中医協　総－３－２
８．１１．６

最適使用推進ガイドライン
レカネマブ（遺伝子組換え）

令和5年12月（令和●年●月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに 2
2. 本剤の特徴、作用機序 3
3. 臨床成績 4
4. 投与対象となる患者及び投与施設 13
5. 投与に際して留意すべき事項 20

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品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ことが重要である。

また、認知症については、認知症施策推進大綱（令和元年6月）に基づき、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望を持って日常生活を過ごせる社会を目指し、認知症の人や家族の視点を重視しながら「共生」と「予防」を車の両輪として施策を推進してきたところである。さらに、共生社会の実現を推進するための認知症基本法（令和5年6月成立、令和6年1月施行）に基づき、今後、認知症施策推進基本計画等を策定し、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、認知症施策を総合的かつ計画的に推進することとなる。

本剤は可溶性 Aβプロトフィブリルを標的とする抗体医薬品であり、既存の医薬品と治療における位置づけ、薬理作用、安全性プロファイル等が異なることから、適切な患者選択や投与判断、重篤な副作用発現の際の迅速な安全対策等を確保した上で、最適な薬物療法を提供できるように進めていくことが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本神経学会、一般社団法人日本神経治療学会、公益社団法人日本精神神経学会、一般社団法人日本認知症学会、一般社団法人日本老年医学会、公益社団法人日本老年精神医学会及び一般社団法人日本脳卒中学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品:	レカネマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
対象となる用法及び用量:	（点滴静注製剤） 通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。 （皮下注製剤）通常、レカネマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を、1 週間に 1 回、皮下投与する。
製造販売業者：	エーザイ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

レケンビ点滴静注 200 mg 及び同点滴静注 500 mg（以下「点滴静注製剤」）並びにレケンビ皮下注 250 mg ペン（以下「皮下注製剤」）（一般名：レカネマブ（遺伝子組換え））（以下、これらの3剤を「本剤」という。）は、ヒト化抗可溶性 Aβ 凝集体免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体製剤である。

アルツハイマー病（AD）の神経変性過程は、脳内 Aβ の産生とクリアランスの不均衡による脳内 Aβ の蓄積に起因するとされている。Aβ は、単量体（モノマー）、小さな二量体及び三量体からより大きなオリゴマー及びプロトフィブリルまでの可溶性 Aβ 凝集体、そして不溶性のフィブリルと、様々な形態で存在する。このうち、Aβ プロトフィブリルがシナプス機能を障害し、神経細胞毒性を示すことが示唆されており、これが AD の進行に伴って臨床的に観察される認知機能低下、そして最終的には認知症を引き起こすと考えられている。

本剤は、可溶性プロトフィブリルに対して、Aβ モノマーよりも選択的に（1000 倍以上）、また不溶性フィブリルよりも優先的に（最大で約 10 倍）結合することを特徴とする。本剤は、可溶性プロトフィブリルに結合し除去することにより、AD による軽度認知障害（MCI due to AD）及び軽度のアルツハイマー型認知症（軽度 AD-D）の進行を抑制することが期待される。

なお、本文書では特に断りのない限り、「MCI due to AD 及び軽度 AD-D」を「早期 AD」と略記する。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

(1)点滴静注製剤

国際共同第Ⅲ相試験(BAN2401-G000-301 試験 Core Study)

【試験の概要】

本剤(点滴静注製剤)の早期 AD の病態進行抑制作用を検証する目的で、早期 AD 患者 1795 例(うち日本人 152 例)を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 235 施設で実施された。

無作為化後の 18 カ月間が Core Study とされ、Core Study 後の最大 48 カ月間が非盲検継続投与期とされた。用法・用量は、Core Study ではプラセボ(以下「プラセボ群」)又はレカネマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与(以下「レカネマブ群」)、非盲検継続投与期ではレカネマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与とされた。なお、非盲検継続投与期の有効性に関する解析は、データカットオフ時点で評価可能な被験者数が限られていたことから、実施されていない。

[主な選択基準]

NIA-AA 基準による MCI due to AD 又は AD-D の中核となる臨床基準を満たし、かつ以下を満たす 50～90 歳の早期 AD 患者

- Clinical Dementia Rating(CDR)スコアが 0.5～1
- CDR の記憶スコアが 0.5 以上
- WMS-Ⅳ LM Ⅱの点数が年齢調整平均値を少なくとも 1 標準偏差下回る(50～64 歳:15 以下、65～69 歳:12 以下、70～74 歳:11 以下、75～79 歳:9 以下、80～90 歳:7 以下)
- エピソード記憶障害が客観的に示される
- Mini Mental State Examination(MMSE)スコアが 22～30
- アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込み又は CSF 中 t-tau/Aβ(1-42)比のいずれかの評価によりアミロイド陽性を示唆する所見が確認されている
- Geriatric depression scale(GDS)スコアが 8 未満
- 脳 MRI 検査において、以下に示すような臨床的意義のある所見が認められていない
  - 5 カ所以上の脳微小出血(最大径 10 mm 以下)
  - 最大径 10 mm 超の脳出血
  - 脳表ヘモジデリン沈着症
  - 血管原性脳浮腫
  - 脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形又は感染病巣
  - 多発性ラクナ梗塞、大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患
  - 占拠性病変又は脳腫瘍(ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はない)

【結果】

［有効性］

主要評価項目である治験薬投与後 18 カ月における CDR-SB のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、レカネマブ群はプラセボ群と比較して CDR-SB の悪化を有意に抑制することが示された（27.1%抑制）。レカネマブ群では、投与後 6 カ月以降の全ての評価時点において、プラセボ群と比較して CDR-SB の悪化抑制が示され、投与群間の治療効果の差の絶対値は経時的に増大した（図 1）。

重要な副次評価項目について、レカネマブ群では、アミロイド陽電子放出断層撮影（PET）で評価した脳内 Aβ 蓄積量を、投与後 3 カ月以降の全ての評価時点でプラセボ群と比較して減少させた（表 2、図 2）。レカネマブ群のセンチロイドスケールの平均値は、ベースライン時で 77.9 であったが、投与後 18 カ月時点で 23.0 となり、アミロイド陽性の閾値である 30[1)]を下回った。Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks（ADAS-Cog14）、Alzheimer's Disease Composite Score（ADCOMS）、Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL）についても、レカネマブ群では、投与後 6 カ月以降の全ての評価時点において、プラセボ群と比較して悪化を抑制することが示され、投与後 18 カ月における悪化抑制率は、それぞれ 25.8%、23.5%及び 36.6%であった。ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量の推移を図 3 及び表 3 に示す。

部分集団解析の結果、レカネマブ群では、MCI due to AD 及び軽度 AD-D のいずれの疾患ステージでも、また AD 症状改善薬の併用有無にかかわらず、投与後 18 カ月における CDR-SB の悪化を抑制することが示された。

1) アミロイド PET SUVr を指標としたアミロイド陽性の閾値を 1.17 と定義し（Arch Neurol 2011; 68: 1404-11）、この値に対応するセンチロイドスケールの閾値を 30 と定義した。閾値 30 は、視覚読影（Alzheimers Res Ther 2020; 12: 22、Alzheimers Res Ther 2021; 13: 67 等）、病理学的判定（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44: 2053-9）又は CSF 中の t-tau/Aβ42 比及び p-tau/Aβ42 比（Alzheimers Res Ther 2019; 11: 27）により脳内アミロイド蓄積を判定する場合の境界値と整合する。

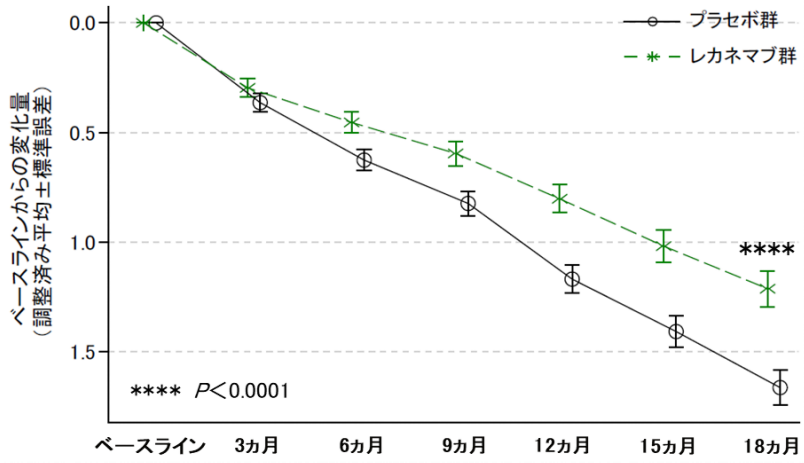


図 1：CDR-SB のベースラインからの変化量（FAS＋、MMRM、調整済み平均）

CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes、FAS = full analysis set、MMRM = mixed model for repeated measures.

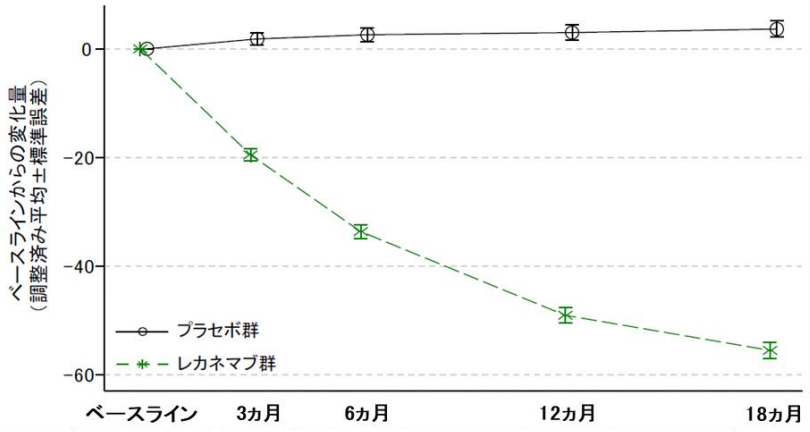


図 2：アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量（PD 解析対象集団［アミロイド PET］MMRM、調整済み平均）

MMRM = mixed model for repeated measures、PD = pharmacodynamic、PET = positron emission tomography

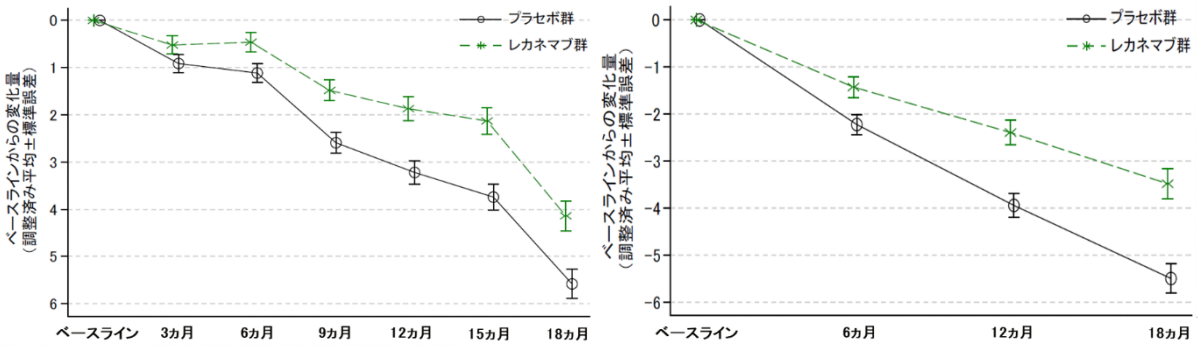


図 3：ADAS-Cog14（左）及び ADCS MCI-ADL（右）のベースラインからの変化量
（FAS＋、MMRM、調整済み平均）

ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14-item version、ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment、FAS = full analysis set、MMRM = mixed model for repeated measures.

表 1：CDR-SB のベースラインからの変化量（FAS＋）

	プラセボ群	レカネマブ群
ベースライン [a]	875 例 3.22±1.34	859 例 3.17±1.34
投与後 18 カ月 [a]	757 例 4.64±2.70	714 例 4.22±2.49
ベースラインからの変化量（MMRM）[b, c]	757 例 1.66±0.08	714 例 1.21±0.08
調整平均値の群間差	―	−0.45
群間比較の p 値 [b]	―	0.00005

a：平均値±標準偏差

b：MMRM には、ベースライン値を共変量として、投与群、評価時期、無作為化時の層別因子（臨床サブグループ（MCI due to AD／軽度 AD-D）、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 保因状況（キャリア／ノンキャリア）、地域）、ベースライン値と評価時期及び投与群と評価時期の交互作用項を固定効果として含めた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c：調整平均値±標準誤差

表 2:アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした
脳内 Aβ 蓄積量のベースラインからの変化量(PD 解析対象集団)

	プラセボ群	レカネマブ群
ベースライン [a]	351 例 75.03±41.82	360 例 77.92±44.84
投与後 18 カ月 [a]	206 例 78.16±40.47	211 例 22.99±25.10
ベースラインからの変化量(MMRM) [b, c]	205 例 3.64±1.47	210 例 −55.48±1.46
調整平均値の群間差	−	−59.12

a:平均値±準偏差
b:MMRM には、ベースライン値を共変量として、投与群、評価時期、無作為化時の層別因子(臨床サブグループ(MCI due to AD/軽度 AD-D)、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 保因状況(キャリア/ノンキャリア)、地域)、ベースライン値と評価時期及び投与群と評価時期の交互作用項を固定効果として含めた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。
c:調整平均値±標準誤差

表 3:ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADL 及び ADCOMS の
ベースラインからの変化量(FAS+)

		プラセボ群	レカネマブ群
ADAS-Cog14	ベースライン [a]	873 例 24.37±7.56	856 例 24.45±7.08
	投与後 18 カ月 [a]	740 例 28.55±11.87	705 例 28.00±10.86
	ベースラインからの変化量(MMRM) [b, c]	738 例 5.58±0.31	703 例 4.14±0.31
	調整平均値の群間差	−	−1.44
ADCS MCI-ADL	ベースライン [a]	822 例 40.9±6.89	808 例 41.2±6.61
	投与後 18 カ月 [a]	754 例 36.9±10.03	715 例 38.4±9.13
	ベースラインからの変化量(MMRM) [b, c]	707 例 −5.50±0.31	676 例 −3.48±0.31
	調整平均値の群間差	−	2.02
ADCOMS	ベースライン [a]	875 例 0.40±0.15	859 例 0.40±0.15
	投与後 18 カ月 [a]	749 例 0.58±0.30	708 例 0.54±0.28
	ベースラインからの変化量(MMRM) [b, c]	749 例 0.21±0.01	708 例 0.16±0.01
	調整平均値の群間差	−	−0.05

a:平均値±標準偏差
b:MMRM には、ベースライン値を共変量として、投与群、評価時期、無作為化時の層別因子(臨床サブグループ(MCI due to AD/軽度 AD-D)、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 保因状況(キャリア/ノンキャリア)、地域)、ベースライン値と評価時期及び投与群と評価時期の交互作用項を固定効果として含めた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。
c:調整平均値±標準誤差

［安全性］

有害事象は、プラセボ群 81.9%（735/897 例）、レカネマブ群 88.9%（798/898 例）に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （897 例）	レカネマブ群 （898 例）
全有害事象	81.9（735）	88.9（798）
主な事象 [a]		
注入に伴う反応	7.1（64）	26.3（236）
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	7.7（69）	14.0（126）
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.7（15）	12.6（113）
頭痛	8.1（73）	11.1（100）
転倒	9.6（86）	10.4（93）
尿路感染	9.1（82）	8.7（78）
COVID-19	6.7（60）	7.1（64）
背部痛	5.8（52）	6.7（60）
関節痛	6.9（62）	5.9（53）
脳表ヘモジデリン沈着症	2.5（22）	5.6（50）
浮動性めまい	5.1（46）	5.5（49）
下痢	6.5（58）	5.3（48）
不安	4.2（38）	5.0（45）

%（例数）

a：いずれかの群で 5%以上に発現した事象

死亡は、プラセボ群で 7 例、レカネマブ群で 6 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 11.3%（94/897 例）、レカネマブ群 14.0%（120/898 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 2.9%（28/897 例）、レカネマブ群 6.9%（64/898 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定されない有害事象は、プラセボ群 22.0%（197/897 例）、レカネマブ群 44.7%（401/898 例）に認められた。

(2)皮下注製剤

国際共同第Ⅲ相試験(BAN2401-G000-301 試験、以下「301 試験」)非盲検継続投与期 皮下投与サブスタディ

【試験の概要】

早期 AD 患者を対象とした 301 試験 Core Study(3.(1)点滴静注製剤の項参照。)の完了後、レカネマブを非盲検下で投与する継続投与試験が実施された。当該試験内において、一部の被験者を対象に、レカネマブ皮下投与の薬物動態、薬力学、及び安全性を評価する皮下投与サブスタディが国内外 83 施設で実施された。

皮下投与サブスタディでは、バイアル製剤又はペン製剤が用いられた。

バイアル製剤[2]を用いた 720 mg 週 1 回皮下投与でレカネマブ治療を開始した新規投与例(以下、「レカネマブ新規投与例」)72 例(うち日本人 2 例)及び点滴静注製剤からの切り替え例 65 例(うち日本人 10 例)に、レカネマブ 720 mg が 12 カ月間週 1 回皮下投与された。

また、ペン製剤を用いて、点滴静注製剤又はバイアル製剤を用いた皮下投与からの切り替え例 375 例(うち日本人 60 例)に、レカネマブ 720 mg が週 1 回皮下投与された。このうち 244 例(うち日本人 47 例)は用量を 500 mg に切り替えられた。平均投与期間(標準偏差)は 720 mg で 15.97(5.887)カ月、500 mg で 3.42(0.774)カ月であった。ペン製剤の投与は、治験医師の判断に基づき、必要なトレーニングを完了した患者、介護者及び家族等の医療従事者以外の者が在宅で実施することも可能とされた。

【結果】

[有効性]

本剤の有効性について、曝露ー反応モデルを用いた評価によりレカネマブの曝露量依存的に早期 AD の臨床症状の進行及び脳内 Aβ の蓄積が抑制されることが確認されたことから、皮下投与と静脈内投与の薬物動態の類似性について検討された。

本剤(ペン製剤)を用いた 500 mg 週 1 回皮下投与において、10 mg/kg 隔週静脈内投与と比較して、$AUC_{ss,2\ weeks}$を指標とした曝露が同等であることが認められ(幾何平均値の比:104%、90%信頼区間:99.1%～109%)、レカネマブ皮下投与と静脈内投与の薬物動態の類似性が確認された。

レカネマブ新規投与例における投与 12 カ月後のアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量は-58.800(2.219)であり、10mg/kg 隔週静脈内投与との薬力学類似性が確認された(変化量の比:118%、90%信頼区間:110%～126%)。本剤を用いた 500 mg 週 1 回皮下投与の 18 カ月の治療期間における脳内 Aβ 蓄積の減少量は、暴露-反応モデルにより 10 mg/kg 隔週静脈内投与と同程度であると推定された。

[2] バイアル製剤を用いた 720 mg 週 1 回皮下投与のレカネマブ新規投与例も、本剤(ペン製剤)を用いた 500 mg 週 1 回皮下投与と同様に、$AUC_{ss,2\ weeks}$ を指標とした 10 mg/kg 隔週静脈内投与との薬物動態類似性が確認された(幾何平均値の比:112%、90%信頼区間:102%～123%)。

また、レカネマブ新規投与例における投与12カ月後のCDR-SB、ADAS-Cog14及びADCS MCI-ADLのベースラインからの変化量は表5のとおりであった。

301試験 Core study のレカネマブ群及びプラセボ群と外部比較した結果、レカネマブ群と同様に、プラセボ群と比較して臨床症状の進行が抑制される傾向が示された(表5)。

表5:各投与集団における投与12カ月後のCDR-SB、ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADLのベースラインからの変化量(有効性解析対象集団)

		プラセボ群[c]	レカネマブ 10 mg/kg 静脈内投与集団[c]	レカネマブ 720 mg 新規投与例[d]
CDR-SB	ベースライン[a]	3.22±1.343 (875例)	3.17±1.340 (859例)	3.04±1.485 (69例)
	投与後12カ月[b]のベースラインからの変化量	1.186[1.066, 1.307] (779例)	0.819[0.698, 0.941] (765例)	0.272[−0.148, 0.692] (63例)
ADAS-Cog14	ベースライン[a]	24.370±7.5608 (873例)	24.454±7.0819 (856例)	19.222±7.6515 (69例)
	投与後12カ月[b]のベースラインからの変化量	3.068[2.597, 3.538] (770例)	1.710[1.234, 2.186] (753例)	2.608[0.961, 4.255] (63例)
ADCS MCI-ADL	ベースライン[a]	40.9±6.89 (822例)	41.2±6.61 (808例)	42.7±6.12 (69例)
	投与後12カ月[b]のベースラインからの変化量	−3.688 [−4.165, −3.212] (739例)	−2.131 [−2.614, −1.649] (716例)	−2.040 [−3.616, −0.464] (63例)

a:平均値±標準偏差

b:調整平均値[95%CI]。各臨床評価指標のベースライン値を共変量とし、投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、疾患ステージ、AD症状改善薬のベースライン時点の併用有無、ApoE ε4保因状況及び各臨床評価指標のベースライン値と評価時点との交互作用を固定効果としたMMRMより推定

c:301試験 Coreスタディ

d:69例のうち、日本人は2例

[安全性]

レカネマブ新規投与例[2]では、80.6%(58/72例)に有害事象が認められ、このうち、5例以上に認められた有害事象は、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(23.6%[17/72 例])、アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留(19.4%[14/72 例])、COVID-19(15.3%[11/72 例])、転倒(13.9%[10/72 例])、注射部位紅斑(12.5%[9/72 例])、頭痛(8.3%[6/72 例])、尿路感染、上気道感染及び脳表ヘモジデリン沈着症(各 6.9%[5/72例])であった。

レカネマブの注目すべき有害事象には、注入／注射に伴う反応、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-出血(ARIA-H)、及び脳出血が含まれる。

レカネマブ新規投与例では、全身性の注射に伴う反応が1.4%、局所注射部位反応が16.7%

に認められ、本剤（ペン製剤）を用いた 500 mg 週 1 回皮下投与例では、全身性の注射に伴う反応は認められず、局所注射部位反応が 2.0%に認められた。

レカネマブ新規投与例では、ARIA-E が 19.4%（14/72 例）に認められ、301 試験 Core Study のレカネマブ 10 mg/kg 隔週静脈内投与例で観察された発現率（12.6%）と比較してやや高い傾向が認められたものの、事象の多くは MRI 画像上軽度又は中等度かつ無症候性であり、重篤な転帰を示した患者は認められなかった（表 6）。

表 6：18 ヵ月間レカネマブを 10 mg/kg 隔週静脈内投与例及び
レカネマブ 720 mg 新規投与例における ARIA-E 発現率

APOE4 遺伝子型	301 試験 Core Study	301 試験非盲検継続投与期
	10 mg/kg 隔週静脈内投与 [a]	720 mg 皮下投与
全体	12.6(113/898)	19.4（14/72）
キャリア	15.8(98/620)	26.7（12/45）
ヘテロ接合型キャリア	10.9(52/479)	23.1（9/39）
ホモ接合型キャリア	32.6(46/141)	50.0（3/6）
ノンキャリア	5.4(15/278)	7.4（2/27）

a:301 試験 Core Study の 10 mg/kg 隔週静脈内投与例に対する ARIA-E 実測値

4. 投与対象となる患者及び使用施設

本剤は「1. はじめに」でも記載したように、認知症に対する新規作用機序の医薬品であり、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえ、適切な患者選択や投与判断、重篤な副作用発現の際の迅速な安全対策等を確保した上で、最適な薬物療法を提供できるように進めていく必要があることから、本項で規定する患者・施設において使用すべきである。

なお、本ガイドラインで定める要件は、臨床試験の情報等を踏まえ、製造販売を開始された段階で適当と考えられる規定であり、今後の本剤に係る有効性・安全性の情報の集積等の状況を踏まえ、必要に応じて今後見直しを行うこととする。

(1)投与対象となる患者

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてに該当するアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の患者であることを確認する。無症候でAβ 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は投与開始しないこと。

① 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こと。

② 本剤の禁忌に該当しないこと。

【禁忌】
- 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 1 cm を超える脳出血が認められる患者。

③ MRI 検査(1.5 Tesla 以上)が実施可能であること。(例:金属を含む医療機器(MR 装置に対する適合性が確認された製品を除く)を植込み又は留置した患者は不可)

④ 認知機能の低下及び臨床症状の重症度範囲が以下の(a)及び(b)の両方を満たすことが、投与開始前 1 か月以内の期間を目安に確認されていること。

(a) 認知機能評価 MMSE スコア 22 点以上

(b) 臨床認知症尺度 CDR 全般スコア 0.5 又は 1

独居者の場合は、患者の周囲の者、地域包括支援センター、医療ソーシャルワーカー等の協力を得て、独居者の日常生活の様子を聴取することにより客観的な評価を行い、CDR 全般スコアを評価すること。

ただし、患者の周囲の者、地域包括支援センター、医療ソーシャルワーカー等からの情報が得られない等、CDR 全般スコア評価が困難な場合は、他の評価方法により、、認知症の重症度の範囲が同等であることを確認した上で用いること。

⑤ ①～④を満たすことを確認した上で、アミロイド PET 又は脳脊髄液(CSF)検査を実施し、Aβ 病理を示唆する所見が確認されていること。

(2)使用施設

① 初回投与～6か月まで

(1)の患者に対して初回投与する際には、以下のア～ウを満たす施設で対応すること。また、初回投与後 6 か月までは、同施設で使用すること。

なお、皮下注製剤において、在宅自己注射を行う場合は、特に「5. 投与に際して留意すべき事項」(5)を参照すること。

ア 初回投与に際して必要な体制

- 認知症疾患医療センター等の、アルツハイマー病の病態、経過と予後、診断、治療(参考:認知症疾患診療ガイドライン(日本神経学会監修))を熟知し、ARIA※のリスクを含む本剤についての十分な知識を有し、認知症疾患の診断及び治療に精通する医師が本剤に関する治療の責任者として配置され(以下の「(ⅰ)施設における医師の配置」)、かつ、投与に際して必要な検査体制(以下の「(ⅱ)検査体制」)及びチーム体制(以下の「(ⅲ)チーム体制」)が構築されている医療機関であること。

※アミロイド関連画像異常。ARIA-H:ARIA による脳微小出血、脳出血、脳表ヘモジデリン沈着、ARIA-E:浮腫／浸出。

(ⅰ)施設における医師の配置

認知症疾患の診断及び治療に精通する医師として、以下のすべてを満たす医師が本剤に関する治療の責任者として常勤で複数名配置されていること。

- アルツハイマー病の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医の認定を有していること。
  - 日本神経学会
  - 日本老年医学会
  - 日本精神神経学会
  - 日本脳神経外科学会

- 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。

- 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。
- 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。
- 日本認知症学会又は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。

（ⅱ）検査体制

投与に際して適切な検査ができる体制として、以下のすべてを満たす医療機関であること。

- 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（以下の「（ⅲ）チーム体制」）が整っていること。
- 「（1）投与対象となる患者」に掲げる患者選択に必要となる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）が可能な者が配置されていること。
- 「（1）投与対象となる患者」に掲げる患者選択に必要となる検査（PET 検査又は CSF 検査）が実施可能であること。

（ⅲ）チーム体制

投与に際して必要な対応ができる体制として、同一施設内で以下のすべてを満たすチーム体制が構築されている医療機関であること。

- 「（1）投与対象となる患者」及び「（3）投与期間中の対応」に掲げる患者評価を実施するために、「（ⅰ）施設における医師の配置」を満たす常勤の医師が複数名いること。
- 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。
- 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。

- 認知症疾患医療センター以外の施設で本剤を使用する場合、認知症疾患医療センターと連携がとれる施設で実施すること。
- ただし、以下の事項に関しては、同一施設内で要件を満たさなくても、当該医療機関と連携がとれる施設で実施することが可能である。
  - 「（ⅱ）検査体制」のうち、「（1）投与対象となる患者」に掲げる患者選択に必要となる検査（PET 検査又は CSF 検査）の実施。

イ 院内の医薬品情報管理の体制

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活

用の体制が整っていること。

- 医薬品リスク管理計画書（RMP）の安全性検討事項に記載された副作用や、重要な基本的注意等に記載された副作用に対して、当該施設又は他の医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、適切な処置ができる体制が整っていること。

ウ 副作用への対応

- 使用上の注意に記載された副作用に対して、副作用の診断や対応に関して、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
- ARIA があらわれることがあるので、本剤は ARIA 管理に関する適切な知識を有する医師、かつ投与に際して必要な検査体制及びチーム体制が構築されている医療機関において使用され（「ア　初回投与に際して必要な体制」参照）、ARIA が認められた場合には、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、かつ適切な処置を行うこと（「（3）投与期間中の対応」及び「5. 投与に際して留意すべき事項」参照）。

② 初回投与後6か月以降

初回投与後 6 か月以降は、「(3)投与期間中の対応」に掲げる患者の評価・検査、本剤の投与継続・中止の判定時の投与は本剤の初回投与を行った施設(以下、「初回投与施設」という。)での実施が必要であるが、それ以外の期間の使用は、以下の要件をすべて満たす施設で使用することができる。

なお、皮下注製剤において、在宅自己注射を行う場合は、特に「5. 投与に際して留意すべき事項」(5)を参照すること。

- 初回投与時の患者情報等の共有も含め、初回投与施設と連携がとられていること。
- 下記の要件をすべて満たした医師が当該施設の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。
  - アルツハイマー病の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医の認定を有していること。
    - 日本神経学会
    - 日本老年医学会
    - 日本精神神経学会
    - 日本脳神経外科学会
  - 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。
  - 画像所見から ARIA の有無を判断し、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、かつ適切な対応ができる医師であること。
  - 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。
  - 日本認知症学会又は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。
- 「① 初回投与～6か月まで」の「イ 院内の医薬品情報管理の体制」及び「ウ 副作用への対応」の要件を満たす施設であること。

(3)投与期間中の対応

① 投与期間中の有効性及び安全性の評価、投与継続・中止の判断

- 本剤投与期間中は、初回投与施設において定期的に以下の有効性及び安全性の評価に係る対応を行うこと。

  ア 本剤投与開始後、6か月に1回、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行い、臨床症状の経過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。

  イ 本剤投与開始後は、以下の頻度でMRI検査を実施し、ARIA発現の有無を確認すること。

  - 点滴静注製剤の場合:5回目の投与前(投与開始後 2 か月までを目安)、7回目の投与前(投与開始後3か月までを目安)、14回目の投与前(投与開始後6か月までを目安)、以降6か月に1回
  - 皮下注製剤の場合:9回目の投与前(投与開始後2カ月までを目安)、13回目の投与前(投与開始後3か月までを目安)、27回目の投与前(投与開始後6か月までを目安)、以降6か月に1回

  点滴静注製剤の3回目投与前／皮下注製剤の5回目投与前(投与開始後1か月までを目安)にもMRI検査を実施することが望ましい。特に本剤投与開始前に脳微小出血が認められている患者、高血圧症を有する患者、他にARIAの発現に注意を要する患者では、点滴静注製剤の3回目投与前／皮下注製剤の5回目投与前のMRI検査の実施を考慮すること。また、ARIAを示唆する症状(頭痛、錯乱、めまい、視覚障害、吐き気、歩行障害、痙攣、言語障害、筋力低下等)が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するように患者及び家族・介護者に指導すること。速やかに臨床評価を行い、ARIAの発現が疑われる場合はMRI検査を実施すること。ARIAが認められた場合には、添付文書の注意喚起に基づいて、本剤の投与中止又は投与継続の可否を判断すること。

- 本剤の投与は原則18か月までとするが、18か月以上継続する場合は、以下の有効性及び安全性の評価に係る対応を行うこと。

  ア 上記に掲げるアの臨床症状の評価及びイの評価を行った上で、18 か月時点での臨床的進行・病期に関する診断、投薬の効果、CDR全般スコア及びMMSEの認知症スコアを踏まえた認知機能の評価、日常生活機能の評価、有害事象の発現状況等から、本剤投与の継続の要否を判断すること。

  イ 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。なお、再評価に当たっては、「4. 投与対象となる患者及び使用施設」の「(1)投与対象となる患者」で規定している評価①～④を確認した上で、投与の必要性を判断すること。

② 投与中止後の再開

本剤の投与中止後の再開は、以下のすべてに該当する患者であることを確認すること。

ア　患者の都合で投与中止した場合：初回投与時の患者要件に準じて、再度認知症スコアを確認の上、本剤の投与対象となる患者要件に該当することを確認すること。なお、本剤投与中止後の再開は、原則初回投与から 18 か月までとするが、初回投与から 18 か月を超えて再開する場合は、再度、Aβ 病理を示唆する所見及び認知症スコアを確認の上、本剤の投与対象となる患者要件に該当することを確認すること。

イ　ARIA による中止で投与再開する場合：添付文書の注意喚起に準じて投与再開の可否、投与再開のタイミング等を判断すること（「5. 投与に際して留意すべき事項」参照）。投与再開する場合は、再度認知症スコアを確認の上、本剤の投与対象となる患者要件に該当することを確認すること。

5. 投与に際して留意すべき事項

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

(2) 呼吸困難、喘鳴、血圧低下、血管性浮腫等を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。アナフィラキシーが認められた場合は、投与を中止し適切な処置を行うとともに、再投与しないこと。

(3) ARIA のリスク管理のために、原則として本剤の投与開始前に、APOE 遺伝子検査の実施を考慮すること。考慮した結果、投与開始前に検査を実施しなかった場合においても、本剤投与中に必要と考える場合には検査の実施を検討すること。遺伝子検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品を用い、最新のガイドライン等を参考にAPOE 遺伝子検査の意義について患者及び家族・介護者に十分に説明し、同意を得ること。

(4) ARIA があらわれることがあるので、ApoE ε4 保因状況にかかわらず、「4. 投与対象となる患者及び使用施設」で規定しているように、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。

- ARIA の発現は、本剤投与開始から 14 週間以内に多いことから、この期間は特に注意深く患者の状態を観察すること。当該期間にかかわらず、ARIA を示唆する症状(頭痛、錯乱、めまい、視覚障害、吐き気、歩行障害、痙攣、言語障害、筋力低下等)が認められた場合には、4. の「(3)投与期間中の対応」の時期にかかわらず、速やかに医療機関を受診するように患者及び家族・介護者に指導すること。速やかに臨床評価を行い、ARIA の発現が疑われる場合は MRI 検査を実施すること。
- 4. の「(3)投与期間中の対応」で規定しているように、本剤投与開始後は、以下の頻度で MRI 検査を実施し、ARIA 発現の有無を確認すること。
  - 点滴静注製剤の場合:5 回目の投与前(投与開始後 2 か月までを目安)、7回目の投与前(投与開始後 3 か月までを目安)、14 回目の投与前(投与開始後 6 か月までを目安)、以降 6 か月に 1 回
  - 皮下注製剤の場合:9 回目の投与前(投与開始後 2 か月までを目安)、13 回目の投与前(投与開始後 3 か月までを目安)、27 回目の投与前(投与開始後 6 か月までを目安)、以降 6 か月に 1 回

また、ARIA を示唆する症状が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するように患者及び家族・介護者に指導すること。速やかに臨床評価を行い、ARIA の発現が疑われる場合は MRI 検査を実施すること。点滴静注製剤の 3 回目投与前／皮下注製剤の 5 回目投与前(投与開始後1か月までを目安)にも MRI 検査を実施することが望ましい。特に本剤投与開始前に脳微小出血が認められている患者、高血圧

症を有する患者、他にARIAの発現に注意を要する患者では、点滴静注製剤の3回目投与前／皮下注製剤の5回目投与前のMRI検査の実施を考慮すること。画像上ARIA が検出された場合は、添付文書の注意喚起に基づいて、本剤の投与中止又は投与継続の可否を判断すること。

(5) 皮下注製剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。
- 自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与によるリスクと対処法について患者又は家族・介護者が理解し、患者又は家族・介護者が自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 自己投与を適用する場合は、使用済みのペンを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

(6) レカネマブ点滴静注製剤から皮下注製剤へ切り替える場合は点滴静注製剤の最終投与から、レカネマブ皮下注製剤から点滴静注製剤へ切り替える場合は皮下注製剤の最終投与から、それぞれ1週間あけること。

(7) 患者及び家族・介護者に、患者が「レケンビ治療カード」を常に携帯するよう説明すること。抗血小板薬、抗凝固薬又は血栓溶解剤を投与される際には、「レケンビ治療カード」を提示する等して、処方医師及び薬剤師等の医療従事者に、本剤を投与している旨を伝えるよう、本剤投与中の患者、その家族等に説明すること。

※ 「レケンビ治療カード」とは、本剤投与とは別の医療施設で抗血栓薬投与が行われるような場合も含め、本剤を投与している患者に関わる医療従事者に、本剤投与中の患者であることを確実に伝えることを目的としたカードです。

(8) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料、研修等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

(9) 本ガイドラインの規定に基づく対応を適切に実施するため、本剤の RMP を参照し、安全性検討事項を確認すること。