

治療

新規抗認知症薬の開発状況を 教えてください

回答者 中村 祐

はじめに

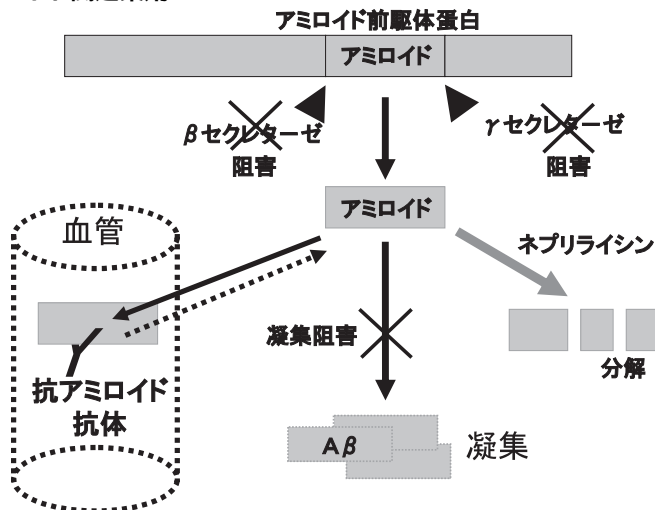
現在、わが国で認可されている抗認知症薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である塩酸ドネペジル（アリセプト[®]）のみである。塩酸ドネペジルの適応は、現在は軽〜中等度のアルツハイマー型認知症（AD）であり、効能・効果も痴呆症状の進行抑制と極めて限定的である。現在欧米で市販されているのは、塩酸ドネペジルを含むアセチルコリンエステラーゼ阻害剤³

剤とN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に対する非競合的アンタゴニストであるメマンチンである。未だ、根本的な治療薬は欧米においても登場していないのが現状である。

アミロイド関連薬剤の開発状況

ADの病態の中心にはアミロイドの蓄積があると考えられており、根本的な治療薬としてアミロイドの蓄積を防ぐ薬剤が開発されている。現在開発されているアミロイド関連の薬剤には、アミロイドに対するワクチン、アミロイドに対する抗体、アミロイドの産生に関与するセクレターゼやセクレターゼ阻害剤、アミロイドの集積を阻害する薬剤、アミロイドを分解するネプリライシンの作用を増強する薬剤などがある（図）。しかし、これらの内、わが国においては臨床開発段階に進んでいるものは皆無である。

アミロイド関連薬剤



1) ベータセクレターゼおよび

ガンマセクレターゼ阻害剤

アミロイドが生成されるには、2箇所であミロイド前駆体蛋白が切断される必要があり、これらを阻害することにより、アミロイドの生成を抑制することができるのではないかと考えられている。アミロイドのN末端切断酵素をセクレターゼ、C末端切断酵素をセクレターゼと呼んでいる。セクレターゼ阻害剤はアミロイドの生成を減少させる効果が明らかであるが、Notchなどの重要な蛋白の代謝にも関連しており、重大な副作用があるのではないという懸念がある。現在、アミロイドの代謝に特異的なセクレターゼ阻害剤の探索が行われており、一部は欧米で臨床試験の初期段階に入っている。一方、セクレターゼ阻害剤は重大な副作用の懸念が低いために、現在盛んに候補薬剤の探索が行われている。

2) アミロイド重合阻害剤

アミロイドは凝集することにより線維化し、それが神経毒性を発揮すると考えられることから、アミロイドの重合を阻害する薬剤の開発が進んでいる。最近、米国で塩酸ドネベジルを併用したアミロイドの凝集阻害剤(NC758, Alzemed)[®]の18カ月間の第 相試験が開始された¹。NC・758は、現在のところ、安全性が高く、また脳脊髄液中のアミロイドを低下せると報告されている。現段階では、この薬剤がアミロイド関連薬剤の中では、最も実用に近しいところにいると考えられる。

3) 免疫療法(ワクチン)

感染症の予防・治療においては、ワクチンの投与など免疫療法が一般に行われているが、ADの予防・治療においてもワクチンの開発が試みられている。2000年に入ってADで世界初のワクチン(AN・1792、アミロイドを

抗原)臨床試験がエラン社により開始されたが、第 相試験は試験途中に被験者全体の6%が脳炎に罹ったことから2002年に中断した²。これらの結果を受けて新しいワクチンがわが国においても開発されている。一つの試みは、田平らが行っているもので、adeno-associated virus にアミロイドを発現させるベクターを組み込み、経口で投与し、腸内でアミロイドを発現させるというワクチンである³。また、アミロイドの一部を抗原としたワクチン(ACC・001、ワイス・エラン社)が欧米で第I相試験に入っている。一方、血中に外来性に抗アミロイド抗体を注入することにより効果を発揮させようとする試みも行われている。この方法は、一般のワクチンが active immunization と呼ばれているのに対して、passive immunization と呼ばれている。passive immunization は、リンパ球を刺激するリスクが低く、active immunization よりも安全性が見込める反面、抗体をある一定量定期

的に静脈内投与しないとイケないという経済的な問題と利便性での問題がある。現在、AAB・001(ワイス・エラン社)が欧米で第II相試験に入っている。

わが国における抗認知症薬開発の現状

現在開発が進められているのは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤3剤とメマンチンである。塩酸ドネペジル(アリセプト)は重度のADに対する二重盲験試験を終了し、現在適応の追加(用量の変更を含む)を申請中である。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の中で、欧米で認可に至っているのは、偽非可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるリバスチグミン(ENAF13、エクセロン)と可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるガランタミン(R113675、レミニール)である。リバスチグミンは貼付剤(ENAF13D)として前期II相試験を終了し、ガランタミンは現

在第III相試験が進行中である。また、メマンチン(SUN Y7017)も現在第III相試験が進行中である。

(香川大学医学部 教授 精神神経医学)

文献

- 1) Announcement by Neurochem, The8th International Montreal/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, April 14-17(2004), Montreal, Canada
- 2) Announcement by Ellan, The8th International Montreal/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, April 14-17(2004), Montreal, Canada
- 3) Hara, H., Monsonego, A., Yuasa, K., et al.: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis., 6, 483(2004)