

2021年9月10日

厚生労働大臣

田村 憲久 様

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

理事長 藤原 康弘 様

公益社団法人 認知症の人と家族の会

代表理事 鈴木 森夫

医薬品承認申請中のアデュカヌマブについて（要望）

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は当会に対しまして格段のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、現在国内で1,000万人とも推計されている、軽度認知障害（MCI）および認知症の人は、超高齢社会を迎える中、増加の一途を辿っております。その中でも、認知症の人の5～6割を占めるアルツハイマー病の人およびその家族は、たとえ早期に診断を受けることができても、根治的な治療方法のない現状の中で、精神的・肉体的また経済的にも大変疲弊し、深刻な問題を抱えております。

現在、日本においてアルツハイマー病に使用できる薬剤としては、症状の進行を遅らせる効果が認められているドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4つが承認されているものの、発症の根本原因に関与する疾患修飾薬は、残念ながらひとつもありません。

しかし、今年6月9日、世界中の認知症の人およびその家族が長年待ち焦がれていた疾患修飾薬のひとつであるアデュカヌマブが、米国食品医薬品局（FDA）において迅速承認されたとの朗報がもたらされました。これを、私たちは一条の希望の光と受け止めました。

アデュカヌマブについては、日本でも、昨年12月に厚生労働省に承認申請が出されており、医薬品医療機器総合機構（PMDA）で審議中と伺っています。

認知症の人、家族の願いは「治りたい」です。現在認知症に苦しんでいる人、これから認知症に向きあう人たちのために、早く治療を受けられるようになってほしいと願っています。

どうか、わが国でもアデュカヌマブが速やかに承認されるよう、切にお願い申し上げます。

以上

2021年7月28日

日医総研リサーチレポート No. 109

アルツハイマー病に対する新薬アデュカヌマブ (Aduhelm™) の
米国 FDA の承認について

日本医師会総合政策研究機構

主任研究員 森井大一

主席研究員 前田由美子

主席研究員 村上正泰

地域医療課薬務対策室室長 野村香織

副所長 原祐一

アルツハイマー病に対する新薬アデュカヌマブの米国 FDA の承認について

日本医師会総合政策研究機構 森井大一、前田由美子、村上正泰、原祐一

日本医師会地域医療課薬務対策室 野村香織

◆ アデュカヌマブ ◆ アルツハイマー病 ◆ ARIA ◆ 国民皆保険
◆ MCI ◆ 認知症 ◆ 高額薬価

◆ アデュカヌマブ (Aduhelm™)

アルツハイマー病の病態であるアミロイド β 沈着を抑制する新薬である。アルツハイマー病に対する初めての疾病修飾薬として期待されている。

◆ アデュカヌマブ (Aduhelm™) の米国での承認プロセス

Accelerated Approval Pathway という特例的な承認となっている。承認過程で示された第 III 相臨床試験のエビデンスが疑問視されるなど、承認までの道のりはスムーズではなかった。承認後も、Nature を含む複数の媒体から疑問視する意見が出ている。

◆ アデュカヌマブの経済性

米国での薬価は 1 人の患者に対し 1 年で \$56,000 であり、これは日本円で 610 万円に相当する。軽度認知障害を含むアルツハイマー病が適応となっており、米国に 620 万人、日本にも数百万人の患者がいるとされている。

◆ 同系薬の動向

同様の作用機序を持つ複数の抗アルツハイマー病薬の臨床研究が進んでおり、今後同種の問題が起こる可能性がある。

目次

1. はじめに	4
2. 日本における認知症とアルツハイマー病	5
2.1. 認知症とアルツハイマー病 (AD)	5
2.2. 認知症患者の将来推計	5
2.3. AD の臨床像	6
2.4. AD の病理	7
2.5. AD の治療薬	7
2.6. 軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI)	8
2.6.1. MCI の定義	8
2.6.2. AD による MCI	8
2.6.3. AD 及び AD による MCI に先行する preclinical AD	8
3. アデュカヌマブ (Aduhelm™) について	10
3.1. 米国での承認プロセス	10
3.2. 米国での承認プロセスに対する批判	12
3.3. アデュカヌマブ (Aduhelm™) の承認内容	13
3.3.1. 適応	13
3.3.2. 用法・用量等	13
3.3.3. 副作用	13
4. アデュカヌマブ (Aduhelm™) の経済性	14
4.1. アメリカでの薬価	14
4.2. Biogen による薬価の根拠説明	14
4.3. アメリカでの薬価に対する異論	14
4.4. 日本で上市された場合の医療への影響	14
5. 考察	16
5.1. 適応範囲	16
5.2. 同系薬への影響	17

1. はじめに

2021年6月7日、米国食品医薬品局（Food & Drug Administration、FDA）が、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）に対する新薬であるアデュカヌマブ（商品名 Aduhelm[®]）を承認したと発表した¹。この新薬は、エーザイと Biogen が共同開発した。報道によると日本でも2020年12月に薬事申請されており、2021年中には承認されるかどうかの判断が下されるとの見通しが示されている²。

従来から、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4種類の認知症治療薬が広く臨床現場で使用されてきたものの、いずれも根本的な病態を改善するものではなく、臨床上の効果は限定的であった。これに対し、アデュカヌマブはADの主たる病態であると考えられているアミロイドβの沈着を低下させる^{3,4}。これは従来なかったADの病態に対する直接的な作用である。そのため、アデュカヌマブがADの根本的な治療薬となることが期待されている。

しかし、今回のFDAの承認は、一部の科学者の間で困惑をもって受け止められている⁵。米国での承認プロセスの中で示された2つの第III相臨床試験の結果がそれぞれ相反した結果を示したことや、臨床効果を認めたとする試験に対しても以前から疑義が呈されていたためである⁶。これに加えて、開発企業が設定した薬価にも大きな注目が集まっている。今回の承認を受けて発表された薬価は一人の患者あたり年\$56,000であり、これは日本円で610万円となる⁷。アメリカ国内には620万人のAD患者がいるとされ、この中から一定以上の割合の患者が毎年同治療薬による治療を受けることとなれば、国全体としての医療費は膨大となると考えられる⁸。そのため、米国では承認後すぐにこの新薬の公的保険（メディケア）収載が議論されはじめた^{9,10}。仮に、今後発表される臨床効果をアウトカムとしたRandomized Controlled Trialにおいてその有効性と安全性が確認されれば、それほど時期を置かず日本でも承認される可能性が高い。今後の日本での承認に備えて、薬価及び国民皆保険制度の中でどのようにアデュカヌマブを位置づけるべきかについて広範な意見集約が求められる。

2. 日本における認知症とアルツハイマー病

2.1. 認知症とアルツハイマー病 (AD)

認知症とは、一度正常に発達した知的機能が、後天的な脳の器質的障害により持続的に低下し日常生活や社会生活に支障をきたす状態と定義される神経変性疾患である。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は認知症の原因疾患として最も頻度が高く、認知症のうち約 67.6% を占める (表 1) ¹¹。

表 1 日本における認知症の種類

認知症の種類	割合
アルツハイマー型認知症	67.6%
脳血管性認知症	19.5%
レビー小体型認知症	4.3%
その他	8.6%

2.2. 認知症患者の将来推計

認知症の最大のリスクは加齢であり、高齢になるほど認知症のリスクは高くなる。認知症患者数の推計は多数存在するが、2014 年の二宮利治教授 (九州大学大学院医学研究院、衛生・公衆衛生学分野) の推計では 2025 年には上位推計で 730 万人となるとしている (表 2) ¹²。

表 2 日本における認知症患者の推計

	2012 年	2015 年	2025 年
各年齢の認知症有病率が一定の場合の将来推計 人数/ (率)	462 万人 (15.0%)	517 万人 (15.7%)	675 万人 (19.0%)
各年齢の認知症有病率が上昇する場合の将来推計 人数/ (率)		525 万人 (16.0%)	730 万人 (20.6%)

2.3. AD の臨床像

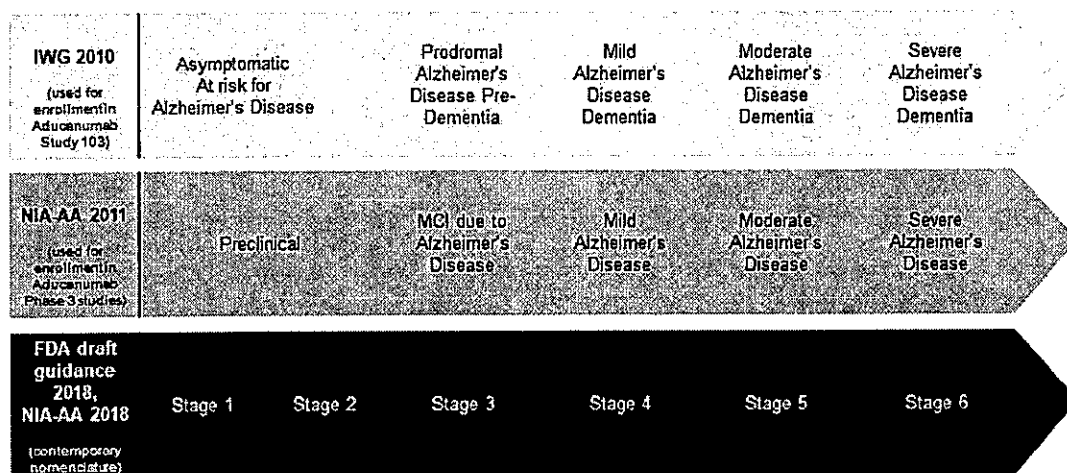
AD の臨床像としては、記憶障害、見当識障害から発症することが多く、さらに失認・失行・失語・構成障害・判断力障害等を呈する進行性の病態である。認知症の症状には、中核症状と周辺症状の2種類があり、中核症状のいずれかは認知症の発症過程において必ず出現してくる症状、周辺症状は必ずしも出現するとは限らない症状と定義される(表3)。

表3 認知症の症状

	具体的症状
中核症状	・記憶障害 ・実行機能障害 ・判断力の障害 ・見当識障害 ・失行 ・失認 ・失語
周辺症状(行動・心理症状: BPSD)	・妄想幻覚 ・睡眠障害 ・せん妄 ・抑うつ ・暴言暴力 ・徘徊 ・不潔行為

また、AD の病期分類に関しては、これまでいくつかの試みがあるが、FDA¹³は下記にみる Stage1~6 の病期分類を採用している(図1)。

図1 AD の病期分類¹⁴



2.4. AD の病理

病理的特徴としては、大脳皮質を中心に神経細胞の脱落と、神経原線維変化、脳実質に出現する老人斑がみられる。神経原線維変化は細胞内に蓄積した異常線維の塊である。老人斑アミロイドはアミロイドβ (Aβ) ペプチドから構成されている。Aβ は正常状態では分解酵素によって消失していくが、何らかの原因により過剰蓄積が起こり、老人斑が形成されて最終的にADを発症すると考えられている。

2.5. AD の治療薬

AD の治療法としては、中核症状に対して現在本邦で利用可能な薬剤は4種類である(表4)。

表4

	コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)			NMDA 受容体アンタゴニスト
薬剤名	ドネペジル	ガラントミン	リバスチグミン	メマンチン
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アスロテリックモジュレーター	AChE/BuChE 阻害	NMDA 受容体阻害
半減期 (h)	70~80	8~9.4	3	55~71
代謝	肝臓 (CYP3A4, 2D6)	肝臓 (CYP2A6, 3A4)	腎排出	腎排出
適応	軽度~高度	軽度~中程度	軽度~中程度	中程度~高度
投与経路	内服	内服	貼付	内服
薬価(2021年)	一般量 5 mg 先発品 211.3 円 後発品 48.3~115.5 円	一般量 8 mg 2錠 先発品 160.4 円 ×2 後発品 33.4~55.4 円×2	一般量 18 mg 先発品 370.7 円 後発品 173.4 円	一般量 20 mg 先発品 408.0 円 後発品 133.4 円

2.6. 軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI)

2.6.1. MCI の定義

認知症の前段階として、軽度認知障害(MCI)という疾患概念がある。これは Petersen らによって提唱されたもので、MCI の約 10%が翌年には認知症に進行するとされている¹⁵。

Petersen らによる MCI の診断基準

1. 記憶障害の訴えが本人または家族から認められている
2. 日常生活動作は正常
3. 全般的認知機能は正常
4. 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する
5. 認知症ではない

国内の MCI の推定人数は約 400 万人と考えられている¹⁶。

2.6.2. AD による MCI

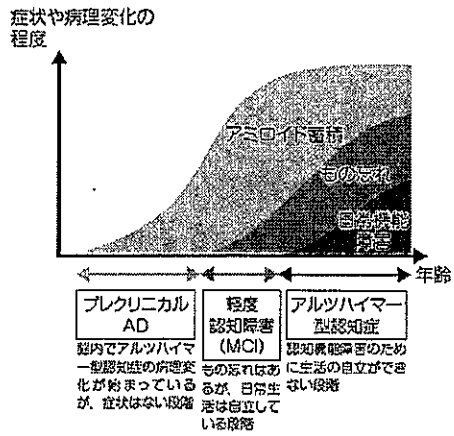
AD を原因とする MCI は、レビー小体型認知症、脳血管認知障害、前頭側頭葉変性症、プリオン病、腫瘍、代謝性疾患等の全身疾患や脳疾患を除外し、認知機能の持続的低下の確認、原因遺伝子疾患 (APP、PS-1/PS-2) や原因遺伝子 ApoE4 等の遺伝的危険因子を有するもの、と定義される。MCI は臨床症状であり、AD は画像診断・臨床診断などを含めた総合的な診断となる。

2.6.3. AD 及び AD による MCI に先行する preclinical AD

2011 年に National Institute on Aging- Alzheimer's Association (NIA-AA) によって制定された AD ガイドラインにおいて、AD 及び AD による MCI に先行する preclinical AD が定義された。

アミロイド PET 陽性を示した健常者を 3 年間追跡すると 26%が MCI もしくは軽度認知症に進展し、陰性群に比べ危険度が 4.8 倍上昇した。このように preclinical AD は MCI 及び AD に進展する前駆期と考えられる (図 2) ¹⁷。

図2 AD 早期段階発生 の時間経過¹⁸



3. アデュカヌマブ (Aduhelm™) について

3.1. 米国での承認プロセス

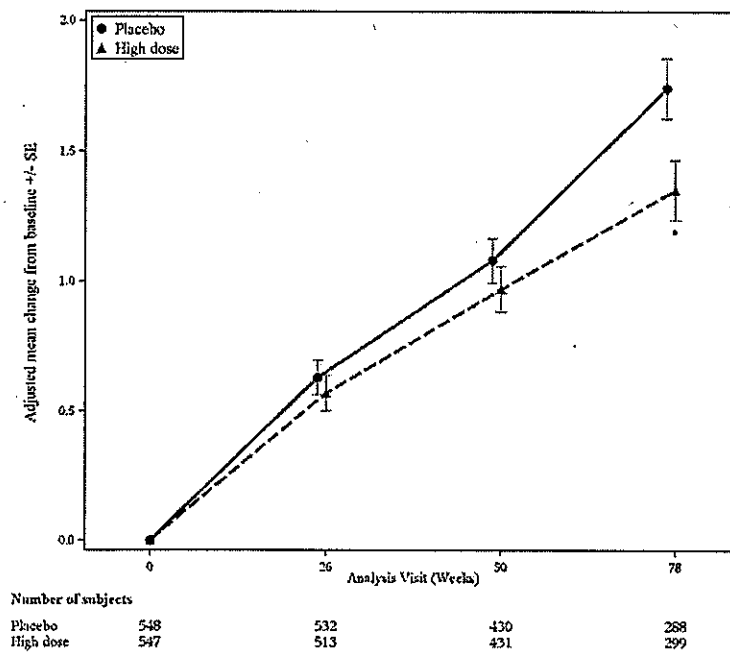
今回の FDA の承認は、Accelerated Approval Pathway と呼ばれる手続きで行われた。この手続きは、重篤で生命を脅かす可能性のある疾患に対して、特に従来薬と比べて（臨床上の有効性が確認されていない段階ではあるものの）利点が多いことが期待される薬剤の承認について認められているものである¹⁹。この手続きの中では、承認を基礎づける効果指標に関して、臨床的指標ではなく代替指標（今回はアミロイド PET で測定された脳組織中のアミロイド B 沈着等の減少）を用いることが認められている。

今回の承認に際して、同様のデザインで同時期に行われた 2 つの第 III 相臨床試験が提示された。一つは ENGAGE trial (NCT 02477800)²⁰であり、これは承認過程で Biogen が提出した資料の中では Study 301 と称され、添付文書の中では Study 2 となっているものである。そしてもう一つは EMERGE trial (NCT 02484547)²¹であり、こちらは承認過程の資料では Study 302 とされ、添付文書の中では Study 1 となっている。

開発者である Biogen 及びエーザイは、2019 年 3 月に、両方の臨床試験において有効性の証明がなかったとして一旦開発の中止を発表していた²²。しかし、その後、研究中断後の症例追加が行われ、再解析された結果を踏まえて FDA に承認申請されるに至った²³。

臨床効果に関しては、プラセボとの比較で認知機能の低下を Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) で 22%程度抑えたとする EMERGE trial のサブセット解析 (図 3) と、臨床的指標では有意な差はないとする ENGAGE trial の結果に結論が分かれた。FDA はこれらの臨床研究の biomarker に絞って評価を行い、Accelerated Approval Pathway で承認したものである。CDR-SB 等の臨床指標については、FDA も「末梢・中枢神経薬助言委員会は (EMERGE trial が) 臨床的有効性を証明するエビデンスであると認めることに反対であった」と認めている。その上で、FDA は、承認後に改めてアデュカヌマブの臨床的効果を評価し直すことを開発者に求め、結果次第で承認を取り消すとしている²⁴。

図 3 CDR-SB のベースラインからの変化²⁵



日本でも米国の Accelerated Approval Pathway と類似の条件付き早期承認制度がある。これは令和元年の薬機法改正で法制化されたもの（薬機法 14 条 5 項）だが、条文はその対象を「当該医薬品の有効性及び安全性を検証するための十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難であるとき」及び「その他の厚生労働省令で定めるとき」としている。省令による「その他」は「臨床試験の実施に相当の時間を要すると判断されるとき」（薬機法施行規則 45 条の 2）となっており、法 14 条 5 項の条文趣旨が希少疾患に対する医薬品の早期承認が想定されていると解される。AD は希少疾患には当てはまらず、日本においてアデュカヌマブが条件付き早期承認制度の対象となるものではない。

3.2. 米国での承認プロセスに対する批判

2020年11月6日に開かれたFDAの末梢・中枢神経薬助言委員会において、“successful”²⁶として提示された第III相臨床試験（EMERGE trial）はADに対するアデュカヌマブの有効性を証明するものではない、とする意見が出された²⁷。この研究については、一部の被験者の割付が実質的に解除されていたことが問題視されている。副作用の一つであるアミロイド関連画像異常（Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIA）をフォローするためにMRIの撮像が定期的に行われていたが、ARIAは実薬群にしかほぼ出ないためである。ARIAの発症が実薬投与群の35%にみられることと、評価指標であるCDR-SBが主観的情報に依存していることの2点から、研究結果のバイアスとなりうるとの懸念が示されている²⁸。さらに、ARIAの発現がAPOE ε4 遺伝子キャリアに偏って出る傾向があり、且つAPOE ε4 遺伝子がADの発症・増悪リスク因子であることも問題となる。投与完遂患者のsubsetによる有効性の証明を主張するEMERGE trialでは、その最終解析の中から（ARIAによる離脱のため）APOE ε4 遺伝子が少なくなるバイアスがあるためである²⁹。

その上で、この研究を承認にかかるエビデンスとして用いることについて10人の末梢・中枢神経薬助言委員会委員から反対の意思が示された³⁰。さらに、アデュカヌマブの臨床的効果に関して否定的な結果の臨床試験（ENGAGE trial）について、FDAが不当に排除しているとする意見もある³¹。

また、仮に臨床的効果指標で統計的に有意な差が確認されたとしても、効果の大きさがどれほどであれば臨床的に意味があるといえるのかという指標（Minimum Clinically Important Difference, MCID）がADに関して確立していないことも評価を難しくさせているとの指摘がある³²。

3.3. アデュカヌマブ (Aduhelm™) の承認内容

3.3.1. 適応

承認時、適応疾患は AD とのみ記載されたが³³、2021 年 7 月 8 日に改定が行われ、第 III 相臨床試験の組み入れ基準に準じて、MCI 及び軽度認知症がその対象となった³⁴。

3.3.2. 用法・用量等

- ・ 用量調整スケジュール

表 5

経静脈投与 (4 週毎)	用量
初回、2 回目	1mg/kg
3 回目、4 回目	3mg/kg
5 回目、6 回目	6mg/kg
7 回目以降	10mg/kg

- ・ 1 時間かけて経静脈投与する。投与は 4 週間毎に行う。
- ・ 副作用の ARIA を確認するため、投与開始前 1 年以内、第 7 回目及び第 12 回目投与の前に MRI を撮像する。

3.3.3. 副作用

- ・ アミロイド関連画像異常 (Amyloid Related Imaging Abnormality, ARIA)

初回から 8 回目までの投与期間中は注意して経過観察を行い、患者が症状を訴えれば MRI 等の検査が必要となる。ARIA は一過性の脳浮腫であり、微小脳出血を伴うこともある。35%の投与患者に見られる。ARIA の症状としては、頭痛や意識障害等があるが、ほとんど (88%) の患者では、症状は自然に軽快する。投薬を受けた患者の 0.3%で重篤な副作用を呈する。

- ・ 過敏症

血管浮腫や蕁麻疹を呈することがある。

4. アデュカヌマブ (Aduhelm™) の経済性

4.1. アメリカでの薬価

MCI 又は軽度認知症のアメリカ人の平均体重 (74kg) 換算での一回投与量 (維持投与量) に対する価格は \$ 4,312 と設定されている。4 週間毎の投与で年 13 回投与とすると、年間 \$ 56,000 となる。これは日本円で 610 万円に相当する。初年度は、低用量から投与開始し 7 回目以降に維持投与量となるためこの金額よりも低額となる。公定価格がないアメリカにおいて実際の実勢価格がこのままの金額であるとは限らないが、高額であることには変わりはないだろう。

4.2. Biogen による薬価の根拠説明³⁵

AD は、患者、家族及び社会全体に大きな経済的負荷となっている。AD のために、アメリカ全体で 1100 万人が年間で 153 億時間の無報酬介護に従事している。AD をはじめとする認知症の介護に対して、アメリカ全体で \$ 6,000 億 (約 66 兆円) の費用がかかっており、AD 患者にかかる生涯費用は一人当たり \$ 50 万 (約 5500 万円) である。そしてこれらの費用のほとんどは、患者の家族によって支払われている。

4.3. アメリカでの薬価に対する異論

アデュカヌマブについては、近年米国での支払者 (保険者) 等から急速に評価を高めている臨床経済的評価研究所 (Institute for Clinical and Economic Review, ICER) がドラフト版として報告書を公開している³⁶。報告書は、不確定要素が多く最終的な結論ではないと断りつつ、以下のような経済評価を示している。承認過程で提示された結果が相反する 2 つの第 III 相臨床試験のデータを統合して評価したところ、その価値は年額で \$ 2,560 から \$ 8,290 であった。また、有効性があったとする研究のみを対象とした場合においても、\$ 11,120 から \$ 23,120 と実際に設定された \$ 56,000 を下回っている。

4.4. 日本で上市された場合の医療への影響

新薬の薬価算定にあたっては、類似薬があるものとならないものに大きく二分される。AD/認知症に関しては、上述したようにドネペジル等の薬剤が従来から上市されている

ものの、アデュカヌマブは全く新しい作用機序をもった薬剤であり、「類似薬のないもの」に分類される可能性が高い。この場合、薬価算定の基本原理は、原価計算方式となる。

わが国の認知症患者数は 600 万人と推定されており、MCI を含めるとその数は 1000 万人を超えると考えられる³⁷。佐渡充洋助教（慶応大学、精神・神経科学教室）らが発表した研究によると、認知症全体の社会的費用は年間 14.5 兆円（医療費：1.9 兆円、介護費：6.4 兆円、インフォーマルケアコスト：6.2 兆円）となっている。認知症の原因としては、AD が 3 分の 2 を占めるとされており、少なくとも 600 万人程度の有病者がいると考えられる。仮に 1000 万人の AD 及び MCI の 1 割の患者に年 500 万円の新薬を投与すると、5 兆円の医療費を投じることとなる。現在の国民医療費が 43 兆円（内 9 割弱が公費又は保険料）³⁸であることと比較しても、我が国の医療に与える影響は甚大なものとなる。医療機関の費用構造として、医薬品にかかる費用は 2 割強であるが、この割合は増加傾向にあることが以前から指摘されている^{39,40}。アメリカと同水準の薬価で日本にアデュカヌマブが上市された場合、医療費全体を押し上げると同時に、医療費の内訳に占める医薬品の割合をも劇的に増大させることは確実である。このことは、国民皆保険制度の持続可能性にとって重大な懸念となりうる。また、研究の進展に伴い新薬の適応範囲が予定された診療報酬改定の途中で変更される（preclinical AD や Aβ 沈着確認症例等）ことも考えられ、それを契機として平成 29 年 2 月のオプジーボ[®]の薬価を半額に引き下げた前例のような無用の混乱をもたらすことへの懸念も生まれる。効果と安全性が確認された場合は、国民にとっての真の福音とするべく、誰もがその恩恵を受けることができること及び国民皆保険制度の持続可能性にも配慮した適応・投与基準や薬価を設定する必要がある。

5. 考察

5.1. 適応範囲

第1章にみたようにADは神経変性疾患である。ある程度病期が進行し、神経変性の程度が高度になると、新薬をもってしてもその回復は困難と考えられる。Biogenのコンサルタントでカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)の神経科学分野の教授を務めるダグラス・ガラスコは、2020年11月6日に開かれた末梢・中枢神経薬助言委員会に出席した際に、「アミロイドをターゲットとした治療戦略は、広範な神経変性が進む前の、病期が浅い段階でより効果が期待できる。」と発言している⁴¹。同様に、Biogenの開発責任者であるサマンサ・ヒーバーレインも同委員会の中で「臨床試験には認知機能症状が初期の患者を組み入れている。我々は、このように患者の神経変性が軽度の段階でこそ、この新薬の臨床的価値がより大きいと考えている。」と述べている⁴²。仮にこれらの見解が正しければ、神経変性の病因に直接作用するアデュカヌマブをはじめとした抗AD薬は軽度AD、MCI及びpreclinical ADの段階で使用を開始する必要があることになる。

すでに述べたように、国内のMCIの推定人数は約400万人であり、preclinical ADの数は不明であるがAβの蓄積からMCI発症の期間等を考慮するとMCIと同等程度の患者数がある可能性がある。さらに、ApoE4遺伝子保有者もpreclinical ADのリスクとされており⁴³、ApoE4遺伝子保有者がMCIを発症し、さらにADへと進行する可能性が高いと考えられる。抗AD薬(アデュカヌマブ)の適応範囲を、軽度AD、MCI、preclinical AD、ApoE4遺伝子保有者等とすると対象者の数は大きく影響を受けることになる。

5.2. 同系薬への影響

現在開発が行われている抗AD薬・抗認知症薬は、アデュカヌマブ以外にも多数に上り、そのうち数種類が治験中である（表6）。

表6 治験中の薬剤⁴⁴

薬剤名	薬剤の特徴	投与経路
ガンテネルマブ	抗Aβ抗体	注射（静注）
クレネツマブ	抗Aβ抗体	注射（静注）
アデュカヌマブ	抗Aβ抗体	注射（静注）
ソラネツマブ	抗Aβ抗体	注射（静注）
ベルベセスタット	BACE1阻害薬	経口
エレンベセスタット	BACE1阻害薬	経口
ラナベセスタット	BACE1阻害薬	経口
ピオグリタゾン	PPAR γ 作動薬	経口
インスリン	インスリン	経鼻

抗AD薬の候補としては、抗Aβ抗体、BACE1阻害薬、PPAR γ 作動薬などがあり、今後も多くの薬剤が開発されると考えられる。また、preclinical AD、MCI、ADと診断される患者数が高齢者の増加とともに増えていくことは確実である。抗AD薬に対する社会的需要は大きく、高額薬価で保険適応となる度に大きな問題となると考えられる。米国におけるアデュカヌマブと同等の水準の薬価で、数百万人を対象とする薬剤を本邦において保険収載することは実質的に不可能である。広範な対象者を想定して保険適応をするのであれば妥当な薬価に設定する必要がある、逆に、対象者を限定すればどのような根拠に基づいてどのような投与基準を選択するのかが大きな問題となる。しかし一方で、有効性が証明され他国でも承認されている薬剤を、本邦のみ保険収載しないとなれば、これも大きな政治的問題となる可能性がある。

近時は、すでに類似薬がある新薬については費用対効果に応じて価格調整を行う制度（費用対効果評価制度）の運用が始まっており、十分な効果がなければ薬価は抑えられる可能性はある。しかし、先行して上市されている医薬品の薬価自体が高額であれば、その薬価との比較の中では増分費用効果比（ICER）が低く抑えられるため、薬価の抑

制には寄与しない可能性が高い。加えて、費用対効果評価制度はあくまで薬価と効果のバランスを見たものであり、その対象となる患者数が数百万人以上となったときに、トータルの医療費への影響がコントロールされることを保障しない。希少疾患の医薬品に対する価格調整基準を緩和するのと同じ発想で、対象患者が極端に多いときには逆に厳しい価格調整を行うという政策判断は十分に検討する価値がある。

今回のアデュカヌマブが十分なADの臨床上の効果がなかったとしても、将来的には安全で有効な抗AD薬が開発される可能性はある。高齢者が今以上に増加する近い将来において、ADを含めた認知症治療をどのように位置づけていくのかについて、国民的な議論を始める時期に来ている。

脚注

- ¹ FDA NEWS RELEASE, FDA, Jun 7, 2021, Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug:
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>
- ² 毎日新聞 2021年6月8日朝刊1面、アルツハイマーの原因物質を除去 米FDA、新薬承認
- ³ Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al, Nature, 2016, The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease.
- ⁴ FDA, Prescribing information of Aduhelm:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf
- ⁵ Asher Mullard, Nature, Jun 8, 2021, Landmark Alzheimer's drug approval confounds research community: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01546-2>
- ⁶ Shneider L, Lancet 19:2:111-112, 2020, A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease
- ⁷ BIOGEN, Jun 7, 2021, Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™:
<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-launch-multiple-initiatives-help-patients>
- ⁸ Robert Cyran, REUTERS, Jun 8, 2021, Alzheimer's drug feeds U.S. healthcare cost spiral:
<https://www.reuters.com/breakingviews/alzheimers-drug-feeds-us-healthcare-cost-spiral-2021-06-07/>
- ⁹ Paige Minemyer, FIERCE Healthcare, Jun 7, 2021, CMS should act quickly on a national coverage decision for Biogen's newly approved Alzheimer's drug:
<https://www.fiercehealthcare.com/payer/experts/cms-should-act-quickly-a-national-coverage-decision-for-biogen-s-newly-approved>
- ¹⁰ Joshua Cohen, Forbes, Jun 7, 2021, Controversial FDA Approval Of Alzheimer's Drug Aducanumab Sets Stage For Possible Medicare Coverage battle:
<https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2021/06/07/controversial-fda-approval-of-alzheimers-drug-aducanumab-sets-stage-for-possible-medicare-coverage-battle/?sh=1d4e7ea619dc>
- ¹¹ 厚生労働省老健局、令和元年6月20日、認知症施策の総合的な推進について(参考資料):
<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>
- ¹² 二宮利治、清原裕、小原知之、米本孝二、日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究:
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A_upload/201405037A0003.pdf
- ¹³ Jack Jr AR, Bennett DA, Blennow K, et al. Alzheimer's Dement, 2018. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958625/pdf/nihms960157.pdf>
- ¹⁴ Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting November 6, 2020 : <https://www.fda.gov/media/143502/download>
- ¹⁵ Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivanik RJ, Tangalos EG, Kokman E. 1999. Arch Neurol 56, P303-308. Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome.
- ¹⁶ 厚生労働省老健局、令和元年6月20日、認知症施策の総合的な推進について(参考資料):

<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>

¹⁷ Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Dement, 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.

¹⁸ 岩坪威、日本医師会雑誌 第147巻・特別号(2)『認知症トータルケア』V. 代表的な認知症疾患 アルツハイマー型認知症

¹⁹ FDA, Accelerated Approval Program.
<https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-drugs/accelerated-approval-program>

²⁰ 221AD301 Phase 3 Study Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (ENGAGE): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800>

²¹ 221AD302 Phase 3 Study Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547>

²² Biogen, March 21, 2019, Biogen and Eisai to Discontinue Phase 3 ENGAGE and EMERGE Trials of aducanumab in Alzheimer's Disease:
<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-discontinue-phase-3-engage-and-emerge-trials>

²³ Shneider L, Lancet 19:2:111-112, 2020, A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease

²⁴ FDA, June 7, 2021, FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease:
<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>

²⁵ FDA, Prescribing information of Aduhelm:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf

²⁶ Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting November 6, 2020: <https://www.fda.gov/media/143502/download>

²⁷ Dunn B, June 7, 2021, Memorandum: <https://www.fda.gov/media/149903/download>

²⁸ Brenda Sundburg, PharmaIntelligence, What Did US FDA Do Wrong In Its Review Of Aducanumab AdCom members Hagve A list:
<https://pharmaintelligence.informa.com/ja-jp/resources/product-content/what-did-us-fda-do-wrong-in-its-review-of-aducanumab-adcom-members-have-a-list>

²⁹ Shneider L, Lancet 19:2:111-112, 2020, A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease

³⁰ Dunn B, June 7, 2021, Memorandum: <https://www.fda.gov/media/149903/download>

³¹ Brenda Sundburg, PharmaIntelligence, What Did US FDA Do Wrong In Its Review Of Aducanumab AdCom members Hagve A list:
<https://pharmaintelligence.informa.com/ja-jp/resources/product-content/what-did-us-fda-do-wrong-in-its-review-of-aducanumab-adcom-members-have-a-list>

³² Liu K, Schneider L, Howard R, Lancet Psychiatry, 2021, The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trial:
[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(21\)00197-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(21)00197-8/fulltext)

³³ FDA, Prescribing information of Aduhelm:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf

³⁴ FDA, Prescribing information of Aduhelm:
<https://www.biogen.com/us/aduhelm-pi.pdf>

³⁵ BIOGEN, Jun 7, 2021, Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™:
<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-launch>

h-multiple-initiatives-help-patients

³⁶ ICER, May 5, 2021, Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_ALZ_Draft_Evidence_Report_050521.pdf

³⁷ 厚生労働省老健局、令和元年6月20日、認知症施策の総合的な推進について(参考資料): <https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>

³⁸ 厚生労働省、令和2年11月30日、平成30年度国民医療費の概況: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/18/index.html>

³⁹ 厚生労働省、平成24年8月30日、国民医療費の構造: <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ilds-att/2r9852000002ilie.pdf>

⁴⁰ 前田由美子、日本医師会総合政策研究機構、2016年11月8日、日医総研ワーキングペーパー 最近の医療費の動向とその配分:

<https://www.jmari.med.or.jp/download/WP371.pdf>

⁴¹ Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting November 6, 2020: <https://www.fda.gov/media/143507/download>

⁴² Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting November 6, 2020: <https://www.fda.gov/media/143507/download>

⁴³ Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, JAMA, 278(16):1349-1356, 1997, Effect of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer's Disease

⁴⁴ 野崎一朗、山田正仁、日本医師会雑誌 第147巻・特別号(2)『認知症トータルケア』IV MCIの予防・治療の現状と展望



抗アミロイド医薬の効果比較 (第II, III相)

Table 1 Late-stage anti-amyloid agents: selectivity for amyloid oligomers and clinical and biomarker effects in phase 2 and 3 studies

Clinical and biomarker profile	Biogen	Roche	Eisai	Alzheon
	Aducanumab IV infusion 10 mg/kg monthly	Gantenerumab SC injection monthly (225 mg and 1200 mg doses)	BAN2401 IV infusion 10 mg/kg twice per month	ALZ-801/tramiprosate Oral tablet 265 mg twice daily
Amyloid oligomer selectivity	+/-	+/-	++	+++ Blocks formation of oligomers
Study population	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Mild AD APOE4/4 homozygotes
Cognition ADAS-cog (% benefit versus placebo)	27% $p = 0.0097$	No effect	47% $p = 0.017$	125% $p = 0.0001$
Function CDR-SB (% benefit versus placebo)	22% $p = 0.012$	No effect	26% $p = NS$	81% $p = 0.0197$
CSF p-tau (% benefit versus placebo)	15%	*31%	13%	Not evaluated
Effects on other biomarkers	Not reported	*CSF t-tau **CSF t-tau **CSF NFL	CSF neurogranin, CSF NFL	Preservation of hippocampal volume
Amyloid plaque removal	+++	+++	+++	No plaque interaction
Brain edema ARIA-E (% of overall population and APOE4 carriers)	35% (all genotypes) 42% (APOE4)	\$28%-\$42% (all genotypes)	10% (all genotypes)	0% (all genotypes) 0% (APOE4)

Donanemab (抗アミロイドβ抗体) による認知機能増悪の抑制 (iADRSスコア)

