

<公募 Symposium 05-4 > 認知症根本治療の実現へ向けて

本邦における認知症根本治療薬の臨床開発実現へ向けて：
アルツハイマー病を中心に

中村 治雅¹⁾

要旨：アルツハイマー病を代表とする認知症は認知機能障害の進行により日常生活が困難となり、患者本人のみならず介護者にもいちじるしい負担をきたすことから、新たな治療法の開発をふくめ早急な対策を必要とする疾患である。しかしながら、現時点で国内外において各種の認知症を根本的に治療できる薬剤は未だない。このような状況において、世界的にはアルツハイマー病を中心に認知症の根本的治療薬開発をめざし、疾患修飾薬の開発が活発におこなわれている。本稿では、アルツハイマー病を中心に現在の認知症治療薬の開発の現状とその課題、課題克服に向けたレギュラトリーサイエンスの取り組みを中心に述べる。

(臨床神経 2014;54:1181-1183)

Key words：認知症，アルツハイマー病，医薬品開発，レギュラトリーサイエンス，医薬品医療機器総合機構

はじめに

本邦においては、高齢者人口は増加一途をたどっており、それにともなって認知症患者も増加し、2020年には325万人まで増加すると試算されている。認知症は、患者本人のみでなく介護者もふくめた社会的なふくめた負担も非常に大きく、その根本的治療が急務である。しかしながら、アルツハイマー病を代表とする認知症に対して、承認されている治療薬は症状改善薬にとどまり、未だ根治治療薬は開発途上である。本稿は、平成26年5月21日に福岡にて開催された第55回日本神経学会学術大会の公募シンポジウム5「認知症根本治療の実現へ向けて」において、筆者がおこなった講演をもとに、アルツハイマー病を中心に現在の認知症治療薬の開発の現状とその課題、課題克服に向けたレギュラトリーサイエンスの取り組みを中心に述べる。

認知症治療薬の本邦における承認状況

平成26年5月現在、日本で承認されているアルツハイマー病にたいする医薬品は、ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン、メマンチン塩酸塩であり、重症度に違いはあるもののいずれもアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制である。効能・効果はすべて認知症症状の進行抑制にとどまり、いわゆる症状改善薬でありその病態の根本的な治療にはいたっていないのが現状である。

アルツハイマー病に対する医薬品の開発は、一昔前のコリンエステラーゼ阻害剤やN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体阻害剤などの症状改善薬から主流がいわゆる疾患修飾薬

(Disease Modifying Therapy) へと変わってきており、アミロイドカスケード仮説に依拠したアミロイドあるいはその構成要素であるA β を標的としたもの、タウ蛋白質を標的としたものなど様々な医薬品の開発、臨床試験がおこなわれてきた。近年のアルツハイマー病に対する様々な医薬品の臨床試験については、Schneiderら¹⁾によりまとめられており、その詳細については他稿を参考にされたい。しかしながら、未だその開発に成功したものはなく今後の進展が待たれる。

認知症治療薬に開発に向けた課題、
レギュラトリーサイエンスの取り組み

アルツハイマー病の進行は、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) を経て認知症へといたるとされており、無症状の時期からA β 沈着や神経障害が始まっており、病気が進めば臨床症状となって現れると考えられる²⁾。これらの過程の中で、自然歴を正確に把握し、いかに病態生理変化を反映するバイオマーカーを決定し医薬品開発に利用できるのか、各病期を適切に評価できる臨床的評価指標を確立できるかは非常に重要なことである。

アルツハイマー病の根本的治療に向けて、行政とアカデミアによるレギュラトリーサイエンスの推進というかたちで様々な取り組みがおこなわれており、臨床開発段階に関する取り組みのいくつかを紹介する。

1. アルツハイマー病の臨床評価

平成24年より、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業³⁾が実施されている。本事業は、独立行政法人

¹⁾ 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕
(受付日：2014年5月21日)

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) や国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) とアカデミアが連携・人材交流をおこない、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の安全性と有効性の評価方法の確立を目指すものである。最終的には、国が作成する新薬・新医療機器審査・安全対策のガイドラインの作成、人材交流による革新的技術およびレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成をおこなうものである。アルツハイマー病の臨床評価に関しては、東京大学医学部付属病院を中心に実施されている。昨年、「アルツハイマー病治療薬の臨床評価および臨床開発における留意点と課題について (中間とりまとめ)」⁴⁾ が公表された。これは、昨今のアルツハイマー病治療薬における臨床開発の流れを受け、MCI due to AD や診断時のバイオマーカー使用などについて記載した臨床試験の選択基準、各患者対象における有効性評価指標、開発段階での留意事項、臨床データパッケージなど今後の本邦における臨床開発の指針となるものである。

2. 早期・探索的臨床試験の実施体制構築

平成 23 年より、早期・探索的臨床試験拠点整備事業が実施されている。本事業は、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けてヒトにはじめて投与する臨床試験の拠点を整備するものである。医薬品 / 精神・神経分野として、東京大学医学部付属病院が選定されアルツハイマー病などの認知症をはじめとする精神・神経疾患に対して、First in human の安全性試験から proof of concept 試験までを実施する。アルツハイマー病の領域では、日本の参加した国際共同試験が多く実施されているが、多くは開発後期から後追いで日本人が参加することが多かった。早期・探索的臨床試験が実施できるようになれば、日本がイニシアティブをとりシーズを臨床応用することも可能になる。

3. 大規模観察研究

無症状の時期から、軽度認知障害、アルツハイマー病による認知症へといたる過程で、MRI や PET などの画像をふくむ様々なサロゲートマーカーと臨床指標との関連を評価し、疾患修飾薬の治療効果を判定するため方法論を確立するためには、大規模な臨床研究が必要となる。すでに欧米では ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が実施されてお

り、その後本邦においても同様な研究が実施された。その後もより早期の段階を対象にした ADNI2、家族性アルツハイマー病患者の親に持つ家族を対象とした DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer's Network)⁵⁾ が実施されており、本邦でも実施される予定である。これらの臨床研究を海外と同様に実施することは本邦での医薬品開発を促進するのみでなく、近年増加する国際共同試験における国内外での差異の検討にも重要となる。

おわりに

医薬品開発は、非臨床・臨床において多くの課題を、様々なステークホルダーが解決してはじめて成し遂げられるものである。高齢化社会を迎え、認知症患者の増加が我が国の深刻な問題となりつつある今、すべてのステークホルダーの努力により、認知症根本治療が可能となる日がくることを期待したい。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 2014;275:251-283.
- 2) Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
- 3) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業について [Internet]. 東京：厚生労働省；[cited 2014 Oct 16]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kakushin/. Japanese.
- 4) アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について (中間とりまとめ) [Internet]. 東京：東京大学；[cited 2014 Oct 16]. Available from: <https://plaza.umin.ac.jp/~ueecd/images/AD.pdf>. Japanese.
- 5) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795-804.

Abstract

The drug development for overcoming dementia in Japan

Harumasa Nakamura, M.D.¹⁾

¹⁾National center of Neurology and Psychiatry

Dementia is an acquired syndrome characterized by a loss of memory and a decline in executive functions, leading to impairment in the quality of life of patients. Therefore, this syndrome has a significant economic burden on the health care system, on patients, on family and friends who provide unpaid care, and on the wider economy and society. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, and continued research and new therapeutic development into AD has been expected all over the world. We discuss the way to solve a variety of challenges in developing disease-modifying drugs for AD from a viewpoint of regulatory science.

(Clin Neurol 2014;54:1181-1183)

Key words: dementia, Alzheimer Disease, drug development, regulatory science, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
