

### 5. アルツハイマー病治療法の進歩

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

岩坪 威

**Key words :** アルツハイマー病, 疾患修飾療法, アミロイドβ

#### はじめに

1998年に本邦で使用が開始されたドネペジルに代表される, 現在臨床実用中のアルツハイマー病(AD)治療薬は全て, 欠乏物質の補充や神経伝達の改善を図る症候改善薬(symptomatic therapy)であるのに対し, ADの発症メカニズムに即して, 神経病理学的な進行自体を抑える疾患修飾療法(disease-modifying therapy: DMT)の開発が最近になり急速に進展している。

ADの神経病理学的変化としては, 大脳皮質の神経細胞の脱落, 神経原線維変化(タウタンパク質の神経細胞内蓄積)と, 老人斑(アミロイドβペプチド(Aβ)が重合したアミロイド線維の細胞外腔への蓄積)の3者が挙げられる。AβをADの病因と考える「βアミロイド仮説」を支持する論拠としては, Aβ蓄積がADの経過中最初期に生じる病理学的変化であること, Aβ蓄積のADに対する特異性に加えて, 常染色体顕性家族性ADの病因遺伝子として同定されたAPP, PSEN1, PSEN2の3遺伝子の変異が, すべてAβの凝集蓄積を増大する効果を有することが重視された。しかしβアミロイドをADの原因と考える仮説は「Aβを標的とする治療は, AD治療において効果を発揮するはずである」との仮説に変容を遂げた。これまでにβアミロイド仮説に対し

ては多くの反論もなされてきた。その主要な論拠は「Aβを標的とする治療法が治験において, 臨床的有効性を示さなかった」ことにある。こうした中, 抗Aβ抗体薬レカネマブ(lecaneumab), ついでドナネマブ(donanemab)が第3相試験で臨床エンドポイントを達成し, レカネマブは2023年12月20日に保険収載, 上市されるに至った。本稿ではADに対するDMTの研究開発の進歩について略述する。

#### 1. Aβに対する疾患修飾薬の開発

Aβを標的として最初に開発された医薬は, 前駆体APPからAβを切り出す2種類のプロテアーゼのうち, カルボキシ末端を切り出すγセクレターゼの阻害薬であった。イーライリリー社が開発したγセクレターゼの非競合型阻害薬semagacestatinは, ヒト早期相試験で血液Aβレベルの低下を達成し, 第3相試験は3,000名以上の軽症~中等症認知症期ADを対象に行われたが, 臨床効果は実証されず, Notch活性化障害などによる有害事象も生じたため, 2011年に早期中止された<sup>1)</sup>。βセクレターゼ(BACE1)阻害薬の開発はこれより遅れて2010年代に進み, 血液, 脳脊髄液のAβレベルを50%以上高度に低下させる抑制効果がヒトで実現されたが, 各病期のADを対象に行われた複数の第3相試験において, 可逆性ながらも認知機能の増悪が出現したため<sup>2)</sup>, 全ての臨床開発が中止された。

略歴は129頁に記載

これと同時期に、A $\beta$ に対する免疫療法の開発が進んだ。1999年エラン社のSchenkらは、A $\beta$ ペプチドをワクチンとしてAPPトランスジェニックマウスに能動免疫することにより、脳のアミロイド斑が減少し、行動障害も改善することを実証した<sup>3)</sup>。これを受けて、ただちにヒトでもワクチン療法の治験が開始されたが、数パーセントの症例で自己免疫性脳炎が発症したことから中止された。しかし動物実験で、血中に生じた抗A $\beta$ 抗体がeffectorとなり脳で効果を発揮していることが示されたことから、これ以降ヒト化抗A $\beta$ 抗体医薬を用いた受動免疫療法が主流となり、現在に至っている。最初に開発された抗A $\beta$ アミノ末端抗体bapineuzumabの治験において、局所的に一過性の脳浮腫が生じる有害事象（A $\beta$  related imaging abnormality：ARIA）が用量依存的に生じることが見出され<sup>4)</sup>、治験での投与量が少量にとどめられたために、薬効は十分に発揮されなかった。ARIAは凝集A $\beta$ を標的とする抗体薬に共通する副作用であり、A $\beta$ の血管壁からの除去に伴う血管性浮腫（A $\beta$  related imaging abnormality-edema：ARIA-E）や微小出血（A $\beta$  related imaging abnormality-hemosiderin：ARIA-H）がその病理学的な本態である。ARIA-Eは無症候かつ一過性であり、抗体薬の投与継続が可能な場合も多いが、頭痛、めまいなどの症状を伴う中等度以上のARIAでは投与中断や中止、さらにはステロイド治療などが必要とされる<sup>4)</sup>。

2010年代にバイオジェン社により開発された、不溶性A $\beta$ を認識するアデュカヌマブは、「早期（early）AD」（プロドローマル期（軽度認知障害=mild cognitive impairment：MCI）期と軽症認知症期ADを合わせた病期概念）を対象に第1b相試験が行われ、PETで測定したアミロイド蓄積量の低下と、臨床・認知症評価指標CDR-sum of boxes（SB）及びミニメンタル試験（MMSE）で評価した認知機能の間に用量依存的な改善効果が示された<sup>5)</sup>。2015年から行われた第3相試験

EMERGEとENGAGEの2試験では、各1,600例のアミロイドPET陽性early ADに対してアデュカヌマブの投与が18カ月間にわたり計画され、1次エンドポイントには再びCDR-SBが用いられた。2018年12月に行われた中間解析で予め規定されていた無益性解析において、最終的に有効性が得られないと予測される無益性（futility）が示唆されたことから両試験は中止に至った。最終解析の結果、EMERGEでは78週時点のCDR-SBの増悪がプラセボに対し22%改善していることが示されたが、同じデザインで行われたENGAGEでは有効性が検出されなかった<sup>6)</sup>。米国医薬食品局（FDA）は、第1b相試験を含む全試験において一貫して認められたアミロイド除去効果を、臨床的有用性を合理的に予測することが可能な「サロゲート（代替）エンドポイント」と認め、市販後にも治験を追加することを条件に2021年6月アデュカヌマブを迅速承認したが、本邦のPMDAは新たな有効性のエビデンス取得が必要として継続審査の判定を下し、欧州EMAも承認に至らなかった。米国においても公的保険機構CMSは、エビデンスの不足を理由に、臨床試験・研究で用いられる薬剤のみを償還する“coverage with evidence development”の適用を決定し、アデュカヌマブの臨床実用は未だ達成されていない状況である。

エーザイ社はA $\beta$ を*in vitro*で凝集させた際にモノマー、オリゴマーから線維が形成される中間過程で生じ、細胞毒性を有する「プロトフィブリル」を抗原としてスウェーデンのLannfeltらが作出したモノクローナル抗体BAN2401（現名称レカネマブ）を早期にライセンスし、その臨床開発を進めた。ベイズ解析に基づいて用量探索をアダプティブに行った第2相試験では、10 mg/kg体重・2週間ごと投与の最高用量群で、アミロイド蓄積の低減効果とともに、複合指標ADCOMSにより評価した認知機能の低下に約30%の改善効果が見られた<sup>7)</sup>。2019年から実施された第3相試験Clarityでは、1,795例の早期ADを対象と

する18カ月間のランダム化試験においてCDR-SBの増悪が27.1%抑制され、時間軸で見た場合に、18カ月時点の前後で、実薬群でプラセボに対して進行を5.3~7.5カ月遅延させる効果が示された<sup>8)</sup>。レカネマブは米国FDAにより2023年7月6日に承認を受け、本邦でも9月25日に薬事承認、12月20日に健康保険に収載、発売に至った。

イーライリリー社は、脳に蓄積したA $\beta$ のアミノ末端に生じるピログルタミル化修飾を特異的に認識するモノクローナル抗体薬ドナネマブの第3相試験において、PETで評価したアミロイド蓄積の88センチロイドという高い低減効果と、複合臨床エンドポイントiADRSに22~35%の増悪抑制効果を達成し<sup>9)</sup>、2023年6月にFDAに承認申請を行い、現在審査中である。

最近臨床開発の進んだ抗A $\beta$ 抗体薬が、臨床的な効果を達成できた理由としては(1)対象とする病期を従前の軽症~中等症認知症期から、MCI期から軽症認知症期までを一括して含む早期ADにまで早めたこと、(2)<sup>18</sup>Fを組み込んだPET診断薬の実用化が進み、治験においてアミロイドPETを全例に実施できるようになったために、臨床診断のみでは混入が20%を越える非AD症例の除外が可能となったこと、(3)ARIA-Eの自然歴とマネジメントの方法が確立されたことにより、抗体が薬効を発揮するために必要な十分な用量の薬剤の使用が可能となったこと、などが挙げられよう。

## 2. 超早期DMT治験のためのプラットフォーム形成：J-ADNI研究とJ-TRC研究

ADに対するDMT治験において、MCI期やそれ以前の超早期段階を対象にする場合、経過の早期ほど症状も軽く、増悪の速度も微小であるため、認知機能低下を正確に測定することも、その進行スピードの変化に基づく薬効評価を行うことも、ともに極めて困難となる。そこでMRIやPETスキャンなどの画像評価と、脳脊髄液などの体液バイオマーカー測定を併用してADの背

景病理を推定し、自然歴を計量的に確立した上で、治験におけるDMT効果の精密評価を可能とすることを目的として、2004年に米国でAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) が開始された。

本邦においては、2007年に全国38臨床施設と脳画像・バイオマーカー研究者、企業研究者と政府関係者が結集してJ-ADNI研究を開始し、最終的にMCI 234例、軽症AD 149例、健常高齢者154例、全537例の2~3年間にわたる精密な自然歴の追跡を完遂した<sup>10)</sup>。J-ADNI研究の主対象群である「ADによるMCI」の認知機能・臨床機能増悪の経過は米国ADNIのそれとよく一致したことから、人種を超えた病態・進行過程の高い共通性が実証された<sup>10)</sup>。J-ADNI研究におけるpublic private partnershipを通じて画像・バイオマーカーの実施体制が整備され、アミロイドPETまたは脳脊髄液中A $\beta$  (1-42)の測定により、ADの質的診断を米国と同等に行うことが可能となり、グローバル治験の実施に向けての基盤構築が達成された。

ADに対する薬剤治験の実施数が年々増加するとともに、ADNI等のアカデミアによる観察研究との間で適格な被験者リクルートの競合が高頻度に生じるようになった。とくに、無症状のプレクリニカル期ADを対象病期とするA4試験をはじめとする予防治験が複数開始されたことから、アミロイド病理を効率的に診断する体制が必須となった。この目的で、治験と研究を両立させつつ推進することを目的とする「治験即応コホート」(trial ready cohort)の構築が世界的に進んでいる。我々がAMED研究として実施中のJ-TRC研究では、第1段階の「J-TRCウェブスタディ」においてインターネットを介して参加者を募集・登録し、デジタル認知機能評価を行うとともに、基本情報の収集を行う。続く第2段階として来院して行う「J-TRCオンサイト研究」では、preclinical AD cognitive composite (PACC)などの、プレクリニカル期ADにおける

認知機能変化を鋭敏に定量する対面型心理検査と、PETによる脳アミロイド評価を行い、プレクリニカル期ADの人のコホートを構築するとともに、将来に向けたAβ42 やリン酸化タウなどの血液バイオマーカーによる脳アミロイド予測能の研究を推進している。薬剤治験への参加を求められ、かつ適格性を満たす参加者には、希望に応じて治験に関する情報を提供し、参加を支援する。2023年12月末時点でJ-TRCウェブスタディには14,000名、第2段階のJ-TRCオンサイト研究には650名が参加、うち四十数名が治験スクリーニングに進み、十数名がランダム化に至っている。

#### おわりに

認知症発症期の前後で、軽症の認知機能低下を有する人(早期AD)を対象に実用化が進んでいる、レカネマブに代表される抗体薬の臨床実用は、本邦でも2024年初頭から本格化するものと思われるが、その安全な使用を保証し、実臨床における効果を検証するための市販後臨床研究を産官学の連携により完遂することが、まず必須となる。また今後血漿リン酸化タウ等の新規バイオマーカーを駆使して、アミロイド上昇の疑われる人のプレスクリーニングを図ることは、プレクリニカル期を含む今将来的なAD治療

薬開発を成功に導くために重要と考えられる。

#### 文 献

- 1) Doody RS, et al: A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 369: 341-350, 2013.
- 2) Egan MF, et al: Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 380: 1408-1420, 2019.
- 3) Schenk D, et al: Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177, 1999.
- 4) Sperling R, et al: Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 11: 241-249, 2012.
- 5) Sevigny J, et al: The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537: 50-56, 2016.
- 6) Haeberlein SB, et al: Two randomized phase 3 studies to evaluate aducanumab in early Alzheimer disease. *J Prev Alzheimers Dis* 9: 197-210, 2022.
- 7) Swanson CJ, et al: A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 13: 80, 2021.
- 8) van Dyck CH, et al: Trial of lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 388: 9-21, 2023.
- 9) TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators: Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* in press.
- 10) Iwatsubo T, et al: Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: harmonization for international trials. *Alzheimers Dement* 14: 1077-1087, 2018.