

アルツハイマー型 認知症治療薬について

Anti-Alzheimer Drugs

香川大学医学部精神神経医学講座

中村 祐*

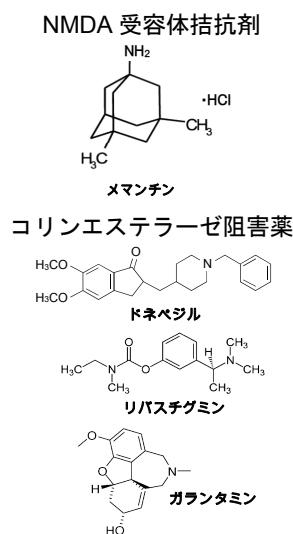
はじめに

認知症の多くの部分を占めるのは、アルツハイマー型認知症 (AD) であり、その病態に関しては研究が進み、現在では多くの AD 治療薬の開発がなされている。昨年、新しい AD 治療薬が 3 剤発売され、認知症の治療環境が大きく変化した。本稿では、新たな AD 治療薬の特徴 (図 1、詳細は比較表を参照されたい) と現在開発が進んでいる認知症治療薬の現状について述べる。

コリンエステラーゼ阻害剤の特徴と開発現況

AD 脳内では、アセチルコリンを分泌する神経細胞の変性・脱落が生じている為に脳内のアセチルコリンの減少が生じている。アセチルコリン分泌神経

細胞の変性・脱落は、AD の病態では最下流に位置することから、認知機能障害の発現に最も密接に関係している。この病態に対して、脳内アセチルコリンの分解を阻害するコリンエステラーゼ阻害剤が開発され、ドネペジル (アリセプト®) が我が国で長く唯一使用可能な AD 治療薬であった。他に、コリンエステラーゼ阻害剤には、リバスチグミン (海外ブランド: エクセロン®)、ガランタミン (レミニール®) があり、欧米では承認・販売されて久しい。我が国ではこれらの薬剤の開発に難渋したが、2011 年によく上市することができた。新しく上市したコリンエステラーゼ阻害剤の特徴と開発現況について述べる。



製品名	メマリー	アリセプト	レミニール	イクセロンパッチ リバスタッチパッチ
一般名	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ガランタミン臭化水素塩	リバスチグミン
主な作用機序	NMDA 受容体阻害薬			
主な副作用	浮動性めまい 傾眠、頭痛、便秘	悪心、嘔吐 下痢	悪心 嘔吐	適応部位 皮膚症状
適応重症度	中等度~高度	軽度~高度	軽度~中等度	軽度~中等度
剤形	錠剤	錠剤、口腔内崩壊錠 細粒、ゼリー	錠剤、口腔内崩壊錠 液剤 (分包、瓶)	貼付剤
用法用量	1日1回 1週ごとに 5mg ずつ漸増 維持量: 20mg 高度腎機能障害が ある場合は 10mg	軽~中等度: 1日1回 3mg より開始 1-2週後に 5mg 高度: 1日1回 5mg で 4週間 以上経過後 10mg に増量	1日2回 1ヶ月ごとに 8mg ずつ漸増 維持量: 16, 又は 24mg	1日1回経皮 1ヶ月ごとに 4.5mg ずつ漸増 維持量: 18mg 維持量に達するまでは 適宜増減可能
Cmax (ng/mL)	28.98±3.65 (20mg)	9.97±2.08 (5mg)	47.3±8.3 (8mg)	8.27±2.31 (18mg)
Tmax (hr)	6.0±3.8 (20mg)	3.00±1.10 (5mg)	約 1.0 (8mg)	約 8 (18mg)
T1/2 (hr)	71.3±12.6 (20mg)	89.3±36.0 (5mg)	9.4±7.0 (8mg)	除去後約 3.3 (18mg)
代謝経路	腎排泄	肝代謝	肝・腎代謝	エステラーゼにより分解 (肝代謝)
血漿蛋白結合率	41.9%~45.3%	92.6%	17.8%	約 40%
CYP 代謝酵素	CYP で代謝 されにくい	3A4, 2D6	3A4, 2D6	CYP による代謝はわずか

図 1 現在使用可能な抗 AD 薬

*Yu Nakamura, MD, PhD: Department of Neuropsychiatry, Kagawa University School of Medicine.

1) ガランタミン (レミニール[®])

ガランタミンは、マツユキソウの球茎から分離されたアルカロイドであり、現在は完全合成品として製造されている。本邦では、10年余りの開発期間を経た後、2012年3月に発売された(軽度及び中等度ADに適応)。

ガランタミンは、初めて服用する場合は、8mg/day(分2朝夕食後)から開始し、4週間後に16mg/dayに増量する。更に4週間後に24mg/dayに増量することが可能である。8mg/day, 16mg/dayの用量で段階的に馴らすことにより消化器系副作用(吐気、嘔吐)を抑えることができる(下痢は少ない)。ガランタミンには、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の他に、ニコチン性アセチルコリン受容体へのAPL(Allosteric Potentiating Ligand)作用を有し、ニコチン性アセチルコリン受容体への刺激作用がある。このニコチン性アセチルコリン受容体を介したalert作用(注意力の向上)があることが特徴である¹⁾。また、同一重症度内の用量に幅があることも特徴であり、16mg/dayで効果が不十分、乃至は、症状の進行が見られた場合には増量が勧められる。本邦で行われた第Ⅲ相試験においては、用量依存性に認知機能の改善・維持作用が示されている²⁾。また、長期的には24mg/dayを服用することにより進行抑制効果を最大限に引き出すことができる。普通錠、OD錠、分包液剤、瓶入り液剤の3剤形と液剤の剤形を有していることも特徴である。また、嘔気、嘔吐などの消化器系の副作用が特徴的である。

2) リバスタチグミン貼付剤(イクセロンパッチ[®]、リバスタッチパッチ[®])

リバスタチグミンは、元々経口剤として開発されていたが、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器系の副作用が強く発現したために開発が中断していた。これらの副作用を軽減する目的で貼付剤が海外で開発された。本邦においても開発が再開され、2011年に製造承認(軽度及び中等度ADに適応)を取得に至った薬剤である。本邦での第Ⅲ相試験では、認知機能の他、ADLに対しての有効性が示されている³⁾。

特徴は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の他に、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を有する点にある。ADでは、進行に伴いブチリルコリンエステラーゼを持つグリア細胞が増えると考えられている。その為、ある程度進行したADにも有効であると考えられている。

初めて貼付する場合は、4.5mg(1日1回1枚)か

ら開始し、4週間毎に4.5mgずつ増量し、18mgを維持用量とする。漸増することにより消化器系副作用(吐気、嘔吐)を低く抑えることができる。適応部位での副作用を避ける為に貼付部位は毎日変えることが肝要である。また、高齢者は皮膚が乾燥していることが多く、適応部位での副作用を避ける為には保湿剤(ヒルドイド[®]クリーム・ローションなど)などによる事前の保湿が有効である(貼付時には剥がれやすくなるため、塗布しない)。適応部位で皮膚に炎症が生じた場合には、ステロイド軟膏(リンデロンV[®]など)を用いる(尚、リバスタチグミン成分自体には感作性はみられていない)。

また、海外ではパーキンソン認知症(PDD)に対してリバスタチグミン経口剤の大規模な二重盲検比較試験が行われ、リバスタチグミンの有効性が証明されていることから⁴⁾、海外ではリバスタチグミンがPDDを適応症として有している(貼付剤としては取得できていない国がある)。

3) ドネペジル(アリセプト[®])の開発現況

ドネペジルに関しては、用量拡大と新規適応を目指した臨床試験が進行している。

2010年9月に、米国にてドネペジル23mg徐放剤(従来の欧米での1日用量は最大10mg、我が国では、高度認知症では10mg、軽～中等度では5mg)が、中等度～高度を適応として製造販売が承認された。それを受けて我が国においても高度認知症を対象としてドネペジル23mg徐放剤と10mg錠の比較試験である第Ⅲ相試験(NCT01539031、<http://clinicaltrials.gov/>)が現在進行中である。

現在、世界中においてはレビー小体型認知症(DLB)を適応とする薬剤はないが、DLBを対象としたドネペジルの第Ⅲ相試験(NCT01278407、<http://clinicaltrials.gov/>)が国内で進行中である。この第Ⅲ相試験に先だてて行われた第Ⅱ相試験では、ドネペジルの用量依存性の効果が報告されている⁵⁾。

新しい作用機序であるメマンチン(メマリー[®])

メマンチンは、アマンタジン(シンメレル[®])と共通の骨格をもつN-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体に対する非競合的アンタゴニストである。メマンチンはNMDA受容体に対して低親和性に結合することから、正常なグルタミン酸を介する神経伝達には影響しないが、それ以外の過剰なグルタミン酸の刺激から神経細胞を保護する作用がある。メマンチンも10年あまりの開発期間を経て2011年に製造

承認を取得した。中等度及び高度 AD において適応を有し、剤形は普通錠のみである。

メマンチンはコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）と全く異なる機序で神経保護作用を発揮することから、コリンエステラーゼ阻害薬と併用投与が可能である。メマンチンは、本邦の第Ⅲ相試験において、認知機能悪化を抑制する作用以外に、徘徊や常同行為、興奮・攻撃性の予防・改善作用が認められている⁶⁾。これらの作用は、コリンエステラーゼ阻害剤と併用しても発揮されるという報告がある⁷⁾。

初めて服用する場合は、5mg/day（1日1回）から開始し、1週間毎に5mg/day ずつ増量し、20mg/day を維持用量とする。基本的には、副作用などの問題がない限り、コリンエステラーゼ阻害剤は継続して使用し、切り替えることは勧められない。

また、メマンチンは副作用の頻度が低いことが特徴であり、1週間毎に5mg/day ずつ増量することにより、浮動性めまい、頭痛、眠気などの副作用を低く抑えることができる。長期における主な副作用は、便秘と考えられる。

メマンチンとコリンエステラーゼ阻害薬の併用

4 剤が揃うことにより大きく変化したことは、メマンチンとコリンエステラーゼ阻害薬の併用による治療が可能となったことである。2 剤併用による進行抑制効果については、米国で行われた大規模な臨床試験で検証されており⁷⁾、認知症疾患治療ガイドラインでは、中等度以上ではコリンエステラーゼ阻害薬の1つとメマンチンの併用がアルゴリズム上で推奨されている⁸⁾（図2）。特に併用投与に問題がない限り、長期の進行抑制を図る目的で併用投与する

ことが望ましいと考えられる。最近、英国で行われた2剤併用に関する臨床試験は当初予定した規模の半分以下で行われた為に2剤併用の有用性については検証できなかったが、ドネペジル中止による症状悪化は明らかに示されている⁹⁾。

コリンエステラーゼ阻害薬の切り替えは有効か？

コリンエステラーゼ阻害薬が3剤揃ったことにより切り替えが可能となった。コリンエステラーゼ阻害薬同士の切り替えの有効性については、小規模な臨床試験はある程度行われているが公平な目線で行われた大規模な二重盲検比較試験はない。したがって、コリンエステラーゼ阻害薬同士の切り替え基準は存在せず、多くは経験によるものである。3種のコリンエステラーゼ阻害薬は、化学物質としては大きく異なることから、異なる薬理活性、薬物動態（分布も含む）をもつ。その為、切り替えることにより様々な臨床症状が変化することは少なくないと考えられる。

コリンエステラーゼ阻害薬同士の切り替え法については確立した方法はないが、欧米のガイドラインでは wash out 期間をおかずに切り替えることとなっている^{10,11)}。これは、コリンエステラーゼ阻害薬が共通して持つ消化器系副作用の切り替え時の発現を抑える為である。しかし、切り替え期間中にコリンエステラーゼ阻害作用が減弱するために、一過性に症状が悪化する恐れのあることに留意する。

γセクレターゼ阻害剤の開発現況

アミロイドβ蛋白(Aβ)がAD病態の中核であり、Aβは多量体化（何分子かが集合）または凝集することにより神経毒性を発揮すると考えられている。Aβが生成されるには、2ヶ所でアミロイド前駆体

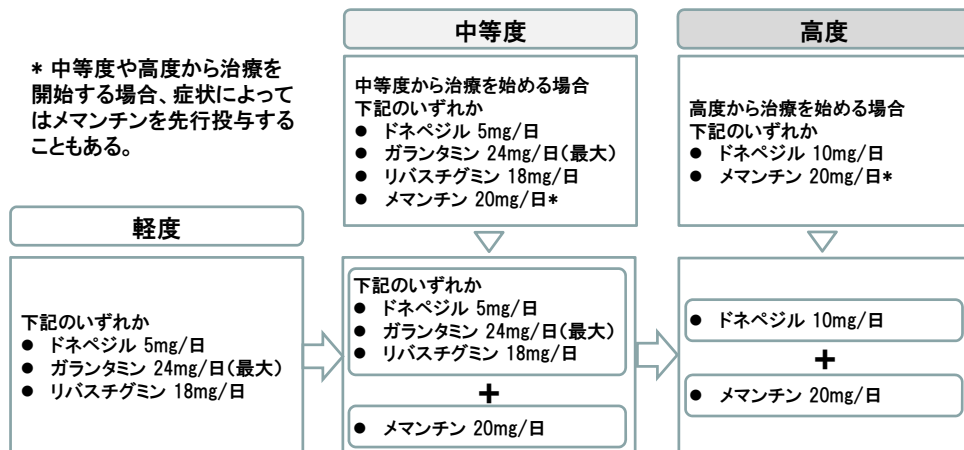


図2 重症度に合わせたADの治療薬剤の選択アルゴリズム

蛋白 (Amyloid Precursor Protein, APP) が切断される必要があり、これらを阻害することにより、A β の生成を抑制することが可能である。APP は、まず β セクレターゼにより N 末端側が切断され、次に γ セクレターゼにより切断される。 γ セクレターゼ阻害剤は、A β の生成を減少させる効果が明らかであり、盛んに新規薬物の開発が行われてきた。しかし、 γ セクレターゼは、Notch など他の重要な蛋白の代謝にも関連しており、 γ セクレターゼ阻害剤には重大な副作用があるのではないかと懸念がある。そのような懸念の少ない薬剤の開発、また、そのような影響のない薬剤量を見つける努力が続けられている。我が国を含む世界各国で γ セクレターゼ阻害剤 (LY450139、リリー) の国際共同試験 (第Ⅲ相検証試験) が実施されたが、臨床効果が見られない事、皮膚癌のリスク増加傾向が見られることから、2010 年 8 月に治験が中止された¹²⁾。また、Notch など他の重要な蛋白の代謝に影響が少ない γ セクレターゼ modulator (γ セクレターゼの機能を調節) の開発がなされている。しかし、残念なことに γ セクレターゼ modulator のひとつである Flurizan (MPC-7869、ミリアッド) は開発に失敗している。

アミロイドワクチンの現状

AD の病態の中核にある A β を除去または無毒化するアミロイドワクチンには大きな期待が寄せられていた。2000 年に世界初の能動ワクチン (AN-1792、42 アミノ酸からなる A β とある種の免疫賦活剤の混合物) の臨床試験が開始されたが、被験者全体の 6% までが脳炎 (1 例は T 細胞性の脳脊髄膜炎と診断) になったことよって 2002 年に中断された。そこで、T 細胞を活性化させない工夫が色々行われ、現在では、血中に外来性にヒト化抗アミロイド抗体を注入することにより効果を発揮させようとする試みも行われている。この方法は、一般のワクチンが active immunization (能動ワクチン) と呼ばれているのに対して、passive immunization (受動ワクチン) と呼ばれている。

まず、AN-1792 は実際有効であったかである。AN-1792 臨床試験に参加した被験者を長期に追跡した結果及び死亡した被験者の剖検結果が報告されている¹³⁾。症例数は極めて少ないが、抗体価の上昇と脳におけるアミロイド斑の除去には相関が見られた。しかしながら、アミロイド斑が除去された症例において必ずしも認知症の進行は抑えられていなかった。生存率や高度認知症への進行率について、追跡でき

た被験者で検討したところ、AN-1792 接種群とプラセボ (偽薬) 群の間には全く差がなかった。しかし、抗体価が十分に上昇した被験者では、高度認知症への進行抑制が見られ、抗アミロイド抗体には AD の進行抑制効果があるのではないかと考えられている。

さて、受動ワクチンの現況について述べる。最も開発が先行し、第Ⅲ相試験まで進んでいた AAB-001 (バピネズマブ、ヤンセン・ファイザー、ヒト化抗アミロイド抗体製剤) は残念ながら最近開発が中止された^{14, 15)}。アポリポ蛋白遺伝子 ϵ 4 型を保持する軽度～中等度 AD 患者と保持しない患者に分けて大規模な国際共同第Ⅲ相試験 (301 試験と 302 試験) が進められていたが、認知及び行動機能の双方のエンドポイント (ADAS-cog11 及び DAD) に関して実際結果が得られなかったことから、継続長期試験を含めて全ての AAB-001 の臨床試験が中止された。AAB-001 の治験においては、一部の被験者で Vasogenic Edema (血管性浮腫) という有害事象が見られていたが、第Ⅱ相試験の結果では脳内アミロイドの量を減らすことに成功し、臨床効果に期待が持たれていた。また、抗原認識部位の異なるヒト化抗アミロイド抗体製剤である LY2062430 (ソラネズマブ、リリー) の国際共同試験が進行中であったが、2012 年 8 月 24 日に、副作用では目立ったものは無いものの、認知及び行動機能の双方のエンドポイントにおいて効果が見られなかったというプレスリリースがなされた¹⁶⁾。このように、受動ワクチンの本命と見られていた 2 つの抗体製剤の開発は行き詰まってしまった。

一方、2010 年 4 月にバクスターのヒト静脈注射用免疫グロブリン製剤である GAMMAGARD の第Ⅱ相試験の結果が公表された¹⁷⁾。少数例ではあるが、効果が示されており、現在、日本を含めた国際共同第Ⅲ相試験が進行中である。したがって、抗アミロイド抗体製剤の治験は、現在尚進行中であり、このメカニズムによる薬剤が完全に否定されているわけではない。

おわりに

2012 年の最も大きな認知症治療薬に関するニュースは、「ファイザーとヤンセンが行っていたアポリポ蛋白遺伝子 ϵ 4 型をもつ者ともたもない者双方の軽度～中等度の AD における静注バピネズマブ (抗アミロイド抗体静注製剤) 第Ⅲ相試験において認知及び行動機能の双方のエンドポイントに関して結果が得られなかった。」である。さらに、リリーの抗アミロイド抗体静注製剤ソラネズマブの治験も失

敗というニュースが続いた。2010年にリリーの γ セクレターゼ阻害剤も治験に失敗したことから、所謂、根本治療薬はゴールからかなり遠ざかったこととなる。その結果、現在使用可能な薬剤の重要性が増したといえる。現在、使用可能な4剤を使いこなすことが当面必要と考えられ、これら4剤の臨床使用経験が深められることが期待される。

参考文献

- 1) Davis BM: コリンエステラーゼ阻害薬の新たな課題. 臨床精神薬理, 10:349-367, 2007.
- 2) 本間 昭, 中村 祐, 斎藤隆行, 敷浪幸治, 石田 亮: ガランタミン臭化水素酸塩のアルツハイマー型認知症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験. 老年精神医学雑誌, 22(3):333-344, 2011.
- 3) Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 1(1):163-179, 2011.
- 4) Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 351(24):2509-2518, 2004.
- 5) Mori E, Ikeda M, Kosaka K, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators: Donepezil for Dementia with Lewy Bodies: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Neurol*, 72:41-52, 2012.
- 6) 中村 祐, 本間 昭, 北村 伸, 吉村 功: 新規 NMDA 受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩の中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第Ⅲ相試験: 有効性および安全性の検討. 老年精神医学雑誌, 22(4): 464-473, 2011.
- 7) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(3):317-324, 2004.
- 8) 「認知症疾患治療ガイドライン 2010」コンパクト版 2012, 東京, 医学書院.
- 9) Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszczak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 366(10):893-903, 2012.
- 10) Farlow MR, Cummings JL: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med*, 120(5):388-397, 2007.
- 11) Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R, Feldman H, Ford G, Knapp M, McCaddon A, Iliffe S, Jacova C, Jones R, Lennon S, McKeith I, Orgogozo JM, Purandare N, Richardson M, Ritchie C, Thomas A, Warner J, Wilcock G, Wilkinson D: British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 20(6): 732-755, 2006.
- 12) https://www.lilly.co.jp/pressrelease/2010/news_2010_040.aspx
- 13) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al.: Long-term effects of A β ₄₂ immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372:216-223, 2008.
- 14) <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-announces-topline-results-first-four-studies-bapineuzumab-phase-3-program>
- 15) <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-announces-co-primary-clinical-endpoints-not-met-second-phase-3-bapineuzumab-stu>
- 16) <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=702211>
- 17) http://www.baxter.com/press_room/press_releases/2010/04_13_10_gammagard.html
- 18) 中村 祐, アルツハイマー型認知症治療薬の特徴と使い分け. *Nikkei Medical*, 4:122-125, 2012.

この論文は、平成 24 年 11 月 10 日 (土) 第 19 回 中部老年期認知症研究会で発表された内容です。