

4. 投与対象となる患者及び投与施設

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切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

投与の可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 A 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、脳表へ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、A β 病理を示唆する所見が確認されていること。

(2) 投与施設

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、同施設で投与すること。

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。
- 本剤の製造販売後の使用患者の背景情報の把握並びに安全性及び有効性を評価するための全例調査が課せられていることから、初回投与時及び初回投与後において当該調査を確実に実施できる施設であること。
- 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投与され(「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、それ以外の期間の投与は、以下の要件をすべて満たす施設で投与することができる。

- 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。
- 本剤の製造販売後の使用患者の背景情報の把握並びに安全性及び有効性を評価するための全例調査が課せられていることから、当該調査を確実に実施できる施設であること。
- 「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、本剤の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、MRI 検査を実施し、ARIA 発現の有無を確認すること。また、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。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、本剤投与の継続の可否を判断すること。
 - 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投与施設」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、A β 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。