

医薬品の費用対効果評価案について

	品目名	効能・効果	収載時価格	うち有用性系 加算率	市場規模 (ピーク時予測)	費用対効果評価区分	総会での 指定日	頁
①	レケンビ点滴静注	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	45,777 円 (200mg 2mL 1 瓶) 114,443 円 (500mg0.5mL 1 瓶)	45%	986 億円	H 1 (市場規模が 100 億円以上)	2023/12/13	2

医薬品・医療機器等の費用対効果の総合的評価案について

対象品目名：レケンビ点滴静注（レカネマブ）

製造販売業者名：エーザイ株式会社

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

対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY）の 区分	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	1,000 万円/QALY 以上	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	1,000 万円/QALY 以上	41.0

[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

※1 「レケンビに対する費用対効果評価について（令和5年12月13日 中央社会保険医療協議会了解）1. 価格調整範囲に係る対応（1）価格調整の方法について」による。

※2 増分 QALY、医療費等を元に、公的分析班にて算出。

※3 ※1 に掲げられた計算方法に従って算出。

[公的医療・介護の立場]

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	16,329 円 (200mg) 40,822 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	14,404 円 (200mg) 36,010 円 (500mg)	38,910 円 (200mg) 97,277 円 (500mg)	41.0

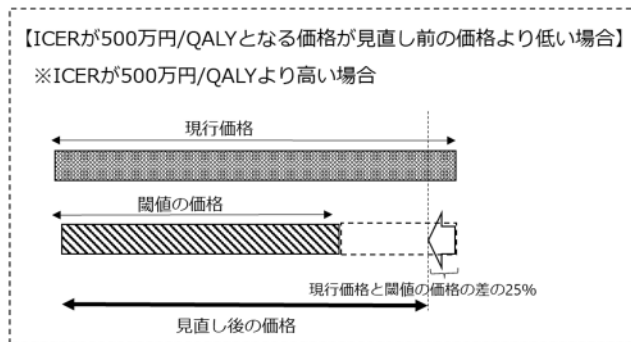
※1 「レケンビに対する費用対効果評価について（令和5年12月13日 中央社会保険医療協議会了解）1. 価格調整範囲に係る対応（1）価格調整の方法について」による。

※2 増分 QALY、医療費等を元に、公的分析班にて算出。

※3 ※1 に掲げられた計算方法に従って算出。

(参考) レケンビにおける価格調整について

- 価格調整の方法は、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。



- 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。

(参考) レケンビ点滴静注の費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組み

分析対象集団	以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。 (a) アルツハイマー病による軽度認知障害 (b) アルツハイマー病による軽度の認知症
比較対照技術名	(a) 非薬物療法※ (b) ドネペジル+非薬物療法※ ※経過観察、生活指導等を含む
「公的医療の立場」 以外の分析の希望	☒ (その詳細:「公的医療・介護の立場」の分析を行ってもよい。ただし、「公的医療の立場」の分析を実施すること。)
その他	分析対象集団(b)の治療効果の推計においては、本分析と比較対照群の設定が異なるため、ピボタル試験(301 試験 Core Study)で示された治療効果とは異なる可能性に留意して検討する。

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

(専門組織の見解)

- ・ 治療効果が過剰推計とならないように、臨床試験の選択バイアス等については注意が必要であり、ピボタル試験のみを使用するのではなく、その他、使用可能なデータも用いて検討するのがよいのではないか。
- ・ 臨床的認知症重症度判定尺度(CDR-SB)の差について、海外ではその臨床的意義について厳しい評価もあり、臨床的にはその変化が認識できる程度なのかどうか、評価が難しい印象がある。長期的な効果の推計も重要であり、EQ-5D-5L等を用いながら検証していく必要があるのではないか。

(企業の不服意見)

- ・ なし

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

公的分析が再分析を行った際の主な論点は以下の通りである。

(レカネマブの有効性に関する推計について)

製造販売業者は、レカネマブの有効性に関する推計について、レカネマブの投与終了後にその効果が維持されるとする仮定を設けた。しかし、その仮定には現時点においてエビデンスが示されていないことから、公的分析では採用しなかった。また、レカネマブ投与開始から18か月以降の有効性について、301 試験 Core study の非盲検長期継続投与試験データと米国の高齢者コホートである ADNI コホートデータとの間接比較に基づき説明した。しかし、同試験に基づく結果は、患者の選択バイアスなどの影響が含まれている可能性が否定できない。さらに、レカネマブの投与により生存期間が延長するというエビデンスはないことから、レカネマブによる症状進行抑制期間を超えて生存期間が延長されとすることは増分 QALY を過剰推計するおそれがある。このため、公的分析ではレカネマブによる生存期間の延長効果として、軽度認知障害あるい

は軽度認知症において、その症状進行を遅延させる期間内とすることとした。製造販売業者が作成したマルコフモデルでは、これらの観点を反映させた再分析を実施することがモデル上の制約から困難であったため、公的分析では新たな分析モデルを作成した。

（患者及び家族介護者の QOL 値の設定について）

製造販売業者は、同一の重症度においても、レカネマブ群と比較対照群で QOL 値に差をつけているが、そのことの臨床的解釈は困難であり、また臨床試験で得られた結果において群間で統計学的に有意な差もない。そのため、公的分析は同一の重症度においては、両群で同一の QOL 値を用いることとした。

製造販売業者による家族介護者の QALY の推計方法は、その減少分ではなく家族介護者の QOL 値そのものを用いて計算している。しかしその場合は、患者の生存期間の延長が家族介護者の QALY にも反映され、本品で仮定した生存期間の延長効果が二重に計上されることになるから、製造販売業者の分析手法は適切ではない。そのため、公的分析では、家族介護者の QOL 値の絶対値ではなく、家族介護者の QOL 値の減少値を用いて増分 QALY を算出した。さらに、認知症の進行抑制期間を、介護負担が短縮する期間と捉えることとし、介護負担が減少することに関する QOL 値を算出した。

また、公的分析では患者の施設居住による家族介護者の QOL 値の減少は、客観的な根拠がないことから考慮しないこととした。

なお、製造販売業者は「公的医療の立場」からの分析においても、家族介護者の QOL 値を考慮に入れている。しかし、費用対効果評価の分析ガイドライン（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）においては、「8.4 「公的医療・介護の立場」からの分析の場合、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。」とされている一方、「公的医療の立場」において家族介護者を考慮に入れることは想定されていないことから、公的分析による「公的医療の立場」からの分析では、介護負担を考慮しないこととした。

（費用の推計方法について）

公的分析では軽度認知障害あるいは軽度認知症患者における施設入所費用については非関連費用と判断したことから、公的介護費から除外することとした。

（モデルの再構成について）

製造販売業者が作成したマルコフモデルでは、公的分析のレビューにおけるすべての論点を反映させた再分析を実施することがモデル上の制約から困難であった。そのため公的分析では新たな分析モデルを作成し、増分費用対効果比の推計を行った。なお、その際には、重症度別の状態間の「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。

製造販売業者から提示された論点は以下の通りである。

（公的分析モデル構築方法について）

企業分析に用いたマルコフモデルは、海外の主要な医療技術評価機関に標準的に採用され、長期的な費用対効果の推計において信頼性の高い検証されたモデルである。公的分析のモデルでは、レカネ

マブ群に対してマルコフモデルを適用しておらず、レカネマブの効果について、臨床エビデンスに基づいた長期推計が適正に行われていない。

また、アルツハイマー病を含む認知症は致死的な疾患であり、2015 年以降、日本人の死因の 1 位である。公的分析は、科学的根拠なしに、レカネマブ群の生存期間、重度 AD 期間を調整している。AD による死亡リスクのエビデンスは多数報告されており、公的分析では死亡リスクをモデルに反映させるべきである。

さらに、公的分析では、介護者がより良い状態の患者とより長く過ごすことができる価値が著しく軽視された分析結果となっている。「新たに構築したモデル」における介護者 QALY の増分は、 $0.028 \times 0.44 \text{ 年} = 0.012 \text{ QALY}$ のみで、① 重度 AD の介護者 QOL 値が設定されず、介護者 QOL の低下が大きい重度 AD 期間の影響が全く反映されていない、② 軽度、中等度 AD の滞在期間への影響が考慮されず、当該介護者 QOL への影響が全く反映されていない。

(長期有効性の分析手法について)

レカネマブの有効性については、36 ヶ月までの長期 OLE データが出ているにもかかわらず、公的分析では 18 か月時の 5.3 か月の評価データのみで推計されており、長期推計していない。301 試験 OLE 期のデータでは、投与継続により、群間差が非線形に拡大することが示されている。

また、公的分析による投与中止後の有効性の設定では、レカネマブの投与終了後にその効果が維持されるという設定は、レカネマブの治療効果を過大に推計するとして、全要因による中止後の効果 $HR=1$ 、中等度以降の中止の効果 $HR=1$ としている。日本の Expert Opinion では、投与中止後の効果量や持続期間を示すエビデンスは得られていないが、すぐに効果がなくなることはないとされ、また NICE guidance draft による指摘では、レカネマブによる治療を中止した後、患者の状態が直ちに悪化することは極めて低い、治療を中止してもアミロイドの蓄積が突然ベースラインレベルに戻ることはなく、効果減弱シナリオを設定するべきと記載されている。

ADNI コホートからは、301 試験と背景を揃えた症例の自然病態推移を投与 0 か月から抽出しているため、301 試験の実態に近く、先行研究において、J-ADNI と ADNI、すなわち、日本人と米国人の AD の病態推移はほぼ一致していると報告されている。そのため、対象集団である ADNI 群の選定は妥当であり、長期推計に OLE データを採用することは適切である。また、レカネマブ群でも公的分析が指摘するような 18 か月前後での対象集団の変化はなく、データにより分析モデルの平均投与期間までの有効性が継続することが確認されたため、OLE データを用いることは適切である。301 試験の中止例を含めた評価方法と MMRM による欠測値を加味した解析手法により、OLE 期までの投与中止後の有効性の設定は $HR=0.704$ で適正と考える。またその後の期間においては効果減弱シナリオを新たに提案する。

以上を踏まえ、専門組織で議論し、レカネマブの有効性に関する推計、患者及び家族介護者の QOL 値の設定、費用の推計方法及びモデルの再構築について、下記のとおり、公的分析の結果が妥当であると考えられた。

- ・ 家族介護者の QOL 値を加える Additive approach では、一人暮らしの認知症患者が相当存在することの臨床実態について十分に評価できないのではないか。
- ・ Additive approach は、レカネマブの効果を介護者の QOL 値だけではなく、その生存年にも

直接適用させるため、QALY の過大推計となる。一方、公的分析による介護者の QOL 値減少分を本剤の重症化遅延効果として QALY に加算する方法は、carer QALY trap を解消する手法として理に適っている。

- ・ 延長した生存期間のすべてを MCI 期の延長とする公的分析の設定では、むしろ QALY が最大化することは理解できた。
- ・ 公的分析は、比較対照技術でのみマルコフモデルを用いているのではなく、評価対象技術と比較対照技術の両方で新しいモデルを用いて解析しており、妥当と考える。
- ・ 症状進行抑制期間に基づいた新しいモデルの結果と、企業の提示したマルコフモデルをそのまま採用したシナリオ分析においても、結果に大きな違いがない点は重要である。投与中止 3 ヶ月以降のデータが示されていないため、投与中止後にも進行抑制効果が継続することについては、現時点では科学的根拠に基づく評価は困難である。
- ・ 本剤の価格調整にあたっては、特例的な対応として「レケンビに対する費用対効果評価について」に基づき、ICER が 500 万円/QALY となる価格を踏まえる必要がある。公的分析班が実施した算出方法やその結果について、異論はない。

上記専門組織の決定について、製造販売業者から、長期推計方法について、分析モデルについて、介護者 QOL の算出方法について不服意見が出された。専門組織では、以下の通り議論され、分析結果等については公的分析結果が妥当であると結論付けられた。

- ・ 18 ヶ月以上の長期推計効果を見るのであれば、適切な比較対照群をおいた Extension study のデータを示すべきであり、米国の高齢者コホートである ADNI を対照群とするのは、適切でないと考えられる。
- ・ 企業は、「投与中止後も中等度 AD に移行するまでは HR=0.704 を適用し続ける」ことの妥当性を支持するエビデンスを提示すべきであるが、そのようなエビデンスは示されていない。
- ・ 企業分析では、患者の生存期間が延長すれば、その分、介護者の QOL が加算されるという点で、介護の「負担」を適切に評価しているとは言えない。
- ・ 企業による Additive approach は獲得 QALY を過大推計しており、介護者の QOL について「現実的な設定をした」という公的分析の説明に同意する。

<参考：本資料に係る留意事項>

- ・ 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- ・ 「専門組織での主な検討事項」は、双方の主な見解の相違部分を抜粋したものである。
- ・ 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

(以上)