



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

アルツハイマー病における
抗アミロイドβ抗体の安全性評価
～ARIA～



目次

はじめに	3
ARIAの概要	4
抗Aβ抗体の臨床試験におけるARIA	5
ARIAのMRI撮影	6
ARIA-Eの画像所見	7
ARIA-Hの画像所見	8
ARIAの画像上の重症度分類	9
ARIAの中央判定	10
おわりに	11
参考文献	12

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。
株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。
株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関する責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。
執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。

はじめに

認知症は脳の器質的障害により認知機能が低下し、日常生活や社会生活に支障をきたす状態である神経変性疾患である¹⁾。アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease : AD）は認知症のなかでも最も大きな割合を占め（67%）²⁾、2030年にはAD患者は400~600万人程度に増加すると推定されている³⁾。2021年6月、米国食品医薬品局（Food & Drug Administration : FDA）がADに対する新薬であるアデュカヌマブを承認し⁴⁾、2023年1月にはレカネマブを迅速承認した⁵⁾。日本においては両薬剤とも執筆時点（2023年3月）で未承認だが、2023年1月、エーザイ株式会社は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）にレカネマブの製造販売承認申請を行ったと発表した⁶⁾。

アデュカヌマブおよびレカネマブは、ADを惹起させる因子の一つと考えられている、神経毒性を有するアミロイドβ（Aβ）プロトフィブリルに選択的に結合し、脳内から除去するヒトモノクローナル抗体である⁶⁾。既存のADの治療薬は症状を一時的に改善するが、根本的な疾患の経過を変えることはできない症候改善薬であるが、アデュカヌマブおよびレカネマブはAD発症のメカニズムに働きかけ、病理および病態を改善する疾患修飾薬であり⁷⁾、ADの根本的な治療が期待されている。

両剤のような抗Aβ抗体はAD患者に対する有効性が期待される一方で、安全性においてはアミロイド関連画像異常（Amyloid-related imaging abnormalities : ARIA）という有害事象が発生する可能性がある。ARIAはARIA-EとARIA-Hに分類され、ARIA-Eは脳実質の脳浮腫または滲出液貯留、ARIA-Hは微小出血または脳表ヘモジデリン沈着がMRI画像に認められる（図1）。レカネマブの第Ⅲ臨床試験においては、ARIA-Eは12.6%、ARIA-Hは17.3%の患者が発症し⁸⁾、患者の慎重な安全性モニタリングが必要とされている。レカネマブの米国添付文書（U.S. Prescribing Information）には、ARIA-EまたはARIA-Hを有する患者の投与継続/中止の推奨として、MRI画像および臨床症状の両方の重症度を鑑みて判断すべきとあり⁹⁾、MRI画像上でARIAを早期に検出および鑑別し、経過を観察することが患者の安全性のために重要である。しかしながら、ARIAの画像評価は臨床現場で広範に普及されているとは言えず、十分な教育および経験のある医師は限定されている。本稿では、ARIAの概要から抗Aβ抗体の臨床試験におけるARIAの画像評価など、ARIAに関する概論を述べる。

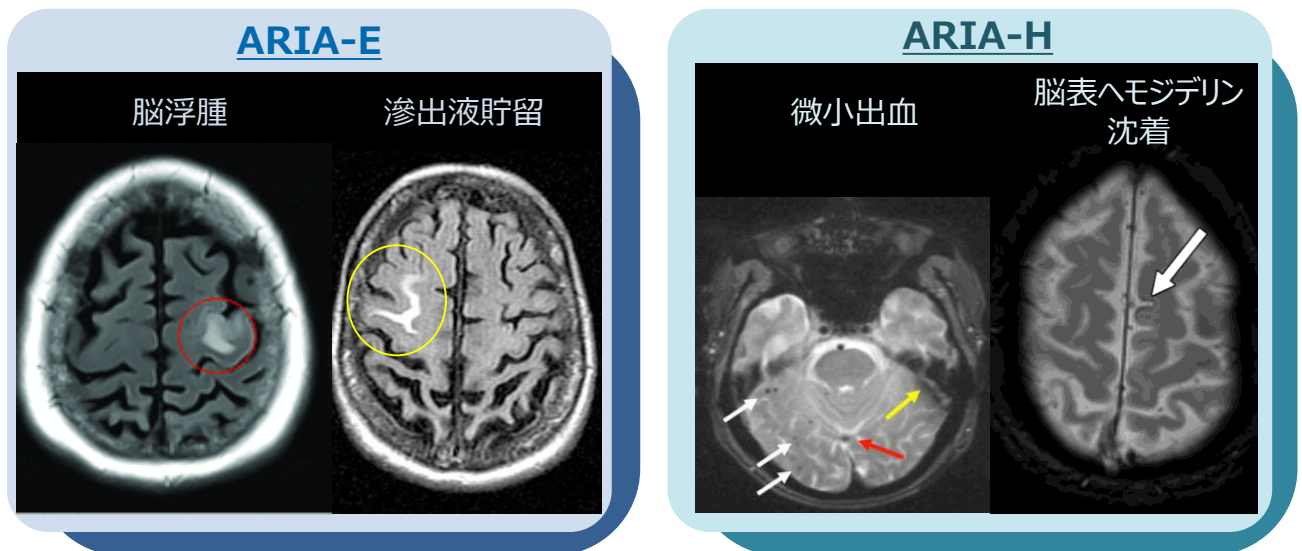


図1 ARIA-EとARIA-HのMRI画像¹⁰⁻¹²⁾

ARIAの概要

歴史



- 抗Aβ抗体であるバピネズマブの第Ⅱ相臨床試験において、MRI画像上に被験者の一部で血管原性浮腫と脳微小出血を初めて報告¹³⁻¹⁶⁾
- 2010年7月、Alzheimer's Association Research Roundtableのワーキンググループは、抗Aβ抗体治療中のAD患者におけるMRI所見を表す言葉として「ARIA」を導入¹²⁾
- ガンテルマブ、ドナネマブ、アデュカヌマブ、レカネマブなどの抗Aβ抗体の臨床試験においてもARIAが報告^{9,17-19)}

病態機序（仮説）



- 脳実質や血管系に蓄積したAβプラークに抗Aβ抗体が結合し、Aβプラークがクリアランスされることにより、血管壁の透過性が破綻し、蛋白液や赤血球が血管外に漏出し、ARIA-E、ARIA-Hが認められる^{10-12,20)}

種類



ARIA-E

- 頭頂葉、後頭葉、前頭葉の実質を中心としたFLAIR画像の高輝度領域（浮腫）^{10-12,20)}
- 髄軟膜においてFluid Attenuated Inversion Recovery（FLAIR）画像で認められる高信号領域（滲出液貯留）^{10-12,20)}

ARIA-H

- 脳実質内においてGradient Echo法（GRE）または磁化率強調画像（susceptibility weighting imaging：SWI）で認められる、直径10mm未満の丸い低輝度病変（微小出血）^{10-12,20)}
- 髄軟膜においてGREまたはSWIで認められる、曲線状の低輝度領域（脳表ヘモデリン沈着）^{10-12,20)}

症状



- 抗Aβ抗体治療によりARIAを発症した患者のほとんどは無症状^{10-12,20)}
- しばしば一過性で、治療早期に発症する傾向があり、治療期間の延長とともに減少^{10-12,20)}
- ARIA-EとARIA-Hを併発することもある⁸⁾
- 症状として、頭痛、錯乱、めまい、吐き気、歩行障害、まれに痙攣、てんかん重積状態^{9-12,20)}
- 重篤で生命を脅かす場合があり、入院や特定の治療（集中治療室への入院、脳波測定、副腎皮質ホルモン、抗てんかん薬など）を必要とする場合もある^{10,20)}

リスクファクター



- アポリポ蛋白質E(ApoE)ε4キャリア（特にApoEε4ホモ接合体）^{10-12,20)}
- ベースラインの微小出血の有無^{10-12,20)}
- 抗血栓薬の併用^{10-12,20)}（ARIA-H）
- 抗Aβ抗体に用量依存性（ARIA-E）^{10-12,20)}

鑑別診断



- 虚血性脳卒中（ARIA-Eの浮腫）^{10-12,20)}
- くも膜下出血（ARIA-Eの浸出液貯留）^{10-12,20)}
- 可逆性後頭葉白質脳症群（PRES）^{10-12,20)}（ARIA-E）
- 脳アミロイドアンギオパチー^{10-12,20)}



抗Aβ抗体の臨床試験におけるARIA

抗Aβ抗体の臨床試験においてARIAを治療早期に検出し、経過を定期的にモニタリングすることがAlzheimer's Association Research Roundtableのワーキンググループにて推奨されている¹²⁾。2000年代初頭から抗Aβ抗体の臨床試験が数多く実施されているが、確認できた試験結果からARIA-EおよびARIA-Hの発症率を以下に要約した^{8,17-24)} (表1)。なお、使用した抗Aβ抗体や試験デザインの相違により、試験結果を直接比較することはできないことを留意しておくべきである。

ARIA-EおよびARIA-Hの発症率はともに幅があったが、この発症率の違いは抗Aβ抗体の結合部位の相違 (N末端、C末端など)、Aβ構造 (凝集型、可溶型など) に対する結合親和性の相違などが関連していると考えられる^{10-11,20)}。ApoEε4キャリア/非キャリア、対立遺伝子の型 (ヘテロ/ホモ接合体)、併発性、単発性など、ARIAの部分集団ごとに解析している臨床試験もあり、詳細な結果を確認したい場合は臨床試験結果の公表論文を参考されたい。

抗Aβ抗体	試験名	投与量	ClinicalTrials.gov ID	ARIA-E	ARIA-H		
					微小出血	脳表ヘモジデリン沈着	
バピネズマブ	-	0.5mg/kg	NCT00574132 NCT00575055	ApoEε4キャリア 4.2% (14/314) ApoEε4非キャリア 15.3% (103/658)	None	None	None
ソラネズマブ	EXPEDITION1 EXPEDITION2	400 mg	NCT02642432 NCT02738138	0.6% (13/2052)	5.2% (107/2052)	None	None
ガンテネルマブ	Scarlet Road	225mg	NCT01224106	13.5% (35/260)	16.2% (42/260)	None	None
クレネズマブ	CREAD	60 mg/kg	NCT02353598	0.0% (0/21)	4.7% (1/21)	None	None
ドナマブ	TRAILBLAZER-ALZ	700 mg	NCT03367403	27.5% (36/131)	30.5% (40/131)	19.8% (26/131)	17.6% (23/131)
アデュカヌマブ	EMERGE ENGAGE	10 mg/kg	NCT02484547 NCT02477800	35.0% (362/1029)	28.3% (291/1029)	19.1% (197/1029)	14.6% (151/1029)
レカネマブ	Clarity AD	10 mg/kg	NCT03887455	12.6% (113/898)	17.3% (155/898)	14% (126/898)	5.60% (50/898)

表1 抗Aβ抗体の臨床試験におけるARIA-EとARIA-Hの発症率

ARIAのMRI撮影

Association Research Roundtableのワーキンググループは、抗Aβ抗体の臨床試験において、ARIA検出のためのMRI推奨撮影プロトコルを発表した¹²⁾。以下のMRI撮影に使用するパラメータやMRI装置ベンダーは、可能な限り、試験登録時から治療中において一貫性を保つように努力する必要がある。

磁場強度 3 T (推奨)、1.5 T (最低限)

- 磁場強度の高いMRI装置はより感度が高いが、利用できる施設が限定されるため、1.5 TのMRI装置が最低基準として支持される¹¹⁻¹²⁾
- ARIA-Hを検出することを目的として、より高感度な磁場強度のMRI装置を利用することは、そのARIA-H所見の臨床的重要性とのバランスを考慮する必要がある¹¹⁻¹²⁾

スライス厚 5 mm以下

- スライスを薄くすると解像度が向上するが、S/N比が低下するため、バランスをとる必要がある¹¹⁻¹²⁾
- 厚い断面での撮影では、ARIA-Hの微小出血と血管のflow voidを鑑別することが困難な場合がある¹¹⁻¹²⁾

TE 20 ms以上 (GRE)

- TEが長いと検出感度が向上するが、S/N比が低下するためバランスが必要である¹¹⁻¹²⁾

シーケンス

ARIA-E : FLAIR
ARIA-H : GREまたはSWI
共通 : DWI

- ARIA-Eの検出にはFLAIR、ARIA-Hの検出にはGREまたはSWIが利用される¹¹⁻¹²⁾
- ARIA所見が認められた場合、細胞毒性浮腫を除外することを目的としてDWIが利用される¹¹⁻¹²⁾
- 高解像度の3D-FLAIRは、ARIA-Eの実質性浮腫の変化をより明確に描出し、脳脊髄液 (CSF) のアーチファクトを軽減することができるが、施設で利用できない場合は2D-FLAIRを利用すべきである¹¹⁾
- 3D-GREにより部分容積効果を低減できるが、3D-GREを使用可能なMRIは限定されている¹¹⁾
- SWIは微小出血に対して感度が高いが、利用できる施設が限られており、MRI装置ベンダー間差が大きいため、現在までのほとんどの臨床試験では、ARIA-Hの検出にGREが使用されている¹¹⁾
- AD患者の臨床試験において、患者登録時にMPRAGEやボリューム解析を実施することがあるが、抗Aβ抗体治療中におけるARIAの安全性モニタリングのためには必須ではない¹¹⁾
- Turbo spin echo (TSE) またはFast spin echo (FSE) は、微小出血と血管のflow voidを鑑別することができ、不明瞭なT2*所見の読影に貢献するため、追加して撮影することがある¹¹⁾
- 造影剤の投与は、診断上のジレンマや追加的な評価を要する偶発所見がない限り、推奨されない¹¹⁾

ARIA-Eの画像所見

ARIA-Eは、FLAIR画像において、拡散制限のような細胞毒性浮腫の徴候がないにもかかわらず、浮腫および滲出液を表す信号が増加することで特徴づけられる（図2）。ARIA-Eは、局所腫瘍や脳溝部腫脹を伴うことがあり、後頭葉が最も多く次いで頭頂葉、前頭葉、側頭葉、まれに小脳にて発現することもある¹⁰⁻¹²。実質の信号異常は、単一の領域では非常に微小であるが、多巣性やほぼ全半球性に関連していることがある¹¹⁻¹²。髄膜腔または脳溝腔の高信号は、単独または灰白質の近傍で認められることがある¹²。

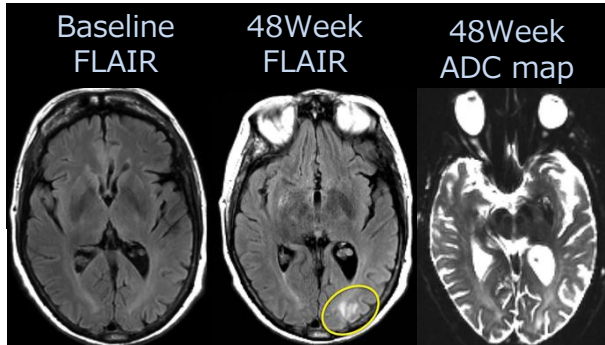


図2 ARIA-Eの画像所見¹⁰⁾

- 抗Aβ抗体治療中の60歳AD患者
- 48週のFLAIR画像において、右前頭葉を含む脳溝部腫脹に伴う信号増大が認められる（楕円）。
- ADCマップでは、細胞毒性浮腫を示唆する制限拡散が認められない。これらの所見は、浮腫と滲出液貯留を特徴とするARIA-Eと一致する

シェーディングアーチファクト（図3-A）やMRI装置のベンダー間差（図3-B）、酸素補給（図3-C）、CSF抑制不良（図3-D）、補聴器などの磁化率アーチファクト（図3-E）のような条件がFLAIRの高信号化をもたらし、ARIA-Eの検出はより困難になる¹¹。鑑別が困難な疾患としては、後可逆性脳症症候群（PRES）、虚血性脳梗塞、くも膜下出血などがある^{10-12,20}。これらの疾患は、画像所見の特徴はARIAと重複するが、臨床歴および臨床症状の有無がARIAと区別するための情報になるかもしれない。

抗Aβ抗体治療中のARIA-Eの検出には、ベースラインである治療前のFLAIR画像との比較が重要である。ARIA-Eが微小であったり、特に末梢パターンで発生する場合は、ベースラインのFLAIR検査と慎重に比較することによって評価できることがある¹¹。ベースライン画像と治療中のMRI画像の差分を比較したサブトラクション画像は、微細なARIA-Eを検出するのに貢献することがある²⁵。

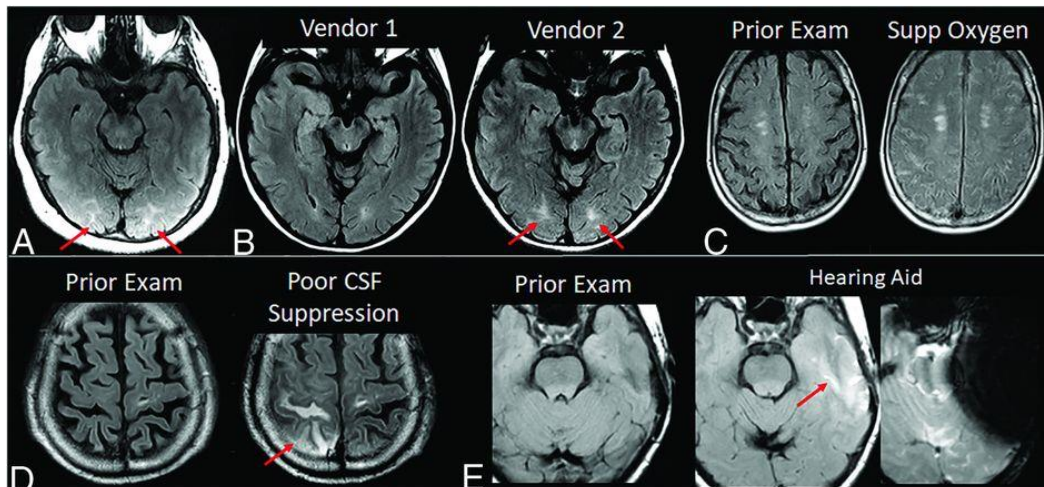


図3 ARIA-Eを模倣する画像所見

ARIA-Hの画像所見

ARIA-Hは、血液分解産物であるヘモシデリンの存在を特徴とし、実質で漏出が起こると微小出血が発生する。微小出血は、GREやSWIにおいて、直径10mm未満の点状、丸みを帯びた著しい低輝度病巣として認められる（図4）。髄膜下腔でヘモシデリンが漏出すると、脳表面に曲線状の低輝度として現れる脳表面性ヘモシデリン沈着となる。これらのMRI所見は、灰白質-白質接合部や大脳皮質にしばしば生じる葉状または末梢偏性などに出現する^{10-12,20}。この外観は、一般的に深部灰白質、小脳半球、および脳幹を侵す高血圧性原因による微小出血とは対照的である¹⁰⁻¹¹）。

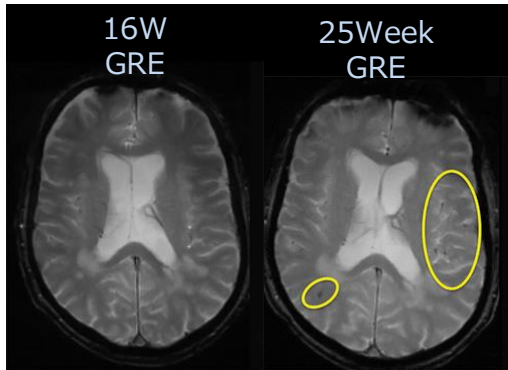


図4 ARIA-Hの画像所見¹⁰⁾

- 抗Aβ抗体治療中の67歳AD患者
- 右頭頂葉と左前頭葉に少なくとも5つの微小出血（楕円）が発生している

患者の動きによるブレや部分容積効果は、小さな微小出血の検出を見落とすことがある¹¹⁾（図5-A）。特に前頭洞、乳様突起、頭蓋底付近では、空気-組織間の磁化率効果が顕著であり、微小出血に類似した点状アーチファクトを誘発することがある。血管のflow voidと区別するため、連続したスライスで区別できることがある¹¹⁾（図5-B）。血管内のflow voidはblooming効果を持たないので、T2強調画像は比較に有用である¹¹⁾。基底核の生理的な鉄沈着による磁化率信号の減衰は、微小出血と誤解される可能性があり、全体の微小出血のカウントに組み込まないほうがよい¹¹⁾（図5-C）。磁場の不均一により、下側頭葉および前頭葉の評価ができないことがある¹¹⁾（図5-D）。

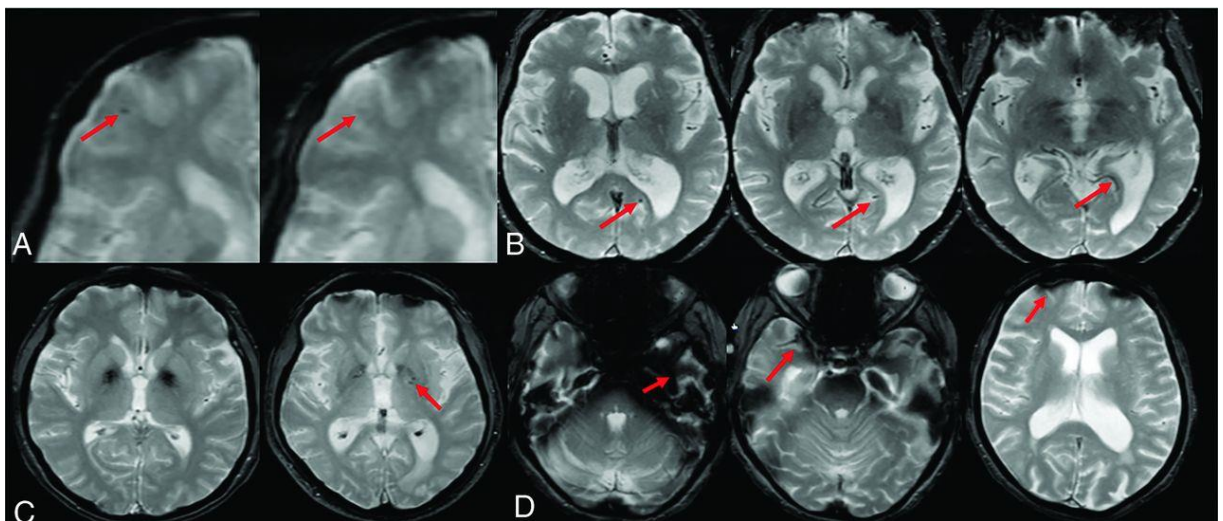


図5 ARIA-Hを模倣する画像所見



株式会社マイクロン

ARIAの画像上の重症度分類

レカナブの米国添付文書において、重症度評価と臨床評価の組み合わせに従い投与中止/継続の判断がされるように、ARIAの画像上の重症度評価を適切に分類することは患者の安全性モニタリングにとって重要である⁹⁾。臨床試験で採用された重症度評価を下記に紹介する。

Barkhof Grand Total Scale (BGTS)

Barkhof Grand Total Scale (BGTS) は、左右の脳の6つの領域（合計12領域）でARIA-Eを評価する最大60点の視覚評価尺度である²⁶⁾。各領域ごとに実質、脳溝、腫脹を0-5でスコアリングし、領域ごとに最も高いスコアを合計して算出する。

0. 異常なし

1. 単病巣性病変 ≤ 2 cm
2. 多病巣性病変 ≤ 2 cm
3. >2cmかつ<4cmの病変
4. ≥4 cmの病変
5. 脳葉全体

		実質	脳溝	腫脹	最も高いスコア
Frontal lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Parietal lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Temporal lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Occipital lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Central region	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Infratentorial region	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
総合スコア					0-60

3-point Severity Scales of ARIA-E (SSAE-3)

5-point Severity Scales of ARIA-E (SSAE-5)

ARIA-E サイズ	ARIA-E 局在性	SSAE-3	SSAE-5
<5 cm	単局在	1 (軽度)	1 (軽度)
	多局在		2 (軽度+)
5-10 cm	単局在	2 (中等度)	3 (中等度)
	多局在		4 (中等度+)
>10 cm	単局在	3 (重度)	5 (重度)
	多局在		

SSAE-3とSSAE-5は、最大のARIA-Eのサイズおよび局在性をもとに3段階および5段階で評価する視覚評価尺度である^{10-11,27-28)}。

- 左右の脳半球にまたがる場合は正中線を超えないので別々に測定
- 正常脳組織、脳溝、脳回で物理的に分離できる場合は別々に測定
- 連続した脳葉の場合は1か所として測定

3-point Severity Scales of ARIA-H

ARIA-Hのための評価尺度であり、微小出血の数と脳表ヘモデシリン沈着の領域数で評価される視覚評価尺度である¹⁰⁻¹¹⁾。微小出血および脳表ヘモデシリン沈着ともに、治療によって新たに発生した累積数をカウントする。治療前であるベースラインの微小出血の数は、ARIA-Hの重症度分類のカウントに含まれない¹¹⁾。

	軽度	中等度	重度
微小出血	≤4か所	5～9か所	≥10か所
脳表ヘモデシリン沈着	1 領域	2 領域	3領域以上

ARIAの中央判定

抗Aβ抗体の臨床試験においてARIA 所見を認めた場合、投与量の調整や治療中止を判断するために迅速な評価が不可欠である。しかしながら、ARIA-Eは無症状であることが多く、MR信号の微妙な変化として現れることがあり、見落とされることがある¹²⁾。パピネウズマブの第Ⅱ相臨床試験において、無症候性ARIA-Eの約40%（15/36）は施設読影医によって見落とされたことから²⁹⁻³⁰⁾、ARIAの検出および鑑別には専門性を有する読影医に限定されることがうかがえる。

臨床試験においてARIAの安全性評価のための読影手法として、各施設の放射線科医等が読影する施設判定と、ARIAに関して専門性を有する少数の医師が読影する中央判定がある(図6)。中央判定は、独立した複数名の読影医による評価により、ARIAの正確な評価を実施しやすく、試験全体を通して少数の読影医で評価するため読影者間信頼性を高めることができるという利点がある。また、読影医に対する一貫したトレーニングによりARIAに関する認識の統一を得ることもできる。

Alzheimer's Association Research Roundtableのワーキンググループでも抗Aβ抗体の臨床試験における中央判定の有用性を述べお¹²⁾、FDA承認されたレカネマブでもARIAの中央判定を全症例実施している⁸⁾。

ARIAの中央判定では、主にARIA-EおよびARIA-Hの視覚評価尺度による重症度分類が実施される。パピネウズマブの第Ⅱ相試験ではARIA-Eの評価にBGTSを²⁷⁾、ソラネズマブやドナネマブ、アデュカヌマブ、レカネマブではSSAE-3が採用されるなど^{10-11,27-28)}、試験デザインや実施可能性、必要とする解析情報などに応じた評価尺度を採用されるべきである。

ARIAの有無や重症度を迅速に評価するために、MRI画像を遅滞なく中央判定施設に転送し、画像は迅速に読影され、施設に判定結果をフィードバックする必要がある。このシステムを構築するためには施設の努力やセキュアなネットワーク技術、中央判定医が迅速読影するための環境整備が要求され、経験および技術のある中央判定機関の支援が望まれる。安全性評価の読影デザインとしては、1名のシングル読影や2+1読影モデルの他に、読影医の迅速な評価を可能にするため、複数の読影医をプールしておき、読影可能な読影医に画像データを割り当てる手法などがある³¹⁾。

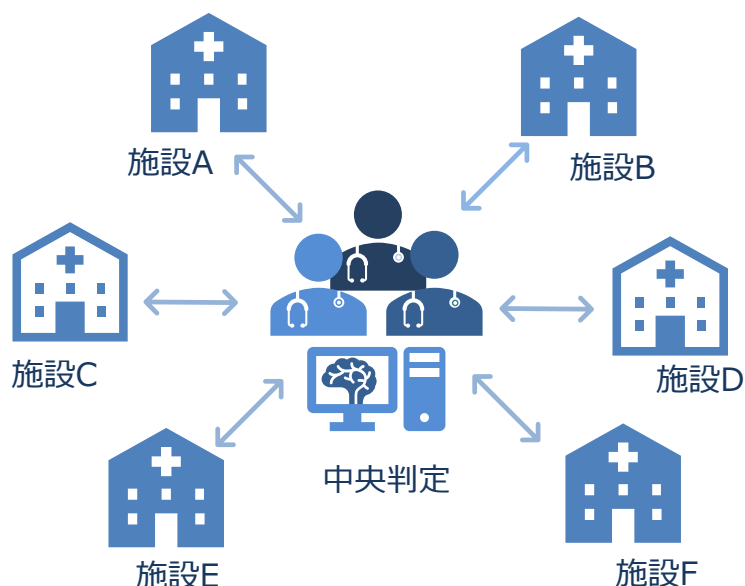


図6 中央判定の模式図

おわりに

高齢化社会が社会問題となっている現代において、ADの根本的な治療が望まれており、アデュカヌマブやレカネマブに代表される抗Aβ抗体の登場により、AD患者の治療環境やQOLが向上することが期待されます。抗Aβ抗体を服用するAD患者の増加とともに、副作用であるARIAを発症するAD患者も今後増加することが予想されます。そのため、AD患者を治療する臨床現場および臨床試験を実施する抗Aβ抗体の開発メーカーは、ARIAを検出および鑑別するためのMRI撮影条件や画像所見に精通する必要があります。本稿では、抗Aβ抗体の臨床試験やARIAの画像所見、重症度分類、推奨されるMRI撮影条件、ARIAの中央判定など、ARIAの概論を述べました。今後、本邦で抗Aβ抗体の薬事承認が期待されるなか、臨床現場において十分に普及されていないARIAの理解に本稿が少しでも寄与できることを期待します。ARIAに関する詳細な発症機序やリスクファクター、MRIベンダーごとの最適な撮影条件、臨床データなどは、開発中の抗Aβ抗体の臨床試験結果や、実臨床における様々なデータの蓄積により、今後、アップデートされていくと思われます。

マイクロンは画像を用いた臨床試験/臨床研究を支援している医薬品開発業務受託機関（イメージングCRO）であり、ADの臨床試験において、ARIA-EおよびARIA-Hの安全性評価のための中央判定を支援した経験があります。また、中枢神経系領域のMRI画像を専門とする放射線科医や、ADの臨床試験においてKey Opinion Leaderとなる医師など、幅広いネットワークを築いています。

マイクロンが開発した読影レポート支援システムであるIRUM[®] neoは、個別の臨床試験に沿った評価レポートを作成することで、本稿で紹介したようなARIAの重症度分類の評価フォーマットを構築することが可能です。IRUM[®] neoの詳細な説明はWebサイトで確認できます（<https://micron-kobe.com/archives/works/irumneo%ef%bc%86i-boarding>）。

また、マイクロンはAI技術を活用した脳画像解析ソフトウェアのリーディングカンパニーであるicometrix（ベルギー）と業務提携契約を締結しており、最新のMRI画像解析技術を医療現場に提供可能です。icometrixの詳細な説明はWebサイトで確認できます。（<https://icometrix.com/>）

ADの臨床試験の中央判定に関するコンサルテーション、ご相談、または研修に関するお問い合わせは、次ページ連絡先までお問い合わせください。



株式会社マイクロン

会社概要

所在地

東京本社 〒108-0073 東京都港区三田三丁目13番16号 三田43MTビル9階

TEL.03-6631-3693

大阪支社 〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階

TEL.06-6399-0007

名古屋事業所 〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 南病棟2階

TEL.0562-46-2105

事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

ホームページ

<https://micron-kobe.com>

LinkedIn

<https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

お問合せEmail

imagingbiomarker@micron-kobe.com



参考文献

1. 政府広報オンライン. “知っておきたい認知症の基本”. <https://www.gov-online.go.jp/useful/article/201308/1.html>
2. 朝田 隆. “都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応”. https://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf
3. 二宮利治、清原裕、小原知 之、米本孝二. “日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究”. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A/201405037A0001.pdf>
4. FDA NEWS RELEASE, FDA, Jun 7, 2021, Grants Accelerated Approval for Alzheimer’s Drug: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>
5. FDA NEWS RELEASE, FDA, Jan 6, 2023, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer’s Disease Treatment: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>
6. エーザイ株式会社 ニュースリリース. “抗アミロイドβプロトフィブリル抗体「レカナマブ」について、日本において優先審査品目に指定”. <https://www.eisai.co.jp/news/2023/news202312.html#:~:text=%E6%97%A5%E6%9C%AC%E3%81%AB%E3%81%8A%E3%81%84%E3%81%A6%E3%80%81%E3%82%A8%E3%83%BC%E3%82%B6%E3%82%A4%E3%81%AF%E3%80%812023,%E8%A9%A6%E9%A8%93%EF%BC%89%E3%81%AB%E5%9F%BA%E3%81%A5%E3%81%8F%E3%82%82%E3%81%AE%E3%81%A7%E3%81%99%E3%80%82>
7. 岩坪威. “レカナマブとこれからの認知症治療”. <https://www.youtube.com/watch?v=FpBkz0dwy08>
8. Christopher H van Dyck, et al. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease. N Engl J Med 2023; 388 : 9 - 21.
9. Eisai Inc. LEQEMBI- lecanemab injection, solution. <https://xn--dailymed-x53g0h4974d.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=9d1ff786-e577-410a-a273-c4d7d0e4e975&type=display>
10. Michelle Roytman, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities: An Update. AJR Am J Roentgenol. 2023 Feb 8;1-13.
11. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: detection and reporting recommendations for clinical practice. AJNR 2022; 43:E19-E35.
12. Reisa A. Sperling, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. Alzheimers Dement. 2011 Jul;7(4):367-85.
13. Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pallas A, Nichols A, et al. A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010 Apr-Jun;24(2):198-203.



14. Salloway S, Sperling R, Gilman S, et al.; Bapineuzumab 201 Clinical Trial Investigators. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73:2061–2070.
15. Sperling R, Salloway S, Fox N, Barackos J, Morris K, Francis G, et al., editors. Risk Factors and Clinical Course Associated with Vasogenic Edema in a Phase II Trial of Bapineuzumab. American Academy of Neurology; Seattle, Washington: 2009.
16. Arrighi HM, Barakos J, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:106–112
17. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, et al.; Scarlet Road Investigators. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9:95.
18. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2021; 384:1691–1704.
19. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2022; 79:13–21
20. Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9:211–220.
21. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
22. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-321.
23. Guthrie H, Honig LS, Lin H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of crenezumab in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease treated with escalating doses for up to 133 weeks. *J Alzheimers Dis* 2020;76:967–79.
24. Haeberlein SB, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9:197–210.
25. Roland M Martens , et al. The value of subtraction MRI in detection of amyloid-related imaging abnormalities with oedema or effusion in Alzheimer's patients: An interobserver study. *Eur Radiol.* 2018 Mar;28(3):1215-1226.
26. Barkhof F, Daams M, Scheltens P, et al. An MRI rating scale for amyloid-related imaging abnormalities with edema or effusion. *AJNR* 2013; 34:1550–1555
27. Bechten A, Wattjes MP, Purcell DD, Aliaga ES, Daams M, Brashear HR, et al. Validation of an MRI rating scale for amyloid-related imaging abnormalities. *J Neuroimaging* 2017;27:318-325.
28. Gregory Klein, et al. Comparing ARIA-E severity scales and effects of treatment management thresholds. *Alzheimers Dement (Amst).* 2022 Dec 2;14(1):e12376.



株式会社マイクロン

29. Sperling R , Salloway S , Brooks DJ ,et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: A retrospective analysis. *Lancet Neurol* 11: , 241–249.
30. Ketter N, Brashear HR, Bogert J, et al. Central review of amyloid-related imaging abnormalities in two phase III clinical trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2017; 57:557–573
31. Miller, Colin, Krasnow, Joel, Schwartz, Lawrence H. *Medical Imaging in Clinical Trials*. Springer.