステップ 1	フラスコ拡大培養	--
ステップ 2	種培養	--
ステップ 3	生産培養	--
ステップ 4	初期回収	--
ステップ 5	[redacted] クロマトグラフィー	--
ステップ 6	[redacted] によるウイルス不活化及び清澄化	前ステップで得られた液を、[redacted]に調整し、[redacted]℃ 以上で [redacted] 分間以上インキュベートする。
ステップ 7	[redacted]クロマトグラフィー	前ステップで得られた液を[redacted]担体カラム（ベッド高：[redacted] cm）に担体 1 L 当たりタンパク質の負荷量が [redacted] g 以下となるようにロードし、[redacted]でドナネマブを回収する。負荷後、[redacted]を用いて線流速 [redacted] cm/hr でカラムを洗浄する。
ステップ 8	[redacted]クロマトグラフィー	--
ステップ 9	[redacted]ろ過	前ステップで得られた液を、[redacted]及び [redacted] nm の[redacted]に負荷量が 1 m^2 当たり [redacted] L 以下となるように負荷し、差圧 [redacted] psid 以下でろ過する。ろ過後、必要に応じて、[redacted]を用いてフィルターを洗浄し、[redacted]する。洗浄に用いる[redacted]の液量を 1 m^2 当たり [redacted] L 以下に管理する。
ステップ 10	[redacted] [redacted]ろ過	--
ステップ 11	分注、凍結、保存、及び試験	--

別紙 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

4 種類のモデルウイルス（ブタパルボウイルス［PPV］、異種指向性マウス白血病ウイルス［XMuLV］、レオウイルス 3 型［Reo-3］、仮性狂犬病ウイルス［PRV］）を用いて、ドナネマブ製造工程のウイルスクリアランス能を評価した。結果を下表に示す。各ウイルスクリアランス指数として、試験結果のうちの最小値を示す。

ステップ	PPV	XMuLV	Reo-3	PRV
によるウイルス不活化及び清澄化				
クロマトグラフィー	a		b	
ろ過		c	c	c
総ウイルスクリアランス指数（ ）	9.9	≥17.7	11.0	≥12.4
総ウイルスクリアランス指数（ ） d				

a 試験から得られたクリアランス指数。

b

c 、 、及び を用いた試験は が、 がワーストケースであるため、 でのクリアランス指数を 、 、及び にも適用した。

d 場合の総ウイルスクリアランス指数も示したが、本薬の製造工程における総ウイルスクリアランス指数としては、 算出した上欄の値が適切であると考える。

ケサンラ点滴静注液 350 mg

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.S.1.1	Nomenclature	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.1.2	Structure	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.1.3	General Properties	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2.1	Manufacturers	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2.3	Control of Materials	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.3.2	Impurities	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.4.1	Specifications	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.4.4	Batch Analyses	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.6	Container Closure System	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.7.3.1	Stability Data Primary Stability	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.7.3.2	Supporting Stability Data	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.7.3.3	Stress Testing Data	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2.2	Drug Product	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2.4	Container Closure System	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2.6	Compatibility	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3.1	Manufactures	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3.2	Batch Formula	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3.5.2	Sterilization Process and Validation Summary	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.4	Control of Excipients	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5.1	Specifications	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5.4	Batch Analyses	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5.5	Characterisation of Improties	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.7	Container Closure System	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8.3.1	Stability Data Primary Stability	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8.3.2	Supporting Stability	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8.3.3	Stress Testing Stability	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8.3	Container Closure Integrity Dye-Ingress Test Method	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8.3	Container Closure Integrity Dye-Ingress Method Validation Report	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment (Eli Lilly Kinsale Limited)	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.A.1	Facilities and Equipment (Lilly France)	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.A.3	Novel Excipients	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	N/A	N/A	N/A	N/A	－

3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.R	Regional Information	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.1	bTDR128: In Vitro Binding Affinity and Epitope Determination of N3pG Antibodies by Surface Plasmon Resonance	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.2	NDG73: Ex Vivo Phagocytosis Studies with Anti-Aβ Antibodies Including mE8 and mE8c (Murine Surrogates for LY3002813)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.3	NDG74: Ex Vivo Target Engagement Studies with Anti-Aβ Antibodies Including Anti-N3pG Murine Surrogate and Humanized Antibodies (LY3002813)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.1.4	NDG75: In Vivo Target Engagement Studies with Anti-Aβ Antibodies Including Anti-N3pG Murine Surrogate and Humanized Antibodies (LY3002813)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.5	NDG77: In Vivo Therapeutic Plaque Lowering Studies in Aged PDAPP Mice with Anti-Aβ Antibodies Including mE8 and mE8c (Murine Surrogates for LY3002813)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.6	NDG76: In Vivo Plasma Aβ Accumulation Studies with Anti-Aβ Antibodies Including Anti-N3pG Murine Surrogate and Humanized Antibodies (LY3002813)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.7	NDG78: In Vivo Plaque Lowering Studies in Aged PDAPP Mice with Anti-N3pG Antibody mE8c (Murine Surrogate for LY3002813) to Determine Minimum Efficacious Dose	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.8	NDG79: In Vivo Plaque Prevention Study in PDAPP Mice with Anti-Aβ Antibodies Including mE8c (Murine Surrogate for LY3002813)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.9	NS49: In Vitro Biochemical Analysis of Alzheimer's Cortex and Cerebral Spinal Fluid for Aβp3-x, the Target Antigen of LY3002813 (Donanemab)	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	参考資料	無

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.1	8243113: Method Validation of LSN3026818 (mE8C murine analog of LY3002813, anti-N3Pg Abeta Antibody) in Mouse Serum using ELISA Methodology	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.1.2	8237417: Method Validation of LY3002813 (N3Pg-Abeta Antibody) in Cynomolgus Monkey Serum using ELISA Methodology	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.3	8237419: Validation of a Qualitative Method for the Detection of LY3002813-reactive Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum Using ELISA Methodology	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.2.1	8237314PK: Pharmacokinetics of LY3002813 in Cynomolgus Monkeys Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose of 1 mg/kg LY3002813	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.2	8301447-PK: Serum Pharmacokinetics of LY3002813 in Cynomolgus Monkeys After Intravenous or Subcutaneous Administration: Comparison of 3 Material Lots	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.3	8253105: Serum and Plasma Exposure with Three Lots of mE8c (LSN3026818) in CD1 Mice Following a Single Subcutaneous Dose of 10 mg/kg	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.2.1	504531: A Repeat-dose Toxicity and Exposure Study in PDAPP Mice Given LSN3026818, mE8 Derivative c (mE8c, Murine Analog of LY3002813) by Subcutaneous Injection Once Weekly for 6 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.2	8222-743: A Chronic Pharmacology/Toxicity Study in Aged Female PDAPP Mice Given Weekly Subcutaneous Doses of mE8 Derivative C (Murine Analog of LY3002813) for Six Months	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.3	504299: A Repeat-Dose Toxicity and Exposure Study in PDAPP Mice Given LSN3026818, mE8 Derivitive c (mE8c, Murine Analog of LY3002813) by Subcutaneous Injection Once Weekly for 6 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.4	8242713: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys Given LY3002813 by Intravenous Injection Once Weekly for 6 Weeks with a 3-Month Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.7　その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7.1	20008867: Tissue Cross-Reactivity of LY3002813 with Human and Cynomolgus Monkey Tissues Ex Vivo	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.7.2	MB135: Cerebral Microhemorrhage and Neuropathology Study in Aged PDAPP Mice Given LSN3026818, mE8 Derivative C (mE8c, Murine Analog of LY3002813), by Intraperitoneal Injections Weekly for 3 Months	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center	国外	社内報	参考資料	無

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	Peripherally administered antibodies against amyloid β-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease.	Bard F, et al.	－	－	－	Nature Medicine. 2000; 6(8): 916-919.	参考文献	－
4.3.2	Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease.	Bateman RJ, et al.	－	－	－	The New England Journal of Medicine. 2012; 367: 795-804.	参考文献	－
4.3.3	Characterization of cerebrospinal fluid aminoterminally truncated and oxidized amyloid-βpeptides.	Bibl M, et al.	－	－	－	Proteomics Clinical Applications. 2012; 6: 163-169.	参考文献	－
4.3.4	Glutaminyl cyclase activity correlates with levels of Aβ peptides and mediators of angiogenesis in cerebrospinal fluid of Alzheimer’s disease patients.	Bridel C, et al.	－	－	－	Alz Res Therapy. 2017; 9: 38. h	参考文献	－
4.3.5	Formation of pyroglutamic acid from N-terminal glutamic acid in immunoglobulin gamma antibodies.	Chelius D, et al.	－	－	－	Analytical Chemistry. 2006; 78: 2370-2376.	参考文献	－
4.3.6	Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid β-protein in both transfected cells and transgenic mice.	Citron M, et al.	－	－	－	Nature Medicine. 1997; 3: 67-72.	参考文献	－
4.3.7	Proliferation of amyloid-β42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism.	Cohen SI, et al.	－	－	－	Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: 9758-9763.	参考文献	－
4.3.8	Inhibition of glutaminyl cyclase alters pyroglutamate formation in mammalian cells.	Cynis H, et al.	－	－	－	Biochimica et Biophysica Acta. 2006; 1764: 1618-1625.	参考文献	－

4.3.9	Reduced effectiveness of Abeta1-42 immunization in APP transgenic mice with significant amyloid deposition.	Das P, et al.	−	−	−	Neurobiology of Aging. 2001; 22: 721-727.	参考文献	−
4.3.10	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans.	Davies B, et al.	−	−	−	Pharmaceutical Research. 1993; 10(7):1093-1095.	参考文献	−
4.3.11	apoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain.	Deane R, et al.	−	−	−	The Journal of Clinical Investigation. 2008; 118: 4002-4013.	参考文献	−
4.3.12	Peripheral anti-Aβ antibody alters CNS and plasma Aβ clearance and decreases brain Aβ burden in a mouse model of Alzheimer's disease.	DeMattos RB, et al.	−	−	−	Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 8850-8855.	参考文献	−
4.3.13	Plaque-associated disruption of CSF and plasma amyloid-β (Aβ) equilibrium in a mouse model of Alzheimer's disease.	DeMattos RB, et al.	−	−	−	Journal of Neurochemistry. 2002; 81: 229-236.	参考文献	−
4.3.14	Potential role of endogenous and exogenous Aβ binding molecules in Aβ clearance and metabolism. In: Saido TC, editor. Aβ Metabolism and Alzheimer's Disease.	DeMattos RB, et al.	−	−	−	Landes Bioscience. 2003; 127-143.	参考文献	−
4.3.15	ApoE and clusterin cooperatively suppress Abeta levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular Abeta metabolism in vivo.	DeMattos RB, et al.	−	−	−	Neuron. 2004; 41: 193-202.	参考文献	−
4.3.16	A plaque-specific antibody clears existing β-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice.	DeMattos RB, et al.	−	−	−	Neuron. 2012; 76: 908-920.	参考文献	−
4.3.17	AV45-A11 Study Group. Amyloid-β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study.	Doraiswamy PM, et al.	−	−	−	Neurology. 2012 Oct 16; 79(16): 1636-44.	参考文献	−
4.3.18	Increased amyloid-β42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1.	Duff K, et al.	−	−	−	Nature. 1996; 383: 710-713.	参考文献	−
4.3.19	Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study.	Fleisher AS, et al.	−	−	−	JAMA Neurol. 2015; 72(3): 316-324.	参考文献	−
4.3.20	Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β-amyloid precursor protein.	Games D, et al.	−	−	−	Nature. 1995; 373(6514): 523-527.	参考文献	−
4.3.21	Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted?	Golde TE.	−	−	−	The Journal of Clinical Investigation. 2003; 111: 11-18.	参考文献	−

4.3.22	Tissue Cross-Reactivity Studies for Monoclonal Antibodies: Predictive Value and Use for Selection of Relevant Animal Species for Toxicity Testing. In: Cavagnaro JA, editor. Preclinical Safety Evaluation of Biopharmaceuticals: A Science-Based Approach to Facilitating Clinical Trials.	Hall W, et al.	−	−	−	Wiley-Interscience; 2008. p. 207-240.	参考文献	−
4.3.23	Value of CSF β-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment.	Hampel H, et al.	−	−	−	Mol Psychiatry. 2004 Jul; 9(7): 705-10.	参考文献	−
4.3.24	The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics.	Hardy J, et al.	−	−	−	Science. 2002; 297(5580): 353-356.	参考文献	−
4.3.25	National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.	Hyman BT, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement. 2012; 8(1): 1-13.	参考文献	−
4.3.26	Full-length amyloid-beta (1-42(43)) and amino-terminally modified and truncated amyloid-beta 42(43) deposit in diffuse plaques.	Iwatsubo T, et al.	−	−	−	Am J Pathol. 1996; 149: 1823-1830.	参考文献	−
4.3.27	Tracking pathophysiological process in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers.	Jack CR Jr, et al.	−	−	−	Lancet Neurol. 2013; 12(2): 207-216.	参考文献	−
4.3.28	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers.	Jack CR, et al.	−	−	−	Arch Neurology. 2011; 68(12): 1526-1535.	参考文献	−
4.3.29	Amyloid precursor protein processing and Aβ42 deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer disease.	Johnson-Wood K, et al.	−	−	−	Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94: 1550-1555.	参考文献	−
4.3.30	A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline.	Jonsson T, et al.	−	−	−	Nature. 2012; 488: 96-99.	参考文献	−
4.3.31	Immunologic factors in human milk: The effects of gestational age and pasteurization.	Koenig A, et al.	−	−	−	J Hum Lact. 2005; 21(4):439-443.	参考文献	−
4.3.32	Isolation, chemical characterization, and quantitation of A beta 3-pyroglutamyl peptide from neuritic plaques and vascular amyloid deposits.	Kuo YM, et al.	−	−	−	Biochemical and Biophysical Research Communications. 1997; 237: 188-191.	参考文献	−

4.3.33	Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology, and future directions.	Leach MW, et al.	−	−	−	Toxicol Pathol. 2010 December; 38(7): 1138-66.	参考文献	−
4.3.34	Anti-Aβ42- and anti-Aβ40-specific mAbs attenuate amyloid deposition in an Alzheimer disease mouse model.	Levites Y, et al.	−	−	−	The Journal of Clinical Investigation. 2006; 116: 193-201.	参考文献	−
4.3.35	Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy.	Liu CC, et al.	−	−	−	Nature reviews Neurology. 2013; 9: 106-118.	参考文献	−
4.3.36	Robust central reduction of amyloid-β in humans with an orally available, non-peptidic β-secretase inhibitor.	May PC, et al.	−	−	−	The Journal of Neuroscience. 2011; 31: 16507-16516.	参考文献	−
4.3.37	Correlation between elevated levels of amyloid β-peptide in the brain and cognitive decline.	Näslund J, et al.	−	−	−	JAMA. 2000; 283: 1571-1577.	参考文献	−
4.3.38	Cerebral hemorrhage after passive anti-Aβ immunotherapy.	Pfeifer M, et al.	−	−	−	Science. 2002; 298: 1379.	参考文献	−
4.3.39	Antibody-based therapy in Alzheimer's disease.	Pul R, et al.	−	−	−	Expert Opinion on Biological Therapy. 2011; 11: 343-357.	参考文献	−
4.3.40	Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid β.	Racke MM, et al.	−	−	−	J Neurosci. 2005; 25(3): 629-636.	参考文献	−
4.3.41	Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, Aβ N3(pE), in senile plaques.	Saido TC, et al.	−	−	−	Neuron. 1995; 14: 457-466.	参考文献	−
4.3.42	Amino- and carboxyl-terminal heterogeneity of β-amyloid peptides deposited in human brain.	Saido TC, et al.	−	−	−	Neuroscience Letters. 1996; 215: 173-176.	参考文献	−
4.3.43	Alzheimer's disease as proteolytic disorders: anabolism and catabolism of β-amyloid.	Saido TC.	−	−	−	Neurobiology of Aging. 1998; 19: S69-75.	参考文献	−
4.3.44	Bapineuzumab 201 Clinical Trial Investigators. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease.	Salloway S, et al.	−	−	−	Neurology. 2009 Dec 15; 73(24): 2061-70.	参考文献	−
4.3.45	Amyloid-β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning.	Schenk D, et al.	−	−	−	Nat Rev Neurosci. 2002; 3(10): 824-828.	参考文献	−
4.3.46	On the seeding and oligomerization of pGlu-amyloid peptides (in vitro).	Schilling S, et al.	−	−	−	Biochemistry. 2006; 45: 12393-12399.	参考文献	−

4.3.47	Pyroglutamate formation influences solubility and amyloidogenicity of amyloid peptides.	Schlenzig D, et al.	－	－	－	Biochemistry. 2009; 48: 7072-7078.	参考文献	－
4.3.48	Immunotherapy reduces vascular amyloid-β in PDAPP mice.	Schroeter S, et al.	－	－	－	J Neurosci. 2008; 28(27): 6787-6793.	参考文献	－
4.3.49	Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) in amyloid modifying therapies: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup.	Sperling RA, et al.	－	－	－	Alzheimers Dement. 2011; 7(4): 367-385.	参考文献	－
4.3.50	Deposition of monomeric, not oligomeric, Aβ mediates growth of Alzheimer's disease amyloid plaques in human brain preparations.	Tseng BP, et al.	－	－	－	Biochemistry. 1999; 38: 10424-10431.	参考文献	－
4.3.51	Cerebral amyloid angiopathy and plaques, and visceral amyloidosis in aged macaques.	Uno H, et al.	－	－	－	Neurobiol Aging. 1996; 17(2): 275-281.	参考文献	－
4.3.52	Carcinogenicity Assessments of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals: A Review of Approved Molecules and Best Practice Recommendations.	Vahle JL, et al.	－	－	－	Toxicol Pathol. 2010; 38(4): 522-553.	参考文献	－
4.3.53	Bapineuzumab 3000 and 3001 Clinical Study Investigators. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials.	Vandenbergh e R, et al.	－	－	－	Alzheimer's Research & Therapy. 2016; 8(1): 18.	参考文献	－
4.3.54	Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice.	Wilcock DM, et al.	－	－	－	CNS Neurol Disord Drug Targets. 2009 Mar; 8(1):50-64.	参考文献	－
4.3.55	Abeta immunotherapy: intracerebral sequestration of Abeta by an anti-Abeta monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble Abeta.	Yamada K, et al.	－	－	－	The Journal of Neuroscience. 2009; 29: 11393-11398.	参考文献	－
4.3.56	Carcinogenicity Assessment for Donanemab.	－	－	－	－	社内報（20[redacted]年）	参考資料	－
4.3.57	Reproductive Safety Assessment for Donanemab.	－	－	－	－	社内報（20[redacted]年）	参考資料	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	バリデーション報告書：8248-152：Method Development of LY3002813 (N3pG-Abeta Antibody) in Human Serum using ELISA Methodology	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.2	バリデーション報告書：8338-154：Method Validation of LY3002813 (N3pG-Abeta Antibody) in Human Serum by ELISA (Antigen Capture)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.3	バリデーション報告書：8352-531：Method Validation of LY3002813 (N3pG-Abeta Antibody) in Human Serum using ELISA	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.4	バリデーション報告書：8248-154：Method Validation of LY3002813 (N3pGAbeta Antibody) in Human Cerebral Spinal Fluid (CSF) using ELISA Methodology	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.5	バリデーション報告書：RASV2：Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-LY3002813 Antibodies in Human Serum	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.6	バリデーション報告書：[redacted]-15-061-318：Level 2 Validation Report: Anti-LY3002813 Antibody Assay	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Method History Report], 20[redacted]年[redacted]月 [Method History Report V[redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.2.1	治験総括報告書I5T-MC-AACC試験: A Single-Dose and Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3002813 (Donanemab) in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease or Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease	－	2013年5月～2016年8月	米国、日本	国内外	－	評価資料	有
5.3.3.2.2	治験総括報告書I5T-MC-AACD試験: A Single- and Multiple-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Intravenous Doses of LY3002813 (Donanemab) in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease or Mild to Moderate Alzheimer's Disease	－	2015年12月～20[redacted]年[redacted]月	米国、日本	国内外	－	評価資料	有

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies I5T-MC-AACD and I5T-MC-AACG	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies I5T-MC-AACD, I5T-MC-AACG, I5T-MC-AACH (Parts B and C), and I5T-MC-AACI (PC and Safety Addendum)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書I5T-MC-AACG試験: Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab (LY3002813) in Early Symptomatic Alzheimer's Disease	－	2017年12月～2020年12月	米国、カナダ	国内外	－	評価資料	有
5.3.5.1.2	治験総括報告書I5T-MC-AACI試験: Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab (LY3002813) in Early Symptomatic Alzheimer's Disease	－	2020年6月～2023年4月	米国、日本、他	国内外	－	評価資料	有
5.3.5.1.2.1	治験総括報告書I5T-MC-AACI試験補遺9: Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab (LY3002813) in Early Symptomatic Alzheimer's Disease Addendum 9	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国、日本、他	国内外	－	評価資料	有
5.3.5.1.3	治験総括報告書I5T-MC-AACN試験: A Phase 3, Open-Label, Parallel-Group, 2-Arm Study to Investigate Amyloid Plaque Clearance with Donanemab Compared with Aducanumab-avwa in Participants with Early Symptomatic Alzheimer's Disease	－	20[redacted]年[redacted]月～2022年9月	米国	国外	－	参考資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Immunogenicity	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有
5.3.5.3.2	Integrated Summary Immunogenicity	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有
5.3.5.3.3	Resubmission Update of Safety Information	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有
5.3.5.3.4	Resubmission Integrated Summary of Safety Information	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有
5.3.5.3.5	Statistical Analysis Plan for Japan submission: LY3002813 in Early Symptomatic Alzheimer's Disease	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	参考資料	無
5.3.5.3.6	Integrated Patient Narratives	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.7	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale Evidence Dossier	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.8	LY3002813 Integrated Efficacy Analysis Plan (IEAP)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACC試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACD試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACG試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACI試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACI試験補遺9	－	－	－	国内外	－	評価資料	有

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACC試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACD試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACG試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACI試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.3.5	重篤な有害事象発現症例一覧表 I5T-MC-AACI試験補遺9	－	－	－	国内外	－	評価資料	有

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I5T-MC-AACC試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I5T-MC-AACD試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I5T-MC-AACG試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 I5T-MC-AACI試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	有
5.3.7.4.5	臨床検査値異常症例一覧表 I5T-MC-AACI試験補遺9	－	－	－	国内外	－	評価資料	有

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	Clinical benefits of tramiprosate in Alzheimer's disease are associated with higher number of APOE4 alleles: the "APOE4 gene-dose effect."	Abushakra S, et al.	－	－	－	J Prev Alzheimers Dis.2016;3(4):219-228.	参考文献	－
5.4.2	Amyvid [package insert].	Eli Lilly and Company	－	－	－	－	参考文献	－
5.4.3	Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis.	Arrighi HM, et al.	－	－	－	J Neurol Neurosurg Psychiatry.2016;87(1):106-112.	参考文献	－
5.4.4	MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities.	Barakos J, et al.	－	－	－	AJNR Am J Neuroradiol.2013;34(10):1958-1965.	参考文献	－

5.4.5	A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease.	Barthélemy NR, et al.	−	−	−	Nat Med.2020 Mar;26(3):398-407.	参考文献	−
5.4.6	Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease.	Bateman RJ, et al.	−	−	−	Alzheimers Res Ther.2011;3(1):1.	参考文献	−
5.4.7	Topline results of phase III GRADUATE I & II pivotal trials with subcutaneous gantenerumab [abstract].	Bateman R, et al.	−	−	−	J Prev Alzheimers Dis.2022;9(suppl 1):S10.	参考文献	−
5.4.8	Screening with a high-precision blood-based assay for Alzheimer disease.	Bendlin BB, et al.	−	−	−	Neurology.2019 Oct 22;93(17):737-738.	参考文献	−
5.4.9	A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures.	Bretz F, et al.	−	−	−	Stat Med.2009;28(4):586-604.	参考文献	−
5.4.10	Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests.	Bretz F, et al.	−	−	−	Biom J.2011;53(6):894-913.	参考文献	−
5.4.11	Glutaminyl cyclase activity correlates with levels of Aβ peptides and mediators of angiogenesis in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients.	Bridel C, et al.	−	−	−	Alz Res Ther. 2017;9(1):38.	参考文献	−
5.4.12	Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease.	Budd Haeberlein S, et al.	−	−	−	J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):197-210.	参考文献	−
5.4.13	Amyloid-related imaging abnormalities from trials of solanezumab for Alzheimer's disease.	Carlson C, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement (Amst). 2016;2:75-85.	参考文献	−
5.4.14	A plaque-specific antibody clears existing β-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice.	DeMattos RB, et al.	−	−	−	Neuron. 2012;76(5):908-920.	参考文献	−
5.4.15	'Time saved' as a demonstration of clinical meaningfulness and illustrated using the donanemab TRAILBLAZER-ALZ study findings.	Dickson SP, et al.	−	−	−	J Prev Alz. 2023;10(3):595-599.	参考文献	−
5.4.16	Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease.	Doody RS, et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2014;370(4):311-321.	参考文献	−

5.4.17	Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study.	Fleisher AS, et al.	−	−	−	JAMA Neurol. 2015;72(3):316-324.	参考文献	−
5.4.18	Donanemab population pharmacokinetics, amyloid plaque reduction, and safety in participants with Alzheimer's disease.	Gueorguieva I, et al.	−	−	−	Clin Pharmacol Ther. 2023;113(6):1258-1267.	参考文献	−
5.4.19	The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics.	Hardy J, et al.	−	−	−	Science. 2002;297(5580):353-356.	参考文献	−
5.4.20	Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.	Hardy JA, et al.	−	−	−	Science. 1992;256(5054):184-185.	参考文献	−
5.4.21	Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer’s disease.	Honig LS, et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2018;378(4):321-330.	参考文献	−
5.4.22	National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines on neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.	Hyman BT, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement. 2012;8(1):1-13.	参考文献	−
5.4.23	Economic Burden of Alzheimer's Disease Dementia in Japan.	Ikeda S, et al.	−	−	−	J Alzheimers Dis. 2021;81(1):309-319.	参考文献	−
5.4.24	Determining clinically meaningful decline in preclinical Alzheimer disease.	Insel PS, et al.	−	−	−	Neurol. 2019;93(4):e322-e333.	参考文献	−
5.4.25	Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials.	Iwatsubo T, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement. 2018;14(8):1077-1087 .	参考文献	−
5.4.26	Temporal dynamics of β-amyloid accumulation in aging and Alzheimer’s disease.	Jagust WJ, et al.	−	−	−	Neurol. 2021;96(9):e1347-e1357.	参考文献	−
5.4.27	A mutation in APP protects against Alzheimer’s disease and age-related cognitive decline.	Jonsson T, et al.	−	−	−	Nature. 2012;488(7409):96-99.	参考文献	−
5.4.28	Central review of amyloid-related imaging abnormalities in two phase III clinical trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer’s disease patients.	Ketter N, et al.	−	−	−	J Alzheimers Dis. 2017;57(2):557-573.	参考文献	−
5.4.29	Donanemab (LY3002813) Phase 1b study in Alzheimer's disease: rapid and sustained reduction of brain amyloid measured by florbetapir F18 imaging.	Lowe SL, et al.	−	−	−	J Prev Alzheimers Dis. 2021a;8(4):414-424.	参考文献	−

5.4.30	Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease.	Lowe SL, et al.	−	−	−	Alzheimer's Dement. 2021b;7(1):e12112.	参考文献	−
5.4.31	Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy.	Maggi E, et al.	−	−	−	Expert Rev Clin Immunol. 2011;7(1):55-63.	参考文献	−
5.4.32	Donanemab in early Alzheimer's disease.	Mintun MA, et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2021;384(18):1691-1704.	参考文献	−
5.4.33	Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies.	Mitchell AJ, et al.	−	−	−	Acta Psychiatr Scand. 2009 Apr;119(4):252-65.	参考文献	−
5.4.34	Alzheimer's disease severity and its association with patient and caregiver quality of life in Japan: results of a community-based survey.	Montgomery W, et al.	−	−	−	BMC Geriatr. 2018;18, 141.	参考文献	−
5.4.35	High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease.	Nakamura A, et al.	−	−	−	Nature. 2018 Feb 8;554(7691):249-254.	参考文献	−
5.4.36	Costs and resource use of community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Japan: 18-month results from the GERAS-J study.	Nakanishi M, et al.	−	−	−	Curr Med Res Opin. 2021;37(8):1331-1339.	参考文献	−
5.4.37	Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale.	Navitsky M, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement. 2018;14(12):1565-1571.	参考文献	−
5.4.38	Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer's disease treated with gantenerumab.	Ostrowitzki S, et al.	−	−	−	Arch Neurol. 2012;69(2):198-207.	参考文献	−
5.4.39	A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease.	Ostrowitzki S, et al.	−	−	−	Alzheimers Res Ther. 2017;9(1):95.	参考文献	−
5.4.40	Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders.	Palmqvist S, et al.	−	−	−	JAMA. 2020 Aug 25;324(8):772-781.	参考文献	−
5.4.41	Anti-amyloid antibody therapies in Alzheimer's disease.	Perneczky R, et al.	−	−	−	Brain. 2023 Mar 1;146(3):842-849.	参考文献	−
5.4.42	Progression models for repeated measures: estimating novel treatment effects in progressive diseases.	Raket LL.	−	−	−	Stat Med. 2022;41(28):5537-5557.	参考文献	−

5.4.43	Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease.	Salloway S, et al.	−	−	−	JAMA Neurol. 2022;79(1):13-21.	参考文献	−
5.4.44	Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease.	Salloway S, et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2014;370(4):322-333.	参考文献	−
5.4.45	A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease.	Salloway S, et al.	−	−	−	Neurology. 2009;73(24):2061-2070.	参考文献	−
5.4.46	Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads.	Salvadó G, et al.	−	−	−	EMBO Mol Med. 2023;15(5):e17123.	参考文献	−
5.4.47	The molecular pathology of Alzheimer’s disease.	Selkoe DJ.	−	−	−	Neuron. 1991;6(4):487-498.	参考文献	−
5.4.48	Association of amyloid reduction after donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial.	Shcherbinin S, et al.	−	−	−	JAMA. 2022;79(10):1015-1024.	参考文献	−
5.4.49	Testing the right target and right drug at the right stage.	Sperling RA, et al.	−	−	−	Sci Transl Med. 2011a;3(111):111cm33.	参考文献	−
5.4.50	Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer’s Association Research Roundtable Workgroup.	Sperling RA, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement. 2011b;7(4):367-385.	参考文献	−
5.4.51	Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer’s disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis.	Sperling RA, et al.	−	−	−	Lancet Neurol. 2012;11(3):241-249.	参考文献	−
5.4.52	A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer’s disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody.	Swanson CJ, et al.	−	−	−	Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):80.	参考文献	−
5.4.53	Lecanemab in early Alzheimer's disease.	van Dyck CH, et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2023;388(1):9-21.	参考文献	−
5.4.54	Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE ε4/ ε4 patient treated with aducanumab.	VandeVrede L, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement (Amst). 2020;12(1):e12101.	参考文献	−

5.4.55	Disease modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus.	Vellas B, et al.	−	−	−	Lancet Neurol. 2007;6(1):56-62.	参考文献	−
5.4.56	Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study.	Villemagne VL, et al.	−	−	−	Lancet Neurol. 2013;12(4):357-367.	参考文献	−
5.4.57	The integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) findings from the EXPEDITION3 trial.	Wessels AM, et al.	−	−	−	J Prev Alzheimers Dis. 2018;5(2):134-136.	参考文献	−
5.4.58	Demonstration of clinical meaningfulness of the integrated Alzheimer's disease rating scale (iADRS): association between change in iADRS scores and patient and caregiver health outcomes.	Wessels AM, et al.	−	−	−	J Alzheimers Dis. 2022a;88(2):577-588.	参考文献	−
5.4.59	Integrated Alzheimer's disease rating scale: clinically meaningful change estimates.	Wessels AM, et al.	−	−	−	Alzheimers Dement (NY). 2022b;8(1):e12312.	参考文献	−
5.4.60	A combined measure of cognition and function for clinical trials: the integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS).	Wessels AM, et al.	−	−	−	J Prev Alzheimers Dis. 2015;2(4):227-241.	参考文献	−
5.4.61	Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease.	Yu YJ, et al.	−	−	−	Neurotherapeutics. 2013;10(3):459-472.	参考文献	−
5.4.62	Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease.	Zetterberg H, et al.	−	−	−	Mol Brain. 2019 Mar 28;12(1):26.	参考文献	−