

治療

疾患修飾薬の開発状況と 今後の展望

森

啓

はじめに

認知症治療薬はドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミンの4剤である。いずれも一定の期間、症状の進行を抑制することができる。病因を制御する根本治療薬としての疾患修飾薬、あるいは予防薬開発が必要であることは言を俟たない。ここでは根本治療薬の開発と治験事情について、また、早期治療の有効性という新しい方向性について、最新の状況を紹介したい。

これまでの治験総括

世界で最初の疾患修飾薬として、能動(直接)ワクチンとしてアミロイドペプチドを用いた治験(AN-1792)がEli Lilly社で検討されたが、重篤な脳炎や頭痛という副作用で中断された。その後、副作用を軽減した薬剤や方法論が工夫されている。病因分子であるA β 分子の病態構造を特異的に認識する抗体や、A β 分子生合成酵素であるセクレターゼ阻害薬、修飾薬が疾患修飾薬と想定されている。本章では、アミロイドワクチンを中心に、アルツハイマー病治験の全体を総括してみたい(表)。

認知症治療薬の開発状況

作用機序と化合物	臨床試験の状況
アミロイド産生抑制:γ-セクレターゼ阻害剤 Semagacestat(LY450139) Tarenflurbil(Flurizan)	Phase III: 認知機能の悪化、皮膚癌リスク上昇 Phase III: 認知機能に対する有用性なし
アミロイド凝集阻害 Tramiprosate(homotaaurine) PBT2 Scyllo-inositol(ELND005)	Phase III: 認知機能に対する有用性なし Phase II: 認知機能の一部を改善 Phase II: 認知機能に対する有用性なし Phase III: 計画中
アミロイド除去:免疫療法 AN1792 CAD106 Bapineuzumab Solanezumab 静注用免疫グロブリン Crenezumab Gantenerumab BAN-2401	Phase II: 中止(脳髄膜炎) Phase II: 計画中 Phase III: 中止 Phase III: 一部の解析で認知機能を改善、A4治験 Phase III: 認知機能に対する有用性なし Phase II: 長期 Phase II/III Phase II
タウ凝集阻害 Methylthioninium Chloride(MTC, TRx0014, Rember)	Phase II: 認知機能の進行抑制

治験もしくは、介入に使用されている薬剤のリストと治験名および治験ステージを示す。Aβ抗体の中には、性状、特異性が必ずしも明らかではない場合がある。

(Tayeb HO, et al: Pharmacology & Therapeutics, 134 (1), 8-25 (2012)および森 啓、嶋田裕之: 認知症治療薬、医薬ジャーナル 新薬展望2014、50 (S-1) (2014) をベースに作成)

アミロイド配列を精査し、副作用の少ないアミロイド部分ペプチドを投与した phase II 治験 (AAC-001)⁶⁾ が、Wyeth 社/Eli Lilly 社で実施された。その結果、リスクファクターであるアポリポ蛋白 E4 を持たない症例群については有効性が示唆されたが、脳血管浮腫の副作用がプレキをかけている。

現在種々の投与条件が検討されているが、脳血管浮腫のリスク回避のために、受動(間接)ワクチンとして Ponezumab アミロイド抗体の治験 (PF4360365)⁷⁾ と Bapineuzumab アミロイド抗体の治験 (AAB-001)⁸⁾ が Pfizer 社中心で挑戦された。前者は 2011 年に中断されたが、後者については、さらにアポリポ蛋白 E4 の有無の両群

についての治験(各々301試験、302試験)が検討された。

しかし2012年にBapineuzumab アミロイド抗体の治験結果のキーが開けられ、臨床評価での有効性が認められなかった。しかしながら、アミロイドPET検査による脳内アミロイド異常沈着像が軽減すること、髄液中の異常リン酸化タウの低下、あるいは進行停止が観察された。このようにバイオマーカー検査上で有効な結果が得られたことは、大きな進歩として考えられるが、Pfizer社は、これ以上の開発停止を結論した。

一方、Eli Lilly社のSolanezumabアミロイド抗体(LY20062430)は、アミロイド蛋白の中央部を認識する点で、Ponezumab抗体やBapineuzumab抗体とは異なる。もともとは、m256とこうマウスモノクローナル抗体をヒト化したIgG1抗体である。Solanezumabは老人斑に結合せず、可溶性A β に結合する性質があ

る。2012年に発表されたExpedition IおよびExpedition IIのphase III治験結果では、軽症から中等症のAD患者で有意差がなかった。が、Expedition Iの神経心理テストより検査項目を3つ増やしたExpedition IIのADAS-cog14およびADCS-ADLによる精査をしたところ、軽症症例では有意な有効性を確認できたという。Novartis社からも、AAC1001に似たA β のN末ペプチドを使用した治験CAD1106が進行中であったが、中断されているようである。また、セクレターゼ阻害薬については、Eli Lilly社の β -セクレターゼ阻害薬(LY2886721)と γ -セクレターゼ阻害薬(Se-nagacestat)が、有意差の確認が取れず副作用の発生から共にphase III治験で中断している。

最新治験事情2014

1. DIAN-TTU

(Dominantly Inherited Alzheimer

Network-Therapeutic Trials Unit)

英語圏(米、英、加、豪州)で2013年より始まった治験で、最も洗練されたプロトコールとして注目を集めている。DIANとは、セントルイスのワシントン大学Morris博士と

Bateman博士を中心とした、米国、英国、豪州

における家族性ADを対象とした観察研究のことであり、最大の研究成果としてアミロイドPET陽性の異常反応が、発症の「25年前」という具体的数字として、脳内病態がいつから始まっているかを明らかにした点が画期的成果といえる。³⁾ 介入薬剤として、SolanezumabとCrenezumabなどが予定されている。

2. A4 (Anti-Amyloid Treatment in

Asymptomatic Alzheimer's Disease)

カルフォルニア大学サンディエゴADCS

(Alzheimer's Disease Cooperative Study)の支

援によるボストンのハーバード大学Sperting博士を中心とした治験で、Solanezumabアミロイド抗体を介入薬剤とする治験である。アミロイドPET陽性の未発症ADを対象とした医師主導治験として、最も規模の大きい介入試験となる。

3. A4-1 (Alzheimer's Prevention

Initiative)

コロンビアのメデジンにおける、PSEN1遺伝子にE280A変異を有する早発型家族性アルツハイマー病(EofAD)の一大家系(平均の発症年齢は47歳)の未発症遺伝変異キャリアー約300人を対象とした介入試験で、Genentech社の作製したオリゴマーAβを認識するCrenezumab抗体を使用する予定。

4. アミロイドワクチン以外の治験

従来のアミロイド抗体とは異なる、Aβオリゴマー抗体あるいはAβプロトファイブリル抗体

(BAN2401/mab158)を使用した phase II 治験がエーザイ社で進行中である。ロシユ社・中外からのアミロイド抗体 (Gantenerumab / RO4909832 (R1450) / Mab31) も phase II 治験が進行中である。

展望

ADにおける「根本治療薬」は、患者、家族の渴望するところであるが、Eli Lilly社の Solanezumab 抗体が、初期症状ADについて有効である点で治療薬開発の望みがつながつていることがわかる。事実、この結果から、米国食品医薬品局 (FDA) はこれまでの治験は発症者を対象としていたが、未発症者を対象とした治験デザインを推奨している⁴⁾。この潮流を受け、アルツハイマー病のグローバル観察研究である ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) 研究の第2ステージ研究として企画されているADNI2では、軽症のAD、軽度

認知障害 (MCI) あるいは無症状であるがアミロイドPET陽性所見を持つプレクリニカルステージの正常人を対象とした観察研究が検討されている。全体として、アミロイド仮説に基づく複数の治験⁵⁾が確かに進行中であるが、他方タウを標的とする動きも芽生えようとしていることを指摘しておきたい。

最後に、本稿では新薬開発について中立の立場から解説してきたが、私見として付記することを許されるならば、現状の問題点にもあえて触れておきたい。抗ヒスタミン製剤 Dimenon (Latrepidine) 治験でわれわれ一同が反省すべきは、新薬開発で最も重要な「核」となるべき薬剤の創薬検証の比重が低くなつてはいないかということであろう。有効性は決定的に重要であるが、病因論を語れない薬剤には慎重でありたい。患者、家族の協力を得ている治験であることを考えると、不必要に焦ることなく全体として確実な進歩を図るように、開発企業および

ジャーナルを中心とするアカデミア、そして公費研究支援部局ならびに各評価者の協力も必要になるであろう。

(大阪市立大学大学院医学研究科

老年医科学大講座 脳神経科学 教授)

文献

- ① Salloway S, et al : Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New Engl J Med*, 370, 322-333 (2014)
- ② Doody RS, et al : Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New Engl J Med*, 370, 311-321 (2014)
- ③ Bateman R, et al : Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New Engl J Med*, 367, 795-804 (2012)
- ④ Kozauer N, Katz R : Regulatory Innovation and Drug Development for Early-Stage Alzheimer's Disease. *New Engl J Med*, 368, 1169-1171 (2013)
- ⑤ Karran E, Hardy J : Antiamyloid Therapy for Alzheimer's Disease—Are We on the Right Road? *New Engl J Med*, 370, 377-378 (2014)