
アルツハイマー病の疾患修飾薬の現状

Current Status of Disease-Modifying Drugs for Alzheimer's Disease

東京都健康長寿医療センター病院脳神経内科

岩田 淳*

ついにその日が来たというのが第一印象だった。2021年6月7日（日本時間8日）にアメリカ食品医薬品局（FDA）がバイオジェン社とエーザイ社が共同で開発していたADUHELM®（一般名Aducanumab/アデュカヌマブ）について、脳内のアミロイドβプラークを減少させることにより、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治療薬として、迅速承認したことが発表された。

本薬剤の開発の経緯は紆余曲折を経ている。全世界において行われた第3相治験のEMERGEとENGAGE試験は、2019年3月21日に独立データモニタリングコミッティにより行われた無益性解析の結果、主要評価項目が達成される可能性が低いと判断されたことに基づいて中止された。しかし、その後、10月22日になって突如EMERGE試験が、Aducanumab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たことが発表され、2020年7月にFDAへの承認申請が完了した。世界初のアルツハイマー病の疾患修飾薬となる可能性が示されたため、FDAは迅速審査の対象とすることを決定し、11月には早期に専門家による諮問委員会が開催されたが、その場では後に述べる理由から有効性について圧倒的に反対票が多い結果となった。FDAは当初2021年3月7日までに承認するかを決定すると発表していたが、その後追加データを開発者に要求し、6月7日までに承認するかどうかを発表することが決まっていた。本薬剤の承認がこうまで二転三転した理由は、まずは無益性解析が行われた時点でのデータ（2018年12月26日時点）と最終的に有効性が認められたとされるデータ（2019年3月20日時点）には差があり、より高用

量を投与された患者のデータが加わった事が一点である。また、2本あった治験のうち有効性が認められたのはEMERGE試験のみであり、今までFDAが課してきた2本の治験の両方で有効性を認めるという要件を満たしていなかったことがもう一点である。このため、前述した諮問委員会では科学的にみて本薬剤が承認に値しないという意見が優勢となったわけである。

EMERGEとENGAGEは20カ国348施設で3,285名の参加者を擁したプラセボ対照無作為化二重盲検試験であった。治験での組み入れ要件はMCI due to ADもしくはADによる軽度認知症で、MMSEは24-30、CDR-globalは0.5であり、アミロイドPETによる脳内Aβ蓄積の確認が必須であった。投与期間は18ヶ月でプラセボ群、低用量群（6mg/kg）、高用量群（10mg/kg）の1：1：1の割付であり、主要評価項目はCDR-SBであった。EMERGE試験ではCDR-SBが高用量群でプラセボに対して23%低下抑制効果を認めた（ $P=0.01$ で統計的に有意）。副次評価項目のMMSEでは15%、ADAS-cog13では27%、ADCS-ADL-MCIでは40%といずれも有意な悪化抑制効果を認めたが、ENGAGE試験ではいずれの評価項目でも有効性は認められなかった。この理由はバイオジェン社とエーザイ社によればEMERGE試験ではENGAGE試験と比べて高用量を投与される機会のあった参加者が少なかったためとされ、ENGAGE試験でも高用量群では、組み入れが遅くてデータセットの小さかったEMERGE試験と同様のトレンドを認めたことから本薬剤には有効性があるとされた。これは、これらの治験が途中でプロトコル変更及び無益性解析による治験の中止があり、後述するARIA-H（amyloid

* Atsushi Iwata: Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

related imaging abnormality-hemorrhage), ARIA-E (amyloid related imaging abnormality-edema/effusion) のリスクの高いAPOE ε4保因者に対する投与量の漸増がおこなわれていたことにより発生した総曝露量の差とされている。

一方で、この承認の影には大きな問題も潜んでいる。まずはその費用である。当初よりも値下げされたとはいえ、本薬剤の年間費用は\$28,000、即ち日本円にして300万円強であり、果たしてこの薬剤がその費用に見合うものであるかという問題がある。前述したようにCDR-SBの抑制効果は18ヶ月で23%すなわち0.4ポイント、MMSEは15%すなわち0.5ポイントである。この差だと専門医レベルでもこの差を「実感」する事は困難かもしれない。勿論本薬剤の機序から、更に長期に投与を続ければ差がさらに開いていくことは期待されるので一概には言えないかもしれないが、今までの治験の結果から抗Aβ薬は病期が進行した場合効果がないとされているため、今後の慎重な評価が必要だろう。事実、FDAは手放して承認したわけではなく、開発者に対しては市販後に有効性を確認するさらなる治験を課している。全世界において引き続き有効性を証明する治験が始まる予定である。つまり、疾患修飾薬の登場は認めるが、その根拠はアミロイドβの脳内蓄積量を減少させるという、あくまでもサロゲートマーカーに対する有効性であり、それが本当に認知機能の悪化抑制に繋がるのかは引き続き検証せよということである。

今後日本で承認された場合、適正使用が強く推奨されるだろう。治験での組み入れ要件はMCI due to ADもしくはADによる軽度認知症で、MMSEは24-30、CDR-globalは0.5であり、アミロイドPETによる脳内Aβ蓄積の確認が必須であった。この要件を踏襲する形で投与対象が決定される事が想定される。つまりそれに合致しなければ全て適応外処方と見なされることが想定されるわけで、専門医としてはこの要件を厳格に適応するある意味での「勇気」を持つ必要性を感じている。また、血管壁に存在するAβに対する反応の結果、出血(ARIA-H)、脳浮腫(ARIA-E)を生じる事が既に示されており、それぞれを発症した際には適切な対処を求められる事、またそもそもそれらのリスクの高い脳アミロイド血管症併発例に対する適切な評価が求められるだろう。

いずれにしても、このような薬剤がFDAにより承認されたことは患者、家族には福音であり、昨年末に申請の出されたPMDAの承認も待たれる。また、現在開発が行われている同様の機序を持つ薬剤Donanemab (Eli Lilly)、Gantenerumab (Roche/Chugai)、Lecanemab (Eisai) の開発にも弾みがつくことも大いに期待される。最大のポイントとしては、このような機序の薬剤が社会に登場したという事実であり、今後更に効果の高い薬剤の開発の礎になったと捉えることが現状では正しい認識なのかもしれない。

この論文は、2022年3月26日(土)第24回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。