

高額医薬品（認知症薬）に対する対応

○ ケサンラの検討課題

1. 薬価算定の課題

2. 薬価収載後の価格調整の課題

○ ケサンラの検討課題

1. 薬価算定の課題

2. 薬価収載後の価格調整の課題

アルツハイマー型認知症治療薬「ドナネマブ」について

医薬品の概要

薬剤名	ドナネマブ（遺伝子組換え） [販売名：ケサンラ点滴静注液]	製造販売業者	日本イーライリリー株式会社
効能・効果	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		
用法・用量	通常、成人にはドナネマブ（遺伝子組換え）として1回700mgを4週間隔で3回、その後は1回1400mgを4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。		
備考	<ul style="list-style-type: none">・ 脳内に蓄積しアルツハイマー病を引き起こす原因と考えられている凝集アミロイドβ（Aβ）プラークのみに存在すると考えられるN3pG Aβ に対する抗体医薬品・ エーザイのアルツハイマー型認知症治療薬「レカネマブ」に次ぐ、抗Aβ抗体医薬品・ Aβプラークの除去が確認された場合、投与を完了・ ただし、除去が確認されない場合であっても原則として最長18ヵ月で完了・ 承認条件：一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、全症例を対象に使用成績調査を実施		
承認日	2024年9月24日		

海外の状況

米国（FDA）

- ・ 2024年7月2日 承認

欧州（EMA）

- ・ 承認申請済み

レケンビの薬価収載時の対応状況

令和4年度薬価制度改革の骨子（令和3年12月22日中医協了解）の「4. 高額医薬品に対する対応」を踏まえ、薬価算定の手続に先立ち、中医協において薬価算定方法等の検討を実施。

その結果、以下の対応とされた。

【薬価収載時の対応】

- 算定方式：原価計算方式
- 補正加算：既存のルールに従って評価
- 費用対効果評価：特例的な対応として、介護費用の取扱いに係る対応を設定。
- 使用の適正化：最適使用推進ガイドラインの策定

【薬価収載後の対応】

- 市場拡大再算定：通常通り、薬価調査やレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）に基づき市場拡大再算定、四半期再算定の適否を判断。
 - ※ 感染症治療薬のように短期間で急激に投与対象患者数が増大することは想定しにくく、現行制度の下で価格調整を行うことで対応可能と考えられたため。
- 費用対効果評価：特例的な対応として、価格調整範囲を見直した新たな価格調整の方法を設定。

ケサンラとレケンビの効能効果及び作用機序

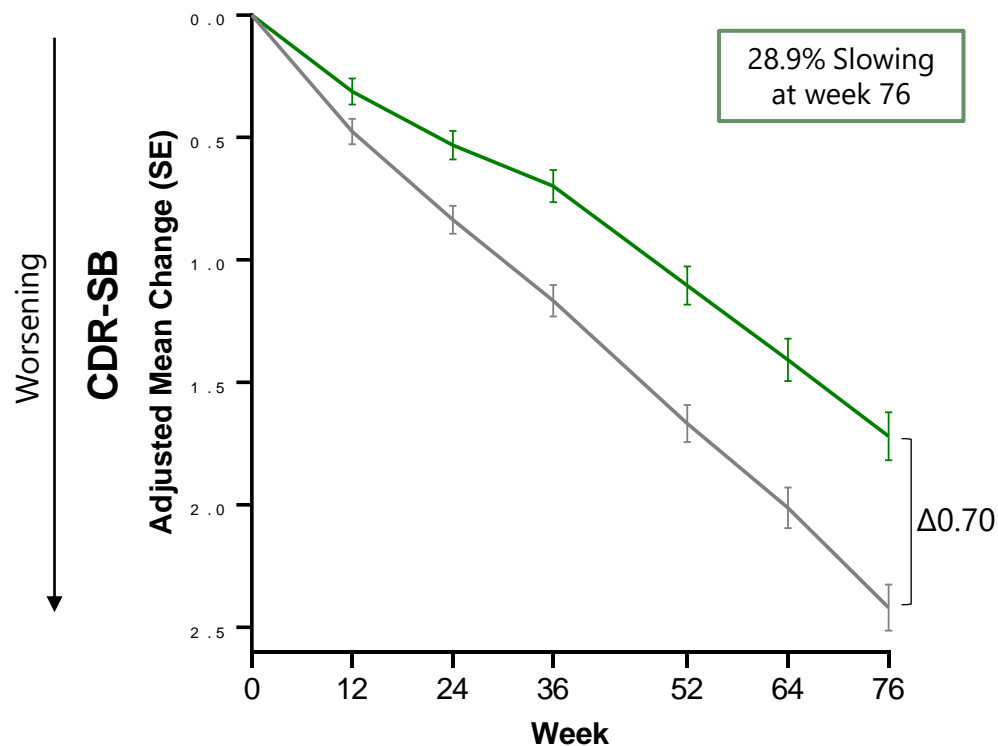
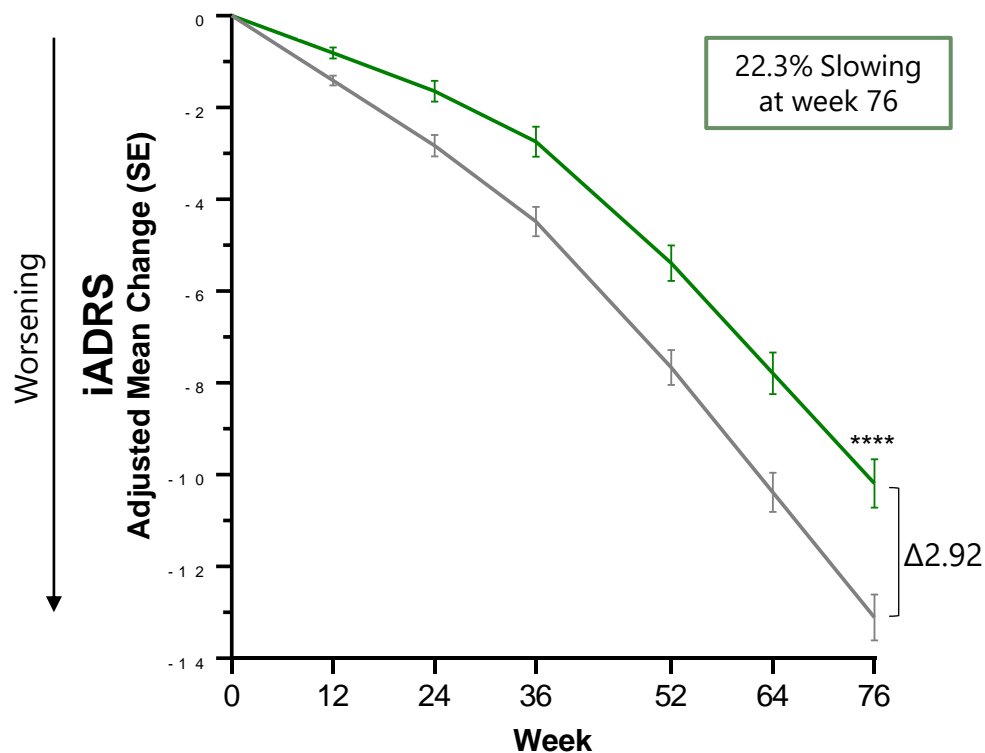
- 本剤の対象疾患である「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」に対する既存の医薬品としてはレケンビがある。
- 本剤とレケンビの効能・効果及び作用機序は以下の表のとおりである。
- 両剤とも脳内アミロイドβ病理を示唆する所見が確認されている症例が投与対象であり、作用機序は脳内アミロイドβ量を減少させることである。

	ケサンラ	レケンビ
効能・効果	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	
作用機序	本剤は、ヒト化 IgG1モノクローナル抗体であり、N3pG Aβ（N末端第3残基がピログルタミル化されたアミロイドβ）に結合し、 脳内アミロイドβプラークを減少 させる。	本剤は、ヒト化 IgG1モノクローナル抗体であり、可溶性アミロイドβ凝集体及び不溶性アミロイドβ凝集体に結合し、 脳内アミロイドβを減少 させる。
組成及び化学構造	本剤は、444個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される 糖タンパク質 （分子量：約 148,000）。	本剤は、454個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される 糖タンパク質 （分子量：約150,000）。
剤形等	注射剤（4週に1回）	注射剤（2週に1回）

※現行薬価（令和6年8月時点）
レケンビ点滴静注200mg 45,777円
レケンビ点滴静注500mg 114,443円

ケサンラの有効性について（全体集団）

- 76週時点でのiADRSのベースラインからの変化量（主要評価項目）は、ケサンラ投与群とプラセボ群の群間差は-2.92であり、22.3%の進行抑制率。
- CDR-SBのベースラインからの変化量（副次評価項目）は、ケサンラ投与群とプラセボ群の群間差は-0.70であり、28.9%の進行抑制率。



— Placebo	824	805	767	738	693	651	653
— Donanemab	775	752	712	665	636	579	583

— Placebo	838	825	784	752	713	678	672
— Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale : 認知機能と日常生活機能を総合的に評価する統合AD評価尺度

CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes : 記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家族状況及び趣味、介護状況の6項目について評価し、スコアを合計したもの

**** P<0.0001

ケサンラによるアミロイドプラークの除去効果

- プラセボ群ではアミロイドの蓄積量に明確な変化は認められなかったが、ケサンラ投与群では大きく減少。
- 投与後52週（12か月）時点で66.1%の被験者はアミロイドプラークが除去されていることから、本剤の投与後12か月を目安にアミロイドプラークの除去を指標として投与終了の可否について評価することとしている。

脳内Aβ蓄積量の変化量

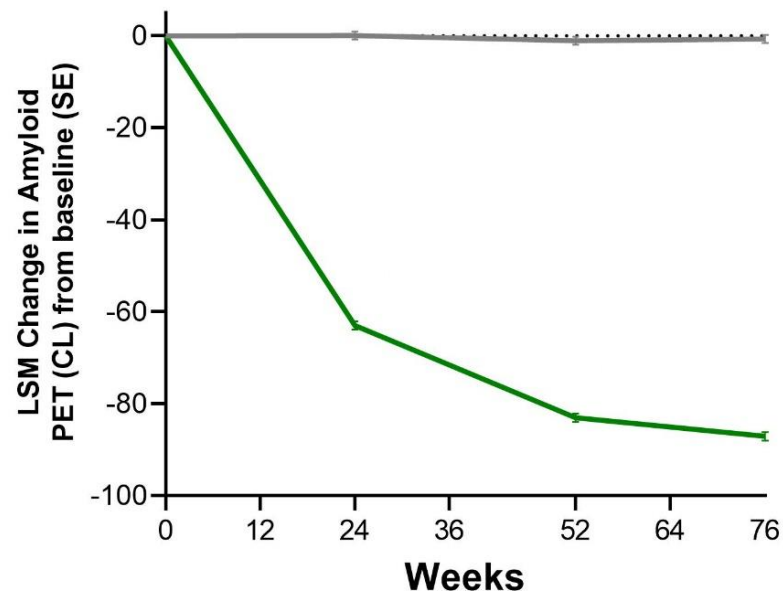
	全体集団	
	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	101.75±34.371 (812例)	104.02±34.417 (765例)
投与後76週 ^a	101.78±35.710 (690例)	14.95±22.820 (614例)
ベースラインからの 変化量 (MMRM) ^{b, c}	-0.67±0.909	-87.03±0.950
群間差 [両側95%CI] ^b	-	-86.37 [-88.87, -83.87]

a: 平均値±標準偏差
b: 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）を固定効果として含めたMMRM。被験者内効果の分散共分散行列にはUnstructuredを用いた。
c: 最小二乗平均値±標準誤差

アミロイドプラーククリアランスを達成した被験者の割合

	プラセボ群 (812例)	本剤群 (765例)
投与後24週	0.2 (2/805例)	29.7 (226/761例)
投与後52週	0.1 (1/730例)	66.1 (443/670例)
投与後76週	0.3 (2/690例)	76.4 (469/614例)

% (例数)



— Placebo n= 812 805 729 690
— Donanemab n= 765 760 670 614

アミロイドPET検査結果に基づく投与完了の可否判断について

- 投与52週目にケサンラからプラセボへと切り替えた場合に、76週時点まで本薬の症状進行抑制作用が持続していること、及び投与52週時のアミロイドPET検査の結果に基づき本薬投与を完了した集団で、プラセボ群と比較して臨床的進行が最も抑制されていることが示唆された。

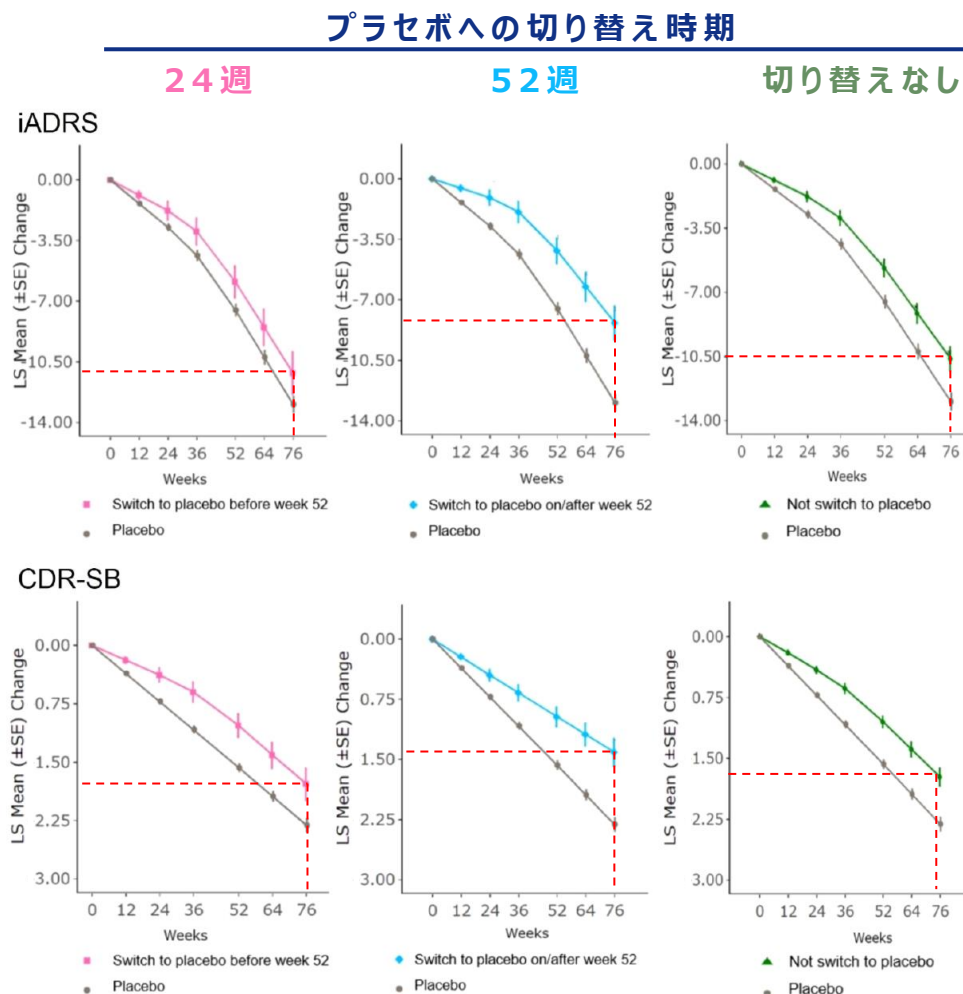


図6：AACI試験の全体集団における本薬投与完了時期別のiADRS及びCDR-SBの推移（EES）

国際共同第Ⅲ相試験成績（安全性①：有害事象の発現状況）

アミロイド関連画像異常（ARIA）の発現割合について、ARIA-E（アミロイド関連画像異常－浮腫等）は、プラセボ群で2.1%、ケサンラ投与群で24.0%、ARIA-H（アミロイド関連画像異常－微小出血等）は、プラセボ群で13.6%、ケサンラ投与群で31.4%であった。

		プラセボ群（874例）	ケサンラ投与群（853例）
	全有害事象	82.2%（718例）	89.0%（759例）
	いずれかの群で5%以上に認められた有害事象		
ARIA-E関連	アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.9%（17例）	24.0%（205例）
ARIA-H関連	アミロイド関連画像異常－微小出血及びヘモジデリン沈着	7.4%（65例）	19.7%（168例）
	COVID-19	17.6%（154例）	15.9%（136例）
	頭痛	9.8%（86例）	14.0%（119例）
	転倒	12.6%（110例）	13.4%（114例）
	注入に伴う反応	0.5%（4例）	8.7%（74例）
ARIA-H関連	脳表ヘモジデリン沈着症	1.1%（10例）	6.8%（58例）
	浮動性めまい	5.5%（48例）	6.2%（53例）
	関節痛	4.8%（42例）	5.7%（49例）
	尿路感染	6.8%（59例）	5.3%（45例）
	下痢	5.7%（50例）	5.0%（43例）
	疲労	5.1%（45例）	4.9%（42例）

国際共同第Ⅲ相試験成績（安全性②：ARIAの発現状況）

本剤投与により、ARIA-E及びARIA-Hが現れることがあり、重篤な事象も報告されていることを踏まえ、ARIA-E及びARIA-H発現時に適切な対応が求められる。

	ARIA-E		ARIA-H	
	プラセボ群（874例）	ケサンラ投与群（853例）	プラセボ群（874例）	ケサンラ投与群（853例）
発現割合	2.1%（18例）	24.0%（205例）	13.6%（119例）	31.4%（268例）
発現した ARIAの詳細				
●MRI画像上の重症度				
軽度	72.2%（13例）	28.3%（58例）	77.3%（92例）	47.0%（126例）
中等度	22.2%（4例）	63.4%（130例）	14.3%（17例）	19.4%（52例）
重度	0%（0例）	6.8%（14例）	5.0%（6例）	33.2%（89例）
疑い又は欠測	5.6%（1例）	1.5%（3例）	3.4%（4例）	0.4%（1例）
●症候性の有無				
無症候性	100%（18例）	74.6%（153例）	97.5%（116例）	96.3%（258例）
症候性	0%（0例）	25.4%（52例）	2.5%（3例）	3.7%（10例）
●重篤な事象	0%（0例）	6.3%（13例）	0%（0例）	1.5%（4例）
●死亡例*	0%（0例）	0.5%（1例）	0%（0例）	0.1%（1例）

*当該死亡例を踏まえ、添付文書において、「ARIA-E（24.0%）、ARIA-H（31.4%）があらわれることがある。また、重篤なARIA（1.6%）があらわれることがあり、臨床試験において死亡に至った例が認められている。症候性ARIA-Eは6.1%で認められている。」と記載されている。

副作用への対応方法について（添付文書等）

本剤の添付文書において、本剤は「アミロイドPET、MRI等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設」において「ARIA管理に関する適切な知識を有する医師」の下で「本剤の投与が適切と判断される患者のみ」に使用することとされており（さらに具体的な要件は最適使用推進ガイドラインで要件を規定）、安全性の観点から、レケンビ同様にARIA発現時に迅速な対応が可能な医療施設に限って本剤を使用することが求められる。

1. 警告

1.1 本剤の投与は、**アミロイド PET、MRI 等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設**において、アルツハイマー病の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、**本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみ**に行うこと。

1.2 本剤の投与開始に先立ち、**本剤投与による ARIA の発現割合、ARIA のリスク及びリスク管理のために必要な検査、ARIA発現時の対処法について、患者及び家族・介護者に十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与すること。**また、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。

医療者従事者向けの資料

ARIAマネジメント
ARIA-E発現時のケサンラの投与とMRIモニタリング

画像上の重症度	臨床症状の有無		MRIモニタリング
	無症候性	症候性	
軽度	投与継続可能※1	症状及び画像所見消失まで投与中断※3又は中止	無症候性で投与を継続する場合、ARIA重症化の有無を確認するため、発現から約1～2ヵ月後にMRI検査の実施を考慮する。 無症候性で投与を中断する場合、又は症候性の場合、中等度、重度のMRIモニタリングに準ずる。
中等度	画像所見消失まで投与中断※2		発現から約2～4ヵ月後にMRI検査を実施する。画像上ARIA-Eの消失が確認されない場合は、追加のMRI検査を実施する。
重度	画像所見消失まで投与中断※2又は中止		

アミロイド関連画像異常(ARIA)の定義とマネジメント
京都大学大学院医学部神経学専攻 教授 野田 伸吾 先生
三重大学大学院医学部神経学専攻 教授 野田 伸吾 先生

ARIA発現時の対応策

ARIAに関連する症状の周知

患者・介護者向けの資料

1. アミロイド関連画像異常 (ARIA)、脳出血

ARIAは、脳のむくみや脳の一部の出血などがMRI検査で認められる画像所見です。これらは脳からアミロイドβプラークが除去される際、一時的に体液や血液が血管の外に漏れ出すことで起こるといわれており、ケサンラのようなアミロイドβプラークを除去する薬を使用すると発現する可能性があります。多くの場合、症状がありませんが、症状を伴う場合もあります。なお、脳出血が見られることがあります。主な症状としては、突然意識が低下・消失する、手足が動かない、頭痛、嘔吐、めまい、言葉がでないなどがあります。

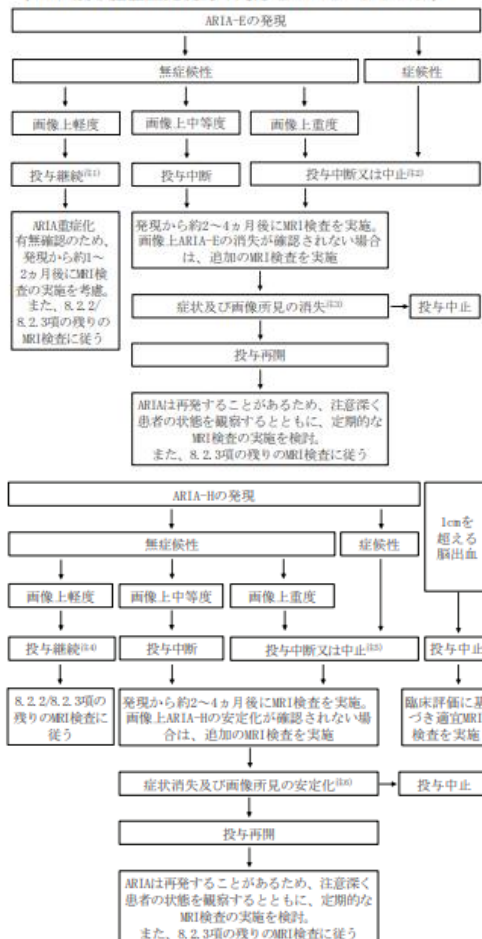
ARIAに関連する症状には、下記のようなものがあります。

- 頭痛
- 錯乱
(注意力が散漫になる、問いかけに間違った答えをする、行動にまとまりがない)
- 吐き気
- めまい
- けいれん(手足の震え) など



【参考情報：「7. 用法及び用量に関連する注意」の補足情報】

(ARIA及び脳出血発現時の対応とMRIモニタリング)



ケサンラの最適使用推進ガイドラインについて（イメージ）

- 本剤は認知症に対する新規作用機序の医薬品であり、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえ、適切な患者選択や投与判断、重篤な副作用発現（特に、アミロイド関連画像異常（ARIA）の発現）の際の迅速な安全対策等を確保した上で、最適な薬物療法を提供できるように進めていく必要があることから、添付文書に加えて、**最適使用推進ガイドラインを作成**することとしている。
- ガイドラインでは、投与開始にあたり、**患者要件**（投与開始にあたり禁忌に該当しないことの確認、認知症のスコア評価、アミロイドβ病理を示唆する所見の確認など）とともに、**医師・施設の要件**（診断やARIAの画像所見の判断等ができる医師、必要なスコア評価やARIA判断等ができるチーム体制や検査体制等を有する施設）を定める予定。
- また、投与開始後は、
 - ・ 有効性の確認として、6か月に1回、臨床症状の確認を行い、投与継続の可否を判断
 - ・ 安全性の確認として、本剤 2 回目の投与前、増量前（通常 4 回目の投与前）、及び 7 回目の投与前、並びにそれ以降も定期的にMRI検査を実施し、ARIAの有無を確認
 - ・ 安全性上の理由等で本剤 1400mg に増量できない場合は、漫然と投与を継続しない
 - ・ 本剤投与後12か月を目安にアミロイドPET検査又は同等の診断法を実施し、アミロイドβプラークの除去を評価し、本剤の投与終了の可否を検討
 することを求める予定。
- したがって、「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」の推定有病者数は多いものの、現時点のガイドラインを踏まえると、本剤の投与対象となる患者数は限定的になる見込みである。

1. 薬価算定の課題

課題

<薬価算定方法>

- 本剤は新規作用機序の抗体医薬品であり、既存のルールによる算定方法であれば、類似性等について以下の観点を検討する必要がある。
 - 既存の認知症薬として、昨年薬価収載されたレケンビが本剤と同様の効能・効果を有する抗体医薬品である。
 - レケンビと薬理作用、組成、化学構成、用法は同一ではないものの一定の類似性が認められる。
- (参考) 薬価算定にあたり最類似薬の妥当性は、イ. 効能・効果、ロ. 薬理作用、ハ. 組成及び化学構造、ニ. 投与形態（剤形、用法）により判断することとしている。

(図) アミロイド抗体製剤が主に作用するターゲット
アミロイドβの凝集過程



<投与対象患者数>

- 投与対象患者数の推計については、添付文書の規定も踏まえ最適使用推進ガイドラインにおいて患者要件、医師・施設要件が定められる予定であるため、投与対象患者数は限定的になる見込みである。
- 一方、薬事承認された効能・効果から推定される有病者数を踏まえると、最適使用推進ガイドラインで要件を規定したとしても、今後の医療現場における使用状況等によっては、実際に投与される患者数は薬価収載当初の予測と比較して増加する可能性もある。

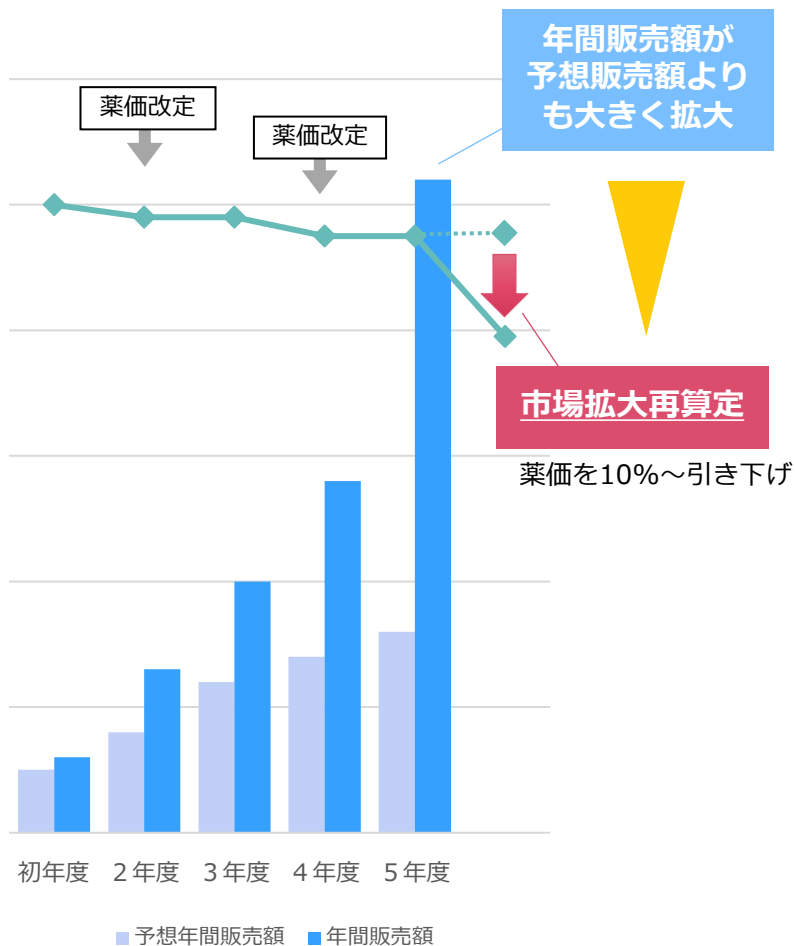
○ ケサンラの検討課題

1. 薬価算定の課題

2. 薬価収載後の価格調整の課題

薬価収載後の価格調整（市場拡大再算定）

【市場拡大再算定のイメージ】：年間販売額が予想販売額の一定倍数を超えた場合等に、薬価を引下げ



市場拡大再算定		年間販売額	予想販売額比	薬価引下げ率	
				原価計算方式	類似薬効比較方式
薬価改定時の再算定	年間販売額が予想販売額の一定倍数を超えた場合等には、薬価改定時に価格を更に引き下げる	100億円超	10倍以上	10~25%	-
		150億円超	2倍以上	10~25%	10~15%
薬価改定時以外の再算定（四半期再算定）	効能追加等がなされた品目については、市場規模350億円超のものに限り、新薬収載の機会（年4回）を活用し、上記の算式に従い薬価改定を行う	350億円超	2倍以上	10~25%	10~15%
市場拡大再算定の特例（改定時・四半期）	年間販売額が極めて大きい品目の取扱いに係る特例	1000億円超~1500億円以下	1.5倍以上	10~25%	
		1500億円超	1.3倍以上	10~50%	

※ 特例拡大再算定対象品又はその類似品として改定を受けた品目は、当該改定の適用日の翌日から起算して4年を経過する日までの間、一回に限り、他品目の市場拡大再算定類似品に該当した場合でも、市場拡大再算定類似品又は特例拡大再算定類似品として取り扱わない。

※ 市場拡大再算定を受けた後に、再び市場規模が拡大し、改めて市場拡大再算定の対象となる品目については、前回再算定時の市場規模拡大が下止めの水準を超過した程度を踏まえて、市場規模拡大率の値を調整した上で、再算定後薬価を算出する。

※ 中医協であらかじめ特定した領域に該当する品目は、市場拡大再算定類似品又は特例拡大再算定類似品の要件に該当した場合であっても、市場拡大再算定類似品又は特例拡大再算定類似品として取り扱わない。

薬価収載後の価格調整の課題①

課題

<市場拡大再算定>

- 薬価基準に収載された医薬品について、年間販売額が予想販売額を一定程度超えた場合には、市場拡大再算定により薬価を調整することとしている。
- 薬価改定時に実施する場合のほか、迅速かつ機動的に薬価を見直すため、効能追加等がなされた医薬品について、一定規模以上の市場拡大があれば、2年に1回の薬価改定を待たず、新薬収載の機会（年4回）を活用して再算定を行う場合がある（四半期再算定）。
- 薬事承認された効能・効果から推定される有病者数自体は多いものの、安全性の確保を含めた適正使用の観点から添付文書や最適使用推進ガイドライン等を定める予定であるため、投与対象患者数は限定的になる見込みである。
- 使用可能な医療機関の体制や使用実態の変化等により、収載時の予測よりも大幅に患者数が増加して年間販売額が極めて大きくなった場合（1,000億円超）は薬価算定方法（原価計算方式、類似薬効比較方式）にかかわらず再算定の特例を適用して薬価の調整を行う。
- 本剤に関して、これらの現行ルールの下で、レケンビと同様に当初の予測から患者数が増加して市場規模が拡大した場合の影響を考慮する必要がある。なお、本剤の市場規模は、投与患者数のほか、患者ごとの投与期間においても変化しうるものである。

薬価収載後の価格調整の課題②

課題

<市場拡大の把握方法>

○現状の市場拡大の把握方法は以下のとおりである。

【薬価制度の抜本改革について 骨子 別紙（抄）（平成29年12月20日中央社会保険医療協議会了承）】

I 効能追加等による市場拡大への速やかな対応

○ 効能追加等により市場規模が急激に拡大した医薬品について、2年に1回の改定を待たず、迅速かつ機動的に対応するため、下記の要件に該当する医薬品について、NDB（ナショナルデータベース）により2年間使用量を把握し、市場規模が350億円を超えたものは、年4回の新薬の保険収載の機会に、市場拡大再算定のルールに従い薬価を改定する。

① 効能追加等がなされた医薬品

② 収載時に、2年度目の販売予想額が100億円（原価計算方式）又は150億円（類似薬効比較方式）以上とされたもの

○「高額医薬品」である医薬品であっても、上記のいずれかの要件に該当する場合に限りNDBにより使用量を把握しているが、上記②の要件について、収載時に2年度目の販売予想額が下回ったとしても収載後の実際の販売額が販売予想額を大きく上回る可能性がある。

レケンビの薬価収載時の対応状況

【薬価収載後の対応】

○ 市場拡大再算定：通常通り、薬価調査やレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）に基づき市場拡大再算定、四半期再算定の適否を判断。

※ 感染症治療薬のように短期間で急激に投与対象患者数が増大することは想定しにくく、現行制度の下で価格調整を行うことで対応可能と考えられたため。

費用対効果評価の対象品目の指定基準

- 医療保険財政への影響度を重視する観点及び薬価・材料価格制度を補完する観点から、革新性が高く、財政影響が大きい医薬品・医療機器を費用対効果評価の主な対象とする。
- 基準については、対象となる品目数や現在の費用対効果評価に係る体制等を踏まえ、以下の通りとする。

	区分	類似薬効方式 (類似機能区分)	原価計算方式	指定基準
(i) 新規収載品 : 制度化以後に収載される品目 (※1)	H 1	有用性系加算 (※2) が算定	有用性系加算 (※2) が算定、または開示度50%未満	・ピーク時市場規模 (予測) : 100億円以上
	H 2			・ピーク時市場規模 (予測) : 50億円以上100億円未満
	H 3			・分析枠組み決定後に効能追加されたもの又は著しく単価が高い等の中医協総会において必要と判断された品目 (※3)
(ii) 既収載品: 制度化以前に収載された品目	H 4	算定方式によらず、有用性系加算 (※2) が算定された品目		・市場規模が1,000億円以上の品目 ・その他、著しく単価が高い等の中医協総会において必要と判断された品目 (※3)
類似品目	H 5	H 1 ~ H 4 区分の類似品目		・代表品目 (※4) を比較対照として算定された医薬品 ・代表品目 (※4) を比較対照として算定され、同一機能区分に分類される医療機器

(※1) 保険収載時にピーク時市場規模 (予測) が指定の要件に該当しなかった品目であっても、市場規模の拡大により、年間の市場規模が50億円を超えた場合は対象とする。その場合、年間の市場規模に応じてH 1 又はH 2 区分として位置付ける。

(※2) 画期性加算、有用性加算、改良加算 (ハ) (医療機器) のいずれかが算定された品目を対象とする。

(※3) 分析枠組み決定後に効能追加されたもの又は著しく単価が高い品目、すでに費用対効果評価を行った品目のうち、評価終了後に評価に大きな影響を与える知見が得られ、再評価が必要であると認められた品目など、優先的に検証することが必要と中医協総会が判断した品目。

(※4) H 1 ~ H 4 区分における費用対効果評価の対象品目。

薬価算定方式に応じた費用対効果評価の進め方

1. 類似薬効比較方式で算定され、有用性系加算がない場合

指定の区分（見込み）

- 類似品目であるレケンビは費用対効果評価の対象品目であり、代表品目を比較対照として算定された医薬品となることから、H5区分に該当することとなる。

対応案

- ケサンラを対象品目とする費用対効果分析は実施しない。
- レケンビの費用対効果評価の結果を受けた価格調整に準じてケサンラの薬価を調整する。

2. 類似薬効比較方式で算定され、有用性系加算がある場合

指定の区分（見込み）

- ピーク時市場規模（予測）が100億円以上であることから、H1区分に該当することとなる。

対応案

- ケサンラを対象品目とする費用対効果分析を実施する。
- 介護費用の取扱い及び価格調整範囲のあり方に関して、レケンビの際に議論された、「レケンビに対する費用対効果評価について」に準じて進める。

3. 原価計算方式で算定された場合（※）

※ 有用性系加算が算定、または開示度50%未満の場合

指定の区分（見込み）

- ピーク時市場規模（予測）が100億円以上であることから、H1区分に該当することとなる。

対応案

注）類似薬効比較方式で算定され、有用性系加算がある場合と同様

- ケサンラを対象品目とする費用対効果分析を実施する。
- 介護費用の取扱い及び価格調整範囲のあり方に関して、レケンビの際に議論された、「レケンビに対する費用対効果評価について」に準じて進める。

(参考) レンビに対する費用対効果評価について

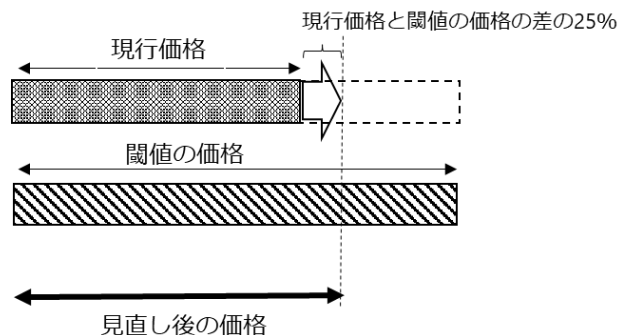
- レンビは、令和4年度薬価制度改革の骨子（令和3年12月22日中医協了解）の「4. 高額医薬品に対する対応」における高額医薬品に該当する品目であることから、薬価算定の手続に先立ち、費用対効果評価における対応も含め、中医協において薬価算定方法等の検討を行った。

価格調整範囲について

- レンビに係る対応において、価格調整範囲を見直した価格調整の方法は、以下のとおりとする。

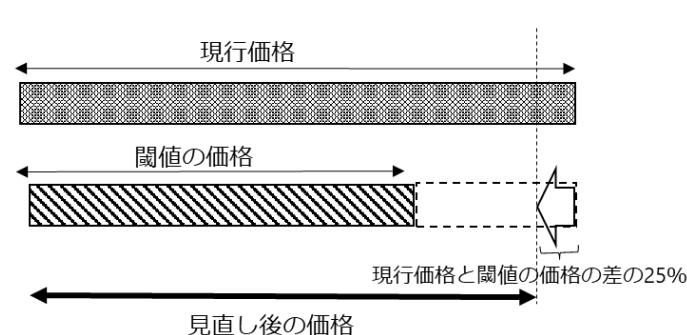
【ICERが500万円/QALYとなる価格が見直し前の価格より高い場合】

※ICERが500万円/QALYより低い場合



【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】

※ICERが500万円/QALYより高い場合



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） 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）

介護費用の取扱いについて

- ・ 製造販売業者が、費用対効果評価の品目指定時に介護費用を分析に含めることを希望した場合には、「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」に則って、分析を行う。
- ・ 介護費用を分析に含めた場合と含めない場合について、製造販売業者が提出する分析を元に公的分析が検証、再分析を行った上で、専門組織で検討し、介護費用を含めた場合と含めない場合の総合評価案を策定する。その後、中央社会保険医療協議会総会で議論し、費用対効果評価の結果を決定する。

新規のアルツハイマー病治療薬の薬価収載に向けた論点等

現 状

- 本剤は、レケンビと同様のアルツハイマー病治療薬であることから、「高額医薬品（認知症薬）に対する対応について」（令和5年11月15日 中央社会保険医療協議会 了解）に基づき算定することが適切と考えられる。
- 収載後の価格調整として、市場拡大再算定（改定時の再算定、四半期再算定）があるが、NDBにより使用量を把握する品目は薬価算定方法及び2年度目の販売予想額によって異なる。
- また、使用可能な医療機関の体制や使用実態の変化等により、収載時の予測よりも大幅に患者数が増加した等により年間販売額が極めて大きくなった場合（1,000億円超）は薬価算定方法にかかわらず再算定の特例を適用することとなる。
- さらに、費用対効果評価については、レケンビの薬価収載に当たっては、「レケンビに対する費用対効果評価について」において、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、特例的な対応としたところ。

論 点

- 本剤はレケンビと同様のアルツハイマー病治療薬であることを踏まえると、本剤の薬価算定方法については、レケンビと同様に現行の薬価基準に基づき算定し、補正加算は既存のルールにしたがって評価することとしてはどうか。
- 本剤の収載後の価格調整については、レケンビと同様に、四半期での速やかな再算定の適否を判断するため、薬価算定方法又は2年度目の販売予想額にかかわらずNDBにより把握してはどうか。
- 費用対効果評価については、算定方式に応じた区分によって指定し、H1と指定された場合には、介護費用の取扱い及び価格調整範囲のあり方に関して、レケンビの際に議論された、「レケンビに対する費用対効果評価について」に準じて進めることとし、H5と指定された場合には、レケンビの類似品目として対応することとしてはどうか。

- 參考資料

令和6年度薬価制度改革における主な改革事項（3. その他の課題）

令和6年度薬価制度改革の骨子（抜粋）

3. その他の課題

（略）

(3) 高額医薬品に対する対応

- ・「高額医薬品（感染症治療薬）に対する対応について」において検討課題とされている薬価算定方法等に関しては、引き続き、個別品目（ゾコーバ錠）の本承認や再算定等の状況も踏まえて検討することとする。
- ・また、高額医薬品に対する対応については、これまで感染症治療薬（ゾコーバ錠）や認知症薬（レケンビ点滴静注）において対応してきたところであるが、引き続き、令和4年度薬価制度改革の骨子のとおり対応することとする。

(参考) 令和4年度薬価制度改革の骨子（令和3年12月22日 中央社会保険医療協議会 了解）

4. 高額医薬品に対する対応

今後、年間1,500億円の市場規模を超えると見込まれる品目が承認された場合には、通常の薬価算定の手続に先立ち、直ちに中医協総会に報告し、当該品目の承認内容や試験成績などに留意しつつ、薬価算定方法の議論を行うこととする。

病型に基づく認知症の分類等

- 認知症の分類は以下のとおりであり、アルツハイマー型認知症が多くを占めている。進行度によって、軽度、中等度、高度となる。本剤の効能効果は軽度のアルツハイマー型認知症が該当する。
- 軽度認知障害（MCI）は、健常な状態と認知症の中間の状態であり、本剤の効能効果はアルツハイマー病による軽度認知障害が該当する。
- これらの有病者数は、製造販売業者の推計によれば下表のとおりとされている。

認知症の種類（主なもの）

認知症にはその原因などにより、いくつか種類があります。

前頭側頭型認知症

◆脳の前頭葉や側頭葉で、神経細胞が減少して脳が萎縮する病気です。

【症状】

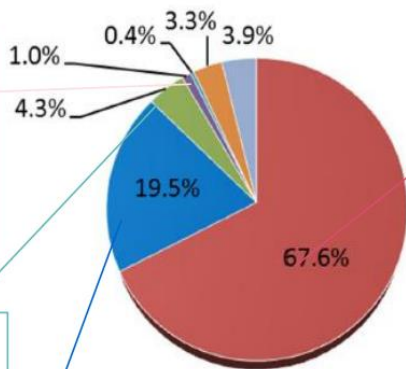
感情の抑制がきかなくなったり、社会のルールを守れなくなるといったことが起こります。

レビー小体型認知症

◆脳内にたまったレビー小体と呼ばれる構造物が脳などに出現し脳の神経細胞が破壊されおこる病気です。

【症状】

現実にはないものが見える幻視や、手足が震えたり筋肉が固くなるといった症状が現れます。歩幅が小刻みになり、転びやすくなります。



アルツハイマー型認知症

◆脳内にたまった異常なたんぱく質により神経細胞が破壊され、脳に萎縮が起こります。

【症状】

昔のことはよく覚えていますが、最近のことは忘れてしまいます。軽度の物忘れから徐々に進行し、やがて時間や場所の感覚がなくなっていくます。

血管性認知症

◆脳梗塞や脳出血によって脳細胞に十分な血液が送られずに、脳細胞が死んでしまう病気です。高血圧や糖尿病などの生活習慣病が主な原因です。

【症状】

脳血管障害が起こるたびに段階的に進行します。また障害を受けた部位によって症状が異なります。

(その他の凡例)

■ アルコール性

■ 混合型

■ その他

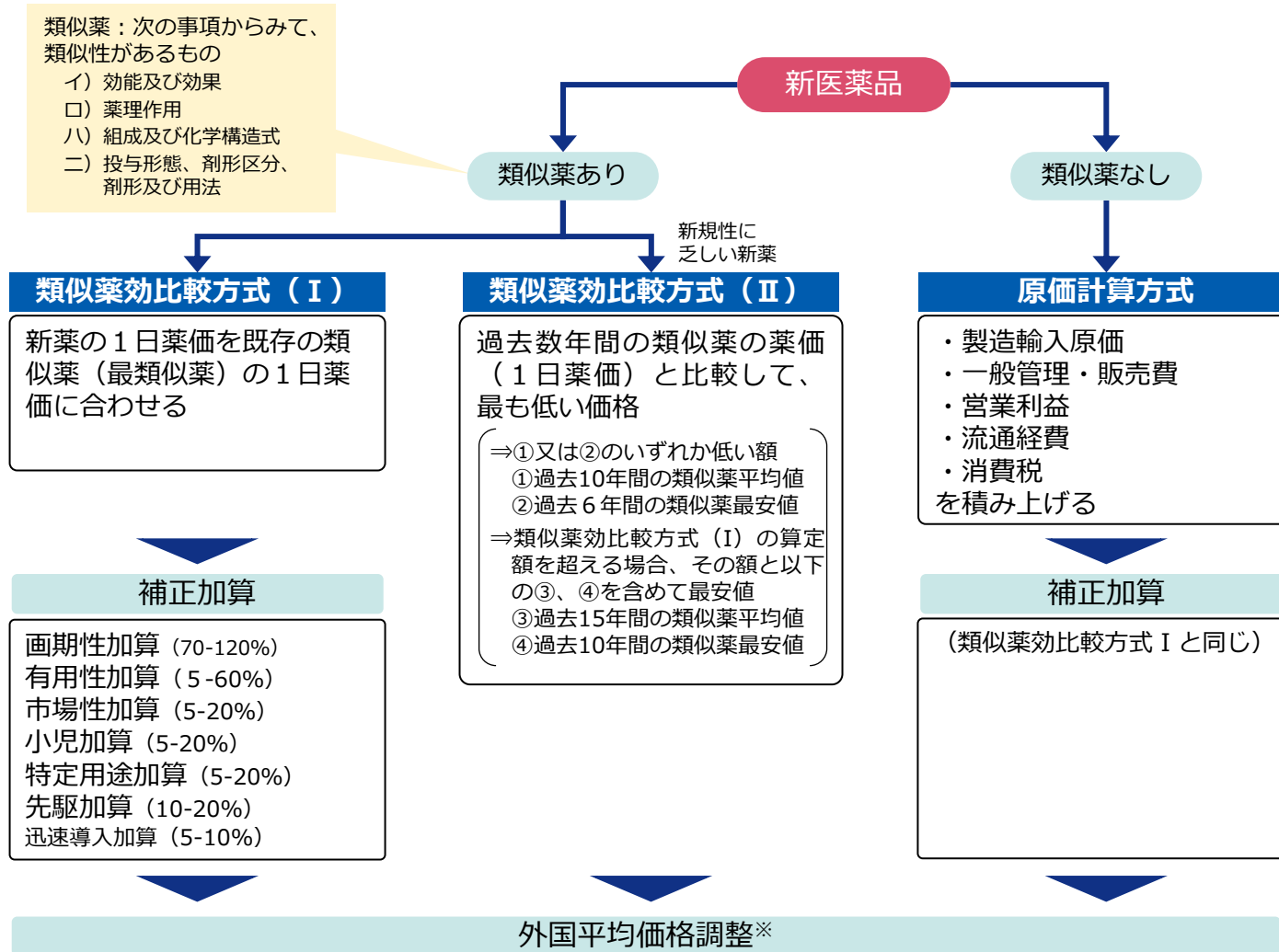
各説明は、全国国民健康保険診療施設協議会「認知症サポーターガイドブック」を元に作成
データは、「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」(H25.5報告)
及び『「認知症高齢者の日常生活自立度」Ⅱ以上の高齢者数について』(H24.8公表)を引用

- アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI）及び軽度の認知症の推定有病者数（製造販売業者による推計値）

推定有病者数	2023年度
合計	542.0 万人
アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI）	380.9 万人
軽度のアルツハイマー型認知症	161.0 万人

新医薬品の薬価算定方式（全体像）

【薬価算定（薬価収載時）の基本的考え方】



類似薬：次の事項からみて、類似性があるもの

- イ) 効能及び効果
- ロ) 薬理作用
- ハ) 組成及び化学構造式
- ニ) 投与形態、剤形区分、剤形及び用法

新規性に乏しい新薬

※類似薬効比較方式（Ⅰ）のうち薬理作用類似薬がない場合又は原価計算方式に限る

(参考) ケサントラの添付文書の記載

本剤の投与対象患者や医師、施設の要件に関して、添付文書の規定も踏まえ、最適使用推進ガイドラインにおいて具体的な要件を定めることとしている。

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、アミロイド PET、MRI 等の本剤投与にあたり必要な検査及び管理が実施可能な医療施設又は当該医療施設と連携可能な医療施設において、アルツハイマー病の病態、診断、治療に関する十分な知識及び経験を有し、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。
- 1.2 本剤の投与開始に先立ち、本剤投与による ARIA の発現割合、ARIA のリスク及びリスク管理のために必要な検査、ARIA発現時の対処法について、患者及び家族・介護者に十分な情報を提供して説明し、同意を得てから投与すること。また、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.2 承認を受けた診断方法、例えばアミロイド PET、脳脊髄液 (CSF) 検査、又は同等の診断法によりアミロイドβ病理を示唆する所見が確認され、アルツハイマー病と診断された患者のみに本剤を使用すること。
- 5.3 無症候でアミロイドβ病理を示唆する所見のみが確認できた者、及び中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者に本剤を投与開始しないこと。
- 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国際共同第 III 相試験で用いられた診断基準、組み入れられた患者の臨床症状スコアの範囲、試験結果等を十分に理解した上で本剤投与の適否を判断すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

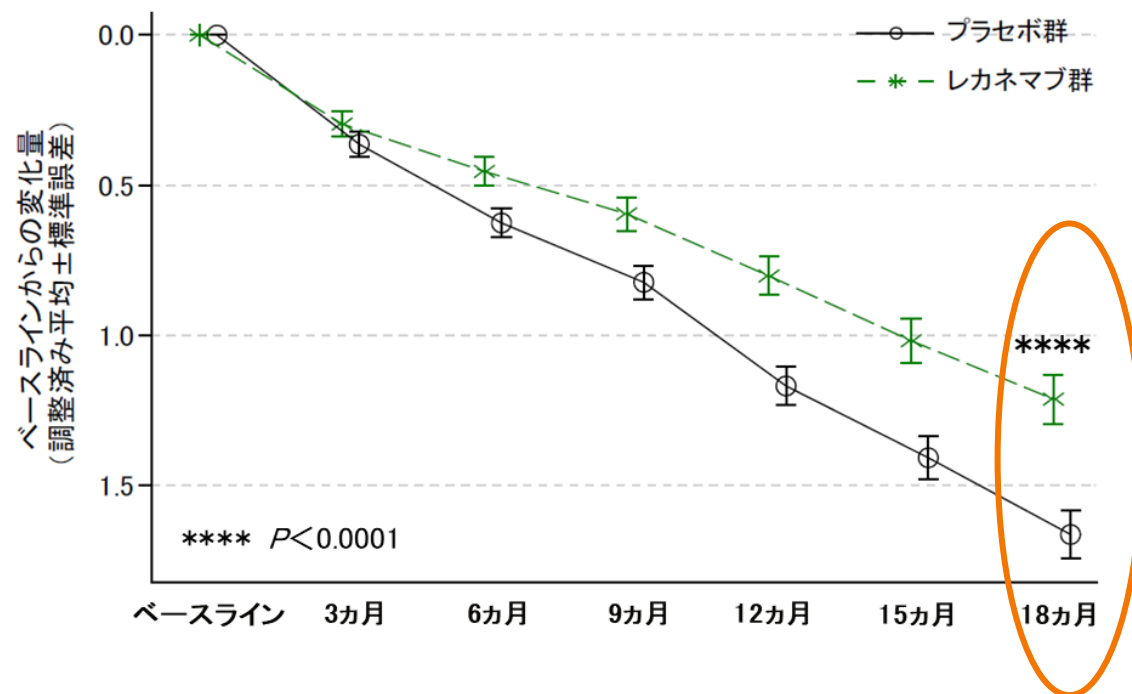
- 7.1 安全性上の理由等で本剤 1400mg に増量できない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- 7.2 本剤投与中にアミロイドβプラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了すること。アミロイドβプラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長18カ月で完了すること。18カ月を超えて投与する場合は、18カ月時点までの副作用の発現状況、臨床症状の推移やアミロイドβプラークの変化等を考慮し、慎重に判断すること。
- 7.3 アミロイドβプラークの除去は、アミロイドPET検査又は同等の診断法により評価し、検査を実施する場合の時期は本剤投与開始後12カ月を目安とすること。
- 7.4 本剤投与中は6カ月毎を目安に認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による臨床症状の評価を行い、臨床症状の経過、認知症の重症度等から本剤の有効性が期待できないと考えられる場合は本剤の投与を中止すること。なお、本剤投与中に認知症の重症度が中等度以降に進行した患者に投与を継続したときの有効性は確立していない。
- 7.5 本剤投与により、アミロイド関連画像異常 (ARIA) としてARIA-浮腫/滲出液貯留 (ARIA-E) もしくはARIA-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症 (ARIA-H)、又は脳出血があらわれることがある。

レケンビの国際共同第Ⅲ相試験成績（有効性①）

全体の結果 ※有効性評価例数：1,734例（プラセボ群875例、本剤群859例）
うち日本人151例（プラセボ群64例、本剤群87例）

● 主要評価項目：ベースラインから治験薬投与後18カ月時点までの臨床認知症尺度（CDR-SB）の変化量

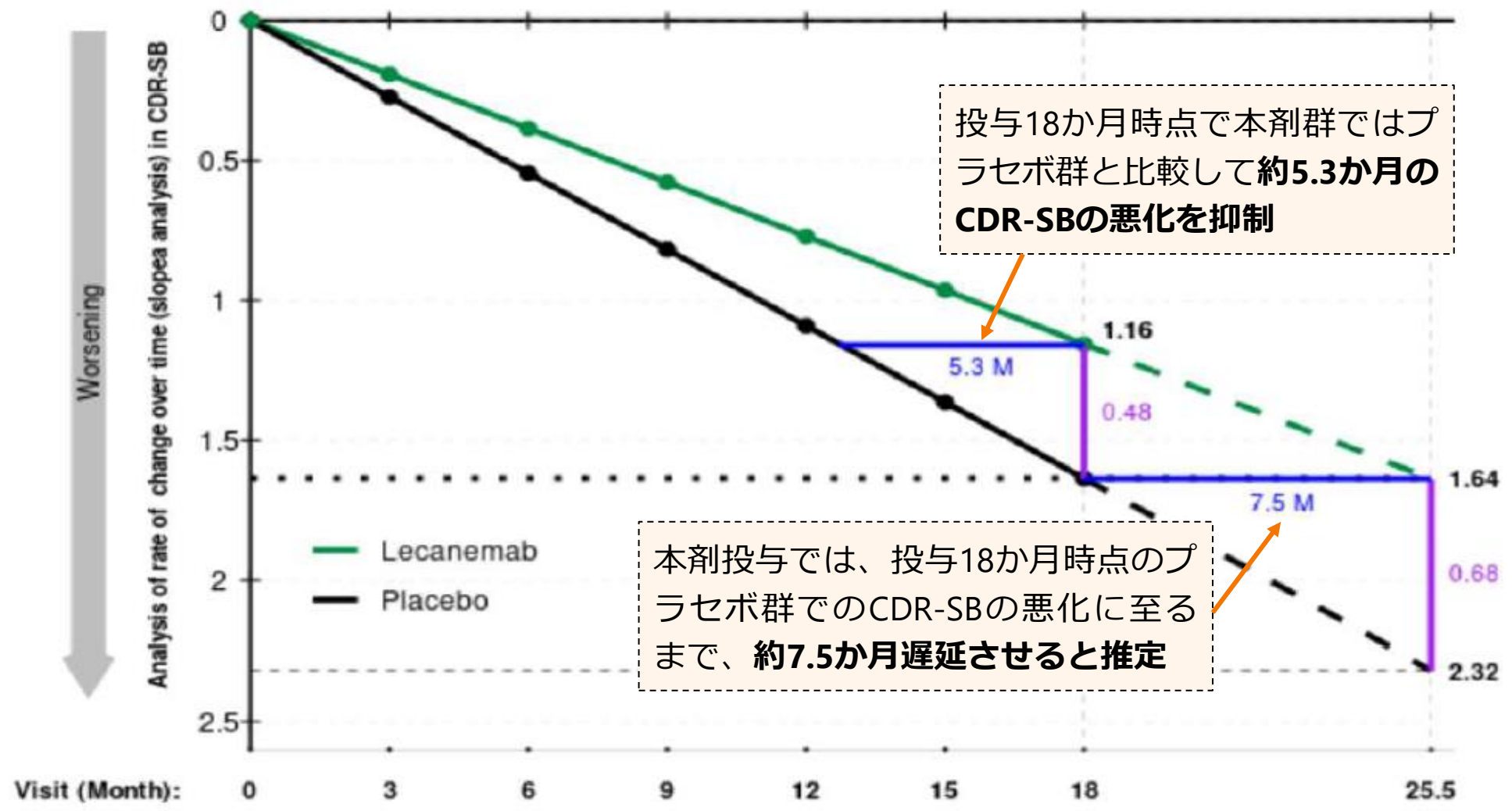
- ✓ 18か月（79週）時点のCDR-SBのスコアの悪化速度は、**プラセボ群に対し本剤群では27.1%抑制**（CDR-SBの悪化抑制効果について本剤群のプラセボ群に対する優越性あり）
- ✓ **CDR-SBのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の群間差は-0.45**であり、CDR-SBの悪化抑制効果について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- ✓ なお、本試験により、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI）からのアルツハイマー病による認知症への進行や軽度アルツハイマー病による認知症から中等度以上への進行が本剤投与により抑制されることも示唆。



※ CDRは6つの項目（記憶、見当識、判断力と問題解決能力、地域社会の活動、家庭及び趣味、身の回りの世話）それぞれの程度について、0（なし）、0.5（疑わしい）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）の5段階で示す臨床評価指標であり、各項目のスコアの合計がCDR-SBとして算出される。本剤の臨床試験では、本剤群とプラセボ群のCDR-SBのベースラインからの変化量の群間差が-0.373を絶対値で上回った場合に、臨床的意義があると事前に想定された。

レケンビの国際共同第Ⅲ相試験成績（有効性②）

線形混合モデルによる臨床認知症尺度（CDR-SB）の経時的変化の解析結果



レケンビの国際共同第Ⅲ相試験成績（安全性①：有害事象の発現状況）

アミロイド関連画像異常（ARIA）の発現割合について、ARIA-E（アミロイド関連画像異常－浮腫等）は、プラセボ群で1.7%、本剤群で12.6%、ARIA-H（アミロイド関連画像異常－微小出血等）は、プラセボ群で9.0%、本剤群で17.3%であった。

	プラセボ群（897例）	本剤群（898例）
全有害事象	81.9%（735例）	88.9%（798例）
いずれかの群で5%以上に認められた有害事象		
	7.1%（64例）	26.3%（236例）
注入に伴う反応		
ARIA-E関連 アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.7%（15例）	12.6%（113例）
ARIA-H関連 アミロイド関連画像異常－微小出血及びヘモジデリン沈着	7.7%（69例）	14.0%（126例）
頭痛	8.1%（73例）	11.1%（100例）
転倒	9.6%（86例）	10.4%（93例）
尿路感染	9.1%（82例）	8.7%（78例）
COVID-19	6.7%（60例）	7.1%（64例）
背部痛	5.8%（52例）	6.7%（60例）
関節痛	6.9%（62例）	5.9%（53例）
ARIA-H関連 脳表ヘモジデリン沈着症	2.5%（22例）	5.6%（50例）
浮動性めまい	5.1%（46例）	5.5%（49例）
下痢	6.5%（58例）	5.3%（48例）
不安	4.2%（38例）	5.0%（45例）

レケンビの国際共同第III相試験成績（安全性②：ARIAの発現状況）

本剤投与により、ARIA-E及びARIA-Hが現れることがあり、重篤な事象も報告されていることを踏まえると、ARIA-E及びARIA-H発現時に適切な対応が求められる。

	ARIA-E		ARIA-H	
	プラセボ群（897例）	本剤群（898例）	プラセボ群（897例）	本剤群（898例）
発現割合	1.7%（15例）	12.6%（113例）	9.0%（81例）	17.3%（155例）
発現した ARIAの詳細				
●MRI画像上の重症度				
軽度	60.0%（9例）	32.7%（37例）	90.1%（73例）	62.6%（97例）
中等度	40.0%（6例）	58.4%（66例）	6.2%（5例）	16.8%（26例）
重度	0%（0例）	8.0%（9例）	3.7%（3例）	20.6%（32例）
欠測	0%（0例）	0.9%（1例）	0%（0例）	0%（0例）
●症候性の有無				
無症候性	100%（15例）	77.9%（88例）	97.5%（79例）	91.6%（142例）
症候性・軽度	0%（0例）	8.8%（10例）	1.2%（1例）	5.2%（8例）
症候性・中等度	0%（0例）	10.6%（12例）	1.2%（1例）	2.6%（4例）
症候性・高度	0%（0例）	2.7%（3例）	0%（0例）	0.6%（1例）
●重篤な事象	0%（0例）	6.2%（7例）	1.2%（1例）	3.2%（5例）
●死亡例※	0%（0例）	0%（0例）	1.2%（1例）	0%（0例）

（本剤の審査報告書に基づき事務局作成）

※死亡例に関しては、試験期間中の死亡例数（1例）をもとに事務局で割合を算出。このほか、国際共同第III相試験のデータカットオフ日以降の本剤投与中に認められた死亡例は3例であった。当該死亡例を踏まえ、添付文書において「国際共同第III相試験の非盲検継続投与期において、本剤投与中に脳出血又は重度のARIA-E/H（併発）を発現し、その後死亡に至った症例が報告されている（これらの事象が死因でない報告を含む）」と注意喚起されている。

レケンビの市販直後調査の最終報告(6カ月間)

- 2023年12月20日から2024年6月19日までの期間において報告されたアミロイド関連画像異常 (ARIA) について、
ARIA-E (アミロイド関連画像異常-浮腫等) は19例20件、
ARIA-H (アミロイド関連画像異常-微小出血等) は14例14件であった。
- なお、上記症例のうち、ARIA-EとARIA-Hを併発した症例は8例であった。

※ 出荷数より算出した推定投与回数は13,941回(体重60kg換算)。

安全性検討事項	副作用名	件数		
		重篤	非重篤	計
ARIA-E	アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留	3	17	20
ARIA-H (脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳内出血)	アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着、脳出血	2	12	14

注) 重篤性は、薬機法の規定に基づいて判定。

各安全性検討事項に該当する副作用の発現時期、本剤の投与処置および転帰の状況

ARIA-E (19例20件)

発現までの日数中央値: 55日

症状: 無症候性16件、症候性3件、不明1件

	継続	休薬	中止	不明
回復	0	1	1	0
軽快	0	0	2	1
未回復	0	4	0	0
不明	3	3	1	4

ARIA-H (14例14件)

発現までの日数中央値: 54日

症状: 無症候性12件、症候性1件、不明1件

	継続	休薬	中止	不明
回復	0	0	0	0
軽快	0	1	0	0
未回復	0	2	1	0
不明	3	2	2	3