別紙１

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

アルツハイマー病の新しい抗Aβ抗体薬および BPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

令和６年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　冨本　秀和

令和７（２０２５）年　５月

別紙２

目　　次

Ⅰ．総括研究報告
アルツハイマー病の新しい抗Aβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための
診療指針策定のための調査研究 ---------- 1
冨本秀和
（資料1～5）

II．分担研究報告
１．アルツハイマー病の新しい抗Aβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための
診療指針策定のための調査研究 ---------- 4
冨本秀和

２．「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」改訂に関する研究
石井賢二 ---------- 6

３．脳脊髄液・血液バイオマーカー適正使用指針の策定
池内　健 ---------- 8

４．認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドライン作成のための調査研究
関島良樹 ---------- 10

５．BPSDに対応する向精神薬適正使用指針の策定に関する研究
新井哲明 ---------- 11

III．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 13

別紙３

令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

アルツハイマー病の新しい抗Aβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

研究代表者　冨本秀和　三重大学大学院医学系研究科

A. 研究目的

令和元年に取りまとめられた認知症施策推進大綱では、５つの柱のひとつ「医療・ケア・介護サービス・介護者への支援」の項において、認知症の早期発見・早期対応や医療体制の整備の必要性が指摘されている。また、令和5年6月に成立した「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」においても、基本的施策として「保険医療サービス及び福祉サービスの提供体制の整備等」が示されている。いっぽう、令和5年12月、保健医療サービスの提供における画期的な出来事として、アルツハイマー病の抗アミロイドβ（Aβ）抗体薬であるレカネマブが保険収載された。その社会実装のため、治療対象となる患者の要件、医療機関が満たすべき施設基準などを定めたレカネマブ最適使用推進ガイドラインが公開されている。また、「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン改定第3版」、「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針第2版」が相次いで公開され、治療に関連する検査実施の運用が定められている。

わが国の抗Aβ抗体薬の投与は令和７年３月末ですでに7,000例を超えているが、その結果として社会実装に伴う様々な問題点が明らかになっている。診断に利用される各種バイオマーカーの発展はめざましく、令和６年１２月に発売された新規抗Aβ抗体薬ドナネマブの治験では、リン酸化タウ（p-Tau）バイオマーカーによるアルツハイマー病重症度の層別化が行われ、タウ沈着の進行例では治療効果が低減することから、病態をバイオマーカーに基づいて評価することの重要性が指摘された。また、アルツハイマー病の強力なリスク因子であるAPOE遺伝子が、抗Aβ抗体薬の主要な副作用とされるアミロイド関連画像異常（ARIA）の危険因子でもあることが判明し、治療を前提とするAPOE遺伝子検査の運用指針を整備する必要が生じている。

いっぽう、令和６年にはブレクスピプラゾールがアジテーションに対して有効性の認められる抗精神病薬として初めて保険適用が認められた。認知症の行動・心理症状（BPSD）に対して、従来の薬剤使用指針「かかりつけ医のための BPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン第 2 版」では、アルツハイマー病によるアジテーションに対する保険適用薬は存在せず、４つの抗精神病薬の適用外使用が容認されてきた。これについても、プレクスピプラゾールのアジテーションに効能追加が承認されたことから、ガイドラインの改定が必要となっている。以上の新しい状況に即応する目的で、PET（第3版）、液性バイオマーカー・APOE遺伝子検査の適正使用指針（第2版）、かかりつけ医のための BPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）について最近の知見を加え改訂を行うことを目的とした。

B. 研究方法

アルツハイマー病の抗アミロイド抗体薬、BPSD治療薬の臨床導入に向けて、以下のガイドラインの記載を一括してアップデートした。令和６年５月、第１

回班会議（オンライン）、第２回班会議を同年９月（インパーソン；東京）、第３回班会議（オンライン）を令和７年１月に開催した。４つのガイドライン・ワーキンググループの委員長は随時ガイドライン委員会を招集し、従来の版の改定作業を行った。なお、従来の版では指針、ガイドラインの名称が混在していたが、本研究班で審議のうえ名称をガイドラインに統一することとした。

１．アミロイドPETイメージング剤の適正使用指針（第３版）の改定について

<u>「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」ワーキンググループ</u>

・アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン（第４版）（資料１）

〇は委員長

池田 学（大阪大学）
石井一成（近畿大学）
〇石井賢二（東京都健康長寿医療センター）
伊藤健吾（国立長寿医療研究センター）
乾 好貴（藤田医科大学）
井原涼子（東京都健康長寿医療センター）
岩坪 威（東京大学 / 国立精神・神経医療研究センター、J-ADNI/J-TRC主任研究者）
加藤隆司（国立長寿医療研究センター）
神﨑恒一（杏林大学）
佐々木將博（神戸市立医療センター中央市民病院）

島田 斉（新潟大学）
千田道雄（神戸市立医療センター中央市民病院）
冨本秀和（済生会明和病院 / 三重大学）
古本祥三（東北大学）
細野 眞（近畿大学、日本核医学会PET核医学委員会統括理事）
三村 將（慶應義塾大学）
山田正仁（九段坂病院 / 東京科学大学、日本認知症学会診療向上委員会委員長、日本神経学会認知症セクションチーフ）
脇 厚生（量子科学技術研究開発機構）

２．認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針（第２版）の改定について

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」 作成委員会

・認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン（第３版）（資料２）

〇は委員長
〇池内 健（新潟大学脳研究所・教授）
山田正仁（国家公務員共済組合連合会 九段坂病院・院長、東京科学大学特命教授）
田中稔久（大阪けいさつ病院・センター長）
小原知之（九州大学病院・講師）
井原涼子（東京都健康長寿医療センター・医長）
春日健作（新潟大学脳研究所・助教）
森 康治（大阪大学医学系研究科・講師）

３．認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドライン（初版）について

「認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」作成委員会

・認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドライン（初版）（資料３）

〇は委員長
〇関島良樹（信州大学医学部・教授）
池内 健 （新潟大学脳研究所・教授）
石浦浩之（岡山大学学術研究院医歯薬学域・教授）
古庄知己（信州大学医学部・教授）
櫻井晃洋（札幌医科大学医学部・教授）
中村勝哉（信州大学医学部附属病院・講師）
中村雅之（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授）
森 康治（大阪大学大学院医学系研究科・講師）
矢部一郎（北海道大学大学院医学研究院・教授）
協力者：
柴田有花（北海道大学病院・認定遺伝カウンセラー）
張 香理（東京大学医学部附属病院・認定遺伝カウンセラー）

４．かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第２版）の改定について

「かかりつけ医・認知症サポート医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」ワーキンググループ

・かかりつけ医・認知症サポート医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第３版）（資料４）

〇は委員長
〇新井哲明（筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学）
笠貫浩史（聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室）
小林良太 （山形大学医学部精神医学講座）
品川俊一郎（東京慈恵会医科大学精神医学講座）
根本清貴（筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学）
馬場 元（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック）
東 晋二（東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科）

ガイドラインの改定にあたり、従来の「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」（第２版）の利用頻度、向精神薬、抗精神病薬の使用経験などについて、かかりつけ医へのアンケートを実施した。また、認知症サポート医が利用している現状を鑑みて名称の変更を行った。

C．研究結果

４つのガイドライン・ワーキンググループで、新規薬剤の登場により新たに生じた課題を抽出した。課題とその対応方法について研究班会議で共有し、並行して４つの委員会において文献渉猟などの方法で調査研究を実施し、最新の知見を網羅して関連ガイドラインをアップデートした。

アミロイドPETガイドラインについては、第３版では症候・経過からアルツハイマー病の診断が明らかである場合には保険によるアミロイドPET検査は認められていなかったが、抗アミロイド抗体薬の社会実装にともなって、本薬剤の治療目的の場合は保険適用となる点を追加した。また、軽度認知障害はアミロイドPET検査の適用外であったが、抗アミロイド抗体薬の治療対象に入ったことで保険適用となることを記載した。

液性バイオマーカーは第２版において、脳脊髄液Aβ42/40検査が保険収載されているが、アルツハイマー病の早期変化の検出能の点で末梢血のAβ、p-Tauの診断能に長足の進歩が報告されているため、最新の情報のガイドラインへの追加が必要となっている。APOE遺伝子検査はわが国の抗アミロイド抗体薬の最適使用推進ガイドラインには記載がない状況であるが、米国のガイドラインでは検査を実施することが強く推奨されている。わが

国ではAPOE遺伝子型によるARIAの発生率に関する大規模データが存在しないが、AMED岩坪班によりわが国のリアルワールドにおけるアポE遺伝子の影響が解明されることが見込まれ、その保険適用に伴う課題を調査・整理する必要がある。このため、 従来の「脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE検査の適正使用指針」第２版からAPOE遺伝学的検査の項目を独立させ、新たなガイドラインの名称を「認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」 初版とした。

本研究班で実施したかかりつけ医 200人を対象とした調査では、66％が従来のBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）を活用していた。83％が抗精神病薬の処方経験があり、多くがガイドラインに対して認知症の原因・診断別の対処法に関する情報を求めていた。以上の結果から、ガイドラインはかかりつけ医に十分に認知されており、認知症の原因・診断を加味した頻用薬剤の適正使用に関する情報提供が必要と考えられた。令和6年、抗精神病薬ブレクスピプラゾールのアジテーションに対する保険適用追加に伴って、第2版に記載されていた抗精神病薬の保険適用外使用の記載を改める必要が生じているため、必要な修正を行った。

D. その他

・ 関連学会における承認

これら4つのガイドラインはすべて認知症関連の6学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会）での査読を受けた。これに加えて、アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン（第4版）については日本核医学会、認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドラインについては、日本遺伝カウンセリング学会からの査読も受けている。

・ COI管理

各分担研究者ならびに委員全員のCOIについて、日本医学会「日本医学会 COI管理ガイドライン2022」に基づく利益相反指針に従い公開した。（資料5）

・ガイドラインの公開および周知方法について

4つのガイドラインは一括して研究代表者の所属する三重大学脳神経内科ホームページに掲載した。また、PETガイドラインは分担研究者 石井賢二の所属する東京都健康長寿医療センター、バイオマーカーガイドラインは池内健の所属する新潟大学脳研究所、APOE遺伝子ガイドラインは関島良樹の所属する信州大学医学部内科学第3講座、BPSDガイドラインは新井哲明の所属する筑波大学精神科の夫々のホームページに掲載した。厚生労働省、日本認知症学会などの認知症関連学会からは、これらのサイトにリンクを貼ることとして、広く認知症の診療に関係するスタッフへの周知をはかることとなった。また、認知症関連学会での広報も予定し、本年11月の日本認知症学会（池内健会長）において「認知症適正使用新ガイドライン」（オーガナイザー冨本秀和）を開催して、新規ガイドラインの周知を図ることとしている。

アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン

改訂第4版　2025年4月30日

編集：「アミロイドＰＥＴイメージング剤の適正使用ガイドライン」ワーキンググループ
監修：日本核医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会（50音順）

ガイドライン作成ワーキンググループ（WG）のメンバー（50 音順）

池田 学*7（大阪大学）

石井 一成*1（近畿大学）

石井賢二*1, *5（東京都健康長寿医療センター、WG 座長）

伊藤健吾*1, *5（国立長寿医療研究センター）

乾 好貴*1（藤田医科大学）

井原涼子*2（東京都健康長寿医療センター）

岩坪 威*5（東京大学 / 国立精神・神経医療研究センター、J-ADNI/J-TRC主任研究者）

加藤隆司*1, *5（国立長寿医療研究センター）

神﨑恒一*6（杏林大学）

佐々木將博*1（神戸市立医療センター中央市民病院）

島田 斉*2, *5（新潟大学）

千田道雄*1（神戸市立医療センター中央市民病院）

冨本秀和*3（済生会明和病院 / 三重大学）

古本祥三*1（東北大学）

細野 眞*1（近畿大学、日本核医学会PET核医学委員会統括理事）

三村 將*4（慶應義塾大学）

山田正仁*2, *5（九段坂病院 / 東京科学大学、日本認知症学会診療向上委員会委員長、日本神経学会認知症セクションチーフ）

脇 厚生*1（量子科学技術研究開発機構）

*1: 日本核医学会からのメンバー、*2：日本神経学会からのメンバー、*3：日本神経治療学会からのメンバー、*4：日本精神神経学会からのメンバー、*5：日本認知症学会からのメンバー、*6：日本老年医学会からのメンバー、*7：日本老年精神医学会からのメンバー

目　　次

改訂の履歴 4

用語の説明 6

1. はじめに 7

2. ガイドラインの目的 10

3. アミロイド PET の意義 10

4. 検査依頼の適正化 11

5. 検査実施施設の適正化：アミロイド PET 薬剤製造 11

6. 検査実施施設の適正化：アミロイド PET 撮像 12

7. 検査実施施設の適正化：読影 12

8. 臨床使用の適正化（1）：適切な使用 13

9. 臨床使用の適正化（2）：不適切な使用 14

10. 検査結果の適用の適正化 15

11. 研究や治療薬開発における使用 15

12. おわりに 15

13. 参考文献 16

補遺：タウ PET イメージングの現状と診療における位置付け 22

改訂の履歴

初版

厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」、日本核医学会、日本認知症学会、日本神経学会　編.

アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン　初版（2015 年 4 月 20 日）

改訂第 2 版における変更点

1. 承認販売されたアミロイド PET イメージング製剤に対応するため、ガイドラインの名称を「アミロイド PET イメージング製剤合成装置適正使用ガイドライン」から「アミロイド PET イメージング製剤適正使用ガイドライン」に変更し、対応する記載の変更追加をおこなった。
2. WG から、厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」の名称を削除した。
3. 「臨床使用の適正化（1）：適切な使用」において、発症年齢が非定型的（65 歳未満の発症）について記載を追加した。
4. アルツハイマー病の臨床区分として用いられている用語の統一を図り、用語についての解説を加えた。
5. 最新の文献を追加し、本文における引用箇所を明らかにした。

（2017 年 11 月 17 日）

改訂第 3 版における変更点

1. 抗アミロイド抗体疾患修飾薬の承認に対応するため、「臨床使用の適正化（1）：適切な使用」に第 3 の項目として「軽度認知障害（MCI）または軽度認知症があり、原因としてアルツハイマー病が疑われるが、疾患修飾薬治療のために確定診断を要する症例」を追加するとともに、軽度認知障害（MCI）を診療目的の PET 検査の対象外とする記述を削除。また、「不適切な使用」の「（2）症状・経過が典型的であり、アルツハイマー病の臨床診断が明らかである場合」について、疾患修飾薬治療の対象となる症例は「不適切な使用」から除外するよう記述を変更した。
2. 「3. アミロイド PET の意義」において、脳血管アミロイドへの集積について注意喚起を記載、定量値に関する最新の知見と定量値の制約に関する記載を追加した。また、抗アミロイド抗体薬におけるアミロイド除去と臨床効果に関する記載を追加した。

3. 「9. 臨床使用の適正化(2):不適切な使用」から、「アルツハイマー病の治療効果の判定」を削除。また、無症候者に対する健康診断(検診)としてアミロイド PET を実施することは不適切であるとする記載を追加した。
4. 最近の文献を追加し、バイオマーカー研究の進展を踏まえ記述を調整した。
5. この適正使用ガイドラインはワーキンググループで編集し、日本核医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会が監修した。

(2023 年 9 月 21 日)

改訂第 4 版における変更点

1. 抗アミロイドβ抗体薬ドナネマブの承認に伴い、薬理効果モニタリング目的の PET(抗アミロイドβ抗体薬投与後のアミロイドβプラーク除去の確認)を適切な使用に追加した。
2. 承認されているアミロイド PET 診断薬の効能効果に軽度認知障害が追加されたことと、軽度認知障害を対象とする治療薬が複数上市されたことに伴い、適切な使用の 1 と 2 の対象を従来の「認知症」から「軽度認知障害および認知症」に変更した。
3. タウ PET 診断薬タウヴィッドの承認に伴い、タウ PET の現状と診療における意義に関する簡潔な補遺的記載を追加した。
4. 用語・表現の整合性を調整した。

(2025 年 4 月 30 日)

用語の説明

アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）[37-39]
本ガイドラインで用いるアルツハイマー病は、認知症状態を前提とする臨床診断を意味するものではなく、病理組織学的診断によって確定する病理学的状態を指す。必ずしも認知症を呈しているとは限らない。以下の用語で説明するように、認知機能正常な状態（アルツハイマー病の発症前段階／プレクリニカル AD）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）を経て、認知症を呈する状態（AD dementia）にいたると考えられている。

アルツハイマー病による認知症（AD dementia）[37]
アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、臨床的に認知症を発症した状態。

軽度認知障害（Mild cognitive impairment: MCI）[38]
客観的に裏付けられる持続的かつ進行的な軽度の認知機能障害を有するが、日常生活は自立している。認知症性疾患、特にアルツハイマー病による認知症を発症する前段階として注目される。

アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）[38, 39]
アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、臨床的に軽度認知障害を呈する状態。

前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）[42]
アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、何らかの症状を呈するが、認知症を発症する前段階の状態。NIA-AA 2011 における preclinical AD ステージ 3 とアルツハイマー病による軽度認知障害に対応する。

アルツハイマー病の発症前段階／プレクリニカル AD（preclinical AD）[39, 40]
アルツハイマー病の病理学的変化を有するが、臨床的に認知機能正常な状態。アルツハイマー病の病理学的変化の有無は画像または体液バイオマーカーによって規定される。

アミロイド陽性／陰性
画像病理相関の検討によって確立された読影法にもとづいて、トレーニングを受けた診断医が行うアミロイドイメージングの画像判定で、アルツハイマー病の病理診断に相当する老人斑密度の有無を反映する。アミロイド陽性所見はアルツハイマー病診断に相当する老人斑の存在を示唆する

1. はじめに

改訂第 4 版の序

アルツハイマー病の病態に直接作用し進行を抑制する抗アミロイドβ抗体薬レカネマブが 2023 年 12 月に承認されたことに伴い、アミロイド PET は治療対象者の選択に必要な検査として保険収載され、わが国の認知症診療の中に実装された。本ガイドラインで定めた日本核医学会による撮像施設認証は保険診療の要件とされ、2025 年 4 月現在国内の 331 施設 380 機種が認証を取得している。2024 年 11 月には 2 番目の抗アミロイドβ抗体薬ドナネマブが承認されたが、この薬剤については投与後一定の時期にアミロイド PET でアミロイドβプラーク除去を確認して治療継続の要否を判断する使用法が定められた。これに関連して、本ガイドラインでの「適切な使用」の第 4 の項目として「抗アミロイドβ抗体薬によるアミロイドβプラーク除去の確認」を追加した。また、承認されているアミロイド PET 診断薬の効能効果に軽度認知障害が追加され、軽度認知障害を対象とする治療薬も複数上市されたことに伴い、「適切な使用」の第 1 と第 2 の項目である鑑別診断の対象者を、従来の「認知症」から「軽度認知障害および認知症」に変更した。

また、2024 年 12 月にタウ PET 診断薬 ^{18}F-Flortaucipir（タウヴィッド静注）が診断薬として承認されたが、わが国における効能効果は限定的であり、保険収載はされず、日常診療にけるアルツハイマー病診断に使用することは想定されていない。このことを受けて、タウ PET の現状と診療における意義に関する補遺的記載を追加した。

2025 年 1 月にはアルツハイマー病協会と米国核医学会（AA-SNNMI）による「Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET」[6]が発表された。この適正使用基準は、アミロイド PET とタウ PET について使用が想定される臨床的なシナリオを列記し、専門家が検査実施の適切さをランク付けする投票を行って評価している。ここでは従来の患者管理上のインパクトに基づく有用性だけでなく、患者が知ることの価値を重視する立場も加えており、現時点での実臨床における適正使用を意図した本ガイドラインと比べると、将来的なバイオマーカーの用途も想定した幅広い適応を記載している。

今後タウ PET イメージングや体液バイオマーカーの進歩と合わせ、認知症診療に有用な診断体系をアップデートしてゆく必要がある。

なお本適正使用ガイドラインは厚生労働科学特別研究事業（令和 6 年度）「アルツハイマー病の新しい抗 Aβ抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」（代表者：冨本秀和）の支援を受けて作成した。日本医学会「日本医学会 COI 管理ガイドライン 2022」に基づく利益相反指針に従い、利益相反を公開した。

また、以下に示す COI マネージメントを行った。

1. ガイドラインは、研究におけるエビデンスを最優先して決定したが、エビデンスが不足する部分についてはエキスパートオピニオンも参考とした。
2. ガイドラインの内容については、関係学会からの客観的な査読・審査の上で最終的に決定し、その旨を記載した。
3. 研究者全員からの申告を受けた主任研究者において管理の上「R6 厚生労働科学特別研究事業報告書:アルツハイマー病の新しい抗Aβ 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」にて開示している。

改訂第3版の序

改訂第２版の公表から約６年を経過した。この間、アルツハイマー病の疾患修飾薬の開発ならびに各種画像・体液バイオマーカーの開発が精力的に進められ、その中でアミロイド抗体薬が待望のアルツハイマー病疾患修飾薬として承認され、実臨床で使われる見通しとなった。この治療薬は、アミロイド PET または脳脊髄液検査により、脳内のアミロイド β プラークの存在を確認した上で投与する必要があり、いよいよ認知症診療の中でアミロイド PET 検査が使われることになる。今回の改訂では、この疾患修飾薬による治療に対応できるように内容の見直しを行った。医学的な見地から有用と判断された従来の「適切な使用」や診療の中で留意が必要な「不適切な使用」は残しており、本ガイドラインが記載する適用の範囲が保険診療と逐一合致しているわけではない。保険診療に当たっては、疾患修飾薬の添付文書並びに最適使用推進ガイドラインを参照して、適切に実施していただきたい。今後診療の中で、適切な治療対象者の選択と治療効果の判定を行う上で、アミロイド PET も含めた画像・体液バイオマーカーをどのように用いていくかについては新しい知見が蓄積されていくと期待される。適宜診療に適した診断フローの改訂が望まれる。

なお、本ガイドライン改訂作業においても、WG メンバーの利益相反（COI）を確認し内容への影響について配慮した。

改訂第2版の序

PET（陽電子放出撮影法）による脳のアミロイドβ斑（以下、アミロイド）の画像化（アミロイド PET 検査）は、アルツハイマー病等の認知症の研究、診療、および治療薬開発に役立つと期待されている[1-34]。欧米ではすでに 3 種の ^{18}F 標識アミロイド PET 薬剤（^{18}F-florbetapir、^{18}F-flutemetamol、^{18}F-florbetaben）が規制当局の承認を得て発売されている。わが国では、PET 検査に用いる PET 薬剤は医薬品として供給されるよりも、むしろ医療機関によって院内製造される方式が主である。薬事法（2014 年 11 月より改正改称施行され「薬機法」）によれば、PET 薬剤の院内製造に用いる合成装置は医療機器として薬事承認の対象になり、承認に際しては、合成される PET 薬剤の品質に加えて PET 薬剤の有効性と安全性も審査の対象となる。アミロイド PET 薬剤に関しては、上記の 3 薬剤合成装置 3 機種が承認されている。更に、上記のうち 2 薬剤（^{18}F-florbetapir、^{18}F-flutemetamol）は診断薬としての製造販売も開始されている。

アミロイド PET 検査は研究から診療まで幅広い利用の可能性があるため、米国核医学会と国際アルツハイマー病学会は合同で診療に用いる上での適正使用の基準を作成しており[1-4]、わが国でも同様のガイドラインが必要となった。わが国では合成装置の薬事承認が先行することを踏まえ、以下の様な経緯で作成に至った。厚生労働省は認知症対策総合研究事業として、平成 20-25 年度に「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」(班長:石井賢二)を実施したが、その中で、アミロイド PET 検査の適正使用に関連する問題についても議論が行われた。そこで、この研究班を母体として、日本認知症学会、日本神経学会、および日本核医学会が合同でワーキンググループを結成し、アミロイド PET 検査の臨床適応に加えて、検査の依頼、PET 薬剤の院内製造、PET の撮像、読影までをカバーする、適正使用のガイドラインを作成し、「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」として 2015 年 4 月に公表した。

今後は、院内製造による PET 薬剤だけでなく、製薬会社により製造販売された PET 薬剤を用いたアミロイド PET イメージングが実施されることに鑑み、両者をカバーする「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン」として今回の改訂を行った。

本ガイドライン作成にあたっては、次の事項を考慮した。

① 院内製造によるアミロイド PET 薬剤の臨床使用にあたり、薬剤合成と品質管理のための施設要件の設定が望ましいこと

② アミロイド PET 薬剤による撮像結果の判定には、白質への非特異的集積と皮質への特異的集積の微妙な差を見分ける必要があり、画質(均一性やコントラストなど)について撮像装置と撮像方法に一定の性能が要求されること

③ アミロイド PET の読影法は、開発した企業によって、薬剤ごとに病理所見と整合性のある読影法が設定されており、読影者はそのトレーニングを受ける必要があること

④ アミロイド PET を実施することが認知症の診療において必要であるかどうかの判断を適切に行い、また検査結果を診断や治療方針の決定に適切に反映させるためには、PET 検査の必要性の判断と PET 検査結果の臨床的解釈及び診療への活用に際して、認知症に詳しい医師の関与が必要であること

これらの点を踏まえ、わが国におけるアミロイドイメージングの適正使用のための本ガイドラインでは、学会が認定する資格要件を盛り込むこととした。

本ガイドラインは、現時点で明らかになっているアミロイドイメージングの意義にもとづいて、その適正使用の枠組みを示したものである。本ガイドラインにもとづいて診療における適正使用を推し進めるために、アミロイドイメージングによる診断結果がもたらす医療効果や経済効果に関する新しい研究成果を継続的に検討して、必要に応じてガイドラインの改定を行っていく予定である。

なお、本ガイドライン作成作業においては、WGメンバーの利益相反(COI)を確認し内容への影響について配慮した。

2. ガイドラインの目的

本ガイドラインは、診療におけるアミロイドPET薬剤の製造と臨床利用における適正使用を促すことを目的とする。

アミロイドPET薬剤としては、^{18}F-florbetapir、^{18}F-flutemetamol、^{18}F-florbetabenの3剤を念頭においている。

3. アミロイド PET の意義

アミロイドPET検査の意義は、脳における老人斑の密度を推定することである（生体内でのアミロイド染色に相当）[10, 12, 31, 48-56]。

ただし、現在剖検脳との対比で検証されているのは、アミロイドイメージング画像の陽性陰性の判定と病理組織におけるCERAD分類（non～sparse /moderate～frequent）が良く対応するという点のみである[12, 49, 55, 56]。すなわち、診療への適用では陽性か陰性かという定性判定のみが行われる。

病理所見との整合性にもとづいて、アミロイド PET の判定は以下のように解釈されるべきである。すなわち、アミロイド PET が陰性であれば、認知機能障害の原因疾患がアルツハイマー病である可能性は低いと判断される。一方アミロイド PET が陽性である場合、そのような所見はアルツハイマー病の患者で認められるが、他の疾患による認知症や、認知機能正常者でも認められるため[8, 14-25, 28-30]、認知機能障害の原因疾患の判断は、臨床症状や他の検査所見と合わせて行うべきであり、陽性所見のみでアルツハイマー病の診断が確定されるわけではない。アミロイド陽性所見の意義は被験者の年齢に依存しており、65 歳未満の若年発症の場合は鑑別診断における臨床的有用性が高い[32]。

なお、アミロイド PET 診断薬は老人斑ばかりではなく脳血管アミロイド（脳アミロイドアンギオパチー：CAA）にも集積し[33-35]、そのどちらに集積しているかを PET 画像のみから区別することはできないため[36]、結果を解釈する上では留意が必要である。

アミロイド PET の定量的測定や脳内分布の意義や予後予測については十分確立されていないが様々な研究が進展している。定量測定値が老人斑の病理ステージと一定の相関があるという報告[62-64]、認知機能低下の長期予後と関連しているという報告 [65, 66]がある。また、定量測定値は視覚読影結果と一定の相関があることが報告されている [67]。定量測定値としては、関心領域と参照領域における集積値の比（SUVR または SUVr）や共通化された指標である Centiloid が用いられることが多いが[57-60]、撮像装置や撮像プロトコール（待機時間、撮像時間）、画像再構成法、計

測に使用するソフトウェアや計測法が異なれば値も異なるので、その使用にあたっては十分な注意が必要である [69-71]。また、抗アミロイドβ抗体薬によるアミロイド除去効果がアミロイド PET により確認され、臨床効果との関連を示唆する報告[77-81]もなされているが、その背景やメカニズムについてはまだ十分解明されていない。

認知症診療においてアミロイド PET 検査を実施した場合のクリニカルインパクトについては多くの論文が発表されており、診断の変更が約 30%、診断確信度の向上が約 60%、診療計画の変更が約 60%と、大きなインパクトがあることが報告されている[72-75]。一方、検査による予後や費用対効果の改善を結論した報告は少ないが、アミロイド PET 検査による情報が適切な患者管理をもたらすことにより 3-4 年の長期的な経過においては死亡・入院の減少や医療費等の低減の効果があるという報告もある[76]。

4. 検査依頼の適正化

アミロイドPET検査は、認知症やアルツハイマー病に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が、患者を診察した上で、適用を判断して依頼する必要がある。そのために、検査は認知症に関して高度の専門性を有する医師によって依頼されることが望ましい。このため、アミロイドPET検査の依頼を行う医師は一定の研修を修了する必要がある。研修の内容については別途定める。

抗アミロイドβ抗体薬診療の場合には、当該薬の「最適使用推進ガイドライン」における医師要件を満たすことが必要である。

5. 検査実施施設の適正化：アミロイド PET 薬剤製造

院内製造によるアミロイドPET薬剤は、PET検査を行う医療機関の責任にて、医療機器として承認された当該アミロイドPET薬剤合成装置を用いて合成され、製剤化され、品質試験をへて患者に投与されるので、院内製剤の合成環境、合成装置の運用、および品質管理の適正化を図る必要がある。そのために、合成装置のマニュアルや添付文書、日本核医学会が定める基準等[82-87]に準拠する必要がある。

PET薬剤は半減期が短いため無菌試験の結果が判明する前に患者に投与することから、無菌性の確保にはとくに注意を払う必要がある。また、PET検査の一貫性を確保するために、同じアミロイドPET薬剤は異なる医療機関で院内製造されても同じ品質でなければならないこと、そして、院内製造によるアミロイドPET薬剤と、医薬品として販売される同じアミロイドPET薬剤は、同じ品質であり、同じ有効性と安全性を有することを保証する必要がある。そこで、院内製造にあたっては、無菌性の担保と品質試験の信頼性確保が特に重要である。

具体的には、日本核医学会が「院内製造PET薬剤基準」[82]に定める当該アミロイドPET薬剤

の規格、製法および品質試験法に従い、かつ日本核医学会「院内製造PET薬剤の製造管理及び品質管理に関する基準（学会GMP基準）」[83]に準拠する必要がある。そのために、予め当該合成装置およびアミロイドPET薬剤に対する「診療用PET薬剤製造施設認証」[84]を取得する必要がある。

なお、市販の薬剤を用いて検査を行う場合は、添付文書に従って適切に使用する。

6. 検査実施施設の適正化：アミロイド PET 撮像

PET画像は、PET薬剤投与後撮像までの待機時間によって放射能の分布が変わり、また、撮像に用いるPET装置と撮像パラメータによって画質が変わる。PET検査を実施する医療機関が異なっても一定の診断能を有する画像が得られ、アミロイドPET検査を普遍的な検査とするために、標準的な方法で検査が行われ、PET装置毎に最適化された撮像パラメータで撮像される必要がある。そこで、撮像等に用いる装置の性能、撮像計測技術と撮像プロトコール、画像再構成パラメータ、および画像品質を適正化する必要がある。

具体的には、日本核医学会が定める「アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的プロトコール」[85]に従って撮像を行う。また、撮像の品質を確保するために、撮像施設は、使用するPET装置に関して、日本核医学会が定める認証（アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の「PET撮像施設認証」）[86, 87]を受けている必要がある。

アミロイドPET薬剤は、チューブやシリンジに吸着しやすい薬剤や、安易な希釈が禁じられている薬剤があるので、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が提供する情報を把握して、薬剤の性質を熟知したうえで取り扱う。

また、患者や職員等の放射線防護と汚染の防止のため、関係法令と医療機関が定める規則等を遵守し、放射線安全に努める。

7. 検査実施施設の適正化：読影

アミロイドPET画像の読影は、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が定める読影の指針等に基づいて行う。

適正な読影のために、日本核医学会の核医学専門医またはPET核医学認定医の資格を有する医師が、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が実施する読影トレーニングを受け、さらに日本核医学会が実施する当該PET薬剤についての「アミロイドPET読影講習」を修了したうえで、読影を行う必要がある。

8. 臨床使用の適正化（1）：適切な使用

アミロイドPET検査は、臨床的に認知機能障害があり、その背景病理としてアルツハイマー病の可能性が支持、または除外される（アルツハイマー病の病理診断に相当する密度の老人斑が存在するか否かがわかる）と適切な治療のため有益である場合に適応が考慮される。認知症の診断は、「認知症疾患診療ガイドライン2017」（日本神経学会監修、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経治療学会協力）[47]にもとづいた評価法と手順により実施されるべきである。具体的には、認知症の臨床診断は病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、症状、重症度を包括的に把握するように務める。認知機能検査，形態画像検査（CTまたはMRI）、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査等を行い認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように務め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害を除外する[47]。

その上で、以下の目的のために検査を実施することは適切である。

(1) 臨床症状が非定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する軽度認知障害または認知症症例（例えば、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別を必要とする場合）。具体的には、米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会による新しいアルツハイマー病診断基準（NIA-AA 2011）[37]にもとづく臨床的疑診（possible AD dementia）の基準を満たす、臨床経過が非典型的な場合や、病因が混在する場合である。このような症例はアミロイドPETを行わないと臨床的確定診断のために長い経過観察が必要となり、その間に不必要な検査や不適切な治療が繰り返される可能性がある。

(2) 発症年齢が非定型的（65歳未満の発症）であるため、適切な治療のために確定診断を要する軽度認知障害または認知症症例のうち、単純CTまたはMRIで血管性認知症の可能性を否定できる症例。若年で発症する認知症は社会的影響が大きく、かつ急速に進行するため、早期に正確な診断を得る意義が大きい。若年層では健常者におけるアミロイド陽性所見の割合が低いので[32]、アミロイドPETの所見は陰性のみならず陽性であっても診断に有用な根拠となる。

(3) 軽度認知障害または軽度の認知症があり、背景としてアルツハイマー病が疑われるが、抗アミロイドβ抗体薬治療のために確定診断を要する症例。アミロイドPET検査が陽性であれば、アルツハイマー病による軽度認知障害または認知症の可能性が高いと判断されるが[13, 14, 18, 21, 30, 38, 42]、陰性であればアルツハイマー病が認知機能障害の原因である可能性は低く、アルツハイマー病に特有な病態を標的とした治療の対象にはならないと判断される。

(4) 抗アミロイドβ抗体薬によるアミロイドβプラーク除去の確認（投与終了／継続または投

与再開の判断目的)。現時点での当該薬(ドナネマブまたはレカネマブ)の添付文書及び最適使用推進ガイドラインに従って実施する。①投与開始から定められた時期12ヶ月を目安にアミロイドPET検査を行い、陰性であればアミロイドβプラーク除去が達成できたものとして、投与を終了できる。陽性であれば規定の期間投与を継続する(ドナネマブ)。 ②18ヶ月を超えて投与を継続しようとする場合は、アミロイドPET検査を行いアミロイドβプラークが存在していることを確認する(ドナネマブ)。 ③抗アミロイドβ抗体薬による治療を何らかの理由で中断し、一定期間以上を経て再開しようとする場合、原則18ヶ月以内とするが、18ヶ月を超える場合にはアミロイドPET検査を行い、陽性であれば投与を再開し、陰性であれば投与を再開しない(レカネマブおよびドナネマブ)。アミロイド除去の確認は従来通りの視覚2分判定法に基づいて行う。定量値を参考にする場合も視覚判定を主とし、前述の定量値使用上の制約に十分留意して判断すること。

上記 (1) と (2) はアルツハイマー病協会と米国核医学会によるアミロイド PET とタウ PET の適正使用指針[5, 6]においても有用性が高いとされている。ただし、2025 年 4 月 30 日現在わが国では保険未収載である。

9. 臨床使用の適正化(2):不適切な使用

以下の目的や対象者に対して検査を実施することは不適切な使用である。

(1) 進行した重度の認知症症例に対する鑑別診断

(2) 症状・経過が典型的であり、アルツハイマー病の臨床的診断が明らかであるが*、抗アミロイドβ抗体薬治療の対象であるかどうかの判定目的ではなく、診断の確認のみを目的とする場合

*具体的には、アメリカ精神医学会の診断基準(DSM-5)[46]、NINCDS-ADRDA work groupによる診断基準(NINCDS-ADRDA)[45]、あるいはNIA-AA 2011診断基準[37]において臨床的確診(probable AD)と診断される場合

(3) 無症候者に対するアルツハイマー病の発症前診断

(4) 認知症の家族歴を有していたり、アポリポ蛋白E遺伝子(*APOE*)ε4アリルの保有者であったりするというだけの理由

(5) 自覚的な物忘れ等を訴えるが客観的には認知機能障害を認めない場合

(6) アルツハイマー病の重症度の判定

(7) 医療以外の目的(雇用時健康診断や保険契約目的など)

(8) 検査結果のもたらす心理的・社会的影響について配慮ができない場合

上記から自明であるが、アルツハイマー病による認知症の発症予測に関するアミロイド PET の有

用性は確立していないので、無症候者に対する健康診断（検診）としてアミロイド PET 検査を実施することは不適切である。

10. 検査結果の適用の適正化

PET検査結果の解釈と診療方針決定への活用および患者や家族等への説明においても、検査依頼と同様の要件を満たす認知症の専門医師が関わることが必要であり、検査結果の心理的、社会的影響について配慮するとともに、検査結果に応じて継続した経過観察あるいは適切な治療的対応を行うことが求められる。

11. 研究や治療薬開発における使用

診療でなく研究や治療薬治験では、以下の目的で、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）[38, 39]、アルツハイマー病の発症前段階（プレクリニカルAD：preclinical AD）[39, 40]、あるいは前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）[42]の特定のために検査を実施することは適切である。

(1) アルツハイマー病治療薬治験における適切な被験者選択

(2) アルツハイマー病の病態研究、特に早期病態の探索と発症予測因子の解明

12. おわりに

アルツハイマー病に対する疾患修飾薬が実用化し、アミロイド PET も認知症診療の中で疾患修飾薬による治療対象者の選択に用いられるようになった。診断と治療の質を担保し、有効性と安全性を確保するためにガイドラインに沿った適切な検査の実施と運用が求められる。現在認知症疾患修飾薬の開発と画像・体液バイオマーカーの開発が日進月歩で進められており、新たな診断・治療法の実用化に合わせて、本ガイドラインの内容の見直しも適宜行ってゆく必要がある。

13. 参考文献

参考文献の選定方法:
アミロイドイメージングに関する論文は特定の対象群の観察、追跡研究の結果等が多数報告されているが、日常診療における有用性を検討した報告はきわめて少ない。検査の意義も病理診断に相当する。このため国際アルツハイマー病協会と米国核医学会とによるアミロイドイメージングガイドライン(2013 年)では、臨床適用を考察する上での基本論文として 24 編のみを選定している。本ガイドラインでは、これらにその後の代表的論文を加え、日本核医学会による施設認証関連のガイドラインと共に、参考文献として掲載する。

AA-SNMMI ガイドライン [1-6]

1. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. J Nucl Med 2013;54:1011-1013.
2. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Alzheimers Dement 2013;9:e106-109.
3. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement 2013;9:e-1-16.
4. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate Use Criteria for Amyloid PET: A Report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. J Nucl Med 2013;54:476-490.
5. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. Alzheimers Dement 2025 Jan 8. Doi: n10.1002/alz14338.
6. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. J Nucl Med 2025 Jan 8. Doi: 10.2967/jnumed.124.268756.

SNMMI/EANM 実施手順ガイドライン [7]

7. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, et al. SNMMI procedure standard / EANM practice guide line for amyloid PET imaging of the brain 1.0. J Nucl Med 2016;57:1316-1322 .

臨床適用基本文献 [8-32]

8. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. Ann Neurol 2012;72:578-586.
9. Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, et al. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. Arch Neurol 2007;64:431-434.
10. Ikonomovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. Brain 2008;131:1630-1645.
11. Cairns NJ, Ikonomovic MD, Benzinger T, et al. Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid beta in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report. Arch Neurol 2009;66:1557-1562.

12. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. Lancet Neurol 2012;11:669-678.
13. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, et al. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study. Neurology 2012;79:1636-1644.
14. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Brain 2010;133:3336-3348.
15. Koivunen J, Pirttila T, Kemppainen N, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26:378-383.
16. Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. Arch Neurol 2008;65:1304-1309.
17. Mok V, Leung EY, Chu W, et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia. J Neurol Sci 2010;290:135-137.
18. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. Neurology 2009;73:754-760.
19. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. Neurology 2011;77:2034-2042.
20. Sojkova J, Driscoll I, Iacono D, et al. In vivo fibrillar beta-amyloid detected using [11C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults. Arch Neurol 2011;68:232-240.
21. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. Ann Neurol 2009;65:557-568.
22. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. Arch Neurol 2011;68:1398-1403.
23. Villain N, Chetelat G, Grassiot B, et al. Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. Brain 2012;135:2126-2139.
24. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 2008;29:1456-1465.
25. Foster ER, Campbell MC, Burack MA, et al. Amyloid imaging of Lewy body-associated disorders. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2010;25:2516-2523.
26. Kepe V, Ghetti B, Farlow MR, et al. PET of brain prion protein amyloid in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. Brain Pathol 2010;20:419-430.
27. Villemagne VL, McLean CA, Reardon K, et al. 11C-PiB PET studies in typical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:998-1001.
28. Jagust WJ, Bandy D, Chen K, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. Alzheimers Dement 2010;6:221-229.
29. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol 2007;62:229-234.
30. Morris JC, Roe CM, Grant EA, et al. Pittsburgh Compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. Arch Neurol 2009;66:1469-1475.
31. Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA neurology 2015;72:287-294.
32. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. JAMA 2015;313:1939-1949.

アミロイド血管症への集積 [33-36]
33. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol 2007;62:229-34.
34. Raposo N and Sonnen JA. Amyloid-PET in cerebral amyloid angiopathy: Detecting vascular amyloid deposits, not just blood. Neurology 2017;89:1437-1438.
35. Charidimou A, Farid K, Tsai HH, et al. Amyloid-PET burden and regional distribution in cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis of biomarker performance. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89:410-417.
36. Ikonomovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. Brain 2008;131:1630-45.

臨床診断基準とガイドライン
NIA-AA 2011 診断基準 [37-39]
37. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:263-269.
38. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:270-279.
39. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:280-292.

NIA-AA 2018 診断基準 [40]
40. Jack CRJr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2018;14(4):535-562.

AA 2024 診断基準 [41]
41. Jack CRJr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement 2024 Aug;20(8):5143-5169.

IWG-2 診断基準 [42-44]
42. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014;13:614-629
43. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol 2021;20(6):484-496.
44. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct—An International Working Group Recommendation. JAMA Neurology 2024;81(12):1304-1311.

NINCDS-ADRDA 診断基準 [45]
45. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-944.

DSM-5[46]
46. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013.

認知症疾患治療ガイドライン 2017 [47]
47. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 日本神経学会 監修、「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編, 東京, 医学書院, 2017.

画像病理対応
Florbetapir[10, 48-51]
48. Carome M, Wolfe S. Florbetapir-PET imaging and postmortem beta-amyloid pathology. JAMA : the journal of the American Medical Association 2011;305:1857; author reply 1857-1858.
49. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA 2011;305:275-283.
50. Beach TG, Schneider JA, Sue LI, et al. Theoretical impact of Florbetapir (^{18}F) amyloid imaging on diagnosis of alzheimer dementia and detection of preclinical cortical amyloid. J Neuropathol Exp Neurol 2014;73:948-953.
51. Dugger BN, Clark CM, Serrano G, et al. Neuropathologic heterogeneity does not impair florbetapir-positron emission tomography postmortem correlates. J Neuropathol Exp Neurol 2014;73:72-80.

Flutemetamol[31, 52-55]
52. Rinne JO, Wong DF, Wolk DA, et al. [^{18}F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid beta detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies. Acta Neuropathol 2012;124:833-845.
53. Rinne JO, Frantzen J, Leinonen V, et al. Prospective flutemetamol positron emission tomography and histopathology in normal pressure hydrocephalus. Neurodegener Dis 2014;13:237-245.
54. Wong DF, Moghekar AR, Rigamonti D, et al. An in vivo evaluation of cerebral cortical amyloid with [^{18}F]flutemetamol using positron emission tomography compared with parietal biopsy samples in living normal pressure hydrocephalus patients. Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging 2013;15:230-237.
55. Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. JAMA Neurol 2015;72(3):287-294.

Florbetaben[56]
56. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study. Alzheimers Dement 2015;11:964-974.

PiB[57]
57. Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, et al. Clinicopathologic and ^{11}C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. Brain 2015138:1370-1381.

定量・診断薬互換性 [58-61]
58. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. Alzheimers Dement 2015;11:1-15.
59. Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry

2012;83:923-926.
60. Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. ^{18}F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. Ann Neurol 2010;68:319-329.
61. Villemagne VL, Mulligan RS, Pejoska S, et al. Comparison of ^{11}C-PiB and ^{18}F-florbetaben for Abeta imaging in ageing and Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:983-989.

定量値の意義 [62-71]

62. Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. Alzheimers Dement 2018;14(12):1565-1571.
63. Dore V, Bullich S, Rowe CC, et al. Comparison of ^{18}F-florbetaben quantification results using the standard Centiloid, MR-based, and MR-less CapAIBL((R)) approaches: Validation against histopathology. Alzheimers Dement 2019;15(6):807-816.
64. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [^{11}C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. Alzheimer's Dement 2019;15(2):205-216.
65. Amadoru S, Dore V, McLean CA, et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2020;12(1):22
66. van der Kall LM, Truong T, Burnham SC, et al. Association of beta-Amyloid Level, Clinical Progression, and Longitudinal Cognitive Change in Normal Older Individuals. Neurology 2021;96(5):e662-e670.
67. Hanseeuw BJ, Malotaux V, Dicot L, et al. Defining a Centiloid scale threshold predicting long-term progression to dementia in patients attending the memory clinic: an [^{18}F] flutemetamol amyloid PET study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021;48(1):302-310
68. Muller EB, Stokke C, Stokmo HL, et al. Evaluation of semi-quantitative measures of ^{18}F-flutemetamol PET for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Quant Imaging Med Surg 2022;12(1):493-509
69. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022;49(10):2508-3528.
70. Matsuda H, Okita K, Motoi Y, et al. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspedted Alzheimer's disease: a multicenter study. Ann Nucl Med 2022;36(12):1039-1049
71. Matsuda H, Soma T, Okita K et al. Development of software for measuring brain amyloid accumulation using ^{18}F-florbetapir PET and calculating global Centiloid scale and regional Z-score values. Brain Behav 2023;13(7):e3092

クリニカルインパクト [72-76]

72. Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, et al. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. Alzheimer Dis Assoc Disord 2013;27:4-15.
73. Grundman M, Johnson KA, Ming Lu, et al. Effect of amyloid imaging on the diagnosis and management of patients with cognitive decline: Impact of appropriate use criteria. Dementia Geriatr Cog Disorders 2016;41:80-92.
74. Bensaidane MR, Bauregard J-M, Poulin S, et al. Clinical utility of amyloid PET imaging in the differential diagnosis of atypical dementias and its impact on caregivers. J Alzheimers Dis 2016;52(4):1251-1262.
75. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among

Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. JAMA 2019;13:1286-1294. (IDEAS study)
76. van Maurik IS, Broulikova HM, Mank A, et al. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting. Alzheimers Dement 2023;19(5):2006-2013.

抗アミロイド抗体薬関連 77-81

77. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. Nature 2016;537:50-6.
78. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 2022;9:197-210.
79. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2021;384:1691-1704.
80. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2023;388:9-21.
81. John R. Sims JAZ, Cynthia D. Evans, Ming Lu, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; doi:10.1001/jama.2023.13239

日本核医学会の基準および認証 82-87

82. 日本核医学会 PET 核医学委員会・分子イメージング戦略会議「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」2019 年 6 月 4 日第 5.2 版、(http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/innaiseizou_pet_yakuzaikijun_5_2_20190614.pdf)
83. 日本核医学会「院内製造 PET 薬剤の製造管理及び品質管理に関する基準(学会 GMP 基準)」第 1 版、2025 年
84. 日本核医学会 PET 薬剤製造施設認証小委員会「診療用 PET 薬剤製造施設認証の概要」第 3.6 版、2021 年 9 月、(http://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2021/10/診療用施設認証の概要第 3.6 版.pdf)
85. 日本核医学会・PET 核医学委員会「アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の標準的プロトコール公開版」第 7 版、2024 年 6 月 12 日、(http:// jsnm.org/wp_jsnm/uploads/2024/06/アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の標準的プロトコール第 7 版.pdf)
86. 日本核医学会・PET 撮像施設認証制度委員会・PET 核医学委員会「日本核医学会による PET 撮像施設認証の概要」、2022 年 4 月 11 日、(http:// jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2022/06/JPEQi_Overview _20220411.pdf)
87. Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, et al. Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. EJNMMI Phy 2016;3(1):23

補遺　タウ PET イメージングの現状と診療における位置付け

タウ PET イメージングはアルツハイマー病における中核病理であるタウタンパク病変（神経原線維変化）を可視化する診断技術として、アミロイドβプラーク（老人斑）を可視化するアミロイド PET に続いて開発された。初期に開発された診断薬の中で臨床研究に多く使われた ^{18}F-Flortaucipir は画像病理相関による検証[1]にもとづいて、神経原線維変化の脳内分布と密度を可視化する診断薬として FDA より承認された。その後、感度や非特異的結合を改良した第 2 世代の診断薬（^{18}F-MK6240、^{18}F-RO948、^{18}F-GTP-1、^{18}F-PI2620、^{18}F-PM-PBB3（^{18}F-APN-1607）等）が開発され、臨床研究に用いられている。タウ PET は臨床病型や病期とよく相関し、大脳新皮質におけるタウ病理の存在は直近の予後を予測できると考えられている。アルツハイマー病の改訂診断基準[2]では、タウ PET はアルツハイマー病のステージングを決定するバイオマーカーであり、予後予測や治療効果判定を行うためのマーカーとして位置づけられている。アルツハイマー病協会と米国核医学会によるアミロイド PET とタウ PET の適正使用基準[4, 5]では非定型的な臨床像を呈する症例における確定診断やアルツハイマー病が疑われる有症候者（軽度認知障害又は認知症）における予後推定などに有用性が高いとされる。しかし、認知症診療におけるタウ PET の意義やクリニカルインパクトを検証した研究は少なく[3]、認知症診療における意義や有用性はまだ確立されていない。

タウ PET 薬剤のうちわが国では ^{18}F-Flortaucipir（タウヴィッド）が承認されているが、2025 年 4 月 30 日現在保険収載はされておらず、効能はドナネマブ投与対象者に限定されており、診療においてアルツハイマー病の診断に使用することは想定されていないことに注意する必要がある（最新のタウビッド添付文書を参照）。

タウ PET イメージングは薬剤毎の違いが大きく、撮像法や読影解析法の標準化が試みられているが[6]まだ確立されていない。

なお、非アルツハイマー病疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ピック病など）におけるタウタンパク病変（4R タウまたは 3R タウ）を可視化する診断薬は、アルツハイマー病におけるタウタンパク病変（3R/4R タウ）を可視化する診断薬とは結合特性が異なるため、有用性については別途の検証が必要である。

参考文献

1. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MDSr, et al. Positron Emission Tomography Imaging with [^{18}F]flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. JAMA Neurol 2020;77(7):829-839.
2. Jack CRJr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement 2024 Aug;20(8):5143-5169.
3. Shimohama S, Tezuka T, Takahata K, et al. Impact of Amyloid and Tau PET on

Changes in Diagnosis and Patient Management. Neurology 2023;100(3):e264-e274.
4. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. Alzheimers Dement 2025 Jan 8. Doi: n10.1002/alz14338.
5. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. J Nucl Med 2025 Jan 8. Doi: 10.2967/jnumed.124.268756.
6. Villemagne VL, Leuzy A, Bohorquez SS, et al. CenTauR: Toward a universal scale and masks for standardizing tau mapping studies. Alzheimers Dement (Amst) 2023; 15(3):e12454

認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン

第 1 版　2021 年 3 月 31 日
第 2 版　2023 年 9 月 30 日
第 3 版　2025 年 3 月 31 日

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」
作成委員会

代表者：
池内 健（新潟大学脳研究所・教授）

作成委員：
山田 正仁（国家公務員共済組合連合会 九段坂病院・院長、東京科学大学・特命教授）
田中 稔久（大阪けいさつ病院・センター長）
小原 知之（九州大学病院・講師）
井原 涼子（東京都健康長寿医療センター・医長）
春日 健作（新潟大学脳研究所・助教）
森 康治（大阪大学医学系研究科・講師）

監修　日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会、日本精神神経学会、日本老年医学会、日本神経治療学会

改訂の履歴

初版

厚生労働省科学研究費 研究班（研究代表者 池内 健）

・「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」

・ 追補 1「機器特異的な適正使用基準 末梢血中アミロイドβ測定システム（島津製作所）の適正使用基準」

日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会監修

改訂第 2 版における変更点

1. 指針の名称を「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、*APOE* 検査の適正使用指針」に変更し、対応する記載の変更・追加を行った。
2. 作成委員を追加し、認知症関連 6 学会（日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会、日本精神神経学会、日本老年医学会、日本神経治療学会）の監修のもと、適正使用指針を改訂した。
3. アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の薬事承認に伴い、本適正使用指針の内容を変更した。
4. *APOE* 遺伝型検査の適正使用指針を追補 2 として作成した。
5. 最新の文献を追加する等、最新の知見に基づいて指針を改訂した。

改訂第 3 版における変更点

1. 指針の名称を「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」に変更し、対応する記載の変更・追加を行った。
2. *APOE* 検査に関する適正使用ガイドラインは本指針から分離され、独立したガイドラインが別途改訂された
3. 脳脊髄液および血液バイオマーカー検査の最近の知見に基づいて指針を改定した
4. 脳脊髄液バイオマーカー検査が新たに保険収載されたことに伴い、本ガイドラインを改定した
5. 最新の文献を追加した

目次

1. はじめに p4
2. 用語の説明 p4-6
3. 適正使用ガイドラインの目的 p6
4. バイオマーカー測定の意義 p6-7
5. バイオマーカー測定方法 p7
6. 検査依頼の適正化 p8
7. 腰椎穿刺の実施 p8
8. 臨床使用の適正化：適切な使用 p8-9
9. 血液バイオマーカーの適正使用 p10-11
10. 臨床使用の適正化：不適切な使用 p11-12
11. 検査結果の適切な解釈と開示 p12-13
12. 臨床研究や疾患修飾薬開発における使用 p13
13. 資金源及び利益相反（conflict of interest: COI） p13-14
14. おわりに p14
15. 参考文献 p15-20

1. はじめに

先端計測技術の進歩に伴い、認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの開発が進んでおり、認知症の診断精度を向上させるツールとして、これら液性バイオマーカーの臨床応用が進められている。測定系の精度管理や測定結果の解釈が不十分な場合、被験者に不正確な情報を提供する可能性があり、バイオマーカーの適正な使用が求められる。本適正使用指針は、厚生労働省科学研究費「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」（研究代表者：池内 健）課題において、アルツハイマー病を中心とした認知症における脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用の普及を目的に 2021 年に初版が策定された。策定にあたっては、本邦の医療現場を考慮しながら、実臨床での活用実態、国内外の臨床研究の成果ならびに海外のガイドライン、専門家の意見を参考とした。初版策定後、早期アルツハイマー病（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症）に対する複数の疾患修飾薬が臨床実装され、脳脊髄液アミロイドβ（amyloid-β: Aβ）42/40 検査とアミロイド PET 検査が抗 Aβ 抗体治療の要否を検討する目的で保険収載された。このような認知症および軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）に対するバイオマーカーを取り巻く状況の変化に対応するために指針を改訂した。本改訂適正使用指針・第 3 版が、わが国における認知症および MCI に対するバイオマーカーの適正使用の普及や研究の推進につながることを期待する。

2. 用語の説明

アルツハイマー病

本適正指針で用いるアルツハイマー病は、認知症を前提とする臨床診断を意味するものではなく、疾患を特徴付ける病理変化により定義される。次に示す用語で説明するように、認知機能正常な状態（アルツハイマー病の前臨床期/プレクリニカル AD）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）を経て、認知症を呈する状態（AD dementia）に至ると考えられる[1-3]。

アルツハイマー病による認知症（AD dementia）

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として臨床的に認知症を発症した状態[1]。

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）

客観的に裏付けられる持続的かつ進行的な軽度の認知障害を有するが、日常生活は自立している状態[2]。認知症を発症する前駆段階として注目されている。

アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）

アルツハイマー病の病理的変化を背景とし、臨床的に軽度認知障害を呈する状態[2]。

早期アルツハイマー病 (early Alzheimer's disease)

MCI due to AD と AD による軽度認知症をあわせて早期アルツハイマー病と称する。現在、実臨床で用いられている抗 Aβ 抗体薬の治療対象期である。

前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、何らかの症状を呈するが、認知症を発症する前駆状態[4]。NIA-AA 2011 におけるプレクリニカル AD ステージ 3 とアルツハイマー病による軽度認知障害に対応する。

アルツハイマー病の前臨床期/プレクリニカル AD（preclinical AD）

アルツハイマー病の病理学的変化を有するが、臨床的に認知機能が正常な状態[3]。アルツハイマー病の病理学的変化の有無は分子イメージング（アミロイドおよびタウイメージング）もしくは液性バイオマーカーにより規定される。

バイオマーカー

バイオマーカーは通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的かつ定量的に測定され評価される特性と定義される。使用目的により診断マーカー、予後マーカー、階層化マーカー、予測マーカー、代替マーカーなどに分類される。

診断閾値（カットオフ）

診断閾値（カットオフ）は、バイオマーカー測定値を用いて特定の疾患や病態があると診断する検査の限界値で、カットオフ値とも呼ばれる。症例対照研究により、疾患・非疾患群の測定値の分布を調べ、最適な値に設定される。

疾患修飾薬

疾患修飾薬とは、疾患の原因となっている病態生理学的な変化を標的とし、疾患の発症や進行を抑制する薬剤のことをいう。しばしば症状改善薬と対比的に用いられる。

アミロイド β 検査

脳内 Aβ 蓄積の有無を判定するために実施される脳脊髄液 Aβ 測定やアミロイド PET 検査のこと。抗 Aβ 抗体薬の治療対象者を選別するために実施される事前検査としての役割を有する。

3. 適正使用ガイドラインの目的

本適正使用指針は、認知症および軽度認知障害の診療を向上させるために、脳脊髄液・血液バイオマーカーの臨床利用における適正使用を促すための資料を提供することを目的としている。

4. バイオマーカー測定の意義

アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイド β42 (Aβ42) 低下とタウ蓄積を反映するリン酸化タウの上昇は、アルツハイマー病脳で認められる病理所見と相関することが明らかにされている[5-7]。脳脊髄液中のリン酸化タウは、181 番目のアミノ酸であるスレオニンがリン酸化された pT181 が主に測定されている。脳脊髄液中の総タウは神経細胞の損傷と神経変性の程度を反映する[8,9]。アルツハイマー病の脳脊髄液では Aβ42 および Aβ42/40 が低下し、リン酸化タウ pT181、総タウが上昇するパターンを示す[10]。脳脊髄液 Aβ42 および Aβ42/40 は認知機能低下の有無にかかわらず脳内 Aβ の蓄積と相関し、アミロイド PET で検出される Aβ 沈着とよく相関する[11,12]。脳脊髄液 Aβ42 は、アミロイド PET よりも早期のアルツハイマー病・病態を反映することが示唆されている[13]。アミロイド PET 検査を参照とした場合、脳脊髄液 Aβ42 測定は感度 87.6%，特異度 86.2%，AUC（area under the curve）0.90 で脳内アミロイド蓄積陽性/陰性を識別できる[14]。脳脊髄液総タウ/ Aβ42 あるいはリン酸化タウ pT181 / Aβ42 の比率を算出すると感度 91.1～92.1%、特異度 86.3～89.8%、AUC 0.95～0.96 に識別精度が向上する[14]。認知症における鑑別診断においては、アルツハイマー病による認知症と診断できる感度/特異度は、脳脊髄液 Aβ42 が 75%/71%、総タウ 75%/78%、リン酸化タ pT181 75%/77%であり、Aβ42 と総タウを組み合わせると感度 96%、特異度 90%と良好な診断効率が得られることがメタ解析により示されている[15]。

2018 年にバイオマーカーを中心にアルツハイマー病・病態を理解する Research framework 基準が策定された[16]。Research framework 基準では、脳内病変を反映するバイオマーカーとして A（Aβ 蓄積）、T（タウ蓄積）、N（神経変性）を設定し、認知機能低下などの症状とは独立した観点からアルツハイマー病の病態を AT(N)分類に

より階層化する試みである。A+群はAβ蓄積を認める連続した病態（アルツハイマー病連続体）として理解され、認知機能障害を伴うA-群は非アルツハイマー病タイプの病態の存在が推察される。2024年にアルツハイマー協会（Alzheimer Association: AA）から「アルツハイマー病の診断と病期に関する改訂診断基準」（以下、AA改訂診断基準と略す）が発表された[17]。AA改訂診断基準においては、生物学的な変化に基づいてアルツハイマー病の診断を行い、臨床的な評価を行った上で病期分類を行うスキームが提唱されている。アルツハイマー病の診断に用いるバイオマーカーとして脳脊髄液pT181/Aβ42、総タウ/Aβ42、Aβ42/40、血漿pT217および%pT217（非リン酸化タウT217との比率）、アミロイドPETが例示された。一方で、International Working Group (IWG) からはADを臨床生物学的に規定する診断基準が提唱されている[18]。今後、これらの診断基準の有用性を実臨床で検証していく必要がある。

5. バイオマーカー測定方法

脳脊髄液および血液中の微量分子や物質を測定する方法として、酵素免疫測定法（ELISA：Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）、質量分析装置を用いた測定法，蛍光ビーズ発光法、電気化学発光法などの測定技術が応用されている。保険収載されている脳脊髄液検査は、全自動型免疫アッセイ測定法ルミパルス®およびELISAによるリン酸化タウpT181と総タウの測定である。リン酸化タウは、認知症の鑑別診断を目的に測定でき、総タウの測定はクロイツフェルト・ヤコブ病の診断目的に保険診療として実施できる。全自動型免疫アッセイ測定法ルミパルス®による脳脊髄液Aβ42/40測定は、脳内Aβ蓄積の判定を効能とした体外診断用医薬品承認を受け、2023年に抗Aβ抗体薬の治療要否を判断する検査として保険収載された[19]。また、質量分析装置を用いた血液中のアミロイドペプチド測定システムが体液検査用機器として製造販売承認を受け[20]、全自動型免疫アッセイ測定法HISCL（high sensitivity chemiluminescence enzyme-immunoassay）による血漿中Aβ42/40比測定が脳内アミロイド有無の判定を効能として体外診断用医薬品承認を受けている[21]。上記以外にも研究を目的とした脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定が研究室レベルで実施されているが、同一測定システムを用いても、施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題がある。

6. 検査依頼の適正化

脳脊髄液・血液バイオマーカー検査は、認知症に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が患者を診察し、認知機能状態を把握した上で、検査の目的と有用性を判断して依頼する。そのため、バイオマーカー検査に関しては認知症の関連学会の専門医等の医師によって依頼されるべきである。

臨床検体を取扱う際には以下の点に留意する[22, 23]。脳脊髄液サンプルの採取する際には、ガラスやポリスチレンの容器は吸着が生じやすいため、ポリプロピレン製の採取容器を用いることが推奨される。外注検査として提出する際には、定められた量の脳脊髄液を指定された容器に直接採取し、提出することが大切である。検体採取後は速やかに測定を行い、やむを得ない場合には密閉の上、凍結保存（-80°C が望ましい）する。保存検体の凍結融解は最小限に抑える。検体のサンプリングを適正に実施しないと、検査結果の正しい解釈ができないばかりか、誤診につながる可能性があることに留意が必要である。

7. 腰椎穿刺の実施

認知症者から脳脊髄液を採取するために行われる腰椎穿刺は、基本的な医療技術の一つであり、適切な手順を踏めば比較的安全な手技である[24]。腰椎穿刺を実施する際には検査の目的、手技の内容、生じうる合併症について説明を行い、被検者もしくは家族など代諾者から同意を得るように務める。合併症のリスクを減らすために、抗凝固薬などの内服薬や穿刺部位の感染巣の有無を確認する。頭蓋内病変、意識障害、瞳孔固定・散大、視神経乳頭浮腫等の脳ヘルニアの徴候は、腰椎穿刺の禁忌である。腰椎穿刺の合併症として頻度が高いものは腰椎穿刺後頭痛である[25,26]。無外傷性穿刺針の使用により、腰椎穿刺後の頭痛の頻度が軽減することが報告されている[27]。

8. 臨床使用の適正化:適切な使用

認知症の診断は、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」[28]（日本神経学会監修、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経治療学会協力）に基づいた評価法と手順により実施されるべきである。同ガイドラインにおいては、認知症の診断について次のように記載されている。「認知症の臨床診断は、病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、重症度を包括的に把握するように努める。認知機能検査、形態画像検査（CT または

MRI）、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査などを行い、認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように努め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害を除外する。」

脳脊髄液および血液バイオマーカー検査は、臨床的に認知機能障害があり、その背景病理を加味して認知症の病型を診断する、あるいは除外することが、診療上有益と考えられる場合に実施が考慮される。

早期アルツハイマー病に対する抗 Aβ 抗体薬レカネマブとドナネマブが、第 3 相試験において有意な臨床効果を示したことが報告された[29,30]。有効性と安全性の観点から、レカネマブとドナネマブは厚生労働省において薬事承認を受け、早期アルツハイマー病を対象とした治療薬として保険収載された。抗 Aβ 抗体薬は脳内 Aβ を治療標的としていることから、脳脊髄液バイオマーカーもしくはアミロイド PET によるアミロイド β 検査により、脳内 Aβ 陽性所見を確認する必要がある。アルツハイマー病による MCI または軽度認知症が臨床的に疑われ、抗 Aβ 抗体薬の対象となるか否かの判断のためにアミロイド β 検査を実施することは適切である。脳脊髄液検査においては、Aβ42/40 もしくはリン酸化タウ pT181/Aβ42 により脳内アミロイド蓄積の有無を判定する（保険診療として現時点で認められているのは Aβ42/40 のみ）。また、脳脊髄液 Aβ42/40 もしくはリン酸化タウ pT181/Aβ42 は、アルツハイマー病の臨床診断の補助診断検査として有用である。これらの検査を保険診療として実施する際には、治療薬および検査薬の添付文書ならびに最適使用推進ガイドラインを参照し、適切に実施する[31,32]。

脳脊髄液 Aβ42/40 比とリン酸化タウ pT181 は、両者の結果が不一致を示すことがあり、異なる病態を反映するバイオマーカーであると考えられる[33,34]。Aβ42/40 比とリン酸化タウ pT181 の両者を測定することは、脳内病理の推定や正確な臨床診断に有用である（現時点で両者の同時算定は保険診療として認められていない）。脳脊髄液の結果が陰性であっても、カットオフ周辺の測定値をとる等、臨床的判断が保留される場合には、1～2 年後に再検することを考慮する。脳脊髄液 Aβ42/40 比および Aβ42/リン酸化タウとアミロイド PET の相関は高く、概ね両者の結果は一致するが、約 10%の頻度で両者が不一致を示すことがある[35,36]。脳脊髄液検査が陰性であっても、臨床的にアルツハイマー病の可能性が高いと担当医が判断する場合には、アミロイド PET 検査を併用して評価することが望ましい。

9. 血液バイオマーカーの適正使用

認知症に対する血液バイオマーカーの開発が進んでおり、臨床応用に資する有用なデータが蓄積されている[37,38]。血液バイオマーカーを実臨床で活用するためには、脳内 Aβ 蓄積の検出に対して、既に承認されている脳脊髄液バイオマーカーと同等もしくはそれ以上の性能を有することが求められる。実臨床における血液バイオマーカーは、アミロイド PET 検査による脳内 Aβ 陽性/陰性を感度 90%、特異度 90%程度以上の精度で識別することが求められる[17,39]。血漿中のリン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 は、アミロイド PET 検査を参照とした時に脳内 Aβ 蓄積を感度 90～93%、特異度 91～94%、AUC (area under the curve) 0.91～0.97 で検出できることが国内外から報告されており[40-42]、脳内 Aβ 蓄積を高い精度で検出した。そのため血漿中のリン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 は、臨床的に活用が可能な血液バイオマーカーとして推奨される。Aβ42/40 比などの血漿 Aβ 分子種比は、脳内 Aβ 蓄積と有意に相関することが報告されているが[43]、その精度はリン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 よりも低いことが報告されている[44]。脳内 Aβ 蓄積陽性者と陰性者の血漿 Aβ42/40 比の変化量は比較的小さく、脳内 Aβ 蓄積の有無を判別する際の頑強性についての課題がある[39,45]。実臨床での血液バイオマーカーの活用は、認知機能低下を示す症候者に対して行い、無症候者に対して血液バイオマーカーを測定すべきではない。

血漿中リン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 測定は、抗 Aβ 抗体薬の事前検査として行われる脳脊髄液検査や PET 検査のプレスクリーニング検査として実施されることが推奨される[46]。その際には、血液バイオマーカー検査は認知症に関する十分な経験と知識を有する認知症関連学会の専門医等の医師が実施すべきであり、必要に応じて他の検査を組み合わせ、脳内 Aβ 蓄積のハイリスク群であるか否かについて臨床的に判断する。また検査前後に血液バイオマーカー検査に関する十分な説明を行う。血液バイオマーカー検査が保険収載され、臨床現場で実施する際には、抗 Aβ 抗体薬および検査薬の添付文書ならびに最適使用推進ガイドラインを参照し、適切に実施する[31,32]。

血漿中リン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 等の血液バイオマーカーの結果が陰性である場合、脳内 Aβ 蓄積を欠いている可能性が高いと判断される。しかしながら血液バイオマーカー測定結果が偽陰性を示す可能性を考慮し、担当医が臨床的にアルツハイマー病を強く疑う場合には、血液バイオマーカーの結果が陰性であっても、脳脊髄液検査やアミロイド PET 検査を追加して精査することを考慮する。また、血液バ

イオマーカーの結果が陽性であった場合、脳脊髄液もしくはアミロイド PET 検査を実施し、脳内 Aβ 所見が陽性であることを確認することが推奨される。脳 Aβ 蓄積はレビー小体型認知症等の他の認知症性疾患においても認めることがあるため、担当医は臨床所見を総合的に加味して血液バイオマーカーの結果を解釈すべきである[47-49]。

血液バイオマーカーは急速な進歩をとげている分野なので、国内外の最新の知識の収集に努める。血液バイオマーカーの実用化においては、検査前および検査プロトコルを標準化する。実臨床環境下においてデータをより一層蓄積し、血液バイオマーカーの性能を検証することが望ましい。また、併存疾患（腎機能低下、心血管疾患、脳血管疾患など）や加齢の影響などの交絡因子を明らかにしていくことも、血液バイオマーカーの検査結果を正しく解釈する上で重要である[39,50]。

上記の血液バイオマーカー以外では、リン酸化タウ pT205、pT181、pT231、微小管結合領域（MTBR）タウ 243、神経フィラメント軽鎖、GFAP、ニューログラニンなどが認知症の病態を反映する血液バイオマーカーとして報告されているが[51]、未だ研究開発の段階であり、実用化までには更なるデータの蓄積が必要である。

10. 臨床使用の適正化：不適切な使用

以下の目的や対象者に対してバイオマーカー検査を実施することは不適切と考える。

・アルツハイマー病を含む認知症の発症前診断や発症予測を目的に無症候者を対象に行う検査
・自覚的な物忘れ等を訴えるが、客観的には認知機能障害を認めない場合
・認知症の重症度の判定
・脳脊髄液を採取するために実施する腰椎穿刺の際に、合併症が生じるリスクが高い方や過度な身体的負担が予想される場合
・遺伝性認知症の家系員に対して遺伝要因の保持状態を推定するための使用
・無症状の *APOE* ε4 保持者に対して脳内 Aβ 蓄積を予測する目的
・保険収載されているアルツハイマー型認知症に対する症状改善薬（ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン、メマンチン塩酸塩）および抗 Aβ 抗体薬の治療効果を判定するための使用。抗 Aβ 抗体薬治療により液性バイオマーカーが改善することが報告されているが[29,30]、Aβ プラーク除去と液性バイオマーカー変化との相関は弱く、個々の症例において抗 Aβ 抗体薬の治療効果判定を

液性バイオマーカーで行うことは現時点では困難である。ドナネマブ治療効果としての Aβ プラーク除去の確認は、液性バイオマーカーでなくアミロイド PET を用いることが最適使用推進ガイドラインにより推奨されている[32]。

・医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）

・バイオマーカーの結果の解釈を十分に行わず、適切な結果の開示が行えない場合

11. 検査結果の適切な解釈と開示

バイオマーカー検査は疾患の診断や背景病理の推定など多彩な病態判断に用いられる。目的とする病態を 100%正しく判別できる検査はほとんどなく、種々の要因により偽陽性や偽陰性が生じることがある。検査の診断特性は感度と特異度という 2 つの指標を考慮する。感度が高い検査は目的疾患を見逃すこと（偽陰性）が少なく、特異度が高い検査は偽陽性が少ない。定量的検査においては、適切な診断閾値（カットオフ値）が設定される[52]。スクリーニング目的でバイオマーカーを用いる際には偽陰性を最小限に抑えることが重要であり、高い陰性的中率（negative predictive value: NPV）が求められる。また、スクリーニングによる絞り込み効果を発揮させるためには、ある程度以上の陽性的中率（positive predictive value: PPV）も必要である。血液バイオマーカーにおいては、2 段階のカットオフ値を設定することで、高い NPV と PPV を達成することが可能であることが示されている[39]。NPV と PPV は検査前確率（真の陽性率）により変動するため、個人レベルでのバイオマーカーの結果の解釈に留意する必要がある。同じ感度・特異度を有するバイオマーカーであっても、脳 Aβ 陽性率が低い若年者を対象としたバイオマーカー検査は PPV が低くなり、一方、脳 Aβ 陽性率が高い超高齢者では NPV が低くなる[53]。

バイオマーカー検査の結果を解釈するには、検査の分析妥当性と臨床的妥当性を理解する必要がある。バイオマーカーの結果のみで臨床診断を行うことなく、必要に応じて他の検査を追加し、包括的に鑑別診断を行うように務める。特にカットオフ値周辺の測定値は、偽陽性、偽陰性の可能性があることを考慮する必要がある。

脳脊髄液・血液バイオマーカーの結果の患者や家族等への説明は、検査依頼と同様に認知症の関連学会の専門医等が実施する。検査結果の有用性と限界を説明し、心理的・社会的影響について配慮する。検査結果に応じて、適切な助言を提供するとともに、必要に応じて継続した診療を行うことが望まれる。

脳脊髄液 Aβ42/Aβ40 もしくはリン酸化タウ pT181/Aβ42 が正常範囲内であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性は低いと判断される。一方、Aβ42/Aβ40、リン酸化タウ pT181/Aβ42 が基準値よりも超えている場合、脳内 Aβ 蓄積陽性が示唆され、アルツハイマー病の診断を支持するが、脳内 Aβ 蓄積は他の認知症や認知機能正常高齢者でも認めることがある[11]。そのため、認知機能障害の原因の判断は、臨床症候や他の臨床検査とあわせて行うべきである。脳脊髄液リン酸化タウ pT181 が基準値よりも高値であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が高い。総タウの上昇はアルツハイマー病の診断を支持するが、クロイツフェルト・ヤコブ病や脳炎などでも上昇するため、注意が必要である。高齢者ではアルツハイマー病の病理と他の認知症疾患の病理（αシヌクレイン病理、非アルツハイマー病タウオパチー、TDP-43 病理など）が混在していること（混合病理）がしばしばみられることに留意する。

12. 臨床研究や疾患修飾薬等を用いた治験における使用

臨床研究や疾患修飾薬を用いた治験では、脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定により、被験者を階層化することが行われている。例えば，治療の標的となる脳内病理の存在を確認し，適切な被験者を選別することがアルツハイマー病を対象とした治験において行われている。また、分子標的薬を用いた治験では、薬剤効果を評価する項目として脳脊髄液・血液バイオマーカーが用いられることがある。バイオマーカー測定を治験に導入することで、組み入れ対象の適正化や鋭敏な薬効評価などが期待できる。

臨床研究においては、脳脊髄液・血液バイオマーカーによりアルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）、アルツハイマー病の発症前段階（プレクリニカル AD）、前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）等の区分を行い、早期病態の探索，バイオマーカー開発、発症予測因子の解明などが行われている。脳脊髄液・血液バイオマーカーを臨床研究や治験に用いる際には、適切なインフォームドコンセントを取得する。結果を開示する場合には、心理的・社会的な影響に配慮することが求められる。特に無症候者に対して結果を開示する場合、十分な配慮が求められる。

13. 資金源および利益相反（conflict of interest: COI）

本適正ガイドラインは厚生労働省科学研究費補助金（令和元年～2 年度）「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」（代表者：池内 健）および厚生労働科学特別研究事業（令和 6 年度）「アルツハイマー病の新しい抗 Aβ 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」（代表者：冨本 秀和）の支援を受けた。日本医学会「日本医学会 COI 管理ガイドライン 2022」に基づく利益相反指針に従い、利益相反を公開した。また、以下に示す COI マネージメントを行った。

1. ガイドラインは、研究におけるエビデンスを最優先して決定したが、エビデンスが不足する部分についてはエキスパートオピニオンも参考とした。
2. ガイドラインの内容については、関係学会からの監修の上で最終的に決定し、その旨を記載した。
3. 研究者全員からの申告を受けた主任研究者において管理の上「R 6 厚生労働科学特別研究事業報告書：アルツハイマー病の新しい抗 Aβ 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」において開示している。

14. おわりに

国内外のエビデンスを収集・分析し脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドラインを作成することで、臨床現場における認知症バイオマーカーの効率的な活用が促進されることが期待される。認知症者を取り巻く環境は多様であり、本ガイドラインは臨床医家の診療の裁量を制限するものではない。測定技術や臨床研究の進歩に伴い、認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカー検査の開発は日進月歩である。認知症に対する疾患修飾薬の臨床実装が進んでおり、脳脊髄液・血液バイオマーカー検査やアミロイド PET 検査により治療介入対象者を効率的に選別する診断体系を構築することが望まれる。そのため、関連する適正使用ガイドラインとの整合性も考慮しながら[28,31,32,54]、本適正使用ガイドラインも適時な改訂が必要である。血液バイオマーカーの汎用性を考慮すれば、より一層のデータ蓄積により頑強なエビデンスを構築し、適切な形で実用化を進めるべきである。脳脊髄液・血液バイオマーカーが認知症診療に組み入れられることで、どのような医療経済的効果をもたらすかについての検討も望まれる。

15. 参考文献

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7: 263-269, 2011

2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7: 270-279, 2011

3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7:280-292, 2011

4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 13:614-29, 2014

5. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. Neurology 60:652-6, 2003

6. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. Neurology 73:1193-9, 2009

7. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain 129:3035-41, 2006

8. Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. Ann Neurol 38:649-52, 1995

9. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2:605-13, 2003

10. Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology 6:131-144, 2010

11. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. Alzheimers Dement 14:1077-1087, 2018

12. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β-amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. JAMA Neurol 71:1282-9, 2014

13. Mattsson N, Insel PS, Donohue M, et al. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid-β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. Brain 138:772-83, 2015

14. Shaw LM, Arias J, Blennow K, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 14:1505-1521, 2018

15. Kang JH, Korecka M, Toledo JB, et al. Clinical utility and analytical challenges in measurement of cerebrospinal fluid amyloid-β (1-42) and τ proteins as Alzheimer disease biomarkers. Clin Chem 59:903-16, 2013

16. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 14:535-562, 2018

17. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement 20:5143-5169, 2024

18. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. JAMA Neurol 81:1304-1311, 2024

19. Nojima H, Ito S, Kushida A, et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers measured by LUMIPULSE® system. Ann Clin Transl Neurol 9:1898-1909, 2022

20. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. Nature 554:249-254, 2018

21. Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β-amyloid immunoassays predict β-amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. Alzheimers Res Ther 14:86, 2022.

22. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimers Dement 8:65-73, 2012

23. Verberk IMW, Misdorp EO, Koelewijn J, et al. Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group. Alzheimers Dement 18:1484-1497, 2022

24. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. Alzheimers Dement (Amst) 8:111-126, 2017

25. Leibold RA, Yealy DM, Coppola M, et al. Post-dural-puncture headache: characteristics, management, and prevention. Ann Emerg Med 22:1863-70, 1993

26. Evans RW. Complications of lumbar puncture. Neurol Clin. 16:83-105, 1998

27. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. Lancet 391:1197-1204, 2018

28. 認知症疾患ガイドライン 2017．日本神経学会監修．「認知症疾患ガイドライン」作成委員会編．東京．医学書院

29. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med 388:9-21, 2023

30. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA 330:512-527, 2023

31. 最適使用推進ガイドライン レカネマブ（遺伝子組換え）令和５年１２月 厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/content/001180610.pdf

32. 最適使用推進ガイドライン ドナネマブ（遺伝子組換え）令和６年 11 月 厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/content/001335702.pdf

33. Grothe MJ, Moscoso A, Ashton NJ, et al. Associations of Fully Automated CSF and Novel Plasma Biomarkers With Alzheimer Disease Neuropathology at Autopsy. Neurology 97:e1229-e1242, 2024

34. Safransky M, Groh JR, Blennow K, et al. Lumipulse-Measured Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Early Detection of Alzheimer Disease. Neurology 103:e209866, 2024

35. Janelidze S, Pannee J, Mikulskis A, et al. Concordance between different amyloid immunoassays and visual amyloid positron emission tomographic assessment. JAMA Neurol 74:1492-1501, 2017

36. Mastenbroek SE, Sala A, Vállez García D, et al. Continuous β-Amyloid CSF/PET imbalance model to capture Alzheimer disease heterogeneity. Neurology 103:e209419, 2024

37. Schöll M, Verberk IMW, Del Campo M, et al. Challenges in the practical implementation of blood biomarkers for Alzheimer's disease. Lancet Healthy Longev 5:100630, 2024

38. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer’s disease in clinical practice and trials. Nat Aging 3:506-519, 2023

39. Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology - recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. Nat Rev Neurol 20:426-439, 2024

40. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgren N, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. JAMA 332:1245-1257, 2024

41. Niimi Y, Janelidze S, Sato K, et al. Combining plasma Aβ and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly. Alzheimers Res Ther 16:115, 2024

42. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. Nat Med 30:1085-1095, 2024

43. Brand AL, Lawler PE, Bollinger JG, et al. The performance of plasma amyloid beta measurements in identifying amyloid plaques in Alzheimer's disease: a literature review. Alzheimers Res Ther 14:195, 2022

44. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. Alzheimers Dement. 20:8074-8096, 2024

45. Rabe C, Bittner T, Jethwa A, et al. Clinical performance and robustness evaluation of plasma amyloid-$\beta_{42/40}$ prescreening. Alzheimers Dement 19:1393-1402, 2023

46. Mattsson-Carlgren N, Collij LE, Stomrud E, et al. Plasma biomarker strategy for selecting patients with Alzheimer disease for antiamyloid immunotherapies. JAMA Neurol 81:69-78, 2024

47. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 18:2669-2686, 2022.

48. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, et al. Considerations for widespread implementation of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 20:8209-8215, 2024

49. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, et al. Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 20:8216-8224, 2024

50. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. Nat Med 28:1398-1405, 2022

51. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol 21:66-77, 2022

52. 臨床検査のガイドライン JSLM 2018 検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会.

53. Therriault J, Janelidze S, Benedet AL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers adjusted to clinical probability. Nat Aging 4:1529-1537, 2024

54. アミロイド PET イメージングの適正使用ガイドライン．改訂第 4 版（2025）．日本核医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会，日本老年医学会、日本老年精神医学会監修.

認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン

初版　2025 年 3 月 31 日

「認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」作成委員会

作成委員長：

関島 良樹　（信州大学医学部・教授）

作成委員：

池内 健　（新潟大学脳研究所・教授）

石浦 浩之　（岡山大学学術研究院医歯薬学域・教授）

古庄 知己　（信州大学医学部・教授）

櫻井 晃洋　（札幌医科大学医学部・教授）

中村 勝哉　（信州大学医学部附属病院・講師）

中村 雅之　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授）

森 康治　（大阪大学大学院医学系研究科・講師）

矢部 一郎　（北海道大学大学院医学研究院・教授）

協力者：

柴田 有花　（北海道大学病院・認定遺伝カウンセラー）

張 香理　（東京大学医学部附属病院・認定遺伝カウンセラー）

監修　日本認知症学会，日本老年精神医学会，日本神経学会，日本精神神経学会，日本老年医学会，日本神経治療学会，日本遺伝カウンセリング学会

認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン作成までの経緯

認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー，APOE 検査の適正使用指針（厚生労働省科学研究費，研究代表者：池内健）第 2 版（2023 年 9 月 30 日）において，*APOE* 遺伝学的検査の適正使用指針が追補として作成された．

本ガイドラインでは，脳脊髄液・血液バイオマーカー，APOE 検査の適正使用指針から *APOE* 遺伝学的検査を独立させ，名称を「認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」とした．また，抗アミロイド β 抗体薬の上市などの認知症を取り巻く環境の変化および最新の文献などの情報をガイドラインに反映させた．本ガイドラインは，「認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン作成委員会」で編集し，日本認知症学会，日本老年精神医学会，日本神経学会，日本精神神経学会，日本老年医学会，日本神経治療学会，日本遺伝カウンセリング学会が監修した．また，日本人類遺伝学会，日本認定遺伝カウンセラー協会の専門的意見をガイドライン作成の参考とした．

用語の説明

アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）

本ガイドラインで用いる AD は，認知症を前提とする臨床診断を意味するものではなく，疾患を特徴付ける病理変化（脳へのアミロイドβの沈着およびタウの沈着）により定義される．AD は，認知機能正常な前臨床期（preclinical AD），軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の状態（MCI due to AD）を経て，認知症を呈する状態（AD dementia）に至る[1-3]．臨床的には，AD はアミロイドβ検査（脳脊髄液アミロイドβ測定またはアミロイド PET）及び臨床所見によって診断される．

アポリポタンパク E（apolipoprotein E: APOE）

APOE は脂質の輸送や代謝などに関わる分子である．APOE をコードする *APOE* 遺伝子は，家族性 III 型高脂血症など脂質異常症の原因遺伝子であるとともに[4]，AD の発症リスクや抗アミロイドβ抗体薬の副作用のリスクにも関与する．*APOE* 遺伝子多型のうち，ε4 が AD の発症や[5-7]、抗アミロイドβ抗体薬の副作用であるアミロイド関連画像異常（ARIA）の発症リスク[8-10]を高める．

アミロイドβ／抗アミロイドβ抗体薬

AD 患者の脳で最も早期に認められる病理変化がアミロイドβの脳への沈着であり，病因への関与が示唆されている．脳内に沈着したアミロイドβを除去する抗アミロイドβ抗体薬の臨床的な有効性が証明され[8, 9]，本邦でも上市されている．

アミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities: ARIA）

ARIA は抗アミロイドβ抗体薬の頻度の高い副作用である．MRI 画像の所見から，浮腫（E: edema, ARIA-E）と出血（H: hemorrhage, ARIA-H）に分類される．ARIA の多くは無症状であるが，重篤で生命を脅かす事象がまれに発生する．*APOE* 遺伝子多型の一つである ε4 が ARIA のリスクを高める．

薬理遺伝学的検査

特定の薬剤への生体応答（有効性や副作用）に関する遺伝学的検査．

目次

１．	はじめに	P5
２．	適正使用ガイドラインの目的	P5
３．	*APOE* 遺伝学的検査の意義	P5
４．	本邦における *APOE* 遺伝学的検査の現状	P7
５．	*APOE* 遺伝学的検査の適正化	P8
６．	*APOE* 遺伝学的検査の適正使用：適切な使用	P8
７．	*APOE* 遺伝学的検査の適正使用：不適切な使用	P9
８．	資金源	P9
９．	利益相反	P9
１０．	おわりに	P10
１１．	参考文献	P10
１２．	補足資料（*APOE* 遺伝学的検査の同意説明モデル文書）	P14

1. はじめに

APOE は，AD の発症リスクを左右する主要な遺伝子の一つである．*APOE* は，112 番目と 158 番目のアミノ酸をコードする 2 つの一塩基置換（rs429358, rs7412）の組み合わせにより 3 つの主要な遺伝型（ε2, ε3, ε4）が規定され，ε4 が AD 発症のリスクになる[5-7]．一方，AD に対する抗アミロイドβ抗体薬の治験で，ε4 が同薬の副作用である ARIA 発生のリスクであることが明らかになった[8-10]．抗アミロイドβ抗体薬の上市に伴い，AD 発症の遺伝学的リスクとしての *APOE* という従来の考え方に加え，*APOE* 遺伝型の情報を抗アミロイド β 抗体薬治療に関する患者・家族との共同意思決定や，副作用の発現頻度の予測などの臨床に活用する薬理遺伝学的な意義が生じている．このような状況下で，現在の本邦の医療事情に即した認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドラインの作成が求められている．

本適正使用ガイドラインは、厚生労働行政推進調査事業費補助金「アルツハイマー病の新しい抗 Aβ 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」（研究代表者：冨本秀和）において策定した．策定にあたっては、本邦の医療現場を考慮しながら，臨床での活用の実態，関連する国内外の指針やガイドライン，臨床研究の成果および進行状況，専門家の意見を参考とした．

2. 適正使用ガイドラインの目的

本ガイドラインは，認知症診療を向上させるために，*APOE* 遺伝学的検査の臨床における適正使用を促すための資料を提供することを目的としている．

3. *APOE* 遺伝学的検査の意義

1) AD の発症リスク評価としての *APOE* 遺伝学的検査

APOE 遺伝型の頻度は，日本人健常者では ε3*3 が 74.5%と最も高く，続いて ε3*4（16.6%），ε2*3（6.4%），ε4*4（1.7%）、ε2*4（0.2%）、ε2*2（0.2%）の順となる[11]．一方，AD 患者では ε4 の頻度が健常人に比して高く，ε2 の頻度が低いことから，ε4 は AD のリスク因子，ε2 は防御因子として作用すると考えられている[5-7, 12-14]．日本人においては，*APOE* 遺伝型 ε3 ホモ接合体（健常者で最も多い遺伝型）と比較して、ε4 ヘテロ接合体は 3.9～5.6 倍，ε4 ホモ接合体は 21.8～33.1 倍アルツハイマー型認知症（疾患を特徴付ける病理変化に基づかない臨床的な診断）を発症するオッズが上昇する[13, 15, 16]．

AD は多因子疾患であり，複数の遺伝要因と環境要因が発症に関与する．*APOE* 遺伝学的検査により得られる情報は発症リスクに関する確率であり，単一遺伝子疾患における遺伝学的検査のような診断的な意義は乏しい[17]．ε4 を保持しているからといって必ずしも AD を発症するわけではなく，AD 患者の約 1/3 はε4 を保持していない[8, 9, 18]．一方で近年，大規模な剖検コホートおよび臨床コホートのバイオマーカー解析から，ε4*4 は晩発性遺伝性 AD の原因遺伝子と解釈することが可能であるとの報告もある[19]．この様な状況および AD 治療の現状から，国内外のガイドラインでは，AD 診断や発症予測を目的とした *APOE* 遺伝学的検査は推奨されていない[20, 21]．

2）抗アミロイド β 抗体薬の副作用リスクを評価する薬理遺伝学的検査としての *APOE* 遺伝学的検査

抗アミロイドβ抗体薬の副作用である ARIA と *APOE* 遺伝型との関連が注目されている[22]．抗アミロイド β 抗体薬であるレカネマブ，ドナネマブを用いた第 3 相試験における ARIA は，浮腫（E: edema）・出血（H: hemorrhage）とも ε4 ホモ接合体，ε4 ヘテロ接合体，ε4 非保持者の順で発生頻度が高かった（表 1, 2）[8-10]．特に ε4 ホモ接合体は，症候性 ARIA が生じる可能性が他の遺伝型と比べて相対的に高いことから，*APOE* 遺伝型の情報を副作用の発現頻度の予測や，患者・家族との共同意思決定に活用する，薬理遺伝学的な意義が生じている．

表 1　レカネマブ第 3 相試験における ARIA の頻度（文献 8 から作成）

	ε4 非保持者	ε4 ヘテロ接合体	ε4 ホモ接合体
ARIA-E	5.4%	10.9%	32.6%
ARIA-H	11.9%	14.0%	39.0%
症候性 ARIA-E	1.4%	1.7%	9.2%

表 2　ドナネマブ第 3 相試験における ARIA の頻度（文献 9,10 から作成）

	ε4 非保持者	ε4 ヘテロ接合体	ε4 ホモ接合体
ARIA-E	15.7%	22.8%	40.6%
ARIA-H	18.8%	32.3%	50.3%
症候性 ARIA-E	3.9%	6.7%	8.4%

海外のレカネマブの適正使用推奨（appropriate use recommendations）においては，投与候補者には事前に *APOE* 遺伝学的検査を実施することが推奨されている[23]．また米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）は，レカネマブおよびドナネマブの添付文書の中で「枠付き警告」として ARIA に関する注意喚起を行っている[24, 25]．「枠付き警告」の中で，ARIA は治療初期に発現し，多くは無症状であるが，重篤で生命を脅かす事象がまれに発生するとし，特に *APOE* ε4 ホモ接合体について言及されている．AD の約 15%を占める ε4 ホモ接合体 AD 患者は，症候性 ARIA および重症 ARIA の発生率が他の *APOE* 遺伝型の患者に比べ高いため，治療開始前に ε4 の有無を検査し，抗アミロイドβ抗体薬の治療効果と ARIA 発症のリスクについて患者および家族と話し合うべきと記載されている（注：後述するように，本邦では臨床応用可能な体外診断医薬品承認を受けた *APOE* 遺伝学的検査は整備されていない）．

4. 本邦における *APOE* 遺伝学的検査の現状

2025 年 3 月現在，*APOE* 遺伝学的検査は，本邦では主に研究目的に実施されており，臨床への応用が可能な体外診断医薬品承認を受けた *APOE* 遺伝学的検査は整備されていない．一方で，*APOE* ε4 保持者を対象とした本邦を含むグローバル治験の一部で *APOE* 遺伝型の開示が行われている[26]．

保険外診療や Direct-to-Consumer（DTC）検査としても *APOE* 遺伝学的検査が提供されているが，その検査には認知症や遺伝医療の専門家が関与していることは少なく，十分な情報提供や検査後のサポートが行われているとは言い難い状況である[27]．*APOE* 遺伝学的検査に対する自己決定が，不十分な情報に基づいて行われている懸念がある．

また，*APOE* の ε2 ホモ接合が家族性 III 型高脂血症の原因となることから，原発性脂質異常症に関連する遺伝学的検査として，*APOE* 遺伝学的検査が実施されることがあり，二次的所見として ε4 を保有していることが判明する場合がある．

2025 年から，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究「アルツハイマー病疾患修飾薬全国臨床レジストリの構築と解析」が進行中であり，主治医が本研究の研究協力者になることにより，抗アミロイド β 抗体薬の投与を受けるあらゆる患者について，薬理遺伝学的検査としての *APOE* 遺伝学的検査を実施することが可能である．

5. *APOE* 遺伝学的検査の適正化

APOE 遺伝学的検査を行う際には，検査の分析的妥当性，臨床的妥当性を事前に確認することが必要である．*APOE* 遺伝型を知ることを目的に，遺伝子自体ではなく，その産物である APOE タンパク質のアイソフォーム解析を行う場合も，同様である．

研究目的で検査を行う際には,「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(2023 年 3 月 27 日一部改正）[28]を遵守し，インフォームドコンセントを取得した上で実施する．被検者への結果開示については、被検者にとってのメリット, デメリットを吟味した上で, 研究計画の作成段階で開示の有無を明示しておく．開示希望の有無を検査実施前に確認し，認知症もしくは臨床遺伝の専門医が結果の開示を行うことが望ましい．結果を開示する際には心理的影響に配慮し，必要に応じて継続的な支援を行う．

医療として検査を行う際には，日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2022 年 3 月改訂）[17]を遵守する．

6. *APOE* 遺伝学的検査の適正使用：適切な使用

- AD 患者に対して抗アミロイドβ抗体薬使用前に，ARIA 発症リスクについて患者・家族と話し合い共同意思決定に活用することや, 副作用の発現頻度の予測に活用することを目的に，*APOE* 遺伝学的検査を行うことは適切である．
- *APOE* 遺伝学的検査が保険診療で実施可能になった際には，AD 患者に対して抗アミロイドβ抗体薬使用前に，ARIA リスクとの関連を含めた *APOE* 遺伝学的検査の意義について患者・家族に説明し話し合う必要がある．
- *APOE* 遺伝学的検査が保険診療で実施可能となった際には，AD 患者に対して抗アミロイドβ抗体薬使用前に，ARIA 発症リスクについて患者・家族と話し合い共同意思決定に活用することや，副作用の発現頻度の予測に活用することを目的に，*APOE* 遺伝学的検査を行うことが推奨される．

APOE 遺伝学的検査は，アミロイドβ検査（脳脊髄液アミロイドβ測定またはアミロイド PET）及び臨床所見から AD の診断を確定した後に実施することが望ましい[29]．検査前には，検査の意義と得られる結果の意味について十分な説明を行う（補足資料：*APOE* 遺伝学的検査の同意説明モデル文書を参照）．*APOE* 遺伝学的検

査のインフォームドコンセント取得および結果説明は，抗アミロイドβ抗体薬を処方する認知症診療の専門医が主体的に行う．

APOE 遺伝型は生涯変化せず，血縁者で共有される遺伝情報という側面もある．このため，被検者本人が血縁者への影響を不安に思う場合や血縁者が希望する場合には，遺伝カウンセリングを提供するなどの配慮が必要となる．自施設で遺伝カウンセリングが実施できない場合は，実施可能な施設との連携体制を構築することが必要である．ε4*4 患者の子は，ε4 アレルを一つ以上保持する高リスク者となる．ε4 を保持する易罹患性に関する正しい理解を促すとともに，AD 発症に関与する環境因子のリスク低減を促すなどの配慮が求められる[30-35]．また，ε4 保持者に対して，遺伝情報の保護と差別防止への配慮も必要である．

7. *APOE* 遺伝学的検査の適正使用：不適切な使用

- AD 診断や発症予測を目的とした *APOE* 遺伝学的検査を行うことは不適切である．
- 保険外診療や DTC 検査などで，AD 発症リスク評価を目的とした *APOE* 遺伝学的検査を行うことは不適切である．
- 健常人を対象に *APOE* 遺伝学的検査を行うことは不適切である．

注）研究や治験などにおいて，認知症のない健常者を対象に *APOE* 遺伝学的検査が行われる場合がある．研究や治験に関しては，個々の研究計画・治験実施計画が適切であるか，実施施設の倫理委員会や治験審査委員会で審査されるべきである．

8. 資金源

本適正使用ガイドラインは，厚生労働行政推進調査事業費補助金「アルツハイマー病の新しい抗Aβ 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」（研究代表者：冨本秀和）において作成した．

9. 利益相反（conflict of interest: COI）

日本医学会「日本医学会 COI 管理ガイドライン 2022」に基づく利益相反指針に従い，利益相反を公開した．

- ガイドラインは、研究におけるエビデンスを最優先して決定したが，エビデンスが不足する部分についてはエキスパートオピニオンも参考とした．

・ ガイドラインの内容については，関係学会からの客観的な査読・審査の上で最終的に決定し，その旨を記載した．
・ 研究者全員からの申告を受けた主任研究者において管理の上「R６厚生労働科学特別研究事業報告書：アルツハイマー病の新しい抗 Aβ抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」にて開示している．

10. おわりに

認知症診療における *APOE* 遺伝学的検査の薬理遺伝学的な有用性が示されており，臨床で実施できる適正な検査体制整備が進んでいる．一方で，社会における *APOE* 遺伝型に関する正しい理解を普及させる努力が必要である．本ガイドラインが，わが国における *APOE* 遺伝学的検査の適正な臨床活用，ひいては認知症診療の向上に寄与することを期待する．今後，*APOE* 遺伝学的検査の体外診断医薬品承認・保険収載や，新規薬剤の開発・承認など，*APOE* 遺伝学的検査に関する医療環境や科学的根拠に変化が生じた場合，本ガイドラインを適時に改訂する．

11. 参考文献

[1] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:263-269.

[2] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:270-279.

[3] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:280-292.

[4] Utermann G, Jaeschke M, Menzel J. Familial hyperlipoproteinemia type III: deficiency of a specific apolipoprotein (apo E-III) in the very-low-density lipoproteins. FEBS Lett. 1975;56:352-355.

[5] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein

E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science. 1993;261:921-923.

[6] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:1977-1981.

[7] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Nat Rev Neurol. 2019;15:501-518.

[8] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023;388:9-21.

[9] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA. 2023;330:512-527.

[10] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ドナネマブ審査結果報告書.

[11] Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, et al. A rare functional variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease. Mol Med. 2019;25:20.

[12] Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet. 1994;7:180-184.

[13] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. a meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA. 1997;278:1349-1356.

[14] van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. Lancet Neurol. 2018;17:434-444.

[15] Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet. 2007;39:17-23.

[16] Miyashita A, Kikuchi M, Hara N, et al. Genetics of Alzheimer's disease: an East Asian perspective. J Hum Genet. 2023;68:115-124.

[17] 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン 2022 年 3 月改訂 https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf（2025 年 3 月 31 日アクセス）.

[18] Budd Haeberlein S, 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.

[19] Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, et al. APOE4 homozygozity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. Nat Med. 2024;30:1284-1291.

[20] Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet Med. 2011;13:597-605.

[21] 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会. 認知症性疾患ガイドライン 2017. 東京：医学書院；2017.

[22] Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. Brain. 2023;146:4414-4424.

[23] Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10:362-377.

[24] Label for LEQEMBI. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761269s008lbl.pdf（2025 年 3 月 31 日アクセス）.

[25] Label for KISUNLA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf（2025 年 3 月 31 日アクセス）.

[26] Walsh T, Duff L, Riviere ME, et al. Outreach, screening, and randomization of APOE ε4 carriers into an Alzheimer's prevention trial: a global perspective from the API generation program. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10:453-463.

[27] Sato K, Niimi Y, Ihara R, et al. Advertisement by medical facilities as an opportunity route of APOE genetic testing in Japan: a website analysis. J Community Genet. 2024;15:195-204.

[28] 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 5 年 3 月 27

日一部改訂）. https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf（2025 年 3 月 31 日アクセス）.

[29] Ritchie M, Sajjadi SA, Grill JD. Apolipoprotein E genetic testing in a new age of Alzheimer disease clinical practice. Neurol Clin Pract. 2024;14:e200230.

[30] Head D, Bugg JM, Goate AM, et al. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition. Arch Neurol. 2012;69:636-643.

[31] WHO ガイドライン「認知機能低下および認知症のリスク低減」邦訳検討委員会. 認知機能低下および認知症のリスク低減. https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/detail/20200410_theme_t22.pdf（2025 年 3 月 31 日アクセス）.

[32] van de Rest O, Wang Y, Barnes LL, et al. APOE ε4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. Neurology. 2016;86:2063-2070.

[33] Tokgöz S, Claassen J. Exercise as potential therapeutic target to modulate Alzheimer's disease pathology in APOE ε4 carriers: a systematic review. Cardiol Ther. 2021;10:67-88.

[34] Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, et al. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2014;6:61.

[35] Fraser MA, Walsh EI, Shaw ME, et al. Longitudinal effects of physical activity change on hippocampal volumes over up to 12 years in middle and older age community-dwelling individuals. Cereb Cortex. 2022;32:2705-2716.

12. 補足資料：*APOE* 遺伝学的検査の同意説明モデル文書

この文書は、抗アミロイドβ抗体薬を処方する認知症診療の専門医が *APOE* 遺伝学的検査に関するインフォームドコンセントを取得する際の支援を目的に、「認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」作成委員会が作成したものです。各施設の実情に合わせ、適宜改変して使用して頂く事が可能です。また、自施設で独自に同意説明文書を作成して頂いても構いません。

研究目的で *APOE* 遺伝学的検査を実施する際には、適宜「研究の意義および目的」、「研究への参加をお願いする理由」、「予測される研究の成果」、「研究により期待される利益」、「研究への参加に伴う危険または不快な状態」、「研究期間と研究参加人数」、「研究責任者」、「研究の方法」、「研究により得られた結果の取り扱い」、「新しい、重要な情報が得られた場合の対応」、「個人情報の取り扱い」、「試料・情報の保管及び使用方法並びに保管期間」、「研究と企業・団体との関わり」、「研究のための費用」、「健康被害が生じた場合の補償について」、「研究への参加の任意性」、「研究に関する資料の提供」、「研究に関する情報公開の方法」、「知的財産権の帰属」、「連絡先」など、所属施設の倫理委員会の規定に沿って適宜追加してください。

１．はじめに

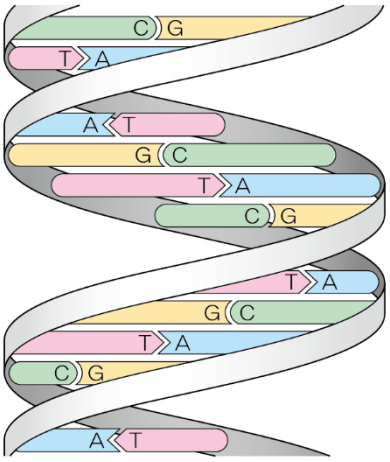
抗アミロイドβ抗体薬（レケンビまたはケサンラ）の治療を受ける前に、*APOE*（アポイー）遺伝子の検査（*APOE* 遺伝学的検査）を実施することで、副作用の出やすさを予測し治療の参考にすることができます。検査の内容を十分ご理解頂いた上で、検査に同意される場合は同意文書にご署名ください。分からないことがありましたら、遠慮なく何でも聞いてください。

２．遺伝子とは

１）遺伝子は人の体の設計図です

人は個人個人それぞれ異なりますが、これは「人の体の設計図である遺伝子」がそれぞれ異なることが大きな理由です。遺伝子は A, T, C, G という４種類の記号で構成されています。一卵性の双子はとてもよく似ていますが、これは人の体の設計図である遺伝子の記号が全く同じだからです。ただし、生まれ育った環境が違うので、双子でもそれぞれに特徴がでてきます。

遺伝子の構造



人には約２万種類の遺伝子が存在しています。この中には血液型の遺伝子や瞳の色を決める遺伝子、耳垢がカサカサしているかしっとりしているかを決める遺伝子など、いろいろな遺伝子が含まれています。お酒に強いか弱いか（赤くなるかどうか）も遺伝子のタイプで決まっています。このようにそれぞれの遺伝子にいくつものタイプがあり、人それぞれちがうので個性や特徴が生まれます。

２）遺伝子は多くの病気の発症にも関係しています

病気によって遺伝子の関与がとても大きいものから小さいものまで様々ですが、アルツハイマー病などの認知症を含め、ほとんどの病気の発症に遺伝子が関係しています。

３）遺伝子は薬の効果や副作用の起こりやすさにも関係しています

遺伝子のタイプの違いは、薬の効果や副作用の起こりやすさにも関係しています。いくつかの薬では、治療を開始する前に薬の効果や副作用を予測するための遺伝子検査が行われています。

３．*APOE* 遺伝子について

APOE は誰もがもっている遺伝子です。*APOE* 遺伝子には、「ε（イー）２」、「ε３」、「ε４」の３つの種類があります。このうち、ε４を持っていると抗アミロイドβ抗体薬の副作用が出やすかったり、アルツハイマー病になりやすいことがわかっています（あとで詳しく説明します）.

APOE 遺伝子の組み合わせ	説　明
ε２　ε４	*APOE* 遺伝子にε４をもっていると、抗アミロイドβ抗体薬の副作用が出やすかったり、アルツハイマー病になりやすいことがわかっています。ε４をもっているからといって、必ずアルツハイマー病になるわけではありません。
ε３　ε４	
ε４　ε４	
ε３　ε３	日本人で一番多い *APOE* 遺伝子の組み合わせです。
ε２　ε３	ε２をもっていると、アルツハイマー病になりにくいことがわかっています。
ε２　ε２	

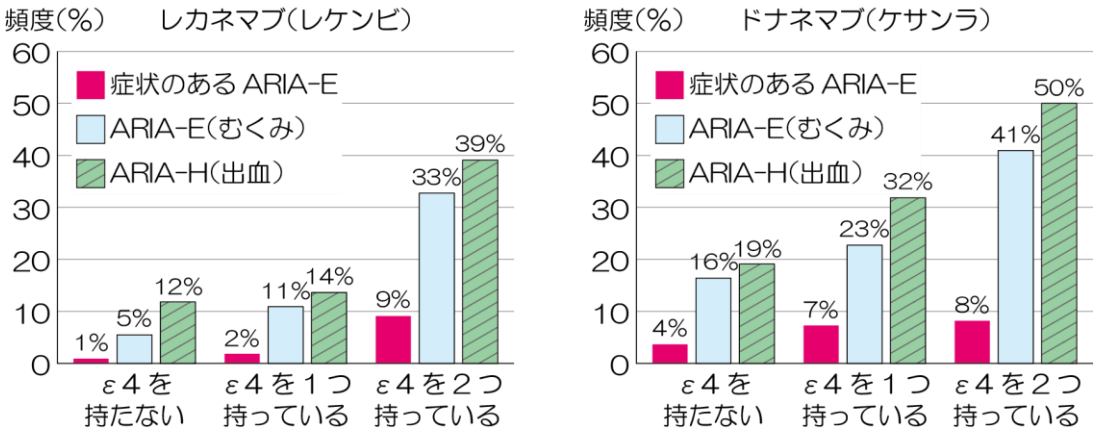
４．*APOE* 遺伝子と抗アミロイドβ抗体薬の副作用との関係

抗アミロイドβ抗体薬（レケンビまたはケサンラ）は、アルツハイマー病の原因の一つであるアミロイドβというたんぱく質を取りのぞくことができます。このお薬を使うと、脳のアミロイドβが減りますが、アミロイド関連画像異常（ARIA：アリア）という副作用がでることがあります。ARIA は、脳からアミロイドβが取りのぞかれるときに、血液の成分が血管の外にもれ出すことでおこります。これによって、脳がむくんだり（浮腫）、出血したりします。ARIA は多く

の場合無症状ですが、頭痛、視覚障害、意識障害、けいれん、麻痺、言語障害、などの症状がでることがあります。ARIA による脳出血が原因で死亡した例が稀に報告されており、その発生率は約 0.4%程度です。

この副作用は、*APOE* 遺伝子の組み合わせによって（ε４をもっているかどうかによって）出やすさが変わることがわかっています。ご自身の *APOE* 遺伝子について知ることは、治療を受けるかどうか判断するための材料になります。ε４をもっていると、この副作用が起こりやすくなりますが、だからといって、抗アミロイドβ抗体薬の治療ができなくなる訳ではありません。また、主治医が *APOE* 遺伝子の検査結果を参考に治療を行うことで、副作用のすみやかな診断や対応ができる可能性があります。

抗アミロイドβ抗体薬の副作用（ARIA）の発現率と *APOE* 遺伝子の関係

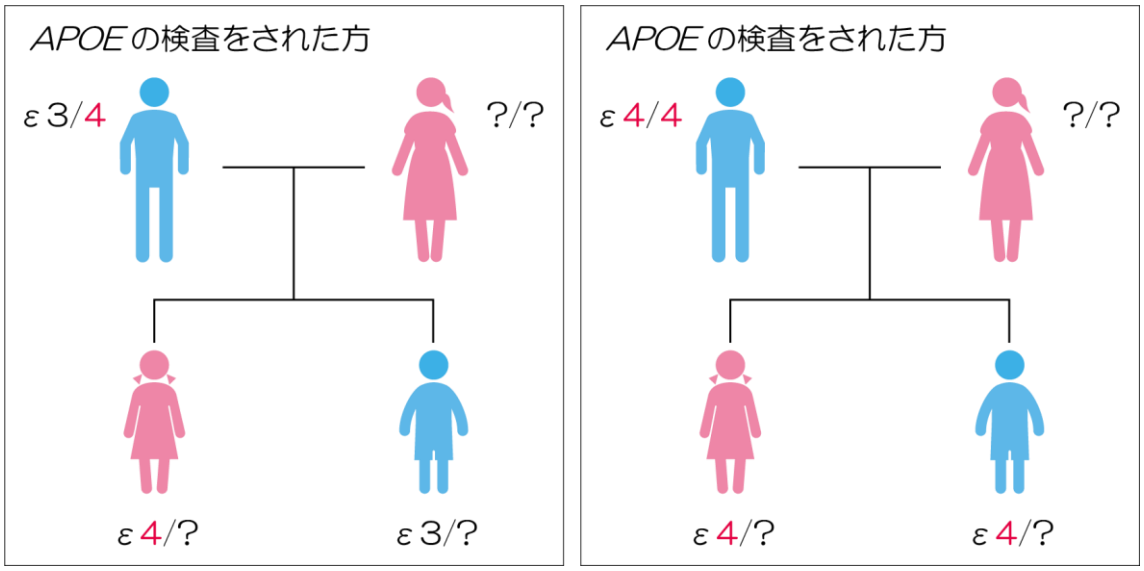


レカネマブとドナネマブの治験（ちけん）のデータを基に作図。それぞれのお薬の治験は対象となった患者さんや治験の方法が異なるので、副作用の頻度を単純に比べることはできません。

５．*APOE* 遺伝子とアルツハイマー病の遺伝について

アルツハイマー病の人の *APOE* 遺伝子の組み合わせを調べると、ε４を１つもつ人が約 50%、ε４を２つもつ人が約 15%いることがわかっています。

- ✓ ε４を１つもつ人のこどもが、その親からε４を受けつぐ可能性は 50%です。
- ✓ ε４を２つもつ人のこどもは、その親から「ε４」を１つ受けつぎます。



日本人では、おおよそ５人に１人がε４をもっており、ε４をもっていることは珍しいことではありません。ε４を持っているとアルツハイマー病になりやすいことがわかっていますが、ε４を持っているからといって、必ずアルツハイマー病になるわけではありません。*APOE* 遺伝子の組み合わせ（表を参照）にかかわらず、認知症発症の予防のために以下のような生活習慣*の導入が勧められています。

***認知症の発症予防に効果的な生活習慣**

（認知機能低下および認知症のリスク低減 WHO ガイドラインから抜粋）

・身体活動（通勤などの移動(徒歩、自転車)、仕事、家事、遊び、ゲーム、スポーツなど）
・禁煙
・健康なバランスのとれた食事、地中海食
・過剰な飲酒を控える
・社会活動への参加
・体重の適切な管理（肥満を避ける）
・生活習慣病の管理（高血圧、糖尿病、高脂血症）

アルツハイマー病の遺伝について不安に感じたり、より詳しい情報を知りたい場合は、主治医にご相談ください。必要に応じて遺伝カウンセリングを受けることができます。

６．*APOE* 遺伝学的検査の目的

抗アミロイドβ抗体薬（レケンビまたはケサンラ）の治療を受ける前に、*APOE* 遺伝子の検査を実施することで、副作用の出やすさを予測し、実際に抗アミロイドβ抗体薬の治療をはじめるかどうか、ご本人、ご家族、主治医が話し合う材料にします。

７．*APOE* 遺伝学的検査の利益

抗アミロイドβ抗体薬（レケンビまたはケサンラ）の副作用の出やすさがわかるため、治療をする利益と不利益について、事前にご本人、ご家族、主治医が十分に話し合うことができます。また、主治医が副作用を速やかに診断したり対応したりできる可能性があります。

８．*APOE* 遺伝学的検査の不利益

検査は採血のみであるため、検査を受ける際の危険性や不利益はほとんどありません。*APOE* 遺伝子の検査でε４をもっていることが分かった場合、副作用の危険が相対的に高くなるため、抗アミロイドβ抗体薬（レケンビまたはケサンラ）の治療をあきらめなければならなくなる可能性もあります。また、ε４はお子さんなどのご家族にも受けつがれる可能性があるため、ご家族が将来アルツハイマー病を発症することを不安に思われる可能性があります。遺伝について不安に感じられる場合は、遺伝カウンセリング（有料）を受けることができます。

９．*APOE* 遺伝学的検査の方法

通常の採血と同じ手順で採血を行い、血液の細胞に含まれる DNA（ディーエヌエイ）を調べます。

１０．*APOE* 遺伝学的検査の費用

今回の検査にかかる費用は＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿円です。

APOE 遺伝学的検査に関する同意文書

私＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿は、*APOE* 遺伝学的検査について担当者より以下の説明を受け、その内容を十分に理解しましたので検査を受けることに同意します。

☐ 遺伝子について
☐ *APOE* 遺伝子とアルツハイマー病との関係
☐ *APOE* 遺伝子と抗アミロイド β 抗体薬の副作用との関係
☐ *APOE* 遺伝子とアルツハイマー病の遺伝との関係
☐ *APOE* 遺伝学的検査の目的
☐ *APOE* 遺伝学的検査の利益と不利益
☐ *APOE* 遺伝学的検査の方法
☐ *APOE* 遺伝学的検査の費用

【ご本人の署名欄】

同意した日：＿＿＿＿＿＿年＿＿＿＿月＿＿＿＿日

ご本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（代筆者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

代諾の場合　本人氏名（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）　続柄（＿＿＿）

代諾者署名　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

【担当者の署名欄】
私は、上記の患者さんに本検査について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日時：＿＿＿＿＿＿年＿＿＿＿月＿＿＿＿日

説明者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

かかりつけ医・認知症サポート医のための
BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン(第 3 版)

本ガイドライン作成の背景と目的

認知症には様々な種類の行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD）が出現し、全体の約 60~90%が何らかの BPSD を経験するとされる。BPSD の出現あるいは悪化は、尊厳の低下、介護負担の増加、経済的コストの増加、施設入所の早期化、患者・介護者の生活の質（quality of life: QOL）の悪化等につながる。

BPSD への対応には多職種・多機関の連携が必要であり、その中でかかりつけ医や認知症サポート医が果たす役割は大きい。BPSD の管理においては非薬物療法が第一選択であるが、やむを得ず向精神薬による薬物治療を要する場合があり、かかりつけ医や認知症サポート医がそれを行う際には、必要に応じて認知症疾患医療センター等の専門医療機関との連携のもとで行われることが望ましい。

令和 6 年度厚生労働科学特別研究事業によるかかりつけ医 200 人の調査では、66%が従来のガイドライン（第 2 版）を活用しており、83%が抗精神病薬の処方経験があり、多くがガイドラインに対して認知症の原因・診断別の対処法に関する情報を求めていた。以上から、ガイドラインは認知されており、認知症の原因・診断を加味した頻用薬剤の適正使用に関する情報提供が必要と考えられた。これまで、一部の抗精神病薬については、器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合は、実情に応じて使用とそれに対する措置（脚注）がなされてきた。そして、近年、新たな抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬等が上市され、それらの効果や副作用に関するエビデンスが蓄積するとともに、既存薬の効果や副作用に関する評価も変化してきている。例えば、抗精神病薬の中には、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に適応を有するようになったものがある。BPSD に対するこれらの薬剤のエビデンスは不足しているが、社会的・医療的重要性や需要の大きさから、これらのエビデンスに加えて専門家の経験や意見（エキスパートコンセンサス）および最新の知見を反映した現時点で最適と考えられるガ

イドラインが必要であると考えられた。そこで、今回、治療薬についての情報のアップデートとそれに基づくアルゴリズムの見直しを中心に、ガイドライン第 3 版を作成した。作成に当たっては、日本認知症学会，日本老年精神医学会，日本神経学会，日本精神神経学会，日本老年医学会，日本神経治療学会による監修を受けた。

（脚注）当該使用事例を審査上認めるとの通達（厚生労働省保険局医療課長、保医発 0928 第 1 号）

改定の履歴

第 1 版　平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

（研究代表者　本間昭）

第 2 版　平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

（研究代表者　新井平伊）

第 3 版　令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

（研究代表者　冨本秀和）

BPSD への対応の原則

- 緊急性が高く速やかな薬物治療の開始を要するような精神症状が認められた場合には、認知症疾患医療センターを含めた認知症専門医がいる医療機関に紹介する。例えば、重度のうつ状態、他者に危害を加える可能性が非常に高い妄想、自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性等がそれに相当する[1]。

- かかりつけ医・認知症サポート医で対応する場合、以下を考慮し、必要に応じて認知症疾患センターを含めた認知症専門医と連携することが望ましい。

  - せん妄の除外

  - BPSD 様症状を引き起こし得る病態の鑑別

    - 内科的要因：感染症、脱水、甲状腺機能低下症、ビタミン B_1・B_{12} 欠乏症、低酸素症、高血糖、電解質異常

    - 神経学的要因：脳血管障害、脳炎・髄膜炎、脳腫瘍、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫

    - 精神・生理的要因：各種の痛み、便秘、うつ病

    - 感覚障害による要因：視覚障害、聴覚障害

  - BPSD 様症状を引き起こし得る薬剤の除外

    - 抗認知症薬、H_2 ブロッカー、第一世代抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、三環系抗うつ薬、プレガバリン、ミロガバリンベシル酸塩、トラマドール塩酸塩、その他の抗コリン作用のある薬剤等

  - レビー小体型認知症の可能性

    - レビー小体型認知症は幻視や妄想を起こしやすいが、抗精神病薬への過敏性が認められるため、安易に抗精神病薬を使用しない。

- 病態を把握した後、まずは環境調整やケアの変更、心理的介入、通所リハビリテーションの利用等を含めた非薬物的介入を家族や介護スタッフと検討し実施する。そのうえで症状が改善しない場合にのみ向精神薬の使用を検討する。

- BPSD に対する向精神薬の使用は、認知症疾患医療センターを含めた認知症専門医が

いる医療機関との連携のもとで行うのが望ましい。

- 薬物治療を開始する際は、低用量で開始し、症状を観察しながら漸増する。どの薬剤でも添付文書の最高用量を超えないようにし、薬物相互作用や蓄積の影響に注意する。用量の設定では、年齢、体重、肝・腎機能等の身体的状況を勘案する。特に、抗精神病薬については、添付文書上で統合失調症に対して設定された用量よりも大幅に少ない量から始めることが基本である。

- 向精神薬を使用する場合、処方する医師は、薬剤使用の一般的な利益・不利益を本人・家族やケアチームと共有し、繰り返しの合意形成のプロセスを経て共同意思決定（shared decision making: SDM）を通じて使用の可否を決定するように努める。本人の意思が確認できる場合は、アドバンス・ケア・プランニング（advance care planning: ACP）等による話し合いを尊重し、本人の理解が不十分な場合や意思が確認できない場合は、家族等と繰り返し話し合い、本人の推定意思と最善利益を踏まえて方針を決定する。

- 向精神薬の使用中は常に減量・中止を念頭に置き、長期使用は避ける。

BPSD治療アルゴリズム

まずアルゴリズムにより対応方針を確認する。

非薬物的介入を最優先する

誘因や環境要因等を探り、家族や介護スタッフとその改善を図る。

確認要件

- ☐ BPSD様症状を引き起こしうるような身体的原因はない(特に、感染症、脱水、各種の痛み、便秘、視覚・聴覚障害等)。
- ☐ 以前からの精神疾患はない(あれば精神科受診が望ましい)。
- ☐ レビー小体型認知症を鑑別する（認知機能の変動、パーキンソン症状、幻視、夢に合わせた寝言や体動等）。
- ☐ 服用中の薬物と関係がない。
- ☐ 服薬遵守に問題がない。
- ☐ 本人・家族より十分な理解に基づいた同意が得られている。

幻覚・妄想

易刺激性・焦燥性興奮を伴う場合は、「易刺激性・焦燥性興奮」を参照する。

薬剤選択の順番として、副作用の観点から、あるいは症候によっては、まずメマンチンや抑肝散の投与を検討する。これらにより標的症状が改善せず緊急性が高い（他者に危害を加える可能性がある、自分自身や他者を危険にさらす）場合、抗精神病薬の投与を検討する。

レビー小体型認知症に見られる幻視には、まずコリンエステラーゼ阻害薬を投与することが望ましい。

易刺激性・焦燥性興奮

コリンエステラーゼ阻害薬の副作用であることを否定した上で、保険適用と副作用に留意しながらメマンチン、抑肝散、抗精神病薬の使用を検討する（詳細は各論を参照）。

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動に対しては、ブレクスピプラゾールが保険適用を有する。抗精神病薬は様々な副作用を起こす可能性があることから、十分に注意して使用する（詳細は抗精神病薬の項を参照）。

焦燥感、易刺激性、興奮を認めない徘徊に対しては、向精神薬のエビデンスは不十分であるため、非薬物的介入を推奨する。

不安・抑うつ

易刺激性・焦燥性興奮を伴う場合は、「易刺激性・焦燥性興奮」を参照する。

抗うつ薬やタンドスピロン、抑肝散、クエチアピンの使用を検討する。

アパシー

非薬物的介入が基本だが、コリンエステラーゼ阻害薬が有効なことがある。

睡眠障害

睡眠衛生指導や睡眠覚醒リズムの確立のための環境調整を行ったうえで、病態に応じてオレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬、抗うつ薬（トラゾドン）の使用を検討する。

副作用のモニタリング

BPSDに対する薬剤開始後、服薬状況の確認とともに、副作用の出現に留意する（各薬剤の副作用の詳細は各論を参照）。

☐ 覚醒度
- 日中の眠気、起床時間の遅れ、活気のなさ等

☐ 表情・動作
- 動作緩慢、筋強剛、振戦、小刻み歩行、前後左右の体の傾き、仮面様顔貌、流涎、むせこみ、転倒等

☐ 情動
- 薬剤の賦活作用による不安感、焦燥感、易怒性等

☐ 食事
- 嘔気・嘔吐、食欲低下、体重減少、過食等

☐ 排泄
- 便秘、下痢、尿閉、尿失禁等

☐ 心血管系
- 徐脈、不整脈、起立性低血圧、高血圧等

☐ 血液検査
- 肝酵素上昇、高血糖、低カリウム、低ナトリウム等

効果の評価（投与前後の定量的評価尺度の利用も推奨される）

☐ 患者本人の苦痛の軽減

☐ 介護者/家族の負担の軽減

☐ 定量的評価
- 尺度としては、NPI が広く用いられており、家族や介護者が評価する簡易版（NPI-Q）が存在する。

NPI: Neuropsychiatric Inventory
NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire

薬物治療のリスク・ベネフィット評価

☐ 薬物治療のリスク・ベネフィットを常に評価する。

☐ QOLの確保に逆効果であると判断すれば減量・中止を行う。

抗認知症薬

認知症症状の進行抑制について、アルツハイマー型認知症はコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）およびメマンチン、レビー小体型認知症はドネペジルが保険適用を受けている*。また BPSD の種類によっては増悪することもあるため、リスクとベネフィットの観点から、使用の妥当性を常に検討すべきである。

*ドネペジル塩酸塩はレビー小体型認知症に対する保険適用を受けているが、ドネペジルの貼付剤はレビー小体型認知症に対する保険適用は受けていない。

【有効性】

1）アルツハイマー型認知症

コリンエステラーゼ阻害薬は、抑うつ、アパシー、不安、幻覚、妄想、興奮、易刺激性等に有効であったとの報告があるが、薬剤間・研究間でばらつきがあり、実臨床では症例ごとに効果を評価する必要がある。特に、興奮や易刺激性については、むしろ誘発あるいは増悪させることがしばしばあるので注意を要する。リバスチグミン貼付剤が食欲低下に有効なことがある。メマンチンは、興奮、易刺激性、異常行動、妄想等に有効であることがあり、使用を考慮してもよい。

2）レビー小体型認知症

ドネペジルは、本邦で行われた臨床第 II 相試験において、幻覚および認知機能の変動の合算スコアおよび妄想、幻覚、アパシー、抑うつの合算スコアで有効性が確認されたが[2]、続く臨床第 III 相試験では、幻覚および認知機能の変動の合算スコアのベースラインからの改善は認められたものの BPSD 全般への効果に関してプラセボとの有意差は認められなかった[3]。しかし、最近のシステマティック・レビューでは、ドネペジルのレビー小体型認知症の幻視への有効性が比較的高いエビデンスレベルで示された[4]。レビー小体型認知症では抗精神病薬への薬剤過敏性があることからも、レビー小体型認知症に出現する幻視に対しては、まずコリンエステラーゼ阻害薬を試みることが推奨される。

【副作用】

コリンエステラーゼ阻害薬の投与に際しては、心伝導障害や不整脈（徐脈、房室ブロック等）、失神、虚血性心疾患、消化性潰瘍、肝機能異常、痙攣、脳血管障害、錐体外路症状、食欲不振、嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、めまい、CK 上昇、貧血、過活動、

易怒性等に注意する。

また、上記副作用として挙げた疾患が併存する場合、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中、尿路閉塞、気管支喘息・閉塞性肺疾患やその既往等がある例では慎重に投与する。貼布剤では紅斑、掻痒、皮膚炎等の局所症状に注意する。

メマンチンの投与に際しては、けいれん、精神症状（激越、攻撃性、妄想等）、めまい、転倒、頭痛、肝機能異常、CK 上昇、便秘、食欲不振、血圧上昇、血糖値上昇、浮腫、体重減少等に注意する。

けいれんの既往、腎機能障害、重症尿路感染等尿 pH を上昇させる要因、高度の肝機能障害等がある例では慎重に投与する。特に、高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）がある例では、維持量は 1 日 1 回 10mg とする。

【留意点】

□ 定められた開始用量から始め漸増する。ただし副作用により増量できない時には途中段階の用量でとどめるか、または他剤への変更を考慮する。

□ 高齢、低体重、肝・腎機能低下、過敏等の状況を勘案し、添付文書の用量内で適宜投与量を調節する。

□ 保険適用内の用量より少量の投与継続については、認知機能障害への有効性や副作用出現頻度等に関するエビデンスは得られていないことに留意する。

□ 投与後に活動性増加や易怒性等で介護負担がむしろ増大する場合は中止するか、他剤に切り替える。

□ BPSD 発現には脳病変の進行、生活環境、対人関係、本人の性格等多様な要因が関わるため、個々の症例においてどのような要因が関与しているかを考慮した上で最適な治療を行うよう努める。

□ 薬物相互作用に注意する。コリンエステラーゼ阻害薬では、コリン作動性薬剤との併用による相互の作用増強、抗コリン薬による相互の作用減弱に注意する。メマンチンはドパミン作動薬の作用を増強する可能性がある。アマンタジンとメマンチンは相互に作用を増強する可能性がある。

□ 減量・中止に関しては、進行性疾患であることを鑑み、また中止後に認知機能障害が増悪したとの報告もあることから、専門医へのコンサルテーションおよび本人・家族との十分な話し合いのもとに行うことが望ましい。

抗精神病薬

BPSD に対して抗精神病薬を使用する際には、薬剤使用の一般的な利益・不利益を共有し、本人の意向を把握し、SDM を通じて使用の可否を決定するように努める。有効性の評価を行い、常に減量・中止が可能かを検討し、長期使用は避ける。

アルツハイマー型認知症と診断された患者のうち、焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動が見られる患者に対しては、ブレクスピプラゾールが保険適用となる。また、クエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンに関しては、原則として、器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めるとの通達がある（2011 年 9 月 28 日、厚生労働省保険局医療課長、保医発 0928 第 1 号。社会保険診療報酬支払基金、第 9 次審査情報提供）。この中で、ハロペリドールは錐体外路系副作用が強いことから、パーキンソン病、レビー小体型認知症には使用禁忌であることに留意する。

【有効性】

焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動が見られるアルツハイマー型認知症の患者に対しては、ブレクスピプラゾールが保険適用となっているため、前項の「BPSD 治療アルゴリズム」に定めた薬剤選択の原則を考慮した上で投与を検討する。なお、他の抗精神病薬との併用時のブレクスピプラゾールの有効性および安全性は確認されていないので、原則としてそのような併用は行わない[5,6]。

上記に対してブレクスピプラゾールが無効であった場合や、アルツハイマー型認知症以外の認知症における同様の症状に対しては、上記の厚生労働省保険局医療課長通達や既報告[7]を参照し、リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピンの使用を考慮してもよい。

チアプリドは、脳梗塞後遺症に伴う精神興奮・徘徊・せん妄に保険適用があるため、血管性認知症患者における易刺激性・焦燥性興奮に対して使用を考慮してもよい。

アルツハイマー型認知症の患者において、幻覚・妄想、不安・抑うつ、睡眠障害等が、焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動に伴って生じた場合にも、ブレクスピプラゾールの使用を検討する。

睡眠障害に対しては、睡眠薬の項の記載に従った薬剤選択を行い、それでも改善の

ない場合は、クエチアピンの使用を考慮してもよい。

レビー小体型認知症の幻覚・妄想、易刺激性・焦燥性興奮、不安・抑うつ、睡眠障害に対して、クエチアピンの使用を考慮してもよい。

焦燥感、易刺激性、興奮を認めない徘徊に対しては、抗精神病薬のエビデンスは不十分であるため、非薬物的介入を推奨する。

【副作用】

抗精神病薬の使用は、死亡・転倒・骨折等のリスクを高める。

重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH)、肝機能障害、横紋筋融解症、不整脈、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、けいれん、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症等があるので注意を要する。

その他よくみられる副作用として、眠気、ふらつき、過鎮静、認知機能低下、歩行障害、嚥下障害、誤嚥性肺炎、構音障害、寡動、振戦、起立性低血圧、食欲低下等がある。

【留意点】

□ 診断と症状を見極め、それらが効能に合致する場合は保険適用のある薬剤を優先的に使用し、その次に副作用の発現が少ないセロトニン・ドパミン受容体拮抗薬もしくは多元受容体作用抗精神病薬を使用する（下表参照）。

□ 抗精神病薬の併用（2 剤以上）は避ける。

□ ２週間位の時間をかけて薬効を評価する。症状を完全に消退させるまで増量するのではなく、QOL 確保の観点から非薬物療法との併用のもと維持用量を検討する。

□ 常に減量・中止が可能かを検討し、長期使用は避ける。抗精神病薬で BPSD が軽快した場合には、投与開始 4 ヶ月以内に減量・中止を試みる。

□ 副作用を認めたら速やかに減量もしくは中止を検討する。悪性症候群等、重篤な副作用が出現した時は直ちに中止する。

□ 抗精神病薬の副作用は、使用開始後の早期に出現する場合は見つけやすいが、1 ヶ月以上もしくはさらに長期に使用している段階で出現することもあるので注意する。

□ アドレナリンを投与中の患者は抗精神病薬の投与は禁忌となる。

作用機序	薬剤名	推奨される初期投与量(mg)*	最大投与量(mg)*	禁忌、高齢者投与における注意事項	対象となる BPSD
SDAM[1)]	ブレクスピプラゾール	0.5	2	糖尿病では注意	アルツハイマー型認知症の焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動
SDA[2)]	リスペリドン	0.5	2	糖尿病では注意 錐体外路系の副作用が出やすい	器質的疾患に伴う精神運動興奮状態・易怒性
	ペロスピロン	4	12	糖尿病では注意 錐体外路系の副作用が出やすい	器質的疾患に伴う精神運動興奮状態・易怒性
MARTA[3)]	クエチアピン	12.5	100	糖尿病では禁忌 鎮静・催眠作用が強い	器質的疾患に伴う精神運動興奮状態・易怒性

・推奨される初期投与量、最大投与量はエキスパートオピニオン（ワーキンググループおよび関連学会のコンセンサス）

・禁忌、高齢者投与における注意事項は添付文書を参照

1) セロトニン・ドパミン・アクティビティ・モジュレーター (serotonin dopamine activity modulator), 2) セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬 (serotonin dopamine antagonist), 3) 多元受容体作用抗精神病薬 (multi-acting receptor-targeted antipsychotics)

抗うつ薬

抗うつ薬はうつ病・うつ状態に保険適用があるが、その使用に際しては、患者のリスク・ベネフィットを考慮し、SDM を通じて使用の可否を決定する。使用後は定期的に有効性と安全性の評価を行い、漫然と使用せず、常に減量・中止が可能かを検討する。三環系抗うつ薬は、認知機能低下等の副作用があるため原則として使用しない。

【有効性】

認知症患者の抑うつ症状に対する抗うつ薬全般の有効性は確立されていないが [8,9]、いくつかの新規抗うつ薬による有効性が報告されている [10-12]。抑うつ症状に対して、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、ミルタザピンの使用を考慮してもよい。

不眠に対して、トラゾドンの有効性が報告されている [13,14]。

脱抑制に対して SSRI の有効性が報告されている [15,16]。

【副作用】

抗うつ薬全般の副作用は、てんかん発作閾値の低下、緑内障の悪化、心血管疾患の悪化、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、低ナトリウム血症等である。

SSRI で頻発する副作用は、嘔気・下痢等の消化器症状であり、多くは開始直後に認められる。食直後に服用する、漸増する等により対応する。症状が強い時は中止し変薬する。また、転倒のリスクがある。SSRI は、消化管出血や脳出血のリスクを高めることが報告されており、NSAIDs や抗血小板薬との併用は出血のリスクをさらに高めるので注意を要する。

SNRI で留意する副作用として、前立腺肥大の症状の悪化がある。

【留意点】

□ 低用量（推奨される初期投与量参照）から開始し、その後は副作用に留意しつつ、必要に応じて慎重に常用量まで漸増する。

□ 併存する身体疾患の治療薬と併用する際には、併用禁忌薬・慎重投与薬に配慮が必要であり、添付文書等の医薬情報の確認を要する。

種類・ 作用機序	薬剤名	推奨される初期投与量（mg）	最大投与量（mg）	禁忌、高齢者投与における注意事項
SSRI[1)]	フルボキサミン	25	100	ラメルテオン、メラトニン との併用禁忌 SIADH[†]、出血傾向に注意
	パロキセチン	10 徐放錠：12.5	20 徐放錠：25	SIADH、出血傾向に注意
	セルトラリン	25	100	出血傾向に注意
	エスシタロプラム	5	20	QT 延長がある例に禁忌
SNRI[2)]	ミルナシプラン	25	60	尿閉例（前立腺肥大等）に禁忌 低ナトリウム血症、SIADH に注意
	デュロキセチン	20	40	高度肝・腎機能障害、閉塞隅角緑内障例に禁忌 低ナトリウム血症、SIADH に注意
	ベンラファキシン	37.5	150	高度肝・腎機能障害に禁忌 低ナトリウム血症、SIADH に注意
NaSSA[3)]	ミルタザピン	7.5	30	－
S-RIM[4)]	ボルチオキセチン	5	20	低ナトリウム血症、SIADH に注意
異環系	トラゾドン	25	100	－

・推奨される初期投与量、最大投与量はエキスパートオピニオン（ワーキンググループおよび関連学会のコンセンサス）

・禁忌、高齢者投与における注意事項は添付文書を参照。本表に挙げられている抗うつ薬はすべて MAO 阻害薬との併用は禁忌である。高齢者では抗うつ薬による低ナトリウム血症と出血傾向に対する注意を要する。

・SSRI が前頭側頭型認知症例にみられる脱抑制[15,16]に、トラゾドンが不眠[13,14]に各々有効である場合がある。

1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor), 2) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor), 3) ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant), 4) セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 (serotonin reuptake inhibitor and serotonin modulator)

† 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

睡眠導入薬

まず、睡眠衛生指導（朝の日光浴、日中の適度な運動、昼寝は 30 分以内に留める、カフェイン摂取の制限等）を主とした非薬物療法的介入を試みる。患者のリスク・ベネフィットを考慮し、SDM を通じて使用の可否を決定する。

【有効性】

オレキシン受容体拮抗薬は、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者の睡眠障害に対して、夜間の睡眠時間の増加や入眠後の覚醒時間を短縮する効果等が報告されており、まず使用を検討する[13,14,17,18]。

メラトニン受容体作動薬は、認知症患者の睡眠障害に対する十分なエビデンスがないが、副作用が少ないため使用を検討してもよい。

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、従来、認知症の睡眠障害に広く処方されているが、これまで認知症患者に対するランダム化比較試験は行われておらず、有効性の科学的根拠は不十分であり、かつ、せん妄、転倒、認知機能低下、身体的・精神的依存等のリスクがあるため、基本的に使用は推奨されない。超短時間作用型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンは、これらの中では比較的副作用が出にくいため使用を考慮してもよいが、やはり転倒等には十分留意する。ベンゾジアゼピン系抗不安薬を睡眠障害に使用することは推奨しない。

なお、レビー小体型認知症のレム期睡眠行動異常症に対しては、抗てんかん薬であるクロナゼパムの使用を考慮してもよい[19]。

【副作用】

オレキシン受容体拮抗薬およびメラトニン受容体作動薬は、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者において、プラセボより有害事象が多いという報告はないが、眠気やふらつき等が起きることがあるので注意を要する。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、鎮静作用や筋弛緩作用からふらつきやすく、転倒や骨折のリスクが高くなるので、夜間のトイレ等に際しては注意を要する。

【留意点】

□ 少量投与に留め、漫然と長期に投与せず、減量もしくは中止を検討する。

□ ベンゾジアゼピン系薬剤を使用中の場合は、高齢者への副作用を考慮し、可能であれば注意深く漸減するか、オレキシン受容体拮抗薬やメラトニン受容体作動薬への切り替えを検討する。

作用機序	薬物名	推奨される初期投与量（mg）	最大投与量（mg）	禁忌、高齢者投与における注意事項
オレキシン受容体拮抗薬*	レンボレキサント	2.5~5	10	重度の肝障害患者は禁忌
	スボレキサント	10~15	20	クラリスロマイシンや抗真菌薬等併用禁忌薬に注意
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	8	8	フルボキサミンとの併用禁忌
ω1 受容体作動薬**	エスゾピクロン	1	2	服用後のもうろう状態等への警告あり

*国内 3 剤目のオレキシン受容体拮抗薬であるダリドレキサントが、2024 年 12 月より発売開始となっている。

**ゾルピデム 5~10mg、ゾピクロン 7.5~10mg も可

・推奨される初期投与量、最大投与量はエキスパートオピニオン（ワーキンググループおよび関連学会のコンセンサス）

・禁忌、高齢者投与における注意事項は添付文書を参照

抑肝散（抑肝散加陳皮半夏も含む）

抑肝散は神経症や不眠症に対して保険適用がある。また、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症等を含む認知症例における幻覚、妄想、焦燥性興奮に対して有効であったとの報告があるが、アルツハイマー型認知症のみを対象としたメタ解析では有効性が示されておらず[20]、科学的根拠は十分でなく、必要な場合に考慮してもよい。特に高齢者の興奮症状の場合は、副作用の観点から抗精神病薬投与の前に検討することは可能である。抑肝散は 2.5~7.5g で使用される。抑肝散加陳皮半夏は、体力が低下し、胃腸症状（食欲不振や嘔気、胃の不快感）がある場合に使用してもよい。

【留意点】

- □ 高齢者において概ね良好な忍容性を示すが、抑肝散による低カリウム血症に注意し、定期的な血液検査を実施する。
- □ 漫然と長期に投与せず減量・中止を検討する。

抗不安薬

セロトニン作動薬であるタンドスピロンは、認知症患者に出現する不安・心気症状に有効であることがあり、1 日 15mg～30mg の使用を考慮してもよい[21,22]。ただし、作用の発現が遅い特徴を考慮し、慎重に症状を観察し、眠気やめまいの出現に注意する。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、75 才以上の高齢者や認知症患者には副作用が発現しやすく、せん妄、過鎮静、運動失調、転倒、認知機能低下、身体的・精神的依存のリスクが高まるため、原則として認知症患者の不安症状に対する使用は推奨されない。すでに使用されている場合は、減量・中止が可能かを検討する。

【留意点】

ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減量・中止の仕方

□ 減量・中止は、漸減法や隔日法を用いて少しずつ減らしていく。

□ 漸減法では、1～2 週間ごとに服用量の 25%ずつ減らしていく。

□ 減量の途中で離脱症状が出現した場合には、一旦離脱症状が生じた量よりも少し上の量に戻し、再び減量を開始する。

□ 長時間作用型薬剤では、隔日法で少しずつ休薬日を増やしていく方法もある。

参考文献

1. 認知症の治療の際には薬物療法・非薬物療法・ケアをどのように施行するか　認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017, p56

2. Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol . 2012 Jul;72(1):41–52.

3. Ikeda M, Mori E, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Alzheimers Res Ther. 2015 Feb 3;7(1).

4. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: A systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry . 2015 Aug 1;172(8):731–42.

5. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, Josiassen MK, Meulien D, Hobart M, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: Two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry . 2020 Apr;28(4):383–400.

6. Nakamura Y, Adachi J, Hirota N, et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: A randomized study. Alzheimers Dement 2024; 20: 8002–11.

7. Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev . 2021 Dec 17;12(1):CD013304.

8. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis . 2017;58(3):725–33.

9. Lenouvel E, Tobias S, Mühlbauer V, Dallmeier D, Denkinger M, Klöppel S, et al. Antidepressants for treating depression among older adults with dementia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res . 2024 Oct;340(116114):116114.

10. Zhang J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. BMC Neurol . 2023 May 31;23(1):210.

11. Wang H, Li S, Zhang J, Peng W, Li T, Zhang J. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors-related antidepressants in Alzheimer's disease: a meta-analysis. Eur J Med Res . 2024 Aug 29;29(1):438.

12. He Y, Li H, Huang J, Huang S, Bai Y, Li Y, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. J Psychopharmacol . 2021 Aug;35(8):901–9.

13. Bedward A, Kaur J, Seedat S, Donohue H, Kow CS, Rasheed MK, et al. Pharmacological interventions to improve sleep in people with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Neurother . 2024 May;24(5):527–39.

14. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. Cochrane Database Syst Rev . 2020 Nov 15;11(11):CD009178.

15. Burley CV, Burns K, Brodaty H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to reduce disinhibited behaviors in dementia: a systematic review. Int Psychogeriatr . 2022 Apr;34(4):335–51.

16. Nisar M, Abubaker ZJ, Nizam MA, et al. Behavioral and cognitive response to selective serotonin reuptake inhibitors in frontotemporal lobar degeneration: A systematic review and meta-analysis. Clin Neuropharmacol 2021; 44: 175–83.

17. Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. Alzheimers Dement. 2020 Mar;16(3):541–51.

18. Moline M, Thein S, Bsharat M,Rabbee N, Kemethofer-Waliczky M, Filippov G, et al. Safety and efficacy of lemborexant in patients with irregular sleep-wake rhythm disorder and Alzheimer's disease dementia: Results from a phase 2 randomized clinical trial. J Prev Alzheimers Dis 2021; 8: 7–18.

19. Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, *et al.* Management of REM sleep behavior

disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2023; **19**: 759–68.

20. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. J Alzheimers Dis . 2016 Sep 6;54(2):635–43.

21. Sato S, Mizukami K, Asada T. A preliminary open-label study of 5-HT1A partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. Int J Neuropsychopharmacol . 2007 Apr;10(2):281–3.

22. Ochi S, Mori T, Iga JI, Ueno SI. 5-HT(1A) partial agonist tandospirone for behavioral and psychological symptoms in oldest-old patients with dementia at a special elderly nursing home. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2021;19(3):514–20.

利益相反（COI）

日本医学会「日本医学会 COI 管理ガイドライン 2022」に基づく利益相反指針に従い、利益相反を公開した。

新井哲明（主任研究者）

　エーザイ（株）、イーライリリー（株）、大塚製薬（株）、住友ファーマ（株）

笠貫浩史（分担研究者）

　エーザイ（株）、住友ファーマ（株）

小林良太（分担研究者）

　エーザイ（株）、住友ファーマ（株）、興和（株）

品川俊一郎（分担研究者）

　エーザイ（株）、住友ファーマ（株）

根本清貴（分担研究者）

　PDR ファーマ（株）、大塚製薬（株）

馬場元（分担研究者）

　大塚製薬（株）、武田薬品工業（株）、住友ファーマ（株）、ヴィアトリス製薬

東晋二（分担研究者）

　なし

COI マネージメント

1. ガイドラインは、研究におけるエビデンスを最優先して決定したが、エビデンスが不足する部分についてはエキスパートオピニオンも参考とした。

2. ガイドラインの内容については、関係学会からの客観的な査読・審査の上で最終的に決定し、その旨を記載した。

3. 研究者全員からの申告を受けた主任研究者において管理の上「R 6 厚生労働科学特別研究事業報告書：アルツハイマー病の新しい抗 Aβ 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」にて開示している。

ワーキンググループメンバー

新井哲明　　筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

笠貫浩史　　聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室

小林良太　　山形大学医学部精神医学講座

品川俊一郎　東京慈恵会医科大学精神医学講座

根本清貴　　筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

馬場元　　順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック

東晋二　　東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科

付録：本ガイドラインでとりあげている薬剤の効能・効果

抗認知症薬

一般名（製品名）	**効能・効果**
ドネペジル塩酸塩 （アリセプト）	● アルツハイマー型認知症 ● レビー小体型認知症 ● アルツハイマー型認知症を伴う Down 症候群（小児を除く） ● 嚥下障害を伴う重度アルツハイマー型認知症
ガランタミン （レミニール）	● 軽度～中等度のアルツハイマー型認知症
リバスチグミン （イクセロンパッチ、リバスタチパッチ）	● 軽度～中等度のアルツハイマー型認知症
メマンチン塩酸塩 （メマリー）	● 中等度～高度のアルツハイマー型認知症

抗精神病薬

一般名（製品名）	効能・効果
ブレクスピプラゾール （レキサルティ）	● 統合失調症 ● うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） ● アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動
リスペリドン	● 統合失調症

（リスパダール）	● 双極性障害における躁症状の改善 ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
ペロスピロン （ルーラン）	● 統合失調症
クエチアピン （セロクエル）	● 統合失調症 ● 双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善
ブロナンセリン （ロナセン、ロナセンテープ）	● 統合失調症
アリピプラゾール （エビリファイ）	● 統合失調症 ● 双極性障害における躁症状の改善 ● うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
オランザピン （ジプレキサ）	● 統合失調症 ● 双極性障害における躁症状の改善

抗うつ薬

一般名（製品名）	**効能・効果**
フルボキサミン （デプロメール、ルボックス）	● うつ病・うつ状態 ● 強迫性障害（OCD）
パロキセチン （パキシル）	● うつ病・うつ状態 ● 強迫性障害

	● パニック障害 ● 社会不安障害（社会恐怖）
セルトラリン （ジェイゾロフト）	● うつ病・うつ状態 ● 強迫性障害 ● パニック障害 ● 社会不安障害（社会恐怖）
エスシタロプラム （レクサプロ）	● うつ病・うつ状態
ミルナシプラン （トレドミン）	● うつ病・うつ状態
デュロキセチン （サインバルタ）	● うつ病・うつ状態 ● 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 ● 線維筋痛症に伴う疼痛 ● 慢性腰痛症に伴う疼痛 ● 変形性関節症に伴う疼痛
ベンラファキシン （イフェクサーSR）	● うつ病・うつ状態
ミルタザピン （リフレックス、レメロン）	● うつ病・うつ状態
ボルチオキセチン （トリンテリックス）	● うつ病・うつ状態
トラゾドン （デジレル、レスリン）	● うつ病・うつ状態

睡眠薬

一般名（製品名）	効能・効果
レンボレキサント （デエビゴ）	● 不眠症
スボレキサント （ベルソムラ）	● 不眠症
ラメルテオン （ロゼレム）	● 不眠症における入眠困難の改善
エスゾピクロン （ルネスタ）	● 不眠症

抑肝散・タンドスピロン

一般名（製品名）	効能・効果
抑肝散 （ツムラ抑肝散エキス顆粒）	虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症： ● 神経症 ● 不眠症 ● 小児夜なき ● 小児疳症
タンドスピロンクエン酸塩 （セディール）	● 神経症における抑うつ、恐怖 ● 心身症（自律神経失調症、本態性高血圧症、消化性潰瘍）における身体症候ならびに抑うつ、不安、焦躁、睡眠障害

アルツハイマー病の新しい抗Aβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究：班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2022年～2024年）

■「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」ワーキンググループ

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産的利益を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究者、分担研究者の立場にある場合）	
	役員・顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班員： 池田 学				エーザイ 住友ファーマ 大塚製薬 日本イーライリリー		MSD 住友ファーマ 大塚製薬 塩野義製薬 エーザイ 武田薬品工業	大塚製薬 エーザイ 大日本住友製薬 住友ファーマ エイチ・ツー・オー・リテイリング							
班員： 石井一成				エーザイ 日本メジフィジックス										
委員長： 石井賢二				日本メジフィジックス 日本イーライリリー PDRファーマ エーザイ		日本メジフィジックス								
班員： 乾 好貴				日本メジフィジックス PDRファーマ エーザイ 日本イーライリリー ノバルティスファーマ										
班員： 井原涼子				エーザイ 日本イーライリリー										
班員： 岩坪 威				エーザイ 日本イーライリリー 富士フイルム和光純薬										
班員： 加藤隆司													Longeveron社 医針盤	
班員： 佐々木將博	ファストワークスジャパン ユニバーサル技研													
班員： 島田 斉			APRINOIA Therapeutics Inc.	日本イーライリリー エーザイ 日本メジフィジックス		Splink								

班員： 千田道雄													日本イーライリリー ノバルティスファーマ	
班員： 冨本秀和				エーザイ										
班員： 古本祥三						小野薬品工業								
班員： 三村 將				エーザイ FRONTEO 住友ファーマ 武田薬品工業		エーザイ 三菱UFJ信託 三井住友海上火災保険 MS&ADインターリスク		ツムラ 西川						
班員： 山田正仁				エーザイ										

*一般企業における法人表記は省略
*以下の構成員については特に申告事項なし
班員：伊藤健吾
班員：神﨑恒一
班員：細野 眞
班員：脇 厚生

■「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」作成委員会

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産的利益を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究者、分担研究者の立場にある場合）	
	役員・顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
委員長： 池内 健				エーザイ 日本イーライリリー		富士レビオ 富士フイルム 和光純薬								
委員： 山田正仁				エーザイ										
委員： 小原知之				エーザイ 興和 日本イーライリリー										
委員： 井原涼子				エーザイ 日本イーライリリー										
委員： 春日健作				エーザイ		エーザイ 富士レビオ								
委員： 森 康治						武田薬品工業 大塚製薬 島津製作所								

*一般企業における法人表記は省略
*以下の構成員については特に申告事項なし
委員：田中稔久

■「認知症に関するAPOE遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」作成委員会

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産的利益を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究者、分担研究者の立場にある場合）	
	役員・顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
委員長： 関島良樹				Alnylam Japan アレクシオンファーマ エーザイ 住友ファーマ ファイザー		Alnylam Pharmaceuticals								
委員： 池内 健				エーザイ 日本イーライリリー		富士レビオ 富士フイルム 和光純薬								
委員： 石浦浩之							大塚製薬							
委員： 古庄知己								ビー・エム・エル サーモフィッシャーサイエンティフィックライフテクノロジーズジャパン						
委員： 櫻井晃洋				アストラゼネカ										
委員： 森 康治						武田薬品工業 大塚製薬 島津製作所								
委員： 矢部一郎				住友ファーマ 第一三共 エーザイ		武田薬品工業 Alnylam Japan 中外製薬 エーザイ	医療法人セレス 社会医療法人柏葉会　柏葉脳神経外科病院 医療法人長安会中村病院	TOPPAN						

*一般企業における法人表記は省略

*以下の構成員については特に申告事項なし

委員：中村勝哉

委員：中村雅之

協力者：柴田有花

協力者：張 香理

■「かかりつけ医・認知症サポート医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」ワーキンググループ

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産的利益を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究者、分担研究者の立場にある場合）	
	役員・顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
委員長： 新井哲明				住友ファーマ エーザイ 日本イーライリリー 大塚製薬			医療法人社団八峰会　池田病院 医療法人社団有朋会　栗田病院 医療法人日立渚会　大原神経科病院 公益財団法人報恩会　石崎病院 医療法人清風会ホスピタル坂東 医療法人仁愛会水海道厚生病院 公益財団法人鹿島病院 医療法人盡誠会宮本病院 医療法人イプシロン　水戸メンタルクリニック 医療法人社団創知会　メモリークリニック								
班員： 笠貫浩史				住友ファーマ エーザイ										
班員： 小林良太				エーザイ 興和 住友ファーマ			住友ファーマ							
班員： 品川俊一郎				住友ファーマ エーザイ										
班員： 根本清貴				PDRファーマ 大塚製薬										
班員： 馬場 元				大塚製薬 武田薬品 住友ファーマ ヴィアトリス製薬										

*一般企業における法人表記は省略

*以下の構成員については特に申告事項なし

班員：東 晋二

別紙５

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
冨本秀和	脳ドックの現状と今後の展望	The Curator of Neurocognitive Disorders	印刷中		2025
冨本秀和	脳ドックの有用性とその限界	老年精神医学雑誌	印刷中		2025
冨本秀和，松本麻莉子，椎名浩子，佐伯祐香，新留徹広，中村陽介	抗アミロイドβ抗体薬レカネマブによるアミロイド関連画像異常の病態と臨床像	脳と神経	印刷中		2025
冨本秀和	ARIAの病態と対応について	神経治療学	印刷中		2025
石井賢二	抗アミロイドβ抗治療のためのアミロイドPET診療実装の課題	Current Therapy	42	19-24	2024
石井賢二	アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン：第3版の概要と改訂の要点	臨床放射線	63	147-153	2024
石井賢二	認知症PET診断の現状と展望	Dementia Japan	338	346-360	2024
Niimi Y, Janelidze S, Sato K, Tomita N, Tsukamoto T, Kato T, Yoshiyama K, Kowa H, Iwata A, Ihara R, Suzuki K, Kasuga K, **Ikeuchi T**, Ishii K, Ito K, Nakamura A, Senda M, Day TA, Burnham SC, Iaccarino L, Pontecorvo MJ, Hansson O, Iwatsubo T.	Combining plasma Aβ42 and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly.	Alzheimer Research Therapeutics	16	115	2024

Hofmann A, Hässler LM, Lambert M, Kaeser SA, Gräber-Sultan S, Obermüller U, Kuder-Buletta E, LaFougere C, Laske C, Vöglein J , Levin J, Fox NC, Ryan NS, Zetterberg H, Llibre-Guerra J, Perrin RJ, Ibanez L, Schofield PR, Brooks WS, Day GS, Farlow MR, Allegri RF, Mendez PC, **Ikeuchi T**, Kasuga K, Lee J-H, Roh JH, Mori H, Lopera F, Bateman RJ, Gordon BA, Chhatwal JP, Jucker M, Schultz SA, Dominantly Inherited Alzheimer Network.	Comparative neurofilament light chain trajectories in CSF and plasma in autosomal dominant Alzheimer's disease.	Nature Communications	15	9982	2024
池内健	疾患修飾薬時代のアルツハイマー病の液性バイオマーカーとAPOE遺伝学的検査	神経治療学	41	106-109	2024
池内健	アルツハイマー病に対するバイオマーカーの新しい動向	モダンメディア	70	218-222	2024
池内健	液性バイオマーカーの現状と展望	The Curator of Neurocognitive Disorders	1	36-39	2024
池内健	血液バイオマーカー	BRAIN NERVE	76	1045-1052	2024
池内健	液性バイオマーカーによるアミロイドβ検査の意義と留意点	Dementia Japan	38	340-345	2024
池内健	血液バイオマーカーの現状と展望	クリニシャン	699	86-93	2024
関島良樹	アポリポタンパク質（APOE）副作用リスクを予測する遺伝学的検査	薬局	76	42-44	2025

令和７年３月１４日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立大学法人三重大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　伊藤　正明

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　アルツハイマー病の新しい抗Ａβ抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学系研究科・特定教授

（氏名・フリガナ）　冨本　秀和（トミモト　ヒデカズ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和７年５月２０日

厚生労働大臣　殿

機関名　地方独立行政法人　東京都健康長寿医療センター

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　秋下雅弘

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　アルツハイマー病の新しい抗Ａβ抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）神経画像/AI 診断システム・専門部長

（氏名・フリガナ）石井賢二（イシイケンジ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）ガイドライン作成のための文献的調査研究であり直接人を対象とする研究は実施しない

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年2月21日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立大学法人新潟大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　牛木　辰男

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　アルツハイマー病の新しい抗Ａβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　脳研究所･教授

（氏名・フリガナ）　池内　健・イケウチ　タケシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和７年３月３日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立大学法人信州大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　中村　宗一郎

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　アルツハイマー病の新しい抗Ａβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　関島 良樹　・　セキジマ ヨシキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和７年４月２８日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立大学法人筑波大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　永田　恭介

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　アルツハイマー病の新しい抗Ａβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　筑波大学医学医療系・精神医学

（氏名・フリガナ）　新井　哲明・アライ　テツアキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。