

## 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 第2版

初 版 2025 年 3 月 31 日

第2版 2026 年 7 月 16 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・名誉教授）

中村 勝哉 （信州大学医学部附属病院・准教授）

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 （北海道大学大学院医学研究院・客員研究員 / 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

## 改定の履歴

### 初版

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  $A\beta$  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)

- 編集：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)
- 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

### 改訂第 2 版における変更点

1. *APOE* 遺伝学的検査の薬事承認および保険適用に伴い, 該当箇所の記載について変更および追記を行った.
2. 日本人のデータなど, 最新の ARIA のリスクに関する情報を追加した.
3. *APOE* 遺伝学的検査について, 患者本人の判断力に応じて代諾者を設定できることを追記した.
4. 最新の文献を追加した.

## 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  $\beta$  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  $\beta$  検査（脳脊髄液アミロイド  $\beta$  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  $\beta$  抗体薬の副作用のリスクにも関与する。*APOE* 遺伝型のうち、 $\epsilon 4$  が AD の発症や[5-7]、抗アミロイド  $\beta$  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 $\beta$ /抗アミロイド $\beta$ 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  $\beta$  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  $\beta$  を除去する抗アミロイド  $\beta$  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  $\beta$  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* 遺伝型の一つである  $\epsilon 4$  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.  | <i>APOE</i> 遺伝学的検査の意義               | P5  |
| 4.  | 本邦における <i>APOE</i> 遺伝学的検査の現状        | P8  |
| 5.  | <i>APOE</i> 遺伝学的検査の適正化              | P8  |
| 6.  | <i>APOE</i> 遺伝学的検査の適正使用：適切な使用       | P9  |
| 7.  | <i>APOE</i> 遺伝学的検査の適正使用：不適切な使用      | P10 |
| 8.  | 資金源                                 | P10 |
| 9.  | 利益相反                                | P10 |
| 10. | おわりに                                | P11 |
| 11. | 参考文献                                | P11 |
| 12. | 補足資料（ <i>APOE</i> 遺伝学的検査の同意説明モデル文書） | P15 |

## 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 ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) が規定され、 $\epsilon 4$  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  $\beta$  抗体薬の治験で、 $\epsilon 4$  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  $\beta$  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  $\beta$  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 A $\beta$  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)において 2025 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、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。初版策定後、*APOE* 遺伝学的検査が薬事承認および保険適用となった。このような認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査を取り巻く状況の変化に対応するため、ガイドラインを改定した。本適正使用ガイドライン第 2 版が、わが国における認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用につながることを期待する。

## 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  $\epsilon 3*3$  が 74.5%と最も高く、続いて  $\epsilon 3*4$  (16.6%)、 $\epsilon 2*3$  (6.4%)、 $\epsilon 4*4$  (1.7%)、 $\epsilon 2*4$  (0.2%)、 $\epsilon 2*2$  (0.2%) の順となる[11]。一方、AD 患者では  $\epsilon 4$  の頻度が健常人に比して高く、 $\epsilon 2$  の頻度が低いことから、 $\epsilon 4$  は AD のリスク因子、 $\epsilon 2$  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  $\epsilon 3$  ホモ接合体 (健常者で最も多い遺伝型) と比較して,  $\epsilon 4$  ヘテロ接合体は 3.9~5.6 倍,  $\epsilon 4$  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].  $\epsilon 4$  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  $\epsilon 4$  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,  $\epsilon 4 \times 4$  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 $\beta$ 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  $\beta$  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  $\beta$  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) とともに  $\epsilon 4$  ホモ接合体,  $\epsilon 4$  ヘテロ接合体,  $\epsilon 4$  非保持者の順で発生頻度が高かった (表 1, 2) [8-10]. 特に  $\epsilon 4$  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, 海外データを含む)

|            | $\epsilon 4$ 非保持者<br>(N=278) | $\epsilon 4$ ヘテロ接合体<br>(N=479) | $\epsilon 4$ ホモ接合体<br>(N=141) |
|------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 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，海外データを含む）

|            | $\epsilon 4$ 非保持者<br>(N=255) | $\epsilon 4$ ヘテロ接合体<br>(N=452) | $\epsilon 4$ ホモ接合体<br>(N=143) |
|------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 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%                          |

海外のレカネマブおよびドナ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, 24]。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[25, 26]。「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*  $\epsilon 4$  ホモ接合体について言及されている。AD の約 15% を占める  $\epsilon 4$  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  $\epsilon 4$  の有無を検査し、抗アミロイド  $\beta$  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。レカネマブおよびドナネマブは欧州でも認可されているが、*APOE*  $\epsilon 4$  ホモ接合体患者は適応外となっている。

一方で、日本人におけるレカネマブの ARIA 出現頻度は、日本人以外と比較して低いことが明らかになっている（表3, 4）[27, 28]。また、ドナネマブでは、従来の 700mg から開始する用法と比べ、350mg から開始することで ARIA-E リスクが軽減されることが報告されており[29]（表5）、本邦においても 2025 年 8 月から 350mg から漸増する用法に変更されている。

表3 レカネマブ第3相試験における日本人のARIAの頻度（文献27から作成）

|            | $\epsilon 4$ 非保持者<br>(N=26) | $\epsilon 4$ ヘテロ接合体<br>(N=48) | $\epsilon 4$ ホモ接合体<br>(N=14) |
|------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| ARIA-E     | 0%                          | 2.1%                          | 21.4%                        |
| ARIA-H     | 11.5%                       | 8.3%                          | 21.4%                        |
| 症候性 ARIA-E | 0%                          | 0%                            | 0%                           |

表4 レカネマブの本邦実臨床における ARIA の頻度（文献 28 から作成）

|        | ε 4 非保持者<br>(N=530) | ε 4 ヘテロ接合体<br>(N=591) | ε 4 ホモ接合体<br>(N=153) |
|--------|---------------------|-----------------------|----------------------|
| ARIA-E | 2.3%                | 4.4%                  | 9.8%                 |
| ARIA-H | 5.3%                | 7.5%                  | 11.8%                |

表5 ドナネマブにおける従来用法（700 mg で投与開始）と新規用法（350 mg で投与開始）における ARIA 発現頻度の比較（文献 29 から作成）

|        | ε 4 非保持者               |                        | ε 4 ヘテロ接合体              |                         | ε 4 ホモ接合体              |                        |
|--------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|        | 350mg<br>開始群<br>(N=75) | 700mg<br>開始群<br>(N=72) | 350mg<br>開始群<br>(N=115) | 700mg<br>開始群<br>(N=112) | 350mg<br>開始群<br>(N=21) | 700mg<br>開始群<br>(N=21) |
| ARIA-E | 13.3%                  | 15.3%                  | 15.7%                   | 24.1%                   | 23.8%                  | 57.1%                  |
| ARIA-H | 20.0%                  | 13.9%                  | 28.7%                   | 31.3%                   | 28.6%                  | 47.6%                  |

#### 4. 本邦における *APOE* 遺伝学的検査の現状

2025 年 6 月に、*APOE* 遺伝型を判定する検査試薬が体外診断用医薬品として製造販売承認された。さらに 2026 年 7 月には、抗アミロイドβ抗体薬の使用前に、投与後の ARIA の発現リスクを評価するための *APOE* 遺伝学的検査が保険適用となった。

また、*APOE* ε 4 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 [30]。

一方、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 [31]。 *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 ε 2 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 ε 4 を保有していることが判明する場合がある。

#### 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）[32]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  $\beta$  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。
- ・ AD 患者に対して抗アミロイド  $\beta$  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  $\beta$  検査（脳脊髄液アミロイド  $\beta$  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[33]。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  $\beta$  抗体薬を処方する認知症診療の専門医が主体的に行う。本検査に関する説明および同意取得は、原則として患者本人に対して行う。ただし、患者本人による十分な理解および判断が困難な場合には、家族などの代諾者から同意を得ることができる。代諾を得る場合でも、本人への配慮（アセントの取得）は重要である。

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[34-39]。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：富本秀和）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、本検査が薬事承認および保険適用となった。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、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](https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf) (2026 年 6 月 12 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 homozygosity 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. 認知症疾患診療ガイドライン 2026. 東京：医学書院；2026.
- [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] Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab: Appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12:100150.
- [25] Label for LEQEMBI.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf) (2026 年 6 月 12 日アクセス) .
- [26] Label for KISUNLA.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/761248s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761248s004lbl.pdf) (2026 年 6 月 12 日アクセス) .
- [27] レケンビ適正使用ガイド.
- [28] レケンビ特定使用成績調査中間報告書（第 3 回）.
- [29] Wang H, Nery ESM, Ardayfio P, et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12:100266.
- [30] Walsh T, Duff L, Riviere ME, et al. Outreach, screening, and randomization of APOE ε 4 carriers into an Alzheimer's prevention trial: a global perspective from the API generation program. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10:453-463.
- [31] 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.

- [32] 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>（2026 年 6 月 12 日アクセス）.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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\\_t\\_heme\\_t22.pdf](https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/detail/20200410_t_heme_t22.pdf)（2026 年 6 月 12 日アクセス）.
- [36] van de Rest O, Wang Y, Barnes LL, et al. APOE  $\epsilon$  4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. *Neurology.* 2016;86:2063-2070.
- [37] Tokgöz S, Claassen J. Exercise as potential therapeutic target to modulate Alzheimer's disease pathology in APOE  $\epsilon$  4 carriers: a systematic review. *Cardiol Ther.* 2021;10:67-88.
- [38] 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.
- [39] 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 $\beta$ 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。

## 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。

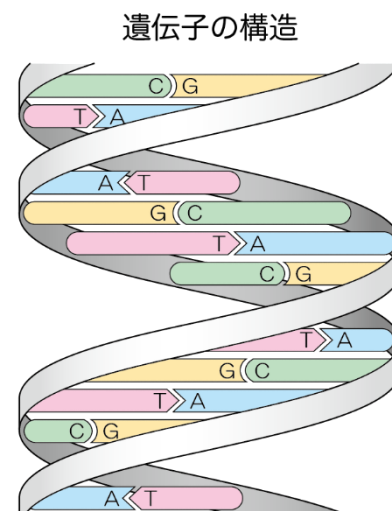
本検査に関する説明および同意取得は、原則として患者さんご本人に対して行い、ご本人の自由意思に基づいて同意をいただきます。ただし、ご本人による十分な理解や判断が困難な場合には、ご本人に代わってご家族などの代諾者から同意をいただくことがあります。代諾者は、ご本人の意思および利益を最大限に尊重し、ご本人に代わって同意または不同意の意思表示を行います。なお、APOE 遺伝学的検査はアルツハイマー病の遺伝的リスクを推定することにもなるので、その結果を知ることによって代諾者自身や他の血縁者のアルツハイマー病の遺伝的リスクを知り得る可能性があります（詳細は「5. APOE 遺伝子とアルツハイマー病の遺伝について」のところで説明します）。

## 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。

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定する遺伝子など、いろいろな遺伝子が含まれています。お酒に強いのか弱いのか（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かのタイプがあり、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、「 $\epsilon$  (イー) 2」、「 $\epsilon$  3」、「 $\epsilon$  4」の3つの種類があります。このうち、 $\epsilon$  4を持っていると抗アミロイド  $\beta$  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)。

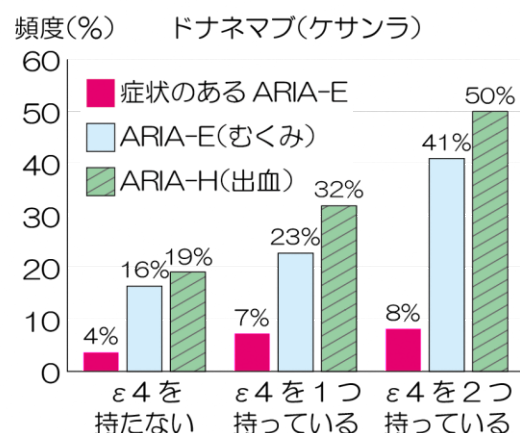
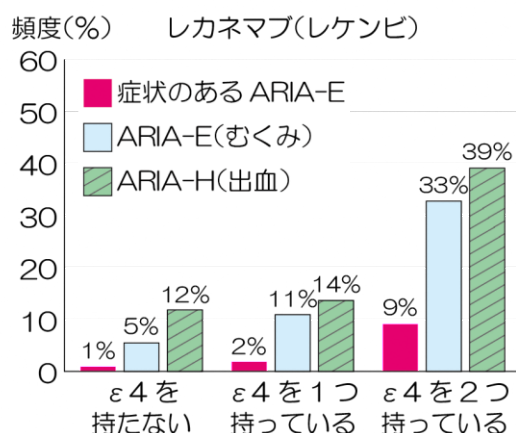
| APOE 遺伝子の組み合わせ            | 説 明                                                                                                                                       |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 4 | APOE 遺伝子に $\epsilon$ 4 をもっていると、抗アミロイド $\beta$ 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。 $\epsilon$ 4 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。 |
| $\epsilon$ 3 $\epsilon$ 4 |                                                                                                                                           |
| $\epsilon$ 4 $\epsilon$ 4 |                                                                                                                                           |
| $\epsilon$ 3 $\epsilon$ 3 | 日本人で一番多い APOE 遺伝子の組み合わせです。                                                                                                                |
| $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 3 | $\epsilon$ 2 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。                                                                                            |
| $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 2 |                                                                                                                                           |

#### 4. APOE 遺伝子と抗アミロイド $\beta$ 抗体薬の副作用との関係

抗アミロイド  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  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（ $\epsilon$  4 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。 $\epsilon$  4 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  $\beta$  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 $\beta$ 抗体薬の副作用 (ARIA) の発現率と APOE 遺伝子の関係



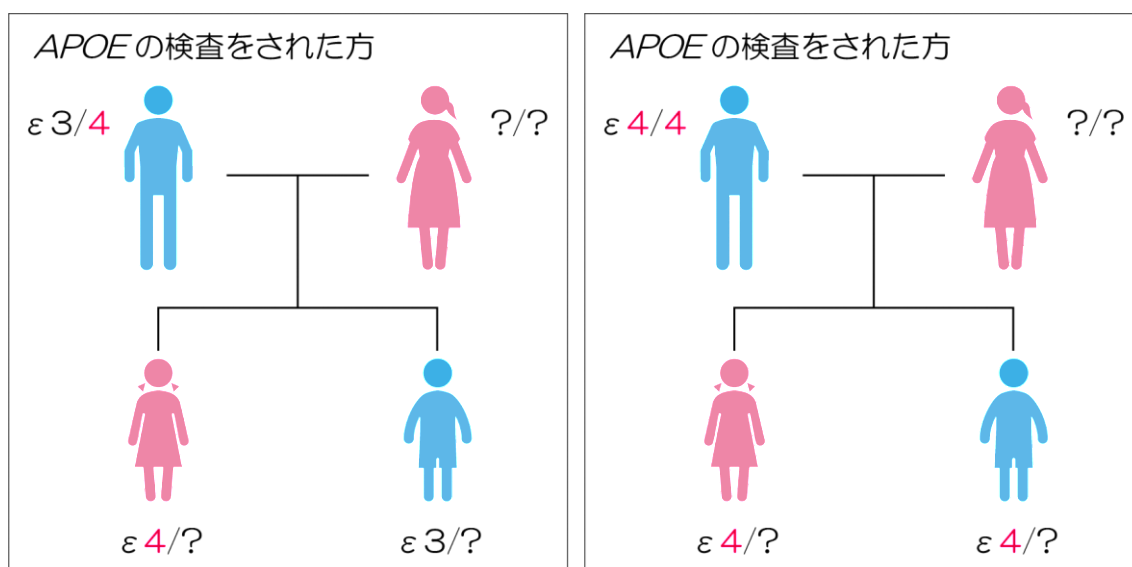
レカネマブとドナネマブの治験（ちけん）のデータを基に作図。それぞれのお薬の治験は対象となった患者さんや治験の方法が異なるので、副作用の頻度を単純に比べることはできません。

この図は、レケンビとケサンラの国際的な治験の結果ですが、レケンビに関しては、日本人では ARIA の頻度が日本人以外と比較して低いことが明らかになっています。ケサンラに関しては、2025 年 8 月から用法が変更され、ARIA の頻度が減少しています。

## 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、 $\epsilon 4$  を 1 つもつ人が約 50%、 $\epsilon 4$  を 2 つもつ人が約 15% いることがわかっています。

- ✓  $\epsilon 4$  を 1 つもつ人の子どもが、その親から  $\epsilon 4$  を受けつぐ可能性は 50% です。
- ✓  $\epsilon 4$  を 2 つもつ人の子どもは、その親から「 $\epsilon 4$ 」を 1 つ受けつぎます。



日本人では、およそ 5 人に 1 人が  $\epsilon 4$  をもっており、 $\epsilon 4$  をもっていることは珍しいことではありません。 $\epsilon 4$  を持っている人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、 $\epsilon 4$  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。その結果、副作用の危険性を踏まえて、抗アミロイドβ抗体薬による治療を行わないという選択に至る場合もあります。このように、検査結果は患者さんにとって適切な治療方針を選択するための参考となります。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。一方で、*APOE* 遺伝子の検査結果を知ることにより、ご本人が将来について不安を感じたり、心理的な負担を抱えたりする可能性があります。また、 $\epsilon$  4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。遺伝カウンセリングでは、遺伝の専門医や専門のカウンセラーが、相談される方が医学的な情報を十分に理解し、納得した上で意思決定できるように支援します。ただし、遺伝カウンセリングにおいても、認知症を発症していない方に対して *APOE* 遺伝子の検査を行うことは推奨されていません。

## 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 2,274 点（1 点 10 円）です。自己負担額は、患者さんによって異なります。

## 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  $\beta$  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）