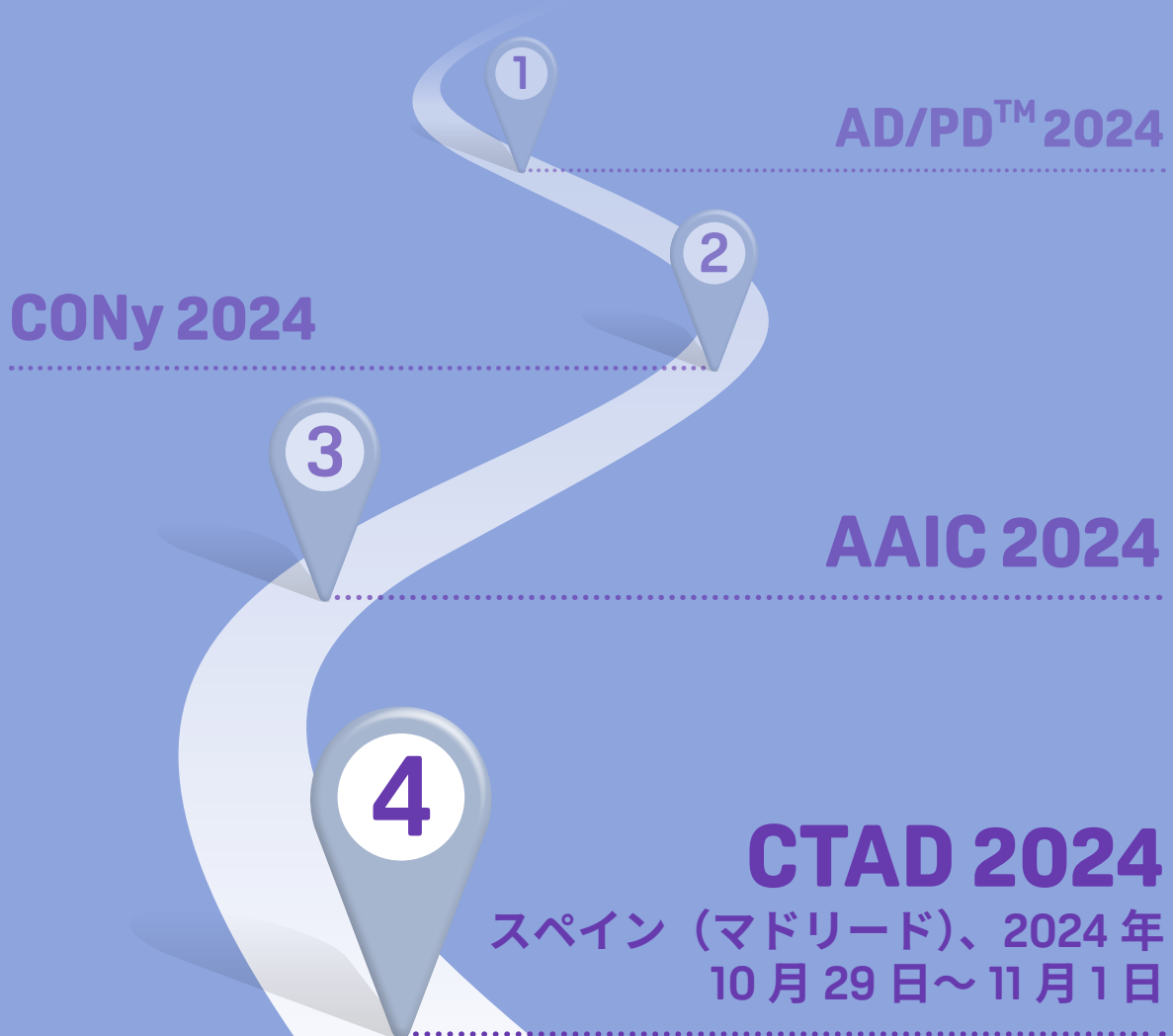




概要 3

CTAD 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、CTAD 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。





臨床試験でのスクリーニング

重要なポイント：

- P-タウ 217 比は、すべての人種および民族グループに対して、陽電子放射断層撮影（PET）によるアミロイド β スクリーニングの失敗率を低下するための適切なバイオマーカーである。
- 血漿検査で適格率が低かったことによって、代表性の低い人種および民族グループではアミロイド異常の有病率が異なることが示唆され、これが抗アミロイド療法の臨床試験において当該グループの代表性が低いことにつながっている。
- タウ PET は、認知機能と強く相関する良好な試験評価項目である。



AHEAD 3-45 試験

AHEAD 3-45 試験：プレクリニカルアルツハイマー病（AD）を対象とした試験のための新規スクリーニングプロセスのデザインおよび結果（要旨：LBS1）

AHEAD 3-45 試験は、姉妹試験である 2 試験で構成されている。

- A3 試験は、認知機能に障害がなくアミロイド β PET 陽性が中程度 [20 ~ 40 センチロイド (CL)] である者を対象とし、レカネマブ (5 mg/kg での漸増後、10 mg/kg を月 1 回で 208 週間投与) 静脈内投与とプラセボを比較する 4 年間の第 2 相試験である。この試験の目的は、4 年間にわたって認知機能の低下 [Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5 (PACC-5) で評価] を防止することである。
- A45 試験は、アミロイド β PET 陽性 (40 CL 以上) だが認知機能に障害がない者を対象に、レカネマブ (5 mg/kg を 2 週に 1 回で 6 週間投与後、10 mg/kg を 2 週に 1 回で 86 週間投与し、その後 10 mg/kg を月 1 回で 120 週間投与) 静脈内投与とプラセボを比較する 4 年間の第 3 相試験である。この試験の目的は、アミロイド β の蓄積を遅延させること (アミロイド PET およびタウ PET で評価) である。

スクリーニング期間が終了した。

AHEAD 3-45 試験における血漿バイオマーカー、アミロイド PET 画像検査およびタウ PET 画像検査によるスクリーニング (発表 2)

発表者：リサ・スパーリング氏 (米国)

- A3 試験および A45 の双方におけるスクリーニングプロセス：



*当初はアミロイド β 42/40 比の血漿検査に加えて、年齢およびアポリipoprotein (Apo) E ε4 遺伝子型を検査しており、その後、リン酸化 (P)-タウ 217 と非 P-タウ 217 比を 2023 年春から追加した。

結果

- アミロイド β 42/40 比の血漿検査を導入したことで、アミロイド PET で 11 CL を超えると予測される際の失敗率が約 75% から約 55% に低下した。
- さらに P-タウ 217 比を追加することで、アミロイド PET で 18 CL を超えると予測される際の失敗率が約 40 ~ 45% にまで低下した。
- 血漿検査による P-タウ 217 比は、アミロイド PET で 20 CL を超える適格性に関して、受信者動作特性曲線下面積が 0.95 を達成した。
- 詳細な血漿検査モデルを用いることで、アミロイド PET で 40 CL を超えると予測される際の失敗率が 25% に低下した。
- A45 試験の参加者では A3 試験と比較して、内側側頭葉および新皮質のタウ PET が高値を示した。
- タウ PET は、PACC-5 による認知機能と最も強い相関を示した。

「P-タウ 217 比の早期上昇は、将来的なアミロイド陽性化を防止することを目的とした早期介入試験であっても有用な可能性があります。この知見により、タウ PET は、重要な評価項目であることが支持され、A3 試験および A45 試験にわたって画像診断とバイオマーカーと認知機能をつなぐ可能性のある橋渡的な成果となることが裏付けられています」とスパーリング氏は述べた。

プレクリニカル AD を対象とした試験での血漿 P-タウ 217 バイオマーカーによる適格率における人種差および民族差 (発表 3)

発表者：ドリス・モリーナ・ヘンリー氏

- P-タウ 217 比が追加された期間において、様々な人種および民族の代表性が低いグループを対象に、アミロイド PET で 18 CL を超える適格性を検出するために、血漿バイオマーカーに基づくアルゴリズムの能力を理解することが目的である。

結果

- 非ヒスパニック系白人成人と比較すると、人種および民族の代表性が低いグループのすべてでは、血漿検査による適格率が低かった。
- 血漿検査で適格な参加者では、様々な人種／民族グループにおいて PET による適格率は同等であり、有意差は認めなかった。

人種／民族グループ	参加者数	血漿検査による適格率	血漿検査で適格であり、PET でも適格な参加者の割合 (%)
非ヒスパニック系白人	4832	27%	71%
ヒスパニック系白人	877	19%	63%
ヒスパニック系黒人	62	11%	75%
非ヒスパニック系アジア人	155	15%	50%
非ヒスパニック系黒人	511	19%	68%

「血漿検査による適格率が低いことは、これらのグループにおけるアミロイド異常の有病率の差異を示唆しており、(中略) 代表性の低い人種および民族グループに属する者ではアミロイドレベルが低く、そのことが抗アミロイド療法に関する臨床試験で当該グループの代表性が低いことにつながっています」とヘンリー氏は述べた。

「PET による適格性はグループ間で同じであり、血漿検査に基づく同一の予測アルゴリズムが人種および民族グループにわたって適切に適用されたことが裏付けられています。

これは、(中略) 代表性が低く、アミロイド異常の有病率が低い人種および民族グループにおいて、認知症リスクが高い原因となる他の要因がある可能性を示唆しています」と付け加えた。



バイオマーカーと AD の診断

重要なポイント：

- β -シヌクレインは、アルツハイマー病（AD）におけるシナプスに関連する血液ベースの新規バイオマーカーの可能性がある。
- 臨床的認知症評価尺度-合計（CDR-SB）の 0.5 単位ごとに費やす時間が、治療反応の評価に有用な可能性がある。
- 多項目の血液バイオマーカー検査は、診断決定を支援する可能性がある。
- 陽電子放射断層撮影（PET）によるアミロイド陽性率、および診断時の臨床段階に関する人種的／民族的な差は、治療へのアクセスを改善するために対処する必要がある。
- 慢性腎疾患などの併存疾患の状況における P-タウ 217 の特性を解釈することを容易にするため、戦略を開発する必要がある。
- 血液ベースのバイオマーカーの様々な機能によって、AD の段階的な診断アプローチの道が開く可能性がある。
- 抗アミロイド療法を推奨する前に、脳脊髄液（CSF）と PET によるアミロイド β 陽性率の測定結果が異なる場合には、さらなる検査が推奨される。



血液中の β -シヌクレイン

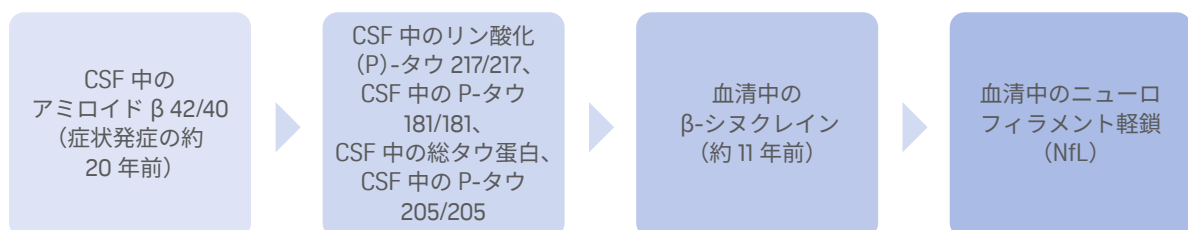
無症候性の常染色体優性アルツハイマー病を有する者におけるシナプスに関連する血液マーカーである β -シヌクレインの早期増加（要旨：OC14）

発表者：パトリック・エックル氏（ドイツ）

- 優性遺伝アルツハイマーネットワーク（DIAN）試験の参加者 178 名から血液検体を採取し、その中のシナプス前タンパク質である β -シヌクレインを免疫沈降・質量分析法を用いて定量した。
- 参加者の内訳は、症候性で変異保有の 31 名、無症候性で変異保有の 78 名、および認知機能に障害がなく変異を保有しない 69 名であった。

結果

- β -シヌクレイン値は、常染色体優性 AD を有する無症候性参加者では認知機能に障害がない参加者よりも有意に高く、症候性参加者で最も高い値を示した。
- 変異保有者では、血液中の β -シヌクレイン値が症状発現の約 11 年前から上昇し始めていた。
- 体液バイオマーカー値が変異保有者と非保有者の間で有意差を生じる時期に基づく順位付け（最も早いものから遅いものへ）



CSF：脳脊髄液

- 血清中の β -シヌクレインは、認知機能障害、脳萎縮および低代謝の画像診断指標に先行して変動する。
- 血清 β -シヌクレイン値は、アミロイド β 陽性の予測に対して一定の精度の能力を示し、受信者動作特性曲線下面積は 0.75 であった。
- 血清 β -シヌクレイン値は、認知機能障害と有意な相関があった。

「血液中の β -シヌクレインは、診断、予後、（および）薬剤開発に関して、容易にアクセス可能なシナプスマーカーになる可能性があります」とエックル氏は述べた。



進行に関するバイオマーカー

CDR-SB における臨床的進行：DIAN および ADNI コホートにおけるレベルごとの滞留時間（要旨：OC19）

発表者：ワン・クオチアオ氏（米国）

- 患者が次のレベルに進行する前に、臨床的認知症評価尺度-合計（CDR-SB）の 0.5 単位ごとに要する期間の長さが滞留時間であり、それを DIAN（常染色体優性 AD）および ADNI（散発性 AD）の 2 つのコホートを対象に、疾患進行のランダム効果モデルを用いて調査した。

結果

- 常染色体優性 AD：CDR-SB が 3 ポイント以上になると CDR-SB の 0.5 単位ごとの滞留時間は 0.5 年以下。
- 散発性 AD：CDR-SB が 3.5 ポイント以上になると CDR-SB の 0.5 単位ごとの滞留時間は 0.5 年以下。
- CDR-SB スコアが 0.5 から 3.5 ポイントになるまでの滞留時間：常染色体優性 AD では平均 6.5 年で、散発性 AD では平均 5.6 年であり、両者の差は約 0.9 年。

滞留期間を用いると、例えば、レカネマブの Clarity AD 試験の非盲検継続期で患者の治療効果を算出できる。

- ベースラインの CDR-SB スコアが 3.17 ポイントの場合、プラセボ投与群では 3.09 ポイント低下するまで 2.3 年と推定されたが、レカネマブ投与群では 3.0 年と推定され、疾患進行が 0.7 年遅延することが示された。

「CDR-SB の 0.5 単位ごとの滞留期間は、治療効果を解釈し評価するための標準化された代替手法となる可能性があります」とワン氏は述べた。

脳内アミロイド増加に関する CSF 判定と PET 判定の間の不一致とその予後的意義（要旨：LB10）

発表者：デヴィッド・ノップマン氏（米国）

- 軽度認知障害を有する ADNI コホートの参加者 587 名を対象として、アミロイド β 陽性に関して CSF 判定と PET 判定が不一致であった後の認知機能低下を評価した。

結果

- 不一致の検査結果はまれで、発生率は約 5% であった。
- CSF と PET の両方でアミロイド陰性の結果であった患者、および不一致の検査結果（いずれか一方が陰性）であった患者は、ベースラインでの認知機能が同様であり、両方の測定項目が陽性の結果であった患者と比較して認知機能は良好であった。
- CSF でアミロイド陽性だが PET でアミロイド陰性の患者では、CSF の P-タウ／アミロイド β 比は、両方の測定項目が陽性であった患者と比較して著しく低値であった。
- 中央値 4 年間の追跡調査期間中に不一致の検査結果であった患者では、両方の測定項目が陽性であった患者とは異なり、Rey 聴覚性言語学習検査の試行 1～6 の合計、または臨床的認知症評価尺度-合計（CDR-SB）のスコアに有意な低下はなかった。
- 追跡調査期間中の認知症の新規発症率は、両方の測定項目が陽性であった患者でのみ有意に高く（17.3 名/100 人年）、両方の測定項目が陰性または不一致の結果であった患者では同様の発症率（1.9～3.0 名/100 人年）であった。

「MCI を有し、CSF 陽性／PET 陰性のパターンの患者は、群全体での低下を示さなかったため、モノクローナル抗体による抗アミロイド療法をそのような患者に推奨する前に、疾患進行の可能性に関する追加のエビデンスを得るべきです」とノップマン氏は述べた。



多項目の血液バイオマーカー検査

認知機能障害を評価するための多項目の血液バイオマーカー検査の評価：QUIP II 臨床有用性試験の結果（要旨：OC32）

発表者：ジョエル・ブラウンスティーン氏（米国）

- 認知機能障害を有する患者 203 名の治療にあたっている臨床医 12 名を対象に、臨床管理および意思決定における PrecivityAD2（C2N Diagnostics 社、米国ミズーリ州セントルイス）の使用に関して評価するために調査した。
- この血液検査では、アミロイド β 42 および 40 に加えて P-タウ 217 および非 P-タウ 217 の血漿中値を定量し、アミロイド確率スコア（APS）2 を 0 ～ 100 点で算出する。0 ～ 47 点のスコアは陰性結果を示し、アミロイド陽性の可能性が低いことを意味し、48 ～ 100 点のスコアは陽性結果を示し、アミロイド陽性の可能性が高いことを示す。

結果

- 患者の 51% は陰性であった。
- 意図された使用法で 99% の一致率が得られた。
- AD の診断確実性、薬物療法、またはさらなる脳アミロイド評価において変更があり、その割合は 75% であった。
- 血液検査を使用する前では、臨床医が報告した AD の可能性と APS2 の結果との間の相関は弱かったが、血液検査使用後には強い相関を認めた。
- 陰性患者では、臨床医が報告した AD の可能性が血液検査を使用する前の 53% から 11% に低下し、陽性患者では 65% から 93% に上昇した。
- AD 薬の処方率は、陰性患者では血液検査を使用する前後で有意に減少し、陽性患者では有意に増加した。
- 追加の脳アミロイド検査は、陰性患者で 70% 減少し、陽性患者で 26% 減少した。

「我々は、（中略）認知機能障害の評価を受けた患者において、AD 診断の確実性、薬物療法の管理、追加のアミロイド評価に関する意思決定に関して、PrecivityAD2™ 血液検査が臨床的に意味のある変化をもたらしたと考えています」とブラウンスティーン氏は述べた。



人種／民族性がバイオマーカーの検査結果に与える影響

アミロイド PET 検査結果および健康に関する社会的決定要因の人種／民族性による違い：New IDEAS 試験の結果（要旨：OC08）

発表者：ギル・ラビノヴィッチ氏（米国）

- New IDEAS 試験の参加者 4,845 名を対象に、アミロイド PET 陽性率、臨床段階、および健康に関する社会的決定要因を比較した。参加者は、軽度認知障害（MCI）が 64%、認知症が 37% であり、自己申告によって黒人／アフリカ系アメリカ人（BAA）が 21%、ラテン系／ヒスパニック系（LAT）が 18%、その他の人種または民族性（NBL）が 61% であった。

結果

BAA 群および LAT 群は以下の特徴を示した。

- NBL 群と比較して、アミロイド PET 陽性の可能性が有意に 28% 低く、BAA 群で 60.7% および LAT 群で 60.8% であったのに対し、NBL 群では 68.2% であった。
- 高血圧（BAA 群：73.3%、LAT 群：61.5% 対 NBL 群：54.3%）、糖尿病（BAA 群：29.9%、LAT 群：29.8% 対 NBL 群：16.3%）などの血管疾患を併存している可能性が高かった。
- MCI と比較した認知症の割合は、BAA 群では 47.4%、LAT 群では 43.5% であり、NBL 群の 30.5% と比較して高かった。
- 非定型的症状を示す可能性が高く（BAA 群：36.0%、LAT 群：35.55% 対 NBL 群：26.6%）、そのため診断が困難である。
- ミニメンタルステート検査のベースラインでの平均スコアは低かった（BAA 群：21 点、LAT 群：21 点対 NBL 群：25 点）。

「このような格差は修正可能であり、それに対処することは、治療へのアクセスの公平性を高め、認知症予防戦略の実施を促進するために極めて重要です」とラビノヴィッチ氏は述べた。

アフリカ系アメリカ人コホートにおける血漿 P-タウ 217 検査の有用性：African Americans Fighting Alzheimer's in Midlife 研究での知見（要旨：OC13）

発表者：ギルダ・エニス氏（米国）

- 認知機能に障害がない非ヒスパニック系黒人またはアフリカ系アメリカ人の成人 223 名を AA-FAIM コホートから選択し、血漿 P-タウ 217 検査がアミロイド PET 陽性を検出する正確度を評価した。調査対象者は、以下のいずれかの併存疾患を有していた。腎機能障害、心血管疾患、高血圧、糖尿病または肥満。

結果

- 高値の血漿 P-タウ 217 濃度は、軽度の腎機能障害〔推定糸球体濾過量（eGFR）が 90 mL/分/1.73 m² 未満〕および中等度から重度の腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満）のほか、循環器病（心筋梗塞、脳卒中またはうっ血性心不全）と有意に関連していた。
- それぞれ 38 名および 64 名で構成される小規模サブグループでは、いずれの関連性もアミロイド量と関連しなかった。
- 年齢および性別の調整後では、高血圧ステージ 1 若しくは 2、糖尿病、または肥満の患者において、血漿 P-タウ 217 の濃度の有意な上昇は認められなかった。
- AA-FAIM コホートから選択した患者 65 名を対象とした場合、血漿 P-タウ 217 検査がアミロイド PET 陽性を検出する正確度は、カットオフ値を 0.35 pg/mL とした場合で 90% であり、感度が 94%、特異度が 80% であった（AD に関する Global CEO Initiative では、プライマリケアでの血液ベースのバイオマーカー使用に関して、それぞれ 90% および 85% を推奨している）。

「P-タウ 217 の値を偽上昇または偽低下させる医学的状態において、血漿中の P-タウ 217 の正確な解釈を容易にするための戦略を探る必要があります」とエニス氏は述べた。

バイオマーカーによる段階的診断におけるアルツハイマー病の血漿バイオマーカーの様々な機能：アジア人集団における直接比較（要旨：OC38）

発表者：シン・ダウン氏（大韓民国）

- アジア人 2,984 名（認知機能正常が 22%、AD 性の認知機能障害が 68%、皮質下血管性認知機能障害が 6%、前頭側頭型認知症が 3%）を対象に、バイオマーカーによる AD 診断を効率化するための段階的戦略の一環として、血漿バイオマーカーの様々な機能が使用できるかを検討した。
- 検討した血漿バイオマーカー：アミロイド β 42/40、P-タウ 181、P-タウ 217、P-タウ 231、GFAP、NfL。

結果

最適なバイオマーカー	機能	AUC
NfL	何らかの認知機能障害を有する患者を認知機能に障害がない者と鑑別	0.71–0.94
P-タウ 217	全てのグループでアミロイド β PET 陽性を識別	0.88–0.95
P-タウ 217	AD 性の認知機能障害患者を対象にタウ PET 陽性を識別	0.90–0.91
P-タウ 217	アミロイド β PET が陽性である AD 性の認知機能障害患者をアミロイド β PET が陰性である非 AD 性の認知症患者と鑑別	0.94–0.95
P-タウ 217 とそれに続く GFAP	認知機能に障害がない患者を対象とした認知機能低下の予測	該当なし

AUC：受診者動作特性曲線下面積、NfL：ニューロフィラメント軽鎖、P：リン酸化、PET：陽電子放射断層撮影、GFAP：グリア線維性酸性タンパク質

「これらの知見によって、段階的診断アプローチにおいて、アルツハイマー病に関する血漿バイオマーカーの様々な機能の重要性が強調されています」とシン氏は述べた。

抗アミロイド療法

重要なポイント：

- ドナネマブ治療に適切な候補者を特定するのに有用な適正使用推奨事項が発行された。
- 抗アミロイド療法の適格性は比較的低く、血液ベースのバイオマーカーを含む広範なスクリーニングで改善される可能性がある。
- 実臨床では、FDA 承認のラベリング情報に基づき、患者が適切に選択され、レカネマブを受けている。
- レカネマブは実臨床で患者の忍容性が良好であり、治療の遵守率も良好である。



ドナネマブ

ドナネマブ：適正使用推奨事項（要旨：LB01）

発表者：ギル・ラビノヴィッチ氏（米国）

- この推奨事項は、専門家の見解、並びにドナネマブの臨床試験データ、FDA の処方情報、およびその他の関連文献に基づき、AD and Related Disorders Therapeutic Workgroup によって作成された。

結果

ドナネマブ治療の適格患者は以下の条件を満たす必要がある。

- AD が原因の軽度認知障害 (MCI) または軽度認知症：臨床段階が Global Deterioration Scale の 3 ～ 4 であり、ミニメンタルステート検査 (MMSE) のスコアが 20 ～ 30 点。
- アミロイド β 病変のエビデンスが、脳脊髄液 (CSF) バイオマーカー（アミロイド β 42/40 比またはリン酸化 (P)-タウ 181/アミロイド β 42 比）または陽電子放射断層撮影 (PET) のいずれかで確認されていること。
- 治療に先立って、アポリポプロテイン (Apo)E の遺伝子型検査および磁気共鳴画像法 (MRI) 検査を実施すること。

以下はドナネマブ治療に適格ではない。

- MRI で重度の白質病変、または顕著な脳アミロイド血管症のエビデンス（4 個を超える微小出血、1 cm を超える大出血、または脳表ヘモジデリン沈着症）を有する患者
- 抗凝固薬を服用している患者

さらなる推奨事項

- ドナネマブ治療中に血栓溶解薬を使用しないこと。機械的血栓除去術は実施可能である。
- MRI 検査によって、大出血、1 領域を超える脳表ヘモジデリン沈着症、10 カ所を超える微小出血、2 回を超えるアミロイド関連画像異常 (ARIA) エピソード、または重度の ARIA を認めた場合には、ドナネマブの投与を中止する。
- フォローアップのアミロイド PET が陰性の場合、12 ～ 18 カ月で治療の中止を検討する。

「これらは推奨事項であり、ガイドラインでも基準でもありません。個々の患者を治療する際には、常に臨床判断が最も重要です」とラビノヴィッチ氏は述べた。



レカネマブ

記憶障害クリニックの対象集団における実臨床での抗アミロイド療法の適格性（要旨：OC22）

発表者：アンナ・マットン氏（スウェーデン）

- 抗アミロイド療法の適格者を確認するために、スウェーデンの記憶障害クリニック7ヵ所から代表的な実臨床サンプルとして患者 2,126 名にレカネマブの適正使用推奨事項を適用した。

結果

- 平均年齢は 77.1 歳で、50.4% が女性であった。
- MMSE の平均スコアは 27 点であった。
- 患者の 32% が病的な Fazekas スコアを示した。
- 62% が MCI、24% が AD 認知症であった。
- 患者の 17% が抗凝固薬を使用しており、17% が抗血小板薬を使用していた。
- CSF バイオマーカーの測定データが利用可能だった患者 918 名中、34.3% がアミロイド β 42 値異常であり、32.5% がリン酸化（P）-タウ値異常、50.4% が総タウ値異常、および 20.6% がニューロフィラメント軽鎖値異常であった。
- 患者 774 名の ATN プロファイルは以下のとおりであった。

A-T-N-	A-T-N+	A+T-N+	A-T+N-	A+T-N-	A-T+N+	A+T+N-	A+T+N+
26.1%	18.5%	11.8%	10.7%	9.6%	9.3%	7.0%	7.1%

A：CSF 中アミロイド β 42、T：CSF 中 P-タウ 181、N：内側側頭葉萎縮
ハイライトされたプロファイルが抗アミロイド療法に適格である。

- 推奨される選択基準および除外基準に基づき、86 名が抗アミロイド療法に適格であった。これは、CSF マーカーによる適格患者の 9.4%、全患者の 4.1% に相当する。
- これらの患者は、MCI 患者（86 名の 64%）の 10%、AD 認知症患者（86 名の 36%）の 25% を占めた。

「全体として、適格と考えられる患者の割合は比較的低くなっています。AD の血液バイオマーカーを含めた広範なスクリーニングアプローチによって、適格患者の数が増加する可能性があります」とマットン氏は述べた。

実臨床におけるレカネマブ使用に関する 1 年間の経験（要旨：LBS2）

米国における実臨床でのレカネマブ治療の状況（発表 1）

発表者：マルワーン・サッバグ氏

- Komodo リサーチデータベースから、レカネマブ治療を開始した患者 3,155 名（主に 2023 年 10 月以降）のデータを得て、評価した。これらの患者は、平均 129 日間の追跡調査が実施され、治療開始前 12 ヶ月の治療歴に関する情報が得られている。

結果

- 患者の平均年齢は 75 歳であり、84.3% が白人、93.3% が都市部出身、55.8% が女性であった。
- 大半が併存疾患を有しており、主に脂質異常症（54.4%）および高血圧（45.7%）を認めた。
- 60.8% が MCI、83.8% が AD であった。
- 67.6% が経口の抗 AD 薬（アセチルコリンエステラーゼ阻害薬またはメマンチン）を服用しており、3.7% が抗凝固薬、4.1% が抗血小板薬を服用していた。
- 診断から治療開始までの平均期間は 4.9 ヶ月であった。
- 患者は、平均して月 2 回の投与を受けており、その間隔は 16.5 日以内であった。初回 MRI スキャンが治療開始後平均 46.7 日に実施されていた。
- 2 回の投与の間隔が 90 日以内の場合、治療遵守率は 85.1% であった。

「患者は、適時にオンラベルのレカネマブを受けていました。患者は、治療と未治療の結果を理解すると、レカネマブを継続することに非常に意欲的になります」とサッバグ氏は述べた。

学術医療センターにおける実臨床でのレカネマブ使用（発表 2）

発表者：ローレンス・ホーニッグ氏

- 米国ニューヨークのアーバイン学術医療センターにおいてレカネマブを受けた患者 162 名の治療経験

結果

- 患者の平均年齢は 73 歳であり、90% が白人、56% が女性であった。
- 併存疾患が高頻度に認められ、2% が脳卒中および出血、3% が血管奇形などであった。
- MCI または AD 認知症のエビデンスが、CSF バイオマーカーで 86%、PET で 26%、および両方で 12% に確認された。
- 患者の 2% はペースメーカーを装着しており、1% が抗凝固薬を服用していた。
- MMSE スコアの平均は 23.6 点で、11 ～ 30 点の範囲であった。
- ApoE 遺伝子型検査を 89% の患者に実施し、残りの 11% は検査を辞退した。
- すべての患者とリスクに関する話し合いを実施したが、治療前の MRI で 4 カ所を超える微小出血が確認された患者には実施しなかった。
- 患者は、18 カ月間に平均で 13.1 回の投与を受け、治療後 MRI スキャンを最大で 4 回受けた。
- ARIA の疑いにより、予定外の MRI スキャンを 9 回実施し、そのうち 1 件が陽性であった。
- ARIA 浮腫／滲出液貯留 (ARIA-E) および ARIA 微小出血 (ARIA-H) の発生率は、それぞれ 11% および 5% であった。
- ARIA-E は、通常早期に発生し、大半は無症候性であり、数ヵ月以内に消失し、レカネマブの投与が再開された。
- 治療が患者の 9% で中断され、その主原因は ARIA-E であった。
- ARIA-E は 17 件中 16 件で無症候性であった。
- 患者の 8% が治療を中止した。その内訳は、1 名が ARIA-E、2 名が ARIA-H、1 名が ARIA-E と ARIA-H を併発し、その後死亡したほか、8 名が負担感、興味喪失、保険の問題、または有用性の欠如が原因で中止し、4 名が転居による追跡不能であった。

「レカネマブを使用した臨床経験は、臨床試験での経験と大きな違いはありませんでした。レカネマブは、安全で管理可能であり、患者の受容性が高く、治療遵守率は良好でした」とホーニッグ氏は述べた。



重要なポイント：

- ドナネマブの用量漸増は、ARIA-E の発生率を低下させるのに有用な可能性がある。
- ARIA-E 発生率の差は、抗アミロイド療法においてアミロイド斑ではなく脳アミロイド血管症に「標的外」結合することが原因ではないと思われる。
- AI は、臨床医が有害事象のコーディングを効率化するのに有用な可能性がある。
- 超高速 MRI 測定におけるばらつきは、標準的なスキャンと比べて同程度である。



用量が ARIA リスクに与える影響

早期症候性アルツハイマー病の成人を対象に、ドナネマブの様々な投与レジメンが ARIA-E およびアミロイド低下に与える影響：TRAILBLAZER-ALZ 6 試験の主要結果（要旨：OC01）

発表者：ジョン・シムズ氏（米国）

- この第 3b 相試験では、AD 患者 843 名を対象に、ドナネマブの投与レジメン変更によって ARIA-E の発生率が低下するかを検討した。
 - 標準用量漸増：ドナネマブを 4 週間ごとに静脈内投与。最初の 3 回は 700 mg、4 回目は 1400 mg。
 - 変更後用量漸増レジメン：ドナネマブを静脈内投与。1 回目は 350 mg、2 回目は 700 mg、3 回目は 1050 mg、4 回目は 1400 mg。

結果

- 24 週目までの ARIA-E の発生率は、変更後用量漸増群の患者では 13.7% であり、標準用量漸増群の 23.7% に比べて有意に低かった。
- 変更後用量漸増レジメンによって ARIA-E 発生率を少なくとも 20% 低下させる確率は 94% であり、80% 超という試験の主要目標を達成した。
- 24 週時点の MRI 検査では、変更後用量漸増群の患者の 86% に ARIA-E を認めなかったのに対し、標準用量漸増群では 76% であった。
- その他の重篤な有害事象、治療中止、または治療関連の有害事象に関しては、2 つの用量漸増レジメン間に差はなかった。
- 変更後用量漸増群では、ARIA-E が進行中の患者で大脳実質内出血が原因の死亡が 1 例報告された。
- アミロイドの減少は、変更後用量漸増レジメンと標準用量漸増レジメンとで同等であった（ベースラインからの平均減少量は、それぞれ 56.3 センチロイドおよび 58.8 センチロイド）。

この結果によって、「改良された用量漸増アプローチでは、十分なアミロイド減少を維持しながら ARIA リスクを限定する可能性がある」ことが示唆されている。



ATT 結合親和性と ARIA 発生率

抗アミロイド抗体が血管性 A β 凝集体に対して示す選択性と ARIA 発生率は無関係（要旨：OC35）

発表者：アンドルー・スターン氏

- アデュカヌマブ、ドナネマブおよびレカネマブによる治療法間で、浮腫および／または滲出液貯留を伴うアミロイド関連画像異常（ARIA-E）の発生率が異なる原因が、これら薬剤が「標的外」である脳アミロイド血管症に結合する親和性によるものかを検討するために、「標的」であるアミロイド斑と結合する親和性と比較した。

結果

- 以前に報告された ARIA-E 発生率：
 - アデュカヌマブで 35.2%
 - ドナネマブで 24.0%
 - レカネマブで 12.6%

2.8 倍の差
- 脳アミロイド血管症（CAA）に多く認められる髄膜のアミロイド β 40 沈着、およびアミロイド斑に多く認められる実質のアミロイド β 42 沈着に対して、アミノ酸配列から合成された抗体による選択的結合は、以下のとおり増加した。
 - アデュカヌマブで平均 1.51 倍
 - ドナネマブで平均 1.63 倍
 - レカネマブで平均 1.85 倍
- これら 3 種類の治療法間に有意差はなく、アデュカヌマブによる 0.83 倍から 1.8 倍の選択的結合は、レカネマブと比較して ARIA-E 発生率に 2.8 倍の差があることの原因ではない。

「髄膜のアミロイド β 40 リッチ凝集体に対する抗体の選択性が、実質のアミロイド β 42 リッチ凝集体に対する選択性より高いことは、ARIA 発生率の差の原因ではありません」とスターン氏は結論付けた。



AI によるモニタリング

アルツハイマー病に関する臨床試験における人工知能を活用した安全性モニタリング（要旨：OC36）

発表者：グスタボ・ヒメネス・マッジョーラ氏（米国）

- 症候性 AD の患者を対象とした完了後の 8 試験から収集したデータを使用して、980 件の有害事象に関する臨床医によるコーディングを補完するために自然言語処理および人工知能（AI）を使用することを評価した。

結果

- AI は、従来の臨床医によるコーディングよりも全体的に（正確度は 88% 対 71%）、およびコードの頻度範囲にわたって優れており、報告レベル（専門的な臨床評価および生物統計解析後）での正確度を 3～13% 向上させた。
- プレクリニカル AD 患者の別のコホート（A4 試験）では、AI によるコーディングは臨床医によるコーディングと同等の約 70% の正確度であったが、報告レベルでの正確度を 3～5% 向上させた。
- AI ベースの AE コーディングは、コスト効率が良好で、約 80% のコスト削減になる。

「人工知能ベースのコーディングは、臨床医によるコーディングと同等の正確度を維持しながら瞬時に実施でき、コストを削減し、安全性データの利用可能性を向上させることができます」とヒメネス・マッジョーラ氏は述べた。



超高速 MRI

アルツハイマー病の診断および治療を支援するための超高速 MRI プロトコル (要旨: 0C34)

発表者: ミゲル・ローザ・グリロ氏 (英国)

- 神経科医 3 名がスキャン結果を解釈する際のばらつきに関して、波制御技術を活用した先進的なパラレルイメージング技術を用いた高速スキャンと、標準的な臨床用磁気共鳴画像 (MRI) スキャンとを比較した (高速スキャンと標準スキャンの比較)。この比較は 90 名が対象であり、その内訳は以下のとおりである。41.1% には神経変性脳疾患がない。21.1% が AD である。12.2% が前頭側頭葉変性症 (FTLD) である。8.9% が血管性認知障害 (VCI) である。16.7% がその他の診断を受けた。

結果

- 高速スキャンは、標準スキャンと比較して、取得時間が約 63% 短縮した (6 分 29 秒対 17 分 39 秒)。
- 高速スキャンによって生じたばらつきは、標準スキャンよりも小さく、2 つの方法間で非劣性のエビデンスが示された。

評価者間信頼性のカッパ係数*は以下のとおりであった。

- 神経変性疾患なし: 高速スキャン = 0.61、標準スキャン = 0.65、スキャン間 = 0.80
- AD: 高速スキャン = 0.38、標準スキャン = 0.42、スキャン間 = 0.72
- FTLD: 高速スキャン = 0.79、標準スキャン = 0.71、スキャン間 = 0.95
- VCI: 高速スキャン = 0.75、標準スキャン = 0.75、スキャン間 = 0.95
- その他の診断: 高速スキャン = 0.48、標準スキャン = 0.50、スキャン間 = 0.76

*0.21 ~ 0.40 = やや低い、0.41 ~ 0.60 = 中程度、0.61 ~ 0.80 = かなり高い

「実臨床での実際の時間短縮、および異なる磁場強度にわたる超高速スキャンの実施に関して評価するには、さらなる研究が必要です」とローザ・グリロ氏は述べた。



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