

**ドナネマブ（ケサンラ点滴静注）
に関する公的分析の結果**

【第 1.3 版 2026 年 4 月 10 日】

目次

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....	8
1.1 評価結果の概要.....	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	14
1.3 公的分析における参考事項	14
2. 追加的有用性の評価.....	18
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	18
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	18
2.1.2 実施の流れ.....	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	19
2.1.4 使用したデータベース	20
2.1.5 使用した検索式	20
2.1.6 検索結果	23
2.1.7 臨床試験の概要	25
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概 要.....	37
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて.....	37
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について.....	37
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	38
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 ...	39
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価.....	39
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	40
2.4 追加的有用性の有無に関する評価.....	41
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	43
3. 費用対効果の評価	44
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	44
3.1.1 ドナネマブの費用効果分析の概要	44
3.1.2 ドナネマブの費用効果分析に対する見解	51
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	65
3.3 実施が必要な再分析の概要	66

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	66
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	66
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	67
3.4.1 ドナネマブの有効性に関する推計について	67
3.4.3 最新薬価の反映について(論点(c))	81
4. 分析結果	82
4.1 再分析における基本分析の結果	82
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	82
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	84
4.2 再分析における感度分析の結果	86
4.2.1 ポジティブストップ割合に関する感度分析	86
4.2.2 決定論的感度分析(分析対象集団(b))	89
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	92
4.3.1 ドナネマブの投与スケジュールに関するシナリオ分析	92
4.3.2 分析対象集団(a): 体重に関するシナリオ分析	93
4.3.3 分析対象集団(b): レカネマブの評価で使用されたモデルをベースとした場合	97
4.4 分析結果の解釈	104
4.5 価格調整率の重み	106
5. 価格調整に関連する分析	107
5.1 ドナネマブの価格調整に関連する分析について	107
5.2 価格調整に関連する分析の結果(基本分析)	108
5.3 価格調整に関連する分析の結果(レカネマブの評価で使用されたモデルをベースとした場合)	109
6. 参考文献	110
7. Appendix	113
7.1 公的分析の SR により特定された文献リスト	113
7.2 NDB 解析の内容(レカネマブの投与量)	115
7.3 NDB 解析の内容(ドナネマブとレカネマブのシェア)	116

【略語表】

略語	正式表記
AD	Alzheimer's Disease
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AE	Adverse Event
ANCOVA	Analysis of Covariance
Apo	Apolipoprotein
ARIA-E	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema/Effusion
ARIA-H	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Hemosiderin deposit/Hemorrhage
A β	Amyloid β
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CL	Centiloids
CSF	Cerebrospinal Fluid
EAG	External Assessment Group
ED90	90% Effective Dose
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3-Level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
GDS	Geriatric Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment

iADRS	integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICER(米国)	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEDLINE	MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
N/A	Not Available
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAS	Patient Access Scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	Positron Emission Tomography
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative Dose Intensity
RQ	Research Question
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	Systematic Review
SUVr	Standard Uptake Value ratio
TIA	Transient Ischemic Attack
TTO	Time Trade-Off

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「ドナネマブ（ケサンラ点滴静注）」で、製造販売業者は日本イーライリリー株式会社である。ドナネマブは「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を効能・効果とした治療薬であり、2024 年 11 月 13 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。ドナネマブの市場規模は 796 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。ドナネマブに係る分析枠組みについては、2025 年 2 月 28 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	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(適宜記載)	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である。
比較対照技術名	(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)
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疾患修飾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。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	☒ (その詳細: 公的医療・介護の立場(ただし、分析結果に影響を与えない場合には実施しない))
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

諸外国の医療技術評価機関におけるドナネマブの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表 1-1-1～1-1-5 に要約される。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ 非推奨 ・ 評価ステータス:ドラフト [2025 年 8 月]	・ 非推奨 ・ 評価ステータス:最終ドラフト提出後 [最終ドラフトは 2025 年 6 月に提出された]
	SMC	・ 非推奨 ・ 評価ステータス:2 nd resubmission 中 [2025 年 8 月]	・ 非推奨 [2025 年 5 月に非推奨となった]
フランス	HAS	薬事承認なし [2025 年 8 月]	評価なし
ドイツ	IQWiG	薬事承認なし [2025 年 8 月]	評価なし
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	・その他(評価中) [2025 年 8 月]	・ その他(評価中)(ウェブサイトには external delays - Temporary suspension and/or submission of new information by sponsor との記載あり) [2026 年 1 月時点]
オーストラリア	PBAC	・その他(評価中) [2025 年 8 月]	・ 非推奨 [2025 年 7 月に非推奨となった]
米国	ICER	評価なし [2025 年 8 月]	評価なし

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中(ドラフトあり)	評価中(最終ドラフト提出後)
	SMC	評価中	あり
フランス	HAS	なし	なし
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	評価中	評価中(ウェブサイトには external delays - Temporary suspension and/or submission of new information by sponsor との記載あり)
オーストラリア	PBAC	評価中	あり
米国	ICER	なし	なし

表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11221	
評価対象技術	ドナネマブ	ドナネマブ
評価結果	非推奨	非推奨
条件付き推奨の場合	N/A	N/A

は、その条件の詳細		
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	アポリポ蛋白(Apo)E4 ヘテロ接合体保有者又は非保有者の成人患者におけるアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症
使用方法	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.	ドナネマブとして、700mg を最初の 3 回、その後 1,400mg を 4 週間に 1 回、約 30 分以上かけて点滴静注。治療は、検証済みの方法を用いてアミロイド斑が消失したことを確認できるまで継続すべきであり、最長 18 か月までとする。
比較対照	BSC	・アルツハイマー病による軽度認知障害の場合：非薬物療法 ・軽度認知症の場合：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び/又は非薬物療法
主要な増分費用効果比の値	67,891 ポンド/QALY	£67,891/QALY

表 1-1-4 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	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	ドナネマブ
評価結果	非推奨	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A	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	ApoE4 ヘテロ接合体又は非保有者の成人患者におけるアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症
使用方法	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.	ドナネマブとして、700mg を最初の 3 回、その後 1,400mg を 4 週間に 1 回、約 30 分以上かけて点滴静注。治療は、検証済みの方法を用いてアミロイド斑が消失したことを確認できるまで継続すべきであり、最長 18 か月までとする。
比較対照	BSC	BSC(非薬物療法±対症療法:アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン)
主要な増分費用効果比の値	18,892 ポンド/QALY(PAS 適用後)	£18,892/QALY(PAS 適用後)

表 1-1-5 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/donanemab-psd-july-2025	
評価対象技術	N/A	ドナネマブ(アミロイド検査+ApoE4 遺伝子型の検査を含む)
評価結果	N/A	非推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	N/A	N/A
評価対象疾患	N/A	アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度認知症を有する ApoE4 ヘテロ接合体又は非保有者の成人患者
使用方法	N/A	最初の 3 回は 350mg、700mg、1,050mg を 4 週間ごとに投与し、その後 1,400mg を 4 週間ごとに点滴静注。アミロイド斑消失確認まで継続(最長 18 か月)
比較対照	N/A	標準治療: 非薬物療法±対症療法
主要な 増分費用効果比の値	N/A	製造販売業者のベースケースでは介護者 QALY を含めて 35,000~45,000 豪ドル/QALY であったが、その結果は不確実で楽観的であり、感度分析のほとんどの場合で ICER の値が大きく増加したとの記載あり。

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

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者による報告と概ね同様であった。

1.3 公的分析における参考事項

<NICE>(1)

- NICE の最終ドラフトガイダンスによると、ドナネマブは、ApoE4 のヘテロ接合体保有者又は非保有者である成人のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の治療として推奨されていない。
- ドナネマブの臨床効果は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験に基づいて評価された。同試験で得られている CDR-SB や iADRS スコアのベースラインからの変化量における群間差は、文献で報告されている臨床的に意味のある最小差よりも小さいことが言及されていた。
- 製造販売業者のモデルでは、TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験においてドナネマブを投与された患者集団と、観察研究の外部コントロールデータとの比較結果に基づいて、ドナネマブの治療効果は治療終了後も持続すると仮定された。また、アミロイドβ再蓄積率などの仮定に基づいて、治療効果が5.5年間(治療中1.5年間+治療後4年間)にわたって治療効果が完全に持続し、その後9年間かけて漸減する(総持続効果期間14.5年間)設定を採用した。この仮定については委員会より、まず、観察研究の外部コントロールデータとの比較については、TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験では一部の患者で18か月を超えてドナネマブの投与がなされていたこと、18か月以降はプラセボとのランダム化された比較結果は存在しないことなどについて言及があり、この長期の有効性の仮定については不確実であるとされた。さらに、効果の長期持続については、ドナネマブを投与した患者におけるアミロイドβ蓄積に関するデータがなく、それ以外の場合の自然経過と異なるかどうか不明であること、アミロイドβ蓄積量は疾患バイオマーカー、つまりサロゲートな指標であり、臨床的な有効性の指標ではなく、このバイオマーカーの変化が症状の変化や長期の有効性とどのように関係しているかは不確実であることが指摘された。最終的にEAGは、完全効果期間を4年間(治療中1.5年間+治療後2.5年間)、漸減期間を5年間(総持続効果期間を9年間)と設定したが、委員会は、長期効果に関する不確実性が高く、楽観的である可能性が指摘されている。なお、この仮定を用いた場合でも、後述の通りICERは£20,000/QALYの閾値を超えていた

- 製造販売業者のモデルでは、患者の大多数が 18 か月の固定期間で治療を終了し、一部の患者がアミロイド PET スキャンにより 24.1 センチロイド未満のアミロイドクリアランスを達成した場合に早期終了すると仮定された。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験では、6 か月時点で 29.7%、12 か月時点で 36.4%の患者がアミロイドクリアランスを達成していた。しかし、EAG は英国において PET スキャンによるアミロイドクリアランスのモニタリング体制が限定的であることを指摘し、アミロイドクリアランスの達成により 18 か月未満でドナネマブの投与を中止する人は 10%と仮定した。
- 製造販売業者のモデルでは、介護者の QOL 値についてビニエット調査に基づいて設定したが、委員会は EAG の用いた、GERAS 研究で EQ-5D により測定された QOL 値を採用した。介護者負担は存在するとしても、それらは必ずしも健康関連 QOL に含まれるとは限らない旨の見解が示された。
- 重症度別の患者 QOL 値について、製造販売業者はシステマティックレビュー及びメタ解析から得られたプール推定値を使用した。この推定値は各国の異なる換算表を用いて計算された EQ-5D 効用値を統合したものであり、英国集団を代表するものではないとして、EAG は NICE リファレンスケースに適合しないと指摘した。EAG は、英国換算表を用いた GERAS 研究の代理報告による EQ-5D ベースの QOL 値が好ましいと判断した。製造販売業者は GERAS 研究の QOL 値を、モデルで使用する MMSE スコア範囲に合わせて再分析した結果を提出した。委員会は、この MMSE カテゴリー別に集計した QOL 値を採用した。

<SMC>(2)

- SMC の評価によると、ドナネマブは、ApoE4 ヘテロ接合体保有者又は非保有者である成人のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の治療として推奨されていない。
- TRAILBLAZER-ALZ 2 試験で観察されたドナネマブによる進行抑制が臨床的に意味のあるものかどうかの不確実性であるにもかかわらず、製造販売業者のモデルではドナネマブ治療による QOL 及び生存期間の改善が予測されている点が懸念として挙げられた。
- 治療効果の漸減に関しては、製造販売業者は治療終了時のアミロイド β プラークレベルとその再蓄積率に基づいて設定した。しかし、ドナネマブがアミロイド β プラークレベルを大幅に減少させる一方で、アウトカムの臨床的意義が不確実であることから、アミロイド再蓄積と疾患進行の相関関係についても不確実であると判断された。
- SMC は製造販売業者が十分に頑健な臨床・経済分析を提示しなかったと判断し、ドナネマブの使用を推奨しないこととした。

<PBAC>

- PBAC の評価によると、ドナネマブは ApoE4 ヘテロ接合体保有者又は非保有者である成人のアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の治療として推奨されていない。
- ドナネマブの臨床効果は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験に基づいて評価された。PBAC は、76 週時点でのドナネマブの iADRS ベースの治療効果(差 2.92 点、0-144 点スケール)及び CDR-SB ベースの治療効果(差 0.67 点、0-18 点スケール)について、統計的には有意であるものの、臨床的意義については高度に不確実であると判断した。iADRS に基づく疾患進行の遅延は約 1.38 か月(約 6 週間)と推定され、この程度の進行抑制が患者や介護者にとって実感できる利益をもたらすかは不明であるとされた。
- アミロイド除去と臨床効果の関係について、PBAC は、ドナネマブ群の 76.4%がアミロイドクリアランスを達成したのに対しプラセボ群は 0.3%であったにもかかわらず、iADRS の群間差は小さかったことから、アミロイド除去が認知症の臨床効果や進行に与える影響は依然として不確実であると考えた。
- 中等度認知症患者への治療効果について、PBAC は、経済モデルにおいて中等度認知症患者に治療効果(HR 0.64)が適用されていることを問題視した。試験の適格基準は MCI 及び軽度認知症患者であり、中等度認知症患者への治療効果を支持するエビデンスは不十分であるとされた。中等度認知症患者への治療効果を除外した場合、ICER の値は上昇した。
- 製造販売業者は、中間タウ群(低/中タウ)では 35.1%の進行抑制が認められたのに対し、高タウ群では 6%の進行抑制にとどまっており、高タウ患者では下流の病理学的プロセスが既に開始されているため効果が限定的である可能性に言及した。治療効果の持続について、製造販売業者のモデルでは、完全治療効果が 5.5 年間(治療中 1.5 年間+治療後 4 年間)持続し、その後 9.5 年間で漸減する(総持続効果期間 15 年間)と仮定された。この仮定はアミロイド再蓄積率などに基づいていた。PBAC は、76 週の治療で観察された 1.38 か月の進行遅延という効果が、15 年後までさらに拡大し続ける仮定は「highly implausible」と判断した。アミロイド除去と疾患進行の関係を頑健に推定するエビデンスは提供されなかった。
- アミロイドクリアランスによる治療中止について、製造販売業者はドナネマブ患者の 40%が該当すると仮定した。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の APOE4 非ホモ接合体患者データに基づき、6 か月時点で 32%、12 か月時点で累積 37%の患者がアミロイドクリアランスにより治療を中止すると推定された。しかし PBAC は、治療中のアミロイドモニタリング率がデー

タで支持されておらず、オーストラリアの臨床では TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプロトコルほど大きな割合の患者がアミロイドクリアランスにより治療を中止しない可能性があり、ドナネマブによる治療費用が過小推計されている可能性を指摘した。

- PBAC は、試験で示された短期的な効果が非常に小さく、診断・治療に伴う患者負担、重篤な有害事象のリスク、及び医療システムへの負荷を正当化できないと判断した。また、経済モデルは過度に楽観的であり、申請価格では費用対効果に課題があると結論づけた。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

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

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

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを、表 2-1-1 に示す。

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

項目	内容
対象集団	● アルツハイマー病による軽度認知障害 ● アルツハイマー病による軽度の認知症
介入	ドナネマブ、レカネマブ
比較対照	● 上記の介入 ● プラセボ ● 経過観察、無治療 ● 非薬物療法 ● コリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)
アウトカム	有効性(iADRS、CDR-SB、ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADL、など)、安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025 年 9 月まで

2.1.2 実施の流れ

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

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3-1 適格基準

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

2.1.4 使用したデータベース

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

2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を以下の表 2-1-5-1~2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR "alzheimer*"[Title/Abstract]	236,890
#2	"donanemab"[Supplementary Concept] OR "lecanemab"[Supplementary Concept] OR "donanemab"[Title/Abstract] OR "kisunla"[Title/Abstract] OR "lecanemab"[Title/Abstract] OR "leqembi"[Title/Abstract] OR "ly3002813"[Title/Abstract] OR "ban2401"[Title/Abstract]	660
#3	#1 AND #2	617
#4	#3 AND ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "placebo*"[Title/Abstract] OR "blind*"[Title/Abstract])	110
文献数: 110 件		
最終検索日: 2025 年 9 月 10 日		

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("Alzheimer disease")) OR ab(alzheimer) OR ti(alzheimer)	337,799
s2	EMB.EXACT.EXPLODE("donanemab") OR EMB.EXACT.EXPLODE("lecanemab") OR ab("donanemab" OR "kisunla" OR "lecanemab" OR "leqembi" OR "ly3002813" OR "ly 3002813" OR "ly-3002813" OR "ban2401" OR "ban 2401" OR "ban-2401") OR	1,426

	ti("donanemab" OR "kisunla" OR "lecanemab" OR "leqembi" OR "ly3002813" OR "ly 3002813" OR "ly-3002813" OR "ban2401" OR "ban 2401" OR "ban-2401")	
s3	S2 AND S1	1,347
s4	(S3 AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo)))) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Review" OR "Note" OR "Conference Review" OR "Letter" OR "Editorial" OR "Erratum" OR "Published Erratum")))	88
文献数:88 件		
最終検索日:2025 年 9 月 10 日		

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	5,698
#2	(alzheimer):ti,ab,kw	15379
#3	#1 OR #2	15379
#4	(donanemab):ti,ab,kw OR (kisunla OR ly3002813 OR "ly 3002813" OR "ly-3002813"):ti,ab,kw OR (lecanemab OR leqembi OR ban2401 OR "ban 2401" OR "ban-2401"):ti,ab,kw	161
#5	#3 AND #4	153
#6	#5 NOT (ICTRP OR CT.gov OR "annual meeting" OR proceeding* OR "conference paper" OR "conference abstract" OR "erratum") in trials	65
文献数:65 件		
最終検索日:2025 年 9 月 10 日		

表 2-1-5-4 医中誌 web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	[Alzheimer 病]/TH or アルツハイマー/TA or alzheimer/TA	46,342
#2	Donanemab/TH or Lecanemab/TH or donanemab/TA or lecanemab/TA or kinsula/TA or "ly 3002813"/TA or "ly-	566

	3002813"/TA or "ly3002813"/TA or ケサンラ/TA or ドナネマ ブ/TA or "ban 2401"/TA or "ban-2401"/TA or "ban2401"/TA or leqembi/TA or レカネマブ/TA or レケンビ /TA	
#3	#1 and #2	481
#4	#3 and ((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験) or ラ ンダム化/TA or (ランダム化比較試験/TH or RCT/AL) or randomised/TA or randomized/TA)	22
#5	#4 not (PT=症例報告,総説,解説,図説,Q&A,講義,会議録,レタ ー,症例検討会,コメント,一般)	0
文献数:0 件		
最終検索日:2025 年 9 月 10 日		

2.1.6 検索結果

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

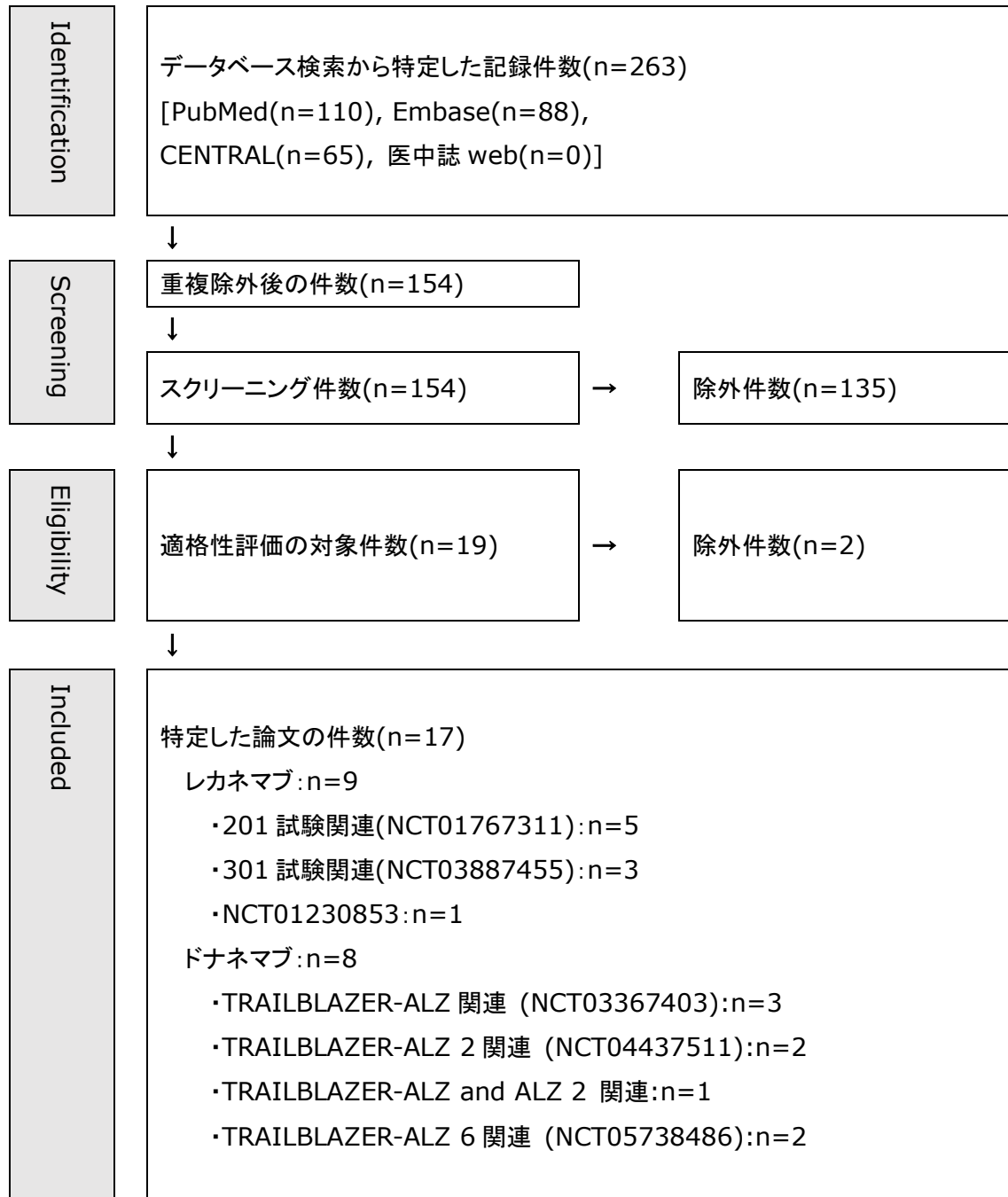


図 2-1-6-1 SR のフローチャート

SR の結果、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の患者を対象としたプラセボを対照としたドナネマブ、レカネマブに関する RCT の原著論文は合計 17 件、特

定された(特定された文献リストは Appendix を参照)。レカネマブとドナネマブを直接比較した RCT は確認されなかった。

2.1.7 臨床試験の概要

レカネマブとドナネマブに関する主要なエビデンスである 201 試験、301 試験 Core study、TRAILBLAZER-ALZ、TRAILBLAZER-ALZ 2、TRAILBLAZER-ALZ 6 について、試験概要を表 2-1-7-1~2-1-7-5 に要約する。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	201 試験(3)
書誌情報	Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. <i>Alzheimers Res Ther.</i> 2021 Apr 17;13(1):80.
臨床試験登録情報	NCT01767311
試験を実施した場所	カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、大韓民国、オランダ、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ合衆国
試験の登録期間	2012 年 12 月~2017 年 11 月
対象集団	50 歳~90 歳の早期アルツハイマー病(アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度の認知症)
適格基準	アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)中程度の信頼度: • 米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会(NIA-AA)のアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)のコアとなる臨床診断基準を満たす。 • スクリーニング時及びベースライン時に、臨床的認知症評価尺度(CDR)スコアが 0.5、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上である。 • スクリーニング前の過去 1 年間、徐々に発症し、ゆっくりと進行する主観的な記憶力低下の病歴が報告されている 軽度アルツハイマー型認知症: • NIA-AA でアルツハイマー型認知症の可能性が高いとするコアとなる臨床診断基準を満たす。 • スクリーニング時及びベースライン時の CDR スコアが

	0.5~1.0、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上である。 ほか
主な除外基準	- 参加者の認知障害の一因となっている可能性のある、アルツハイマー病以外の神経学的疾患を有する。スクリーニングから過去 12 か月以内に一過性脳虚血発作(TIA)、脳卒中、又は痙攣発作の既往歴がある。 - 参加者において、試験手順に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状がある(例えば、幻覚、大うつ病、妄想)。 - スクリーニング時の高齢者うつ尺度(GDS)スコアが 8 以上。 ほか
介入方法の詳細	レカネマブの点滴静注(2.5 mg/kg 隔週投与、5 mg/kg 毎月投与、5 mg/kg 隔週投与、10 mg/kg 毎月投与、10 mg/kg 隔週投与)
比較対照の詳細	プラセボの点滴静注
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間、ベイズ適応無作為化デザイン及び用量レジメン探索試験(非盲検延長期間あり)
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	投与 12 か月後のアルツハイマー病複合スコア(ADCOMS)のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	投与 18 か月後における CDR-SB と Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale with 14 tasks (ADAS-Cog14)のベースラインからの変化、ほか
有効性	12 か月の時点で、レカネマブの 10 mg/kg 隔週投与は、ADCOMS の 12 か月時点におけるベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 0.113、レカネマブ群で 0.077 であり、薬剤-プラセボ差は約 0.036 で、ベイズ解析に基づく「プラセボより 25%低下抑制を達成する確率」は 64%であり、事前に規定された閾値 80%を下回った。 18 か月後、レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与は脳アミロイドを減少させた(-0.306SUVr 単位)。 - ベイズ論的分析及び頻度論的分析の結果、18 か月時点のベースラインからの変化量において、それぞれプラセボに対

	して ADCOMS で 27%及び 30%、ADAS-Cog14 で 56%及び 47%、CDR-SB で 33%及び 26%の群間差を示した。
安全性	10 mg/kg 隔週投与時のアミロイド関連画像異常-浮腫/滲出症(ARIA-E)の発生率は 9.9%であった。

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	301 試験 Core study(4)
書誌情報	van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
臨床試験登録情報	NCT03887455
試験を実施した場所	オーストラリア、カナダ、中国、フランス、ドイツ、イタリア、日本、大韓民国、ロシア連邦、シンガポール、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ合衆国
試験の登録期間	2019 年 3 月~2021 年 3 月
対象集団	50 歳~90 歳の早期アルツハイマー病(アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度の認知症)
適格基準	アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI) 中程度の信頼度: - 米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会(NIA-AA)のアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)のコアとなる臨床診断基準を満たす。 - スクリーニング時及びベースライン時に、全体的な臨床的認知症評価尺度(CDR)スコアが 0.5、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上である。 - スクリーニング前の過去 1 年間、徐々に発症し、ゆっくりと進行する主観的な記憶力低下の病歴が報告されている。 軽度アルツハイマー型認知症: - NIA-AA でアルツハイマー型認知症の可能性が高いとするコアとなる臨床診断基準を満たす。 - スクリーニング時及びベースライン時の全体的な CDR スコ

	アが 0.5~1.0、CDR Memory Box スコアが 0.5 以上である。 ほか
主な除外基準	- 参加者のアルツハイマー病による認知障害以外の認知障害の一因となっている可能性のある神経学的疾患がある。 - スクリーニングから過去 12 か月以内に一過性脳虚血発作 (TIA)、脳卒中、又は痙攣発作の既往歴がある。 - 参加者において、試験手順に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状がある(例えば、幻覚、大うつ病、妄想)。 - スクリーニング時の高齢者うつ尺度(GDS)スコアが 8 以上である。 ほか
介入方法の詳細	レカネマブの点滴静注(1kg あたり 10mg を 2 週間ごとに投与)
比較対照の詳細	プラセボの点滴静注(2 週間ごとに投与)
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験(非盲検延長期間あり)
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	投与 18 か月後における CDR-SB のスコアのベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	投与 18 か月後における ADCS-MCI-ADL スコア、ADCOMS、ADAS-cog14 スコア、アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内アミロイド β 蓄積量のベースラインからの変化量
有効性	18 か月後の CDR-SB のベースラインからの調整最小二乗平均変化量は、レカネマブ群で 1.21、プラセボ群で 1.66 であった(差、-0.45; 95%信頼区間[CI]、-0.67~-0.23; $P<0.001$)。 698 人が参加したサブスタディでは、レカネマブ群の方がプラセボ群よりも脳アミロイド負荷の減少が大きかった(差、-59.1 センチロイド; 95%CI、-62.6~-55.6; $P<0.001$)。 18 か月時点のベースラインからの変化量に関し、ADAS-cog14 スコアでは-1.44(95%CI、-2.27~-0.61; $P<0.001$)、ADCOMS では-0.050(95%CI、-0.074~-0.027; $P<0.001$)、ADCS-MCI-ADL スコアでは 2.0(95%CI、1.2~2.8; $P<0.001$)の群間差であった。

安全性	レカネマブにより、26.4%の参加者に注入関連反応が、12.6%に ARIA-E が認められた。
-----	--

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	TRAILBLAZER-ALZ 試験(5)
書誌情報	Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway S, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021 May 6; 384(18): 1691-1704.
臨床試験登録情報	NCT03367403
試験を実施した場所	アメリカ合衆国、カナダ
試験の登録期間	不明
対象集団	60～85 歳の早期症候性アルツハイマー病 (アルツハイマー病による軽度認知障害 MCI または軽度アルツハイマー型認知症) かつアミロイド PET 陽性、tau PET で低～中等度 (low/medium tau) の患者
適格基準	早期アルツハイマー病(MCI 又は軽度アルツハイマー型認知症)として、以下を満たす者: - 米国国立老化研究所／Alzheimer 病協会(NIA-AA)のアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)又はアルツハイマー型認知症のコアとなる臨床診断基準を満たす。 - Mini-Mental State Examination(MMSE)スコアが 20～28 である。 - アミロイド PET 検査により、脳内アミロイド β 沈着が確認されている。 ほか
主な除外基準	参加者の認知障害が、アルツハイマー病以外の神経学的疾患(例:パーキンソン病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症等)によって主として説明される可能性がある場合。 臨床的に重要な脳血管障害、又は認知機能に影響を及ぼ

	す可能性のある脳病変を有する者。 • MRI 検査により、アミロイド関連画像異常(ARIA)の評価又は安全性評価に支障をきたす脳病変(広範な白質病変、出血性病変等)が認められる者。 • 試験手順の遵守又は評価に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状(例:重度のうつ病、精神病性障害、幻覚、妄想等)を有する者。 • 治験薬投与又は試験参加に影響を及ぼす可能性のある重篤な全身性疾患を有する者。 ほか
介入方法の詳細	ドナネマブを静脈内投与 (初期 700mg、以降 1,400mg を 4 週ごと投与)
比較対照の詳細	プラセボの静脈内投与 (初期 700mg、以降 1,400mg を 4 週ごと投与)
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間、無作為化試験(比 1:1) 主要試験期間 76 週
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	76 週時点での iADRS のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE、脳アミロイド PET センチロイド変化量、タウ PET 変化量
有効性	• 76 週時点の iADRS スコアのベースラインからの調整最小二乗平均変化量は、ドナネマブ群で-6.86、プラセボ群で-10.06 であり、群間差は 3.20(95%信頼区間[CI]、0.12~6.27; P=0.04)であった。 • CDR-SB スコアの 76 週時点におけるベースラインからの変化量は、ドナネマブ群で 1.22、プラセボ群で 1.58 であり、群間差は-0.36(95%CI、-0.83~0.12; P=0.14)であった。 • ADAS-Cog13 スコアのベースラインからの変化量は、ドナネマブ群で 2.91、プラセボ群で 4.77 であり、群間差は-1.86(95%CI、-3.63~-0.09; P=0.04)であった。 • MMSE スコアのベースラインからの変化量は、ドナネマブ群で-2.35、プラセボ群で-2.98 であり、群間差は 0.64(95%CI、-0.40~1.67; P=0.23)であった。

	- ADCS-iADL スコアのベースラインからの変化量は、ドナネマブ群で-3.98、プラセボ群で-5.20 であり、群間差は 1.21(95%CI、-0.77~3.20;P=0.23)であった。 - アミロイド PET 評価では、ドナネマブ群において脳内アミロイド β 蓄積量の著明な減少が認められ、多くの参加者でアミロイド陰性化(センチロイド値が低レベル)が達成された。 - タウ PET サブ解析においては、低～中等度タウ蓄積集団において、ドナネマブ群で臨床指標の悪化がより抑制される傾向が認められた。
安全性	- ドナネマブ投与により、アミロイド関連画像異常(ARIA) が認められた。 - ARIA-E は、ドナネマブ群の 26.7%に認められた。 - ARIA-H(微小出血又は脳表ヘモジデリン沈着)は、ドナネマブ群でプラセボ群より高頻度で認められた。

表 2-1-7-4 臨床試験の概要

試験名	TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(6)
書誌情報	Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Shcherbinin S, Apostolova LG, Mintun MA, Skovronsky DM, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial JAMA. 2023; 330(6): 512-527.
臨床試験登録情報	NCT04437511
試験を実施した場所	アメリカ合衆国、カナダ、日本、オーストラリア、ポーランド、チェコ共和国、スペイン、オランダ、イギリス
試験の登録期間	2020 年 6 月~2021 年 11 月
対象集団	60~85 歳の早期症候性アルツハイマー病患者(アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度アルツハイマー型認知症)かつアミロイド PET 陽性、tau PET により low/medium または high tau に分類された参加者。
適格基準	早期アルツハイマー病(MCI 又は軽度アルツハイマー型認知症)として、以下を満たす者: 米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会(NIA-AA)のア

	ルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)のコアとなる臨床診断基準を満たす。 - Mini-Mental State Examination(MMSE)スコアが 20 ～28 である。 - 緩徐に発症し、徐々に進行する記憶障害の病歴を有する。 ほか
主な除外基準	- 参加者の認知障害が、アルツハイマー病以外の神経学的疾患(例:パーキンソン病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症等)によって主として説明される可能性がある場合。 - 臨床的に重要な脳血管障害、または認知機能に影響を及ぼす可能性のある脳病変を有する者。 - MRI 検査により、以下のいずれかを認める者: - 既存の ARIA-E - 脳微小出血が 4 個を超える - 脳表ヘモジデリン沈着(superficial siderosis)が 1 領域を超える - 臨床的に重要な脳内出血(>1cm)又は高度白質病変 - 試験手順の遵守又は評価に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状(例:重度のうつ病、精神病性障害、幻覚、妄想)。 - 治験薬投与又は安全性評価に影響を及ぼす可能性のある重篤な全身性疾患を有する者。 ほか
介入方法の詳細	ドナネマブを静脈内投与 (初期 700 mg、以降 1,400 mg を 4 週ごと投与)
比較対照の詳細	プラセボの静脈内投与 (初期 700 mg、以降 1,400 mg を 4 週ごと投与)
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、並行群間、無作為化試験(比 1:1) 主要試験期間 76 週
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	76 週時点での iADRS のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、脳アミロイド PET センチロイド変化量、タウ PET 変化量

有効性	• 主要解析集団(低～中等度タウ集団)において、76 週時点の iADRS のベースラインからの調整最小二乗平均変化量は、ドナネマブ群で-6.02、プラセボ群で-9.27 で群間差は 3.25 (95%信頼区間[CI]、1.88～4.62;P<0.001)であった。 • 全体集団(低～中等度タウ+高タウ)における 76 週時点の iADRS のベースラインからの調整最小二乗平均変化量は、ドナネマブ群で-10.2、プラセボ群で-13.1 で群間差は 2.92(95%CI、1.51～4.33;P<0.001)であった。 • CDR-SB(低～中等度タウ集団)では、76 週時点のベースラインからの変化量が、ドナネマブ群で 1.16、プラセボ群で 1.84 であり、群間差は-0.68 (95%CI、-0.94～-0.42;P<0.001)であった。 • 脳アミロイド PET 評価(低～中等度タウ集団)では、76 週時点のセンチロイド変化量は、ドナネマブ群で-88.0、プラセボ群で+0.2 であった。 • 副次的評価項目(ADAS-Cog13、ADCS-iADL 等)においても、ドナネマブ群で臨床的進行の抑制が一貫して認められた。
安全性	• ARIA-E は、ドナネマブ群の 24.0%(205/853)、プラセボ群の 2.1%(18/874)に認められた。 • ARIA-E のうち症候性 ARIA-E は、ドナネマブ群で 6.1%に認められた。 • ARIA-H は、ドナネマブ群でプラセボ群より高頻度に認められた。 • 注入関連反応は、ドナネマブ群の 8.7%、プラセボ群の 0.5%に認められた。 • 治験薬投与と関連すると判断された死亡は、ドナネマブ群で 3 例、プラセボ群で 1 例認められた。

表 2-1-7-5 臨床試験の概要

試験名	TRAILBLAZER-ALZ 6 試験(7)
書誌情報	Wang H, Mintun MA, Sims JR, Zimmer JA, Wessels AM, Ardayfio P, Sparks J, Apostolova LG, Skovronsky

	DM, et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from the TRAILBLAZER-ALZ 6 trial. J Prev Alzheimers Dis. 2025;12(8).
臨床試験登録情報	NCT05738486
試験を実施した場所	アメリカ合衆国、イギリス
試験の登録期間	2023 年 1 月～進行中
対象集団	60～85 歳の早期症候性アルツハイマー病患者(アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度アルツハイマー型認知症)で、アミロイド PET により脳内アミロイド β 沈着が確認され、tau PET により low/medium または high tau に分類された参加者。
適格基準	早期アルツハイマー病(MCI 又は軽度アルツハイマー型認知症)として、以下を満たす者: • 米国国立老化研究所／Alzheimer 病協会(NIA-AA)のアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)のコアとなる臨床診断基準を満たす。 • Mini-Mental State Examination(MMSE)スコアが 20～28 である。 • 参加者または情報提供者による 6 か月以上にわたる記憶機能の漸進的かつ進行性の変化の報告 ほか
主な除外基準	• 参加者の認知障害が、アルツハイマー病以外の神経学的疾患(例:パーキンソン病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症等)によって主として説明される可能性がある場合。 • スクリーニング時又はベースライン時の MRI 検査により、以下のいずれかを認める者: – 既存の ARIA-E – 脳微小出血が 4 個を超える – 脳表ヘモジデリン沈着(superficial siderosis)が 1 領域を超える – 臨床的に重要な脳内出血又は高度白質病変

	- スクリーニング後 12 か月以内に、一過性脳虚血発作 (TIA)、脳卒中、又は痙攣発作の既往歴がある。 - 参加者において、試験手順の遵守又は評価に支障をきたす可能性のある精神医学的診断又は症状(例: 重度のうつ病、精神病性障害、幻覚、妄想)。 ほか
介入方法の詳細	ドナネマブを静脈内投与 本試験では、標準投与レジメン又は修正増量(modified titration)レジメンが用いられた。 - 標準投与レジメン: 初期 700 mg、以降 1,400 mg を 4 週ごとに投与した。 - 修正増量レジメン(modified titration): 初期投与量を低用量から開始し、段階的に増量して 1,400 mg に到達する投与方法とした。
比較対照の詳細	プラセボ群は設けず、標準投与方法 vs 修正増量投与方法(3 群)の比較。(初期 700 mg、以降 1,400 mg を 4 週ごと投与)
試験デザイン	- 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 (Phase 3b)とした。 - 被験者は 4 群(標準投与群 1 群、修正増量群 3 群)に 1:1:1:1 の割合で割り付けられた。 - 主要試験期間は 76 週であり、主要評価項目の解析には 24 週時点の評価を含めて実施した。
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	24 週時点の ARIA-E 発現率
主な副次的評価項目	症候性 ARIA-E 及び ARIA-H 発現率、脳アミロイド PET センチロイド変化量、タウ PET 変化量
有効性	24 週時点におけるアミロイド PET(センチロイドスケール)によるベースラインからの平均変化量は、全レジメンにおいて -80~-85 センチロイドであり、標準投与群と修正増量群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。 - アミロイド陰性化率(センチロイド値 < 24.1)は、約 60~65%であり、標準投与群と修正増量群で同程度であった。 52 週及び 76 週時点においても、修正増量群は標準投与群と同程度の脳内アミロイド β 低下を維持していた。

	臨床指標(CDR-SB など)については、探索的解析のみが実施され、標準投与群と修正増量群との間に有意な差は認められなかった。
安全性	- ARIA-E の累積発現率は、修正増量群で標準投与群より低かった。 - 投与 76 週まで ARIA-E 発現率は、修正増量群で 15.6%、標準投与群で 24.2%であった。 - 症候性 ARIA-E の発現率は、修正増量群で 2.8%、標準投与群で 4.8%であり、修正増量群において低頻度であった。 - ARIA-H の発現率は、修正増量群で 25.5%、標準投与群で 27.5%であった。 - ARIA-E は投与開始後 24 週以内に最も多く発現し、修正増量レジメンではこの初期期間における ARIA-E 発現リスクが特に低減された。

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

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、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に対するドナネマブ及びレカネマブを含む疾患修飾薬のシステマティックレビュー(SR)を実施した。データベースは、Excerpta Medica database(Embase)、Medical Literature Analysis and Retrieval System Online(MEDLINE)、Cochrane Central Register of Controlled Trials などに加え、関連学会の会議録や HTA 機関の報告書、臨床試験のレジストリを対象とした。SR は 4 つの時期に分けて実施され、2010 年以降に公表された原著論文及び 2020 年以降に公表された関連学会の抄録を対象として、RQ に関連する RCT の文献が合計 66 件(14 試験)特定された。最終的に、分析集団(a)においては、ドナネマブの第 III 相臨床試験である TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とレカネマブの第 III 相臨床試験である 301 試験を特定し、これら 2 試験の比較を検討した。一方、分析集団(b)においては TRAILBLAZER-ALZ 2 試験を特定して評価に使用した。

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

公的分析の SR の結果、製造販売業者と同様に、ドナネマブの TRAILBLAZER-ALZ 2 試験とレカネマブの 301 試験が特定された。また、追加的にレカネマブとドナネマブに関するその他のエビデンスである 201 試験、TRAILBLAZER-ALZ 試験、TRAILBLAZER-ALZ 6 試験についても特定された。製造販売業者の SR には、対象薬剤以外のものが含まれているものの、本評価の分析枠組みを包含する形で幅広く検索が実施されており、SR の手法において問題は認められなかった。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

分析対象集団(a)

製造販売業者は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験と 301 試験を間接的に比較することにより、レカネマブに対するドナネマブの追加的有用性を評価することを試みた。しかしながら、両試験で選択・除外基準、MMSE のスコアやアミロイドセンチロイド値を含む患者の背景、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。製造販売業者は、特にドナネマブの TRAILBLAZER-ALZ 2 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た。したがって、現時点のエビデンスでは、ドナネマブのレカネマブに対する追加的有用性は示されていないとした。

分析対象集団(b)

製造販売業者は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の結果をもとに比較対照技術に対するドナネマブの追加的有用性を検討した。まず、製造販売業者は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の全体集団において主要評価項目の iADRS、副次評価項目の CDR-SB、及びその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で有意に改善が認められ、患者背景の違いによらず、同様の効果が認められたことに言及した。

次に、製造販売業者は同試験の MMSE 20-21 のサブグループのデータ(n=267)の再解析を行い、以下の結果を報告した。

- iADRS のベースラインから 76 週時の変化量は、ドナネマブ群で [] ± []、プラセボ群で [] ± [] 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。
- 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 (p=[])。

製造販売業者はこの結果について、主要評価項目の iADRS では MMSE 20-21 の対象集団はサブグループ解析で例数が限定的なことから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ことに言及した。一方、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。以上より、製造販売業者は比較対照技術に対するドナネマブの追加的有用性が示されていると判断した。

なお、製造販売業者は後述の費用効果分析の経済モデルにおける疾患進行の評価に、主要評価項目の iADRS ではなく副次評価項目の CDR-SB を使用することとした。製造販売業者によると、NICE の評価においてこの点について照会があり、製造販売業者は、iADRS が臨床試

験における認知機能と日常生活機能の変化を評価するのに適した連続的な指標である一方、CDR は臨床的な病期分類(MCI、軽度認知症、中等度認知症、重度認知症)を直接定義できる確立された評価尺度であり、これらの病期は自立度、費用、資源利用と関連づけられることから費用効果分析において適切であると回答し、NICE との間で合意を得たとしている。そのことを踏まえて、製造販売業者は本分析でも同様に CDR-SB を重症度評価の指標として用いた。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

分析対象集団(a)

製造販売業者は、ドナネマブとレカネマブの臨床試験では選択・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、これら 2 つの臨床試験間での比較は不可能であると考えて、現時点で利用可能なエビデンスからはドナネマブのレカネマブに対する追加的有用性は示されていないと判断した。

公的分析は、製造販売業者の上記の主張を受け入れた。

分析対象集団(b)

製造販売業者は、主要試験である TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 のサブグループ解析を行った。その結果、主要評価項目である iADRS スコアのベースラインから 76 週時の変化量は、ドナネマブ群で [] ± []、プラセボ群で [] ± [] であり、変化量の群間差は [] (95%CI: [], []) であった (p=[])。

また、(CDR-SB)のベースラインから 76 週時の変化量はドナネマブ群で [] ± []、プラセボ群で [] ± [] であった。変化量の群間差は [] ((95%CI: [], [])) であった (p=[])。

製造販売業者は、症例数が限定的であるため、iADRS スコアの変化量では群間に有意差が認められていないものの、上記の結果は全体集団と同様の傾向であることから、ドナネマブが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。

公的分析は、上記の製造販売業者の主張を受け入れた。ただし、製造販売業者の報告書ではアルツハイマー病による軽度認知症患者における臨床的に重要な CDR-SB スコアの最小の差(MCID)は 2 ポイントと定義されている一方で、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験から得られた群間差はその値を下回っており、上記の結果について治療効果の大きさには懸念がある。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

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

表 2-4-1 ドナネマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(a))

対象集団	アルツハイマー病による軽度認知障害
介入	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	比較が困難であると判断された
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(既存の RCT を用いた比較が困難)
追加的有用性の有無を判断した理由	製造販売業者は、ドナネマブとレカネマブの臨床試験では選択・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困難であると判断し、現時点で利用可能なエビデンスからはドナネマブのレカネマブに対する追加的有用性が示されていないとした。 公的分析は、製造販売業者のこの主張を受け入れた。

表 2-4-2 ドナネマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(b))

対象集団	アルツハイマー病による軽度の認知症
介入	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	主要試験である TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 のサブグループ解析の結果、主要評価項目である iADRS スコアのベースラインから 76 週時の変化量は、ドナネマブ群で █████ ± █████、プラセボ群で █████ ± █████ であり、変化量の群間差は █████ (95%CI: █████, █████) であった (P=█████)。 また、認知症重症度スコア (CDR-SB) のベースラインから 76 週時の変化量はドナネマブ群で █████ ± █████、プラセボ群で █████ ± █████ であった。変化量の群間差は █████ (95%CI: █████, █████) であった (P=█████)。 製造販売業者は、症例数が限定的であるため、iADRS スコアの変化量では群間に有意差が認められていないものの、上記の結果は全体集団と同様の傾向であったと主張した。 公的分析としては、比較対照技術に対するドナネマブの追加的有用性は示されているとする製造販売業者の主張を受け入れた。ただし、得られた CDR-SB などのスコアの群間差は臨床的に重要な最小の差(MCID)を下回っており、治療効果の大きさに関する懸念がある。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

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

分析対象集団(b)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

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

3. 費用対効果の評価

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

3.1.1 ドナネマブの費用効果分析の概要

分析対象集団(a)

製造販売業者は、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の患者(MMSE スコア 22-28)に対するドナネマブの費用最小化分析を実施した。本分析では、ドナネマブとレカネマブの有効性及び安全性が同等と仮定され、両群の費用の差が決定樹モデルを用いて推計された(図 3-1-1-1)。

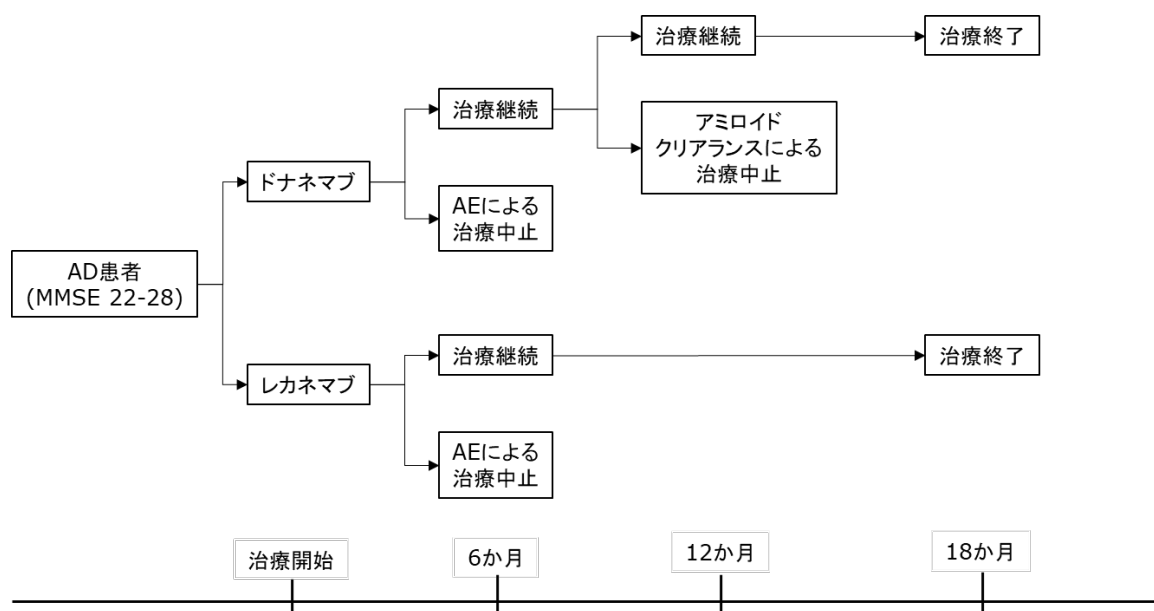


図 3-1-1-1. 費用最小化分析に用いられた決定樹モデルの構造

【患者背景について】

- 患者の年齢、性別、体重は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE スコア 22-28 点の日本人サブグループのデータに基づき設定された。男性の割合は ■■■■%、体重は男性 ■■■■ kg、女性 ■■■■ kg とされた。
- レカネマブの用量は体重あたり 10 mg/kg であることから、上記の男女別平均体重及び性別割合に基づき用量が推計された。

【ドナネマブの治療継続について】

- ドナネマブの最大投与期間は 18 か月間である。

- 投与を受けた患者のうち、投与後 12 か月時点でアミロイド PET 検査を実施し、アミロイド β プラークの除去が確認された場合、治療を中止する。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 22-28 点のサブグループ結果データに基づき、アミロイド除去による治療中止割合は █████%と設定された。
- 有害事象による治療中止は、投与開始 6 か月時点で適用される。中止率は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のデータに基づき、█████%と設定された。ドナネマブとレカネマブの有害事象による治療中止率は同等と仮定された。

【費用について】

- ドナネマブ及びレカネマブの薬剤費は、それぞれの添付文書に記載された投与スケジュールに基づき設定された。ドナネマブは 4 週間毎、レカネマブは 2 週間毎の投与とされた。
- アミロイド PET 検査の費用を両群の投与開始前の診断費用として算定した。ドナネマブ群では、12 か月時点でのアミロイド除去確認のための PET 検査費用が追加で発生する。

分析対象集団(b)

製造販売業者は、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症のうち、MMSE スコア 20-21 の患者集団はすべて軽度認知症と仮定した上で、本集団に対するドナネマブの費用効果分析を実施した。比較対照技術群では、非薬物療法±ドネペジルによる治療を受けるものとされた。分析モデルの構造は、図 3-1-1-2 のようにアルツハイマー病の重症度、介護環境(「地域在住」又は「施設入所」)、及び死亡を考慮した以下の 7 つの健康状態で構成された。

1. アルツハイマー病による軽度認知症(地域在住) (以下、「アルツハイマー病による」は表記しない)
2. 軽度認知症(施設入所)
3. 中等度認知症(地域在住)
4. 中等度認知症(施設入所)
5. 重度認知症(地域在住)
6. 重度認知症(施設入所)
7. 死亡

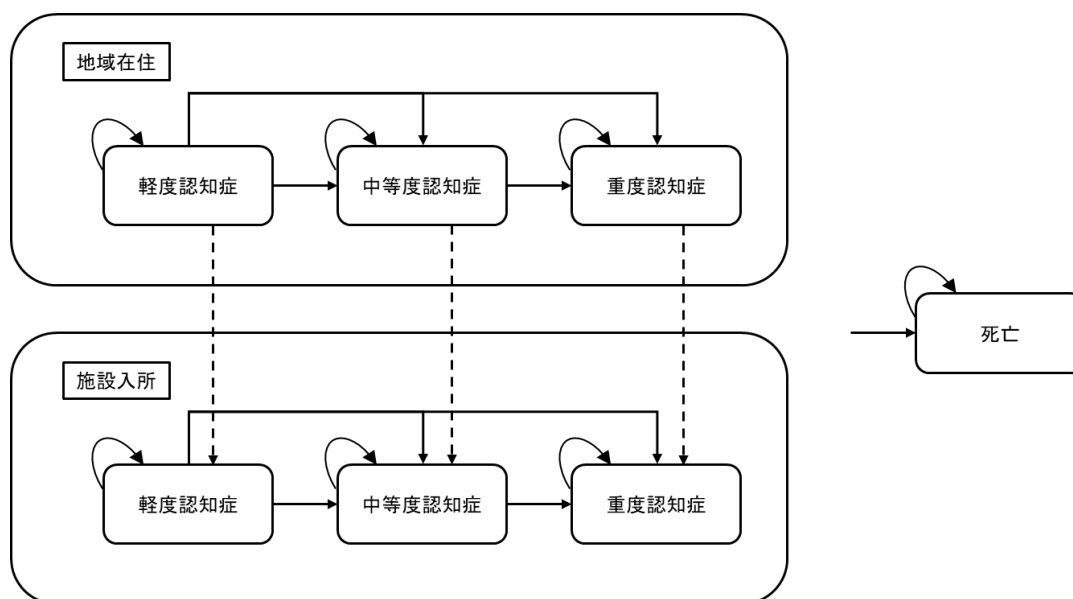


図 3-1-1-2 費用効果分析に用いられたマルコフモデル

アルツハイマー病の各重症度は、CDR-SB を用いて分類され、モデル上の各健康状態は、表 3-1-1-1 のとおり定義された。

表 3-1-1-1 CDR-SB スコアでの認知症重症度の定義

	軽度認知症	中等度認知症	重度認知症
CDR-SB	4.5～9.0	9.5～15.5	≥16.0

モデル上での分析サイクルは 6 か月と設定され、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ものとされた。また、施設入所した患者は地域在住の状態に戻ることはないとは仮定した。生涯にわたるコホートシミュレーションが実施され、各群の長期的アウトカム及び費用が推計された。

製造販売業者が分析に使用したデータや主要な仮定は以下の通りである。

【ドナネマブの有効性について】

- 試験期間内(18 か月間)の治療効果として、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 点のサブグループ結果から Cox ハザードモデルにより推計された、CDR-SB に基づく疾患進行(より重度の健康状態への移行)に関するハザード比 ■■■■(95%CI: ■■■■-■■■■)を設定した。なお、Cox 比例ハザードモデルでは、アルツハイマー病による軽度認知症患者において、CDR-SB のベースラインから 2 ポイントの上昇が 2 回連続の受診で観察されることを疾患進行のイベントと定義している。
- TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の観察期間を超える長期的な治療効果を評価するため、製造

販売業者は外部対照として ADNI コホートを用いた補完分析を実施した(8)。傾向スコアによる重み付けを用いて患者背景を調整した上で反復測定混合モデルにより、36 か月までの CDR-SB スコアの比較を行った。この結果を根拠として製造販売業者は、ドナネマブの投与を中止または終了した後も、臨床的有用性が直ちに消失するのではなく、効果が長期的に持続する仮定を設定した。

- 治療効果は、試験期間終了後 5.58 年間(モデル上は治療開始後 7 年間)は完全な治療効果(疾患進行のハザード比が █████、つまり両群の進行度の差が拡大するイメージ)が維持される。これはアミロイド β プラークの再蓄積の速度(2.4 センチロイド/年)からセンチロイド値が 24.1 に戻るまでの平均期間に基づく。
- 完全な治療効果の維持期間後、同じ再蓄積速度でアミロイドレベルが約 50 センチロイドに達するまでの約 10.5 年間にわたって、直線的に治療効果が減弱する(ハザード比が 1 に近づく)。つまり、製造販売業者の設定では、ドナネマブの治療効果が消失するのは 17.5 年後(17.5 年間、ドナネマブ群における疾患進行抑制効果が維持される)と設定されていた。
- 有害事象による治療中止は治療開始から 1 サイクル後に発生し、治療中止後も完全な治療効果(ハザード比が █████)が 6 か月持続し、その後 2.5 年かけて減弱する仮定とした。

【ドナネマブの治療継続について】

- ドナネマブの最大投与期間は 18 か月間である。
- 投与を受けた患者のうち、投与後 12 か月時点でアミロイド PET 検査を実施し、アミロイド β プラークの除去が確認された場合、治療を中止する。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE20-21 のサブグループ結果に基づき、アミロイド除去による治療中止割合は分析対象集団(b)で █████%と設定された。
- 患者が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、投与を中止する。
- 有害事象による治療の中止あるいは中断があり得るものとする。有害事象による治療中止は、投与開始 6 か月時点で適用される。中止率は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のデータに基づき、分析対象集団(b)で █████%と設定された。
- TRAILBLAZER-ALZ 2 試験において有害事象により治療を中断した患者の割合及び平均治療中断期間(████ 日)を考慮した上で RDI を 94.3%と算出し、費用推計に反映した。
- 患者が施設入所した場合でも治療を継続する。

【死亡率について】

- 重症度によって、各状態からの死亡率が異なる。一般人口と比較した死亡ハザード比は、Takata 及び Igarashi の報告に基づき、軽度認知症で 1.55、中等度認知症で 2.80、重

度認知症で 5.48 と設定された(9, 10)。

【認知症の自然経過について】

- 認知症の重症度の自然経過は National Alzheimer's Coordinating Center から推計されたアルツハイマー病患者の疾患進行の推移確率に基づく(8)。推移確率は、分析対象集団(b)の患者特性である開始時年齢、女性割合で調整された。
- 分析モデルにおいて、より軽度な状態への推移は起こらないと仮定した。

【有害事象の発生率について】

- ARIA イベントなどの発生割合は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(MMSE 20-21 集団)の結果に基づく。

【認知症患者の QOL 値について】

- 地域在住の認知症患者の QOL 値は、GERAS-J 研究で測定された家族等介護者の代理報告による EQ-5D-5L のデータ(製造販売業者の社内データ)に基づき設定された(表 3-1-1-2)(8)。
- 施設入所の認知症患者の QOL 値は、Ashizawa らが報告した施設スタッフの代理報告による EQ-5D-5L データに基づき設定された(11)。
- これらの QOL 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た。
- 有害事象に伴う QOL 値の低下(disutility)について、ARIA が発生した場合は-0.14 の disutility が 日間適用される。

表 3-1-1-2 認知症患者の QOL 値の設定

	評価対象技術	比較対照技術
軽度認知症	0.810	0.801
中等度認知症	0.740	0.662
重度認知症	0.540	0.436

【介護者の QOL 値について】

- 介護者の QOL 値は、Belger らがビニエット調査に基づいて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された(12)(表 3-1-1-3)。本報告における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。

- 上記のビニエット調査をもとに、介護者 QOL 値について、配偶者の場合と患者の子供の場合で異なる値が用いられた。モデルでは、介護者の属性(子供と配偶者)それぞれの割合、及びベースライン時の特性(介護者(子供)の平均年齢 62.1 歳、男性割合 29%と、介護者(配偶者)の平均年齢 73.4 歳、男性割合 63%)が定義された。介護者の QOL 値は一般人口の基準値に対して年齢調整が行われた。
- 患者が施設入所している場合には、施設で介護が行われるため、家族介護者の介護負担は一定であり、患者の重症度によって介護者の QOL 値は変わらないとされた。
- モデルでは介護者と一般人の QOL 値の差分が disutility として積算された。
- 患者死後の介護者の QOL 値は一般人と同等になる(差分がゼロになる)と設定された。ただし、患者の死亡が発生したサイクルの翌サイクル(1 サイクルのみ)には、患者が死亡したサイクルと同等の disutility が発生するように設定された。

表 3-1-1-3 家族介護者の QOL 値の設定

	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
介護者（患者の子供）		
軽度認知症(患者と同居)	0.670	0.760
中等度認知症(患者と同居)	0.540	0.760
重度認知症(患者と同居)	0.320	0.760
介護者（患者の配偶者）		
軽度認知症(患者と別居)	0.770	0.760
中等度認知症(患者と別居)	0.510	0.760
重度認知症(患者と別居)	0.320	0.760

【施設入所への移行率について】

- レカネマブの費用効果分析の論文を基に軽度認知症、中等度認知症、及び重度認知症患者の施設移行確率を設定した(9)。

【費用について】

- ドナネマブの薬剤費は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における投与スケジュールに基づき設定された。
- アミロイド PET 又は CSF(脳脊髄液)検査の費用をドナネマブ投与のための診断費用として算定した。ベースラインの診断ではアミロイド PET 検査が 90%、CSF 検査が 10%の割合で使用されると仮定された。
- ドナネマブのモニタリング費用として最適使用推進ガイドラインに倣い、MRI 及びアミロイド

PET 費用を算定した。ドナネマブでは治療開始前に加え、治療中に 4 回の MRI 検査(計 5 回)が実施されると仮定された。

- 認知症の重症度別の医療費は、IQVIA Claims Plus2 データベースから集計された。認知症の重症度別の介護費は、朝田らの報告及び厚生労働省のデータに基づき設定された(13-15)。なお、認知症の重症度と介護度の関係は朝田により報告された値を使用した。

製造販売業者による基本分析の結果は表 3-1-1-4~3-1-1-6 の通りであった。

表 3-1-1-4 基本分析の結果(分析対象集団(a))

	費用(円)	増分費用(円)
ドナネマブ+非薬物療法±ドネペジル	3,567,625	-1,262,199
レカネマブ+非薬物療法±ドネペジル	4,829,824	

※製造販売業者は、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、公的医療・公的介護の立場の分析は行わなかった。

表 3-1-1-5 基本分析の結果(分析対象集団(b)：公的医療の立場)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+非薬物療法 ±ドネペジル	6.42	1.11	7,833,147	2,388,640	2,158,521
非薬物療法±ドネペジル	5.31		5,444,507		

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

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+非薬物療法± ドネペジル	2.54	1.15	12,602,960	2,591,426	2,254,903
非薬物療法±ドネペジル	1.39		10,011,534		

*家族介護者の QOL 値への影響が考慮されている。

3.1.2 ドナネマブの費用効果分析に対する見解

製造販売業者は分析対象集団(a)の費用最小化分析にあたり、原則の治療期間である18か月間までの医療費を考慮した決定樹モデルを用いて、レカネマブ群とドナネマブ群の費用の差を推計した。また、分析対象集団(b)の費用効果分析にあたり、製造販売業者は「アルツハイマー病による軽度認知症」から、「中等度認知症」「重度認知症」「死亡」の状態間を経時的に一定の確率で移動していくことを想定した分析モデルを用いた。

これらのモデルの構造自体は、アルツハイマー病による認知症の分析においては一般的に用いられるものであり、公的分析としても受け入れ可能である。

しかし、製造販売業者の分析モデルには、以下に示すような課題があり、ドナネマブによる増分費用が過小に、あるいは増分費用対効果比が過小に推計されている恐れがある。

(a): ドナネマブの有効性に関する推計について(集団(a)(b))

(a-1) 患者割合(MMSE スコア)について

製造販売業者の分析では、米国食品医薬品局からの指示により TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の安全性補遺として実施した、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における患者データより、分析対象集団(a)と(b)の患者割合をそれぞれ 87.1%及び 12.9%と設定した(16-18)。同試験は、非盲検で 1047 例にドナネマブが投与され、長期安全性が評価された。

分析ガイドライン 3.3 によると、「評価対象品目に関する現在の臨床実態や使用実績等を考慮して」患者割合を推計することが原則とされている(19)。しかし、同試験ではリクルートされた患者にドナネマブを投与するものであるため、日本の実臨床のようにレカネマブも治療選択肢にある状況での、ドナネマブ使用患者の MMSE 分布を反映していないと考えられる。

上記の安全性補遺は日本人以外の患者が大多数を占める点で、本評価の患者割合のデータソースとしては一定の不確実性があるものの、仮に製造販売業者の設定した MMSE の分布が日本の臨床実態を一定程度反映すると受け入れた場合であっても、ドナネマブを使用する患者割合としては、最適使用推進ガイドラインに規定された投与対象としてレカネマブと重複している MMSE22-28 の患者割合を過大推計していると考えられる。

(a-2) ドナネマブによる症状の進行抑制効果について

① 軽度から中等度認知症への進行抑制効果

製造販売業者の分析では、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における MMSE20-21 集団の 76 週までのデータを用いて Cox 比例ハザードモデルでの解析を行い、CDR-SB スコアに基づいた比較対照技術に対するドナネマブ群の疾患進行ハザード比を  と推計した(図 3-1-2-1、

ハザード比のイメージは図 3-1-2-2)。イベントの定義は、ベースライン値から 2 ポイント以上の CDR-SB スコアの悪化が 2 回連続で確認されることとされた。

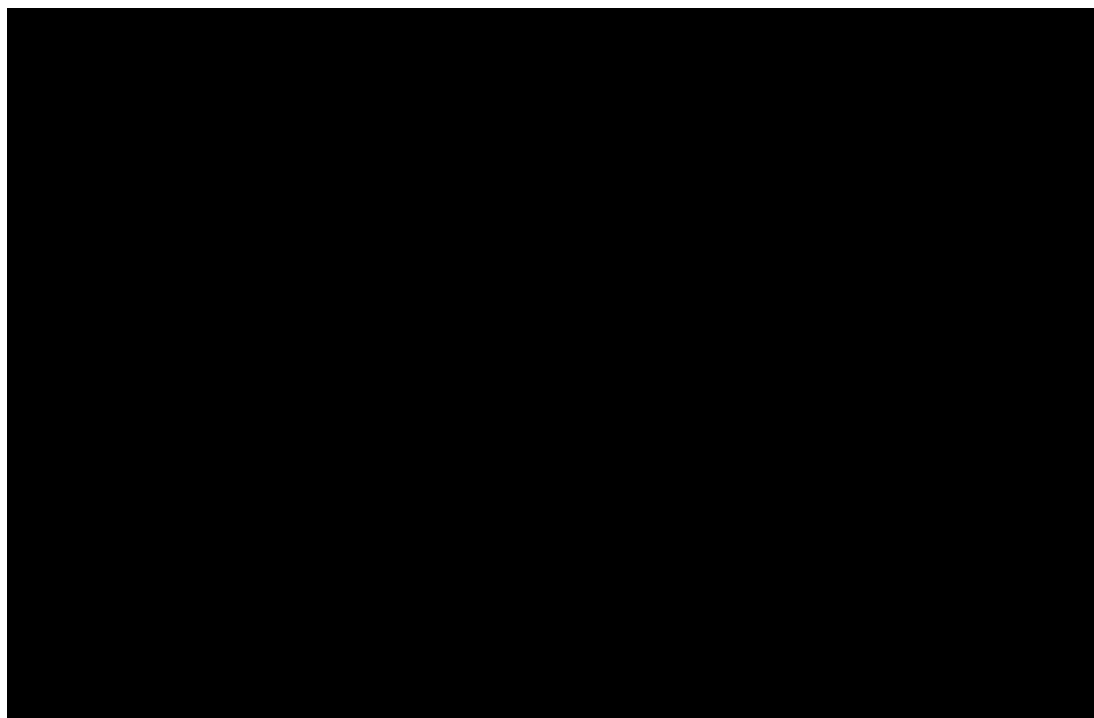


図 3-1-2-1 疾患進行の累積ハザード:CDR-SB(8)(製造販売業者の分析報告書より)

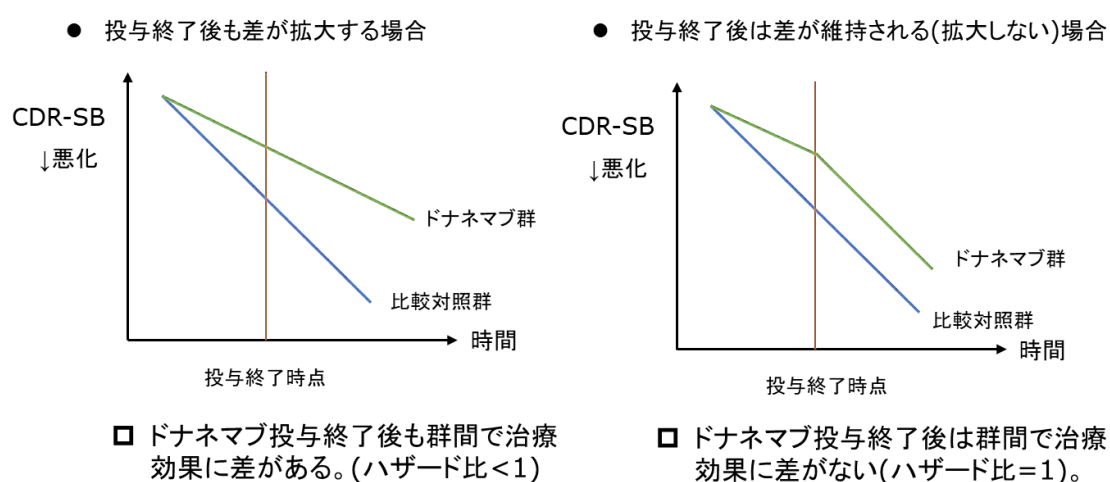


図 3-1-2-2 治療効果(ハザード比)のイメージ

※ 個人レベルの治療効果のイメージ

この設定については、以下の課題があると考える。

- MMSE20-21 の集団において、ドナネマブの治療効果が全体集団と異なるという明確なエ

ビデンスは存在しない。製造販売業者の報告書においては、製造販売業者は、iADRS や CDR-SB のベースラインからの変化量等の結果については、MMSE20-21 のサブグループで全体集団と同様の傾向を示していると主張している。

- ドナネマブの審査報告書には、「全体集団及び脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団におけるプラセボ群と比較した本薬群での投与 76 週時の疾患進行の遅延時間を推定した結果、iADRS を指標とした場合は 1.38 カ月及び 4.36 カ月、CDR-SB を指標とした場合は 5.44 カ月及び 7.53 カ月であった。」と記載されており、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験結果に基づくと、脳内タウ蓄積が高度な患者において全体集団よりも疾患進行の遅延時間が短かった。MMSE スコアと脳内タウの関係は必ずしも明確ではないが、相対的に疾患が進行していると考えられる MMSE スコア 20-21 の集団で全体集団よりも高い有効性を設定することは不確実性が大きい。このことは、臨床専門家の意見によって支持されている。
- 臨床試験のサブグループ結果(ドナネマブ群: 127/860 例、プラセボ群: 146/876 例)に基づくものである。同試験では MMSE のスコアによって層別にランダム化されていないため、結果には一定の不確実性がある。
- 製造販売業者は分析モデルにおける有効性の指標として、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の主要評価項目である iADRS ではなく、副次評価項目である CDR-SB を用いている。その根拠として、英国 NICE の評価においても合意が得られたことを主張している。NICE からの CDR-SB を用いることの妥当性に関する照会事項に対して製造販売業者は、CDR-SB は重症度のカテゴリー分類において妥当性が検証されている尺度である旨を回答していた。しかし、製造販売業者の Cox 比例ハザードモデルにおけるイベントの定義は、ベースライン値から 2 ポイント以上の CDR-SB スコアの悪化とされており、一般的な重症度の分類とは整合していないため、このハザード比の結果をマルコフモデルにおける重症度間の遷移確率に適用することには不確実性が伴う。CDR-SB をベースとして、製造販売業者の報告書上で認知症の重症度は表 3-1-2-1 のように定義されており、2 ポイントの変化が必ずしも重症度カテゴリーの変化を意味するわけではない。

表 3-1-2-1 CDR-SB に基づく重症度分類

	軽度認知症	中等度認知症	重度認知症
CDR-SB スコア	4.5-9.0	9.5-15.5	16 以上

- さらに、CDR-SB スコアが 2 ポイント以上悪化するというイベント発生以降の疾患進行について、比例ハザード性が成立するかは疑問である。加えて、そもそも、CDR-SB スコアは記憶や見当識などの各領域について 0、0.5、1、2、3 点の 5 段階で判定するものであり、このようなスコアを連続量として扱うことには不確実性がある。

- 臨床試験の主要評価項目である iADRS についてはこの解析の結果は提示されていないが、同スコアのベースラインから 76 週時点までの変化量の群間差は MMSE20-21 集団で []、全体集団では [] であり、MMSE20-21 で有意に治療効果が高いかは不明である。
- また、臨床専門家への聴取からも、MMSE20-21 の集団において全体集団よりも治療効果が明確に高いと判断できるかは不確実性が高いとの意見を得た。

② 中等度から重度認知症への進行抑制効果

前述の Cox 比例ハザードモデルにより、比較対照技術に対するドナネマブ群の、中等度から重度認知症への疾患進行ハザード比を [] と推計した。ドナネマブ審査報告書によると、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における、投与後 76 週時点での CDR-SB スコアはドナネマブ群で 5.25 ± 3.21 、プラセボ群で 5.80 ± 3.22 であり、試験期間において重度認知症に進行した患者数は非常に限られると推察される(CDR-SB スコアに基づく重症度分類は表 3-1-2-1 を参照)。中等度認知症に移行した後(投与中止後)の有効性(重度への移行の抑制効果)を軽度認知症と同等と仮定しているが、中等度認知症からの進行抑制効果について観察されたデータは存在しない。

製造販売業者はこの点に関する公的分析の照会に対して、TRAILBLAZER-ALZ 2 長期延長試験において、18 か月時点で盲検化を維持したままプラセボからドナネマブに切り替えた患者群において、一定の治療効果が認められ、その患者群では 18 か月時点(ドナネマブの投与開始時点)で []%([]/ [] 例)が中等度認知症に相当する MMSE 19 以下であったことから、ドナネマブは中等度から重度認知症への進行抑制効果を有すると主張した。

しかし、日本においては中等度以上の患者はドナネマブの投与対象ではなく、中等度以上に進行した場合は投与を中止することとされている。本評価の分析モデルにおける中等度認知症から重度認知症への疾患進行のハザード比は、軽度認知障害あるいは軽度認知症患者に対するドナネマブの投与が終了した後における、(長期的な)中等度から重度認知症への進行抑制効果を意味する。製造販売業者の提示した TRAILBLAZER-ALZ 2 長期延長試験の結果は、本モデルにおける中等度から重度認知症への進行抑制効果を示すエビデンスとしては妥当ではない。

(a-3)ドナネマブの治療効果の長期持続について

製造販売業者の分析では、1.5 年間のドナネマブによる治療後、5.5 年間は治療効果が完全に維持され(ハザード比が [])、その後は 10.5 年間かけて減弱する(ハザード比が 1 に近づいていく)設定となっている。このことは、ドナネマブ群における治療効果が 17.5 年間持続し(=ハザード比が 1 未満)、同期間にわたってドナネマブによる疾患進行抑制の効果が得られることを意味する。

製造販売業者は、上記のようにドナネマブの長期抑制効果を設定した根拠として以下をあげて

いる。

- まず、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と、調整した ADNI コホート(n=268)の 18 か月までのデータを用いて反復測定混合モデルによる解析を行ったところ、CDR-SB のベースラインからの変化において群間に有意差は認められず、18 か月時点まで TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のプラセボ群と ADNI コホートでは類似した進行パターンを示していた。このことから、製造販売業者は調整した 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した。さらに、同じく反復測定混合モデルにより TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験の実薬群のデータと、プラセボ群の外部対照とみなした ADNI 研究の調整コホート(n=268)について、36 か月時点までの CDR-SB の変化量の比較を行った。その結果、36 か月時点のスコアの群間差がそれ以前よりも拡大していたことから(図 3-1-2-3)、「ドナナマブの治療効果が 18 か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 か月から 36 か月の間に両群間の絶対的な差が拡大している」と解釈し、治療効果が 18 か月を超えて持続すると仮定した。
- 計 17.5 年間の治療効果の持続期間については、アミロイド β プラーク等のバイオマーカーの変化と臨床的な進行抑制の関係性から推計した(図 3-1-2-4)。製造販売業者は、Gueorguieva et al.(2023)及び Shcherbinin et al.(2022)の方法を用いて、複数の臨床試験(I5T-MC-AACD、I5T-MC-AACG、I5T-MC-AACH 等)から得られたデータに基づき、治療終了後のアミロイド再蓄積速度を 2.4 センチロイド/年(95%信頼区間: 2.2-2.6)と推計・設定した(20, 21)。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験(MMSE 20-21 集団)において、76 週時点のアミロイドレベルは ■ センチロイドまで低下していた。この ■ センチロイドを起点として 24.1 センチロイドに達するまでの約 5.58 年間(モデル上は治療開始から計 7 年時点まで)は治療効果が全面的に維持されると仮定した。さらに、24.1 センチロイドから 50 センチロイドに達するまでの 10.5 年間(治療開始から 7 年~17.5 年)にかけて治療効果が漸減し、17.5 年時点でハザード比が 1(効果消失)となる設定とした。この 24.1 センチロイドという値は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における投与中止基準(アミロイドクリアランス達成)として用いられたアミロイド陽性の閾値である。50 センチロイドについては、van der Kall et al.(2021)や Quenon et al.(2024)の報告より設定された(22, 23)。

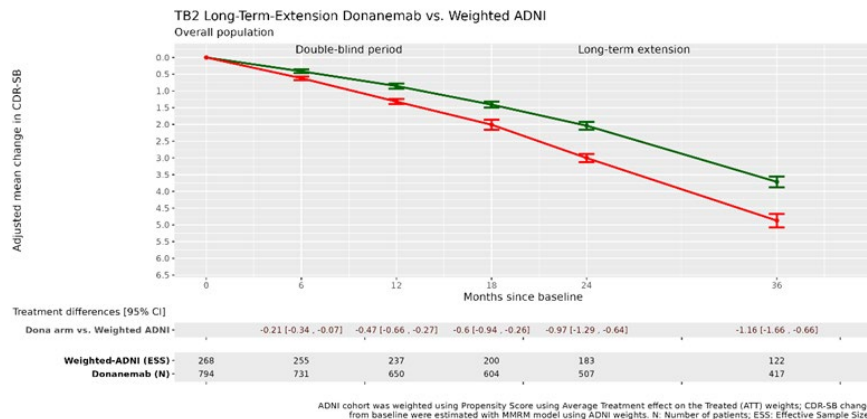


図 3-1-2-3 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験におけるドナネマブ群と、調整した ADNI コホートとの 36 か月時点までの比較(製造販売業者の報告書から転載)

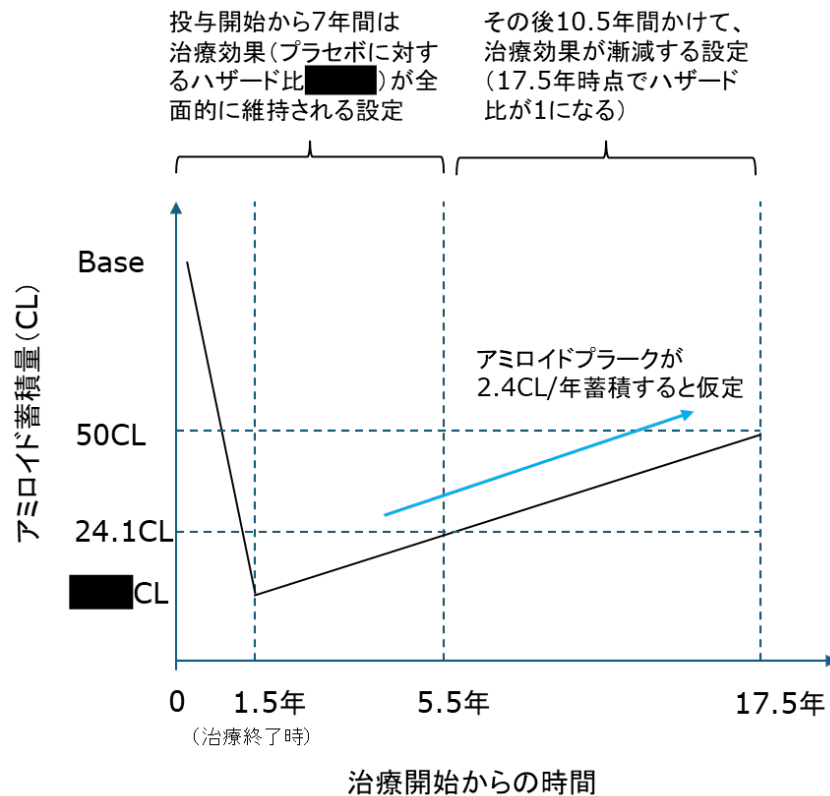


図 3-1-2-4 経時的なアミロイド蓄積量とハザード比に関する製造販売業者の仮定のイメージ

上記の製造販売業者の設定について、まず、TRAILBLAZER-ALZ 2 と ADNI の調整コホートとの比較については、以下の課題がある。

- 36 か月以降については、36 か月までのデータをそのまま外挿しているが、実際に観察され

たデータは存在しない。

- 同試験では 18 か月時点でアミロイド除去が達成されていない患者に対して治療継続が認められている点や、アミロイド除去が確認された患者にプラセボ投与が継続される点で実臨床や ADNI コホートと設定が異なる。
- ADNI 研究では、36 か月時点の症例数は 0 か月時点の 30% 弱にまで減少している。また、TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 試験についても、盲検が維持されていたとはいえ、36 か月時点では半分近くの患者が離脱している。
- 製造販売業者の用いた臨床試験の単群データと観察研究(ADNI 研究)との比較結果はランダム化が維持されていないためにそもそも不確実性が大きい上に、以下のような課題がある。
 - ベースラインの併存疾患、タウ蓄積量、およびアミロイドセンチロイド値で調整されていない。
また、ドナネマブの臨床試験に参加する患者と観察研究の対象患者では家族背景や社会経済的要因などが異なる可能性があるが、その点は考慮されていない。
 - 研究の実施時期が異なる。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験は 2020~2021 年に患者登録が行われた第 3 相試験である。外部対照として使用された ADNI 研究は 2004 年に開始され現在も継続中の縦断観察研究である。
- 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については不確実性がある。

また、バイオマーカーと臨床症状の関係に関する仮定については、以下の課題がある。

- 製造販売業者は、長期間の効果持続をアミロイド β プラーク等のバイオマーカーの変化と臨床的な進行抑制の関係性から推計しているが、そもそもバイオマーカーは臨床症状ではなく、そのサロゲート指標である。
- 図 3-1-2-5 には、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における、アミロイド PET センチロイド値の変化量と CDR-SB スコアのベースラインからの変化量の散布図を示す(16)。ドナネマブの審査報告書では「アミロイド PET で測定される脳内アミロイド β の減少と臨床症状の変化の間には明確な相関が認められておらず」と明記されている(スピアマンの相関係数はドナネマブ群で 0.02、プラセボ群で 0.01)。
- また、図 3-1-2-6 は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における、CDR-SB スコア(左)とアミロイド PET センチロイド値(右)の経時推移である(6)。ドナネマブ群では経時的にアミロイド PET センチロイド値が減少するにもかかわらず、CDR-SB スコアは増加(=悪化)し続けている。また、プラセボ群ではアミロイド β がほぼ一定にもかかわらず、CDR-SB スコアは悪化している。このように、CDR-SB スコアとアミロイド β センチロイド値に明確な相関関係が存

在するかは不明である。

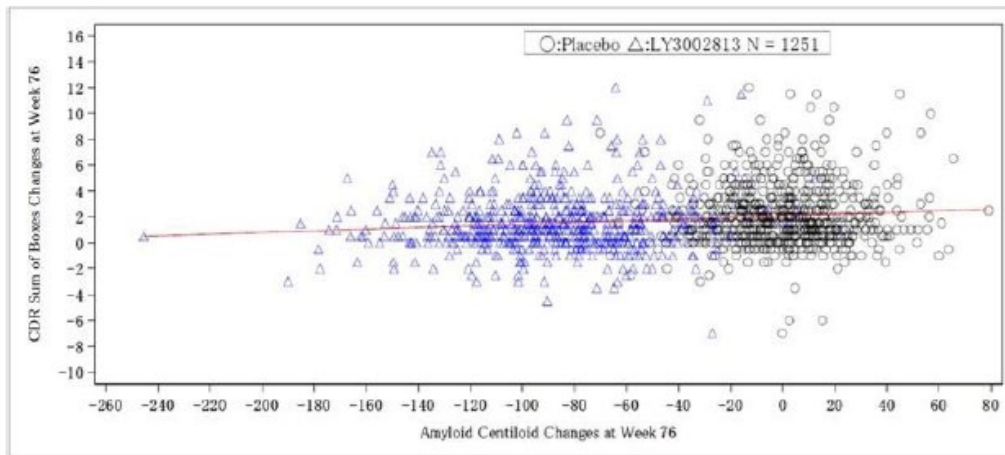


図 3-1-2-5 アミロイド PET センチロイド値と CDR-SB スコアのベースラインからの変化量 (16)

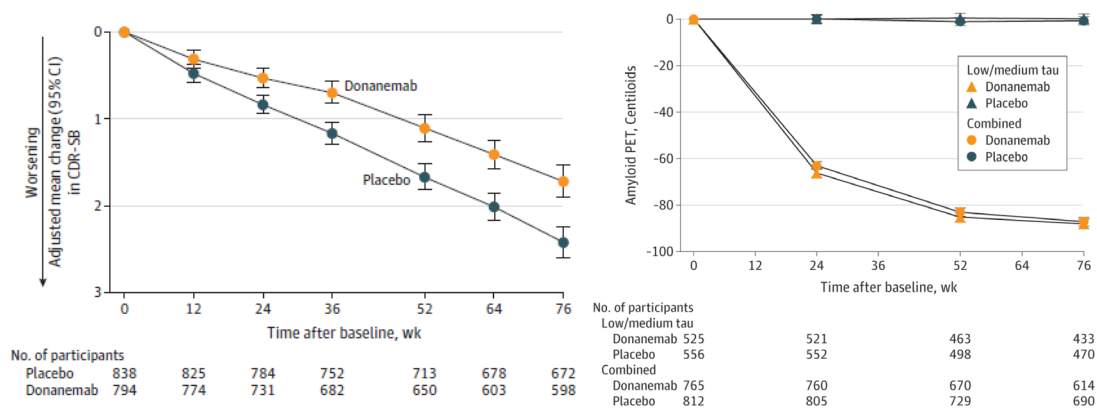


図 3-1-2-6 CDR-SB スコアとアミロイド PET センチロイド値の経時推移(6)

- 表 3-1-2-2 は、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における前頭葉(病期の進行に伴いタウの蓄積が認められる主な領域)のタウ PET SUVR のベースラインから投与後 76 週までの変化量を示している(16)。ドナネマブの投与前後で前頭葉のタウ PET の減少は認められず、タウ PET SUVR は約 0.04 増加しており、プラセボ群との有意な群間差も認められなかった。タウ病理は、アミロイド病理と比較して、認知機能低下の発生リスク及び低下速度とより強く関連しているが、ドナネマブによる前頭葉のタウの除去効果は示されていない。
- ドナネマブの審査報告書によると、「本薬はアミロイド病理を直接的に除去するとともに、アミロイド病理の下流に位置するタウ病理や神経変性過程を含む認知症の病態進行を抑制することで、疾患修飾作用を示すと考える」とされており、ドナネマブがすでに進行した神経変性を改善することは示されていないと考えられ、一定程度のタウの蓄積や神経変性が認められる対象患者で、ドナネマブの効果が投与終了後も長期的に維持されるかは不確実である。

表 3-1-2-2 タウ PET SUVR のベースラインから投与後 76 週までの変化量(16)

	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン	1.2738±0.27962	1.2775±0.28772
投与後 76 週までの ベースラインからの変化量 (ANCOVA モデル)	0.0442±0.00374	0.0401±0.00398
群間差(95%CI)	-	-0.0041[-0.0148, 0.0066]

ドナネマブ審査報告書の表 50 を参考に作成

以上より、臨床試験データと ADNI 研究とのマッチングによる比較結果などをもとに、ドナネマブの効果が長期にわたって持続すると仮定することは不確実性が大きい。さらに、ドナネマブの投与終了後もその効果が維持されるのみならず、比較対照技術群との差が拡大し続けるという仮定は、ドナネマブの治療効果を過大に推計するため妥当ではない。このことは、臨床専門家への聴取からも、支持が得られた。

(a-4)有害事象による中止後のドナネマブの治療効果の持続について

製造販売業者の分析では、有害事象による治療中止は 1 サイクル目に生じ、その後、完全な治療効果が 6 か月間持続し、その後 2.5 年かけて線形に減弱するとの仮定を置いている。この仮定について具体的なデータの引用はなく、設定根拠は「仮定(Assumption)」と記載されている。有害事象による中止例において中止後も有効性が維持される(ハザード比が 1 を下回り、比較対照技術群との差が拡大する)ことを裏付ける根拠は示されておらず、この仮定は妥当ではないと考えた。

(a-5)ドナネマブによる生存年数の延長について

製造販売業者の分析では、重症度別に一般人口に対する死亡率のハザード比が設定されており、結果としてドナネマブにより生存期間が 1.06 年間延長する設定であった。ドナネマブの投与により比較対照群と比較して生存期間が延長するというエビデンスは存在しないが、アルツハイマー病による認知症において重症度が高くなるほど死亡率が増加すると考えられることから、ドナネマブ群の生存期間が延長するという製造販売業者の設定を受け入れた。しかし、仮に生存期間が延長するとしても、その程度は明らかではない。ドナネマブによる症状進行抑制期間を超えて延長されとすることは、増分 QALY を過大推計するおそれがある。審査報告書において報告さ

れている進行抑制期間(5.44 か月)以上に、生存期間が延長されることは十分に正当化されていない。

公的分析は、一連の再分析を行った場合に分析モデル上で得られる、ドナネマブによる 0.05 年の生存期間延長を受け入れた。

(a-6) 体重の設定について(分析対象集団(a))

製造販売業者の分析では、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における日本人集団のデータをもとに、男性と女性の構成割合を ■■■ %: ■■■ %とし、それぞれの平均体重を ■■■ kg 及び ■■■ kg と設定した。この設定について、日本人集団のデータに基づいている点で一定の妥当性があり、公的分析は製造販売業者の設定を受け入れた。

その上で、体重の設定は、比較対照技術であるレカネマブの投与用量に影響するため、分析対象集団(a)において分析結果に大きな影響を与える患者属性パラメータである。具体的には、体重が 50 kg 以下の場合には「レケンビ点滴静注 500 mg」などの処方が想定される一方で、50 kg よりも大きな体重の場合には、用量の追加が想定される。そこで、シナリオ分析として体重 50 kg 以下の場合についても費用最小化分析を実施した。また、匿名医療保険等関連情報データベース(NDB)を用いて、レカネマブの添付文書に基づく投与量(10 mg/kg)に基づき、500 mg(体重 50kg に対する投与量に相当)以下の用量が処方された患者の割合を推計した(4.3.2 節の再分析におけるシナリオ分析の結果を参照、NDB 解析の内容は 7.2 節を参照)。

(b): QOL 値について(集団(b))

(b-1) 重症度別の介護者 QOL 値

製造販売業者は QOL 値を推計するにあたり、時間得失法(TTO 法)によるビニエツ調査に基づいて取得された、アルツハイマー型認知症の重症度別の報告値を用いた(12)(表 3-1-2-3)。

TTO 法において通常は完全な健康状態が用いられる reference state に、“no care partner burden”の状態が用いられているため、この方法で算出された QOL 値が介護者の「健康状態」をどの程度反映しているかは不明である。結果として、患者が地域在住で重度認知症の場合に、介護者の QOL 値が 0.320 と低い値になっている。

表 3-1-2-3 介護者の QOL 値の設定

重症度	患者が地域在住 (患者の子供)	患者が地域在住 (患者の配偶者)	患者が施設入所 (患者の子供・配偶者)
軽度認知症	0.670	0.770	0.760

中等度認知症	0.540	0.510	0.760
重度認知症	0.320	0.320	0.760

分析ガイドライン 8.6.1 より、「ビニエット法で測定された QOL 値は、提示する健康状態のシナリオにより結果が大きな影響を受けることに留意が必要である。」とされている(19)。また、分析ガイドライン 8.6.3 では「結果を活用する場合は、評価に使用した実際のシナリオを提示すること」とされている。一方で、同報告は学術集会での発表資料であり、ビニエット調査に用いられた実際のシナリオは公表されていない。

したがって公的分析は、患者の重症度別の介護者 QOL 値のデータソースとして、当該ビニエット調査に基づいた値を用いることは妥当ではないと判断した。

(b-2) 患者の死後の介護者 QOL 値

製造販売業者の分析では、患者の死後 1 サイクル(約半年間)において、患者との死別に伴う介護者の QOL 値の減少が生じるように設定されていた。この設定について製造販売業者は「患者が死亡した際に介護者が一時的に被る負担(心理的負担、葬儀の負担など)」を表すと説明しているが、公的分析が照会したところ文献等の根拠は得られなかった。分析ガイドライン 8.7 では「実際のデータがあれば家族等の介護者や看護者に与える QOL 値への影響について考慮に入れてもよい。」とされており(19)、実データに基づかず、必ずしも介護負担を表すとは限らない上記の患者との死別に伴う介護者の QOL 値減少の設定は妥当ではないと判断した。

(b-3) 重症度別の患者 QOL

製造販売業者の分析では、同じ重症度であっても地域在住と施設入所の場合で QOL 値が異なると仮定し、2 つの異なる観察研究からそれぞれの場合の QOL 値を取得した(表 3-1-2-4)。しかし、これらは別個の 2 つの観察研究であり、研究間で共変量の調整がなされていない点で課題がある。その例として、施設入所の QOL 値のデータソースとなった Ashizawa らの報告(11)では、軽度認知症であるにもかかわらず要介護度 4 または 5 の患者割合が 3 割程度であるなど、認知症以外の併存疾患が QOL 値に影響を与えている可能性を否定できない。対象患者がどのような原因で施設入所しているかは不明である。また、本評価では群間で身体機能等の患者背景は同じであることが前提となっているため、同じ認知症の重症度において地域在住か施設入所かで健康関連 QOL の差が存在するかは不明である。

公的分析は上記のように製造販売業者の設定には課題があるものの、レカネマブの費用対効果評価との整合性も考慮して、製造販売業者の設定を受け入れた。

表 3-1-2-4 患者の QOL 値の設定

重症度	地域在住	施設入所
軽度認知症	0.810	0.801
中等度認知症	0.740	0.662
重度認知症	0.540	0.436

(c): 最新薬価の反映について(集団(a))

比較対照技術のレカネマブについては、費用対効果評価の結果を受けて、令和 7 年 11 月 1 日に薬価が変更された。したがって、レカネマブについて最新の薬価を反映した再分析を行う必要がある。

(d): ドナネマブの投与方法について(集団(a)(b))

(d-1) アミロイド除去によるドナネマブの中止割合(分析対象集団(a)と(b))

製造販売業者の分析では、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験に基づき、分析対象集団(a)で ■■■%、分析対象集団(b)で ■■■%が、アミロイド β プラークの除去が確認されたとして 48 週時点までドナネマブの投与を行い、その後は中止(ポジティブストップ)する設定となっている。しかし、上記試験における除去の定義と、最適使用推進ガイドラインにおける定義は異なるため、実臨床で必ずしも臨床試験と同一の判断基準が用いられるわけではなく、視覚読影による判断が可能である(24)(表 3-1-2-5)。ドナネマブの審査報告書では、製造販売業者は「本邦において利用可能なアミロイド PET 検査はいずれも剖検脳における一定量以上のアミロイド β プラークを検出する視覚読影の良好な感度、特異度が確認されていること(Lancet Neurol 2012; 11: 669-78、Alzheimers Dement 2015; 11: 964-74 等)等から、視覚読影でアミロイド陰性と判断される場合はアミロイドプラーククリアランスを達成していると考えられ、視覚読影を用いた定性評価でのアミロイド陰性を以てアミロイド β プラークが除去されたと判断できると考える」と説明しているが、実臨床で臨床試験と同等の割合の患者がポジティブストップするかについては一定の不確実性がある(25, 26)。このことについては、臨床専門家からの聴取によっても支持が得られた。しかしながら、現時点で、この割合に関して利用可能なデータは限られる。

したがって、基本分析においては製造販売業者の設定(分析対象集団(a)で ■■■%、分析対象集団(b)で ■■■%)を受け入れた。ただし、本パラメータは特に分析対象集団(a)において結果に大きな影響を及ぼすため、その不確実性が分析結果に与える影響を感度分析として検討した。

表 3-1-2-5 ポジティブストップの基準

TRAILBLAZER-ALZ 2 試験	最適使用推進ガイドライン
(24 週及び 52 週での測定において) アミロイド β プラークのレベルが <u>いずれか 1 回の PET 測定で 11 センチロイド未満、あるいは 2 回連続の測定で 11 センチロイド以上 25 センチロイド未満の場合</u> にドナネマブの投与を中止し、盲検化された状態でプラセボへと移行した。	投与開始後 12 か月を目安にアミロイド PET 検査を実施し、アミロイド β プラークの除去を評価し、本剤の投与完了の可否を検討すること。なお、アミロイド β プラークの除去の評価については、 <u>大脳灰白質にアミロイド PET 薬剤の特異的集積がなく、白質での集積が高い場合</u> 、アミロイド β プラークが除去されたと判断すること。

(d-2) ポジティブストップ達成者における 52 週時点の投与費用について

製造販売業者の分析では、ポジティブストップする患者について、48 週(≒11 か月)までのド

ナネマブ投与費用を計上しており、52 週時点の費用を計上していなかった。ドナネマブの最適使用推進ガイドラインでは「投与開始後 12 か月を目安にアミロイド PET 検査を実施し、アミロイド β プラークの除去を評価し、本剤の投与完了の可否を検討すること。」と記載されている。(12 か月 $\approx$ 52.1 週)公的分析が製造販売業者に照会を行ったところ、「最適使用推進ガイドラインにおける投与期間の解釈は、本費用対効果評価においては TRAILBLAZER-ALZ 2 試験のデザインに依拠することが妥当」と回答した。しかし、実臨床では目安となる 12 か月時点に相当する 52 週時点までドナネマブの治療を行う患者が一定数は存在することが想定されるため、製造販売業者の設定はドナネマブの治療費用を過小評価していると考えられる。

投与スケジュールについては、特に分析対象集団(a)では結果に一定の影響を及ぼすことが想定される一方で、ドナネマブの市販後データの蓄積が不十分であることから利用可能なデータが限られるため、公的分析はシナリオ分析として 52 週時点のドナネマブ投与費用を含めた場合の影響を検討することとした。

(d-3) 76 週時点の投与費用について

製造販売業者の分析では、ポジティブストップをしなかった患者について 72 週までのドナネマブ投与費用を計上しており、76 週時点の費用を計上していなかった。ドナネマブ最適使用推進ガイドラインでは、「脳内のアミロイド β プラークの除去が確認されなかった場合は、投与開始後 18 か月まで投与を継続することが可能である」と記載されている(18 か月 $\approx$ 78.3 週)。公的分析が製造販売業者に照会を行ったところ、「本費用対効果評価において『18 か月』の解釈は TB2 試験のデザインに依拠するべきである」と回答し、臨床試験の投与スケジュールに準拠して 72 週を最終投与時点とすることが妥当であると主張した。しかし、実臨床では約 78 週までドナネマブの治療を行うことが可能であるため、76 週の投与を行う患者も一定数存在すると考えられるため、製造販売業者の設定はドナネマブの治療費用を過小評価していると考えられる。公的分析は、(d-2)と同様に、76 週時点のドナネマブ投与費用を含めた場合の影響をシナリオ分析として検討することとした。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

基本分析：製造販売業者から提出された分析モデルをベースに、前述の論点について再分析を行った。

a) ドナネマブの有効性に関する推計について

a)-1 患者割合(MMSE スコア)について

a)-2 ドナネマブによる症状の進行抑制効果について

①軽度から中等度認知症への進行抑制効果

②中等度から重度認知症への進行抑制効果

a)-3 ドナネマブの治療効果の長期持続について

a)-4 有害事象による中止後のドナネマブの治療効果の持続について

b) QOL 値について

b)-1 重症度別の介護者 QOL 値

b)-2 患者の死後の介護者 QOL 値

c) 最新薬価の反映について

感度分析：

論点 d)-1：アミロイド除去によるドナネマブの中止割合について閾値分析を行った。(分析対象集団(a)と(b))

シナリオ分析：

①論点 d)-2：ポジティブストップ達成者における 52 週時点の投与費用、および d)-3：ポジティブストップをしなかった患者における 76 週時点の投与費用を含む場合について分析をおこなった。

②分析対象集団(a)について、体重が 50kg 以下の場合の分析を行った。

③分析対象集団(b)について、レカネマブの費用対効果評価結果との比較可能性の観点から、レカネマブの費用対効果評価で使用されたモデルをベースとした分析を行った。

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

なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 ドナネマブの有効性に関する推計について

a)-1 患者割合(MMSE スコア)について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.5	137	表 56

【報告書等の記述】

表 1 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%)

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、米国食品医薬品局からの指示により TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の安全性補遺として実施した、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における患者データより、分析対象集団(a)と(b)の患者割合をそれぞれ 87.1%及び 12.9%と設定した。仮に製造販売業者の設定した MMSE 分布が日本の実臨床を反映することを受け入

れた場合であっても、同試験はリクルートされた患者にドナネマブの投与を行うものであるため、日本の実臨床のようにレカネマブも治療選択肢にある状況での、ドナネマブ使用患者の MMSE 分布を反映していないと考えられる。

したがって公的分析は、製造販売業者の設定した患者割合のうち、MMSE22-28 に関してはドナネマブとレカネマブの使用実態を反映した調整を行うことが適切であると考えた。ドナネマブとレカネマブの使用実態を把握するため、公的分析は両剤の新規使用患者数に関する NDB 解析を行った。NDB 解析の内容は 7.3 節に記載する。解析の結果を表 3-4-1-2 に示す。結果より公的分析は、データが利用可能であった最新時点においては、ドナネマブとレカネマブの使用患者数は大きくは異ならないと考えた。NDB データからは MMSE スコアは利用可能でないという限界があるものの、MMSE スコアによってドナネマブとレカネマブのシェアが異なる、かつ両剤のシェアが同等という前提のもとで、公的分析は製造販売業者の設定の根拠となった患者数について、MMSE22-28 の患者数を半分としたうえで患者割合を計算した結果、MMSE20-21 および 22-28 の割合がそれぞれ 22.82%および 77.18%となった(表 3-4-1-3)。公的分析は、この割合を本評価の患者割合として使用することが適切であると考えた。

表 3-4-1-2 新規使用患者数に関する NDB 解析結果

	レケン ビ	ケサンラ
2024 年 11 月*	209	10 未満
2024 年 12 月	498	40
2025 年 1 月	598	198
2025 年 2 月	538	256
2025 年 3 月	473	324
2025 年 4 月	571	367
2025 年 5 月	490	419
2025 年 6 月	490	464
2025 年 7 月	504	530
2025 年 8 月	485	488

*ドナネマブの上市以降のデータのみを使用

表 3-4-1-3 患者割合の設定

MMSE (点)	患者数 (人) (製造販売業者)	患者割合 (製造販売業者)	患者数 (人) (公的分析)	患者割合 (公的分析)
20	64	(b) 12.88%	64	(b) 22.82%
21	67		67	
22	82	(a) 87.12%	41	(a) 77.18%
23	89		44.5	
24	113		56.5	
25	120		60	
26	150		75	
27	172		86	
28	160		80	

a)-2 ドナネマブによる症状の進行抑制効果について

① 軽度から中等度認知症への進行抑制効果

表 3-4-1-4 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.b.2.1	97	8

【報告書等の記述】

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入れた。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 █████%低下していることが示された(ハザード比 █████[95%信頼区間: █████~█████];P 値 █████)。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における MMSE20-21 集団の 76 週までのデータを用いて Cox 比例ハザードモデルでの解析を行い、CDR-SB スコアに基づいた比較対照技術に対するドナネマブ群の疾患進行ハザード比を █████と推計した。3.1.2 節(a-2)①に記載した通り、この設定については、MMSE20-21 の集団においてドナネマブの治療効果が異なるという明確なエビデンスは存在せず、同結果について製造販売業者も全体集団と同様の傾向であったと主張していること、同試験では高タウの集団で治療効果が小さい可能性が示

唆されること、Cox 比例ハザードモデルで定義されたイベントである CDR-SB スコアの 2 ポイントの変化が必ずしも重症度の変化を表さないこと、あるいは主要評価項目である iADRS の変化量の群間差は MMSE20-21 集団()と全体集団(2.92)で同程度であることなどから、MMSE20-21 集団で明確にドナネマブの治療効果が高いとは考えられないため、全体集団から得られたハザード比 0.623 を用いることがより適切であると考えた。

② 中等度から重度認知症への進行抑制効果

表 3-4-1-5 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.b.2.1	98	表 28

【報告書等の記述】

表 2 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

ハザード比 (対 BSC)	アルツハイマー病による 軽度・中等度患者
ドナネマブ	(,)

略語: 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; HR = Hazard Ratio, ハザード比

アルツハイマー病による軽度・中等度の健康状態からより重症な健康状態への移行に対して同じハザード比とみなした。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、軽度から中等度への進行に適用したハザード比 [REDACTED] を中等度から重度への進行にも同様に適用した。しかし、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の観察期間(76 週)では重度認知症への進行イベントは極めて限定的であると考えられ、投与終了後の重度認知症への疾患進行に対する治療効果を評価するためのデータは得られていない。つまり、中等度から重度認知症への進行抑制効果について観察されたデータは存在しない。製造販売業者がこの点に関する公的分析の照会に対する回答で引用した長期延長試験のエビデンスは、ドナネマブ投与開始時点で中等度認知症に進行していた患者に対する投与効果を示唆するものであり、本邦の適応に即した、軽度認知障害あるいは軽度認知症患者が中等度認知症に進行した後の、投与を終了している段階での効果とは区別して解釈する必要がある。したがって、公的分析ではドナネマブのプラセボに対する中等度から重度認知症への進行のハザード比を 1 と設定した。なお、レカネマブの費用対効果評価においても同様の判断から中等度以降のハザード比を 1 と設定している。

a)-3 ドナネマブの治療効果の長期持続について

表 3-4-1-6 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.b.2.1	110	表 32

【報告書等の記述】

表 3 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 か月)。 12 か月目のアミロイドβプラークの除去 (PET スキャンで<24.1CL と定義) によるもの。	- 患者は固定された治療期間 (18 か月) 中、完全な治療効果を維持する。 - 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。 - 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 か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 か月) の間、完全な治療効果を維持する。6 か月後 (1 サイクル経過後) から後は、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

*製造販売業者は、上表の「6 年間」は正しくは「5.5 年間」であると訂正した。

【具体的な再分析の内容】

3.2.1 節に記載したとおり、製造販売業者の分析では、1.5 年間のドナネマブによる治療後、5.58 年間(モデル上は 5.5 年間、計 7 年間)は治療効果が完全に維持され(ハザード比が )、その後は 10.5 年間かけて減弱する(ハザード比が 1 に近づいていく)設定となっている。このことは、ドナネマブ群における治療効果が 17.5 年間持続し(=ハザード比が 1 未満)、同期間にわたってドナネマブによる疾患進行抑制の効果が得られる(群間差が拡大し続ける)ことを意味する。この設定について公的分析は、群間差の拡大の根拠となっている TRAILBLAZER-ALZ 2 と ADNI の調整コホートとの比較について不確実性が大きいこと、長期の観察データが存在しないこと、CDR-SB スコアとバイオマーカーに明確な相関関係が存在するかは不明であることなどの課題から、臨床試験の期間を超えて群間差が拡大する設定は不適切であると考えた。したがって公的分析は、再分析では投与終了後の、ドナネマブのプラセボに対する疾患進行ハザード比を 1 と設定した。なお、この設定は投与期間中に獲得された CDR-SB スコアの群間差が消失するのではなく、維持されることを意味しており、レカネマブの費用対効果評価における設定と同様である。

a)-4 有害事象による中止後のドナネマブの治療効果の持続について

表 3-4-1-7 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.b.2.1	110	表 32

【報告書等の記述】

表 4 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 か月)。 12 か月目のアミロイドβプラークの除去 (PET スキャンで<24.1CL と定義) によるもの。	4. 患者は固定された治療期間 (18 か月) 中、完全な治療効果を維持する。 5. 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。 6. 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 か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 か月) の間、完全な治療効果を維持する。6 か月後 (1 サイクル経過後) から後は、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

*製造販売業者は、上表に記載のある「6 年間」は正しくは「5.5 年間」であると訂正した。

【具体的な再分析の内容】

3.2.1 節に記載した通り、製造販売業者の分析では有害事象により治療中止した患者について、治療中止後も完全な治療効果が6か月間持続し、その後2.5年かけて減弱するとの仮定を置いている(その間、比較対照技術群との差が拡大し続けることを意味する)。しかし、この設定は具体的なエビデンスに基づいておらず、設定根拠は“Assumption”とされている。したがって公的分析は、有害事象による中止後の効果持続を仮定することは妥当ではないと考え、再分析では有害事象による中止後の治療効果持続を設定しないこととした。

3.4.2 QOL 値について

b)-1 重症度別の介護者 QOL 値

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.b.2.2	115	表 39

【報告書等の記述】

表 5 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
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
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

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は介護者 QOL 値を推計するにあたり、時間得失法(TTO 法)によるビニエツト調査に基づいて取得された、アルツハイマー型認知症の重症度別の報告値を用いた。TTO 法での調査において通常は完全な健康状態が用いられる reference state に、“no care partner burden”の状態が用いられているため、この方法で算出された QOL 値が介護者の「健康状態」をどの程度反映しているかは不明である。分析ガイドライン 8.6.3 では「結果を活用する場合は、評価に使用した実際のシナリオを提示すること」とされている一方で、同報告は学術集会での発表資料であり、ビニエツト調査に用いられた実際のシナリオは公表されていない。3.2.1 節に記載した通り、公的分析はこのビニエツト調査で得られた QOL 値を、本評価における重症度別の QOL 値として使用することは不適切であると考えた。

レカネマブの費用対効果評価における、公的分析のシナリオ分析(製造販売業者によって提出された分析モデルに基づく分析)では、介護者 QOL 値について、Black らの EQ-5D-3L スコアの報告に基づいて軽度から中等度認知症に進行した場合の QOL 値の低下を-0.033、中等度から重度認知症の場合は-0.02 と設定した(27)。公的分析は上記のビニエツト調査の課題や、同じ疾患の治療薬であるレカネマブの評価との整合性も踏まえると、上記のビニエツトではなく Black らの報告に基づいて、軽度に対する中等度及び重度認知症の QOL 値減少の設定を行うのが適切であると考えた。軽度認知症の QOL 値については、日本におけるアルツハイマー型認知症患者やその介護者を対象とした調査研究である GERAS-J から得られた 0.9 とした(28)。その際の設定は以下の通りとした。公的分析で設定した QOL 値を表 3-4-2 に示す。

- 製造販売業者の分析ではビニエツト調査をもとに介護者としての配偶者と患者の子どもの QOL 値を分けて設定したが、再分析ではこれらを区別していない(レカネマブと同じ設定(29))
- 軽度認知症の場合は地域在住と施設入所で同じ QOL 値を設定した(レカネマブと同じ設定(29))
- 製造販売業者は、施設入所の場合には施設で介護が行われるため、介護者 QOL 値は患者の重症度にかかわらず一定と仮定しており、公的分析ではその仮定を受け入れた。

表 3-4-2 再分析における介護者 QOL 値の設定

	製造販売業者の設定			公的分析の設定	
	地域在住		施設入所	地域在住	施設入所
重症度	患者の子供	患者の配偶者	患者の子供・配偶者	患者の子供	患者の配偶者
軽度	0.670	0.770	0.760	0.900	0.900
中等度	0.540	0.510	0.760	0.867	0.900
重度	0.320	0.320	0.760	0.847	0.900

b)-2 患者の死後の介護者 QOL 値

表 3-4-2-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
企業報告書に関する照会事項に対する回答	2	1

【報告書等の記述】

感度分析として提出した公的医療・介護の立場の分析において、患者の死後に介護者の QOL 値が永続的に損なわれることは想定しておりません。患者の死亡が発生したサイクルの翌サイクル(1 サイクルのみ)には、患者が死亡したサイクルと同等の disutility が発生していると設定しています。これは患者が死亡した際に介護者が一時的に被る負担(心理的負担、葬儀の負担など)であると解釈しております。「Deterministic Results」シートの M164、N164 セルはこのサイクルの disutility を明示的に切り出して表示しています。この想定は報告書への記載がありませんが、結果への影響が 大きくないため報告書の修正の必要はないかと考えています。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、患者の死後 1 サイクル(約半年間)において、患者との死別に伴う介護者の QOL 値の減少が生じるように設定されていた。この設定について製造販売業者は「患者が死亡した際に介護者が一時的に被る負担(心理的負担、葬儀の負担など)」を表すと説明している。分析ガイドライン 8.7 では「実際のデータがあれば家族等の介護者や看護者に与える QOL 値への影響について考慮に入れてもよい。」とされている(19)。公的分析は、実データに基づかず、必ずしも介護負担を表すとは限らない患者との死別に伴う介護者の QOL 値の設定は不適切であると考えた。したがって、患者の死後の介護者 QOL 減少を含めない再分析を行った。

3.4.3 最新薬価の反映について(論点(c))

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4a.2.3	71	表 15

【報告書等の記述】

表 6 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

【具体的な再分析の内容】

評価時点で利用可能な最新の公定価格を用いることが原則である。本評価の実施期間中にレカネマブの薬価改定が行われたことを受け、再分析では改定後薬価(200mg:38,910 円、500mg:97,277 円)を適用した。

表 3-4-2-2 再分析に用いた薬価

薬剤名	商品名	規格単位	製造販売業者の 分析における薬 価(円)	再分析における 薬価(円)
ドナネマブ	ケサンラ	350 mg/瓶	66,948	66,948
レカネマブ	レケンビ	200 mg/瓶	45,777	38,910
レカネマブ	レケンビ	500 mg/瓶	114,443	97,277

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a)

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

分析対象集団(b)

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

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団(a)

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

	費用(円)	増分費用(円)
ドナネマブ+非薬物療法±ドネペジル	3,567,625	-1,262,199
レカネマブ+非薬物療法±ドネペジル	4,829,824	

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

	費用(円)	増分費用(円)
ドナネマブ+非薬物療法±ドネペジル	3,567,625	-581,004
レカネマブ+非薬物療法±ドネペジル	4,148,629	

分析対象集団(b)

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

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+ 非薬物療法±ドネペジル	6.42	1.11	7,833,147	2,388,640	2,158,521
非薬物療法±ドネペジル	5.31		5,444,507		

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

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+ 非薬物療法±ドネペジル	5.46	0.150	8,128,684	2,684,177	17,840,060
非薬物療法±ドネペジル	5.31		5,444,507		

表 4-1-5 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+ 非薬物療法±ドネペジル	2.54	1.15	12,602,960	2,591,426	2,254,903
非薬物療法±ドネペジル	1.39		10,011,534		

*介護者の QOL 値が含まれている

表 4-1-6 再分析による基本分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療・公的介護の立場)

	効果 (QALY)*	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+ 非薬物療法±ドネペジル	5.07	0.157	12,714,706	2,703,172	17,228,267
非薬物療法±ドネペジル	4.91		10,011,534		

*介護者の QOL 値が含まれている

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析における修正内容と分析結果に対する影響を表 4-1-2-1～4-1-2-3 に要約する。

表 4-1-2-1 再分析における増分費用の推移(分析対象集団(a): 公的医療の立場)

再分析の内容		ドナネマブ+ ドネペジル+非薬物療 法(円)	レカネマブ+ ドネペジル+非薬物療 法(円)	増分費用(円)
	製造販売業者の基本 分析の結果	3,567,625	4,829,824	-1,262,199
c	+レカネマブ最新薬 価の反映	3,567,625	4,148,629	-581,004

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

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	1.107	2,388,640	2,158,521
a)-2①	+軽度から中等度認知症への進行 抑制効果の変更	0.706	2,410,621	3,413,012
a)-2① +a)-2②	+中等度から重度認知症への進行 抑制効果の変更	0.456	2,580,149	5,658,636
a)-2① +a)-2② +a)-3	+治療効果の長期持続の変更	0.167	2,677,988	16,033,541
a)-2① +a)-2② +a)-3 +a)-4	+有害事象による中止後の治療効 果の持続の変更	0.150	2,684,177	17,840,060

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

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	1.149	2,591,426	2,254,903
a)-2①	+軽度から中等度認知症への進行 抑制効果の変更	0.742	2,498,780	3,367,008
a)-2① +a)-2②	+中等度から重度認知症への進行 抑制効果の変更	0.543	2,680,265	4,936,364
a)-2① +a)-2② +a)-3	+治療効果の長期持続の変更	0.251	2,701,362	10,743,017
a)-2① +a)-2② +a)-3 +a)-4	+有害事象による中止後の治療効果の 持続の変更	0.234	2,703,172	11,541,569
a)-2① +a)-2② +a)-3 +a)-4 +b)-2	+重症度別の介護者 QOL 値の設定 変更	0.162	2,703,172	16,673,871
a)-2① +a)-2② +a)-3 +a)-4 +b)-2 +b)-3	+患者の死後の介護者 QOL 値の 設定変更	0.157	2,703,172	17,228,267

4.2 再分析における感度分析の結果

4.2.1 ポジティブストップ割合に関する感度分析

3.1.2 節に記載した、12 か月時点でのポジティブストップ割合について感度分析を行った結果を図 4-2-1～4-2-3 に示す。なお、その際には 3.3.1 節に記載した一通りの論点について再分析を行っている。

【分析対象集団(a): 公的医療の立場】

図 4-2-1 に、分析対象集団(a)におけるポジティブストップ割合と増分費用の関係を示す。製造販売業者の設定である、ポジティブストップ割合 % の場合は、ドナネマブはレカネマブに対して 581,004 円の費用削減となるが、ポジティブストップ割合が約 20%を下回ると費用削減から費用増加に転じることが示された。

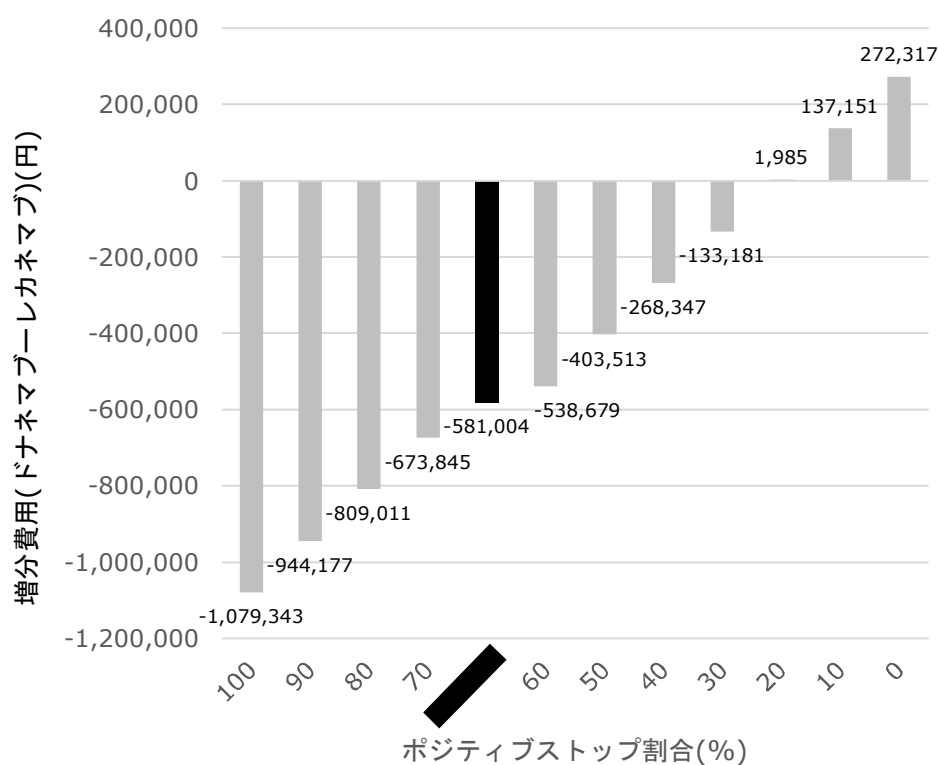


図 4-2-1 18 か月時点の増分費用に対するポジティブストップ割合の感度分析(分析対象集団(a))

【分析対象集団(b)】

図 4-2-2、図 4-2-3 に分析対象集団(b)におけるポジティブストップ割合と増分費用効果比の関係をそれぞれ示す(図 4-2-2: 公的医療の立場、図 4-2-3: 公的医療・介護の立場)。ポジティブストップ割合が低下するにつれて ICER の値は大きくなり、全てのポジティブストップ割合において、ICER は 1,500 万円/QALY を上回っていた。

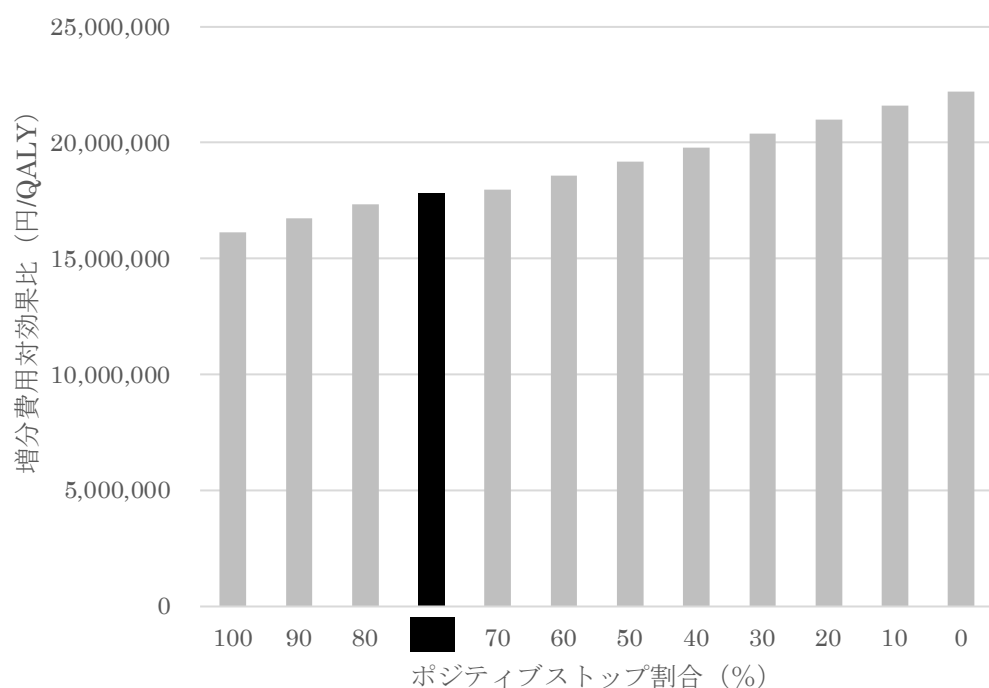


図 4-2-2 12 か月時点でのポジティブストップ割合の感度分析(分析対象集団(b) 公的医療の立場)

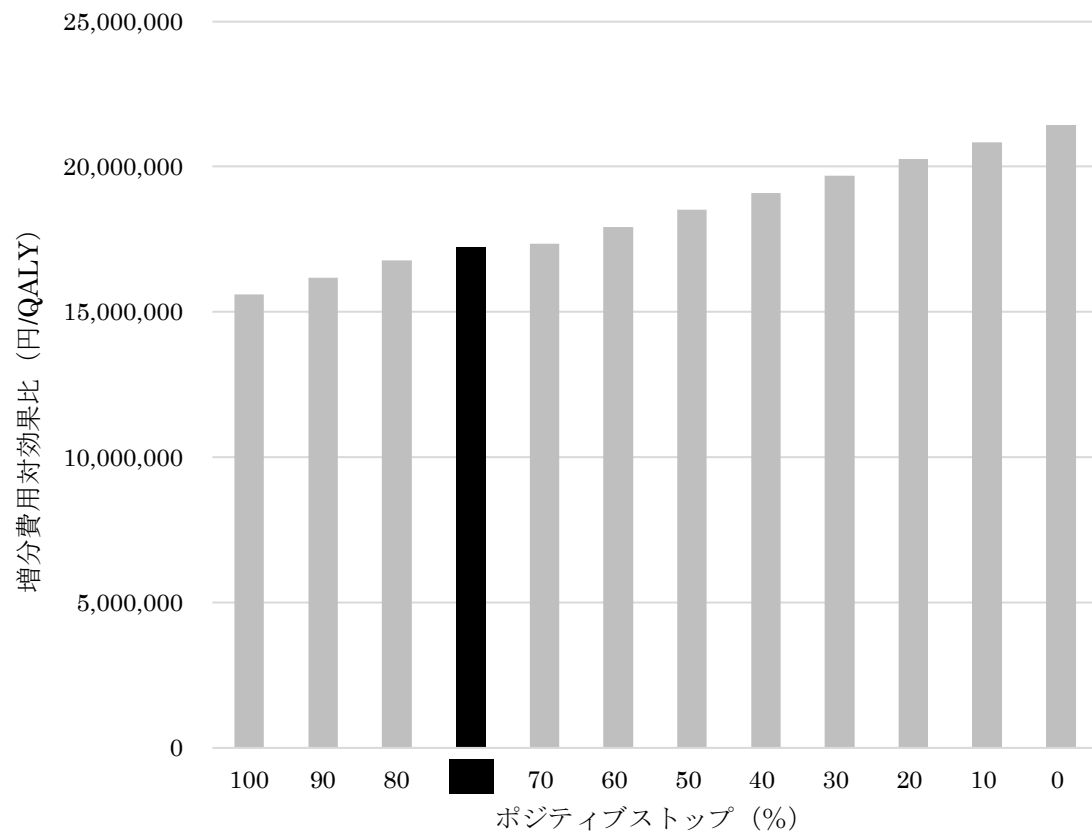


図 4-2-3 12 か月時点でのポジティブストップ割合の感度分析(分析対象集団(b) 公的医療・公的介護の立場)

4.2.2 決定論的感度分析(分析対象集団(b))

分析対象集団(b)の再分析のモデルを用いて、決定論的感度分析を実施した。影響の大きい上位 10 項目のパラメータに関する結果を表 4-2-2-1～4-2-2-2 に示す。

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

パラメータ名	基準値	下限	上限	変動範囲 の設定理 由	ICER 下限	ICER 上限
HR vs BSC (CDR-SB スケール) ドナネ マブ 軽度認知症	0.62	0.20	0.94	企業設定	6,864,532	劣位
ポジティブストップによる投与中止 - 効 果減衰開始サイクル (ドナネマブ)	4	3	5	企業設定	27,380,242	13,664,847
QOL 値ソースの患者年齢 (歳)	80.30	64.24	96.36	±20%	21,072,670	17,840,060
ドナネマブ RDI (相対用量強度)	94.30%	75.44%	100.00%	企業設定	15,223,913	18,630,813
死亡 HR : 地域 vs 一般人口 (重度認知 症)	5.48	4.38	6.58	±20%	19,393,003	16,793,582
死亡 HR : 地域 vs 一般人口 (軽度認知 症)	1.55	1.24	1.86	±20%	16,753,109	19,038,178
治療関連死亡 (サイクル 1・ドナネマ ブ)	■	■	■	±20%	17,005,999	18,764,588
QOL 値 (患者) 地域・軽度認知症	0.81	0.79	0.83	企業設定	18,662,533	17,087,020
QOL 値 (患者) 施設入所・重度認知症	0.44	0.40	0.48	企業設定	17,096,203	18,651,592

アミロイドクリアランス検査対象割合 (ドナネマブ)	1.00	0.80	1.00	企業設定	18,608,826	17,840,060
------------------------------	------	------	------	------	------------	------------

※ICER の変動幅の大きい上位 10 パラメータの結果を提示

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

パラメータ名	基準値	下限	上限	変動範囲 の設定理由	ICER 下限	ICER 上限
HR vs BSC (CDR-SB スケール) ドナネマブ 軽度認知症	0.62	0.20	0.94	企業設定	6,890,509	劣位
QOL 値(子介護者) 地域・軽度認知症	0.90	0.72	1.00	±20%	29,023,873	16,208,032
ポジティブストップによる投与中止 - 効果減衰開始サイクル (ドナネマブ)	4	3	5	企業設定	25,972,599	13,332,584
QOL 値(配偶者介護者) 地域・軽度認知症	0.90	0.72	1.00	±20%	21,966,574	17,228,267
QOL 値ソースの患者年齢(歳)	80.30	64.24	96.36	±20%	20,199,663	17,228,267
QOL 値(子介護者) 施設入所・重度認知症	0.90	0.72	1.00	±20%	14,401,055	17,768,549
ドナネマブ RDI (相対用量強度)	94.30%	75.44%	100.00%	企業設定	14,719,590	17,986,536
QOL 値(配偶者介護者) 施設入所・重度認知症	0.90	0.72	1.00	±20%	15,624,790	17,228,267
QOL 値(子介護者) 地域・重度認知症	0.85	0.68	1.00	±20%	15,836,340	17,982,914
QOL 値(子介護者) 地域・中等度認知症	0.87	0.69	1.00	±20%	15,913,641	17,742,873

※ICERの変動幅の大きい上位 10 パラメータの結果を提示

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 ドナネマブの投与スケジュールに関するシナリオ分析

3.1.1 節(1-2)及び(1-3)に記載した、ドナネマブの投与スケジュールについて、ポジティブストップする患者における 52 週目のドナネマブ投与費用、及びポジティブストップしなかった患者における 76 週目のドナネマブ投与費用を含めた場合の結果を表 4-3-1-1～4-3-1-3 に示す。なお、その際には 3.3.1 節に記載した一通りの論点について再分析を行っている。

表 4-3-1-1 ドナネマブの投与スケジュールを変更した場合の増分費用の変化(分析対象集団 (a))

変更内容	ドナネマブ	レカネマブ	増分費用 (円)
公的分析による基本分析	3,567,625	4,148,629	-581,004
+ポジティブストップする患者における 52 週目のドナネマブ投与費用を追加	3,708,624	4,148,629	-440,005
+ポジティブストップをしなかった患者における 76 週時点の投与費用を追加	3,790,967	4,148,629	-357,662

表 4-3-1-2 ドナネマブの投与スケジュールを変更した場合の ICER の変化((分析対象集団 (b) 公的医療の立場))

変更内容	増分 QALY (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
公的分析による基本分析	0.150	2,684,177	17,840,060
+ポジティブストップする患者における 52 週目のドナネマブ投与を追加	0.150	2,800,585	18,613,751

+ポジティブストップをしなかった患者における 76 週時点の投与費用を追加	0.150	2,842,551	18,892,675
---------------------------------------	-------	-----------	------------

表 4-3-1-3 ドナネマブの投与スケジュールを変更した場合の ICER の変化(分析対象集団 (b) 公的医療・公的介護の立場)

変更内容	増分 QALY (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
公的分析による基本分析	0.157	2,703,172	17,228,267
+ポジティブストップする患者における 52 週目のドナネマブ投与を追加	0.157	2,819,580	17,970,175
+ポジティブストップをしなかった患者における 76 週時点の投与費用を追加	0.157	2,861,547	18,237,641

4.3.2 分析対象集団(a): 体重に関するシナリオ分析

3.1.2 節に記載の通り、体重 50kg 以下の患者集団では、50kg 超の場合と比べてレカネマブに対するドナネマブの費用対効果が異なる可能性がある。図 4-3-2-1 に体重 50kg 以下の場合について、ポジティブストップ割合を 10%刻みで変化させた場合の増分費用を示す。図 4-3-2-2 には、4.3.1 節で示した投与スケジュールの変更を反映した場合の、ポジティブストップ割合 10%刻みでの増分費用を示す。

体重 50kg 以下の患者では、製造販売業者の設定であるポジティブストップ割合 %の場合にドナネマブはレカネマブに対して 90,832 円の費用削減となるが、ポジティブストップ割合が約 56%以下となる場合には費用増加に転じる。投与スケジュールの変更を反映した場合には、ドナネマブはレカネマブに対してポジティブストップ割合 %であっても 131,804 円の費用増加となった。また、3.1.2 節にて記載した通り、製造販売業者による、ポジティブストップする患者における 52 週目のドナネマブ投与費用、及びポジティブストップしなかった患者における 76 週目のドナネマブ投与費用を含めない設定はドナネマブの費用を過小評価している可能性がある。実臨床におけるドナネマブの投与状況においては、体重 50kg 以下の患者においてはドナネマブがレカネマブに対して費用増加になる可能性があることが示唆された。

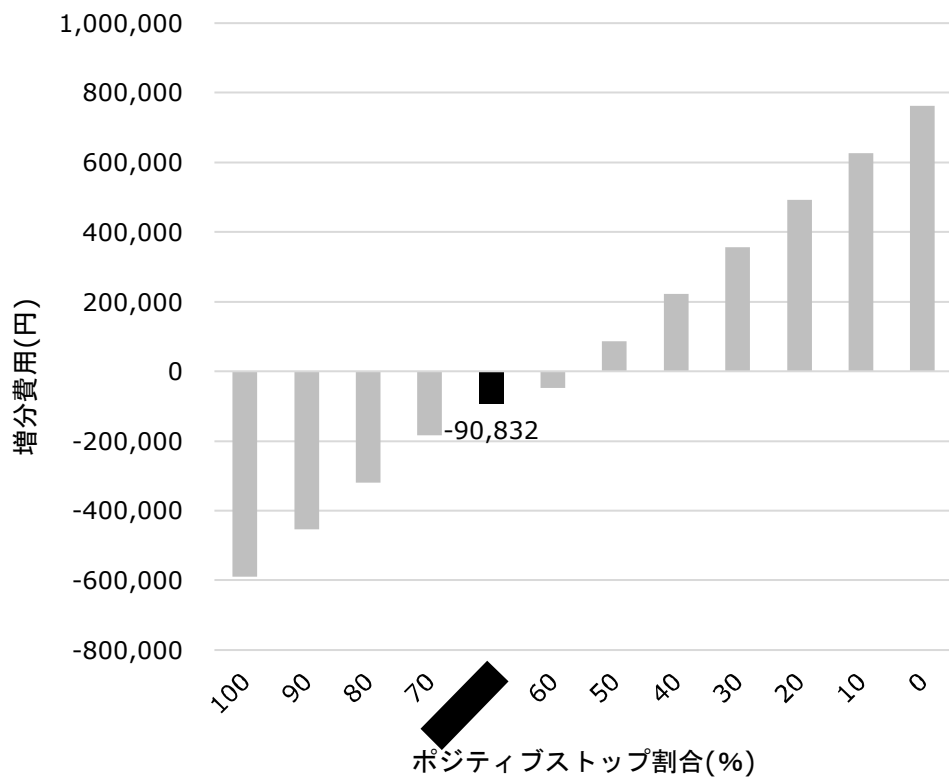


図 4-3-2-1 ポジティブストップ割合の感度分析(分析対象集団(a): 体重が 50kg 以下の場合)

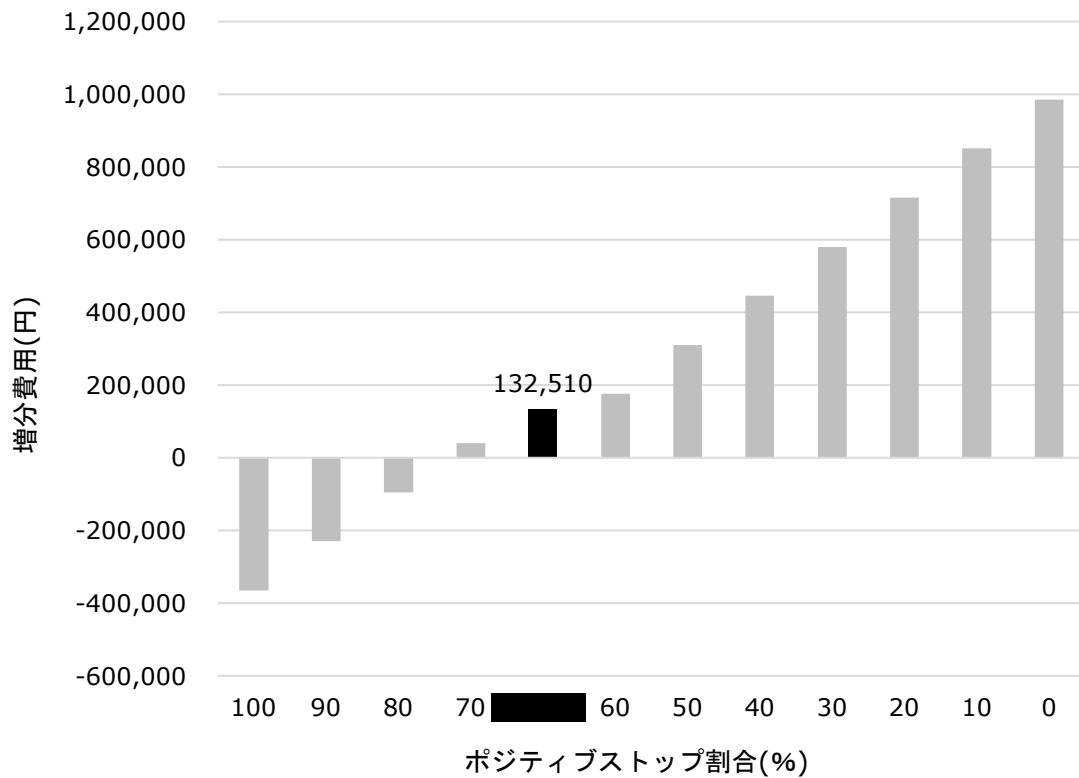


図 4-3-2-2 増分費用に対するポジティブストップ割合の感度分析(分析対象集団(a): 体重が 50kg 以下かつ、投与スケジュールの変更を反映した場合)

公的分析は NDB を用いて、レカネマブの添付文書に基づく投与量(10 mg/kg)に基づき体重 50kg 以下の投与量に相当するレカネマブ 500 mg 以下の用量が処方された患者の割合を推計した。その結果、表 4-3-2 の結果が得られた。レカネマブの投与用量が 500mg 以下の割合は約 48.4%と、レカネマブ使用患者全体の約半数を占めた。(NDB 解析の内容は 7.2 節を参照)

表 4-3-2 レカネマブの処方数別患者数

	「レケンビ点滴静注 200mg」の処方数*	「レケンビ点滴静注 500mg」の処方数*	患者数
1	0	32	
2	0	1180	
0	1	3728	
3	0	2913	
1	1	1770	
4	0	425	
2	1	107	
0	2	55	
5	0	10 未満	

灰色の部分:体重 50kg 分以下のレカネマブ投与量に相当する、500mg 以下の用量が処方された患者

*レカネマブは 1 回あたり 10 mg/kg を投与する

4.3.3 分析対象集団(b): レカネマブの評価で使用されたモデルをベースとした場合

同じ軽度認知障害あるいは軽度認知症に対する疾患修飾薬であるレカネマブの費用対効果評価においては、公的分析において新たな分析モデルを作成し、増分費用効果比の推計を行った(29)。本シナリオ分析では参考として、レカネマブの費用対効果評価で使用されたモデルに準じた分析モデルを構築し、分析を行った。このモデルについては、基本的な考え方はレカネマブの費用対効果評価で使用されたものを踏襲しつつ、個々のパラメータは可能な限りドナネマブの製造販売業者の分析に準じている。

モデルについては、重症度別の健康状態間の「推移」を考えるのではなく、状態が悪化するまでの「期間」に着目したものである。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の結果によると、全体集団におけるプラセボ群と比較したドナネマブ群での投与 76 週時の疾患進行の遅延効果は、CDR-SB を指標とした場合は 5.44 か月と推定されている(16)。公的分析では、この結果あるいはそれを外挿した結果に基づき新たな分析モデルを作成した。

作成したモデルの主な仮定は以下の通りである。

- ドナネマブの治療効果としては TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の全体集団の結果(5.44 か月の進行抑制効果)を用いて、ドナネマブ群において軽度認知症状態での滞在期間が 5.44 か月長いと仮定した。
- ドナネマブの相対用量強度(RDI)は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析に基づく。
- 有害事象により投与後 6 か月後に中止した患者の割合は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析に基づく。
- 投与後 12 か月目のアミロイドクリアランスによる治療中止割合は TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の MMSE 20-21 患者のサブグループ解析に基づく。
- ドナネマブの使用は投与開始から 18 か月までとする。
- ドナネマブの投与終了後は、その有効性の差は維持されるものの、さらに拡大することはない。
- ドナネマブの投与により生存期間は延長するが、その程度については症状進行抑制期間の範囲内とする(後述)。
- 各健康状態(軽度認知症、中等度認知症、重度認知症: 施設入所の有無にかかわらず)の滞在期間は製造販売業者の分析モデルで推計されたものに基づく。
- 介護者 QOL 値については、QOL 値の絶対値ではなく、QOL 値の減少値を用いて増分 QALY を算出する。例えば、ドナネマブが軽度認知症の進行を抑制する期間は、(もしドナネマブの投与がなかったらより重症な)中等度認知症に病状が進行していた期間である。そのことから、軽度認知症の進行抑制期間を、ドナネマブ群において(症状が進行した)中

等度による介護負担が短縮する期間とみなし、中等度認知症状態における介護負担が減少することに関する QOL 値を算出した。介護者の介護負担による QOL 値の減少分は、レカネマブの評価と同じ値を用いた。

【ドナネマブによる症状進行抑制期間に関する考え方】

公的分析による再分析モデルの基本的な考え方を図 4-3-3-1 に示す。軽度認知症、中等度認知症、重度認知症の 3 状態の滞在期間を考える。ドナネマブの比較対照と比べた有効性について、分析対象集団(b)の軽度認知症での期間を 5.44 か月延長するとした。

なお、臨床試験の結果からは、例えば分析対象集団(b)における症状抑制効果 5.44 か月が、軽度認知症の期間「のみ」を延長させることは示されていない。しかし、より病状が進行した中等度認知症を延長すると考えるよりも、当該設定の方がドナネマブの増分費用効果比が小さくなる(追加で獲得できる 5.44 か月の QOL 値が軽度認知症の状態で最も高いため)。よって、症状抑制効果 5.44 か月はより重症な認知症の状態ではなく、軽度認知症の期間のみを延長するとした。一方でそのことから、中等度認知症、重度認知症の状態における滞在期間は、ドナネマブ群と比較対照群で差がないものとして取り扱う。

【ドナネマブによる生存期間延長に関する考え方】

また、ドナネマブによる延命効果は、症状進行抑制の範囲内とするために、補正係数 $Y(0 \leq Y \leq 1)$ を乗じたものとした。すなわち軽度認知障害あるいは軽度認知症における症状進行抑制期間を X か月(本分析では 5.44 か月)とすれば、生存期間延長は $X \times Y$ とする(図 4-3-3-1)。

Y の値を一意に設定することは困難であるが、製造販売業者のモデルにおける推定値、具体的には「軽度認知症の症状進行抑制期間(1.99 年)」と「生存期間の延長期間(1.06 年)」の比から 0.53 と設定した。その場合、公的分析の分析モデルにおいては基本分析における生存期間延長は $5.44 \text{ か月} \times 0.53 = 2.88 \text{ か月}$ と計算できる。なお、この 2.88 か月は、公的分析の基本分析における生存期間の延長分である 0.05 か月よりも長い設定となっている。

【比較対照群】

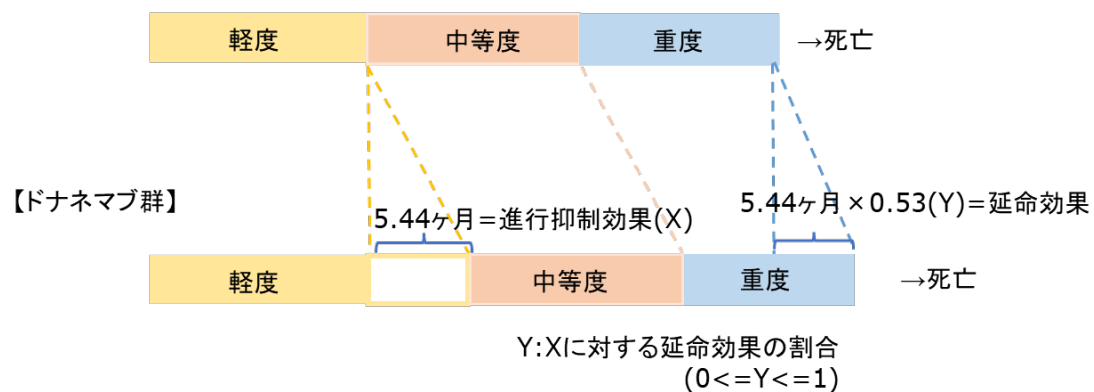


図 4-3-3-1 再分析でのアウトカム推計の考え方

【上記設定に基づく増分費用効果比の推計】

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

表 4-3-3-1 費用に関するパラメータの設定

	値	参考
費用(ドナネマブ)		
ドナネマブの最大投与期間(か月)	18	公的分析の設定
ドナネマブの薬剤費(円/350mg)	66,984	製造販売業者モデル設定
ドナネマブの投与費用(円/投与)	530	製造販売業者モデル設定
相対用量強度	94.30%	製造販売業者モデル設定
有害事象により 6 か月後に中止した患者の割合	■ %	製造販売業者モデル設定
12 か月目にアミロイドクリアランスによる治療中止割合	■ %	製造販売業者モデル設定
12 か月目に中止した患者の割合	■ %	製造販売業者モデル設定から計算
18 か月目に中止した患者の割合	■ %	製造販売業者モデル設定から計算
費用(症状改善薬)		
軽度認知症(円/年)	23,348	製造販売業者モデル設定から計算
中等度認知症(円/年)	21,931	製造販売業者モデル設定から計算
重度認知症(円/年)	20,263	製造販売業者モデル設定から計算
費用(医療費)		
軽度認知症(円/年)	228,566	製造販売業者モデル設定から計算
中等度認知症(円/年)	263,060	製造販売業者モデル設定から計算
重度認知症(円/年)	1,073,508	製造販売業者モデル設定から計算
費用(介護費:在宅)		
軽度認知症(円/年)	1,143,422	製造販売業者モデル設定から計算
中等度認知症(円/年)	1,129,270	製造販売業者モデル設定から計算

重度認知症(円/年)	1,536,202	製造販売業者モデル設定から計算
費用(介護費:施設)		
軽度認知症(円/年)	660,218	製造販売業者モデル設定から計算
中等度認知症(円/年)	599,208	製造販売業者モデル設定から計算
重度認知症(円/年)	1,159,792	製造販売業者モデル設定から計算
費用(その他の医療費)		
診断検査費用(円/患者 1 人あたり)	113,782	製造販売業者モデルの推計結果 (割引済みの期待費用)
アミロイド検出及びモニタリングにかかる費用(円/患者 1 人あたり)	86,104	製造販売業者モデルの推計結果 (割引済みの期待費用)
ARIA の有害事象治療費用(円/患者 1 人あたり)	63,296	製造販売業者モデルの推計結果 (割引済みの期待費用)
ARIA 以外の有害事象治療費用(円/患者 1 人あたり)	33	製造販売業者モデルの推計結果 (割引済みの期待費用)
終末期の医療費(円/患者 1 人あたり)	3,412,181	製造販売業者モデル設定
地域在住の患者割合		
軽度認知症	88.6%	製造販売業者モデルの推計結果から計算
中等度認知症	71.0%	製造販売業者モデルの推計結果から計算
重度認知症	27.6%	製造販売業者モデルの推計結果から計算
施設入所の患者割合		
軽度認知症	11.4%	製造販売業者モデルの推計結果から計算
中等度認知症	29.0%	製造販売業者モデルの推

		計結果から計算
重度認知症	72.4%	製造販売業者モデルの推 計結果から計算

表 4-3-3-2 QOL 値に関するパラメータの設定

	値	参考
QOL 値(患者:地域在住)		
軽度認知症	0.81	企業モデル設定
中等度認知症	0.74	企業モデル設定
重度認知症	0.54	企業モデル設定
QOL 値(患者:施設入所)		
軽度認知症	0.801	企業モデル設定
中等度認知症	0.662	企業モデル設定
重度認知症	0.436	企業モデル設定
ドナネマブの AE による QOL 値の減少		
ARIA の Disutility	-0.14	企業モデル設定
ARIA の Disutility の適用期間(日)	79.9	企業モデル設定
ドナネマブ群における症候性 ARIA-E の割合	25.71%	企業モデル設定

分析結果を、以下の表 4-3-3-3 および表 4-3-3-4 に示す。

表 4-3-3-3 再分析によるシナリオ分析の結果(分析対象集団(b): 公的医療の立場)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+ ドネペジル+非薬物療法	5.30	0.23	11,596,180	3,150,000	13,565,147
ドネペジル+非薬物療法	5.07	-	8,446,180	-	-

*レカネマブの費用対効果評価においては、ICER は 18,426,082 円/QALY であった。

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

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ドナネマブ+ ドネペジル+非薬物 療法	5.30	0.24	21,235,378	3,334,814	14,037,437
ドネペジル+非薬物 療法	5.07	-	17,900,564	-	-

*レカネマブの費用対効果評価においては、ICER は 16,703,239 円/QALY であった。

4.4 分析結果の解釈

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

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	アルツハイマー病による軽度認知障害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(費用と効果が同等)
そのように判断した理由	公的分析の基本分析の結果より、評価対象技術は比較対照技術に対して 581,004 円の費用削減であったため。

4.5 価格調整率の重み

3.4.1 節の論点 a-1 に記載した通り、公的分析は分析対象集団(a)および(b)の割合をそれぞれ 77.18%および 22.82%と設定することが適切であると考えた。

5. 価格調整に関連する分析

5.1 ドナネマブの価格調整に関連する分析について

ドナネマブに対する費用対効果評価について、以下の通り取り扱うこととなっている(「高額医薬品(認知症薬)に対する今後の対応について」令和 6 年 11 月 13 日 中央社会保険医療協議会)。

ア. 価格調整範囲に係る対応

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

(ア)価格調整の方法について

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

※引き上げ条件については、現行の規定を適用する。

(イ)調整後の価格の上限、下限について

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

公的分析では価格調整に関連する分析として、分析の立場ごとに以下を算出した。この分析は、公的分析の基本分析、および 4.3.3 節に記載したレカネマブの評価で使用されたモデルをベースとした場合のそれぞれについて行った。

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

5.2 価格調整に関連する分析の結果(基本分析)

5.2.1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

ICER が 500 万円/QALY となる薬価を表 5-2-1-1 に示す。なお、現時点でのケサンラ点滴静注 350mg の薬価は 66,948 円(①)である。

表 5-2-1-1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

	分析の立場	350mg 薬価(円)(②)	1-(②÷①)
分析対象集団(a)	公的医療	66,948	0%
	公的医療・公的介護	66,948	0%
分析対象集団(b)	公的医療	15,315	77.12%
	公的医療・公的介護	15,669	76.60%

5.2.2 差額の 25%を調整額とした場合の ICER

ICER が 500 万円/QALY となる価格と現在の差額を算出し、その差額の 25%を調整額とした場合の ICER を表 5-2-2-1 に示す。

表 5-2-2-1 差額の 25%を調整額とした場合の ICER

	分析の立場	調整後ドナネマブ薬価 (350mg)(円)	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
分析対象集団(a)	公的医療	66,948	--	-581,004	--
分析対象集団(b)	公的医療	54,040	0.150	2,201,213	14,630,096
	公的医療・介護	54,128	0.157	2,223,501	14,171,150

5.3 価格調整に関連する分析の結果(レカネマブの評価で使用されたモデルをベースとした場合)

5.3.1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

ICER が 500 万円/QALY となる薬価を表 5-3-1-1 に示す。なお、現時点でのケサンラ点滴静注 350mg の薬価は 66,948 円(①)である。

表 5-3-1-1 ICER が 500 万円/QALY となる薬価

	分析の立場	350mg 薬価 (円)(②)	1-(②÷①)
分析対象集団(a)	公的医療	66,948	0%
	公的医療・公的介護	66,948	0%
分析対象集団(b)	公的医療	22,922	65.76%
	公的医療・公的介護	19,424	70.99%

5.3.2 差額の 25%を調整額とした場合の ICER

ICER が 500 万円/QALY となる価格と現在の差額を算出し、その差額の 25%を調整額とした場合の ICER を表 5-3-2-1 に示す。

表 5-3-2-1 差額の 25%を調整額とした場合の ICER

	分析の立場	調整後ドナネマブ薬価 (350mg)(円)	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
分析対象集団(a)	公的医療	66,948	--	-581,004	--
分析対象集団(b)	公的医療	55,942	0.23	2,652,766	11,423,861
	公的医療・介護	55,067	0.24	2,798,068	11,778,078

6. 参考文献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence. Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID6222] 2025 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11221>.]
- [2] Scottish Medicines Consortium. donanemab (Kisunla) SMC2687 2025 [Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/donanemab-kisunla-full-smc2687/>.]
- [3] 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-Abeta protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80.
- [4] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Wang H, Nery ESM, Ardayfio P, Khanna R, Svaldi DO, Shcherbinin S, et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(8):100266.
- [8] 日本イーライリリー株式会社. 【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]. 2025.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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, DC. 2022.
- [13] 朝田 隆. 認知症のケアに関する実態把握のための調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究 2014 [Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/22271>.]
- [14] 朝田 隆. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 2013.
- [15] 厚生労働省. 令和4年度 介護給付費等実態統計 2022 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/22/index.html>.]
- [16] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ドナネマブ（遺伝子組換え）審査報告書 2025 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1190409>.]
- [17] A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). ClinicalTrial.gov 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511>.]
- [18] Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, Khanna R, Evans CD, Lu M, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2025;82(5):461-9.
- [19] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター（C2H）. 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 2024 [Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf.]
- [20] Gueorguieva I, Willis BA, Chua L, Chow K, Ernest CS, Shcherbinin S, et al. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. Clin Pharmacol Ther. 2023;113(6):1258-67.
- [21] Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022;79(10):1015-24.
- [22] van der Kall LM, Truong T, Burnham SC, Dore V, Mulligan RS, Bozinovski S, et al. Association of beta-Amyloid Level, Clinical Progression, and Longitudinal Cognitive Change in Normal Older Individuals. Neurology. 2021;96(5):e662-e70.

- [23] Quenon L, Collij LE, Garcia DV, Lopes Alves I, Gerard T, Malotiaux V, et al. Amyloid-PET imaging predicts functional decline in clinically normal individuals. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):130.
- [24] 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ドナネマブ（遺伝子組換え） 2025
[Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000276743.pdf>.]
- [25] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):669-78.
- [26] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement.* 2015;11(8):964-74.
- [27] Black CM, Ritchie CW, Khandker RK, Wood R, Jones E, Hu X, et al. Non-professional caregiver burden is associated with the severity of patients' cognitive impairment. *PLoS One.* 2018;13(12):e0204110.
- [28] 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.
- [29] 森脇 健介, 岩本 哲哉, 柏 宗伸, 森本 航輔, 前田 知美, 白岩 健, 下妻 晃二郎, 福田 敬. 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に対するレカネマブの費用対効果評価 2025 [Available from: https://c2h.niph.go.jp/results/atag/atag_rep_20250307.pdf.]

7. Appendix

7.1 公的分析の SR により特定された文献リスト

レカネマブ

201 試験関連(NCT01767311)

- 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-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8
- Berry DA, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, et al. Lecanemab for patients with early Alzheimer disease: Bayesian analysis of a phase 2b dose-finding randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e237230. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.7230
- McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Kanekiyo M, Irizarry M, Kramer LD, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):191. doi:10.1186/s13195-022-01124-2
- Honig LS, Barakos J, Dhadda S, Kanekiyo M, Reyderman L, Irizarry M, et al. ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2023;9(1):e12377. doi:10.1002/trc2.12377
- Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Lian Q, Swanson CJ, Berry DA, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):182. doi:10.1186/s13195-022-01129-x

301 試験関連(NCT03887455)

- Chen C, Katayama S, Lee JH, Lee JY, Nakagawa M, Torii K, et al. Clarity AD: Asian regional analysis of a phase III trial of lecanemab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(5):100160. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100160
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al.

Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
doi:10.1056/NEJMoa2212948

- Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):105. doi:10.1186/s13195-024-01441-8

NCT01230853 関連

- Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8(1):14. doi:10.1186/s13195-016-0181-2

ドナネマブ

TRAILBLAZER-ALZ 関連 (NCT03367403)

- 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):1691-1704. doi:10.1056/NEJMoa2100708
- Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of donanemab treatment with exploratory plasma biomarkers in early symptomatic Alzheimer disease: a secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(12):1250-1259. doi:10.1001/jamaneurol.2022.3392
- Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. Association of amyloid reduction after donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1015-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2793

TRAILBLAZER-ALZ 2 関連 (NCT04437511)

- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239
- Sato S, Hatakeyama N, Fujikoshi S, Katayama S, Katagiri H, Sims JR. Donanemab in Japanese patients with early Alzheimer's disease:

subpopulation analysis of the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized trial. *Neurol Ther.* 2024;13(3):677-695. doi:10.1007/s40120-024-00604-x

TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 関連(NCT03367403 and NCT04437511)

- Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, Khanna R, Evans CD, Lu M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2025;82(5):461-469. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0065

TRAILBLAZER-ALZ 6 関連 (NCT05738486)

- Wang H, Monkul Nery ES, Ardayfio P, Khanna R, Otero Svaldi D, Gueorguieva I, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. *Alzheimers Dement.* 2025;21(4):e70062. doi:10.1002/alz.70062
- Wang H, Monkul Nery ES, Ardayfio P, Khanna R, Viteri A, Fleming AJ, et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(8):100266. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100266

7.2 NDB 解析の内容(レカネマブの投与量)

目的:

4.3.2 に記載した通り、分析対象集団(a)については体重が 50kg 以下である場合とそうでない場合とで、レカネマブと比較した場合のドナネマブの費用対効果が異なる可能性があるため、体重が 50kg 以下の場合についてシナリオ分析を行った。また、体重によってドナネマブの費用対効果が大きく異なる可能性がある場合には、当該集団の割合を把握することも重要な情報であると考えて、それぞれの患者割合の推計を、NDB を用いて行った。本節には、その NDB 解析の方法を記載する。

分析方法:

分析期間

2024 年 11 月 20 日*から 2025 年 8 月 31 日まで

*ドナネマブの上市以降

対象患者

上記の分析期間において、以下の医薬品が処方された患者を対象とした。

- レケンビ点滴静注200mg 2mL (レカネマブ、以下 200mg バイアル)
- レケンビ点滴静注500mg 5mL (レカネマブ、以下 500mg バイアル)

集計項目

対象患者の初回投与時における、200mg バイアルと 500mg バイアルの処方数の組み合わせ別に患者数の集計を行った。なお、ここでの初回投与時とは、各患者に対して上記の医薬品が算定された日時のうち、最も日付が古い時点のことをいう。

分析結果:

結果を表 7-2-1 に示す。体重 50kg 分以下のレカネマブ投与量に相当する、500mg 以下の用量が処方された患者数は 4780 例であり、その割合は約 48.4%であった。

表 7-2-1 処方バイアル数別の患者数

「レケンビ点滴静注 200mg」の処方数	「レケンビ点滴静注 500mg」の処方数	患者数
1	0	32
2	0	1180
0	1	3728
3	0	2913
1	1	1770
4	0	425
2	1	107
0	2	55
5	0	10 未満

灰色の部分: 体重 50kg 分以下のレカネマブ投与量に相当する、500mg 以下の用量が処方された患者

*レカネマブは 1 回あたり 10 mg/kg を投与する

7.3 NDB 解析の内容(ドナネマブとレカネマブのシェア)

目的:

3.4.1 節 a)-1 に記載した通り、公的分析は製造販売業者の設定した患者割合のうち、MMSE22-28 に関してはドナネマブとレカネマブの使用実態を反映した調整を行うことが適切であると考えた。ドナネマブとレカネマブの使用実態を把握するため、公的分析は両剤の新規使用患者数に関する NDB 解析を行った。

分析期間

2024 年 11 月 20 日*から 2025 年 8 月 31 日まで

*ドナネマブの上市以降

対象患者

上記の分析期間において、以下の医薬品が処方された患者を対象とした。

- レケンビ点滴静注200mg 2mL (レカネマブ)
- レケンビ点滴静注500mg 5mL (レカネマブ)
- ケサンラ点滴静注液350mg 20mL (ドナネマブ)

集計項目

ドナネマブとレカネマブのそれぞれについて、新規使用患者数を月別に集計した。なお、ここでの新規使用とは、各患者に対して上記の医薬品が算定された日時のうち、最も日付が古い時点とした。

分析結果:

解析結果を表 7-3-1 に示す。

表 7-3-1 月別の新規使用患者数

	レカネマブ	ドナネマブ
2024 年 11 月*	209	10 未満
2024 年 12 月	498	40
2025 年 1 月	598	198
2025 年 2 月	538	256
2025 年 3 月	473	324
2025 年 4 月	571	367
2025 年 5 月	490	419
2025 年 6 月	490	464
2025 年 7 月	504	530
2025 年 8 月	485	488

*ドナネマブの上市以降