



# 概要 2

## AAIC の総括

この資料では、新しいバイオマーカーと抗アミロイド療法に焦点を当てて、AAIC 2024 において発表された重要なデータについて要約します。





# 血漿バイオマーカー

## 重要なポイント：

### 臨床応用の可能性：

- 臨床スクリーニングおよび治療対象となる患者の選択
- 病期決定
- 治療反応のモニタリング

### 考慮すべき事項：

- 慢性腎疾患などの併存疾患が与える潜在的影響
- アッセイ使用時のレベルやカットオフ値に人種の違いが与える影響
- 臨床的意義があるアッセイを標準化する必要性
- 検査のタイミング



## 臨床スクリーニングのための血液バイオマーカー

プライマリケアおよびセカンダリケアにおいてアルツハイマー病の血液バイオマーカーをプロスペクティブに使用することについての評価（アブストラクト番号：88404）

発表者：オスカル・ハンソン氏（スウェーデン）

### 検査した血漿バイオマーカー：

- アミロイド確率スコア（APS）2：血漿アミロイド  $\beta$  42/40 比および血漿リン酸化（P）-タウ 217 / 非 P-タウ 217 比
- 血漿 P-タウ 217 / 非 P-タウ 217 比のみ

### 結果：

- 血漿 P-タウ 217 比のみを用いた場合、APS2 と同等の正確度が得られた。
- どちらの血漿バイオマーカーも、プライマリケアおよびセカンダリケアにおいて、脳脊髄液（CSF）アミロイド病変および臨床的アルツハイマー病（AD）についての診断正確度は約 89～92% であった。調査は、単一バッチ解析およびプロスペクティブ解析で、1つおよび2つのカットオフ閾値を用いて行った。
- 陽性的中率（PPV）および陰性的中率（NPV）は、それぞれ 86%～92% と 90%～97% であった。
- 血液バイオマーカーは、プライマリケア医師および認知症専門医による標準治療の診断検査を顕著に改善した。
- 特異度 95%（高リスク）および感度 95%（低リスク）という2つの閾値に基づくことにより、中間レベルの患者の比率が低い：プライマリケアでは 4～13%、セカンダリケアでは 6～11%

1 フロリダアルツハイマー病研究センター（ADRC）での脳アミロイドスクリーニングにおける血漿バイオマーカーの有用性（アブストラクト番号：91578）

発表者：ランジャン・ドゥアーラ氏（米国）

- 被験者の民族性 / 人種：56% がヒスパニック系、96% が白人；3% が黒人；1% がその他。
- 検査した血液ベースのバイオマーカー：アミロイド  $\beta$  42/40 比；P-タウ 217；グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）；およびニューロフィラメント軽鎖（NfL）。
- バイオマーカー、APOE 遺伝子型、および海馬萎縮を組み合わせることにより、ヨーデン指標による感度および特異度のカットオフ値を用いて年齢および性別を考慮したロジスティック回帰モデルにおいて、「高い正確度」でアミロイド陽電子放射断層撮影（PET）陽性を予測できた。
- 単独の血漿バイオマーカーとしては、P-タウ 217 の成績が最も良かった。

	AUC	感度	特異度
APOE $\epsilon$ 4+、海馬萎縮+（基本）	0.78	71%	76%
基本および全種類の血漿バイオマーカー	0.96	93%	87%
基本およびアミロイド $\beta$ 42/40 比	0.88	80%	82%
基本および P-タウ 217	0.94	92%	84%
P-タウ 217	0.92	85%	89%
アミロイド $\beta$ 42/40 比	0.82	77%	81%
アミロイド $\beta$ 42/40 比および P-タウ 217	0.94	93%	85%

略語：AUC、受診者動作特性曲線下面積；APOE、アポリポタンパク質 E。



## 追加検査の必要性の低減

認知障害のない被験者のアミロイド-PET 陽性を検出するためのプレスクリーニング法としての血漿 P-タウ 217 の使用：  
多施設共同試験（アブストラクト番号：85773）

発表者：ジェマ・サルバド氏（スウェーデン）

- カットオフ値：特異度 90.0%、95.0%、97.5%。
- 年齢および APOE 状態について補正した後の結果

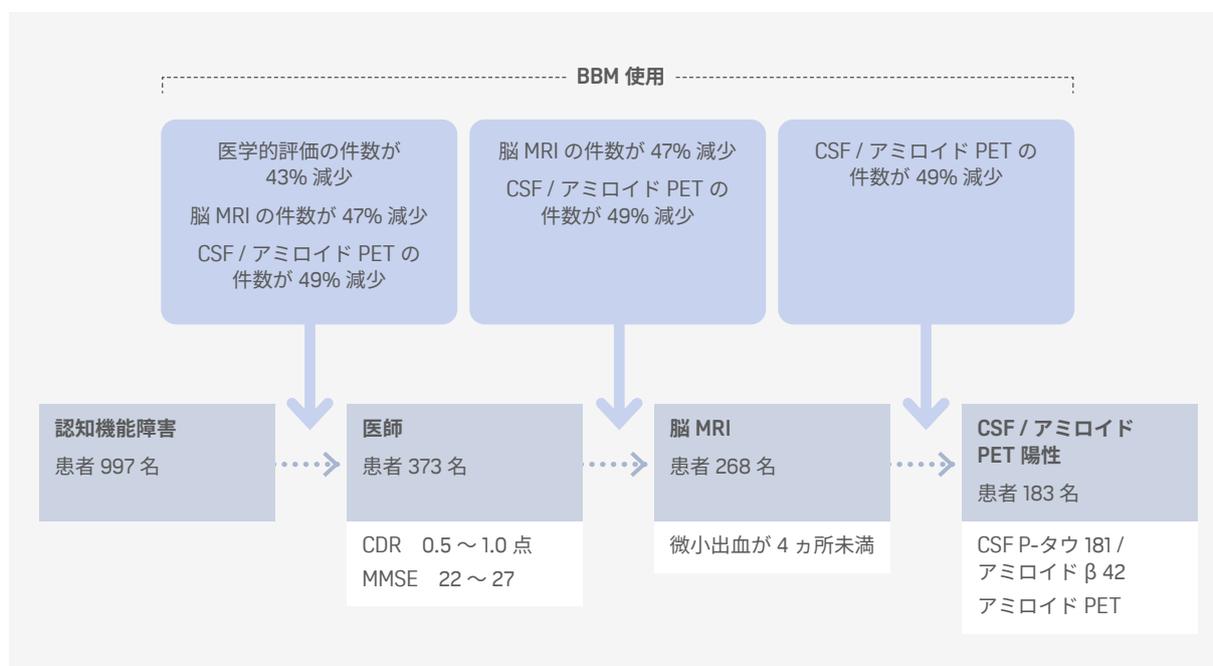
	P-タウ 217 のみ	P-タウ 217 陽性患者におけるその後の CSF アミロイド $\beta$ 42/40
陽性的中率	72.9 ~ 81.2%	90.8 ~ 95.3% ↑
陰性的中率	82.5 ~ 86.2%	82.8 ~ 86.7%
正確度	82.4 ~ 83.8%	84.0 ~ 87.3% ↑
全体的なアミロイド陽性率	10.9 ~ 18.1%	9.3 ~ 14.3% ↓
P-タウ 217 と CSF の両方について陽性と評価される確率	—	79.4 ~ 85.2%

- 「血漿 P-タウ 217 は、A $\beta$ -PET 陽性について必要とされる確実性に応じて、前臨床 AD の臨床試験においてプレスクリーニングを行う際に、単独のバイオマーカーとしても、CSF バイオマーカーの前の最初の段階としても（実施の必要性を約 80 ~ 90% 減らす）、使用することができた」とサルバド氏は述べた。

アルツハイマー病に関する血液ベースのバイオマーカーパネルをメモリークリニックでの疾患修飾治療に対する適格性を判定するために使用：3 つのシナリオ（アブストラクト番号：91700）

発表者：シントゥジャー・ヴィグネースヴァラン氏（オランダ）

- 標準的な診断過程の様々な段階で血液ベースのバイオマーカー（BBM）を使用することにより、手順の効率を高めて追加検査の必要性をなくし、それによってコストを下げることもできた。
- P-タウ 217 は、特異度 92% のヨーデン指標カットオフ値に基づいてアミロイド陽性を検出し、その際、感度は 86%、特異度は 87%、偽陽性率および偽陰性率はそれぞれ 7% および 32% であった。



略語：CDR、臨床的認知症評価尺度；CSF、脳脊髄液；MMSE、ミニメンタルステート検査；MRI、磁気共鳴画像法；PET、陽電子放射断層撮影。



## 血液ベースのバイオマーカーと PET の相互互換性

アルツハイマー病病変を有する患者の同定における血液ベースのバイオマーカーとアミロイド-PET の相互互換性の評価 (アブストラクト番号: 91465)

発表者: サマンサ・バーナム氏 (米国)

### 検査した血漿バイオマーカー:

- PrecivityAD® (アミロイド  $\beta$  42/40 レベル、APOE  $\epsilon$ 4、および年齢の組合せ)。
- P-タウ 217。

### 血漿の層別化:

- アミロイド  $\beta$  42/40: アミロイドプラークなし、アミロイドプラークあり、または中間レベル。
- P-タウ 217: 陰性、陽性、または判定保留。

PrecivityAD® に基づき中間レベルの患者 14.0% を除外し、P-タウ 217 に基づき患者 18.6% を除外した後の結果:

	PrecivityAD®	P-タウ 217
アミロイド PET の読影も陽性 (PPV) である患者を確定診断	86%	88%
アミロイド PET の読影も陰性 (NPV) である患者を除外診断	78%	92% ↑
アミロイド PET 読影との全体的な一致率	81%	90% ↑

- どちらの血漿ベースのバイオマーカーも、アミロイド病変を有する患者を選択するためのカットオフ値 37 センチロイド (CL) で、アミロイド PET に非劣性とみなされる基準を満たした。
- 「この結果は、新しいアミロイド標的療法による治療に適し、ベネフィットがあると思われる患者を選択するために、血液バイオマーカーとアミロイド-PET 基準は相互互換性があるという仮説を裏付ける」とバーナム氏は述べた。

実臨床集団におけるアミロイド  $\beta$  42/40、P-タウ 217、P-タウ 181、P-タウ 205 の比率 (%)、および微小管結合領域 (MTBR)-243 によるアルツハイマー病血液検査: SEABIRD および BioFINDER2 の結果 (アブストラクト番号: 88405)

発表者: ランダル・ベイトマン氏 (米国)

- 血漿微小管結合領域 (MTBR)-タウ 243 は、タウ-PET 陽性に対して診断正確度が良好であり、Braak の後期 stage の領域におけるタウ PET と強い相関を示し、これは患者のアミロイド  $\beta$  陽性の有無にかかわらず一貫している。

### タウ-PET 陽性を分類する血漿バイオマーカーの AUC

	全被験者 n = 108	アミロイド $\beta$ 陽性被験者 n = 51
MTBR-タウ 243	1.00	0.98
P-タウ 217/タウ 217 比	0.98	0.87
P-タウ 217 濃度	0.98	0.89

### MTBR-タウ 243 とタウ-PET の相関に関するスピアマン相関係数 (95%CI) (Braak 分類の I ~ VI)

Braak 分類の I ~ V (全体)	0.87	0.86
Braak 分類の I ~ II	0.89	0.54
Braak 分類の III ~ IV	0.89	0.79
Braak 分類の V ~ VI	0.85	0.86

AUC: 受診者動作特性曲線下面積

- MTBR-タウ 243 およびタウ PET のミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアとの相関は、全患者において ( $\rho = -0.82$  および  $-0.69$ )、またアミロイドプラークを有する患者において ( $\rho = -0.54$  および  $-0.53$ )、同様であることが判明した。



## 血液ベースのバイオマーカー比較研究

アミロイド病変についての主要血液検査を直接比較した評価（アブストラクト番号：95506）

発表者：ケレン・ピーターセン氏（米国）

アミロイド-PET 陽性 (> 20 CL) を予測するための血液ベースのバイオマーカーの正確度を予測するロジスティック回帰モデルを AUC 解析し、DeLong の検定を用いて比較した。

プラットフォーム	モデル	AUC
C2N Precivity™	<b>P-タウ 217 比* およびアミロイド β 42/40</b>	<b>0.929 ★</b>
	P-タウ 217 比	0.927
	P-タウ 217 およびアミロイド β 42/40	0.921
	P-タウ 217	0.916
	アミロイド β 42/40	0.751
Fujirebio Lumipulse®	<b>P-タウ 217 およびアミロイド β 42/40</b>	<b>0.911</b>
	P-タウ 217	0.896
	アミロイド β 42/40	0.787
AlzPath Simoa®	P-タウ 217	0.885
Janssen Simoa®	P-タウ 217	0.882
Roche Elecsys®	P-タウ 181、アミロイド β 42/40、GFAP、NfL	0.677 ~ 0.873
	P-タウ 181、アミロイド β 42/40、NfL	
	P-タウ 181 およびアミロイド β 42/40	
	P-タウ 181	
	アミロイド β 42/40	
	GFAP	
	NfL	
Quanterix Simoa®	P-タウ 181、アミロイド β 42/40、GFAP、NfL	0.670 ~ 0.808
	P-タウ 181、アミロイド β 42/40、NfL	
	P-タウ 181 およびアミロイド β 42/40	
	P-タウ 181	
	アミロイド β 42/40	
	GFAP	
	NfL	

AUC：受診者動作特性曲線下面積；GFAP：グリア線維性酸性タンパク質；

NfL：ニューロフィラメント軽鎖

\*非 P-タウ 217 に対する P-タウ 217 の P-タウ 217 比



## 認知機能低下および病期の予測

認知障害のない被験者の将来的な認知機能低下の予測についての血漿 P-タウ 217 とタウ-PET の直接比較（アブストラクト番号：90966）

発表者：リク・オッセンコッペレ氏（オランダ；スウェーデン）

血漿 P-タウ 217 は、ミニメンタルステート検査（MMSE）および修正版の前臨床期アルツハイマー病認知機能複合評価指標（mPACC）に基づく認知機能低下を予測する。

最も優れた予測モデル：

- MMSE：側頭新皮質における血漿 P-タウ 217 およびタウ-PET の取込み（neoT；1年未満の間隔で測定）。
- mPACC：内側側頭葉における血漿 P-タウ 217 およびタウ-PET の取込み（MTL；1年未満の間隔で測定）。

	MMSE に基づく認知機能低下	mPACC に基づく認知機能低下
血漿 P-タウ 217	$R^2=0.14$	$R^2=0.30$
MTL タウ-PET	$R^2=0.17$	$R^2=0.32$
NeoT タウ-PET	$R^2=0.21$	$R^2=0.31$

アルツハイマー病の病期決定のための血漿タウバイオマーカー（アブストラクト番号：88408）

発表者：ライア・モントリウ・ガヤ氏（スウェーデン）

- BioFINDER-2 コホートの被験者から得られた 553 個の血漿試料中の 6 種のリン酸化タウペプチドと 6 種の非リン酸化タウペプチドを定量した後に、4 種の血漿タウペプチド（P-タウ 217、P-タウ 205、ON CNS 特異的、およびタウ 212-221）の陽性に基づく 5 段階の病期決定モデルが提唱された。
- このモデルを、初期の内側側頭葉（MTL）領域と中間期の側頭新皮質（neoT）領域におけるアミロイド（A）およびタウ（T）PET 検査の状態、ならびに PET のステージと比較した。

血漿のステージ	A および T の状態			PET のステージ		
	A- T-	A+ T-	A+ T+	MTL+ neoT-	MTL+ neoT+	MTL+ neoT++
ステージ 1：全バイオマーカーが陰性	80.8%	19.2%	-	-	-	-
ステージ 2：P-タウ 217 陽性	3.4%	40.9%	55.7%	22.6%	22.6%	31.0%
ステージ 3～4：P-タウ 217、P-タウ 205、および ON CNS 特異的が陽性	-	-	100%	-	83.3～86.7%	
ステージ 5：P-タウ 217、P-タウ 205、ON CNS 特異的、およびタウ 212-221 が陽性	-	-	100%	-	-	100%

- 「我々のデータは、体液バイオマーカーを用いた AD 病期決定という概念を支持する」とモントリウ・ガヤ氏は述べた。

アルツハイマー病において、PET に基づくアミロイドおよびタウ病変のステージを血漿バイオマーカーで予測（アブストラクト番号：90581）

発表者：キム・ハンギョル（韓国）

特に初期段階において、PET で測定する Thal の phase 分類および Braak の stage 分類を予測する場合、血漿 P-タウ 217 / 非 P-タウ 217 比の方が、P-タウ 217 単独およびアミロイド  $\beta$  42 / アミロイド  $\beta$  40 比よりも優れていた。

血漿 P-タウ 217 / 非 P-タウ 217 比の AUC は以下のとおりであった。

- Thal の phase 分類の I～II の予測については 0.965
- Thal の phase 分類の III 以降の予測については 0.848
- Braak 分類の I～II の予測については 0.864
- Braak 分類の III～IV の予測については 0.925
- Braak 分類の V～VI の予測については 0.889

## アルツハイマー病の病変および神経変性に関する血液ベースのバイオマーカーの中年期から高齢期にかけての変化と、脳アミロイド沈着との関連：ARIC-PET 試験（アブストラクト番号：91307）

発表者：プリヤ・パルタ氏（米国）

平均年齢 58.5 歳の中年期と平均年齢 76.2 歳の高齢期に、血漿バイオマーカーを測定した。

検査したバイオマーカー：

- アミロイド  $\beta$  42 とアミロイド  $\beta$  40 の比
- リン酸化 (P)-タウ 181
- ニューロフィラメント軽鎖 (NfL)
- グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP)

中年期の血漿バイオマーカー：中年期に測定された血漿バイオマーカーのいずれも、19.3 年（中央値）後の高齢期の PET アミロイド陽性（大脳皮質全体の標準化された取込み値比が 1.2 超と定義される）を予測することはできなかった。

高齢期の血漿バイオマーカー：高齢期の PET アミロイド陽性は、1.6 年（中央値）前に測定された以下のバイオマーカーと有意に関連していた。

- アミロイド  $\beta$  42/40 比：オッズ比 = 2.12
- P-タウ 181：オッズ比 = 1.76
- GFAP：オッズ比 = 1.72

# 抗アミロイド療法

## 重要なポイント：

- 1 ドナネマブの投与が12ヵ月を超える場合、期間を限定することが推奨されており、その際、タウレベルではなく視覚的に陰性のPET スキャンを指標とすることが最善である。
- 2 バイオマーカーデータなどのエビデンスによって、レカネマブの早期使用と3年間にわたる継続的なベネフィットが裏付けられている。



## ドナネマブ

TRAILBLAZER-ALZ2（ドナネマブ）からの知見：臨床応用の可能性（新しいトピックに関するセッション）

### 臨床効果

発表者：ジェニファー・ジマー氏（米国）

- ドナネマブを用いた場合、76週時点で、臨床的認知症尺度 - 全般的スコア（CDR-GS；3ヵ月ごとに測定）に基づくアルツハイマー病（AD）の次のステージへの疾患進行リスクが、有意に37%低下していた。
- 中等度AD（CDR-GSスコアが2点以上）に進行した患者の比率は、76週時点で有意に50%減少していた。
- 有効性は、どのタウレベルの集団でも一貫していた。疾患進行のリスクは、低～中レベルのタウを有する患者および高レベルのタウを有する患者において、それぞれ有意に39%および38%低下した。
- 疾患に関連したバイオマーカー（アミロイドPET、P-タウ217、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP））の減少がみとめられ、これは、ドナネマブの使用に一致しており、全集団（タウが存在しない/非常に低レベルの集団、低～中レベルの集団、および高レベルの集団）で一貫していた。
- ヒスパニック/ラテン系アメリカ人被験者を含むサブグループでも、有効性は一貫していた。

### 管理しやすいARIAリスク

発表者：アレックスandro・ビッフィ氏（米国）

- アミロイド関連画像異常 - 浮腫 / 滲出液貯留（ARIA-E）が、ドナネマブを投与した患者の24%で発生し、そのうち18%は無症候性、6%は症候性であった。
- 重篤なARIA-E事象が、ドナネマブ治療患者の1.5%に発生し、3名（0.4%）の患者が死亡した。
- アポリポタンパク質（APO）E ε4ホモ接合体の場合にARIA-Eの頻度が最も高かった（非保因者での15.7%に対して40.6%）。
- ほとんどの患者は、ARIA-Eを1回しか発生しなかった；68%の患者に再度投与されたが、70%で再発は認められなかった。
- ARIA-Eの再発は、無症候性および軽度～中等度である傾向があった。
- 主なリスク因子は以下のものである。
  - APOE ε4 遺伝子型。
  - ベースライン時の微小出血の数。
  - ベースライン時の脳表ヘモジデリン沈着症の存在。
- 推奨されるリスク管理：
  - 治療前に高リスク患者を同定すること。
  - MRIモニタリングのスケジュールを厳守すること。
  - 必要に応じて治療を調整、中断、または中止すること。
  - 重篤または症候性のARIAに対してコルチコステロイドを使用すること。

## 期間限定の投与

発表者：エミリー・コリンズ氏（米国）

- 投与完了基準を満たした患者のアミロイドレベルは低いままであり、再蓄積率は 2.8 センチロイド (CL) / 年であった。
- プラセボに切り替えるまでの平均期間は 47 週であり、この時点以降、治療群間の差は拡大し続けた。
- 患者の 3 分の 2 が、12 ヶ月目まで 24.1 CL 未満のアミロイド PET レベルであり、PET スキャンが視覚的に陰性であることと一致した。このことは、治療の終了時期を決定するのに役立つ可能性がある。
- ベースライン時のアミロイドレベルが低い場合、より早い時期にアミロイド PET レベルが 24.1 CL 未満に低下することが予測された。
- 血漿 P-タウは、アミロイド除去後もタウ病変を引き続き反映するため、ドナネマブによるアミロイド除去を判定するのに十分な正確性はなかった。



## レカネマブ

レカネマブによる長期治療の継続的なベネフィットを示すエビデンスはあるか？長期の有効性、安全性、およびバイオマーカーデータに基づく、ベネフィット/リスクの最新情報（アブストラクト番号：92094）

発表者：クリストファー・ヴァン・ダイク氏（米国）

### レカネマブの治療効果が 3 年間持続することを示すエビデンス：

- 臨床的認知症評価尺度 - 合計 (CDR-SB) のベースラインからの変化量の平均は、18 ヶ月時点で 1.20 点であったのに対し、36 ヶ月の時点で 3.09 点であった。
- これにより、ADNI 試験の対応する既存対照群と比べて CDR-SB の有意な 0.95 点の差 (18 ヶ月時点のプラセボと比べた場合の 0.45 点の差から拡大) および次の病期への進行リスクの 30% の低下がもたらされた。

### タウおよびアミロイドのレベルが低い群が特に良好な結果を示すことから、レカネマブの早期使用が支持される。

- ベースライン時にタウ PET がないまたは低レベル (SUVR < 1.06) であった患者 58 名のうち、59% では 36 ヶ月時点で CDR-SB スコアが低下せず、51% で改善がみられた。
- ベースライン時のアミロイド PET レベルが低かった (< 60 CL) 患者 151 名のうち、46% では CDR-SB スコアが低下せず、33% で改善がみられた。

### 血漿バイオマーカーのデータによって、レカネマブの継続使用が支持される。

- 18 ヶ月目にレカネマブを開始した患者において、3 ヶ月以内にアミロイド PET および血漿アミロイド  $\beta$  42/40 比が改善した。
- 18 ヶ月時点で患者の約 70% がアミロイド陰性 (< 30 CL) であったが、治療のベネフィットは 18 ヶ月から 36 ヶ月まで継続した。
- レカネマブ治療の最初の 18 ヶ月間に、P-タウ 217 の血漿レベルが低下したが、プラセボの場合は上昇した。
- CSF MTBR-タウ 243 の蓄積は、レカネマブによる 18 ヶ月間の治療後に、プラセボと比較して 44% 遅くなった。

### 長期的な ARIA リスクが低い

- アミロイド関連画像異常 - 浮腫 / 滲出液貯留 (ARIA-E) の曝露補正後発生率は、コア試験および継続期を合わせた期間では、レカネマブ投与 100 人年あたり 6.8 であったのに対し、コア試験のみでは 100 人年あたり 9.6 であった。
- ARIA-E は、治療開始後 6 ヶ月間に主に発生し、その後は症例がほとんどなく、発生率はプラセボの場合と同程度である。
- ARIA は、長期進行の促進に関連していない。

## 最新の臨床薬理データとモデル化は、レカネマブの継続投与をどのように支持するか？（アブストラクト番号：92091）

発表者：ラリサ・レイダーマン氏（米国）

**201 試験：**早期アルツハイマー病患者 31 名が、レカネマブ（2 週間ごとに 10 mg/kg）投与を 18 ヶ月間の治療後に中止し、平均で 2 年後に再開した。

- レカネマブの二重作用とは、レカネマブがアミロイドプラークを除去するだけでなく、アミロイドが除去された後も形成され続け、アルツハイマー病病変を引き起こす毒性の高いプロトフィブリルを標的とすることも、意味する。

**201 試験においてレカネマブを中断したところ、以下が起こった。**

- アミロイド PET が 21% で再蓄積。
- アミロイド  $\beta$  42/40 比が 47% で悪化。
- グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）が 30% で再蓄積。
- P-タウ 181 が 24% で再蓄積。
- P-タウ 217 が 13% で再蓄積。

薬物動態学的および薬力学的なモデル化により、レカネマブの治療効果の半分が以下の時期に失われることが示された。

- アミロイド  $\beta$  42/40 比に対しては 6 ヶ月後。
- アミロイド PET に対しては 12.1 年以内。
- P-タウ 181 に対しては 1.6 年。
- GFAP に対しては 1.7 年。

アミロイドの再蓄積と血漿バイオマーカーの悪化を防ぐには、18 ヶ月後または 24 ヶ月後からレカネマブ 10 mg/kg を毎月維持投与する。

- アミロイド PET と CDR-SB によって評価した臨床転帰についても、4 年間の隔週投与と同等の効果が得られた。



 最新知識

 ポッドキャスト

 ニュース

 専門家の討論

 概要

 クイズ