

第10回認知症医療介護推進フォーラム
シンポジウム「認知症予防の最新情報」
2023年1月22日（日）名古屋

アルツハイマー病における 新薬の開発状況

鈴木 啓介

国立長寿医療研究センター
先端医療開発推進センター

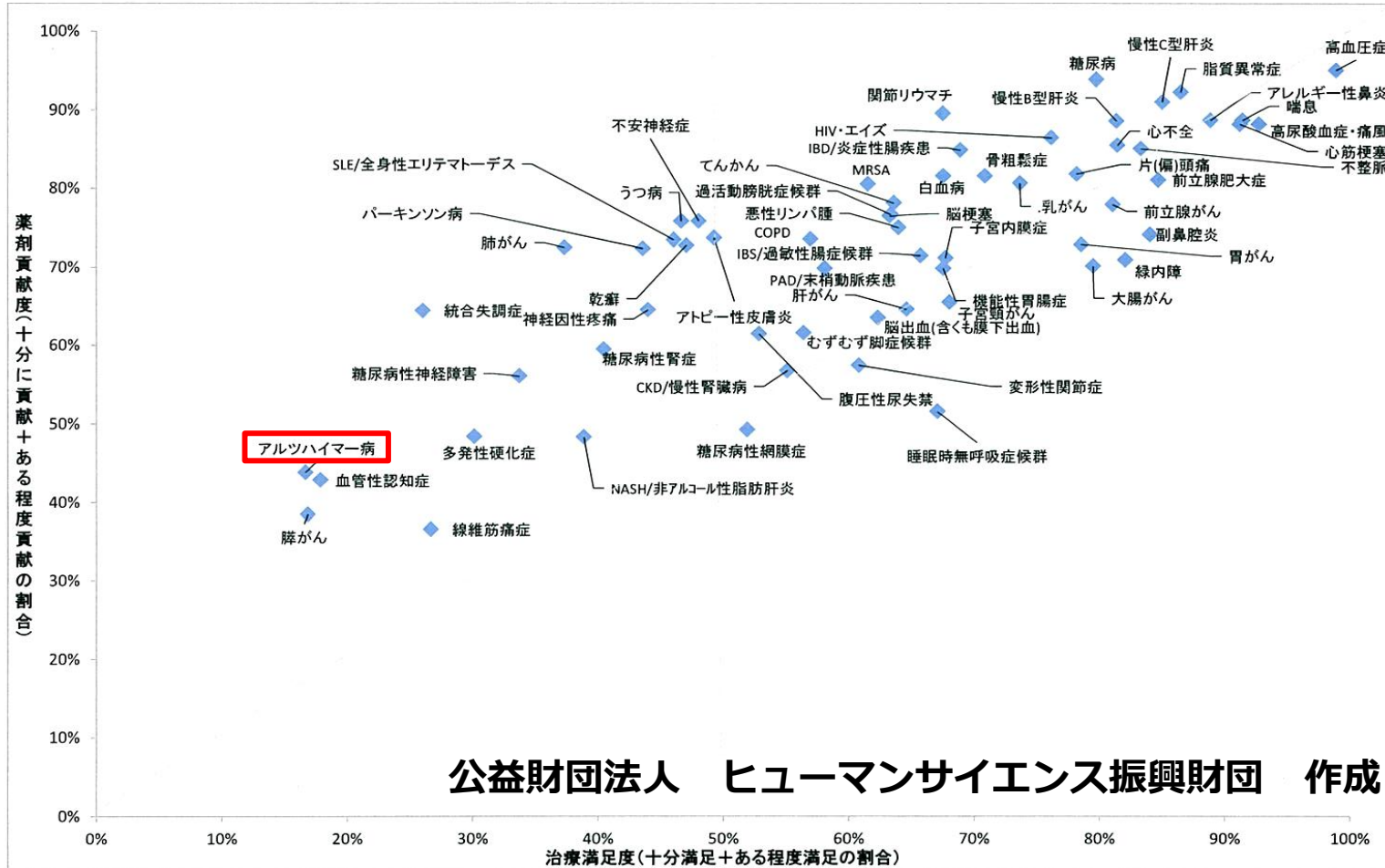
■ アルツハイマー病の治療薬一覧

本邦では4種の薬剤の承認が得られている

	ドネペジル (アリセプト®)	ガランタミン (レミニール®)	リバスチグミン (リバスタッチ® イクセロン®)	メマンチン (メマリー®)
発売	1999年	2011年	2011年	2011年
適応	アルツハイマー型 認知症	アルツハイマー型 認知症 (軽度・中等度)	アルツハイマー型 認知症 (軽度・中等度)	アルツハイマー型 認知症 (中等度・高度)
剤型	錠剤 口腔内崩壊錠 細粒・ゼリー	錠剤 口腔内崩壊錠 内用液	貼付剤	錠剤 口腔内崩壊錠
用法	1日1回	1日2回	1日1回	1日1回
作用	コリンエステラーゼ 阻害			NMDA 受容体拮抗
主な 副作用	食欲不振・嘔気・興奮			傾眠・ふらつき

各領域のメディカルニーズ（2014年）

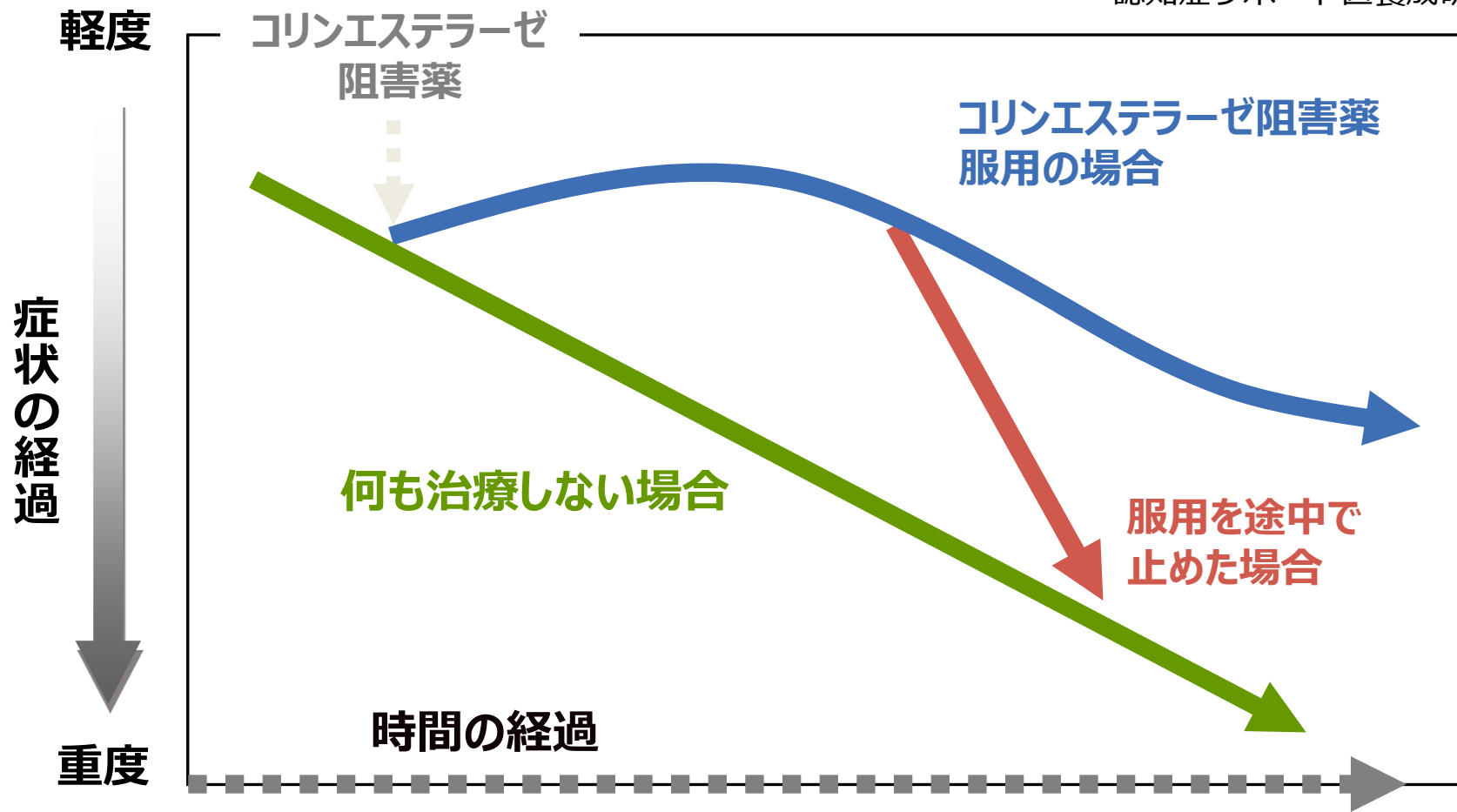
図表 3-4-1 治療満足度（十分満足+ある程度満足の割合）と薬剤貢献度（十分に貢献+ある程度貢献の割合）



他の領域と比べると、認知症の治療には満足できていない

臨床症状の経過と治療薬の効果

認知症サポート医養成研修資料より

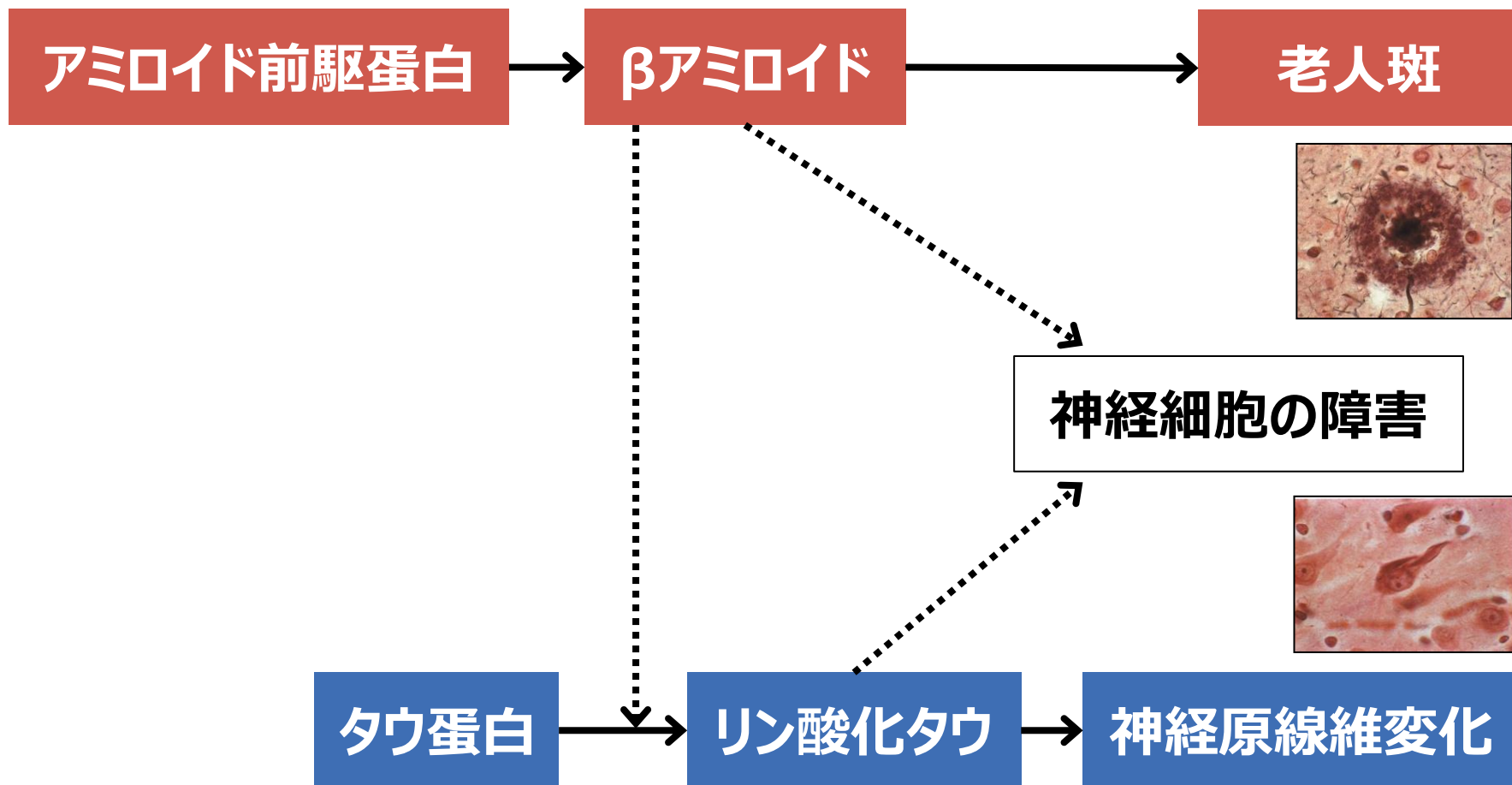


補充療法の限界、根治治療となり得る疾患修飾薬への期待

■ アルツハイマー病で推測される病態

アミロイド仮説とタウ仮説

認知症サポート医養成研修資料より



アミロイドやタウを減少させられれば、神経障害を抑制？

■ 主な抗アミロイド抗体薬

Arndt et al. (Scientific Reports. 2018)
松本ら. (臨床神経. 2012) の表を改変

名称	開発企業	抗体	エピトープ	Aβ選択性 (Monomer, Aggregate)	投与経路	進行状況
バピネズマブ	ファイザー	ヒト化	N末端 (1~5)	A, M	点滴 静注	開発中止
ソラネズマブ	イーライ リリー	ヒト化	中央部分 (13~28)	M » A	点滴 静注	開発中止
ポネズマブ	ファイザー	ヒト化	C末端 (33~40)	M » A	点滴 静注	開発中止
ガンテネルマブ	ロシュ	完全 ヒト型	N末端 中央部分	A > M	皮下注	開発中止 Phase 3
クレネズマブ	ロシュ	ヒト化	中央部分 (12~23)	A, M	点滴 静注	開発中止
アデュカヌマブ	バイオ ジェン	完全 ヒト型	N末端 (3~7)	A » M	点滴 静注	FDAのみ 承認
レカネマブ	エーザイ	ヒト化	Aβプロト フィブリル	A » M	点滴 静注	申請 手続きへ

aducanumab (アデュカヌマブ)

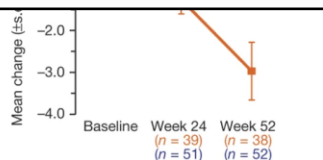
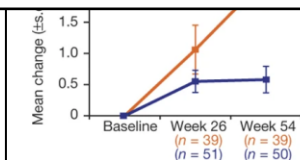
可溶性オリゴマーを含む凝集型A β に対する選択性が高い



バイオジェンとエーザイ、アルツハイマー病を対象とした臨床第III相国際共同試験(ENGAGE試験、EMERGE試験)

独立データモニタリングコミッティが主要評価項目達成の可否を判断

2019年3月21日 - バイオジェン(Nasdaq: BIIB、以下 バイオジェン) とエーザイは、本日、アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI due to AD)および軽度アルツハイマー病を対象にアデュカヌマブの有効性、安全性を評価する臨床第III相国際共同試験(ENGAGE試験、EMERGE試験)を中止することを決定したことをお知らせします。本決定は、独立データモニタリングコミッティが主要評価項目が達成されなかったことに基づくものであり、安全性に関する問題によるものではありません。



Ad
-4.0
P
(r
Dose-response $P < 0.05$ at week 52 based on a linear contrast test



ek 54

Nature. 2016: 537



アデュカヌマブ 臨床第III相試験で得られた大規模データセットの新たな解析結果に基づき、アルツハイマー病を対象とした新薬承認申請を予定

大規模データセットの新たな解析において、早期アルツハイマー病の臨床症状悪化を抑制(事前に規定した主要評価項目および副次評価項目において)

米国食品医薬品局(FDA)との協議に基づき、2020年の早い段階で新薬承認申請を予定

これまでの臨床試験に登録された被験者のうち適格な方にアデュカヌマブの提供を予定

新たな解析による良好な結果は、主として、無益性(Futility)解析時点におけるデータと比べ、大規模データセットではアデュカヌマブの高用量投与が拡大したことによる

2019年10月22日 - バイオジェン(Nasdaq: BIIB、CEO:ミシェル・ヴォナツソス、以下 バイオジェン)とエーザイ株式会社(代表執行役CEO:内藤晴夫、以下 エーザイ)は、本日、早期アルツハイマー病(AD)患者様を対象に臨床試験を実施したアデュカヌマブについて、バイオジェンが米国食品医薬品局(FDA)との協議に基づいて、新薬承認をめざすことを発表しました。臨床第III相試験であるEMERGE試験は、アデュカヌマブの高用量投与群がプラセボ群と比較して、統計学的に有意な臨床症状の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成しました。また、もう一つの臨床第III相試験である

米国FDA、欧州EMA、日本PMDAに申請

■ aducanumab (アデュカヌマブ)

2021年6月、FDAで迅速承認 (EMA不承認、日本は継続審査)



ADUHELM™ (アデュカヌマブ)

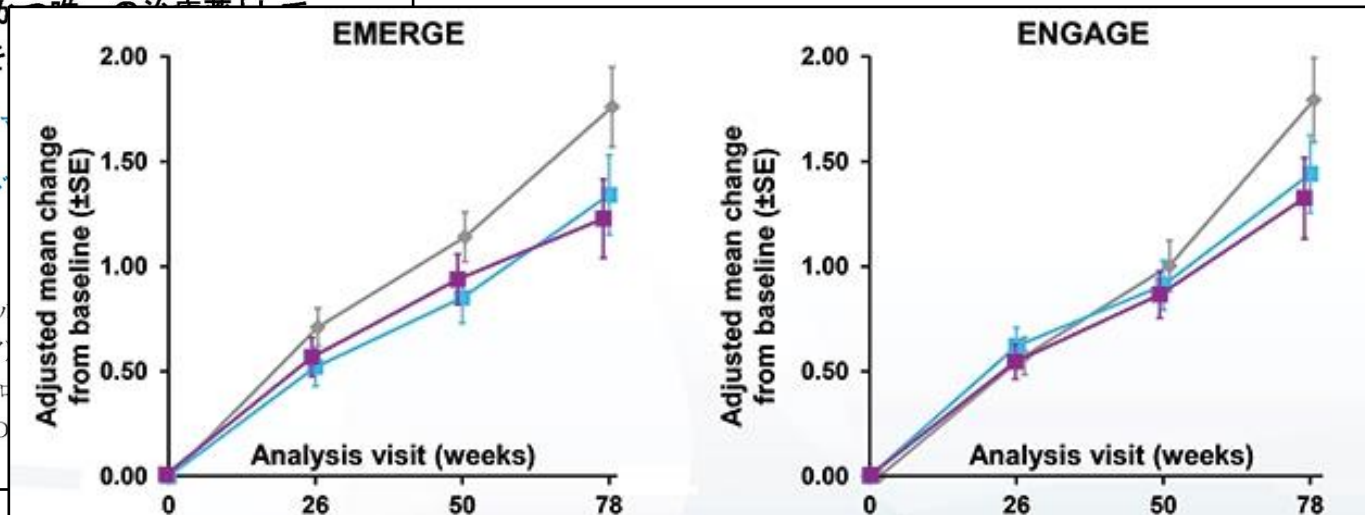
アルツハイマー病の病理に作用する初めてかつ唯一の抗体薬

米国 FDA より迅速承認を

アミロイドβプラークの脳内蓄積はアルツハイ

臨床試験において、ADUHELM は18 カ月でアミロイド

2021年6月8日 - バイोजェン (Nasdaq: BIIB、CEO: ミシエノ
エーザイ株式会社 (代表執行役 CEO: 内藤晴夫、以下 エーザイ
が ADUHELM™ (一般名: アデュカヌマブ) について、脳内のアミロ
アルツハイマー病 (AD) の病理に作用する初めてかつ唯一の AD
知らせします。



(gray, placebo; purple, high dose)
ALZFORUM HPより [Courtesy of Biogen.]

検証試験による臨床的有用性の確認が必要
ちなみに薬価は \$ 56,000/年から \$ 28,200/年に値下げ

lecanemab (レカネマブ)

プロトフィブリルに対して高い親和性



抗アミロイドβ (Aβ) プロトフィブリル
1,795人の早期アルツハイマー病当事者様
検証試験において、統計学的に高度に有

- 全ての重要な副次評価項目に
- 想定内のアミロイド関連画
- エーザイは本試験結果をもとに2022-
承



2023年1月7日

エーザイ株式会社
バイオジェン・インク

LEQEMBI™ (レカネマブ)、アルツハイマー病に対する治療薬として
米国FDAより迅速承認を取得

- 本迅速承認はLEQEMBI™投与により脳内アミロイドβプラークの減少を示した
早期ADを対象とした臨床第II相試験のデータに基づく
- LEQEMBIによる治療は、臨床試験と同様、ADによる軽度認知障害または軽度認知症の
患者において開始することが必要

**米国FDAで承認、欧州EMA・日本PMDAに対しても
年度内に申請予定、承認は早くても2023年度？**

lecanemab (レカネマブ)

2022年11月30日、CTADとNEJMにおいて同時発表

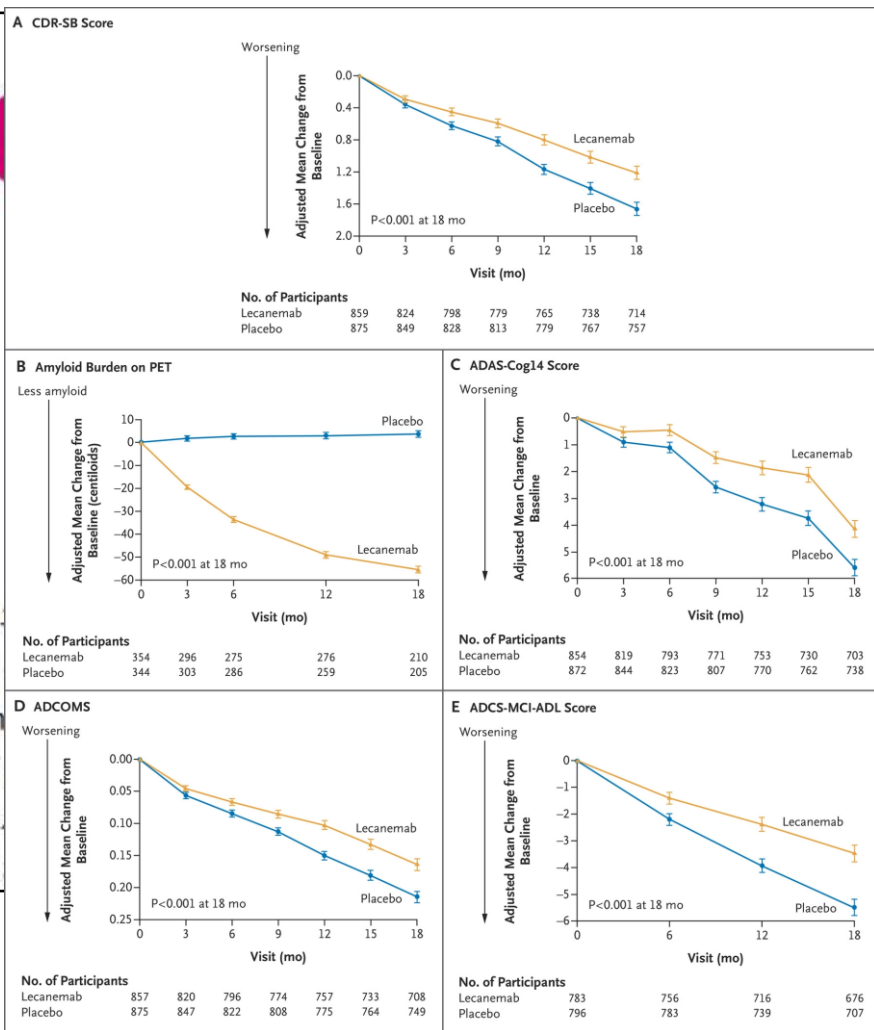


Table 2. Primary and Secondary End Points (Modified Intention-to-Treat Population).

End Point	Lecanemab (N = 859)	Placebo (N = 875)
Primary efficacy end point		
Change from baseline to 18 mo in the CDR-SB score		
No. of participants evaluated	859	875
Adjusted mean change	1.21	1.66
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.45 (-0.67 to -0.23)	
P value vs. placebo	<0.001	
Secondary efficacy end points		
Change from baseline to 18 mo in amyloid burden on PET		
No. of participants evaluated	354	344
Adjusted mean change — centiloids	-55.48	3.64
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI) — centiloids	-59.12 (-62.64 to -55.60)	
P value vs. placebo	<0.001	
Change from baseline to 18 mo in the ADAS-cog14 score		
No. of participants evaluated	854	872
Adjusted mean change	4.14	5.58
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-1.44 (-2.27 to -0.61)	
P value vs. placebo	<0.001	
Change from baseline to 18 mo in the ADCOMS		
No. of participants evaluated	857	875
Adjusted mean change	0.164	0.214
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.050 (-0.074 to -0.027)	
P value vs. placebo	<0.001	
Change from baseline to 18 mo in the ADCS-MCI-ADL score		
No. of participants evaluated	783	796
Adjusted mean change	-3.5	-5.5
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	2.0 (1.2 to 2.8)	
P value vs. placebo	<0.001	

プレクリニカル期を対象とした先制医療

ClinicalTrials.govの情報を基に作成

名称	薬剤名	対象	実施地域
A4 study	ソラネズマブ	PETでA β 陽性の認知機能正常 (CDR : 0) 高齢者	日米など
API : ADAD trial	クレネズマブ	PSEN1遺伝子変異がある 認知機能正常の成人	コロンビア
DIAN-TU	ソラネズマブ ガンテネルマブ JNJ-54861911	優性遺伝の遺伝子変異がある、 もしくは変異がある家族をもつ 認知機能正常~MCIの成人	日米欧など
AHEAD 3-45 Study	レカネマブ	PET/CSFでA β 陽性の認知機能 正常 (CDR : 0) 高齢者	日米欧など
TRAILBLAZER- ALZ 3	ドナネマブ	PETでTau陽性の 認知機能正常高齢者	日米など
SKYLINE Trial	ガンテネルマブ	PET/CSFでA β 陽性の認知機能 正常 (CDR : 0) 高齢者	日米欧など

疾患修飾薬の開発が成功したとしても

実臨床への展開には大きな課題

- 承認されたとしても、薬効は限定的
 - 薬価はどうなるのか？費用対効果は？
 - 軽度認知症の定義は？
 - いつまで投与するのか？
- 誰がどこで投与するのか
 - 点滴静注だと処置室がパンクする可能性も
- 症状が軽い/ない対象者をどうやって見つける？
 - 高額かつ保険適応外のPETを全員に施行！？
 - 髄液検査も手間がかかるし、頭痛など合併症も

米国の医療技術評価機関(ICER)は
アデュカヌマブの適正価格を
\$ 2,500~8,300と試算

副作用も大きな問題