



# 概要 1

## AD/PD および CONy 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、AD/PD 2024 と CONy 2024 において発表された重要なデータや議論のトピックについて要約します。

1

**AD/PD™ 2024**  
ポルトガル、リスボン  
3月5日～9日

2

**CONy 2024**  
英国、ロンドン  
3月21日～23日



# バイオマーカー

## 重要なポイント：

- 血液ベースのバイオマーカー、主に P-タウは、陽電子放射断層撮影（PET）のアミロイド  $\beta$  レベルに強く相関している。
- 血液ベースのバイオマーカーによって、臨床試験で疾患連続体の様々な段階でアルツハイマー病（AD）患者（または少なくとも患者の AD のリスク）と対照者とを識別することが可能になり、プレスクリーニングによって PET/CT の必要をなくすことが可能になり、コストが抑えられ登録期間が短縮される。
- 血液ベースのバイオマーカーの結果は、年齢、BMI、性別、人種、クレアチニンレベルの影響を受ける場合がある。
- 血液ベースのバイオマーカーは、主観的認知機能低下を示している患者にとって有用であるが、大規模検査や前臨床試験への使用は時期尚早である。



## P-タウ

### 神経病理と臨床評価に関連する血漿タウ種の包括的質量分析（AD/PD；ID 2302）

発表者：ライア・モントリウ・ガヤ氏（スウェーデン）

- AD である脳ドナーと AD ではない脳ドナーにおける 6 種の P-タウタンパク質（P-タウ 181、199、202、205、217、231）の研究。
- 血漿 P-タウ 217 と P-タウ 212-221 の比が、併発疾患と同時に起こる症例の識別など、AD の検出にあたって最も高い正確度（96%）を示し、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の影響を弱めることができた。

### 血漿 P-タウ 217 は、メモリークリニックの重症患者においてアミロイド PET 陽性を予測する際に、他の血漿バイオマーカーと比べて優れている（AD/PD；ID 1768）

発表者：マルコ・ブッチ氏（スウェーデン）

- P-タウ 217、P-タウ 181、P-タウ 231、GFAP の比較。
- P-タウ 217 は、 $\beta$  アミロイド PET レベルと最も密接な相関関係を有し、 $\beta$  アミロイド陽性患者を最も正確に 93.1% で識別した。続いて、GFAP が 78.0%、P-タウ 231 が 68.9%、P-タウ 181 が 67.8% であった。
- 全バイオマーカー、ニューロフィラメント軽鎖、アミロイド  $\beta$  40、アミロイド  $\beta$  42 に P-タウ 217 を加えると、正確度は 97.5% に上昇した。一方、P-タウ 217 を加えていない場合の予測正確度は 85.9% であり、P-タウ 217 のみを用いた場合と有意な差はなかった。

### 多リン酸化タウをターゲットとする：T217 と T231 を同時にリン酸化された血漿タウは、P-タウ 217 のパフォーマンスを上回る（AD/PD；ID 149）

発表者：アンナ・リディア・ヴォイダワ氏（オランダ）

- T217 と T231 を同時にリン酸化された血漿タウを検出するアッセイ（C231D217）は、前臨床段階の AD 患者と対照者を 91% の正確度で識別した。これに対し、血漿 P-タウ 231 および血漿 P-タウ 217 を単独で用いた場合の正確度は、それぞれ 85% と 77% であった。
- 同様に、血漿 C231D217 は、MCI/AD 患者 21 名と対照者を 100% の正確度で識別し、一方、血漿 P-タウ 231 は 97% の正確度で、血漿 P-タウ 217 は 90% の正確度で患者を識別した。また、AD 認知症患者 19 名と対照者を識別する正確度は、それぞれ 100%、92%、91% であった。

## 血漿 P-タウ 212 は、認知障害がない人における認知機能低下や疾患進行に関連している (AD/PD ; ID 1562)

発表者：プシェミスワフ・カツツ氏 (スウェーデン)

- ベースライン時の血漿 P-タウ 212 は、Biofinder-1 コホートの認知障害がない人において、改良版の前臨床期アルツハイマー病認知機能複合評価指標と有意に関連し、また、AD 認知症に転換するリスクの上昇と長期間にわたって有意に関連しており、アミロイド β 陽性について調整した後のハザード比 (HR) は 2.62 および 2.3 であった。

## AD 連続体の全体を対象とする臨床試験における Aβ-PET のスクリーニングツールとしての血漿 P-タウ 217 (AD/PD ; ID 2392)

発表者：パメラ・ルカシェヴィッチ・フェレイラ氏 (米国)

- 血漿 P-タウ 217 をスクリーニングツールとして使用することにより、アミロイド β-PET スキャンの必要性が低くなる。
- アミロイド陽性かつ認知障害がない患者 808 名において、寛大な P-タウ 217 カットオフ値 (0.32pg/mL) を適用すると、アミロイド β-PET スキャンの必要数が 42% 減少した。中程度のカットオフ値および厳しいカットオフ値 (0.48pg/mL および 0.65pg/mL) を用いると、それぞれ 64% の減少と 75% の減少となった。
- アミロイド陽性かつ認知障害がある患者 916 名において、0.19pg/mL、0.47pg/mL、0.76pg/mL のカットオフ値を適用すると、それぞれ患者の 24%、47%、52% にアミロイド β-PET スキャンを行う必要がなくなった。
- これら 2 群での最大のコスト削減率は、それぞれ 40% および 15% と推定された。

## ガンテネルマブを用いた二次予防第 3 相 SKYLINE 試験における、血液ベースのバイオマーカーを用いたプレスクリーニングのパフォーマンス (AD/PD ; ID 589)

発表者：トビアス・ビットナー氏 (スイス)

- Elecsys® リン酸化タウ (181P) とアポリポタンパク質 E4 血漿プロトタイプアッセイを用いた場合、アミロイド陽性患者の識別率が上昇した。
- 二次予防第 3 相試験では、CSF/PET の場合の 12.3% から 19.3% に識別率が上昇した。
- プレスクリーニングによって、その後のスクリーニング評価 (認知機能バッテリー、磁気共鳴画像法、PET/CSF 検査など) の 40% 超を行う必要がなくなり、その際、大半の真の高アミロイド患者を除外してしまうことはなかった (98% の陰性適中率)。



## NfL

### 血漿中のニューロフィラメント軽鎖 (NfL) を超高感度で検出するための、FOPPR 技術を用いたプロトタイプポイントオブケア検査の開発 (AD/PD ; ID 1418)

発表者：マディソン・ハニー (オランダ)

- 光ファイバー粒子プラズモン共鳴 (FOPPR) 技術に基づくプロトタイプの光ファイバーナノゴールド結合免疫吸着アッセイ (FONLISA) によって、AD 患者と対照者の検査でエチレンジアミン四酢酸血漿中の NfL を超高感度で測定できることが示された。
- さらに最適化して技術的安定性と分析感度を高めれば、ポイントオブケアに適用できる見込みがある。



## GFAP

### 血漿中の NfL、GFAP、Aβ 1-42/Aβ 1-40、P-タウ 181 とシナプス密度との関係、および認知障害のない高齢者のアルツハイマー病の特徴 (AD/PD ; ID 124)

発表者：ステフィ・デ・メイヤー氏 (ベルギー)

- 高レベルの血漿 GFAP は、低いシナプス密度と有意に関連しており、この低シナプス密度の一部 (20%) は、辺縁系構造中の神経原線維変化の減少によってもたらされた。この関連性は、アミロイド量とは無関係であり、P-タウ 181 とシナプス密度の間に関連性はなかった。

# 抗アミロイド療法

## 重要なポイント：

- ドナネマブは、アデュカヌマブと比べて優れたアミロイドクリアランスを示す。
- 認知症状が現れる前の患者を早期に治療することにより、転帰が改善する可能性があることが、低レベルのタウと高レベルのタウを比較することによって示された。
- レカネマブ治療を 18 ヶ月以降に延長することは、統計学的モデリングでは有効性を示しているが、臨床エビデンスはまだ乏しい。
- ベースラインの PET アミロイドは、アミロイドクリアランスを予測できる可能性を示す。
- 将来は、抗アミロイド薬剤を用いる併用療法を行う可能性がある。



## ドナネマブ

### TRAILBLAZER-ALZ 4：ドナネマブとアデュカヌマブ 18 ヶ月の結果

TRAILBLAZER-ALZ 4：初期の症候性アルツハイマー病におけるアミロイド減少についてドナネマブとアデュカヌマブを直接比較 - 18 ヶ月の結果 (AD/PD ; ID 2573)

発表者：スティーヴン・サロウェイ氏 (米国)

- 18 ヶ月の時点のアミロイドクリアランス (CL 24.1 未満) は、ドナネマブ治療患者では 77.5% であったのに対し、アデュカヌマブ治療患者では 42.5% であり、有意差 ( $p < 0.001$ ) があった。
- ベースライン時のタウが低～中レベル (タウ標準化取り込み値が 1.10 より大きく 1.46 以下) の患者において、アミロイドクリアランスを達成したのはドナネマブ治療患者では 77.0% であったのに対し、アデュカヌマブ治療患者では 34.6% であり、有意差 ( $p = 0.022$ ) があった。
- アミロイドレベルは、ドナネマブによりベースラインから最小二乗平均で 86.3 センチロイド減少し、アデュカヌマブの場合の 72.8 センチロイドよりも有意に大きな減少幅であった。
- 治療下で発現した ARIA-E の割合はドナネマブの方が低く、アデュカヌマブでの 34.8% に対し、23.9% であった。

### TRAILBLAZER-ALZ 分析：血漿バイオマーカーとアミロイドクリアランスとの相関

アミロイドプラーク除去療法についての理解の進歩 (AD/PD ; ID 113)

発表者：マーク・ミントゥン氏 (米国)

- アミロイドクリアランスと血漿バイオマーカーの初期の変化は、正の相関を示す。しかし、血漿バイオマーカーがアミロイドクリアランスを予測する能力は、現在のところ限定的である。
- ドナネマブ治療患者において、24 週時点のアミロイドクリアランスを以下に基づいて予測した。
  - P-タウ 181 (正確度 64%)
  - P-タウ 217 (正確度 66%)
  - GFAP (正確度 57%)
  - 3 種すべての組合せ (正確度 68%)
- また、52 週時点のアミロイドクリアランスを以下に基づいて予測した。
  - P-タウ 181 (正確度 61%)
  - P-タウ 217 (正確度 64%)
  - GFAP (正確度 60%)
  - 3 種すべての組合せ (正確度 66%)
- ドナネマブ治療により、自立性の喪失 (CDR-SB=11) をプラセボの場合よりも遅らせることができた (タウが低～中レベルの患者の場合に 37.3 ヶ月、タウが高レベルの患者の場合に 4.6 ヶ月)。

## TRAILBLAZER-ALZ2 事後解析：アミロイドクリアランス (CL 24.1 未満) に関連する因子

ドナネマブ治療後の迅速なアミロイドブランククリアランスの達成に関連するベースラインの特徴 (AD/PD ; ID 1274)

発表者：セルゲイ・シチェルビニン氏 (米国)

- 41 種のベースライン因子のうち、以下の 5 つが、24 週時点のアミロイドクリアランスの予測に関連する因子として特定された (正確度 81%)。
  - ベースラインの PET アミロイドおよびタウレベル
  - 年齢
  - 体重
  - APOE4 遺伝子型
- ベースラインのアミロイドレベルが、最も優れた単独の予測因子であった (正確度 73%)。
- TRAILBLAZER-ALZ2 での有意なオッズ比 (OR) :
  - アミロイド (CL 118 以上 vs CL 86 未満) = OR 0.12
  - 年齢 (76 才以上 vs 70 才未満) = OR 4.85
  - タウ PET (CL 1.77 以上 vs CL 1.44 未満) = OR 0.40
  - 体重 (78kg 以上 vs 64kg 未満) = OR 0.49
  - APOE 4 (ホモ接合型 vs 非保因者) = OR 0.37



## レカネマブ

### CLARITY AD : 延長フェーズ

早期アルツハイマー病の治療のためのレカネマブ : CLARITY AD において、有効な結果が長く持続 (AD/PD ; ID 2911)

発表者：クリストファー・ヴァン・ダイク氏 (米国)

- 18 ヶ月から 24 ヶ月までの非盲検期間の間、レカネマブで最初に治療された患者とプラセボ治療患者の疾患経過の差は変わらないままであり、CDR-SB、ADAS-cog14、ADCS MCI-ADL についての有意差は維持された。
- ベースラインの人口統計学的特性および臨床的特徴について CLARITY AD の対象集団とマッチングさせた過去の対照群 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) では、疾患経過は、18 ヶ月までは CLARITY AD プラセボ群と同様であったが、その後 18 ヶ月から 24 ヶ月の間に「低下の加速」がみられた。一方、レカネマブへの切り替えは、疾患の安定性の向上に関連していた。

### より早期の治療のための探索的研究結果

- 18 ヶ月時点で、タウ PET のベースライン値が低い (SUVR 1.06 未満) 患者 42 名のうち推定 93.3% が、アミロイド PET クリアランス (30 センチロイド未満) を得たのに対し、中～高タウ PET (SUVR 1.06 ~ 2.91 を上回る) 患者では 37 名のうち 56.9%、タウ PET 垂集団全体では患者 79 名のうち 71.8% であった。
- このことは、「低タウの患者、つまり発症の早期段階にある患者は、臨床的に安定または改善している」ことを示唆しており、「発症の早期段階の患者の方が、より多くのベネフィットを得ることができるのかという疑問」をもたらす。
- CLARITY AD の対象集団全体においてアミロイド PET レベルが 60 センチロイド未満であることを基準として同様の病期を解析したところ、18 ヶ月時点の CDR-SB、ADAS-cog14、ADCS MCI-ADL の低下の程度が、プラセボと比べてレカネマブの場合に小さく、51%、69%、72% であった。このことから、24 ヶ月時点までレカネマブから継続してベネフィットを得たことが示唆された。

### タウ蓄積に対する効果のサブスタディ

レカネマブ治療は、早期アルツハイマー病患者の脳全域でタウ蓄積を抑制する (AD/PD ; ID 2334)

発表者：アルノー・シャリル氏 (米国)

- ベースライン時のタウレベルは、初期の側頭部脳領域で特に高く、また、アミロイドレベルが上昇している患者で、より高かった。
- 治療を行わない場合、ベースライン時のタウ PET が高レベルの患者では、疾患の進行に伴って脳全域でタウ蓄積が増加した。一方、レカネマブで治療した場合、プラセボと比べて内側側頭部領域でタウ蓄積が遅延した。



## 他の抗アミロイド療法

### ガントネルマブ / ソラネズマブ

優性遺伝性アルツハイマー病に対する抗アミロイド  $\beta$  治療の効果 — ガントネルマブまたはソラネズマブの DIANTU-001 臨床試験からの剖検所見 (AD/PD ; ID 2556)

発表者：チャールズ・チェン氏 (米国)

- 臨床試験からの予備的な剖検所見により、ガントネルマブ治療患者が、調査した 10 箇所の神経解剖学的領域において、未治療患者 / プラセボ治療患者と比べてアミロイド  $\beta$  凝集が少ないことが、用量依存的効果であることのエビデンスとともに示された。しかし、完全な消失は実現しなかった。
- タウ病変、ミクログリア、星状膠細胞の一部は影響されなかった。

### アデュカヌマブ

アデュカヌマブ治療は、性別依存的にミクログリア活性化を調節する (AD/PD ; ID 2524)

発表者：リス・デ・ヴェールト氏 (ドイツ)

- アデュカヌマブによってアミロイド  $\beta$  を除去すると、APP-SAA トリプルノックアウトマウスの脳において、TREM2 や可溶性 (s) TREM2 を指標として測定されるミクログリア応答が低下する。
- 抗アミロイド治療と免疫細胞機能の関連を示すことによって、治療と有害作用 (例えば ARIA-H や ARIA-E) の関連をより深く理解することに一歩近づく。
- 同じ関連性が CSF 中の sTREM2 についてもみとめられたが、ただし雄マウスのみであった。

### トロンチネマブ

トロンチネマブによる、急速かつ用量依存的なアミロイドプラーク減少。アルツハイマー病の治療のための新規なブレインシャトル™ 抗体の開発 (AD/PD ; ID 2578)

発表者：ルカ・クリッチ氏 (スイス)

- コホート 3：4 週間ごとにトロンチネマブ 1.8mg/kg (n=13) およびプラセボ (n=12) を静脈内投与。
- ベースライン (100 センチロイド) からの平均アミロイド PET の減少は、12 週時点で 60 センチロイド、28 週時点で 91 センチロイドであった。28 週時点の患者 8 名の PET スキャンでは、75% がアミロイド陰性 (24 センチロイド以下) であった。
- コホート 4：トロンチネマブ 3.6mg/kg にランダムに割り当てられた患者 12 名の中間解析により、平均アミロイド PET の低下 (ベースライン時の 119 センチロイドに対して、12 週時点で 98 センチロイド) が示され、患者 8 名中 5 名 (63%) がアミロイド陰性であった。
- ARIA-E および ARIA-H の低い発症率：これまでに、コホート 3 全体で 6.7%、コホート 4 ではなし。



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