2025 年度 薬物治療塾 D コース前期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2025 年 11 月 16 日(日) 13:10～16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ケサンラ®点滴静注液 350mg(ドナネマブ(遺伝子組換え)

主な検討資料:インタビューフォーム(2025 年 8 月改訂(第 3 版))、審査報告書 令和 6 年 7 月 19 日(審査報告(1) 令和 6 年 4 月 5 日、審査報告(2) 令和 6 年 7 月 17 日)、申請資料概要

論文名:Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease

TheTRAILBLAZER-ALZ2RandomizedClinicalTrial JAMA.2023;330(6):512-527.

検討理由:

・1 回目の講義は導入として位置付けられているため、参加者の理解を促せるよう、関心を持ちやすい薬剤を選択した。

・アルツハイマー病の軽度認知障害および軽度認知症の進行抑制の適応をもつ薬剤は他にもあり、それらの違いを検討したい。

・実臨床での使用が始まっており、新たに報告されているエビデンスも併せ、有効性および安全性を評価したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ドナネマブ(遺伝子組換え)

製品名(医薬品名): ケサンラ®点滴静注液 350mg

参照資料: ①IF 2025 年 8 月改訂(第 3 版) ②審査報告書 令和 6 年 7 月 19 日(審査報告(1) 令和 6 年 4 月 5 日、審査報告(2) 令和 6 年 7 月 17 日)、 ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m^2 を標準的値として、/kg、/m^2 のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

定量法:ELISA 法 ②p.14 6.1 定量下限;100～200 ng/mL (中和抗体;ECL; 2 ng/mL)

パラメータ	値	情報源
F	1	静注製剤
Ae(%)	-	② p.10 4.3 代謝及び排泄 代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。 IgG 抗体であり、他の IgG 抗体と同様にタンパク質の異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解されると考える。 ⇒ 尿中未変化体排泄はきわめて低いと推察される。
CLtot(mL/min)	0.592	① 該当資料なし(母集団解析で推定された値は採用しない) ② p.15 表 11 健常人 静注単回投与 (1 mg/kg IV) CL: 0.0355 L/h (幾何平均、CV 27%)
Vz(L)	3.92	① 該当資料なし(母集団解析で推定された値は採用しない) ② p.15 表 11 健常人 静注単回投与 (1 mg/kg IV) Vz: 3.92 L (幾何平均、CV 32%)
fuP	-	① p.89 (6) 血漿蛋白結合率 該当資料なし ③ p.6 2.6.5.6. Plasma Protein Binding Not applicable.
B/P	-	該当資料なし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。また、同一試験で CLtot と CLR の測定値があった場合は算出した数値を記載する。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値＊＊	基準	分類
Ae	モノクローナル抗体なので、生体の異化による消失と考えられる。推定Ae＝0%	＜30%	腎外消失型
Vz’	Vz/(B/P)＜ 3.92/0.5=7.84 ;7.84 L より小さい (B/P＞0.5 の関係をもとに)	＜20L	細胞外分布型
EeR’	細網内皮系は、肝臓以外の組織にも広く存在するため、特定の臓器クリアランスとして考察できない。そのため、全体としても、消失能依存的な特徴を示すと考えられる。	-	消失能依存型
ER’		-	
fuP	血漿タンパクと結合する可能性は低い。fuB≒1.0	0.2-1.0	binding insensitive

＊:B/P、もしくは B/P＝0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「’」をつけて記載

＊＊:各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

※fuB≒1.0 のため、総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられる。

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd, Vdf	Vp
CLtot, CLtotf	CLinteR
AUCiv, AUCivf	D/ CLinteR
CBssave, CBssavef	(D/τ)/ CLinteR
t1/2	0.693・Vp/ CLinteR

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響＊ （変化を↓、↑、↔で記載）
	CLinteR↓
Vd, Vdf	↔
CLtot, CLtotf	↓
AUCiv, AUCivf	↑
CBssave, CBssavef	↑
t1/2	↑

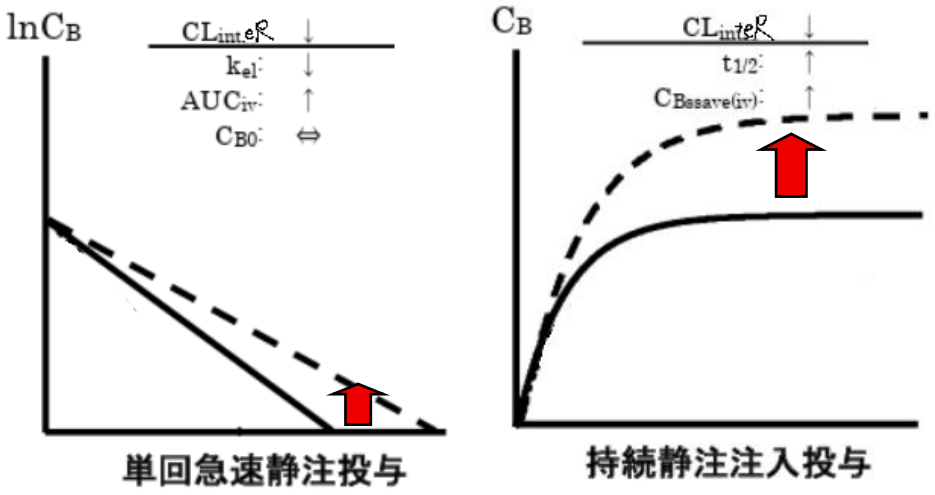
＊決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuB の上昇

binding insensitive のため変化なし

②CLinteR の低下



文献評価シート ver.2

薬物名(一般名): ドナネマブ(遺伝子組換え)

製品名(医薬品名): ケサンラ®点滴静注液 350mg

論文名: Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease

The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial JAMA. 2023.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

注:本シートの CONSORT 2025 該当箇所は、CONSORT 2025(BMJ 2025; doi:10.1136/bmj-2024-081124) の趣旨・用語を参照して構成。完全準拠(compliant)を主張せず, Referenced/Aligned の位置づけ。

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 CONSORT 2025:Item 7(Objectives) 本文コア:PICO 一文(対象・介入・比較・主要アウトカム)+安全性にも触れる/登録・Protocol と整合/変更は本文で理由 補足(任意):Estimand 等の定義細目は Protocol/SAP(本文から参照が望ましい:Item 3)	□Y ■N □NA	記載場所: 文献本文の Introduction 最終段落 評価理由: ・介入(donanemab)と有害事象(efficacy and adverse events)は記載されているが、比較対照(プラセボ)と主要評価項目(iADRS)が Introduction に明示されておらず、PICO 要素が不完全。 ・主要評価項目が aducanumab/lecanemab と異なっていることに触れられていないことに注意。(いずれも SDR-SB Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes で有効性評価) ・phase2(TRAILBLAZER-ALZ)においては、主要評価項目(iADRS)は統計学的有意差を得ることができたが、事前に定めた臨床的な差よりも小さい。また、副次評価項目においては(SDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL, MMSE)統計学的有意差が明確になっていない。文面からは、これらの事実は伝わってこない。
Introduction の限界点 ・試験の目的の記載が曖昧ではないか。		

・Phase 2→3 変更の経緯曖昧（試験は phase2 で開始後、phase3 へ組み入れ拡大）：デザイン変更の理由・時期が Introduction で説明されず透明性に欠ける （eMethods 1A. Protocol Amendment History 要参照）

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 CONSORT 2025 : Item 9 （Trial design） 本文コア：型（並行/クロスオーバー等）・割付比・枠組み（優越/非劣/同等/探索）を本文に明記（参考：無作為化の要点〔Item 17a–19〕は本文または Protocol/SAP で把握可）。	■Y □N □NA	記載場所: p.513 Methods "Trial Conduct and Oversight"(第 1 段落), "Randomization and Intervention"(第 1 段落) 評価理由: 試験デザインの必須要素(Phase 3、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設、割り付け比 1:1、追跡期間 76 週)がすべて記載されている。
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。 CONSORT 2025 : Item 12a （Eligibility） 本文コア：組入・除外の主要条件を本文に一覧（診断/確定基準の要点も） 補足（任意）：診断アルゴリズム等の長い手順は補足	■Y □N □NA	記載場所: p.513 Methods "Trial Design and Participants"(第 2 段落) 評価理由: 主要な組み入れ基準(年齢 60–85 歳、診断基準、MMSE20–28、バイオマーカー)と除外基準(ARIA 関連、微小出血、表在性鉄沈着症、脳内出血、白質病変)が Methods 本文に記載されている。全適格基準は Supplement 1 参照と明記。:
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 CONSORT 2025 : Item 13 （Intervention details） 本文コア：用量・投与法・頻度・期間・対照の中身・併用制限など再現可能な要点を本文に 補足（任意）：手順書/TIDieR 等は補足（本文から所在明示）	■Y □N □NA	記載場所: p.513 Methods – Randomization and Intervention (本文)、Figure 1 (Participant Flow)、Supplement 1 (プロトコル)、eTable 2 in Supplement 3 (ARIA 管理) 評価理由: 用法(700mg×3→1400mg IV Q4W)、投与期間(最大 72 週)、dose completion criteria（donanemab 群の参加者は、投与完了基準を満たした場合、盲検下でプラセボ投与に切り替え）、 プラセボ対照、盲検化手順、ARIA 監視スケジュール(4, 12, 24, 52, 76 週)、 併用薬制限(抗アミロイド薬禁止、標準的抗AD薬 30 日間変更なし)を本文・Supplement で詳細記載。Infusion 手順(最低 30 分投与、60 分観察)、再投与基準、ARIA 重症度別管理 (eTable 2)も明示。Figure 1 で介入実施状況を透明に開示。再現可能。
5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか CONSORT 2025 : Item 14 (Outcomes) 本文コア：主要/副次アウトカムを事前に規定し、測定方法・時点・集約法を本文に 補足（任意）：測定手順や機器仕様の細目は補足	■Y □N □NA	記載場所: p.515 Methods – Outcomes 評価理由: 主要評価項目 iADRS ベースライン→76 週変化量(tau の蓄積が低/中程度、あるいは、高との統合集団で区分 iADRS は MCI～軽度 AD の臨床的評価 scale) 測定方法(ADAS–Cog13+ADCS–iADL 統合)、 スコア範囲(0–144)、臨床的意義(MWPC: MCI 5 点、mild dementia 9 点)とともに 事前規定。 副次評価項目(CDR–SB、ADAS–Cog13、ADCS–iADL、MMSE、 アミロイド PET、タウ PET、vMRI、有害事象)も測定時点・方法を明示。 探索的評価項目(P–tau217、CDR–G 進行リスク)も記載。 詳細手順は Supplement を参照。 試験目的(早期 AD 進行抑制)達成に適切。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。 CONSORT 2025 : Item 12a＋25 本文コア：重症度は客観指標（例：スコア/病期）で定義し、群別ベースライン表を本文に 補足（任意）：採点手順の細目は補足	■Y ■N □NA	記載場所: Methods – Trial Design and Participants、Outcomes 評価理由: 疾患重症度を客観的指標で定義: 適格基準(Trial Design and Participants)で MMSE 20–28、MCI/mild dementia(NIA–AA 基準)、アミロイド PET≥37 Centiloids、 タウ PET 陽性を明示。評価項目(Outcomes)で iADRS(0–144)、CDR–SB(0–18)、 ADAS–Cog13、ADCS–iADL、MMSE 等の標準化スコア使用、スコア範囲・方向性・MWPC/MCID(MCI: iADRS 5 点、CDR–SB 1 点; mild dementia: iADRS 9 点、CDR–SB 2 点）を明示。中央評価による標準化、採点手順詳細は Supplement を参照。 客観的・標準化された重症度判定方法。 →Y スコアリングがそもそも客観性を欠く

		→N
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 10（Changes with reasons） 本文コア：何を・いつ・なぜ変更したかを本文に（変更なしなら“変更なし”と明記可） 補足（任意）：変更の全文記録は補足	■Y ■N □NA	記載場所: p.515 Sample Size Calculation 評価理由: Primary outcome の変更について明確に記載されている。変更内容（CDR-SB→iADRS）、変更時期（2021 年 2 月）、変更理由（TRAILBLAZER-ALZ 試験の結果を確認・拡大するため）のすべてが記載されている。また、変更が unblinded data に基づくものではないことも明記され、透明性が確保されている。さらに詳細情報は Supplement 1 および 3 に記載されている旨も明記されている。 →Y 変更理由（TRAILBLAZER-ALZ 試験の結果を確認・拡大するため）だけでは、説明として十分とは言えないのではないか？ →N
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 CONSORT 2025：Item 16a（Sample size） 本文コア：α/検出力/効果量（MCID 等）/分散やイベント/欠測率など全仮定を数値で本文に 補足（任意）：式・シミュレーション・ソフトは SAP/補足	■Y □N □NA	記載場所: p.515 Sample Size Calculation 評価理由: サンプルサイズ設定に必要な情報が記載されている。α=0.05（両側）、検出力>95%、効果量（Phase2 試験の結果:placebo −10.06 vs donanemab −6.86、約 32%進行抑制）、欠測率 30%、対象集団（low/medium tau 約 1000 名）が明記されている。シミュレーションベースの計算手法（NCS2 モデル）も記載され、詳細は Supplement 2（Statistical Analysis Plan）に記載されている。
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 CONSORT 2025：Item 16a（Assumptions） 本文コア：想定効果量の数値と臨床的根拠（先行 RCT/MCID 等）を本文に 運用メモ：数値（Δ）とその根拠（MCID/先行 RCT/規制値/患者価値など）を本文に。サンプルサイズの仮定と実際の主要エンドポイントの Estimand が整合しているかも確認（例：欠測・治療逸脱の扱い）。事後パワー計算の記載は不要（非有意結果の“言い訳”と誤解されうる）。 補足（任意）：根拠文献の詳細は補足	□Y ■N □NA	記載場所: 【本論文】Methods（p.513-514：Sample Size Calculation, Outcomes）、Supplement 1, 2 【引用文献】文献 21-28（MCID 基準の根拠：Andrews et al., Liu et al.等） 評価理由: 想定効果量 3.20 ポイント（Phase2 試験に基づく、32%進行抑制）と MCID 基準（MCI 5 ポイント、mild dementia 9 ポイント）の記載はあるが、想定効果量が MCID 基準を満たしていない（3.20 < 5）※。これは試験計画段階から既に「臨床的に意味のある変化」に届かない設定であり、実際の結果も Combined 群（主要解析集団）で 2.92 ポイントと MCID 未達成。統計的検出力（>95%）は十分確保されているが、CONSORT 2025 が求める「臨床的正当化」を満たさない。大規模試験（n=1736）では小さな効果でも統計的有意差（p<0.001）は得られるが、患者が実感できるレベルの改善を示せないリスクがある試験設計となっている。 ※ただし、MCID（MWPC）は患者個人の変化に関する指標である。 Combined 群での MCID は不明ではないか?（iADRS での評価が適切とは言えない集団が含まれるのでは？）
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 CONSORT 2025：Item 16b（Interim & stopping） 本文コア：有無、回数/時点（トリガー）、停止規則名、事前規定、誰が審査/決定（盲検状況）を本文に 補足（任意）：閾値・α 消費関数・シミュレーション等は SAP/Protocol（本文から参照）	□Y ■N ■NA	記載場所: p.513 Trial Conduct and Oversight(Methods) 評価理由: 正式な中間解析（efficacy/futility での統計的早期中止判定）が実施されたという記録がなく、試験は計画通り完了していることから、おそらく実施されなかったと推測される（NA）。しかし、CONSORT 2025 に従うと、中間解析が実施されなかった場合もその旨を明記すべきであり、本論文には「中間解析は実施しなかった」という明示的記載がない（N）。DSMB による継続的安全性モニタリングは実施されたが、詳細（頻度、レビュー内容、推奨事項）の記載もない。透明性の観点から記載不十分。 →N protocol には中間解析はされていない簡単な記述あり →NA
11. ブラインドについての記載があるか。ブラインドの方法を含む。 CONSORT 2025：Item 20a/20b（Blinding） 本文コア：誰（参加者/治療者/評価者/解析者）を盲検化、どう担保、緊急開鍵方針を本文に 補足（任意）：資材の詳細や運用細目は補足	■Y □N □NA	記載場所: p.513 Trial Design and Participants(Methods)、Randomization and Intervention(Methods) 評価理由: 本文に double-blind と明記され、placebo 投与、盲検的用量変更の記載がある。ただし、誰を盲検化したか（治療者、評価者、解析者）の明示、ブラインド方法の詳細、緊急開鍵手順は本文に記載されていない。Protocol に詳細記載があるが、本文からの参照は明示的でない。CONSORT 2025 の要求（誰を・どう・緊急開鍵）からすると、本文の記載は不十分だが、最低限の情報（double-blind、placebo 使用）はある。

12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 CONSORT 2025：Item 21a/21c/21d 本文コア：各アウトカムの主解析モデル・共変量、欠測の扱いと仮定、追加解析（サブグループ/感度）は事前規定か事後かを明記し、多重性の扱いを本文に（可能なら交互作用検定の扱いも明記）。 補足（任意）：式・コード・細設定は SAP/補足	■Y □N □NA	記載場所: p.515 Statistical Analysis(Methods) 評価理由: 主要・副次的アウトカムの統計手法が詳細に記載されている。各アウトカムの解析モデル、共変量、欠測の扱いが明記され、感度解析・サブグループ解析が事前規定であることも記載されている。多重性の調整も明確。交互作用検定については treatment-by-visit interaction が記載されている。統計手法は適切で、CONSORT 2025 の要求をほぼ満たしている。
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 5a/5b 本文コア：資金源と関与（設計/解析/投稿可否）を本文に、著者 COI を本文または本文から参照 補足（任意）：ICMJE 開示フォーム等は補足	■Y □N □NA	記載場所: Trial Conduct and Oversight(Methods) Article Information(論文末尾) ・ Funding/Support ・ Role of the Funder/Sponsor ・ Conflict of Interest Disclosures 評価理由: 資金提供者(Eli Lilly)と役割が論文末尾の Article Information セクションに詳細に記載されている。Sponsor の試験への関与(デザイン、データ収集・解析、論文作成、投稿決定)が明記され、著者の COI も開示されている。ただし、Methods 内には明示的な記載がなく、独立性の保証についての記載も限定的。CONSORT 2025 の要求(資金源と役割の本文記載)は満たしているが、Methods セクション内での言及はない。

Method の限界点

- 試験期間 76 週(18 ヵ月)。長期効果・安全性は不明(設問 2)
- ARIA 関連のみではなく、脳血管病変、心血管疾患、抗凝固薬使用、全身性併存疾患を有する患者、および超高齢者など、実臨床で頻度の高い高リスク患者が十分に含まれていない点も外的妥当性を制限する（Method の限界点には一部記載あり）。（設問3）
- 併用薬の制限が不明確。認知機能に影響する薬剤の使用状況が詳細に記載されていない(設問 3,4)・・・アセチルコリンエステラーゼ阻害薬およびメマンチン）について使用状況が報告されているものの、それ以外の中枢神経系作用薬（抗うつ・抗精神病・抗てんかん・睡眠薬等）、抗凝固薬に関する併用状況の詳細な記載がない。
- 投与量を「最初の3回は 700 ㎎、その後は 1400 ㎎」とした理由についての説明が記載されていない（設問4）。
- donanemab 群の参加者は、投与終了基準を満たした場合、盲検下でプラセボ投与に切り替える設定となっているものの、その理由の説明がなく、評価上どのように取り扱われたのかもわかりにくい（設問4）
- Primary outcome を試験途中で変更(CDR-SB→iADRS、2021 年 2 月)。変更の全体像・時系列が不明瞭(設問 7)
- 中間解析の実施有無が不明。DSMB の存在のみ記載、正式な中間解析の記録なし(設問 10)
- ブラインド化の詳細が本文に記載なし。誰を盲検化したか、緊急開鍵手順が不明(設問 11)
- 欠測の取り扱いで MAR 仮定。ARIA 関連中止(17.4%)は MNAR の可能性あるが、MNAR 仮定下の解析は未実施(設問 12)・・・MNAR 仮定下の解析により、donanemab の治療効果が MAR 仮定下の主解析よりも小さい方向へシフトする可能性。
- High tau 群の単独解析は Post hoc analysis。事前のサンプルサイズ計算に含まれず、層別解析結果の解釈には慎重を要する。
  - （設問 3, 8, 12）
- Amyloid clearance 達成で盲検的に placebo 切替(52%が 1 年以内)。治療切替により盲検性が担保されない可能性(設問 4, 11)
- ARIA-E 24%、ARIA-H 31.4%の高発生率。画像評価時の盲検性維持が困難な可能性(設問 11)
- 資金提供者の役割が Methods に記載なし(Article Information に記載)。CONSORT 要求との形式的乖離(設問 13)
- メーカー主導試験(Eli Lilly 社)（設問 13）。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	■Y □N □NA	記載場所: 本文: p.516 Results 冒頭、Figure 1（フロー図） Supplement: eFigure 1（詳細フロー図）

の記載があるか。 フローチャートの図示を含む CONSORT 2025：Item 22a（Flow） 本文コア：割付→割付け介入を受けた→主要解析までの各群人数と理由を本文に（フロー図の使用を推奨。形式は任意）。		評価理由: ランダム化割付け人数、治療実施人数、主要解析人数のすべてが記載され、Figure 1 でフロー図として視覚化されている。除外・中止の理由も群別に明記。CONSORT 要求を満たす。 評価 scale で tau 蓄積量による臨床症状が反映されていない可能性ありか？
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 CONSORT 2025：Item 22b 本文コア：各群の脱落/追跡不能の数と理由、解析からの除外があれば“時点と理由”を本文に。ITT 原則に反する除外は理由を明示。 （注）脱落・追跡不能を固定%閾値で一律評価しない。各群の人数と理由を本文に明示し，解析からの除外は“時点と理由”を本文に（ITT 原則に反する除外は理由を明示）。	■Y ■N □NA	記載場所: 本文: p.516 Results 冒頭（完遂率）、Figure 1（フロー図）、Adverse Events セクション 評価理由: 完遂率 76%を記載（中止率 24%）。Figure 1 で中止理由の詳細を図示。有害事象による中止は donanemab 群 112 名、placebo 群 38 名と記載。ITT 解析で全 1736 名を含み、欠測には MMRM で対応。18 ヵ月試験として許容範囲。CONSORT 要求を満たす。 しかし中止が治験薬群に偏ることは解析上の懸念がある。特に「有害事象による中止」→ MNAR の可能性 → MMRM の前提破綻→ 効果推定はバイアスを受け得る。 中止理由に死亡が含まれることは注意すべき。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 23a 本文コア：登録開始/終了日、追跡完了日を本文に（年月日が望ましい）。	■Y □N □NA	記載場所: 本文: p.513 Methods（Trial Conduct and Oversight） 評価理由: 登録開始（2020 年 6 月 19 日）、登録終了（2021 年 11 月 5 日）、データロック（2023 年 4 月 28 日）が年月日レベルで明記。Methods セクションへの記載だが、CONSORT「本文への記載」要求を満たす。Results への記載がより望ましい。
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 23b 本文コア：予定外の早期終了/中止は理由（有効性/無益性/安全性/運営等）を本文に 補足（任意）：閾値等の詳細は SAP/補足	□Y ■N □NA	記載場所: 本文: Results セクションに試験終了日および中止に関する記載なし（参考: Methods セクションにデータベースロック日[2023 年 4 月 28 日]の記載あり） サプリメント: Supplement 2（SAP）に早期中止ルール（DMC による安全性・無益性評価）の記載あり。Supplement 3（eMethods）に登録完了日（2021 年 11 月 5 日）の記載あり。いずれも実際の試験終了日や中止の記載なし。 評価理由: Results セクションに試験終了日、早期中止の有無、または中止理由の記載が一切ない。Methods セクションには「データベースロック/盲検解除が 2023 年 4 月 28 日に実施」との記載があるが、CONSORT 2025 Item 23b が求める「試験終了日の Results 記載」を満たさない。サプリメントにも実際の試験終了に関する記述なし。計画通り完遂されたことは文脈から推測できるが、Results での明示的記載がない。
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 CONSORT 2025：Item 25 本文コア：年齢・疾患指標など主要ベースライン特性を群別表で本文に 注：ベースライン特性の有意差検定は原則推奨されない。無作為化が崩れていなければ、差は偶然によるものであり、臨床的予後重要度と不均衡の大きさで判断する。 補足（任意）：拡張表は補足	■Y □N □NA	記載場所: 本文: p.516 Results（Trial Population and Baseline Characteristics）、Table 1（本文内） サプリメント: Supplement 3, eTable 4（High tau 集団のベースライン特性の詳細） 評価理由: Results セクションに詳細な Table 1 があり、治療群別（donanemab/placebo）のベースライン人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族、教育、APOE 遺伝子型）および臨床的特性（認知機能スコア、ADL、疾患重症度、バイオマーカー）を包括的に記載。Low/medium tau 集団と Combined 集団の両方で提示。主要なベースライン因子に不均衡は認められない。ベースライン差の統計学的検定は実施されておらず、CONSORT 推奨に準拠。対象集団は早期症候性 AD のうちアミロイド陽性＋tau 陽性で、比較的健康・高学歴・主に白人。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。	■Y □N □NA	記載場所: 本文: p.515 Methods（Statistical Analyses – Efficacy Analyses）、p.516

CONSORT 2025：Item 21b 本文コア：有効性/安全性/感度など各解析集団の定義と群の扱い（ITT/mITT/PP/Safety）を本文に 補足（任意）：運用細目は補足		Results（Trial Population 冒頭文、各 Table） サプリメント: Supplement 2（SAP）に詳細な定義（Table AACI.3.1: Analysis Sets） 評価理由: 有効性解析は「Evaluable Efficacy population（ベースラインおよび少なくとも 1 つのベースライン後評価を有する無作為化参加者）」を使用し、安全性解析は「全投与例（study drug を投与されたすべての無作為化参加者）」を使用することを Methods で明記。Results の各 Table で解析集団のサンプルサイズ（分母）を明示（例: iADRS 低/中 tau 群: donanemab n=533, placebo n=560; 安全性: donanemab n=853, placebo n=874）。感度解析として Completers、Per-protocol 集団の解析も実施。ITT/mITT/FAS/PPS の用語は使用していないが、操作的定義は明確で、modified ITT approach（無作為化後に少なくとも 1 回評価を受けた者）に相当。CONSORT 要求を満たす適切な報告。
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果―リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 本文コア：各群の結果＋効果推定量（例：RR／OR／HR／平均差 等）＋95%CI。二値は相対（RR/OR/HR）と絶対（risk difference〔ARR〕）の両方を併記。必要に応じて number needed to treat for benefit or harm（NNT/NNH）を補助的に併記。 補足（任意）：拡張図表は補足	■Y □N □NA	記載場所: ● 本文：Results 部分（Primary Outcome、Secondary Outcomes）、Table 2（Clinical Outcomes From Baseline to 76 Weeks）、Figure 2（iADRS and CDR-SB From Baseline to 76 Weeks）、Table 3（Adverse Events）、Figure 3（Disease Progression） ● サプリメント：Supplement 3 の eTable 5（High Tau 集団の臨床アウトカム）、eFigures 1-4（時系列グラフ） 評価理由：Table2 で全主要・副次エンドポイント（iADRS、CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE）について、各群のベースラインと76週の mean (SD)、LSM change (95% CI)、LSM difference (95% CI)、P 値、効果推定量（%slowing with 95% CI）が記載されている。連続変数では平均値に標準偏差、効果推定量に 95%CI を付記。二値アウトカム（疾患進行）ではハザード比と95%CI、リスク減少率を併記。相対効果と絶対効果の両方を報告し、感度分析（NCS2/MMRM）も並列記載。CONSORT 2025 の全要求事項を満たす。
21. 解析で得られるP値が記載されているか。 CONSORT 2025：Item 26（Estimation）＋Item 21a（Statistical methods） 本文コア：本文の主は「群別結果＋効果量（推定値）＋95%CI」。二値アウトカムは相対（RR/OR/HR）と絶対（risk difference〔ARR〕）を CI 付きで併記。P 値は“実数値”での併記は可だが，P 値のみの報告は不可。多重性や事前規定/事後探索の別も明示して解釈。必要に応じて NNT/NNH を補助的に併記（ベースラインリスクと追跡期間に依存）。	■Y □N □NA	記載場所: ● 本文：Results 部分（Primary Outcome、Secondary Outcomes、Exploratory Outcomes）、Table 2（Clinical Outcomes）、Figure 3（Disease Progression） ● サプリメント：Supplement 3 の eTable 5（High Tau 集団）、eFigures（時系列グラフ）、eMethods 2（Gating Scheme） 評価理由：全主要・副次・探索的アウトカムで P 値が記載されている。有意な結果は「P<.001」、非有意または探索的解析は実数値（例：P=.97、P=.415）で記載。多重性調整（gating）は 24 項目に適用され、そのうち 23 項目が有意と明記。事前規定（prespecified）と post-hoc 解析の区別が明確。Table 2 で各アウトカムに P 値列があり、効果推定量と95% CI と併記。CONSORT 2025 の「P 値は効果推定量・CI と併記し、多重性と事前規定/事後探索を明示」という要求を概ね良好に満たす。
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 CONSORT 2025：Item 15＋27 本文コア：定義/収集・評価法/期間を本文に示し、群別の主要 AE 頻度を本文に（長い一覧は補足）。用語は“harms/AE” を推奨。 補足（任意）：全一覧表は補足に	■Y □N □NA	記載場所: ● 本文：Results 部分（Adverse Events）、Table 3（Summary of Adverse Events by Treatment Group）、Methods 部分（ARIA モニタリング方法） ● サプリメント：Supplement1（有害事象評価方法の詳細）、Supplement 3 の eTable 2（ARIA 管理ガイドライン）、eTable 7（治療中止に至った有害事象）、eTable8（APOE4 遺伝子型別 ARIA 詳細）、eTable 9（治療関連死の症例記述）、eTable 10（有害事象定義） 評価理由：Results 部分で各群の有害事象発生頻度（Donanemab 群 89.0%、Placebo 群 82.2%）、重篤な有害事象（17.4% vs 15.8%）、死亡（1.9% vs 1.1%）を記載。特に注目すべき有害事象（ARIA-E: 24.0% vs 2.1%、ARIA-H: 31.4% vs 13.6%、infusion-related reactTable 3 で群別に詳細記載。Methods 部分で ARIA の定義、MRI によるモニタリング方法（4,12,24,52,76 週）、管理方針（重症度・症状に応じた治療中断・再開基

		準)を明記。Supplement 3 で重症度分類(ARIA-E は 5 段階、ARIA-H は微小出血数で分類)、治療中止原因、治療関連死の症例詳細を提供。CONSORT2025 の要件に概ね良好に準拠している。

Result の限界点

- 試験終了日・データベースロック日が Results に記載されていない(設問 17)
- 人種多様性の欠如(91.5%が白人)で他人種への一般化可能性に限界(設問 18)
- 試験完遂率 76%でやや低く、解析対象外となった参加者のデータは限定的(設問 19)
- High tau 集団(n=552)は検出力不足で主要評価項目が非有意(P=.42)となった可能性もあり、post-hoc 解析のため解釈に注意が必要(設問 18, 20, 21)
- データ収集期間が 76 週(約 18 ヶ月)で長期安全性の評価に限界がある(継続試験が進行中)(設問 22)
- 脳萎縮(vMRI 変化)の臨床的意義が不明確(さらなる探索が必要と記載)(設問 22)
- ARIA は MRI モニタリング時点(4, 12, 24, 52, 76 週)でのみ検出され、その間の発生は見逃される可能性がある(設問 22)
  - ➢ ただし、治験責任医師の判断により、予定外の MRI を実施できる設定となっていた。
- MMSE、vMRI、有害事象評価は多重性調整の対象外(nominal P 値)(設問 21)
- ARIA/注射部位反応の発生率の差、MRI 検査追加や中断基準によって、盲検性が損なわれる可能性がある。(設問 22、11)

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか CONSORT 2025 : Item 29 (Interpretation) 本文コア:結果に即して利益/害のバランス、臨床的重要性、既存エビデンスとの整合を考察し、統計的有意差 ≠ 臨床的重要性を明確化。 運用メモ:95%CI と MCID (Δ) で臨床的重要性を評価。二値は相対 (RR/OR/HR) と絶対 (ARR/NNT) を併記。NNT 等の絶対効果はベースラインリスクと追跡期間に依存するため、対象集団と期間を併記して解釈。	□Y ■N □NA	記載場所: 本文: p.524 Discussion(p.10-11:Clinical Significance 段落)、Results Table 2、Methods(MCID 定義) 【引用文献】文献 39(Abushakra S, et al. J Prev Alzheimers Dis. 2016;3(4):219-228, tramiprosate 論文, p.227) 評価理由: 形式的には統計的有意差(p<0.001)と臨床的意義(>20%進行抑制)を区別しているが、重要な懸念点が 3 点ある。 ①評価基準のすり替え: Methods で事前設定した MCID 基準(MCI 5 ポイント、mild dementia 9 ポイント、系統的研究に基づく)を用いず、Discussion で根拠不明な 20%基準を使用。引用文献 39(tramiprosate 論文)を確認すると、「25%以上は臨床的に意味があると考えられる(considered)」と記載されるのみで、FDA・EMA・学会ガイドライン等の客観的根拠なし。さらに 25%から 20%への引き下げも説明なし。 ②MCID が明確に示されていない: Combined 群の実際の結果は 2.92 ポイント(<5 ポイント)で MCI の MCID 未満であるが、"met or exceeded the published MWPCs"と記載し誤解を招く。進行抑制率の 95%信頼区間下限は 11.38%(< 20%)であり、最悪のシナリオでは 20%基準も満たさない。 ③Outcome Switching: 基準の変更が事前計画と完全には一致しておらず CONSORT 2025 が求める「事前計画と結果解釈の一致」を満たさない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 CONSORT 2025 : Item 30 (Limitations) 本文コア:一般化可能性(適用性)は「限界」の一部として記載。 研究集団・医療環境・併用療法等の差が効果推定の適用に与える制約を他の限界 (バイアス源、不精確性、多重性があればそれも) と併せて述べる。	□Y ■N □NA	掲載場所 本文: Discussion 末尾に「This study has several limitations」として明示的な Limitations セクションあり(6 項目を列挙) サプリメント: Supplement 3 の eTable 1 に 277 施設のリストが参照されているが、一般化可能性に関する追加の実質的議論は確認できず 評価理由 Limitations セクションは存在するが、CONSORT 2025 Item 30 が求める「研究集団・医療環境・併用療法等の差が効果推定の適用に与える制約」についての記載が不十分である。 具体的な問題点: 1. 一般化可能性への言及が極めて限定的 ・ 6 項目のうち一般化可能性に明示的に言及しているのは人種の偏り(白人 91.5%)のみ ・ 「may limit generalizability to other populations」という曖昧な表現で、他の人種での効果・安全性の具体的考察なし 2. 適用可能な患者集団の明確化が欠如 • High tau 群で主要評価項目 iADRS が統計的有意差なし(p=0.42)だが、どの病期・重症度の患者に適用すべきかの明確な指針なし • 「早期治療が望ましい」という一般論のみで、具体的な適用基準

		（tau 負荷、MMSE、CDR-G のカットオフ値など）の記載なし 3. その他の重要な制限要因の議論欠如 • 年齢制限（60–85 歳）、MMSE 範囲（20–28）、MRI 除外基準（脳微小出血 4 個以上、重度白質病変など）は Methods に記載されているが、Limitations セクションでこれらが一般化可能性に与える影響についての議論なし • 医療環境の違い（277 施設の特性、専門施設 vs 一般診療所、必要な検査体制など）についての考察なし • 併用療法の影響（61%が cholinesterase inhibitor/memantine 使用）について Limitations での議論なし 4. 統合的議論の欠如 • 6 項目を列挙するのみで、これらが相互にどう関連し、全体としてどのように一般化可能性を制限するかの統合的考察なし 結論：形式的には Limitations セクションが存在するが、内容が表面的で、「どのような患者に治療が適用可能か」という最も重要な情報が欠如している。
25. 試験の限界について記載があるか。 CONSORT 2025 : Item 30（Limitations） 本文コア：潜在的バイアス源・不精確性・多重性・一般化可能性の制約を本文に	■Y □N □NA	掲載場所 本文：Discussion 末尾に Limitations セクションあり（6 項目） サプリメント：多重性調整と感度分析の詳細 評価理由 Limitations セクションは存在し、バイアス源（第六項目：ARIA・IRR による盲検化の問題と対策）と不精確性（第一項目：投与量・期間のばらつき、第二項目：短期フォローアップ）について記載あり。感度分析により結果の頑健性も確認。 ただし、以下の重要な点が不足している： 1. 多重性の限界について Limitations での議論なし – Methods で 24 の gated outcomes（23/24 が有意）、MMSE・vMRI・安全性は多重性調整なしと記載されているが、Limitations で多重性調整なしアウトカムの解釈上の注意についての議論なし。特に vMRI（脳容積減少）の解釈に影響。 2. Post hoc 解析の限界の議論不足 – High tau 群の解析が post hoc であることは明記されているが、post hoc 解析の限界（検出力不足、解釈の限界）について Limitations での議論なし。 3. 症例減少バイアスの明示的議論なし – Donanemab 群の治療中止 13.0% vs プラセボ 4.3%。 4. 効果量と MCID 不一致の議論なし – 設問 9 との関連。 結論：バイアス源・不精確性については記載あり、感度分析で頑健性確認。ただし、多重性の限界について Limitations での議論なし（Methods には記載あり）
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 CONSORT 2025 : Item 29（Interpretation） 本文コア：目的と主要結果の整合、利益/害バランス、臨床的含意を簡潔に述べる（過度な一般化や他研究の選択的引用は避ける）。	□Y ■N □NA	掲載場所 本文：Discussion 冒頭の結論文、Conclusions 評価理由 本論文の結論には以下の重要な懸念点がある： 1. 事前設定 MCID 基準ではなく、事後的に別基準（20%）を持ち出して「臨床的意義あり」と結論 → 科学的な妥当性の観点から大きな懸念がある 2. 他研究（tramiprosate 論文）の曖昧な基準を引用して donanemab の結論を導く → CONSORT・設問 26 が禁じる「他の試験結果を引用して結論を導く」に該当すると考えられる 3. 統計的有意差と臨床的重要性を混同 → 基本原則への配慮が不十分 4. 過度な一般化（MCID 未達成、high tau 群の評価に限界あり） 5. 設問 9, 23 との連鎖問題 → 論文全体の結論の妥当性に疑問 CONSORT および設問 26 の要求「今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適」に照らすと、N（不適切）評価が妥当。 設問 9, 23, 24 で N 評価との一貫性からも、N 評価が適切。
Discussion の限界点 • 事前設定 MCID 基準（iADRS 5 ポイント/9 ポイント）を無視し、結果の臨床的意義の判断を行っていない（設問 9, 23）		

- 根拠不明な 20%基準を他研究（tramiprosate 論文）から事後的に持ち出し、「臨床的意義あり」と主張（設問 23）
- 統計的有意差と臨床的重要性を混同した議論を展開（設問 23, 26）
- 一般化可能性の議論が表面的で、人種の偏り以外の重要な要素（併存疾患、併用薬、社会経済的背景）の検討が不足（設問 24）
- 選択基準の厳格性が外的妥当性に与える影響についての考察が欠如（設問 24）
- 多重性調整の限界（exploratory analysis の解釈の制約）について Limitations セクションでの議論が欠如（設問 25）
- High tau 群での効果の不明確さを十分踏まえていないまま、過度な一般化を行っている（設問 26）
- 他の試験結果（tramiprosate 論文）を引用して結論を導いており、CONSORT 原則に反するのではないか（設問 26）
- 事前設定 MCID 基準を無視し事後的に 20%基準を使用したことについて、その妥当性・正当性の考察がない（設問 23, 26）
- MCI と軽度認知症では MCID が異なるにもかかわらず、評価は tau のみに基づいて層別化されている点に疑問（病期によるサブグループ解析の結果は確認できず）。

- 一貫して「76 週時点で臨床進行を著しく遅らせた」と主張しているものの、その「著しい」の具体的な根拠については Discussion でも説明されていない。
- また、本剤は、aducanumab/lecanemab の臨床試験と主要評価項目が異なっている。そのことについて論文のどこにも記載されていない。
- 有害事象の取り扱い方に、臨床的重大性への配慮が欠けている印象。
  - ➢ →メーカー主導試験の限界を感じさせる。

Y：はい、N：いいえ、NA： Not Applicable 該当しない

参考：

CONSORT 2025 の略語ミニ解説

- CONSORT：Consolidated Standards of Reporting Trials（ランダム化試験の報告基準）
- PICO：Population / Intervention / Comparison / Outcome（対象・介入・比較・主要アウトカム）
- Protocol：試験計画書（方法の原本）
- Statistical Analysis Plan（統計解析計画書）※原文では SAP の略語は未使用
- Estimand：評価する“効果”の定義（誰に・何を・いつ・欠測/逸脱の扱い など）
- CI（Confidence interval）：信頼区間；効果量の不確実性
- TIDieR：Template for Intervention Description and Replication（介入記述テンプレート）
- MCID（Minimal Clinically Important Difference）：最小臨床重要差
- Risk difference（＝absolute difference）：絶対効果差（略 RD、＝ARR）
- RR（Relative risk / Risk ratio）：相対リスク（CI を付して報告）
- Odds ratio（OR）：オッズ比（CI を付して報告）
- HR（Hazard ratio）：ハザード比（CI を付して報告）
- Number needed to treat for benefit or harm（NNT）：補助的に併記可。基準リスクと追跡期間に依存し、固定しきい値での一律評価は不可
- Harms（有害事象）／Adverse events（AE）：収集・評価方法を明記。閾値で選別せず全てのハームを報告（詳細は補足へ可）
- COI（Conflicts of Interest）：利益相反
- ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）：国際医学雑誌編集者委員会
- alpha-spending function（α 消費関数）：総 α を情報量比で各中間解析に配分→全体の α を管理（Lan-DeMets；例：O’Brien-Fleming）