

【ケサンラ[®]点滴静注液 350mg】に関する費用対効果評価

【第 1.1 版】

【日本イーライリリー】

2025 年 11 月 17 日

【第 1.0 版の提出日】 2025 年 8 月 8 日

【目次】

0. 要旨	11
1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質	15
1.1 名称	15
1.2 保険償還価格 (1)	15
1.3 治療効果のメカニズム	15
1.4 対象疾患	15
1.5 使用方法等	16
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ	18
1.7 主な有害事象	20
1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	23
2. 費用効果分析における分析条件の設定	26
2.1 分析対象集団	26
2.2 比較対照技術	26
2.3 分析の立場と費用の範囲	26
2.4 効果指標	27
2.5 分析期間	27
2.6 割引率	27
2.7 分析条件の設定の要約	27
3. 追加的有用性	29
3.1 システマティックレビューのリサーチクエスト	29
3.1.1 システマティックレビューのリサーチクエスト	29
3.1.2 使用したデータベース	32
3.1.3 システマティックレビューの実施	34
3.2 システマティックレビューの結果	35
3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要	61
3.4 システマティックレビューのリサーチクエスト (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	61
3.5 システマティックレビューの結果 (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合の み]	61
3.6 既存データの再解析 [該当する場合のみ]	61
3.7 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	63
3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	63
3.8.1 分析対象集団 (a)	63

3.8.2 分析対象集団 (b)	65
3.9 追加的有用性の有無に関する評価	66
4. 分析方法の詳細	68
4a. 分析対象集団 (a) : 費用最小化分析	68
4a.1 分析方法: 分析対象集団 (a).....	68
4a.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス	68
4a.1.2 費用対効果の算出方法	68
4a.1.3 モデルで使用した設定と仮定	70
4a.1.4 モデルで使用した健康状態の定義	70
4a.2 分析で使用したパラメータ: 分析対象集団 (a).....	70
4a.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細.....	70
4a.2.2 QOL 値の詳細.....	70
4a.2.3 費用のパラメータの詳細.....	71
4b. 分析対象集団 (b) : 費用効果分析.....	73
4b.1 分析方法: 分析対象集団 (b).....	73
4b.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス	73
4b.1.2 費用対効果の算出方法	73
4b.1.3 モデルで使用した仮定	75
4b.1.4 モデルで使用した健康状態の定義	79
4b.2 分析で使用したパラメータ: 分析対象集団 (b).....	79
4b.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細.....	88
● モデルにおけるアルツハイマー病による認知症の重症度の定義	88
● 疾患の進行	88
● 施設入所	89
● 死亡率	92
● 治療効果	93
治療効果の指標.....	93
治療中止と治療効果の仮定	108
診断とモニタリング	111
● 有害事象	112
4b.2.2 QOL 値の詳細.....	113
4b.2.3 費用のパラメータの詳細.....	117
5. 分析結果	125
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果 ..	125
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	125

(a) 費用最小化分析	125
(b) 費用効果分析	126
5.1.2 感度分析	127
(a) 費用最小化分析	127
(b) 費用効果分析	128
5.1.3 分析の妥当性の検討	131
(a) 費用最小化分析	131
(b) 費用効果分析	131
5.1.4 分析結果の解釈	132
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	134
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	135
5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	135
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	135
6. 再分析用のデータ	137
7. 実施体制	138
8. 参考文献	139
Appendix	149
Appendix A: Search Strategy	150
Appendix B: CMA report	184
Appendix C: CEA report	185
Appendix D: 費用分析	186
Appendix E: 本剤(ドナネマブ)の長期有効性に関する補足説明(補遺)	187

図一覧

図 1 治療のアルゴリズム	19
図 2 PRISMA Diagram – SLR1: June 2023 Search	36
図 3 PRISMA Diagram – SLR2: August 2023 Search	37
図 4 PRISMA Diagram – SLR3: December 2024 Search	38
図 5 PRISMA Diagram – SLR4: May 2025 Search	39
図 6 モデルの構造.....	69
図 7 マルコフモデルの構造.....	75
図 疾患進行の累積ハザード: CDR-SB.....	94
図 9 重み付け前後におけるベースライン共変量の標準化平均差	99
図 10 Trimming 前の ADNI データにおける重み分布.....	99
図 11 Trimming 後の ADNI データにおける重み分布.....	100
図 12 TRAILBLAZER-ALZ 2 試験プラセボ群と、調整した ADNI コホートとの 18 ヶ月時点 までの比較.....	101
図 13 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験におけるドナネマブ群と、調整した ADNI コホート との 36 ヶ月時点までの比較	101
図 14 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験におけるドナネマブ群のうち 12 ヶ月でプラセボに 切り替えた集団と、調整した ADNI コホートとの 36 ヶ月時点までの比較	102
図 15 アミロイド PET センチロイドと関連した CDR-SB の変化における治療とプラセボの差 (adapted from Boxer and Sperling (2023)(113))	106
図 16 アミロイド消失のため 6 ヶ月または 12 ヶ月で治療を中止した患者におけるベースライ ンから 76 週目 (CDR-SB) までの変化	107
図 17 TRAILBLAZER-EXT パート A におけるドナネマブ治療後 1 年までの推移: CDR-SB (Evans et al. (2023)より改変(115))	108
図 18 費用最小化結果の図による要約.....	126
図 19 トルネードダイアグラム.....	127
図 20 費用効果分析の DSA (トルネードダイアグラム).....	128
図 21 費用効果平面上の散布図.....	130
図 22 費用効果受容曲線 (Cost-effectiveness acceptability curve: CEAC).....	130

表一覧

表 1 使用方法等	16
表 2 主要国における評価の一覧表	23
表 3 分析条件の設定の要約	27
表 4 システマティックレビュー (Systematic literature review, SLR) のクリニカルクエ スチョン	29
表 5 SLR で特定された 14 試験の詳細	40
表 6 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: TRAILBLAZER-ALZ 2 試 験 (39, 52, 53)	43
表 7 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: 301 試験	52
表 8 Hazard of Progressing to CDR-SB MCID	61
表 9 第 3 相試験における主な差異	64
表 10 追加的有用性の有無に関する評価: 分析対象集団 (a)	66
表 11 追加的有用性の有無に関する評価: 分析対象集団 (b)	66
表 12 モデルの概要	68
表 13 患者背景	69
表 14 ドナネマブとレカネマブの用法・用量	71
表 15 薬剤費用	71
表 16 診断およびモニタリングの費用	72
表 17 検査の回数	72
表 18 併用薬の費用および分布	72
表 19 モデルの主要な前提条件	76
表 20 マルコフモデルの主要な課題を解決するためのアプローチ	78
表 21 分析で使用したパラメータ	79
表 22 ベースラインの患者特性	87
表 23 ベースラインの介護者特徴	87
表 24 CDR-SB によるアルツハイマー病による認知症ステージの定義	88
表 25 年あたりの健康状態の移行確率(95%CI) (NACC-CDR-SB)	89
表 26 施設入所への移行確率	90
表 27 施設入所を含む、自然経過に基づく 6 ヶ月間の遷移確率マトリクス (NACC-CDR- SB)	91
表 28 ドナネマブの CDR-SB スケールにおける疾患進行ハザード比	95
表 29 重み付け前後における人口統計学およびベースライン特性の比較 (98)	98
表 30 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験における感度分析結果	103

表 31 長期治療効果に関する設定	105
表 32 中止ルール別治療効果	110
表 33 アミロイド β プラークの除去が確認され治療を中止した患者の割合	111
表 34 診断とモニタリングの主な前提条件	111
表 35 診断検査における資源利用	112
表 36 有害事象発生割合	113
表 37 有害事象に伴う効用値	114
表 38 モデルに用いた患者の QOL 値	114
表 39 介護者の QOL 値	115
表 40 費用の設定の概要まとめ	117
表 41 ドナネマブの薬剤費	118
表 42 ドナネマブの投与情報	119
表 43 薬剤投与費用	119
表 44 併用薬の費用と投与割合	119
表 45 診断およびモニタリング費用	120
表 46 有害事象治療費用	121
表 47 年間医療資源利用コスト（地域で医療を受けている場合）	122
表 48 年間医療資源利用コスト（施設に入所している場合）	123
表 49 費用最小化分析の結果（基本分析）	125
表 50 分析結果の要約	126
表 51 費用の内訳の詳細	126
表 52 一次元感度分析の結果	127
表 53 確率的感度分析	129
表 54 分析結果の解釈：分析対象集団（a）	132
表 55 分析結果の解釈：分析対象集団（b）	133
表 56 追加調査におけるベースライン MMSE の分布及び分析対象集団ごとの患者割合	134
表 57 公的介護費を含めた分析	135
表 58 分析の結果	136

略語一覧

略語	正式表記
AAIC	Alzheimer's Association International Conference
A β	Amyloid β : アミロイド β
AChE	Acetylcholinesterase: アセチルコリンエステラーゼ
AChEI	Acetylcholinesterase Inhibitor: アセチルコリンエステラーゼ阻害剤
AD	Alzheimer's Disease: アルツハイマー病
AD/PD	Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Conference
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items
ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment
ADL	Activities of Daily Living
AE	Adverse Event
APOE ϵ 4	Apolipoprotein allele ϵ 4: アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4
ARIA	Amyloid-Related Imaging Abnormalities: アミロイド関連画像異常
ARIA-E	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-oedema/effusion: アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-haemosiderosis/microhaemorrhages: アミロイド関連画像異常－脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症
ATT	Amyloid Targeted Treatment: 抗アミロイド β 抗体薬による治療
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: 認知症の行動・心理症状
C2H	Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDEM-QoL	Caregiver - Dementia Quality of Life
CDR	Clinical Dementia Rating scale

CDR-G	Clinical Dementia Rating scale Global
CDR-SB	Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes
CDSR	Clinical dementia scale rating
CEA	Cost-Effectiveness Analysis
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
ChEI	Cholinesterase Inhibitor: コリンエステラーゼ阻害剤
CSF	Cerebrospinal Fluid
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTAD	Clinical Trials on Alzheimer's Disease
DADs	Disability Assessment for Dementia
DAE	Discontinuation due to Adverse Events
DEM-QoL	Dementia Quality of Life
DET	Data Extraction Table
DMT	Disease-Modifying pharmacological Treatments
DS	Dependence Scale
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis
EES	Evaluable Efficacy Set
EMA	European Medicines Agency
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
ERG	Evidence Review Group
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
GDS	Geriatric Depression Scale
HAS	Haute Autorité de santé
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICER	The Institute for Clinical & Economic Review
IgG	Immunoglobulin G: ヒト化免疫グロブリン
IQWiG	The Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
MCI	Mild Cognitive Impairment: 軽度認知障害
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MMRM	Mixed model for repeated measures: 繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMSE	Mini Mental State Exam
MRI	Magnetic Resonance Imaging: 核磁気共鳴画像
NACC	National Alzheimer's Coordinating Center

NIA-AA	National Institute on Aging-Association: 米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会
NCS	Natural cubic spline: 自然 3 次スプライン
NCS2	Natural cubic spline model with 2 degrees of freedom: 自由度 2 の自然 3 次スプラインモデル
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NPI	Neuropsychiatry Inventory
PBAC	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	Pharmacodynamic: 薬力学
PET	Positron Emission Tomography: 陽電子放出断層撮影法
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 医薬品医療機器総合機構
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
QoL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease
RCT	Randomized Controlled Trial: ランダム化比較試験
SAE	Serious Adverse Event
SD	Standard Deviation: 標準偏差
SE	Standard Error
SF-36	Short Form 36
SLR	Systematic Literature Review
SMC	The Scottish Medicines Consortium
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TTT	Tau-Targeting Treatments
UK	United Kingdom
WHO	World Health Organization
WTP	Willingness To Pay

0. 要旨

評価対象技術名 [1.1 節]	ケサンラ®点滴静注液 350mg
諸外国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	NICE 及び SMC において評価途中であるが非推奨、カナダ及びオーストラリアにおいて評価中である。
分析対象集団 [2.1 節]	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うち、以下を対象とする。 (a) Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが 22-28 点の患者 (b) MMSE スコアが 20-21 点の患者
比較対照技術名 [2.2 節]	(a) レカネマブ＋非薬物療法±ドネペジル（評価対象技術：ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル） (b) 非薬物療法±ドネペジル（評価対象技術：ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル）
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場：公的医療・介護の立場 費用の範囲：公的医療費
効果指標 [2.4 節]	QALY
分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用、効果ともに年率 2%
システマティックレビューのライクエスチョン [3.1/3.3 節]	システマティックレビューは英語論文を対象として実施した。 Population Patients with an Alzheimer's disease confirmed by amyloid PET/ biomarker diagnosis and/or patients diagnosed through a clinical assessment ● Patients must have early symptomatic Alzheimer's Disease, which may be described as any of the following: ○ Populations with mild cognitive impairment due to Alzheimer's Disease ○ Populations with mild dementia due to Alzheimer's Disease ○ Prodromal Alzheimer's disease Interventions Disease-modifying pharmacological treatments (DMTs) approved by regulatory bodies for the treatment of early symptomatic Alzheimer's Disease or expected to seek regulatory approval in the future. Interventions may be administered as monotherapy or in combination with other interventions.

	DMTs of interested include: ● Donanemab ● Amyloid targeting treatments (ATTs), Tau-targeting treatments (TTTs), and other investigational agents including but not limited to: aducanumab, lecanemab, ALZ-801; CT1812; semaglutide; LY3372689; Remternetug/LY3372993; ABBV-916; JNJ-63733657; AR1001; AL002; Nilotinib BE; Bepranemab; E2841; VX745 <u>Comparators</u> ● Any of the interventions listed above (alone or in combination), best supportive care, or placebo <u>Outcomes</u> Any or all of these outcomes: ● Disease progression – time to progression and the proportion of patients progressing to more advanced disease stage (i.e., MCI-AD patients progressing to mild dementia) ● Quality of life (i.e., EQ-5D, SF-36, DEM-QoL, CDEM-QoL, QoL-AD) ● Validated composite clinical outcome measures (i.e., iADRS, ADCOMS, CDR-SB, CDR-global score) ● Validated cognitive assessment measures (i.e., MMSE, ADAS-Cog) ● Validated behavioral assessment measures (i.e., NPI, BEHAVE-AD) ● Validated functional assessment measures (i.e., iADL, ADCS-ADL, ADCS-MCI-ADL, DADs) ● Validated dependency measures (i.e., dependency scale) ● Changes in amyloid and tau burden, plasma and Cerebrospinal fluid (CSF) ● Safety outcomes including Serious Adverse Events (SAEs), Discontinuation due to Adverse Events (DAEs), discontinuations, ARIA ● Mortality <u>Study Design</u> ● Randomized controlled trials including any related post-hoc analyses and open-label extension studies that are identified
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	データベースを用いた検索は、下記のスケジュールで実施した。 ● SLR1 は 2023 年 6 月 22 日 ● SLR2 (第 1 回目更新) は 2023 年 8 月 21 日 ● SLR3 (第 2 回目更新) は 2024 年 12 月 11 日 ● SLR4 (第 3 回目更新) は 2025 年 5 月 14 日 タイトルと抄録によるスクリーニング、全文レビューによるスクリーニングの結果、合計 66 件 (14 試験) の文献が特定された。
間接比較の結果 [3.7 節]	分析対象集団 (a) システマティックレビューで特定された 14 試験のうち、分析対象集団 (a) については、ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジルとレカネマブ＋非薬物療法±ドネペジルを直接比較した試験は該当しなかったが、ドナネマブとレカネマブで早期 AD 患者を対象としプラセ

	ボ群と比較した国際共同第 3 相二重盲検試験を実施していたため、この 2 試験の比較を検討した。ドナネマブとレカネマブの有効性及び安全性に関して、臨床試験での選択・除外基準、組み入れられた患者の背景、有効性及び安全性の評価方法、治験薬の投与期間等に違いがあるため、2 つの臨床試験間での比較は不可能であり、現時点で両者の間で有効性及び安全性に差があるエビデンスが存在するとは言えないと判断した。 分析対象集団 (b) 国際共同第 3 相二重盲検試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2 試験) でドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジルとプラセボ (非薬物療法±ドネペジルを含む) を直接比較していた。MMSE 20-21 の対象集団については既存データの再解析を行い、これらの分析は試験のプライマリエンドポイントであった iADRS ではサブグループ解析であり例数が限定的なため統計学的有意差が示されていないが、全体集団と同様の傾向を示していた。費用効果分析のモデルで用いているエンドポイントである CDR-SB においては全体集団のみならずサブグループ解析でも有意差がみられた。これらのことから、ドナネマブは比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。
追加的有用性の有無 [3.8 節]	分析対象集団 (a) ☐ 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() 分析対象集団 (b) ☒ 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()
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.2 項、4.2 節等]	分析対象集団 (a) : 費用最小化分析 分析対象集団 (b) : 費用効果分析
結果の概要 [5.1 節]	分析対象集団 (a) : 評価集団に対して、18 ヶ月間の治療期間におけるドナネマブとレカネマブの比較を行ったところ、ドナネマブはレカネマブと比較して 1,262,199 円の費用削減を示していることから、「効果が同等、かつ費用が削減」の区分に相当すると考える。 分析対象集団 (b) : 評価対象集団においてドナネマブの比較対象技術に対する ICER は 2,158,521 円/QALY であり、一次元感度分析及び確率的感度分析の結果等を考慮しても、おおよそ同

	様の傾向を示していることから、「200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満」の区分に相当すると考える。
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	分析対象集団 (a) ☐ 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() 分析対象集団 (b) ☐ 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()

1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質

1.1 名称

- 販売名：ケサンラ®点滴静注液 350mg
- 一般名：ドナネマブ（遺伝子組換え）

1.2 保険償還価格（1）

- 保険償還価格：350mg 20mL 1 瓶 66,948 円（1 日薬価：8,560 円）
- 算定方式：類似薬効比較方式（Ⅰ）
- 比較薬：レカネマブ
- 加算率：有用性加算（Ⅱ）（A=5%）

1.3 治療効果のメカニズム

ケサンラ®点滴静注液は、ヒト化抗 N3pG Aβ モノクローナル抗体製剤である。アルツハイマー病（Alzheimer's Disease: AD）では、凝集性の高いアミロイド β（Amyloid β: Aβ）の産生が増加し、モノマー、可溶性 Aβ 凝集体（オリゴマー、プロトフィブリル）、不溶性のフィブリルを経て、Aβ プラークが形成され、沈着する。この脳内での Aβ の生成及び沈着は AD の病態の初期に起こる不可欠のイベントとされており（アミロイドカスケード仮説）（2, 3）、この病態生理学的変化は、AD による認知症と認識される臨床病期の 10 年以上前に始まるとされている（4-6）。本剤は、アミロイドカスケード仮説に基づき、不溶性 Aβ プラークの除去による AD の病態進行の抑制と臨床症状の悪化抑制を期待して開発された。本剤は、脳内の不溶性 Aβ プラークにのみ存在すると考えられ、Aβ1-40 や Aβ1-42 など他の Aβ の分子種よりも凝集しやすく、神経毒性が強いという報告のある（4, 7-9）「N 末端第 3 残基がピログルタミル化された Aβ（N3pG Aβ）」を標的とするヒト化免疫グロブリン G サブクラス 1（IgG1）モノクローナル抗体である（8, 10）。本剤は、脳内に沈着した不溶性 Aβ プラークの N3pG Aβ に選択的に結合し、ミクログリアによる貪食作用を介して不溶性 Aβ プラークの除去を促進すると考えられている（11, 12）。

1.4 対象疾患

ケサンラ®点滴静注液 350mg の保険適用となる効能又は効果は「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」である。

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

も対策が必要な疾患である (13)。高齢化に伴う認知症患者の増加は世界共通の課題であり、全世界における認知症患者数は、およそ 20 年ごとに倍増すると推計されている (14)。日本においても認知症患者数は今後さらに増加が見込まれ、2012 年の 65 歳以上の高齢者の認知症者は 462 万人、有病率は約 15%と推計されていたが (15)、2025 年には 471.6 万人、12.9%、2040 年には 584.2 万人、14.9%に上ると推計されている (16)。病型はアルツハイマー型認知症が 6～7 割程度を占め (2013 年報告の調査結果)、将来推計でも、その他の認知症に比べアルツハイマー型認知症の増加が予想されている (17)。また、2013 年の MCI の人数は約 380 万人、有病率は 13%と推計されていたが (15)、2025 年には 564.3 万人、15.4%、2040 年には 612.8 万人、15.6%に増加すると推計されている (16)。その中で本剤を使用する患者数は、ピーク時 (予測本剤投与患者数) で 2.6 万人と予測している。(1)

1.5 使用方法等

添付文書に記載の本剤の使用方法は以下の通りである。(18)

表 1 使用方法等

投与経路	注射
投与方法	少なくとも 30 分かけて点滴静注する。
投与量	最初の 3 回: 700mg 4 回目以降: 1400mg
投与頻度	4 週間隔
平均的な投与期間(あるいはサイクル数)	本剤投与中にアミロイド β プラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了すること。アミロイド β プラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長 18 ヶ月で完了すること。18 ヶ月を超えて投与する場合は、18 ヶ月時点までの副作用の発現状況、臨床症状の推移やアミロイド β プラークの変化等を考慮し、慎重に判断すること。アミロイド β プラークの除去は、アミロイド PET 検査又は同等の診断法により評価し、検査を実施する場合の時期は本剤投与開始後 12 ヶ月を目安とすること。
平均投与量	上述の投与量の通り

なお、本剤の使用に関しては最適使用推進ガイドラインが作成されており、その中で投与対象と

なる患者や施設について以下の要件が定められている。

● 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 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のある患者
- 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫、5 個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は 1cm を超える脳出血が確認された患者

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 20 点以上、28 点以下

（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。なお、タウ蓄積に関しては、添付文書の効能又は効果に関連する注意において、本剤の投与に先立ち、A β 病理に関する検査結果、AD のステージ、flortaucipir（¹⁸F）を用いた PET 検査を実施した場合はその結果等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断することと記載されているが、現時点におけるタウ PET 検査の医療実態等を踏まえ、当面の間はタウ蓄積の検査を求めないこととする。

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ

ケサンラ®点滴静注液 350mg の保険適用となる効能又は効果は「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」である。

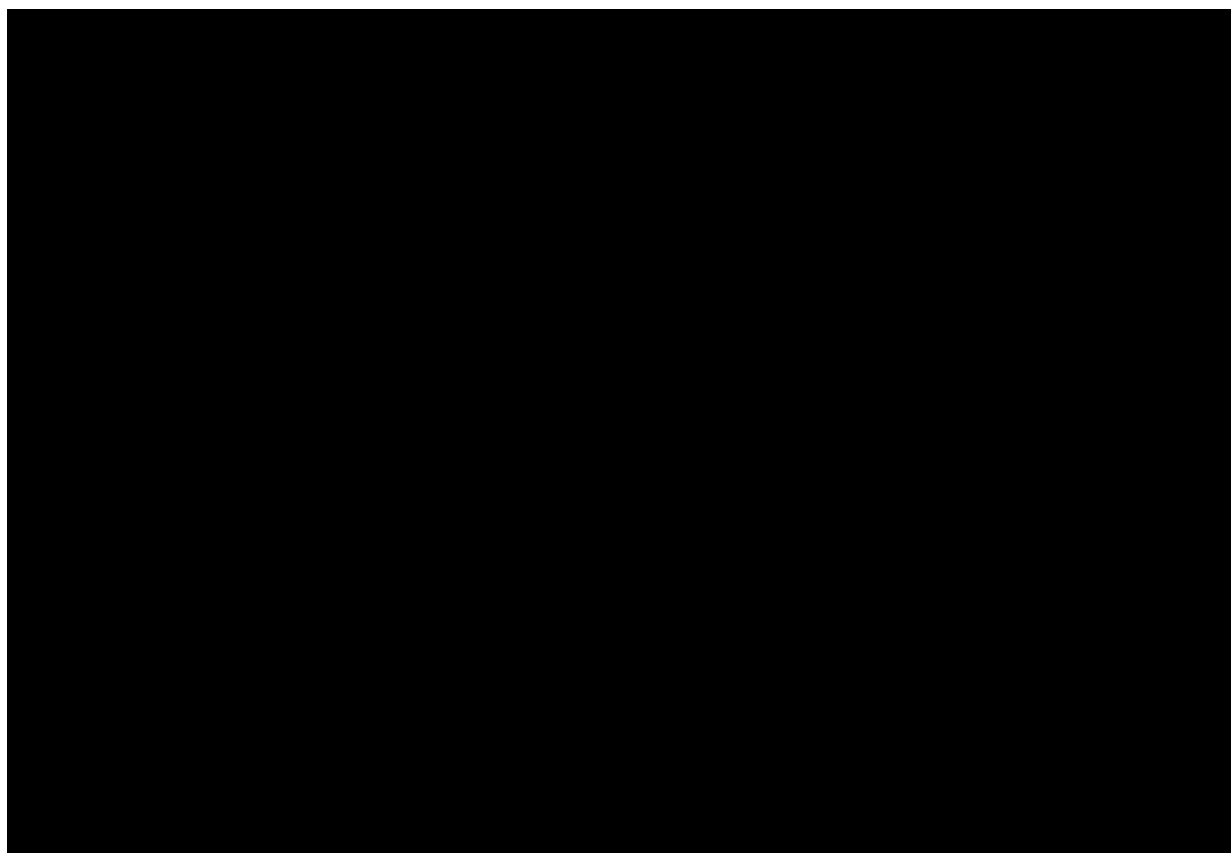
現行の治療ガイドライン「認知症疾患診療ガイドライン（2017 年）」（19）には下記のように記載されている。認知症の治療の標的症状には中核症状と呼ばれる認知機能障害と、妄想、易怒性などの Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) があり、これらは薬物療法と非薬物療法を組み合わせで治療する。認知機能低下には特異的な薬物療法がある場合はそれらを開始し、非薬物療法も併用する、とされている。BPSD が出現した場合は、その原因となる身体疾患の有無やケアが適切か否かを検討し、治療としては非薬物療法を薬物療法より優先的に適用する（20, 21）。

アルツハイマー型認知症者の認知機能改善のために、現在使用可能な薬剤は、コリンエステラーゼ阻害剤（Cholinesterase Inhibitor: ChEI）のドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3種類とNMDA受容体拮抗薬メマンチンである。いずれも有効性を示す科学的根拠があり、使用するように勧められる。

治療のアルゴリズムは以下の通りである。

- ① 軽度：各薬剤の特徴を考慮し、ChEIのいずれか1剤を選択して投与する。効果がないか不十分、効果減弱、あるいは、副作用で継続できなくなった場合には、他のChEIへの変更を考慮する。
- ② 中等度：各薬剤の特徴を考慮して、ChEIの1剤かメマンチンを選択して投与する。効果がないか不十分、効果減弱、あるいは、副作用で継続できなくなった場合には、他のChEIかメマンチンに変更、あるいは、ChEIとメマンチンとの併用がされていない場合には併用を考慮する。
- ③ 重度：ドネペジル5-10mg、あるいは、メマンチン、両者の併用を考慮する。いずれの薬剤も効果がない、または副作用で継続できなくなった場合には投与中止も考慮する、薬剤の中断により認知機能低下が急速に進行する例があり、投与中止の判断は慎重に行う。

図 1 治療のアルゴリズム



ADは緩やかに進行し、長期的なケアが必要となる一方で、現状の治療では根治が望めず、患者及びその家族は精神的、肉体的、及び経済的な負担により疲弊する。当事者及びその家族からは、発症の根本原因に関与する抗アミロイドβ抗体薬への期待とともに、日本での承認を切望する声が挙がっていた。2022年11月、抗アミロイドβ抗体薬の開発が進む現状を踏まえ、日本の認知症医療に関連する6学会は合同で提言を行った。その中で新たな治療薬の登場により、認知症に対するイメージも変わってくる可能性があり、抗アミロイドβ抗体薬の実用化に伴う課題に取り組むとともに、認知症の当事者やご家族の生活の質、あるいはウェルビーイングを高めるための治療やケアを進めてゆくことの重要性が述べられている（日本神経学会ら、2022年）（22）。認知症を治療する医師を対象とした医療ニーズ調査で、ADは患者数が多い又は今後の増加が見込まれることを主な理由として、約6割の回答者が新規治療法の開発が急務と考える疾患として選択した。また、課題としては、約半数の回答者がMCIの治療法の確立を挙げた。さらに、ADの根本治療薬が開発された場合、認知症に至る前から治療を開始することが適切と考えている回答者が95%を超えた（日本神経治療学会医療ニーズ調査運営委員会、2020年）（23）。ADを含めた認知症患者数の増大に伴う社会的コストの増大は世界的な課題となっている。特に、日本でのADの医療や介護に伴う年間費用は、介護者の生産性低下も含めると、合計7兆円を超えると推計されており（13）、疾患関連費用としては、医療費よりも介護関連費用や介護者

のインフォーマルケア費用が占める割合が非常に高いことも明らかになっている(24)。このような状況を踏まえ、認知症は国家的に取り組む課題と位置づけられている。日本では、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても進行を緩やかにする「予防」、及び認知症になっても尊厳と希望を持って認知症とともに生きることができる「共生」を両輪として施策が推進されている。

これらのことから、医学的にも社会的にもADの進行を遅延させることができる抗アミロイドβ抗体薬に対するニーズは高い。

抗アミロイドβ抗体薬はADの病態機序に作用することで進行速度を低下させ、認知症に至る前から長期間にわたり認知機能障害の進行を遅延させるものである。本邦の抗アミロイドβ抗体薬は、レカネマブが2023年7月に「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を適応症として承認を取得し、本剤も2024年9月に同じ適応症のもと「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を効能又は効果として承認を取得した。現行の治療ガイドラインでは、MCIから認知症への進行を予防する方法について「高血圧や糖尿病、脂質異常症などの管理、適度な運動を続けることなどが推奨される。軽度認知障害者において、認知症への進行予防を目的として抗認知症薬を使用すべきであるとする十分な根拠はない。」とされている。しかし、これは本剤やレカネマブの承認前の段階の治療ガイドラインであるため、治療ガイドライン上で最新の治療環境を反映した明確な位置づけは示されていないと考える。一方で、本剤の審議結果報告書で、医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)の見解として、「本薬は、アミロイドプラークのみに存在すると考えられるN3pG Aβを標的とするモノクローナル抗体であり、アミロイドプラークに対して選択的に作用し、その除去を促進することで治療効果を発揮すると考えられている。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の早期AD患者を対象に実施された海外第2相試験(AACG試験)において、投与後76週までのiADRS等の臨床評価指標の変化に基づき、本薬の一定の有効性が示唆され、アミロイドPETによる評価で本薬投与による脳内Aβ蓄積量の減少が認められた。また、脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期AD患者を対象に検証的試験として実施されたAACI試験において、臨床的に意義のある有効性が示されており、当該試験において認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。上記の結果を踏まえると、早期AD患者に対し、既承認の抗Aβ抗体薬とは投与間隔や使用方法が異なる新たな治療選択肢として本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する」とされているように、早期AD患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

1.7 主な有害事象

リスク管理計画書に示された「重要な特定されたリスク」および「重要な潜在的リスク」は下記の通りである。(25)

- 重要な特定されたリスク: アミロイド関連画像異常－浮腫/滲出液貯留 (Amyloid-

Related Imaging Abnormalities-oedema/Effusion: ARIA-E)

重要な特定されたリスクとした理由:

疾患修飾薬である抗アミロイド β 抗体において、ARIA-E はクラスエフェクトとして知られている事象であり、通常は無症候性であるが、症候性 ARIA-E は生活の質に大きな影響を与える可能性がある。

海外第 2 相試験(AACG 試験)及び国際共同第 3 相試験(AACI 試験)の二重盲検投与期間における併合解析で、ARIA-E の発現割合はドナネマブ群で 24.4%(240 例)、プラセボ群で 1.9%(19 例)であり、重篤な ARIA-E の発現割合はドナネマブ群で 1.5%(15 例)、プラセボ群で 0%(0 例)であった。海外第 2 相試験(AACG 試験、AACH 試験)、国際共同第 3 相試験(AACI 試験)、海外第 3 相試験(AACN 試験)の併合解析において、ARIA-E の発現割合はドナネマブ群で 19.5%(531 例)であり、重篤な ARIA-E の発現割合はドナネマブ群で 1.0%(28 例)であった。

AACG 試験及び AACI 試験の二重盲検投与期間における併合解析で、APOE ϵ 4 遺伝子型別の ARIA-E 発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型 41.7%(70 例/168 例)、ヘテロ接合型 24.1%(126 例/522 例)及びノンキャリア 14.8%(43 例/291 例)であった。プラセボ群では、ホモ接合型 3.4%(6 例/174 例)、ヘテロ接合型 1.9%(10 例/538 例)及びノンキャリア 0.7%(2 例/282 例)であった。AACG 試験、AACH 試験、AACI 試験及び AACN 試験の併合解析において、APOE ϵ 4 遺伝子型別の ARIA-E 発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型 33.9%(139 例/410 例)、ヘテロ接合型 20.2%(287 例/1421 例)及びノンキャリア 11.6%(103 例/886 例)であった。

ARIA-E は重篤化した場合、致死的な転帰に至る可能性があることから、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、重要な特定されたリスクに設定した。

- 重要な特定されたリスク: アミロイド関連画像異常—脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症 (Amyloid-Related Imaging Abnormalities-haemosiderosis/microhaemorrhages: ARIA-H)

重要な特定されたリスクとした理由:

疾患修飾薬である抗アミロイド β 抗体において、ARIA-H はクラスエフェクトとして知られている事象であり(26)(Arrighi et al. 2016)、通常は無症候性である。ARIA-H は ARIA-E と関連して認められることが多く、脳出血のリスク及び進行した脳アミロイド血管症の存在に関連すると考えられている。

海外第 2 相試験(AACG 試験)及び国際共同第 3 相試験(AACI 試験)の二重盲検投与期間における併合解析で、ARIA-H の発現割合はドナネマブ群で 31.3%(308 例)、プラセボ群で 13.0%(130 例)であり、重篤な ARIA-H の発現割合はドナネマブ群で 0.4%(4 例)、プラセボ群で 0%(0 例)であった。海外第 2 相試験(AACG 試験、AACH 試験)、国際共同第 3 相試験

(AACI 試験)、海外第 3 相試験(AACN 試験)の併合解析において、ARIA-H の発現割合はドナネマブ群で 25.6%(699 例)であり、重篤な ARIA-H の発現割合はドナネマブ群で 0.3%(9 例)であった。

AACG 試験及び AACI 試験の二重盲検投与期間における併合解析で、APOE ε 4 遺伝子型別の ARIA-H 発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型 53.6%(90 例/168 例)、ヘテロ接合型 31.0%(162 例/522 例)、及びノンキャリア 18.9%(55 例/291 例)であった。プラセボ群では、ホモ接合型 19.5%(34 例/174 例)、ヘテロ接合型 12.3%(66 例/538 例)、及びノンキャリア 10.6%(30 例/282 例)であった。AACG 試験、AACH 試験、AACI 試験、及び AACN 試験の併合解析において、APOE ε 4 遺伝子型別の ARIA-H 発現割合は、ドナネマブ群でホモ接合型 43.2%(177 例/410 例)、ヘテロ接合型 26.2%(373 例/1421 例)、及びノンキャリア 16.6%(147 例/886 例)であった。

ARIA-H は重篤化した場合、致死的な転帰に至る可能性があることから、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、重要な特定されたリスクに設定した。

- 重要な特定されたリスク：重篤な過敏症反応 (infusion reaction 含む)

重要な特定されたリスクとした理由：

生物由来製品は、infusion reaction、アナフィラキシーを含む即時的及び非即時的過敏症反応を引き起こすことが知られている(27)(Maggi et al. 2011)。

海外第 2 相試験(AACG 試験)及び国際共同第 3 相試験(AACI 試験)の二重盲検投与期間における併合解析で、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応及び infusion reaction 関連事象の発現割合はドナネマブ群で 0.6% (6 例)、プラセボ群で 0.2%(2 例)であった。海外第 2 相試験(AACG 試験、AACH 試験)及び国際共同第 3 相試験(AACI 試験)、海外第 3 相試験(AACN 試験)の併合解析において、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応及び infusion reaction 関連事象の発現割合は 0.5% (13 例)であった。

重篤な過敏症反応(infusion reaction、即時型過敏症反応など)は、致死的な転帰に至る可能性があることから、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得ると考え、重要な特定されたリスクに設定した。

- 重要な潜在的リスク：抗血栓薬の併用による重篤な脳出血

重要な潜在的リスクとした理由：

抗アミロイドβ抗体において、ARIA-H はクラスエフェクトとして知られている事象であり、ドナネマブ投与中の患者に抗血栓薬が併用された場合、脳出血の潜在的なリスクが増加する可能性が考えられる。

海外第 2 相試験(AACG 試験)及び国際共同第 3 相試験(AACI 試験)の二重盲検投与期間における併合解析で、MRI に基づいた脳出血発現割合は、1 回以上、抗血栓薬を使用したドナ

ネマブ群中で 0.2% (1 例)、抗血栓薬を使用していないドナネマブ群中で 0.3% (2 例)と同程度であった。

しかし、他の抗アミロイドβ抗体において、抗血栓薬併用時に死亡例を含む重篤な脳出血 (1cm を超える) が報告されており、ドナネマブにおいても重篤を含む脳出血 (1cm を超える) が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。

1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

諸外国の医療技術評価機関における評価結果は以下の通りである。

表 2 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	・ 非推奨 ・ 評価ステータス:ドラフト	£613.60
	SMC	・ 非推奨 ・ 評価ステータス:2 nd resubmission 中	
フランス	HAS	薬事承認なし	なし
ドイツ	IQWiG	薬事承認なし	なし
カナダ	CADTH	・その他(評価中)	なし
オーストラリア	PBAC	・その他(評価中)	AUD1,170
米国	ICER	評価なし	\$845.22(AWP)

【各国における費用対効果評価の詳細】

1. 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	評価中(ドラフトあり)
	SMC	評価中
フランス	HAS	なし
カナダ	CADTH	評価中
オーストラリア	PBAC	評価中

米国	ICER	なし
----	------	----

2. 評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11221
評価対象技術	ドナネマブ
評価結果	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	Mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease in adults who are heterozygous for apolipoprotein E4 or do not have the gene
使用方法	The recommended dose of donanemab is 700 mg every 4 weeks for the first 3 doses, followed by 1400 mg every 4 weeks. Treatment should be continued until amyloid plaques are cleared as confirmed using a validated method up to a maximum of 18 months.
比較対照	BSC
主要な増分費用効果比の値	67,891 ポンド/QALY

国名	イギリス
機関名	SMC
評価結果の URL など	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/donanemab-kisunla-full-smc2687/
評価対象技術	ドナネマブ
評価結果	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	Mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease in adults who are heterozygous for apolipoprotein E4 or do not have the gene
使用方法	The recommended dose of donanemab is 700 mg every 4 weeks for the first 3 doses, followed by 1400 mg

	every 4 weeks. Treatment should be continued until amyloid plaques are cleared as confirmed using a validated method up to a maximum of 18 months.
比較対照	BSC
主要な増分費用効果比の値	18,892 ポンド/QALY(PAS 適用後)

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象集団

2025 年 2 月 28 日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された分析対象とする集団について以下に示す。

- 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うち、以下を対象とする。

(a) Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが 22-28 点の患者

(b) MMSE スコアが 20-21 点の患者

分析対象集団を設定した理由は、分析対象集団 (a) と (b) では比較対照技術が異なるため、集団を分けて設定することが適切と考えたためである。

2.2 比較対照技術

2025 年 2 月 28 日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された比較対照技術と選定理由について以下に示す。

- 分析対象集団 (a)

レカネマブ＋非薬物療法±ドネペジル

(評価対象技術：ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル)

- 分析対象集団 (b)

非薬物療法±ドネペジル

(評価対象技術：ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル)

比較対照技術を選定した理由は以下の通りである。

- 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軽度の認知症の治療においてドナネマブに対応する抗アミロイドβ抗体薬はレカネマブのみであり、比較対照技術にレカネマブを含めることが適切である。また、状況に応じて非薬物療法やコリンエステラーゼ阻害剤による治療も行われる。コリンエステラーゼ阻害剤のうち最も安価なものは経口のドネペジルである。したがって、分析対象集団 (a) の比較対照技術は、レカネマブ＋非薬物療法±ドネペジルとすることが適切である。

- 分析対象集団 (b)

ドナネマブおよびレカネマブの最適使用推進ガイドラインに基づくと、MMSE スコアが 20-21 点の患者には公的保険においてレカネマブの使用が困難であることから、分析対象集団 (b) の比較対照技術を非薬物療法±ドネペジルとすることが適切である。

2.3 分析の立場と費用の範囲

2025 年 2 月 28 日に実施された費用対効果評価専門組織において決定されたケサンラの費用

対効果評価に係る分析枠組みに基づき、基本分析の立場は「公的医療の立場」、費用の範囲は「公的医療費」とした。「公的医療の立場」以外の分析として、「公的医療・介護の立場」に関する分析も行う（ただし、分析結果に影響を与えない場合には実施しない）。

2.4 効果指標

- 分析対象集団 (a)

該当なし。

- 分析対象集団 (b)

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（以下 HTA ガイドライン）(28) に基づき、効果指標は QALY (Quality Adjusted Life Year) とした。

2.5 分析期間

- 分析対象集団 (a)

本剤と比較対照技術の治療期間を勘案し、18 ヶ月とした。

- 分析対象集団 (b)

HTA ガイドラインに基づき、対象集団の治療に関する費用と効果を分析するのに十分な期間を確保するため、分析期間を生涯とした。

2.6 割引率

HTA ガイドラインに基づき、割引率は費用、効果ともに年率 2%とした。

2.7 分析条件の設定の要約

下記の表に 2.1 節から 2.6 節までの内容をまとめた。

表 3 分析条件の設定の要約

分析対象集団	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うち、以下を対象とする。 (a) Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが 22-28 点の患者 (b) MMSE スコアが 20-21 点の患者
比較対照技術	分析対象集団 (a) レカネマブ＋非薬物療法±ドネペジル（評価対象技術：ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル）

	分析対象集団 (b) 非薬物療法±ドネペジル (評価対象技術: ドナネマブ+非薬物療法±ドネペジル)
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及び軽度の認知症の治療においてドナネマブに対応する抗アミロイドβ抗体薬はレカネマブのみであり、比較対照技術にレカネマブを含めることが適切である。また、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に対しては、状況に応じて非薬物療法やコリンエステラーゼ阻害剤による治療も行われる。コリンエステラーゼ阻害剤のうち最も安価なものは経口のドネペジルである。したがって、分析対象集団 (a) の比較対照技術は、レカネマブ+非薬物療法±ドネペジルとすることが適切である。 分析対象集団 (b) ドナネマブおよびレカネマブの最適使用推進ガイドラインに基づくと、MMSEスコアが 20-21 点の患者には公的保険においてレカネマブの使用が困難であることから、分析対象集団 (b) の比較対照技術を非薬物療法+ドネペジルとすることが適切である。
分析の立場と費用 の範囲	分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費
効果指標	分析対象集団 (a) 該当なし 分析対象集団 (b) QALY
分析期間	分析対象集団 (a) 18 ヶ月 分析対象集団 (b) 生涯
割引率	費用、効果ともに年率 2%

3. 追加的有用性

ドナネマブの追加的有用性は、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を対象集団として以下の手順で検討した。

3.1 システマティックレビューのリサーチクエスト

3.1.1 システマティックレビューのリサーチクエスト

システマティックレビューのクリニカルクエストを表 4 の通り設定した。

表 4 システマティックレビュー (Systematic literature review, SLR) のクリニカルクエスト

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Patients with an Alzheimer's disease confirmed by amyloid PET/ biomarker diagnosis and/or patients diagnosed through a clinical assessment ● Patients must have early symptomatic Alzheimer's Disease, which may be described as any of the following: ○ Populations with mild cognitive impairment due to Alzheimer's Disease ○ Populations with mild dementia due to Alzheimer's Disease ○ Prodromal Alzheimer's disease	● Studies investigating a mixed population that did not clearly state the proportion of patients with early symptomatic Alzheimer's disease or report subgroup data for patients of interest. ● Studies where <80% of the study population met the Population, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design (PICOS) criteria and where data were not reported separately for the population of interest.
Interventions	Disease-modifying pharmacological treatments approved by regulatory bodies for the treatment of early symptomatic Alzheimer's Disease or expected to seek regulatory	● Non-pharmacological interventions ● Approved symptomatic treatments which do not delay disease progression

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	approval in the future. Interventions may be administered as monotherapy or in combination with other interventions. DMTs of interested include: ● Donanemab ● Amyloid targeting treatments (ATTs), Tau-targeting treatments (TTTs), and other investigational agents including but not limited to: aducanumab, lecanemab, ALZ-801; CT1812; semaglutide; LY3372689; remternetug/LY3372993; ABBV-916; JNJ-63733657; AR1001; AL002; Nilotinib BE; bepranemab; E2841; VX745	(cholinesterase inhibitors) i.e., rivastigmine, galantamine, and donepezil ● Interventions intended to treat specific comorbid conditions, such as depression or agitation, that are not intended to delay disease progression or treat multiple symptoms of the disease ● Treatments that do not have regulatory approval for early symptomatic Alzheimer's Disease and that are not anticipating/undergoing regulatory approval (due to the many failed trials in Alzheimer's Disease) e.g., memantine (indicated for advanced disease), solanezumab, gantenerumab, bapineuzumab, elenbecestat, crenezumab and lanabecestat
Comparators	● Any of the interventions listed above (alone or in combination), best supportive care, or placebo	● N/A
Outcomes	Any or all of these outcomes: ● Disease progression – time to progression and the proportion	● Relevant outcomes are not reported

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	of patients progressing to more advanced disease stage (i.e., MCI-AD patients progressing to mild dementia) ● Quality of life (i.e., EQ-5D, SF-36, DEM-QoL, CDEM-QoL, QoL-AD) ● Validated composite clinical outcome measures (i.e., iADRS, ADCOMS, CDR-SB, CDR- global score) ● Validated cognitive assessment measures (i.e., MMSE, ADAS-Cog) ● Validated behavioral assessment measures (i.e., NPI, BEHAVE-AD) ● Validated functional assessment measures (i.e., iADL, ADCS-ADL, ADCS-MCI-ADL, DADs) ● Validated dependency measures (i.e., dependency scale) ● Changes in amyloid and tau burden, plasma and Cerebrospinal fluid (CSF) ● Safety outcomes including Serious Adverse Events (SAEs), Discontinuation due to Adverse Events (DAEs), discontinuations, ARIA ● Mortality	

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Study Design	Randomized controlled trials including any related post-hoc analyses and open-label extension studies that are identified	All other study designs and publication types
Other limits	- Language: English-language only - Publication date: full-text original articles published since 2010 (unless included in the 2010 Evidence Review Group (ERG) review of Alzheimer's Disease treatments) or abstracts from pre-determined conferences published since 2020 - Geography: No limit	- Non-English language publications - Articles published before 2010 not included in the 2010 ERG SLR

略語: AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, アルツハイマー病評価尺度-認知サブスケール; ADCOMS = Alzheimer's disease - composite outcome measure, アルツハイマー病-複合アウトカム指標; ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living, アルツハイマー病共同研究-日常生活動作; ADCS-MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment, アルツハイマー病共同研究-軽度認知障害の日常生活動作; APOE4 = apolipoprotein E 4 allele, アポリポタンパク質 E4 対立遺伝子; ARIA = Amyloid-related imaging abnormalities, アミロイド関連画像異常; ATT = Amyloid Targeted Treatment, 抗アミロイドβ抗体薬による治療; BEHAVE-AD = Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, アルツハイマー病における行動病理評価尺度; CDR = Clinical Dementia Rating scale, 臨床的認知症重症度評価尺度; CDR-SB = Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価ボックス合計; CDEM-QoL = Caregiver - Dementia Quality of Life, 介護者-認知症生活の質; CDSR = Clinical dementia scale rating, 臨床的認知症評価尺度; CSF = Cerebrospinal Fluid, 脳脊髄液; DADs = Disability Assessment for Dementia, 認知症障害評価; DAE = Discontinuation due to Adverse Events, 有害事象による中止; DEM-QoL = Dementia Quality of Life, 認知症生活の質; DS = Dependence Scale, 依存度尺度; ERG = Evidence Review Group, エビデンスレビューグループ; EQ-5D = EuroQol 5-Dimensions; IADL = Instrumental activities of daily living, 手段の日常生活動作; iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, 統合アルツハイマー病評価尺度; MCI = mild cognitive impairment, 軽度認知障害; MMSE = Mini mental state exam, ミニメンタルステート検査; NPI = Neuropsychiatry Inventory, 神経精神医学的インベントリー; PICOS = Population, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design, 対象集団、介入、比較、アウトカムおよび研究デザイン; QoL-AD = Quality of Life in Alzheimer's Disease, アルツハイマー病における生活の質; SAE = Serious Adverse Event, 重篤な有害事象; SF-36 = Short Form 36; TTT = Tau-targeting treatment, タウ標的治療

3.1.2 使用したデータベース

3.1.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョンで定義したクリニカルクエスチョンに基づき、以下の条件により検索を行った。

3.1.2.1 論文検索

以下のデータベースを対象に検索を行った。

- Excerpta Medica dataBASE (Embase)
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and MEDLINE in Process
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

検索式は Appendix A に記載した。検索は、Cochrane Collaboration が推奨する各論文データベース固有のフリーテキスト検索用語と統制語彙用語の組み合わせを使用して、検索エンジン OvidSP により実施された。(29) 介入は、早期症状のあるアルツハイマー病に対する規制当局の承認を受けている介入と、現在検討されている薬剤（将来的に規制当局の承認を受ける可能性がある）に限定され、介入のリストは、Food and Drug Administration (FDA) のウェブサイトの系統的な検索により特定し、加えて、臨床試験登録を系統的に検索し、現在検討されている新規の治療を特定した。2011 年に National Institute for Health and Care Excellence (NICE) はアルツハイマー病の治療薬に関する技術評価ガイダンス (TA217) を公表しており、今回の SLR では、その技術評価ガイダンス以降に公表された関連試験を特定することを目的としていたため、文献検索の対象期間は過去 15 年間（2010 年から 2025 年 5 月まで）に限定した。

3.1.2.2 その他の検索

査読付き学術誌で発表されていないデータを特定するために、その他の文献の検索も実施した。新たな研究を把握するために、以下の学会および機関の情報を検索した。

- Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD)
- Alzheimer's Association International Conference (AAIC)
- Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Conference (AD/PD)

2021 年から 2023 年の間に開催された CTAD および AAIC の会議録は Embase に含まれていた。2021 年から 2023 年の間に開催された AD/PD の会議録は、関連研究を特定するためにウェブサイトを検索した。

上述の文献検索を補完するために、文献データベースを用いた検索で特定された文献の中で、最新かつ多くの文献が文献レビューの対象に含まれる SLR の文献を選び (30, 31)、その 2 文献の参考文献リストに基づき、今回実施した SLR で特定されている試験が含まれていることを確認した。試験や患者の重複を避けるため、参考文献のリストを確認した 2 つの SLR の文献は実施中の SLR の対象文献には含めなかった。

また、FDA および European Medicines Agency (EMA) の規制当局による審査を特定し、関連する試験のデータを確認した。

それに加えて、以下の Health Technology Assessment (HTA) 機関の情報を検索し、関連する評価結果を特定した。

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- The Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)
- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- The Institute for Clinical & Economic Review (ICER)
- The Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- The Japanese Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

今回実施した SLR に関連する試験が含まれていることを確認するために、関連する HTA とその報告書の内容を調査した。(32-35)

最後に、以下の臨床試験のウェブサイトを検索し、関連する進行中の試験を確認した。

- Clinicaltrials.gov
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance
- The Japanese Registry of Clinical Trials
- The EU Clinical Trials Register
- The International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.1.3 システマティックレビューの実施

システマティックレビューは、下記の手順で実施した。

1. 検索: 3.1.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョンで定義したクリニカルクエスチョンに従って検索が実施され、結果として得られたタイトルと抄録の中から、複数のデータベースで特定された文献を重複として削除した。
2. スクリーニング: 研究の選択プロセスは 2 段階で実施した。まず、各文献のタイトルと抄録を精査し、全文レビューの対象となる文献を特定した。次に、文献の全文をレビューし、SLR に含めるかどうかを判断した。いずれの段階においても、スクリーニングは、あらかじめ定められた母集団、介入、比較対照、結果、試験デザインの基準 (表 4) に基づいて実施した。最終的に、除外基準を満たさないもの、かつ、すべての適格基準を満たすものを特定した。タイトルおよび抄録のスクリーニングと全文レビューの両段階では、2 名が独立してスクリーニングを実施した。試験を組み入れるか否かについて 2 名の意見が分かれた場合には、3 人目の査読者が最終判断をした。

3. データ抽出: データ抽出テンプレート (Data Extraction Table: DET) に従い、1 名によってデータ抽出が行われ、入力されたデータは、2 人目によって検証された。必要に応じて、意見の相違を解消するために 3 人目の査読者への相談を実施した。さらに、検証済みのデータに対して論理的な確認を行った。
4. バイアスリスクの評価: それぞれの試験については、NICE (36) で使用され、IQWiG (37) が推奨する基準を満たしたコクランのバイアスのリスク評価ツール (38) を用いてバイアスを評価した。この評価では、各試験が、ランダム化、治療割付の秘匿化、患者背景の違い、被験者および評価者の盲検化、脱落の不均衡、アウトカムデータの不完全性、および ITT (intention to treat) での解析等に関する 7 つの基準をどの程度満たしているかを要約し、各試験の全体的なバイアスリスク判定を実施した。質の評価および試験のバイアスは、1 名が評価し、別の 1 名が確認した。評価に不一致が生じた場合は、2 名の間での合意またはさらに 3 人目の査読者の関与により解決した。学会の抄録やポスターではバイアスのリスクに関して十分な情報が得られないため、全文が入手可能な試験のみが評価の対象となった。

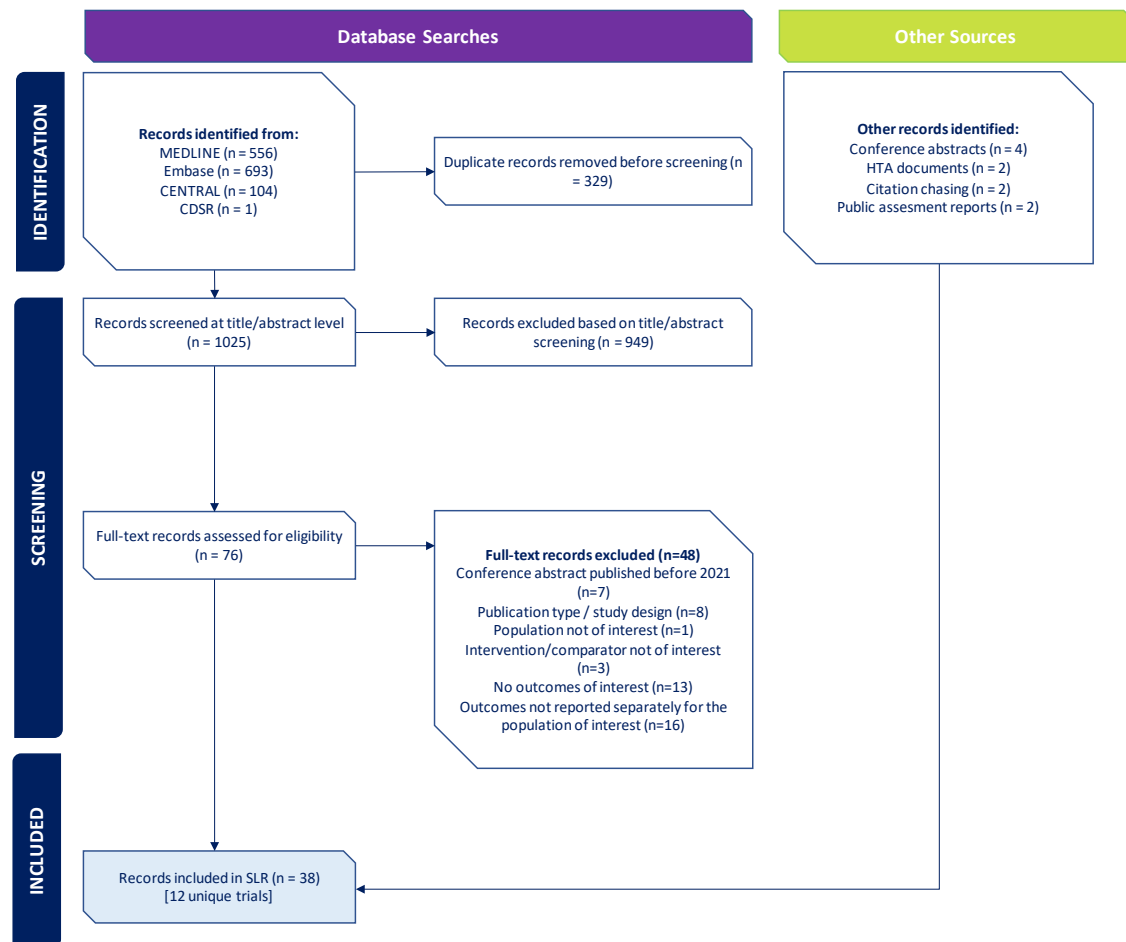
3.2 システマティックレビューの結果

データベースを用いた検索は、下記のスケジュールで実施した。

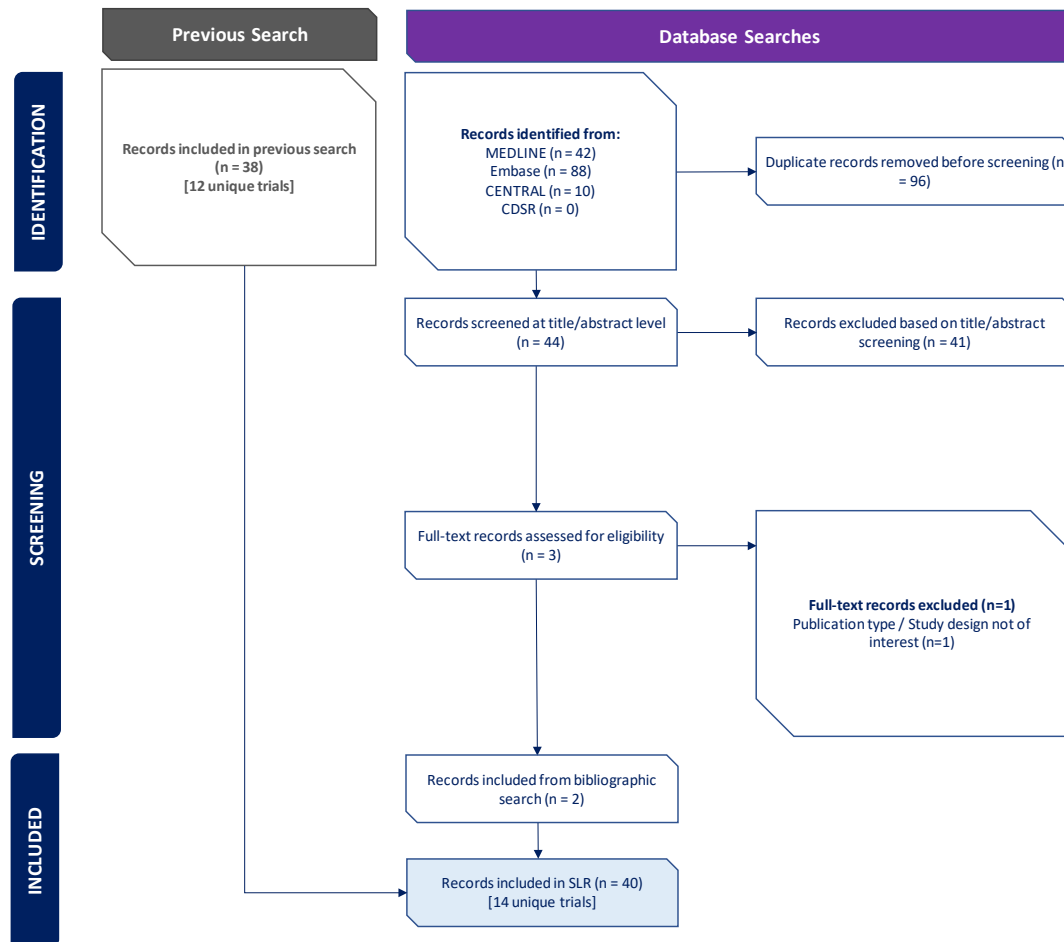
- SLR1 は 2023 年 6 月 22 日
- SLR2 (第 1 回目更新) は 2023 年 8 月 21 日
- SLR3 (第 2 回目更新) は 2024 年 12 月 11 日
- SLR4 (第 3 回目更新) は 2025 年 5 月 14 日

タイトルと抄録によるスクリーニング、全文レビューによるスクリーニングの結果、合計 66 件 (14 試験) の文献が特定された。下記に PRISMA flow diagram を用いて結果を示した。

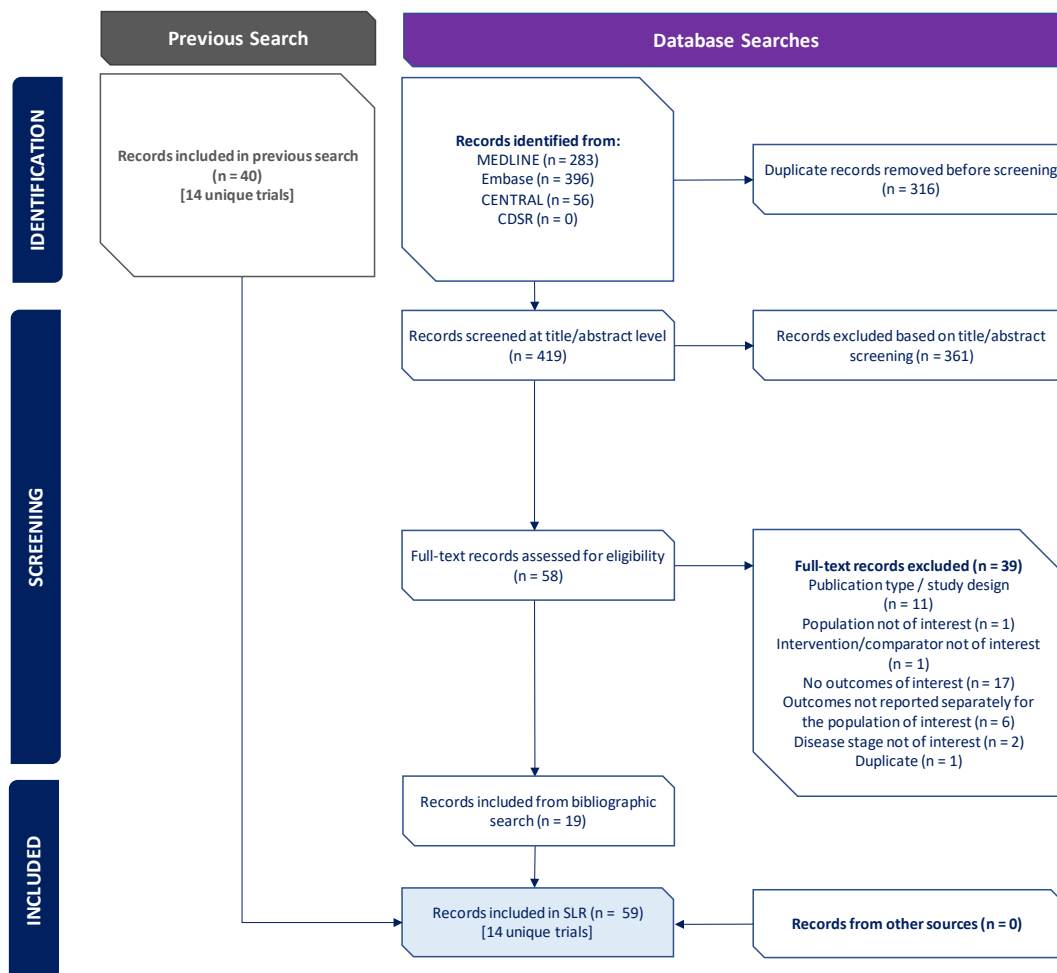
2 PRISMA Diagram – SLR1: June 2023 Search



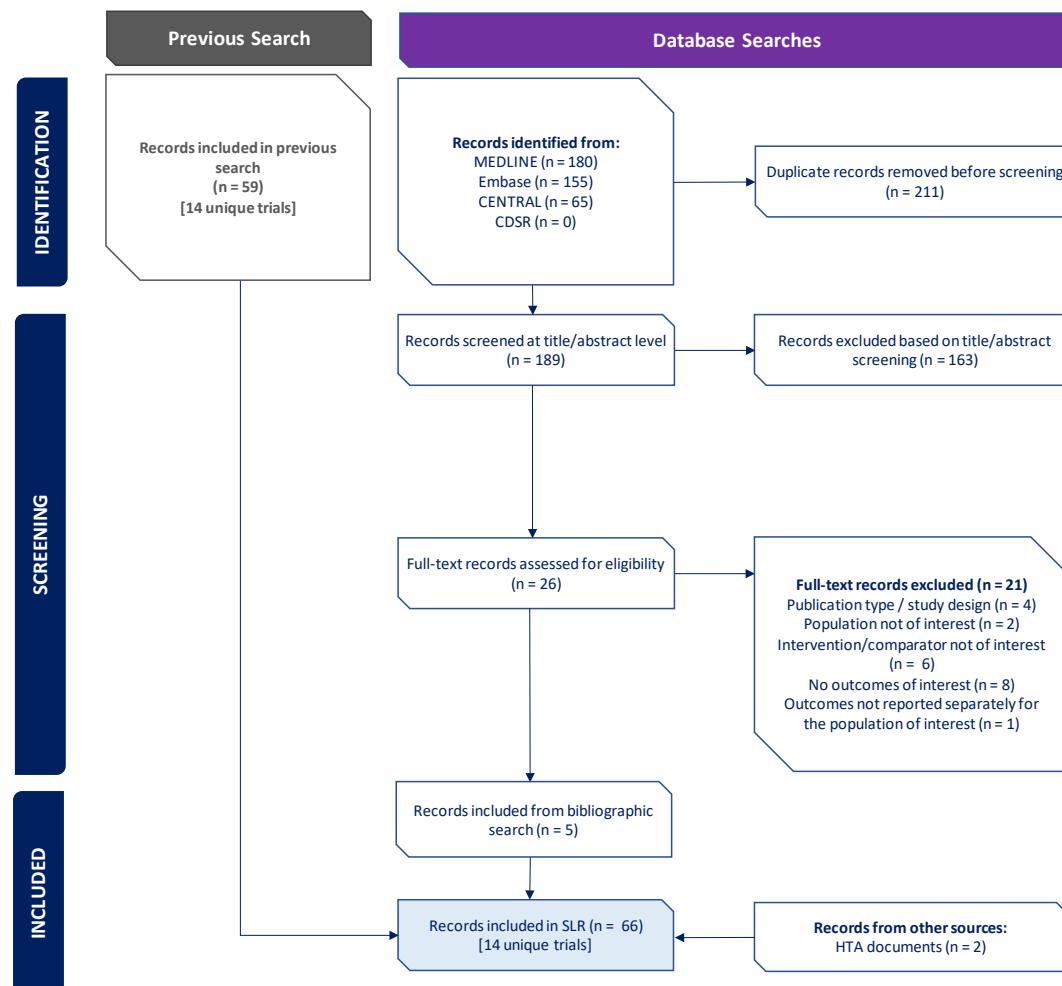
3 PRISMA Diagram – SLR2: August 2023 Search



4 PRISMA Diagram – SLR3: December 2024 Search



5 PRISMA Diagram – SLR4: May 2025 Search



14 試験の内訳は以下の通りである。

表 5 SLR で特定された 14 試験の詳細

Trial Name Author, Year NCT Number	Study Design	Intervention and Comparator	Description of Study Population	N
Donanemab trials				
TRAILBLAZER-ALZ 2 Sims, 2023 (39) NCT04437511	Phase 3, two-arm, parallel group, double-blind RCT	Donanemab versus placebo	Patients with early, symptomatic Alzheimer's Disease	1,736
TRAILBLAZER-ALZ Mintun, 2021 (40) NCT03367403	Phase 2, two-arm, double- blind RCT	Donanemab versus placebo	Patients with early, symptomatic Alzheimer's Disease	272
TRAILBLAZER-ALZ 4 Salloway, 2023 (41) NCT05108922	Phase 3, two-arm, open- label, parallel-group, RCT	Donanemab versus aducanumab	Patients with early, symptomatic Alzheimer's Disease	148
Lecanemab trials				
CLARITY-AD (301 試験) Van Dyck 2023 (42) NCT03887455	Phase 3, two-arm, parallel group, double-blind RCT	Lecanemab versus placebo	Patients with early AD with evidence of amyloid on PET or by CSF	1,795
Study 201	Phase 2b, six-arm, Bayesian	Lecanemab versus	Patients with mild cognitive	856

Trial Name Author, Year NCT Number	Study Design	Intervention and Comparator	Description of Study Population	N
Swanson, 2021 (43) NCT01767311	adaptive design dose-finding study, double-blind RCT	placebo	impairment due to AD or mild AD dementia	
Aducanumab trials				
EMERGE Budd Haeberlein, 2022 (44) NCT02484547	Phase 3, three-arm, double- blind RCT	Aducanumab versus placebo	Patients with mild cognitive impairment due to AD or mild AD dementia	1,643
ENGAGE Budd Haeberlein, 2022 (44) NCT02477800	Phase 3, three-arm, double- blind RCT	Aducanumab versus placebo	Patients with mild cognitive impairment due to AD or mild AD dementia	1,653
PRIME Sevigny, 2016 (45) NCT01677572	Phase 1b, five-arm, double- blinded, staggered, parallel- group RCT and long-term extension study	Aducanumab versus placebo	Patients with prodromal or mild AD	165
Tramiprosate trials				
Aisen, 2006 (46) NCT00217763	Phase 2, four-arm, double- blind RCT	Tramiprosate versus placebo	Patients with mild-to-moderate AD	58
CL-758007 (Alphase study) Aisen, 2011 (47) NCT00088673	Phase 3, three-arm, double- blind RCT	Tramiprosate versus placebo	Patients with mild-to-moderate AD	1,052

Trial Name Author, Year NCT Number	Study Design	Intervention and Comparator	Description of Study Population	N
Trials investigating emerging therapies				
Florian, 2023 (48) NCT02880956	Phase 2, four-arm, double-blind RCT	Tilavonemab versus placebo	Patients with early Alzheimer's disease	453
PERISCOPE-ALZ Fleisher, 2020 (49) NCT03518073	Phase 2, three-arm, Parallel group, double-blind RCT	Zagotenemab versus placebo	Patients with MMSE score of 20-28 and intermediate level of tau	360
REVERSE-SD Prins, 2021 (50) NCT03402659	Phase 2, two-arm, parallel group, double-blind RCT	Neflamapimod versus placebo	Patients with mild AD	161
Tauriel Teng, 2022 (51) NCT03289143	Phase 2, four-arm, double-blind, parallel-group RCT	Semorinemab versus placebo	Individuals with prodromal to mild Alzheimer disease	457

略語: AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; RCT = Randomized Controlled Trial, ランダム化比較試験

この 14 試験のうち、分析対象集団 (a) には、ドナネマブ+非薬物療法±ドネペジルとレカネマブ+非薬物療法±ドネペジルを直接比較した試験は該当しなかったが、ドナネマブとレカネマブで早期 AD 患者を対象とし、それぞれプラセボ群と比較した国際共同第 3 相二重盲検試験を実施していたため、この 2 試験 (ドナネマブの TRAILBLAZER-ALZ 2 試験およびレカネマブの 301 試験) の比較を検討した。分析対象集団 (b) は、国際共同第 3 相二重盲検試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2 試験) でドナネマブ+非薬物療法±ドネペジルとプラセボ (非薬物療法±ドネペジルを含む) を直接比較していた。したがって、分析対象集団 (a) は、ドナネマブとレカネマブの国際共同第 3 相試験の比較、分析対象集団 (b) は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験を用いて追加的有用性を検討した。下記にそれぞれの試験の詳細を示した。

表 6 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (39, 52, 53)

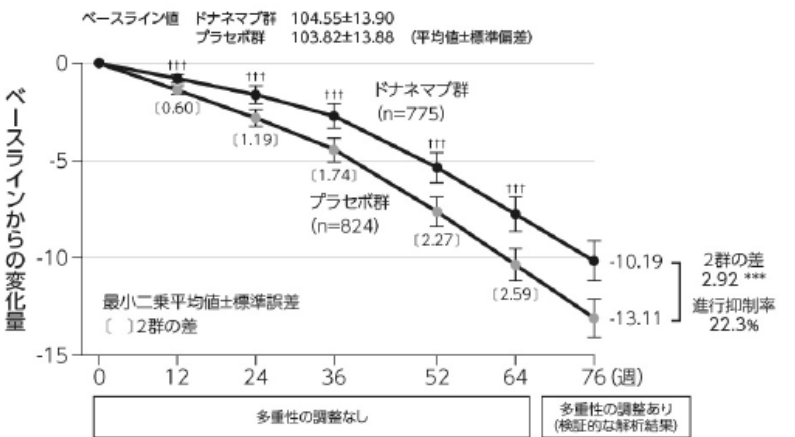
項目	詳細
試験を実施した場所	米国、オーストラリア、カナダ、チェコ、英国、日本、オランダ、ポーランド
参加者の募集期間	2020 年 6 月–2021 年 11 月
対象集団	PET 検査により脳内に A β プラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期 AD 患者 (AD による MCI 及び軽度の認知症)
主な選択基準	● 年齢が 60 歳以上 85 歳以下の患者 ● 記憶障害が 6 ヶ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている患者 ● スクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である患者 ● アミロイド PET 検査 [トレーサー: フロルベタピル (^{18}F) 又は florbetaben (^{18}F)¹⁾] の結果が中央読影基準を満たした患者 ● タウ PET 検査 [トレーサー: flortaucipir (^{18}F)]²⁾ の結果が中央読影基準を満たした患者 1) Florbetaben (^{18}F) は合成設備により合成される放射性診断薬。 2) タウ PET 検査のトレーサーである flortaucipir (^{18}F) は国内未承認。
主な除外基準	● MRI 検査が禁忌である患者 ● MRI 検査でアミロイド関連画像異常—浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) が認められた患者 ● 脳微小出血が 5 個以上の患者 ● 脳表へモジデリン沈着症が 2 ヶ所以上の患者

項目	詳細
	● 脳出血又は重度の白質病変を示す患者
試験方法	対象をプラセボ群又は本剤群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。割り付けの層別因子には、実施医療機関及び脳内タウ蓄積（軽度～中等度、高度）を用いた。本剤群では、最初の 3 回は本剤 700mg を、4 回目以降は本剤 1400mg を 4 週間ごとに最長 72 週間静脈内投与した³⁾。投与 24、52、76、102、130 週時のアミロイド PET 検査により測定した Aβ プラークの除去がプラセボ切り替え基準⁴⁾に該当した患者は、本剤からプラセボへ二重盲検下で変更した。  3) 試験開始当初は 1400mg から投与を開始することにされており、その後、700mg からの開始に変更されたが、試験実施計画書が改訂される前に、本剤群の 43 例が 1400mg から投与を開始した。なお、試験開始時は承認された剤形とは異なる剤形が使用されていたが、試験中に溶液製剤に変更した。 4) アミロイド PET 検査により測定した Aβ プラーク蓄積が、いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満と定義した。
試験デザイン	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
主要評価項目	認知機能＋iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時まで (12、24、36、52、64、76 週時) の変化量 (76 週時: 検証的解析項目及び多重性の調整あり、12～64 週時: 多重性の調整なし)
主な副次評価項目	<有効性> ● 以下のスコアのベースラインから 76 週時まで (12、24、36、52、64、76 週時) の変化量 (76 週時: 多重性の調整あり、12～64 週時: 多重性の調整なし)

項目	詳細
	➤ 認知症重症度スコア: CDR-SB ➤ AD の認知機能スコア: ADAS-Cog13 ➤ 早期 AD の ADL スコア: ADCS-iADL ● 認知機能のスコア (MMSE) のベースラインから 76 週時まで (12、24、36、52、64、76 週時) の変化量 (多重性の調整なし) ● 脳内 Aβ プラーク沈着のベースラインから 76 週時まで (24、52、76 週時) の変化量 (76 週時: 多重性の調整あり、24、52 週時: 多重性の調整なし) ＜安全性＞ ● 有害事象、注目すべき有害事象 [ARIA 関連事象 (APOE ϵ 4 遺伝子型別を含む)、脳出血、過敏症、アナフィラキシー反応、注入に伴う反応など] 等
統計解析手法	有効性の解析は EES 集団 (ベースラインと、その後 1 回以上の評価を完了したすべての患者)、安全性の解析は安全性解析対象集団 (無作為化後、治験薬を 1 回以上投与したすべての患者) を対象に行った。全体の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に強く制御するため、グラフィカル・アプローチによる検定手順を用いて主要評価項目、一部の副次評価項目、一部の探索的評価項目を検定した (下図参照)。検定手順では全体集団及び脳内タウ蓄積が軽度または中等度の集団の両方を評価するよう設定した。その他の評価項目に関しては多重性の調整は行わなかった。

項目	詳細
サンプルサイズ	● ドナネマブ群 (860 名) ● プラセボ群 (876 名)
対象者の主な背景要因	● ドナネマブ群 (860 名) ■ 年齢 (SD) : 73.0 歳 (6.2) ■ 女性の割合: 57.3% ■ MMSE スコア (SD) : 22.4 (3.8) ■ CDR-G スコア: 0: 0.2%、0.5: 60.8%、1: 36.0%、2: 3.0% ■ 症状 (スクリーニング時)⁶⁾ : MCI: 17.0%、Mild AD: 82.9%、Moderate AD: 0.1% ■ Amyloid plaque⁷⁾: 103.5 (34.5) ■ Global tau load: 報告なし ■ APOE ε4 Carrier: 69.8% ● プラセボ群 (876 名) ■ 年齢 (SD) : 73.0 歳 (6.2) ■ 女性の割合: 57.4% ■ MMSE スコア (SD) : 22.2 (3.9) ■ CDR-G スコア: 0: 0.5%、0.5: 61.2%、1: 35.4%、2: 2.9% ■ 症状 (スクリーニング時)⁶⁾ : MCI: 15.7%、Mild AD: 84.3%、Moderate AD: 0% ■ Amyloid plaque⁷⁾: 101.6 (34.5) ■ Global tau load: 報告なし ■ APOE ε4 Carrier: 71.2% ⁶⁾ 対象となった試験では、AD のステージに基づいて登録の適格性を決定するためにさまざまな基準が使用されており、ほとんどの試験では、ベースラインでの患者のステージを分類するためにどの基準が使用されたかが明確に示されていないかった。 ⁷⁾ アミロイドプラークレベルはセンチロイドで測定される。
主要評価項目の結果	<全体集団> ● 無作為化された 1,736 例 (プラセボ群 876 例、ドナネマブ群 860 例、以下同順) が ITT の解析対象集団で、このうち治験薬が 1 回以上投与された 1,727 例 (874 例、853 例) が安全性の解析対

項目	詳細
	象集団であった。そのうち、ベースライン及びベースライン後の 1 点以上に有効性評価項目の結果を有する集団が EES⁸⁾であった。中止例は 404 例 (173 例、231 例) で、主な中止理由は、被験者による中止 205 例 (94 例、111 例)、有害事象 71 例 (21 例、50 例) であった。 ● ドナネマブ群では、投与 76 週時までにプラセボへの切替え基準を満たした被験者は 69.2% (429/620 例) であった。 ● 試験期間中の AD 症状改善薬⁹⁾の併用例は、ドネペジルが 847 例 (429 例、418 例)、リバスチグミンが 150 例 (77 例、73 例)、ガランタミンが 76 例 (41 例、35 例)、メマンチンが 439 例 (231 例、208 例) であった。 <主要評価項目の結果> <全体集団> (EES 集団) 認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ドナネマブ群-10.19±0.53、プラセボ群-13.11±0.50 であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は 2.92 (1.508, 4.331) で、プラセボ群に対するドナネマブ群の優越性が検証された (p<0.001)。進行抑制率は 22.3% であった。 認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時までの変化量<全体集団>[主要評価項目 (76 週時: 検証的な解析結果及び 多重性の調整あり、12~64 週時: 多重性の調整なし)]

項目	詳細
	 ベースライン値 ドナネマブ群 104.55±13.90 プラセボ群 103.82±13.88 (平均値±標準偏差) ベースラインからの変化量 ドナネマブ群 (n=775) プラセボ群 (n=824) 最小二乗平均値±標準誤差 〔 〕2群の差 治療期間 *** p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整あり, 有意水準0.01) ††† p<0.001 (vs プラセボ) (多重性の調整なし) NCS2 (固定効果: NCSの基底展開項, 基底展開項×投与群の交互作用, ベースライン時の年齢, ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用, 医療機関, ベースライン時のタウ蓄積) 進行抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100 2群の差 2.92 *** 進行抑制率 22.3% 多重性の調整なし 多重性の調整あり (検証的な解析結果) 8) EES に含まれる症例数は評価項目毎に異なる。 9) ChE 阻害剤及び／又はメマンチン
主な副次評価項目の結果	<有効性> <全体集団> (EES 集団) ● 認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ドナネマブ群 1.72±0.10、プラセボ群 2.42±0.09 であった。変化量の群間差(95%信頼区間) は-0.70 (-0.95, -0.45) であり (p<0.001、多重性の調整あり、MMRM)、進行抑制率は 28.9%であった。 ● 早期 AD の ADL スコア (ADCS-iADL) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ドナネマブ群-4.42±0.32、プラセボ群-6.13±0.30 であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は 1.70 (0.84, 2.57) であり (p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)、進行抑制率は 27.8%であった。 ● AD の認知機能スコア (ADAS-Cog13) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ドナネマブ群 5.46±0.28、プラセボ群 6.79±0.27 であった。変化

項目	詳細
	量の群間差 (95%信頼区間) は-1.33 (-2.09, -0.57) であり ($p < 0.001$、多重性の調整あり、NCS2)、進行抑制率は19.5%であった。 ● 認知機能スコア (MMSE) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ドナネマブ群-2.47 ± 0.14、プラセボ群-2.94 ± 0.13であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は0.47 (0.10, 0.84) であった ($p = 0.012$、多重性の調整なし、NCS2)。 ● アミロイド PET 検査¹⁰⁾により測定した脳内 $A\beta$ プラーク沈着 (センチロイド法) のベースラインから76週時の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団では、ドナネマブ群-87.03 ± 0.95、プラセボ群-0.67 ± 0.91であった。群間差 (95%信頼区間) は-86.37 (-88.87, -83.87) であった ($p < 0.0001$、多重性の調整あり、MMRM)。 <安全性> (二重盲検投与期間) (安全性解析対象集団) ● 有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Event: TEAE)¹¹⁾ の発現割合は、ドナネマブ群89.0% (759/853例)、プラセボ群82.2% (718/874例)であった。主なTEAE (ドナネマブ群で9%以上に発現した事象) は、ARIA-E (ドナネマブ群205例、プラセボ群17例)、ARIA-H (ドナネマブ群168例、プラセボ群65例)、COVID-19 (ドナネマブ群136例、プラセボ群154例)、頭痛 (ドナネマブ群119例、プラセボ群86例)、転倒 (ドナネマブ群114例、プラセボ群110例)であった。 ● 副作用¹²⁾ の発現割合は、ドナネマブ群48.1% (410/853例)、プラセボ群19.8% (173/874例)であった。 ● 重篤な有害事象は、ドナネマブ群148例 (17.4%)、プラセボ群138例 (15.8%) に認められ、主な重篤な有害事象 (ドナネマブ群で0.5%以上に発現した事象)¹³⁾ は、ARIA-E (ドナネマブ群13例)、失神 (ドナネマブ群9例、プラセボ群13例)、COVID-19 (ドナネマブ群9例、プラセボ群4例)、肺炎 (ドナネマブ群5例、プラセボ群5例)、転倒 (ドナネマブ群5例、プラセボ群1例)、急性心筋梗塞 (ドナネマブ群5例)、ARIA-H (ドナネマブ群4例)、激越 (ドナネマブ群4例、プラセボ群1例)、肺塞栓症 (ドナネマブ群4

項目	詳細
	例、プラセボ群 2 例)、急性腎障害 (ドナネマブ群 4 例、プラセボ群 2 例)であった。 ● 投与中止に至った有害事象は、ドナネマブ群 112 例 (13.1%)、プラセボ群 38 例 (4.3%) に認められ、ドナネマブ群で 1%以上に発現した事象は、注入に伴う反応 (ドナネマブ群 31 例)、ARIA-E (ドナネマブ群 21 例、プラセボ群 3 例) であった。 ● 死亡は、ドナネマブ群 16 例 [死亡 (3 例)、肺塞栓症、自殺既遂 (各 2 例)、後腹膜出血、COVID-19、くも膜下出血、アルツハイマー型認知症、COVID-19 肺炎、呼吸停止、ARIA-H、脱水、ARIA-E (各 1 例)]、プラセボ群 10 例 [肺炎 (2 例)、心筋梗塞、呼吸不全、敗血症、自殺既遂 (一酸化炭素中毒)、死亡、フェーム吸引性呼吸障害、アルツハイマー型認知症、動脈硬化症 (各 1 例)]に認められ、このうちドナネマブ群の 3 例に認められた事象 (死亡、ARIA-H、ARIA-E) 及びプラセボ群の 1 例に認められた事象 (動脈硬化症) は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 10) フロルベタピル (^{18}F) 又は florbetaben (^{18}F) を用いた [florbetaben (^{18}F)は合成設備により合成される放射性診断薬]。 11) 治験薬の初回投与日から、二重盲検投与期間終了後 57 日又は継続投与期間での治験薬の初回投与前日のいずれか早い方までに発現した、治験薬の投与開始後に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象 12) 治験薬との因果関係が否定できない TEAE と定義 13) 男性のみで発現した事象 (前立腺癌、前立腺肥大症 ドナネマブ群で各 2/365 例) は除く。

略語: AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; A β = Amyloid β , アミロイド β ; AChE = Acetylcholinesterase, アセチルコリンエステラーゼ; AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items; APOE ϵ 4 = Apolipoprotein E 4 allele ϵ 4, アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4; ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities, アミロイド関連画像異常; ARIA-E = Amyloid-Related Imaging Abnormalities-oedema/effusion, アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留; ARIA-H = Amyloid-Related Imaging Abnormalities-haemosiderosis/microhaemorrhages, アミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表へモジデリン沈着症; CDR-G = Clinical Dementia Rating scale Global; CDR-SB = Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes; EES = Evaluable Efficacy Set; iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; ITT = Intention To Treat; MCI = Mild Cognitive Impairment, 軽度認知障害; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures, 繰り返し測定値に関する混合効果モデル; MMSE = Mini Mental State Exam; MRI = Magnetic Resonance Imaging, 核磁気共鳴画像; NCS = Natural cubic spline, 自然 3 次スプライン; NCS2 = Natural cubic spline model with 2 degrees of freedom, 自由度 2 の自然 3 次スプラインモデル; PET = Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影法; SD = Standard Deviation, 標準偏差; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の主要評価項目「iADRS」について以下に詳細を記載する。

ドナネマブの臨床試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)の主要評価項目である iADRS (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) は、イーライリリー・アンド・カンパニーが開発したアルツハイマー病の手段的日常生活機能及び認知機能を評価する複合評価尺度で (54, 55)、これまで複数の臨床試験でアルツハイマー病に関連する薬剤の有効性を評価する指標として用いられている(56)。iADRS は、アルツハイマー病による MCI から中等度の認知症までの臨床的進行、並びにアルツハイマー病による MCI 及び軽度の認知症に対する治療効果を評価することができる (40, 55, 57, 58)。iADRS は検証済みであり(59)、その統計的特性が示されている(55)。また、臨床的に意義のある最小変化量の推定値が定義されているほか (55, 56)、介護者の負担や QOL などとの関連性も示されている(2,3)。これらのことから、ドナネマブの海外第 2 相試験 TRAILBLAZER-ALZ 試験、国際共同第 3 相二重盲検試験 TRAILBLAZER-ALZ 2 試験では、主要評価項目を iADRS とした(55)。

● iADRS の概要 (54-56)

iADRS は、ADCS-iADL (手段的日常生活機能) * 及び ADAS-Cog13 (認知機能)**から構成され、認知機能の低下が日常生活の遂行能力に及ぼす影響を1つの統合スコアとして、アルツハイマー病の連続性を有する変化の観点から総合的な疾患の重症度を測定する評価尺度である。合計スコアは 0 から 144 の範囲で、スコアが低いほど障害の程度がより大きいことを示す。手段的日常生活機能と認知機能の 2 つの領域を統合した iADRS は、各領域の共通性がある (同時期かつ同程度の変化がみられる) 項目を捉えることで、各領域に存在しうる疾患進行に関連しない変化の影響を最小限に抑えることができる。

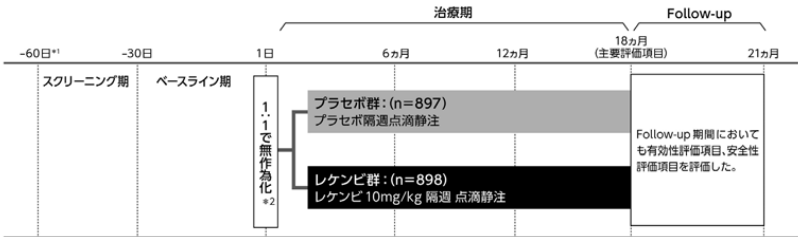
* ADCS-iADL は、アルツハイマー病の日常生活動作 (Activities of Daily Living: ADL) の評価スコアである ADCS-ADL (23 項目) から早期の症候性アルツハイマー病に関連する項目を抜粋している。18 項目、合計スコアは 0 から 59 の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。

** ADAS-Cog13 は、アルツハイマー病の認知機能を評価するスケールであり、13 項目の合計スコアは 0 から 85 の範囲で、スコア高値は障害の程度がより大きい。

表 7 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: 301 試験 (42, 60, 61)

項目	詳細
試験を実施した場所	北米、ヨーロッパ、アジア
参加者の募集期間	2019 年 3 月-2021 年 3 月

項目	詳細
対象集団	早期 AD 患者¹⁾ 1,795 例（日本人患者 152 例） ¹⁾ アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）の可能性が中等度である患者又は軽度アルツハイマー型認知症患者
主な選択基準	● MCI due to AD の可能性が中等度 ➤ NIA-AA²⁾ による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし、その可能性が中等度に区分される。 ➤ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5 かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ➤ 主観的記憶障害が潜行性に発症し、スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する。ただし、情報提供者によってその症状が確認される必要がある。 ● 軽度アルツハイマー型認知症 ➤ NIA-AA によるアルツハイマー型認知症（臨床的確定）の中核となる臨床基準を満たす。 ➤ スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5～1.0、かつ CDR の記憶スコアが 0.5 以上。 ● Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II の点数が年齢調整済み平均値を少なくとも 1 標準偏差下回り（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スクリーニング期及びベースライン期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下。 ● 性別は不問。 ● 年齢 50～90 歳。 ● アミロイド PET 又は CSF 検査でアミロイド β 病理を示唆する所見が認められる。 ²⁾ National Institute on Aging-Association: 米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会
主な除外基準	● 原疾患の AD 以外の要因が認知機能障害に影響を及ぼし得る状態にある。 ● 治験実施に支障をきたすおそれがある精神疾患又は精神症状（例：幻覚、大うつ病又は妄想）を有する。

項目	詳細
	● スクリーニング期の Geriatric Depression Scale (GDS) スコアが 8 以上。 ● スクリーニング期の脳 MRI 検査において AD 以外の認知症を示唆する臨床的意味のある病巣が認められる。 ● スクリーニング期の脳 MRI 検査において、以下に示すその他の臨床的に意義のある所見が認められる： ○ 脳微小出血（最大径 10mm 以下）5 ヶ所以上、最大径 10mm 超の脳出血 1 ヶ所、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、感染病巣、多発性ラクナ梗塞又は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又は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 1cm 未満であれば除外する必要はないこととした）。 ● レカネマブの投与歴を有する。
試験方法	スクリーニング期に選定された 1,795 例を無作為化し（プラセボ群 897 例、レカネマブ群 898 例）、隔週にて 18 ヶ月間投与した。プラセボ（プラセボ群）又はレカネマブ 10mg/kg（レカネマブ群）を、それぞれ隔週ごとに 60 分間かけて点滴静注した。  The diagram illustrates the study timeline. It begins with a 'スクリーニング期' (Screening period) from -60 days to -30 days, followed by a 'ベースライン期' (Baseline period) from -30 days to 1 day. At 1 day, randomization occurs, with participants assigned to either the 'プラセボ群' (Placebo group, n=897) or the 'レカネマブ群' (Lecanemab group, n=898). The treatment period ('治療期') spans from 1 day to 18 months, with biweekly intravenous infusions. The 'Follow-up' period ('Follow-up') continues from 18 months to 21 months, during which efficacy and safety are evaluated. Key time points marked are -60日*, -30日, 1日, 6ヵ月, 12ヵ月, 18ヵ月 (main evaluation point), and 21ヵ月. * 1 事前承認があった場合、-90 日まで許容された。 * 2 疾患ステージ (MCI due to AD/軽度 AD-D)、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε 4 の保因状況（キャリア又はノンキャリア）、地域を層別因子とした無作為化が実施された。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
主要評価項目	投与 18 ヶ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量
主な副次評価項目	<有効性> 投与 18 ヶ月後における ADCS MCI-ADL、ADCOMS、ADAS-Cog14、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

項目	詳細
	<安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、脳 MRI、コロンビア自殺評価スケール (Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS)
統計解析手法	投与 18 ヶ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量の主解析では、FAS (Full Analysis Set)+⁵⁾ を対象に、経時的反復測定データに対する混合効果モデル (MMRM)⁶⁾ を用いてレカネマブ群とプラセボ群を比較した。MMRM には、CDR-SB のベースライン値を共変量として、投与群、評価時点、無作為化時の層別因子 (疾患ステージ [MCI due to AD 又は軽度アルツハイマー型認知症]、AD 症状改善薬のベースライン時の併用有無 [アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 <AChEI> 及び/又はメマンチン]、ApoE ε4 保因状況 [キャリア又はノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域])、CDR-SB のベースライン値と評価時点との交互作用、並びに投与群と評価時点との交互作用項を固定効果として含めた。欠測値の補完は行わなかった。帰無仮説は、投与 18 ヶ月後における CDR-SB のベースラインからの平均変化量にレカネマブ群とプラセボ群との間で差がないとし、有意水準を両側 0.05 として検証した。重要な副次評価項目についても、上記と同様の統計手法を用いて解析した。なお、アミロイド PET センチロイドスケールに関する重要な副次評価項目の解析には PD 解析対象集団⁷⁾を用いた。 ⁵⁾ 無作為化後に治験薬が投与され、主要評価項目の評価が可能なデータ (ベースライン及び治験薬投与後) を有する被験者集団とした。なお、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック中 (2020 年 3 月 1 日～2020 年 7 月 31 日) に 6 週間 (42 日、すなわち連続する 3 回の投与に該当) 以上、治験薬の投与が中断された実施医療機関で、当該停止期間終了よりも前に無作為化された被験者を FAS+から除外した集団を FAS とした。 ⁶⁾ 変量効果と固定効果を含む線形混合効果モデルに基づき不完全な経時測定データを解析するために利用される統計モデルであり、観測データや対象者のベースライン情報等から欠測データを予測することで調整済み平均値を算出する。

項目	詳細
	7) 治験薬が投与され、1 つ以上の薬力学パラメータを算出することが可能なデータ（ベースライン及び治験薬投与後）を有する被験者集団とした。
サンプルサイズ	FAS+（下記、主要評価項目の結果：全体集団を参照） ● レカネマブ群（859 名） ● プラセボ群（875 名）
対象者の主な背景要因	● レカネマブ群（859 名） ■ 年齢（SD）：71.4 歳（7.9） ■ 女性の割合：51.6% ■ MMSE スコア（SD）：25.5（2.2） ■ CDR-G スコア：0.5：80.8%、1：19.2% ■ 症状（ベースライン時点）⁸⁾：MCI：61.5%、Mild AD：38.5% ■ Amyloid plaque（SD）⁹⁾：77.92（44.84） ■ Global tau load：報告なし ■ APOE ε4 Carrier：68.9% ● プラセボ群（875 名） ■ 年齢（SD）：71.0 歳（7.8） ■ 女性の割合：53.0% ■ MMSE スコア（SD）：25.6（2.2） ■ CDR-G スコア：0.5：80.7%、1：19.3% ■ 症状（ベースライン時点）⁸⁾：MCI：62.2%、Mild AD：37.8% ■ Amyloid plaque（SD）⁹⁾：75.03（41.82） ■ Global tau load：報告なし ■ APOE ε4 Carrier：68.6% ⁸⁾ 対象となった試験では、病気のステージに基づいて登録の適格性を決定するためにさまざまな基準が使用されており、ほとんどの試験では、ベースラインでの患者の病気のステージを分類するためにどの基準が使用されたかが明確に示されていないかった。 ⁹⁾ アミロイドプラークレベルはセンチロイドで測定される。
主要評価項目の結果	<全体集団> 無作為化された¹⁰⁾ 1,795 例（プラセボ群 897 例、レカネマブ群 898 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、評価可能な有効性主要評価項目のデ

項目	詳細																									
	ータがベースライン及び治験薬投与後の 1 点以上にある 1,734 例 (875 例、859 例) が FAS+とされ、FAS+が本邦での申請における有効性の主要な解析対象集団とされた¹¹⁾。また、1 つ以上の PD パラメータを算出可能なデータを有する 716 例¹²⁾ (353 例、363 例) が PD 解析対象集団とされた。中止例は 309 例 (140 例、169 例) であり、主な中止理由は同意撤回 136 例(67 例、69 例) 及び有害事象 79 例 (28 例、51 例) であった。AD 症状改善薬¹³⁾の併用は 915 例 (468 列、447 例) であった。 ＜主要評価項目の結果＞ ● 主要評価項目 (検証的解析結果) である投与 18 ヶ月後における CDR-SB のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、プラセボ群 1.66、レカネマブ群 1.21、その差は-0.45 であり、レカネマブ群ではプラセボ群と比較して有意な悪化抑制が示され(27.1% 抑制¹⁴⁾、$p<0.0001$、MMRM 解析)、レカネマブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。 CDR-SB のベースラインからの変化量 <table><tr><th></th><th>n</th><th>ベースライン</th><th>3ヵ月</th><th>6ヵ月</th><th>9ヵ月</th><th>12ヵ月</th><th>15ヵ月</th><th>18ヵ月</th></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>875</td><td>849</td><td>828</td><td>813</td><td>779</td><td>767</td><td>757</td></tr><tr><td>レカネマブ群</td><td>859</td><td>824</td><td>798</td><td>779</td><td>765</td><td>738</td><td>714</td></tr></table> 主要評価項目 (検証的解析結果) ¹⁰⁾ 臨床サブグループ (MCI due to AD/軽度 AD-D) 別に、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 の保因状況 (陽性/陰性)、地域を層とした層別無作為化が実施された。		n	ベースライン	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	プラセボ群	875	849	828	813	779	767	757	レカネマブ群	859	824	798	779	765	738	714
	n	ベースライン	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月																		
プラセボ群	875	849	828	813	779	767	757																			
レカネマブ群	859	824	798	779	765	738	714																			

項目	詳細
	11) 本試験では米国における申請の主要な解析対象集団として FAS が別途試験実施中に追加定義されており、FAS は計画当初の主要解析対象集団から COVID-19 パンデミック中（2020 年 3 月 1 日から 2020 年 7 月 31 日）に 6 週間以上（42 日以上、連続する 3 回の投与に相当する期間）治験薬投与 を停止した施設において投与停止期間終了日以前に無作為化された者を除外した集団とされた。 12) アミロイド PET 検査のデータを有する症例数。 13) ChE 阻害剤及び/又はメマンチン 14) CDR-SB 変化量の群間差/プラセボ群の CDR-SB 変化量
主な副次評価項目の結果	<有効性> ● ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（各評価時点） 重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADCS MCI-ADL のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群-5.50、レカネマブ群-3.48、その差は 2.02 であり、レカネマブ群ではプラセボ群と比較して有意な ADCS MCI-ADL の悪化抑制が示された（36.6%抑制¹⁵⁾、$p < 0.00001$、MMRM 解析）。 ● ADCOMS のベースラインからの変化量（各評価時点） 重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADCOMS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群 0.21、レカネマブ群 0.16、その差は-0.05 であり、レカネマブ群ではプラセボ群と比較して有意な ADCOMS の悪化抑制が示された（23.5%抑制¹⁶⁾、$p < 0.0001$、MMRM 解析）。 ● ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（各評価時点） 重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後における ADAS-Cog14 のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群 5.58、レカネマブ群 4.14、その差は-1.44 であり、レカネマブ群ではプラセボ群と比較して有意な ADAS-Cog14 の悪化抑制が示された（25.8%抑制¹⁷⁾、$p < 0.001$、MMRM 解析）。 ● 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（各評価時点）〔18 ヶ月：重要な副次評価項目、3、6、12 ヶ月：バイオマーカー評価項目〕 レカネマブ群では、ベースラインのセンチロイドスケールの平均値は 77.92 であったが、投与 18 ヶ月後には 22.99 となり、アミロイド陽

項目	詳細
	性の閾値である 30¹⁸⁾を下回った。重要な副次評価項目である投与 18 ヶ月後におけるセンチロイドスケールの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群 3.64、レカネマブ群-55.48、その差は-59.12 であり、レカネマブ群ではプラセボ群と比較して脳内アミロイド β 蓄積量の有意な減少が認められた（$p < 0.00001$、MMRM 解析）。 バイオマーカー評価項目である投与 3、6、12 ヶ月後の評価時点において、レカネマブ群ではプラセボ群と比較して有意な脳内アミロイド β 蓄積量の減少が示された（投与 3、6、12 ヶ月後で $p < 0.00001$、MMRM 解析）。 ＜安全性＞ ● 副作用の発現率は、プラセボ群 22.0%（197/897 例）、レカネマブ群 44.7%（401/898 例）であった。 ● 主な副作用は、プラセボ群では、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 7.5%（67 例）、注入に伴う反応 7.1%（64 例）、脳表ヘモジデリン沈着症 2.2%（20 例）、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 1.7%（15 例）、レカネマブ群では、注入に伴う反応 26.1%（234 例）、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 13.6%（122 例）、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 12.6%（113 例）、脳表ヘモジデリン沈着症 5.2%（47 例）、頭痛 1.8%（16 例）であった。 ● 重篤な副作用は、プラセボ群では、心房細動、脳梗塞、認知障害発作、くも膜下出血及び巨細胞性動脈炎が各 1 例であった。レカネマブ群では、注入に伴う反応 11 例、アミロイド関連画像異常-浮腫／滲出液貯留 7 例、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着 2 例、口の感覚鈍麻、過敏症、再発非ホジキンリンパ腫、感覚鈍麻、急性腎障害が各 1 例であった。 ● 死亡に至った副作用は認められなかった。 ● 投与中止に至った副作用は、プラセボ群では、過敏症、転倒、注入に伴う反応、肝酵素上昇、リウマチ熱、アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着、浮動性めまい、認知障害発作、嗜眠、片頭痛、痙攣発作、くも膜下出血、失神及び類天疱瘡が各 1 例であった。レカネマブ群では、アミロイド関連画像異常-微小出血及

項目	詳細
	びヘモジデリン沈着 15 例、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留 14 例、注入に伴う反応 12 例、脳表ヘモジデリン沈着症 4 例、低体温、過敏症、再発非ホジキンリンパ腫、脳出血、うつ病、咳嗽、蕁麻疹が各 1 例であった。 ● 有害事象（ARIA に関する有害事象）：レカネマブ群における症候性¹⁹⁾ ARIA-E、ARIA-H の有害事象発現率はそれぞれ 2.8% (25 例)、1.4% (13 例) であった。 ¹⁵⁾ (ADAS-Cog14 変化量の群間差/プラセボ群の ADAS-Cog14 変化量)×100 ¹⁶⁾ (ADCOMS 変化量の群間差/プラセボ群の ADCOMS 変化量)×100 ¹⁷⁾ (ADAS-Cog14 変化量の群間差/プラセボ群の ADAS-Cog14 変化量)×100 ¹⁸⁾ アミロイド PET SUVR の閾値 1.17 に対応するセンチロイドスケールの閾値は 30 と定義した。視覚読影で脳内アミロイド蓄積を判定した場合の境界はセンチロイドスケールの 25～35.7 に相当し、30 の閾値はこの範囲内にある(62-65)。また、病理組織学的に Aβ 病理の有無を確認した場合(66)並びに CSF 中の t-tau/Aβ 比及び p-tau/Aβ 比の閾値に基づき脳内アミロイド蓄積を判定した場合(67)の境界もセンチロイドスケールに換算するとこの閾値と整合する。 ¹⁹⁾ 臨床症状を有する状態。ARIA は臨床症状を伴わないことが多いが、痙攣やてんかん重積等の重篤な事象が起こることがある。ARIA に関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害等が報告されている。

略語：AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; Aβ = Amyloid β, アミロイドβ; AChE = Acetylcholinesterase, アセチルコリンエステラーゼ; AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, instrumental items; APOE ε4 = Apolipoprotein E 4 allele ε4, アポリポ蛋白 E 対立遺伝子 4; ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities, アミロイド関連画像異常; ARIA-E = Amyloid-Related Imaging Abnormalities-oedema/effusion, アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留; ARIA-H = Amyloid-Related Imaging Abnormalities-haemosiderosis/microhaemorrhages, アミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症; CDR-G = Clinical Dementia Rating scale Global; CDR-SB = Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes; ChE = Cholinesterase Inhibitor, コリンエステラーゼ阻害剤; CSF = Cerebrospinal Fluid, C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EES = Evaluable Efficacy Set; FAS = Full Analysis Set; GDS = Geriatric Depression Scale; iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; ITT = Intention To Treat; MCI = Mild Cognitive Impairment, 軽度認知障害; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures, 繰り返し測定値に関する混合効果モデル; MMSE = Mini Mental State Exam; MRI = Magnetic Resonance Imaging; 核磁気共鳴画像; NCS = Natural cubic spline, 自然 3 次スプライン; NCS2 = Natural cubic spline model with 2 degrees of freedom, 自由度 2 の自然 3 次スプラインモデル; NIA-AA = National Institute on Aging-Association, 米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会; PD = Pharmacodynamic,

3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要

製造販売業者が日・米・欧等で薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験については、表 6 に示した通りである。

3.4 システマティックレビューのリサーチクエスション（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]

該当なし

3.5 システマティックレビューの結果（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]

該当なし

3.6 既存データの再解析 [該当する場合のみ]

MMSE 20-21 の対象集団(b)について、既存データの再解析を行い、以下の結果を得た。

- MMSE 20-21 の対象集団(b)における認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時の変化量は、ドナネマブ群 $\pm$ 、プラセボ群 $\pm$ であり、変化量の群間差 (95%信頼区間) は () であった (P)。進行抑制率は % であった。
- MMSE 20-21 の対象集団(b)における認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差) は、ドナネマブ群 $\pm$ 、プラセボ群 $\pm$ であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は () であった (P)。

これらの分析はサブグループ解析であり例数が限定的なため iADRS において統計学的有意差が示されていないが、結果は全体集団と同様の傾向を示していた。また、モデルで用いているエンドポイントである CDR-SB においては全体集団のみならずサブグループ解析でも有意差がみられた。

費用効果分析のモデルにおいて、Mild AD-D/アルツハイマー病による軽度認知症、Moderate AD-D /アルツハイマー病による中等度認知症、Severe AD-D /アルツハイマー病による重度認知症の進展は、CDR-SB により規定されている。CDR-SB の悪化をイベントとするドナネマブとプラセボのハザード比は以下の通りである。

表 8 Hazard of Progressing to CDR-SB MCID

	ハザード比	95% CI	p-value
全体集団	0.623	0.519, 0.748	<0.001
MMSE 20-21	■	■, ■	■

CDR-SB の悪化は、ベースライン値からの臨床的に意味のある最小の差(68) (mild 以上の AD においては 2 ポイント) の悪化が 2 回の測定で連続して 2 回以上確認された場合に、最も早いほうの測定の日に発生したものと定義した。ハザード比は Cox 比例ハザードモデルで算出している。

ドナネマブの第 3 相試験での主要評価項目は iADRS であるが、今回の費用効果分析のモデルでは上記の通り CDR-SB を重症度の評価の根拠として使用している。これは NICE との間で質疑があり合意を得ているため、本分析でも CDR-SB を重症度の評価の指標として用いている。以下に質疑応答の詳細を示した。

(NICE からの質問)(69)

Priority question: Treatment effectiveness in the model

The Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB) change from baseline is described as a key secondary endpoint for the TRAILBLAZER-ALZ 2 trial and the TRAILBLAZER-ALZ trial (whereas the primary outcome in both trials was the iADRS change from baseline). CS section B.2.3.1 states there are many neuropsychological tests available for measuring disease severity and progression of MCI due to AD and mild AD dementia but no single test is recognised as the gold standard. Please would the company explain their rationale for choosing the CDR-SB as the measure of disease progression in the health economic model (i.e., what do the company perceive as the advantages of the CDR-SB over the other neuropsychological tests, particularly the primary outcome iADRS, conducted for the TRAILBLAZER-ALZ and -ALZ 2 trials?)

(Lilly からの回答)

The iADRS provides an integrated assessment of cognition and daily function. As a continuous measure, the iADRS total score provides a fit-for-purpose primary endpoint for assessment of changes in cognition and daily function within clinical trials for early symptomatic AD.

In contrast, CDR was developed and validated as a clinical staging instrument supporting ordinal classification of individual patients into one of 5 distinct

disease stages (no impairment, questionable/MCI, mild AD, moderate AD, severe AD).

As a clinical staging instrument, the CDR serves as the established, widely accepted measure of evaluating and modelling progression between these clinically defined disease stages across the full spectrum of the disease. In addition, these disease stages can directly be linked to level of independence, and therefore costs and resource utilisation, which is of particular importance in cost-effectiveness modelling. Applying the treatment effect of the CDR to the disease staging based on the CDR increases consistency across the model and reduces uncertainty caused by the use of different scales. In addition, unlike the CDR-SB, the other scales included as outcome assessment tools in the trial (i.e. ADAS-COG-13, MMSE, ADCS-iADL) assess either cognitive or functional domains but not both. On this basis, Lilly maintains that CDR-SB is the most appropriate scale to use to model the treatment effect as was provided in the original company submission base case.

3.7 メタアナリシスの詳細【該当する場合のみ】

該当なし

3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果【該当する場合のみ】

3.2 システマティックレビューの結果で記載の通り、分析対象集団 (a) は、それぞれの薬剤の国際共同第 3 相二重盲検試験（ドナネマブの TRAILBLAZER-ALZ 2 試験およびレカネマブの 301 試験）を用いた間接比較が可能であることを検討した。分析対象集団 (b) では、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験を用いて追加的有用性を評価することを検討した。対象集団ごとに下記に試験の詳細を記載した。

3.8.1 分析対象集団 (a)

3.2 システマティックレビューの結果に記載の通り、ドナネマブと比較対照であるレカネマブは同様の臨床試験を実施している。しかしながら、対象集団において MMSE のスコアを含む背景情報に差異があることから、この試験間での比較は不可能であると判断した。試験間の差異について表 9 に記載した。ドナネマブとレカネマブの有効性及び安全性に関して、臨床試験での選択・除外基準、組み入れられた患者の背景、有効性及び安全性の評価方法、治験薬の投与期間（TRAILBLAZER-ALZ 2 試験ではアミロイドプラークの除去が確認されれば投与を完了していた）等に違いがあるため、これらの試験の結果をもって両剤の有効性・安全性の比較をすることは不適切である。SLR において他にドナネマブと比較対照技術であるレカネマブを比較すること

のできるエビデンスが特定できなかったことから、現時点で両者の間で有効性及び安全性に差があるとは言えない。

表 9 第 3 相試験における主な差異

	レカネマブ 301 試験	ドナネマブ TRAILBLAZER-ALZ 2 試験
選択基準	年齢が 50 歳以上 90 歳以下、MMSE スコアが 22 以上 30 以下、アミロイド PET または脳脊髄液 (CSF) 検査によるアミロイド病理の確認が必要であることが含まれた。脳 MRI での除外基準としては、脳表ヘモジデリン沈着 (1 ヲ所でもあれば組み入れ不可)、脳微小出血、最大径 10mm 超の脳出血、ARIA-E、血管原性脳浮腫、重度の白質病変、脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形、感染病巣、多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍	年齢が 60 歳以上 85 歳以下、MMSE スコアが 20 以上 28 以下、アミロイド PET でアミロイド病理が確認 (CSF 検査は実施されなかった) されることに加え、タウ PET で軽度以上の脳内タウ蓄積が確認されることが含まれる。脳 MRI での除外基準としては脳表ヘモジデリン沈着が 2 ヲ所以上 (1 ヲ所であれば組み入れを許容)、脳微小出血、最大径 10mm 超の脳出血、ARIA-E、血管原性脳浮腫、重度の白質病変
脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形、感染病巣、多発性ラクナ梗塞又は大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は占拠性病変又は脳腫瘍を有する患者の取り扱い	除外基準に含まれる	組み入れを許容
実薬群の患者背景: 平均年齢	71.4 歳	73 歳
実薬群の患者背景: MMSE スコア*平均	25.5	22.4

実薬群の患者背景:ベースライン時のアミロイドセンチロイド値 **平均	77.92	103.5
実薬群の患者背景:ベースライン時のアルツハイマー病の症状改善薬の使用割合	51.9%	60.6%
実薬群の患者背景:APOE ε4 遺伝子型 - ホモ接合型キャリアの割合***	15.7%	16.7%

略語: APOE ε4 = apolipoprotein E 4 allele, アポリポタンパク質 E4 対立遺伝子

* MMSE スコア:スコア低値は障害の程度がより大きいことを示す

** ベースラインのアミロイドセンチロイド値: 高値はアミロイド蓄積の程度がより多いことを示す

*** APOE ε4 遺伝子型ホモ接合型キャリアは ARIA の高リスクとされる

AD and Related Disorders Therapeutic Work Group (ADRD TWG) 及び追加で招聘された専門家班 (ad hoc experts) により作成されたドナネマブの Appropriate Use Recommendations (70) では、この 2 試験で組み入れられている患者集団に違いがあることを指摘しており、ドナネマブの試験に組み入れられた集団ではアミロイド病理がより進行していたことが、両試験での ARIA の発現割合の違いを説明するかもしれないと述べていた。特にドナネマブの第 3 相試験に組み入れられた患者は、臨床的により進行しているため、これらの試験での有効性と安全性は直接比較できないことを強調していた。

3.8.2 分析対象集団 (b)

脳内タウ蓄積が軽度から高度の早期 AD 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (TRAILBLAZER-ALZ 2 試験) では、全体集団 (EES) において、主要評価項目である iADRS、副次評価項目である CDR-SB 及び他の臨床症状に関する複数の評価項目から、プラセボと比較してドナネマブが AD の症状の進行を遅らせることを示唆する結果が得られ、患者背景の違いによらず、同様の効果が認められた。MMSE 20-21 の対象集団(b) (EES N=267) については既存データの再解析を行い、以下の結果を得た。

- MMSE 20-21 の対象集団(b)における認知機能+iADL のスコア (iADRS) のベースラインから 76 週時の変化量は、ドナネマブ群 [] ± []、プラセボ群 [] ± [] であり、変化量の群間差 (95%信頼区間) は [] ([] , []) であった (P [])。進行抑制率は [] % であった。
- MMSE 20-21 の対象集団(b)における認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから 76 週時の変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、ドナネマブ群 [] ± []、プラセボ群 [] ± [] であった。変化量の群間差 (95%信頼区間) は [] ([] , []) であった。

)であった (P)。

これらの分析は試験のプライマリエンドポイントであった iADRS ではサブグループ解析であり例数が限定的なため統計学的有意差が示されていないが、全体集団と同様の傾向を示していた。また、モデルで用いているエンドポイントである CDR-SB においては全体集団のみならずサブグループ解析でも有意差がみられた。

したがって、ドナネマブはプラセボ群に対して追加的有効性があると判断した。

3.9 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団ごとに追加的有用性の有無に関する評価を下記に記載した。

表 10 追加的有用性の有無に関する評価：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及び軽度の認知症のうち、MMSE スコアが 22-28 点の患者
介入	ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル
比較対照	レカネマブ＋非薬物療法±ドネペジル
アウトカム	該当なし(比較は不可能であると判断した。)
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(比較に適するデータはない)
追加的有用性の有無を判断した理由	ドナネマブとレカネマブの有効性及び安全性に関して、臨床試験での選択・除外基準、組み入れられた患者の背景、有効性及び安全性の評価方法、治験薬の投与期間等に違いがあるため、この 2 つの臨床試験間での比較は不可能であると判断した。よって現時点で利用可能なエビデンスからはドナネマブとレカネマブの比較が不可能であり、現時点で両者の間で有効性及び安全性の差があることを示すことはできないと判断した。

表 11 追加的有用性の有無に関する評価：分析対象集団 (b)

対象集団	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症のうち、MMSE スコアが 20-21 点の患者
介入	ドナネマブ＋非薬物療法±ドネペジル
比較対照	非薬物療法±ドネペジル
アウトカム	iADRS、CDR-SB
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	国際共同第 3 相二重盲検試験では、主要評価項目の iADRS、副次評価項目の CDR-SB 及び他の臨床症状に関する複数の評価項目で、プラセボと比較してドナネマブが AD の症状の進行を遅らせることを示唆する結果が得られ、患者背景の違いによらず、同様の効果が認められた。試験のプライマリエンドポイントであった iADRS では MMSE 20-21 の対象集団はサブグループ解析であり例数が限定的なため統計学的有意差が示されていないが、全体集団と同様の傾向を示していた。モデルで用いているエンドポイントである CDR-SB においては全体集団のみならずサブグループ解析でも有意差がみられた。これらのことから、ドナネマブは非薬物療法±ドネペジルに対して追加的有用性を有すると判断した。

4. 分析方法の詳細

4a. 分析対象集団 (a)：費用最小化分析

4a.1 分析方法：分析対象集団 (a)

4a.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

アルツハイマー病による軽度認知障害および軽度認知症（MMSE スコア 22-28）の患者は、ベースラインでアミロイド PET 検査によりアミロイドの存在が確認された後、ドナネマブまたはレカネマブによる治療を受ける。有害事象は、それぞれの薬剤の添付文書に基づき、所定のタイミングで MRI 検査によってモニタリングする（18, 71）。有害事象（主に ARIA および infusion-related reaction）による治療中止は、ドナネマブとレカネマブの両方に 6 ヶ月目で適用され、両剤で同一の中止率と想定した。ドナネマブの中止率は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE スコア 22-28 集団のサブグループ解析に基づき █████ %とし、レカネマブの中止率はドナネマブと同じであると想定した。ドナネマブ群の患者は添付文書および最適使用推進ガイドライン（18, 72）に従って、治療 12 ヶ月目に PET 検査を実施してアミロイド除去状況を評価し、アミロイド β プラークの除去が確認された場合は治療中止することとした。この割合は TRAILBLAZER-ALZ2 試験の MMSE スコア 22-28 集団のサブグループ解析に基づき █████ %とした。治療は、添付文書および最適使用推進ガイドラインに従い、ドナネマブおよびレカネマブの両方で 18 ヶ月目に終了することとした。

4a.1.2 費用対効果の算出方法

3.9 追加的有用性の有無に関する評価に記載の通り分析対象集団 (a) においては追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析を実施した。この分析では、ドナネマブとレカネマブのアウトカム（有効性および安全性）が同等であると仮定し、費用の影響に焦点を置いている。

表 12 モデルの概要

構成要素	詳細
モデルデザイン	決定木分析
分析期間	18 ヶ月
割引率	分析期間が短く、割引の影響が少ないと判断できるため本モデルでは考慮しなかった
対象集団	ドナネマブとレカネマブの治療対象患者集団の重複部分（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うち、MMSE スコアが 22-28 点の患者）

介入	ドナネマブ
比較対象技術	レカネマブ
アウトカム	● 総治療費用（円） ● 増分費用(円)
モデルに含まれる費用	● 薬剤費用（円） ● 薬剤投与費用（円） ● モニタリング費用(円) ● 併用薬の費用(円) ● 薬剤以外の治療費用(円)

図 6 モデルの構造

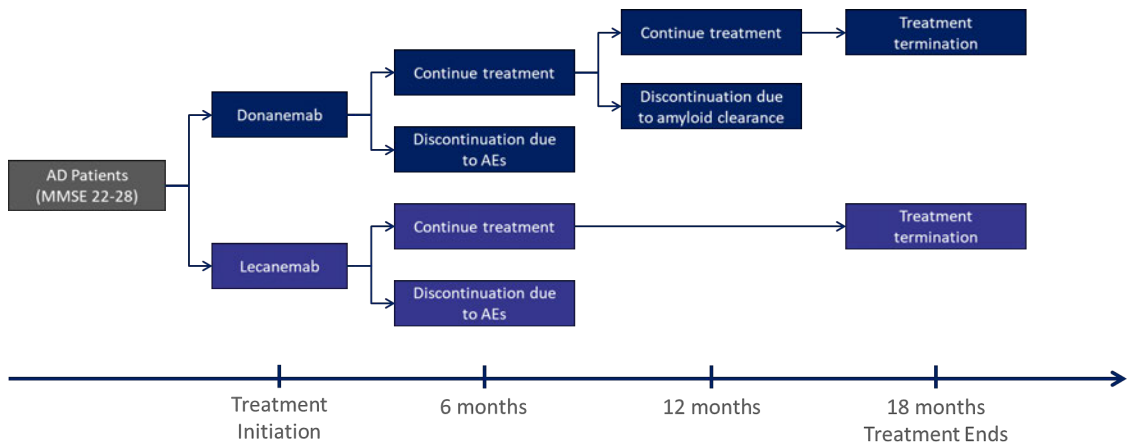


表 13 患者背景

パラメータ	平均（標準誤差）	出典
男性の割合	████ %	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の日本人サブグループ Eli Lilly and Company data on file (73)
体重		
男性	████ kg (████ kg)	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の日本人サブグループ
女性	████ kg (████ kg)	

		Eli Lilly and Company data on file (73)
--	--	--

4a.1.3 モデルで使用了した設定と仮定

ドナネマブとレカナマブは、いずれも原則治療期間が 18 ヶ月までと規定されている (72, 74) 。アウトカムが同等であるとし、モデルでは以下の設定および想定を採用した。

- 期間: 18 ヶ月
- 割引: 考慮しない
- アルツハイマー病の進行および安全性 (治療関連死亡率を含む): 考慮しない
- 考慮する費用
 - 薬剤費用 (円)
 - 薬剤投与費用 (円)
 - モニタリング費用(円)
 - 併用薬の費用(円)
 - 薬剤以外の治療費用(円)
- 治療中止
 - アミロイド β プラークの除去が確認された場合の治療中止は、12 ヶ月目にドナネマブのみに適用される
 - 6 ヶ月目の有害事象 (主に ARIA および infusion-related reaction) による治療中止については、治療中止率が同等であると仮定し、ドナネマブとレカナマブの両剤に適用される。これは、それぞれ治療レジメン (ドナネマブは 4 週間ごと、レカナマブは 2 週間ごと) に応じ、薬剤費用に影響を与える。

4a.1.4 モデルで使用了した健康状態の定義

該当なし

4a.2 分析で使用了したパラメータ: 分析対象集団 (a)

分析で使用了したパラメータは下記の通りである。

4a.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

該当なし

4a.2.2 QOL 値の詳細

該当なし

4a.2.3 費用のパラメータの詳細

費用のパラメータは、下記の通り算出した。

まず、用法用量を表 14 の通り設定した。レカネマブの用量はkgあたり 10mg であることから、表 13 の男女別平均体重および男性の割合に従い用量を推計した。

表 14 ドナネマブとレカネマブの用法・用量

	ドナネマブ	レカネマブ
規格	● 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL)	● 500 mg/5 mL (100 mg/mL) ● 200 mg/2 mL (100 mg/mL)
投与頻度	4 週間毎	2 週間毎
用量	● 700mg/回を 4 週間隔で 3 回 ● その後は 1,400mg/回	● 10mg/kg (用量漸増なし)
投与方法	点滴静注	点滴静注

それぞれの費用は診療報酬より特定した。

表 15 薬剤費用

薬剤名	単位当たりの有効成分量	費用
ドナネマブ	350 mg	66,948 円
レカネマブ	200 mg	45,777 円
レカネマブ	500 mg	114,443 円

● 薬剤投与費用

ドナネマブおよびレカネマブは静脈内投与であり、この方法には投与にかかる費用が伴う。投与にかかる費用は、診療報酬に基づいて、「静脈注射（厚生労働省「診療報酬の算定方法の一部を改正する告示」別表第一（医科点数表）：G004 点滴注射「3. その他の場合」：530 円）を使用した。

● モニタリング費用

診断検査、アミロイドモニタリング、および有害事象モニタリングに関連する費用を、モデル内で考慮した。ドナネマブおよびレカネマブの両剤におけるアミロイドβ病理を示唆する所見の診断プロセスには、ベースラインでの PET 検査を想定した。モニタリングの一環として、ドナネマブに関しては、12 ヶ月時点でアミロイドβプラークの除去を確認して治療中止の可否を判断するための PET 検査もモデルに組み込んだ。各検査の単価は診療報酬点数表から取得し、概要を下記にまとめ

た。

表 16 診断およびモニタリングの費用

検査名	費用	出典
MRI 検査	13,300.00 円	厚生労働省「診療報酬の算定方法の一部を改正する告示」別表第一（医科点数表）:E202 磁気共鳴コンピューター断層撮影(MRI撮影)(一連につき)1.5 テスラ以上 3 テスラ未満の機器による場合/1回
PET 検査	125,000.00 円	厚生労働省「診療報酬の算定方法の一部を改正する告示」別表第一（医科点数表）: E101-2 ポジトロン断層撮影 アミロイドPETイメージング剤を用いた場合/1回

略語: MRI = Magnetic Resonance Imaging, 核磁気共鳴画像; PET = Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影法

各検査の回数は下記の通り設定した。

表 17 検査の回数

治療名	PET 検査	MRI 検査
ドナネマブ	ベースライン時、12 ヶ月目	ベースライン時、2 回目、3 回目、4 回目、7 回目投与時、その後 6 ヶ月に 1 回
レカネマブ	ベースライン時	ベースライン時、5 回目、7 回目、14 回目投与時、その後 6 ヶ月に 1 回

略語: MRI = Magnetic Resonance Imaging, 核磁気共鳴画像; PET = Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影法

● 併用薬の費用

併用薬の費用もモデルの費用として含めた。アリセプトを 1 日 5mg、18 ヶ月間にわたり患者に投与することとした。併用薬については治療中止を想定せず、ドナネマブ群およびレカネマブ群の両方に適用した。各薬剤の 1 日あたりの費用および薬剤使用患者の割合について下記に記載した。

表 18 併用薬の費用および分布

薬剤名	1日当たりの費用	薬剤を投与される患者の割合	出典
アリセプト	76.10 円	100%	薬価:厚生労働省「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」1日あたりアリセプト錠 5mg を 1 錠

● 薬剤以外の治療費用

薬物治療に加えて、診察費用も、治療中止までの 18 ヶ月間適用した。この費用は、診療報酬点数表（厚生労働省「診療報酬の算定方法の一部を改正する告示」別表第一（医科点数表）：A001 再診料：750 円）に基づいて設定し、ドナネマブおよびレカネマブの投与スケジュールに合わせてモデルに反映した。

4b. 分析対象集団 (b)：費用効果分析

4b.1 分析方法：分析対象集団 (b)

4b.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

本剤群において、アルツハイマー病による軽度認知症（MMSE スコア 20-21）の患者は、ベースラインでアミロイド PET 検査によりアミロイドの存在が確認された後、ドナネマブによる治療を受ける。有害事象は、ドナネマブ添付文書に基づき、所定のタイミングで MRI 検査によってモニタリングする（72）。有害事象（主に ARIA および infusion-related reaction）による治療中止は、ベースケースにおいて 6 ヶ月目で適用した。ドナネマブの中止率は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(MMSE スコア 20-21)に基づき █████ %とした。ドナネマブ群の患者は添付文書および最適使用推進ガイドライン（18, 72）に従って、治療 12 ヶ月目に PET 検査を実施してアミロイド除去状況を評価し、アミロイド β プラークの除去が確認された場合は治療中止することとした。治療は添付文書および最適使用推進ガイドラインに従い、18 ヶ月目に終了することとした。比較対照群においては非薬物療法±ドネペジルによる治療をうけることとした。

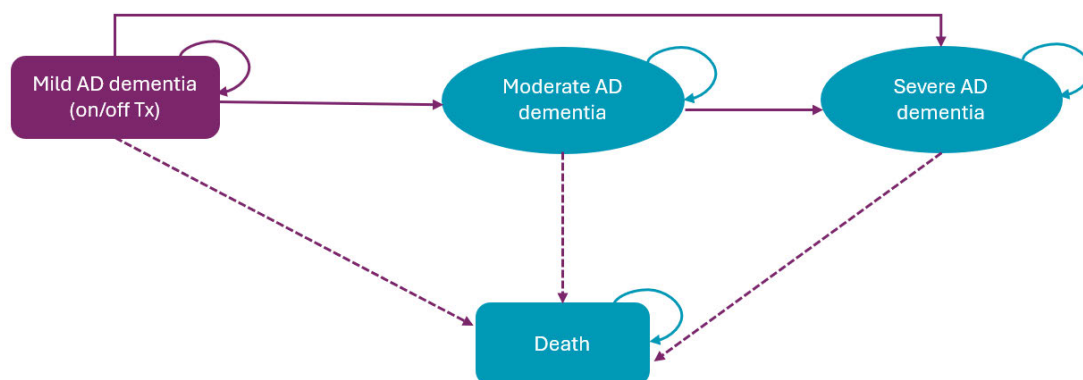
4b.1.2 費用対効果の算出方法

本分析では、ドナネマブの費用対効果を評価するために、マルコフコホートモデルを用いた（図 7）。アルツハイマー病による軽度認知症、アルツハイマー病による中等度認知症、アルツハイマー病による重度認知症、死亡の4つの健康状態を設定し、6ヵ月間隔のサイクルで疾患の進行をシミュレートした。分析対象集団がMMSE20-21であることから、分析開始時においてすべての患者がアルツハイマー病による軽度認知症の状態にあると想定する。費用および効果の割引率は年率2%とした。地域社会で生活している場合と、介護施設に入所している場合をそれぞれ区別したが、介護施設に入所した場合においても治療を継続すると想定した。アルツハイマー病による軽度認知症の対象患者は、モデルに組み込まれる前に適格性のスクリーニングを受けると想

定し、診断費用はモデルの開始時に適用した。

各サイクルにおいて、患者は現在の健康状態を維持するか、より重度の健康状態へ進行する。患者は、規定された治療期間である 18 ヶ月が経過するか、アミロイド β プラークの除去が 12 ヶ月で確認されることにより、治療を中止する。すべての患者における最長治療期間は 18 ヶ月である。アミロイド β プラークの除去を目的とした治療レジメンにおいて、実際にアミロイド β プラークの除去が確認されたことにより治療を中止した患者の割合は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (MMSE スコア 20-21) の結果に基づいている。

図 7 マルコフモデルの構造



4b.1.3 モデルで使した仮定

モデルで使した仮定は以下の通りである。

表 19 モデルの主要な前提条件

パラメータ	前提条件	設定根拠
集団	アミロイドの状態が確認された、アルツハイマー病による軽度認知症の患者がモデルに組み入れられる。	分析対象集団(b)は MMSE スコア 20-21 であり、これはアルツハイマー病による軽度認知症の段階に相当すると考えた。
モデルの推移	各サイクルにおいて、患者は現在の状態にとどまることもあれば、より重度の状態に進行することもある。	リアルワールドエビデンス研究（例:Potashman et al. 2021 (75); Spackman et al. 2012(76))で示されているような、より軽度の状態への推移(backward transition)が、評価指標の誤差(scale noise)のために発生する可能性も考えられるが、基礎となる疾患の状態病態に基づけば可能性は低いと考えられる(76)。
アミロイド診断のモデル化	アミロイド診断のスクリーニングで不適格となった患者はモデルに組み入れられないが、そのスクリーニング費用は分析において計上される。	モデルには、バイオマーカーの状態を確認する検査費用のみが考慮されている。モデルに組み入れられる患者はすべてアミロイド陽性と診断された患者と設定している。
治療中止のルール	- 患者はドナネマブを、規定された治療期間である 18 ヶ月間、あるいはアミロイド β プラークの除去が 12 ヶ月時点で確認できるまで投与される。 - アルツハイマー病による中等度認知症の健康状態に進行した場合、患者はドナネマブの投与を中止する。	- 添付文書を参照した。(77) - アルツハイマー病による中等度または重度認知症の健康状態に悪化した場合、最適使用推進ガイドラインに従い本剤を中止すると考えた。 - 施設入所での療養の仮定は臨床的に適切であると考えられる。さらに、モデルの最初の 3 サイクル(治療期間に相当)で施設入所による療養に移行した患者の割合はごくわずかであった。

パラメータ	前提条件	設定根拠
	- 施設入所した場合でも治療を継続とする。 - 有害事象による治療中止があり得るものとする。	
治療の中断	ARIA を経験した患者の一部は、治療を再開する前に一定期間治療を中断する。	モデルにおいて、ARIA により治療を一時中断した患者の影響を反映するために、ドナネマブの相対投与量強度(Relative Dose Intensity: RDI)を計算した。ARIA により治療が中断された患者の割合を考慮し、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE20-21 集団で報告された治療中断期間を用いて算出された。ARIA により治療を中断した患者の割合 (██████ %)および平均治療中断期間 (██████ 日、約 2 回投与に相当)、および最大の治療期間 (18 ヶ月、即ち 28 日に 1 回の投与を 19 回) から導出されたドナネマブの RDI は 94.30%であった。(78)
施設での介護	施設入所している患者は、死亡するか分析期間の終了まで施設から退所することはない。	疾患の特性を勘案すると、施設に入所した患者は、地域社会に戻る可能性は低い。
死亡率	全ての疾患状態にある患者は、アルツハイマー病による認知症やアルツハイマー病以外の認知症が原因で死亡するリスクがある。 アルツハイマー病による認知症患者は一般集団よりも死亡リスクが高い。	- アルツハイマー病による認知症患者は、一般人口と比較して死亡リスクが高いことが、過去の研究に基づいて示されている。五十嵐らの研究(79) では、アルツハイマー病の各ステージにおける死亡ハザード比を、Takata らの研究 (80) に基づいて算出した。 - 年齢別の自然死亡率に、重症度別アルツハイマー病患者の死亡率(ハザード比)を乗算した。

パラメータ	前提条件	設定根拠
介護者の効用値	基本分析では考慮せず、シナリオ分析(公的医療・介護の立場の分析)のみで考慮した。	家族などの介護者 (informal caregiver) の負担は大きいため、抗アミロイドβ抗体薬による治療の評価において考慮されるべきである。
患者の効用値	患者の QOL 値は、アルツハイマー病の全ステージにわたって評価される必要がある。	アルツハイマー病による認知症患者の QOL を評価することは困難である。そこで、Nakanishi らによって報告された、日本の地域在住アルツハイマー病による認知症患者の日常診療を対象とした縦断的前向き多施設共同観察コホート研究である GERAS-J 研究結果を活用した。(81)

略語: AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; HR = Hazard Ratio, ハザード比; RDI = Relative Dose Intensity, 相対用量強度

表 20 マルコフモデルの主要な課題を解決するためのアプローチ

主要な課題	アプローチ
効果修飾因子がある場合、患者背景の影響を十分に捉えることができない	モデルは、異なるベースラインの患者背景を適用したさまざまなサブグループに対する解析を可能としている。治療効果の分布を用いた確率的感度分析を用いることで、患者背景による変動を軽減する。
概念モデルではすべての疾患進行要素を完全には表現できない	臨床試験で測定された患者背景につき感度分析を実施した。これにより、アウトカムや費用の大部分のばらつきを確認できると考える。
疾患の進行を単純化してモデル化するために、治療効果に関する仮定を必要とする	治療効果を表すための最適なアプローチを設定した (Appendix C: Section 4.3 を参照)。選択された仮定の限界を考慮し、シナリオ分析と確率的感度分析により他の仮定も検討した。

4b.1.4 モデルで使した健康状態の定義

健康状態は疾患の状態に基づいており、アルツハイマー病による軽度認知症、アルツハイマー病による中等度認知症、アルツハイマー病による重度認知症および死亡の4つの健康状態が含まれる。各健康状態の定義は以下の通りである。

- Mild AD dementia/アルツハイマー病による軽度認知症: CDR-SB スコア 4.5-9.0
- Moderate AD dementia/アルツハイマー病による中等度認知症: CDR-SB スコア 9.5-15.5
- Severe AD dementia/アルツハイマー病による重度認知症: CDR-SB スコア 16 以上
- Death/死亡

4b.2 分析で使したパラメータ: 分析対象集団 (b)

分析で使したパラメータは下記の通りである。

表 21 分析で使したパラメータ

パラメータ	ベースケース値	確率的感度分析 で用いた分布	設定根拠
モデル設定			
割引率 (費用)	2%	-	HTA ガイドライン
割引率 (効果)	2%	-	HTA ガイドライン
分析期間	生涯	N/A	HTA ガイドライン
男性の割合	████ %	N/A	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患 者のサブグループ解析
年齢-開始時	████	Normal	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患 者のサブグループ解析
疾患の進行			
疾患の自然経過	多変量	Dirichlet (Multivariate Beta)	N/A
ステージ別の施設入所の年間確率			
アルツハイマー病による 軽度認知症	0.055	Beta	Igarashi et al. (2023)(79)

アルツハイマー病による 中等度認知症	0.132	Beta	
アルツハイマー病による 重度認知症	0.296	Beta	
CDR-SB スケールにおける疾患進行の HR(BSC の比較)			
ドナネマブの CDR-SB スケールにおける疾患 進行の HR (vs BSC-ア ルツハイマー病による 軽度認知症)	■	Lognormal	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患 者のサブグループ解析
ドナネマブの CDR-SB スケールにおける疾患 進行の HR (vs BSC-ア ルツハイマー病による 中等度認知症)	■	Lognormal	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患 者のサブグループ解析
治療中止			
アミロイドクリアランスによる治療中止割合			
12 ヶ月目にドナネマブ による治療を中止した 割合	■ %	Beta	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患 者のサブグループ解析
治療完遂例について、治療開始から治療効果の減弱が開始するまでの期間			
ドナネマブ	15 サイクル	Gamma	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(MMSE 20-21)に おける 76 週時点の観察 アミロイドレベル (■ CL)をもとに、再蓄 積速度を 2.4 CL/年と仮 定した場合、アミロイド陽 性 (24.1 CL 超) に戻る までに要する期間は約 6 年と推定される (再蓄積 が線形に進むと想定)。よ って投与期間 1.5 年+6 年で 7.5 年(15 サイク

			ル)。
BSC	0 サイクル	Gamma	N/A
アルツハイマー病による中等度認知症への病勢進行による治療中止の割合			
6 ヶ月以内に治療を中止した患者の割合	■ %	Beta	
12 ヶ月以内に治療を中止した患者の割合	■ %	Beta	
治療中止-有害事象により 6 ヶ月後に中止した患者の割合			
ドナネマブ	■ %	Beta	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析
BSC	0.00%	Beta	Assumption
有害事象による治療中止後に治療効果が減弱するまでの期間			
ドナネマブ	1 サイクル	Gamma	Assumption
BSC	0 サイクル	Gamma	Assumption
有害事象による治療中止後治療効果が消失するまでの期間			
ドナネマブ	5 サイクル	Gamma	Assumption
BSC	0 サイクル	Gamma	Assumption
有害事象による治療中止後に完全な治療効果が維持される割合			
ドナネマブ	0.00%	Beta	Assumption
BSC	0.00%	Beta	Assumption
12 ヶ月時にアミロイドクリアランスのため PET 検査を受ける患者の割合			
アミロイドクリアランスのスクリーニングを受ける患者の割合 - ドナネマブ	100%	Beta	添付文書及び最適使用推進ガイドラインに従った
アミロイドクリアランスのスクリーニングを受ける患者の割合 - BSC	0%	Beta	BSC ではその作用機序からアミロイドクリアランスの確認をする必要がない
相対用量強度			
ドナネマブの RDI	94.3%	Gamma	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析による ARIAにより治療を中

			断した患者の割合 ()およびその治療中断期間(平均 日)、治療期間(18 ヶ月)より算出
投与方法別コスト			
点滴	¥530.00	Gamma	G004 点滴注射「3. その他の場合」: 530 円
併用薬			
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の費用	¥76.10	Gamma	アリセプト錠 5mgを 1 日 1 錠投与
アルツハイマー病による軽度認知症に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用	84.00%	Beta	GERAS-J 研究データより社内分析により算出
アルツハイマー病による中等度認知症に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用	78.90%	Beta	
アルツハイマー病による重度認知症に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用	72.90%	Beta	
医療資源費用			
画像/検査（単位当たりの費用）			
MRI 検査	¥13,300.00	Gamma	E202 磁気共鳴コンピューター断層撮影(MRI撮影)(一連につき)1.5 テスラ以上3テスラ未満の機器による場合/1回 (1 エピソード))
アミロイド PET 検査	¥125,000.00	Gamma	E101-2 ポジトロン断層撮影 アミロイドPETイメージング剤を用いた場

			合/1回（1 エピソード）
血液バイオマーカー	¥ -	Gamma	N/A
CSF	¥12,820.00	Gamma	D004 穿せん刺液・採取液検査 アミロイド β42／40比（髄液）/1回（1 エピソード）
有害事象モニタリング			
ドナネマブの ARIA イベントに対するモニタリング回数	4	Normal	最適使用推進ガイドラインによる
BSC の ARIA イベントに対するモニタリング回数	0	Normal	N/A
年間の直接医療費-地域在住			
アルツハイマー病による軽度認知症	¥114,283.00	Gamma	Appendix D のデータベース研究による
アルツハイマー病による中等度認知症	¥131,530.00	Gamma	
アルツハイマー病による重度認知症	¥536,754.00	Gamma	
年間の直接医療費- 施設入所			
アルツハイマー病による軽度認知症	¥114,283.00	Gamma	Appendix D のデータベース研究による
アルツハイマー病による中等度認知症	¥131,530.00	Gamma	
アルツハイマー病による重度認知症	¥536,754.00	Gamma	
終末期の医療費			
終末期の医療費	¥3,412,181.22	Gamma	Terada T et al. (2018)より 2024 年の医療費に換算
診断検査の利用割合			
ドナネマブ-アミロイド PET 検査	90.0%	Beta	Mattke et al. (2019)で報告された日本における

ドナネマブ - CSF	10.0%	Beta	PET 設備のインフラ整備状況と、日本の医学専門家の意見に基づく。
有害事象			
試験期間中の全グレードの ARIA イベントおよび重篤な有害事象（グレード 3 以上）の発生率			
ドナネマブ-ARIA	■ %	Beta	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析
BSC - ARIA	0.00%	Beta	Assumption
ARIA-E の割合			
ドナネマブ - 症候性 ARIA-E の割合	■ %	Beta	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析
BSC - 症候性 ARIA-E の割合	0.00%	Beta	Assumption
有害事象治療費用			
ARIA に対する治療費用	¥26,600.00	Gamma	E202 磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI 撮影）（一連につき）1.5 テスラ以上 3 テスラ未満の機器による場合/ MRI コスト 13,330 円（1 回）x 2 回）
infusion-related reaction の治療費	¥743.30	Gamma	ステロイド（ヒドロコルチゾンリン酸エステル Na 静注 100mgAFP 2mL3）191.0 円 経口ヒスタミン剤（アレジオン錠 20 20mg）22.30 円 G004 点滴注射「3. その他の場合」530 円
過敏症の治療費	¥743.30	Gamma	infusion-related reaction の治療費と同額とした

アナフィラキシー反応の 治療費	¥17,976.30	Gamma	アドレナリン(アドレナリン 注0.1%シリンジ「テル モ」1mL)353.0円 A100 一般病棟入院基 本料(1日につき)急性期 入院料116,880円)
効用値			
患者のベースライン健康状態の効用-地域在住			
アルツハイマー病による 軽度認知症	0.81	Beta	GERAS-J 研究データより 社内分析により算出
アルツハイマー病による 中等度認知症	0.74	Beta	
アルツハイマー病による 重度認知症	0.54	Beta	
患者のベースライン健康状態の効用値-施設			
アルツハイマー病による 軽度認知症	0.80	Beta	Ashizawa et al (2021) (82)
アルツハイマー病による 中等度認知症	0.66	Beta	
アルツハイマー病による 重度認知症	0.44	Beta	
QOL 値を算出するために用いた患者の年齢			
年齢	80.3 歳	Normal	GERAS-J 研究データより 社内分析により算出
有害事象による効用値の低下			
ARIA	-0.14	Lognormal	症状を伴う ARIA 患者で 最も多く報告された症状 が頭痛であったため、 Xu et al. (2011)(83) から得られた頭痛の効 用値のマイナス分(- 0.14)を代理値として 使用した
infusion-related	0	Lognormal	Assumption

reaction			
過敏症	0	Lognormal	Assumption
アナフィラキシー反応	-0.12	Lognormal	Hannouf et al. (2012)(84)
有害事象の継続期間			
ARIA	■	Normal	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 MMSE20-21 集団 での ARIA による休業日 数の平均
アナフィラキシー反応	30	Normal	Hannouf et al. (2012)(84)
死亡率	0	0	Assumption
第 1 サイクルの治療関連死亡率			
ドナネマブの第 1 サイク ルにおける治療関連死 亡率	■%	Lognormal	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (MMSE 20-21) で の治療関連死亡割合
BSC の 1 サイクル目に おける治療関連死亡率	0.00%	Lognormal	Assumption
死亡の HR: 地域在住 vs 一般集団			
死亡の HR: アルツハイ マー病による軽度認知 症における地域設定対 一般集団	1.55	Lognormal	Takata ら (80) および Igarashi ら(79)
死亡の HR: アルツハイ マー病による中等度認 知症における地域設定 vs 一般集団	2.80	Lognormal	
死亡の HR: アルツハイ マー病による重度認知 症における地域設定と 一般集団の比較	5.48	Lognormal	
HR: 施設入所 vs 地域在住			
死亡の HR: 施設入所 vs 地域在住	1.00	Lognormal	Assumption

略語: AD = Alzheimer’s Disease, アルツハイマー病; ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities, アミロイド関連画像異常; BSC = Best Supportive Care, ベストサポーティブケア; CDR-SB = Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes, 臨床認知症評価尺度-合計; CSF = cerebrospinal fluid, 脳脊髄液;; HR = Hazard Ratio, ハザード比; RDI =Relative Dose Intensity, 相対用量強度; PET = Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影法

ベースラインの患者背景

基本分析における患者集団の患者背景は、TRAILBLAZER-ALZ2 試験の MMSE20-21 のサブグループ解析により求めた。アルツハイマー病による軽度認知症としてモデルに含まれる患者のベースライン患者背景を表 22 に記載した。

表 22 ベースラインの患者特性

パラメータ	アルツハイマー病による軽度認知症	出典
男性の割合 (%)	████ %	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (MMSE 20-21 集団) (73, 85)
年齢 (歳)	████ (SD, █████)	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (MMSE 20-21 集団) (73, 85)

ベースラインの介護者背景

ベースラインの介護者背景 (表 23) を用いて、介護者の効用値を推計した。介護者の QALY と介護者の生産性損失は基本分析では考慮せず、シナリオ分析で検討した。このモデルでは、患者の配偶者である介護者と、患者の子供である介護者を区別している。介護者(患者の子供)の平均年齢は、GERAS-J 研究 (日本においてアルツハイマー病による認知症の在宅患者の日常診療を捉えた前向き多施設縦断的コホート観察研究) における介護者 (患者の子供) の平均年齢を用いた。一方、介護者 (配偶者) については、患者と同じ年齢であると仮定した。これらの介護者の年齢は、介護者の効用値の年齢補正を行うために使用した。効用値の年齢補正は、一般人口の基準と比較して、各介護者グループのベースライン年齢に応じて行われた。介護者(患者の子供)の割合は、GERAS-J 研究から求めた。

表 23 ベースラインの介護者特徴

介護者背景	数値	出典
1 名の患者に対する平均介護者数	1.88	GERAS-J 社内分析 (軽度アルツハイマー病の集計)
患者の子供(成人)=就労中の介護者		

患者の子供(成人)＝就労中の介護者の割合	61.8%	GERAS-J 社内分析:患者の子供(成人)÷(配偶者+患者の子供(成人))
患者の子供(成人)＝就労中の介護者の平均年齢	55 歳	GERAS-J 社内分析
男性(患者の子ども(成人))の割合	29.3%	GERAS-J 社内分析
患者の配偶者＝就労していない介護者		
患者の配偶者＝就労していない介護者の割合	38.2%	100%－(患者の子供(成人)の介護者の割合)
患者の配偶者＝就労していない介護者の平均年齢	73.4 歳	患者と同じと仮定

注:ばらつきの尺度が出典に報告されていない数値については、±10%のばらつきを想定する。

4b.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

- モデルにおけるアルツハイマー病による認知症の重症度の定義

本モデルでは CDR-SB をもとに重症度の定義を行った。CDR-SB を用いたモデルは、これまでに公表されたアルツハイマー病による認知症のモデルで最も使用されているものの 1 つであり、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の指標とも一致している。

表 24 CDR-SB によるアルツハイマー病による認知症ステージの定義

	アルツハイマー病による 軽度認知症	アルツハイマー病による 中等度認知症	アルツハイマー病による 重度知症
CDR-SB	[4.5, 9.0]	[9.5, 15.5]	≥16

略語:CDR-SB = Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes,臨床認知症評価尺度-合計

出典 O'Bryant (2008) (86)

- 疾患の進行

National Alzheimer's Coordinating Centre (NACC) の Uniform Data Set (UDS) で公開されている縦断的データに基づき、アルツハイマー病による認知症の健康状態間の年間移行確率を推計した。

モデルでは、疾患の進行は、CDR-SB 尺度に基づいて定義された健康状態間の移行確率により推定された。患者の疾患は改善し得ないものとした。1 つの疾患状態から別の疾患状態への年間移行確率を、最尤法を用いた多項ロジスティック回帰モデルにより受診間隔(日数)、年齢(年)、性別により調整して求めた。多項ロジスティック回帰モデルにおいて、連続する受診をペアにして、健康状態の移行方程式を生成することで移行確率を求めた。移行確率方程式は、年齢、

性別、受診間隔を一定に保つことで、連続する受診(ペア)の平均移行確率（およびその 95%信頼区間）を算出するために使用された。

表 25 に、上記の推定により得られた TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 集団のベースライン患者年齢（■■■■ 歳）と女性割合（■■■■ %）と一致する集団における移行確率を示す。

表 25 年あたりの健康状態の移行確率(95%CI) (NACC-CDR-SB)

遷移後 遷移前	アルツハイマー 病による軽度認 知症	アルツハイマー 病による中等度 認知症	アルツハイマー 病による重度知 症	死亡
アルツハイマー 病による軽度認 知症	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)
アルツハイマー 病による中等度 認知症	0.0% (0.0%, 0.0%)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)
アルツハイマー 病による重度知 症	0.0% (0.0%, 0.0%)	0.0% (0.0%, 0.0%)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)	■■■■ % (■■■■ %, ■■■■ %)

略語: CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計; NACC = National Alzheimer's Coordinating Centre
注: モデルでの分析開始時には、すべての患者がアルツハイマー病による軽度認知症の健康状態に入ると想定。

本分析では 1 サイクルを 6 か月と設定した。よって上記の年あたりの移行確率を、以下の手順で変換した:

1. 任意の状態から他の状態に移行する確率を、指数関数により 6 ヶ月あたりに換算した。
2. 1. で換算された指数関数を確率に再変換した。
3. 同じ状態に留まる確率は、その他の状態に移行する確率の総和と 100%の差とし、各状態からの遷移確率の合計が 100%になるようにした。

患者の年齢より死亡確率は異なる。これを反映させるため、移行確率は各比較対照および各時点において再計算した (Appendix C CEA report – section 4.2.4)。一方で疾患の悪化確率は時間の経過とともに変化しないと仮定した。

● 施設入所

上記の移行確率は、施設入所への移行に関して説明するものではなく、施設入所に関しては別途 Igarashi ら (2023 年) (79) に基づいて移行確率を設定した。この研究では他の公表された報告および厚生労働省のデータから導出されている。これはレカネマブに関する研究であるが、レカネマブおよびドナネマブは共に抗アミロイドβ抗体薬であることから、ドナネマブにも同様の確率が適用可能であると考えられる。

表 25 に示した(施設入所を勘案していない)疾患状態移行確率それぞれに、移行前の各状態に対応する施設入所確率(表 26)を乗じることにより、移行確率が得られた(表 27)。

表 26 施設入所への移行確率

移行確率	施設に入所する割合（年間）	6 ヶ月単位での移行確率
アルツハイマー病による軽度認知症	5.50%	2.79%
アルツハイマー病による中等度認知症	13.20%	6.83%
アルツハイマー病による重度認知症	29.60%	16.10%

出典:五十嵐他 (2023) (79)

注:現在のモデルは、日本のすべての患者がアルツハイマー病による軽度認知症の健康状態に入ると仮定している。

表 27 施設入所を含む、自然経過に基づく 6 ヶ月間の遷移確率マトリクス (NACC-CDR-SB)

	遷移前 \ 遷移後	地域社会			施設入所		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
地域社会	アルツハイマー病による軽度認知症	79.6%	16.2%	1.5%	2.3%	0.5%	0.0%
	アルツハイマー病による中等度認知症	-%	74.5%	18.6%	-%	5.5%	1.4%
	アルツハイマー病による重度知症	-%	-%	83.9%	-%	-%	16.1%
施設入所	アルツハイマー病による軽度認知症	-%	-%	-%	81.9%	16.6%	1.5%
	アルツハイマー病による中等度認知症	-%	-%	-%	-%	80.0%	20.0%
	アルツハイマー病による重度知症	-%	-%	-%	-%	-%	100.0%

注: アルツハイマー病による軽度認知症の健康状態からモデルに入るものとされている。

- 表示された行列の上部は、アルツハイマー病による認知症の各ステージにおいて、地域在住の患者の移行を、地域社会および施設入所の別に分けて示している。
- 右下隅には、すでに施設入所している患者に関する移行が表示されており、アルツハイマー病による認知症の各ステージにおける、地域在住および施設入所を横断した移行確率を集約して示している。施設入所した患者は地域在住に戻ることができないと設定している。
- 先に述べた通り、本分析における全ての患者は、アルツハイマー病による軽度認知症の健康状態且つ地域社会の状態からモデルに入ると設定している。

● 死亡率

疾患の進行を遅らせることが長期的に死亡率へ与える影響を予測することは困難である。その主な理由は、疾患の後期段階において死亡率に影響を及ぼす交絡因子が存在するためである。たとえば、アルツハイマー病による認知症の進行期において、地域在住患者や施設入所患者に対するケアの水準が向上することで、転倒の減少、服薬遵守の改善、定期的な食事の提供が行われるようになる可能性がある。これらの交絡因子の存在により、直感に反して、疾患が進行していても死亡リスクを低下させる可能性がある。より重度の健康状態において死亡リスクが上昇するという前提を適用すると、疾患進行を遅らせる治療を使用した場合、間接的な死亡率改善効果が生じることになる。しかしながら、重度の健康状態ではケア費用が高くなるため、このことは増分費用効果比を大きくすることになると考えられる。本分析では、アルツハイマー病による認知症の重症度によって死亡のハザード比が変化すると想定した。死亡率をモデルに組み込んだ方法は以下のとおりである。

1. 厚生労働省が公表している 2022 年の年齢や性別別の一般人口の死亡率を参照した。高齢者におけるアルツハイマー病による認知症の有病率を考慮すると、一般人口の生命表に含まれるアルツハイマー病による認知症に起因する超過死亡の影響が含まれている可能性が高い。このため、二重計上を避ける目的で、アルツハイマー病による認知症に関連する死亡率を生命表から除外する処理を行った。アルツハイマー病による認知症による死亡率を生命表から除外するために、アルツハイマー病による認知症関連の死亡のハザード比および年齢別のアルツハイマー病による認知症の有病率を用いて、アルツハイマー病による認知症ではない集団との死亡のハザード比を導出した。具体的には、以下のような手順である。
 - 一般人口の生命表から得られた死亡確率は、指数関数モデルに基づく死亡率に変換された。(一般人口にはアルツハイマー病による認知症およびアルツハイマー病による認知症ではない集団の両方が含まれている。)
 - 一般人口の死亡率からアルツハイマー病による認知症に関連する死亡率を除外するための調整手法として、Ross ら (2022) (87) によるアデュカナマブおよびドナマブに関する費用効果分析研究で採用されたアプローチが用いられた。この手法では、アルツハイマー病による認知症の重症度に応じた死亡率のハザード比を、それ以外の集団と比較する形で設定し、それらのハザード比の平均値を用いて一般人口の死亡率を補正している。Takata ら (80) および Igarashi ら(79) による日本人集団を対象とした疫学研究から、アルツハイマー病による認知症患者における死亡リスクは、アルツハイマー病による認知症患者でない集団に比べ軽度で 1.55 倍、中等度で 2.80 倍、重度で 5.48 倍であるとした。
 - モデルにおけるアルツハイマー病による認知症の有病率は、公表文献および厚生労働省の資料をもとに設定された。具体的には、0～64 歳の年齢層について

は、Asada ら（2009 年）および厚生労働省の報告書（2009 年）が用いられた。一方、65 歳以上の年齢層については、Nakamura ら（2003 年）（88）に基づいて有病率が導出された。

- 一般人口における死亡リスクと、アルツハイマー病による認知症およびアルツハイマー病による認知症ではない集団における死亡リスクとの関係は、以下のよう
に表すことができる。

$$Risk_{AD} = (HR_{AD \text{ vs } non \text{ AD}})Risk_{non \text{ AD}}$$

$$Risk_{gen \text{ pop}} = (Prevalence_{AD})Risk_{AD} + (1 - Prevalence_{AD})Risk_{non \text{ AD}}$$

- アルツハイマー病による認知症ではない集団における死亡確率から変換された
指数死亡率は、以下の通り算出された。

$$Risk_{non \text{ AD}} = \frac{Risk_{gen \text{ pop}}}{(1 - Prevalence_{AD} + (HR_{AD \text{ vs } non \text{ AD}})Prevalence_{AD})}$$

- アルツハイマー病による認知症ではない集団に対して算出された指数死亡率
は、その後、生命表において使用可能な死亡確率へと再変換された。これにより
得られたアルツハイマー病による認知症ではない集団の生命表に対して、後述
のアルツハイマー病による認知症に特異的な死亡のハザード比が適用された。

2. アルツハイマー病による認知症に起因する死亡率の大きさ

基本分析においては、Takata ら(80)および Igarashi ら（79）の研究に基づいて設定され
た。これらの文献に基づき、アルツハイマー病による認知症の死亡に関するハザード比と
して、軽度で 1.55、中等度で 2.80、重度で 5.48 を背景死亡率に乗じた。

3. 施設入所中のアルツハイマー病による認知症患者における超過死亡

本分析では、施設と地域の居住環境による死亡率の差はないものと想定されており、施
設入所と地域在住の間での死亡リスクに関するハザード比は 1 と設定されている。

4. 治療関連死亡率

本分析ではドナネマブの投与に関連する死亡率を想定している。TRAILBLAZER-ALZ
2 試験(MMSE 20-21)における治療関連死亡のデータに基づき、137 例中 11 例の死
亡（7.99%）がモデルの初回サイクルにおける死亡リスクとして反映された（89）。

● 治療効果

治療効果の指標

本モデルに適用された治療効果は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における主要な副次評価
項目である CDR-SB に基づいている。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験では iADRS が主要評
価項目として設定されていたが、CDR-SB は広く認知され確立されたアウトカム指標である。
CDR-SB は、患者を 5 つの異なる疾患ステージ（障害なし、認知症疑い／アルツハイマー病に

による軽度認知障害、アルツハイマー病による軽度認知症、アルツハイマー病による中等度認知症、アルツハイマー病による重度認知症) のいずれかに分類する手法として開発および検証された。CDR は、臨床的に定義された疾患ステージ間の進行を評価・モデル化するための、確立された尺度である。さらに、これらの疾患ステージは患者の自立度のレベルと直接結びついており、それに伴って費用や医療資源も異なるため、費用対効果モデルにおいて特に重要と考える。CDR に基づいた疾患ステージに対応する形で CDR で評価された治療効果を適用することで、モデル全体の整合性が高まり、不確実性を低減することができる。

試験期間内の治療効果

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(MMSE 20-21 集団)を用いて、治療効果を推定した。比例ハザード性が保たれることが確認できたため(図 8)、ドナネマブと BSC (Best Supportive Care) 間での疾患進行のハザード比を Cox 比例ハザードモデルを用いて推計した。疾患進行(臨床的に重要な最小の差[MCID]、個人内で意味のある変化[MWPC])は、先行研究をもとに以下のように定義された(90)

- アルツハイマー病による軽度認知症患者に対しては、CDR-SB のベースラインから 2 ポイントの上昇

臨床的悪化イベントは、二重盲検期間中の受診時に上記の基準を 2 回連続で満たすことと定義した。Cox 比例ハザードモデルにより、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(MMSE 20-21 集団)の有効性の解析集団(EES 集団)のデータを解析した。この解析では、上記で定義されたイベントの初回発生までの時間をモデル化し、ベースラインの年齢、スコア、併用薬(アセチルコリンエステラーゼ阻害薬および/またはメマンチン)の使用有無を調整因子とした。さらに治験実施医師の施設およびベースラインのタウのカテゴリーを層別因子としてモデルにいった。

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、CDR-SB 尺度に基づく進行リスクがドナネマブ群で $\blacksquare$ %低下していることが示された(ハザード比 $\blacksquare$ [95%信頼区間: $\blacksquare$ ~ $\blacksquare$]; P 値 $\blacksquare$)。

図 8 疾患進行の累積ハザード: CDR-SB

効性を評価するために実施され、長期継続試験では、ドナネマブの長期投与における臨床効果および安全性が評価された。主要試験期間中にドナネマブを投与され、所定の投与中止基準を満たした参加者は、長期継続期間中に盲検下でプラセボを継続投与された。一方、主要試験期間にプラセボを投与されていた参加者は、長期継続試験においてドナネマブによる治療を開始したため、18 ヶ月以降の比較対照としてのプラセボ群のデータは存在しない。そのため、18 ヶ月移行のプラセボ群のデータとして、外部のリアルワールドデータ「Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)」から得られた情報を外部対照として用い、ドナネマブの長期データと比較した。これらのデータは、本分析において用いた最大 3 年間の長期有効性に関する想定を支持し、その妥当性を裏付けるものであった。本解析に用いた方法およびその結果については、以下に示す。

● 方法

アルツハイマー病のバイオマーカーおよび関連アウトカムである CDR-SB に関する情報を提供していることから、ADNI データベースを使用した。ADNI 研究は 2004 年に開始された多施設縦断観察研究であり、アルツハイマー病患者 2,400 名以上のデータを有しており、アルツハイマー病の臨床試験におけるバイオマーカーの妥当性の確認を目的として研究者に公開されている (91)。このデータの被験者は、抗アミロイド β 抗体薬による治療を受けていないアルツハイマー病であり、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とのマッチングを行うことで、比較対照として使用することが可能である。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験と ADNI 研究の両方から患者レベルの縦断データを取得し、使用した。治療効果の分析は、TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験の全体集団および ADNI コホート全体に対して実施された。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の主な組み入れ基準を再現するために、ADNI 研究の患者から、認知機能障害を有し、かつアミロイド陽性である患者 (CSF 中の total-tau/A β 42 比が 0.28 超である) (92) を抽出した。National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) による改訂診断・病期分類基準では、total-tau/A β 42 などの CSF ハイブリッドバイオマーカーは、PET によるアミロイド陽性と高度に一致する中核バイオマーカー (Core 1) として位置づけられている (93)。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と ADNI 集団の患者背景および疾患特性を調整するため、傾向スコアによる重み付け法を適用した。傾向スコアによる重みは、一般化線形モデルを用いた逆確率重み付け法 (inverse probability weighting method; IPW) を用いた ATT (Average treatment effect on the treated; 治療群における平均治療効果) 推定量により算出された。計算は、R (version 4.4.2) の WeightIt package (94-96) を用いた。重み付けに用いた共変量は、年齢、性別、APOE ϵ 4 ステータス、ベースラインの CDR-SB スコア、

ADAS-Cog13 スコア、MMSE スコア（ADNI ではベースライン、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験ではスクリーニング時点）である。両データセットで共通する変数はすべて調整対象としたが、ADNI から抽出したコホートではアミロイドセンチロイド値の欠測が多いため、これは除外した。重み付けの適切性は、各共変量の標準化平均差（standardized mean difference; SMD）が 0.1 未満であることを確認することで評価され、極端な値については 95 パーセンタイルを上限として実施した（97）。また、有効サンプルサイズへの影響も評価した。

最終的に、ベースラインからの CDR-SB の変化を評価するために 2 つの反復測定混合モデル（mixed model for repeated measures; MMRM）が実行された。1 つ目のモデルは、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と調整した ADNI コホートの 18 ヶ月までのデータを用いて、ADNI コホートの進行が TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と同様であることを確認する目的で使用了。2 つ目のモデルでは、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験におけるドナネマブ群データと調整した ADNI コホートを用い、36 ヶ月時点での治療効果を推定した。使用された MMRM モデルは、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の統計解析計画書における CDR-SB 変化量の分析で計画されたモデルと同様であり、観察時点は 6、18、24、36 ヶ月であった。モデルに含まれる共変量は、治療群、年齢、APOE ε 4 ステータス、ベースライン CDR-SB、ベースライン ADAS-Cog13、試験登録時の MMSE、評価時点、および評価時点×治療群、評価時点×ベースライン CDR-SB の交互作用である。

ベースケースの頑健性を確認するために感度分析も実施された。これには、重み付け方法、および対象集団の選定が含まれた。具体的には、generalized linear model (GLM)法(ベースケース)、Entropy balancing、および Generalized Boosted Model (GBM)の 3 つの異なる重み付け推定手法を用いて比較が行われた（89）。

さらに、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のサブグループの 1 つとして、以下のドナネマブの投与中止基準を満たし 12 ヶ月時点でドナネマブからプラセボへ切り替えた患者を選定した。ドナネマブを投与された被験者は、以下のいずれかの条件を満たした場合、盲検下でプラセボへ切り替えることが可能だった：

1. いずれか 1 回のアミロイド PET 検査においてアミロイドレベルが 11 CL 未満であった場合、
2. 連続 2 回のアミロイド PET 検査においてアミロイドレベルが 11 CL 以上 25 CL 未満であった場合。

この集団は、12 ヶ月時点でアミロイドクリアランスを評価し、その結果に応じ治療を中止するという最適使用推進ガイドラインの内容と一致していることから選定された。この解析は、治療を中止

した後のドナネマブ投与患者の有効性に関する知見を提供するものであり、中止後における長期的な治療効果に関する不確実性に対応するためのエビデンスとなる。

● 結果

2025 年 1 月 10 日時点の ADNIMERGE データセットを用いた ADNI コホート全体 (2,430 例) のうち、認知機能障害を有していたのは 1,535 例であった。そのうち、CSF 中の total-tau/Aβ42 比に基づきアミロイド陽性と判定された患者は 539 例であった。さらに、その中で共変量データに欠損がなかった患者は 534 例であった。

この 534 例について、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験におけるプラセボ群のベースライン背景に合わせて傾向スコアで重み付けが行われた。重み付け後の ADNI コホートの有効サンプルサイズは 268 例であった。傾向スコア重み付けに基づく、TRAILBLAZER-ALZ 2 のプラセボ群と調整した ADNI コホートの間で、人口統計学的特性およびベースライン特性のバランスは良好であった(表 29 および図 9 参照)。また、極端な値に対する Trimming 前後の分布(図 10 および図 11)を比較すると、Trimming 前に極端な値は限られていたことが示された。

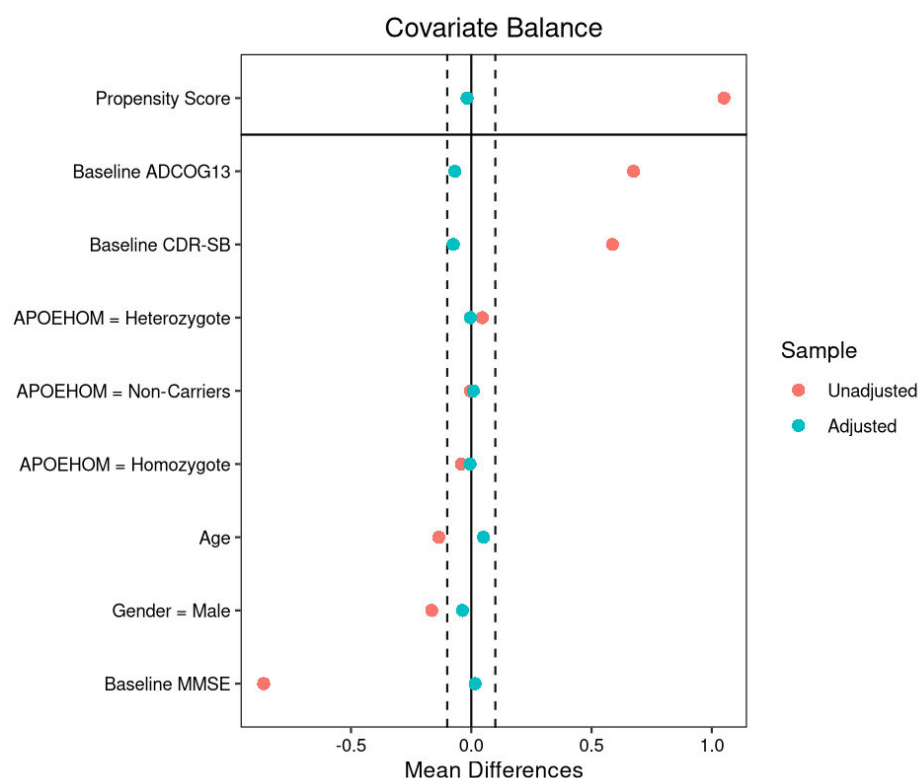
表 29 重み付け前後における人口統計学的およびベースライン特性の比較 (98)

	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験におけるプラセボ群 N=844	重み付け前の ADNI コホート N=534	重み付け後の ADNI コホート ESS=268
年齢 (平均値 (SD))	72.97 (6.17)	73.80 (7.45)	72.66 (8.31)
男性 (%)	359 人 (42.5)	315 人 (59.0)	383.2 人 (46.2)
APOE ε4 のヘテロ接合型保有者 (%)	462 人 (54.7)	268 人 (50.2)	457.0 人 (55.1)
APOE ε4 のホモ接合型保有者 (%)	142 人 (16.8)	112 人 (21.0)	143.5 人 (17.3)
APOE ε4 非保有者 (%)	240 人 (28.4)	154 人 (28.8)	228.7 人 (27.6)
MMSE (平均値 (SD))	23.64 (2.47)	25.77 (2.73)	23.60 (2.64)

ADAS-Cog13 (平均値 (SD))	29.14 (8.80)	23.21 (9.10)	29.75 (9.66)
CDR-SB (平均値 (SD))	3.91 (2.05)	2.71 (1.84)	4.06 (2.07)

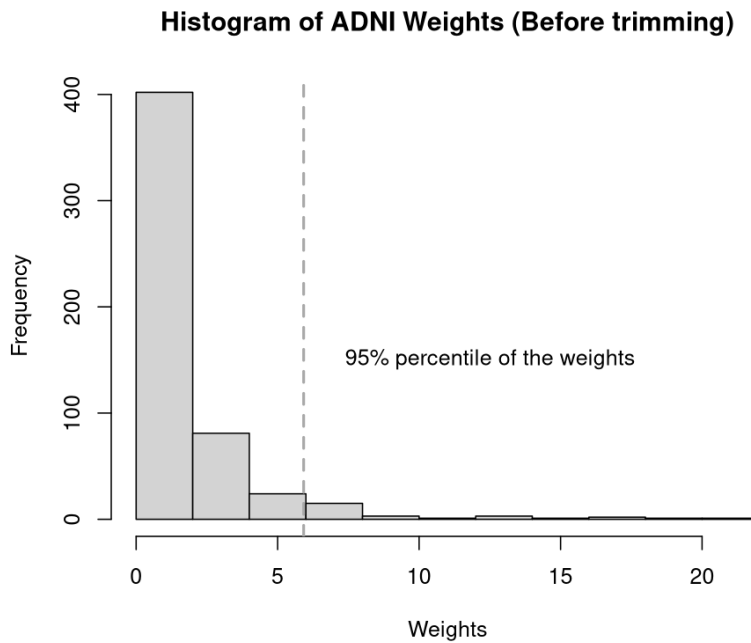
略語: ADAS-Cog13 = 13-Item Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale; ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; APOE ε4 = apolipoprotein E 4 allele, アポリポタンパク質 E4 対立遺伝子; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計; ESS: effective sample size; MMSE: Mini-Mental State Exam; N: Sample Size; SD: Standard Deviation, 標準偏差

図 9 重み付け前後におけるベースライン共変量の標準化平均差



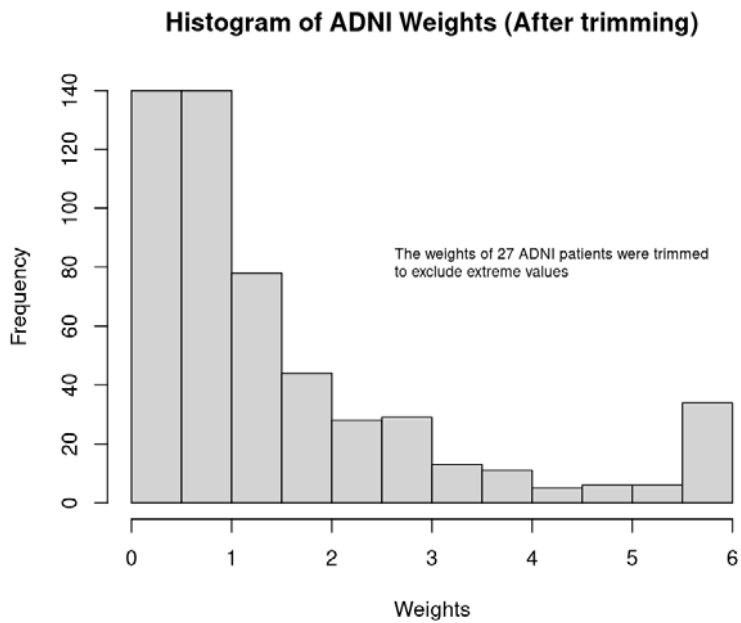
Abbreviations: ADAS-Cog₁₃: 13-Item Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale; APOEHOM: apolipoprotein E ε4 homozygote; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計; MMSE: Mini-Mental State Exam.

図 10 Trimming 前の ADNI データにおける重み分布



略語: ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

図 11 Trimming 後の ADNI データにおける重み分布



略語: ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

図 12 に示すように、調整した ADNI コホートは、CDR-SB のベースラインからの変化において、18 ヶ月時点まで TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と類似した進行パターンを示している。6 ヶ月、12 ヶ月、および 18 ヶ月時点において、有意な差は認められていない。したがって、調整した ADNI コホートをプラセボ群の代替として外部対照群に用いることは妥当であると判断される。

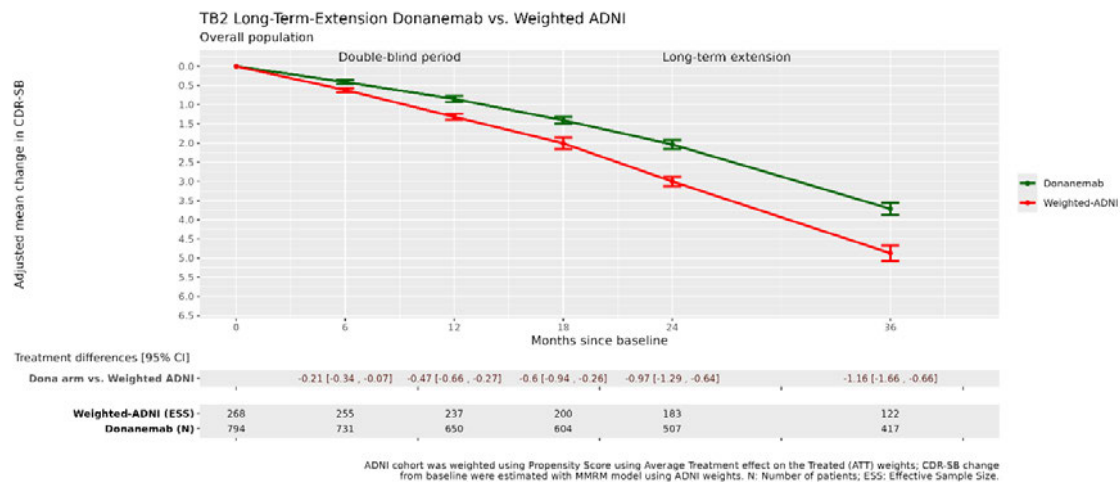
図 12 TRAILBLAZER-ALZ 2 試験プラセボ群と、調整した ADNI コホートとの 18 ヶ月時点までの比較



略語: ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計; CI = Confidence Interval, 信頼区間; ESS = effective sample size; Dona = donanemab; LTE = long-term extension; MMRM = mixed model of repeated measures; N = Sample Size

図 13 は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群における疾患進行のパターンが調整した ADNI コホートと同様であると仮定した場合における、36 ヶ月時点でのドナネマブの治療効果を示している。この結果は、ドナネマブの治療効果が 18 ヶ月の投与期間を超えて持続することを裏付けるものであり、18 ヶ月から 36 ヶ月の間に両群間の絶対的な差が拡大していることを示している。

図 13 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験におけるドナネマブ群と、調整した ADNI コホートとの 36 ヶ月時点までの比較



長期延長試験においては、18 カ月時点でアミロイドがクリアされていなかった患者に対し、治療の継続が認められた。

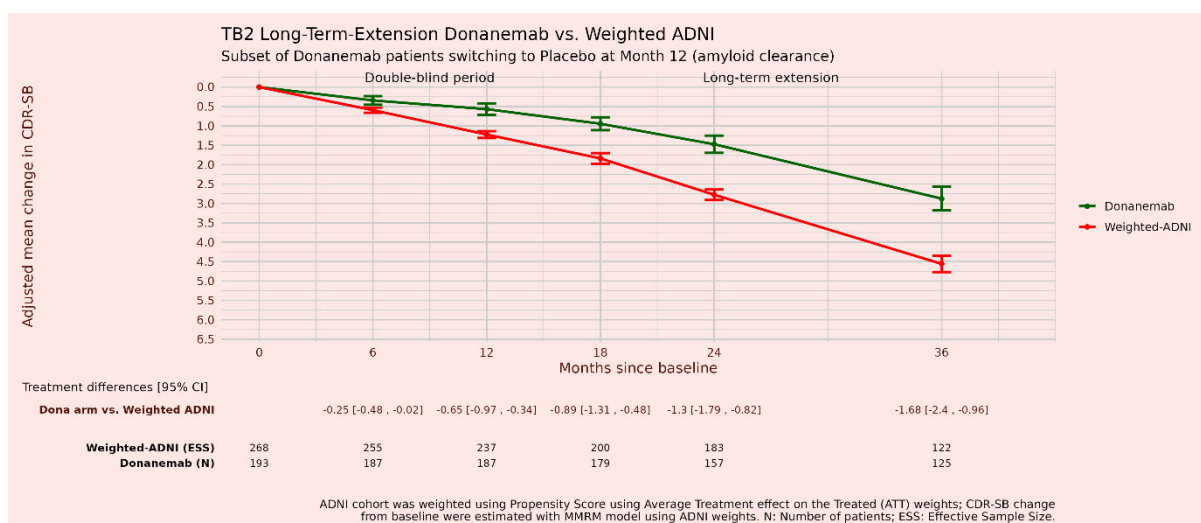
略語: ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計; CI = Confidence Interval, 信頼区間; ESS = effective sample size; Dona = donanemab; LTE = long-term extension; MMRM = mixed model of repeated measures; N = Sample Size

● 感度分析の結果

最適使用推進ガイドラインに沿って(すなわち 12 カ月時点で)投与中止基準の評価を受け、その後二重盲検治療期間中(12 カ月～18 カ月)および LTE 期間を通じて治療を中止していた患者における長期的な治療効果を確認するため、感度分析を実施した。

図 14 は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の二重盲検治療期間中に 12 カ月時点でプラセボに切り替えた集団における、36 カ月までのドナネマブの治療効果を示した。この結果は、12 カ月時点でプラセボに切り替えた患者においても、ドナネマブの治療効果が 12 カ月の投与期間を超えて持続することを支持するものであり、治療群と対照群の絶対的な差は 12 カ月から 36 カ月の間に拡大した。

図 14 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験におけるドナネマブ群のうち 12 カ月でプラセボに切り替えた集団と、調整した ADNI コホートとの 36 カ月時点までの比較



すべての感度分析の結果を表 30 に示す。解析における重み付け手法や集団の違いにかかわらず、全体集団および 12 ヶ月でプラセボに切り替えた集団において結果は一貫しており、同様の解釈が導かれたことから、本解析結果の結論が頑健であることが示された。また、12 ヶ月または 18 ヶ月時点における CDR-SB のベースラインからの変化については、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と調整した ADNI コホートの間に統計的に有意な差は認められなかった。このことは、TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験における外部対照群として、調整した ADNI コホートを使用することの妥当性を示した。一方で、36 ヶ月時点では、ドナネマブ投与群と調整した ADNI 群の間において、CDR-SB のベースラインからの変化に有意な差が認められた。

表 30 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験における感度分析結果

分析結果	患者数（ベースライン）		ADNI	ADNI コホー	36 か月時点 での CDR- SB スコアに おける治療効 果の差
	TRAILBLAZER- ALZ 2 LTE 試 験	ADNI	ESS（ベ ースライ ン）	トとプラセボ 群との間の CDR-SB ス コアの 18 か 月時点での 差	
全体集団					
ベースケース(98)	794	534	268	0.16 [-0.23, 0.54]	-1.16 [- 1.66, -0.66]

感度分析1:Entropy balancing (98)	794	534	317	0.21 [-0.22, 0.65]	-0.95 [-1.48, -0.42]
感度分析2: GBM 法 (98)	794	534	272	0.23 [-0.18, 0.64]	-1.15 [-1.66, -0.63]
12 ヶ月でプラセボに切り替えた集団					
ベースケース(98)	193	534	268	0.16 [-0.23, 0.54]	-1.68 [-2.40, -0.96]
感度分析1:Entropy balancing (98)	193	534	317	0.21 [-0.22, 0.65]	-1.46 [-2.14, -0.79]
感度分析2: GBM 法 (98)	193	534	272	0.23 [-0.18, 0.64]	-1.66 [-2.35, -0.98]

*すべての変数において標準化平均差は 0.1 未満でしたが、12 カ月スイッチャー解析においては、GBM 法によるベースライン MMSE の標準化平均差が 0.13、Entropy balancing 法による ADAS-Cog13 の標準化平均差が 0.11 となっていた。

略語: ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計; ESS = effective sample size; GBM = generalised boosted models; LTE = long-term extension

本剤の長期有効性について、アミロイド再蓄積の観点からも検討を行った。既報の方法 (Gueorguieva et al.(2023) (99)、Shcherbinin et al.(2022) (100)) および I5T-MC-AACD、I5T-MC-AACG、I5T-MC-AACH (Part B および C)、AACI-PC、AACI Safety Addendum 9 (AACI-A9)、AACI-LTE といった複数の試験から得られたデータに基づき、集団におけるアミロイド再蓄積速度の中央値は 2.4 (95%信頼区間: 2.2-2.6) CL/年と推計された。これは、自然状態におけるアミロイドの蓄積速度が約 3.3 CL/年であるとする自然蓄積モデルの研究結果によって支持される(101)。シミュレーション結果は、アミロイドが一度除去されれば、治療を中止した後も臨床効果が維持される可能性があることを示している。これは、ドナネマブによってアミロイドが除去された後の再蓄積速度が、自然状態での蓄積速度よりも低いことがその理由と考えられる。アミロイドプラークの減少の経時変化および持続性を評価するために、ドナネマブ対プラセボの脳内アミロイド沈着への影響が TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の副次評価項目として検討され、アミロイド PET 画像を用いてベースラインから 76 週までの変化が測定された。TRAILBLAZER-ALZ 2 MMSE20-21 サブグループ解析の 76 週目のアミロイドレベル (■ CL)をもとに、再蓄積速度を 2.4 CL/年と仮定した場合、アミロイド陽性 (24.1 CL 超) に戻るまでに要する期間は約 6 年と推定される (再蓄積が線形に進むと想定)。

文献によれば、アミロイドレベルが 24.1 CL 未満の閾値に到達したのちも治療効果が持続する可能性が高い。たとえば、van der Kall et al. (2021) は、ベースラインのアミロイドレベルが 26-50 CL の患者では、フォローアップ 4.5 年の間に臨床的な進行はほとんど認められなかったと報告している (102)。また、Quenon et al. (2024) (103) は、1,321 人を対象とした研究

において、12-50 CL の中間的なアミロイド負荷は 3.4 年間の観察期間中に臨床的進行リスクとは関連しないと報告した (103) 。さらに、Sperling et al. (2024) は、アミロイドプラークレベルが 46.1 CL 未満の患者では機能低下が最小限であり、46.1-77.2 CL の群では 4.5 年以降に認知機能の低下がみられたと報告している (104) 。

24.1 CL を超えても治療効果が残存すると仮定した場合、2.4 CL/年での再蓄積率で 50 CL に到達するまでに必要な期間は約 10.5 年となる。また、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験において、ドナネマブ群のベースラインアミロイドプラークレベルは 103.5 CL、プラセボ群は 101.6 CL であったことから、24.1 CL からこのレベルに戻るには、同じ速度で再蓄積した場合、約 33 年を要する計算となる。加えて、アミロイドがタウ病理の伝播を促進しないレベルまで低下することで、再蓄積によって閾値に達するまでの間、神経変性を防ぐ治療効果が得られると考えられる。

Knopman et al.は、認知機能の正常な 167 人を対象に、4 つの脳領域（嗅内野、下側頭葉、外側頭頂葉、およびメタ領域）におけるタウ PET（フロルタウシビル）の信号変化を解析した。アミロイドレベルに基づく 4 つの群（低値： < -8 CL、陰性： 9-21 CL、陽性： 22-67 CL、高値： > 68 CL） (105) に分類された被験者のうち、年間のタウ PET standardized uptake value ratio (SUVR) の有意な上昇が見られたのは 68 CL 超の群のみであった。

これにより、Aβ の増加よりもタウの蓄積が、顕著な認知機能障害の出現と時間的に連動していることが示唆された。これらの結果は、PIB SUVR、フロルタウシビル SUVR、皮質厚の同時モデリングでも裏付けられており、認知機能が正常な人でも Aβ レベルが 68 CL を超えると記憶機能の低下が生じることが示された (106) 。この 68 CL 以上という Aβ 値は、最近の画像病理学的研究において、軽度認知障害と認知症の中間に該当する値としても報告されている (107) 。

また、Sperling et al. (2024) (104) は、アミロイド負荷の程度が機能低下の最も強い予測因子であることを報告しており、アミロイドレベルが上昇するにつれて CDR-SB の悪化も大きくなり、特に 77.2 CL 超の患者で最も顕著な低下がみられた。

表 31 に、長期治療効果に関する設定の概要を示した。

表 31 長期治療効果に関する設定

	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の全体集団
試験期間中	効果は 18 ヶ月間維持された。
試験終了後：中期	アミロイドプラークが年間 2.4 CL の速度で再蓄積されることを前提とした場合、TRAILBLAZER-ALZ 2 MMSE20-21 サブグループ解析の 76 週目のアミロイドレベル() CL) から CL 値が 24.1 に戻るまでの平均期間に基づき、治療開始から 7.5 年後まで、すなわち治療効果が 6 年間維持されるものとされた。

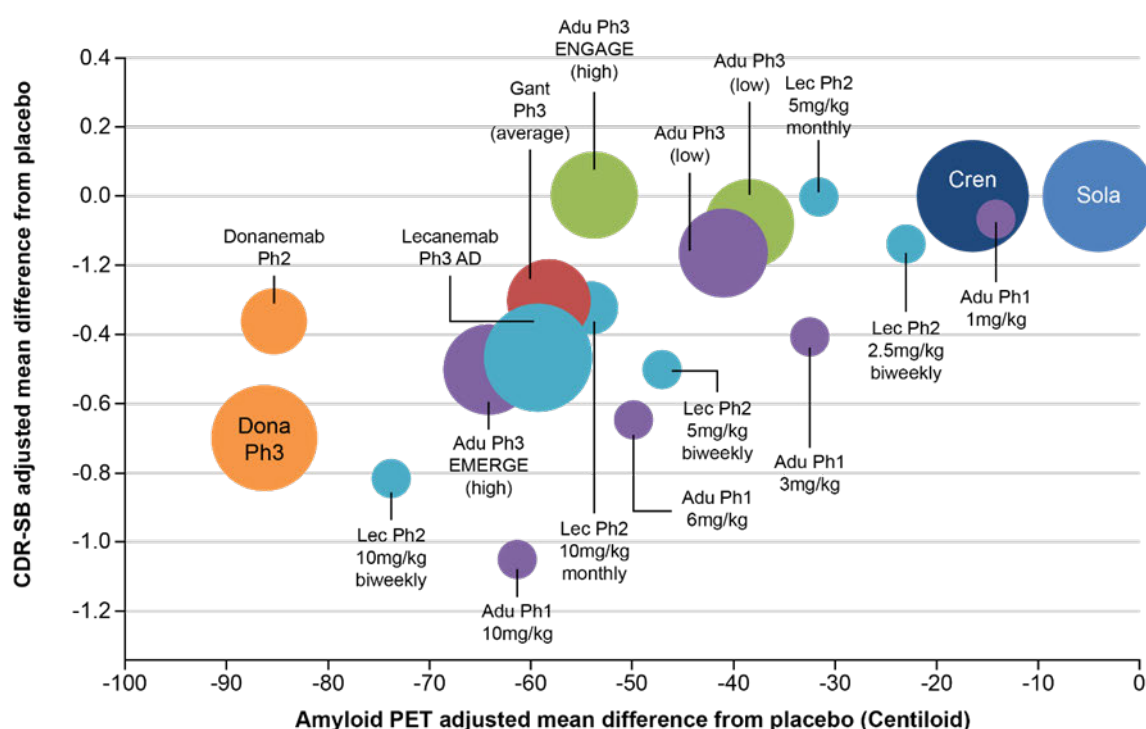
試験終了後：長期	アミロイドプラーク量が 24.1 CL を超えるレベルにおいても残存する治療効果が存在すると仮定し、完全な効果の終了後から 10.5 年にわたって徐々に効果が減弱していくものとされた。ただし、アミロイドプラーク量が約 50 CL に達した時点では、治療効果は完全に消失するものと仮定されている。
----------	--

略語：CL = Centiloid, センチロイド

バイオマーカーの変化と臨床的悪化の進行抑制との関係

抗アミロイドβ抗体薬に関する新たなエビデンスでは、アルツハイマー病による認知症患者における脳内アミロイドプラークの除去が、臨床アウトカムに重要な効果をもたらすことが示されている。特に、近年開発されたレカネマブ、アデュカナマブ、ドナネマブといった抗アミロイドβ抗体薬は、初期の抗アミロイドβ抗体薬に比べてアミロイドレベルをより迅速かつ大幅に低下させることが示されている(43, 44, 108, 109)。これに対し、初期の抗アミロイドβ抗体薬の効果は比較的強くはない(57, 110-112)。クラスレベルの後ろ向き解析では、ガンテネルマブ、レカネマブ、アデュカナマブ、ドナネマブを対象とした研究において、アミロイドプラークの減少と臨床アウトカム(CDR-SB を使用)との関係が検討された(図 15)(113)。著者らは試験終了時に「臨床的有効性は、脳から除去されたアミロイド量(センチロイドで測定)に関連していた」と述べている。

図 15 アミロイド PET センチロイドと関連した CDR-SB の変化における治療とプラセボの差 (adapted from Boxer and Sperling (2023)(113))

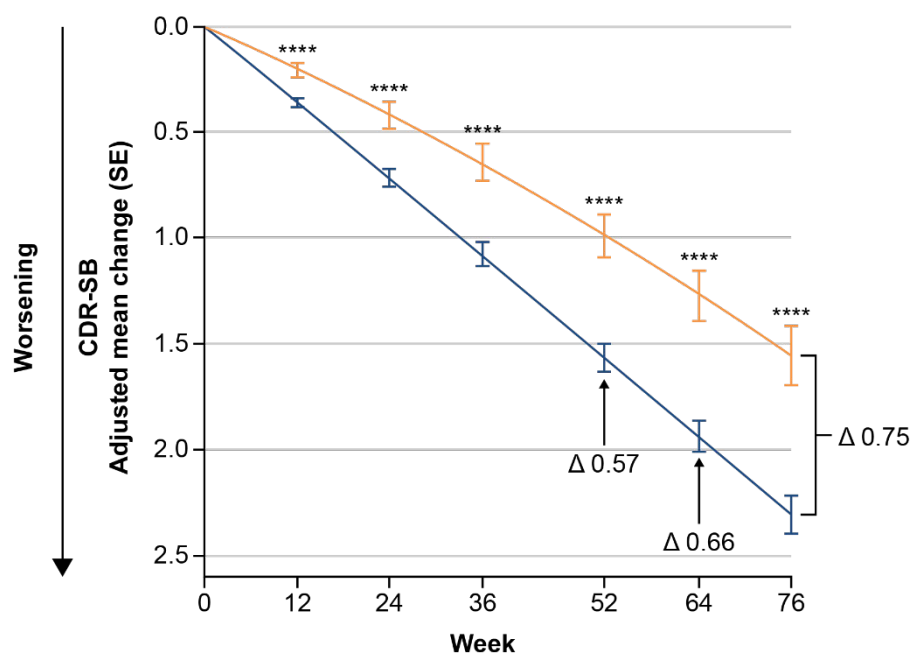


注：ソラネズマブの第3相試験の推定値は、散発性アルツハイマー病におけるこれまでの第3相試験、およびA4試験ならびに無症候性（前臨床期）アルツハイマー病集団を対象としたDIAN-TU試験のサブセットから得た。
クレネズマブの推定値には、前臨床期アルツハイマー病集団を対象としたAPI試験が含まれる。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における中止基準を満たした患者における治療効果

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の治療中止基準である12ヵ月時点での早期のアミロイドβプラークの除去（<24.1 CL）を達成し、その後盲検下でプラセボ治療に切り替えられた全体集団の参加者における臨床的進行が評価された。プラセボに切り替えるまでの期間の中央値は47週であり、これは患者が29週にわたり治療を中止していたことを意味する。この集団において、76週時点でCDR-SBにより測定された臨床進行の有意な抑制が示された（図16）。この効果は、24週以降も治療を継続していた参加者に見られた効果と同程度だった。また、24週または52週でプラセボに切り替えたドナネマブ投与群では、時間の経過とともにプラセボとの治療効果の差がさらに広がっていくことも確認された。これらのデータは、治療中止後に治療効果が即座に失われるわけではなく、治療中止後も効果が持続するという仮定を裏付けるものである。

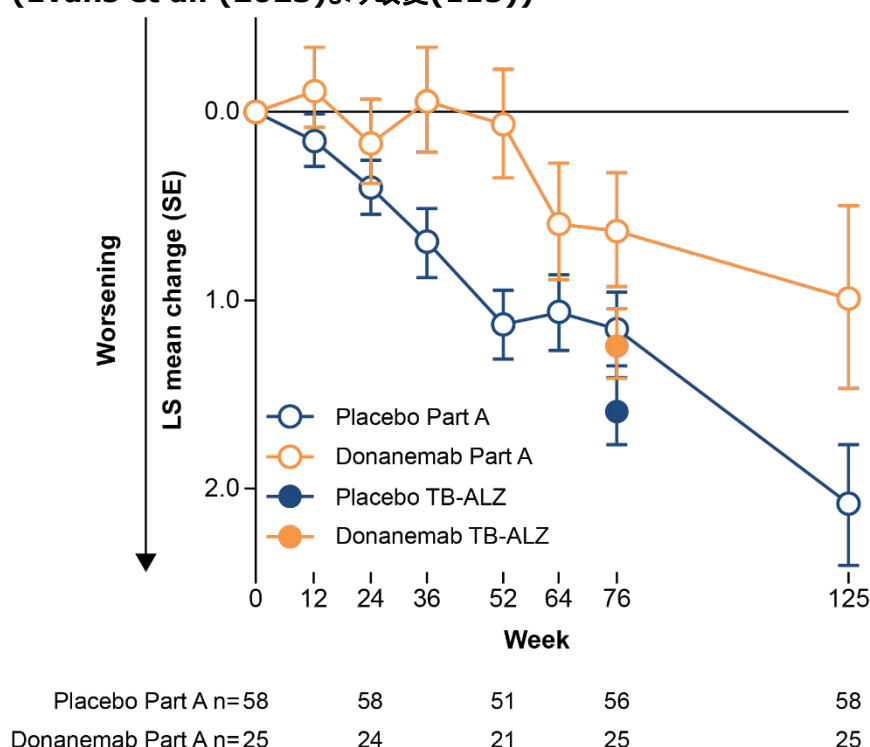
図16 アミロイド消失のため6ヵ月または12ヵ月で治療を中止した患者におけるベースラインから76週目（CDR-SB）までの変化



— Placebo 810 798 778 752 713 678 672
— Donanemab 301 297 294 292 290 275 275
略語: CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, 臨床的認知症重症度評価スケールボックス合計
名目上の有意差: **P<0.01; ***P<0.001; ****P<0.0001 (プラセボ群と比較)

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験では、6 ヶ月或いは 12 ヶ月時点でアミロイド β プラークの除去が確認されたドナネマブ投与患者が盲検下でプラセボに切り替えられたが、プラセボ期間の残り平均 29 週間においても、治療効果は 6 ヶ月でクリアランスを達成しなかった患者と同程度だった (114)。中期における治療効果の維持に関する仮定は、TRAILBLAZER-EXT (NCT04640077) のデータによってさらに裏付けられた (図 17)。この試験は、TRAILBLAZER-ALZ の参加者を対象としたドナネマブの第 2 相長期追跡試験である。被験者数が比較的少ないこと ($n=25$ および $n=58$)、リターナーバイアス (特にプラセボ群における影響)、およびパート A の評価の多くが TRAILBLAZER-ALZ 試験の治療群割付が判明した後に実施されたという限界はあるものの、これらのデータは治療効果の持続を示唆するものとなっている。図中の Donanemab Part A は第 2 相試験の期間中 (図中における 76 週時) まで本剤の投与を受けており、その後は治療を受けていない。本剤の投与を受けていない 76 週時から 125 週時の推移をみると、Placebo Part A と比較して更に差が拡大していることがわかる。

図 17 TRAILBLAZER-EXT パート A におけるドナネマブ治療後 1 年までの推移: CDR-SB (Evans et al. (2023)より改変(115))



治療中止と治療効果の仮定

モデルでは、患者が治療を継続している間は、治療効果が完全に発揮されていると想定した。治療を中止した後は、中止のシナリオに応じて治療効果の減衰や持続期間に関して異なる設定を想定している (表 32)。これらの想定は、ポジティブな理由による投与中止ルールによって治療を

中止した患者と、ネガティブな理由による中止ルールによって中止した患者で異なる。ポジティブな理由による投与中止ルールには、固定された治療期間（18 ヶ月）による治療中止や、アミロイドβプラークの除去が確認された場合の治療中止が含まれる。ネガティブな理由による中止ルールには、重度の健康状態への進行による治療中止および有害事象による治療中止が含まれる。

表 32 中止ルール別治療効果

	ルール	設定
治療完遂	● 治療期間が固定されているため (18 ヶ月)。 ● 12 ヶ月目のアミロイドβプラークの除去 (PET スキャンで<24.1CLと定義) によるもの。	1. 患者は固定された治療期間 (18 ヶ月) 中、完全な治療効果を維持する。 2. TRAILBLAZER-ALZ 2 MMSE20-21 サブグループ解析の 76 週目のアミロイドレベル (■■■■CL)に基づき、再蓄積率を 2.4CL/年(116)と仮定すると、最終治療後に治験で定義されたアミロイド陽性に相当するアミロイドプラークレベル(24.1CL)に戻るまでの 6 年間、完全な治療効果が維持される。 3. その後、同じ速度での再蓄積を想定すると、アミロイドプラークレベルが 50CL に至るまでに 10.5 年を要する。この期間を通して治療は減弱し、期間の最後に治療効果が消滅する。
治療の中止	アルツハイマー病による中等度認知症への進行による治療中止	18 ヶ月の治療期間完了前に中等度以降のアルツハイマー病による認知症に進行したため治療を中止した患者は、有害事象による中止と同じ治療効果の減弱を仮定した。
	有害事象 (主に ARIA および infusion-related reaction) による治療中止	有害事象のために治療を中止した患者については、1 サイクル (6 ヶ月) の間、完全な治療効果を維持する。6 ヶ月後 (1 サイクル経過後)からは、5 サイクル (2.5 年) をかけて治療効果が減弱していき、最終的に治療効果が消滅すると想定した。
治療の中断	ARIA を経験した患者の一部は、再投与までの期間、治療を中断する。	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE20-21 集団から ARIA による平均治療中断期間 (■■■■ 日、約 2 回投与)を求めた。

略語: AD = Alzheimer's Disease, アルツハイマー病; AE=Adverse Event, 有害事象; ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities,アミロイド関連画像異常; HR=Hazard Ratio, ハザード比; IRR=infusion-related reaction; PET = Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影法; RDI =Relative Dose Intensity, 相対用量強度

ドナネマブに関しては、最適使用推進ガイドラインに従い、12 か月時点でアミロイド β プラークの除去確認を行い、除去が確認できた場合は治療を中止するものとした。ドナネマブによるアミロイド β プラークの除去を理由とした治療中止患者の割合は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (MMSE20-21 集団)に基づいており、表 33 に示した。

表 33 アミロイド β プラークの除去が確認され治療を中止した患者の割合

パラメータ	ベースケースの値	根拠
アミロイド β プラークの除去確認を行う割合	100%	最適使用推進ガイドラインに従うものとした。
除去確認を受けた患者のうち、アミロイド β プラークの除去が確認され治療を中止した患者の割合	12 ヶ月 █████ % CI: [████, █████]	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (MMSE20-21 集団)

診断とモニタリング

(抗アミロイド β 抗体薬による治療を受けるための要件であるため)モデルに組み入れられるすべての患者がアミロイド陽性であると仮定した。表 34 には、これらのコストをモデルに適用する際の主要な仮定を記載した。

表 34 診断とモニタリングの主な前提条件

前提条件	根拠
アルツハイマー病の神経病理を評価する診断 (ドナネマブにのみ適用)	
偽陽性や偽陰性については勘案していない	今回の評価の焦点は、ドナネマブと BSC の費用対効果を比較することであり、異なる検査オプションの費用対効果を比較することではない。
早期のアルツハイマー病による認知症診断に関連する費用のみを、モデル開始時に抗アミロイド β 抗体薬による治療を受けていた全患者に適用した。	実臨床に基づく。
診断は、CSF 検査または PET 検査用いて行う。さらに、MRI 検査も行う。	実臨床に基づく。
アミロイドモニタリング (ドナネマブにのみ適用)	
アミロイドモニタリングのため、アミロイド PET 検査の使用を考慮した。	実臨床に基づく。
ARIA モニタリング(ドナネマブにのみ適用)	

ARIA イベントのモニタリングに関連する費用として、MRI 検査の費用を計上した。	添付文書に基づく。
--	-----------

略語：ATT = Amyloid Targeted Treatment, 抗アミロイドβ抗体薬による治療；BSC = Best Supportive Care, ベストサポーティブケア；CSF = Cerebrospinal fluid, 脳脊髄液；MRI = magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法；PET = positron emission tomography, 陽電子放出断層撮影

治療開始前には、アミロイド検査に加えて、すべての患者に MRI 検査が実施されると想定した。モデルに含まれる診断検査には、MRI、脳脊髄液（CSF）検査、およびアミロイド検出のための PET スキャンがあり（表 35）、これらの使用割合は Mattke et al. (2019) (117)による日本での PET 検査のインフラ整備状況の報告に、日本の医学専門家の見解を反映させ設定した。ARIA イベントのモニタリングには、フォローアップ期間中に 4 回の定期的な MRI スキャンが必要とされている。さらに、ドナナマブの投与に合わせて、4 週間ごと（1 サイクルあたり 6 回）に 1 回の外来診察があり、診察 1 回あたり 750 円（厚生労働省「診療報酬の算定方法の一部を改正する告示」別表第一（医科点数表）：A001 再診料：750 円）を費用として考慮した。

表 35 診断検査における資源利用

検査	詳細	ベースケースの資源使用
CSF	アミロイド検出	10%
アミロイド PET スキャン	アミロイド検出	90%
MRI 検査	ARIA モニタリング用磁気共鳴画像法	100%

略語：CSF = Cerebrospinal fluid, 脳脊髄液；MRI = magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法；PET = positron emission tomography, 陽電子放出断層撮影

● 有害事象

アミロイド関連画像異常には、浮腫・滲出を伴う ARIA-E や、出血を伴う ARIA-H があり、抗アミロイドβ抗体薬による治療後に確認されているため、これらはこれらの治療における重要な有害事象として考慮された。そのため、ARIA のすべてのグレードのイベントがモデルで考慮された。その他の治療関連有害事象として、infusion-related reaction および過敏症について、中等度および重度のイベントが含まれ、すべての重症度のアナフィラキシーについても勘案した。多くの ARIA イベントは治療開始から最初の 3-6 カ月以内に発生することから、試験で観察された MMSE 20-21 の集団に基づく ARIA イベントの発生率が、モデルの最初のサイクル（6 カ月）に適用された(98)。Infusion-related reaction、過敏症、アナフィラキシー反応の発生率は、モデルのサイクル（6 カ月）に合わせて 6 カ月間の発生確率に変換され、使用された。有害事象による治療中止は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析における有害事象による中止患者割合に基づき ████████ %の中止割合としてモデルに組み

込まれた。BSC (Best Supportive Care) 群についてはモデル内で有害事象を考慮していない。一方で、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験ではプラセボ群でも ARIA-E/H が観察されている。従って BSC において有害事象を勘案していないことは保守的なアプローチといえる。ドナネマブの有害事象発生割合は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 集団のデータに基づいて設定した(表 36)。

表 36 有害事象発生割合

	ARIA イベント		IRR ^	過敏症 ^	アナフィラキシー反応
	試験報告された発生割合	症候性の割合	試験で報告された発生割合		
ドナネマブ	██████ %	██████ %*	██████ %	██████ %	██████ %

*症候性 ARIA 事象の発生割合は ARIA-E 症例に基づき、ARIA-H 症例も同割合と仮定。
^TRAILBLAZER-ALZ 2 に基づき、中等症および重症例のみを考慮。
略語: ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities, アミロイド関連画像異常; IRR = infusion-related reaction

4b.2.2 QOL 値の詳細

疾患が患者と介護者の生活の質に与える影響を測定するため、患者と介護者の効用値をアルツハイマー型認知症の重症度別にモデル化した。

- アルツハイマー型認知症の重症度に応じて健康状態の QOL 値を組み込んでおり、また地域社会/施設入所の別により設定している。健康状態ごとの QOL 値の根拠となる情報は、既発表の文献から引用した。
- 有害事象に伴う QOL 値の減少を勘案した。モデルに組み込まれた有害事象の QOL 値の減少を特定するため、文献レビューを実施した。
- 本モデルには、Shirowa ら (2021) (118) に基づく年齢調整済みの QOL 値の国民標準値を適用する機能も含まれる。
- 本モデルには、健康状態に応じて介護者の効用値を組み込む機能も含まれる。(119)

有害事象に関連する QOL 値の低下がモデルに組み込まれた。症状を伴う ARIA イベントの平均持続期間に応じ、その期間にわたリ一回限り QOL 値を低下させた。症状を伴う ARIA 患者で最も多く報告された症状が頭痛であったため、Xu et al. (2011)(83) から得られた頭痛の QOL 値のマイナス分(-0.14) を代理値として使用した。アナフィラキシー反応 (-0.122) には、文献に基づきベースライン時の効用値の 15%減少を適用した(84) 。再発性の有害事象 (infusion-related reaction および過敏症) については、実臨床において専門医の判断により適切に治療されるため、QOL 値の減少は適用しなかったが、これらの有害事象の治療費用はモデル内に含まれた。軽度の場合、点滴速度を遅らせることで管理が可能なため、軽度の

infusion-related reaction と過敏症は考慮していない。有害事象の効用値の減算は文献から引用し、表 37 に示した。

表 37 有害事象に伴う効用値

有害事象	効用値の低下	適用期間（日数）	出典
ARIA	-0.14	72.40 日	Disutility: Xu et al. (2011)(83) Duration: Sims et al. (2023) (39) (average of donanemab and placebo arm)
Infusion-related reaction	0	N/A	N/A
過敏症	0	N/A	N/A
アナフィラキシー	-0.122	30.00 日	Hannouf et al. (2012)(84); Calculated as a 15% reduction in baseline utility

略語: ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, アミロイド関連画像異常

● 患者の QOL 値

患者の QOL 値はモデルに適用され、地域での治療を受ける場合は社内データ (98) から、施設に入所している場合は Ashizawa et al (2021) (82) からデータを引用した。これらの効用値は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の対象集団とは異なる集団から得られたため、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の対象集団の年齢特性に一致するように調整され、試験の値と使用した QOL 値の差異を補正した (120)。この調整を行うため、一般人口の QOL 値が年齢に応じてどのように変化するかを考慮して作成された調整係数で QOL 値を乗算し、モデルで使用される最終的な QOL 値は、試験と同じ年齢構成を有する人口に対応するよう調整した。表 38 に、モデルで使用された平均な QOL 値を示した。

表 38 モデルに用いた患者の QOL 値

重症度	Carer Rating of Patient HRQoL (EQ-5D) Values (SD)		出典
	地域在住で治療を受ける場合	施設入所で治療を受ける場合	
アルツハイマー病による軽度認知障害	0.810 (0.01)	0.801(0.031)	地域在住: Eli Lilly Data on file (In-house analysis (GERAS-J): (98) 施設入所: Ashizawa et al 2021 (Table 3)(82)
アルツハイマー病による軽度認知症	0.740 (0.01)	0.662 (0.021)	
アルツハイマー病による中等度認知症	0.540 (0.02)	0.436 (0.021)	

略語: HRQoL = health-related quality of life, 健康関連生活の質

● 介護者の QOL 値

介護者の負担は、アルツハイマー病の抗アミロイド標的治療の評価において重要な要素である。アルツハイマー型認知症の患者は、家族や友人、その他の無償の介護者によって介護されることが多く、経済的な負担に加え感情的な負担は極めて大きいことが報告されている (121)。最近の研究では、EQ-5D のデータは、アルツハイマー病による認知症の介護者が経験する特有の影響に対して感度が高くない可能性があることが示唆する (122)。この結果は、EQ-5D がアルツハイマー病による認知症患者の介護が介護者に与える影響を効果的に測定する指標として適していない可能性を示した。したがって、介護者の QOL 値は、Belger et al (2022) (119) が日本におけるアルツハイマー病による介護者の QOL 値の減少を評価した結果に基づいて設定した。本論文で報告された患者と同居している介護者、別居している介護者をそれぞれ本分析における配偶者、子供の介護者であるとみなした。ベースケースで考慮した介護者の QOL 値を表 39 に示す。

表 39 介護者の QOL 値

介護者の QOL 値 (EQ-5D)	地域在住で治療を 受ける場合	施設入所で治療を 受ける場合	出典
介護者（患者の子供）			
アルツハイマー病による軽 度認知症患者の介護者 (患者と同居)	0.670	0.760	Belger et al 2022(119)
アルツハイマー病による中 等度認知症患者の介護者 (患者と同居)	0.540		
アルツハイマー病による重 度認知症患者 (患者と同居)	0.320		
介護者（患者の配偶者）			
アルツハイマー病による軽 度認知症患者の介護者 (患者と別居)	0.770	0.760	Belger et al 2022(119)
アルツハイマー病による中 等度認知症患者の介護者 (患者と別居)	0.510		
アルツハイマー病による重 度認知症患者（施設に入 所、患者と別居）	0.320		

略語: AD = Alzheimer's disease, アルツハイマー病;SD = standard deviation, 標準偏差

介護者（患者の配偶者（年齢から非就労者と想定）と患者の子供（就労者と仮定））の QOL 値は区別した。モデルでは、介護者の属性（子供と配偶者）ごとの割合およびベースライン時の特性（介護者（子供）の平均年齢 62.1 歳（男性 29%）と配偶者の介護者の平均年齢 73.4 歳（男性 63%））が定義した。年齢は介護者（子供）は GERAS-J をもとに、介護者（配偶者）は患者と同等と仮定した。

介護者の QOL 値は年齢調整を行った。各介護者グループの定義された年齢に基づいて、一般人口の基準値に対する効用値の調整をグループごとに行った（Appendix C - section 4.1 Table 6 参照）。

4b.2.3 費用のパラメータの詳細

医療資源と費用は、1 サイクル当たりの医療費を推計する目的で、IQVIA Claims Plus2 データベースを用い、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害およびアルツハイマー病による認知症（軽度・中等度・重度）患者における直接医療費を計算した。IQVIA Claims Plus2 データベースは全国健康保険組合、国民健康保険組合、後期高齢者医療制度が保有するレセプトおよび定期健診のデータからなる医療データベースであり、年間の患者数は 1,287 万人（2025 年 4 月時点）、データベースの集積開始時点（健保：2012 年 4 月；国保および後期高齢者医療制度：2014 年 4 月）からの累積患者数は 3,411 万人であった（分析の詳細は Appendix D 参照）。

表 40 費用の設定の概要まとめ

費用カテゴリー	内容	出典、想定
治療費用	用量	TRAILBLAZER-ALZ 2 and in alignment with the Japanese Product Monograph for donanemab (18)
	薬剤費用	Eli Lilly and Company. Data on file.
	薬剤投与費用	G004 点滴注射「3. その他の場合」（1 回あたり）
受診費用	ドナネマブの投与（4 週間ごとに 1 回）ごとの医師の診察を想定して費用を含めた。	A001 再診料
併用薬の費用	1 日当たりのアリセプトの費用を含めた。	アリセプト錠 5mg を 1 日に 1 錠
有害事象治療費用	グレード 3/4 の infusion-related reaction および過敏症、ならびにすべてのグレードのアナフィラキシー反応	- Infusion-related reaction および過敏症については、ステロイドと経口抗ヒスタミン薬が使用されるとした。 - アナフィラキシー反応については、アドレナリンが使用されるとした。
	ARIA の定期的なケアとモニタリング	ドナネマブの添付文書から、4 回の MRI 検査費を計上した(18)。

費用カテゴリー	内容	出典、想定
診断およびモニタリング費用	アミロイド（PET および髄液）の検査およびアミロイドβ プラークの除去の評価、ならびに有害事象（ARIA）のモニタリング。ARIA に関する通常のケアとモニタリングを想定。	N/A
各健康状態（アルツハイマー病による軽度認知症、アルツハイマー病による中等度認知症、アルツハイマー病による重度認知症）ごとの費用	費用には、患者と介護者の費用（直接医療費）が含まれた。アミロイド（PET と CSF）の検出、アミロイドβ プラークの除去の評価、および有害事象（ARIA）のモニタリング、ARIA のモニタリングを含む通常のケア。	Shibata et al 2021(123) and Ikeda et al 2021(13)

● 治療費用

➤ 薬剤費

添付文書および実臨床に基づき、治療期間、投与経路、投与間隔、用量調整、および投与中止を考慮した。ドナネマブの最初の 3 回分の投与量は 700mg であり、4 回目からは 1400mg を投与する。治療期間は 18 ヶ月間とした。ドナネマブの薬剤費は表 41 に示した。

表 41 ドナネマブの薬剤費

治療名	1 単位当たり の薬価	有効成分量 (1 バイアル)
ドナネマブ	66,948 円	350.00 mg

ドナネマブの相対的投与強度（Relative Dose Intensity: RDI）は、ARIA により治療が中断された患者の割合（■■■■ %）、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 群における治療中断の平均期間（■■■■ 日）、および TRAILBLAZER-ALZ 2 試験に基づき算出した試験期間（18 ヶ月、即ち 28 日に 1 回の投与を 19 回に相当）（39）に基づいて加重平均を算出した結果、94.30%と算出された。ドナネマブの投与情報は表 42 に示した。

表 42 ドナネマブの投与情報

治療名	開始時期	終了時期	投与頻度	用量	相対的投与強度 (RDI)
ドナネマブ	投与開始時	3 ヲ月目	4 週間毎	700mg	94.30%
ドナネマブ	3 ヲ月目	18 ヲ月目	4 週間毎	1,400mg	94.30%

➤ 薬剤投与費用

ドナネマブは静脈内投与され、これには投与コストが伴う。モデル内で考慮した投与コストは表 43 に示した。ベースケースでは、費用は厚生労働省の診療報酬から導出された (G004: ¥530)。

表 43 薬剤投与費用

治療名	投与経路	診療報酬	投与頻度
ドナネマブ	静脈内注射	530 円	4 週間毎

➤ 併用薬の費用

下記のように併用薬の費用もモデルに含めた。併用薬の年間費用およびアルツハイマー型認知症のステージ別に各薬剤を投与される患者の割合を表 44 に示した。

表 44 併用薬の費用と投与割合

薬剤名	費用	アルツハイマー病による認知症のステージ別に各薬剤を投与される患者の割合			設定根拠
		アルツハイマー病による軽度認知症	アルツハイマー病による中等度認知症	アルツハイマー病による重度認知症	
アリセプト (ドネペジル)	76.10 円	84%	79%	73%	・患者割合：GERAS-J ・アリセプト錠 5mg 76.10 円

患者は1年間にわたって毎日投与されることを想定した。アリセプトは、バックグラウンド療法治療として使用。

● 診断およびモニタリング費用

診断に必要な検査、アミロイドに関連する検査、および有害事象のモニタリングに関連する費用を求めた。単位当たりの費用は診療報酬に基づいている。内容を表 45 に示した。なお、診断とモニタリングの頻度は表 17 に示した。

表 45 診断およびモニタリング費用

検査	単位当たりの費用	引用元
MRI	13,300 円	E202 磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI撮影) (一連につき) 1.5 テスラ以上3 テスラ未満の機器による場合/1回 (1 エピソード)
アミロイド PET 検査	125,000 円*	E101-2 ポジトロン断層撮影 アミロイド PETイメージング剤を用いた場合/1回 (1 エピソード)
CSF	12,820 円	D004 穿せん刺液・採取液検査 アミロイド β 42/40比(髄液)/1回 (1 エピソード)

略語: CSF = cerebrospinal fluid, 脳脊髄液; MRI = magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法; PET = positron emission tomography, 陽電子放出断層撮影

注釈: *トレーサー費用を含む

➤ 診断検査費用

ドナネマブによる治療対象患者であることを確認するための検査費用を含めた。PET 検査と髄液検査それぞれの検査費をそれらの使用割合に基づき加重平均し、最初のサイクルに適用した。1 人の患者を特定するために 1 回の診断検査が必要と仮定し、アミロイド陽性判定のための検査はそれぞれ 10%が髄液検査、90%が PET 検査で実施されると仮定した。また、ベースライン時に患者全員に MRI 検査が実施されると仮定した。

本剤群においては最適使用推進ガイドラインに従い、アミロイド β プラークの除去を確認するため、アミロイド PET 検査を 12 ヶ月時に行うとした。

● 有害事象治療費用

有害事象の発生率 (ARIA、infusion-related reaction、過敏症、アナフィラキシー) は、表 36 に示した通りである。

ドナネマブの添付文書に従い、ARIA-E が発生した場合、MRI のモニタリングは軽度の無症状のケースで発症から 1-2 ヶ月、中等度/重度のケースで 2-4 ヶ月の範囲で行われ、アミロイド β の状況に基づいて追加の検査が行われる。同様に、ARIA-H が発生した場合、MRI は通常、発症から 2-4 ヶ月後に行われる(必要に応じてフォローアップあり)。したがって、ARIA イベントが発生した場合、ARIA 発症から ■■■ 日 (TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 群における治療中断の平均期間) の休薬が通常必要であることから、2 回の追加的な臨時 MRI 検査の費用を仮定した。

MRI 検査の単位当たりの費用は、厚生労働省の診療報酬に基づく。アナフィラキシーの費用は、調査に基づき、一般急性病棟入院費とアドレナリンの薬剤費を、infusion-related reaction と過敏症については、ステロイドと経口抗ヒスタミン薬の薬剤費を含めた。有害事象の治療費用に各事象の発生確率を乗算して、各治療の総コストを導出した。ARIA イベントの費用 (MRI 検査費用を含む) は、モデルサイクルの長さに合わせて 6 ヶ月間の費用として算定し、ARIA イベントの発生時期(ほとんどが投与開始後 3-6 ヶ月のうちに発生する)に合わせて、最初のサイクル (6 ヶ月) に適用した。その他の有害事象の費用は、サイクルの期間に合わせて 6 ヶ月間の費用として算定され、各モデルサイクル (6 ヶ月) の割合に応じて調整した。

表 46 有害事象治療費用

有害事象	費用	引用元
ARIA	26,600.00 円	E202 磁気共鳴コンピューター断層撮影(MRI撮影)(一連につき)1.5 テスラ以上3テスラ未満の機器による場合/ MRI コスト 13,330 円(1 回)× 2 回)
infusion-related reaction	743.30 円	ステロイド(ヒドロコルチゾンリン酸エステルNa静注100mgAFP 2mL3)191.0 円 経口ヒスタミン剤(アレジオン錠20 20mg)22.30 円 G004 点滴注射「3. その他の場合」 530 円
過敏症	743.30 円	infusion-related reaction と同様
アナフィラキシー	17,976.30 円	アドレナリン(アドレナリン注0. 1%シリンジ「テルモ」 1mL) 353.0 円 A100 一般病棟入院基本料(1 日につき)急性期入院料 1 16,880 円)

略語: ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, アミロイド関連画像異常; MRI = magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法

● 各健康状態に関連した費用

アルツハイマー病の費用の大部分は、病気の重症度とともに増加すると予想されている。アルツハイマー病の各段階の費用を推定は、IQVIA Claims Plus2 データベースにより推計した (Appendix D)。

施設に入所している場合の医療費は、地域で医療を受けている場合と同等と仮定した。表 47 および表 48 に、基本分析で用いた医療資源の費用を示した。

表 47 年間医療資源利用コスト (地域で医療を受けている場合)

	アルツハイマー病による軽度認知症	アルツハイマー病による中等度認知症	アルツハイマー病による重度認知症	引用元
直接医療費				
医療費	114,283.00 円	131,530.00 円	536,754.00 円	Eli Lilly Data on File (IQVIA cost survey)

医療費以外の直接費用および間接費用（公的医療・介護の立場の分析に使用）				
在宅および施設関連費用	571,711 円	564,635 円	768,101 円	朝田 (2014) 及 び厚生労働 省「令和4年 度 介護給 付費等実態 統計」を用 いて集計し た費用を 2024 年 6 月水準に調 整し、6 か 月サイクル に修正 (15) ・朝田 認 知症のケア に関する実 態把握のた めの調査研 究(厚生労 働科学調査 研究データ ベース) 2013 年度

表 48 年間医療資源利用コスト（施設に入所している場合）

		アルツハイ マー病によ る軽度認知 症	アルツハイ マー病によ る中等度認 知症	アルツハイ マー病によ る重度認知 症	引用元
--	--	------------------------------	-------------------------------	------------------------------	-----

医療費	上記と同じ費用を仮定			上記と同じ費用を仮定
医療費以外の直接費用および間接費用（公的医療・介護の立場の分析に使用）				
施設関係費用	330,109 円	299,604 円	579,896 円	朝田（2014）及び厚生労働省「令和4年度 介護給付費等実態統計」を用いて集計した費用を 2024 年 6 月水準に調整し、6 か月サイクルに修正（15） ・ 朝田 認知症のケアに関する実態把握のための調査研究（厚生労働科学調査研究データベース） 2013 年度

● 終末期の医療費

Terada T et al. (2018) のデータを2024年の費用に調整し、終末期の医療費として3,412,181.22円を適用した（）。この費用は、75-84歳と85歳以上のそれぞれの費用（75-84歳：4,257,685円、85歳以上：2,566,678円）の平均により算出した。

5. 分析結果

5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みに基づき、対象集団に対して下記の通り分析を実施した。

・実施した分析: 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) |
| ☐ その他() |

実施した分析: 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) |
| ☐ その他() |

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

分析の結果および費用の内訳は下記の通りである。

(a) 費用最小化分析

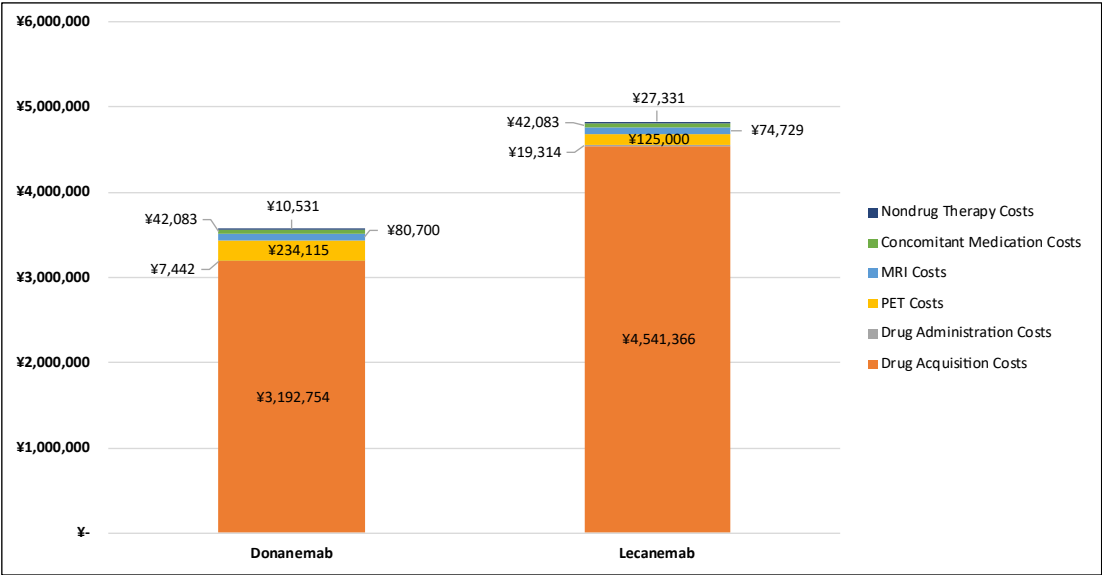
基本分析の結果を下記に示した。アルツハイマー病による軽度認知障害および軽度認知症 (MMSE スコア 22-28) の患者に対して、18 ヶ月間の治療期間におけるドナネマブとレカネマブの比較を行ったところ、ドナネマブはレカネマブと比較して 1,262,199 円の費用削減が見込まれた。

表 49 費用最小化分析の結果 (基本分析)

	ドナネマブ	レカネマブ	増分費用
総費用	3,567,625 円	4,829,824 円	-1,262,199 円
薬剤費用	3,192,754 円	4,541,366 円	-1,348,611 円
薬剤投与費用	7,442 円	19,314 円	-11,872 円
PET 検査	234,115 円	125,000 円	109,115 円
MRI 検査	80,700 円	74,729 円	5,971 円
併用薬の費用	42,083 円	42,083 円	-
薬剤外の治療費用	10,531 円	27,331 円	-16,800 円

略語: MRI = magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法; PET = positron emission tomography, 陽電子放出断層撮影

図 18 費用最小化結果の図による要約



略語: MRI = magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法, PET = positron emission tomography, 陽電子放出断層撮影

(b) 費用効果分析
分析の結果および費用の内訳は下記の通りである。基本分析の結果を下記の表に示した。

表 50 分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	6.42	1.11	7,833,147	2,388,640	2,158,521
比較対照技術	5.31		5,444,507		

表 51 費用の内訳の詳細

	評価対象技術	比較対照技術
総費用	7,833,147 円	5,444,507 円
薬剤費用	2,604,825 円	-

薬剤投与費用	6,165 円	-
診断検査費用	113,782 円	-
アミロイド検出およびモニタリングにかかる費用	86,104 円	-
ARIA の有害事象治療費用	63,296 円	-
ARIA 以外の有害事象治療費用	33 円	-
疾病管理費用	2,168,523 円	2,597,257 円
併用薬の費用	529 円	466 円
終末期の医療費	2,789,889 円	2,846,784 円

略語: ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities, アミロイド関連画像異常

5.1.2 感度分析

(a) 費用最小化分析

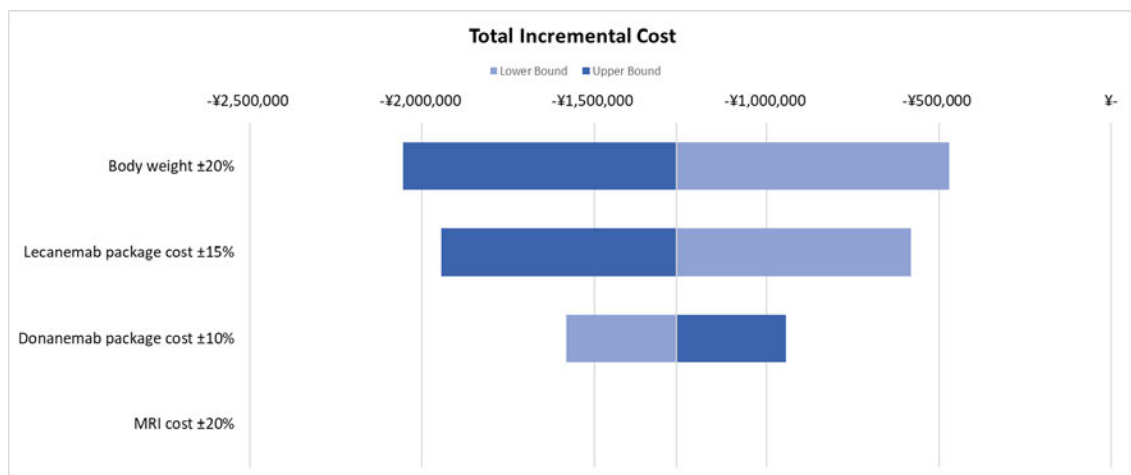
一次元感度分析の結果を表 52 および図 19 に示した。その結果、体重を $\pm 20\%$ 変化させた場合がドナネマブのレカネマブに対する増分費用に最も大きな影響を与えていた。次いで影響が大きかったのは、レカネマブの薬剤費用を $\pm 15\%$ 変化させた場合で、いずれもレカネマブの費用に関連する要素であった。一方で、ドナネマブの薬剤費用も一定の影響は認められたが、影響は中程度にとどまった。また、MRI 検査費用を $\pm 20\%$ 変化させた場合の影響は最小限であり、結果に大きな変動はなかった。

表 52 一次元感度分析の結果

	増分費用	
	下限	上限
ベースケース	-1,262,199 円	
体重: $\pm 20\%$	-469,247 円	-2,055,115 円
MRI 検査費用: $\pm 20\%$	-1,263,393 円	-1,261,004 円
ドナネマブ: $\pm 10\%$	-1,581,474 円	-942,923 円
レカネマブ: $\pm 15\%$	-580,994 円	-1,943,403 円

略語: MRI = Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像法

図 19 トルネードダイアグラム



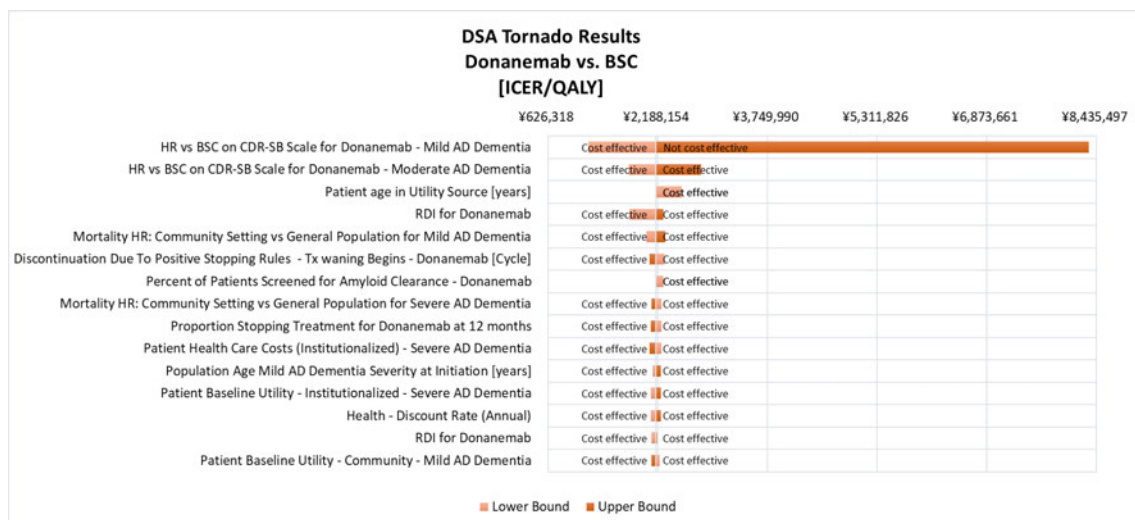
略語: MRI = Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像法

(b) 費用効果分析

感度分析については、決定論的感度分析 (Deterministic sensitivity analysis: DSA) および、確率的感度分析 (Probabilistic sensitivity analysis: PSA) を実施した。以下に詳細を記載する。

ベースケースにおけるすべての主要なモデル変数のうち、不確実性を伴うものについては、主要変数の特定および特定パラメータの不確実性が与える影響を評価するため、DSA を実施した。可能な場合には、信頼区間または文献に基づく変動範囲を代替値として使用し、信頼区間や公表された変動範囲が存在しない場合は、平均値の $\pm 20\%$ を下限および上限として設定した。ドナネマブの BSC に対する増分費用を下記のトルネード図に示した。

図 20 費用効果分析の DSA (トルネードダイアグラム)



本モデルでは、Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA も実施した。PSA においては、臨床的インプット情報、費用、効用値を含む各パラメータの不確実性を評価した。不確実性の検討には、各パラメータに対する 95%信頼区間または標準誤差を使用した。公表データから信頼区間または標準誤差が得られない場合には、当該パラメータの標準誤差は平均値の 10%と仮定した。散布図、費用効果受容曲線を生成した。各モデルインプットに適用された不確実性パラメータおよび分布は Appendix C に記載した。確率的感度分析における適切な反復回数は、収束テストに基づいて評価した。収束テストでは、反復回数を増やすにつれて ICER または純便益などの確率的アウトカムの分散が安定するかどうかを確認し、それによりさらなる反復が必要か否かが判断された。この PSA では、通常 1,000～5,000 回程度の反復が繰り返され、各アウトカムの累積平均値が反復回数に対してどのように推移するかが繰り返し評価され、グラフで可視化した。最適な反復回数とは、反復回数が増加しても累積平均に明確な変動傾向が見られず、また大きな跳ね上がりがない状態を指す(跳ね上がりがある場合は、無作為抽出された一部のサンプルが平均に大きな影響を及ぼしていることを示唆する)。これは、反復回数を増やすことで各サンプルの影響力が相対的に小さくなり、モンテカルロ誤差が効果的に低減されるためである。PSA に使用したパラメータの分布は表 21 に示した通りである。PSA の結果、費用効果平面上の散布図および費用効果受容曲線を下記に示す。

表 53 確率的感度分析

	ドナネマブ Mean (95% CI)	BSC Mean (95% CI)
費用 (円)	7,815,627	5,419,146

	(7,181,593, 8,502,425)	(4,800,410, 6,086,993)
効果 (QALY)	6.05 (5.19, 6.93)	5.03 (4.34, 5.75)
増分費用 (円)	2,396,482 (2,013,438, 2,803,297)	
増分効果 (QALY)	1.02 (0.67, 1.36)	
ICER (円/QALY)	2,352,978 (1,664,880, 3,619,564)	

略語: BSC = Best Supportive Care, ベストサポーティブケア; CI = confidence interval, 信頼区間; ICER = incremental cost-effectiveness ratio, 増分費用効果比; QALY = quality-adjusted life year, 生活の質

図 21 費用効果平面上の散布図

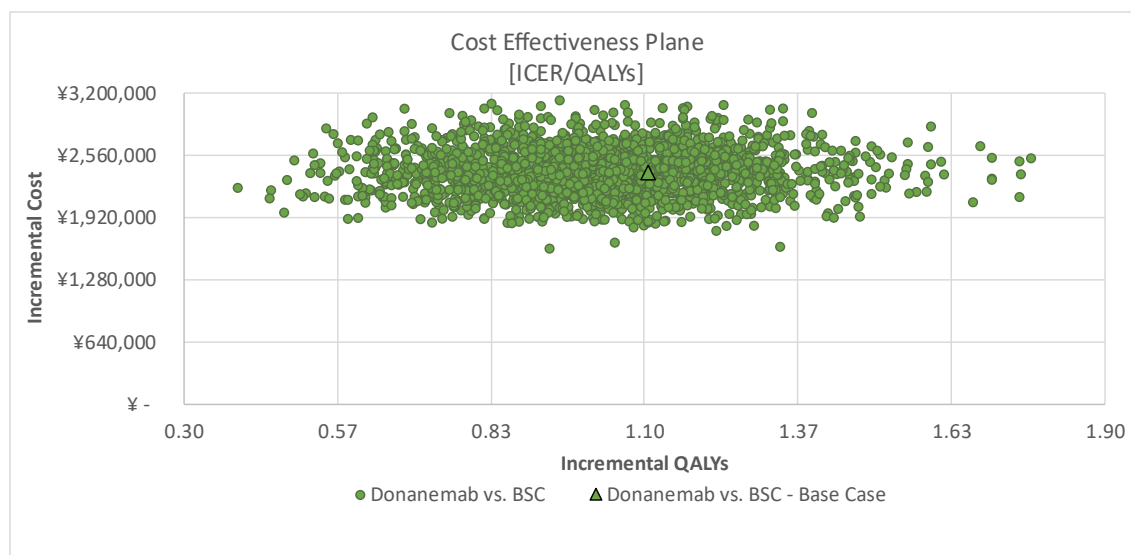
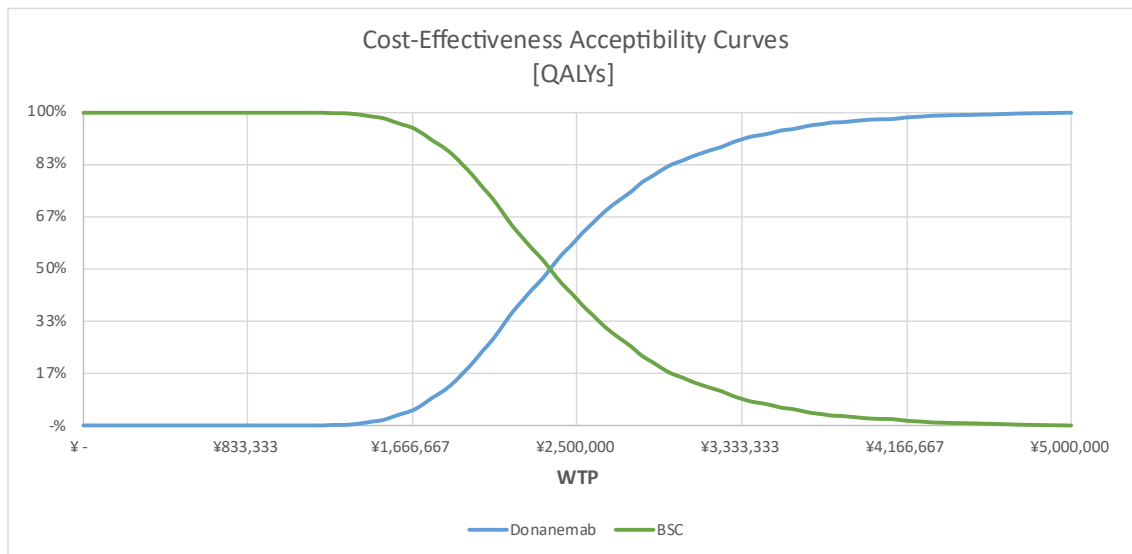


図 22 費用効果受容曲線 (Cost-effectiveness acceptability curve: CEAC)



5.1.3 分析の妥当性の検討

(a) 費用最小化分析

モデルのプログラムの妥当性および入力情報を導出するために使用された情報源について検証した。この検証では、モデル内の計算が正しく実行されているかを確認し、それらがモデルの仕様と一貫しているかを評価した。モデルの技術的妥当性を確認するために以下の手順で検討した。

1. 極端な値を用いたテスト (Extreme-value testing)

各モデルパラメータを極端に低い値と高い値に設定し、モデルの動作に矛盾や予期しない結果がないかを確認した。

2. 技術的レビュー (Technical review)

作成者と独立した担当者がモデルのプログラミングを確認した。このプロセスでは、異なるモデル設定を使用し、期待される計算結果が得られることを確認し、ワークシート間のリンクをチェックし、正しいセルが参照されているかも検証した。さらに、数式や各パラメータの計算手順およびモデルエンジンの計算の順序も含めてチェックした。

3. 入力値の検証 (Input verification)

全てのパラメータの値をオリジナルの資料と照合し、不一致があれば修正した。検証プロセスの後、検証者が特定したエラーは修正され、修正後のモデルは再度検証者によって再チェックされた。

(b) 費用効果分析

内的妥当性について以下の通り検討した。

モデルのプログラミングの妥当性およびインプットパラメータを導出するために使用された情報源について検証した。この検証では、モデル内の計算が正しく実行されているかを確認し、それらが

モデルの仕様と一貫しているかを評価した。モデルの技術的妥当性を確認するために以下の手順で検証を実施した：

1. 極端な値を用いたテスト：各モデルパラメータを極端に低い値と高い値に設定し、モデルの動作に矛盾や予期しない結果がないかを確認した。
2. 技術的レビュー：作成者と独立した担当者がモデルのプログラミングを確認した。このプロセスでは、異なるモデル設定を使用し、期待される計算結果が得られることを確認し、ワークシート間のリンクをチェックし、正しいセルが参照されているかも検証した。さらに、数式や各パラメータの計算手順およびモデルエンジンの計算の順序も含めてチェックした。
3. 入力値の検証：全てのパラメータの値をオリジナルの資料と照合し、不一致があれば修正した。検証プロセスの後、検証者が特定したエラーは修正され、修正後のモデルは再度検証者によって再チェックされた。

外的妥当性についても以下の通り検討した。

臨床および HTA の専門家（モデル開発チーム以外のメンバー）による追加レビューが実施され、ベースケースのインプットデータ、構造的仮定、および結果の妥当性が評価された。専門家からの提言に基づき、インプットデータおよび仮定を実臨床や HTA ガイドラインに整合するよう更新した。また、構造的仮定を実臨床に適合させ、追加のシナリオ分析を可能にするためにプログラムの変更を実施した。すべてのプログラム変更は、前述で説明した方法に従い検証した。

5.1.4 分析結果の解釈

分析結果の解釈を対象集団ごとに下記の表に記載した。

表 54 分析結果の解釈：分析対象集団 (a)

分析対象集団	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うち、MMSE スコアが 22-28 点の患者
比較対照技術	レカネマブ＋非薬物療法±ドネペジル
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	評価集団に対して、18 ヶ月間の治療期間におけるドナネマブとレカネマブの比較を行ったところ、ドナネマブはレカネマブと比較して 1,262,199 円の費用削減を示していることから、「効果が同等、かつ費用が削減」の区分に相当すると考える。

表 55 分析結果の解釈：分析対象集団 (b)

分析対象集団	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うち、MMSE スコアが 20-21 点の患者
比較対照技術	非薬物療法±ドネペジル
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	評価対象集団においてドナネマブの比較対象技術に対する ICER は 2,158,521 円/QALY であり、一次元感度分析及び確率的感度分析の結果等を考慮しても、おおよそ同様の傾向を示していることから、「200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満」の区分に相当すると考える。
-------------	--

5.1.5 価格調整率の重み【該当する場合のみ】

分析対象集団 (a) と (b) の使用患者数の割合（価格調整率の重み）とその根拠について下記に詳細を記載した。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験後に、米国 FDA からの指示により、実臨床に近い集団での安全性データを収集するための追加調査を独立した試験として実施した。この追加調査の患者は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とは異なり、選択基準にタウ PET 検査を含めておらず、アミロイド PET 検査のみを用いた。本薬の添付文書の「効能又は効果に関連する注意」では、「アミロイド PET、脳脊髄液（CSF）検査、又は同等の診断法によりアミロイド β 病理を示唆する所見が確認」された場合に本薬を使用すると記載されている。

また、最適使用推進ガイドラインでは、「現時点におけるタウ PET 検査の医療実態等を踏まえ、当面の間はタウ蓄積の検査を求めないこととする」と記載されている。日本において現時点で薬価収載されたタウ PET 薬剤が存在しないことから、タウ PET 検査を組み入れ基準に用いていない追加調査の被験者は、タウ PET 検査を組み入れ基準に用いた TRAILBLAZER-ALZ 2 試験よりも実臨床で本薬が使用される患者集団により近いと考えられる。

追加調査の安全性解析対象集団におけるベースラインの MMSE の分布を表 56 に示す (MMSE 20-28 点のデータを抽出)。なお、この追加調査では、ベースラインの MRI で脳表ヘモジデリン沈着の所見を認める例が組み入れられていたが、本邦の添付文書では同所見を認める例への投与は禁忌とされているため、実臨床において本剤が投与されない集団として分析から除外した。本表から、分析対象集団 (a) MMSE 22-28 点と (b) MMSE 20-21 点の割合はそれぞれ 87.12%、12.88%であった。

表 56 追加調査におけるベースライン MMSE の分布及び分析対象集団ごとの患者割合

MMSE (点)	患者数 (人)	属する分析対象集団と患者割合
20	64	(b)12.88%
21	67	
22	82	(a)87.12%
23	89	

24	113	
25	120	
26	150	
27	172	
28	160	
計	1017	(100%)

5.1.6 価格の引き上げ【該当する場合のみ】

該当なし

5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析【該当する場合のみ】

分析対象集団(b)につき、公的医療・介護の立場として、公的介護費を含めた分析の結果を下記に記載する。なお、分析対象集団(a)については有効性・安全性を同等とみなす前提での費用最小化分析を行っているため、公的介護費が与える影響はないものと考えられたので、公的医療・介護の立場の分析は行わなかった。

表 57 公的介護費を含めた分析

シナリオ	増分費用 (ドナネマブ vs. BSC)	増分 QALYs (ドナネマブ vs. BSC)	ICER(円 /QALY) (ドナネマブ vs. BSC)	ベースケ ースから の変化
ベースケース	2,388,640 円	1.11	2,158,521 円	-
分析の立場: 公的医療・介護の立場	2,591,426 円	1.15	2,254,903 円	104.47%

略語: BSC = Best Supportive Care, ベストサポーティブケア; ICER = incremental cost-effectiveness ratio, 増分費用効果比; QALY = Quality Adjusted Life Year, 質調整生存年

5.3 その他の分析【該当する場合のみ】

分析対象集団(b)につき、全てのシナリオ分析の結果を以下に示す。すべてのシナリオにおいて、ICER は 1,870,348 円から 2,751,609 円の範囲に収まり、費用対効果に優れた水準と考えられる。これらの結果で、様々な条件下でのドナネマブの費用対効果の頑健性が確認できたと考えられる。

表 58 分析の結果

シナリオ	増分費用(円) (ドナネマブ vs. BSC) 平均	増分 QALYs (ドナネマブ vs. BSC) 平均	ICER(円 /QALY) (ドナネマブ vs. BSC) 平均値	ベースケ ースから の変化
ベースケース	2,388,640	1.11	2,158,521	-
分析期間: 10 年間	2,082,527	0.76	2,751,609	127.50%
ポジティブな理由による中止ルール: なし	3,022,594	1.11	2,731,401	126.50%
割引率: 4%	2,343,186	0.94	2,491,621	115.40%
医療資源に伴う費用: 75%	2,742,805	1.11	2,478,566	114.80%
分析の立場: 公的医療・介護 の立場	2,591,426	1.15	2,254,903	104.47%
MRI の単価: 20%増	2,399,280	1.11	2,168,136	100.40%
MRI の単価: 80%増	2,378,000	1.11	2,148,906	99.60%
割引率: なし	2,459,447	1.31	1,870,348	86.60%

略語: BSC = Best Supportive Care, ベストサポーティブケア; ICER = incremental cost-effectiveness ratio, 増分費用効果比; QALY = Quality Adjusted Life Year, 質調整生存年 HCRU = Healthcare Resource Utilization 医療資源利; MRI = Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel 365	Version 2301	2021-10885_EVA-35314_AD_CMA for Donanemab_Japan_Final Model_23July2025.xlsm	共有フォルダにて提出
Microsoft Excel 365	Version 2301	2021-10886_EVA-35314-08_CEM for Donanemab_Japan_23July2025_FINAL.xlsm	共有フォルダにて提出

7. 実施体制

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: ドナネマブの費用対効果評価実施に対する医療経済学的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: ドナネマブの費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: ドナネマブの費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

8. 参考文献

1. 中央社会保険医療協議会. 新医薬品一覧表(令和6年11月20日収載予定) 2024 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001330897.pdf>].
2. 松村晃寛. 認知症ハンドブック. 医学書院. 2020;第2版 中島健二ほか編:p516-7.
3. 小野賢二郎. 認知症診療 実践ハンドブック. 中外医学社. 2021;改訂2版, 山田正仁編:p25-6.
4. Bateman RJ et al. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3: 1
5. Sperling RA et al. *Sci Transl Med*. 2011;3: 111cm33
6. Villemagne VL et al. *Lancet Neurol*. 2013;12:357-67
7. Nussbaum JM et al. *Nature*. 2012;485:651-5
8. Saido TC et al. *Neuron*. 1995;14:457-66
9. Schilling S et al. *Biochemistry*. 2006(45):12393-9
10. Bridel C et al. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9:38
11. Demattos RB et al. *Neuron*. 2012;76:908-20
12. 日本イーライリリー株式会社. 社内資料 - ドナネマブの効力を裏付ける試験.
13. Ikeda S, Mimura M, Ikeda M, Wada-Isoe K, Azuma M, Inoue S, et al. Economic Burden of Alzheimer's Disease Dementia in Japan. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):309-19.
14. International AsD. World Alzheimer Report 2015 [Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>].
15. 朝田隆. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 2014.
16. 国立大学法人九州大学. 令和5年度老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業). 認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究. 2024.
17. 二宮利治. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 2015.
18. 日本イーライリリー株式会社. 添付文書「ケサンラ」 [Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_1_190409A1020_1_02].
19. 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編. 認知症疾患診療ガイドライン. 医学書院. 2017.
20. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a

- multidisciplinary expert panel. J Am Geriatr Soc. 2014;62(4):762-9.
21. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2010;22(3):346-72.
22. 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本精神神経学会, et al. 認知症疾患治療の新時代を迎えて. 2022(2022 年 11 月版).
23. 日本神経治療学会医療ニーズ調査運営委員会編. 神経疾患に関する医療ニーズ調査 (第 2 回). 2020.
24. 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;37(8):1331-9.
25. 日本イーライリリー株式会社. ケサンラ点滴静注液 350 mg に係る医薬品リスク管理計画書 [Available from: https://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/59a9692a-0c95-4e64-9ca2-beab4c723fb1/530471_11904A6A1020_004RMP.pdf].
26. Arrighi HM, Barakos J, Barkhof F, Tampieri D, Jack C, Jr., Melançon D, et al. Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(1):106-12.
27. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2011;7(1):55-63.
28. 保健医療経済評価研究センター(C2H) 国. 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 [Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf].
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH's Database Search Filters [Available from: <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/strings-attached-cadth-database-search-filters>].
30. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Front Aging Neurosci. 2023;15:1169499.
31. Lyu D, Lyu X, Huang L, Fang B. Effects of three kinds of anti-amyloid- β drugs on clinical, biomarker, neuroimaging outcomes and safety indexes: A systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials in Alzheimer's

disease. Ageing Res Rev. 2023;88:101959.

32. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Aduhelm (aducanumab-avwa). [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000TOC.cfm].

33. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: LEQEMBI [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761269Orig1s000TOC.cfm].

34. Institute for Clinical & Economic Review. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value. Final Evidence Report and Meeting Summary. 2021 August 5.

35. Institute for Clinical & Economic Review. Lecanemab for Early Alzheimer's Disease. Final Evidence Report 2023.

36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal and highly specialised technologies evaluation: User guide for company evidence submission template. 2023 [updated February 2022]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24>].

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). General Methods version 6.1. 2023 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/methods-paper/>].

38. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.

39. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):512-27.

40. Mintun MA, Lo AC, Evans CD, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2021;384(18):1691-704.

41. Salloway S, Lee E, Papka M, Pain A, Oru E, Ferguson M, et al. TRAILBLAZER-ALZ 4: Topline study results directly comparing donanemab to aducanumab on amyloid lowering in early, symptomatic Alzheimer's disease. Neurology. 2023;100(17).

42. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al.

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):9-21.

43. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ₁₋₄₂ protofibril antibody. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021;13(1):80.

44. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022;9(2):197-210.

45. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ₁₋₄₂ plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6.

46. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais F, Tremblay P, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(10):1757-63.

47. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the alphase study). *Archives of Medical Science*. 2011;7(1):102-11.

48. Florian H, Wang D, Arnold SE, Boada M, Guo Q, Jin Z, et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. *Brain : a journal of neurology*. 2023;146(6):2275-84.

49. Fleisher A. Assessment of safety, tolerability, and efficacy of zagotenemab: results from PERISCOPE-ALZ, a phase 2 study in early symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease*; Barcelona: Kenes; 2022.

50. Prins ND, Harrison JE, Chu H-M, Blackburn K, Alam JJ, Scheltens P. A phase 2 double-blind placebo-controlled 24-week treatment clinical study of the p38 α kinase inhibitor neflamapimod in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2021;13(1):106.

51. Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S, et al. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2022;79(8):758-67.

52. 日本イーライリリー株式会社. ケサンラ インタビューフォーム 2024 年 11 月改訂(第

2 版) [Available from:

https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530471_1190409A1020_1_02F_1_F.pdf].

53. 医薬品医療機器総合機構. 審査報告書「ケサンラ」2024 [Available from:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240920001/530471000_30600AMX00243000_A100_1.pdf].

54. Wessels AM et al. Neurol Clin Pract. 2023;13: e200127.

55. 日本イーライリリー株式会社. ケサンラ申請資料概要(CTD:2.7.3.1.1.1.3.1.1)(承認時評価資料).

56. Wessels AM et al. J Alzheimers Dis. 2022;88: 577-88.

57. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2018;378(4):321-30.

58. Wessels AM et al. JAMA Neurol. 2020(77):199-209.

59. Wessels AM et al. J Prev Alzheimers Dis. 2015;2:227-41.

60. エーザイ株式会社. レケンビ インタビューフォーム [Available from:

https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170033_1190408A1025_1_003_I_F.pdf].

61. 医薬品医療機器総合機構. 審査報告書「レケンビ」2023 [Available from:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230919001/170033000_30500AMX00272_A100_1.pdf].

62. Rowe C.C. et al. J Nucl Med. 2018(59(Suppl. 1)):482. [NEURO-1236].

63. Amadoru S. et al. Alzheimers Res Ther. 2020;12((22)):1-8.

64. Roé-Vellvé N. et al. Alzheimers & Dement. 2020;16(Suppl. 5):e042933. [NEURO-1238].

65. Bullich S. et al. Alzheimers Res Ther. 2021;13((67)):1-15.

66. Rowe C.C. et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44((12)): 2053-9.

67. Salvadó G. et al. Alzheimers Res Ther. 2019;11((27)):1-12.

68. Wessels AM, Rentz DM, Case M, Lauzon S, Sims JR. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale: Clinically meaningful change estimates. Alzheimers Dement (N Y). 2022;8(1):e12312.

69. NICE. Single Technology Appraisal Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID6222]. 2024.

70. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, Benzinger TLS, Donohoe KJ,

Hansson O, et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2025;21(1):e14338.

71. エーザイ株式会社. 添付文書「レケンビ」 [Available from:

https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/170033_1190408A1025_1_02].

72. 医薬品医療機器総合機構. 最適使用推進ガイドライン「ドナネマブ」. 令和6年 11 月

73. Eli Lilly and Company. Analyses of the Japanese subpopulation from TRAILBLAZER-2 as of May 2025.

74. 医薬品医療機器総合機構. 最適使用推進ガイドライン「レカネマブ」 令和5年12月

75. 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;10(2):941-53.

76. Spackman DE, Kadiyala S, Neumann PJ, Veenstra DL, Sullivan SD. Measuring Alzheimer disease progression with transition probabilities: estimates from NACC-UDS. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(9):1050-8.

77. Eli Lilly and Company. Lilly's Kisunla™ (donanemab-azbt) Approved in Japan for the Treatment of Early Symptomatic Alzheimer's Disease 2024 [Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-kisunlatm-donanemab-azbt-approved-japan-treatment-early>].

78. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(6):512-27.

79. Igarashi A, Azuma MK, Zhang Q, Ye W, Sardesai A, Folse H, et al. Predicting the Societal Value of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease in Japan: A Patient-Level Simulation. *Neurol Ther*. 2023;12(4):1133-57.

80. Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Akifusa S, et al. Cognitive function and 10 year mortality in an 85 year-old community-dwelling population. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1691-9.

81. Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, Brnabic AJM, Treuer T, Sato M, et al. Costs and Resource Use Associated with Community-Dwelling Patients with Alzheimer's Disease in Japan: Baseline Results from the Prospective Observational GERAS-J Study. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(1):127-38.

82. 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.
83. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res.* 2011;20(4):601-8.
 84. Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winquist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PLoS One.* 2012;7(6):e38557.
 85. Eli Lilly and Company. TB2 All Randomized Japanese patients.
 86. 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. *Arch Neurol.* 2008;65(8):1091-5.
 87. Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. *JAMA Neurol.* 2022;79(5):478-87.
 88. Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto M, Tsuno N, Niina R, Homma A, et al. Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. *Psychogeriatrics.* 2003;3(3):97-103.
 89. Eli Lilly and Company. Data on File.
 90. Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S, et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(1):9-18.
 91. Toga AW NS, Sheehan ST, Crawford K. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The informatics of ADNI. *Alzheimer's & Dementia.* 2024;20(10):7320-30.
 92. Diagnostics R. Elecsys Total-Tau CSF Product Label.
 93. Jack CR Jr AJ, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement. Alzheimer's & Dementia.* 2024;20:5143-69.
 94. Benedetto U HS, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *European Journal of Cardio-*

Thoracic Surgery. 2018;53(6):1112-7.

95. Faria R HAM MA, Wailoo AJ. NICE DSU technical support document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: Methods for comparative individual patient data. 2015.

96. Loiseau N TP, He M, Andreux M, Zaslavskiy M, Wainrib G, Blum MGB. External control arm analysis: an evaluation of propensity score approaches, G-computation, and doubly debiased machine learning. BMC Medical Research Methodology. 2022;22(1):335.

97. Stürmer T RK, Avorn J, Glynn RJ. Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. American Journal of Epidemiology. 2010;172(7):843-54.

98. Eli Lilly and Company. Data on file.

99. Gueorguieva I WB, Chua L, Chow K, Ernest CS, Shcherbinin S, Ardayfio P, Mullins GR, Sims JR. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2023;113(6):1258-67.

100. Shcherbinin S, Evans, C. D., Lu, M., Andersen, S. W., Pontecorvo, M. J., Willis, B. A., Gueorguieva, I., Hauck, P. M., Brooks, D. A., Mintun, M. A., & Sims, J. R. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. JAMA Neurology. 2022;79(10):1015-24.

101. Jagust WJ, Landau SM, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Temporal Dynamics of beta-Amyloid Accumulation in Aging and Alzheimer Disease. Neurology. 2021;96(9):e1347-e57.

102. van der Kall LM, Truong T, Burnham SC, Doré V, Mulligan RS, Bozinovski S, et al. Association of β -Amyloid Level, Clinical Progression, and Longitudinal Cognitive Change in Normal Older Individuals. Neurology. 2021;96(5):e662-e70.

103. Quenon L, Collij LE, Garcia DV, Lopes Alves I, Gérard T, Malotiaux V, et al. Amyloid-PET imaging predicts functional decline in clinically normal individuals. Alzheimer's Research & Therapy. 2024;16(1):130.

104. Sperling RA, Donohue MC, Rissman RA, Johnson KA, Rentz DM, Grill JD, et al. Amyloid and Tau Prediction of Cognitive and Functional Decline in Unimpaired Older Individuals: Longitudinal Data from the A4 and LEARN

Studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(4):802-13.

105. Knopman DS, Lundt ES, Therneau TM, Albertson SM, Gunter JL, Senjem ML, et al. Association of Initial β -Amyloid Levels With Subsequent Flortaucipir Positron Emission Tomography Changes in Persons Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):217-28.

106. Knopman DS, Lundt ES, Therneau TM, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, et al. Entorhinal cortex tau, amyloid- β , cortical thickness and memory performance in non-demented subjects. *Brain*. 2019;142(4):1148-60.

107. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, DeCarli C, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [(11)C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement*. 2019;15(2):205-16.

108. Budd Haeberlein S SS, Aisen PS, et al.,. Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer's disease. 2021.

109. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-704.

110. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370(4):311-21.

111. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):95.

112. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370(4):322-33.

113. Boxer AL, Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. *Cell*. 2023;186(22):4757-72.

114. Eli Lilly and Company. Clinical Summary Report (CSR). Data on File. 2023.

115. Evans C, Case M, Shcherbinin S, et al., editors. Donanemab TRAILBLAZER-EXT: Longer-term Effects on Brain Amyloid and Tau Deposition, Blood-based Biomarkers, and Clinical Progression of Alzheimer's Disease. International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD);

2023 March 28 – April 1; Gothenburg, Sweden.

116. Shcherbinin S, Gueorguieva I, Cheng Y-J, Evans CD, Case MG, Chidambaram S, et al. Amyloid re-accumulation after donanemab treatment: summary from 3 interventional trials. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(S14):e078175.

117. Mattke S HJ, Yoong J, Wang M, Goto R.,. Assessing the Preparedness of the Japanese Health Care System Infrastructure for an Alzheimer's Treatment. . 2019.

118. Shirowa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. *Value Health*. 2021;24(8):1193-202.

119. Belger M, Dell'Agnello G, Ueda K, Enstone A, Wyn R, Tockhorn-Heidenreich A. Assessing the disutility associated with caregiving in Alzheimer's disease in Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 27th Annual Meeting; May 15-18; Washington, DC2022.

120. Neumann PJ, Sandberg EA, Araki SS, Kuntz KM, Feeny D, Weinstein MC. A comparison of HUI2 and HUI3 utility scores in Alzheimer's disease. *Med Decis Making*. 2000;20(4):413-22.

121. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures 2024 [Available from: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>].

122. Reed C, Barrett A, Lebrech J, Dodel R, Jones RW, Vellas B, et al. How useful is the EQ-5D in assessing the impact of caring for people with Alzheimer's disease? *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):16.

. Shibata K, Ariyoshi K, Azuma M, Shiromi K, Hioki S, Ishii M. Challenges of defining healthcare costs for people with mild cognitive impairment (MCI) based on the claim database analysis in Japan. *Alzheimer's & Demetia*. 2021;17(S10):e055092.

. Terada T, Nakamura K, Seino K, Kizuki M, Inase N. Cost of shifting from healthcare to long-term care in later life across major diseases: analysis of end-of-life care during the last 24 months of life. *J Rural Med*. 2018;13(1):40-7.

Appendix

Appendix A: Search Strategy

● SLR 1 and SLR 2

Table A-1 Ovid Algorithm - Embase

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early* or preclinical or pre-clinical) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp monoclonal antibody/
5	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
6	donanemab/
7	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
8	aducanumab/
9	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
10	lecanemab/
11	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
12	valiltramiprosate/
13	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
14	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
15	semaglutide/
16	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
17	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
18	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
19	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
20	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
21	(AL-002 or AL002).ti,ab.
22	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
23	nilotinib/
24	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-

Search Number	Search Terms
	41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
25	Bepranemab/
26	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
27	Neflamapimod/
28	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or ChEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
29	or/4-28
30	3 and 29
31	Clinical Trial/
32	Randomized Controlled Trial/
33	controlled clinical trial/
34	multicenter study/
35	Phase 3 clinical trial/
36	Phase 4 clinical trial/
37	exp RANDOMIZATION/
38	Single Blind Procedure/

Search Number	Search Terms
39	Double Blind Procedure/
40	Crossover Procedure/
41	PLACEBO/
42	randomi?ed controlled trial\$.tw.
43	rct.tw.
44	(random\$ adj2 allocat\$).tw.
45	single blind\$.tw.
46	double blind\$.tw.
47	((treble or triple) adj blind\$).tw.
48	placebo\$.tw.
49	Prospective Study/
50	or/32-49
51	Case Study/
52	case report.tw.
53	abstract report/ or letter/
54	Conference proceeding.pt.
55	Editorial.pt.
56	Letter.pt.
57	Note.pt.
58	or/51-57
59	50 not 58
60	(meta-analysis or systematic review).pt.
61	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
62	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
63	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
64	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab.
65	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
66	(handsearch* or hand search*).ti,ab.
67	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
68	(meta analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
69	(meta regression* or metaregression*).ti,ab.
70	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
71	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
72	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
73	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
74	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
75	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

Search Number	Search Terms
76	or/60-75
77	59 or 76
78	30 and 77
79	(exp animal/ or nonhuman/) not exp human/
80	78 not 79
81	conference abstract.pt.
82	80 not 81
83	limit 80 to (conference abstract and yr="2020-current")
84	82 or 83
85	limit 84 to english language
86	limit 85 to yr="2010 -Current"

Table A-2. Ovid Algorithm - MEDLINE

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Antibodies, Monoclonal/
5	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
6	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
7	aducanumab.nm.
8	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
9	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
10	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
11	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).ti,ab.
12	semaglutide.nm.
13	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
14	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
15	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
16	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
17	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
18	(AL-002 or AL002).ti,ab.
19	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.

Search Number	Search Terms
20	nilotinib.nm.
21	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).ti,ab.
22	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).ti,ab.
23	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or ChEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).ti,ab.
24	or/4-23
25	3 and 24
26	(meta-analysis or systematic review).pt.
27	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
28	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
29	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
30	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab.
31	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
32	(handsearch* or hand search*).ti,ab.
33	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
34	(meta analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

Search Number	Search Terms
35	(meta regression* or metaregression*).ti,ab.
36	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
37	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
38	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
39	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
40	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
41	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
42	or/26-41
43	Randomized Controlled Trials as Topic/
44	randomized controlled trial/
45	Random Allocation/
46	Double Blind Method/
47	Single Blind Method/
48	clinical trial/
49	clinical trial, phase i.pt.
50	clinical trial, phase ii.pt.
51	clinical trial, phase iii.pt.
52	clinical trial, phase iv.pt.
53	controlled clinical trial.pt.
54	randomized controlled trial.pt.
55	multicenter study.pt.
56	clinical trial.pt.
57	exp Clinical Trials as topic/
58	or/43-57
59	(clinical adj trial\$).tw.
60	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
61	PLACEBOS/
62	placebo\$.tw.
63	randomly allocated.tw.
64	(allocated adj2 random\$).tw.
65	or/59-64
66	58 or 65
67	case report.tw.
68	letter/
69	historical article/
70	or/67-69
71	66 not 70
72	42 or 71
73	25 and 72
74	exp animals/ not exp humans/
75	73 not 74
76	limit 75 to english language
77	limit 76 to yr="2010 -Current"

Table A-3. Ovid Algorithm - CENTRAL Register of Controlled Trials

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Antibodies, Monoclonal/
5	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
6	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
7	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
8	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
9	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
10	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).ti,ab.
11	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
12	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
13	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
14	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
15	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
16	(AL-002 or AL002).ti,ab.
17	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
18	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).ti,ab.

Search Number	Search Terms
19	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).ti,ab.
20	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or ChEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).ti,ab.
21	or/4-20
22	3 and 21
23	Randomized Controlled Trials as Topic/
24	randomized controlled trial/
25	Random Allocation/
26	Double Blind Method/
27	Single Blind Method/
28	clinical trial/
29	clinical trial, phase i.pt.
30	clinical trial, phase ii.pt.
31	clinical trial, phase iii.pt.
32	clinical trial, phase iv.pt.
33	controlled clinical trial.pt.
34	randomized controlled trial.pt.
35	multicenter study.pt.
36	clinical trial.pt.
37	exp Clinical Trials as topic/
38	or/23-37
39	(clinical adj trial\$).tw.
40	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
41	PLACEBOS/
42	placebo\$.tw.
43	randomly allocated.tw.
44	(allocated adj2 random\$).tw.
45	or/39-44
46	38 or 45
47	case report.tw.
48	letter/
49	historical article/
50	or/47-49
51	46 not 50
52	22 and 51
53	exp animals/ not exp humans/
54	(EUCTR\$ or NCT\$ or ICTRP\$ or CTRI\$ or ISRCTN\$ or chictr\$ or

Search Number	Search Terms
	actrn\$ or IRCT\$ or NTR\$).tn.
55	conference proceeding.pt.
56	or/53-55
57	52 not 56
58	limit 57 to english language
59	limit 58 to yr="2010-current"

Table A-4. Ovid Algorithm - Cochrane Database of Systematic Reviews

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
5	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
6	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
7	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
8	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
9	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).ti,ab.
10	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
11	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
12	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
13	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
14	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
15	(AL-002 or AL002).ti,ab.
16	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
17	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or

Search Number	Search Terms
	NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).ti,ab.
18	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).ti,ab.
19	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or ChEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).ti,ab.
20	or/4-19
21	3 and 20
22	limit 21 to yr="2010-current"

● SLR 3 and SLR 4

Table A-5. EmbaseSearch (Ovid Algorithm) for DMT Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early* or preclinical or pre-clinical) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp monoclonal antibody/
5	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
6	donanemab/
7	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
8	aducanumab/

Search	
Number	Search Terms
9	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
10	lecanemab/
11	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
12	valiltramiprosate/
13	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
14	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
15	semaglutide/
16	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
17	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
18	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
19	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
20	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
21	(AL-002 or AL002).ti,ab.
22	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
23	nilotinib/
24	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or

Search	
Number	Search Terms
	HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
25	Bepranemab/
26	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
27	Neflamapimod/
28	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or ChEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]
29	or/4-28
30	3 and 29
31	Clinical Trial/

Search	
Number	Search Terms
32	Randomized Controlled Trial/
33	controlled clinical trial/
34	multicenter study/
35	Phase 3 clinical trial/
36	Phase 4 clinical trial/
37	exp RANDOMIZATION/
38	Single Blind Procedure/
39	Double Blind Procedure/
40	Crossover Procedure/
41	PLACEBO/
42	randomi?ed controlled trial\$.tw.
43	rct.tw.
44	(random\$ adj2 allocat\$).tw.
45	single blind\$.tw.
46	double blind\$.tw.
47	((treble or triple) adj blind\$).tw.
48	placebo\$.tw.
49	Prospective Study/
50	or/32-49
51	Case Study/
52	case report.tw.
53	abstract report/ or letter/
54	Conference proceeding.pt.
55	Editorial.pt.
56	Letter.pt.
57	Note.pt.

Search	
Number	Search Terms
58	or/51-57
59	50 not 58
60	(meta-analysis or systematic review).pt.
61	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
62	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
63	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
64	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
65	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
66	(handsearch* or hand search*).ti,ab.
67	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
68	(meta analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
69	(meta regression* or metaregression*).ti,ab.
70	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
71	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
72	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
73	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
74	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
75	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
76	or/60-75
77	59 or 76
78	30 and 77
79	(exp animal/ or nonhuman/) not exp human/

Search	
Number	Search Terms
80	78 not 79
81	conference abstract.pt.
82	80 not 81
83	limit 80 to (conference abstract and yr="2020-current")
84	82 or 83
85	limit 84 to english language

Table A-6. MEDLINE Search (Ovid Algorithm) for DMT Studies

Search	
Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Antibodies, Monoclonal/
5	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
6	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
7	aducanumab.nm.
8	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
9	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
10	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
11	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).ti,ab.
12	semaglutide.nm.

Search	
Number	Search Terms
13	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
14	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
15	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
16	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
17	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
18	(AL-002 or AL002).ti,ab.
19	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
20	nilotinib.nm.
21	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).ti,ab.
22	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).ti,ab.
23	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or CHEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or

Search	
Number	Search Terms
	410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).ti,ab.
24	or/4-23
25	3 and 24
26	(meta-analysis or systematic review).pt.
27	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)" or "systematic review (topic)" or exp technology assessment, biomedical/
28	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
29	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
30	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab.
31	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
32	(handsearch* or hand search*).ti,ab.
33	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
34	(meta analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
35	(meta regression* or metaregression*).ti,ab.
36	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
37	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
38	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
39	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
40	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
41	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
42	or/26-41
43	Randomized Controlled Trials as Topic/

Search Number	Search Terms
44	randomized controlled trial/
45	Random Allocation/
46	Double Blind Method/
47	Single Blind Method/
48	clinical trial/
49	clinical trial, phase i.pt.
50	clinical trial, phase ii.pt.
51	clinical trial, phase iii.pt.
52	clinical trial, phase iv.pt.
53	controlled clinical trial.pt.
54	randomized controlled trial.pt.
55	multicenter study.pt.
56	clinical trial.pt.
57	exp Clinical Trials as topic/
58	or/43-57
59	(clinical adj trial\$.tw.
60	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
61	PLACEBOS/
62	placebo\$.tw.
63	randomly allocated.tw.
64	(allocated adj2 random\$).tw.
65	or/59-64
66	58 or 65
67	case report.tw.
68	letter/
69	historical article/

Search Number	Search Terms
70	or/67-69
71	66 not 70
72	42 or 71
73	25 and 72
74	exp animals/ not exp humans/
75	73 not 74
76	limit 75 to english language

Table A-7. CENTRAL Register of Controlled Trials Search (Ovid Algorithm) for DMT Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Antibodies, Monoclonal/
5	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
6	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
7	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
8	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
9	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
10	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).ti,ab.

Search	
Number	Search Terms
11	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
12	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
13	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
14	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
15	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
16	(AL-002 or AL002).ti,ab.
17	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
18	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).ti,ab.
19	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).ti,ab.
20	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or CHEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).ti,ab.

Search	
Number	Search Terms
21	or/4-20
22	3 and 21
23	Randomized Controlled Trials as Topic/
24	randomized controlled trial/
25	Random Allocation/
26	Double Blind Method/
27	Single Blind Method/
28	clinical trial/
29	clinical trial, phase i.pt.
30	clinical trial, phase ii.pt.
31	clinical trial, phase iii.pt.
32	clinical trial, phase iv.pt.
33	controlled clinical trial.pt.
34	randomized controlled trial.pt.
35	multicenter study.pt.
36	clinical trial.pt.
37	exp Clinical Trials as topic/
38	or/23-37
39	(clinical adj trial\$.tw.
40	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
41	PLACEBOS/
42	placebo\$.tw.
43	randomly allocated.tw.
44	(allocated adj2 random\$).tw.
45	or/39-44
46	38 or 45

Search Number	Search Terms
47	case report.tw.
48	letter/
49	historical article/
50	or/47-49
51	46 not 50
52	22 and 51
53	exp animals/ not exp humans/
54	(EUCTR\$ or NCT\$ or ICTRP\$ or CTRI\$ or ISRCTN\$ or chictr\$ or actrn\$ or IRCT\$ or NTR\$).tn.
55	conference proceeding.pt.
56	or/53-55
57	52 not 56
58	limit 57 to english language

Table A-8. Cochrane Database of Systematic Reviews Search (Ovid Algorithm) for DMT Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	(monoclonal antibod\$ or targeted therap\$ or targeted treat\$).ti,ab.
5	(donanemab or ly-3002813 or ly3002813).ti,ab.
6	(aducanumab or aducanumab-avwa or aduhelm or biib-037 or biib037 or ni-10 or ni10).ti,ab.
7	(lecanemab or ban-2401 or ban2401).ti,ab.
8	(valiltramiprosate or alz-801 or alz801 or blu-8499 or blu8499 or nrm-8499 or nrm8499 or valylhomotaurine or valyltramiprosate or tramiprosate or GHG2B47067 or chembl4640301 or

Search	
Number	Search Terms
	schembl13944044 or who-11912 or who11912 or HY-117259 or HY117259 or CS-0064594 or CS0064594).ti,ab.
9	(ct1812 or ct-1812 or chembl4846092 or schembl16972400 or BDBM349547 or BDBM-349547 or BCP30368 or BCP-30368 or EXA2998 or EX-A2998 or ZB1519 or ZB-1519 or AT24038 or AT-24038 or HY111669 or HY-111669 or CS0089606 or CS-0089606 or A-935876 or A935876).ti,ab.
10	(semaglutide or Ozempic or nn-9535 or nn9535 or Rybelsus or wegovy or GTPL-9724 or GTPL9724 or EX-A2424 or EXA2424 or AC-32580 or AC32580).ti,ab.
11	(LY3372689 or LY-3372689 or schembl20421995 or GTPL-11953 or GTPL11953 or GLXC-25705 or GLXC25705 or EX-A6549 or EXA6549 or HY-144681 or HY144681 or CS-0433932 or CS0433932).ti,ab.
12	(Remternetug or LY3372993 or LY-3372993).ti,ab.
13	(ABBV-916 or ABBV916).ti,ab.
14	(AR1001 or AR-1001).ti,ab.
15	(AL-002 or AL002).ti,ab.
16	(JNJ-63733657 or JNJ63733657 or posdinemab).ti,ab.
17	(nilotinib or AMN-107 or AMN107 or Tassigna or NSC-747599 or NSC747599 or chembl255863 or nilotinibum or F41401512x or F-41401512x or HSDB-7842 or HSDB7842 schembl7901 or MLS003915611 or MLS006010160 or GTPL5697 or DTXSID5042663 or HMS3244A13 or HMS3244A14 or HMS3244B13 or HMS3295A23 or HMS3654M07 or HMS3748E11 or BCP01367 or ZINC6716957 or AC-647 or BDBM50237710 or NSC800804 or s1033 or AKOS005063561 or BCP9000989 or CCG-264784 or CS-0102 or DB04868 or NSC 747599 or NSC-800804 or SB17315 or NCGC00183285-01 or NCGC00183285-03 or NCGC00183285-04 or NCGC00183285-09 or NCGC00183285-15 or AS-16214 or BN164654 or HY-10159 or SY024415 or AM20090651 or FT-0654026 or SW218083-2 or EC-000-2344 or D08953 or N-8207 or AB01273978-01 or AB01273978-02 or AB01273978_03 or EN300-7381984 or 571N100 or A834657 or Q412327 or SR-01000931150 or Q-101348 or SR-01000931150-2 or BRD-K81528515-001-04-7 or Z1741976994 or 1353151-22-0).ti,ab.
18	(bepranemab or UCB-0107 or UCB0107 or antibody DE2841 or antibody DE-2841).ti,ab.
19	(neflamapimod or VX-745 or VX745 or VRT-031745 or VRT031745 or VRT-31745 or VRT31745 or VD-31-745 or VD-31745 or VD31745 or MLS006010281 or SCHEMBL156367 or CHEMBL119385 or GTPL5719 or BDBM15244 or DTXSID90175115 or EX-A854 or BCPP000015 or HMS3295M13 or

Search Number	Search Terms
	HMS3654L10 or HMS3884M17 or VD-31 or BCP01837 or AC-707 or MFCD09834070 or NSC785334 or s1458 or ZINC13493055 or AKOS005766014 or AM84727 or CCG-269082 or CS-0195 or DB07138 or EX-8451 or NSC-785334 or SB19425 or NCGC00241111-01 or NCGC00241111-02 or NCGC00241111-12 or HY-10328 or SMR004701351 or DB-000564 or FT-0654042 or SW219693-1 or D10959 or 410V468 or 5T-0205 or A815037 or J-013730 or J-516084 or BRD-K91900765-001-01-9 or Q27089208).ti,ab.
20	or/4-19
21	3 and 20

Table A-9. Embase Search (Ovid Algorithm) for Symptomatic Treatment Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early*) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp cholinesterase inhibitor/
5	(acetylcholinesterase inhibitor\$ or anticholinesterase\$ or anticholinesterase\$ or cholinesterase blocker\$ or cholinesterase blocking agent\$ or cholinesterase inhibiting agent\$ or cholinesterase inhibitor\$ or phosphoorganic choline esterase inhibitor\$ or reversible cholinesterase blocking agent\$).ti,ab.
6	rivastigmine/
7	(rivastigmine or al zest or ena-713 or ena713 or exelon or kingsmin or ly-03013 or ly-30410 or ly03013 or ly30410 or nimvastid or ono-2540 or ono2540 or prometax or rivastach or rivastigmin or rivastigmine hydrogen tartrate or sdz-212-713 or sdz212-713 or sdz-212713 or sdz-ena-713 or sdz-ena713 or sdz212-713 or sdz212-713 or sdz212713).ti,ab.
8	galantamine/
9	(galantamine or acumor\$ or alenzo or aneprosil or bergal or bergal-sr or consion or consion-xl or elmino or elmino-xl or galantex or galanthamine or galanthen or galanyl or galatamin or galatamina or galema or galema-sr or galnora or galsya or galsya-sr or gamyl or gatalin or gatalin-xl or gazytan or

Search	
Number	Search Terms
	girlamen or gp-37267 or gp37267 or jilkon or lotprosin or lotprosin-xl or loxifren or luventa or luventa-xl or lycoremin or lycoremine or margal or masparen or memoton-life or micol or natagal or natagal-sr or nivalin or nivalin-p or nivaline or r-113675 or r113675 or razadyne or razadyne-er or reminyl or reminyl-xl or spegal or spegal-sr or vertusal or vertusal-sr or zentan or zoroflog).ti,ab.
10	donepezil/
11	(donepezil or aricept or aricept-evess or aricept-odt or asenta or dkf-310 or dkf310 or doneliquid geriasan or e-2020 or e-2022 or e2020 or e2022 or eranz memac or memorit or nal-8812 or nal-8817 or nal8812 or nal8817).ti,ab.
12	or/4-11
13	3 and 12
14	Clinical Trial/
15	Randomized Controlled Trial/
16	controlled clinical trial/
17	multicenter study/
18	Phase 3 clinical trial/
19	Phase 4 clinical trial/
20	exp RANDOMIZATION/
21	Single Blind Procedure/
22	Double Blind Procedure/
23	Crossover Procedure/
24	PLACEBO/
25	randomi?ed controlled trial\$.tw.
26	rct.tw.
27	(random\$ adj2 allocat\$).tw.
28	single blind\$.tw.
29	double blind\$.tw.
30	((treble or triple) adj blind\$).tw.

Search	
Number	Search Terms
31	placebo\$.tw.
32	Prospective Study/
33	or/14-32
34	Case Study/
35	case report.tw.
36	abstract report/ or letter/
37	Conference proceeding.pt.
38	Editorial.pt.
39	Letter.pt.
40	Note.pt.
41	or/34-40
42	33 not 41
43	(meta-analysis or systematic review).pt.
44	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)" or "systematic review (topic)" or exp technology assessment, biomedical/
45	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
46	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
47	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
48	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
49	(handsearch* or hand search*).ti,ab.
50	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
51	(meta analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
52	(meta regression* or metaregression*).ti,ab.

Search Number	Search Terms
53	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
54	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
55	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
56	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
57	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
58	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
59	or/43-58
60	42 or 59
61	13 and 60
62	(exp animal/ or nonhuman/) not exp human/
63	61 not 62
64	conference abstract.pt.
65	63 not 64
66	limit 63 to (conference abstract and yr="2020-current")
67	65 or 66
68	limit 67 to english language

Table A-10.MEDLINE Search (Ovid Algorithm) for Symptomatic Treatment Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early* or preclinical or pre-clinical) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2

Search Number	Search Terms
4	exp cholinesterase inhibitors/
5	(acetylcholinesterase inhibitor\$ or anticholinesterase\$ or anticholinesterase\$ or cholinesterase blocker\$ or cholinesterase blocking agent\$ or cholinesterase inhibiting agent\$ or cholinesterase inhibitor\$ or phosphoorganic choline esterase inhibitor\$ or reversible cholinesterase blocking agent\$).ti,ab.
6	rivastigmine/
7	(rivastigmine or algest or ena-713 or ena713 or exelon or kingsmin or ly-03013 or ly-30410 or ly03013 or ly30410 or nimvastid or ono-2540 or ono2540 or prometax or rivastach or rivastigmin or rivastigmine hydrogen tartrate or sdz-212-713 or sdz212-713 or sdz-212713 or sdz-ena-713 or sdz-ena713 or sdz212-713 or sdz212-713 or sdz212713).ti,ab.
8	galantamine/
9	(galantamine or acumor\$ or alenzo or aneprosil or bergal or bergal-sr or consion or consion-xl or elmino or elmino-xl or galantex or galanthamine or galanthen or galanyl or galatamin or galatamina or galema or galema-sr or galnora or galsya or galsya-sr or gamyl or gatalin or gatalin-xl or gazylan or girlamen or gp-37267 or gp37267 or jilkon or lotprosin or lotprosin-xl or loxifen or luventa or luventa-xl or lycoremin or lycoremine or margal or masparen or memoton-life or micol or natagal or natagal-sr or nivalin or nivalin-p or nivaline or r-113675 or r113675 or razadyne or razadyne-er or reminyl or reminyl-xl or spegal or spegal-sr or vertusal or vertusal-sr or zentan or zoroflog).ti,ab.
10	donepezil/
11	(donepezil or aricept or aricept-evess or aricept-odt or asenta or dkf-310 or dkf310 or doneliquid geriasan or e-2020 or e-2022 or e2020 or e2022 or eranz memac or memorit or nal-8812 or nal-8817 or nal8812 or nal8817).ti,ab.
12	or/4-11
13	3 and 12
14	(meta-analysis or systematic review).pt.
15	meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
16	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

Search Number	Search Terms
17	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
18	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
19	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
20	(handsearch* or hand search*).ti,ab.
21	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
22	(meta analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
23	(meta regression* or metaregression*).ti,ab.
24	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
25	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
26	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
27	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
28	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
29	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
30	or/14-29
31	Randomized Controlled Trials as Topic/
32	randomized controlled trial/
33	Random Allocation/
34	Double Blind Method/
35	Single Blind Method/
36	clinical trial/
37	clinical trial, phase i.pt.
38	clinical trial, phase ii.pt.
39	clinical trial, phase iii.pt.

Search	
Number	Search Terms
40	clinical trial, phase iv.pt.
41	controlled clinical trial.pt.
42	randomized controlled trial.pt.
43	multicenter study.pt.
44	clinical trial.pt.
45	exp Clinical Trials as topic/
46	or/31-45
47	(clinical adj trial\$.tw.
48	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
49	PLACEBOS/
50	placebo\$.tw.
51	randomly allocated.tw.
52	(allocated adj2 random\$).tw.
53	or/47-52
54	46 or 53
55	case report.tw.
56	letter/
57	historical article/
58	or/55-57
59	54 not 58
60	30 or 59
61	13 and 60
62	exp animals/ not exp humans/
63	61 not 62
64	limit 63 to english language

Table A-11. CENTRAL Register of Controlled Trials Search (Ovid Algorithm) for Symptomatic Treatment Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early* or preclinical or pre-clinical) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp cholinesterase inhibitors/
5	(acetylcholinesterase inhibitor\$ or anticholinesterase\$ or anticholinesterase\$ or cholinesterase blocker\$ or cholinesterase blocking agent\$ or cholinesterase inhibiting agent\$ or cholinesterase inhibitor\$ or phosphoorganic choline esterase inhibitor\$ or reversible cholinesterase blocking agent\$).ti,ab.
6	rivastigmine/
7	(rivastigmine or algest or ena-713 or ena713 or exelon or kingsmin or ly-03013 or ly-30410 or ly03013 or ly30410 or nimvastid or ono-2540 or ono2540 or prometax or rivastach or rivastigmin or rivastigmine hydrogen tartrate or sdz-212-713 or sdz212-713 or sdz-212713 or sdz-ena-713 or sdz-ena713 or sdz212-713 or sdz212-713 or sdz212713).ti,ab.
8	galantamine/
9	(galantamine or acumor\$ or alenzo or aneprosil or bergal or bergal-sr or consion or consion-xl or elmino or elmino-xl or galantex or galanthamine or galanthen or galanyl or galatamin or galatamina or galema or galema-sr or galhora or galsya or galsya-sr or gamyl or gatalin or gatalin-xl or gazylan or girlemen or gp-37267 or gp37267 or jilkon or lotprosin or lotprosin-xl or loxifren or luventa or luventa-xl or lycoremin or lycoremine or margal or masparen or memoton-life or micol or natagal or natagal-sr or nivalin or nivalin-p or nivaline or r-113675 or r113675 or razadyne or razadyne-er or reminyll or reminyll-xl or spegal or spegal-sr or vertusal or vertusal-sr or zentan or zoroflog).ti,ab.
10	donepezil/
11	(donepezil or aricept or aricept-evess or aricept-odt or asenta or dkf-310 or dkf310 or doneliquid geriasan or e-2020 or e-2022 or e2020 or e2022 or eranz memac or memorit or nal-8812 or nal-8817 or nal8812 or nal8817).ti,ab.
12	or/4-11

Search	
Number	Search Terms
13	3 and 12
14	Randomized Controlled Trials as Topic/
15	randomized controlled trial/
16	Random Allocation/
17	Double Blind Method/
18	Single Blind Method/
19	clinical trial/
20	clinical trial, phase i.pt.
21	clinical trial, phase ii.pt.
22	clinical trial, phase iii.pt.
23	clinical trial, phase iv.pt.
24	controlled clinical trial.pt.
25	randomized controlled trial.pt.
26	multicenter study.pt.
27	clinical trial.pt.
28	exp Clinical Trials as topic/
29	or/14-28
30	(clinical adj trial\$.tw.
31	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
32	PLACEBOS/
33	placebo\$.tw.
34	randomly allocated.tw.
35	(allocated adj2 random\$).tw.
36	or/30-35
37	29 or 36
38	case report.tw.

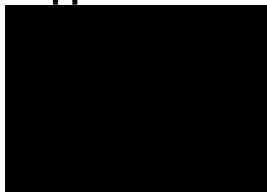
Search Number	Search Terms
39	letter/
40	historical article/
41	or/38-40
42	37 not 41
43	13 and 42
44	exp animals/ not exp humans/
45	(EUCTR\$ or NCT\$ or ICTRP\$ or CTRI\$ or ISRCTN\$ or chictr\$ or actrn\$ or IRCT\$ or NTR\$).tn.
46	conference proceeding.pt.
47	or/44-46
48	43 not 47
49	limit 48 to english language

Table A-12.Cochrane Database of Systematic Reviews Search (Ovid Algorithm) for Symptomatic Treatment Studies

Search Number	Search Terms
1	alzheimer*.ti,ab.
2	((mild* or early* or preclinical or pre-clinical) adj2 (cognitive impair* or cognitive dysfunction or cognitive decline)).ti,ab.
3	1 or 2
4	(acetylcholinesterase inhibitor\$ or anticholesterinase\$ or anticholinesterase\$ or cholinesterase blocker\$ or cholinesterase blocking agent\$ or cholinesterase inhibiting agent\$ or cholinesterase inhibitor\$ or phosphoorganic choline esterase inhibitor\$ or reversible cholinesterase blocking agent\$).ti,ab.
5	(rivastigmine or algest or ena-713 or ena713 or exelon or kingsmin or ly-03013 or ly-30410 or ly03013 or ly30410 or nimvastid or ono-2540 or ono2540 or prometax or rivastach or rivastigmin or rivastigmine hydrogen tartrate or sdz-212-713 or sdz212-713 or sdz-212713 or sdz-ena-713 or sdz-ena713 or sdz212-713 or sdz212-713 or sdz212713).ti,ab.

Search	
Number	Search Terms
6	(galantamine or acumor\$ or alenzo or aneprosil or bergal or bergal-sr or consion or consion-xl or elmino or elmino-xl or galantex or galanthamine or galanthen or galanyl or galatamin or galatamina or galema or galema-sr or galnora or galsya or galsya-sr or gamyl or gatalin or gatalin-xl or gazylan or girlamen or gp-37267 or gp37267 or jilkon or lotprosin or lotprosin-xl or loxifren or luventa or luventa-xl or lycoremin or lycoremine or margal or masparen or memoton-life or micol or natagal or natagal-sr or nivalin or nivalin-p or nivaline or r-113675 or r113675 or razadyne or razadyne-er or reminyl or reminyl-xl or spegal or spegal-sr or vertusal or vertusal-sr or zentan or zoroflog).ti,ab.
7	(donepezil or aricept or aricept-evers or aricept-odt or asenta or dkf-310 or dkf310 or doneliquid geriasan or e-2020 or e-2022 or e2020 or e2022 or eranz memac or memorit or nal-8812 or nal-8817 or nal8812 or nal8817).ti,ab.
8	or/4-7
9	3 and 8

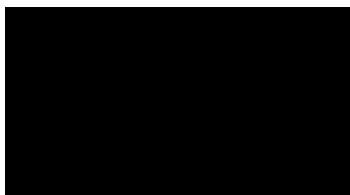
Appendix B: CMA report



Appendix C: CEA report



Appendix D: 費用分析



Appendix E: 本剤(ドナネマブ)の長期有効性に関する補足説明(補遺)

本薬の類薬であるレカネマブの費用対効果評価において、公的分析はレカネマブ (レケンビ点滴静注)に関する公的分析の結果の「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)」にて製造販売業者の主張した投与開始 18 か月以降の長期的な効果を否定している。一方で本薬では長期的な効果を認めるべき十分なエビデンスがあると考えことから、本補遺を追記した企業分析第 1.1 版を提出する。なお、この補遺の目的はあくまで本薬における長期有効性の存在を確認するエビデンスが存在していることを主張するもので、「レカネマブには長期的な効果がないが、本薬には長期的効果がある」と主張をする目的はない。よって分析対象集団(a)における追加的有用性に関する結論(追加的有用性なし)に変更はない。

基本的な製造販売業者の主張は、2025 年 8 月 8 日に製造販売業者が提出した企業分析第 1.0 版の「4b.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細」の「治療中止後の治療効果の継続に関する根拠とエビデンス」に記載したとおりであり、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の 18 か月以降 36 か月までのデータを、比較対照として用いた ADNI コホートと間接的に比較した結果、CDR-SB の差が投与開始 18 か月以降も拡大し続けていたことにより本薬の長期的な有効性が確認されたと主張している。

本補遺ではレカネマブの臨床試験(301 試験)と本薬の臨床試験(TRAILBLAZER-ALZ 2 試験)の試験デザインの異なる点をまとめ、臨床試験と背景因子をマッチさせた ADNI コホートを間接的に比較しているという点においてレカネマブの分析と本薬の分析の方法論は一見同様であるが、試験デザインの差異等によりレカネマブの分析での公的分析の指摘が本薬の分析には当たらないことを明確にする。また、2025 年 7 月 27-31 日に行われた Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2025 で発表した、本薬の長期有効性に関する発表内容も用いて、説明を加える。

レカネマブの公的分析より、長期有効性に関する箇所を引用する。

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

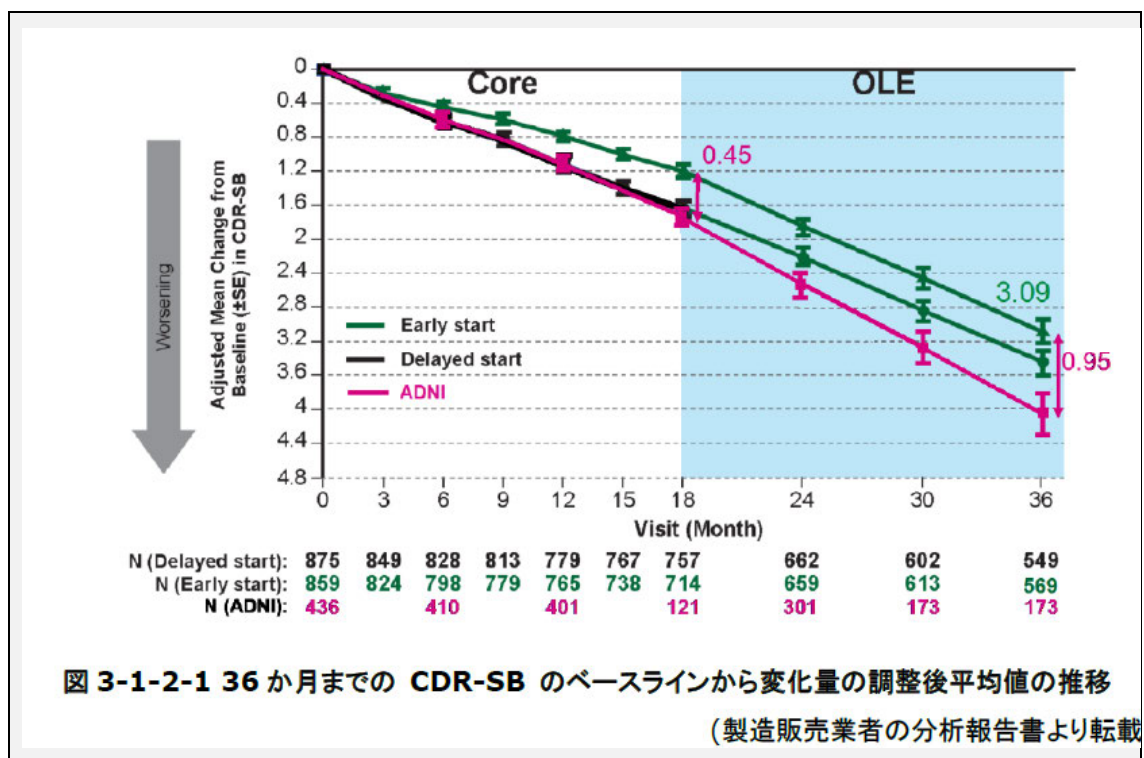
3-1-2-1)。また、この効果は認知症の重症度にかかわらず、生涯にわたって継続するものとされている。

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。



TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とその長期継続投与期間のデザインは以下図 1 のとおりである。

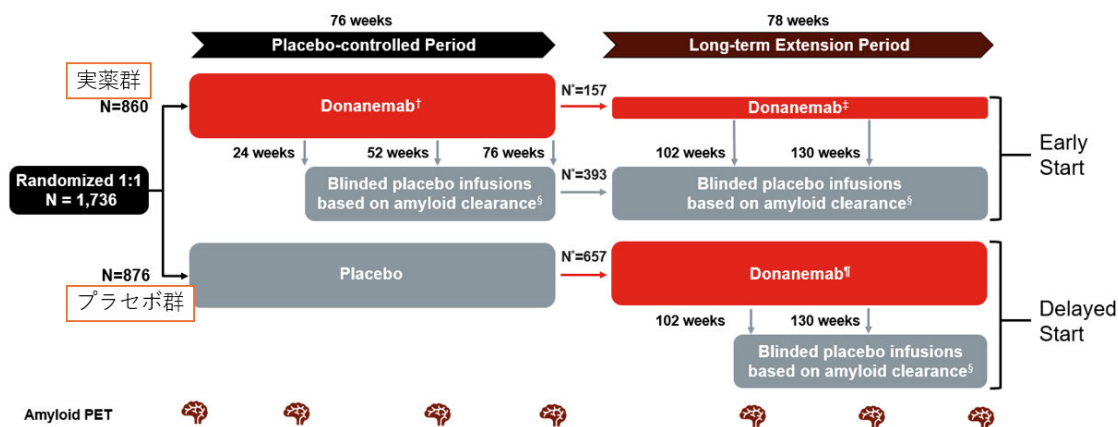


図 1 TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とその長期継続投与期間

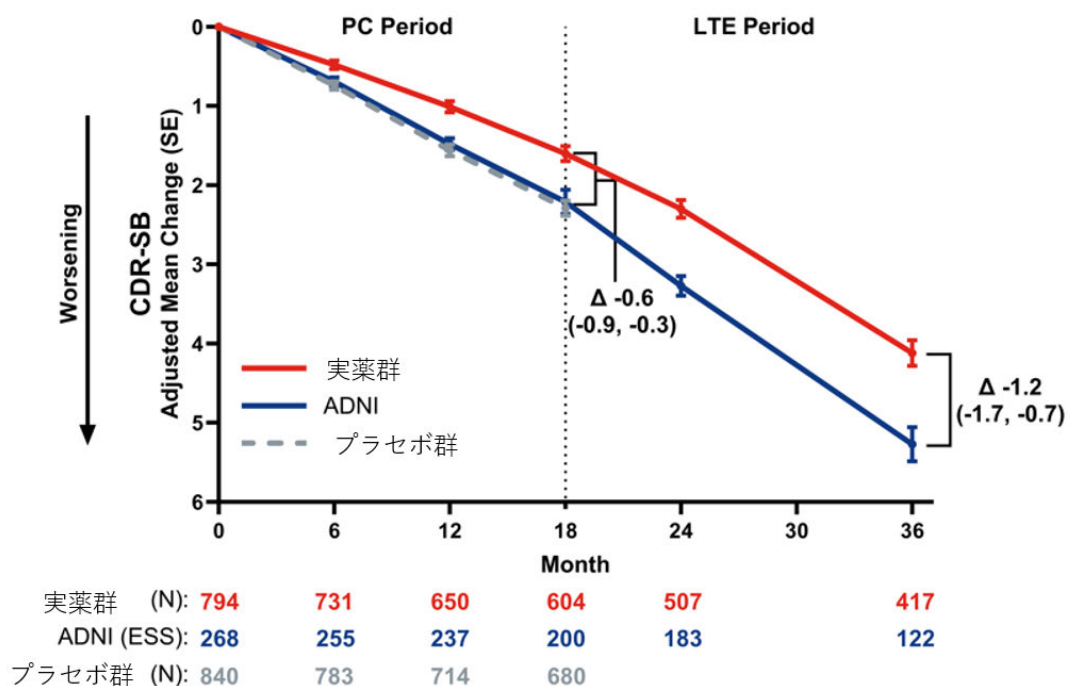
長期継続投与期間について非盲検であった 301 試験と異なり、特筆すべき点を列挙すると、

- TRAILBLAZER-ALZ 2 試験は、長期継続投与期間の終了時点まで二重盲検が保たれており、上図のどのパターンの治療を受けているかは患者、担当医師、企業のいずれも知らない。よって長期継続投与期間への参加の有無や、試験からの脱落に系統的なバイアスが

入る可能性が低い。更に、301 試験では 18 か月時点での継続の有無は任意であったが、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験では、36 か月時点までの試験への参加を前提としたデザインとなっており、18 か月時点での脱落にバイアスが少ないデザインであった。

- 本薬の特筆すべき性質として、アミロイド PET によりアミロイドプラークの除去が確認された場合、投与を完了することができる点が挙げられる。上記図において“Blinded placebo infusions based on amyloid clearance”と表示された箇所に相当するが、これらの患者も実薬群として扱われ続けることから、本薬において示している 18 か月時点での有効性については、投与が最短で 24 週のみであった患者も含まれている。

Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2025 で発表した、本薬の長期有効性に関する発表スライドより、CDR-SB で評価された有効性の結果を以下図 2 に示す。図 2 中“実薬群”は図 1 の上半分、即ち無作為化時点で実薬群に割り付けられた患者集団であり、プロトコルに従い、24、52、76、102、及び 130 週時に実施したアミロイド PET でアミロイドプラークの除去が確認された場合はその時点で本剤の投与を完了し、二重盲検下のままプラセボに移行している。一方で“プラセボ群”は図 1 の下半分、プラセボ群に割り付けられた患者の 18 か月までのデータを示す。“ADNI”は、ADNI コホートから“プラセボ群”とマッチングを行い背景調整を行った集団を示す。



ESS: Effective Sample Size

図 2 長期有効性の間接比較

この結果をもとに、以下のように考察する。

- TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の実データである“プラセボ群”と ADNI コホートからのマッチングデータである“ADNI”の、18 か月時点までの CDR-SB の値は高いレベルで一致しており、ADNI コホートからマッチングしたデータを 18 か月時点以降の比較対照と扱うことは妥当であるとみなせる。
- “実薬群”における例数の推移は、0 か月時点で N=794、18 か月時点で N=604、36 か月時点で N=417 であった。試験開始から、36 か月の間で例数が半減しているが、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とその長期継続投与期間の境目である 18 か月の前後で急激に例数が減少したとは言えない。また、長期継続投与期間においても二重盲検が保たれていることから、長期継続投与期間からの脱落が系統的バイアスを引き起こすとは考えられない。

以上を踏まえて、レカネマブの費用対効果において公的分析から指摘のあった 5 つの点についてそれぞれ考察を加える。

◆ 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。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験は国際共同治験であり、米国の患者も含む。仮に社会経済的要因が病状に影響を与えることが本薬の有効性の評価に深刻な影響を与えるとすると、本試験により我が国において薬事承認が認められた事実と矛盾している。よって本薬の試験及び費用対効果評価においてこの指摘は当たらない。本剤の審査報告書において製造販売業者はアルツハイマー病による MCI から軽度認知症を対象とした ADNI 研究により、日本及び北米間で疾患の症状の進行過程の類似性が確認されていると主張しており(Iwatsubo et al. 2018)、医薬品医療機器総合機構は審査報告書でこの主張を支持している。また、アルツハイマー型認知症の疫学や診断基準・評価尺度は日本と海外で大きな違いはないことが確認されている(森豊ら, 2017)。

ADNI コホートと、我が国で行われた観察研究である J-ADNI 研究の比較を行った研究(Kikuchi et al. 2019, Iwatsubo et al. 2018)により、北米と日本の ADNI コホートは患者背景(年齢、性別など多くの特性)が両コホートで類似していること、また認知機能、臨床評価、機能的測定において進行パターンがほぼ同一であることが確認されている。

図 2 に示す TRAILBLAZER-ALZ 2 試験では、18 か月時点で実薬群の 24%、プラセボ群の 20%の患者が脱落しているが、この試験結果に基づき薬事承認が得られている。さらに長期の 36 か月の観察期間では、患者数が半数近くまで減少していることも不自然ではないと考え

られる。臨床試験においても同様の傾向が見られることから、観察研究である ADNI 研究において症例数が減少することも十分に想定される。また、アルツハイマー病における観察研究では、研究の性質や患者・疾患の特性上、脱落率が高くなるのは避けられず、先行研究では最大 54% の脱落が報告されている (Gabel M et al., 2022)

Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement*.

2018;14(8):1077-1087.

森豊 隆志, 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(厚生労働省).

アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について.

2017. Accessed July 19, 2023. <https://www.pmda.go.jp/files/000221584.pdf>

Kikuchi M et al . Current Landscape of Late Phase Clinical Trials for Alzheimer's Disease: Comparing Regional Variation Between Subjects in Japan and North America. *Pharmaceutical Medicine* (2019) 33:511-518.

Gabel M, Bollinger RM, Coble DW, Grill JD, Edwards DF, Lingler JH, Chin E, Stark SL. Retaining Participants in Longitudinal Studies of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(2):945-955. doi: 10.3233/JAD-215710. PMID: 35404282; PMCID: PMC9673904.

- ◆ 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。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とその長期継続投与期間は二重盲検を維持したまま継続しており、本薬の投与継続の希望の有無による組み入れ/脱落は起き得ない。また、本薬の分析で比較対照群として用いた ADNI コホートは、プラセボ群と 0 か月から 18 か月時点までほぼ同じ CDR-SB の推移を示していることを確認の上で、ADNI コホートの 0 か月から 36 か月のデータを用いている(図 2 参照)。

- ◆ 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。

本分析では本薬群、ADNI コホートともに 0 か月から 36 か月時点までそれぞれ同じ患者集団での CDR-SB の変化を示している。よって本分析ではこの指摘はあたらない。また、本分析で

の図において屈折を示唆する根拠はない。

- ◆ 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。

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験においては、盲検下状態のうちに統計解析計画書にて事前規定された統計解析により、中等度以上の認知症への進行が抑制されることが示されており、審査報告書の当局見解にもそのことが明記されている*。一方、301 試験では中等度以上の認知症への進行抑制に関する統計解析はプロトコルに事前規定されていなかった。

また、そもそも本指摘は長期有効性の有無とは直接的には関係がない。本剤では、二重投与期間中に中等度に進行した認知症患者を含めて有効性が確認されている。

*: 以下に審査報告書の該当部分を抜粋する

機構は、以下のように考える。申請者が提示した結果及び以下の点も踏まえると、本薬について、早期 AD 患者に対する有効性が示されたと判断する。

- iADRS 及び CDR-SB の悪化速度の観点では、長期にわたって緩徐に症状が進行する AD 患者において、早期の段階で進行が 20%～30% 程度抑えられることには一定の意義はあると考えられること
- AACI 試験において、本薬の投与により疾患進行が一定程度抑制され、MCI due to AD から AD-D への進展や軽度 AD-D から中等度以上の AD-D への進行が抑制されることも示唆されたこと
- 副次評価項目とされた ADAS-Cog13 及び ADCS-iADL の結果から、早期 AD 患者における認知機能、日常生活機能に関しても本薬の有効性を支持する結果が得られていること

- ◆ 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。

我が国の制度下において、長期有効性のリアルワールドデータが費用対効果評価の時点で提示できないことはいずれの薬剤においても同様であり、これを解決するためにマルコフモデルのような治験期間よりも長い期間の分析を実現する手法が用いられている。認知症においてのみ長期の有効性の根拠となるリアルワールドデータが必要である合理的な理由はない。

以上より、レカネマブの費用対効果評価で指摘された 5 つの点において本薬の分析において指摘を受けるべきものはないと考える。