



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

阿尔茨海默病中
抗 β 淀粉样蛋白抗体的安全性评价
~ARIA~



目 录

背景	3
ARIA概述	4
抗A β 抗体临床试验中的ARIA	5
ARIA的MRI影像	6
ARIA-E的影像所见	7
ARIA-H的影像所见	8
ARIA影像的严重程度分类	9
ARIA的中心化评估	10
总结	11
参考文献	12

免责声明

本文中记载的内容有可能在没有任何预告通知的情况下进行变更。

关于本文件，本公司 (Micron, Inc.) 不予任何形式的保证（包括但不限于商业性及对特定目的的适用性的暗示的保证等）。

如因本文件中的有关谬误而造成的任何损害，本公司不承担任何责任。

未经撰稿人事先书面许可，严禁复制、重新销售或修改本文件的任何部分。

背景

痴呆症主要是由于脑组织的器质性改变而造成的认知功能衰退，是一种对日常生活和社会生活造成障碍的神经变性疾病¹⁾。阿尔茨海默症(Alzheimer's disease: AD) 在痴呆症中所占比例最大(约67%)²⁾，且预测在2030年前后AD患者将增加到400~600万人左右³⁾。2021年6月，美国食品药品监督管理局(FDA) 批准了用于AD的新药Aducanumab⁴⁾，2023年1月迅速批准了Lecanemab⁵⁾。在日本，以上两种药物在执笔阶段(2023年3月) 都未被批准，但2023年1月，日本卫材株式会社 (Eisai株式会社) 宣布已向独立行政法人医药品医疗器械综合机构(PMDA)申请了Lecanemab的制造销售许可⁶⁾。

Aducanumab和Lecanemab被认为是对β淀粉样蛋白(Aβ) 有选择性的人源化单克隆抗体⁶⁾ β淀粉样蛋白(Aβ)具有神经毒性是引起的AD的原因之一。虽然现有的AD治疗药物能够暂时改善症状，但不能从根本上治愈疾病，而Aducanumab和Lecanemab是从AD发病原理出发，能够期待改善病理和病态⁷⁾，实现AD的根本治疗。

虽然类似这两种药物的抗Aβ抗体有望对AD患者有效，但在安全性方面，可能会发生淀粉样蛋白相关图像异常(Amyloid-related imaging abnormalities: ARIA) 的不良事件。ARIA被分为ARIA-E和ARIA-H。ARIA-E表现为脑实质的水肿或渗出的病理性聚集，ARIA-H在MRI图像中发现微小出血或脑表面铁沉着(图1)。在Lecanemab的Ⅲ期临床试验中，有12.6%的患者为ARIA-E，17.3%的患者为ARIA-H⁸⁾，因此需要对患者进行严格的安全性监测。在Lecanemab的美国处方信息(U.S. Prescribing Information) 中有提及到，对ARIA-E或ARIA-H的患者的持续投药或中止给药的判断，应综合MRI图像和临床症状两方面来判断⁹⁾，利用MRI图像进行早期检测和鉴别ARIA，并监测病情发展经过，对于患者的安全是非常重要的。但是，ARIA的影像评估由于接受相关培训教育和具有充足经验的医生是有限的，因此很难在临床实践中广泛普及。本文从对ARIA的背景介绍开始，阐述在临床试验中关于抗Aβ抗体的ARIA图像评价。

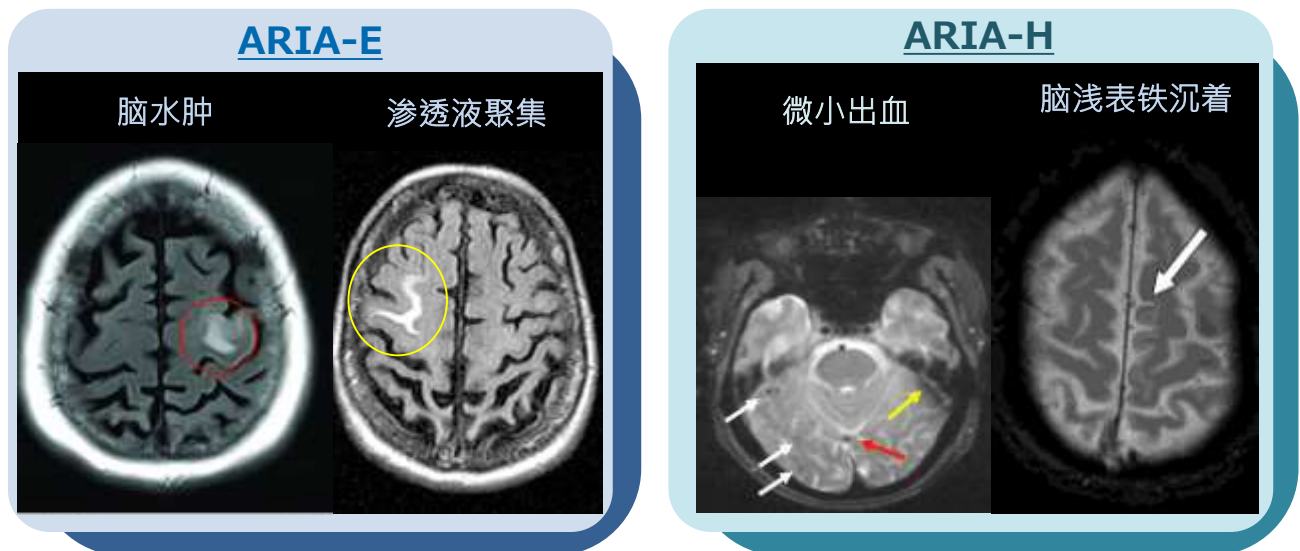


图1 ARIA-EとARIA-HのMRI画像¹⁰⁻¹²⁾



Micron Inc.

ARIA概述

历史



- 抗Aβ抗体在巴匹组单抗(Bapineuzumab)的II期临床试验中，首次报告了MRI影像上显示部分血管源性水肿和脑微出血¹³⁻¹⁶⁾
- 2010年7月，阿尔茨海默病学会研究圆桌会议(Alzheimer's Association Research Roundtable) 的调查委员会把在抗Aβ抗体治疗中的AD患者时MRI所呈现特征，称为「ARIA」¹²⁾
- 在Gantenerumab、Donanemab、Aducanumab、Lecanemab等抗Aβ抗体的临床试验中，也相继报告了ARIA^{9,17-19)}

发病机制（假说）



- 因脑实质或血管系统积蓄的Aβ斑块通过与抗Aβ抗体结合被清除，导致血管壁的透过性被破坏，组织液和红细胞向血管外溢出，造成ARIA-E · ARIA-H^{10-12,20)}

类别



ARIA-E

- 以顶叶、后顶叶、前顶叶的实质为中心的Fluid Attenuated Inversion Recovery(FLAIR) 影像的高亮度区域（水肿）^{10-12,20)}
- 薄壁组织的FLAIR影像中显示的高信号区域（渗出液聚集）^{10-12,20)}

ARIA-H

- 在脑实质内通过Gradient Echo法(GRE) 或磁敏感加权成像(susceptibility weighting imaging: SWI) 观察到的直径未满10mm的圆形低亮度病灶（微小出血）^{10-12,20)}
- 在薄壁组织中用GRE或SWI发现的曲线状低亮度区域（含铁血黄素沉积）^{10-12,20)}

症状



- 抗Aβ抗体治疗的患者ARIA发病几乎都是无症状^{10-12,20)}
- 经常是短暂性的，在治疗早期有发病的倾向，但会随着治疗期间的延长而减少^{10-12,20)}
- 有时会并发ARIA-E和ARIA-H⁸⁾
- 症状有头痛、精神错乱、头晕、恶心、步行障碍、偶尔痉挛、癫痫重积状态^{9-12,20)}
- 严重危及生命，需要住院或特别治疗（集中治疗室住院、脑波测定、肾上腺皮质激素、抗癫痫药等）^{10,20)}

风险系数



- ApoE蛋白ε4载体（特别是ApoEε4同源接合体）^{10-12,20)}
- 基线有无微小出血^{10-12,20)}
- 抗血栓药的同时使用(ARIA-H)^{10-12,20)}
- 抗Aβ抗体的剂量依赖性(ARIA-E)^{10-12,20)}

鉴别诊断



- 缺血性脑卒中（ARIA-E的水肿）^{10-12,20)}
- 蛛网膜下出血（ARIA-E的渗透液聚集）^{10-12,20)}
- 可逆性脑后部白质病变综合征(PRES)^{10-12,20)} (ARIA-E)
- 脑淀粉样蛋白原^{10-12,20)}

抗Aβ抗体临床试验中的ARIA

阿尔茨海默病学会圆桌工作组(Alzheimer's Association Research Roundtable)的调查委员会建议，在抗Aβ抗体临床试验中早期检测ARIA并定期监视过程¹²⁾。2000年初开始开展了很多抗Aβ抗体的临床试验，根据可确认试验结果，将ARIA-E及ARIA-H的发病率概括为下图所示^{8,17-24)}(表1)。另外，需留意，由于使用的抗Aβ抗体和临床试验设计的不同，所以无法直接对试验结果进行比较。

ARIA-E及ARIA-H的发病率都有一定幅度的差异，是因为抗Aβ抗体结合部位的差异(N末端、C末端等)、Aβ形态结构(凝聚型、可溶型等)的不同导致结合亲和性的差异^{10-11,20)}。也有针对ARIA的各部分群体分析ApoEε4载体/非载体、等位基因的类型(杂/同源接合体)、并发性、单发性等的临床试验，如果想确认详细的结果，请参考公开临床试验结果的相关论文。

抗Aβ抗体	試験名	给药量	ClinicalTrials.gov ID	ARIA-E	ARIA-H		
					微小出血	脑浅表铁沉着	
Bapineuzumab	-	0.5mg/kg	NCT00574132 NCT00575055	ApoEε4载体 4.2% (14/314) ApoEε4非载体 15.3% (103/658)	None	None	None
Solanezumab	EXPEDITION1 EXPEDITION2	400 mg	NCT02642432 NCT02738138	0.6% (13/2052)	5.2% (107/2052)	None	None
Gantenerumab	Scarlet Road	225mg	NCT01224106	13.5% (35/260)	16.2% (42/260)	None	None
クレネズマブ	CREAD	60 mg/kg	NCT02353598	0.0% (0/21)	4.7% (1/21)	None	None
Donanemab	TRAILBLAZER-ALZ	700 mg	NCT03367403	27.5% (36/131)	30.5% (40/131)	19.8% (26/131)	17.6% (23/131)
Aducanumab	EMERGE ENGAGE	10 mg/kg	NCT02484547 NCT02477800	35.0% (362/1029)	28.3% (291/1029)	19.1% (197/1029)	14.6% (151/1029)
Lecanemab	Clarity AD	10 mg/kg	NCT03887455	12.6% (113/898)	17.3% (155/898)	14% (126/898)	5.60% (50/898)

表1 抗Aβ抗体の臨床試験におけるARIA-EとARIA-Hの発症率

ARIA的MRI影像

阿尔茨海默病学会圆桌工作组(Alzheimer's Association Research Roundtable)的调查委员会在抗Aβ抗体的临床试验中，发表了ARIA检测的MRI成像建议¹²⁾。以下MRI拍摄时，需要尽可能保证从试验开始时以及在治疗中保持MRI的参数和品牌(厂商)一致。

磁场强度

3T (推荐)、1.5T (最低)

- 磁场强度高的MRI虽然灵敏度更高，但可利用的研究中心会受到限制，所以1.5T的MRI为最低基准¹¹⁻¹²⁾
- 以检测ARIA-H为目的，使用更高灵敏度的磁场强度的MRI装置的话，需要考虑衡量与该ARIA-H所见临床上的重要性¹¹⁻¹²⁾

切片厚度

5 mm以下

- 切片变薄后分辨率会上升，但S/N比会降低，因此需要使其保持平衡¹¹⁻¹²⁾
- 拍摄的断面较厚的话，有时难以鉴别ARIA-H的微小出血和血管的流空¹¹⁻¹²⁾

TE

20 ms以上 (GRE)

- TE较长时虽然检测灵敏度会上升，但S/N比会降低，因此需要使其保持平衡¹¹⁻¹²⁾

序列

ARIA-E : FLAIR
ARIA-H : GRE或SWI
共通 : DWI

- ARIA-E的检测使用FLAIR，ARIA-H的检测使用GRE或SWI¹¹⁻¹²⁾
- 如果ARIA已被确认，为排除细胞毒性脑水肿会使用DWI¹¹⁻¹²⁾
- 高分辨率的3D-FLAIR可以更清楚地描绘ARIA-E的实质性脑水肿的变化，减轻脑脊液(CSF)的伪影，但如果研究中心不能使用的话，应该使用2D-FLAIR¹¹⁾
- 3D-GRE虽然会降低部分容积效果，但能够使用3D-GRE的MRI有限¹¹⁾
- SWI针对微小出血灵敏度高，但可利用的研究中心有限，MRI品牌(厂商)间差异较大，因此到目前为止的大部分临床试验中，是使用GRE来检测ARIA-H¹¹⁾
- 在AD患者的临床试验中，有时在患者登记时会实施MPRAGE或体积解析，但在抗Aβ抗体治疗中的ARIA安全性监测并不是必须的¹¹⁾
- Turbo spin echo(TSE) 以及Fast spin echo (FSE) 可以辨别出微小出血和血管的流空，有助于分辨不清晰的T2*影像，因此有时需要追加摄像¹¹⁾
- 除非存在诊断上的困境或需要追加评价的病例，否则不推荐使用造影剂¹¹⁾



Micron Inc.

ARIA-E的影像特征

ARIA-E在FLAIR图像中的一个重要的影像特征是，尽管没有表现为扩散限制的细胞毒性水肿的迹象，但是可观察到代表水肿和渗出物的信号增加（图2）。ARIA-E伴有局部肿块或脑沟肿胀，最常见于枕叶，其次是顶叶、额叶、颞叶，很少见于小脑¹⁰⁻¹²。脑实质中的信号异常在单个区域中虽然非常小，但可能与多灶性或几乎整个半球有关¹¹⁻¹²。脑膜腔或脑沟内的高信号可单独观察到，也可在灰质附近观察到¹²。

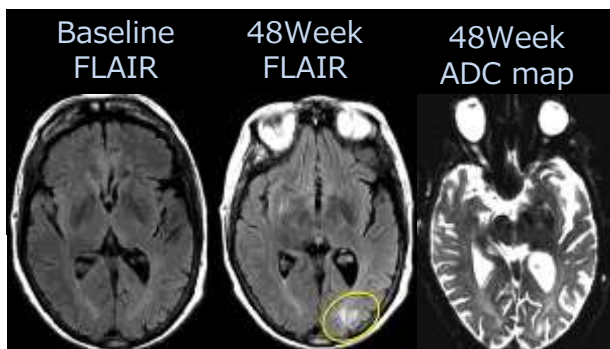


图2 ARIA-E的影像所见¹⁰

- 抗Aβ抗体治疗中的60岁AD患者
- 在第48周的FLAIR图像中，观察到包括右前顶叶的脑槽部肿胀的信号增大（椭圆状）
- ADC中未观察到细胞毒性水肿的限制性扩散。这些观察结果与以水肿和渗出积存为特征的ARIA-E一致

着色伪影（图3-A）、MRI品牌(厂商)之间的差别（图3-B）、氧补给（图3-C）、CSF抑制不良（图3-D）、助听器等磁化率伪影（图3-E）等条件会导致FLAIR的高信号化，使得ARIA-E的检测变得更困难¹¹。鉴别困难的疾病有后可逆性脑病综合征（PRES）、缺血性脑梗死、蛛网膜下出血等^{10-12,20}。这些疾病的影像表现特征与ARIA一样，但有无病史和临床症状可能成为区别ARIA的信息。

抗Aβ抗体治疗中为判定ARIA-E，与作为基线的治疗前的FLAIR图像相对比十分重要，ARIA-E较为微小，特别是在外周模式中发生时，可通过与基线的FLAIR检查进行慎重比较之后再评价¹¹。对比基线图像和治疗中的MRI图像之间的差异的子牵引图像，可以有助于进行准确的ARIA-E评价²⁵。

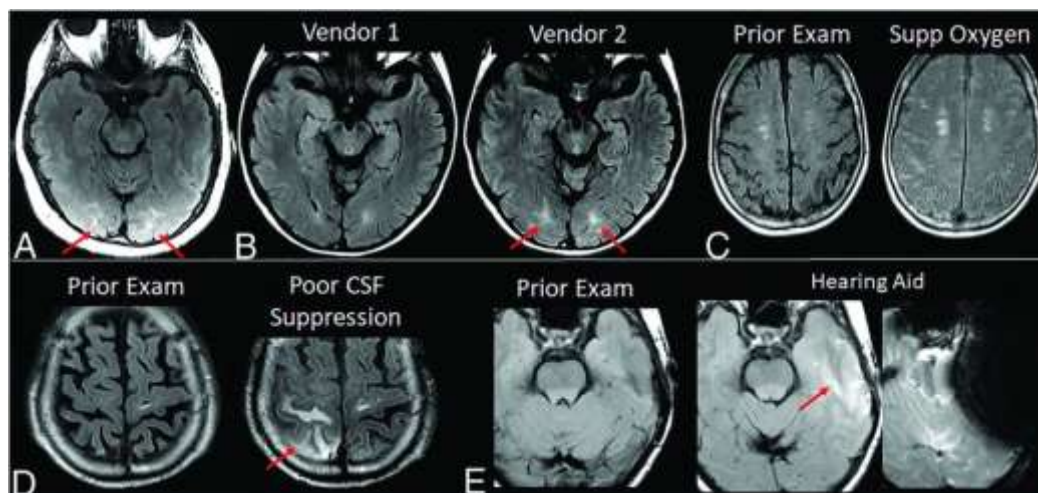


图3 模仿ARIA-E的影像所见



ARIA-H的影像特征

ARIA-H的特征是存在作为血液分解产物的血莫西林，实质上可能会发生微小出血。在GRE或SWI中，微小出血被认为是直径小于10mm的点状、较为明显的圆形低亮度的病灶（图4）。当脑膜下腔出现血莫西林漏出时，在脑表面呈曲线状的低亮度出现脑表性血莫西林沉着。这些MRI影像所见为在灰白质-白质接合部或大脑皮质中经常出现的叶状或未梢偏性等中出现^{10-12,20}。该外观通常与由深灰白质、小脑半球以及由于脑干受损造成高血压原因引起的微出血形成对照¹⁰⁻¹¹。

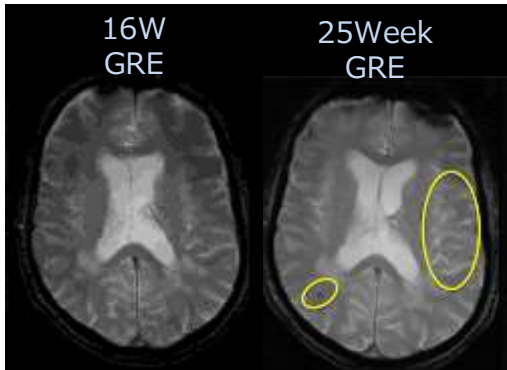


图4 ARIA-H的影像所见¹⁰⁾

- 抗Aβ抗体治疗中的67岁AD患者
- 右顶叶和左前顶叶至少存在5个微出血（椭圆状）

由于患者的体动引起的移位或者部分容积效应，有时忽略检测到的微小出血¹¹⁾（图5-A）。特别是在前脑室、乳状突起、颅底附近，空气-组织间的磁化率效果显著，有时会诱发类似于微小出血的点状伪影。可以通过连续切片来与血管流空进行区分¹¹⁾（图5-B）。由于血管流空不具有blooming效应，因此T2增强可用于对比¹¹⁾。由于基底核的生理铁沉积引起的磁化率信号的衰减可能被误解为微小出血，最好不要被计入到整个微小出血的总数中¹¹⁾（图5-C）。由于磁场的不均匀，有时不能评价下侧顶叶和前顶叶¹¹⁾（图5-D）。

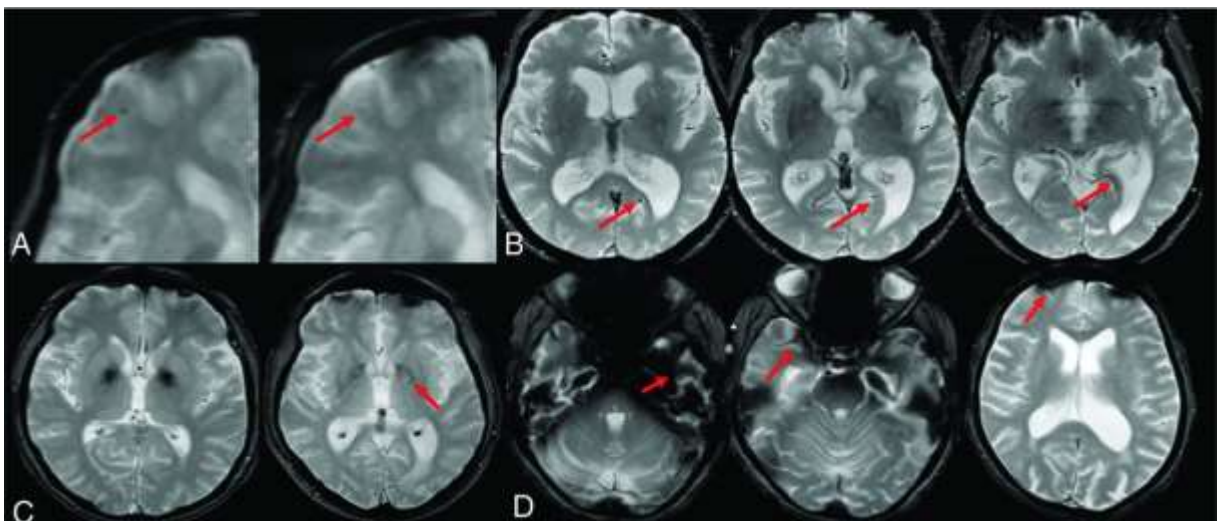


图5 模仿ARIA-H的影像所见



Micron Inc.

ARIA在影像上的严重程度分类

在Lecanemab的美国文件中显示，如根据严重程度评价和临床评价的组合来判断停止或继续给药一样，ARIA影像上的严重程度评价进行适当分类，对于患者的安全性监测是重要的，⁹⁾。下面介绍临床试验中采用的严重程度评价。

Barkhof Grand Total Scale (BGTS)

Barkhof Grand Total Scale (BGTS) 是在左右脑的6个区域 (合计12个区域) 评价ARIA-E的最大60点的视觉评价尺度²⁶⁾。对每个区域对实质、脑沟、肿胀进行以0-5评分，计算出每个区域合计最高评分。

0. 无异常

1. 单病灶性病变小于等于2 cm
2. 多病灶性病变小于等于2 cm
3. 大于2cm但小于4cm的病变
4. 大于等于4 cm的病变
5. 脑叶全体

		实质	脑沟	肿胀	最高评分
Frontal lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Parietal lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Temporal lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Occipital lobe	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Central region	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
Infratentorial region	右	0-5	0-5	0-5	0-5
	左	0-5	0-5	0-5	0-5
综合评分					0-60

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

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

ARIA-E 尺寸	ARIA-E 局在性	SSAE-3	SSAE-5
<5 cm	单局在	1 (轻度)	1 (轻度)
	多局在		2 (轻度+)
5-10 cm	单局在	2 (中等度)	3 (中等度)
	多局在		4 (中等度+)
>10 cm	单局在	3 (重度)	5 (重度)
	多局在		

SSAE-3 和SSAE-5是根据最大ARIA-E的大小和局部性在3级和5级进行评价的尺度视觉评价^{10-11,27-28)}。

- 在跨越左右大脑半球的情况下，因为不超过正中中线，所以分别测定
- 在正常脑组织、脑沟、脑回能够物理分离的情况下分别测定
- 在连续脑叶的情况下作为一个地方进行测定

3-point Severity Scales of ARIA-H

用于ARIA-H的评价尺度，是以微小出血的数量和脑表色素沉着的区域数量评价的视觉评价尺度¹⁰⁻¹¹⁾。对微小出血和脑表色素沉着均通过治疗新发生的累积数进行计数。治疗前基线的微小出血数不包括在ARIA-H严重程度分类的计数中¹¹⁾。

	轻度	中等度	重度
微小出血	≤4处	5~9处	≥10处
脑表色素沉着	1领域	2领域	3领域以上



Micron Inc.

ARIA的中央评估

在抗Aβ抗体的临床试验中发现ARIA的情况下，为了能够调整给药量或判断治疗中止，进行迅速的评价是不可缺少的。但是，ARIA-E多为无症状，且有时MR信号由于细小变化而有时被忽略¹²⁾。在Bapineuzumab的II期临床试验中，无症状ARIA-E的约40% (15/36) 由于研究中心阅片医生对于影像的判断偏差造成的²⁹⁻³⁰⁾，因此可以看出对于ARIA的检测和鉴别仅限于具有专业性的阅片医生。

在临床试验中，作为用于ARIA的安全性评估的阅片手法，有各研究中心的放射科医生等进行评估，和具有对于ARIA专业性的少数医生进行中央评估 (图6)。中央阅片的优点是，通过独立的多名放射线科医生的评价来建立容易实施ARIA的正确的评估，还有通过整个试验因由少数阅片医生进行评估提高阅片医生间的可信度。另外，通过对阅片医生的统一培训，也可以使阅片医生间的ARIA的认识进行统一。阿尔茨海默病学会研究圆桌会议工作组 (Alzheimer's Association Research Roundtable)的调查委员会也阐述了中央判定在抗Aβ抗体临床试验中的有用性¹²⁾，FDA批准的Lacanamab也对全部病例的ARIA进行了中央判定⁸⁾。

在ARIA的中央评估中，主要根据ARIA-E及ARIA-H的视觉评价尺度实施严重程度分类。在Bapineuzumab的II期临床试验中，ARIA-E的评价应采用BGTS²⁷⁾，Solanezumab、Donanemab、Aducanumab、Lecanemab采用SSAE-3等^{10-11,27-28)}、根据试验设计、实施可能性、必要的分析信息等采取必要的评价尺度。

ARIA为了快速评价ARIA的有无和严重程度，需要将MRI影像及时传送到中央判定处，并迅速向研究中心反馈评估结果。为了构筑该系统，要求研究中心的努力、安全的网络技术、中央阅片医生为了迅速阅片的环境设备，并希望有经验和技术的中央判定机构进行支援。作为安全性评价的阅片设计，除了1名的Single阅片或2+1阅片模型之外，为了能够迅速阅片，应预先预备多个阅片医生，将影像数据快速准确分配给能够阅片的医生³¹⁾。

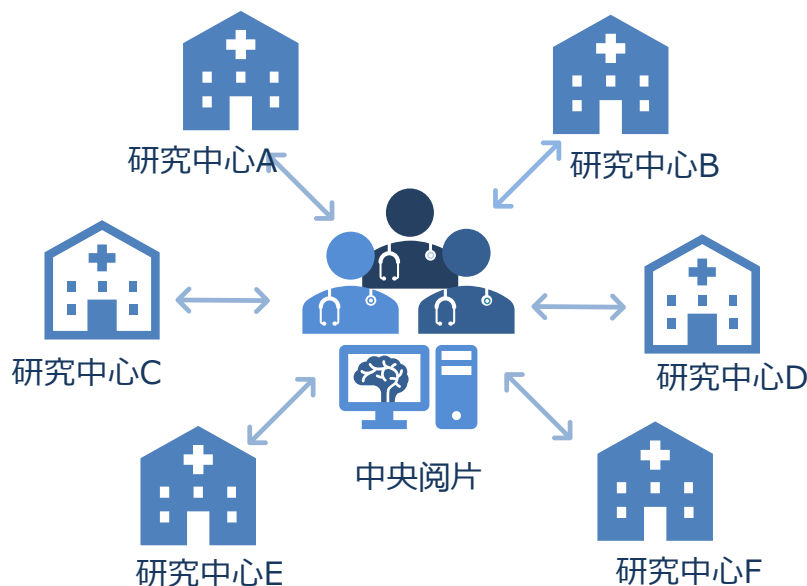


图6 中央阅片的模式图



结束语

在老龄化成为社会问题的当今，人们希望AD能够进行根本性的治疗，以Aducanumab和Lecanemab为代表的抗 $A\beta$ 抗体的登场，我们能够期待AD患者的治疗环境和QOL得到提升。抗 $A\beta$ 抗体随着服用抗体的AD患者的增加，产生ARIA等副作用的AD患者今后也会增加。因此，治疗AD患者的临床现场及实施临床试验的抗 $A\beta$ 抗体的开发制造厂，在检测和鉴别ARIA的MRI摄影条件和影像分析方面必须精通。本文中，主要对抗 $A\beta$ 抗体的临床试验和ARIA的影像特征，严重程度分类，推荐的MRI条件，ARIA的中央判定等，进行了叙述。今后，在日本抗 $A\beta$ 抗体的药事承认被期待中，期待本稿对在临床现场还未充分普及的对于ARIA的理解能些许发挥作用。关于ARIA的详细发病机制和风险因素，MRI厂商的最佳摄影条件，临床数据，开发中的抗 $A\beta$ 抗体的临床试验结果，实际临床的各种各样的数据的积累，日后再做更新。

Micron Inc.是支持使用影像进行临床试验和临床研究的医药品开发业务受托机构（ImagingCRO），在AD的临床试验中，Micron Inc.具有支援ARIA-E及ARIA-H的安全性评价的中央判定的经验。同时，专门做中枢神经系统领域的MRI影像的放射科医生，在AD的临床试验中成为Key Opinion Leader的医生等，构筑着广泛的协作网络。

Micron Inc.开发的解读影像报告支援系统IRUM[®] neo可以根据个别临床试验制作评价报告，可以构筑本文介绍的ARIA严重程度分类的评价格式。您可以在网站上查看关于IRUM[®] neo的详细说明（<https://micron-kobe.com/archives/works/irumneo%ef%bc%86i-boarding>）。

另外，利用AI技术的脑图像解析软件的领先公司icometrix（比利时）与Micron签订了业务合作合同，可以向医疗现场提供最新的MRI影像解析技术。您可以在网站上查看关于icometrix的详细说明（<https://icometrix.com/>）。

有关AD的中央阅片的Consulting，商谈或培训等欢迎来电咨询。联系方式请参考下一页。



Micron Inc.

公司概要

所在地

東京总部	〒108-0073 東京都港区三田三丁目13番16号 三田43MTビル9階 TEL.03-6631-3693
大阪分公司	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
名古屋办事处	〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 南病棟2階 TEL.0562-46-2105

事業内容

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

公司网页

<https://micron-kobe.com>

LinkedIn

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

咨询Email

imagingbiomarker@micron-kobe.com



参考文献

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



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



Micron Inc.

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