ケサンラのアミロイドβプラーク除去効果

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **No.** | **Lap** | **フリップ** | **効果** | **ナレーション（日本語）** | **ナレーション（英語）** |
| **1** |  |  | オープニングジングル画面 |  |  |
| **2** |  |  | Sims氏登場 | みなさん、こんにちは。  イーライリリーのJohn R Simsです。  アルツハイマー病の診療においては、 2000年代以降、アミロイドPETの開発により、アミロイドβプラークの蓄積やその広がりが視覚的にわかるようになりました。  そして、近年相次ぐ抗アミロイドβ抗体製剤の登場により、アミロイドPETの役割が増大しています。  今回は、アミロイドPETと脳内アミロイドβへの影響を含むケサンラの国際共同第3相試験結果についてご説明します。 | Hello, everyone.  This is John R Sims from Eli Lilly.  As part of the diagnosis of Alzheimer's disease, the development of amyloid PET in the 2000s has enabled visualization of the accumulation and spread of amyloid β.  In addition, the role of amyloid PET has grown with the recent succession of anti-amyloid-β antibody drugs,.  In this video, I will explain amyloid PET, and the results of a joint international Phase 3 study of Kisunla, including its effects on amyloid-β in the brain. |
| **3** |  |  | 赤字のナレーションで図の赤枠が強調（以下、各色同様） | アミロイドPETは、アルツハイマー病患者における脳内アミロイドβプラークを非侵襲的に画像化できる診断技術です。  アミロイドβの蓄積は、アルツハイマー病の症状があらわれる10年以上前から始まっているといわれており、 アミロイドPETを用いることで、その最早期にアルツハイマー病の病態を検出することが可能となります。 | Amyloid PET is a diagnostic technique that can non-invasively image Aβ plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease.  The accumulation of amyloid is said to begins more than 10 years before the onset of Alzheimer's disease symptoms, and the pathology of Alzheimer's disease can be detected in its earliest stages using amyloid PET. |
| **4** |  |  | ・画像上の該当の薬剤にアテンション  ・ナレーションに合わせて、陰性と陽性の画像にアテンション | 国内では、「アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化」、および、「抗アミロイドベータ抗体薬投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化」を目的に、Florbetaben(18F)、フロルベタピル(18F)、フルテメタモル(18F)が保険適用されています。  撮影した画像は、通常、視覚判定により陽性または陰性に二分判定が行われ、 陰性の場合には「アルツハイマー病である可能性は低い」、陽性の場合には「アルツハイマー病の可能性が考慮される」 ということがわかります。 | In Japan, insurance covers the use of 18F-Florbetaben, 18F-Florbetapir, and 18F-Flutemetamol to “visualize amyloid beta plaques in the brains of patients suspected of having mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer's disease” and to “visualize amyloid beta plaques in the brains of patients after the administration of anti-amyloid beta antibody drugs.”  The images taken are classified as either positive or negative based on visual determination. A negative result means a low risk of having Alzheimer's disease. A positive result means that Alzheimer's disease should be considered as a possibility. |
| **5** |  |  |  | このように、アミロイドPETにより、アミロイドβ病理を示唆する所見を視覚的に確認できるようになったことで、早期に診断を行うことが可能となりました。 | Thus, amyloid PET has enabled visual confirm of findings suggestive of amyloid β pathology, allowing an early diagnosis. |
| **6** |  |  |  | そして、この度承認となったケサンラによって、軽度認知障害、軽度の認知症という早期の段階から、アミロイドβプラークをターゲットとして治療介入し、進行を遅延させるという、新しい選択肢が誕生しました。 | In addition, the recent approval of Kisunla provides a new treatment option that targets amyloid β plaques and delays progression starting in the early stages of mild cognitive impairment or mild dementia. |
| **7** |  |  |  |  |  |
| **8** |  |  | 話している位置にアテンション | ここからは、脳内アミロイドβへの影響を含むケサンラの国際共同第3相試験結果と、アミロイドβプラーク量別ARIA発現についてご紹介します。  ケサンラは、早期アルツハイマー病患者を対象に、国際共同第3相試験、TRAILBRAZER-ALZ2試験にて有効性と安全性が検討されました。  主要評価項目は、認知機能と日常生活動作の複合評価が可能なiADRSのベースラインからの変化量で、副次評価項目は、アミロイドβプラークの変化量、有害事象などでした。 | From here, we will present the results of the global Phase 3 study of Kisunla, including its effects on amyloid β in the brain and the occurrence of ARIA by amyloid β plaque level.  The efficacy and safety of Kisunla were evaluated in the global Phase 3 study, TRAILBLAZER-ALZ2, in patients with early-stage Alzheimer’s disease.  The primary outcome was change in integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) score from baseline, a composite measure of cognitive function and activities of daily living, and the secondary outcomes included change in amyloid β plaque level and adverse events. |
| **9** |  |  |  | 解析計画はご覧の通りです。 | As you can see, this is the analysis plan. |
| **10** |  |  | 「アミロイドβプラーク量」の行をアテンション | 患者背景をお示しします。  ベースライン時のアミロイドβプラーク量はご覧の通りで、いずれの群でも平均値が100センチロイドを超えていました。 | Here are the patient characteristics.  As you can see, Aβ plaque level at baseline averaged over 100 Centiloids in all groups. |
| **11** |  |  | ナレーションに合わせて該当箇所をアテンション | センチロイド法とは、  関心領域について、小脳を基準部位としたSUVrを計測し、若年正常者を0、「典型的な」アルツハイマー病患者を100とするPiB（11C）での値を基準として換算する方法です。 | The Centiloid scale is a method of quantitative evaluation that expresses the degree of accumulation of amyloid β protein on a scale of 100.  The Centiloid scale uses the cerebellum as the reference region to measure SUVr for the region of interest,.  The values are converted using PiB (11C) as the reference, with 0 for young normal subjects and 100 for ‘typical’ Alzheimer's disease patients. |
| **12** |  |  | 群間差と進行抑制率を  それぞれ  アテンション | 主要評価項目であるiADRSの結果です。  本試験は全体と軽度/中等度タウ蓄積の２集団を対象に解析されました。  iADRSスコアの76週時の変化量の群間差は、全体集団で2.92、軽度/中等度タウ蓄積集団で3.25であり、プラセボに対するケサンラの優越性が検証されました（p<0.001、NCS2）。  76週時の進行抑制率はそれぞれ22.3％、35.1％でした。 | These are the results of the iADRS score, which is the primary outcome.  They were analyzed in the two populations, the combined population and the low/medium tau population in this study.  The difference in change in iADRS score at 76 weeks between the populations was 2.92 for the combined population and 3.25 for the low/medium tau population, demonstrating the superiority of Kisunla over a placebo (p < 0.001, NCS2).  The two populations respectively showed a 22.3% and 35.1% slowing of disease progression at 76 weeks. |
| **13** |  |  | 群間差と進行抑制率を  それぞれ  アテンション | アミロイドβプラーク除去の結果です。  76週時の、アミロイドβプラーク沈着の変化量は、ご覧の通りでした。  ケサンラ群における76週時の平均沈着量はそれぞれの集団で14.95、13.36センチロイドであり、視覚的読影におけるアミロイドＰＥＴ陰性に相当し、本試験でプラーク除去と定義された24.1センチロイド未満となりました。 | This is the result of Aβ plaque clearance.  The change in Aβ plaque level at 76 weeks was as you can see.  The mean plaque level at 76 weeks in the Kisunla group was 14.95 and 13.36 Centiloids in the two populations, respectively. These values correspond to negative amyloid PET by visual assessment and are less than 24.1 Centiloids, which is defined as plaque clearance in this study. |
| **14** |  |  | 除去達成率の数字を  それぞれ  アテンション | 続いて、プラーク除去を達成した患者割合です。  アミロイドβプラーク量が24.1センチロイドを下回り、除去されたと判定された患者の割合はご覧の通りでした。  ケサンラ群の全体集団で、52週時に66.1％、76週時に76.4％の方がプラーク除去を達成しました。  ケサンラはアミロイドPET検査等によりプラーク除去が確認されれば、投与完了となります。検査を実施する場合、投与開始後12カ月後を目安にしてください。 | Next is the percentage of patients in whom plaque clearance was achieved.  The percentage of patients whose Aβ plaque level decreased to less than 24.1 Centiloids and whose plaques were considered cleared was as shown.  In the combined population of the Kisunla group, plaque clearance was achieved in 66.1%at 52 weeks and in 76.4% at 76 weeks.  When plaque clearance is confirmed by amyloid PET scans, the administration of Kisunla is complete. The scan should be done about 12 months after starting the treatment. |
| **15** |  |  | それぞれのグラフをアテンション | 一方、アミロイドβプラーク除去の違いによる認知機能の経過についても気になる点ではないでしょうか。  こちらの図は、左から順に、プラーク除去（プラセボ切り替え基準）が達成され、52週より前にプラセボに切り替えた集団、52週時又はそれ以降に切り替えた集団、 プラーク除去が達成されず、76週時まで切り替えなかった集団におけるCDR-SBの変化量を、プラセボ群と比較した結果です。  ご覧のように、プラセボに切り替えた集団、プラセボに切り替えなかった集団いずれにおいても、投与12週以降、試験期間である76週時まで通して、プラセボ群との間に有意差が認められました（p＜0.05、p＜0.01、p＜0.001、多重性の調整なし、NCS2）。 | That said, you may wonder about cognitive progression due to differences in Aβ plaque clearance.  The figures, from left to right, show the results of comparing the change in CDR-SB between the placebo group and the following populations: participants in whom plaque clearance was achieved (treatment completion criteria) and who were switched to a placebo before 52 weeks, participants who were switched to a placebo at or after 52 weeks, and participants in whom plaque clearance was not achiebed and who were not switched to a placebo until 76 weeks.  As you can see, in both the populations switched to a placebo and not switched to a placebo, there was a significant difference from the placebo group as of 12 weeks post-treatment to the end of the study period at 76 weeks (p < 0.05, p < 0.01, p < 0.001, no multiplicity adjustment, NCS2). |
| **16** |  |  | 話している位置にアテンション | 本試験における副作用の発現割合は、ケサンラ群48.1%、プラセボ群19.8%でした。  主な副作用は、ARIA-E、ARIA-H、注入に伴う反応などで、発現割合は表のとおりでした。  重篤な有害事象は、ケサンラ群では148例で、主な事象はARIA-E 13例、失神9例、COVID-19 9例でした。  投与中止に至った有害事象は、ケサンラ群では112例で、主な事象は注入に伴う反応31例、ARIA-E 21例、ARIA-H 7例、過敏症4例でした。  死亡は、ケサンラ群では16例で、主な事象は死亡3例、肺塞栓症2例、自殺既遂2例でした。 | The incidence of adverse events in this study was 48.1% in the Kisunla group and 19.8% in the placebo group.  The most common adverse events were ARIA-E, ARIA-H, and infusion-related reactions, and incidence is shown in the table.  In the Kisunla group, 148 participants experienced serious adverse events, the most common of which were ARIA-E in 13, syncope in 9, and COVID-19 in 9.  In the Kisunla group, 112 participants experienced adverse events leading to treatment discontinuation, the most common of which were infusion-related reactions in 31, ARIA-E in 21, ARIA-H in 7, and hypersensitivity in 4.  In the Kisunla group, 16 participants died, including 3 deaths, 2 pulmonary embolisms, and 2 completed suicides. |
| **17** |  |  | ＞100の部分をアテンション | また、ケサンラの重大な副作用のひとつであるARIAについて、 TRAILBRAZER-ALZ2試験を含む複数の臨床試験のケサンラ群を集計し、ベースライン時のアミロイドβプラーク量別にARIA発現のオッズ比を解析しました。  その結果、アミロイドβプラーク量が100センチロイド超の場合、ARIA-E発現のオッズ比は1.58であり、有意に高値を示しました（p<0.05、ロジスティック回帰分析）。  一方、ARIA-H発現のオッズ比は1.39でした。 | ARIA is one of the serious adverse events associated with Kisunla. The odds ratio for the occurrence of ARIA by amyloid β plaque level at baseline was calculated by aggregating the results from the Kisunla group in several clinical trials, including the TRAILBLAZER-ALZ2 trial.  Results indicated that the odds ratio for ARIA-E was 1.58 when the amyloid β plaque level was greater than 100 Centiloids, which was significantly high (p < 0.05, logistic regression analysis). In contrast, the odds ratio for ARIA-H was 1.39. |
| **18** |  |  |  | 今回は、アミロイドPETと、  脳内アミロイドβへの影響を含む、ケサンラの国際共同第3相試験結果、についてご紹介しました。  アルツハイマー病によるMCIおよび軽度の認知症の方の進行抑制に、ケサンラをお役立ていただけましたら幸いです。 | Here, we have presented amyloid PET and the results of the global Phase 3 study of Kisunla, including its effects on amyloid β in the brain.  We hope that Kisunla will be useful in slowing the progression of mild cognitive impairment caused by Alzheimer’s disease and mild dementia. |
| **19** |  |  |  |  |  |
| **20** |  |  |  |  |  |