

市販直後調査

2024年11月～2025年5月

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

87 119

2024年11月改訂(第2版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト化抗 N3pG アミロイドβ^{注)}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 350mgkisunla[®] Intravenous Infusion

注)N末端第3残基がピログルタミル化されたアミロイドβ

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	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
規格・含量	ケサンラ点滴静注液 350mg: 1 バイアル(20mL)中ドナネマブ(遺伝子組換え)350mg 含有
一般名	和名: ドナネマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Donanemab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2024年9月24日 薬価基準収載年月日: 2024年11月20日 販売開始年月日: 2024年11月26日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp

本IFは2024年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	13
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	13
3. 製品の製剤学的特性.....	3	3. 用法及び用量.....	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 臨床成績.....	17
6. RMPの概要.....	4		
II. 名称に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	59
1. 販売名.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	59
2. 一般名.....	5	2. 薬理作用.....	59
3. 構造式又は示性式.....	6		
4. 分子式及び分子量.....	6	VII. 薬物動態に関する項目	69
5. 化学名(命名法)又は本質.....	7	1. 血中濃度の推移.....	69
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	7	2. 薬物速度論的パラメータ.....	71
		3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	71
III. 有効成分に関する項目	8	4. 吸収.....	72
1. 物理化学的性質.....	8	5. 分布.....	72
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	9	6. 代謝.....	73
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	9	7. 排泄.....	74
		8. トランスポーターに関する情報.....	74
IV. 製剤に関する項目	10	9. 透析等による除去率.....	74
1. 剤形.....	10	10. 特定の背景を有する患者.....	74
2. 製剤の組成.....	10	11. その他.....	74
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	11		
4. 力価.....	11	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	75
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	11	1. 警告内容とその理由.....	75
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	11	2. 禁忌内容とその理由.....	75
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	75
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	75
9. 溶出性.....	11	5. 重要な基本的注意とその理由.....	76
10. 容器・包装.....	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	77
11. 別途提供される資材類.....	12	7. 相互作用.....	78
12. その他.....	12	8. 副作用.....	79
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	83
		10. 過量投与.....	83

11. 適用上の注意	83
12. その他の注意	84
IX. 非臨床試験に関する項目	85
1. 薬理試験	85
2. 毒性試験	85
X. 管理的事項に関する項目	89
1. 規制区分	89
2. 有効期間	89
3. 包装状態での貯法	89
4. 取扱い上の注意	89
5. 患者向け資材	89
6. 同一成分・同効薬	89
7. 国際誕生年月日	89
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	90
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	90
11. 再審査期間	90
12. 投薬期間制限に関する情報	90
13. 各種コード	90
14. 保険給付上の注意	90
XI. 文献	94
1. 引用文献	94
2. その他の参考文献	95
XII. 参考資料	96
1. 主な外国での発売状況	96
2. 海外における臨床支援情報	96
XIII. 備考	98
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	98
2. その他の関連資料	98

略語表

略語	略語内容
AChE阻害薬	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
AD	アルツハイマー病
ADA	抗薬物抗体
ADAS-Cog ₁₃	アルツハイマー病評価尺度認知下位尺度
ADCS-iADL	手段的日常生活動作能力の評価尺度
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
<i>APOE</i> ε 4	アポリポ蛋白E対立遺伝子4
APP	アミロイド前駆体タンパク質
ARIA	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	アミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症
AUC _{0-∞}	0時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{τ,ss}	定常状態の投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積
Aβ	アミロイドβ
CCDS	企業中核データシート
CDR	認知症の重症度の評価ツール
CDR-GS	認知症の重症度の評価ツール(6項目)
CDR-SB	認知症の重症度の評価ツール(領域スコア)
C _{max}	最高血清中濃度
C _{max,ss}	定常状態の最高血清中濃度
C _{min,ss}	定常状態の最小血清中濃度
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
C _{trough,ss}	定常状態の血清中トラフ濃度
CYP	シトクロムP450
DAB	3,3'-ジアミノベンジジン
EC ₅₀	50%効果濃度
EES	評価可能な有効性集団
ELISA	酵素免疫測定法
E _{max}	最大効果
FAS	最大の解析対象集団
FCSRT-IR	自由及び手掛りによる選択的想起検査
GFAP	グリア線維酸性タンパク質
GLMM	一般化線形混合モデル
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
iADRS	ADCS-iADL(手段的日常生活機能)及びADAS-Cog ₁₃ (認知機能)から構成され、アルツハイマー病の連続性を有する変化の観点から総合的な疾患の重症度を測定する評価尺度
IgG1	免疫グロブリンGサブクラス1
MCI	軽度認知障害
MedDRA	医薬品規制調和国際会議(ICH)国際医薬用語集
MMRM	繰り返し測定による混合効果モデル

MMSE	ミニメンタルステート検査(認知機能のスコア)
MRI	核磁気共鳴画像
N3pG A β	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
NAb	中和抗体
NCS	自然3次スプライン
NCS2	自由度2の自然3次スプライン
NOEL	無作用量
PET	陽電子放出断層撮影法
PMRM	progression model with repeat measures
P-tau217	リン酸化タウ217
SE	標準誤差
SUVr	標準取込値比
$t_{1/2}$	消失半減期
TE-ADA	治験薬投与下の抗薬物抗体
TEAE	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
Time-PMRM	繰り返し測定による時間進行モデル
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
$t_{max,ss}$	定常状態時の最高血清中到達濃度時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

アルツハイマー病(AD)は加齢に関連した神経変性疾患であり、無症候性(プレクリニカル期)に始まり、認知症の前段階で自立度が保たれている軽度認知障害(MCI)を経て、軽度、中等度及び重度の認知症へと緩徐に進行する。AD は認知機能障害の進行とともに自立した日常生活が困難となるため、当事者及び介護者に負担をきたし、社会経済学的な観点からも対策が必要な疾患である¹⁾。

高齢化に伴う認知症患者の増加は世界共通の課題であり、全世界における認知症患者数は、およそ 20 年ごとに倍増すると推計されている²⁾。日本においても認知症患者数は今後さらに増加が見込まれ、2012 年の 65 歳以上の高齢者の認知症者は 462 万人、有病率は約 15%と推計されていたが³⁾、2025 年には 471.6 万人、12.9%、2040 年には 584.2 万人、14.9%に上ると推計されている⁴⁾。病型はアルツハイマー型認知症が 6~7 割程度を占め(2013 年報告の調査結果)³⁾、将来推計でも、その他の認知症に比べアルツハイマー型認知症の増加が予想されている⁵⁾。また、2013 年の MCI の人数は約 380 万人、有病率は 13%と推計されていたが³⁾、2025 年には 564.3 万人、15.4%、2040 年には 612.8 万人、15.6%に増加すると推計されている⁴⁾。

AD では、凝集性の高いアミロイド β (A β)の産生が増加し、モノマー、可溶性 A β 凝集体(オリゴマー、プロトフィブリル)、不溶性のフィブリルを経て、A β プラークが形成され、沈着する。この脳内での A β の生成及び沈着は AD の病態の初期に起こる不可欠のイベントとされており(アミロイドカスケード仮説)^{6,7)}、この病態生理学的変化は、AD による認知症と認識される臨床病期の 10 年以上前に始まるとされている⁸⁻¹⁰⁾。

本剤は、アミロイドカスケード仮説に基づき、不溶性 A β プラークの除去による AD の病態進行の抑制と臨床症状の悪化抑制を期待して開発された。本剤は、脳内の不溶性 A β プラークにのみ存在すると考えられ、A β ₁₋₄₀ や A β ₁₋₄₂ など他の A β の分子種よりも凝集しやすく、神経毒性が強いという報告のある¹¹⁻¹³⁾『N 末端第 3 残基がピログルタミル化された A β (N3pG A β)』を標的とするヒト化免疫グロブリン G サブクラス 1(IgG1)モノクローナル抗体である^{11,14)}。本剤は、脳内に沈着した不溶性 A β プラークの N3pG A β に選択的に結合し、ミクログリアによる貪食作用を介して不溶性 A β プラークの除去を促進すると考えられている^{15,16)}。

本剤の臨床開発においては、AD による MCI 及び軽度の認知症患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AACI 試験:TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)等を実施し、米国では 2024 年 7 月に「軽度認知障害(MCI)または軽度認知症の段階においてアミロイド β 病理を示唆する所見が確認された成人」を適応として承認された。国内では、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験において有効性及び安全性が確認された結果、2024 年 9 月に「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」の効能又は効果で承認された。

A β : amyloid β 、AD: Alzheimer's disease、IgG1: immunoglobulin G1、MCI: mild cognitive impairment、N3pG A β (N 末端第 3 残基がピログルタミル化された A β): pyroglutamate modified amyloid β at the third amino acid of amyloid β

2. 製品の治療学的特性

- (1) アミロイドβ プラークの除去を目的に創製されたヒト化抗 N3pG Aβ モノクローナル抗体製剤
 - ・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 に選択的に結合して、ミクログリアによる貪食作用を介してプラーク除去を促進すると考えられている。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 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患者に対し、ドナネマブ群はプラセボ群と比較し、認知機能+iADL のスコア(iADRS)のベースラインから 76 週時の変化量において、優越性が検証された(主要評価項目: 検証的な解析結果)。

注)一部承認用量よりも高用量で開始された症例、一部承認外の剤形を使用した症例が含まれる。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 4 週に1回、少なくとも 30 分かけて点滴静注
 - ・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。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 投与は、アミロイドβ プラークの除去が確認されるまで、または、除去が確認されない場合でも原則最長 18 カ月
 - ・アミロイドβ プラークの除去が確認された場合は、その時点でドナネマブの投与を完了する。
除去が確認されない場合でも、原則最長 18 カ月で完了する。

注)詳細は電子添文「6.用法及び用量」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」を参照のこと。
(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)
- (5) 重大な副作用として infusion reaction、アナフィラキシー、アミロイド関連画像異常(ARIA)、脳出血が報告されている。その他の副作用のうち、発現頻度が 1%以上の副作用として悪心、頭痛が認められた。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

Aβ : amyloid β、ARIA: amyloid-related imaging abnormalities、iADRS: integrated Alzheimer's Disease Rating Scale、N3pG Aβ (N 末端第 3 残基がピログルタミル化された Aβ) : pyroglutamate modified amyloid β at the third amino acid of amyloid β

3. 製品の製剤学的特性

1 回使い切りのバイアル製剤である。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「ⅩⅢ. 備考」の項参照) 患者、家族及び介護者向け資料: ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ (「ⅩⅢ. 備考」の項参照) ・その他の患者向け資料: ケサンラ治療カード (「ⅩⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン ドナネマブ(遺伝子組換え)(販売名: ケサンラ点滴静注液350mg) (医薬薬審発1119発第1号: 令和6年11月19日)厚生労働省 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	ドナネマブ(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (保医発1119第12号: 令和6年11月19日) (「Ⅹ-14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

施設の限定

以下の全てを満たすこと(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)参照)。

- ・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
- ・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・説明できる医師が在籍する医療施設

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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"> ・ アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) ・ アミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症 (ARIA-H) ・ 重篤な過敏症反応 (infusion reaction 含む) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗血栓薬の併用による重篤な脳出血 	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 (全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供 ・ 患者、家族及び介護者向け資材 (ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ) の作成及び提供 ・ 患者向け資材 (治療カード) の作成及び提供 ・ 適正使用の確認

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ケサンラ[®]点滴静注液 350mg

(2) 洋名

kisunla[®] Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ドナネマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Donanemab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

モノクローナル抗体: -mab

3. 構造式又は示性式

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
                |
INPGSGNTKY NEKFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG
                |
ITVYWGQGT TTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE
                |
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST LGTQTYICNV
                |
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM
                |
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
                |
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF
                |
PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
                |
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPG
    
```

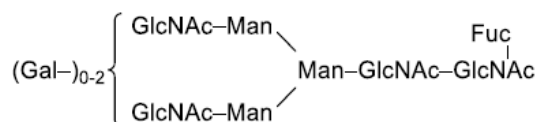
L鎖

```

DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL YSRGKTYLNW LLQKPGQSPQ
                |
LLIYAVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCVQGTHYP
                |
FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
                |
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
                |
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
    
```

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



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{6452}H_{10012}N_{1708}O_{2016}S_{42}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 $C_{2167}H_{3354}N_{574}O_{670}S_{15}$

L鎖 $C_{1059}H_{1656}N_{280}O_{338}S_6$

分子量： 約 148,000

5. 化学名(命名法)又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号) : LY3002813

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～黄色～褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH: 5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-65°C以下	ポリカーボネート容器	24ヵ月	規格内
加速試験		2~8°C	ポリカーボネート容器	12ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	40°C	ガラス容器	4週間	凝集体及び切断体の増加、並びに純度の低下が認められた
	光安定性試験	15°C 総照度120万lux・h 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²	ガラス容器	—	凝集体及び切断体の増加、並びに純度の低下が認められた

測定項目：純度試験、力価、タンパク質含量、pH等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー法、バイオアッセイ、ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	ケサンラ点滴静注液 350mg
区別	注射剤(溶液)
	バイアル製剤

(2) 製剤の外観及び性状

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)で、肉眼で容易に認められる異物を含まない。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 5.5～6.5

浸透圧比: 約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	ドナネマブ(遺伝子組換え)	350 mg
添加剤	無水クエン酸	6.4 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	49.0 mg
	ポリソルベート 80	4.0 mg
	精製白糖	1600 mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、切断体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件*	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8°C	ガラスバイアル	24 ヶ月	規格内
加速試験	温度: 25°C 湿度: 60%RH	ガラスバイアル	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	15°C 総照度 120 万 lux・h 以上 総近紫外 放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	ガラスバイアル	—	凝集体及び切断体の増加、並びに純度の低下が認められた

*安定性試験は特に記載がなければ遮光下で実施。
測定項目: 性状、純度試験、力価、タンパク質含量、pH 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法については「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

- (2) 包装
20mL [1 バイアル]

- (3) 予備容量
該当しない

- (4) 容器の材質
バイアル: ガラス
ゴム栓: ハロブチルゴム
シール: アルミニウム
フリップキャップ: ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、疾患の進行を完全に停止、又は疾患を治癒させるものではない。

5.2 承認を受けた診断方法、例えばアミロイド PET、脳脊髄液 (CSF) 検査、又は同等の診断法によりアミロイド β 病理を示唆する所見が確認され、アルツハイマー病と診断された患者のみに本剤を使用すること。

5.3 無症候でアミロイド β 病理を示唆する所見のみが確認できた者、及び中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者に本剤を投与開始しないこと。

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国際共同第Ⅲ相試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、試験結果等を十分に理解した上で本剤投与の適否を判断すること。[17.1.1 参照]

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

(解説)

5.1 本剤の有効性を適切に認識いただくために設定した。

5.2 本剤が適正な患者に使用されるよう、適切な診断方法も含めて記載した。

5.3 臨床試験において有効性及び安全性の情報が限られているため、本剤の投与を避けるべき患者に関する情報を記載した。

5.4 本剤の投与の可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。

5.5 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験: TRAILBLAZER-ALZ 2 試験) には flortaucipir (^{18}F) を用いた PET 検査で、軽度以上のタウ蓄積が認められた患者が組み入れられた。このことから、軽度以上のタウ蓄積が認められると判断できない患者に対する有効性及び安全性は確立していないことから記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国際共同第Ⅰ相試験 (AACI 試験、AACD 試験) の結果から、本剤 20mg/kg の 4 週間ごとの投与は、アミロイド β 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。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では、 $C_{\text{max,ss}}$ のわずかな上昇がみられたが、 $\text{AUC}_{\tau, \text{ss}}$ 及び $C_{\text{trough,ss}}$ 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。さらに海外第Ⅱ相試験 (AACG 試験: TRAILBLAZER-ALZ 試験) では、本剤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に、用量漸増法を設定し、最初の 3 回は本剤 700mg を 4 週間に 1 回投与し、以降は

1400mg を 4 週間に 1 回投与した。その結果、主要評価項目及び副次評価項目において、プラセボに対して一貫した改善傾向を示し、安全性に関して第 I 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国際共同第 III 相試験 (AACI 試験: TRAILBLAZER-ALZ 2 試験) では、AACG 試験と同様の用量漸増法で実施した結果、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患者を含む全体集団のいずれにおいても、有効性が認められ、また、安全性に関して AACG 試験と同様の結果が確認された。

また、ドナネマブの作用機序に基づき、AACI 試験及び AACG 試験では、アミロイド PET 検査に基づくプラセボ切り替え基準に合致した患者では本剤の投与を完了することとした。その結果、AACI 試験の全体集団では、投与 76 週時点で、約 70% が基準に合致し、投与 24 週時にアミロイド β プラーククリアランスを達成した集団では、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。さらに、基準に合致したことにより投与 52 週時より前又は以降にプラセボ投与に切り替えた集団では、投与 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。

日本人の用法・用量については、国際共同第 I 相試験で、安全性、薬物動態及び薬力学に日本人と非日本人で違いがなかったことから、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た。さらに AACI 試験や母集団解析薬物動態では、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、安全性及び薬物動態の結果が得られたことから、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た。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 ヶ月で完了すること。18 ヶ月を超えて投与する場合は、18 ヶ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 ヶ月を目安とすること。

7.4 本剤投与中は 6 ヶ月毎を目安に認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による臨床症状の評価を行い、臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合は本剤の投与を中止すること。なお、本剤投与中に認知症の重症度が中等度以降に進行した患者に投与を継続したときの有効性は確立していない。[7.2、17.1.1 参照]

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・脳表へモジデリン沈着症 (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 カ所に限局した、5cm 未満の Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) 高信号
中等度	最大径が 5~10cm の FLAIR 高信号が 1 カ所にみられる、又は 10cm 未満の高信号が複数部位にみられる。
重度	10cm を超える FLAIR 高信号で、脳回腫脹及び脳溝消失を伴う。1 カ所又は複数カ所に独立した病変を認める。

ARIA-H

重症度	MRI 所見	
	脳微小出血	脳表ヘモジデリン沈着症
軽度	新規が ⁶ 1~4 個	1 カ所
中等度	新規が ⁶ 5~9 個	2 カ所
重度	新規が 10 個以上	3 カ所以上

〈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 重度	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。

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 重度	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。
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。

(解説)

- 7.1 適正使用促進の観点から、本剤 700mg での投与が漫然と投与を継続されることを防止するべく注意喚起することが必要と考え設定した。
- 7.2 N3pG Aβ を標的としてプラークを取り除くというドナネマブの作用機序に基づき、AACI 試験及び AACG 試験では期間を限定した投与を行った。この結果、投与を完了した患者では、投与完了後も 76 週時まで臨床的進行の抑制が維持されており、併せて安全性も確認されたこと、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から設定した。
- 7.3 ドナネマブの作用機序を鑑み、アミロイドβ プラークの除去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。AACI 試験での本剤投与完了時期別の臨床的指標の推移から、投与完了時期にかかわらず、76 週時点まで本薬の症状進行抑制作用が持続しており、52 週時のアミロイド PET の結果に基づき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いることが示唆された。上記及び投与開始後 12ヵ月を目安に投与継続の可否を判断することで、必要以上の投与を避けることができることも踏まえて設定した。
- 7.4 適正使用促進の観点から、本剤が漫然と投与されることを防止するべく、本剤の投与中は定期的に継続可否を検討するよう注意喚起することが必要と考えた。したがって、本剤投与に際しては、医師が患者及び家族・介護者への問診及び認知機能検査により臨床評価を定期的に行い、患者の臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が認められない又は期待できないと考えられる場合に、本剤の投与中止を考慮するよう注意喚起することが妥当と考え設定した。
- 7.5 本剤の投与時に発現し得る特徴的な有害事象である ARIA を適切に管理し、患者の安全性を確保する観点から設定した。なお、【参考】の〈ARIA の重症度分類: MRI 画像による分類〉及び〈ARIA 及び脳出血発現時の対応〉、〈ARIA 及び脳出血発現後の MRI モニタリング〉は、AACI 試験等での ARIA マネジメント規定及び試験結果を踏まえて設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

試験名	実施国	対象者 (例数)	試験デザイン	評価/ 参考	試験の目的
第 I 相試験					
AACC ^{17, 18)}	外国/ 日本	ADによるMCI患者又はADによる軽度から中等度の認知症患者、健康若年男性被験者 63例(日本人21例) コホート1~6 57例(日本人18例) コホート7 6例(日本人3例)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回投与後に反復投与期間を設けた用量漸増試験	◎	本剤を単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の評価
AACD ^{19, 20)}	外国/ 日本	ADによるMCI患者又はADによる軽度から中等度の認知症患者 61例(日本人18例) コホート1~3 25例(日本人7例) コホート4~5 ^{a)} 13例(日本人4例) コホート6~7 23例(日本人7例)	多施設共同、コホート内無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回及び反復投与試験	◎	本剤を単回及び反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価
第 II 相試験					
AACG ^{21, 22)}	外国	PET検査により脳内にAβプラーク沈着及び軽度から中等度のタウ蓄積が認められた早期AD(ADによるMCI及びADによる軽度認知症)患者 272例	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	◎	本剤の安全性及び有効性の評価 本剤を最長72週間投与したときの沈着したAβプラークの除去によるAD進行の抑制の評価
第 III 相試験					
AACI ²³⁻²⁵⁾	外国/ 日本	PET検査により脳内にAβプラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期AD(ADによるMCI及びADによる軽度認知症)患者 1736例(日本人88例)	二重盲検投与期間 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 継続投与期間 二重盲検試験	◎	二重盲検投与期間 早期AD患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び有効性の評価 認知機能及び日常生活機能の臨床評価項目を指標として、沈着したAβプラークの除去によるAD進行の抑制の評価 継続投与期間 本剤の長期の有効性及び安全性を経時的に評価
AACI (補遺9) ²⁶⁾	外国/ 日本	PET検査により脳内にAβプラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期AD(ADによるMCI及びADによる軽度認知症)患者 1047例(日本人57例)	多施設共同、 非盲検試験	◎	Aβプラーク沈着が認められた早期AD患者を対象として、非盲検下で本剤を投与したときの薬物動態及び安全性データの収集
AACN ²⁷⁾	外国	PET検査により脳内にAβプラーク沈着が認められた早期AD患者 140例	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験	○	早期AD患者を対象として、本剤を投与したときの脳内Aβプラーククリアランス(24.1センチロイド未満)をアデュカヌマブ ^{b)} と比較して検討

a: コホート 5 への無作為割り付けは実施されなかった。

b: 本邦では未承認

AD: Alzheimer's disease、MCI: mild cognitive impairment、Aβ: amyloid β

(2) 臨床薬理試験

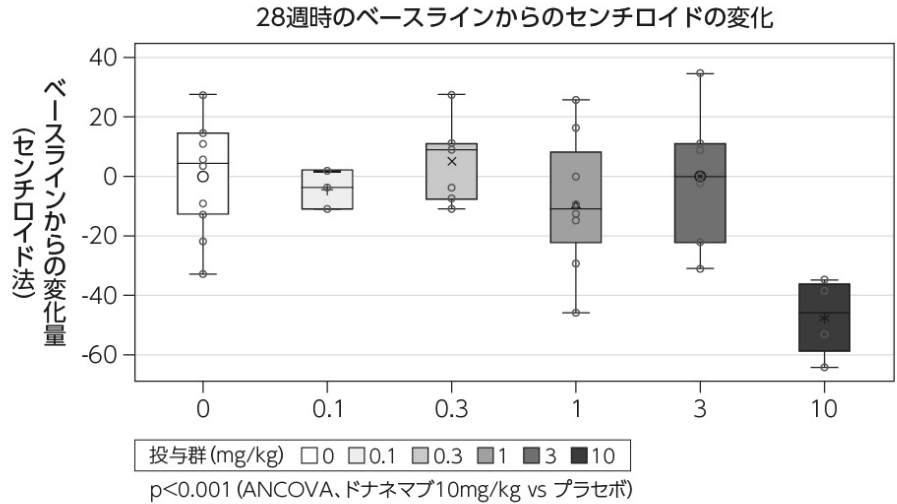
1) 忍容性試験：国際共同第 I 相試験 (AACC 試験)^{17, 18)}

目的	<p>主要目的：第 II 相以降の臨床試験での適切な用量範囲を設定するために、日本人及び非日本人のアルツハイマー病 (AD) による軽度認知障害 (MCI) 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象として、本剤を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を探索する。</p> <p>副次目的：脳内に沈着したアミロイドβ (Aβ) プラークに対する本剤の効果を、フロルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査によって評価する。</p>
試験デザイン	<p>第 I 相、被験者・評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、単回投与後に反復投与期間を設けた用量漸増試験</p> <p>本試験は 7 コホートで構成された。</p>
対象	<p>AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者及び健康若年男性被験者 63 例 (日本人 21 例)</p> <p>[コホート 1~6：AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者 57 例 (日本人 18 例)、コホート 7：健康若年男性被験者 6 例 (日本人 3 例)]</p>
主な選択基準	<p>コホート 1~6：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 50 歳以上である男性患者又は妊娠する可能性のない女性患者 ・自由及び手掛りによる選択的想起検査 (FCSRT-IR) で記憶障害が認められる患者 ・ミニメンタルステート検査 (MMSE) のスコアが 16 以上 30 以下である患者 ・フロルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査でアミロイド陽性である患者 <p>コホート 7：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 18 歳以上 40 歳以下である男性 ・MRI 検査で微小出血が 4 個以下である者
主な除外基準	<p>コホート 1~6：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MRI 検査が禁忌である患者 ・MRI 検査で微小出血が 5 個以上の患者及び脳出血の既往歴又は MRI 検査所見がある患者
試験方法	<p>コホート 1~5：本剤 (コホート 1：0.1mg/kg、コホート 2：0.3mg/kg、コホート 3：1mg/kg、コホート 4：3mg/kg、コホート 5：10mg/kg)^{注)} 又はプラセボを単回静脈内投与した。12 週間の追跡調査を実施した後、単回投与の用量に応じて本剤 [0.3~10mg/kg (コホート 1 のみ 0.3mg/kg に増量)]^{注)} 又はプラセボを 4 週間に 1 回、最大 4 回まで静脈内投与し、12 週間の追跡調査を実施した。</p> <p>コホート 6：非盲検下で本剤 3mg/kg^{注)} を単回皮下投与し、12 週間の追跡調査を実施した。</p> <p>コホート 7：非盲検下で本剤 1mg/kg^{注)} を単回静脈内投与し、12 週間の追跡調査を実施した。</p> <p>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。</p>
評価項目	<p><薬力学></p> <p>フロルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査により測定した大脳皮質での標準取込値比 (standardized uptake value ratio : SUVR) のベースラインからの平均変化量</p> <p><安全性></p> <p>有害事象 等</p>
解析方法	<p>SUVR 及びセンチロイド単位での Aβ プラークのベースラインからの変化量の統計的評価には、ベースライン共変量及び固定効果 (投与群) をモデルに含めた共分散分析 (analysis of covariance : ANCOVA) を用いた。なお、センチロイド法を用いた Aβ プラークの解析は、事後解析として実施した。</p> <p>安全性の解析は、標準的な記述統計量を用いて要約した。</p>

結果

<薬力学>

最高用量であるドナネマブ 10mg/kg 投与群では、フルルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査により測定した大脳皮質での Aβ プラークが有意に減少し (p < 0.0002)、3mg/kg 以下の投与群では有意な減少は認められなかった。



初回投与から 28 週間後の Aβ プラークのベースラインからの変化量 (単位:センチロイド) (AACC 試験)

<安全性>

・各コホートの有害事象 (TEAE)、副作用の発現割合は以下のとおりであった。

	有害事象 (TEAE)	副作用 ^{※2}
コホート1 (0.1mg/kg) IV (4例)	1 (25.0)	1 (25.0)
コホート2 (0.3mg/kg) IV (11例) ^{※1}	7 (63.6)	3 (27.3)
コホート3 (1mg/kg) IV (9例)	4 (44.4)	2 (22.2)
コホート4 (3mg/kg) IV (11例)	7 (63.6)	3 (27.3)
コホート5 (10mg/kg) IV (6例)	2 (33.3)	0 (0.0)
コホート6 (3mg/kg) SC (8例)	4 (50.0)	1 (12.5)
コホート7 (1mg/kg) IV (6例)	3 (50.0)	0 (0.0)
プラセボ IV 単回投与 (12例)	7 (58.3)	2 (16.7)
プラセボ IV 反復投与 (12例)	4 (33.3)	0 (0.0)

n (%)

- ・重篤な有害事象は、コホート 2^{※1}の本剤群で 2 例 (股関節部骨折、尿路感染)、コホート 3 の本剤群で 1 例 (頸椎骨折)、単回投与のプラセボ群で 1 例 (非心臓性胸痛) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・試験中止に至った有害事象は、コホート 4 の本剤群で 1 例 (注入に伴う反応) に認められた。
- ・本試験において、死亡例の報告はなかった。
- ・AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者での安全性

	<p>は、健康被験者と明らかな違いは認められなかった。また、日本人患者での安全性は、非日本人患者と臨床的に意味のある違いは認められなかった。</p> <p>※1 反復投与では本剤 0.3mg/kg に増量したコホート 1 の被験者を含む。</p> <p>※2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE と定義</p>
--	---

2) 薬力学試験: 国際共同第 I 相試験 (AACD 試験)^{19, 20)}

目的	<p>主要目的：脳内に沈着したアミロイドβ (Aβ) プラークに対する本剤の効果を、フルルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査により評価する。</p> <p>副次目的：日本人及び非日本人のアルツハイマー病 (AD) による軽度認知障害 (MCI) 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者を対象として、本剤を単回及び反復投与したときの安全性及び薬物動態を評価する。</p> <p>本剤を単回及び反復投与したときの免疫原性を評価する。</p>
試験デザイン	<p>第 I b 相、3 パート、患者・評価者盲検、コホート内無作為化、プラセボ対照、並行群間、単回及び反復投与試験</p> <p>本試験は 3 パート 7 コホートで構成された。</p>
対象	<p>AD による MCI 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者 61 例 (日本人 18 例)</p> <p>[コホート 1~3 (パート A) : 25 例 (日本人 7 例)、コホート 4~5^{※1} (パート B) : 13 例 (日本人 4 例)、コホート 6~7 (パート C) : 23 例 (日本人 7 例)]</p> <p>※1 コホート 5 への無作為割り付けは実施されなかった。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 50 歳以上である男性患者又は妊娠する可能性のない女性患者 ・自由及び手掛りによる選択的想起検査 (FCSRT-IR) で記憶障害が認められる患者 ・ミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアが 16 以上 30 以下である患者 ・認知症の重症度の評価 (CDR) スコアが 0.5 以上 2 以下、かつ memory box スコアが 0.5 以上である患者 ・フルルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査でアミロイド陽性である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・MRI 検査が禁忌である患者 ・MRI 検査で微小出血が 5 個以上の患者及び脳出血の既往歴又は MRI 検査所見がある患者
試験方法	<p>コホート 1~3：本剤 (コホート 1 : 10mg/kg、コホート 2 : 20mg/kg、コホート 3 : 40mg/kg)^{注)} 又はプラセボを単回静脈内投与し、72 (コホート 1~2) 又は 24 週間 (コホート 3) の追跡調査を実施した。</p> <p>コホート 4~5：本剤 (コホート 4 : 10mg/kg、コホート 5 : 20mg/kg)^{注)} 又はプラセボを 2 週ごとに 24 週間、13 回静脈内投与し、48 週間の追跡調査を実施した。</p> <p>コホート 6~7：本剤 (コホート 6 : 10mg/kg、コホート 7 : 20mg/kg)^{注)} 又はプラセボを 4 週ごとに最長 72 週間、最大 19 回静脈内投与し、12 週間の追跡調査を実施した。</p> <p>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。</p>
評価項目	<p><薬力学></p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>定量的アミロイド PET 検査により測定した脳内の Aβ プラーク [フルルベタピル (¹⁸F) の標準取込値比 (SUVr)] のベースラインから投与 12、24、36、48 及び 72 週時までの減少</p> <p><安全性></p> <p><u>副次評価項目</u></p>

	<p>有害事象 等</p> <p><薬物動態> 副次評価項目 薬物動態パラメータ 等</p> <p><免疫原性> 副次評価項目 本剤に対する抗薬物抗体 (ADA) 及び中和抗体 (NAb) の発現</p>																																																									
解析計画	<p>主要評価項目である SUVr 及びセンチロイド単位での Aβ プラークのベースラインからの変化量の解析には、繰り返し測定による混合効果モデル (MMRM) を用いた。本モデルには、固定効果として投与群 (本剤の各用量、プラセボ)、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を含めた。</p> <p>安全性の解析は、標準的な記述統計量を用いて要約した。</p> <p>薬物動態の解析は、ノンコンパートメント解析を実施し、本剤のクリアランス及び t_{1/2} 等の薬物動態パラメータを推定した。また、脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する比を算出した。</p>																																																									
結果	<p><薬力学> 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与コホートでは、フルルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査により測定した Aβ プラーク (センチロイド法) のベースラインからの減少量は、本剤の用量に依存して大きくなった。 ・反復投与コホートでは、投与 12 週時の Aβ プラークのベースラインからの減少量について、すべての本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められ、投与 24、36、48 及び 72 週時においても有意差が認められた (p<0.001, MMRM)。 ・反復投与コホートでは、コホート 7 の本剤群は、コホート 4 及び 6 の本剤群と比較して、ほとんどの評価時点で Aβ プラークの減少量が大きかった。Aβ プラーククリアランス (24.1 センチロイド未満) を達成した患者の割合は、コホート 4 で 20% (2/10 例)、コホート 6 で 25% (2/8 例)、コホート 7 で 50% (5/10 例) であった。 ・Aβ プラーククリアランス (24.1 センチロイド未満) を達成した反復投与コホートの本剤群の患者 9 例は、コホート 6 の 1 例を除き、PET 検査を受けた期間を通して 24.1 センチロイド未満であった。 <p>投与群別の Aβ プラーク沈着 (センチロイド) のベースラインからの変化量 (AACD 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>週</th> <th>最小二乗平均変化量 (SE)</th> <th>プラセボに対する最小二乗平均変化量 (SE)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">プラセボ群 (15 例)</td> <td>12</td> <td>-4.3 (6.02)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-2.8 (7.99)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>-9.2 (7.50)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">コホート1 (10mg/kg) 単回投与 (7例)</td> <td>12</td> <td>-13.6 (8.53)</td> <td>-9.3 (10.33)</td> <td>0.373</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-16.5 (11.22)</td> <td>-13.6 (13.69)</td> <td>0.324</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>-22.3 (10.41)</td> <td>-13.1 (12.74)</td> <td>0.309</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">コホート2 (20mg/kg) 単回投与 (7例)</td> <td>12</td> <td>-41.3 (8.53)</td> <td>-37.0 (10.33)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-40.0 (11.23)</td> <td>-37.1 (13.70)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>-33.5 (10.39)</td> <td>-24.3 (12.73)</td> <td>0.061</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">コホート3 (40mg/kg) 単回投与 (4例)</td> <td>12</td> <td>-51.9 (11.61)</td> <td>-47.6 (12.86)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-49.6 (15.10)</td> <td>-46.8 (16.92)</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>-46.7 (17.50)</td> <td>-37.5 (18.90)</td> <td>0.053</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	週	最小二乗平均変化量 (SE)	プラセボに対する最小二乗平均変化量 (SE)	p値	プラセボ群 (15 例)	12	-4.3 (6.02)			24	-2.8 (7.99)			72	-9.2 (7.50)			コホート1 (10mg/kg) 単回投与 (7例)	12	-13.6 (8.53)	-9.3 (10.33)	0.373	24	-16.5 (11.22)	-13.6 (13.69)	0.324	72	-22.3 (10.41)	-13.1 (12.74)	0.309	コホート2 (20mg/kg) 単回投与 (7例)	12	-41.3 (8.53)	-37.0 (10.33)	<0.001	24	-40.0 (11.23)	-37.1 (13.70)	0.009	72	-33.5 (10.39)	-24.3 (12.73)	0.061	コホート3 (40mg/kg) 単回投与 (4例)	12	-51.9 (11.61)	-47.6 (12.86)	<0.001	24	-49.6 (15.10)	-46.8 (16.92)	0.008	72	-46.7 (17.50)	-37.5 (18.90)	0.053
投与群	週	最小二乗平均変化量 (SE)	プラセボに対する最小二乗平均変化量 (SE)	p値																																																						
プラセボ群 (15 例)	12	-4.3 (6.02)																																																								
	24	-2.8 (7.99)																																																								
	72	-9.2 (7.50)																																																								
コホート1 (10mg/kg) 単回投与 (7例)	12	-13.6 (8.53)	-9.3 (10.33)	0.373																																																						
	24	-16.5 (11.22)	-13.6 (13.69)	0.324																																																						
	72	-22.3 (10.41)	-13.1 (12.74)	0.309																																																						
コホート2 (20mg/kg) 単回投与 (7例)	12	-41.3 (8.53)	-37.0 (10.33)	<0.001																																																						
	24	-40.0 (11.23)	-37.1 (13.70)	0.009																																																						
	72	-33.5 (10.39)	-24.3 (12.73)	0.061																																																						
コホート3 (40mg/kg) 単回投与 (4例)	12	-51.9 (11.61)	-47.6 (12.86)	<0.001																																																						
	24	-49.6 (15.10)	-46.8 (16.92)	0.008																																																						
	72	-46.7 (17.50)	-37.5 (18.90)	0.053																																																						

コホート6 (10mg/kg) 4週ごと(8例)	12	-42.4 (8.03)	-38.1 (9.90)	<0.001
	24	-50.2 (10.54)	-47.4 (13.12)	<0.001
	72	-76.7 (10.28)	-67.5 (12.62)	<0.001
コホート4 (10mg/kg) 2週ごと(10例)	12	-43.7 (7.30)	-39.4 (9.28)	<0.001
	24	-55.8 (9.51)	-53.0 (12.29)	<0.001
	72	-55.8 (8.83)	46.6 (11.46)	<0.001
コホート7 (20mg/kg) 4週ごと(10例)	12	-50.4 (7.49)	-46.1 (9.37)	<0.001
	24	-58.4 (9.66)	-55.6 (12.37)	<0.001
	72	-69.5 (9.72)	-60.3 (12.11)	<0.001

<安全性>

副次評価項目

- ・各コホートの有害事象 (TEAE)、副作用の発現割合は以下のとおりであった。

	有害事象 (TEAE)	副作用 ^{※2}
コホート1 (10mg/kg) IV 単回投与 (7例)	7 (100)	2 (28.6)
コホート2 (20mg/kg) IV 単回投与 (7例)	6 (85.7)	3 (42.9)
コホート3 (40mg/kg) IV 単回投与 (4例)	4 (100)	2 (50.0)
コホート4 (10mg/kg) IV 2週ごと反復投与 (10例)	10 (100)	6 (60.0)
コホート6 (10mg/kg) IV 4週ごと反復投与 (8例)	8 (100)	3 (37.5)
コホート7 (20mg/kg) IV 4週ごと反復投与 (10例)	9 (90.0)	4 (40.0)
プラセボ IV 単回投与 (7例)	5 (71.4)	0 (0)
プラセボ IV 2週ごと反復投与 (3例)	2 (66.7)	2 (66.7)
プラセボ IV 4週ごと反復投与 (5例)	4 (80.0)	2 (40.0)

n(%)

- ・重篤な有害事象は、本剤群ではコホート6で1例(怒り)、コホート7で2例[血管原性脳浮腫、尿路感染、活動性低下(各1件)]、プラセボ群では単回投与で2例[股関節部骨折、乳腺浸潤性小葉癌(各1件)]、4週ごとに反復投与で1例(心筋梗塞)が報告され、このうち血管原性脳浮腫は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
 - ・試験中止に至った有害事象は、コホート7の本剤群で2例(高血圧クリーゼ、血管原性脳浮腫)、4週ごとに反復投与のプラセボ群で1例(心筋梗塞)に認められた。また、治験薬の投与を受けなかった患者で1例(乳癌)に認められた。
 - ・死亡は、4週ごとに反復投与のプラセボ群で1例(心筋梗塞)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
 - ・日本人患者での安全性は、非日本人患者と大きな違いは認められなかった。
- ※2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE と定義

	<p><薬物動態> 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与コホートについては、「VII.1.(2)1) 単回投与 (AACD 試験)」の項参照。 ・反復投与コホートについては、定常状態 (コホート 4 : Day127、コホート 6 及び 7 : Day141) では、おおむね静脈内投与完了時に $C_{max,ss}$ に達し、$t_{max,ss}$ は用量に依存せず、中央値は投与開始後 1.38~2.23 時間であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.6~6.3 日であった。$C_{max,ss}$ 及び AUC は用量の増加に伴い増加した。定常状態の CL の幾何平均値は、コホート 4、6 及び 7 のいずれも約 0.02L/h であった。 ・日本人患者での薬物動態は、非日本人患者と大きな違いは認められなかった。 <p><免疫原性> 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時に ADA を評価された 60 例のうち、1 例 (1.7%) が ADA 陽性であった。NAb 陽性の患者は認められなかった。 ・ベースライン後、本剤群 46 例及びプラセボ群 14 例を対象に治験薬投与下の抗薬物抗体 (TE-ADA) を評価したところ、本剤群では 45 例 (97.8%) が TE-ADA 陽性例かつ NAb 陽性例であり、プラセボ群では 2 例 (14.3%) が TE-ADA 陽性例であった。
--	--

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第 II 相試験 (AACG/TRAILBLAZER-ALZ 試験) (外国人データ)^{21, 22)}

目的	<p>主要目的：早期アルツハイマー病 (AD) 患者を対象として、本剤を最長 72 週間投与したときに、認知機能及び日常生活機能の低下が抑制するという仮説を検証する。</p> <p>副次目的：早期 AD 患者を対象として、臨床的進行、脳内アミロイド β ($A\beta$) プラーク沈着、脳内タウ蓄積及び脳容積に対する本剤の効果をプラセボと比較して評価する。</p> <p>本剤の安全性及び忍容性を評価する。</p>
試験デザイン	第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	<p>PET 検査により脳内に $A\beta$ プラーク沈着及び軽度から中等度のタウ蓄積^{*1} が認められた早期 AD [AD による軽度認知障害 (MCI) 又は AD による軽度の認知症] 患者 272 例</p> <p>※1 標準取込値比 (SUVr) と視覚読影に基づくタウ蓄積の定義は以下のとおり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・軽度から中等度のタウ蓄積 ・ SUVr が 1.10 以上 1.46 以下の患者 ・ SUVr が 1.10 未満でタウ蓄積パターンが進行した AD と一致する患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 60 歳以上 85 歳以下である男性又は女性患者 ・記憶障害が 6 ヶ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 ・スクリーニング時のミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアが 20 以上 28 以下である患者 ・フルルベタピル (^{18}F) を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者

	<ul style="list-style-type: none"> Flortaucipir (¹⁸F) を用いた PET 検査^{※2}により測定した SUVr が 1.10 以上 1.46 以下である患者、又はタウ蓄積のパターンが進行した AD に一致する場合は SUVr が 1.10 未満である患者 <p>※2 Flortaucipir (¹⁸F) を用いた。Flortaucipir (¹⁸F) は国内未承認だが、承認審査で評価された試験であるため紹介する。</p>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> Modified Hachinski Ischemia Scale が 4 以上である患者 MRI 検査又は PET 検査が禁忌である患者 ベースライン時に中央測定機関で読影された MRI 検査でアミロイド関連画像異常—浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) が認められた患者、微小出血が 5 個以上の患者、脳表ヘモジデリン沈着症が 2 カ所以上の患者、及び脳出血 (1cm 超) 又は重度の白質病変を示す患者
<p>試験方法</p>	<p>対象を本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比で無作為に割り付けた^{※3}。本剤群では、最初の 3 回は本剤 700mg を 4 週ごとに静脈内投与し、以降は本剤 1400mg を 4 週ごとに静脈内投与した。投与 24 及び 52 週時にアミロイド PET 検査を実施し、Aβ プラークの除去に応じて本剤の用量を 1400mg から 700mg に減量又はプラセボに切り替えることとした^{※4}。最長 72 週間の二重盲検投与後 (最終評価時点は投与 76 週時)、最長 48 週間の追跡調査期間を設けた。</p> <div data-bbox="507 869 1396 1205" style="text-align: center;"> <p>二重盲検投与期間</p> <p>試験期間 (週) 0 4 12 24 36 52 64 76</p> <p>ドナネマブ群 n=131</p> <p>700mg 1400mg (4回目以降) 700mg</p> <p>無作為化 1:1</p> <p>プラセボ群 n=126</p> <p>プラセボ</p> </div> <p>※3 試験中に治験実施計画書が改訂された。改訂前は、患者を本剤群、本剤併用群 (本剤 + 経口 β セクレターゼ阻害薬) 又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けていたが、治験実施計画書の改訂により、経口 β セクレターゼ阻害薬の併用投与を中止した。本剤併用群に割り付けられた 15 例は、経口 β セクレターゼ阻害薬を併用投与せずに本剤を 4 週ごとに静脈内投与することにより、本試験の継続を可とした。</p> <p>※4 ・本剤 700mg 切り替え基準 : 1 回の測定で 11 センチロイド以上 25 センチロイド未満 ・プラセボ切り替え基準 : 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 センチロイド以上 25 センチロイド未満</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから投与 76 週時までの変化量 (進行抑制率) <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 以下の各スコア等のベースラインから 76 週時までの変化量 (進行抑制率) <ul style="list-style-type: none"> —認知症重症度のスコア : CDR-SB —AD の認知機能のスコア : ADAS-Cog₁₃ —早期 AD の ADL スコア : ADCS-iADL —認知機能のスコア : MMSE アミロイド PET^{※5} による脳内 Aβ プラークのベースラインから投与 76 週時までの変化量 タウ PET^{※6} による脳内タウ蓄積のベースラインから投与 76 週時までの変化量 MRI 検査により測定した脳容積のベースラインから投与 76 週時までの変化量

	<p><安全性> 安全性評価項目 ・有害事象 等</p> <p><薬物動態> 探索的評価項目 薬物動態パラメータ</p> <p><免疫原性> 探索的評価項目 ・本剤に対する抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（NAb）の発現 ※5 フロルベタピル（¹⁸F）を用いた。 ※6 Flortaucipir（¹⁸F）を用いた。Flortaucipir（¹⁸F）は国内未承認だが、承認審査で評価された試験であるため紹介する。</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）^{※7}を対象に行い、安全性の解析は安全性解析対象集団^{※8}を対象に行った。</p> <p>主要評価項目及び一部の副次評価項目の多重性の調整では、全体の第1種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に強く制御するため、Bretz のグラフィカル・アプローチを採用し、仮説検定の計画を事前に規定した。主要評価項目が統計学的に有意であった場合の、グラフィカル・アプローチによる検定手順は下記の図のとおりである。</p> <p>臨床評価項目を解析する主要な統計解析手法として繰り返し測定による混合効果モデル（MMRM）を用い、モデルには、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、医療機関、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害薬/メマンチンの併用を固定効果、ベースライン値、年齢、ベースライン値と評価時点の交互作用を共変量として含めた。</p> <div data-bbox="507 1227 1396 1769" data-label="Diagram"> <pre> graph TD CDR[CDR-SB 76週時] <--> 0.3 ADAS[ADAS-Cog13 76週時] CDR <--> 0.7 ADCS[ADCS-iADL 76週時] ADAS <--> 1.0 ADCS ADAS <--> 0.1 MMSE[MMSE 76週時] ADCS <--> 1.0 MMSE MMSE <--> 0.9 ADCS </pre> </div> <p>脳内 Aβ プラークは、MMRM を用いて解析した。本モデルには、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン時の年齢を共変量として含めた。脳容積は、同様の MMRM を用いて解析した。脳内タウ蓄積は、ベースライン値とベースライン時の年齢で調整した共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。</p> <p>※7 本剤群又はプラセボ群に無作為割り付けされた患者のうち、ベースライン評価を完了し、少なくとも1回ベースライン後の評価を完了したすべての患者（無作為割り付け</p>

	<p>された投与群に基づく)。 ※8 本剤群又はプラセボ群に無作為割り付けされた患者のうち、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての患者(無作為割り付けされた投与群に基づく)。</p>																																
<p>結果</p>	<p><有効性> 主要評価項目 ◆認知機能+iADLのスコア(iADRS)のベースラインから76週時までの変化量 [主要評価項目(76週時:検証的な解析結果及び多重性の調整あり、12~64週時:多重性の調整なし)]</p> <ul style="list-style-type: none"> 認知機能+iADLのスコア(iADRS)のベースラインから76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群-6.84 ± 1.14、プラセボ群-10.07 ± 1.14であった。変化量の群間差(95%信頼区間)は3.23($0.15, 6.31$)であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な疾患進行の抑制が検証された[進行抑制率32%、$p=0.04$(多重性の調整あり)、MMRM]。(検証的な解析結果) <div data-bbox="510 739 1388 1388"> <table border="1"> <caption>ベースラインからの変化量 (iADRSスコア)</caption> <thead> <tr> <th>治療期間 (週)</th> <th>ドナネマブ群 (n=125) 平均値±標準誤差</th> <th>プラセボ群 (n=120) 平均値±標準誤差</th> <th>群間差 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>0.22</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>0.56</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>1.31</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>2.50</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>3.71</td> </tr> <tr> <td>64</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>3.41</td> </tr> <tr> <td>76</td> <td>106.28 ± 12.728</td> <td>106.06 ± 13.050</td> <td>3.23</td> </tr> </tbody> </table> <p>ベースライン値 ドナネマブ群(n=125) 106.28±12.728 プラセボ群(n=120) 106.06±13.050 (平均値±標準偏差)</p> <p>2群の差 3.23* 進行抑制率 32.1%</p> <p>多重性の調整なし (12~64週時) 多重性の調整あり (検証的な解析結果) (76週時)</p> </div> <p>* $p=0.04$ (vs プラセボ) (多重性の調整あり) † $p<0.05$, †† $p<0.01$ (vs プラセボ) (多重性の調整なし) MMRM (固定効果: 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、医療機関、AChE阻害薬/メマンチンの併用、共変量: ベースライン値、年齢、ベースライン値と評価時点の交互作用)</p> <p>iADRSスコアのベースラインからの変化量の経時的変化 (AACG試験、FAS)</p> <p>副次評価項目 ◆CDR-SBスコアのベースラインから76週時の変化量(FAS) ・CDR-SBスコアのベースラインから76週時の変化量(最小二乗平均値)は、本剤群1.22、プラセボ群1.58、変化量の群間差は-0.36であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められなかったため[進行抑制率23%、$p=0.139$(多重性の調整あり)、MMRM]、検定手順を終了した。</p> <p>◆ADAS-Cog₁₃スコアのベースラインから76週時の変化量(FAS) ・ADAS-Cog₁₃スコアのベースラインから76週時の変化量(最小二乗平均値)は、本剤群2.91、プラセボ群4.77、変化量の群間差は-1.86であり、本剤群と</p>	治療期間 (週)	ドナネマブ群 (n=125) 平均値±標準誤差	プラセボ群 (n=120) 平均値±標準誤差	群間差 (95% CI)	0	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	0.22	12	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	0.56	24	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	1.31	36	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	2.50	52	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	3.71	64	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	3.41	76	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	3.23
治療期間 (週)	ドナネマブ群 (n=125) 平均値±標準誤差	プラセボ群 (n=120) 平均値±標準誤差	群間差 (95% CI)																														
0	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	0.22																														
12	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	0.56																														
24	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	1.31																														
36	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	2.50																														
52	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	3.71																														
64	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	3.41																														
76	106.28 ± 12.728	106.06 ± 13.050	3.23																														

プラセボ群の間に有意差が認められた [進行抑制率 39%、 $p=0.04$ (多重性の調整なし)、MMRM]。

◆ADCS-iADL スコアのベースラインから 76 週時の変化量 (FAS)

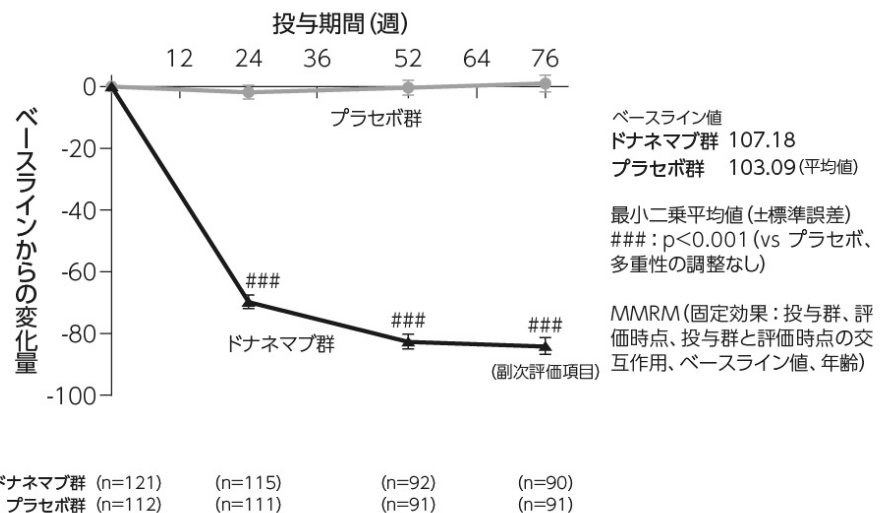
・ADCS-iADL スコアのベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値) は、本剤群-3.95、プラセボ群-5.20、変化量の群間差は 1.24 であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった [進行抑制率 24%、 $p=0.219$ (多重性の調整なし)、MMRM]。

◆MMSE スコアのベースラインから 76 週時の変化量 (FAS)

・MMSE スコアのベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値) は、本剤群-2.35、プラセボ群-2.98、変化量の群間差は 0.64 であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった [進行抑制率 21%、 $p=0.227$ (多重性の調整なし)、MMRM]。

◆脳内 A β プラークのベースラインから 76 週時の変化量 (FAS)

・フロルベタピル (^{18}F) を用いた PET 検査により測定した脳内 A β プラークのベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値) は、本剤群-84.13、プラセボ群 0.93、変化量の群間差は-85.06 であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた [$p<0.001$ (多重性の調整なし)、MMRM]。



脳内 A β プラークのベースラインからの変化量の経時的変化 (AACG 試験、FAS)

◆脳内タウ蓄積のベースラインから 76 週時の変化量 (FAS^{※9})

・Flortaucipir (^{18}F) を用いた PET 検査により測定した脳内タウ蓄積のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値) は、本剤群 0.09%、プラセボ群 0.10%、変化量の群間差は 0.01% であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった [$p=0.560$ (多重性の調整なし)、ANCOVA]。

※9 ベースライン評価を完了し、少なくとも 1 回ベースライン後の評価を完了したすべての患者 (本剤群 90 例、プラセボ群 87 例)。

◆脳容積のベースラインから 76 週時の変化量 (FAS)

・MRI 検査により測定した脳容積のベースラインから 76 週時の変化量において、両側の全脳容積の変化量 (最小二乗平均値) は、本剤群-24.53 cm^3 、プラセボ群-19.95 cm^3 、変化量の群間差は-4.58 cm^3 であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた [$p=0.003$ (多重性の調整なし)、MMRM]。

<安全性> (安全性解析対象集団)

安全性評価項目

- ・有害事象 (TEAE) ^{※10} の発現割合は、本剤群 90.8% (119/131 例)、プラセボ群 90.4% (113/125 例) であった。
- ・副作用^{※11} の発現割合は、本剤群 47.3% (62/131 例)、プラセボ群 20.0% (25/125 例) であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。
- ・重篤な有害事象は、本剤群 23 例、プラセボ群 22 例に認められ、本剤群で 1% 以上に発現した事象は、肺炎 (本剤群 5 例、プラセボ群 1 例)、脱水 (本剤群 2 例、プラセボ群 1 例)、ARIA-E、注入に伴う反応、肺塞栓症、失神 (本剤群 各 2 例) であった。
- ・投与中止に至った有害事象は、本剤群 40 例、プラセボ群 9 例に認められ、本剤群で 1%以上に発現した事象は、脳表ヘモジデリン沈着症 (本剤群 8 例、プラセボ群 1 例)、ARIA-E^{※12} (本剤群 7 例、プラセボ群 1 例)、注入に伴う反応 (本剤群 7 例)、ARIA-H^{※13} (本剤群 3 例)、脳微小出血 (本剤群 2 例) であった。
- ・死亡は、本剤群 1 例 (肺炎)、プラセボ群 2 例 (誤嚥性肺炎、心停止) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

主な副作用一覧 (本剤群で 2%以上に発現) (AACG 試験)

基本語	本剤群 (n=131)	プラセボ群 (n=125)
アミロイド関連画像異常ー浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)	35(26.7)	1(0.8)
脳表ヘモジデリン沈着症	16(12.2)	3(2.4)
注入に伴う反応	10(7.6)	0(0.0)
アミロイド関連画像異常ー微小出血 およびヘモジデリン沈着 (ARIA-H)	9(6.9)	4(3.2)
脳微小出血	8(6.1)	3(2.4)
頭痛	5(3.8)	4(3.2)
悪心	5(3.8)	0(0.0)
浮動性めまい	4(3.1)	2(1.6)
疲労	3(2.3)	1(0.8)

n (%)

MedDRA/J version 23.1

※10 二重盲検投与期間終了後 57 日までの TEAE と定義

※11 治験薬との因果関係が否定できない TEAE と定義

※12 ARIA-E : アミロイド関連画像異常ー浮腫/滲出液貯留

※13 ARIA-H : アミロイド関連画像異常ー微小出血およびヘモジデリン沈着

<注目すべき有害事象>

注目すべき有害事象 (因果関係を問わない) について、MRI 検査に基づく ARIA-E 関連事象は本剤群 26.7% (35/131 例)、プラセボ群 0.8% (1/125 例)、MRI 検査に基づく ARIA-H 関連事象は本剤群 30.5% (40/131 例)、プラセボ群 7.2% (9/125 例)、infusion reaction 関連事象を含む過敏症 (即時型及び非即時型) の発現割合は、本剤群 7.6% (10/131 例)、プラセボ群 0.0% (0/125 例) であった。なお、本剤群の infusion reaction は即時型のみで発現であった。

<薬物動態>

探索的評価項目

- ・本剤群 131 例を対象に血清中ドナネマブ濃度を測定したところ、本剤 700mg 投与と比較して本剤 1400mg 投与で高く、用量比例性が認められた。

	<p><免疫原性> 探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群 129 例を対象に TE-ADA を評価したところ、本剤群では TE-ADA 陽性例かつ NAb 陽性例が 119 例 (92.2%) であった。
--	--

②国際共同第Ⅲ相二重盲検試験(AACI/TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)²³⁻²⁵⁾

目的	<p>脳内アミロイドβ (Aβ) 病理を有する早期アルツハイマー病 (早期 AD) 患者 ※¹ を対象として、本剤の有効性をプラセボと比較検討し、また、本剤の安全性及び忍容性を検討する。脳内 Aβ プラーク沈着に対する本剤の効果をプラセボと比較して検討する。</p> <p>※¹ AD による軽度認知障害 (MCI) 及び軽度の認知症患者</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	<p>PET 検査により脳内に Aβ プラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期 AD 患者 (AD による MCI 及び軽度の認知症)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化例数 [タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の全体集団 (以降、全体集団) ※²] : 1736 例 (本剤群 860 例、プラセボ群 876 例) [うち日本人 88 例 (本剤群 45 例、プラセボ群 43 例)] [タウ蓄積が軽度から中等度の集団 (以降、軽度/中等度タウ蓄積集団) ※²] : 1182 例 (本剤群 588 例、プラセボ群 594 例) [うち日本人 76 例 (本剤群 40 例、プラセボ群 36 例)] <p>※² 軽度から中等度のタウ蓄積 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SUVr 1.10 以上 1.46 以下でタウ蓄積パターンが中等度の AD [AD+] と一致する患者 ・ SUVr 1.46 以下でタウ蓄積パターンが進行した AD [AD++] と一致する患者 <p>高度のタウ蓄積 : SUVr 1.46 超でタウ蓄積パターンが中等度 [AD+] 又は進行した AD [AD++] と一致する患者</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 60 歳以上 85 歳以下の患者 ・記憶障害が 6 ヶ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 ・スクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である患者 ・アミロイド PET 検査 [トレーサー : フロルベタピル (¹⁸F) 又は florbetaben (¹⁸F) ※³] の結果が中央読影基準を満たした患者 ・タウ PET 検査 [トレーサー : flortaucipir (¹⁸F)] ※⁴ の結果が中央読影基準を満たした患者 <p>※³ Florbetaben (¹⁸F) は合成設備により合成される放射性診断薬。 ※⁴ タウ PET 検査のトレーサーである flortaucipir (¹⁸F) は国内未承認。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・MRI 検査が禁忌である患者 ・MRI 検査でアミロイド関連画像異常—浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) が認められた患者 ・脳微小出血が 5 個以上の患者 ・脳表ヘモジデリン沈着症が 2 ヶ所以上の患者 ・脳出血又は重度の白質病変を示す患者
試験方法	<p>対象をプラセボ群又は本剤群のいずれかに 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。割り付けの層別因子には、実施医療機関及びタウ蓄積 (軽度～中等度、高度) を用いた。本剤群では、最初の 3 回は本剤 700mg を、4 回目以降は本剤 1400mg を 4 週間ごとに最長 72 週間静脈内投与した※⁵。投与 24、52、76、102、130 週時のアミロイド PET 検査により測定した Aβ プラークの除去がプラセボ切り替え基準 ※⁶ に該当した患者は、本剤からプラセボへ二重盲検下で変更した。</p>

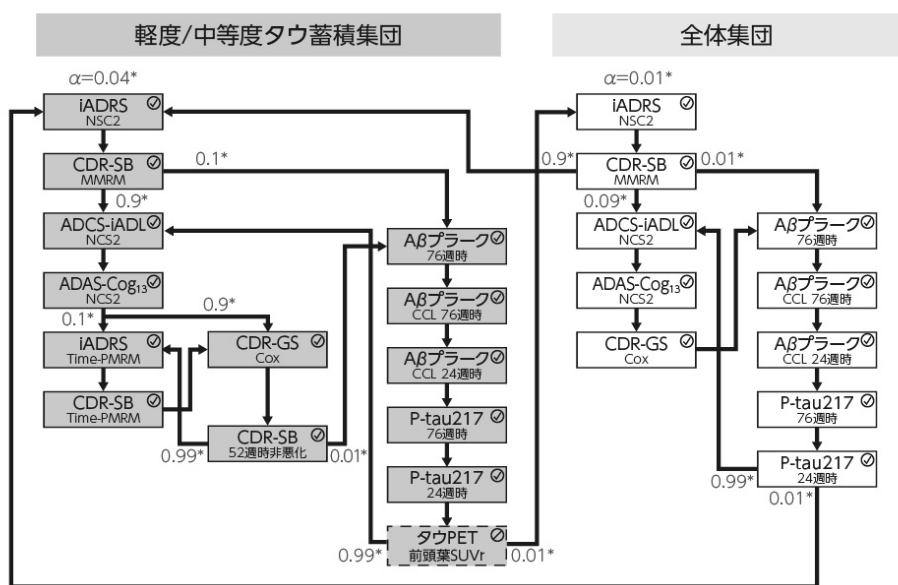
	<p style="text-align: center;">注) 承認時に評価された二重盲検投与期間の結果を示す</p> <p>※5 治験開始当初は 1400mg から投与を開始することにされており、その後、700mg から開始に変更されたが、治験実施計画書が改訂される前に、本剤群の 43 例が 1400mg から投与を開始した。 なお、試験開始時は承認された剤形とは異なる剤形が使用されていたが、途中で溶液製剤に変更した。</p> <p>※6 アミロイド PET 検査により測定した Aβ プラーク蓄積が、いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満と定義した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性の評価項目は、＜全体集団＞及び＜軽度/中等度タウ蓄積集団＞^{※7}を対象に評価した。</p> <p>＜有効性＞</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時まで^{*1}の変化量 (76 週時：検証的解析項目 及び 多重性の調整あり、12~64 週時：多重性の調整なし) <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のスコアのベースラインから 76 週時まで^{*1}の変化量 (76 週時：多重性の調整あり、12~64 週時：多重性の調整なし) <ul style="list-style-type: none"> - 認知症重症度スコア：CDR-SB - AD の認知機能スコア：ADAS-Cog₁₃ - 早期 AD の ADL スコア：ADCS-iADL ・ 認知機能のスコア (MMSE) のベースラインから 76 週時まで^{*1}の変化量 (多重性の調整なし) ・ 脳内 Aβ プラーク沈着のベースラインから 76 週時まで^{*2}の変化量 (76 週時：多重性の調整あり、24・52 週時：多重性の調整なし) <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 76 週時点の認知症重症度 (CDR-SB) の変化量を指標とした疾患進行の遅延時間 (全体集団：多重性の調整なし、軽度/中等度タウ蓄積集団：多重性の調整あり) ・ 76 週時までの認知症重症度 (CDR-SB スコア、CDR-GS) の悪化までの期間 (CDR-GS：多重性の調整あり、CDR-SB スコア：多重性の調整なし) ・ 76 週時まで^{*2}の疾患進行が認められない (非進行)^{※8} 確率 (全体集団：多重性の調整なし、軽度/中等度タウ蓄積集団：52 週時；多重性の調整あり、24・76 週時；多重性の調整なし) ・ 血漿中リン酸化タウ 217 (P-tau217) のベースラインから 76 週時まで^{*3}の変化量 (24・76 週時：多重性の調整あり、12・52 週時：多重性の調整なし) ・ 76 週時まで^{*2}の Aβ プラーク除去 (<24.1 センチロイド) を達成した患者割合 (24・76 週時：多重性の調整あり、52 週時：多重性の調整なし) 等 <p>* 1 12、24、36、52、64、76 週時 * 2 24、52、76 週時 * 3 12、24、52、76 週時</p> <p>＜安全性＞</p>

副次評価項目
 ・有害事象、注目すべき有害事象 [ARIA 関連事象 (APOE ε4 遺伝子型別を含む)、脳出血、過敏症、アナフィラキシー反応、注入に伴う反応など] 等

<薬物動態>
 副次評価項目
 ・薬物動態パラメータ

<免疫原性>
 副次評価項目
 ・本剤に対する抗薬物抗体 (ADA) 及び中和抗体 (NAb) の発現
 ※7 いずれも Aβ 病理が確認されている集団
 ※8 各来院時の CDR-SB スコアのベースラインからの変化量が 0 以下である患者と定義した。

解析計画
 有効性の解析は EES 集団 (ベースラインと、その後 1 回以上の評価を完了したすべての患者)、安全性の解析は安全性解析対象集団 (無作為化後、治験薬を 1 回以上投与したすべての患者) を対象に行った。
 全体の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に強く制御するため、グラフィカル・アプローチによる検定手順を用いて主要評価項目、一部の副次評価項目、一部の探索的評価項目を検定した (下図参照)。検定手順では全体集団及び軽度/中等度タウ蓄積集団の両方を評価するよう設計した。その他の評価項目に関しては多重性の調整は行わなかった。

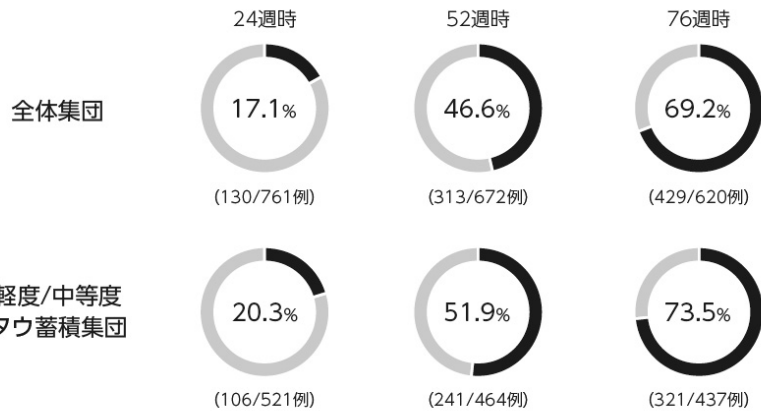


* : 受け渡す第1種の過誤 (α) のウエイト
 評価時点の記載がないものは76週時

有効性評価項目 (CDR-SB スコア以外) を解析する主要な統計解析手法として自由度 2 の自然 3 次スプライン (NCS2) 解析^{※9} を用い、プラセボ群と本剤群を比較した。評価時点 (週) を連続変数、各評価時点のスコアを従属変数とし、固定効果には NCS の基底展開項、基底展開項 × 投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時の AChE 阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を含めた。

CDR-SB の主要な統計解析手法として繰り返し測定による混合効果モデル (MMRM) を用い、プラセボ群と本剤群を比較した。各評価時点のスコアの変化

	<p>量を従属変数とし、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、医療機関、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を固定効果とした。</p> <p>プラセボ群と比べた本剤群の進行抑制率は2群の変化量の差の最小二乗平均値をプラセボ群の変化量の最小二乗平均で割って算出した。</p> <p>主要評価項目、副次評価項目について、アポリポ蛋白E対立遺伝子4 (<i>APOE</i> ε4) 遺伝子キャリア、<i>APOE</i> ε4アリル保有数、24週時にAβプラークの除去(陰性化)を達成した患者等でサブグループ解析を行った。</p> <p>CDR-SBスコアの変化量を指標とした疾患進行の遅延時間の解析は、繰り返し測定による時間進行モデル (Time-PMRM) ※10を用い、プラセボ群と本剤群を比較した。ベースライン時と各評価時点のスコアを従属変数とし、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を共変量とした。モデルパラメータは最尤推定を用いて推定し、有意性の検定は尤度比検定を用いた。</p> <p>CDR-SBスコアの変化量を指標とした疾患進行が認められない(非進行) ※8 確率は、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を固定効果とする一般化線形混合モデル (GLMM) を用い、プラセボ群と本剤群を比較した。</p> <p>CDR-GS等の悪化 (CDR-GS : 1段階以上、CDR-SB : 1ポイント以上上昇 (MCI) /2ポイント上昇 (軽度AD)) までの期間は、ベースライン時の年齢、ベースライン値、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用で調整し、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積で層別したCox比例ハザードモデルを用いて解析した。</p> <p>プラセボ群と比べた本剤群の悪化リスク減少率は、1からハザード比を引いて算出した。</p> <p>Aβプラーク沈着、血漿中リン酸化タウに対する効果は、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積を固定効果としたMMRMを用い、プラセボ群と本剤群を比較した。</p> <p>Aβプラーク除去 (<24.1センチロイド) 達成割合の0%に対する有意性の検定は二項検定を用いた。</p> <p>※8 各来院時のCDR-SBスコアのベースラインからの変化量が0以下である患者と定義した。</p> <p>※9 自由度2の自然3次スプライン (NCS2) 解析 : 欠測値のある経時測定データを解析する手法の一つで、設定された評価時点と実際の評価時点のずれを考慮し、評価時点を連続変数として扱い、スコアの経時推移をモデルを用いて推定する。なお、CDR-SBの解析では、他の試験との比較を容易にするために、より一般的なMMRMが用いられた。</p> <p>※10 繰り返し測定による時間進行モデル (Time-PMRM) : 時間進行の遅れ (期間) を推定するためのモデル。</p>
結果	プラセボ切り替え基準※1を満した患者の割合 (本剤群) (AACI試験)



※1 アミロイド PET 検査により測定した Aβ プラーク蓄積が、いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満と定義した。

<有効性>

◆各評価スコアにおける 76 週時のベースラインからの変化量の群間差
 [認知機能+iADL のスコア (iADRS) ※2 (主要評価項目)、認知症重症度スコア (CDR-SB) ※3、早期 AD の ADL スコア (ADCS-iADL) ※4、AD の認知機能スコア (ADAS-Cog₁₃) ※5 及び 認知機能スコア (MMSE) ※6 (副次評価項目)] (EES 集団)

●主要評価項目：76 週時の iADRS のベースラインからの変化量 (検証的な解析結果)

		全体集団		軽度/中等度タウ蓄積集団	
		ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群
認知機能+iADL スコア (iADRS)	ベースラインからの変化量	-10.19	-13.11	-6.02	-9.27
	変化量の群間差 [95%信頼区間]	2.92 [1.51, 4.33]		3.25 [1.88, 4.62]	
	p 値(多重性の調整あり、NCS2 ²)	p<0.001(有意水準 0.01)		p<0.001(有意水準 0.04)	
	進行抑制率	22.3%		35.1%	

(ドナネマブ群: 775 例、プラセボ群: 824 例) (ドナネマブ群: 533 例、プラセボ群: 560 例)

●副次評価項目：76 週時の CDR-SB、ADAS-Cog₁₃、ADCS-iADL、MMSE のベースラインからの変化量

		ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群
認知症重症度スコア (CDR-SB)	ベースラインからの変化量	1.72	2.42	1.20	1.88
	変化量の群間差 [95%信頼区間]	-0.70 [-0.95, -0.45]		-0.67 [-0.95, -0.40]	
	p 値(多重性の調整あり、MMRM)	p<0.001(有意水準 0.01)		p<0.001(有意水準 0.04)	
	進行抑制率	28.9%		36.0%	

(ドナネマブ群: 794 例、プラセボ群: 838 例) (ドナネマブ群: 546 例、プラセボ群: 569 例)

		ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群
早期 AD の ADL スコア (ADCS-iADL)	ベースラインからの変化量	-4.42	-6.13	-2.76	-4.59
	変化量の群間差 [95%信頼区間]	1.70 [0.84, 2.57]		1.83 [0.91, 2.75]	
	p 値(多重性の調整あり、NCS2 ²)	p<0.001(有意水準 0.009)		p<0.001(有意水準 0.036)	
	進行抑制率	27.8%		39.9%	

(ドナネマブ群: 780 例、プラセボ群: 826 例) (ドナネマブ群: 535 例、プラセボ群: 562 例)

		ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群
AD の認知機能スコア (ADAS-Cog ₁₃)	ベースラインからの変化量	5.46	6.79	3.17	4.69
	変化量の群間差 [95%信頼区間]	-1.33 [-2.09, -0.57]		-1.52 [-2.25, -0.79]	

	p 値(多重性の調整あり, NCS2)	p<0.001(有意水準 0.009)	p<0.001(有意水準 0.036)
	進行抑制率	19.5%	32.4%

(ドナネマブ群:797 例、プラセボ群:841 例) (ドナネマブ群:550 例、プラセボ群:570 例)

認知機能スコア (MMSE)	ベースラインからの変化量	-2.47	-2.94	-1.61	-2.09
	変化量の群間差 [95%信頼区間]	0.47 [0.10, 0.84]		0.48 [0.09, 0.87]	
	p 値(多重性の調整なし, NCS2)	p=0.012		p=0.016	

(ドナネマブ群:796 例、プラセボ群:841 例) (ドナネマブ群:549 例、プラセボ群:573 例)

ベースラインからの変化量:最小二乗平均値

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

a NCS2(固定効果:NCS の基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時の AChE 阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

b MMRM(固定効果:ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、医療機関、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時の AChE 阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

※2 ADCS-iADL(手段的日常生活機能)と ADAS-Cog₁₃(認知機能)を統合したスコアで、アルツハイマー病(AD)による軽度認知障害(MCI)から中等度の認知症の進行と治療効果の評価できることが確認されている。合計スコアは0から144の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

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

※4 ADの日常生活動作(ADL)の評価スコアであるADCS-ADL(23項目)から早期の症候性ADに関連する項目を抜粋したもの。18項目、合計スコアは0から59の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

※5 ADの認知機能を評価するスケール。13項目、合計スコアは0から85の範囲をとり、スコア高値は障害の程度がより大きい。

※6 認知機能を評価する簡易テスト。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。

◆認知機能+iADLのスコア(iADRS)^{※2}の

ベースラインから76週時までの変化量

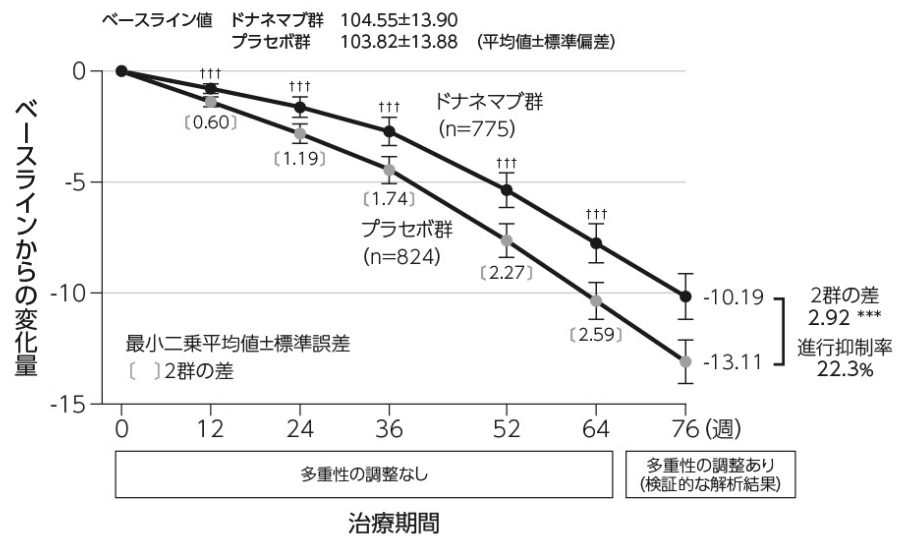
[主要評価項目(76週時:検証的な解析結果及び多重性の調整あり、

12~64週時:多重性の調整なし)] [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団

(EES集団)]

<全体集団>(EES集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり, 有意水準0.01)

††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、ベースライン時のタウ蓄積)

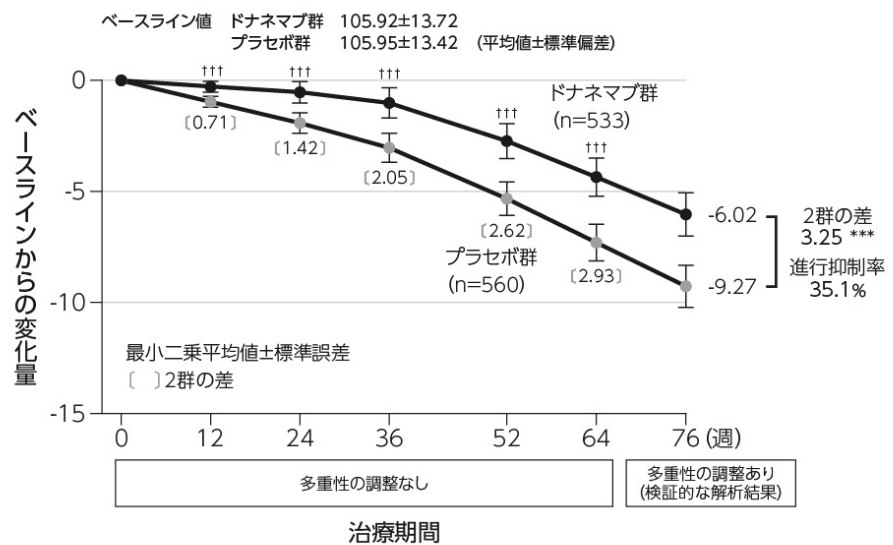
進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

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

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

<軽度/中等度タウ蓄積集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.04)

††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時までの変化量
 <軽度/中等度タウ蓄積集団>

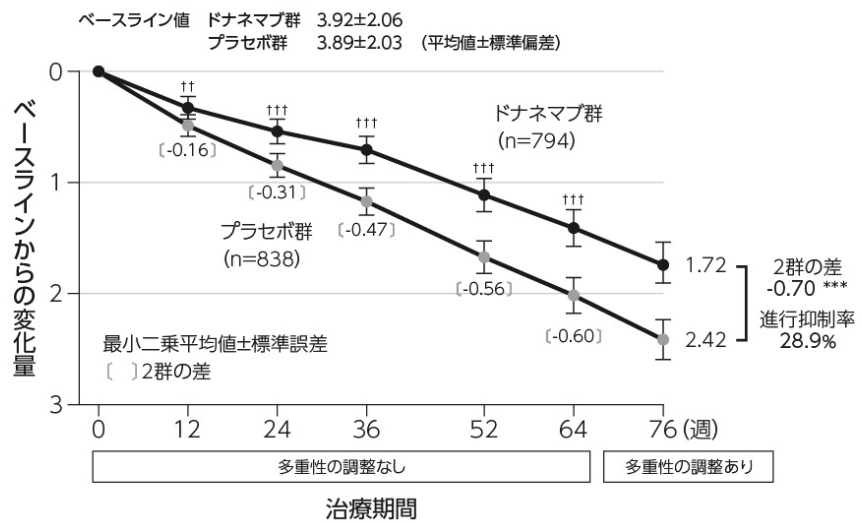
[主要評価項目 (76 週時: 検証的な解析結果 及び 多重性の調整あり、
 12~64 週時: 多重性の調整なし)]

※2 ADCS-iADL (手段的日常生活機能) と ADAS-Cog₁₃ (認知機能) を統合したスコア
 で、AD による MCI から中等度の認知症の進行と治療効果を評価できることが確認さ
 れている。合計スコアは 0 から 144 の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大
 さい。

◆認知症重症度スコア (CDR-SB) ^{※3} のベースラインから 76 週時までの変化量
 [副次評価項目 (76 週時: 多重性の調整あり、12~64 週時: 多重性の調整な
 し)] [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

<全体集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.01)

†† p<0.01, ††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

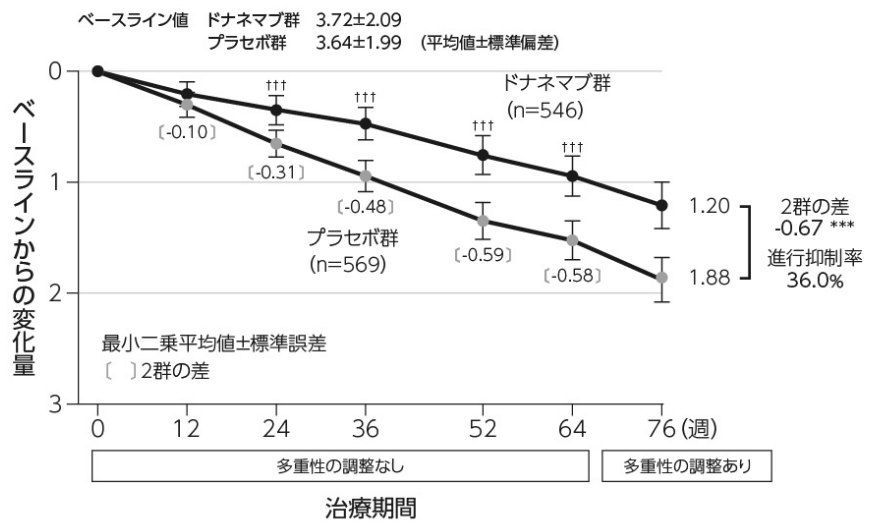
MMRM(固定効果: ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、医療機関、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のタウ蓄積)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから 76 週時までの変化量
 <全体集団> [副次評価項目 (76 週時: 多重性の調整あり、
 12~64 週時: 多重性の調整なし)]

<軽度/中等度タウ蓄積集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.04)

††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

MMRM (固定効果: ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、医療機関、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

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

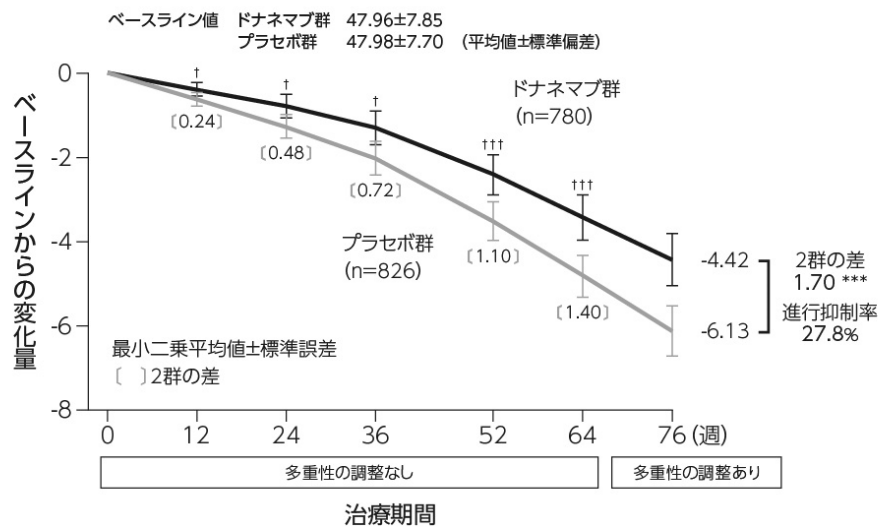
※3 認知症の重症度 (認知機能及び日常生活機能) を評価するスケール。6 項目、合計スコアは 0 から 18 の範囲をとり、スコア高値は障害の程度がより大きい。

◆早期 AD の ADL スコア (ADCS-iADL) ※4 のベースラインから 76 週時までの変化量

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

<全体集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり, 有意水準0.009)

† p<0.05, †† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

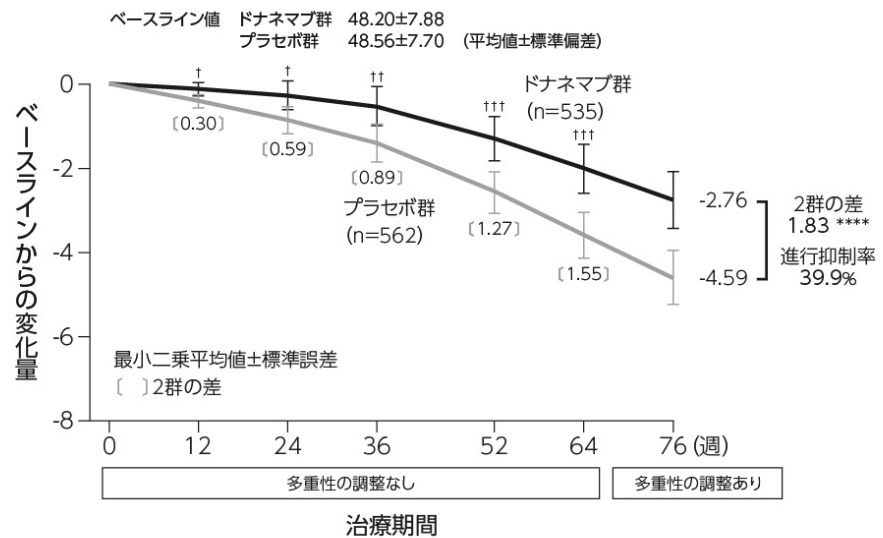
NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、ベースライン時のタウ蓄積)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

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

<軽度/中等度タウ蓄積集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり, 有意水準0.036)

† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

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

※4 AD の ADL の評価スコアである ADCS-ADL (23 項目) から早期の症候性 AD に関連する項目を抜粋したもの。18 項目、合計スコアは 0 から 59 の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

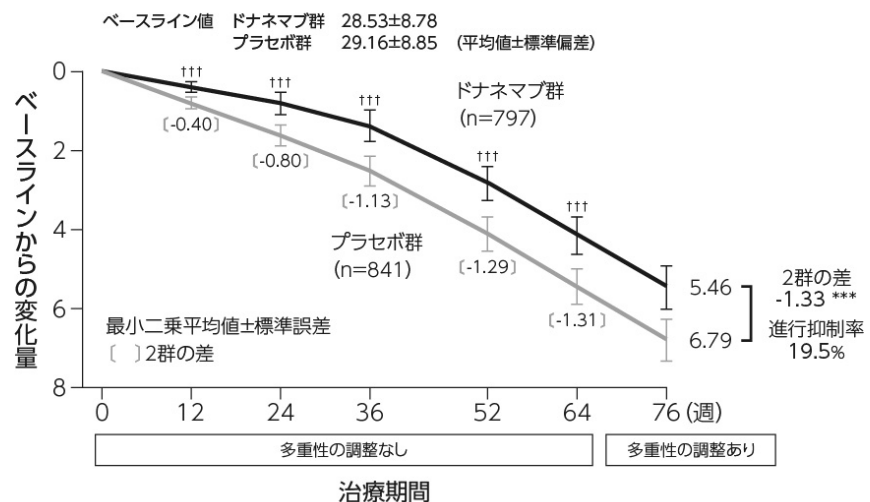
◆AD の認知機能スコア (ADAS-Cog₁₃) ※5 のベースラインから 76 週時までの変化量

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

[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

<全体集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.009)

††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

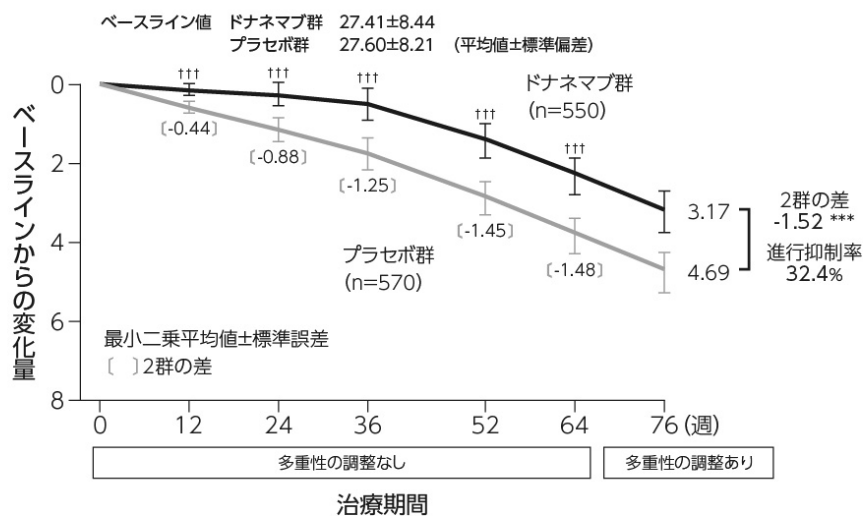
NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、ベースライン時のタウ蓄積)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

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

<軽度/中等度タウ蓄積集団> (EES 集団)

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



*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.036)
 ††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)
 NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関)
 進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

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

※5 AD の認知機能を評価するスケール。13 項目、合計スコアは 0 から 85 の範囲をとり、スコア高値は障害の程度がより大きい。

◆認知機能スコア (MMSE) ※6 のベースラインから 76 週時までの変化量 (副次評価項目) [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

認知機能スコア (MMSE) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、本剤群-2.47±0.14、プラセボ群-2.94±0.13 であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は 0.47 (0.10, 0.84) であった (p=0.012、多重性の調整なし、NCS2)。
 また、軽度/中等度タウ蓄積集団では、本剤群-1.61±0.14、プラセボ群-2.09±0.14 であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は 0.48 (0.09, 0.87) であった (p=0.016、多重性の調整なし、NCS2)。

※6 認知機能を評価する簡易テスト。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。

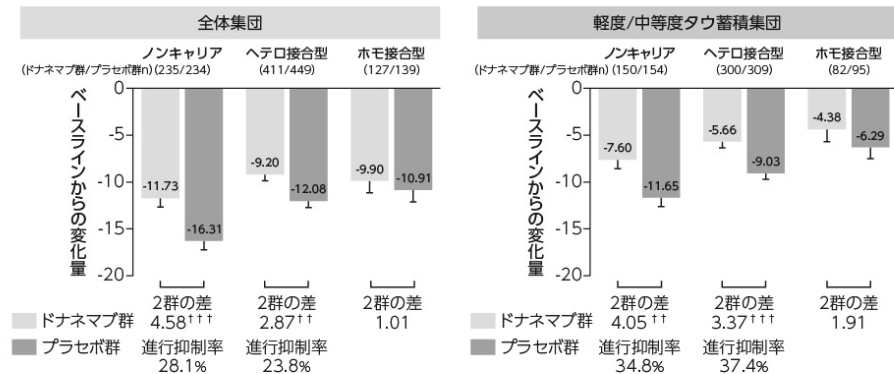
◆APOE ε 4 遺伝子型別の認知機能+iADL のスコア (iADRS) ※2 のベースラインから 76 週時までの変化量 [76 週時 (サブグループ解析^{※7})] [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

注) 全体の結果は p.33~34 参照のこと。

76 週時における APOE ε 4 遺伝子型別における認知機能+iADL のスコア (iADRS) の本剤群とプラセボ群の群間差 (95%信頼区間) は、全体集団のノンキャリアでは、4.58 (2.02, 7.13) であった (p<0.001、多重性の調整なし、

NCS2)。ヘテロ接合型では 2.87 (0.99, 4.76) であった (p=0.003、多重性の調整なし、NCS2)。ホモ接合型では 1.01 (-2.38, 4.40) であった (p=0.558、多重性の調整なし、NCS2)。進行抑制率は、ノンキャリア 28.1%、ヘテロ接合型 23.8% であった。

軽度/中等度タウ蓄積集団のノンキャリアでは 4.05 (1.45, 6.65) であった (p=0.002、多重性の調整なし、NCS2)。ヘテロ接合型では 3.37 (1.56, 5.19) であった (p<0.001、多重性の調整なし、NCS2)。ホモ接合型では 1.91 (-1.43, 5.26) であった (p=0.262、多重性の調整なし、NCS2)。進行抑制率は、ノンキャリア 34.8%、ヘテロ接合型 37.4% であった。



最小二乗平均値±標準誤差

†† p<0.01, ††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

NCS2 (独立変数: NCSの基底拡張項、基底拡張項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100

**APOE ε 4 遺伝子型別の認知機能+iADL のスコア (iADRS) の
ベースラインから 76 週時までの変化量
<全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団>
[76 週時 (サブグループ解析)]**

※2 ADCS-iADL (手段的日常生活機能) と ADAS-Cog₁₃ (認知機能) を統合したスコアで、AD による MCI から中等度の認知症の進行と治療効果を評価できることが確認されている。合計スコアは 0 から 144 の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

**◆認知症重症度スコア (CDR-SB) ^{※3} のベースラインから 76 週時までの変化量
[サブグループ解析^注]: Aβ プラーク除去 (プラセボ切り替え基準) ^{※1} を達成した患者 (事後解析)] [全体集団 (EES 集団)]**

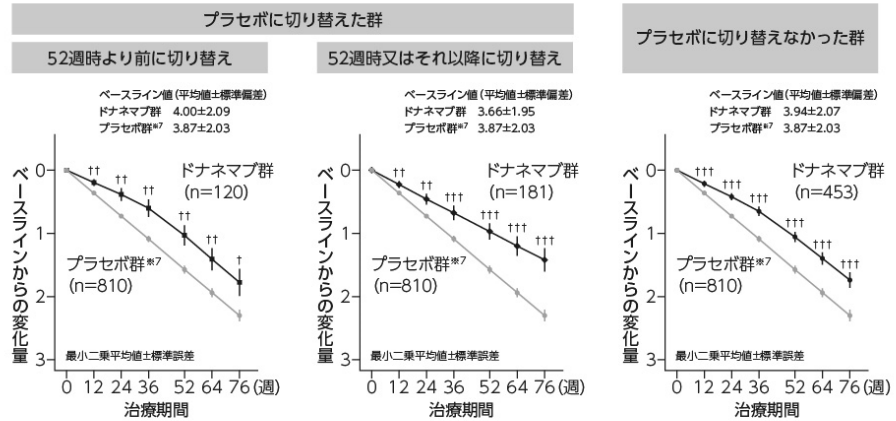
注) 全体の結果は p.33~34 参照のこと。

アミロイド PET 検査による Aβ プラーク除去 (プラセボ切り替え基準) を達成した全体集団の本剤群において、52 週時より前にプラセボ投与に切り替えた集団、52 週時又はそれ以降にプラセボ投与に切り替えた集団、76 週時までプラセボへの切り替えを実施しなかった集団を対象に、認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインからの変化量を評価した。

その結果、認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群 (52 週時より前に切り替え、52 週時又はそれ以降に切り替え、76 週時まで切り替えなし) はそれぞれ 1.78±0.22、1.41±0.18、1.73±0.12、プラセボ群 2.31±0.09 であった。本剤群とプラセボ群の変化量の群間差 (95%信頼区間) はそれぞれ -0.52 (-0.98, -0.06)、-0.90 (-1.28, -0.52)、-0.57 (-0.86, -0.29) であり (p=0.027, p<0.001, p<0.001、

多重性の調整なし、NCS2)、進行抑制率はそれぞれ 22.6%、39.0%、24.8%であった。

進行抑制率 = (変化量の群間差 / プラセボ群の変化量) × 100



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

[サブグループ解析: Aβ プラーク除去 (プラセボ切り替え基準) を達成した患者 (事後解析)]

※1 アミロイド PET 検査により測定した Aβ プラーク蓄積が、いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満と定義した。

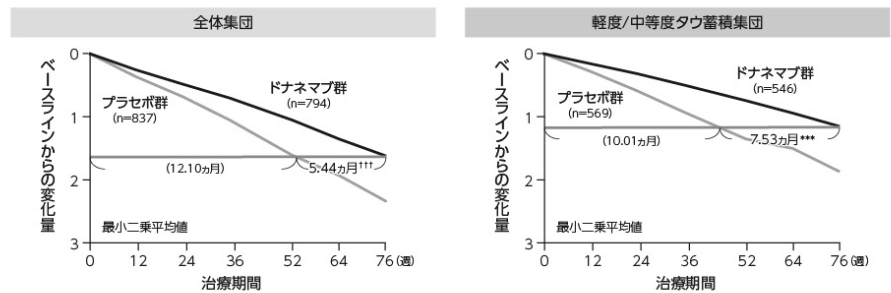
※3 認知症の重症度 (認知機能及び日常生活機能) を評価するスケール。6 項目、合計スコアは 0 から 18 の範囲をとり、スコア高値は障害の程度がより大きい。

※7 プラセボ群は全体の結果を示している。

◆認知症重症度スコア (CDR-SB スコア^{※3} 及び CDR-GS^{※8}) を指標とした時間に基づく解析

・ 76 週時点の疾患進行の遅延時間 (探索的評価項目)
 [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

76 週時の認知症重症度スコア (CDR-SB) を指標として、Time-PMRM を用いて、プラセボ群と比較した本剤群での疾患進行の遅延時間を推定したところ、全体集団では 5.44 カ月 (95%信頼区間: 3.90, 6.98) であった (p<0.001、多重性の調整なし、Time-PMRM)。また、軽度/中等度タウ蓄積集団では 7.53 カ月 (95%信頼区間: 5.69, 9.36) であった (p<0.001、多重性の調整あり、Time-PMRM)。



遅延時間は、4.333週を1ヵ月に換算して算出
 *** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.0036)、*** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)
 Time-PMRM (共変量：ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

76 週時点の疾患進行の遅延時間
 <全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団> [探索的評価項目]

・76 週時までの疾患進行が認められない（非進行）^{※9} 確率（探索的評価項目）
 [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団（EES 集団）]

52 週時の認知症重症度スコア（CDR-SB）を指標として、疾患進行が認められない（非進行）確率を推定したところ、全体集団では本剤群 36%（95%信頼区間：33, 40）、プラセボ群 23%（95%信頼区間：20, 26）であった（p<0.0001 vs プラセボ群、多重性の調整なし、GLMM）。また、軽度/中等度タウ蓄積集団では本剤群 47%（95%信頼区間：42, 51）プラセボ群 29%（95%信頼区間：25, 33）であった（p<0.0001 vs プラセボ群、多重性の調整あり、GLMM）。

疾患進行が認められない（非進行）確率
 <全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団> [探索的評価項目]

全体集団				軽度/中等度タウ蓄積集団			
	24週時	52週時	76週時		24週時	52週時	76週時
ドナネマブ群	45% (n=731)	36% (n=650)	24% (n=598)	ドナネマブ群	51% (n=499)	47% (n=451)	32% (n=424)
プラセボ群	37% (n=783)	23% (n=712)	17% (n=671)	プラセボ群	43% (n=540)	29% (n=486)	24% (n=459)
有意差	†††	††††	†††	有意差	†	****	††

n = 評価例数
 **** p<0.0001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.0036)
 † p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001, †††† p<0.0001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)
 GLMM (固定効果：ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

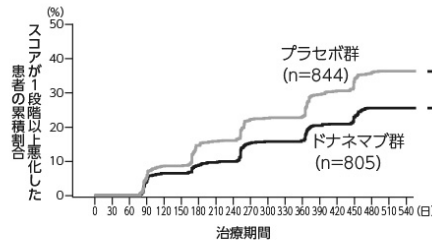
・76 週時までの認知症重症度（CDR-SB スコア、CDR-GS）の悪化までの期間
 （探索的評価項目）
 [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団（EES 集団）]

76 週時までの認知症重症度スコア（CDR-GS）を指標として、臨床的悪化（次の段階への疾患進行）^{※10} までの期間を評価した。その結果、全体集団におけるハザード比（95% 信頼区間）は 0.626（0.510, 0.769）、軽度/中等度タウ蓄積集団では 0.614（0.471, 0.800）であり、プラセボ群と比較して有意な差がみられた（p<0.0001 及び p<0.001 vs プラセボ群、多重性の調整あり、Cox 比例ハザードモデル）。悪化リスク減少率は、それぞれ 37.4%、38.6%であった。

また、76 週時までの認知症重症度スコア（CDR-SB）を指標として、臨床的悪化^{※11} までの期間（次の段階への疾患進行リスクを抑制する効果）を評価した。そ

の結果、全体集団におけるハザード比（95%信頼区間）は0.623（0.519, 0.748）、軽度/中等度タウ蓄積集団では0.595（0.473, 0.748）であり、有意な差がみられた（いずれも $p < 0.001$ vs プラセボ群、多重性の調整なし、Cox 比例ハザードモデル^{※12}）。悪化リスク減少率は、それぞれ 37.7%、40.5%であった。

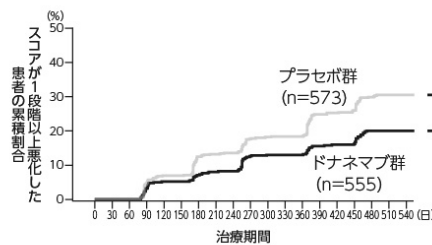
全体集団



ハザード比
0.626 ***
悪化リスク減少率
37.4%

*** $p < 0.0001$ (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.009)
Cox比例ハザードモデル(調整因子: ベースライン時の年齢、ベースライン値、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用 層別因子: 医療機関、ベースライン時のタウ蓄積)
悪化リスク減少率 = $(1 - \text{ハザード比}) \times 100$

軽度/中等度タウ蓄積集団



ハザード比
0.614 ***
悪化リスク減少率
38.6%

*** $p < 0.001$ (vs プラセボ) (多重性の調整あり、有意水準0.0324)
Cox比例ハザードモデル(調整因子: ベースライン時の年齢、ベースライン値、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用 層別因子: 医療機関)
悪化リスク減少率 = $(1 - \text{ハザード比}) \times 100$

認知症重症度スコア（CDR-GS）の臨床的悪化^{※10}までの期間
＜全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団＞ [探索的評価項目]

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

※8 重症度の評価ツール

※9 各来院時の CDR-SB スコアのベースラインからの変化量が0以下である患者と定義した。

※10 連続する2回の来院時の CDR-GS がベースラインから上昇していたという基準に合致していることと定義した。

※11 MCI（スクリーニング時の MMSE スコアが27以上）の患者：ベースラインから1ポイント以上の上昇

軽度 AD（スクリーニング時の MMSE スコアが20～26）の患者：ベースラインから2ポイントの上昇

※12 調整因子：ベースライン時の年齢、ベースライン値、ベースライン時の AChE 阻害薬 / メマンチンの併用

層別因子：医療機関、全体集団はベースライン時のタウ蓄積

◆脳内 Aβ プラーク沈着のベースラインから 76 週時までの変化量

[副次評価項目（76 週時：多重性の調整あり、

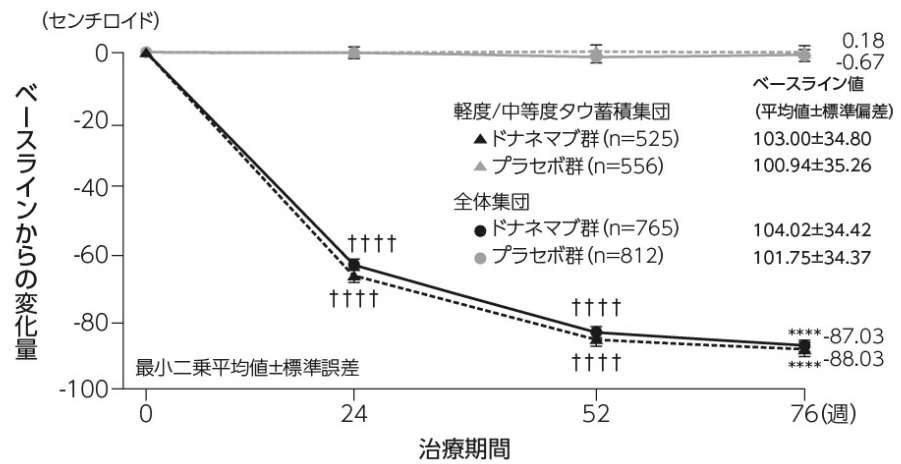
24・52 週時：多重性の調整なし）]

[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団（EES 集団）]

アミロイド PET 検査^{※13}により測定した脳内 Aβ プラーク沈着（センチロイド法）のベースラインから 76 週時の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、全体集団では、本剤群 -87.03 ± 0.95 、プラセボ群 -0.67 ± 0.91 であった。群間差（95%信頼区間）は -86.37 （ $-88.87, -83.87$ ）であった（ $p < 0.0001$ 、多重性の調整あり、MMRM）。

また、軽度/中等度タウ蓄積集団では、本剤群 -88.03 ± 1.10 、プラセボ群

0.18±1.07であった。群間差（95%信頼区間）は-88.21（-91.22, -85.20）であった（p<0.0001、多重性の調整あり、MMRM）。



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

†††† p<0.0001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし)

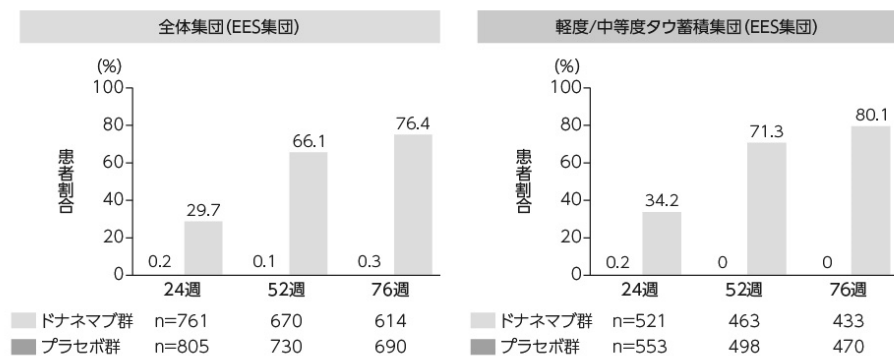
MMRM (固定効果：投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値×評価時点の交互作用、ベースライン時の年齢、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

脳内 Aβ プラーク沈着のベースラインから 76 週時までの変化量
 <全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団>
 [副次評価項目 (76 週時：多重性の調整あり、
 24・52 週時：多重性の調整なし)]

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

◆76 週時までの Aβ プラーク除去 (<24.1 センチロイド) を達成した患者割合
 [探索的評価項目 (24・52・76 週時)]
 [全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]
 アミロイド PET の陰性相当：<24.1 センチロイド

76 週時における Aβ プラーク除去 (陰性化：<24.1 センチロイド) を達成した患者割合は、全体集団では本剤群 76.4%、プラセボ群 0.3%であった。軽度/中等度タウ蓄積集団では本剤群 80.1%、プラセボ群 0%であった。

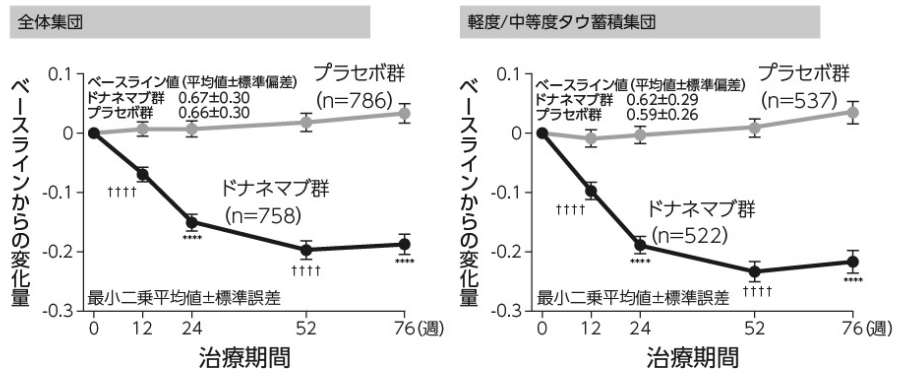


◆血漿中リン酸化タウ 217 (P-tau217) のベースラインから 76 週時までの変化量 (探索的評価項目)

[全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (EES 集団)]

血漿中バイオマーカーである P-tau217 のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、本剤群 -0.19 ± 0.01 、プラセボ群 0.03 ± 0.01 であった。群間差 (95%信頼区間) は -0.22 ($-0.24, -0.20$) であった ($p < 0.0001$ 、多重性の調整あり、MMRM)。

また、軽度/中等度タウ蓄積集団では、本剤群 -0.22 ± 0.01 、プラセボ群 0.04 ± 0.01 であった。群間差 (95%信頼区間) は -0.25 ($-0.28, -0.22$) であった ($p < 0.0001$ 、多重性の調整あり、MMRM)。



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

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

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

血漿中リン酸化タウ 217 (P-tau217) のベースラインから 76 週時までの変化量 <全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団> (探索的評価項目)

<安全性> (二重盲検投与期間) (安全性解析対象集団)

副次評価項目

- ・有害事象 (TEAE) ※¹ の発現割合は、本剤群 89.0% (759/853 例)、プラセボ群 82.2% (718/874 例) であった。主な TEAE (本剤群で 9%以上に発現した事象) は、ARIA-E※² (本剤群 205 例、プラセボ群 17 例)、ARIA-H※³ (本剤群 168 例、プラセボ群 65 例)、COVID-19 (本剤群 136 例、プラセボ群 154 例)、頭痛 (本剤群 119 例、プラセボ群 86 例)、転倒 (本剤群 114 例、プラセボ群 110 例) であった。
- ・副作用※⁴ の発現割合は、本剤群 48.1% (410/853 例)、プラセボ群 19.8% (173/874 例) であった。主な副作用 (本剤群で 2%以上に発現した事象) は、下記の表のとおりであった。
- ・重篤な有害事象は、本剤群 148 例 (17.4%)、プラセボ群 138 例 (15.8%) に認められ、主な重篤な有害事象 (本剤群で 0.5%以上に発現した事象※⁵) は、ARIA-E (本剤群 13 例)、失神 (本剤群 9 例、プラセボ群 13 例)、COVID-19 (本剤群 9 例、プラセボ群 4 例)、肺炎 (本剤群 5 例、プラセボ群 5 例)、転倒 (本剤群 5 例、プラセボ群 1 例)、急性心筋梗塞 (本剤群 5 例)、ARIA-H (本剤群 4 例)、激越 (本剤群 4 例、プラセボ群 1 例)、肺塞栓症 (本剤群 4 例、プラセボ群 2 例)、急性腎障害 (本剤群 4 例、プラセボ群 2 例) であった。
- ・投与中止に至った有害事象は、本剤群 112 例 (13.1%)、プラセボ群 38 例 (4.3%) に認められ、本剤群で 1%以上に発現した事象は、注入に伴う反応 (本

剤群 31 例)、ARIA-E (本剤群 21 例、プラセボ群 3 例)であった。
 ・死亡は、本剤群 16 例 [死亡 (3 例)、肺塞栓症、自殺既遂 (各 2 例)、後腹膜出血、COVID-19、くも膜下出血、アルツハイマー型認知症、COVID-19 肺炎、呼吸停止、ARIA-H、脱水、ARIA-E (各 1 例)]、プラセボ群 10 例 [肺炎 (2 例)、心筋梗塞、呼吸不全、敗血症、自殺既遂 (一酸化炭素中毒)、死亡、フューム吸引性呼吸障害、アルツハイマー型認知症、動脈硬化症 (各 1 例)] に認められ、このうち本剤群の 3 例に認められた事象 (死亡、ARIA-H、ARIA-E) 及びプラセボ群の 1 例に認められた事象 (動脈硬化症) は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

主な副作用^{※4}の発現割合
 (本剤群で 2%以上に発現した事象)
 (二重盲検投与期間) (安全性解析対象集団)

基本語	本剤群 (n=853)	プラセボ群 (n=874)
アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)	203(23.8)	17(1.9)
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 (ARIA-H)	162(19.0)	59(6.8)
注入に伴う反応	71(8.3)	4(0.5)
脳表ヘモジデリン沈着症	51(6.0)	9(1.0)
頭痛	45(5.3)	26(3.0)
脳微小出血	18(2.1)	10(1.1)

n (%)

MedDRA/J version 25.1

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

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

※2 ARIA-E : アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留

※3 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

※4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義

※5 男性のみで発現した事象 (前立腺癌、前立腺肥大症 本剤群で各 2/365 例) は除く。

<注目すべき有害事象>

注目すべき有害事象 (因果関係を問わない) の発現割合について、ARIA-E 関連事象は本剤群 24.0% (205/853 例)、プラセボ群 2.1% (18/874 例)、ARIA-H 関連事象は本剤群 31.4% (268/853 例)、プラセボ群 13.6% (119/874 例)、infusion reaction 関連事象を含む過敏症 (即時型) は本剤群 10.2% (87/853 例)、プラセボ群 0.3% (3/874 例)、同 (非即時型) は本剤群 0.2% (2/853 例)、プラセボ群 0.2% (2/874 例) であった。

ARIA 関連事象の要約
 (二重盲検投与期間) (安全性解析対象集団)

		本剤群 (n= 853)	プラセボ群 (n= 874)
ARIA関連事象		314(36.8)	130(14.9)
MRI検査に基づくARIA関連事象		310(36.3)	126(14.4)
画像所見に基づいた 最悪重症度 ^{※1}	軽度	117(13.7)	100(11.4)
	中等度	100(11.7)	20(2.3)

	重度	93(10.9)	6(0.7)
重篤な有害事象		14(1.6)	0(0.0)
投与中止に至った有害事象		31(3.6)	6(0.7)
死亡		2(0.2)	0(0.0)
ARIA-E関連事象 ^{※2}		205(24.0)	18(2.1)
MRI検査に基づくARIA-E関連事象		202(23.7)	17(1.9)
画像所見に基づいた最悪重症度 ^{※1}	軽度	58(6.8)	13(1.5)
	中等度	130(15.2)	4(0.5)
	重度	14(1.6)	0(0.0)
重篤な有害事象		13(1.5)	0(0.0)
投与中止に至った有害事象		21(2.5)	3(0.3)
死亡		1(0.1)	0(0.0)
症候性ARIA-E関連事象 ^{※3}		52(6.1)	0(0.0)
ARIA-H関連事象 ^{※4}		268(31.4)	119(13.6)
MRI検査に基づくARIA-H関連事象		267(31.3)	115(13.2)
画像所見に基づいた最悪重症度 ^{※1}	軽度	126(14.8)	92(10.5)
	中等度	52(6.1)	17(1.9)
	重度	89(10.4)	6(0.7)
重篤な有害事象		4(0.5)	0(0.0)
投与中止に至った有害事象		10(1.2)	3(0.3)
死亡		1(0.1)	0(0.0)
症候性ARIA-H関連事象 ^{※5}		10(1.2)	3(0.3)

n (%)

MedDRA/J version 25.1

※1 3段階評価を用いた画像所見に基づく。

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

※3 症例報告書に基づく。

※4 MRI画像所見又は治験担当医師の報告に基づくARIA-H（アミロイド関連画像異常－微小出血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）

※5 有害事象の報告に基づく。

脳出血の要約

（二重盲検投与期間）（安全性解析対象集団）

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

n (%)

MedDRA/J version 25.1

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

サブグループ解析

◆日本人集団における有効性（EES 集団）

- ・日本人集団は 88 例（本剤群 45 例、プラセボ群 43 例）で、ベースライン時の
タウ蓄積が軽度から中等度の日本人集団は 76 例（本剤群 40 例、プラセボ群
36 例）であった。
- ・日本人の全体集団において、iADRS スコアのベースラインから投与 76 週時
までの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群-6.99、プラセボ群-11.42、変化量の
群間差（95%信頼区間）は 4.43（-0.17, 9.03）であった（NCS2）。
- ・日本人のタウ蓄積が軽度から中等度の集団において、iADRS スコアのベース
ラインから投与 76 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群-5.94、プラ
セボ群-9.94、変化量の群間差（95%信頼区間）は 3.99（-0.98, 8.97）であった
（NCS2）。

◆日本人集団における安全性

- ・日本人集団における有害事象（TEAE）^{※1}の発現割合は、本剤群 91.1%（41/45
例）、プラセボ群 76.7%（33/43 例）であった。主な TEAE（本剤群で 5%以上に
発現した事象）は、ARIA-H^{※2}（本剤群 12 例、プラセボ群 3 例）、ARIA-E^{※3}
（本剤群 10 例、プラセボ群 1 例）、COVID-19（本剤群 6 例、プラセボ群 2
例）、関節痛（本剤群 5 例）、背部痛（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）、上咽頭
炎（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）、注入に伴う反応（本剤群 3 例）であ
った。
- ・日本人集団における副作用^{※4}の発現割合は、本剤群 48.9%（22/45 例）、プラセ
ボ群 20.9%（9/43 例）であった。主な副作用（本剤群で 5%以上に発現した事
象）は下記の表のとおりであった。
- ・日本人集団における重篤な有害事象は、本剤群で 7 例に 8 件（大腿骨骨折、肋
骨骨折、脊椎圧迫骨折、COVID-19、気胸、大腸ポリープ、食欲減退、慢性腎
臓病各 1 件）、プラセボ群で 8 例に 9 件（外傷性気胸、手首関節骨折、腎盂腎
炎、膀胱癌、直腸癌、睡眠時無呼吸症候群、心房細動、医療機器使用部位疼
痛、心電図 Q T 延長各 1 件）報告された。
- ・日本人集団における投与中止に至った有害事象は、本剤群 4 例（ARIA-E2 例、
注入に伴う反応 2 例）、プラセボ群 3 例（ARIA-E、心電図 Q T 延長、直腸癌各
1 例）に認められた。
- ・本試験の日本人集団において、死亡例の報告はなかった。

日本人集団における主な副作用^{※4}の発現割合
（本剤群で 5%以上に発現した事象）
（二重盲検投与期間）（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=45)	プラセボ群 (n=43)
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 (ARIA-H)	12 (26.7)	3 (7.0)
アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)	10 (22.2)	1 (2.3)
注入に伴う反応	3 (6.7)	0

n (%)

MedDRA/J version 25.1

日本人集団における過敏症、アナフィラキシー反応
及び infusion reaction 関連事象の発現割合
（二重盲検投与期間）（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=45)	プラセボ群 (n=43)

注入に伴う反応	3(6.7)	0
アナフィラキシー反応	0	0
過敏症	1(2.2)	0
蕁麻疹	1(2.2)	0

n (%)

MedDRA/J version 25.1

日本人集団における MRI 検査に基づく ARIA 関連事象の要約
(二重盲検投与期間) (安全性解析対象集団)

		本剤群 (n=45)	プラセボ群 (n=43)
ARIA関連事象		18(40.0)	6(14.0)
画像所見に基づいた 最悪重症度 ^{※5}	軽度	9(20.0)	5(11.6)
	中等度	5(11.1)	1(2.3)
	重度	4(8.9)	0
ARIA-EとARIA-Hの同時発現 ^{※6}		4(8.9)	0
重篤なARIA-E又はARIA-H		0	0
ARIA-E		10(22.2)	1(2.3)
症候性ARIA-E		1(2.2)	0
単独で発現した ARIA-E		2(4.4)	1(2.3)
画像所見に基づいた 最悪重症度 ^{※5}	軽度	1(2.2)	0
	中等度	1(2.2)	1(2.3)
	重度	0	0
ARIA-H		16(35.6)	5(11.6)
単独で発現したARIA-H		8(17.8)	5(11.6)
画像所見に基づいた 最悪重症度 ^{※5}	軽度	6(13.3)	5(11.6)
	中等度	1(2.2)	0
	重度	1(2.2)	0
ARIA-H 微小出血		11(24.4)	4(9.3)
単独で発現したARIA-H 微小出血		4(8.9)	4(9.3)
ARIA-H 脳表ヘモジデリン沈着症		7(15.6)	1(2.3)
単独で発現した ARIA-H 脳表ヘモジデリン沈着症		2(4.4)	1(2.3)

n (%)

MedDRA/J version 25.1

・ MRI 検査に基づく脳出血は日本人集団のいずれの投与群においても認められなかった。なお、全体集団においては本剤群 853 例中 3 例 (0.4%)、プラセボ群 874 例中 2 例 (0.2%) であった。

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

※2 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

※3 ARIA-E：アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留

※4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義

※5 3 段階評価を用いた画像所見に基づく。

※6 ARIA-E と ARIA-H が同じ MRI で発生した場合、同時発現と定義される。

	<p><薬物動態> 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中ドナネマブ濃度を測定したところ、本剤 700mg 投与と比較して本剤 1400mg 投与で高く、用量依存性が認められた。 ・本剤 700mg (4 週時) 及び 1400mg (24 週時) の静脈内投与後に観察されたドナネマブのトラフ濃度の幾何平均値 (変動係数) は、それぞれ 5.77 μg/mL (103%) 及び 13.2 μg/mL (160%) であった。 <p><免疫原性> 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群 793 例を対象に治験薬投与下の抗薬物抗体 (TE-ADA) を評価したところ、本剤群では TE-ADA 陽性例が 693 例 (87.4%) であり、666 例 (84.0%) が NAb 陽性例であった。
--	--

③国際共同第Ⅲ相非盲検試験(AACI 試験補遺 9)(中間報告)²⁶⁾

目的	本剤の安全性及び忍容性を評価する。 末梢血中薬物動態及び抗ドナネマブ抗体の発現状況の評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検試験
対象	PET 検査により脳内にアミロイド β ($A\beta$) プラーク沈着が認められた早期アルツハイマー病 (AD) [AD による軽度認知障害 (MCI) 及び AD による軽度の認知症] 患者 1047 例 (日本人 57 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 60 歳以上 85 歳以下である男性又は女性患者 ・記憶障害が 6 ヶ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 ・スクリーニング時のミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアが 20 以上 28 以下である患者 ・フルルベタピル (18F) を用いた PET 検査又はその他のアミロイド PET 検査結果が AACI 試験補遺 9 の中央読影基準を満たした患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・MRI 検査が禁忌である患者 ・MRI 検査でアミロイド関連画像異常—浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) が認められた患者 ・脳微小出血が 5 個以上の患者 ・脳表ヘモジデリン沈着症が 2 カ所以上の患者 ・脳出血 (1cm 超) 又は重度の白質病変を示す患者 ・以前に AACI 試験に無作為割り付けされたことがある患者
試験方法	<p>対象に、最初の 3 回は本剤 700mg を 4 週ごとに静脈内投与し、以降は本剤 1400mg を 4 週ごとに最長 72 週間静脈内投与した。試験期間は 76 週間であった。投与 24 又は 52 週時にフルルベタピル (18F) 又は florbetaben (18F) ^{※1} を用いたアミロイド PET 検査を実施し、$A\beta$ プラーク (センチロイド法) の除去がプラセボ切り替え基準^{※2} に該当した患者は、以降の試験期間では本剤の投与を中止した。</p> <p>※1 Florbetaben (18F) は合成設備により合成される放射性診断薬 ※2 アミロイド PET 検査により測定した $A\beta$ プラーク蓄積が、いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満と定義した。</p>
評価項目	<p><安全性> 有害事象 等</p> <p><薬物動態> 薬物動態パラメータ</p>

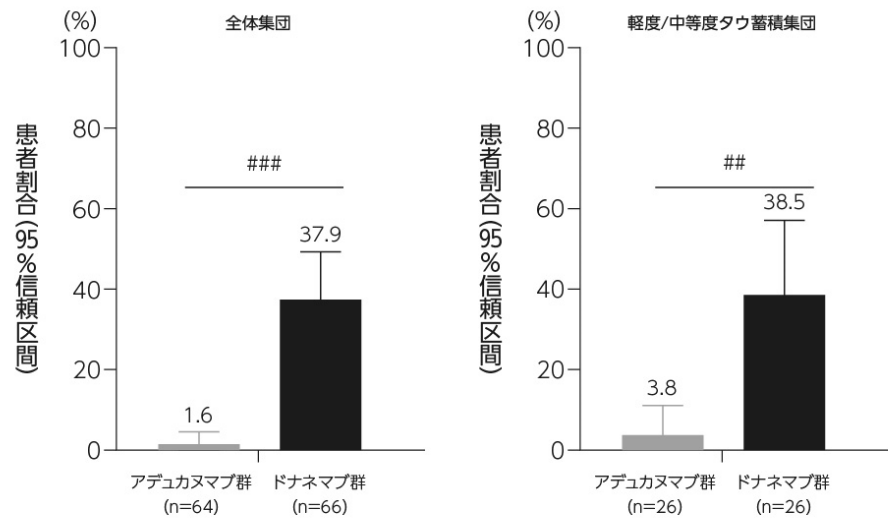
	<p><免疫原性> 本剤に対する抗薬物抗体 (ADA) 及び中和抗体 (NAb) の発現</p>												
解析計画	<p>安全性の解析は、安全性解析対象集団※を対象に、標準的な記述統計量を用いて要約した。 ※ 治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者</p>												
結果	<p><安全性> (安全性解析対象集団) (中間報告)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 (TEAE) ※¹ の発現割合は、本剤群 85.0% (890/1047 例) であった。 ・副作用※² の発現割合は、本剤群 40.0% (419/1047 例) であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。 ・重篤な有害事象は、本剤群 181 例に認められ、本剤群で 0.5%以上に発現した事象は、失神 11 例、心房細動 10 例、COVID-19 8 例、ARIA-E※³、一過性脳虚血発作 各 7 例、尿路感染症、股関節部骨折、骨盤骨折、高血圧切迫症各 6 例であった。 ・投与中止に至った有害事象は、本剤群 79 例に認められ、本剤群で 0.5%以上に発現した事象は、注入に伴う反応 29 例、ARIA-E 13 例、ARIA-H※⁴ 8 例であった。 ・死亡は、本剤群 10 例 (視床出血、銃創、誤嚥性肺炎、急性呼吸不全、頭部損傷、嚥下障害、死亡、心停止、骨盤骨折、呼吸不全各 1 例) に認められ、このうち視床出血 1 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 <p style="text-align: center;">主な副作用※² 一覧 (本剤群で 2%以上に発現) (AACI 試験補遺 9、安全性解析対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">基本語</th> <th style="text-align: center;">本剤群 (n=1047)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)</td> <td style="text-align: center;">202(19.3)</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 (ARIA-H)</td> <td style="text-align: center;">161(15.4)</td> </tr> <tr> <td>脳表ヘモジデリン沈着症</td> <td style="text-align: center;">52(5.0)</td> </tr> <tr> <td>注入に伴う反応</td> <td style="text-align: center;">105(10.0)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td style="text-align: center;">47(4.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%) MedDRA/J version 25.1</p> <p>※¹ 治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後 57 日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い方までに発現した、治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象 ※² 治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義 ※³ ARIA-E：アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 ※⁴ 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</p> <p><薬物動態> (中間報告)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 700mg (4 週時) 及び 1400mg (16 週時) の静脈内投与後に観察されたドナネマブのトラフ濃度の幾何平均値 (変動係数) は、それぞれ 4.59 $\mu\text{g/mL}$ (103%) 及び 10.3 $\mu\text{g/mL}$ (172%) であった。 	基本語	本剤群 (n=1047)	アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)	202(19.3)	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 (ARIA-H)	161(15.4)	脳表ヘモジデリン沈着症	52(5.0)	注入に伴う反応	105(10.0)	頭痛	47(4.5)
基本語	本剤群 (n=1047)												
アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E)	202(19.3)												
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 (ARIA-H)	161(15.4)												
脳表ヘモジデリン沈着症	52(5.0)												
注入に伴う反応	105(10.0)												
頭痛	47(4.5)												

④海外第Ⅲ相試験 (AACN 試験) (外国人データ) (中間報告)²⁷⁾

目的	<p>主要目的：早期アルツハイマー病 (早期 AD) 患者を対象に、脳内アミロイド β ($A\beta$) プラーククリアランス (24.1 センチロイド未満) を指標として、本剤のアデュカヌマブ^{注)} に対する優越性を評価する。 タウ蓄積が軽度から中等度の早期 AD 患者を対象に、脳内 $A\beta$ プラーククリアランスを指標として、本剤のアデュカヌマブに対する優越性を評価する。 副次目的：脳内 $A\beta$ プラーク沈着の減少量を指標として、本剤のアデュカヌマブ</p>
----	--

	<p>に対する優越性を評価する。 脳内 Aβ プラーククリアランスを達成するまでの時間を指標として、本剤のアデュカヌマブに対する優越性を評価する。</p> <p>注) 本邦では未承認</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験
対象	PET 検査により脳内に Aβ プラーク沈着が認められた早期 AD 患者 140 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 記憶障害が 6 ヶ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 ・ ミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアが 20 以上 30 以下である患者 ・ フロルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査の結果が中央読影基準を満たした患者 ・ CDR-GS が 0.5 又は 1 である患者 ・ APOE 遺伝子型判定に同意する患者 ・ スクリーニング時に、神経心理学的検査をするのに十分な読み書き能力、視力及び聴力を有していると治験担当医師が判断した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ AD 以外の認知症、脳の重篤な感染症、パーキンソン病、複数回の脳振盪、一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往歴、もしくはてんかん又は再発性発作 (小児期の熱性痙攣を除く) 等、認知又は本試験を完了する能力に影響すると考えられる、中枢神経系に影響する AD 以外の重大な神経学的疾患を有する患者 ・ 心血管疾患、肝疾患、腎疾患、消化管疾患、呼吸器疾患、内分泌疾患、精神疾患 (自殺傾向が認められる患者、自殺リスクがあると判断される患者、もしくはアルコール又は薬物を乱用している患者を含む)、免疫疾患、感染性疾患又は血液学的疾患等、重篤又は不安定な疾患に罹患しているために、本試験の解析に影響があると治験担当医師が判断した患者、もしくは余命が約 24 ヶ月以内である患者 ・ 臨床的に重大な多数回又は重度の薬物アレルギー、もしくは投与後の重度の過敏症 (多型紅斑重症型、線状免疫グロブリン A 皮膚症、中毒性表皮壊死融解症又は剥脱性皮膚炎等) の既往歴がある患者 ・ 出血性疾患の既往歴、又は血小板凝集抑制作用もしくは抗凝固作用を有する薬剤を使用している患者 (325mg 以下のアスピリンは除く) ・ 本剤又はアデュカヌマブの投与を受けたことがある、もしくは受けている患者 ・ 本剤又はアデュカヌマブ、類薬、もしくは本製剤の成分に対してアレルギーの既往歴がある患者 ・ Aβ を標的とする能動又は受動免疫療法の試験に参加したことがある、もしくは参加している患者 (プラセボ投与を除く) ・ スクリーニング時の MRI 検査で ARIA-E が認められた患者、微小出血が 5 個以上の患者、脳表ヘモジデリン沈着症が 2 ヶ所以上の患者、及び脳出血又は重度の白質病変を示す患者
試験方法	<p>対象を本剤群又はアデュカヌマブ群のいずれかに 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。本剤群では、最初の 3 回は本剤 700mg を 4 週ごとに静脈内投与し、以降は 1400mg を 4 週ごとに 30 分以上かけて静脈内投与した。投与 24 及び 52 週時にフロルベタピル (¹⁸F) を用いた PET 検査を実施し、Aβ プラーク (センチロイド法) の減少がプラセボ切り替え基準^{※1}に該当した患者は、以降の試験期間では本剤の投与を中止したが、その他のすべての評価は継続することとした。アデュカヌマブ群では、米国のアデュカヌマブ添付文書又は日常診療下の用量及び投与方法^{※2}に準じて投与した。最長 72 週間の非盲検投与後、最長 44 週間の追跡調査期間を設けた。</p> <p>※1 アミロイド PET 検査により測定した Aβ プラーク蓄積が、いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満と定義した。</p> <p>※2 治験担当医師は、適切な添付文書及び施設のガイドラインからアデュカヌマブの投与</p>

	方法（前投薬の必要性、用量、スケジュール、毒性管理、用量変更）を確認することが求められた。
評価項目	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> ・6ヵ月時のアミロイドPET検査による脳内Aβ プラーククリアランス（24.1センチロイド未満）を達成した患者の割合</p> <p><u>副次評価項目</u> ・アミロイドPET検査による脳内Aβ プラークのベースラインから6、12及び18ヵ月までの変化量 等</p> <p><u>その他の評価項目</u> ・血漿中バイオマーカーのベースラインからの変化量</p> <p><安全性> <u>安全性評価項目</u> 有害事象 等</p>
解析計画	<p>有効性の解析はFAS^{※1}を対象に行い、安全性の解析は安全性解析対象集団^{※2}を対象に行った。有効性の解析では、事前に規定した2つの患者集団を評価した〔タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の全体集団（全体集団）、タウ蓄積が軽度から中等度の集団（軽度/中等度タウ蓄積集団）〕。主要評価項目は、ロジスティック回帰モデルを用いて本剤群とアデュカヌマブ群の群間差を評価した。本モデルには、投与群、APOE ε4 遺伝子型、ベースライン時のAβ プラーク及びベースライン時の年齢を固定効果として含めた。</p> <p>安全性の解析は、標準的な記述統計量を用いて要約した。</p> <p>※1 治験薬に無作為割り付けされた患者のうち、ベースライン時と少なくとも1回ベースライン後にフロルベタピル（¹⁸F）を用いたPET検査を完了したすべての患者（無作為割り付けされた投与群に基づく）。</p> <p>※2 治験薬に無作為割り付けされた患者のうち、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての患者（無作為割り付けされた投与群に基づく）。</p>
結果 （中間報告）	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> ◆6ヵ月時のアミロイドPET検査による脳内Aβ プラーククリアランス（24.1センチロイド未満）を達成した患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> 全体集団において、6ヵ月時のアミロイドPET検査による脳内Aβ プラーククリアランスを達成した患者の割合は、本剤群 37.9%、アデュカヌマブ群 1.6%であり、本剤群とアデュカヌマブ群の間に有意差が認められた（p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。 軽度/中等度タウ蓄積集団において、6ヵ月時のアミロイドPET検査による脳内Aβ プラーククリアランスを達成した患者の割合は、本剤群 38.5%、アデュカヌマブ群 3.8%であり、本剤群とアデュカヌマブ群の間に有意差が認められた（p<0.01、ロジスティック回帰モデル）。



##: p<0.01 (vs アドユカヌマブ群)
 ###: p<0.001 (vs アドユカヌマブ群)

ロジスティック回帰モデル (固定効果: 投与群、APOE ε4 遺伝子型、ベースライン時のAβプラーク、ベースライン時の年齢)

6 カ月時のアミロイド PET 検査による脳内 Aβ プラーククリアランス (24.1 センチロイド未満) を達成した患者の割合
 <全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (FAS 集団) > [主要評価項目]

副次評価項目

◆アミロイド PET 検査による脳内 Aβ プラークのベースラインから 6 カ月時までの変化量

- ・全体集団及び軽度/中等度のタウ蓄積集団における、アミロイド PET 検査による脳内 Aβ プラークのベースラインから 6 カ月時までの変化量及び変化率は、以下のとおりであった。

アミロイド PET 検査による脳内 Aβ プラークのベースラインから 6 カ月時までの変化量 [副次評価項目]
 <全体集団、軽度/中等度タウ蓄積集団 (FAS 集団) >

		本剤群 (n=66)	アドユカヌマブ群 (n=64)
全体集団	ベースライン値(センチロイド) 平均値±標準偏差	98.29±27.83	102.40±35.49
	変化量(センチロイド) 最小二乗平均値±標準誤差	-62.10±3.69	-16.41±3.77
	p値 ^a	p<0.001	
	変化率(%) 最小二乗平均変化率±標準誤差	-65.2±3.9	-17.0±4.0
	p値 ^a	p<0.001	
軽度/中等度タウ蓄積集団	ベースライン値(センチロイド) 平均値±標準偏差	104.97±25.68	102.23±28.13
	変化量(センチロイド) 最小二乗平均値±標準誤差	-64.08±7.34	-23.82±7.70
	p値 ^a	p<0.001	
	変化率(%) 最小二乗平均変化率±標準誤差	-63.9±7.4	-25.4±7.8
	p値 ^a	p=0.001	

a: ANCOVA (多重性の調整なし)

その他の評価項目

◆血漿中バイオマーカーのベースラインからの変化量

- ・全体集団における、血漿中バイオマーカーである P-tau217、P-tau181 及びグリア線維酸性タンパク質（GFAP）の対数変換値のベースラインから 6 ヶ月時までの変化量は、以下のとおりであった。

全体集団における血漿中バイオマーカーの
ベースラインから 6 ヶ月時までの変化量
[その他の評価項目]（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=71)	アデュカヌマブ群 (n=69)
	変化量の最小二乗平均値	
P-tau217	-0.125	0.012
P-tau181	-0.077	0.022
GFAP	-0.037	0.038

<安全性>（安全性解析対象集団）（中間報告）

安全性評価項目

- ・有害事象（TEAE）※¹の発現割合は、本剤群 62.0%（44/71 例）、アデュカヌマブ群 66.7%（46/69 例）であった。
- ・副作用※²の発現割合は、本剤群 31.0%（22/71 例）、アデュカヌマブ群 33.3%（23/69 例）であった。
- ・重篤な有害事象は、本剤群 6 例、アデュカヌマブ群 6 例に認められ、重篤な ARIA-E※³関連事象は、アデュカヌマブ群 1 例に認められた。
- ・注目すべき有害事象について、infusion reaction 関連事象の発現割合は、本剤群で 8.5%（6/71 例）、アデュカヌマブ群 2.9%（2/69 例）、ARIA-E 関連事象は本剤群 21.1%（15/71 例）、アデュカヌマブ群 23.2%（16/69 例）、ARIA-H※⁴関連事象は本剤群 19.7%（14/71 例）、アデュカヌマブ群 17.4%（12/69 例）であった。
- ・本試験において、死亡例の報告はなかった。

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

※² 治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義

※³ ARIA-E：MRI 画像所見又は治験担当医師の報告に基づく ARIA-E（アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留、脳浮腫、血管原性脳浮腫

※⁴ ARIA-H：MRI 画像所見又は治験担当医師の報告に基づく ARIA-H（アミロイド関連画像異常－微小出血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）

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(全例調査)

目的	現在の主要目的 ・日常診療下におけるドナネマブ(以下、本剤)使用患者でのARIA-E、ARIA-Hの発現状況を把握することを目的とする。 ・本剤使用下でARIA-E、ARIA-Hが発現した患者において、ARIAの重症度・随伴症状、治療、転帰等の状況を把握することを目的とする。 ・抗血栓薬を併用している患者における重篤な脳出血の発現状況を把握することを目的とする。 ・本剤使用患者での重篤な過敏症の発現状況を把握することを目的とする。
実施期間(予定)	3.5年(登録期間:1.5年)
目標症例数	調査開始後 1.5 年間に、本剤の投与を開始した全例を登録する。
実施方法	中央登録方式による全例調査にて実施する。
検討事項	安全性: ARIA-E、ARIA-H、重篤な過敏症反応(infusion reaction含む)、抗血栓薬の併用による重篤な脳出血

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件: 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。

実施予定の試験: 特定使用成績調査(実施予定)

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

一般名:レカネマブ(遺伝子組換え)

注意:関連のある化合物の効能及び効果等は、最新の添付文書を参照すること。

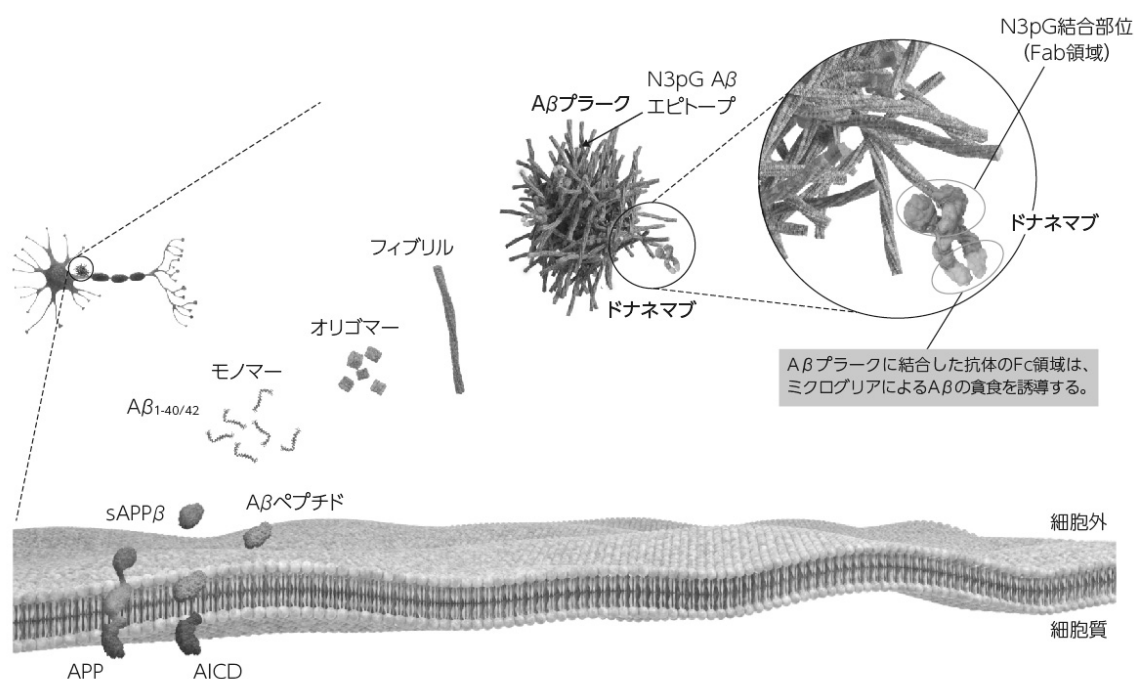
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー病(AD)では、凝集性の高いアミロイド β ($A\beta$)の産生が増加し、モノマー、可溶性 $A\beta$ 凝集体(オリゴマー、プロトフィブリル)、不溶性のフィブリルを経て、 $A\beta$ プラークが形成され、沈着する。この脳内での $A\beta$ の生成及び沈着は AD の病態の初期に起こる不可欠のイベントとされている(アミロイドカスケード仮説)^{6,7)}。また、不溶性 $A\beta$ プラークは、毒性を示すと考えられている可溶性 $A\beta$ ^{28, 29)}のリザーバーとして働いている可能性があり、不溶性 $A\beta$ プラークを除去することにより、有害となり得る $A\beta$ 全体の濃度が低下する可能性がある³⁰⁾。

ドナネマブは、脳内の不溶性 $A\beta$ プラークにのみ存在すると考えられる N3pG $A\beta$ (N 末端第 3 残基がピログルタミン化された $A\beta$)を標的とするヒト化免疫グロブリン G サブクラス 1(IgG1)モノクローナル抗体である^{11, 14)}。N3pG $A\beta$ は、 $A\beta_{1-40}$ や $A\beta_{1-42}$ など他の $A\beta$ の分子種よりも凝集しやすく、神経毒性が強いという報告もある¹¹⁻¹³⁾。ドナネマブは、脳内に沈着した不溶性 $A\beta$ プラークの N3pG $A\beta$ に選択的に結合し、ミクログリアによる貪食作用を介して不溶性 $A\beta$ プラークの除去を促進すると考えられている^{15, 16)}。

ドナネマブの作用機序^{15, 31, 32)}



A β : amyloid β 、APP(アミロイド前駆体蛋白質) : amyloid precursor protein、AICD(アミロイド前駆体蛋白質細胞内ドメイン) : APP intracellular domain、N3pG A β (N末端第3残基がピログルタミル化されたA β) : pyroglutamate modified amyloid β at the third amino acid of amyloid β 、sAPP β (可溶性アミロイド前駆体蛋白質 β) : soluble amyloid precursor protein β

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) A β に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁶⁾

ドナネマブは、マウス抗 N3pG A β 抗体 (mE8, IgG1) を基に作製されたヒト化抗 N3pG A β 抗体である。ドナネマブの A β に対する結合親和性を検討した結果、ドナネマブはヒト N3pG A β に 0.82 \pm 0.05 nM の親和性で選択的に結合したが、ヒト A β ₁₋₄₀ では検出可能な結合は認められなかった。ドナネマブと mE8c の結合エピトープは類似しており、N3pE A β の 3~10 位の間のアミノ酸残基にマッピングされた。

ドナネマブ及び mE8c の A β に対する結合親和性 (*in vitro*)

A β	結合親和性 (nM)	
	ドナネマブ	mE8c
ヒト A β ₁₋₄₀	検出可能な結合は認められない	検出可能な結合は認められない
ヒト N3pE A β	0.82 \pm 0.05	<0.2
ヒト pE3-16	3 \pm 2	0.6
ヒト E3-16	420	185~466
ヒト pEG4	検出可能な結合は認められない	検出可能な結合は認められない
マウス pE3-16	検出可能な結合は認められない	検出可能な結合は認められない
ヒト pEG6	111 \pm 22	45
ヒト pEG7	157	33
ヒト pEG8	3 \pm 1	1.1
ヒト pEF10	7 \pm 0.7	2.7

平均値 \pm 標準偏差

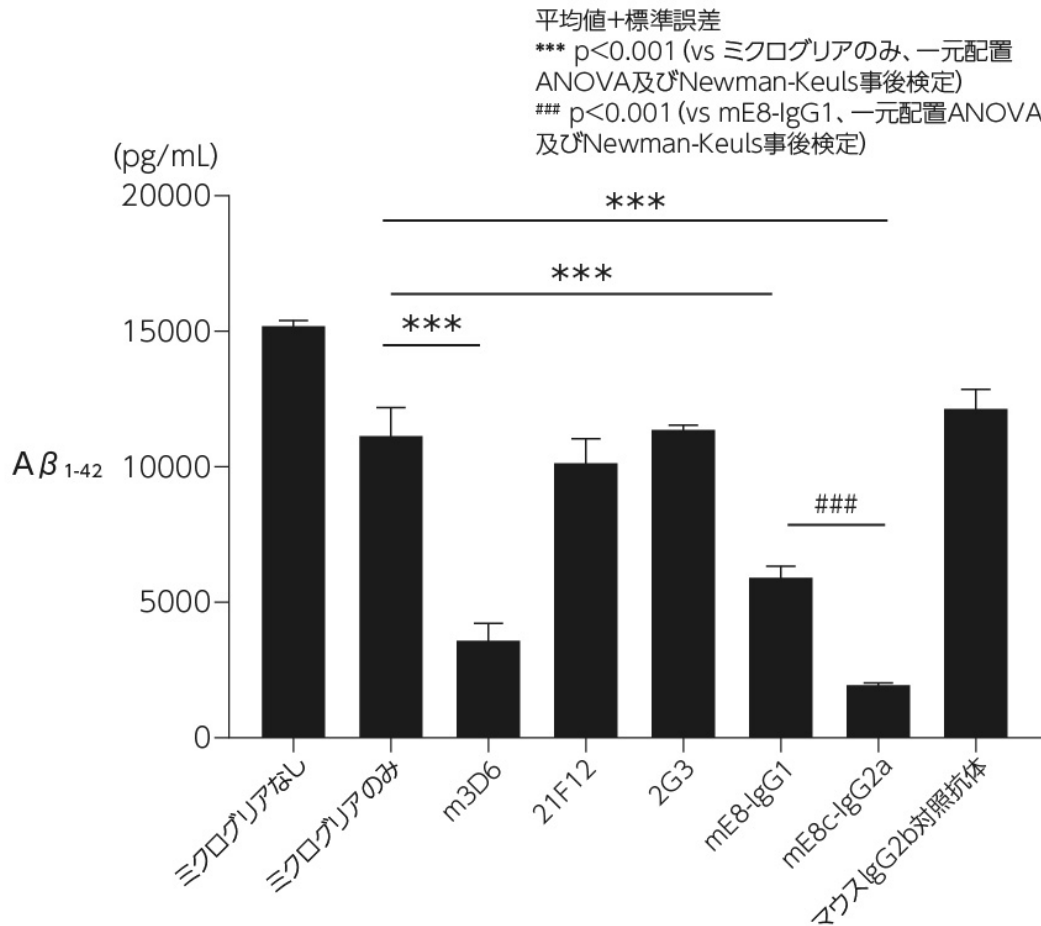
pE: ピログルタミン酸、pE3-16: pEFRHDSGYEVHHQK-ビオチン、E3-16: EFRHDSGYEVHHQK-ビオチン、pEG4: pEGRHDSGYEVHHQK-ビオチン、マウス pE3-16: pEFGHDSGFVHHQK-ビオチン、pEG6: pEFRGDSGYEVHHQK-ビオチン、pEG7: pEFRHSGYEVHHQK-ビオチン、pEG8: pEFRHDGGYEVHHQK-ビオチン、pEF10: pEFRHDGGFVHHQK-ビオチン

方法: ドナネマブ(ヒト化抗 N3pG A β 抗体)の各種 A β に対する結合親和性について、Biacore™を用いて、25°Cの 150mM 塩化ナトリウム、3mM EDTA、0.005%(w/v)ポリソルベート P-20、及び 10mM HEPES 含有溶液(pH7.4)中で測定した。結合パラメータ(平均値 \pm 標準偏差)は 3 回の実験から算出した。

2) ミクログリアによる A β プラーク貪食に対する促進作用 (*ex vivo*)¹⁶⁾

A β の N 末端を標的とするマウス抗体の m3D6(抗 A β _{1-x} 抗体、IgG2b)、mE8[抗 A β _{p3-x}(N3pG A β) 抗体、IgG1]、mE8c[抗 A β _{p3-x}(N3pG A β) 抗体、IgG2a]、A β の C 末端を標的とするマウス抗体の 21F12(抗 A β _{x-42} 抗体、IgG1)又は 2G3(抗 A β _{x-40} 抗体、IgG1)及びマウス IgG2b 対照抗体を用いて、ミクログリアによる A β プラークの貪食促進作用を検討した。その結果、m3D6、mE8 及び mE8c は沈着プラークの除去を有意に促進させることが示された[p<0.001、一元配置分散分析(ANOVA)及び Newman-Keuls 事後検定]。また、mE8c(IgG2a)は mE8(IgG1)と比べて有意に多くのプラークを除去した(p<0.001、一元配置 ANOVA 及び Newman-Keuls 事後検定)。沈着標的への結合能を有しない抗体である 21F12、2G3 及

マウス IgG2b 対照抗体は、ミクログリアのみの場合と比較し A β の量に変化を及ぼさなかった。これらの結果から、m3D6、mE8、又は mE8c を添加すると、ミクログリアのプラーク標的化が促進されること(オプソニン化)により、A β が除去されることが示された。



AD 患者由来脳切片の A β に対する抗体の作用 (*ex vivo*)

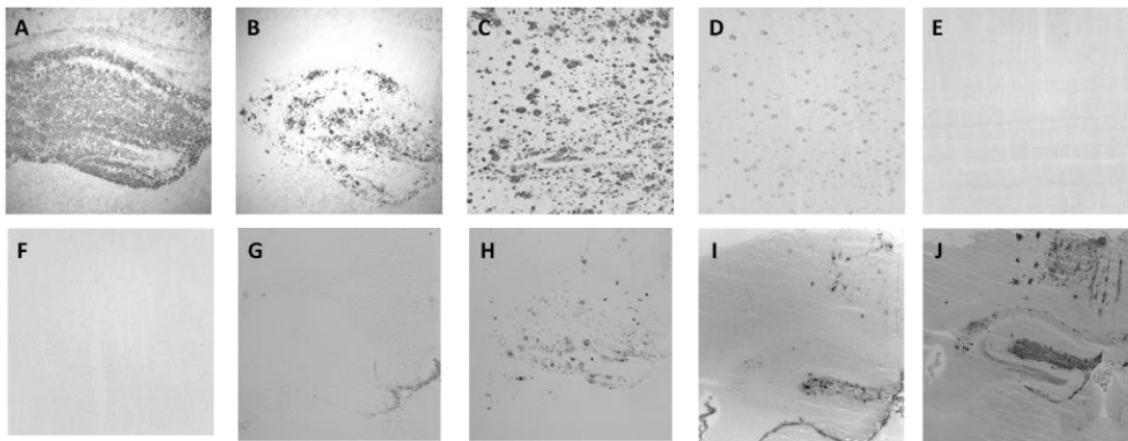
方法: AD 患者の脳の凍結切片 (20 μ m) を 24 ウェルプレートに入れ、各種抗体 (m3D6、21F12、2G3、mE8、mE8c、マウス IgG2b 対照抗体) (10 μ g/mL, n=4 ウェル/群、ミクログリアなしは 35 ウェル) とともに 37°C で 1 時間インキュベートした後、各切片の上に初代培養マウスミクログリア (C57/BL6, 8×10^5 細胞) をのせ、更に 24 時間インキュベートした。その後、細胞及び組織切片を 5.2M グアニジン緩衝液中でホモジナイズし、A β 1-42 の量を酵素免疫測定法 (ELISA) で測定した。なお、ミクログリアなし及びミクログリアのみの対照を設けた。データは一元配置 ANOVA 及び Newman-Keuls 事後検定で解析した。

3) 標的結合試験 (*ex vivo*, *in vivo*, マウス)¹⁶⁾

PDAPP マウス (APPV^{717F} トランスジェニックマウス) では、ヒト変異型アミロイド前駆体タンパク質 (APPV^{717F}) が過剰発現しており、加齢により脳内に領域特異的な A β 沈着が生じることが示され、N3 pGA β の量が AD 患者の脳で見られるレベルに近かったことから、ドナネマブの非臨床薬理試験では、PDAPP マウスを用いた。

Ex vivo において、高齢 PDAPP マウス由来脳切片を用いて、ビオチン化マウス抗体 m3D6 (抗 A β_{1-x} 抗体、IgG2b) (パネル A) 又は mE8 (抗 N3pG A β 抗体、IgG1) (パネル B)、AD 患者由来脳切片を用いて、ビオチン化マウス抗体 m3D6 (パネル C)、ドナネマブ (ヒト化抗 N3pG A β 抗体) (パネル D)、ビオチン化マウス IgG 対照抗体 (パネル E) 又はヒト IgG 対照抗体 (パネル F) の標的結合を評価した。その結果、陽性対照抗体 m3D6 (パネル A) は PDAPP マウスの脳内に沈着した A β を強く標識したが、mE8 (パネル B) は沈着物の一部を標識したのみであった。ドナネマブ (パネル D) は AD 患者の脳内沈着 A β を標識した。なお、陽性対照 m3D6 (パネル C) の染色と、ドナネマブ (パネル D) の染色の強度は、組織化学的分析に使用した二次試薬が異なるため、比較できない。陰性対照抗体 (パネル E) (パネル F) は検出可能な結合を示さなかった。

また、高齢 PDAPP マウスにビオチン化マウス抗体 m3D6、ビオチン化マウス抗体 mE8、IgG 対照抗体、又はドナネマブを投与し、*in vivo* での標的結合を評価した。その結果、m3D6 では海馬溝に沿った沈着 A β プラークとの結合 (パネル G) のみが見られたが、これは可溶性及び不溶性両方の A β に結合する m3D6 は可溶性 A β で飽和されるためと考えられた。一方、抗 N3pG A β 抗体である mE8 は海馬及び皮質領域全体の沈着 A β プラークへの強い結合 (パネル H) が見られた。ドナネマブの投与でも強い標的結合が認められた (パネル I)。



脳内沈着 A β の組織学的分析 (*ex vivo*) 及び標的結合 (マウス)

方法: 高齢 PDAPP マウス由来凍結冠状断脳切片には、ビオチン化マウス抗体 m3D6 又はビオチン化マウス抗体 mE8 を 10 μ g/mL で添加し、AD 患者由来凍結冠状断脳切片には、ビオチン化マウス抗体 m3D6、ドナネマブ、ビオチン化マウス IgG 対照抗体、又はヒト IgG 対照抗体を 3 μ g/mL で添加して、インキュベートした。ビオチン又はヒト IgG に特異的な二次ホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 試薬を使用し、沈着 A β プラークを 3,3'-ジアミノベンジジン (DAB)-Plus で可視化した。

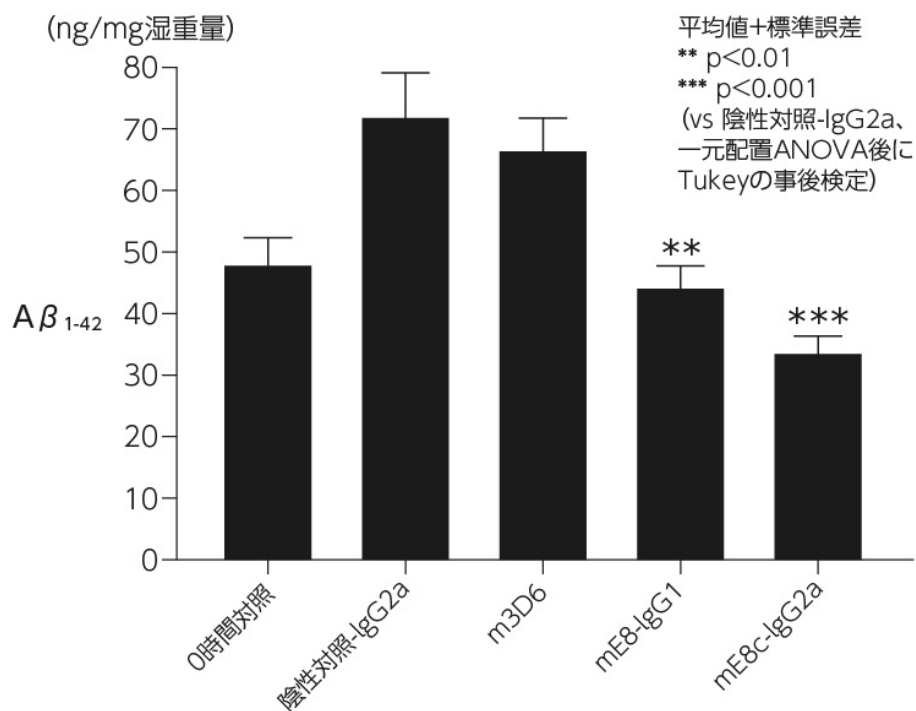
高齢 PDAPP マウス (n=4/群) に、ビオチン化マウス抗体 m3D6 又は mE8 を 40mg/kg で週 1 回 (計 4 回) 腹腔内投与し、最終投与 3 日後に *in vivo* での標的結合を組織学的 (ストレプトアビジン-HRP で標識後に DAB で染色) に評価した。高齢 PDAPP マウス (n=5/群) に、ドナネマブを 40mg/kg で単回投与し、3 日後に切片を

HRP 標識抗ヒト IgG 抗体で染色することにより、ドナネマブの標的結合を評価した。沈着 A β の総量は、姉妹切片に抗 A β 抗体 (m3D6) を外因性に添加して染色することにより評価した。

4) 脳内 A β プラークの減少作用 (マウス)¹⁶⁾

高齢 PDAPP マウス (APPV^{V717F} トランスジェニックマウス) に、m3D6 (抗 A β ₁₋₄₂ 抗体、IgG2b)、mE8 (抗 N3pG A β 抗体、IgG1)、mE8c (抗 N3pG A β 抗体、IgG2a) 又は陰性対照抗体 (IgG2a) を腹腔内投与し、脳内 A β プラークの減少について検討した。その結果、mE8 及び mE8c を投与したマウスでは、陰性対照抗体と比較して有意なプラーク減少作用が認められた (それぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.001$ 、一元配置 ANOVA 後に Tukey の事後検定)。

また、mE8c を投与したマウスでは、0 時間対照と比較して、海馬内 A β ₁₋₄₂ が有意に少なかったことから ($p < 0.0066$, t 検定)、抗 N3pG A β 抗体は、初回投与前に沈着していた凝集 A β も除去することが示唆された。



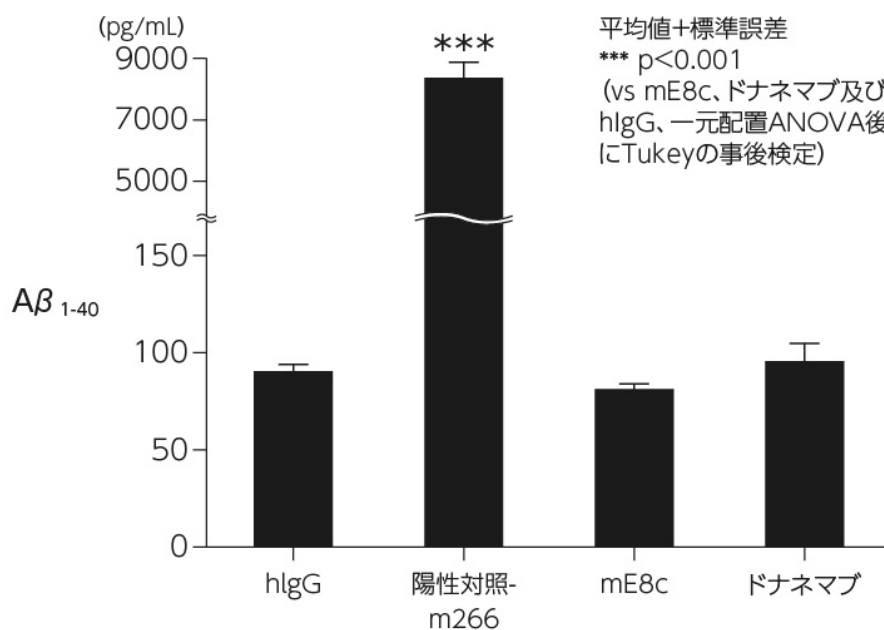
高齢 PDAPP マウスに抗 A β 抗体を投与したときの海馬内 A β プラークに対する作用 (マウス)

方法: 高齢の PDAPP マウス (約 23~24 カ月齢) に、m3D6 (n=30)、mE8 (n=27)、mE8c (n=23) 又は陰性対照抗体 (n=27) をそれぞれ 12.5mg/kg で週 1 回、3 カ月間腹腔内投与した。試験開始時点での脳内 A β プラーク量を測定するため、試験開始時付近の月齢 (約 24.5 カ月齢) にマウスを剖検した (0 時間対照、n=15)。データは一元配置 ANOVA 後に Tukey の事後検定で解析した。

5) 血漿中 Aβ 濃度に対する影響(マウス)¹⁶⁾

抗 N3pG Aβ 抗体の特性である沈着 Aβ への結合能の増強は、主として、この抗体が意図する Aβ プラークに到達する前に可溶性 Aβ で飽和されないことに起因すると考えられた。可溶性 Aβ モノマーに特異的に結合する m266 では、血漿中 Aβ₁₋₄₀が増加することから、抗 N3pG Aβ 抗体が可溶性 Aβ に結合しない又は可溶性 Aβ で飽和されないことを確認するため、試験を実施した。

若齢 PDAPP マウス (APPV^{V717F} トランスジェニックマウス) に、hIgG (ヒト IgG 陰性対照抗体)、陽性対照抗体 m266 (マウス抗 Aβ 抗体)、mE8c (マウス抗 N3pG Aβ 抗体) 又はドナネマブ (ヒト化抗 N3pG Aβ 抗体) を皮下投与し、血漿中 Aβ 濃度に対する影響について検討した。その結果、血漿中 Aβ₁₋₄₀ 濃度は、m266 を投与したマウスでは、hIgG を投与したマウスに比べて有意な増加 (約 100 倍) が認められた (p < 0.001、一元配置 ANOVA 後に Tukey の事後検定) が、ドナネマブでは有意な増加は認められなかった (一元配置 ANOVA 後に Tukey の事後検定)。



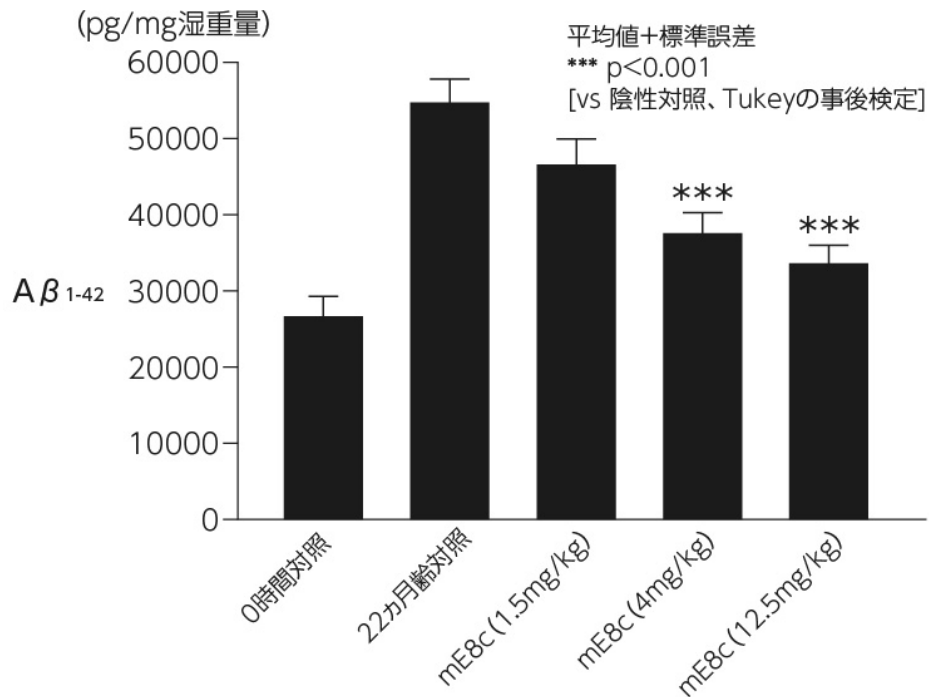
若齢 PDAPP マウスに抗 Aβ 抗体を投与したときの血漿中 Aβ₁₋₄₀ 濃度 (マウス)

方法: 若齢 PDAPP マウス (n=4/群) に、hIgG (ヒト IgG 陰性対照抗体)、陽性対照抗体 m266 (マウス抗 Aβ 抗体)、mE8c (マウス抗 N3pG Aβ 抗体) 又はドナネマブ (ヒト化抗 N3pG Aβ 抗体) を 10mg/kg で皮下投与した。24 時間後に血漿を採取し、血漿中 Aβ₁₋₄₀ 濃度を ELISA で測定した。データは一元配置 ANOVA 後に Tukey の事後検定で解析した。

6) 脳内 Aβ プラークに対する用量依存性の検討(マウス)¹⁶⁾

高齢 PDAPP マウス (APPV^{V717F} トランスジェニックマウス) を用いて、mE8c (抗 N3pG Aβ 抗体、IgG2a) による沈着 Aβ プラークに対する用量依存性を検討した。高齢 PDAPP マウスに、mE8c を 1.5、4 もしくは 12.5mg/kg、又は陰性対照抗体 (マウス IgG2a) を週 1 回、6 ヶ月間皮下投与し、海馬沈着 Aβ を測定した。その結果、mE8c を投与したマウスでは、沈着 Aβ₁₋₄₂ の有意かつ用量依存的な減少が認められた (p < 0.0001、ANOVA)。mE8c 4 及び 12.5mg/kg を投与したマウスでは、陰性対照抗体と比較して、それぞ

れ 31%及び 39%の海馬内沈着 $A\beta_{1-42}$ の有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.001$ 、Tukey の事後検定)。

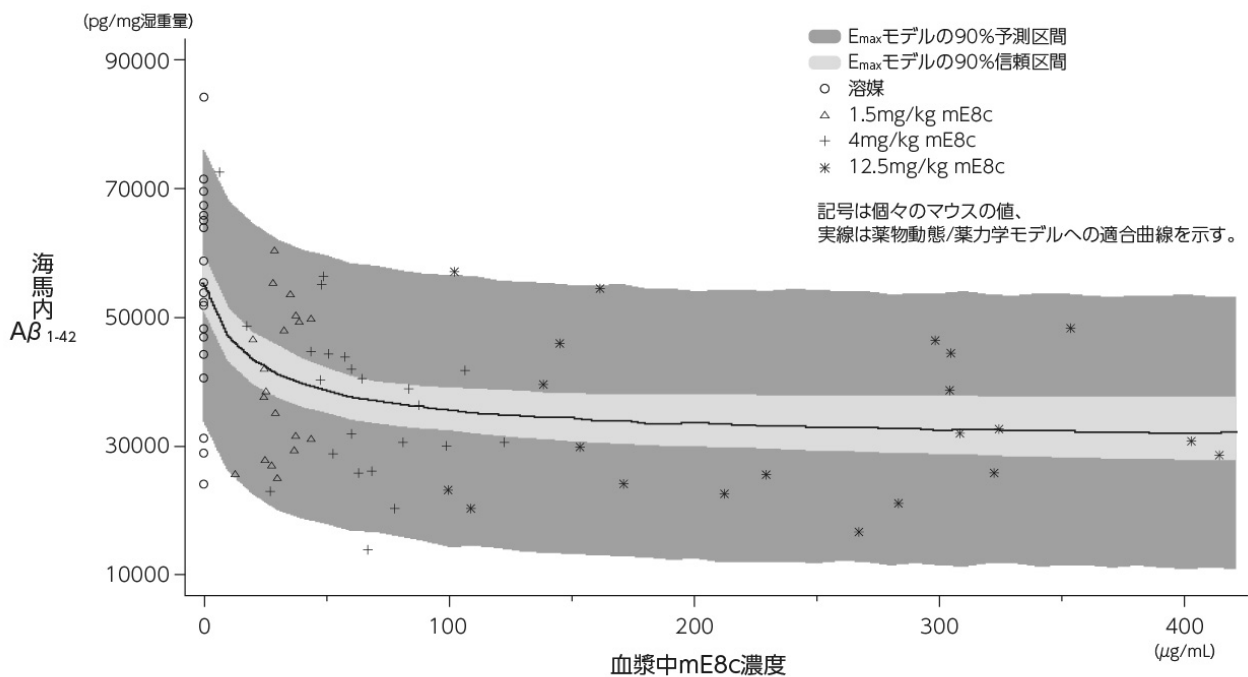


高齢 PDAPP マウスに mE8c を投与したときの海馬内 $A\beta$ プラークに対する作用
(用量依存性)(マウス)

方法: 高齢の PDAPP マウス(約 16 カ月齢)に、mE8c を 1.5mg/kg(n=24)、4mg/kg(n=23)もしくは 12.5mg/kg(n=22)、又は陰性対照抗体(マウス IgG2a、n=23)を週 1 回、6 カ月間皮下投与した。また、試験開始時にマウスを剖検した(0 時間対照、n=30)。試験終了時に 5.5M グアニジンによる海馬溶解物を調製し、沈着 $A\beta_{1-42}$ 量を ELISA で測定した。データは Tukey の事後検定で解析した。

7) A β 量減少の薬物動態/薬力学モデル(マウス)¹⁶⁾

高齢 PDAPP マウス (APPV^{V717F} トランスジェニックマウス) を用いて、mE8c (抗 N3pG A β 抗体、IgG2a) が沈着 A β プラークを用量依存的に減少させるかを検討した試験において、血漿中 mE8c 濃度と海馬内 A β ₁₋₄₂ 濃度との関係を検討するため、阻害作用の最大効果 (E_{max}) に関する薬物動態/薬力学モデルを構築した。その結果、本試験で用いた用量範囲 (1.5、4 及び 12.5 mg/kg) で、PDAPP マウスの海馬内 A β ₁₋₄₂ 濃度に対するほぼ最大の低下作用がみられた。12.5mg/kg 投与時の平均血漿中 mE8c 濃度は約 235 μ g/mL、50%効果濃度 (EC₅₀) は約 19.3 μ g/mL であった。



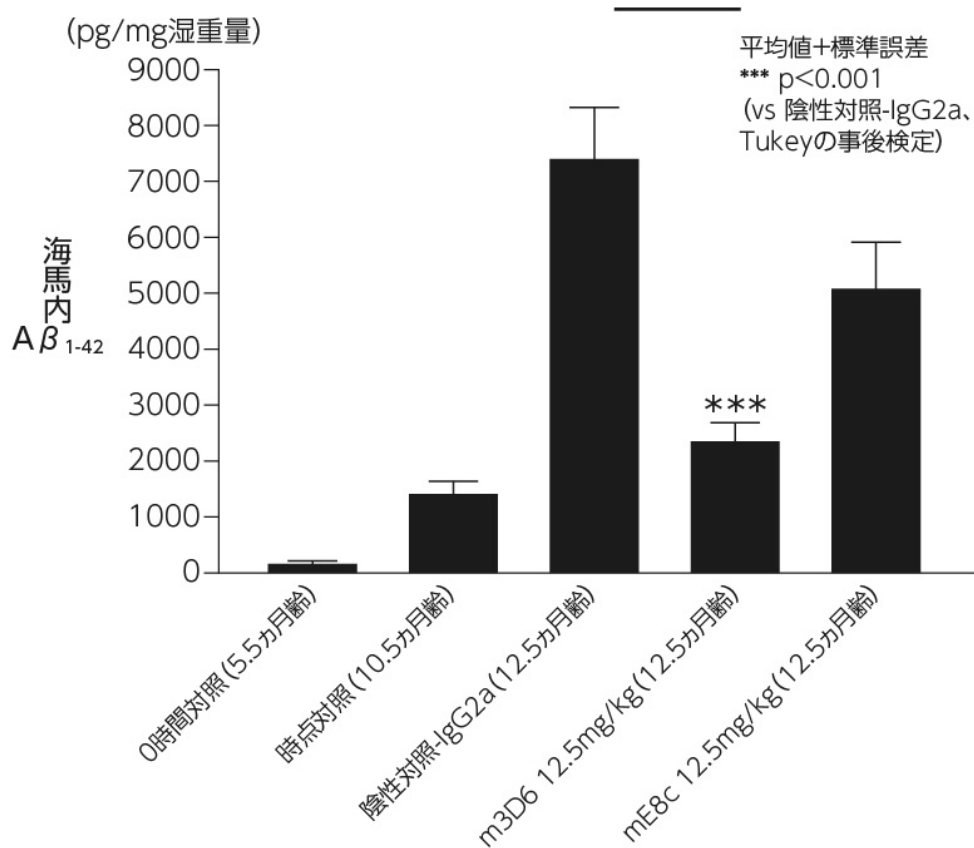
血漿中 mE8c 濃度と海馬内 A β ₁₋₄₂ 濃度との関係(マウス)

方法: 高齢PDAPPマウス(約16カ月齢)に、mE8cを1.5mg/kg(n=24)、4mg/kg(n=23)もしくは12.5mg/kg(n=22)、又は対照として溶媒を週1回、6か月間皮下投与したときの血漿中mE8c濃度と海馬内A β ₁₋₄₂濃度との関係を検討するため、阻害作用のE_{max}に関する薬物動態/薬力学モデルを構築した。

8) 予防的投与による A β プラークに及ぼす影響(マウス)¹⁶⁾

若齢 PDAPP マウスを用いて、mE8c の予防的投与による A β プラーク沈着に及ぼす影響を検討した。若齢 PDAPP マウスに、陰性対照抗体 (IgG2a)、m3D6 (抗 A β _{1-x} 抗体、IgG2b) 又は mE8c (抗 N3pG A β 抗体、IgG2a) を 12.5mg/kg の用量で週 1 回、7 カ月間皮下投与し、A β ₁₋₄₂ 沈着の時間推移を追跡し、抗体投与による A β ₁₋₄₂ 沈着の変化を検討した。その結果、海馬内 A β ₁₋₄₂ 濃度は経時的に上昇し、7 カ月で A β ₁₋₄₂ の顕著な沈着 (約 45 倍) が認められた。沈着の大半は試験の最後 2 カ月間 (約 80% が 10.5~12.5 カ月齢) で生じた。m3D6 を投与したマウスでは、陰性対照抗体と比較して、海馬内 A β ₁₋₄₂ の有意な減少が認められたが (約 68%、p<0.001、Tukey の事後検定)、mE8c を投与したマウスでは減少が認められた

ものの、有意差は認められなかった。これらの結果から、mE8c を若齢 PDAPP マウスに予防的に投与しても $A\beta_{1-42}$ 沈着に対する明らかな抑制作用はみられないことが示された。これは若年から中年の PDAPP マウスでは、化学修飾されていない完全長の $A\beta_{1-42}$ がプラークの大半を占め、 $A\beta_{p3-42}$ はほとんど存在しないためと推測された。一方、可溶性及び凝集した $A\beta_{1-42}$ の N 末端を認識する m3D6 はこの年齢層で生じる低レベルのプラーク沈着を抑制した。



若齢 PDAPP マウスに抗 $A\beta$ 抗体を予防的に投与したときの海馬内 $A\beta$ プラークに対する作用
(マウス)

方法: 若齢 PDAPP マウス(約 5.5 カ月齢)に、m3D6 (n=29)、mE8c (n=29) 又は陰性対照抗体 (n=29) を 12.5mg/kg で週 1 回、7 カ月間皮下投与した。 $A\beta_{1-42}$ 沈着の時間推移を評価するため、試験開始時(0 時間対照、n=30)及び 10.5 カ月齢時(時点対照、n=27)にマウスを剖検した。試験終了時に 5.5M グアニジンによる海馬溶解物を調製し、沈着 $A\beta_{1-42}$ 量を ELISA で測定した。データは Tukey の事後検定で解析した。

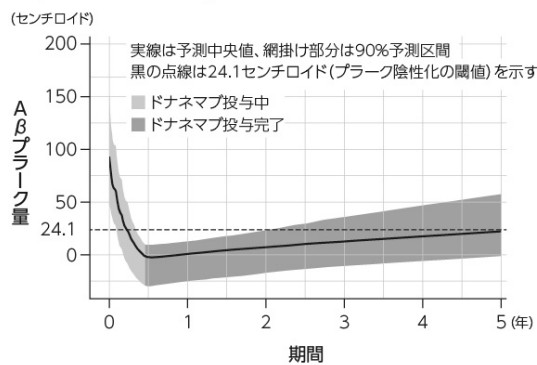
9) 投与完了が Aβ プラーク再蓄積に及ぼす影響(シミュレーション)³³⁻³⁵⁾

ドナネマブ投与 24 週時に Aβ プラークが 11 センチロイド未満を達成した患者について、ドナネマブ投与を完了した場合の Aβ プラークの再蓄積に及ぼす影響を、Aβ プラークモデルを用いたシミュレーションにより検討した。

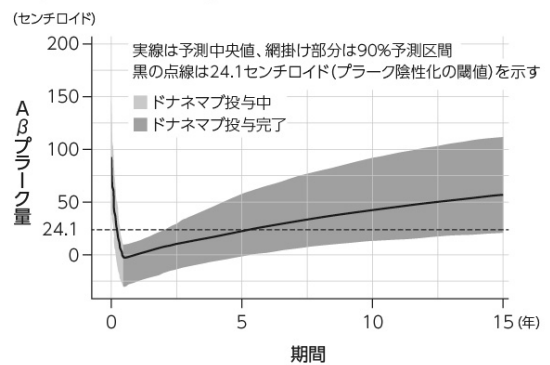
その結果、投与 24 週時に Aβ プラークが 11 センチロイド未満を達成した患者においてドナネマブの投与を完了した場合、投与開始から 5 年後までの Aβ プラーク量の推移は除去(陰性化)達成の基準値(24.1 センチロイド)を下回ることが推測された(左図)。

また、Aβ プラーク量がベースラインに戻るのに 10~15 年を要すると推定された(右図)。

●投与完了患者のAβ プラーク量の5年間の推移(シミュレーション)



●投与完了患者のAβ プラーク量の15年間の推移(シミュレーション)



方法: 国際共同第Ib相試験(AACD試験)、海外第II相試験[AACG試験(TRAILBLAZER-ALZ試験)、AACH試験/パートB]及び国際共同第III相試験[AACI試験(TRAILBLAZER-ALZ 2試験)、同補遺9]に登録されたアルツハイマー病(AD)による軽度認知障害(MCI)又は軽度から中等度の認知症患者2131例から得られたデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態パラメータを推定した。アミロイドPETデータは、AACD試験、AACG試験、AACH試験/パートC、AACI試験に登録されたADによるMCI又は軽度から中等度の認知症患者2039例(ドナネマブ群1038例、プラセボ群1001例)から収集された。薬物動態パラメータより血清中ドナネマブ濃度を算出し、非線形混合効果モデルによる間接反応モデルを使用してAβ プラーク量を推定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度³⁶⁾

血清中ドナネマブ濃度が閾値である 15.2 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: 8.54、18.0) より高い濃度を維持する場合に $A\beta$ プラークの減少効果が期待されると推定された。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 (外国人データを含む、AACD 試験)²⁰⁾

国際共同第 I b 相試験 (AACD 試験) において、アルツハイマー病 (AD) による軽度認知障害 (MCI) 患者又は AD による軽度から中等度の認知症患者 18 例 (日本人 5 例を含む) に、本剤 10、20 及び 40mg/kg 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以下のとおりで、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。

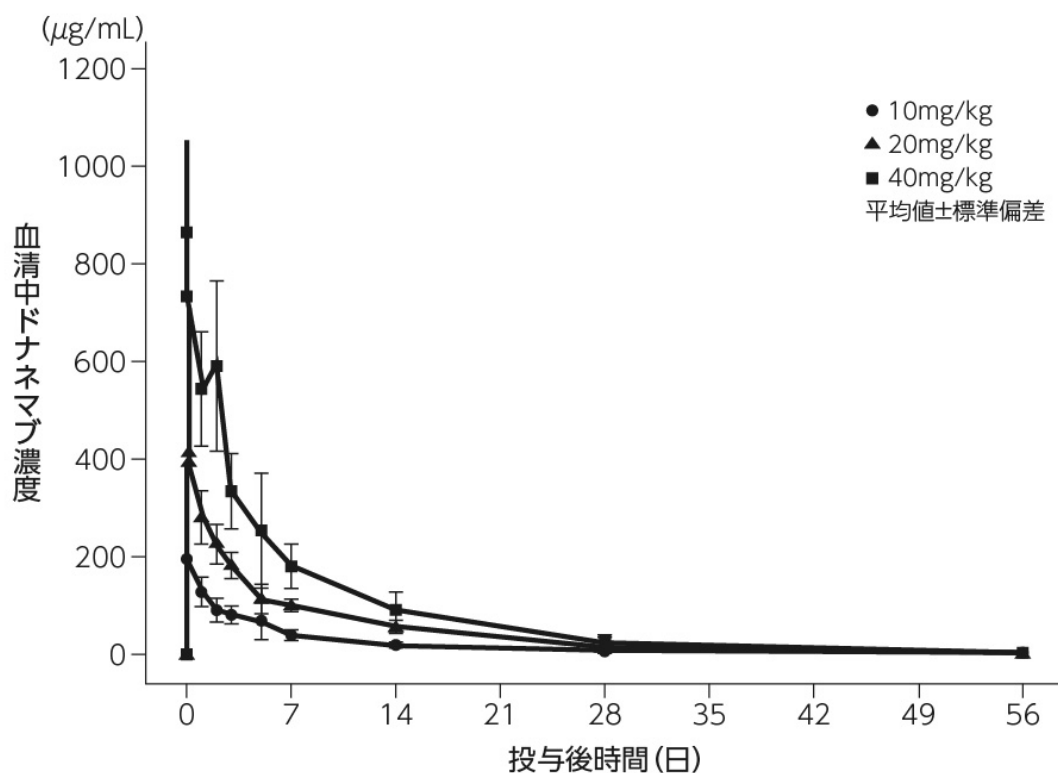
AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症患者にドナネマブを単回静脈内投与したときの

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤10mg/kg (n=7)	本剤20mg/kg (n=7)	本剤40mg/kg (n=4)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	196 (17)	413 (17)	910 (15)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	26200 (19)	60500 (18)	112000 (30)
$t_{1/2}$ [※] (日)	10.3 (5.4-14.5)	9.3 (5.6-16.2)	8.3 (6.8-11.3)

幾何平均値 (変動係数%)

※ 幾何平均値 (範囲)



AD による MCI 又は AD による軽度から中等度の認知症患者に本剤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

2) 反復投与 (外国人データを含む母集団薬物動態解析)³⁶⁾

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。抗薬物抗体 (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 381 $\mu\text{g/mL}$ (255, 559)、 $C_{min,ss}$ が 22.2 $\mu\text{g/mL}$ (5.63, 55.3)、 $AUC_{\tau,ss}$ が 53500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (34900, 91500) と推定された。

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁶⁾

2-コンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁶⁾

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

(5) 分布容積³⁶⁾

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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法³⁶⁾

2-コンパートメントモデル解析

(2) パラメータ変動要因^{36)、37)}

国際共同第 I b 相試験(AACD 試験)、海外第 II 相試験[AACG 試験(TRAILBLAZER-ALZ 試験)、AACH 試験パート B]、国際共同第 III 相試験[AACI 試験(TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)、AACI 試験(補遺 9)]の併合データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

その結果、体重及び ADA 抗体価はドナネマブの薬物動態に影響を及ぼす要因として最終モデルに組み込まれたが、年齢、性別、人種、腎機能及び APOE ε 4 保有状況は影響を及ぼさなかった³⁷⁾。

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典型的な AD 患者(体重 72kg)における、平均クリアランスは 0.0255L/h(個体間変動 24.9%)、中央コンパートメントの平均分布容積は 3.36L(個体間変動 18.7%)、末梢コンパートメントの平均分布容積は 4.83L(個体間変動 93.9%)であった。また、体重 72kg、ADA 抗体価の最大値が 1:2560 の AD 患者における消失半減期の中央値は約 12.1 日と推定された³⁶⁾。

4. 吸収¹⁷⁾

国際共同第 I 相試験 (AACC 試験) において健康成人、AD による MCI 患者、AD による軽度から中等度の認知症患者 51 例 (日本人 16 例を含む) に、ドナネマブ 0.1、0.3、1、3、10mg/kg を 30 分以上かけて単回静脈内投与、又はドナネマブ 3mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

また、ドナネマブ 3mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 60% であり、 t_{max} は約 5 日であった。

健康成人、AD による MCI、AD による軽度から中等度の認知症患者にドナネマブを静脈内又は皮下に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	0.1mg/kg IV (n=4)	0.3mg/kg IV (n=7)	1mg/kg IV (n=9)	1mg/kg IV (健康成人) (n=6)	3mg/kg IV (n=11)	3mg/kg SC (n=8)	10mg/kg IV (n=6)
C_{max} (μ g/mL)	2.90 (35%)	5.99 (77%)	21.7 (21%)	31.5 (29%)	71.6 (24%)	12.0 (34%)	218 (16%)
t_{max}^{*} (h)	1.75 (0.50-24.00)	0.50 (0.50-72.00)	0.50 (0.50-3.27)	0.50 (0.50-3.00)	0.50 (0.50-24.80)	120.0 (70.1-336.0)	3.00 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$ (h)	54.2 (37%)	111 (63%)	116 (58%)	76.5 (24%)	130 (55%)	179 (40%)	251 (50%)
$AUC_{(0-\infty)}$ (μ g·h/mL)	191 (32%)	632 (33%)	1920 (26%)	2200 (17%)	6320 (19%)	3780 (41%)	27400 (39%)

幾何平均値 (変動係数%)

※ 幾何平均値 (範囲)

5. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性 (外国人データを含む、AACC 試験及び AACD 試験)^{17、19、38)}

国際共同第 I 相試験 (AACC 試験) では、本剤 (1、3 及び 10mg/kg)^{注)} を反復投与した患者の脳脊髄液検体から、ドナネマブが検出されたことにより、ドナネマブは中枢神経系に到達可能であることが示され、脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合は 0.171% であった¹⁷⁾。また、国際共同第 I b 相試験 (AACD 試験) では、本剤 (10、20 及び 40mg/kg)^{注)} を単回投与した全患者における脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合 (平均値) は 0.208% であった¹⁹⁾。なお、これらの結果は他のモノクローナル抗体と同程度であった³⁸⁾。

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。

- (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

- (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性(外国人データを含む、AACG 試験及び AACD 試験)^{17, 19, 38)}

国際共同第 I 相試験(AACG 試験)では、本剤(1, 3 及び 10mg/kg)^{注)}を反復投与した患者の脳脊髄液検体から、ドナネマブが検出されたことにより、ドナネマブは中枢神経系に到達可能であることが示され、脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合は 0.171%であった¹⁷⁾。また、国際共同第 I b 相試験(AACD 試験)では、本剤(10, 20 及び 40mg/kg)^{注)}を単回投与した全患者における脳脊髄液中ドナネマブ濃度の血清中濃度に対する割合(平均値)は 0.208%であった¹⁹⁾。なお、これらの結果は他のモノクローナル抗体と同程度であった³⁸⁾。

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。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁹⁾

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。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率³⁹⁾

ドナネマブは CYP 等の代謝酵素による代謝を受けない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率³⁹⁾

ドナネマブの活性代謝物はない。

7. 排泄

該当資料なし

(参考)

ドナネマブはモノクローナル抗体であり、一般的な内因性 IgG と同様に異化経路を介して低分子ペプチドやアミノ酸に分解されることが予想されるため、活性代謝物の生成や代謝阻害、酵素誘導を引き起こさないと考えられる。また、低分子薬物の代謝及び排泄を担う薬物代謝酵素である CYP による代謝を受けず、CYP を介した基質としての薬物間相互作用の影響を受けないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者³⁷⁾

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。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

(解説)

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。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」参照)

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

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、当該患者への使用経験はない又は限られており、ARIA のリスクが高まるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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 ε 4)(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 ε 4(ホモ接合型)キャリアで最も高く、次に APOE ε 4(ヘテロ接合型)キャリア、APOE ε 4 ノンキャリアの順で高かった。APOE ε 4 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 ε 4 ホモ接合型キャリアの割合は 16.7%であった²⁴⁾。[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			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。

(解説)

8.1 アナフィラキシーを含む infusion reaction は、本剤投与中又は投与後 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(CCCDS)の記載に基づき設定した。

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、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) 及びアミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症 (ARIA-H) 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 APOE ε4 遺伝子型別の ARIA 発現頻度について示した。

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 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

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。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。

(7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 アルテプララーゼ等		

（解説）

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本剤投与中にこれら薬剤を投与される患者に対して注意喚起するため、CCDS に基づき設定した。

併用抗血栓薬の種類別の ARIA 関連事象の発現割合（AACG 試験、AACI 試験併合解析）^{21、23、40}

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

n (%)

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

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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²⁴⁾。症候性 ARIA-E は 6.1%^{注)} で認められている。[1.2、7.5、8.2、8.2.1-8.2.4 参照]

(1) ARIA の症状としては、頭痛、錯乱、悪心、嘔吐、ふらつき、めまい、振戦、視覚障害、言語障害、認知機能の悪化、意識変容、発作等がある。ARIA を疑う症状が発現した場合には MRI 検査を実施すること。臨床試験で認められた ARIA-E の発現から消失までの中央値は約 9 週間であった。

(2) ARIA-E については、必要に応じてコルチコステロイド等による支持療法を行うこと。ARIA-H の症状が認められた場合には ARIA-E も併発していることが多いため、ARIA-E 発現時と同様の処置を行うこと。

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

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

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

(解説)

11.1.1 本剤投与中又は投与後に、アナフィラキシーを含む infusion reaction があらわれることがあることから設定した。

11.1.2 アミロイド関連画像異常 (ARIA)、脳出血

(1)、(2)は、海外第Ⅱ相試験[AACG 試験 (TRAILBLAZER-ALZ 試験)]、国際共同第Ⅲ相試験[AACI 試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)]の結果に基づき設定した。ARIA 及び脳出血発現時の対応、MRI 検査については「V.4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由」の項参照。

ARIA-E 関連事象の消失

MRI 検査に基づく ARIA-E 関連事象の転帰と消失までの期間の概要を以下に示した。

ARIA-E 関連事象の転帰と消失までの期間(安全性解析対象集団)²³⁾

		本剤群 (n= 853)	プラセボ群 (n=874)
ARIA-E関連事象 ^{※1)} の発現割合		205 (24.0)	18 (2.1)
転帰 ^{※2)}	消失	187 (91.2)	11 (61.1)
	非消失	18 (8.8)	7 (38.9)

各投与期で初発のARIA-E 関連事象の消失時期 ^{※3}	発現後12週以内	138(67.3)	8(44.4)
	発現後12週超20週以内	42(20.5)	2(11.1)
	発現後20週超	18(8.8)	1(5.6)
	非消失	4(2.0)	6(33.3)
	欠測 ^{※4}	3(1.5)	(5.6)

n(%)^{※5}

MedDRA/J version 25.1

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

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

※3 MRI 画像に基づく。

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

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

(2) その他の副作用

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	

(解説)

副作用の発現率は、PET 検査により脳内に Aβ プラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験）の二重盲検期間において、CCDS の記載を基に本剤の投与を受けた患者に認められた副作用に基づき算出した。

◆副作用一覧表等

アルツハイマー病（AD）による軽度認知障害（MCI）及びADによる軽度の認知症患者を対象とした、国際共同第Ⅲ相試験（AACI試験）での副作用※発現状況^{23、24}

※ 治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後57日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い日までに発現した、治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した治験薬との因果関係が否定できない有害事象

副作用の種類	発現例数(%)
評価対象例数	853
副作用発現例数(%)	410(48.1)
感染症および寄生虫症	2(0.2)
副鼻腔炎	1(0.1)
肺炎	1(0.1)
免疫系障害	15(1.8)
過敏症	10(1.2)
アナフィラキシー反応	3(0.4)
サイトカイン放出症候群	1(0.1)
輸注関連過敏反応	1(0.1)
代謝および栄養障害	1(0.1)
食欲減退	1(0.1)
精神障害	22(2.6)
錯乱状態	8(0.9)
幻視	4(0.5)
不安	2(0.2)
譫妄	2(0.2)
失見当識	2(0.2)
うつ病	1(0.1)
激越	1(0.1)
精神状態変化	1(0.1)
自殺念慮	1(0.1)
思考異常	1(0.1)
神経系障害	314(36.8)
アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留	203(23.8)
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	162(19.0)
脳表ヘモジデリン沈着症	51(6.0)
頭痛	45(5.3)
脳微小出血	18(2.1)
浮動性めまい	16(1.9)
失神	4(0.5)
ラクナ梗塞	3(0.4)
錯感覚	3(0.4)
頭部不快感	2(0.2)
感覚鈍麻	2(0.2)
失語症	2(0.2)
小脳微小出血	2(0.2)
脳出血	2(0.2)
振戦	1(0.1)
痙攣発作	1(0.1)
小脳梗塞	1(0.1)
味覚不全	1(0.1)
片頭痛	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
電気ショック様感覚	1(0.1)
記憶障害	1(0.1)
健忘	1(0.1)
軸索型・脱髄型多発ニューロパチー	1(0.1)
脳浮腫	1(0.1)
注意力障害	1(0.1)
構語障害	1(0.1)
出血性卒中	1(0.1)
同名性半盲	1(0.1)
頭蓋内圧上昇	1(0.1)
不全単麻痺	1(0.1)
神経学的症状	1(0.1)
鎮静	1(0.1)
眼障害	2(0.2)
視力障害	1(0.1)
霧視	1(0.1)
網膜白点症候群	1(0.1)
耳および迷路障害	2(0.2)
耳鳴	1(0.1)
耳石症	1(0.1)
心臓障害	8(0.9)
起立性頻脈症候群	2(0.2)
不整脈	2(0.2)
動悸	1(0.1)
心室性期外収縮	1(0.1)
狭心症	1(0.1)
僧帽弁逸脱	1(0.1)
血管障害	4(0.5)
潮紅	3(0.4)
低血圧	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(0.4)
咳嗽	1(0.1)
呼吸困難	1(0.1)
しゃっくり	1(0.1)
胃腸障害	13(1.5)
悪心	9(1.1)
下痢	4(0.5)
嘔吐	2(0.2)
胃食道逆流性疾患	1(0.1)
おくび	1(0.1)
肝胆道系障害	1(0.1)
肝機能異常	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	6(0.7)
皮膚病変	2(0.2)

副作用の種類	発現例数(%)
多汗症	1(0.1)
そう痒症	1(0.1)
紅斑	1(0.1)
蕁麻疹	1(0.1)
紫斑	1(0.1)
皮膚変色	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.4)
関節痛	2(0.2)
背部痛	1(0.1)
四肢痛	1(0.1)
腎および尿路障害	3(0.4)
蛋白尿	2(0.2)
尿失禁	1(0.1)
慢性腎臓病	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	37(4.3)
疲労	11(1.3)
無力症	9(1.1)
注入部位溢出	5(0.6)
歩行障害	3(0.4)
注入部位反応	3(0.4)
発熱	2(0.2)
胸痛	2(0.2)
末梢性浮腫	1(0.1)
悪寒	1(0.1)
死亡	1(0.1)
冷感	1(0.1)
疼痛	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
不快感	1(0.1)
注入部位過敏反応	1(0.1)
注入部位そう痒感	1(0.1)
注射部位紅斑	1(0.1)
臨床検査	13(1.5)
体重減少	1(0.1)
血圧上昇	1(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)
心拍数増加	1(0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1(0.1)
尿中血陽性	1(0.1)
心拍数減少	1(0.1)
血圧低下	1(0.1)
脳波異常	1(0.1)
肝酵素上昇	1(0.1)
眼圧上昇	1(0.1)
血小板数増加	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	72(8.4)
注入に伴う反応	71(8.3)
硬膜下血腫	1(0.1)

MedDRA/J version 25.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は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。

(解説)

本剤の正しい使用方法を説明するため、調製方法及び投与時の注意を設定した。

希釈液の表を参考に本剤をバイアルから必要量抜き取り、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。

ドナネマブ 用法用量	ドナネマブ 投与量	生理食塩液の量	希釈後の最終液量 (ドナネマブ+生理 食塩液の量)	希釈後の最終濃度
700mgの場合	本剤2バイアル (合計40mL)	30mL~135mL	70mL~175mL	700mg/175mL (4mg/mL) ~ 700mg/70mL (10mg/mL)
1400mgの場合	本剤4バイアル (合計80mL)	60mL~270mL	140mL~350mL	1400mg/350mL (4mg/mL) ~ 1400mg/140mL (10mg/mL)

上の表を用いた薬剤調製の一例を示す。

<ドナネマブ 700mg の場合>

ドナネマブを2バイアル(合計40mL)から抜き取り、この40mLのドナネマブを100mLの生理食塩液に添加する。

結果、注入する希釈後の最終液量(ドナネマブ+生理食塩液の量)は140mLとなり、最終濃度は5mg/mL(=700mg/140mL)となる。

<ドナネマブ 1400mg の場合>

ドナネマブを 4 バイアル(合計 80mL)から抜き取り、この 80mL のドナネマブを 60mL の生理食塩液に添加する。

結果、注入する希釈後の最終液量(ドナネマブ+生理食塩液の量)は 140mL となり、最終濃度は 10mg/mL(= 1400mg/140mL)となる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

臨床試験の免疫原性に関して利用可能な最大の解析セット(Immunogenicity Modified All-Donanemab 解析セット)^{*}における ADA の発現割合は、ベースライン時に ADA 陽性が 1987 例中 110 例(5.5%)、ベースライン後の TE-ADA 陽性が 1752 例(88.2%)であり、かつ NAbも陽性であった。なお、これらの ADA の発現は、薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。注入に伴う反応を認めたすべての患者が ADA 陽性であった。

^{*} AACG 試験の二重盲検投与期間、AACI 試験の二重盲検投与期間、AACI 試験補遺 9 又は AACH 試験パート B に本剤を投与した患者のデータを含む。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験(サル)⁴¹⁾

安全性薬理評価は、カニクイザルを用いた 6 週間反復毒性試験の一環として実施した。カニクイザル(2~4 歳、雌雄各 3 例/群)にドナネマブ 0^a、1、10 又は 100mg/kg を週 1 回、6 週間静脈内投与し、心血管系、中枢神経系、呼吸器系への影響を評価した。また、変化が認められた場合の回復性、持続性又は遅発性を評価するため、0 又は 100mg/kg 群では回復群(雌雄各 3 例/群)を設け、13 週間の休薬期間にも一連の評価を行った。

心血管系への影響: 無麻酔下で体外ジャケット式テレメリーシステムを用いて心電図検査を行った結果、ドナネマブに関連する心電図の変化は認められなかった。心血管系機能への影響に関する無作用量(NOEL)は 100mg/kg であった。

中枢神経系への影響: 無麻酔下で神経行動学的検査及び体温測定を行った結果、ドナネマブに関連する神経行動学的所見及び体温の変化は認められなかった。中枢神経系への影響に関する NOEL は 100mg/kg であった。

呼吸器系への影響: 無麻酔下で定性的呼吸評価(呼吸深度)及び呼吸数/分時換気量の推定を行った結果、ドナネマブに関連する呼吸器系の所見は認められなかった。呼吸器系機能への影響に関する NOEL は 100mg/kg であった。

a: 注射用滅菌水で調製した 10mmol/L クエン酸ナトリウム、150mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%(w/v)ポリソルベート 80 を含む溶液(pH6.0±0.2)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁴²⁾

(1) 単回投与毒性試験(サル)

動物種 (例数/群)	投与量(mg/kg) 投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な毒性所見
カニクイザル (2~4 歳、0、100mg/kg 群: 雌雄各 6 例、1、10mg/kg 群: 雌雄各 3 例)	ドナネマブ: 0 ^a 、 1、10、100 静脈内	>100	なし

a: 注射用滅菌水で調製した 10mmol/L クエン酸ナトリウム、150mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH6.0±0.2)

単回投与毒性は、カニクイザルを用いた 6 週間反復毒性試験の初回投与後の結果をもとに評価した。カニクイザル (2~4 歳、0、100mg/kg 群：雌雄各 6 例/群、1、10mg/kg 群：雌雄各 3 例/群) にドナネマブ 0^a、1、10 又は 100mg/kg を静脈内投与した結果、死亡及びドナネマブ投与に関連した変化は認められなかった。概略の致死量は 100mg/kg 超であった。

a：注射用滅菌水で調製した 10mmol/L クエン酸ナトリウム、150mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH6.0±0.2)

(2) 反復投与毒性試験(マウス、サル)

動物種 (例数/群)	投与量 (mg/kg/回) 投与経路	投与回数 投与期間	NOAEL (mg/kg/回)	主な毒性所見
PDAPP マウス (APPV ^{V717F} トランスジェニックマウス) (12~15 カ月齢、雌雄各 9~10 例)	mE8c ^a : 0 ^b 、10、30、100 皮下	1 回/週 6 週間	100	0mg/kg 群：雌 3 例、雄 1 例が死亡。 10mg/kg 群：雌 3 例、雄 2 例が死亡。 30mg/kg 群：雄 2 例が死亡。 100mg/kg 群：雄 2 例が死亡。
PDAPP マウス (12~15 カ月齢、雌雄各 19~20 例)	mE8c ^a : 0 ^b 、30、100 皮下	1 回/週 雌：140~141 日間 ^d 雄：151~152 日間 ^d	100	0mg/kg 群：雌 12 例、雄 15 例が死亡。 30mg/kg 群：雌 11 例、雄 7 例が死亡。 100mg/kg 群：雌 15 例、雄 10 例が死亡。
PDAPP マウス (16 カ月齢、雌 30 例)	mE8c ^a : 0 ^e 、1.5、4、12.5 皮下	1 回/週 6 カ月間	12.5	0mg/kg 群：7 例が死亡。 1.5mg/kg 群：6 例が死亡。 4mg/kg 群：7 例が死亡。 12.5mg/kg 群：7 例が死亡。
カニクイザル (2~4 歳、0、100mg/kg 群：雌雄各 6 例、1、10mg/kg 群：雌雄各 3 例)	ドナネマブ : 0 ^f 、1、10、100 静脈内	1 回/週 6 週間+休薬 3 カ月間	100 (臨床曝露量 ^g の約 10.5 倍 ^h に相当)	なし

NOAEL：無毒性量

a：マウス抗 N3pG Aβ 抗体、IgG2a

b：リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4)

c：死亡は、一般状態の悪化及び血液・リンパ系組織の悪性新生物が認められたこと、被験動物が高齢であったことなどから、mE8c 投与の影響ではないと判断された。

d：6 カ月間を予定していたが、加齢による死亡が認められたため早期に投与を終了した。

e：リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4)、IgG2a (陰性対照抗体) 12.5mg/kg

f：注射用滅菌水で調製した 10mmol/L クエン酸ナトリウム、150mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH6.0±0.2)

g：母集団薬物動態解析 (「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照) から算出された、体重を 70kg と仮定して本薬 1400 mg を 4 週間に 1 回静脈内投与したときの AUC_{τ,ss} (54900 μg·h/mL)。

h：投与間隔の違いを補正した曝露量比

(3) 遺伝毒性試験

ドナネマブは IgG 抗体であり、DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ドナネマブは特異性の高いモノクローナル抗体であり、ドナネマブの標的はアミロイドβ (Aβ) プラークにのみ存在し、がん原性試験に用いられる動物種には存在しないことから、がん原性試験は実施していない。ドナネマブのがん原性リスクの評価のため、標的(Aβ プラーク)の生物学的作用に関する公表文献、ドナネマブ又は mE8c の毒性試験成績、組織交差反応性試験成績に基づく組織内分布、ドナネマブ及びその他の抗 Aβ 抗体薬の臨床的安全性データについての情報を精査した。その結果、ドナネマブの長期投与に関連するがん原性のリスク増加のエビデンスは示されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ドナネマブは特異性の高いモノクローナル抗体であり、ドナネマブの標的は Aβ プラークにのみ存在し、生殖発生毒性試験に用いられる動物種には存在しないことから、生殖発生毒性試験は実施していない。ドナネマブの生殖発生における安全性リスクについては、ドナネマブの対象疾患及び患者集団、標的(Aβ プラーク)の生物学的作用に関する公表文献、ドナネマブ又は mE8c の毒性試験での生殖器官に対する影響、組織交差反応性試験成績に基づく組織内分布、ドナネマブ及びその他の抗 Aβ 抗体薬の臨床的安全性データについての情報を精査した。その結果、ドナネマブをヒトに投与したときの生殖に関する潜在的リスクは低いことが示唆された。

(6) 局所刺激性試験(サル)

局所刺激性評価は、カニクイザルを用いた 6 週間反復毒性試験の一環として実施した。カニクイザル(2~4 歳、0、100mg/kg 群:雌雄各 6 例/群、1、10mg/kg 群:雌雄各 3 例/群)にドナネマブ 0^a、1、10 又は 100mg/kg を週 1 回、6 週間静脈内投与し、局所刺激性を評価した。

その結果、注射部位の刺激性又は反応を示す一般状態の変化及び肉眼所見は認められなかった。

a: 注射用滅菌水で調製した 10mmol/L クエン酸ナトリウム、150mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液(pH6.0±0.2)

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験 (ex vitro)

正常なヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いて、ドナネマブ(5 及び 25 μg/mL)の標的抗原特異的結合及び交差反応性結合を評価した。

その結果、毒性的に意義のあるドナネマブに特異的な結合は、ヒト及びカニクイザルのいずれの組織においても認められなかった。

2) 微小出血評価に関する試験 (マウス)

高齢 PDAPP マウス (APPV^{V717F} トランスジェニックマウス) を用いて、抗 N3pG A β 抗体のアミロイドプラーク減少作用に伴う脳アミロイド血管症関連の微小出血及び神経変性性変化の誘導能を評価した。PDAPP マウス (23~24 カ月齢、雌 23~27 例/群、雄 15~16 例/群) に mE8 (抗 N3pG A β 抗体、IgG1)、mE8c (抗 N3pG A β 抗体、IgG2a)、IgG2a (陰性対照抗体) 又は m3D6 (抗 A β ₁₋₄₂ 抗体、IgG2b、陽性対照抗体) をそれぞれ 12.5mg/kg で週 1 回、3 カ月間腹腔内投与し、脳組織の神経病理学的検査を実施した。その結果、mE8 群、mE8c 群及び IgG2a 群では脳の微小出血の悪化は認められなかったが、m3D6 群では脳の微小出血の顕著な増加が認められた。なお、いずれの群においても神経変性性変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ケサンラ[®]点滴静注液 350mg 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

有効成分: ドナネマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で冷蔵保存

4. 取扱い上の注意

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。

「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: 有

くすりのしおり: 有

その他の患者向け資材: ケサンラ治療カード

患者、家族及び介護者向け資材: ケサンラによる治療を受ける方とご家族・介護者の方へ 安全に治療をお受けいただくために

「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 該当しない

同効薬: 該当しない

7. 国際誕生年月日

2024 年 7 月 2 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ケサンラ [®] 点滴静注液 350mg	2024年9月24日	30600AMX00243	2024年11月20日	2024年11月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年(2024年9月24日～2032年9月23日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤の投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ケサンラ [®] 点滴静注液 350mg	1190409A1020	1190409A1020	1993141010101	629931401

14. 保険給付上の注意

ドナネマブ(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(保医発 1119 第12号:令和6年11月19日)

(1) ケサンラ点滴静注液 350mg については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製剤を最初に投与した際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの(「患者要件ア」～「患者要件ウ」までのうち該当するものを記載)

ア 患者本人及び家族・介護者の、安全性に関する内容も踏まえ本剤による治療意思が確認されている患者

イ 以下に示す本剤の禁忌に該当しないことが確認された患者

- ・ 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴がある患者

- ・ 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫、5個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は1cmを超える脳出血が認められる患者
 - ウ MRI検査(1.5 Tesla 以上)が実施可能であることが確認された患者
- ② 認知機能の低下及び臨床症状の重症度範囲について、次に掲げるすべての項目のスコア及び実施年月日
- ア 認知機能評価 MMSEスコア
 - イ 臨床認知症尺度 CDR全般スコア
- ③ 次に掲げる検査のうち、当該患者の診断に用いた検査に該当するもの(「患者要件エ」又は「患者要件オ」と記載)、実施年月日及び検査実施施設名
- エ アミロイドPET
 - オ 脳脊髄液(CSF)検査
- ④ 次に掲げる医師の要件のうち、当該患者の本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件エ」までのうち該当するものを記載)
- ア 日本神経学会の専門医
 - イ 日本老年医学会の専門医
 - ウ 日本精神神経学会の専門医
 - エ 日本脳神経外科学会の専門医
- ⑤ 次に掲げる医師の要件のうち、当該患者の本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件オ」から「医師要件ク」までのうち該当するものを記載)
- オ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、10年以上の軽度認知障害の診断、認知症疾患の鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした臨床経験を有していること
 - カ 画像所見からARIAの有無を判断した上で、臨床症状の有無と併せて本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ必要な対応ができる医師であること
 - キ 製造販売業者が提供するARIAに関するMRI読影の研修を受講していること
 - ク 日本認知症学会及び日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者及び治療に関する研修を受講していること
- ⑥ 次に掲げる項目のうち、該当するもの(「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載)
- ア 以下のⅠからⅧをすべて満たす施設である。
 - イ 以下のⅠからⅧをすべて満たす施設でない。
- (項目)
- Ⅰ MRI検査(1.5 Tesla 以上)が実施可能な医療機関であり、かつ、ARIAが認められた場合に、画像所見や症状の有無から、本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ、施設内で必要な対応ができる体制

が整っていること

- II 認知機能のスコア評価(MMSEスコア)及び臨床認知症尺度(CDR全般スコア)が実施可能な者が配置されていること
- III 同一施設内又は連携がとれる施設においてPET検査又はCSF検査が実施可能であること
- IV 上記の④及び⑤に該当する、常勤医師が複数名配置されていること
- V CDR全般スコア評価に精通し、一定以上の評価経験を有する医療従事者がいること
- VI ARIAのリスク管理に必要な知識を有し、かつ、MRI読影に関する医療従事者向け研修を受講した、ARIAの鑑別を含むMRI読影が適切に行える常勤医が1名以上いること
- VII 認知症疾患医療センター又は認知症疾患医療センターと連携がとれる施設であること
- VIII 製造販売業者に課せられている全例調査を確実に実施できる施設であること

(3) 本製剤の投与開始後6か月以降の投与の際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ① 本製剤の投与施設(「施設要件ウ」又は「施設要件エ」と記載)及び「施設要件エ」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
 - ウ 初回投与施設((2)の初回投与施設と同一の施設)
 - エ 連携施設((2)の初回投与施設と連携している施設)
- ② 次に掲げる施設要件のうち、本製剤の投与施設に該当するもの(「施設要件オ」と記載)
 - オ 製造販売業者に課せられている全例調査を確実に実施できること
- ③ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ケ」から「医師要件シ」までのうち該当するものを記載)
 - ケ 日本神経学会の専門医
 - コ 日本老年医学会の専門医
 - サ 日本精神神経学会の専門医
 - シ 日本脳神経外科学会の専門医
- ④ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ス」～「医師要件タ」までのうち該当するものを記載)
 - ス 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、10年以上の軽度認知障害の診断、認知症疾患の鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした臨床経験を有していること
 - セ 画像所見からARIAの有無を判断した上で、臨床症状の有無と併せて本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ必要な対応ができる医師であること
 - ソ 製造販売業者が提供するARIAに関するMRI読影の研修を受講していること
 - タ 日本認知症学会及び日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者及び治療に関する研修を受講していること

(4) 本製剤の継続投与の際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、本製剤は、初回投与後6か月までは、初回投与施設で投与すること。

① 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。

② 本製剤投与中、CDR全般スコア推移、MMSEスコア推移、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実施した直近の年月日

③ 本製剤投与中、MRI検査を受けた直近の年月日

(5) 本剤投与開始後 12 か月を目安に実施するPET検査について、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 本剤投与中、PET検査を受けた年月日(投与開始前のPET検査を除く)

② 本剤投与中、PET検査を実施した施設(「施設要件カ」又は「施設要件キ」と記載)及び「施設要件キ」に該当する場合は、連携施設名及び所在地

カ 初回投与施設と同一施設内

キ 初回投与施設と連携がとれる施設

(6) 本製剤の初回投与から起算して、18 か月を超える投与の際には、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 本剤投与の継続が必要と判断した理由(PET検査によるアミロイドβプラークの評価結果、CDR全般スコア推移、MMSEスコア推移、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踏まえた有効性の観点、並びにARIAの有無や副作用発現状況等を踏まえた安全性の観点を含めて具体的に記載すること)

② 本剤の最適使用推進ガイドラインにおいて「中等度以降のアルツハイマー病による認知症と診断された場合、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が確立していないことから、本剤の投与を中止し、再評価を行うこと。」とされていることから、中等度以降のアルツハイマー病による認知症と診断された患者に対して本剤の投与継続を行う場合には、再評価を行った結果として(2)の①～②及び投与継続を判断した理由(上記①と同様に具体的に記載すること)

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Ikeda S, et al.: J Alzheimers Dis. 2021; 81: 309-319	(33780371)	(CNS31753)
2) Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2015. https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf [2024年9月閲覧]		
3) 朝田 隆: 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 2013		
4) 国立大学法人九州大学: 令和5年度老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業). 認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究. 2024		
5) 二宮利治: 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 2015		
6) 松村晃寛: 認知症ハンドブック 第2版. 中島健二ほか編, 医学書院, 2020, p516-517		
7) 小野賢二郎: 認知症診療 実践ハンドブック 改訂2版, 山田正仁編, 中外医学社, 2021, p25-26		
8) Bateman RJ, et al.: Alzheimers Res Ther. 2011; 3: 1	(21211070)	(CNS31756)
9) Sperling RA, et al.: Sci Transl Med. 2011; 3: 111cm33	(22133718)	(CNS31757)
10) Villemagne VL, et al.: Lancet Neurol. 2013; 12: 357-367	(23477989)	(CNS31758)
11) Saido TC, et al.: Neuron. 1995; 14: 457-466	(7857653)	(CNS31759)
12) Schilling S, et al.: Biochemistry. 2006; 45: 12393-12399	(17029395)	(CNS31760)
13) Nussbaum JM, et al.: Nature. 2012; 485: 651-655	(22660329)	(CNS31761)
14) Bridel C, et al.: Alzheimers Res Ther. 2017; 9: 38	(28587659)	(CNS31762)
15) Demattos RB, et al.: Neuron. 2012; 76: 908-920	(23217740)	(CNS31768)
16) 社内資料: ドナマブの効力を裏付ける試験(2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2)		
17) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者及び健康被験者を対象とした国際共同第I相試験(AACC試験)(2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.4.2.1.7、2.7.6.2)		
18) Lowe SL, et al.: Alzheimers Dement (N Y). 2021; 7: e12112	(33614890)	(CNS31774)
19) 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I相試験(AACD試験)(2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.4.2.1.7、2.7.6.3)		
20) Lowe SL, et al.: J Prev Alzheimers Dis. 2021; 8: 414-424	(34585215)	(CNS31767)
21) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした外国第II相試験(AACG試験)(2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4)		
22) Mintun MA, et al.: N Engl J Med. 2021; 384: 1691-1704	(33720637)	(CNS31697)
23) 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)(2024年9月24日承認、CTD2.7.6.5)		
24) Sims JR, et al.: JAMA. 2023; 330: 512-527	(37459141)	(CNS31698)
25) Sato S, et al.: Neurol Ther 2024; 13: 677-695	(38581616)	(CNS31752)
26) 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試験補遺9)(2024年9月24日承認、CTD2.7.6.5)		

- 27) 社内資料: 早期アルツハイマー病患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(AACN 試験)(2024年9月24日承認、CTD2.7.6.6)
- 28) Ono K, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106: 14745-14750 (19706468) (CNS31754)
- 29) Ono K, et al.: Int J Mol Sci. 2020; 21: 952 (32023927) (CNS31755)
- 30) Brody DL, et al.: Alzheimers Res Ther. 2017; 9: 62 (28818091) (CNS31763)
- 31) Drolle E, et al.: Drug Metab Rev. 2014; 46: 207-223 (24495298) (CNS31769)
- 32) Kent SA, et al.: Acta Neuropathol. 2020; 140: 417-447 (32728795) (CNS31770)
- 33) 社内資料: ドナネマブの臨床薬理試験及び臨床的有効性(2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3)
- 34) Shcherbinin S, et al.: JAMA Neurol. 2022; 79: 1015-1024 (36094645) (CNS31736)
- 35) Gueorguieva I, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2023; 113: 1258-1267 (36805552) (CNS31737)
- 36) 社内資料: ドナネマブの薬物動態(2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 37) 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(2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.7)
- 38) Yu YJ, et al.: Neurotherapeutics. 2013; 10: 459-472 (23549647) (CNS31730)
- 39) 社内資料: ドナネマブの代謝及び排泄(2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.5)
- 40) 社内資料: アミロイド関連画像異常
- 41) 社内資料: 安全性薬理試験(2024年9月24日承認、CTD2.6.2.4)
- 42) 社内資料: 毒性試験(2024年9月24日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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。

外国における発売状況（2024年11月時点）

国名	米国
販売名	KISUNLA
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	2024年7月
剤形	注射剤（バイアル）
含量	350 mg/20 mL (17.5 mg/mL)
効能又は効果	アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度の認知症
用法及び用量	4週間毎に700mgを3回、その後4週間毎に1400mgを30分以上かけて点滴静注する。本剤は投与前に希釈すること。

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年7月)	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

	<p>outcomes. No animal studies have been conducted to assess the potential reproductive or developmental toxicity of KISUNLA.</p> <p>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.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary</p> <p>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.</p>
--	--

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載はない。米国の添付文書は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年7月)	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、適正使用ガイド、患者、家族及び介護者向け資材や製品 Q&Aなどを掲載

