

アルツハイマー病の新しい抗A β 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 富本秀和 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 （A β ）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A β 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A β 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A β 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年にはプ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、従来版の改定作業を行った。なお、従来版では指針、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

「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

・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）

○は委員長

池田 学（大阪大学）

石井一成（近畿大学）

○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）

神崎恒一（杏林大学）

佐々木将博（神戸市立医療センター中央市民病院）

島田 齊 (新潟大学)
千田道雄 (神戸市立医療センター中央市民病院)
富本秀和 (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 将 (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)

○は委員長

○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)

○は委員長

○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)

○は委員長

○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る。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、抗精神病薬プ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 富本秀和)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。