

**レカネマブ（レケンビ点滴静注）
に関する公的分析の結果**

[第 1.0 版 2025 年 3 月 7 日]

目次

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....	9
1.1 評価結果の概要.....	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	15
1.3 公的分析における参考事項	15
2. 追加的有用性の評価.....	17
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	17
2.1.2 実施の流れ.....	18
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	18
2.1.4 使用したデータベース	19
2.1.5 使用した検索式	19
2.1.6 検索結果	22
2.1.7 臨床試験の概要	23
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概 要.....	26
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて.....	27
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について.....	27
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	28
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 ...	29
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価.....	29
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	29
2.4 追加的有用性の有無に関する評価.....	31
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	33
3. 費用対効果の評価	34
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	34
3.1.1 レカネマブの費用効果分析の概要.....	34
3.1.2 レカネマブの費用効果分析に対する見解	39
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	45
3.3 実施が必要な再分析の概要	46
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	46
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	47
3.4.1 レカネマブの有効性に関する推計について	47
3.4.2 患者及び家族介護者の QOL 値の設定について	53
3.4.3 費用の推計方法について	58
3.4.4 モデルの再構築	59
4. 分析結果	65
4.1 再分析における基本分析の結果	65
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	65
4.1.2 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与えうる要因	69
4.2 再分析における感度分析の結果	70
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	75
4.3.1 再分析によるシナリオ分析の手法 (モデル構造については提出されたものをそのまま用いたもの)	75
4.3.2 再分析によるシナリオ分析の結果	76
4.4 分析結果の解釈	78
4.5 価格調整率の重み	80
5. 価格調整に関連する分析	81
5.1 レカネマブの価格調整に関連する分析について	81
5.2 価格調整に関連する分析の結果	82
5.2.1 「公的分析で新たに構築したモデル」を使用した場合	82
5.2.2 「モデル構造については提出されたものをそのまま用いた」モデルを使用	84
6. 参考文献	85
7. Appendix	87

【略語表】

略語	正式表記
AChE	Acetylcholinesterase
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment
AD	Alzheimer's Disease
AD-D	Alzheimer's Disease Dementia
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
Apo	Apolipoprotein
ARIA-E	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema/Effusion
ARIA-H	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Hemosiderin deposit/Hemorrhage
A β	Amyloid β
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes
ChE	Cholinesterase
CI	Confidence Interval
CSF	Cerebrospinal Fluid
DPC	Diagnosis Procedure Combination
EAG	External Assessment Group
ED90	Effective Dose 90
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3-Level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
GDS	Geriatric Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICER(米国)	Institute for Clinical and Economic Review

IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NA	Not Available
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-methyl-d-aspartate
OLE	Open-Label Extension
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PET	Positron Emission Tomography
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
QOL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
SHEER	Spillovers in Health Economic Evaluation and Research
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	Systematic Review
SUVr	Standard Uptake Value ratio
TIA	Transient Ischemic Attack
VAS	Visual Analog Scale
ZBI	Zarit Burden Interview

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「レカネマブ（レケンビ点滴静注）」で、製造販売業者はエーザイ株式会社である。レカネマブは「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を対象とした治療薬であり、2023 年 12 月 13 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。レカネマブの市場規模は 986 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。レカネマブに係る分析枠組みについては、2024 年 3 月 22 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。 (a) アルツハイマー病による軽度認知障害 (b) アルツハイマー病による軽度の認知症
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	- レカネマブの上市前の時点において、(a)アルツハイマー病による軽度認知障害に対する適応を有する薬剤は存在せず、治療法は生活指導などの非薬物療法に限られている。 - 一方で、(b)アルツハイマー病に対する軽度認知症については、非薬物療法に加えてコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルが利用可能である。 上記より、(a)(b)の患者集団では、比較対照技術が異なる。
比較対照技術名	(a) 非薬物療法※(評価対象技術:レカネマブ+非薬物療法※) (b) ドネペジル+非薬物療法※(評価対象技術:レカネマブ+ドネペジル+非薬物療法※) ※経過観察、生活指導等を含む
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a): - アルツハイマー病による軽度認知障害の患者集団における治療法は生活指導などの非薬物療法に限られるため。 分析対象集団(b): - アルツハイマー病に対する軽度認知症の患者集団については、非薬物療法に加えてコリンエステラーゼ阻害薬が利用可能である。分析ガイドラインの規定によれば、「治療効果がより高いものを一つ選定する」必要があり、少なくともレカネマブ非併用患者においては、無治療よりもコリンエステラーゼ阻害薬の方が、有効性が大きいと判断される。また、コリンエステラーゼ阻害薬間では有効性に差があるとは認められず、その中で最も安価なドネペジルを選択するのが妥当であるため。 「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版」5.2.2に記載のとおり、実際の分析にあたっては、ドネペジルに限定せずコリンエステラーゼ阻害薬等症状改善薬全体の結果を用いることを可能とする。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	☒ (その詳細:「公的医療・介護の立場」の分析を行ってもよい。ただし、「公的医療の立場」の分析を実施すること。)

効果指標として QALY 以外を使用する場合、 その指標と理由	(該当せず)
その他	分析対象集団(b)の治療効果の推計においては、本分析と比較対照群の設定が異なるため、ピボタル試験(301 試験 Core Study)で示された治療効果とは異なる可能性に留意して検討する。

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

諸外国の医療技術評価機関におけるレカネマブの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表 1-1-1～1-1-4 に要約される。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・なし [2024 年 9 月]	・非推奨 ・評価ステータス:ドラフト [2025 年 2 月]
	SMC	・なし [2024 年 9 月]	・その他(評価中) [2025 年 2 月]
フランス	HAS	・なし [2024 年 9 月]	・なし [2025 年 2 月]
ドイツ	IQWiG	・なし [2024 年 9 月]	・なし [2025 年 2 月]
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	・なし [2024 年 9 月]	・その他(評価中) [2025 年 2 月]
オーストラリア	PBAC	・なし [2024 年 9 月]	・なし [2025 年 2 月]
米国	ICER	年間のレカネマブ費用を\$26,500 とした場合の 2 つの分析の立場における増分費用効果比は以下のように報告された。 \$254,000/QALY (Healthcare Sector Perspective) \$236,000/QALY (Modified Societal Perspective) [2024 年 9 月]	・左記に同じ [2025 年 2 月]

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	評価中(ドラフトあり)
	SMC	なし	評価中
フランス	HAS	なし	なし
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	なし	評価中
オーストラリア	PBAC	なし	なし
米国	ICER	あり	あり

表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/consultations/2701/3/recommendations	
評価対象技術	—	レカネマブ
評価結果	—	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	NA
評価対象疾患	—	アポリポ蛋白(Apo)E4 ヘテロ接合体保有者又は非保有者の成人患者におけるアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症
使用方法	—	レカネマブとして、10 mg/kg を、2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注
比較対照	—	・ アルツハイマー病による軽度認知障害の場合：非薬物療法 ・ 軽度認知症の場合：アセチルコリンエステラーゼ (AChE)阻害剤及び/又は非薬物療法
主要な増分費用効果比の値	—	非公表(最も妥当と思われる ICER は、通常、費用対効果が高いと考えられる範囲をかなり超えている可能性が高い)

表 1-1-4 米国(ICER)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	米国	
機関名	ICER	
評価結果の URL など	https://icer.org/wp-content/uploads/2023/04/ICER_Alzheimers-Disease_Final-Report_For-Publication_04172023.pdf	
評価対象技術	Lecanemab in addition to supportive care	レカネマブ
評価結果	レカネマブの評価において、「支払い者の立場(Healthcare Sector Perspective)」、「修正された社会の立場(Modified Societal Perspective)」の 2 つの分析の立場におけるベンチマーク価格が以下のように報告された。支払い者の立場では、医療費(治療関連費用)のほか、介護費(Long-term care costs)も含まれている。修正された社会の立場では、これらに加え、患者及び介護者の生産性損失、介護者の医療費が含まれている。なおこの 2 つの分析の立場はいずれも基本分析との扱いである。 ベンチマーク価格(基準値の価格) Annual Price to Achieve \$100,000 Threshold \$8,900 Healthcare Sector Perspective \$10,500 Modified Societal Perspective Annual Price to Achieve \$150,000 Threshold \$14,600 Healthcare Sector Perspective	左記に加え、以下のベンチマーク価格も参照可能 Annual Price to Achieve \$50,000 Threshold \$3,200 Healthcare Sector Perspective \$4,600 Modified Societal Perspective

	\$16,400 Modified Societal Perspective	
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	左記に同じ
評価対象疾患	A β 病理の確認された早期アルツハイマー病	左記に同じ
使用方法	体重に基づき以下の用量で点滴静注する。 10mg/kg of intravenous lecanemab administered every two weeks	左記に同じ
比較対照	Supportive care alone	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	年間のレカネマブ費用を\$26,500 とした場合の 2 つの分析の立場における増分費用効果比は以下のように報告された。 \$254,000/QALY(Healthcare Sector Perspective) \$236,000/QALY Modified Societal Perspective	左記に同じ

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者による報告とは異なり、NICE、SMC、CDA-AMCにおいて、レカネマブの評価の実施が確認された。

1.3 公的分析における参考事項

<NICE> [1]

- NICE のドラフトガイダンスによると、レカネマブは、アポリポ蛋白(Apo)E4 ヘテロ接合体保有者又は非保有者である成人のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の治療として推奨されていない。
- レカネマブの臨床効果は、301 試験 Core study に基づいて評価された。EAG と Faculty of Public Health は、レカネマブの治療効果の臨床的意義について疑問を呈した。先行研究によると、エンドポイントである CDR-SB(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)について、臨床的に重要な最小の差(MCID)は軽度認知障害で 0.98、アルツハイマー病による軽度認知症で 1.63 であるが、301 試験 Core study で認められたレカネマブの治療効果は、これらの値よりも小さかった。また、18 か月目に観察されたレカネマブの治療効果は、6 か月目に現在の治療法でみられる治療効果の約半分であった。
- 最終的に委員会は、レカネマブには臨床的に有意な治療効果があると結論づけた。しかし、その治療効果は小さく、CDR-SB で 0.451 点と 1 スケールの変化である 0.5 点未満であった。これは、軽度認知障害患者の疾患変化を検出する CDR-SB の感度が低いためである可能性が考えられた。
- 製造販売業者は、レカネマブの費用対効果の評価にあたり、5 状態(アルツハイマー病による軽度認知障害、軽度認知症、中等度認知症、重度認知症、死亡)から構成されるマルコフモデルを使用した。委員会は、本モデルがアルツハイマー病の自然経過を反映していると判断し、これを受け入れた。
- 製造販売業者のモデルでは、レカネマブの治療中止率は時間を通じて一定であり、レカネマブの治療中止後もその治療効果は続くと仮定された。委員会では、レカネマブによる治療を中止した人が、治療を継続している人と同じ治療効果を維持する仮定は不適切と判断した。しかし、中止後に治療効果の減弱を検討したシナリオ分析は示されなかった。そのため、委員会は治療を中止した場合、治療効果が無くなる仮定を優先した。
- 製造販売業者のモデルでは、アルツハイマー病患者とその介護者の QOL 値が考慮された。EAG は製造販売業者の設定について、いくつかの懸念事項を挙げた。

- ◆ 同じ健康状態であるにもかかわらず、レカネマブ群とプラセボ群では QOL 値が異なる設定となっているが、現在のアプローチでは合理的に正当化できない。
- ◆ アルツハイマー病による軽度認知障害と軽度認知症の健康状態に対する QOL 値は、英国の年齢と性別をマッチさせた一般集団の QOL 値よりも高く、表面的妥当性に欠けている。
- ◆ 認知症患者が介護施設に入所する際に、介護者の QOL 値の減少を考慮することの適切性が不明である。
- 委員会は、QOL 値のモデル化についての最終的な設定とその正当性が明確でないと結論付け、製造販売業者からの追加情報の提供を求めることとした。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

公的分析では、下記の分析対象集団におけるレカネマブの追加的有用性を検討するために、ランダム化比較試験(RCT)を対象としたSRを実施した。

- 分析対象集団(a) アルツハイマー病による軽度認知障害に対する非薬物療法と比較したレカネマブ+非薬物療法の RCT
- 分析対象集団(b) アルツハイマー病による軽度の認知症に対するドネペジル+非薬物療法と比較したレカネマブ+ドネペジル+非薬物療法の RCT

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを、表 2-1-1 に示す。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
対象集団	● アルツハイマー病による軽度認知障害 ● アルツハイマー病による軽度の認知症
介入	レカネマブ
比較対照	● プラセボ ● 経過観察、無治療 ● 非薬物療法 ● ChE 阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)
アウトカム	CDR-SB、ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADL、など
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2024 年 9 月 24 日まで

2.1.2 実施の流れ

SRの文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、2名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SRの主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	- アルツハイマー病による軽度認知障害 - アルツハイマー病による軽度の認知症	-
介入	レカネマブ	-
比較対照	- プラセボ - 経過観察、無治療 - 非薬物療法 - ChE 阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)	-
アウトカム	- CDR-SB、 - ADAS-Cog14、 - ADCS MCI-ADL、 など	-
研究デザイン	RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	左記以外
言語	英語又は日本語	左記以外

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を以下の表 2-1-5-1~2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"Alzheimer Disease"[MH] OR alzheimer*[TIAB] OR "Cognitive Dysfunction"[MH] OR cognit*[TIAB] OR "Dementia"[Majr] OR (dementia[TIAB] AND (early[TIAB] OR preclinical[TIAB] OR impair*[TIAB] OR primary[TIAB] OR senile[TIAB]))	790,144
#2	"lecanemab"[Supplementary Concept] OR "lecanemab"[Text Word] OR "leqembi"[Text Word] OR "ban2401"[Title/Abstract]	348
#3	#1 AND #2	334
#4	#3 AND ("Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "random*" [Text Word] OR "placebo"[Text Word])	60
#5	#4 NOT (("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT "humans"[MeSH Terms:noexp]) OR "comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "case report"[Text Word] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "guideline"[Publication Type] OR "history"[MeSH Subheading] OR "Congress"[Publication Type])	60
		文献数: 60 件
最終検索日: 2024 年 9 月 24 日		

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT("Alzheimer disease")) OR	1,106,517

	MJEMB.EXACT.EXPLODE("dementia") OR ab(alzheimer*) OR ti(alzheimer*) OR ab(dementia) OR ti(dementia) OR ab(cognit*) OR ti(cognit*)	
s2	EMB.EXACT("lecanemab") OR ab(lecanemab) OR ti(lecanemab) OR ab(leqembi) OR ti(leqembi) OR ab("ban 2401") OR ti("ban 2401") OR ab("ban2401") OR ti("ban2401")	826
s3	S2 AND S1	794
s4	S3 AND (EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo))	138
s5	S4 not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Note" OR "Erratum" OR "Letter" OR "Conference Review" OR "Editorial" OR "Published Erratum"))	76
		文献数:76 件
最終検索日:2024 年 9 月 24 日		

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	5,422
#2	MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees	4,134
#3	(cognit*):ti,ab,kw OR (alzheimer*):ti,ab,kw	119,427
#4	(dementia OR cognit*):ti,ab,kw AND (early OR preclinical OR impair* OR primary OR senile):ti,ab,kw	63,788
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	121,766
#6	(lecanemab):ti,ab,kw OR (leqembi):ti,ab,kw OR ("ban2401"):ti,ab,kw OR ("ban 2401"):ti,ab,kw OR ("ban-2401"):ti,ab,kw	81
#7	#5 AND #6	78
		文献数:78 件
最終検索日:2024 年 9 月 24 日		

表 2-1-5-4 医中誌 web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	("Alzheimer 病"/TH or alzheimer/TA or アルツハイマー/TA or "認知症"/MTH or dementia/TA or "認知機能低下"/TH or 認知/TA or cognit*/TA)	167,914
#2	Lecanemab/TH or lcanemab/TA or レカネマブ/TA or レケンビ/TA or leqembi/TA or "ban 2401"/TA or "ban-2401"/TA or "ban2401"/TA	201
#3	#1 and #2	193
#4	#3 and (ランダム化比較試験/TH or ランダム/TA or 無作為/TA or RCT/TA or radom*/TA or プラセボ/TA or RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	13
#5	#4 not (PT=症例報告, 総説, 解説, 図説, Q&A, 講義, 会議録, レター, 症例検討会, コメント, 一般)	0
		文献数:0 件
最終検索日:2024 年 9 月 24 日		

2.1.6 検索結果

SR の結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6-1 の通り要約された。

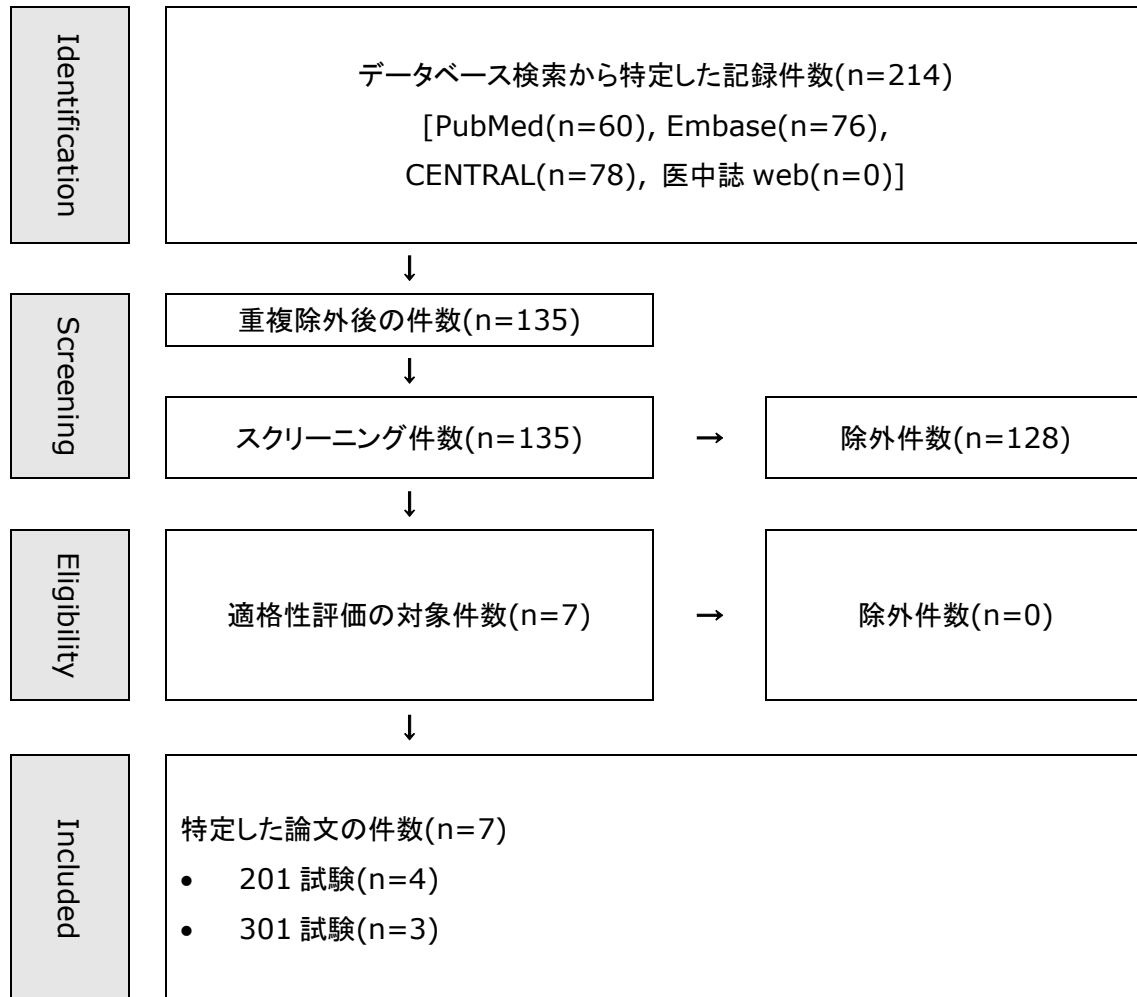


図 2-1-6-1 SR のフローチャート

SR の結果、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の患者を対象としたプラセボを対照としたレカネマブに関する RCT の原著論文は 7 件、特定された(「7. Appendix」参照)。レカネマブとドネペジルを直接比較した RCT は確認されなかった。

2.1.7 臨床試験の概要

レカネマブに関する主要なエビデンスである 201 試験、301 試験 Core study について、試験概要を表 2-1-7-1、2-1-7-2 に要約する。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	201 試験
書誌情報	Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. <i>Alzheimers Res Ther.</i> 2021 Apr 17;13(1):80. ほか
臨床試験登録情報	NCT01767311
試験を実施した場所	カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、大韓民国、オランダ、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ合衆国
試験の登録期間	2012 年 12 月～2017 年 11 月
対象集団	50 歳～90 歳の早期アルツハイマー病(アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度の認知症)
適格基準	アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)-中程度の可能性: - 米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会(NIA-AA)のアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)のコアとなる臨床診断基準を満たす。 - スクリーニング時及びベースライン時に、全体的な臨床的認知症評価尺度(CDR)スコアが 0.5、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上である。 - スクリーニング前の過去 1 年間、徐々に発症し、ゆっくりと進行する主観的な記憶力低下の病歴を報告する。 軽度アルツハイマー型認知症: - NIA-AA でアルツハイマー型認知症の可能性が高いとするコアとなる臨床診断基準を満たす。 - スクリーニング時及びベースライン時の CDR スコアが 0.5～1.0、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上であ

	ること。 ほか
主な除外基準	- 参加者のアルツハイマー病による認知障害以上の認知障害の一因となっている可能性のある神経学的疾患。 - スクリーニング後 12 か月以内に一過性脳虚血発作 (TIA)、脳卒中、又は痙攣発作の既往歴がある。 - 参加者において、試験手順に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状(例えば、幻覚、大うつ病、妄想)。 - スクリーニング時の高齢者うつ尺度(GDS)スコアが 8 以上。 ほか
介入方法の詳細	レカネマブの点滴静注(2.5 mg/kg 隔週投与、5 mg/kg 毎月投与、5 mg/kg 隔週投与、10 mg/kg 毎月投与、10 mg/kg 隔週投与)
比較対照の詳細	プラセボの点滴静注
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間、ベイズ適応無作為化デザイン及び用量レジメン探索試験(非盲検延長期間あり)
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	投与 12 か月後のアルツハイマー病複合スコア(ADCOMS)のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	投与 18 か月後における CDR-SB と Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks (ADAS-Cog14)のベースラインからの変化、ほか
有効性	12 か月の時点で、ED90 の 10 mg/kg 隔週投与は、ADCOMS でプラセボより 25%良好である確率が 64%であったが、主要アウトカムの閾値 80%には届かなかった。 18 か月後、レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は脳アミロイドを減少させた(-0.306SUVr 単位)。 - ベイズ論的分析及び頻度論的分析によると、それぞれプラセボに対して ADCOMS で 27%及び 30%、ADAS-Cog14 で 56%及び 47%、CDR-SB で 33%及び 26%の薬剤-プラセボ差を示した。
安全性	レカネマブの忍容性は良好で、10 mg/kg 隔週投与時のア

	ミロイド関連画像異常-浮腫/滲出症の発生率は 9.9%であった。
--	----------------------------------

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	301 試験 Core study
書誌情報	van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21. ほか
臨床試験登録情報	NCT03887455
試験を実施した場所	オーストラリア、カナダ、中国、フランス、ドイツ、イタリア、日本、大韓民国、ロシア連邦、シンガポール、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ合衆国
試験の登録期間	2019 年 3 月～2021 年 3 月
対象集団	50 歳～90 歳の早期アルツハイマー病(アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度の認知症)
適格基準	アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)-中程度の可能性: • 米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会(NIA-AA)のアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)のコアとなる臨床診断基準を満たす。 • スクリーニング時及びベースライン時に、全体的な臨床的認知症評価尺度(CDR)スコアが 0.5、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上である。 • スクリーニング前の過去 1 年間、徐々に発症し、ゆっくりと進行する主観的な記憶力低下の病歴を報告する。 軽度アルツハイマー型認知症: • NIA-AA でアルツハイマー型認知症の可能性が高いとするコアとなる臨床診断基準を満たす。 • スクリーニング時及びベースライン時の全体的な CDR スコアが 0.5～1.0、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上であること。 ほか

主な除外基準	- 参加者のアルツハイマー病による認知障害以上の認知障害の一因となっている可能性のある神経学的疾患。 - スクリーニング後 12 か月以内に一過性脳虚血発作 (TIA)、脳卒中、又は痙攣発作の既往歴がある。 - 参加者において、試験手順に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状(例えば、幻覚、大うつ病、妄想)。 - スクリーニング時の高齢者うつ尺度(GDS)スコアが 8 以上。 ほか
介入方法の詳細	レカネマブの点滴静注(1kg あたり 10mg を 2 週間ごとに投与)
比較対照の詳細	プラセボの点滴静注(2 週間ごとに投与)
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験(非盲検延長期間あり)
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	投与 18 か月後における CDR-SB のスコアのベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	投与 18 か月後における ADCS-MCI-ADL スコア、ADCOMS、ADAS-cog14 スコア、アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内アミロイド β 蓄積量のベースラインからの変化量
有効性	18 か月後の CDR-SB のベースラインからの調整最小二乗平均変化量は、レカネマブ群で 1.21、プラセボ群で 1.66 であった(差、-0.45; 95%信頼区間[CI]、-0.67~-0.23; $P<0.001$)。 698 人が参加したサブスタディでは、レカネマブ群の方がプラセボ群よりも脳アミロイド負荷の減少が大きかった(差、-59.1 センチロイド; 95%CI、-62.6~-55.6)。 - ADAS-cog14 スコアでは -1.44(95%CI、-2.27~-0.61; $P<0.001$)、ADCOMS では -0.050(95%CI、-0.074~-0.027; $P<0.001$)、ADCS-MCI-ADL スコアでは 2.0(95%CI、1.2~2.8; $P<0.001$)であった。
安全性	レカネマブにより、26.4%の参加者に注入関連反応が、12.6%にアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出症が認められた。

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概

要

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、レカネマブの追加的有用性評価のための SR を実施した。その結果、プラセボを対照としたレカネマブの臨床試験である 201 試験(論文 3 件)と 301 試験 Core study (論文 2 件)が特定された。一方、レカネマブとドネペジルとを直接比較した RCT は特定されなかった。なお、製造販売業者による SR の手法自体に問題は認められなかった。

2.2.2 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

公的分析の SR の結果、製造販売業者と同様に、レカネマブの臨床試験である 201 試験(論文 4 件)と 301 試験 Core study (論文 3 件)が特定された。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- ☐ 完全に一致している。
- ☒ おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- ☐ 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- ☐ その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、主要試験である 301 試験 Core study を用いて、アルツハイマー病による軽度認知障害と軽度の認知症、及び、症状改善薬の併用例と非併用例の部分集団解析の結果が全体集団の結果と異質性がないことをもって、分析対象集団(a) アルツハイマー病による軽度認知障害、及び(b) 軽度アルツハイマー型認知症におけるレカネマブの追加的有用性を評価した。

301 試験の ITT 集団において、主要評価項目である CDR-SB のベースラインから 18 か月後の変化量はレカネマブがプラセボと比べて有意に悪化を抑制することが示された(レカネマブ群全体: 1.213、プラセボ群全体: 1.663、調整後平均群間差: -0.451、 $p=0.00005$)。アルツハイマー病による軽度認知障害と軽度の認知症、及び、症状改善薬の併用例と非併用例の部分集団でも同様の結果であった(調整後平均群間差: アルツハイマー病による軽度認知障害: -0.354、軽度の認知症: -0.621、症状改善薬の非併用例: -0.386、症状改善薬の併用例: -0.481)。また、その他の評価対象である ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADL、ADCOMS、アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 A β 蓄積量、EQ-5D-5L の VAS、QOL-AD、ZBI(Zarit 介護負担尺度)の各アウトカムについても、CDR-SB と同様の傾向が示されている。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

レカネマブの治療効果の大きさについては、イギリスの NICE の指摘によれば、『エンドポイントである CDR-SB について、臨床的に重要な最小の差(MCID)は軽度認知障害で 0.98、アルツハイマー病による軽度の認知症で 1.63 であるが、301 試験 Core study で認められたレカネマブの治療効果は、これらの値よりも小さかった』とあるように懸念がある[1]。

また、分析対象集団(b)における比較対照技術はドネペジルである。301 試験の比較対照群はプラセボであり、ドネペジルが全集団に投与されているわけではない(プラセボ群の 53.5%)[2]。ドネペジルが有効であるならば、「301 試験のプラセボ群において全例がドネペジルを投与された」ときの治療効果と「301 試験のプラセボ群」の治療効果を比べれば、前者の方が大きくなるはずである。この点について、ドネペジルと直接比較した無作為化比較試験はなく間接比較も困難であったため、定量的には考察できていない。しかし、少なくとも指定された分析枠組みにおいては、臨床試験で観察されたレカネマブの治療効果よりは小さくなる方向に動くと推測される。

なお、301 試験における安全性評価の結果を参照すると、注射関連反応(レカネマブ群: 26.4%、プラセボ群: 7.4%)、ARIA-H(レカネマブ群: 17.3%、プラセボ群: 9.0%)、ARIA-

E(レカネマブ群：12.6%、プラセボ群：1.7%)等の有害事象の発現率は、プラセボ群と比べてレカネマブ群で高い傾向が示されている[2]。また、ApoE4 遺伝子型別の ARIA-E の発現率は、ノンキャリア、ヘテロ接合体保有者、ホモ接合体保有者において、それぞれ、5.4%、10.9%、32.6%と報告されている。ARIA-H については、ノンキャリア、ヘテロ接合体保有者、ホモ接合体保有者において、それぞれ、11.9%、14.0%、39.0%とされており、ApoE4 遺伝子ホモ接合体を保有する集団において ARIA の発現率が高いことが示唆されている。

さらに、NICE の評価では、ApoE4 遺伝子型別のサブグループ解析も参照されている。その結果、CDR-SB の変化量の差は、ノンキャリア、ヘテロ接合体保有者、ホモ接合体保有者で、それぞれ、-0.75、-0.50、0.28 と報告されており、治療効果における異質性の可能性が指摘されていた[1]。なお、イギリスでは「ApoE4 遺伝子型ヘテロ接合体又はノンキャリアの成人患者におけ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治療」のみが薬事承認における適応症となっている[3]。

一方で、PMDA の審査報告書によれば、ApoE4 ホモ接合体については、サブグループ解析の症例数が限られ解釈に限界があること、他の評価項目のサブグループ解析の結果や ApoE4 とアルツハイマー病の疾患進行との関係に関する知見を踏まえると、レカネマブの有効性が減弱する機序は想定されないとしている[4]。また、ApoE4 ホモ接合体の患者においても ARIA のリスク管理を厳格に行うことによりレカネマブの投与は可能であるとしている。

上記に加えて、ApoE4 検査が保険適応外であることも併せて考慮して、本公的分析では分析枠組みに従い、ApoE4 サブ集団ごとの評価は行わなかった。

よって、治療効果の大きさ、ARIA 等の安全性上の課題、ApoE4 集団の取り扱いなど一定の限界や不確実性はあるものの、公的分析としては、比較対照技術に対するレカネマブの追加的有用性は示されていると判断した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR 等に基づいて、分析対象集団(a)、(b)における追加的有用性を評価した。その結果を、表 2-4-1、2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 レカネマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(a))

対象集団	アルツハイマー病による軽度認知障害
介入	レカネマブ＋非薬物療法
比較対照	非薬物療法
アウトカム	CDR-SB など
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	● 301 試験の ITT 集団において、主要評価項目である CDR-SB のベースラインから 18 か月後の変化量はレカネマブがプラセボと比べて有意に悪化を抑制することが示された(レカネマブ群全体:1.213、プラセボ群全体:1.663、調整後平均群間差:-0.451、$p=0.00005$)。 ● アルツハイマー病による軽度認知障害、及び、症状改善薬の非併用例の部分集団でも同様の結果であった(調整後平均群間差:アルツハイマー病による軽度認知障害:-0.354、症状改善薬の非併用例:-0.386)。 ● しかし、治療効果の大きさについては、イギリスの NICE の指摘によれば、『エンドポイントである CDR-SB について、臨床的に重要な最小の差(MCID)は軽度認知障害で 0.98、アルツハイマー病による軽度の認知症で 1.63 であるが、301 試験 Core study で認められたレカネマブの治療効果は、これらの値よりも小さかった』とあるように懸念がある。

表 2-4-2 レカネマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(b))

対象集団	アルツハイマー病による軽度の認知症
介入	レカネマブ+ドネペジル+非薬物療法
比較対照	ドネペジル+非薬物療法
アウトカム	CDR-SB など
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	● 301 試験の ITT 集団において、主要評価項目である CDR-SB のベースラインから 18 か月後の変化量はレカネマブがプラセボと比べて有意に悪化を抑制することが示された(レカネマブ群全体:1.213、プラセボ群全体:1.663、調整後平均群間差:-0.451、$p=0.00005$)。 ● 軽度の認知症、及び、症状改善薬の併用例の部分集団でも同様の結果であった(調整後平均群間差: 軽度の認知症:-0.621、症状改善薬の併用例:-0.481)。 ● しかし、治療効果の大きさについては、イギリスの NICE の指摘によれば、『エンドポイントである CDR-SB について、臨床的に重要な最小の差(MCID)は軽度認知障害で 0.98、アルツハイマー病による軽度の認知症で 1.63 であるが、301 試験 Core study で認められたレカネマブの治療効果は、これらの値よりも小さかった』とあるように懸念がある。 ● また、分析対象集団(b)における比較対照技術はドネペジルである。301 試験の比較対照群はプラセボであり、ドネペジルが全集団に投与されているわけではない(プラセボ群の 53.5%)ことから、指定された分析枠組みにおいては、臨床試験で観察された治療効果よりは小さくなる方向に動くと推測される。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

分析対象集団(b)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 レカネマブの費用効果分析の概要

製造販売業者は、分析対象集団(a) アルツハイマー病による軽度認知障害、及び、(b) アルツハイマー病による軽度の認知症を対象として、共通のマルコフモデルを用いて費用効果分析を実施した。分析モデルの構造は、図 3-1-1-1 のようにアルツハイマー病の重症度、介護環境(「地域居住」又は「施設居住」)、及び死亡を考慮した以下の9つの健康状態で構成された。

1. アルツハイマー病による軽度認知障害(地域居住) (以下、「アルツハイマー病による」は表記しない)
2. 軽度認知障害(施設居住)
3. 軽度認知症(地域居住)
4. 軽度認知症(施設居住)
5. 中等度認知症(地域居住)
6. 中等度認知症(施設居住)
7. 重度認知症(地域居住)
8. 重度認知症(施設居住)
9. 死亡

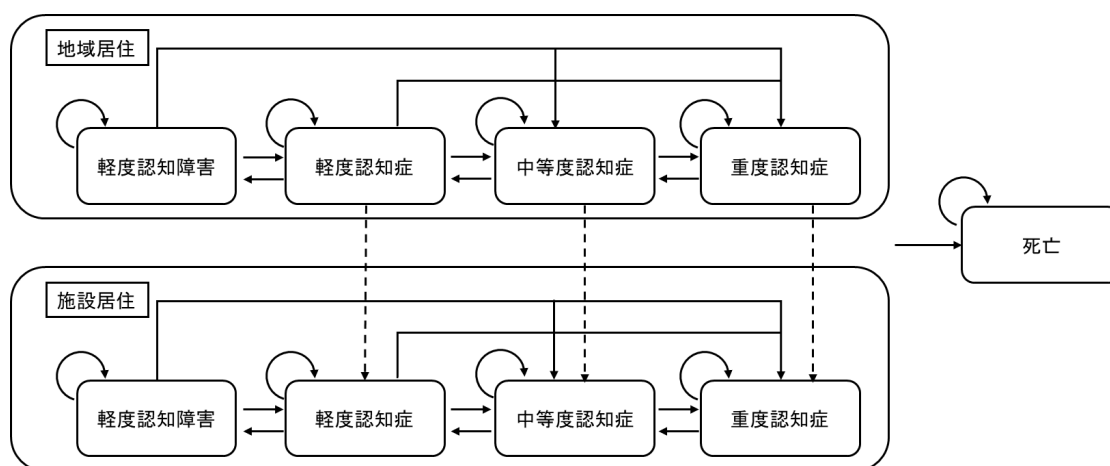


図 3-1-1-1 費用効果分析に用いられたマルコフモデル(製造販売業者のモデル構造図をもとに作図)

アルツハイマー病の各重症度は、301 試験 Core study の主要評価項目である CDR-SB を

用いて分類された。モデル上の各健康状態は、O'Bryant らの報告に基づき、定義された[5](表 3-1-1-1)。

表 3-1-1-1 CDR-SB スコアでの認知症重症度の定義

	軽度認知障害	軽度認知症	中等度認知症	重度認知症
CDR-SB	0.5~4.0	4.5~9.0	9.5~15.5	16.0~18.0

モデル上での分析サイクルは 1 か月ごとに設定され、半サイクル補正が適用された。

製造販売業者が分析に使用したデータや主要な仮定は以下の通りである。

【有効性について】

- 分析開始後 18 か月までの治療効果については 301 試験 Core study により得られたデータを用いた。
- 18 か月以降の治療効果は、301 試験 Core study と治療期間最長 36 か月データの非盲検長期継続投与試験(OLE: Open-label extension)のデータを使用した。OLE は単群試験であるため、レカネマブの比較対照として、米国におけるアルツハイマー病患者を追跡したコホート研究である ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)の matched data を使用して、レカネマブの治療効果を推計した。
- レカネマブ使用継続の有無に関わらず、治療効果は継続する。
- 中等度認知症におけるレカネマブの治療効果は、軽度認知障害及び軽度認知症におけるものと同等の有効性が継続する。
- 症状改善薬(例:ドネペジル)をレカネマブと併用した際に、レカネマブの治療効果は症状改善薬併用の有無の影響を受けないというレカネマブの治療に参加した医師 5 名と医学専門家によるアドバイザリーボードの意見により、併用治療の有無にかかわらず全体集団のデータを用いるものとした。

【治療継続について】

- 中等度認知症へ進行した場合や施設居住となった場合にはレカネマブの使用が中止される。
- 投与開始から 36 か月までのレカネマブ投与の中止率は 301 試験 Core study と OLE のデータを使用した。
- 分析開始から 36 か月より後の中止率は、301 試験 Core study と OLE で観察された 36 か月まで治療中止率の平均値を使用した。なお、36 か月以降の中止率は経時的に変化せず、分析期間を通して一定と仮定している。

【死亡率について】

- 重症度によって、各状態からの死亡率が異なる。重度になるほど死亡率が増加する。

【認知症の自然経過について】

- 認知症の重症度の自然経過は米国におけるアルツハイマー病患者の疾患進行の推移確率に基づく[6]。より軽度な状態への推移が報告されていたため、分析モデルにおいて、分析開始から5年間は、より軽度な状態への推移も起こりうる。

【有害事象の発生率について】

- Infusion reaction、ARIA-E(脳浮腫)とARIA-H(脳微小出血など)の発生率は301試験Core studyの結果に基づく。

【認知症患者のQOL値について】

- 軽度認知障害と中等度認知症のQOL値は、301試験で測定されたEQ-5D-5L値に基づき、群ごとに異なる推定値を使用した。EQ-5D-5Lは日本の換算式を用いて変換され、CDR-SBスコアに基づいて重症度別の平均値が算出された(表3-1-1-2)。
- 軽度認知障害及び軽度認知症のQOL値は患者本人の回答を用いた。
- 中等度認知症のQOL値は介護者が代理回答した軽度認知症と中等度認知症のQOL値の差分を、患者本人が回答した軽度認知症のQOL値に適用した。
- 重度認知症のQOL値については、国内の認知症患者の重症度別QOL値(代理回答)の報告を基に中等度認知症と重度認知症のQOL値の差を算出し(0.226)、中等度認知症のQOL値から引いたものを重度認知症のQOL値とした[7](表3-1-1-2)。
- 施設居住による患者のQOL値減少は、英国での調査を基に中等度認知症及び重度認知症で-0.13とされた[8]。

表 3-1-1-2 認知症患者のQOL値の設定

	評価対象技術	比較対照技術
軽度認知障害	■	■
軽度認知症	■	■
中等度認知症	■	■
重度認知症	■	■

【家族介護者のQOL値について】

- 軽度認知障害と軽度認知症、中等度認知症患者の家族介護者のQOL値は301試験で測定された値を使用した。

- 重度認知症患者における家族介護者の QOL 値は、301 試験で測定された軽度認知症患者に対する家族介護者の QOL 値(レカネマブ: [REDACTED]、比較対照技術: [REDACTED])と、欧米で実施された調査に基づく軽度認知症から重度認知症患者の家族介護者の QOL 減少値(-0.053)から設定された[9]。
- 患者が在宅から施設居住した場合は、英国での調査を基に家族介護者の QOL 値が 0.05 減少するものとされた[8]。
- 家族介護者の QALY は、各サイクルにおける家族介護者の QOL 値の絶対値を合計した。また、患者死亡後は家族介護者の QALY は発生しないと仮定された。

表 3-1-1-3 家族介護者の QOL 値の設定

	評価対象技術	比較対照技術
軽度認知障害	[REDACTED]	[REDACTED]
軽度認知症	[REDACTED]	[REDACTED]
中等度認知症	[REDACTED]	[REDACTED]
重度認知症	[REDACTED]	[REDACTED]

【施設居住の移行率について】

- 国内の観察研究を基に軽度認知症、中等度認知症、及び重度認知症患者の施設移行率を設定した[10]。

【費用について】

- レカネマブの薬剤費は 301 試験 Core study における投与量に基づき設定された。
- アミロイド PET 又は CSF(脳脊髄液)検査の費用をレカネマブ投与のための診断費用として算定した。
- レカネマブのモニタリング費用は最適使用推進ガイドラインに倣い、MRI 及び CDR また MMSE の測定費用をモニタリング費用として算定した。
- 認知症の重症度別の医療費と介護費は、九州大学の LIFE Study データベースから集計された。なお、認知症の重症度と介護度の関係は朝田により報告された値を使用した[11]。
- 認知症の症状改善薬の費用として、コリンエステラーゼ(ChE)阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンが考慮されている。レカネマブ群、比較対照群ともに軽度認知障害では ChE 阻害薬の併用割合を 0%、軽度認知症では 100%とした。
- 有害事象の治療費用として ARIA-E 及び ARIA-H の費用を考慮に入れた。ARIA-E と ARIA-H の発生率は 301 試験に基づき、入院が必要な重症のイベントが発生する割合は市販後調査を基に設定された。入院期間は英国におけるエキスパートの見解に基づき 6 日間とされ、入院時の費用は診断群分類包括評価(DPC)に基づき算出された。

製造販売業者による基本分析の結果は表 3-1-1-4~3-1-1-7 の通りであった。

表 3-1-1-4 基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+非薬物療法	15.65	1.53	17,834,331	12,300,452	8,034,845
非薬物療法	14.12		5,533,880		

*「公的医療の立場」の分析であるが、家族介護者の QOL 値が含まれている。

表 3-1-1-5 基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	13.44	1.12	13,946,217	7,420,416	6,647,097
ドネペジル+非薬物療法	12.32		6,525,801		

*「公的医療の立場」の分析であるが、家族介護者の QOL 値が含まれている。

表 3-1-1-6 基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+非薬物療法	15.65	1.53	26,572,201	11,172,139	7,297,814
非薬物療法	14.12		15,400,062		

表 3-1-1-7 基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	13.44	1.12	25,688,027	6,759,817	6,055,342
ドネペジル+非薬物療法	12.32		18,928,210		

3.1.2 レカネマブの費用効果分析に対する見解

製造販売業者は「軽度認知障害」あるいは「アルツハイマー病による軽度認知症」から、「中等度認知症」「重度認知症」「死亡」の状態間を経時的に一定の確率で移動していくことを想定した分析モデルを用いている。このモデル構造自体は、アルツハイマー病による認知症の分析においては一般的に用いられるものであり、公的分析としても受け入れ可能である。

しかし、製造販売業者の分析モデルには、以下に示すような課題があり、レカネマブの増分費用効果比が過少に推計されている恐れがある。

論点 1: レカネマブの有効性に関する推計について

a)-1 レカネマブの投与と効果の関係性について

レカネマブの投与割合は、製造販売業者の分析モデル上で経時的に一定割合で減少していく。一方で集団としての症状進行抑制効果はレカネマブの投与継続率に依存せず、一定の症状進行抑制効果が維持されるものとしている。そのため、レカネマブの投与割合が減少しても、CDR-SB における両群間の効果の差が拡大していく設定となっている。

また、患者が中等度認知症に悪化した後の有効性(中等度認知症から重度認知症への推移確率)については、軽度認知症以下と同等の効果を有すると設定している。しかし、軽度認知障害や軽度認知症から中等度認知症に移行すると、レカネマブの投与は中止される。また、製造販売業者の報告書によると、中等度認知症以降において、レカネマブの効果を直接評価した試験はないとされている。

このように、製造販売業者の分析モデルでは、レカネマブの投与状況と効果が、必ずしも対応しておらず、増分効果を過剰推計している恐れがある。なお、イギリスの NICE においても同様の指摘がなされており、レカネマブによる治療を中止した人が、治療を継続している人と同じ治療効果を維持する仮定は不適切と判断されている。

a)-2 レカネマブの長期的な効果の推計について(投与開始 18 か月以降)

製造販売業者の分析モデルでは(301 試験 Core study の期間を超えた)18 か月以降の状態遷移について、301 試験の非盲検長期継続投与試験と ADNI コホートを用いて推定している。

301 試験の非盲検長期継続投与試験は 301 試験 Core study を完了している患者を対象としており、301 試験 Core study 開始から 36 か月間追跡したデータを使用している。また、ADNI コホートは米国におけるアルツハイマー病患者を追跡したものであり、そのデータをアルツハイマー病による認知症患者の自然経過として用いている。このように、製造販売業者の分析モデルでは、18 か月目前後で使用した臨床試験データの対象集団等が異なっている。

上記データをマッチングさせて、CDR-SB スコアが悪化するまでの時間について検討した結果、レカネマブ群のハザード比は 0.704 と推定された。この結果は、18 か月以降において、比較対

照群に対するレカネマブの重症化スピードの抑制効果としてモデルに用いられている(表 3-1-2-1)。また、この効果は認知症の重症度にかかわらず、生涯にわたって継続するものとされている。

表 3-1-2-1 18 か月以降のレカネマブの治療効果のパラメータ設定

状態間の移行	軽度認知障害 から軽度認知症	軽度認知症 から中等度認知症	中等度認知症 から重度認知症
状態間移行のハザード比	0.704	0.704	0.704

このような設定に基づき構築された製造販売業者の分析モデルに基づき推計された(a)軽度認知障害、(b)軽度認知症の症状進行抑制期間は(a)軽度認知障害で 15.8 か月、(b)軽度認知症で 7.4 か月(軽度認知障害の期間を含めると 13.1 か月)となっている。また、同様に生存延長の期間も(a)軽度認知障害で 10.8 か月、(b)軽度認知症で 7.4 か月と設定されている。

しかし、公的分析では製造販売業者が設定したレカネマブの有効性に関する長期予測について、以下の課題があると考えた。

- 製造販売業者の分析モデルに基づき推計された症状進行抑制期間、生存延長期間は合理的には解釈できないほどその期間(治療効果)が大きくなっている。
- その理由として最も影響の大きいものは、モデル構造上の問題に加えて、以下のような使用した長期予後データに関する課題も指摘できる。
 - ◆ 比較対照群で用いた ADNI コホートデータについては米国のものであり、社会経済的要因が病状に影響を与えやすい認知症における比較対照群としてそのデータを用いることの妥当性は不明である。また、36 か月目時点の症例数は 0 か月時点の約 40%にまで減少している。
 - ◆ 18 か月以降のデータは、18 か月以降の継続試験に移行した患者のものであり、レカネマブの投与継続を希望した患者のみが組み入れられている。また、比較対照群としては、18 か月以前は 301 試験のプラセボ群、以降は ADNI コホートに基づくものであるため、18 か月以前と 18 か月以降で用いるデータが異なっている。
 - ◆ そのため、図 3-1-2-1 上では 18 か月時点を境として、両群ともに CDR-SB のベースラインからの変化量が屈折している。
 - ◆ 中等度認知症でのレカネマブの有効性(重度への移行の抑制効果)については、軽度認知障害あるいは軽度認知症と同等の効果を有するとしている。しかし、投与中止後の中等度認知症患者においてレカネマブの治療効果を評価したデータはない。
 - ◆ 36 か月以降におけるレカネマブの有効性については、その根拠となるデータは示されていない。

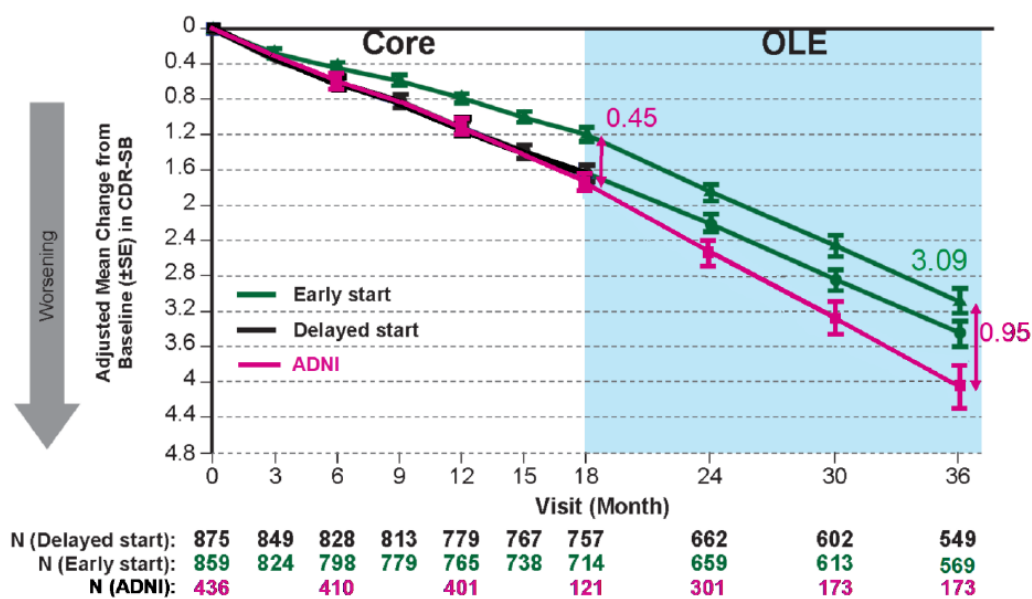


図 3-1-2-1 36 か月までの CDR-SB のベースラインから変化量の調整後平均値の推移
(製造販売業者の分析報告書より転載)

a)-3 レカネマブによる生存期間の延長効果について

製造販売業者は、日本人の地域居住高齢者(85 歳)を対象とした観察研究の結果に基づいて重症度別の死亡率を設定した(表 3-1-2-2)。重症度が高くなるにつれて、死亡ハザードは大きくなっている。そのため、分析モデル上では、症状進行抑制効果が認められるレカネマブ群の方が比較対照群に比べ生存期間が延長する。実際に製造販売業者の分析において、比較対照に対してレカネマブは、分析対象集団(a)で 10.8 か月、分析対象集団(b)で 7.4 か月生存延長するものとして分析されている。

しかし、301 試験においては、レカネマブのプラセボに対する生存期間延長の効果は示されていない。また、仮に生存期間が延長するとしても、その程度は不明である。

表 3-1-2-2 認知症患者の一般集団に対する死亡のハザード比

重症度	CDR-SB	ハザード比
軽度認知障害	<4.5	1.14
軽度認知症	≥4.5 to <9.5	1.55
中等度認知症	≥9.5 to <16	2.80
重度認知症	≥16.0	5.48

論点 2: 患者及び家族介護者の QOL 値の設定について

b)-1 群間での QOL 値の差について

製造販売業者は 301 試験における EQ-5D-5L の測定値を用いて QOL 値を設定している。その際に、重症度が同じでも、レカネマブ群とプラセボ群でそれぞれことなる推定値を使用しており、両群間で QOL 値が異なっている(表 3-1-1-2)。しかし、301 試験における EQ-5D-5L スコアにおいては群間の有意差はなく、同一健康状態において QOL 値に差がある(同じ重症度でもレカネマブの投与によって QOL 値が上昇する)とすることの臨床的解釈も困難である。

なお、イギリスの NICE においても、同じ健康状態であるにもかかわらず、レカネマブ群とプラセボ群では QOL 値が異なる設定は合理的に正当化できない、と指摘されている。

b)-2 家族介護者の QOL 値の算出方法について

製造販売業者は家族介護者の QOL 値について、その減少値ではなく家族介護者の QOL 値そのものを用いて計算している。そのため、認知症患者の生存年数が延長する場合、家族介護者の QOL 値そのものが認知症患者の生存期間の延長に対応して加算されてしまう。すなわち患者と家族介護者の 2 人分の QALY が効果に算入されることになる。

製造販売業者は、公的分析からの照会に対して、「介護者 QOL について、減少値を使うことで、医療における共通の価値観に矛盾する結果がもたされること」を「Carer QALY trap」と呼び、「介護者の QOL 値に減少値を使うことでマイナスの QOL 値がかかり続け、生存年がより長くなればなるほど介護者のマイナス QALY が増大する結果をもたらすことは、適切にその治療価値を評価しているとは言えない」ため、QOL 値の減少値ではなく、絶対値を使用したと回答した。

しかし、そもそも Carer QALY trap が医療経済学的に問題であるかは議論が分かれるものであるし、少なくともその解決法として、家族介護者の QOL 値そのものを用いることは問題である。つまり、レカネマブ群で生存期間が延長されるとするのであれば、比較対照群で患者が死亡して以降も、レカネマブ群の患者は一定期間より長く生存している。それに対応して家族介護者の QOL 値が群間で相殺されきらず、生存期間が延長した分の家族介護者の QOL が過剰推計されることになる(患者と家族介護者の 2 人分の QALY が計算される)。

製造販売業者の基本分析では、家族介護者の増分 QALY は、分析対象集団(a)が 0.65QALY、分析対象集団(b)が 0.45QALY となっている(表 3-1-2-3、3-1-2-4)。この家族介護者の増分 QALY の大部分(分析対象集団(a):0.47QALY、分析対象集団(b):0.31QALY)は患者の生存期間の差(分析対象集団(a):10.8 か月、分析対象集団(b):7.4 か月)に起因している。製造販売業者の分析結果は家族介護者の QALY への影響を過大評価していることは明らかである。

表 3-1-2-3 家族介護者の増分 QALY(分析対象集団(a): 公的医療・公的介護の立場)(製造販売業者の分析モデルより算出)

	効果(QALY)	増分効果(QALY)
レカネマブ+非薬物療法	8.19	0.65
非薬物療法	7.54	

表 3-1-2-4 家族介護者の増分 QALY(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場) (製造販売業者の分析モデルより算出)

	効果(QALY)	増分効果(QALY)
レカネマブ+ドネペジル+非薬物療法	7.20	0.45
ドネペジル+非薬物療法	6.75	

b)-3 施設入所が介護者の QOL 値へ与える影響

製造販売業者は、先行研究において施設入所により家族介護者の QOL 値が低下する傾向を示していたため、患者の施設入所により家族介護者の QOL 値が 0.05 低下するという設定をしている[8]。

しかし、このデータ源となった研究はイギリスのものであり、我が国への適応可能性については不明である。また、この数値は回帰モデルで推計された係数であるが、その係数に有意差はない。通常は患者が施設入所すると家族等による介護負担が軽減することが一般的であると推測されるため、施設入所により家族介護者の QOL 値が低下するという仮定は妥当ではない。また、施設入所による QOL 値の低下はそれぞれの重症度における QOL 値(表 3-1-1-3)に合算されている。具体的にはレカネマブ群の重度認知症の家族介護者の QOL 値は $\blacksquare - 0.05 = \blacksquare$ となっており、施設入所した患者の家族介護者の QOL 値を過小評価している。

なお、イギリスの NICE においても、認知症患者が介護施設に入所する際に、家族介護者の QOL 値減少を考慮することの適切性は不明であるとされている。

b)-4 公的医療の立場での分析について

製造販売業者は「公的医療の立場」からの分析においても、家族介護者の QOL 値を考慮に入れている。しかし、費用対効果評価の分析ガイドライン(中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版)では『8.4 「公的医療・介護の立場」からの分析の場合、実際のデータがあれば家族等の介護者や看護者に与える QOL 値への影響について考慮に入れてもよい。』とされている。

そのため、「公的医療の立場」においては、家族介護者の QOL 値を考慮に入れて分析を行うことは、分析ガイドラインに一致しておらず妥当ではない。

論点 3: 費用の推計方法について

c)-1 施設入所の費用について

製造販売業者は軽度認知障害あるいは軽度認知症患者においても、施設入所の費用を分析に含めているが、軽度認知障害や軽度認知症患者が認知症の症状のみで施設入所をすることまれである。製造販売業者は既存の疫学研究データに基づき入所率等を推計しているが、当該疫学研究の対象患者には、脳卒中既往の患者などが含まれており、それらに起因して介護が必要になっているものと想定するのが妥当である。

c)-2 介護費用の推計について

製造販売業者は認知症患者の重症度別の介護費について、九州大学の LIFE Study のデータベースを使用して算出した。

公的分析では製造販売業者の分析の妥当性を検討するため、介護保険総合データベース(介護 DB)を使用して、認知機能が低下している介護サービス受給者における介護度別介護費用(居宅サービス及び施設サービス)の推計を実施した。その結果を別添「レカネマブ (レケンビ点滴静注)に関する介護 DB データ分析報告」に示す。

介護 DB を使用した介護別介護費用は製造販売業者の分析と同様の結果が得られたため、公的分析では製造販売業者の分析を受け入れることとした。ただし、介護費用の推計については以下の点に留意する必要がある。

- 介護 DB には傷病名の情報がないため、アルツハイマー病による認知症患者が特定できない。なお、製造販売業者の分析では認知症を対象とした分析を実施している。
- 製造販売業者の分析では、認知症重症度別の介護度分布については朝田の報告を使用している[11]。しかしながら、朝田の報告による対象患者はアルツハイマー病に限定されたものではないことから、脳血管障害など他の要因による要介護認定者が含まれている可能性が高い。
- 介護 DB における認知症の重症度に関する情報は限定的であるため、要介護の原因が認知機能によるものか身体機能によるものなのかを区別することが困難である。

論点 4: モデルの再構築

製造販売業者が作成したマルコフモデルでは、レカネマブの投与期間・投与割合と治療効果とを対応付けて分析することが困難であり、また、生存期間の延長効果が示されていない場合でも、健康状態(重症度)の分布の違いから、生存期間の延長効果が推計される。

論点 1 から 3 まですで指摘した課題について再分析を実施するためには、技術的観点から製造販売業者による提出モデルをそのまま用いることが困難であった。そのため、公的分析では新たな分析モデルを作成することとした。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) レカネマブの有効性に関する推計について
 - a)-1 レカネマブの投与と効果の関係性について
 - a)-2 レカネマブの長期的な効果の推計について(投与開始 18 か月以降)
 - a)-3 レカネマブによる生存期間の延長効果について
- b) 患者及び家族介護者の QOL 値の設定について
 - b)-1 群間での QOL 値の差について
 - b)-2 家族介護者の QOL 値の算出方法について
 - b)-3 施設入所が家族介護者の QOL 値へ与える影響
 - b)-4 公的医療の立場での介護負担の取り扱いについて
- c) 費用の推計方法について
 - c)-1 施設入所の費用について
 - c)-2 介護費用の推計について
- d) モデルの再構築

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 レカネマブの有効性に関する推計について

3.4.1.1 レカネマブの投与と効果の関係性について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	81-85	1

(3) 分析開始 18 ヶ月より後のレカネマブの治療効果

レカネマブの長期の効果は 301 試験にて 36 ヶ月まで観測されているが、18 ヶ月より後の OLE は単群のみの報告である。そのため、レカネマブの比較対照技術に対する HR は 301 試験の 36 ヶ月のデータ(Core study18 ヶ月+OLE18 ヶ月)のレカネマブ群とマッチさせた ADNI matched コホートを用い、レカネマブ治療の長期の治療効果を推定した。

(中略)

また、レカネマブ治療の自然経過のコホートに対する悪化までの時間 HR を図表 4-12 に示した。これは、Cox 比例ハザードモデルを用いて、臨床的部分集団及び APOE4 キャリアの状態を共変量に含めたモデルで、301 試験のレカネマブ群とマッチさせた ADNI コホートに対する悪化までの時間の HR を推定したものである。CDR-SB スコアでの AD 重症度の定義(図表 4-2)に基づき、ベースライン時の状態からより悪い状態へ増加することを悪化として、連続する 2 回の診察で悪化が確認された最初の時点までの時間を生存時間とし、イベントが観察されなかった場合は最後の CDR-SB 評価の時点で打ち切りとした。301 試験 OLE における 36 ヶ月追跡時の CDR-SB 悪化までの時間 HR の治療効果は、301 試験 Core study 終了時(18 ヶ月)に観察された効果が維持されており、301 試験 OLE では、レカネマブ対 ADNI のマッチさせた対照群の HR は 0.704(95%CI:0.59, 0.84)であった(図表 4-12)。

301 試験 Core study の期間は 18 ヶ月までであるため、分析開始後 18 ヶ月より後のレカネマブの推移確率は、AD の自然経過の報告から設定した推移確率(「4.2.1 項(4)分析開始 18 ヶ月より後の AD の自然経過」を参照)に 301 試験を用いて推定した相対的効果(HR)を適用し設定した。

本分析ではレカネマブのより長期の効果を評価した 301 試験の 36 カ月時点までのデータから推定した HR(0.704)を MCI due to AD 及び軽度 AD-D からより重度の状態への推移それぞれに適用した。中等度 AD-D からより重度の状態への推移については、その効果量を直接評価した試験はないが、36 カ月時の被験者の約 15%が中等度 AD-D 以降に進行していたことから、本分析においては、全体集団の 36 カ月データで示された HR(0.704)が中等度 AD-D の病態においても維持されると仮定した。

【具体的な再分析の内容】

実際に観察されたデータが存在しない状況において、レカネマブの投与終了後にその効果が維持される(ハザード比が 1 以下となり、CDR-SB の差が拡大していく)という設定は、レカネマブの治療効果を過大に推計する。よって、レカネマブの投与終了後は、CDR-SB の差は維持されるものの、さらに拡大することはないものとした(ハザード比は 1 とする)。

また、レカネマブの効能又は効果は「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」であり、認知症が中等度以上に進行した後の投与は適応外となる。よって、中等度認知症以降の治療効果については、すでにレカネマブの投与が終了していることから、上記に基づきハザード比を 1 とおくこととする。

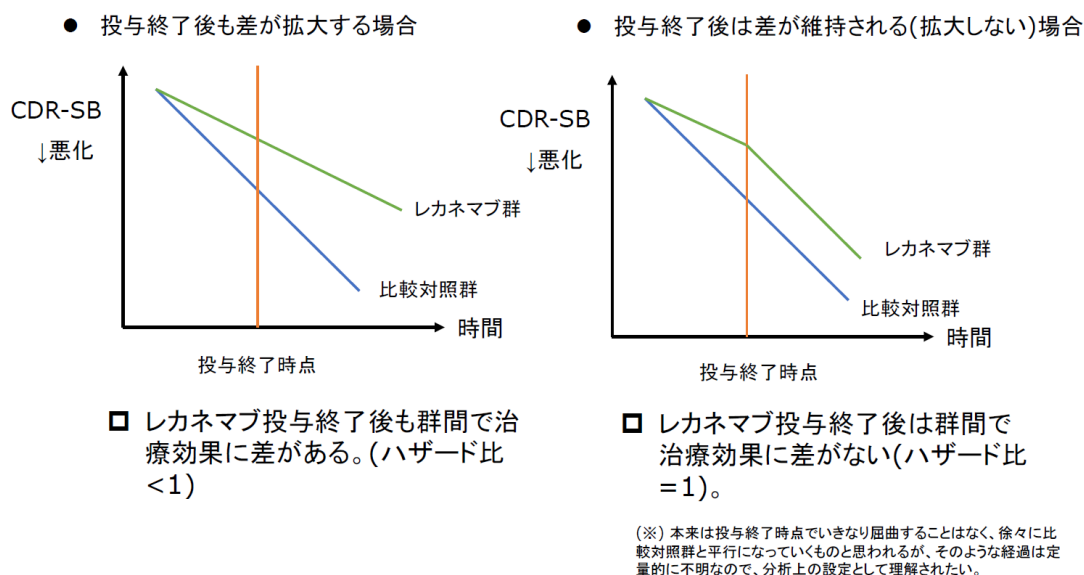


表 3-4-1-1 治療効果のイメージ図 (再掲: 費用対 費-1-4 7.1.24)

3.4.1.2 レカネマブの長期的な効果の推計について(投与開始 18 か月以降)

表 3-4-1-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	81-85	1

(3) 分析開始 18 か月より後のレカネマブの治療効果

レカネマブの長期の効果は 301 試験にて 36 か月まで観測されているが、18 か月より後の OLE は単群のみの報告である。そのため、レカネマブの比較対照技術に対する HR は 301 試験の 36 か月のデータ(Core study18 か月+OLE18 か月)のレカネマブ群とマッチさせた ADNI matched コホートをを用い、レカネマブ治療の長期の治療効果を推定した。

【301 試験 OLE】

301 試験 OLE は、301 試験 Core study に参加した患者を対象とした進行中の非盲検長期継続投与試験である。OLE に組み入れられた患者は患者が居住する国で本剤が上市されるまで、又は治療のベネフィット・リスク評価において投与継続が好ましくないと判断されるまで、最低 6 か月間、最大 48 か月間、臨床においてレカネマブ 10mg/kg を非盲検下で隔週投与される。301 試験 Core study において 18 か月間の治療を完了した患者は、組み入れ基準及び除外基準を満たした場合に、OLE の参加が可能である。OLE に移行した患者のうち、Core study においてレカネマブに割り付けられた患者はレカネマブの治療を継続し、プラセボに割り付けられた患者はレカネマブに切り替えられる。301 試験の研究デザインのフローを図表 4-7 に、301 試験 OLE の概要を図表 4-8 に示す。

【ADNI matched コホート】

301 試験 OLE は投与 18 か月より後はプラセボ対照ではないため、ADNI データセット(AND I website から 2020 年 2 月に取得)の matched data に基づいて対照群を構築した[56]。ADNI データセットは、A β 陽性患者を含む AD の自然経過のデータを提供しており、本分析では A β 陽性患者のデータを用いた。2004 年に開始された ADNI は、AD 患者、Amnesic MCI 患者、認知機能が正常な高齢者を対象とし、ADNI-1 と呼ばれる最初の 5 年間の研究で始まり、その後、ADNI-GO と呼ばれる初期の MCI 患者を対象とした 2 年間の延長研究が行われ、さらに ADNI-2、2016 年に開始された ADNI-3 の更新が行われている。

301 試験 OLE の対象者及び ADNI-matched コホートの患者背景は 301 試験 Core study 対象者のベースラインの患者背景と同様であった。

【301 試験及び ADNI matched コホートを用いて評価したレカネマブの治療効果】

CDR-SB のベースラインから 36 カ月後(Core study+OLE)までの変化量の推移及びレカネマブの比較対照技術に対する悪化までの時間 HR(カプランマイヤー曲線)が、アルツハイマー病協会国際会議(AAIC)で報告された(2024 年 7 月 31 日)[2]。報告によると、CDR-SB のベースラインから変化量の推移は、ADNI の matched data と 301 試験の Core study の 18 カ月間のプラセボ群で一致しており、301 試験 OLE のレカネマブ治療と自然経過のコホートとの CDR-SB のベースラインから変化量の差は、18 カ月以降も拡大し続けた(図表 4-9)。301 試験 OLE 及び ADNI の matched data を用いた解析は 301 試験 Core Study の結果を支持し、レカネマブの治療継続により自然経過と比較した相対的治療効果が維持されることが示された。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の用いた 301 試験 Core study の非盲検長期継続投与試験データと ADNI コホートデータとの間接比較に基づく結果は、マッチングを行っていても、患者の選択バイアスなどが含まれている可能性が否定的できないことから使用しない。公的分析における具体的な推計方法については 3.4.4 節を参照のこと。

3.4.1.3 レカネマブによる生存期間の延長効果について

表 3-4-1-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	87	図表 4-15

(5) 死亡率

分析モデルでは AD による死亡率の上昇を反映するため、一般集団の死亡率に AD の重症度別の死亡 HR を適用することで重症度別の死亡率を設定した。

AD の重症度別の死亡 HR は認知機能と死亡率の関係を評価した Takata らの報告から設定した [45]。Takata らは日本人の 85 歳の地域居住高齢者 207 例を対象に、MMSE により認知機能を測定し、10 年間の追跡調査を行った。研究では 205 例に対し MMSE を測定し、研究期間中に 120 例の死亡が観察された(生存 70 例、追跡不能 17 例)。死亡までの時間を目的変数とし、性別と教育を調整した多変量 Cox 解析では、MMSE スコアが 1 ポイント上昇すると総死亡率が 6.3%減少することが報告された(HR0.937、P=0.004)。本分析では Takata らの MMSE スコアの 1 ポイント上昇の HR を用いて Igarashi らが推計した重症度別の死亡 HR を引用した [46](図表 4-15)。

図表 4-15. 一般集団に対するAD患者の重症度別の死亡HR

重症度	CDR-SB	HR
MCI due to AD	<4.5	1.14
軽度 AD-D	≥4.5 to <9.5	1.55
中等度 AD-D	≥9.5 to <16	2.80
重度 AD-D	≥16.0	5.48

【具体的な再分析の内容】

レカネマブの投与により比較対照群と比較して生存期間が延長するというエビデンスは存在しないが、アルツハイマー病による認知症において重症度が大きくなるほど死亡率が増加する結果として、レカネマブ群の生存期間が延長するという製造販売業者の見解は受け入れた。

しかし、生存期間については、レカネマブによる症状進行抑制期間を超えて延長されとすることは増分 QALY を過剰推計するおそれがある。認知症患者における生存期間は、レカネマブによる治療効果のみならず、介護等の社会経済的要因によっても影響を受けうるものである。よってその生存延長効果が症状進行抑制期間よりも短縮すると設定することは一定の合理性を有する。実際に製造販売業者のモデルによる推計結果も、レカネマブ投与による生存期間延長効果は、症状進行抑制期間よりも短い結果となっている。

そこで、公的分析においては、レカネマブによる生存期間の延長効果として、軽度認知障害あるいは軽度認知症において、その症状進行を遅延させる期間内とすることとした。

3.4.2 患者及び家族介護者の QOL 値の設定について

3.4.2.1 群間での QOL 値の差について

表 3-4-2-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	90	1

【報告書等の記述】

4.2.2 QOL 値の詳細

(1) AD 重症度別の患者の QOL 値

301 試験 Core study では、患者の健康状態について被験者本人及び介護者が EQ-5D-5L をそれぞれ回答しているが、重度の認知症では介護者が代理回答した QOL 値と患者本人が回答した QOL 値に乖離があり、患者の QOL 値は状態が悪化しても QOL 値が高いままであることが報告されている[57]。そのため本分析では、MCI due to AD 及び軽度 AD-D の状態では患者の回答結果を、中等度 AD-D 及び重度 AD-D の状態では介護者の代理回答の結果を用いて設定した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、同一の重症度においても、レカネマブ群と比較対照群で QOL 値に差があるとの設定をしている。しかし、そのことの臨床的解釈は困難であり、また試験で得られた群間差には統計的に有意な差もない。よって、点推定値における QOL 値の差は偶然により生じたと解釈することが合理的である。よって、公的分析においては同一の重症度においては、両群のスコアをプールした同一の QOL 値を用いることとした。

表 3-4-2-1-2 再分析に使用した認知症患者の QOL 値

重症度	QOL 値
軽度認知障害	■
軽度認知症	■
中等度認知症	■
重度認知症	■

3.4.2.2 家族介護者の QOL 値の算出方法について

表 3-4-2-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	93	1

【報告書等の記述】

(2) AD 重症度別の介護者の QOL 値

2.3 節に記述の通り、本分析では基本分析を「公的医療・介護の立場」の分析とし、介護者 QOL を分析に含めた。301 試験 Core study では介護者自身の QOL 値を EQ-5D-5L にて介護者本人を対象に測定しており、MCI due to AD、軽度 AD-D、及び中等度 AD-D の各患者の状態に応じた治療別の介護者 QOL 値を本測定結果から設定した。集計方法は「(1)AD 重症度別の患者の QOL 値」と同様の定義で行い、QOL 値は日本における換算式を用いて変換した。

301 試験 Core study では、重度 AD-D の状態における QOL 値のデータが十分に収集出来なかったため、Black ら[50]の報告を引用した。Black らはフランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国、米国で実施された医師、患者、介護者を対象とした大規模な横断調査のデータに基づく回帰分析から患者の状態別の EQ-5D-3L で測定された QOL 値の減少を推計しており、軽度 AD-D から中等度 AD-D の介護者の減少 QOL 値を-0.033、中等度 AD-D から重度 AD-D の介護者の減少 QOL 値を-0.020 と報告している。分析では軽度 AD-D の介護者の状態 QOL 値(レカネマブ: ████████、比較対照技術: ████████)から、-0.053(-0.033 と-0.020 を合わせた値)した値を重度 AD-D の介護者の QOL 値とした。

また、患者の施設居住の減少 QOL 値にて引用した Farina らは長期療養環境の患者の介護者において点推定値において QOL 値が低下する傾向を示しているため、患者の施設居住による介護者の減少 QOL 値として-0.05 を設定した(図表 4-24)。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者による家族介護者の QALY の推計方法、すなわちその減少分ではなく家族介護者の QOL 値そのものを用いて計算している。しかしその場合は、家族介護者自身の QALY も効果に反映されてしまうことから、患者と家族介護者の 2 人分の QALY が含まれていることになる。このような分析手法は適切ではない。

一方で、「Carer QALY trap」の問題については、医療経済学的な観点からは議論が分かれるところではあるものの、製造販売業者の主張にも一定の合理性があるとの解釈もできる。

そこで、公的分析では家族介護者の QALY について以下の方法を用いて再分析を行うことが妥当と考えた。

- 家族介護者の QOL 値の絶対値ではなく、家族介護者の QOL 値の減少値を用いて増分 QALY を算出する。
- 例えば、分析対象集団(a)において、レカネマブが軽度認知障害の進行を抑制する期間は、(もしレカネマブの投与がなかったらより重症な)軽度認知症に病状が進行していた期間である。そのことから、軽度認知障害の進行抑制期間を、(症状が進行した)軽度認知症による介護負担が短縮する期間と捉えることとし、介護負担が減少することに関する QOL 値を算出した。
- この方法で計算した場合、生存期間の延長による「Carer QALY trap」の問題は生じない。

上記の症状進行抑制期間における家族介護者の QOL 値(介護負担による QOL 値の減少)は以下の表 3-4-2-2-2 に基づく。その値に進行抑制期間を乗じることによって、介護負担を QALY に算入した。

表 3-4-2-2-2 製造販売業者と公的分析の家族介護者の QOL 値の設定

	各状態における 家族介護者の QOL		介護負担による QOL 値減少分
軽度認知障害	■	軽度認知障害における 症状進行抑制期間	-0.028 (=■)
軽度認知症	■	軽度認知症における 症状進行抑制期間	-0.034 (=■)
中等度認知症	■	中等度認知症における 症状進行抑制期間	-0.018 (=■)
重度認知症	■		

3.4.2.3 施設入所が家族介護者の QOL 値へ与える影響

表 3-4-2-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	93	15

【報告書等の記述】

また、患者の施設居住の減少 QOL 値にて引用した Farina らは長期療養環境の患者の介護者において点推定値において QOL 値が低下する傾向を示しているため、患者の施設居住による介護者の減少 QOL 値として-0.05 を設定した(図表 4-24)。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者によって使用された QOL 値の減少分は、(a)データ源となった研究はイギリスのものであり、我が国への適応可能性については不明である、(b)この数値は回帰モデルで推計された係数であるが、その係数に有意差はない、(c)介護負担を軽減するために施設入所したにもかかわらず、家族介護者の QOL が減少するということは不合理である、ことから家族介護者の QOL 減少は考慮しないこととした。

表 3-4-2-3-2 患者の施設居住による家族介護者の減少 QOL 値

	製造販売業者	公的分析
患者の施設居住による家族介護者の減少 QOL 値	0.05	0

3.4.2.4 公的医療の立場での介護負担の取り扱いについて

表 3-4-2-4-1 公的医療の立場での介護負担の取り扱いについて

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
2.3	26	図表 2-1

Spillovers in Health Economic Evaluation and Research(SHEER)のタスクフォースのガイドラインでは、家族介護者の波及効果は分析の立場を問わず組み入れることが提唱されていることから[30]、本分析ではいずれの立場の分析においても、家族介護者の QOL を考慮した。各分析の立場と費用及び QOL の範囲を図表 2-1 に示す。

図表 2-1. 分析の立場と分析に含める費用及び QOL の範囲

	分析の立場	分析に含める費用	分析に含める QOL
基本分析	公的医療・介護の立場	・ 公的医療費 ・ 公的介護費	・ 患者 QOL ・ 家族介護者 QOL
シナリオ分析	公的医療の立場	・ 公的医療費	・ 患者 QOL ・ 家族介護者 QOL
シナリオ分析	社会の立場	・ 公的医療費 ・ 公的介護費 ・ インフォーマルケア費用	・ 患者 QOL ・ 家族介護者 QOL

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は「公的医療の立場」からの分析においても、家族介護者の QOL 値を考慮に入れている。しかし、費用対効果評価の分析ガイドライン(中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版)では

8.4 「公的医療・介護の立場」からの分析の場合、実際のデータがあれば家族等の介護者や看護者に与える QOL 値への影響について考慮に入れてもよい。

とされていることから、「公的医療の立場」からの分析において、介護負担によって生じる QALY を分析に含めてよいとする解釈は困難である。よって、公的分析による「公的医療の立場」からの分析では、介護負担を考慮しないこととした。

3.4.3 費用の推計方法について

3.4.3.1 施設入所の費用について

表 3-4-3-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2	70	20

【報告書等の記述】

分析モデルでは各状態に応じた施設居住への移行率を設定することで、各サイクルにおいて、各状態から一定確率で施設へ入所する設定とした。施設居住への移行率は文献から引用し、両群で同じ値を用いた。施設居住に伴い、患者及び介護者の QOL 値の悪化と、施設介護による介護費が算定される設定とした。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は軽度認知障害あるいは軽度認知症患者においても、施設入所の費用を分析に含めているが、軽度認知障害や軽度認知症患者が認知症の症状「のみ」で施設入所を考えると考えることは合理的ではない。脳血管障害等を主因として施設入所し、認知症の症状が現れている場合などの介護費用はいわゆる「非関連費用」であり、費用対効果評価の分析ガイドライン(中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版)では、非関連費用を除外することとしている。

10.2 各健康状態の費用は、評価対象技術によって直接影響を受ける関連医療費のみを含め、非関連医療費は含めないことを原則とする。

よって、分析にそれらの費用を含めることは適切ではない。公的分析では軽度認知障害あるいは軽度認知症患者における施設入所費用について除外することとした。

3.4.4 モデルの再構築

表 3-4-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2	11, 68-90	-

【報告書等の記述】

ADの重症度、介護環境、死亡に基づいて下記の9つの状態により構成されるマルコフモデル(分析サイクル:1か月)により分析した。介護環境は在宅介護を想定した「地域居住」、施設入所を想定した「施設居住」を考慮した。

- －MCI due to AD(地域居住、施設居住)
- －軽度AD-D(地域居住、施設居住)
- －中等度AD-D(地域居住、施設居住)
- －重度AD-D(地域居住、施設居住)
- －死亡

なお、本分析モデルはエーザイ株式会社の英国子会社が NICE に提出した分析モデルに基づくものである。

【具体的な再分析の内容】

公的分析では、以下のような2つの方式で再分析を実施した。

(a) モデル構造については提出されたものをそのまま用いたもの

製造販売業者によって提出された分析モデルを最大限に活用するという観点から、モデル構造あるいは設定されたパラメータについてはそのまま用いるが、一部のパラメータのみ変更することにより再分析を実施した。なお、その場合は3.4.1節から3.4.3節までに指摘した点につきすべてを反映させることはできない。

(a)-1 その他の部分は企業モデルそのまま「公的医療の立場」からの分析で介護者の QALY を含めないもの

(a)-2 上記に加えて、「3.4.2.2 家族介護者の QOL 値の算出方法について」のみパラメータを変更したもの

(a)-3 上記に加えて、「3.4.1.1 レカネマブの投与と効果の関係性について」のみパラメータを変更したもの

すなわち、レカネマブの使用は投与開始から 18 か月までとし、18 か月以降にレカネマブの投与が終了した後は、レカネマブ群の比較対照群に対するハザード比を 1.0 と設定した。(なお、投与期間を 18 か月から延長して、投与終了後まではハザード比を企業分析と同じく設定しても結果は大きくは変わらないことを結果のセクションで示す)

(b) 公的分析で新たに構築したモデルを使用したもの

製造販売業者が作成したマルコフモデルでは、上記 3.4.1 節から 3.4.3 節までのすべての観点を反映させた再分析を実施することがモデル上の制約から困難であった。そのため以下の観点から新たな分析モデルを作成し、増分費用効果比の推計を行った。

なお、その際には、重症度別の状態間の「推移」を考えるのではなく、状態が悪化するまでの「期間」に着目した。状態が悪化するまでの期間については、製造販売業者より「投与 18 か月時点でレカネマブ群ではプラセボ群と比較して約 5.3 か月の CDR-SB の悪化を抑制」と報告されている(中医協 薬-15.10.4) [12]。公的分析では、この結果あるいはそれを外挿した結果に基づき新たな分析モデルを作成した。

作成したモデルの主な仮定は以下の通りである。

- レカネマブの治療効果の外挿は 301 試験 Core study を用いる。
- レカネマブの投与コンプライアンス率は 301 試験 Core study に基づく。
- レカネマブの使用は投与開始から 18 か月までとする。(ただしその期間を延長したものについても検討する)
- レカネマブの投与終了後は、その有効性の差は維持されるものの、さらに拡大することはない。
- レカネマブの投与により生存期間は延長するが、その程度については症状進行抑制期間の範囲内とする。
- 各健康状態(軽度認知障害、軽度認知症、中等度認知症、重度認知症：施設入所の有無にかかわらず)の滞在期間は製造販売業者の分析モデルで推計されたものを用いることとする。

【レカネマブによる症状進行抑制期間に関する考え方】

公的分析による再分析モデルの基本的な考え方を図 3-4-4-1 に示す。軽度認知障害、軽度認知症、中等度認知症、重度認知症の 4 状態の滞在期間を考える。レカネマブの比較対照と比べた有効性については、重症度において治療効果が異ならないという製造販売業者の主張

に基づき、分析対象集団(a)の軽度認知障害の期間を 5.3 か月、分析対象集団(b)の軽度認知症での期間を 5.3 か月延長するとした。

なお、臨床試験の結果からは、例えば分析対象集団(a)における症状抑制効果 5.3 か月が、軽度認知障害の期間「のみ」を延長させることは示されていない。しかし、より病状が進行した軽度認知症を延長する考えるよりも、当該設定の方がレカネマブの増分費用効果比が小さくなる(追加で獲得できる 5.3 か月の QOL 値が軽度認知障害の状態でも最も高いため)。よって、症状抑制効果 5.3 か月はより重症な認知症の状態ではなく、軽度認知障害の期間のみを延長するとした。一方でそのことから、軽度認知症、中等度認知症、重度認知症の状態における滞在期間は、レカネマブ群と比較対照群で差がないものとして取り扱う。

【レカネマブによる生存期間延長に関する考え方】

また、レカネマブによる延命効果は、症状進行抑制の範囲内とするために、補正係数 $Y(0 \leq Y \leq 1)$ を乗じたものとした。すなわち軽度認知障害あるいは軽度認知症における症状進行抑制期間を X か月とすれば、生存期間延長は $X \times Y$ とする。なお、この Y の値については感度分析を実施することにより分析結果の頑健性を評価する。

Y の値を一意に設定することは困難であるが、基本分析においては製造販売業者のモデルにおける推定値、たとえば(a)軽度認知障害の集団であれば「軽度認知障害の症状進行抑制期間(1.31 年)」と「生存期間の延長期間(0.90 年)」の比から 0.69 と設定した。その場合、公的分析の分析モデルにおいては基本分析における生存期間延長は 5.3 か月 $\times$ 0.69 = 3.64 か月と計算できる。

【比較対照群】

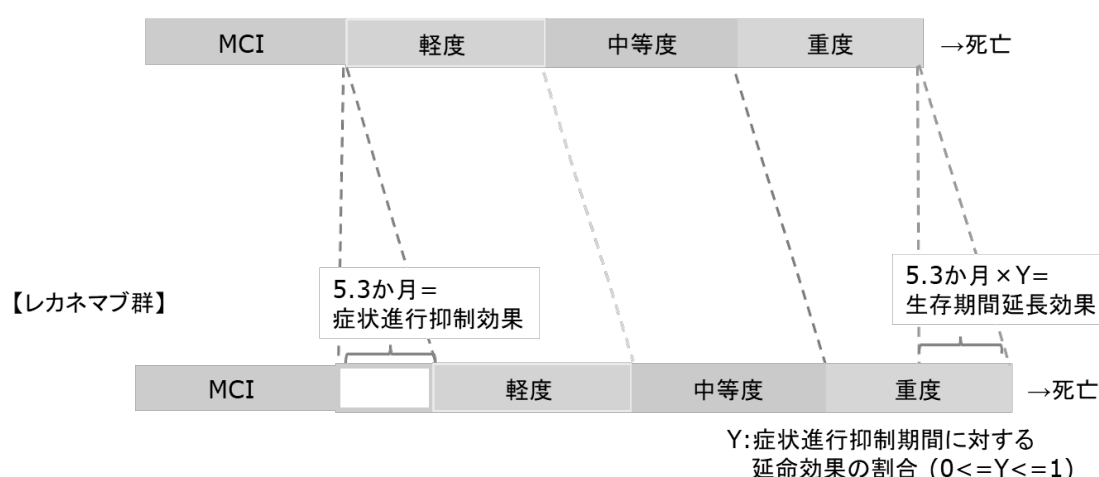


図 3-4-4-1 再分析でのアウトカム推計の考え方

【レカネマブの投与期間と症状抑制期間に関する考え方】

上記ではレカネマブの投与期間を 18 か月に制限しているが、レカネマブがより長期間使用される場面も想定できる。投与期間を補正する係数 $Z (1 \leq Z)$ を考えて、投与期間を Z 倍 ($18 \text{ か月} \times Z$) する状況を考える。その場合、3.4.1.1 節における再分析方針から、投与期間の延長分だけ治療効果も Z 倍 ($X = 5.3 \text{ か月} \times Z$) する。例えば、 $Z = 1.42$ のとき、レカネマブの投与期間は 25 か月であるが、それに対応して症状抑制効果も $X \times Z = 5.3 \text{ か月} \times 1.42 = 7.5 \text{ か月}$ に延長される。

なお、中央社会保険医療協議会(中医協)薬価専門部会において示された資料(中医協 薬-15.10.4)では、本設定と同様に治療効果が観察期間とともに比例的に拡大する図が提示されている。この図において製造販売業者がレカネマブの投与期間についてどのように考えているかは不明であるが、公的分析としては、投与期間が延長された分に対応して、治療効果(CDR-SB の変化量)も拡大していくと設定している。

この Z の値について、基本分析では 18 か月の投与期間に対応して $Z = 1$ と設定するが、 Z についての感度分析を実施することにより分析結果の頑健性を評価する。

【上記設定に基づく増分費用効果比の推計】

費用、QALY は、各健康状態における滞在期間と、状態毎に設定された 1 か月当たりの費用パラメータ、QOL 値のパラメータとの積和をとる形で計算された。長期的に発生する費用と得られる QALY に対して年率 2% の割引率を適用し、ICER の推計を行った。なお、その他の費用や QOL 値のパラメータについては、可能な限り製造販売業者の分析モデルで使用された値を使用した(表 3-4-4-2、3-4-4-3)。

表 3-4-4-2 費用に関するパラメータの設定

	値	参考
費用(レカネマブ)		
レカネマブの投与期間(カ月)	18	公的分析の設定
レカネマブの薬剤費(円/投与)	126,255	企業モデル設定
レカネマブの投与費用(円/投与)	1,840	企業モデル設定
投与コンプライアンス	94.18%	企業モデル設定
1 カ月当たりの投与回数	2.17	企業モデル設定
費用(症状改善薬)		
軽度認知障害(円/月)	0	企業モデル設定
軽度認知症(円/月)	1,357	企業モデル設定
中等度認知症(円/月)	942	企業モデル設定
重度認知症(円/月)	766	企業モデル設定
費用(医療費)		
軽度認知障害(円/月)	16,958	企業モデル設定
軽度認知症(円/月)	45,037	企業モデル設定
中等度認知症(円/月)	68,922	企業モデル設定
重度認知症(円/月)	79,617	企業モデル設定
費用(介護費:在宅)		
軽度認知障害(円/月)	14,269	企業モデル設定
軽度認知症(円/月)	49,280	企業モデル設定
中等度認知症(円/月)	93,049	企業モデル設定
重度認知症(円/月)	138,583	企業モデル設定
費用(介護費:施設)		
軽度認知障害(円/月)	0	公的分析の設定
軽度認知症(円/月)	0	公的分析の設定
中等度認知症(円/月)	242,955	企業モデル設定
重度認知症(円/月)	291,573	企業モデル設定
施設介護の割合	集団(a) 11.18% 集団(b) 18.39%	企業モデルの Soc 群の推計値(在宅期間:施設入所期間)を参考に設定

表 3-4-4-3 QOL 値に関するパラメータの設定

	値	参考
QOL 値(患者)		
軽度認知障害	■	公的分析の設定 (3.4.2.1 節参照)
軽度認知症	■	(上記と同じ)
中等度認知症	■	(上記と同じ)
重度認知症	■	(上記と同じ)
QOL 値(家族介護者)		
軽度認知障害	■	公的分析の設定 (3.4.2.2 節参照)
軽度認知症	■	(上記と同じ)
中等度認知症	■	(上記と同じ)
重度認知症	■	(上記と同じ)

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a)

- ☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

分析対象集団(b)

- ☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

「3.4.4 (a) モデル構造については提出されたものをそのまま用いたもの」の分析結果はシナリオ分析として「4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果」に記載する。ここでは「3.4.4 節 (b) 公的分析で新たに構築したモデルを使用したもの」の結果を再分析における基本分析として表 4-1-1~4-1-12 に示す。

分析対象集団(a)

表 4-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+非薬物療法	15.65	1.53	17,834,331	12,300,452	8,034,845
非薬物療法	14.12		5,533,880		

*「公的医療の立場」の分析であるが、家族介護者の QOL 値が含まれている。

表 4-1-2 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+非薬物療法	7.47	0.28	10,298,453	4,633,906	16,840,769
非薬物療法	7.19		5,664,547		

表 4-1-3 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+非薬物療法	15.65	1.53	26,572,201	11,172,139	7,297,814
非薬物療法	14.12		15,400,062		

表 4-1-4 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+非薬物療法	7.48	0.29	18,990,337	4,412,335	15,388,842
非薬物療法	7.19		14,578,002		

表 4-1-5 効果の内訳(分析対象集団(a))

項目	レカネマブ+非薬物療法 (QALY)	比較対照技術 (QALY)	増分効果(QALY)
患者	7.47	7.19	0.28
介護者	0.01	0.00	0.01

表 4-1-6 費用の内訳(分析対象集団(a))

項目	レカネマブ+非薬物療法 (円)	非薬物療法 (円)	増分費用 (円)
薬剤費	4,630,405	0	4,630,405
レカネマブの投与に伴う費用	71,652	0	71,652
症状改善薬の費用	65,760	67,387	-1,627
医療費(その他)	5,530,635	5,597,160	-66,525

介護費	8,691,884	8,913,455	-221,570
-----	-----------	-----------	----------

分析対象集団(b)

表 4-1-7 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	13.44	1.12	13,946,217	7,420,416	6,647,097
ドネペジル+非薬物療法	12.32		6,525,801		

*「公的医療の立場」の分析であるが、家族介護者の QOL 値が含まれている。

表 4-1-8 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	6.38	0.26	11,445,532	4,735,689	18,426,082
ドネペジル+非薬物療法	6.12		6,709,843		

表 4-1-9 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	13.44	1.12	25,688,027	6,759,817	6,055,342
ドネペジル+非薬物療法	12.32		18,928,210		

表 4-1-10 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	6.39	0.27	22,800,754	4,529,227	16,703,239
ドネペジル+非薬物療法	6.12		18,271,526		

表 4-1-11 効果の内訳(分析対象集団(b))

項目	レカネマブ+非薬物療法 (QALY)	比較対照技術 (QALY)	増分効果(QALY)
患者	6.38	6.12	0.26
介護者	0.01	0.00	0.01

表 4-1-12 費用の内訳(分析対象集団(b))

項目	レカネマブ+非薬物療法 (円)	非薬物療法 (円)	増分費用 (円)
薬剤費	4,630,405	0	4,630,405
レカネマブの投与に伴う費用	71,652	0	71,652
症状改善薬の費用	101,912	97,061	4,851
医療費(その他)	6,641,562	6,612,781	28,781
介護費	11,355,222	11,561,684	-206,462

4.1.2 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与えうる要因

<比較対照群における症状改善薬の効果について>

分析対象集団(b)における比較対照技術はドネペジルである。2.3.2 節に記載の通り、301 試験の比較対照はプラセボであり、ドネペジルが全集団に投与されていない。一方で分析モデルにおいては比較対照群の全例にドネペジルが投与される設定となっているため、ドネペジルの効果が定量化できるのであれば、増分効果は小さくなり、増分費用効果比も大きくなると推測される。

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、決定論的感度分析を実施した。影響の大きい上位 10 項目のパラメータに関する結果を表 4-2-3~4-2-4 に示す。

① 決定論的感度分析

表 4-2-1 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療の立場)

	値	下限	上限	変動範囲の 設定理由	ICER 下限設定	ICER 上限設定
費用(レカネマブ)1 カ月当たりの投与回数	2.17	1.74	2.61	±20%	13,423,079	20,258,460
割引率	2%	0%	4%	企業設定	14,545,197	19,436,675
効用値(患者)軽度認知障害の QOL 値	■	■	■	±10%	19,464,010	14,840,638
費用(レカネマブ)投与コンプライアンス	94.18%	75.3%	100.0%	±20%	13,475,160	17,880,685
効用値(患者)重度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	16,387,461	17,319,870
費用(医療費)重度認知症(円/月)	79,617	63,694	95,541	±20%	16,938,834	16,742,705
効用値(患者)軽度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	16,770,077	16,912,061
費用(医療費)軽度認知障害(円/月)	16,958	13,566	20,350	±20%	16,779,687	16,901,851
費用(レカネマブ)レカネマブの投与費用(円/投与)	1,840	1,472	2,208	±20%	16,788,689	16,892,850
効用値(患者)中等度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	16,792,129	16,889,692

※ICER の変動幅の大きい上位 10 パラメータの結果を提示

表 4-2-2 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(a): 公的医療・公的介護の立場)

	値	下限	上限	変動範囲の 設定理由	ICER 下限設定	ICER 上限設定
費用(レカネマブ)1 カ月当たりの投与回数	2.17	1.74	2.61	±20%	12,108,982	18,668,702
費用(レカネマブ)投与コンプライアンス	94.18%	75.3%	100.0%	±20%	12,158,962	16,386,819
割引率	2%	0%	4%	企業設定	13,432,593	17,615,883
効用値(患者)軽度認知障害の QOL 値	■	■	■	±10%	17,674,889	13,626,419
効用値(患者)重度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	14,990,889	15,808,500
費用(介護費:在宅)重度認知症(円/月)	138,583	110,866	166,299	±20%	15,534,339	15,243,345
費用(医療費)重度認知症(円/月)	79,617	63,694	95,541	±20%	15,482,952	15,294,732
効用値(患者)軽度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	15,326,839	15,451,349
効用値(介護者)軽度認知症の OOL 値の減少値	-0.028	-0.0252	-0.0308	±10%	15,451,154	15,327,031
費用(医療費)軽度認知障害(円/月)	16,958	13,566	20,350	±20%	15,330,223	15,447,461

※ICER の変動幅の大きい上位 10 パラメータの結果を提示

表 4-2-3 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療の立場)

	値	下限	上限	変動範囲の 設定理由	ICER 下限設定	ICER 上限設定
費用(レカネマブ)1 カ月当たりの投与回数	2.17	1.74	2.61	±20%	14,767,037	22,085,127
効用値(患者)軽度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	21,536,522	16,100,715
費用(レカネマブ)投与コンプライアンス	94.18%	75.3%	100.0%	±20%	14,822,796	19,539,436
割引率	2%	0%	4%	企業設定	16,457,835	20,555,641

効用値(患者)重度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	17,702,145	19,211,755
費用(医療費)軽度認知症(円/月)	45,037	36,030	54,045	±20%	18,251,072	18,601,092
費用(医療費)重度認知症(円/月)	79,617	63,694	95,541	±20%	18,571,061	18,281,103
効用値(患者)中等度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	18,361,251	18,491,373
費用(レカネマブ)レカネマブの投与費用(円/投与)	1,840	1,472	2,208	±20%	18,370,324	18,481,840
費用(医療費)中等度認知症(円/月)	68,922	55,137	82,706	±20%	18,433,717	18,418,447

※ICER の変動幅の大きい上位 10 パラメータの結果を提示

表 4-2-4 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場)

	値	下限	上限	変動範囲の 設定理由	ICER 下限設定	ICER 上限設定
費用(レカネマブ)1 カ月当たりの投与回数	2.17	1.74	2.61	±20%	13,235,116	20,171,363
効用値(患者)軽度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	19,352,397	14,692,040
費用(レカネマブ)投与コンプライアンス	94.18%	75.3%	100.0%	±20%	13,287,965	17,758,500
割引率	2%	0%	4%	企業設定	15,095,252	18,457,411
効用値(患者)重度認知症の QOL 値	■	■	■	±10%	16,079,955	17,376,791
費用(介護費:施設)軽度認知症(円/月)	0	0	131,723	企業設定値上限	16,703,239	17,149,346
費用(介護費:在宅)重度認知症(円/月)	138,583	110,866	166,299	±20%	16,898,437	16,508,042
費用(医療費)軽度認知症(円/月)	45,037	36,030	54,045	±20%	16,537,361	16,869,118
費用(介護費:在宅)軽度認知症(円/月)	49,280	39,424	59,136	±20%	16,555,112	16,851,366
費用(医療費)重度認知症(円/月)	79,617	63,694	95,541	±20%	16,840,654	16,565,825

※ICER の変動幅の大きい上位 10 パラメータの結果を提示

3.4.4 節に記載したレカネマブによる症状進行抑制期間と生存期間延長期間の割合、投与期間と症状進行抑制期間に関するパラメータの感度分析結果を図 4-2-1～4-2-4 に示す。

② 症状進行抑制期間に対する生存期間延長の割合に関する感度分析

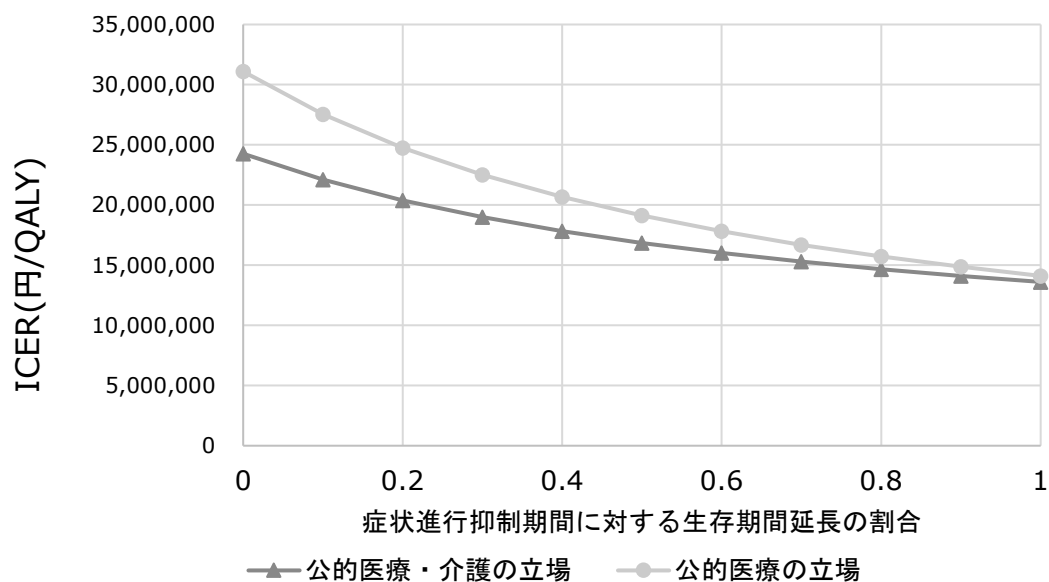


図 4-2-1 症状進行抑制期間に対する生存期間延長の割合の感度分析 (分析対象集団(a))

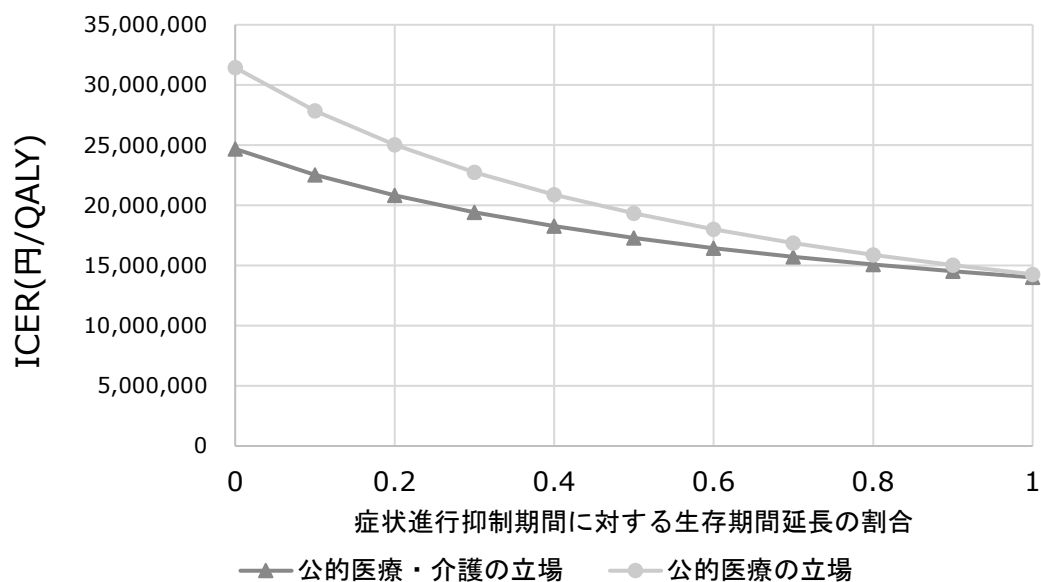


図 4-2-2 症状進行抑制期間に対する生存期間延長の割合の感度分析 (分析対象集団(b))

③ レカネマブの投与期間に関する感度分析

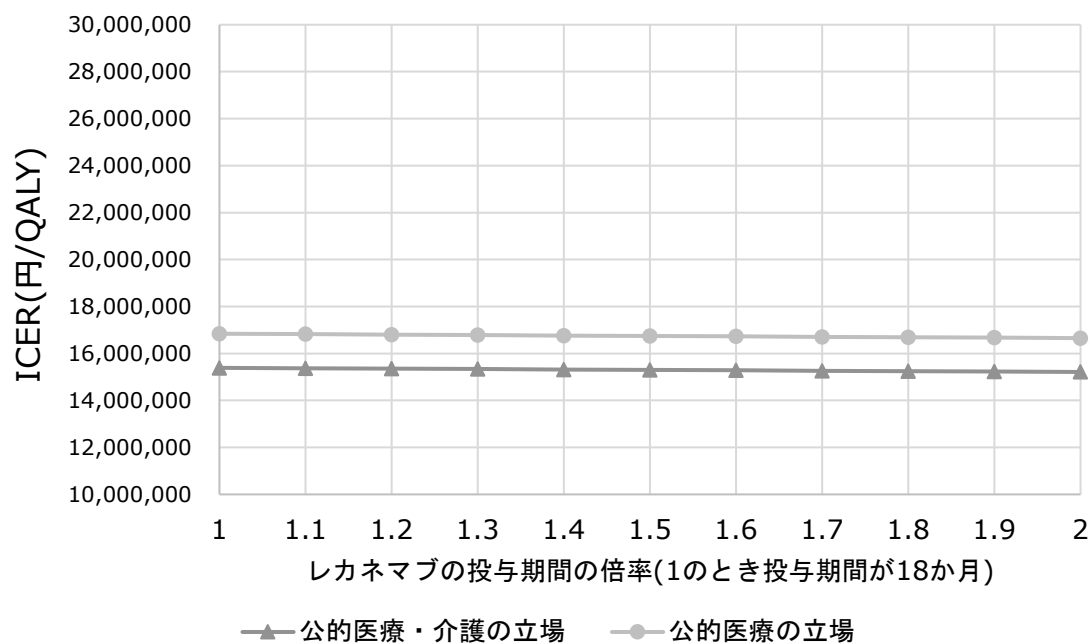


図 4-2-3 レカネマブの投与期間に関する感度分析（分析対象集団(a)）

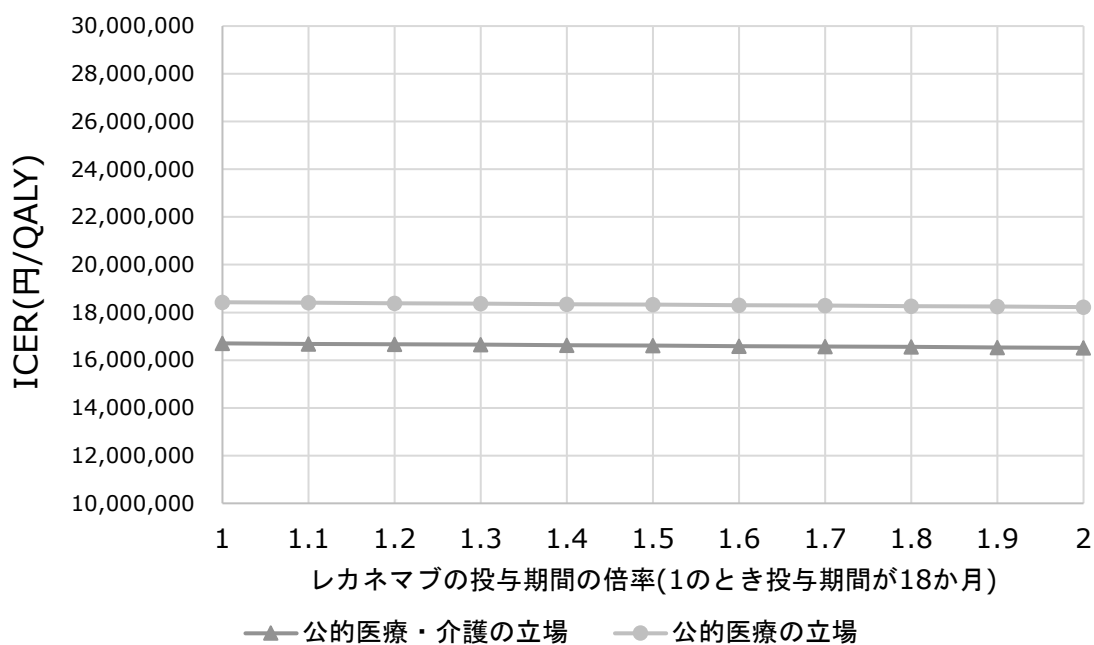


図 4-2-4 レカネマブの投与期間に関する感度分析（分析対象集団(b)）

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 再分析によるシナリオ分析の手法（モデル構造については提出されたものをそのまま用いたもの）

製造販売業者によって提出された分析モデルを最大限に活用するという観点から、モデル構造あるいは設定されたパラメータについてはそのまま用いるが、一部のパラメータのみ変更することにより再分析を実施した。なお、その場合は 3.4.1 節から 3.4.3 節までに指摘した点につきすべてを反映させることはできない。

(a)-1 その他の部分は企業モデルそのまま「公的医療の立場」からの分析で介護者の QALY を含めないもの

3.4.2.4 節に記載の通り「公的医療の立場」からの分析では家族介護者の QALY を分析に含めないものとした。

(a)-2 上記に加えて「3.4.2.2 家族介護者の QOL 値の算出方法について」のみパラメータを変更したもの

3.4.2.2 節に記載の通り家族介護者の QOL 値について、QALY の絶対値ではなく、介護負担による QOL 値減少値を使用した。なお、家族介護者の QOL 値は、表 4-3-1-1 に記載の通り、群間でプールしない値を使用した。ここでは、3.4.2.2 節に記載の通り、生存期間の延長(分析対象集団(a):0.70 年、分析対象集団(b):0.50)分の家族介護者の QOL 減少値は計算から除外することで、生存期間の延長による「Carer QALY trap」の問題に対応した。生存期間の延長における家族介護者の QOL 値の減少値は分析対象集団(a)では ■■■■ QALY、分析対象集団(b)では ■■■■ QALY であった。

表 4-3-1-1 シナリオ分析における家族介護者の QOL 値の設定

	レカネマブ群	比較対照群
軽度認知障害	0.000	0.000
軽度認知症	■■■■	■■■■
中等度認知症	■■■■	■■■■
重度認知症	■■■■	■■■■

(a)-3 上記に加えて、「3.4.1.1 レカネマブの投与と効果の関係性について」のみパラメータを変更したもの

レカネマブの 18 か月以降の使用と効果について、以下の仮定をおいた分析を実施した。

- レカネマブの使用は投与開始から 18 か月までとする。

- レカネマブの投与終了後は、その有効性の差は維持されるものの、さらに拡大することはない。18 か月以降のレカネマブ群の比較対照群に対する状態間移行のハザード比を 1.0 とした(表 4-3-1-2)。

表 4-3-1-2 シナリオ分析における 18 か月以降のレカネマブの治療効果(レカネマブの比較対照技術に対する悪化までの時間 HR)

	製造販売業者	シナリオ分析
軽度認知障害	0.704	1.00
軽度認知症	0.704	1.00
中等度認知症	0.704	1.00

4.3.2 再分析によるシナリオ分析の結果

再分析によるシナリオ分析の結果(モデル構造については提出されたものをそのまま用いたもの)及びシナリオ分析における修正内容と ICER に対する影響を表 4-3-2-1~4-3-2-4 に示す。

表 4-3-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(分析対象集団 (a): 公的医療の立場)

再分析の内容	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析	1.53	12,300,452	8,034,845
(a)-1	0.88	12,300,452	13,995,792
(a)-1 + (a)-2	「公的医療の立場」のため該当なし		
(a)-1 + (a)-2 + (a)-3	0.17	4,317,992	24,790,650

表 4-3-2-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(分析対象集団 (b): 公的医療の立場)

再分析の内容	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析	1.12	7,420,416	6,647,097
(a)-1	0.66	7,420,416	11,208,005
(a)-1 + (a)-2	「公的医療の立場」のため該当なし		
(a)-1 + (a)-2 + (a)-3	0.16	3,791,038	24,259,332

表 4-3-2-3 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(分析対象集団 (a): 公的医療・公的介護の立場)

再分析の内容	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析	1.53	11,172,139	7,297,814
(a)-1	「公的医療・公的介護の立場」のため該当なし		
(a)-1 + (a)-2	0.97	11,172,139	11,463,337
(a)-1 + (a)-2 + (a)-3	0.20	4,002,619	20,108,117

表 4-3-2-4 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(分析対象集団 (b): 公的医療・公的介護の立場)

再分析の内容	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析	1.12	6,759,817	6,055,342
(a)-1	「公的医療・公的介護の立場」のため該当なし		
(a)-1 + (a)-2	0.73	6,759,817	9,285,839
(a)-1 + (a)-2 + (a)-3	0.18	3,536,359	19,667,170

4.4 分析結果の解釈

レカネマブの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4-1~4-4-2 の通り要約する。

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	アルツハイマー病による軽度認知障害
比較対照技術	非薬物療法
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	再分析の結果、レカネマブは非薬物療法と比較して ICER は公的医療の立場で 16,840,769 円/QALY、公的医療・公的介護立場で 15,388,842 円/QALY であることが示されたため。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、レカネマブの全例調査により分析対象集団(a)が 59%、分析対象集団(b)が 41%と推計した。全例調査に基づく推計であるため、公的分析では製造販売業者の推計は妥当であると判断した。

5. 価格調整に関連する分析

5.1 レカネマブの価格調整に関連する分析について

レカネマブに対する費用対効果評価について、以下の通り取り扱うこととなっている(「レケンビに対する費用対効果評価について」令和5年12月13日 中央社会保険医療協議会)。

1. 価格調整範囲に係る対応

費用対効果を、より活用していく観点から、有用性系加算等を価格調整範囲とする現行の方法ではなく、以下の方法で価格調整を行う。

(1) 価格調整の方法について

- 費用対効果評価の結果、ICER が 500 万円/QALY となる価格と見直し前の価格の差額を算出し、差額の 25%を調整額とする。
- ICER が 500 万円/QALY となる価格が見直し前の価格より高い場合は、見直し前の価格に調整額を加えたものを調整後の価格とする。
- ICER が 500 万円/QALY となる価格が見直し前の価格より低い場合は、見直し前の価格から調整額を減じたものを調整後の価格とする。

※引き上げ条件については、現行の規定を適用する。

(2) 調整後の価格の上限、下限について

- 価格が引き上げとなる場合には、価格調整後の価格の上限は、価格全体の 110%(調整額が価格全体の 10%以下)とする。
- 価格が引き下げとなる場合には、調整後の価格の下限は、価格全体の 85%(調整額が価格全体の 15%以下)とする。

公的分析では価格調整に関連する分析として、分析対象集団及び分析の立場ごとに以下を算出した。再分析の基本分析とした「公的分析で新たに構築したモデル」を使用した。

1. ICER が 500 万円/QALY となる薬価
2. ICER が 500 万円/QALY となる価格と現在の価格の差額を算出し、差額の 25%を調整額した場合の ICER
3. 価格調整額を価格全体の 15%とした場合の ICER

また、併せて再分析におけるシナリオ分析とした「モデル構造については提出されたものをそのまま用いた」モデルを使用し、ICER が 500 万円/QALY となる薬価を算出した。

5.2 価格調整に関連する分析の結果

5.2.1 「公的分析で新たに構築したモデル」を使用した場合

5.2.1.1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

ICER が 500 万円/QALY となる薬価を表 5-2-1-1 に示す。なお、レケンビ点滴静注 200mg の薬価は 45,777 円(…①)、500mg は 114,443 円である。

表 5-2-1-1-1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

	分析の立場	200mg 薬価(円) (…②)	500mg 薬価(円)	1-(②÷①)
分析対象集団(a)	公的医療	13,567	33,917	70.4%
	公的医療・公的介護	16,329	40,822	64.3%
分析対象集団(b)	公的医療	11,663	29,158	74.5%
	公的医療・公的介護	14,404	36,010	68.5%

5.2.1.2 差額の 25%を調整額とした場合の ICER

ICER が 500 万円/QALY となる価格と現在(2025 年 3 月時点)の差額を算出し、差額の 25%を調整額した場合の ICER を表 5-2-1-2 に示す。

表 5-2-1-2-1 差額の 25%を調整額とした場合の ICER

	分析の立場	調整後レカネマブ薬価 (200mg)(円)	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
分析対象集団(a)	公的医療	37,724	0.28	3,819,379	13,880,577
	公的医療・公的介護	38,415	0.29	3,667,655	12,791,631
分析対象集団(b)	公的医療	37,249	0.26	3,873,030	15,069,562
	公的医療・公的介護	37,934	0.27	3,735,869	13,777,430

5.2.1.3 価格調整額を価格全体の 15%とした場合の ICER

価格引き下げを価格全体の 15%とした場合の ICER を表 5-2-1-3 に示す。

表 5-2-1-3-1 価格引き下げを価格全体の 15%とした場合の ICER

	分析の立場	調整後レカネマブ薬価 (200mg)(円)	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
分析対象集団(a)	公的医療	38,910	0.28	3,939,335	14,316,527
	公的医療・公的介護		0.29	3,717,765	12,966,398
分析対象集団(b)	公的医療		0.26	4,041,119	15,723,579
	公的医療・公的介護		0.27	3,834,657	14,141,748

5.2.2 「モデル構造については提出されたものをそのまま用いた」モデルを使用

5.2.2.1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

4.3.1 節に記載した「(a)-1 「公的医療の立場」からの分析について」及び「(a)-2 家族介護者の QOL 値の算出方法」のみを反映した場合の、ICER が 500 万円/QALY となる薬価を算出した(表 5-2-2-1-1)。なお、なおレケンビ点滴静注 200mg の薬価は 45,777 円(…①)、500mg は 114,443 円である。

表 5-2-2-1-1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

	分析の立場	200mg 薬価(円)(…②)	500mg 薬価(円)	1-(②÷①)
分析対象集団(a)	公的医療	15,900	39,750	65.3%
	公的医療・公的介護	21,973	54,932	52.0%
分析対象集団(b)	公的医療	19,489	48,723	57.4%
	公的医療・公的介護	25,822	64,555	43.6%

6. 参考文献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence. Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID4043] In development [GID-TA11220].
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11220>, 2024.
- [2] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9–21.
- [3] GOV.UK. <https://www.gov.uk/government/news/lecanemab-licensed-for-adult-patients-in-the-early-stages-of-alzheimers-disease>, 2024.
- [4] 医薬品医療機器総合機構(PMDA). レカネマブ(遺伝子組換え)審査報告書.
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1190408>, 2023.
- [5] O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study: A Texas Alzheimer's research consortium study. Arch Neurol. 2008 Aug;65(8):1091–5.
- [6] Potashman M, Buessing M, Levitchi Benea M, Cummings J, Borson S, Pemberton-Ross P, et al. Estimating progression rates across the spectrum of Alzheimer's disease for amyloid-positive individuals using National Alzheimer's Coordinating Center data. Neurol Ther. 2021 Dec 24;10(2):941–53.
- [7] Ashizawa T, Igarashi A, Sakata Y, Azuma M, Fujimoto K, Kobayashi T, et al. Impact of the severity of Alzheimer's disease on the quality of life, activities of daily living, and caregiving costs for institutionalized patients on anti-Alzheimer medications in japan. J Alzheimers Dis. 2021;81(1):367–74.
- [8] Farina N, King D, Burgon C, Berwald S, Bustard E, Feeney Y, et al. Disease severity accounts for minimal variance of quality of life in people with dementia and their carers: analyses of cross-sectional data from the MODEM study. BMC Geriatr. 2020 Jul 6;20(1):232.
- [9] Black CM, Fillit H, Xie L, Hu X, Kariburyo MF, Ambegaonkar BM, et al. Economic burden, mortality, and institutionalization in patients newly

diagnosed with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2018;61(1):185–93.

- [10] Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, Brnabic AJM, Matsumura T, Meguro K, et al. Costs and resource use of community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Japan: 18-month results from the GERAS-J study. Curr Med Res Opin. 2021 Aug;37(8):1331–9.
- [11] 朝田 隆 . 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 . 厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業 平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書 . 2013.
- [12] 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会(第 210 回)令和5年 10 月4日「高額医薬品(認知症薬)に対する対応」
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001153946.pdf>. 2023.

7. Appendix

公的分析の SR により特定された文献リスト

201 試験

1. Berry DA, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, et al. Lecanemab for patients with early Alzheimer disease: Bayesian analysis of a phase 2b dose-finding randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2023 Apr 3;6(4):e237230.
2. Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, Berry S, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2022 Dec 9;14(1):182.
3. Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, Berry S, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2022 Dec 9;14(1):182.
4. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. Alzheimers Res Ther. 2022 Dec 21;14(1):191.

301 試験 Core study

1. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9–21.
2. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(4):771–7.
3. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2024 May 10;16(1):105.