

令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

診療体制構築に関する検討

研究分担者

東 晋二 東京医科大学茨城医療センター・メンタルヘルス科・教授

研究要旨

アルツハイマー病の疾患修飾薬であるレカネマブは、その薬理学的特徴・背景により、アルツハイマー病の診療・福祉の大きな変更を促し、診療体制構築に関する課題を生み出す。検査・治療実施能力に関しては、投与の要否判断に必要な検査設備と人的リソースの確保、副作用のモニタリングと緊急時診療の体制構築、輸液実施のためのスペースと人員の確保、医療アクセスの地域格差と医療弱者への配慮が挙げられる。また、診療・福祉面に関しては、診察医の啓発・育成とその拡大、医師の副作用管理能力、APOE ε4遺伝子型の検査体制に関する議論の継続、治療非対象者や重症副作用者への倫理的配慮、アルツハイマー病による軽度認知障害への支援が挙げられる。この分担研究では、これらの課題に関して、現在の状況と今後の対策を分析し、考察した。

A. 研究目的

レカネマブ（レケンビ®点滴静注）はヒト化抗可溶性アミロイドβ（Aβ）凝集体免疫グロブリン G1モノクローナル抗体であり、認知症症状を軽減する抗認知症薬とは異なり、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）の病態機序に関連するAβの可溶性プロトフィブリルを標的とした疾患修飾薬（disease modifying therapy; DTM）である。本剤の保険収載は、その薬理学的特徴・背景により、ADの診療・福祉の大きな変更を促し、ADの患者数の多さも相まって、多くの社会的課題を生み出す。本研究の「認知症医療の進展に伴う社会的課題の検討」において、特に診療体制構築に関する現在の状況と課題を、検査・治療実施能力の整備と診療・福祉面の整備の二つに分けて調査し、分析、考察した。

B. 研究方法

検索戦略

PubMed のデータベースから、レカネマブに加えて、アデュカヌマブ、ドナネマブに対するランダム化比較試験（RCT）、システマチックレビュー、メタアナリシス、症例報告をスクリーニングした。タイトルと抄録に基づき、関連性の少ない研究は削除され、本研究開始から2024年3月まで論文を検索し、レビューした。地域や出版状況に制限は設けなかった。

班会議

本研究班で上記レビュー内容を共有し、2023年5月28日、同年6月29日、同年8月10日の班会議にて、課題抽出と対策に関する分析作業を行なった。また、日本認知症学会専門医、日本老年精神医学会専門医、日本神経放射線学会員・日本核医学会 PET 核医学認定医、一般市民に対するアンケート調査を行い、2024年3月16日の班会議でその内容を確認し、最終的な課題抽出と対策に関する分析作業を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究は、既に公開されている文献やデータを調査・分析し、班会議内容をレビューした研究であり、新たに人間を対象とした実験や調査を行わなかったため、倫理委員会への提出は必要なかった。

C. 研究結果

1 検査・治療実施能力の整備

1.1 投与の要否判断に必要な検査設備と人的リソースの確保

本剤の特徴の一つは、治療対象の厳密な選別が求められる点にあり、そのために手技技術・侵襲性・設備コストなどで制約の高い検査が必要となる。本剤の投与対象の条件の一つは、脳内にAβ病理が存在することであるが、この確認の

ためにバイオマーカー検査が必要であり、具体的には腰椎穿刺による脳脊髄液検査、もしくはアミロイド positron-emission tomography (PET) 検査がそれに相当する。AD 診断における脳脊髄液検査に関しては、2012 年 4 月の診療報酬改定で、脳脊髄液中の総タウ蛋白とリン酸化タウの測定が保険収載となっているが、脳脊髄液検査は検査実施と検査後安静に合計 1-2 時間以上を必要とし、疼痛や心理面などで侵襲性が高く、主に脳炎などの急性期に発症する重篤な脳疾患に行われてきた経緯がある。そのため、認知症を診察しているが、脳炎などの脳疾患を診察する機会が少ない医師では、十分な手技技術が備わっていないことが危惧される。加えて、アミロイド PET 検査は設備コストが高く、地域によっては設備が不十分である¹⁾。

本剤の潜在的な治療対象者である軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の人数は、厚生労働省研究班によると 2012 年時点で約 400 万人、認知症高齢者は 2015 年 1 月の厚生労働省による発表では 2025 年時点で 700 万人と推計されている²⁾。そのため、DTM 治療開始時点での、バイオマーカー検査の希望者数は、検査の実施可能人数に対して過多であることが指摘されている¹⁾。2022 年に DTM 治療が開始された場合の予測研究では、脳脊髄液検査もしくはアミロイド PET 検査の診断と治療のための平均待機時間は治療開始から 14 ヶ月でピークに達し、2041 年まで持続すると試算されている¹⁾。この場合、6 万人から 64 万人が待機中に MCI から認知症に進行すると推定される¹⁾。

本剤は脳内浮腫や脳微小出血、脳表へモジデローシスなどの Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) と呼ばれる有害事象が一定数出現する³⁾。ARIA は脳アミロイド血管症 (Cerebral amyloid angiopathy: CAA) の存在する患者では発生頻度が高くなるため、治療前に頭部 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 画像検査を行う必要がある⁴⁾。これは頭部 Computed Tomography (CT) 検査では代用することができないため、治療前の診察には頭部 MRI の設備が必要となる。

本剤の保険収載が 2023 年 12 月 20 日付で承認され、本薬使用に関する最適使用推進ガイドラインの内容が掲載された⁴⁾。この内容を踏まえると、検査体制を自院のみで設備できる医療機関数には限りがあるため¹⁾、他院との連携が必要であり、特に設備が不足している地方においてはより重要である。脳脊髄液検査とアミロイド PET 検査の実施数のバランスは待機者数と関連すると試算されており¹⁾、脳脊髄液検査の実施件数を増やす試みは、待機患者数の多い地域においては、その解消に有用かもしれない。

AD に対する DTM は治療開始時期が早期であるほど効果が期待されるため、待機時間を減らすための対策は治療効果に影響を及ぼすという点でも重要である。

1.2 副作用のモニタリングと緊急時診療の体制構築

本剤の重篤な有害事象として、本剤投与群の 26.4%に Infusion reaction が、12.6%に ARIA-edema/effusion (ARIA-E) が、17.3%に ARIA-hemorrhage (ARIA-H)が認められた³⁾。ARIA-E と ARIA-H の多くは無症状性だが、両者は合併しやすく、本剤投与群の 2.8%に症候性 ARIA-E が、0.6%に脳出血が出現した³⁾。そのため、頭部 MRI 画像検査は、治療前だけでなく、5 回目の投与前 (2 ヶ月前)、7 回目の投与前 (3 ヶ月前)、14 回目の投与前 (6 ヶ月前)、以降 6 ヶ月に 1 回と、複数回の実施が必要となる⁴⁾。これに加えて、ARIA が出現するとさらに頻回の検査実施が必要となり、症候性 ARIA-E や脳出血が出現した患者では入院治療が必要になる場合がある。

この管理のために、ARIA のモニタリングと緊急時診療を行える体制を自院で、あるいは他院との連携を通じて整備する必要がある。この複数回の頭部 MRI 検査は、同施設の同機器で行うことが評価の上で理想的であるため、検査・治療待機期間をさらに延長する可能性があり、他の診療を圧迫することも考えられる。

本剤の治療が本格的に実施された場合、副作用による緊急受診の発生数がどの程度になるのかは不明である。緊急対応には、集中治療室や監視・管理が可能な病棟、脳浮腫の管理経験のある医師、てんかん発作への対応などが含まれるが⁵⁾、専門医が在住する医療施設数には地域格差があり、専門医も考慮した医療連携が重要である。

1.3 輸液実施のためのスペースと人員の確保

本剤は 2 週間に 1 回、約 1 時間の輸液で投与され、少なくとも 1 年半に渡って投与が継続される。潜在的な治療対象者数は最大数百万人に及ぶため、治療が本格化した場合は、大規模な病院であっても輸液の実施者とスペースの確保に苦量すると想定される。2022 年に治療が開始となった場合の予測では、輸液提供の待機は 2 ヶ月生じ、それは 2030 年まで持続すると推定されている¹⁾。

今後、本剤の長期試験で、1 年半を超える投与が有効であると示された場合、さらに輸液スペースが必要となり、待機期間の延長が助長される可能性がある。治療開始施設と、6 ヶ月以降の治療継続施設を分けるなど、地域での医療連携が

必要となる。

1.4 医療アクセスの地域格差と医療弱者への配慮

日本における PET 断層撮影装置とサイクロトロンの数、それに対応する病院へのアクセスには地域格差があると報告されている¹⁾。日本の都道府県における PET 断層撮影装置の 1 平方キロメートルあたりの人口 (population per square km) は、東京、埼玉、神奈川、千葉、京都、大阪、兵庫、福岡では 566 から 6168.7 人であるのに対して、北海道、青森、岩手、秋田、山形、福島、島根、高知、宮崎では 68.6 人から 142.7 人である¹⁾。前者の都道府県は全て 2021 年の高齢化率が 30%未満であるのに対し、後者の都道府県は全て 30%以上であり⁶⁾、高齢者に限れば、検査対象者数に対する PET 断層撮影装置数の比率差はさらに広がる。一般的に、医療アクセスの不足は診断の遅れの原因となる。特に、DTM 治療では画像センターへのアクセスや接続性の不足が治療開始を遅らせると考えられ、これは治療効果を損なう要因となり、さらには AD 進行による治療適格性の喪失の一因ともなりえる⁷⁾。

経済的な問題や支援者が不在である医療弱者への配慮も必要である。本剤は患者の体重が 50kg の場合の薬価が年間 298 万円である。かつ、脳脊髄液検査やアミロイド PET 検査、繰り返される頭部 MRI 画像検査で検査費用が重なる。そのため、経済面で治療機会の不均等が起きる可能性がある。また、通院のための交通方法の確保、重大な副作用への対応などから、治療継続のための支援者が必要となる。特に、交通インフラが不十分な地域では、運転免許証を返納済みの初期認知症患者は、専門医への受診や、2 週に 1 回の点滴治療のために、交通支援者が必要となる。

このような検査・治療機会の地域格差が生じる要因を地域ごとに把握・是正する必要がある。経済面・介護者の援助など、医療弱者を支援する仕組みづくりを行い、治療機会の公平性を担保する必要がある。病期や年齢、家族構成、住む地域によって抱える問題が異なるため、問題の多様性を加味した幅広い支援づくりが、治療機会や治療継続性の不平等の解消に求められる。本研究の班会議では、検査・治療待機時間が長期に及ぶ場合を想定し、治療対象者の選定で、経済的・人的・地政学的な医療弱者に配慮することの是非についても議題にあがった。認知症に対する支援が得にくい人は、そうでない人に比べて、認知症進行が QOL (Quality of life) に与える影響がより強いと想定され、治療優先度が高いと考えることもできる。

医療資源の適切な配分を考える際には、本剤の医療経済的な社会的価値の評価が必要である。AD では重症例ほど医療費が高くなり⁸⁾、日本における医療費は MCI 患者の方が軽度 AD 患者よりも低くなる⁹⁾。医療経済的な評価では、患者の医療費のみでなく、公的介護費やインフォーマルケアの費用、介護者自身の QOL も含めた包括的な社会的評価が重要である。日本における本剤の社会的価値を予測した研究では、本剤は患者の医療費だけでなく、公的介護費やインフォーマル費用の削減効果も示されている¹⁰⁾。本剤の費用対効果は、認知症の 3-5 年前段階の AD を対象とする場合に最も高くなる¹¹⁾。そのため、実際の費用対効果は、医療アクセスや支援者の有無にも左右されるため、地域ごとの実証的な調査が必要となる。本研究の班会議では、抽出された地域を対象に医療経済的な研究を実施することで、より実証的な評価が可能になるとの指摘があった。

2 診療・福祉面の整備

2.1 診察医の啓発、育成と、その拡大

従来の AD の診断で重視されてきた脳萎縮や脳血流低下などの画像所見は、神経変性を示す所見である。この神経変性とは、AD の病態生理において、A β の蓄積、それに続くリン酸化タウの蓄積、さらにその後続く病理的变化のことを指している。神経変性は多くの認知症に共通する画像所見であり、疾患特異性が低い所見であった。本剤が保険適応となったことにより、AD の診断は少なくとも病初期においては A β 病理の有無を考慮することが求められる。このため、検査実施とその解釈、臨床診断、治療マネジメントにおいて、既存の認知症診療以上の診察能力が必要とされ、特に神経病理学的背景を考察できる能力は重要である。

本剤は、性差や年齢など治療効果に影響を与える因子がいくつかあり、特に進行度は重要である。認知機能評価において、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが 22 点以上、臨床認知症尺度 CDR (Clinical Dementia Rating) 全般スコアが 0.5 又は 1 である AD 患者が治療対象となり、これまで以上に病期を判断する臨床能力が求められる。

このように、本剤の薬理作用と位置づけを理解し、適切な患者選択や投与判断、最適な薬物療法を提供できる知識と経験をもつ医師の啓発、育成が必要不可欠である。不適切な治療対象者の選択は、地域医療資源の効率化の低下を引き起こし、薬剤の費用対効果の実質的な低下の一因ともなる。また、専門医の地域格差は、待機期間延長の一番の要因になると試算されており¹⁾、

専門医の育成は検査体制の構築同様に重要である。現在、最適使用推進ガイドラインで、治療を行う医師の専門医資格と研修義務が定義された。今後の課題は、治療医師の拡大である。治療医師の知識のアップデートも重要である。引き続き教育・啓蒙・スーパーバイズなどにオンラインの活用も含めた研修体制を構築し、整備する必要がある。

2.2 副作用の管理能力

本剤の重大な副作用である Infusion reaction と ARIA-E、ARIA-H に対して、適切な対応が行える知識や診察能力を持った医師の啓蒙・育成が必要である。

ARIA は、生活習慣病や動脈硬化、心臓疾患などを基礎に発生する脳血管性疾患とは異なる、DTM に付随して起きる病態であり、通常は一時的で自然回復することが多いが、時に永久的な障害や死亡に至る症例の報告もある^{5, 12, 13}。生前の ARIA-H の頭部 MRI の画像所見は、脳内の実際の病変よりも過小評価されやすく、病変の程度を示す指標とはなり得ない¹⁴。治療医師の ARIA 発生予防のための併用薬剤の監視、ARIA 発生時の本剤の中止判断、ARIA が安定した後の本剤投与の再開判断などの総合的な治療判断だけでなく、重症副作用発生時の緊急対応ができる ARIA に精通した救急医の存在も必要である。

本剤は全例調査の対象となったが、ここで得られた副作用の出現率、重症化率、併存疾患との関連、治療反応性、再発率などの臨床と放射線画像の知見は、素早く診療に還元されるべきであり、最新の標準化された臨床および放射線学的監視・管理プロトコルと、治療医師の知識のアップデートに活かすべきである。

2.3 APOE ε4 遺伝子型の検査体制に関する議論の継続

AD の発症危険因子として確立されている APOE ε4 遺伝子型は¹⁵、ARIA の発症率を高くする³。ARIA-E の発生率は、非保因者で 5.4%、ヘテロ接合体保因者で 10.9%、ホモ接合体保因者で 32.6% であり、ARIA-H の発生率は、非保因者で 11.9%、ヘテロ接合体保因者で 14.0%、ホモ接合体保因者で 39.0% であった³。このように APOE ε4 遺伝子型の保因者は、特にホモ接合体で ARIA の発生頻度が高まるため、治療開始前の患者の層別化に有用である。そのため、Cummings らの本剤の適正使用に関する勧告 (Appropriate use recommendations: AUR) では、全治療者に APOE ε4 遺伝子型の検査を受けることを推奨している⁵。

CAA は ARIA 発症の危険因子として知られるが、両者の病態生理には共通点が多く¹⁴、ARIA は本剤によって CAA の重症度が引き上げられたものだと仮説がある¹⁶。しかし、CAA の重症度は事前に画像で判断することが困難であり、ARIA と CAA の両者の危険因子である APOE ε4 遺伝子型の検査結果は、副作用監視に関して有用である¹⁷。

本剤の臨床第 III 相試験である CLARITY AD 試験では、参加者の 69% が少なくとも 1 本の APOE ε4 遺伝子の対立遺伝子を有し、53% がヘテロ接合体、16% がホモ接合体であった³。APOE ε4 遺伝子型の浸透率は人種によって異なり、CLARITY AD 試験はアジア系人種の割合が約 17% であったため、人種や地域環境による層別化解析の検出力が不十分であった。このような臨床試験では、遺伝的背景の違いを基に起こり得るアミロイド量の差や薬剤の適格性において ascertainment bias が生じる可能性がある⁷。アジア系人種の CLARITY AD 試験の部分集団解析では、CDR-SB (Sun of boxes) の悪化抑制率が 19% (全体は 27%) で、副作用の発現率は全体より低かった¹⁸。日本人においても、十分な症例数で、遺伝型情報も含めた安全性と有効性の evidence を積み重ねることが望ましい。現状の最適使用推進ガイドラインでは APOE ε4 遺伝子型に関する記載がなく、APOE ε4 遺伝子型の検査は保険適応もされていない。そのため、現状は十分な情報に基づいた意思決定が部分的に損なわれており、本剤の治療前検査として APOE ε4 遺伝子型の導入の可否は引き続き検討すべき課題である。しかし、APOE ε4 遺伝子は AD の危険遺伝子であり、その結果はすべての一等親に影響を与えるため、対象者への倫理的配慮が求められ、遺伝カウンセリングの整備なども含めた議論が必要となる。

2.4 治療非対象者や重症副作用者への倫理的配慮

本剤の最適使用推進ガイドラインでは、MMSE スコアが 22 点以上、CDR 全般スコアが 0.5 又は 1 の MCI もしくは軽度認知症の AD が治療対象者としている。また、副作用の観点から、頭部 MRI 画像検査で臨床的意義のある脳血管性所見が認められた場合も治療対象者外とみなされる。試算では、770 万人の MCI がいた場合、専門医の受診を受けるのは 390 万人であり、350 万人がバイオマーカー検査を受け、150 万人がアミロイド病理陽性となり、120 万人が治療対象となると報告されており¹、相当数の治療非対象者が出現することになる。MCI 以上に問題なのは、認知症が進行したために治療非対象者となった方々である。

このような治療非対象者およびその家族に対して、倫理的配慮、心理的サポート、非薬物的治療法の導入などの包括的な支援体制を構築する必要がある。認知症については、認知症施策推進大綱（令和元年6月）に基づき、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望を持って日常生活を過ごせる社会を目指し、認知症の人や家族の視点を重視しながら、「共生」と「予防」を車の両輪として施策を推進している。治療非対象者だけでなく、本剤の治療を受けた患者も症状は進行する。ADの兆候や症状が臨床的に出現する時期では、脳の神経変性はすでに相当量に及んでおり、本剤で部分的に修復したとしても、本来の機能性を完全に取り戻すことはできない。非薬物的治療法も活用した複合的な予防戦略と治療体制を整える必要がある。

受診が遅れ、認知症が進行したために治療非対象者となる方々を減らすために、早期受診、早期診断を推進する必要がある。本剤の効果を最大限に活かすため、生活全般が自立している認知症前段階の方の早期受診を促す啓蒙活動が欠かせない。近隣に受診窓口となる医療機関が存在することも早期受診には欠かせない要因となる。治療非対象者の倫理的配慮と共に、治療非対象者を生み出さない医療体制を目指した、新しいADの診断、治療、福祉の社会モデルを確立することが重要である。

一方で、大量の非対象者の受診は医療逼迫を引き起こす懸念がある。医療資源の効率化のためにも、無用な検査を避け、適切な選別と説明、サポートが行う必要がある。一般診療の患者は、臨床試験に参加する患者よりも、高齢で、健康状態が良くなく、教育水準が低くなりがちであり、臨床試験の結果と異なる結果となりやすいとの指摘がある⁷⁾。特にCLARITY AD試験ではアジア系人種の参加者が17%であり、日本人における本剤の有効性や安全性が、当初の予想と異なる可能性が指摘されている⁸⁾。実際に、DTMの臨床試験では、アジア系人種は白人に比較して認知機能検査とバイオマーカーの不適合率が高かった¹⁹⁾。このような背景も踏まえ、実臨床では、最新の情報を注視し、適切な診療ができる専門医の育成が、医療資源の有効活用のためにも欠かせない。

本剤が普及するに従い、認知機能に悪影響を及ぼす、もしくは障害を残す重症副作用者が増加する危惧がある。対象者およびその家族へ、倫理的配慮と心理的サポートも議論すべき課題である。引き続き、専門医の中で議論を継続し、知識を深める必要がある。

2.5 ADによるMCIへの支援

これまで、ADによるMCIは保険適用の治療薬

が存在せず、介護保険の要介護適応外であった。これらは、MCI患者に対する脳脊髄液によるバイオマーカー検査や、外来での経過観察の対象となる機会を減らしていたと想定される。しかし、本剤の保険収載により、ADによるMCIは、医療保険で治療を受ける対象者となり、バイオマーカー検査で確実性の高い診断を受けることができる。この変更は、医療的には大きな利点ではあるものの、新しい社会的な問題を生み出す。

MCI段階では就労中の方も含まれると考えられ、このような方々がADと確定診断され、2週間に1度、点滴治療のために仕事を休むことになる。若年認知症に対しては、就労支援や、治療と仕事の両立に関する手引きが存在するが²⁰⁾、ADによるMCIにも同様の支援が必要と考えられる。

CummingsらによるAURでは、バイオマーカー検査の結果によって自殺念慮が出ることを危惧し、精神疾患の除外項目がある⁵⁾。「将来認知症になる可能性が高い」ことに対する社会的偏見やセルフスティグマの出現を避けるために、早期より心理的サポートが必要となる。MCIには社会参加を促す支援が必要であり、そのための福祉・社会モデルの構築も検討材料となる。ADの剖検脳を用いた研究では、AD病理があっても認知症にならない症例が一定する存在すると報告されている²¹⁾。本剤の治療を受けたADによるMCIの長期経過における転帰を調査することは、これらの方々の支援対策に重要な示唆を与えるであろう。

D. 考察

ADのDTMである本剤が持つ薬理学的特徴・背景と、日本の診療体制の現状を基に、検査・治療実施能力と診療・福祉面に分けて調査・分析を行い、今後の診療体制構築に関わる課題を抽出した。

本剤は治療の要否判断に必要な検査、輸液を行うスペースと人員、副作用のモニタリング、緊急時の診療対応などで、従来のAD診療を超えた設備と人的資源を必要とし、専門医の配置・育成を要求する。この対策には、初期治療を担当する施設、継続治療を担当する施設、重症副作用者の緊急受診を担当する施設などが連携を行い、医療資源の有効化、効率化を図ることが必要である。

本剤に必要な医療へのアクセスには地域格差が存在し、また経済的問題や支援者不在などによる医療弱者も存在すると考えられ、これらは治療機会の公平性を損なうことにつながる。病期によって抱える問題が異なり、住む地域によっても状況が異なることを加味した、幅広い支援

づくりが求められる。

医療資源の質的、量的な問題を解消することは、治療待機者数の減少につながることを期待される。脳内のA β を除去する本剤は、A β 病理の下流にあるタウ病理が軽度である時期に治療を開始することでより効果を示すことが期待され²²⁾、早期診断と早期治療が重要である。一般市民に対する啓蒙によって対象者の早期受診を促すと共に、検査や治療の待機者を生み出さない医療体制を構築することが必要である。早期治療は本剤の費用対効果にも大きな影響を及ぼし、期待される本剤の社会的価値を引き出すためにも重要である。不適切な治療者選択や無用な検査の増加は医療逼迫を引き起こすため、最新の情報を注視し、適切な診療ができる専門医の育成が重要である。

治療非対象者や重症副作用者への倫理的配慮、ADによるMCIへの支援なども、本剤が生み出した新しい課題である。病気の進行により本剤の治療対象外となった患者や、本剤治療を受けた後も緩やかに進行を続ける患者を支えるため、「共生」と「予防」を両輪とした、認知症になっても希望を持って日常生活を過ごせる社会を目指す施策を、今後も継続する必要がある。残された重要な課題にAPOE ϵ 4遺伝子型の検査体制に関する議論の継続がある。重症副作用者を生み出さないための層別化に重要であり、引き続き検討していく議題である。

E. 結論

本剤の診療体制構築に関する課題を、検査・治療実施能力と診療・福祉面に分けて調査、分析、考察を行なった。

早期診断、早期治療による治療効果の増大と、安全性と有効性に寄与する適正な診療は、本剤の治療の重要な柱となる。そのために、検査整備と専門医へのアクセスを効率化する医療連携と、一般市民への社会啓発、専門医による臨床的・倫理的配慮の議論・研究が継続して行われる必要がある。

参考文献

- 1) https://cesr.usc.edu/sites/default/files/Japan_Infrastructure_Report_Update_f2%5B1%5D.pdf
- 2) <https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>
- 3) van Dyck CH *et al.*, N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21
- 4) <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001178607.pdf>

- 5) Cummings J *et al.*, Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-377
- 6) https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/html/zenbun/s1_1_4.html
- 7) Manly JJ *et al.*, Donanemab for Alzheimer Disease—Who Benefits and Who Is Harmed? JAMA. 2023 Aug 8;330(6):510-511
- 8) Ikeda S, *et al.* Economic burden of Alzheimer's disease dementia in Japan. Journal of Alzheimer's Disease. 2021;81(1):309-19.
- 9) Shibata K, *et al.* Challenges of defining healthcare costs for people with mild cognitive impairment (MCI) based on the claim database analysis in Japan. Alzheimers Dement. 2021;17:e055092.
- 10) Igarashi A *et al.*, Predicting the Societal Value of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease in Japan: A Patient-Level Simulation. Neurol Ther. 2023 Aug;12(4):1133-1157.
- 11) Ossenkoppele R *et al.*, Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. Nat Med. 2022 Nov;28(11):2381-2387.
- 12) Couzin-Frankel J *et al.*, Alzheimer's drug stirs excitement-and concerns. Science. 2022 Dec 9;378(6624):1030-1031
- 13) Reish NJ, *et al.* 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.
- 14) Solopova E *et al.*, Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. Nat Commun. 2023 Dec 12;14(1):8220.
- 15) Serrano-Pozo A *et al.*, APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):68-80.
- 16) Hample H *et al.*, Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. Brain. 2023 Nov 2;146(11):4414-4424.
- 17) Piller C. Clinical trial participant's autopsy and brain exam stoke Alzheimer's drug fears. Science. 2023 Apr 14;380(6641):122-123
- 18) 中川 雅喜、鳥居健太郎、小川 智雄、Irizarry Michael Clarity AD：レカネマブの早期アルツハイマー病対象第3相試験でのアジア人集団解析 第42回日本認知症学会学術集
- 19) Grill JD *et al.*, Eligibility rates among racially and ethnically diverse US

participants in Phase 2 and Phase 3 placebo-controlled, double-blind, randomized trials of lecanemab and elenbecestat in early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2024 Feb;95(2):288-298

20)

<https://www.hyogos.johas.go.jp/news/20220228-2/>

21) Bennett DA *et al.*, Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology.* 2006 ;66(12):1837-44.

22)

https://static1.squarespace.com/static/5cdeb7d2d1fedc00011c178e/t/65391c887560194d338e8edf/1698241684113/LB4_CTAD+2023+Symposium++25Oct2023-FINAL.pdf

F. 研究発表

1. 論文発表

Higashi S, Koshibe Y, Miyazaki T, Watanabe R, Nakanome H, Inoue T, Asada T, Arai T. Feasibility study of Internet video-based speech-language activity for outpatients with primary progressive aphasia. *PLoS One.* 2023 Jul 13;18(7):e0288468. doi: 10.1371/journal.pone.0288468. eCollection 2023.

2. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

東晋二、笠貫浩史、渡辺亮平、佐々塚涼弥、井上猛、秋山治彦、松原大祐、新井哲明 アルツハイマー病理と血管性病変で、全経過8年のせん妄と行動障害をきたした90歳女性の剖検例 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/ 第66回日本神経化学会大会 合同大会 2023年7月 神戸

東晋二、根本清貴、越部裕子、宮崎峻弘、中目華子、渡辺亮平、井上猛、朝田隆、新井哲明 ロゴペニック型進行性失語症の標準失語症検査の下位項目と相関する脳萎縮領域 第38回日本老年精神医学会秋季大会 2023年10月 東京

東晋二、越部裕子、Sandra Weintraub、Marek-Marsel Mesulam、関根彩、宮崎峻弘、中目華子、井上猛、朝田隆、Cynthia K Thompson、新井哲明 ノースウェスタンアナグラムテストの日本語版の作成と検証 第42回日本認知症学会学術集会 2023年11月 奈良

東晋二、原田寛之、越部裕子、渡辺亮平、宮崎峻弘、庭瀬美智子、桜井礼二、朝田武、片山成仁、新井哲明、井上猛 Rey-Osterrieth複雑図形におけるアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の視覚認知障害の比較検討 第

28回日本神経精神医学会学術集会 2023年12月 つくば

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

令和6年 4月 1日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起子

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)
- 2. 研究課題名 認知症医療の進展に伴う社会的課題の検討のための研究
- 3. 研究者名 (所属部署・職名) 茨城医療センター メンタルヘルス科 教授
(氏名・フリガナ) 東 晋二 (ヒガシ シンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。