

2026年1月30日(金) 19:35-20:05
日本生命倫理学会「向精神薬の適正使用と生命倫理」部会

抗アミロイドβ抗体薬 の現状と問題点

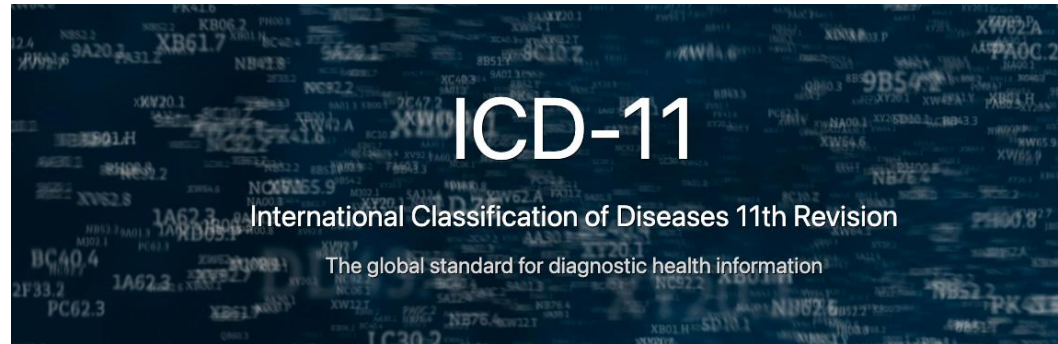
兵庫県立ひょうごこころの医療センター
精神科 小田陽彦

認知症新薬の光と影



- 最近発売された抗アミロイドβ抗体薬は、アルツハイマー病の危険因子の一つであるアミロイドβに作用することで認知症進行抑制効果を初めて示した薬である
- しかしその効果は比較的小さいと内外から指摘されている
- その割に脳出血などの重大な副作用が起こる危険がある

認知症と軽度認知障害



- 認知機能低下のため日常生活に支障がある状態が認知症
- 認知機能低下はあるが生活に支障がない状態が軽度認知障害
- 原因疾患はアルツハイマー病、脳血管障害、レビー小体病など無数
- 臨床症状に基づく診断基準がある(ICD-11, DSM5-TR)

新薬発売後に診断基準改訂

Received: 7 February 2024 | Revised: 21 March 2024 | Accepted: 4 April 2024
DOI: 10.1002/alz.13859

RESEARCH ARTICLE

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thomas G. Beach³ | Teresa Buracchio⁴ | Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} | Carole Ho⁹ | William Jagust¹⁰ | Eric McDade¹¹ | Jose Luis Molinuevo¹² | Ozioma C. Okonkwo¹³ | Luca Pani¹⁴ | Michael S. Rafii¹⁵ | Philip Scheltens¹⁶ | Eric Siemers¹⁷ | Heather M. Snyder¹⁸ | Reisa Sperling¹⁹ | Charlotte E. Teunissen²⁰ | Maria C. Carrillo¹⁸

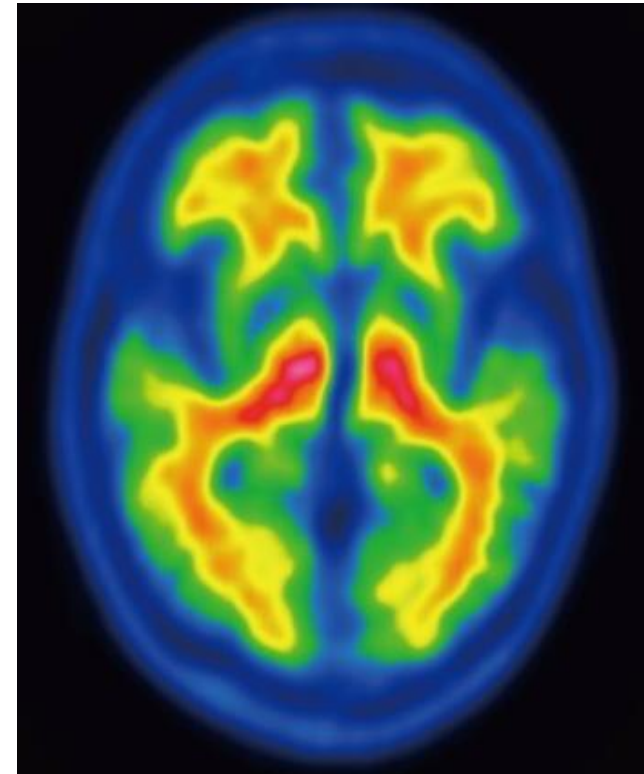
- 2023年、米国で認知症新薬「レカネマブ」発売開始
- 2024年、米国アルツハイマー病協会ワークグループはアルツハイマー病の診断基準を改訂しアルツハイマー病は症状ではなく検査(バイオマーカー)によって診断されると変更

定義変更のイメージ

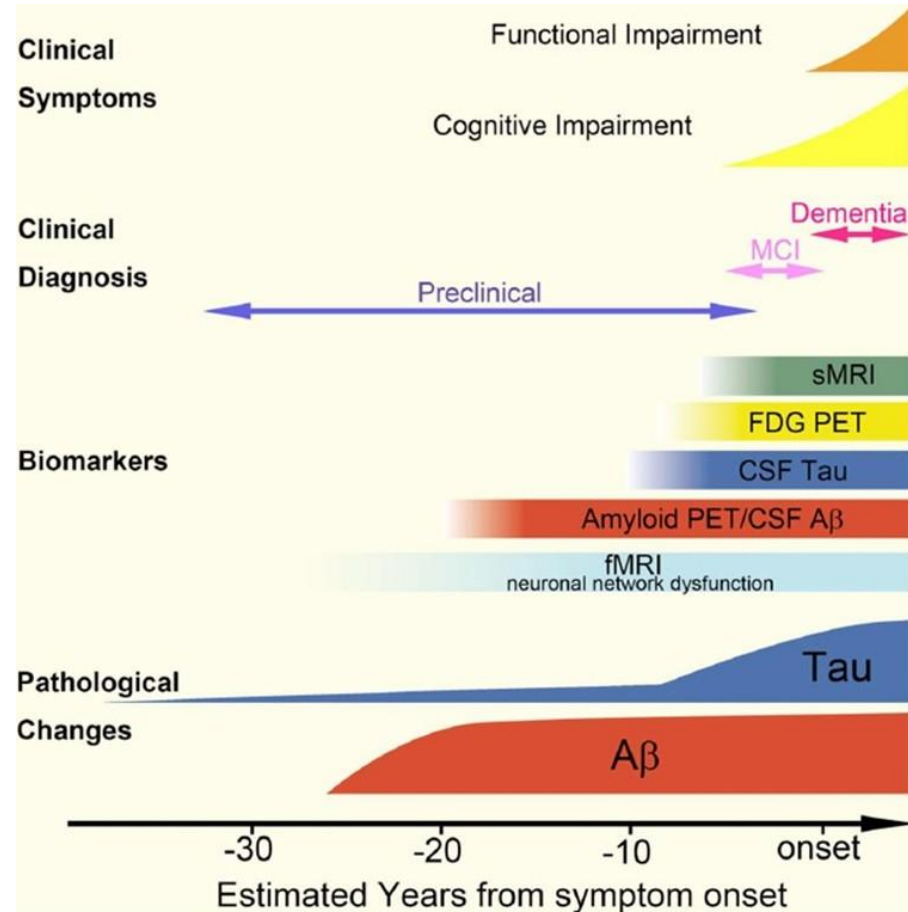
変更前 症状に基づいて診断



変更後 アミロイドPET等で診断



検査で診断すると患者数を増やせる

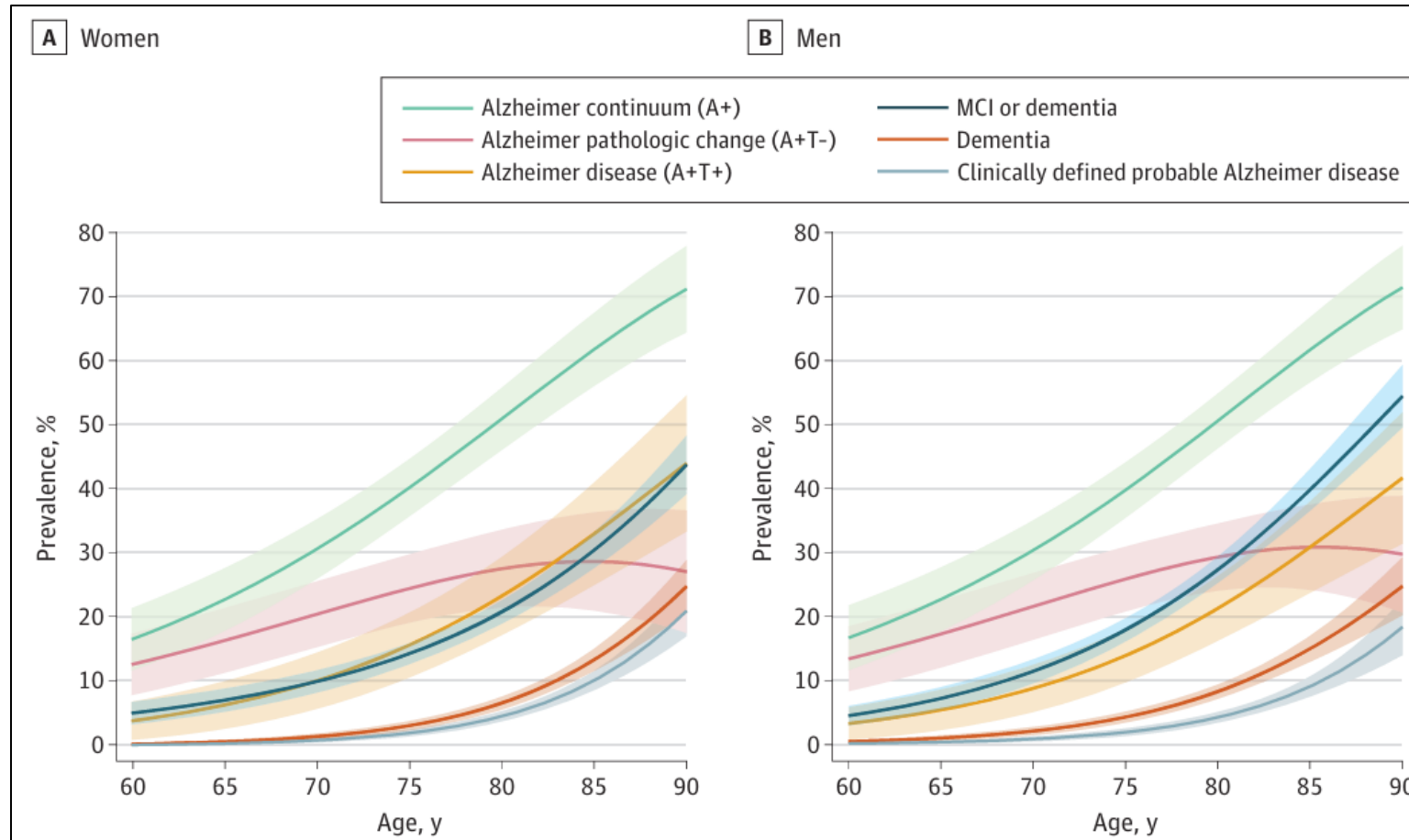


- これは、症状、臨床診断、検査、病理変化の関係を示した図である
- 症状が出る十年以上前から検査で異常が出る
- ゆえに検査で診断すれば症状で診断するよりも多くの受診者を病気扱いできる

Functional Impairment = 生活の支障 Cognitive impairment = 認知機能低下
Preclinical = 無症状期 sMRI=structural MRI(通常のMRI) CSF=脳脊髄液 Tau =タウ A β =アミロイド β fMRI=fuctional MRI(磁気共鳴機能画像法)

Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. Yoshiyama Y, Lee VMY, Trojanowski JQ. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:784–795.

実際は検査異常でも発症しない場合が多い



5000人余の被験者のアミロイドPET検査やタウPET検査に関する検討である。
アミロイド陽性は70歳で10人に3人、85歳で10人に6人だが、発症するのは70歳で100人に1人、85歳で10人に1人に過ぎない。

Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research Framework JAMA Neurol. 2019;76(10):1174-1183.

診断基準改訂論文著者、過半数に認知症 新薬関係の利益相反あり

Received: 7 February 2024 | Revised: 21 March 2024 | Accepted: 4 April 2024
DOI: 10.1002/alz.13859

RESEARCH ARTICLE

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thomas G. Beach³ | Teresa Buracchio⁴ |
Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} | Carole Ho⁹ | William Jagust¹⁰ |
Eric McDade¹¹ | Jose Luis Molinuevo¹² | Ozioma C. Okonkwo¹³ | Luca Pani¹⁴ |
Michael S. Rafii¹⁵ | Philip Scheltens¹⁶ | Eric Siemers¹⁷ | Heather M. Snyder¹⁸ |
Reisa Sperling¹⁹ | Charlotte E. Teunissen²⁰ | Maria C. Carrillo¹⁸

著者20人中16人が
金銭的利益相反(COI)
あり

中医協も認める、高額医薬品

中医協 総 - 1
6 . 9 . 2 5

高額医薬品（認知症薬）に対する対応

NICE、税金投入を拒否

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE

Final draft guidance

Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease

1 Recommendations

- 1.1 Lecanemab is not recommended, within its marketing authorisation, for treating mild cognitive impairment and mild dementia caused by Alzheimer's disease in adults who are heterozygous for apolipoprotein E4 or do not have the gene.

✓ 新薬導入にあたりNICEが許容する増分費用効果比は1 QALY(Quality-adjusted life year; 質調整生存年)あたり2万ポンド、対してレカネマブのそれは9万ポンド強、ドナネマブは7万ポンド弱で許容範囲を大きく超えており、拒否の一つの理由となった。

NICE. Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease. 2025年6月19日
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/674>

中医協、費用対効果が悪いと認定

[公的医療の立場]

対象集団	比較対照技術	ICER が 500 万円 /QALY となる価格※ 1、2	価格調整※ ³ を適用し た場合の価格	患者割合 (%)
(a) アルツハイマー病による軽度認知障害	非薬物療法	13, 567 円 (200mg) 33, 917 円 (500mg)	38, 910 円 (200mg) 97, 277 円 (500mg)	59. 0
(b) アルツハイマー病による軽度の認知症	ドネペジル+非薬物療法	11, 663 円 (200mg) 29, 158 円 (500mg)	38, 910 円 (200mg) 97, 277 円 (500mg)	41. 0

✓ 中医協が妥当とする薬価は現在の薬価の半額未満である

中医協. 総-1-1 医薬品の費用対効果評価案について. 2025年7月9日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001514762.pdf>

皮下注射製剤



2026 年 1 月 26 日
エーザイ株式会社
バイオジェン・インク

抗 A β 抗体レカネマブの皮下注射製剤「LEQEMBI® IQLIK™」について、早期アルツハイマー病
に対する初期療法からの投与を可能とする生物製剤承認一部変更申請が米国 FDA に受理され、
優先審査に指定

承認されれば「LEQEMBI IQLIK」は、進行性の疾患であるアルツハイマー病に対し、
初期療法から維持療法まで在宅投与の選択肢を提供する
初めてかつ唯一の抗アミロイド療法となる

PDUFA アクションデイトは 2026 年 5 月 24 日に設定

現在は抗アミロイド β 抗
体薬は2-4週間に1回の点
滴を要することから大勢の
受診者に投与することが
できない構造になっている
開発中の皮下注射製剤
が承認されれば自宅で週
1回皮下注射すればいい
だけになるので、大勢の
受診者に投与可能になる

<https://www.eisai.co.jp/news/2026/news202605.html>

薬を投与する際の障壁

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。

レカネマブ添付文書より抜粋

投与前に必要な検査(いずれか1つ)

アミロイドPET

- アミロイド β の脳内蓄積状況を画像化することによって脳における老人斑の密度を推定
- 微量の放射線被ばくがあるものの、静脈注射なので侵襲性は低い
- しかし検査薬が高い

脳脊髄液検査

- アミロイド β 42/40比をカットオフ値と比較し脳内アミロイド β 蓄積の有無を推定
- 穿刺を行うので侵襲性はやや高い
- 合併症として頻度が高いものは腰椎穿刺後頭痛

障壁を壊す動き

- 血液検査でアルツハイマー病を診断する試薬をFDAが承認
- 認知機能障害のある成人499人の血漿検体を対象としたデータを審査した結果、血漿中のpTau217/アミロイド β 42比は既承認検査である髄液中のアミロイド β 42/40比と実質的に同等のアミロイド β 病理検出能を持つと判断

FDA. FDA News Release. FDA Clears First Blood Test Used in Diagnosing Alzheimer's Disease. 2025年5月16日. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-blood-test-used-diagnosing-alzheimers-disease>

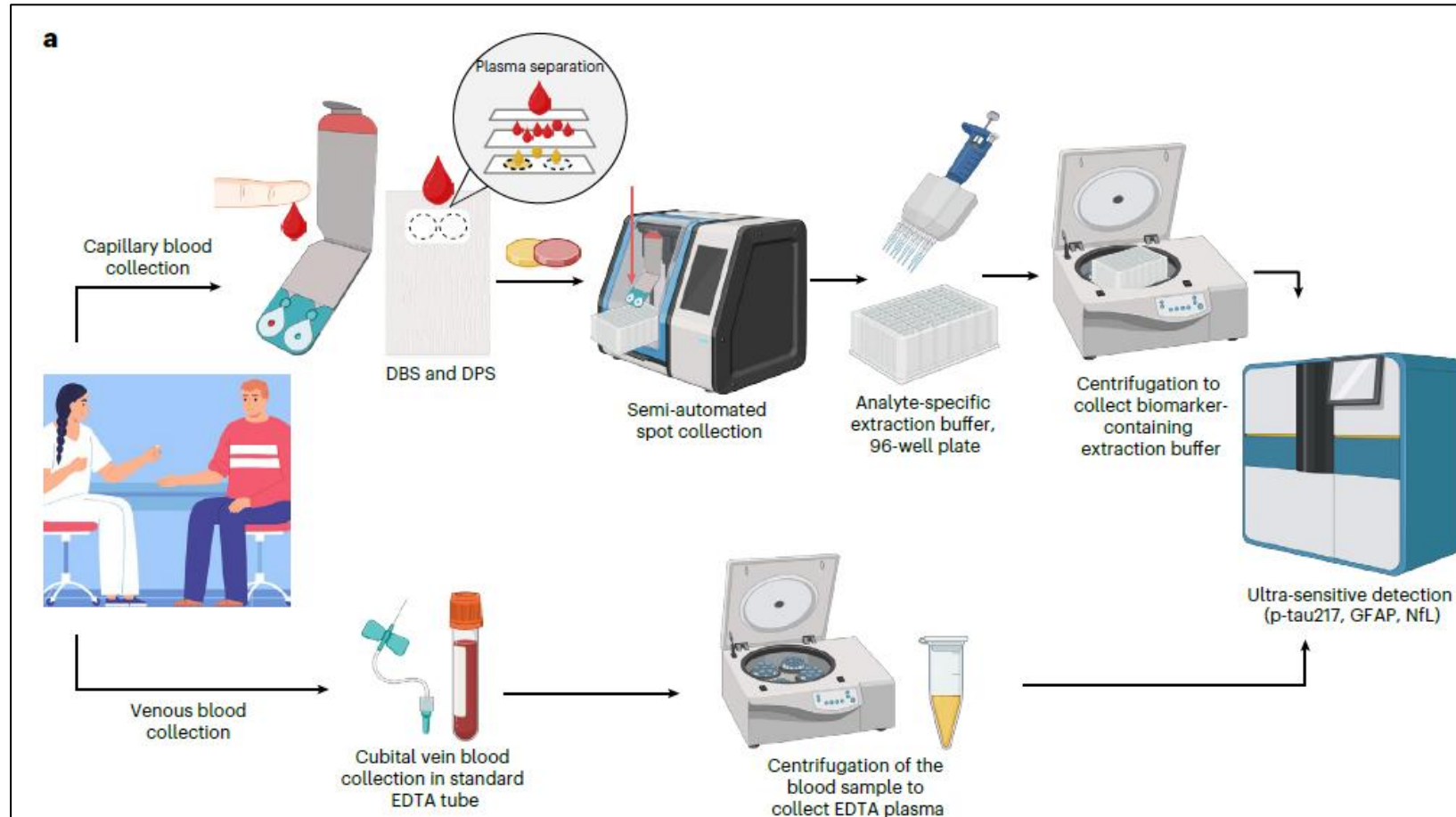
血液検査の限界 高率で間違って陽性判定される

年齢階級	51-65 歳	66-70 歳	71-75 歳	76-80 歳	81-84 歳
陽性 (比 が 0.00738 以上) の 割合	2.2%	17.6%	22.7%	46.4%	60.0%
疑陽性 (比 が 0.00371 以上 0.00737 以下) の 割合	23.3%	32.4%	45.5%	39.3%	20.0%
陰性 (比 が 0.00370 以下) の 割合	74.4%	50.0%	31.8%	14.3%	20.0%

これは、認知症のない集団に対し、血漿中のpTau217/アミロイドβ42比を測定した際の陽性率、疑陽性率、陰性率を示したものである。年齢階級が上がれば上がるほど認知症がないのに検査陽性、すなわちアルツハイマー病と認定される確率が高くなる。FDAは、認知症のない人に血液検査を実施しないよう推奨している。

FDA. FDA Premarket Notification Lumipulse® G pTau 217/β-Amyloid 1-42 Plasma Ratio 510(k) Decision Summary. 2025年5月16日. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf24/K242706.pdf

アルツハイマー病は自宅で診断する時代へ

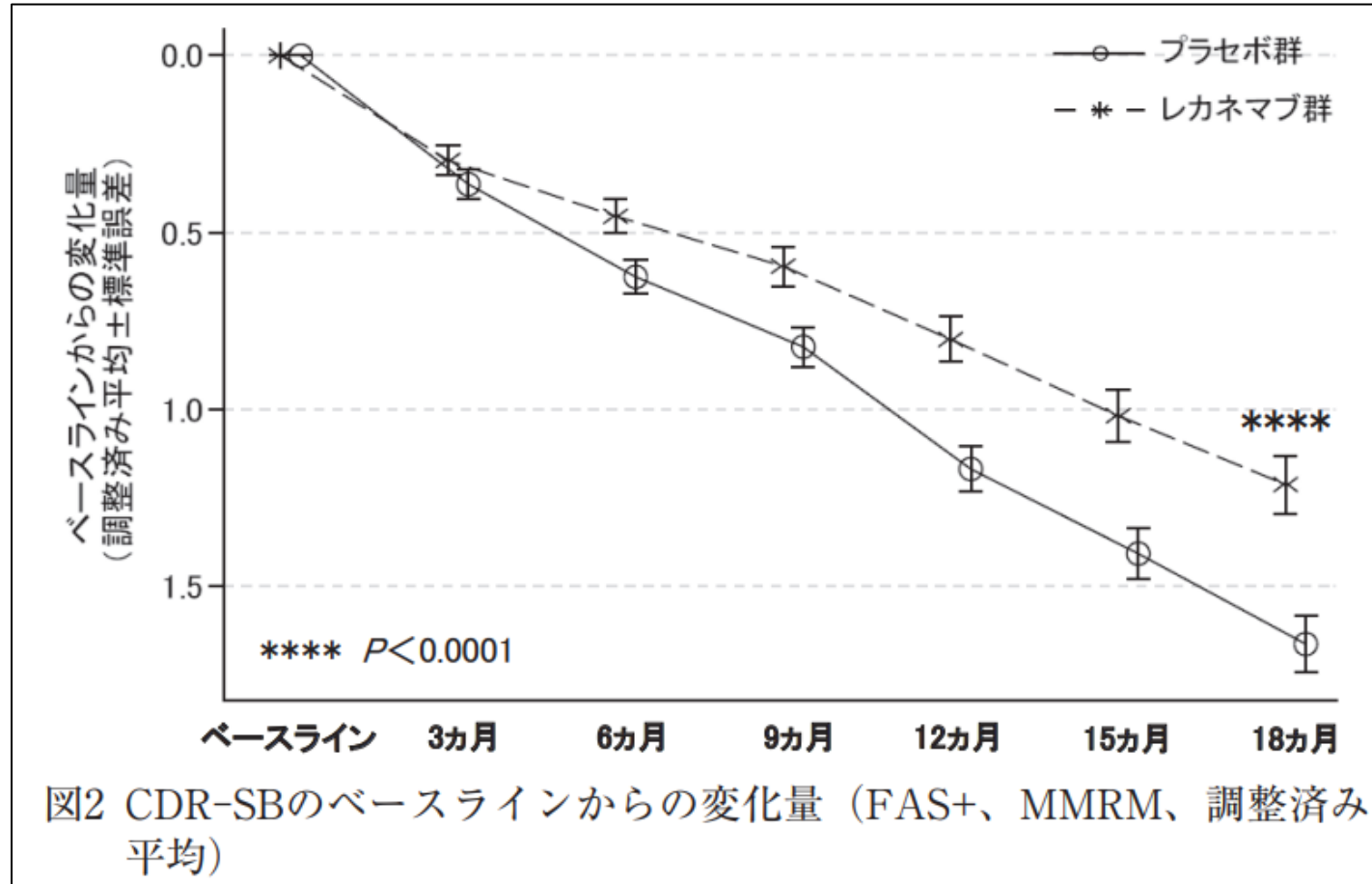


指先から採取した少量の血液をカード上で乾燥させる測定法と、静脈血漿検体の測定を比較した結果、両者のpTau217値の間に強い相関がみられた

研究者らは、自宅での自己採血で診断できる可能性について論じている

Huber, H., Montoliu-Gaya, L., Brum, W.S. et al. A minimally invasive dried blood spot biomarker test for the detection of Alzheimer's disease pathology. Nat Med (2026).

実際は新薬は「症状改善薬」に非ず

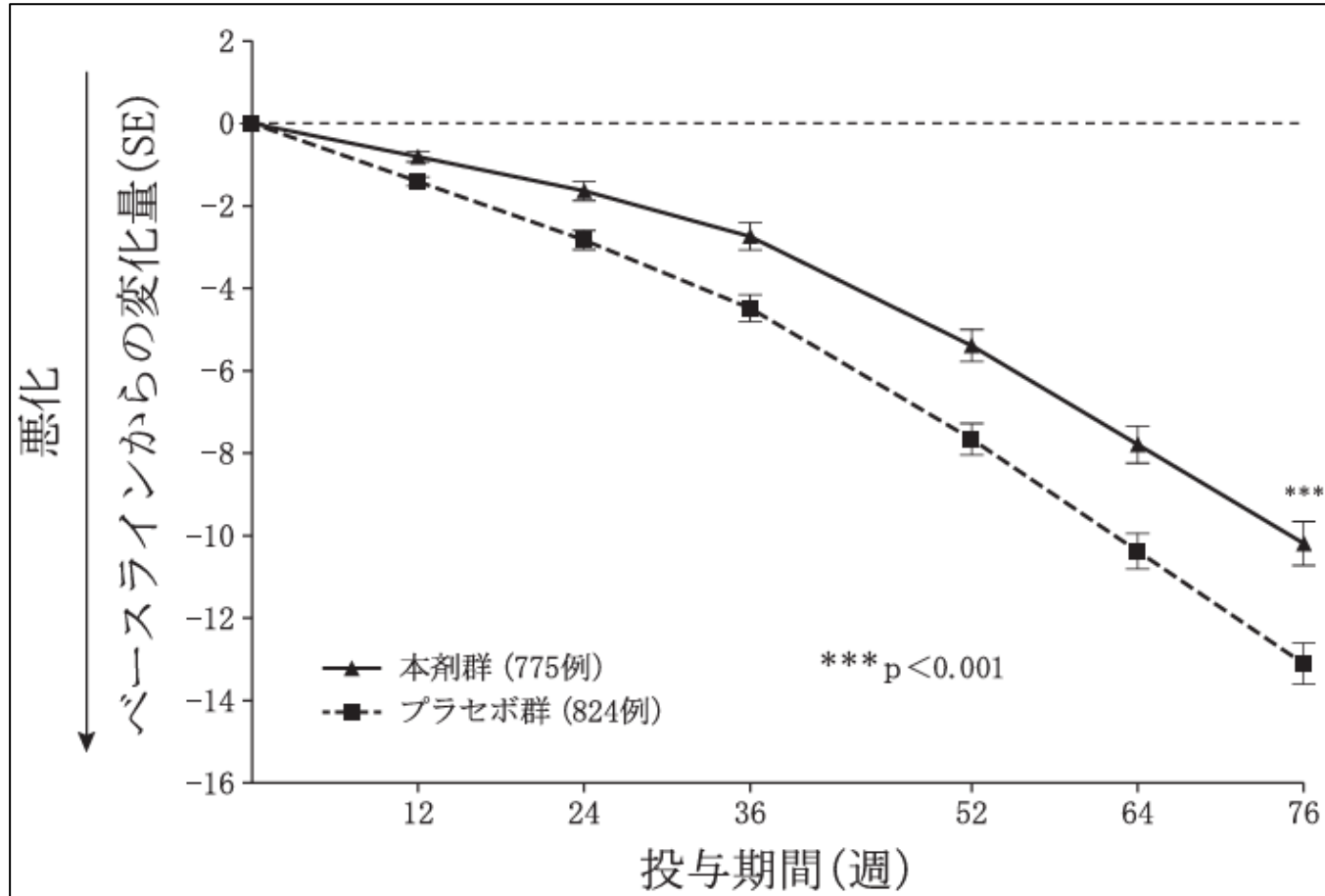


- レカネマブ(商品名レケンビ)の臨床試験で認知症症状の改善はみられなかった
- 投与18ヵ月における臨床認知症尺度(CDR-SB)の悪化量は以下の通り

実薬群 1.21点
偽薬群 1.66点
群間差 0.45点
(CDR-SBは18点満点)

レカネマブ添付文書より抜粋

実際は新薬は「症状改善薬」に非ず



- ドネナマブ(商品名ケサンラ)の臨床試験で認知症症状の改善はみられなかった
- 投与18ヵ月におけるiADRS (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) の悪化量は以下の通り

実薬群 10.19点

偽薬群 13.11点

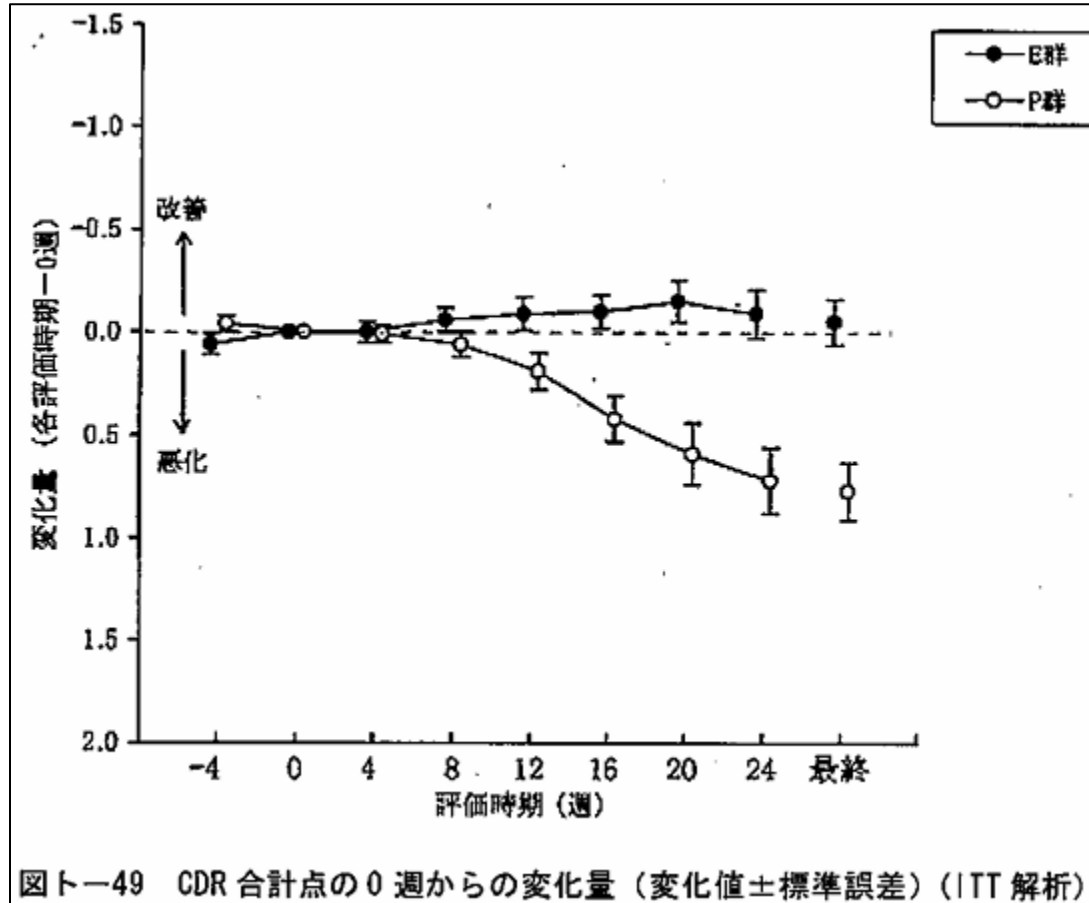
群間差 2.92点

(iADRSは144点満点)

ドナネマブ添付文書より抜粋

新しい薬と古い薬の意外な関係

古い薬こそが「症状改善薬」である



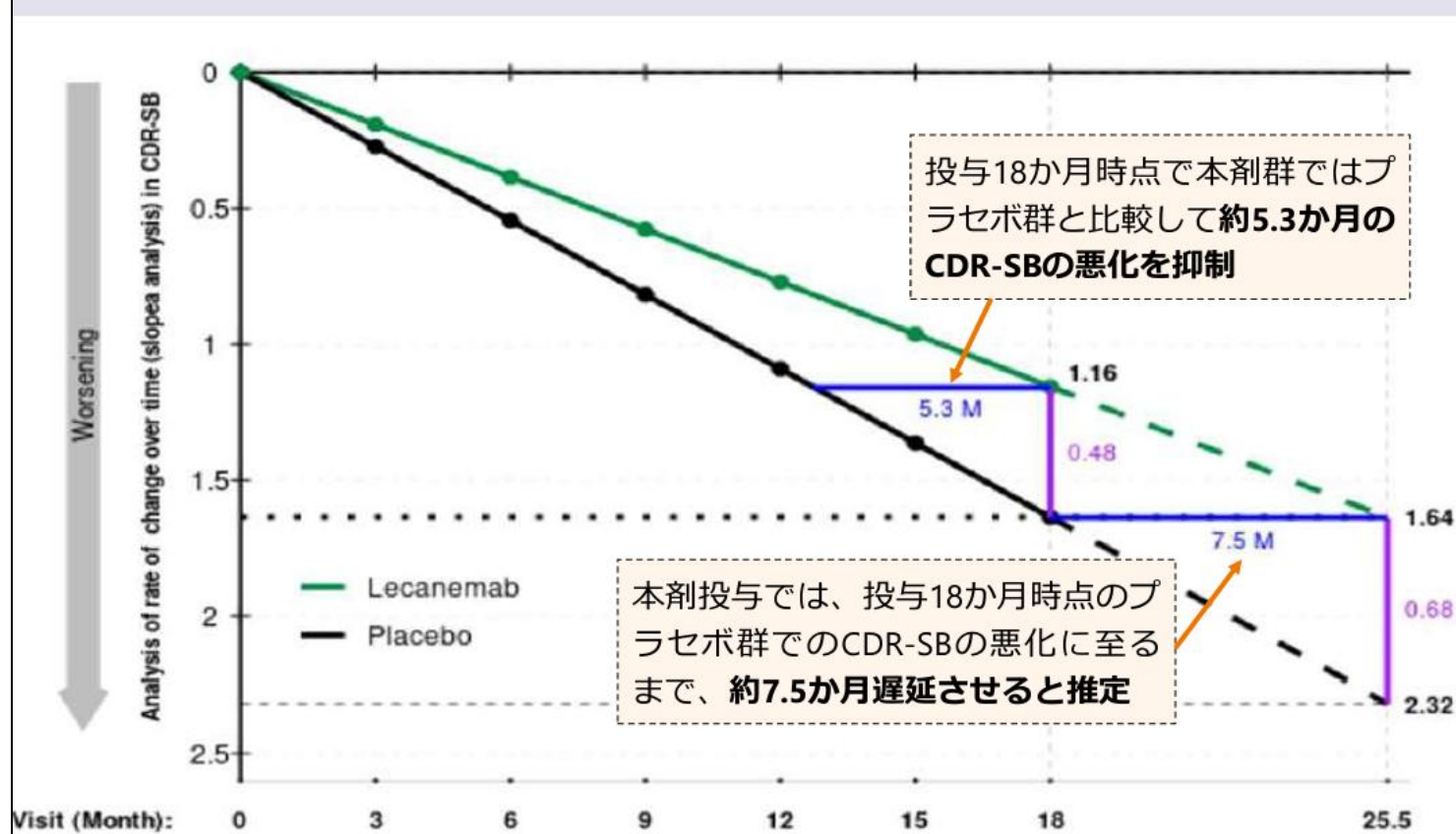
- これは、1999年に日本で初めて発売されたアルツハイマー型認知症治療薬のドネペジル(商品名アリセプト)の臨床試験の臨床認知症尺度(CDR-SB)の推移である
- 投与24週における悪化量は以下の通り
実薬群 -0.10点(0.10点の改善)
偽薬群 0.76点
群間差 0.85点

ドネペジル申請資料333pより引用

<https://www.pmda.go.jp/drugs/1999/g991001/index.html>

新薬の効果は、約5.3か月の悪化抑制

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



中央社会保険医療協議会(中央社会保険医療協議会薬価専門部会) 第210回(2023年10月4日) 会議資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212451_00074.html

当局、レカネマブを疾患修飾薬と認めず

- アミロイドPETと臨床症状の間に相関なし
 - 「本薬について疾患修飾効果が検証されたと言うことは困難」
- レカネマブ審査報告書より抜粋

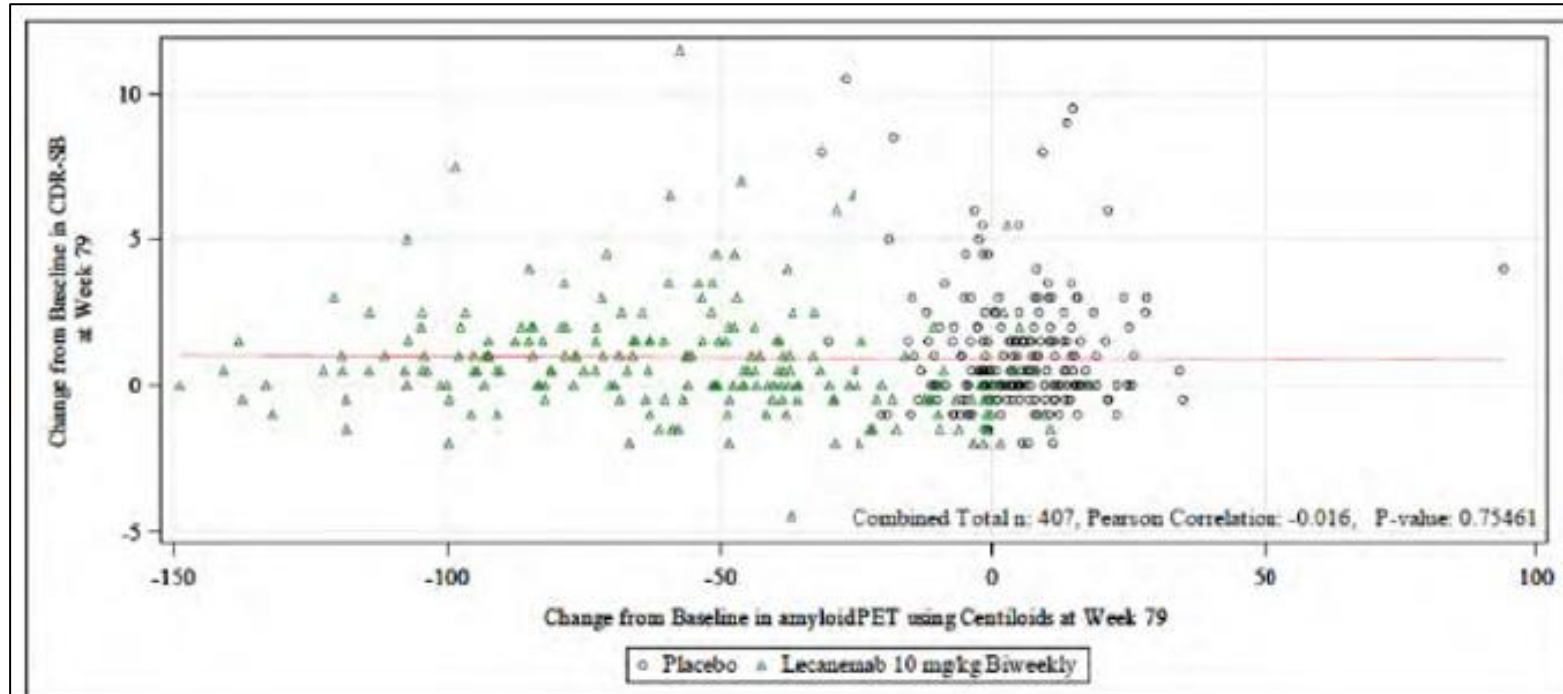
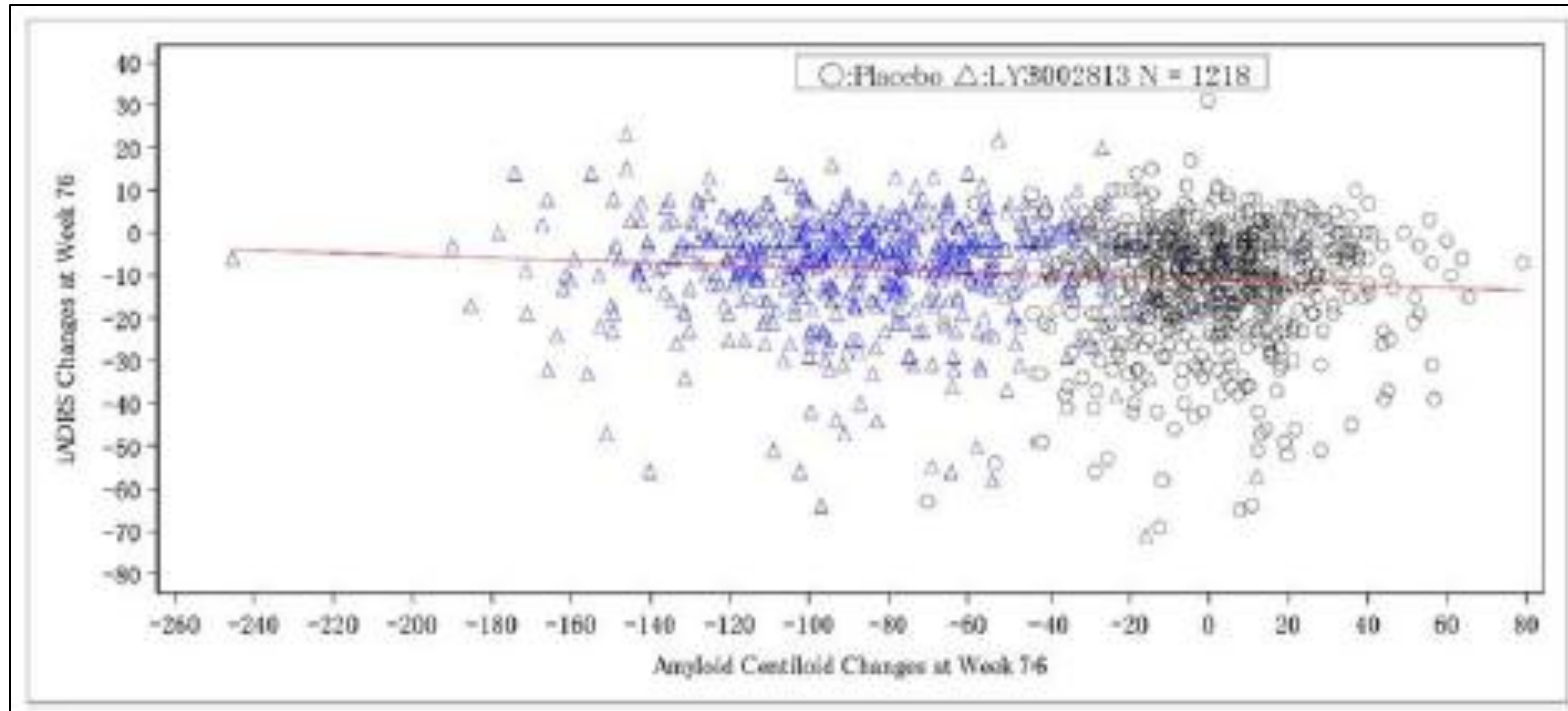


図 5 : 301 試験 Core Study におけるアミロイド PET センチロイドスケールのベースラインからの変化量と CDR-SB のベースラインからの変化量の散布図
(FAS+のうち、PD 解析対象集団 (アミロイド PET) に属する集団)

当局、ドナネマブを疾患修飾薬と認めず



- アミロイドPETと臨床症状の間に相関なし
 - 「現時点で本薬の疾患修飾効果が検証されたとはまでは言えない」
- ドナネマブ審査報告書より抜粋

レケンビの副作用 アミロイド関連画像異常 (ARIA)

レケンビの副作用の1つにアミロイド関連画像異常(ARIA)があります。

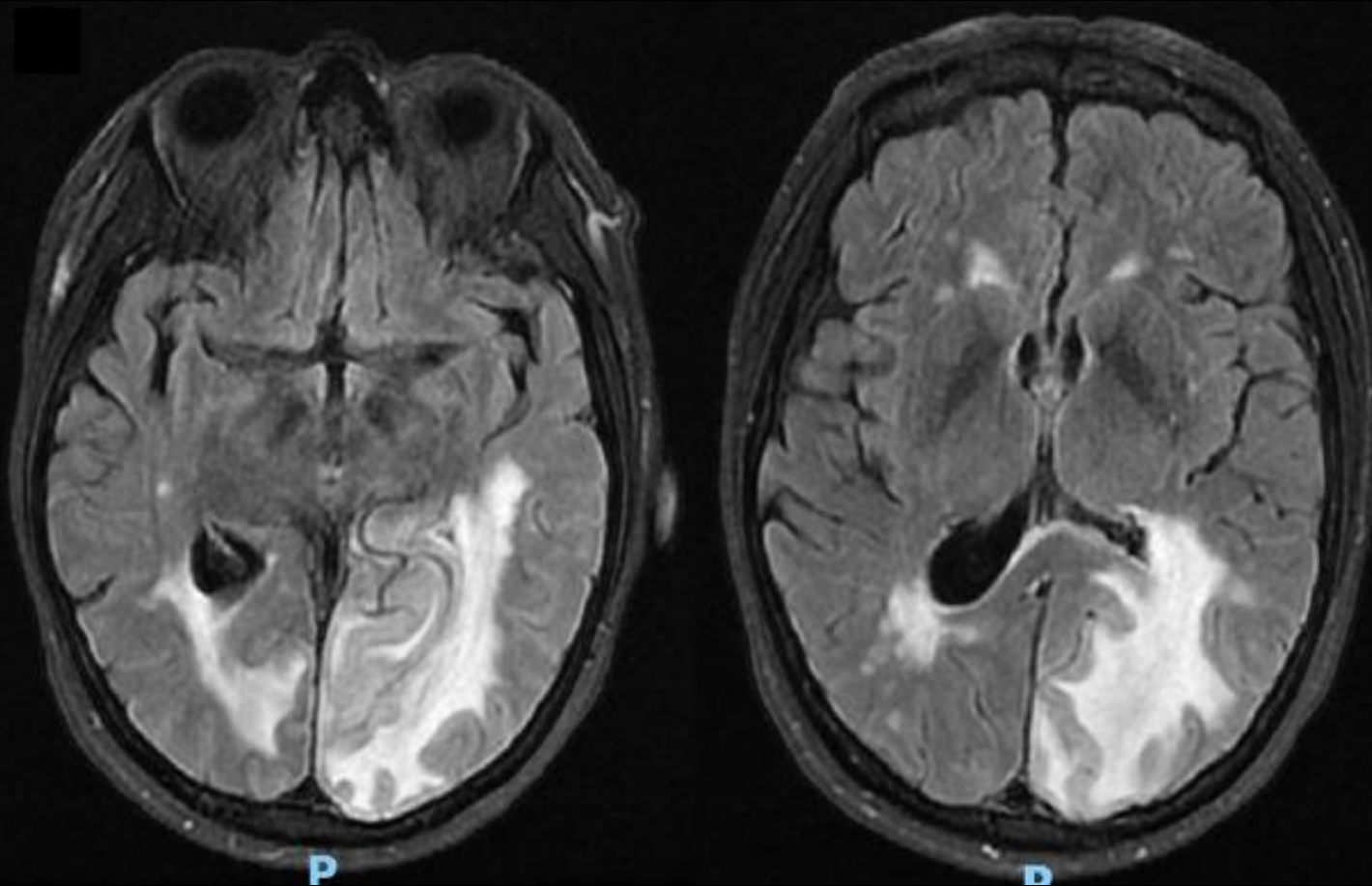
ARIAは、MRIやPETのような画像検査を実施したときに、脳のむくみ(脳の浮腫)や脳の一部の出血などとして認められる画像所見です。これらは脳からアミロイド β ($A\beta$) が除去されるときに、一時的に体液や血液が血管の外に漏れ出すことで起こるといわれており、レケンビのような $A\beta$ を除去する薬を使用すると発現する可能性があります。

ARIAが起こっても、ほとんどの場合症状はありませんが、まれに頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害などの症状があらわれ、治療が必要な場合があります。このような症状があらわれた場合は、すぐに医師に連絡してください。

また、ARIAの早期発見、経過観察のため、医師の指示に従いMRI検査を受けてください。

レケンビ
患者向
け資料

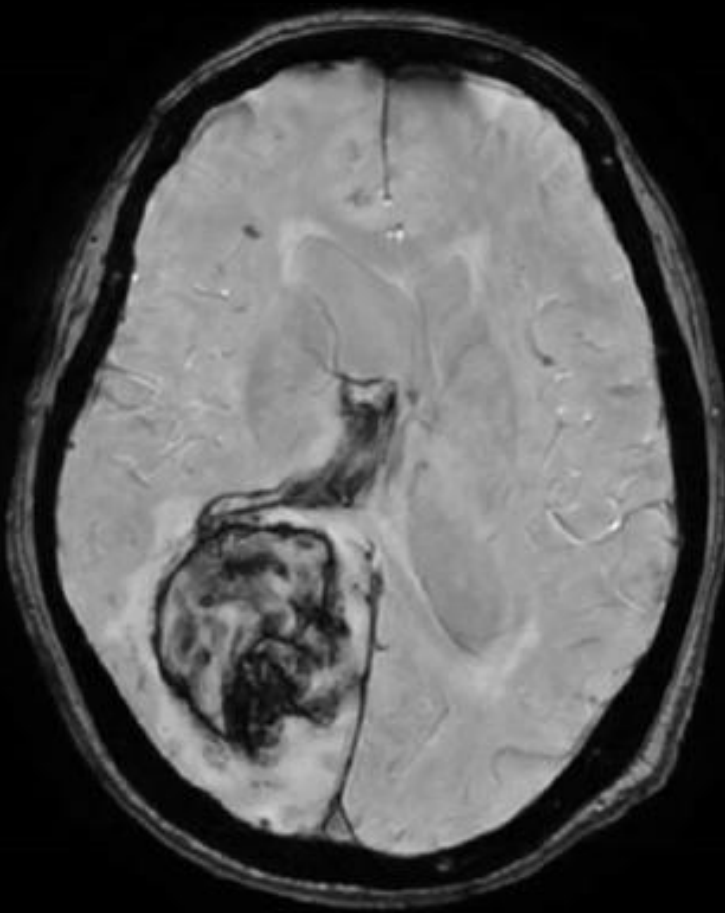
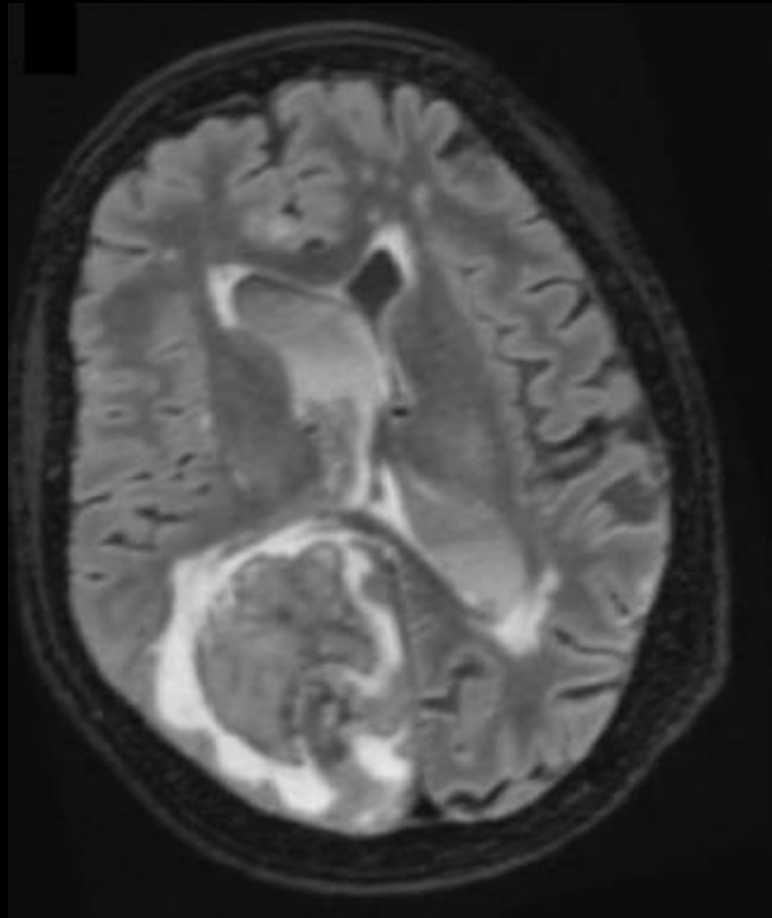
ARIA-E(浮腫/滲出液貯留)



- これはレカネマブ第3相試験に参加し実薬群に割り付けられたアルツハイマー病による認知症(69歳女性)の頭部画像検査である。投与4ヵ月後にてんかん重積状態を呈し脊椎骨折を受傷し画像検査で脳浮腫がみられた。脳浮腫が出現する1ヵ月前の心理検査(MMSE)は25/30点だったが11ヵ月後は16/30点にまで低下した

High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. N Villain et al. *Revue neurologique* 178(2022) 1011–1030.

ARIA-H(微小出血及びヘモジデリン沈着)

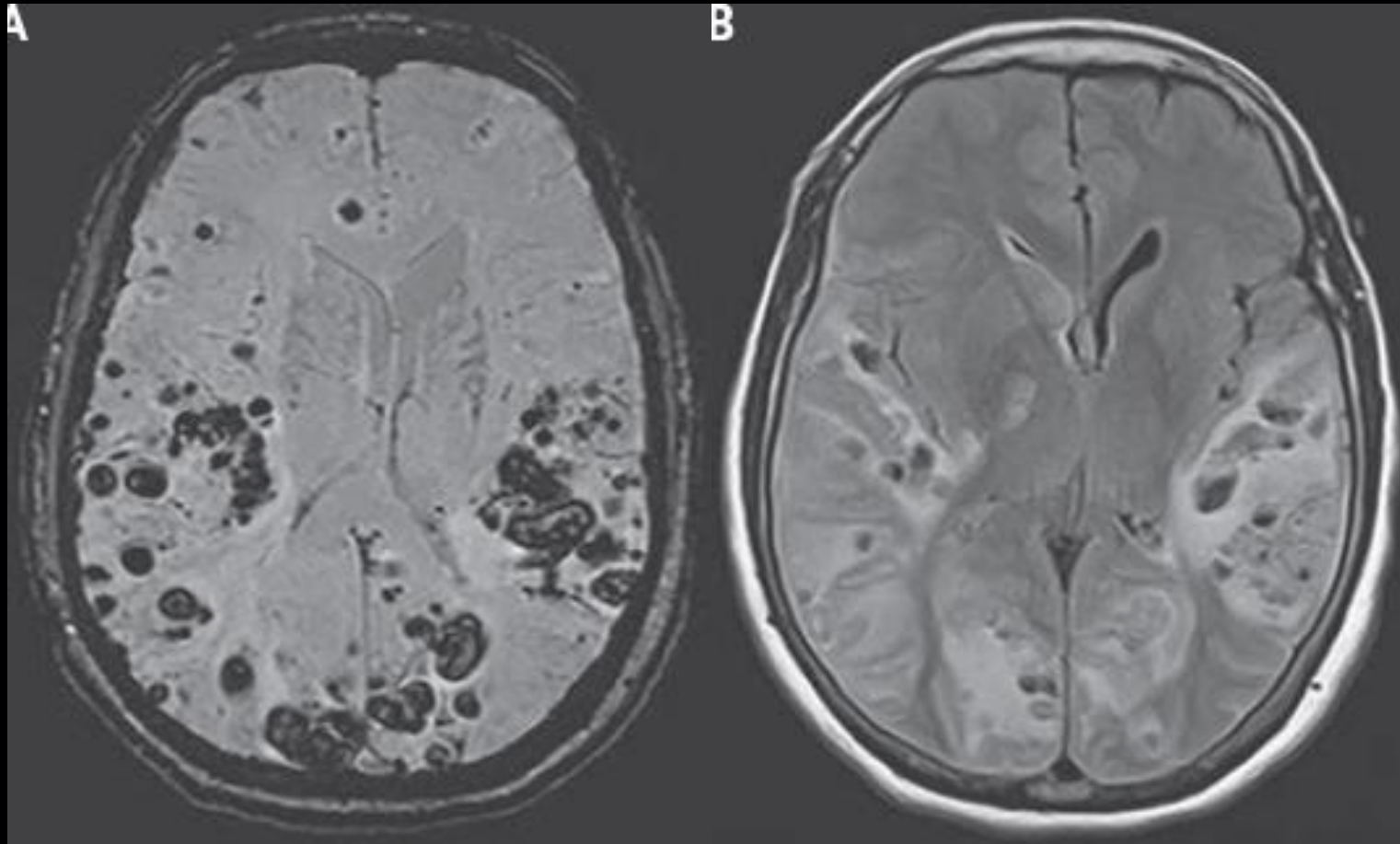


- これはレカネマブ第3相試験に参加し実薬群に割り付けられたアルツハイマー病による認知症(70歳女性、抗凝固薬のアピキサバン(商品名エリキュース)内服中)の脳出血の画像である。レカネマブ投与後2ヵ月で急性の頭痛が出現し検査で出血が明らかになった。その1ヵ月後の経過観察時には脳浮腫が新たに出現していた。レカネマブ投与3ヵ月前の心理検査(MMSE)は25/30点だったがARIA-H出現の7ヵ月後は13/30点にまで低下し半盲が後遺した

High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease.

Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. N Villain et al. Revue neurologique 178(2022) 1011-1030.

レカネマブ投与中に脳梗塞を発症 脳梗塞治療中に多発性脳出血で死亡した症例



- 65歳女性、アルツハイマー病による軽度認知障害にてレカネマブを投与された
- 失語と眼球運動障害が急に起こり30分後に救急外来に到着
- 頭部画像検査で脳梗塞を指摘され血栓溶解療法開始
- 多発性脳出血を起こし急激な血圧上昇、全失語、不穏が出現し治療中止、その後死亡

Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. N Engl J Med . 2023 Feb 2;388(5):478–479.

Infusion reaction (26.4%に発現)

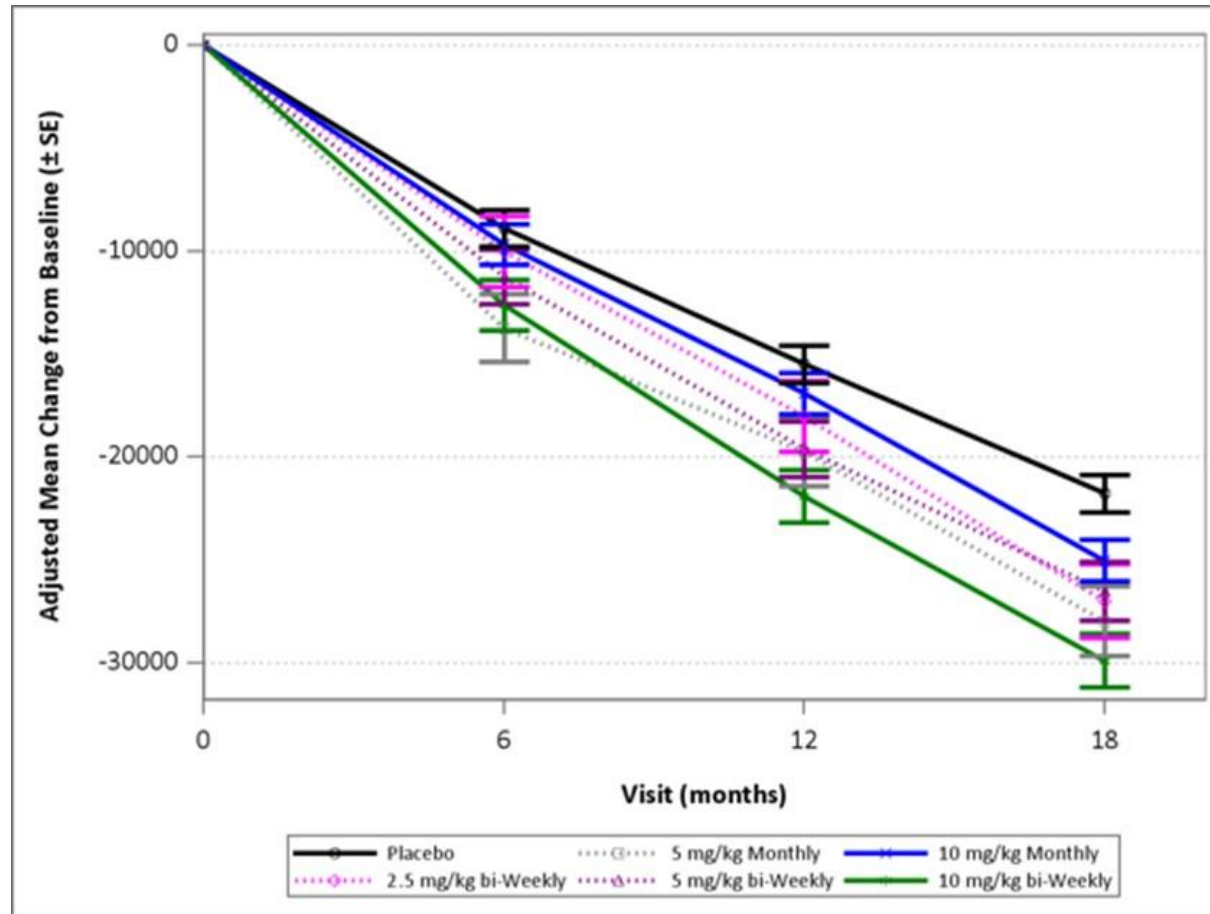
点滴静注に伴い、投与中または投与終了後にあらわれる副作用で、下記のような症状がみられる場合があります。

これらの症状は、1回目の投与時にあらわれることが多いですが、2回目以降にあらわれることもあります。

- ☐ 頭痛
- ☐ 悪寒
- ☐ 発熱
- ☐ 吐き気、嘔吐



新薬と脳萎縮の意外な関係 使えば使うほど脳が萎縮する



レカネマブの第II相試験

縦軸は全脳体積

横軸は時間

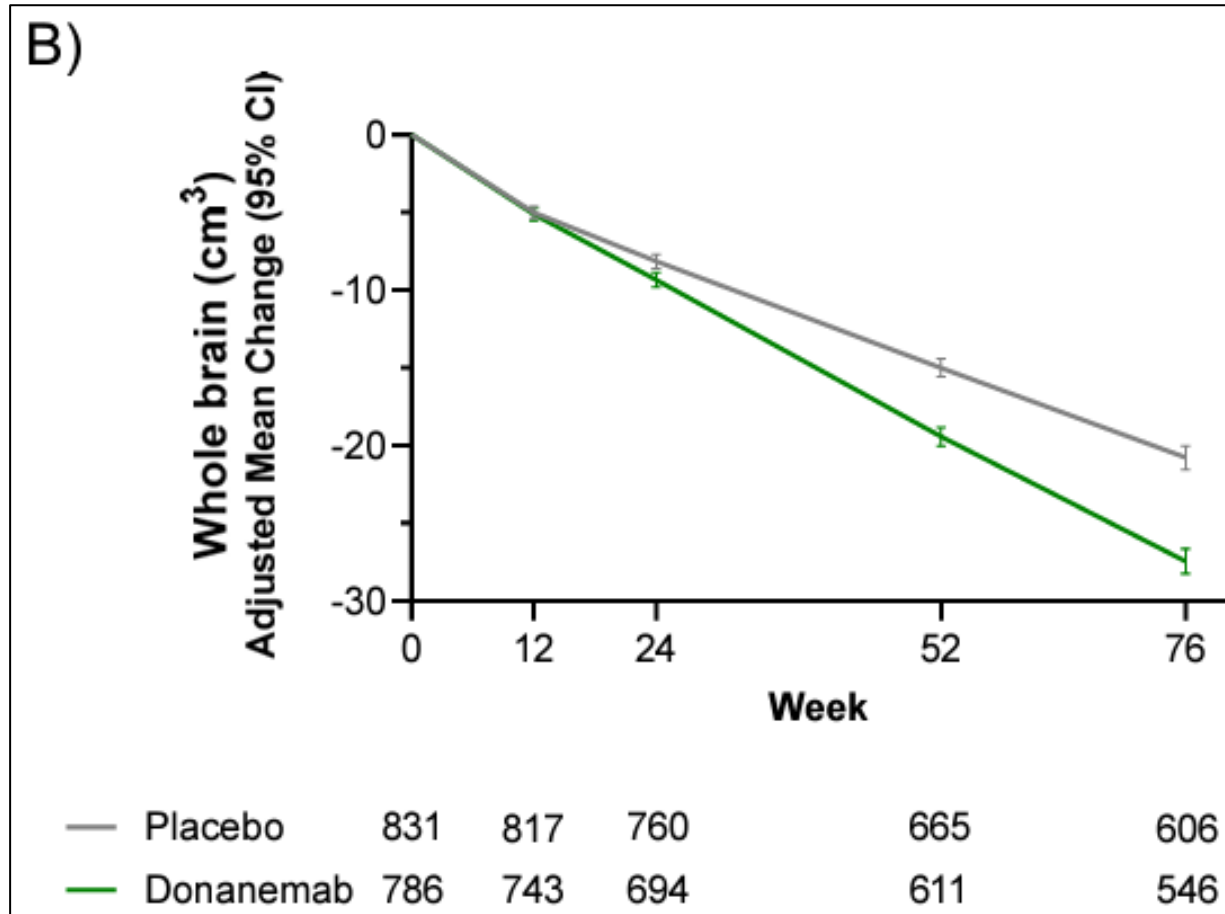
実薬群は偽薬群より脳萎縮
を加速させている

A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. Alzheimer's Research & Therapy volume 13,

Article number: 80 (2021)

Supplemental Figure S4B. Change from Baseline for Whole Brain Volume (S4B) for All Dosing Groups.c

新薬と脳萎縮の意外な関係 使えば使うほど脳が萎縮する



ドナネマブの第III相試験

縦軸は全脳体積

横軸は時間

実薬群は偽薬群より脳萎縮
を加速させている

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The
TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA.
2023;330(6):512-527.

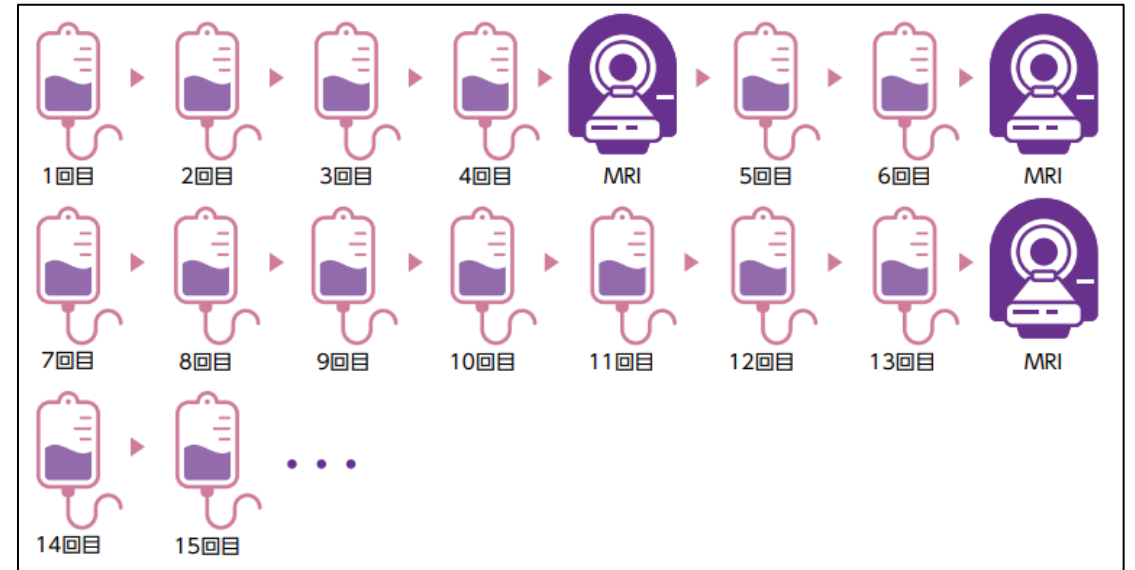
eFigure 6. Volumetric MRI in the Low/medium-tau and Combined
Population

なおドネペジルについては脳萎縮を減速させる
ことがメタ解析で示されている。

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015, 1-7

レカネマブ投与にかかる手間

- 投与開始前に頭部MRIで血管原性脳浮腫や5個以上の脳微小出血がない等を確認
- アミロイドPET又は脳脊髄液検査でアミロイドβ病理を示唆する所見を確認
- 2週間に1回、約1時間かけて点滴静注する
- 定期的にMRI検査を実施



ドナネマブ投与にかかる手間

- 投与開始前に頭部MRIで血管原性脳浮腫や5個以上の脳微小出血がない等を確認
- アミロイドPET又は脳脊髄液検査でアミロイドβ病理を示唆する所見を確認
- 4週間に1回、約1時間かけて点滴静注する
- 定期的にMRI検査を実施

MRI検査のスケジュール

MRI検査は、投与開始前(1年以内)、2回目の投与前、1400mg/回への増量前(通常4回目の投与前)、7回目の投与前など、それぞれの投与前に行います。医師の判断により3回目の投与前に行うこともあり、ARIAを疑う症状(3ページ参照)があらわれた場合には、これらのタイミング以外にもMRI検査を行います。



アミロイド関連画像異常(ARIA)を早期に発見するためにMRI検査が必要です。医師の指示に従い、必ずMRI検査を受けましょう。
ARIAの多くは治療開始24週以内に報告されています。

ケサンラ患者向け資料

おわりに

- 認知症新薬は、効果が微妙な割に危険はしっかりある
- 費用対効果が悪い
- 使うかどうかを決めるのは「本人」であるべき

軽度認知障害の人への新薬の説明例

- 「あなたは軽度認知障害の状態にあり1年あたり5-10%の割合で認知症に進展すると予測されますが、何もしなくても認知症に進展しないことの方が多いです。薬を使えば進展を数カ月遅らせることが期待できますが、薬を使う前に特殊な検査を受ける必要がありますし、脳浮腫や脳出血といった副作用の危険もあります。薬は、疾患の進行を完全に停止、又は疾患を治癒させるものではありません。2週間か4週間に1回、点滴のために病院に通う必要があります。薬にかかるお金は高いので、高額療養費制度の対象になる場合があります。薬をご希望されますか」