



アルツハイマー病を治療する抗体医薬

新留徹広 Tetsuhiro NIIDOME

アルツハイマー病は治療満足度の低い代表的な疾患である。その原因の1つとして治療薬の開発が遅れていることが挙げられる。昨年度、二十数年ぶりに新しいアルツハイマー病治療薬レカネマブが上市された。レカネマブはこれまでに11カ国で承認を受け、米国・日本・中国・英国・韓国で販売中である。本稿では、エーザイ株式会社が開発したヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体レカネマブを中心に解説する。

アルツハイマー病について

認知症の最も一般的な原因疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease, AD) は、進行性の神経変性疾患であり、脳神経細胞が死滅、脱落し、脳が委縮して起こる疾患である。病気のステージは、客観的な認知障害が認められないプレクリニカルAD、認知症の前段階である軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment, MCI)、軽度AD、中等度AD、高度ADに大別できる。症状については、記憶障害、見当識障害といった認知機能障害や行動・心理症状がみられる。家族性ADも存在し、AD全体の1%以下とされている。世界全体での認知症患者は2019年時点で約5500万人であり、2050年までに1億3900万人に増加すると推定されている¹⁾。国内では団塊世代が後期高齢者となる2025年に認知症患者総数が約472万人、MCI患者数が564万人、団塊ジュニア世代が後期高齢者となる2040年に認知症患者総数が約584万人、MCI患者数が613万人になると推計されている²⁾。2021年の報告³⁾によると、ADの国内総医療費は1兆730億円で、このうち薬剤費は1510億円 (約14%) を占める。さらに公的介護費用は

4兆7830億円と推計されている。

アルツハイマー病治療薬の開発について

1970年代後半には、AD剖検脳においてアセチルコリン合成酵素の活性が低下していることが明らかになり、さらに大脳皮質でのアセチルコリン合成酵素の活性と認知機能スコアが相関していることが報告された^{4,5)}。これらの知見より、アセチルコリン作動性神経系の障害がADの主要な病態の1つとするコリン仮説が提唱された。また、ADではグルタミン酸神経系の過剰な活性化が起こり、神経細胞が障害されるというグルタミン酸仮説も提唱された。これまでにコリン仮説に基づいてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が3品目 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)、グルタミン酸仮説に基づいてNMDA受容体拮抗剤が1品目 (メマンチン)、AD治療薬として開発された。これら4品目はAD治療薬として長年使用されてきたが、症状改善薬であり、その効果は可逆的かつ疾患進行に伴って減弱するものであった。

レカネマブは、コリン仮説、グルタミン酸仮説に加えて提唱されたアミロイドβ (Aβ) 仮説に基づいて開発された。これは、何らかの原因でAβが脳の神経細胞外に蓄積してAβプラークを形成すると、タウタンパク質は過剰なリン酸化に伴い凝集して神経原線維変化を起こし、次にAβ蓄積の過程で生じるオリゴマーや神経原線維変化が神経細胞の機能障害を誘発してADに至るという仮説である⁶⁾。Aβの凝集過程では、オリゴマーやプロトフィブリルといった可溶性のAβ凝集体や不溶性フィブリルなどの多様なAβ種が形成さ

にいどめ・てつひろ

エーザイ株式会社 メディカル本部 ディレクター

〔経歴〕1986年九州大学薬学研究所を卒業後にエーザイ株式会社に入社。87年京都大学医学部研究生、90年エーザイ筑波研究所、2003年京都大学薬学研究所 (エーザイ寄附講座) 准教授、10~13年エーザイ英国研究所、23年から現職。〔専門〕応用薬理学、生物系薬学、神経科学。〔趣味〕テニス、映画鑑賞。

E-mail: t-niidome@hcc.eisai.co.jp



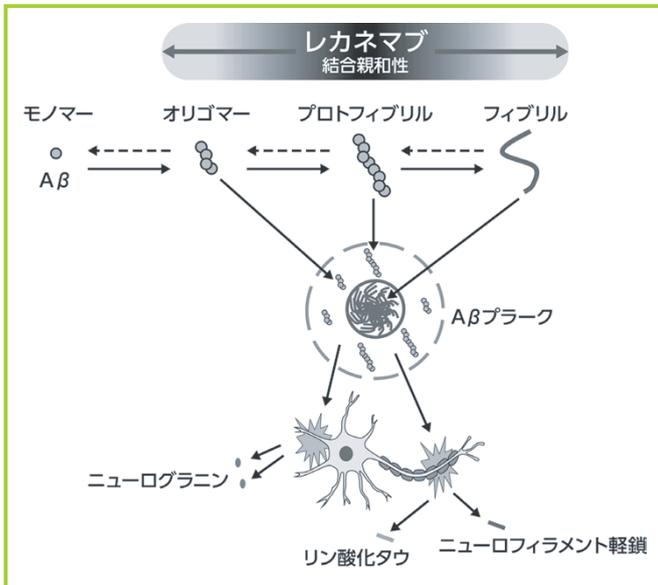


図1 レカネマブの作用機序 (文献9より転載)

れ、不溶性フィブリルはさらに集合してAβプラークを形成する⁷⁾。ADは脳内のAβプラークの蓄積を病理組織学的な特徴とする。レカネマブは、ヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体であり、毒性が示唆されているAβプロトフィブリルに選択的に結合するが、Aβプラークの主要構成成分であるAβフィブリルにも結合し、脳内のAβプロトフィブリルおよびAβプラークを減少させると考えられる(図1)。また、レカネマブは、ミクログリア細胞によるFc受容体を介したAβの食作用を促進したことから、ミクログリア細胞による食作用の活性化が脳内Aβの減少作用に寄与すると考えられる⁸⁾。

レカネマブの臨床試験は、早期AD(アルツハイマー病による軽度認知障害および軽度認知症)を対象とした国際共同第II相プラセボ対照比較試験(日本人を含む)であるBAN2401-G000-201試験Core Study(201試験Core Study)、早期ADを対象とした国際共同第III相プラセボ対照比較試験(日本人を含む)のBAN2401-G000-301試験(Clarity AD)Core Study(301試験Core Study)、2024年10月時点で試験進行中である201試験の非盲検継続投与期(201試験OLE)および301試験の非盲検継続投与期(301試験OLE)の中

間解析によって有効性、安全性が検討された。レカネマブは、米国では2023年7月に、中国では2024年1月に承認を取得した。本邦においては上記の国際共同の臨床成績により評価され、2023年9月に「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」の効能または効果で製造販売承認を取得した。

レカネマブの臨床試験成績

レカネマブの第III相試験であるClarity AD試験は、北米、欧州、アジアの235施設で早期AD被験者1795例(日本人152例)を対象とした、国際共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較臨床第III相検証試験である。被験者は、レカネマブ投与群(10 mg/kg 隔週静脈投与)またはプラセボ投与群に1:1で無作為に割り付けられ、治験薬が18ヵ月間投与された(レカネマブ投与群:898例、プラセボ投与群:897例)。なお、無作為化は疾患ステージ(ADによるMCIまたは軽度AD)、AD症状改善薬併用の有無(例:アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、メマンチンまたはその両方)、ApoE4ステータスおよび地域を因子として層別割付けされた。主要評価項目は、全般臨床症状の評価指標であるClinical Dementia Rating Sum of Boxes(CDR-SB)¹⁰⁾の18ヵ月時点におけるベースラインからの変化とし、重要な副次評価項目として、アミロイドPET[センチロイド法]で測定する脳内アミロイド蓄積等を設定した。CDR-SBは早期ステージのADを対象とした治療薬の適切な有効性評価項目であり、記憶、見当識、判断力と問題解決能力、地域社会の活動、家庭および趣味、身の回りの世話の合計6項目について、各0~3点で評価し、合計点で評価する。また、センチロイド法は、異なるアミロイドPET検査用プローブで測定されたPET SUVR値(standardized uptake value ratio)を統合解析するための標準化スケールである。

主要評価項目である投与18ヵ月時点のCDR-SBスコアのベースラインからの変化量(調整済み平均)について、レカネマブ投与群、プラセボ投与群はそれぞれ1.21、1.66であり、その変化量の差は-0.45([95%信頼区間(CI):-0.67,-0.23]; $p=0.00005$)となり統計

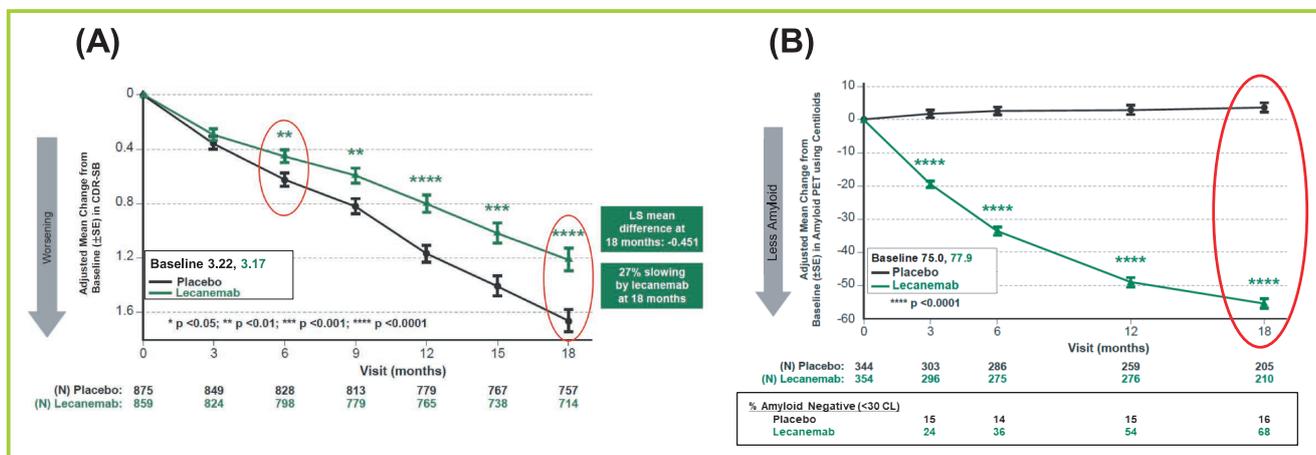


図2 認知機能および日常生活機能の全般評価 (CDR-SB, A) と脳内 A β 蓄積量 (アミロイド PET, B) (文献 12 より転載)

学的に高度に有意な結果が認められ、レカネマブ投与群はプラセボ投与群と比較して27%の全般臨床症状の悪化抑制を示した。投与6ヵ月時点から3ヵ月ごとのすべての評価時点においてプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な悪化抑制が示され、投与群間差の絶対値は経時的に拡大を示した(全評価ポイントで $p < 0.01$) (図 2A)。アミロイド PET 評価では、レカネマブ投与後3ヵ月からすべての評価時点で、統計学的に有意な脳内アミロイド蓄積の減少がみられた(図 2B)。投与18ヵ月時点のレカネマブ投与群における脳内アミロイド蓄積量(センチロイド)の変化量(調整済み平均)は-55.5、プラセボ投与群で3.6(平均差: -59.1 [95% CI: -62.6, -55.6]; $p < 0.00001$)であった¹¹⁾。主要な層別解析では、疾患ステージ(ADによるMCIまたは軽度AD)、ApoE4ステータス(非保持者、保持者)、AD症状改善薬併用の有無および地域(北米、アジア、欧州)のいずれのサブグループにおいても、レカネマブ投与18ヵ月時点のCDR-SBについて一貫した悪化抑制が認められた¹¹⁾。なお、レカネマブ投与群で発現頻度が高かった有害事象は、注入に伴う反応(レカネマブ: 26.4%, プラセボ: 7.4%), ARIA-H(脳微小出血, 脳表ヘモジデリン沈着, 脳出血)(レカネマブ: 17.3%, プラセボ: 9.0%), ARIA-E(ARIA-浮腫)(レカネマブ: 12.6%, プラセボ: 1.7%)であった¹¹⁾。ARIA (amyloid-related imaging abnormalities) とは、A β が

関与して起こるMRI所見である。臨床症状としては、ARIAの多くは無症状である。ARIA-Hは一般に無症状であり、ARIA-Eは一過性で非特異的である(例: 頭痛, 錯乱, 吐き気, 嘔吐)。

おわりに

2023年6月に「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が全会一致で可決された¹³⁾。多様な治療薬の開発は認知症対策の重要な位置を占めており、例えば、脳内移行性を高めた次世代抗体医薬品の開発等が期待される。

- 1) Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support.
- 2) 令和5年度 認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究.
- 3) S. Ikeda et al., *J. Alzheimer's Dis.* **2021**, *81*, 309.
- 4) P. Davies et al., *Lancet*. **1976**, *2*, 1403.
- 5) D. M. Bowen et al., *Brain*. **1976**, *99*, 459.
- 6) J. Hardy et al., *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *12*, 383.
- 7) K. Ono et al., *Neurochem. Int.* **2021**, *151*, 105208.
- 8) 社内資料: ミクログリアによるアミロイド β 除去に対する効果 [LEQ-0030].
- 9) 医薬品インタビューフォーム レカネマブ® 点滴静注 200mg, 500mg.
- 10) L. Berg et al., *Ann. Neurol.* **1988**, *23*, 477.
- 11) C. H. van Dyck et al., *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*, 9.
- 12) 第42回日本認知症学会学術集会, ポスター P211.
- 13) 参議院: 共生社会の実現を推進するための認知症基本法案, **2023**, <https://www.sangiin.go.jp/japanese/joho1/kousei/gian/211/pdf/s0902110242110.pdf>

© 2025 The Chemical Society of Japan