

## 審査報告書

令和 7 年 7 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ケサンラ点滴静注液 350 mg  
[一 般 名] ドナネマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 14 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にドナネマブ（遺伝子組換え） 350 mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特 記 事 項] 「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」（令和 7 年 2 月 20 日付け医薬薬審発 0220 第 3 号）及び「医薬品の承認事項一部変更承認申請並びに当該申請に係る審査及び調査の取扱いについて（依頼）」（令和 7 年 3 月 31 日付け医薬薬審発 0331 第 5 号）に基づく迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制に対する本剤の新たな用法・用量での有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [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

（変更なし）

### [用法及び用量]

通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として初回は 350 mg、2 回目は ~~1 回 700 mg~~、3 回目は ~~1050 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。

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告

令和 7 年 6 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名]    ケサンラ点滴静注液 350 mg
- [一 般 名]    ドナネマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者]    日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日]    令和 7 年 2 月 14 日
- [剤形・含量]    1 バイアル中にドナネマブ（遺伝子組換え）350 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]  
アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度認知症の進行抑制  
(変更なし)
- [申請時の用法・用量]  
通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として初回は 350 mg、2 回目は ~~1 回~~700 mg、3 回目は 1050 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。  
(下線部追加、取消線部削除)

[目            次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 2  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 2  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 2  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 2  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 4  |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 16 |
| 9. 総合評価 .....                                        | 16 |

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、不溶性のアミロイドプラークのみに存在すると考えられる N3pG A $\beta$  を標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本邦では 2024 年 9 月に「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を効能・効果とし、投与 3 回目までは 700 mg を、その後は 1400 mg を Q4W で点滴静注する用法・用量で承認されている。

申請者は、本薬をより低用量から漸増投与することで ARIA のリスクを低減できると考え、海外臨床試験成績に基づき、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、2025 年 5 月現在、本薬は「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」の効能・効果で米国を含む 13 の国及び地域で承認され、欧州等で審査中である。また、本申請の用法・用量については、米国で審査中である。

以下の項においては、特に断りのない限り、「MCI due to AD 及び軽度 AD-D」を別記に示すとおり「早期 AD」と略語記載する。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

海外第Ⅲb 相試験（AACQ 試験）では、表 1 に示す用法・用量が検討されているが、本項においては、AACQ 試験の S 群（既承認用法・用量）と E 群（申請用法・用量）の結果に基づき本薬の臨床薬理を検討した。

表 1：AACQ 試験で検討された本薬の用法・用量

| 投与群               | 用法・用量                                                                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S 群<br>(既承認用法・用量) | Standard レジメン：<br>投与 3 回目まで 700 mg、4 回目以降は 1400 mg を Q4W で点滴静注。                                               |
| E 群<br>(申請用法・用量)  | Enhanced titration レジメン：<br>投与 1 回目は 350 mg、2 回目は 700 mg、3 回目は 1050 mg、4 回目以降は 1400 mg を Q4W で点滴静注。           |
| D 群               | Dose skipping レジメン：<br>投与 1 回目は 700 mg、2 回目は 8 週後に 1400 mg、3 回目は 12 週後に 1400 mg を投与し、以降は 1400 mg を Q4W で点滴静注。 |
| C 群               | C <sub>max</sub> レジメン：<br>投与 6 回目まで 350 mg、8 回目まで 700 mg を Q2W で、9 回目以降は 1400 mg を Q4W で点滴静注。                 |

## 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

AACQ 試験では、市販製剤が使用された。本薬の血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 200 ng/mL であった。

血清中の本薬に対する ADA 及び中和抗体は ECL 法により測定され、検出下限は 2 ng/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 患者における検討

#### 6.2.1.1 海外第Ⅲb 相試験（AACQ 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2023 年 2 月～実施中（2024 年 5 月データカットオフ））

AACQ 試験の S 群及び E 群における ADA 陽性例の割合、並びに ADA 陽性／陰性別の脳内アミロイドプラーク変化量及び注入に伴う反応の発現割合は、表 2 のとおりであった。すべての ADA 陽性例は中和抗体も陽性であった。

表 2：AACQ 試験の S 群及び E 群における ADA 陽性例の割合  
並びに ADA 陽性／陰性別の脳内アミロイドプラーク変化量及び注入に伴う反応の発現割合

| 投与群               | ADA <sup>a</sup> | 例数  | 陽性割合 (%) | 脳内アミロイドプラーク変化量 (センチロイド) <sup>b</sup> | 注入に伴う反応 (% (例数)) |
|-------------------|------------------|-----|----------|--------------------------------------|------------------|
| S 群<br>(既承認用法・用量) | 陰性               | 26  | 86.8     | -65.92±36.14                         | 0 (0)            |
|                   | 陽性               | 171 |          | -58.68±31.89 <sup>c</sup>            | 14.0 (24)        |
| E 群<br>(申請用法・用量)  | 陰性               | 36  | 82.2     | -70.38±35.69 <sup>d</sup>            | 8.3 (3)          |
|                   | 陽性               | 166 |          | -54.97±34.08 <sup>e</sup>            | 18.7 (31)        |

a：次の 1) 又は 2) のいずれかの場合に ADA 陽性と判定された。

1) ベースライン時点で ADA が認められる場合、本薬投与後に抗体価 1：10 以上。

2) ベースライン時点で ADA が認められない場合、本薬投与後に抗体価がベースライン時点から 4 倍以上増加。

b：24 週時点、平均値±標準偏差

c：159 例、d：33 例、e：156 例

#### 6.2.1.2 母集団 PK/PD 解析（CTD 5.3.3.5.1（参考資料））

初回申請時に提出された母集団 PK/PD モデル（「ケサンラ点滴静注液 350 mg」審査報告書（令和 6 年 7 月 19 日）参照）、並びに AACQ 試験から得られた血清中本薬濃度及び脳内アミロイドプラークのデータを用いて、母集団 PK/PD 解析が実施された。

AACQ 試験の S 群及び E 群のそれぞれについて、初回申請時の母集団 PK/PD モデルを用いてベイズ推定された PK パラメータ ( $AUC_{0-12weeks}$  及び  $C_{av,ss}$ ) 並びに投与 0 及び 24 週時点における脳内アミロイドプラークは表 3 のとおりであった。

表 3：初回申請時の母集団 PK/PD モデルを用いて推定された  
AACQ 試験の S 群及び E 群の被験者における PK パラメータ及び脳内アミロイドプラーク

| 投与群               | 例数  | $AUC_{0-12weeks}$<br>( $\mu g \cdot h/mL$ ) <sup>a</sup> | $C_{av,ss}$<br>( $\mu g/mL$ ) <sup>b</sup> | 脳内アミロイドプラーク (センチロイド) <sup>a</sup> |                   |
|-------------------|-----|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
|                   |     |                                                          |                                            | 0 週                               | 24 週              |
| S 群<br>(既承認用法・用量) | 206 | 58700 [49400, 69580]                                     | 63.1 [58.1, 65.85]                         | 83.75 [56.6, 106.1]               | 26.6 [5.03, 42.1] |
| E 群<br>(申請用法・用量)  | 212 | 49300 [40557, 66313]                                     | 63.0 [58.0, 65.85]                         | 82.90 [56.7, 107.5]               | 27.9 [6.13, 41.7] |

a：平均値 [四分位範囲]

b：幾何平均値 [両側 95%CI]、ブートストラップ法により算出

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、既承認用法・用量と申請用法・用量の間で本薬の PK 及び脳内アミロイドプラークの減少効果に明確な違いはないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す 1 試験が提出された (PK については、6 項参照)。

表 4：主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名  | 相    | 対象患者     | 登録例数  | 用法・用量の概略                                                                                                                                                    | 主な評価項目    |
|------|------|------|------|----------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 評価   | 海外   | AACQ | IIIb | 早期 AD 患者 | 843 例 | 各群、本薬を以下の用法・用量で投与 (表 1 参照)。<br>S 群：Standard レジメン (既承認用法・用量に相当)<br>E 群：Enhanced titration レジメン (申請用法・用量に相当)<br>D 群：Dose skipping レジメン<br>C 群： $C_{max}$ レジメン | 安全性<br>PK |

### 7.1 海外第 IIIb 相試験 (AACQ 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2023 年 2 月～実施中 (2024 年 5 月データカットオフ))

外国人早期 AD 患者を対象に、本薬を新用法・用量又は既承認用法・用量で投与したときの ARIA の発現リスクを比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が海外 49 施設で実施された [目標症例数 800 例 (S 群、E 群、D 群及び C 群、各 200 例)<sup>1)</sup>]。

本試験はスクリーニング期間、76 週間の二重盲検投与期間、投与後追跡調査期間から構成された。被験者は、ベースライン時のアミロイド PET 検査結果 (24.1 以上 54 センチロイド未満、54 以上 79 センチロイド未満、79 以上 107 センチロイド未満又は 107 センチロイド以上) 及び APOE 遺伝子型 (ノンキャ

<sup>1)</sup> 主要評価項目である投与 24 週時の ARIA-E 関連事象の発現について、AACQ 試験安全性補遺 9 の結果より、既承認用法・用量群で 18.5%認められると仮定し、また、既承認用法・用量群に対する新用法・用量群の相対リスク減少を 40%と見積もった上で、ベイズ推定に基づくいずれかの新用法・用量群における相対リスクが少なくとも 20%減少する事後確率が、事前に規定した閾値 (80%) を超えることを確認できる確率として 92.7%が見込まれる規模である、各群 200 例、計 800 例が目標症例数とされた。

リア、ヘテロ接合型又はホモ接合型)を層別因子として、S群、E群、D群又はC群に1:1:1:1の比で無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間は本薬を表1に示す用法・用量で最長72週間静脈内投与し、投与24又は52週時にフロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ ) 又はフロルベタベン ( $^{18}\text{F}$ ) を用いたアミロイドPET検査に基づく投与完了基準<sup>2)</sup>を満たした患者は治験薬の投与を完了することとされた。本項では、本承認申請時に提出された投与24週時(カットオフ日)の成績を記載する。

主な選択基準は、以下に該当する60歳以上85歳以下の早期AD患者とされた。

- 記憶障害が同意取得前6カ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又はスタディパートナー<sup>3)</sup>から報告されている
- フロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ ) 又はフロルベタベン ( $^{18}\text{F}$ ) を用いたアミロイドPET検査が陽性<sup>4)</sup>である
- スクリーニング時のMMSEスコアが20以上28以下である
- スクリーニング時のMRI検査において、下記の所見が認められていない
  - ARIA-E
  - 5カ所以上の脳微小出血
  - 2カ所以上の脳表ヘモジデリン沈着
  - 1 cm 超の脳出血
  - 重度の白質病変

本薬投与開始後のARIAの評価のためのMRI検査は投与4、12、24及び52週時に計画され、計画外のMRI検査の実施も許容された。ARIAが認められた場合、治験責任医師は表5を参照の上、以下に示すとおり治験薬の投与を中止又は再開することとされ、中止又は再開の決定に際して治験責任医師は治験依頼者の医学専門家と協議することが可能とされた。

- 治験責任医師が臨床的に注意を要すると判断した場合、治験薬の投与を一時的に中断する。
- ARIA-Eの消失、ARIA-Hの安定化及び関連する症状の消失後、治験薬の再開を検討できる。

---

<sup>2)</sup> いずれか1回の測定で11センチロイド未満、又は連続する2回の測定で11以上25センチロイド未満。

<sup>3)</sup> 治験参加のために同意説明文書を提出し、患者と頻繁に連絡を取れる状態にあり、患者の試験来院に付き添うことができる又は指定した時間に電話で連絡が取れる者とされた。

<sup>4)</sup> 中央読影基準(24.1センチロイド以上)を満たした場合に陽性とされた。

表 5 : ARIA 発現時の対応

| 所見                         | 無症候性／症候性 | MRI 上の重症度 <sup>a</sup>                            | 対応                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|----------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARIA-E                     | 無症候性     | 軽度、軽度＋、中等度                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>重症度が中等度かつ治験薬の投与 8 回目までの間に発現した場合は、治験薬投与を中断する。それ以外の場合は治験薬の投与を継続できる。</li> <li>ARIA-E の消失が認められるまで毎月 MRI 検査を実施する。</li> </ul>                                                                            |
|                            |          | 中等度＋、重度                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>毎月 MRI 検査を実施し、ARIA-E の消失が認められた場合、治験薬の投与再開を検討する。</li> <li>ARIA-E の消失が認められない場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul>                                                                     |
|                            | 症候性      | すべての重症度                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>毎月 MRI 検査を実施し、ARIA-E 及び臨床症状の消失が認められた場合、治験薬の投与再開を検討する。</li> <li>ARIA-E 又は臨床症状の消失が認められない場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> <li>ARIA-E の症状が SAE と明らかに関連している場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul> |
| ARIA-H (脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症) | 無症候性     | ベースラインからの新規の脳微小出血が 10 個以下及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症が 2 カ所以下 | <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与 8 回目までの間に新規の脳微小出血が 4 個超又は脳表ヘモジデリン沈着症が 1 カ所以上認められた場合は、治験薬の投与を中断する。それ以外の場合は治験薬の投与を継続できる。</li> <li>毎月 MRI 検査を実施する。</li> </ul>                                                                  |
|                            |          | ベースラインからの新規の脳微小出血が 10 個超及び／又は脳表ヘモジデリン沈着症が 2 カ所超   | <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>毎月 MRI 検査を実施し、ARIA-H の安定化<sup>b</sup>が認められた場合、治験薬の投与再開を検討する。</li> </ul>                                                                                                      |
|                            | 症候性      | すべての重症度                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を中断する。</li> <li>毎月 MRI 検査を実施し、症状の消失が認められない場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> <li>ARIA-H の症状が SAE と明らかに関連している場合、治験薬の投与を永続的に中止する。</li> </ul>                                                             |
| ARIA-H (大出血 (1 cm 以上の脳出血)) | 無症候性／症候性 | すべての重症度                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与を永続的に中止する。</li> <li>毎月 MRI 検査を実施する。</li> </ul>                                                                                                                                               |

a : ARIA-E の MRI 上の重症度分類の詳細は以下のとおり。

軽度：脳溝及び／又は皮質／皮質下白質（脳回腫脹及び脳溝消失を伴う又は伴わない）に限定された軽度の FLAIR 高信号域で、単一の最大径が 5 cm 未満の領域に影響を及ぼすもの。単一領域の病変のみが検出された場合。

軽度＋：脳溝及び／又は皮質／皮質下白質（脳回腫脹及び脳溝消失を伴う又は伴わない）に限定された軽度の FLAIR 高信号域で、単一の最大径が 5 cm 未満の領域に影響を及ぼすもの。複数領域の病変が検出された場合。

中等度：中等度の病変（単一の最大径が 5～10 cm の FLAIR 高信号域）。単一領域の病変のみが検出された場合。

中等度＋：複数の病変部位に中等度の病変（単一の最大径が 5～10 cm の FLAIR の高信号域）が認められ、各病変の最大径が 10 cm 未満のもの。

重度：重度の病変 [最大径が 10 cm を超える FLAIR 高信号域（白質及び／又は脳溝病変で脳回腫脹及び脳溝消失を伴うもの）]。1 つ以上の異なる／独立した病変部位が認められる場合がある。

b : 前回の MRI 検査から、新規に発現又は増大した脳表ヘモジデリン沈着症がなく、かつ新規の脳微小出血が 2 個以上ない状態。

無作為化された 843 例 (S 群 208 例、E 群 212 例、D 群 210 例、C 群 213 例、以下同順) が Randomized Population とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された 842 例 (207 例、212 例、210 例、213 例) が安全性解析対象集団とされた。中止例は 69 例 (14 例、19 例、14 例、22 例) であり、主な中止理由は、被

験者による同意撤回 33 例（8 例、7 例、5 例、13 例）、有害事象 19 例（4 例、4 例、6 例、5 例）であった。ApoE ε4 保因状況は、表 6 のとおりであった。

表 6：各群における ApoE ε4 の保因状況（Randomized Population）

| ApoE ε4 保因状況 | 既承認用法・用量                    | 新用法・用量 <sup>a</sup>         |                |                |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|
|              | S 群 <sup>b</sup><br>(208 例) | E 群 <sup>b</sup><br>(212 例) | D 群<br>(210 例) | C 群<br>(213 例) |
| キャリア         | 64.6 (133)                  | 64.5 (136)                  | 65.2 (137)     | 64.3 (137)     |
| ホモ接合型        | 10.2 (21)                   | 10.0 (21)                   | 10.5 (22)      | 9.9 (21)       |
| ヘテロ接合型       | 54.4 (112)                  | 54.5 (115)                  | 54.8 (115)     | 54.5 (116)     |
| ノンキャリア       | 35.4 (73)                   | 35.5 (75)                   | 34.8 (73)      | 35.7 (76)      |

%（例数）

a：E 群が申請用法・用量に相当する。

b：S 群 2 例、E 群 1 例欠測。欠測例を除く例数が分母とされた。

本試験の主要評価項目は、投与 24 週時の ARIA-E 関連事象<sup>5)</sup>の発現割合とされ、E 群、D 群及び C 群について、それぞれ「既承認用法・用量と比較して投与 24 週時の ARIA-E 関連事象の相対リスクが少なくとも 20%減少する事後確率」が評価された<sup>6)</sup>。その結果、表 7 のとおり E 群では当該事後確率が事前に規定した閾値（80%）を上回ったが、D 群及び C 群では事後確率が閾値を上回らなかった。

表 7：投与 24 週時の ARIA-E 関連事象の発現割合（安全性解析対象集団）

|                                          | 既承認用法・用量       | 新用法・用量 <sup>a</sup>  |                       |                      |
|------------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
|                                          | S 群<br>(207 例) | E 群<br>(212 例)       | D 群<br>(210 例)        | C 群<br>(213 例)       |
| ARIA-E 関連事象の発現割合 <sup>b</sup>            | 23.7 (49)      | 13.7 (29)            | 18.6 (39)             | 18.3 (39)            |
| 相対リスク減少率 <sup>c, d</sup>                 | —              | 40.5<br>[13.5, 61.6] | 19.5<br>[−13.0, 44.7] | 21.1<br>[−9.7, 46.5] |
| 相対リスクが少なくとも 20%減少する事後確率 (%) <sup>d</sup> | —              | 94.1                 | 51.2                  | 56.6                 |

a：E 群が申請用法・用量に相当する。

b：%（例数）

c：%〔両側 95%信用区間〕

d：投与群、APOE 遺伝子型、ベースライン時の脳微小出血の有無、ベースライン時の脳表ヘモジデリン沈着症の有無、ベースライン時のアミロイド PET 検査結果を因子として含めたベイズ流ロジスティック回帰分析に基づく S 群との群間比較結果。当該モデルでは、傾きパラメータには群間差を 0 と仮定した事前分布 N (0,4) を、切片項には AACI 試験安全性補遺 9 の結果（24 週時の ARIA-E 発現割合：18.43%）及び拡張分布に基づく混合事前分布 N (−1.49, 8.10) を適用した。

副次評価項目とされた投与 24 週時の ARIA-H 関連事象<sup>5)</sup>の発現割合は、表 8 のとおりであった。

<sup>5)</sup> MRI 画像及び／又は TEAE クラスターに基づく。TEAE クラスターに含まれる有害事象（MedDRA PT）は以下のとおり。

ARIA-E 関連事象：アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、脳浮腫、血管原性脳浮腫

ARIA-H 関連事象：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、脳幹微小出血、小脳微小出血、脳ヘモジデリン沈着、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症

脳出血：脳出血、出血性卒中

<sup>6)</sup> 試験の成功基準は、ベイズ推定により S 群と比較して少なくとも 1 つの新用法・用量群（E 群、D 群、C 群）で投与 24 週時の ARIA-E 関連事象の相対リスクが少なくとも 20%減少する事後確率が 80%を超えることとされた。

表 8：投与 24 週時の ARIA-H 関連事象の発現割合（安全性解析対象集団）

|                               | 既承認用法・用量       | 新用法・用量 <sup>a</sup> |                |                |
|-------------------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
|                               | S 群<br>(207 例) | E 群<br>(212 例)      | D 群<br>(210 例) | C 群<br>(213 例) |
| ARIA-H 関連事象の発現割合 <sup>b</sup> | 25.1 (52)      | 20.3 (43)           | 22.9 (48)      | 20.7 (44)      |

a：E 群が申請用法・用量に相当する。

b：％（例数）

有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|                                 | 既承認用法・用量       | 新用法・用量 <sup>a</sup> |                |                |
|---------------------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
|                                 | S 群<br>(207 例) | E 群<br>(212 例)      | D 群<br>(210 例) | C 群<br>(213 例) |
| 全有害事象                           | 84.5 (175)     | 85.4 (181)          | 83.8 (176)     | 80.3 (171)     |
| 主な事象 <sup>b</sup>               |                |                     |                |                |
| アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留            | 23.7 (49)      | 13.7 (29)           | 18.1 (38)      | 18.3 (39)      |
| 頭痛                              | 19.8 (41)      | 15.1 (32)           | 21.0 (44)      | 16.0 (34)      |
| アミロイド関連画像異常－微小出血および<br>ヘモジデリン沈着 | 15.9 (33)      | 13.2 (28)           | 15.7 (33)      | 17.4 (37)      |
| 注入に伴う反応                         | 13.5 (28)      | 17.0 (36)           | 9.0 (19)       | 19.2 (41)      |
| 浮動性めまい                          | 9.2 (19)       | 8.0 (17)            | 7.6 (16)       | 4.7 (10)       |
| 転倒                              | 7.7 (16)       | 9.0 (19)            | 8.1 (17)       | 9.4 (20)       |
| 下痢                              | 5.8 (12)       | 2.8 (6)             | 5.7 (12)       | 7.0 (15)       |
| 脳表ヘモジデリン沈着症                     | 5.8 (12)       | 2.4 (5)             | 6.2 (13)       | 1.9 (4)        |
| 疲労                              | 5.3 (11)       | 5.7 (12)            | 3.8 (8)        | 5.2 (11)       |
| COVID-19                        | 4.8 (10)       | 9.0 (19)            | 7.6 (16)       | 5.6 (12)       |
| 関節痛                             | 3.9 (8)        | 6.1 (13)            | 2.4 (5)        | 1.9 (4)        |
| 上気道感染                           | 3.9 (8)        | 3.8 (8)             | 6.7 (14)       | 3.3 (7)        |
| 尿路感染                            | 3.4 (7)        | 7.5 (16)            | 8.6 (18)       | 4.2 (9)        |

％（例数）

a：E 群が申請用法・用量に相当する。

b：いずれかの群で 5%以上に発現した事象

死亡は、E 群で 0.5%（1/212 例：脳出血）に認められ、治験薬との因果関係なしと判断された<sup>7)</sup>。重篤な有害事象は、S 群で 8.7%（18/207 例）、E 群で 9.9%（21/212 例）、D 群で 8.6%（18/210 例）、C 群で 9.4%（20/213 例）に認められ、いずれかの群において 1%以上に発現した事象は、失神（1.0%、0.9%、0%、0.5%）及び低カリウム血症（0%、0%、1.0%、0%）であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、S 群で 3.9%（8/207 例）、E 群で 5.2%（11/212 例）、D 群で 3.8%（8/210 例）、C 群で 6.6%（14/213 例）に認められた。いずれかの群において 1%以上に発現した事象は、注入に伴う反応（1.4%、2.4%、1.4%、4.2%）、アナフィラキシー反応（0.5%、0.5%、1.0%、1.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

<sup>7)</sup> 「ケサンラ点滴静注 350 mg」審査報告書（令和 6 年 7 月 19 日）、表 69 参照

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発方針について

申請者は、開発方針について、以下のように説明した。ARIA は本薬の重要な特定されたリスクであり、ApoE ε4（ホモ接合体又はヘテロ接合体）キャリアの患者はノンキャリアの患者よりも ARIA の発現リスクが高い。ARIA により不可逆的な脳障害が生じた場合には、認知機能を含め患者の予後に深刻な影響を与える可能性もあることから、本薬の早期 AD に対する治療効果を減弱させることなく、ARIA の発現リスクを低減できる新たな用法・用量を開発することとした。

本薬は、脳内のアミロイドプラークを除去することにより、早期 AD 患者における AD の疾患進行による臨床状態の悪化を抑制すると考えられている。既承認の用法・用量について、当該患者に対する臨床症状の進行抑制効果が示され、脳内アミロイドプラークの減少等が確認されたことから（「ケサンラ点滴静注液 350 mg」審査報告書（令和 6 年 7 月 19 日）参照）、本薬の作用機序に基づく有効性が検証されていると考える。したがって、ARIA の発現リスクを低減するために開発された新用法・用量について、既承認の用法・用量と同様の PK 及び脳内アミロイドプラークの減少効果が認められた場合には、既承認用法・用量と同等の治療効果が維持されていると考えられる。

以上より、AACQ 試験では、既承認用法・用量（S 群）と投与 12 又は 16 週までの投与量及び／又は投与間隔が異なる 3 種類の新用法・用量を設定し（表 1 参照）、既承認用法・用量との PK 及び脳内アミロイドプラークの減少効果の類似性、並びに ARIA の発現リスクの低減傾向に基づき、新用法・用量による本薬投与の臨床的有用性を評価することとした。

なお、新用法・用量の設定根拠はそれぞれ以下のとおりである。

- Enhanced titration レジメン（E 群）及び C<sub>max</sub> レジメン（C 群）：  
既承認用法・用量と比較して血清中本薬濃度の上昇を緩やかにすることで、ARIA のリスクが低減する可能性がある（J Prev Alzheimers Dis 2020; 7: S2-S54、JAMA Neurol 2022; 79: 13-21）。
- Dose skipping レジメン（D 群）：  
本薬の初回投与後、次の投与までに 8 週間の投与間隔を設けることにより、潜在的な無症候性 ARIA が消失する時間を確保し、ARIA の悪化リスクが低減する可能性がある（JAMA Neurol 2022; 79: 13-21）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。本薬は、初回承認時に提出された試験成績に基づき早期 AD に対する有効性が検証され、同時に脳内アミロイドプラークの減少効果が確認されている。本薬について、脳内アミロイドプラークの減少と臨床症状の変化との間に明確な相関は認められておらず、脳内アミロイドプラークの減少を治療効果の代替指標と見なすことはできない。一方、本開発においては、新用法・用量と既承認用法・用量で投与 12（E 群及び D 群）又は 16 週（C 群）までの総投与量は同じであり、当該期間の PK 及びその後一定期間までの脳内アミロイドプラークの減少効果について既承認用法・用量間との明確な違いが認められない場合に、投与 12 又は 16 週までの投与量及び／又は投与間隔の違いにより有効性が異なる可能性は極めて低いと考えられる。したがって、新用法・用量について、安全性に係る検討に基づき ARIA リスクの低減傾向が認められ、既承認用法・用量との PK 及び脳内アミロイドプラークの減少効果の類似性が確認された場合、当該用法・用量を既承認用法・用量に替わる用法・用量として医療現場に提供することは可能と判断した。

AACQ 試験の結果、主要評価項目とされた ARIA-E 関連事象の発現割合について、検討された 3 つの新用法・用量のうち Enhanced titration レジメン (E 群) のみが事前に設定された評価基準を満たしたことから (7.1 項参照)、以降では E 群の用法・用量により本薬を投与した場合の安全性及び有効性について検討する。

## 7.R.2 安全性について

機構は、AACQ 試験 (投与 76 週時までのデータを含む) での有害事象の発現状況、本薬の製造販売後の安全性情報及び以下の検討結果より、E 群の用法・用量により本薬を投与した場合、ARIA-E の発現リスクは既承認用法・用量と比較して低く、ARIA-H、中枢神経系の出血事象並びに過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応を含む ARIA-E 以外の有害事象の発現リスクは既承認用法・用量と大きく異ならないと判断する。

### 7.R.2.1 ARIA 及び脳出血の発現リスクについて

申請者は、E 群の用法・用量の ARIA 及び脳出血の発現リスクについて、以下のように説明した。AACQ 試験の結果、E 群の用法・用量について、投与 24 週時の ARIA-E 関連事象の発現リスクが既承認用法・用量 (S 群) と比較して減少することが示された。

AACQ 試験における ARIA-E 関連事象<sup>5)</sup>の発現状況は表 10 のとおりであり、E 群では S 群と比較して ARIA-E 関連事象の発現割合が低く、MRI 画像上の重症度が重度の事象は認められなかった。重篤な ARIA-E 関連事象、死亡に至った ARIA-E 関連事象、治験薬の投与中止に至った ARIA-E 関連事象は E 群及び S 群では認められなかった。また、初発の ARIA-E 関連事象の発現時期について、E 群と S 群いずれも多くが 24 週以内に発現した。

表 10：投与 24 週時の ARIA-E 関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|                                   | 既承認用法・用量       | 申請用法・用量        |
|-----------------------------------|----------------|----------------|
|                                   | S 群<br>(207 例) | E 群<br>(212 例) |
| ARIA-E 関連事象の発現割合                  | 23.7 (49)      | 13.7 (29)      |
| MRI 画像上の重症度 <sup>a, b</sup>       |                |                |
| 軽度                                | 38.8 (19)      | 34.5 (10)      |
| 中等度                               | 53.1 (26)      | 65.5 (19)      |
| 重度                                | 8.2 (4)        | 0 (0)          |
| 症候性の有無                            |                |                |
| 無症候性                              | 79.6 (39)      | 79.3 (23)      |
| 症候性                               | 20.4 (10)      | 20.7 (6)       |
| 再発例 <sup>c, d</sup>               | 16.3 (8)       | 3.4 (1)        |
| 転帰 <sup>e</sup>                   |                |                |
| 消失                                | 51.0 (25)      | 55.2 (16)      |
| 非消失                               | 49.0 (24)      | 44.8 (13)      |
| 初発の ARIA-E 関連事象の発現時期 <sup>e</sup> |                |                |
| 4 週以内                             | 16.3 (8)       | 6.9 (2)        |
| 4 週超 12 週以内                       | 34.7 (17)      | 55.2 (16)      |
| 12 週超 16 週以内                      | 2.0 (1)        | 10.3 (3)       |
| 16 週超 24 週以内                      | 40.8 (20)      | 13.8 (4)       |
| 24 週超                             | 6.1 (3)        | 13.8 (4)       |
| 初発の ARIA-E 関連事象の消失時期 <sup>e</sup> |                |                |
| 発現後 12 週以内                        | 49.0 (24)      | 51.7 (15)      |
| 発現後 12 週超 20 週以内                  | 2.0 (1)        | 3.4 (1)        |
| 発現後 20 週超                         | 0 (0)          | 0 (0)          |
| 非消失                               | 49.0 (24)      | 44.8 (13)      |

% (例数)

a：以降の割合は ARIA-E 関連事象の発現例数を分母として算出した。

b：MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。

c：MRI 画像に基づく。

d：ARIA-E 関連事象が複数回発現した患者。

e：MRI 画像に基づくすべての記録が「消失」、かつ TEAE クラスターに基づくすべての記録が「回復又は消失」である場合、転帰を「消失」とした。それ以外の転帰を「未消失」とした。

AACQ 試験における ARIA-H 関連事象及び脳出血<sup>5)</sup>の発現状況は表 11 のとおりであった。重篤な ARIA-H 関連事象、死亡に至った ARIA-H 関連事象、治験薬の投与中止に至った ARIA-H 関連事象はいずれも認められなかった。E 群で S 群と比較して ARIA-H 関連事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 11：投与 24 週時の ARIA-H 関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|                                   | 既承認用法・用量       | 申請用法・用量        |
|-----------------------------------|----------------|----------------|
|                                   | S 群<br>(207 例) | E 群<br>(212 例) |
| ARIA-H 関連事象の発現割合                  | 25.1 (52)      | 20.3 (43)      |
| 脳微小出血 <sup>a</sup>                | 19.8 (41)      | 17.0 (36)      |
| 脳表ヘモジデリン沈着症 <sup>a</sup>          | 12.6 (26)      | 6.6 (14)       |
| 脳出血の発現割合 <sup>b</sup>             | 0.5 (1)        | 0.9 (2)        |
| MRI 画像上の重症度 <sup>c,d</sup>        |                |                |
| 軽度                                | 65.4 (34)      | 72.1 (31)      |
| 中等度                               | 23.1 (12)      | 20.9 (9)       |
| 重度                                | 9.6 (5)        | 7.0 (3)        |
| 疑い又は欠測                            | 1.9 (1)        | 0 (0)          |
| 症候性の有無                            |                |                |
| 無症候性                              | 100 (52)       | 97.7 (42)      |
| 症候性                               | 0 (0)          | 2.3 (1)        |
| 再発例 <sup>e,f</sup>                | 23.1 (12)      | 16.3 (7)       |
| 初発の ARIA-H 関連事象の発現時期 <sup>e</sup> |                |                |
| 4 週以内                             | 13.5 (7)       | 9.3 (4)        |
| 4 週超 12 週以内                       | 28.8 (15)      | 53.5 (23)      |
| 12 週超 16 週以内                      | 3.8 (2)        | 7.0 (3)        |
| 16 週超 24 週以内                      | 40.4 (21)      | 23.3 (10)      |
| 24 週超                             | 11.5 (6)       | 7.0 (3)        |
| 欠測 <sup>g</sup>                   | 1.9 (1)        | 0 (0)          |

% (例数)

a：MRI 画像に基づく。1 cm 超の脳出血が認められた場合は、ARIA-H に含めなかった。

b：MRI 画像及び／又は TEAE クラスターに基づく。脳出血は、ARIA-H 関連事象に含めなかった。

c：以降の割合は ARIA-H 関連事象の発現例数を分母として算出した。

d：MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。ただし、「疑い又は欠測」の重症度は MRI 画像又は TEAE クラスターに基づくものとした。そのため、この「疑い又は欠測」には MRI 検査の結果が「疑い」の被験者及び MRI 検査の結果が「欠測」であるが、TEAE クラスターに基づく ARIA が認められた被験者を含む。

e：MRI 画像に基づく。

f：ARIA-H 関連事象が複数回発現した患者。

g：初発の ARIA-H 関連事象の発現時期は MRI 画像に基づき判断しているため、TEAE クラスターに基づく ARIA-H 関連事象のみが発現した場合は「欠測」に含めた。

AACQ 試験における ApoE ε4 保因状況（キャリア／ノンキャリア）及び APOE4 遺伝子型（ヘテロ接合型、ホモ接合型）別の ARIA 関連事象の発現状況は表 12 のとおりであった。ARIA-E 関連事象の発現割合は、ApoE ε4 保因状況によらず S 群と比較して E 群で低かった。E 群での ARIA 関連事象の発現割合は、S 群と同様に、ApoE ε4 ホモ接合型キャリア、ApoE ε4 ヘテロ接合型キャリア、ApoE ε4 ノンキャリアの順に高かった。

表 12 : ApoE ε4 保因状況及び APOE4 遺伝子型別の投与 24 週時の ARIA 関連事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

|                             | 既承認用法・用量          |                 |                             | 申請用法・用量           |                 |                             |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|
|                             | S 群 <sup>a</sup>  |                 |                             | E 群 <sup>a</sup>  |                 |                             |
|                             | ApoE ε4 キャリア      |                 | ApoE ε4<br>ノンキャリア<br>(72 例) | ApoE ε4 キャリア      |                 | ApoE ε4<br>ノンキャリア<br>(75 例) |
|                             | ヘテロ接合型<br>(112 例) | ホモ接合型<br>(21 例) |                             | ヘテロ接合型<br>(115 例) | ホモ接合型<br>(21 例) |                             |
| ARIA-E 関連事象の発現割合            | 23.2 (26)         | 57.1 (12)       | 15.3 (11)                   | 13.9 (16)         | 19.0 (4)        | 12.0 (9)                    |
| MRI 画像上の重症度 <sup>b, c</sup> |                   |                 |                             |                   |                 |                             |
| 軽度                          | 34.6 (9)          | 25.0 (3)        | 63.6 (7)                    | 31.3 (5)          | 25.0 (1)        | 44.4 (4)                    |
| 中等度                         | 57.7 (15)         | 66.7 (8)        | 27.3 (3)                    | 68.8 (11)         | 75.0 (3)        | 55.6 (5)                    |
| 重度                          | 7.7 (2)           | 8.3 (1)         | 9.1 (1)                     | 0 (0)             | 0 (0)           | 0 (0)                       |
| 症候性の有無                      |                   |                 |                             |                   |                 |                             |
| 無症候性                        | 65.4 (17)         | 91.7 (11)       | 100 (11)                    | 75.0 (12)         | 100 (4)         | 77.8 (7)                    |
| 症候性                         | 34.6 (9)          | 8.3 (1)         | 0 (0)                       | 25.0 (4)          | 0 (0)           | 22.2 (2)                    |
| ARIA-H 関連事象の発現割合            | 27.7 (31)         | 42.9 (9)        | 15.3 (11)                   | 22.6 (26)         | 28.6 (6)        | 14.7 (11)                   |
| MRI 画像上の重症度 <sup>b, c</sup> |                   |                 |                             |                   |                 |                             |
| 軽度                          | 64.5 (20)         | 33.3 (3)        | 100 (11)                    | 73.1 (19)         | 50.0 (3)        | 81.8 (9)                    |
| 中等度                         | 29.0 (9)          | 33.3 (3)        | 0 (0)                       | 19.2 (5)          | 33.3 (2)        | 18.2 (2)                    |
| 重度                          | 6.5 (2)           | 33.3 (3)        | 0 (0)                       | 7.7 (2)           | 16.7 (1)        | 0 (0)                       |
| 症候性の有無                      |                   |                 |                             |                   |                 |                             |
| 無症候性                        | 100 (31)          | 100 (9)         | 100 (11)                    | 96.2 (25)         | 100 (6)         | 100 (11)                    |
| 症候性                         | 0 (0)             | 0 (0)           | 0 (0)                       | 3.8 (1)           | 0 (0)           | 0 (0)                       |
| 症候性の ARIA 関連事象 <sup>b</sup> |                   |                 |                             |                   |                 |                             |
| 臨床的重症度                      |                   |                 |                             |                   |                 |                             |
| 軽度                          | 5.4 (2)           | 0 (0)           | 0 (0)                       | 3.4 (1)           | 0 (0)           | 0 (0)                       |
| 中等度                         | 13.5 (5)          | 7.7 (1)         | 0 (0)                       | 10.3 (3)          | 0 (0)           | 13.3 (2)                    |
| 高度                          | 5.4 (2)           | 0 (0)           | 0 (0)                       | 0 (0)             | 0 (0)           | 0 (0)                       |

% (例数)

a : ApoE ε4 保因状況の欠測例 (S 群 2 例、E 群 1 例) は含まれていない。

b : 以降の割合は ARIA 関連事象の発現例数を分母として算出した。

c : MRI 画像上の重症度は、MRI 画像での最悪重症度に基づくものとした。

AACQ 試験における抗血栓薬<sup>8)</sup>の併用有無別の ARIA 関連事象及び脳出血<sup>9)</sup>の発現状況は、表 13 のとおりであった。E 群について、S 群と同様に、抗血栓薬の併用により ARIA 関連事象及び脳出血の発現リスクが明らかに高まる傾向は認められなかった。

<sup>8)</sup> 抗血小板薬及び抗凝固薬。血栓溶解薬を併用した患者はいなかった。

<sup>9)</sup> MRI 画像に基づく。

表 13：抗血栓薬の併用有無別の投与 24 週時の ARIA 関連事象及び脳出血の発現状況  
(安全性解析対象集団)

|                      | 既承認用法・用量       | 申請用法・用量               |
|----------------------|----------------|-----------------------|
|                      | S 群<br>(207 例) | E 群<br>(212 例)        |
| ARIA-E 関連事象          |                |                       |
| 抗血栓薬非併用 <sup>a</sup> | 25.2 (32/127)  | 12.3 (14/114)         |
| 抗血栓薬併用 <sup>b</sup>  | 21.3 (17/80)   | 15.3 (15/98)          |
| ARIA-H 関連事象          |                |                       |
| 抗血栓薬非併用 <sup>a</sup> | 23.6 (30/127)  | 18.4 (21/114)         |
| 抗血栓薬併用 <sup>b</sup>  | 26.3 (21/80)   | 22.4 (22/98)          |
| 脳出血                  |                |                       |
| 抗血栓薬非併用 <sup>a</sup> | 0.8 (1/127)    | 0.9 (1/114)           |
| 抗血栓薬併用 <sup>b</sup>  | 0 (0/80)       | 0 (0/98) <sup>c</sup> |

% (例数)

a：発現割合 (%) = (事象を発現した被験者数 / 1 回も抗血栓薬を併用していない被験者数) × 100

b：発現割合 (%) = (事象を発現し、かつ事象の発現前 30 日以内に抗血栓薬を使用した被験者数 / 少なくとも 1 回抗血栓薬を併用した被験者数) × 100

c：血栓溶解薬投与後に脳出血が発現し、その後死亡した患者が 1 例認められたが、MRI 画像ではなく TEAE に基づく報告であったため、本表には含まれていない。

以上の結果から、E 群の用法・用量について、既承認用法・用量と比較して ARIA-E の発現リスクが低いことが確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。AACQ 試験の結果から、E 群の用法・用量は、既承認用法・用量と比較して ARIA-E の発現リスクを低減することが示唆されたと判断する。また、ARIA-E 関連事象以外の有害事象の発現状況は既承認用法・用量と同様であり、E 群の用法・用量について新たな安全性上の懸念は認められない。ただし、E 群の用法・用量について ARIA-E 関連事象の発現割合の低下傾向は認められたものの、ARIA-E 関連事象の重症度及び好発時期、ARIA-H 関連事象及び脳出血の発現状況に E 群の用法・用量と既承認用法・用量で明確な違いは認められないことから、E 群の用法・用量を用いる場合も、既承認用法・用量と同様に ARIA のリスク管理を行う必要がある。

### 7.R.3 用法・用量について

AACQ 試験の E 群及び S 群（既承認用法・用量）は、投与 12 週までの本薬の総投与量及び投与 12 週以降の用法・用量が同一であり、用法・用量が異なる投与 12 週までの曝露量（AUC<sub>0-12weeks</sub>、C<sub>av,ss</sub>）は同様であると推定されている（6.2.1.2 項参照）。AACQ 試験におけるベースラインから投与 24 週までのアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内アミロイドプラークの変化量、及びアミロイドプラーククリアランス（24.1 センチロイド未満、以下同様）を達成した患者の割合は表 14 及び表 15 のとおりであり、S 群と E 群の間に明らかな違いは認められなかった。

表 14：ベースラインから投与 24 週までの  
アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内アミロイドプラークの変化量（EES<sup>10)</sup>）

|                                          | S 群                   | E 群                   |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ベースライン <sup>a</sup>                      | 84.9±37.41<br>(192 例) | 83.7±37.68<br>(196 例) |
| 投与 24 週 <sup>a</sup>                     | 25.9±27.75<br>(192 例) | 26.8±27.38<br>(196 例) |
| ベースラインからの変化量<br>(ANCOVA) <sup>b, c</sup> | -58.8±1.756           | -56.3±1.739           |

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：ベースライン値、年齢、投与群を変数とした ANCOVA モデル

表 15：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の割合（EES<sup>10)</sup>）

|            | S 群 (194 例)    | E 群 (201 例)    |
|------------|----------------|----------------|
| % (例数)     | 56.7 (110)     | 50.7 (102)     |
| [両側 95%CI] | [49.67, 63.48] | [43.89, 57.58] |

以上の結果から、外国人早期 AD 患者において、E 群の用法・用量は既承認用法・用量と比較して良好なリスク・ベネフィットバランスが示されていると考える。日本人患者は AACQ 試験に組み入れられていないものの、これまでの臨床試験成績等から本薬の有効性及び安全性プロファイルに明らかな国内外差は認められていないことを踏まえると、E 群の用法・用量のリスク・ベネフィットバランスは日本人と外国人で同様と考えられる。

以上より、E 群の用法・用量を、既承認用法・用量に替わる用法・用量として医療現場に提供することは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了解した。

#### 7.R.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、AACQ 試験の結果等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、既承認時の設定（表 16 及び表 17）から変更する必要はないと判断した。

表 16：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                                                                                |                                                                      |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------|
| 重要な特定されたリスク                                                                                                            | 重要な潜在的リスク                                                            | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ARIA-E</li> <li>・ ARIA-H</li> <li>・ 重篤な過敏症反応（infusion reaction 含む）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗血栓薬の併用による重篤な脳出血</li> </ul> | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項                                                                                                            |                                                                      |         |
| 該当なし                                                                                                                   |                                                                      |         |

<sup>10)</sup> ベースライン及びベースライン後の 1 点以上に評価結果を有する集団。

表 17：医薬品リスク管理計画（案）における

追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                                  | 追加のリスク最小化活動                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査<sup>a</sup></li> <li>・特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</li> <li>・患者及び家族向け資材の作成及び提供</li> <li>・患者向け資材（治療カード）の作成及び提供</li> <li>・適正使用の確認</li> <li>・市販直後調査による情報提供<sup>a</sup></li> </ul> |

a：活動は完了している。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 23 日まで）と設定する。

〔効能又は効果〕

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

（変更なし）

〔用法及び用量〕

通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として初回は 350 mg、2 回目は ~~1400~~ 700 mg、3 回目は 1050 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。

（下線部追加、取消線部削除）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                 | 英語                                                                                | 日本語                                   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| A $\beta$          | Amyloid $\beta$                                                                   | アミロイド $\beta$                         |
| AD                 | Alzheimer's disease                                                               | アルツハイマー病                              |
| ADA                | Antidrug antibody                                                                 | 抗薬物抗体                                 |
| AD-D               | Alzheimer's disease dementia                                                      | アルツハイマー病による認知症                        |
| ANCOVA             | Analysis of covariance                                                            | 共分散分析                                 |
| ApoE $\epsilon$ 4  | Apolipoprotein E $\epsilon$ 4                                                     | アポリポタンパク E $\epsilon$ 4               |
| ARIA               | Amyloid-related imaging abnormalities                                             | アミロイド関連画像異常                           |
| ARIA-E             | Amyloid related imaging abnormalities-edema/effusion                              | アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留                  |
| ARIA-H             | Amyloid related imaging abnormalities-hemorrhage or superficial siderosis         | アミロイド関連画像異常－出血又はヘモジデリン沈着症             |
| AUC                | Area under the concentration versus time curve                                    | 血清中濃度－時間曲線下面積                         |
| AUC <sub>0-x</sub> | AUC from time zero to fixed time x                                                | 0 時間から時点 x までの AUC                    |
| C <sub>av,ss</sub> | Average serum concentration at steady state                                       | 定常状態における平均血清中濃度                       |
| CI                 | Confidence interval                                                               | 信頼区間                                  |
| COVID-19           | Coronavirus Disease 2019                                                          | 新型コロナウイルス感染症                          |
| CTD                | Common technical document                                                         | コモン・テクニカル・ドキュメント                      |
| C 群                | －                                                                                 | C <sub>max</sub> レジメン群                |
| D 群                | －                                                                                 | Dose skipping レジメン群                   |
| ECL                | Electrochemiluminescence                                                          | 電気化学発光                                |
| EES                | Evaluable Efficacy Set                                                            | 有効性評価可能集団                             |
| ELISA              | Enzyme-linked immunosorbent assay                                                 | 酵素免疫測定                                |
| E 群                | －                                                                                 | Enhanced titration レジメン（申請用法・用量）群     |
| IgG                | Immunoglobulin G                                                                  | 免疫グロブリン G                             |
| MCI due to AD      | Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease                              | アルツハイマー病による軽度認知障害                     |
| MedDRA             | Medical dictionary for regulatory activities                                      | ICH 国際医薬用語集                           |
| MMSE               | Mini-Mental State Examination                                                     | ミニメンタルステート検査                          |
| MRI                | Magnetic resonance imaging                                                        | 核磁気共鳴画像法                              |
| N3pG A $\beta$     | Pyroglutamate modified amyloid $\beta$ at the third amino acid of amyloid $\beta$ | N 末端残基がピログルタミル化されたアミロイド $\beta$ (3-x) |
| PD                 | Pharmacodynamics                                                                  | 薬力学                                   |
| PET                | Positron emission tomography                                                      | 陽電子放出断層撮影                             |
| PK                 | Pharmacokinetics                                                                  | 薬物動態                                  |
| PT                 | Preferred term                                                                    | 基本語                                   |
| Q2W                | Quaque 2 weeks                                                                    | 2 週間に 1 回                             |
| Q4W                | Quaque 4 weeks                                                                    | 4 週間に 1 回                             |
| S 群                | －                                                                                 | Standard レジメン（既承認用法・用量）群              |
| SAE                | Serious adverse event                                                             | 重篤な有害事象                               |
| TEAE               | Treatment-emergent adverse event                                                  | 治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象         |

|       |   |                                      |
|-------|---|--------------------------------------|
| 機構    | — | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構                    |
| 早期 AD | — | アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度の認知症 |
| 本剤    | — | ケサンラ点滴静注液                            |
| 本薬    | — | ドナネマブ（遺伝子組換え）                        |