

早期症候性アルツハイマー病 におけるドナネマブの有効性 安全性と

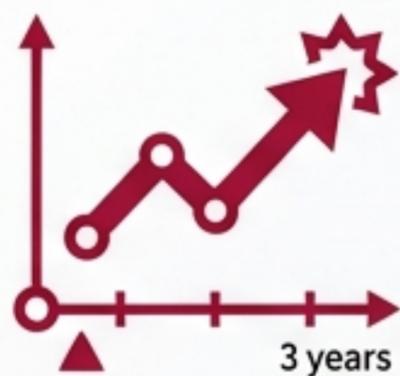
TRAILBLAZER-ALZ 2 長期継続試験 (LTE) の3年間の結果と臨床的意義

Based on 'Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension' (Zimmer et al., JPAD 2026)



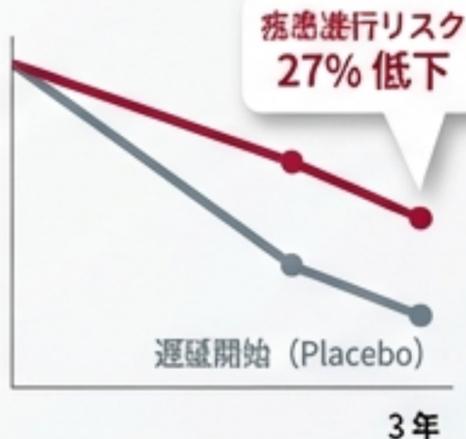
3年間の追跡調査により、ドナネマブの持続的な有効性と早期介入の重要性が実証されました。

本研究から導き出される3つの重要な結論：



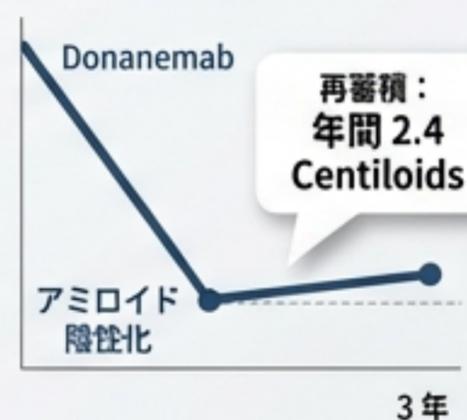
[Efficacy] 有効性と早期介入

早期からの投与開始により、プラセボ群と比較して疾患進行リスクが27%低下し、3年間で持続的な臨床的ベネフィットが確認されました。



[Mechanism] 限定的な投与期間

アミロイド陰性化に基づく投与終了（プラセボへの切り替え）後も効果は維持され、再蓄積は年間わずか2.4 Centiloidsでした。



[Safety] 予測可能な安全性

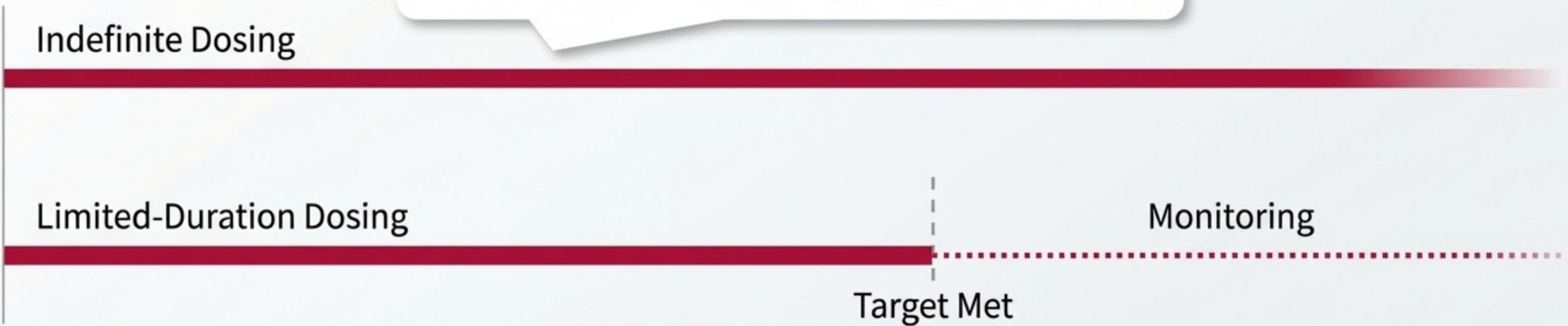
3年間の長期追跡において新たな安全性シグナルは認められず、ARIAの発生リスクは投与完了後にほぼゼロまで低下しました。



アミロイドプラークの除去に基づく「投与期間を限定するアプローチ」が、新たな治療パラダイムとなります。

従来の課題：
不必要な長期投与による患者負担と医療費の増大。

Indefinite Dosing



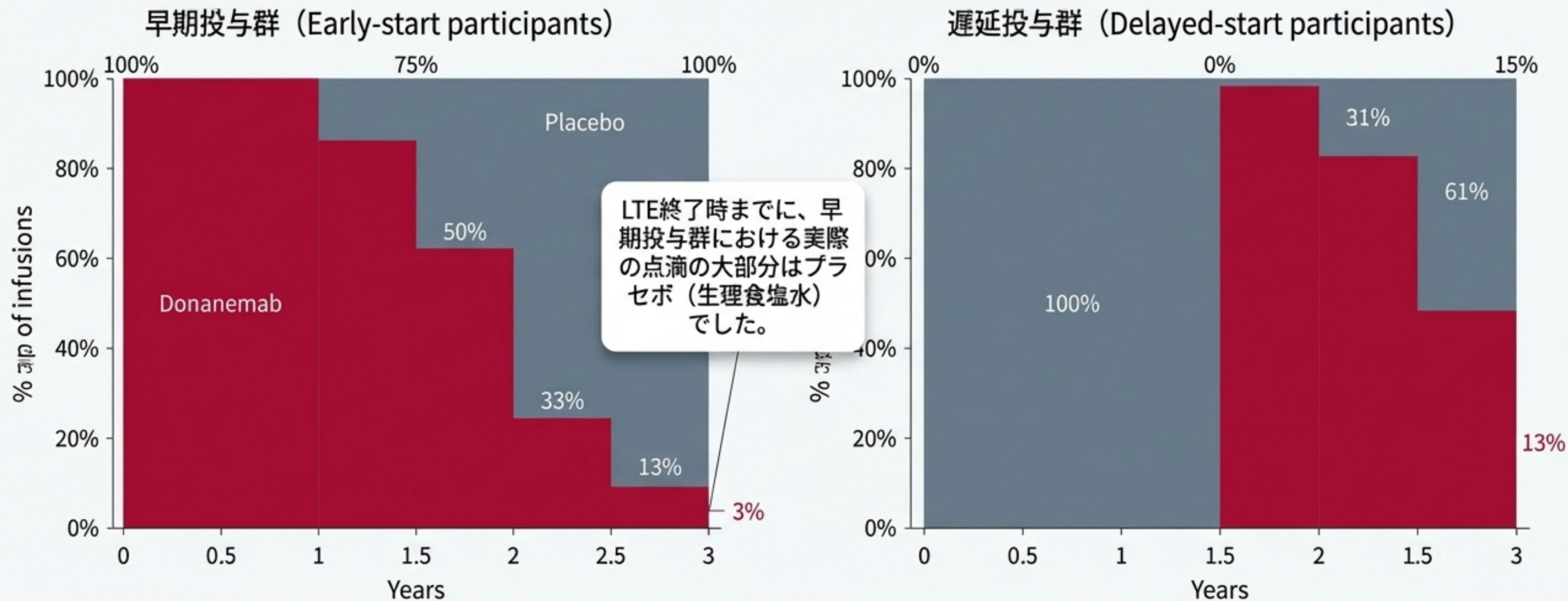
Limited-Duration Dosing

Monitoring

Target Met

本試験の革新性：
アミロイドプラークが閾値 (<11 CL または連続して <25 CL) を下回った時点で、盲検下でプラセボ投与へ切り替え。長期間の曝露なしに効果が持続するかを検証しました。

アミロイド陰性化の達成に伴い、実際のドナネマブ投与割合は経時的に激減します。



これは、治療効果を持続させるために長期間の薬物曝露が必須ではないことを実証しています。

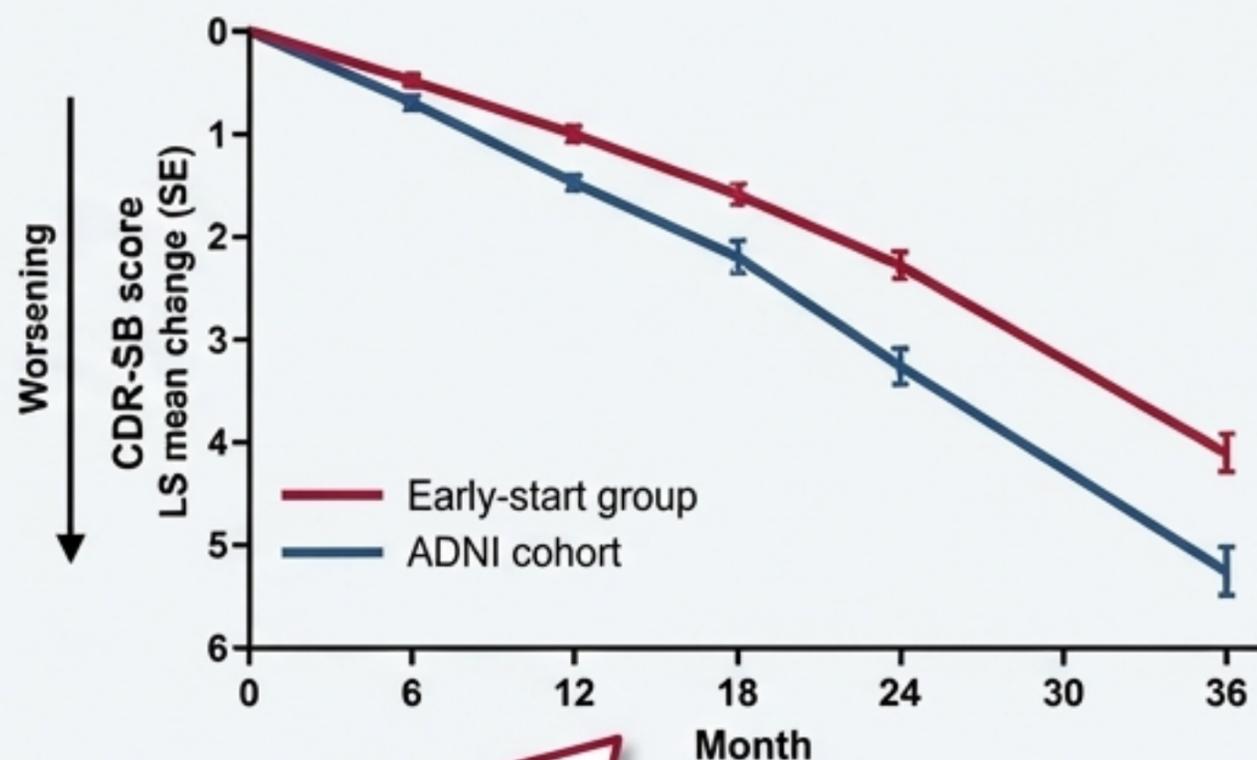
LTE期間の客観的な比較対照として、精密にマッチングされた外部のADNIコホートを採用しました。



- **[Challenge]:** LTE期には内部プラセボ対照群が存在しないため、自然経過との比較が必要でした。
- **[Solution]:** Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) データベースから、アミロイド陽性・認知機能低下などの条件を満たすコホートを抽出。
- **[Validation]:** 傾向スコア重み付け (Propensity score weighting) を使用し、ベースライン特性 (年齢、性別、APOE ϵ 4ステータス、CDR-SBスコアなど) を厳密に調整。これにより極めて正確な疾患の自然経過ベースラインを確立しました。

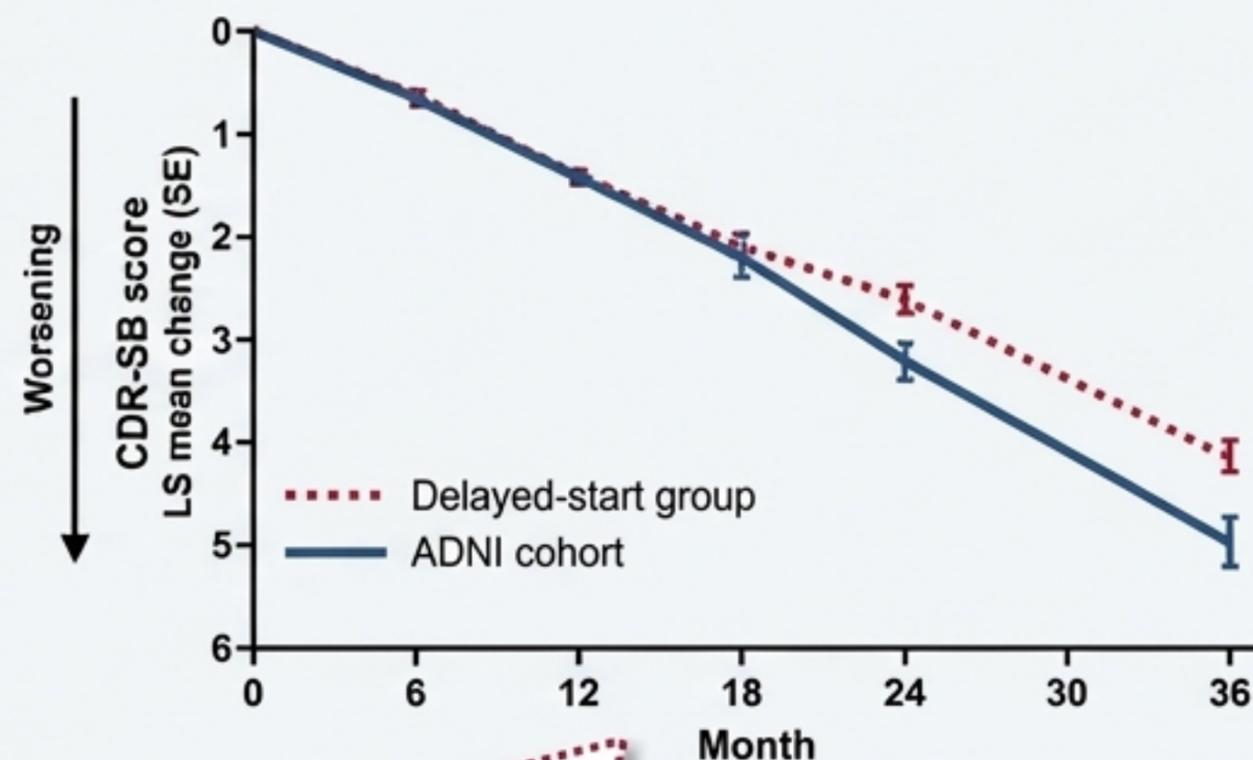
ドナネマブは、投与開始時期にかかわらず、認知機能の低下 (CDR-SB) を有意に遅延させます。

早期投与群 vs ADNI コホート



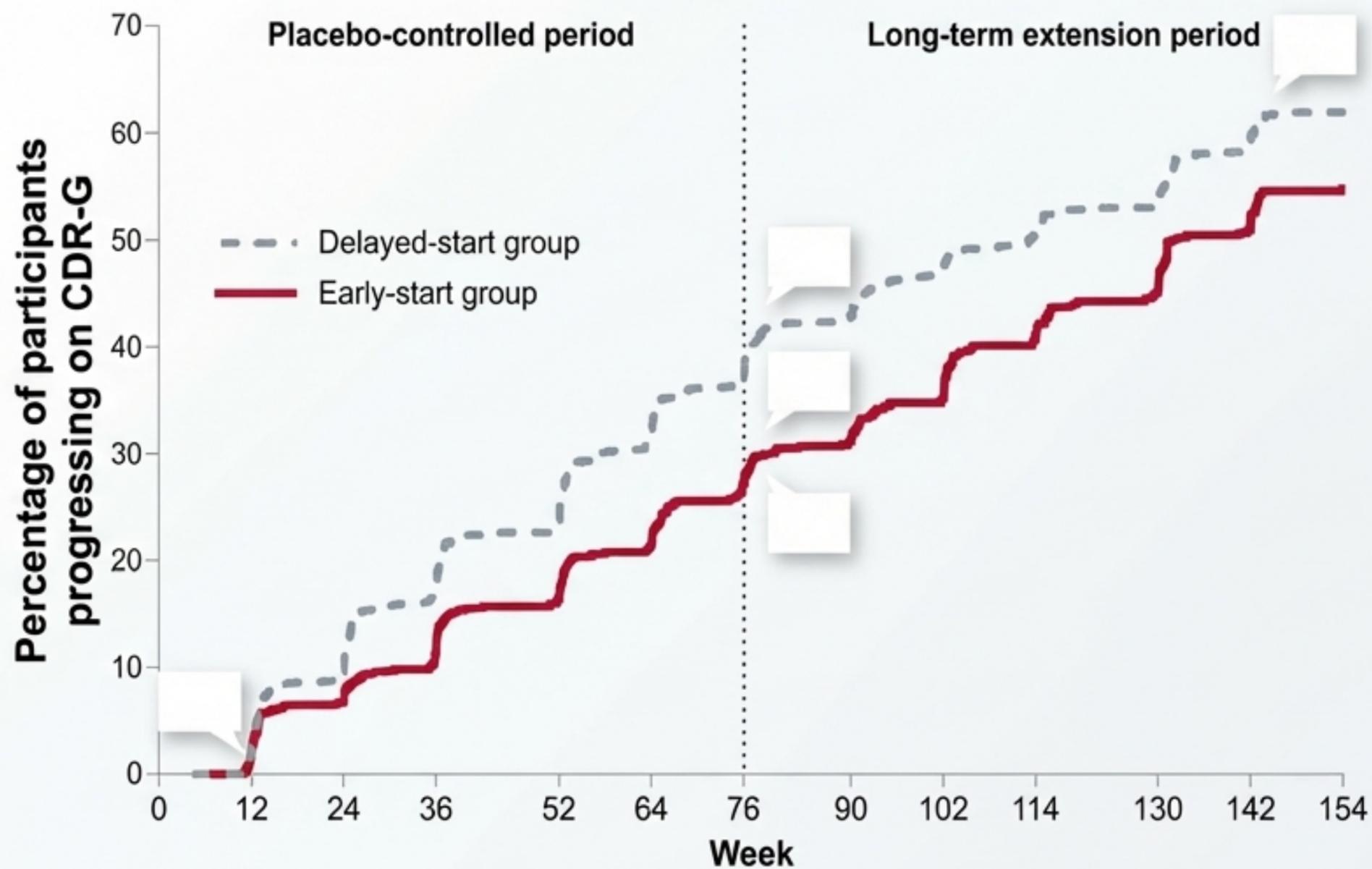
早期投与群：3年時点でADNIコホートに対し、CDR-SBスコアの悪化を **-1.2ポイント抑制** (95% CI, -1.7, -0.7)。

遅延投与群 vs ADNI コホート



遅延投与群：ドナネマブ開始から76週後時点で、ADNIコホートに対し **-0.8ポイント抑制** (95% CI, -1.3, -0.3)。

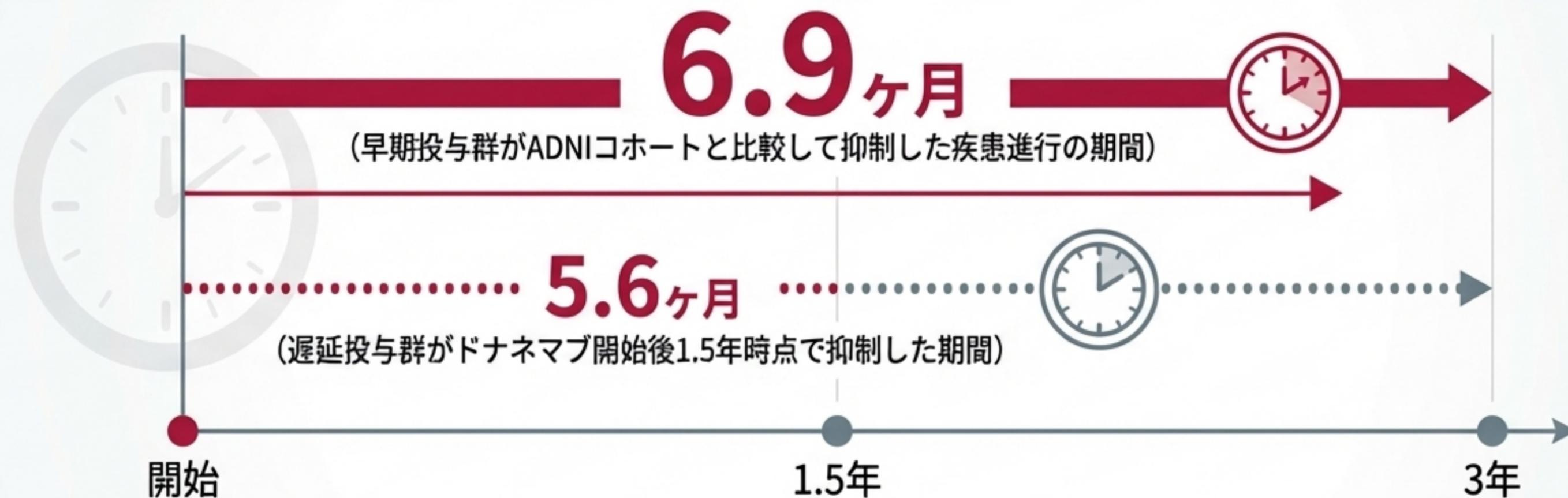
早期からの治療介入により、疾患が次の臨床ステージへ進行するリスクが27%低下します。



ハザード比 0.73
($p < 0.001$) /
リスク低下率 27%

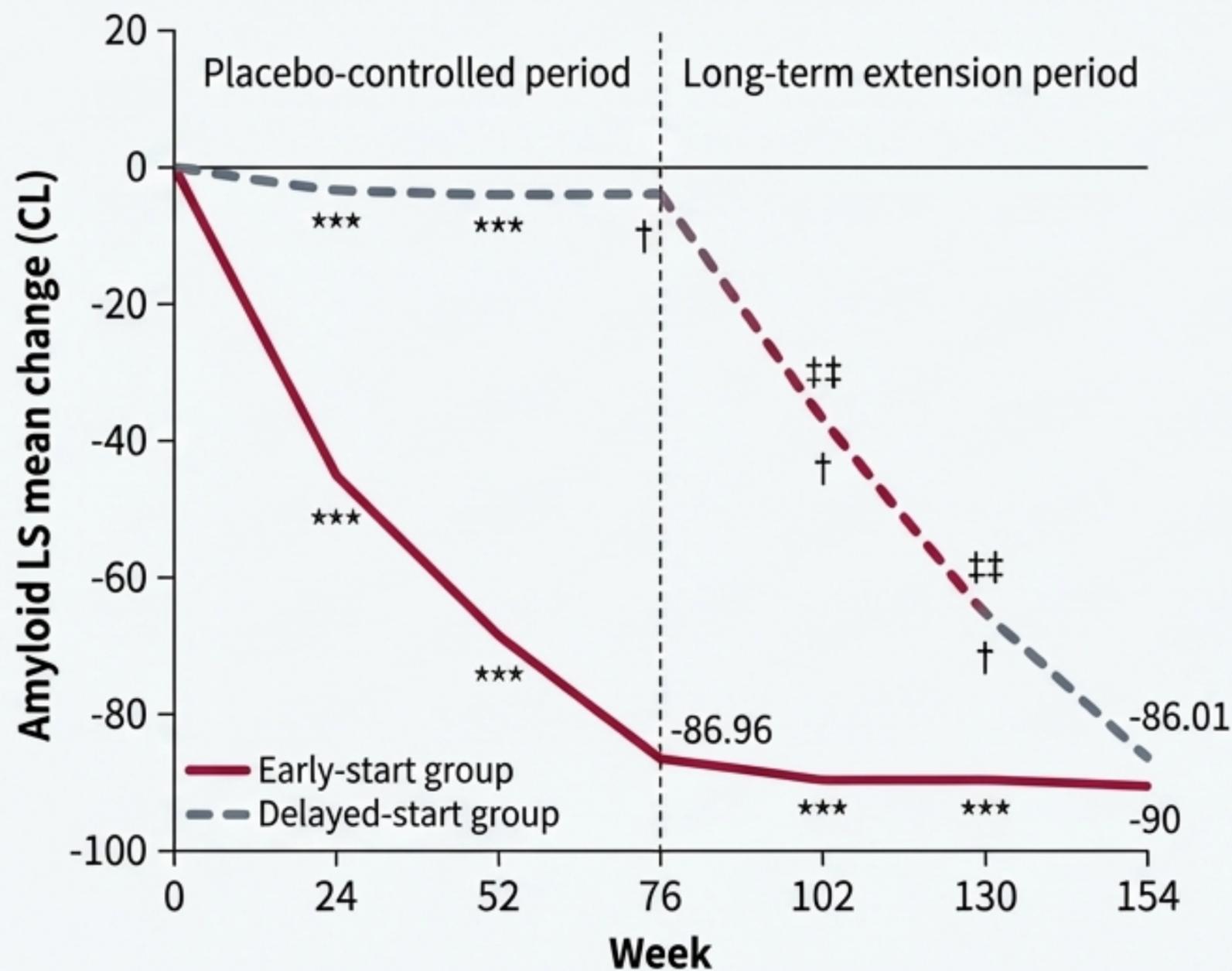
CDR-G（臨床的認知症尺度—全般スコア）の悪化は、疾患ステージの進行を直接的に意味します。早期にドナネマブを開始した患者群は、遅延して開始した群と比較して、重症化への進行が明確に抑制されました。

臨床的ベネフィットの実像：早期介入により、患者の自立した生活期間がより長く保たれます。



早期の疾患ステージにおいて進行を遅らせることは、患者とその家族にとって「自立した生活を送れる価値ある時間」の創出に直結します。

ドナネマブは、投与開始時期に依存せず、迅速かつ強力なアミロイドプラークの除去をもたらします。

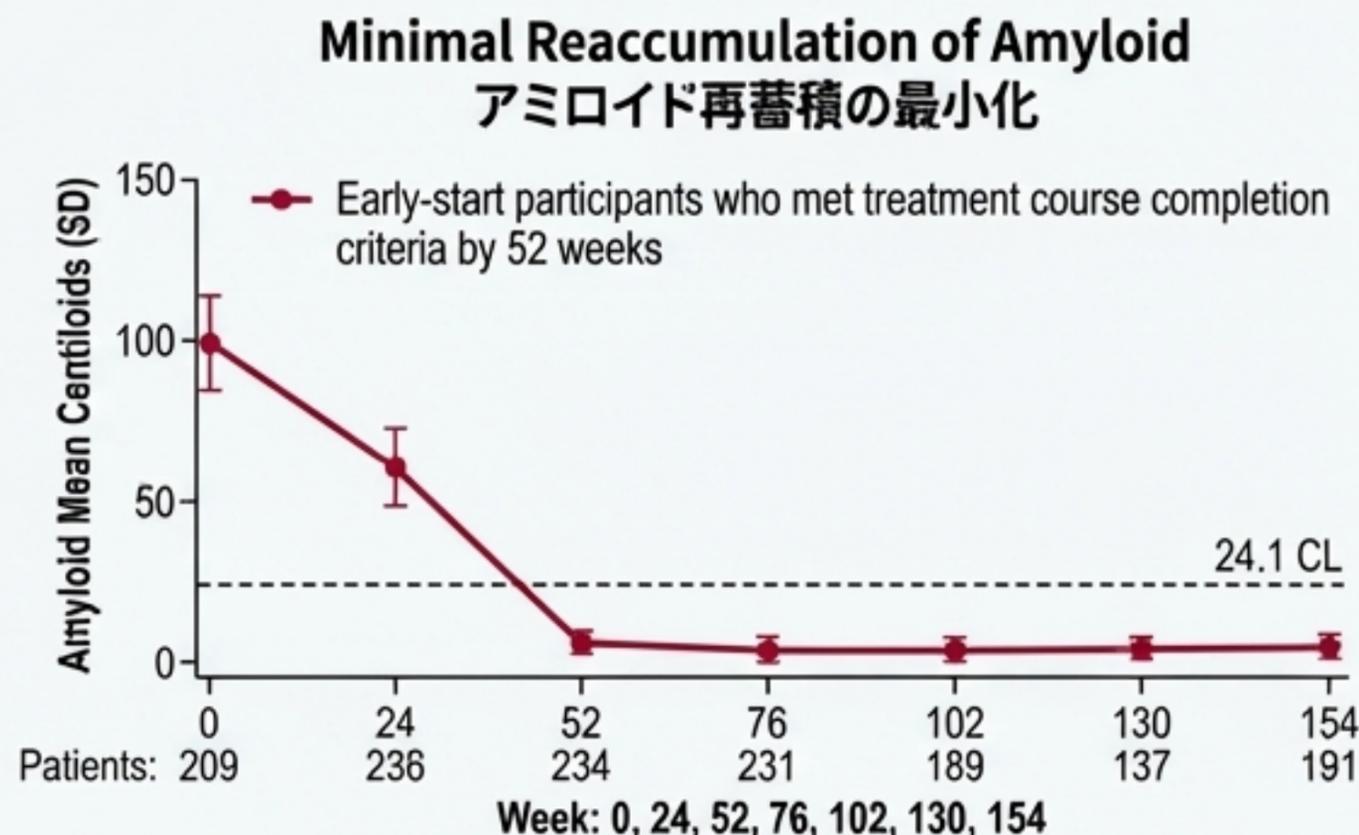
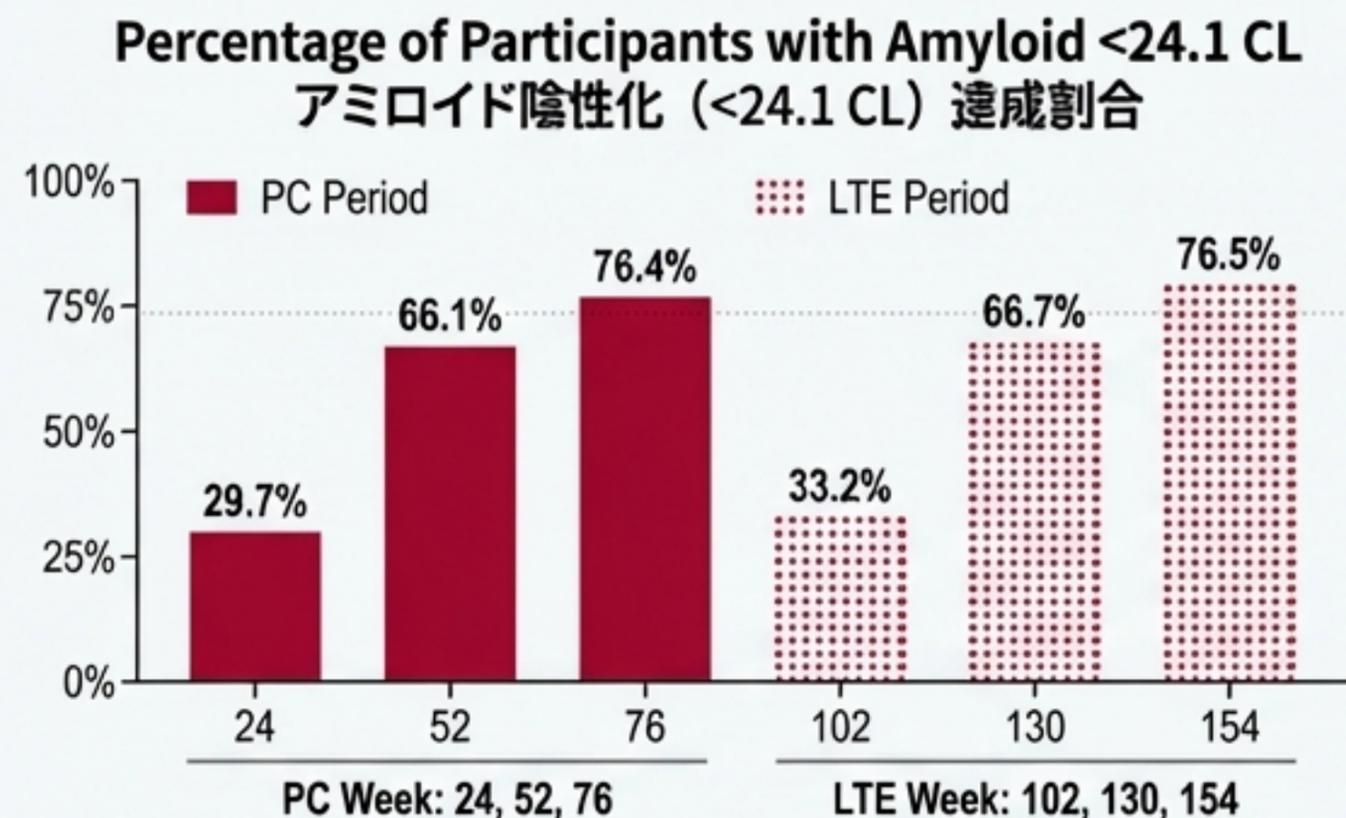


早期投与群：76週時点でアミロイドプラークが大幅に減少 (-86.96 CL)。

遅延投与群：投与開始から76週後（全体154週時点）で、早期群とほぼ同等の強力な減少を達成 (-86.01 CL)。

疾患の進行度合い（遅延投与）にかかわらず、ドナネマブの生物学的なアミロイド除去能力は極めて高く、予測可能に機能します。

治療中止後もアミロイド陰性状態は維持され、再蓄積のペースは自然経過と同等です。



- **高い陰性化率:** 両群ともに、ドナネマブ開始から76週後には **75%以上**の参加者がアミロイドクリアランス (<24.1 CL) を達成しました。
- **極めて遅い再蓄積:** 52週までに治療を完了 (プラセボへ移行) した参加者の再蓄積率は中央値で **年間2.4 Centiloids** でした。

これはアルツハイマー病の自然経過における蓄積速度と同等であり、長期間にわたり再治療が不要であることを示唆しています。

3年間の長期追跡において、確立された安全性プロファイルを超える新たな懸念は認められませんでした。

有害事象 (Adverse Event)	早期投与群 (プラセボ移行組)	遅延投与群 (LTEで投与開始)
ARIA-E (浮腫/浸出)	1.5%	26.0%
ARIA-H (微小出血等)	14.0%	39.7%
Infusion-Related Reactions (注入に伴う反応)	0.5%	7.5%

遅延投与群における事象の頻度は、プラセボ対照期（初期76週）のドナネマブ群で報告されたデータと同等でした。重篤なARIA関連事象は極めて稀でした。

ARIAのリスクは治療開始から半年間に集中し、投与完了後はほぼゼロに低下します。



- **初期のモニタリングが鍵:** ARIA-Eイベントの大部分は、ドナネマブ治療開始から最初の24週以内に発生しました。
- **投与終了後の安全性:** 最終投与後の任意の6ヶ月間における症候性ARIA-Eの発生率は<0.1%、症候性ARIA-Hは<0.3%でした。
- **結論:** アミロイド除去完了に伴い投薬を中止することで、患者の長期的な安全性リスクを劇的に低減できます。

本試験の結果は、実臨床における早期診断・早期介入と、確信を持った投与中止を支持します。

[Action 1] 早期のスクリーニングと介入

遅延治療でも効果はありますが、初期段階でドナネマブを開始することで、疾患進行のハザードリスクを大幅に抑制（27%低下）できます。



[Action 2] 初期6ヶ月の集中モニタリング

ARIAのリスクは初期の24週間に集中します。この期間の適切なMRIモニタリングにより、安全な治療管理が可能です。



[Action 3] 確信を持った治療の完了（中止）

アミロイドプラークの除去（ <24.1 CL）が確認された段階で、治療を自信を持って完了できます。臨床効果は持続し、再蓄積のリスクは極めて低いです。



**ドナネマブは、限定された投与期間で長期的な臨床的
ベネフィットを提供する疾患修飾薬です。**

**“ 「3年間の観察を通じて、早期症候性アルツハイマ
ー病の患者に対するドナネマブ治療は、限定的な投
与期間でありながら、増大する臨床的ベネフィット
と一貫した安全性プロファイルを示しました。」 ”**

Source: Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, et al. 'Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension.' The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease (2026).