

アルツハイマー病のモノクローナル抗体治療薬は承認されるか？

2021年6月8日エーザイはプレスリリースを発表し、アルツハイマー病治療薬がFDAにより迅速承認されたことを発表した。アルツハイマー病の病態修飾薬 (disease-modifying drug) の開発はこの20年間失敗続きであったが、ようやく一筋の光が見えてきたことになる。

アデュカヌマブ (Aducanumab) は、高齢者の末梢血リンパ球ライブラリーから拾い上げられ Neurimmune 社により生産されたりコンビナントヒト IgG1 抗体である。可溶性および不溶性 A β に結合するが、A β 重合体に高い選択性を持ち、A β 3-7 番領域をエピトープとしており、オリゴマーとフィブリルに選択的に結合する。

アルツハイマー病のトランスジェニックモデル動物 (Tg2576) マウスを用いた前臨床では9月令の若齢動物の脳内 A β プラークを用量依存性に減少させたが、22月令の高齢動物では A β の減少は認められず、存在する A β の除去よりも A β の重合を阻害すると考えられた。

2016年に P1a 臨床治験 (NCT01397539) が53名のアルツハイマー病患者に対して行われ、続いて P1b 臨床治験として行われた PRIME 治験 (NCT01677572) では、前駆状態から軽症のアルツハイマー病患者において脳内 A β レベルに大幅な減少が認められた。月1回のアデュカヌマブ投与が1年間継続された患者では、脳内 A β 減少は用量依存かつ時間依存性であり、Mini-Mental State Examination (MMSE) と Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SOB) で評価した1年後の臨床症状の進行をプラセボと比較して有意差をもって遅らせた。

そして、二本の大規模 P3 治験 “ENGAGE” (NCT02477800) と “EMERGE” (NCT02484547) がアルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI) と軽度認知症に対して行われた。両治験とも CDR-SOB を主要評価項目に設定しており、当初は2020年に申請の計画であったが、2019年3月に、バイオジェンは中間評価の結果から、EMERGE 治験では有望な傾向はあるものの、ENGAGE 治験は主要評価項目の改善は認められる可能性はないとして治験の中止を発表した。この中間解析の結果は2018年末までに18か月間の治験を完了した。1748名の解析データであり、いずれの治験においても主要評価項目を達成することは困難との判断であった。

ところが、2019年10月に、バイオジェンは、3285名の対照者のデータを解析して両方の治験において高用量のアデュカヌマブ (100 mg/kg) は、後解析により有用性が認められたとし、FDAに審査を申請することを発表した。EMERGE 治験では78週目の CDR-SOB 得点は、高容量群ではプラセボ投与群と比較して有意な改善を示していた (22% vs. placebo, $P = .01$) だけでなく、MMSE においても (18% vs. placebo, $P = .06$)、ADAS-cog においても (27% vs プラセボ, $p=0.01$)、AD-ADL においても (40% vs プラセボ, $p=0.001$) 改善があったとした。バイオジェンはいったん中止された治験データについての再解析を行い、当初の用量が低すぎたことを明らかにし EMERGE 治験では臨床的な有用性が示されていたと主張した。バイオジェンは FDA にアデュカヌマブの承認を申請したが、この申請について問題とする意見もあった。

アデュカヌマブは2020年11月6日の専門委員会にかけられたが、多くの専門委員はこの解析結果は不十分とする意見であった。専門家委員会での検討は以下の4つの論点に集約された。(1) 302 治験 (EMERGE) は、301 治験 (ENGAGE) とは独立してみた場合にアデュカヌマブがアルツハイマー病治療薬として有効性を示す十分な根拠とみなせるか (投票結果: 賛成 1、反対 8、保留 2)。(2) 103 治験 (PRIME) は、アデュカヌマブの治療有効性を支持する根拠となっているか (投票結果: 賛成 0、反対 7、保留 4)。(3) アルツハイマー病の病態生理に対するアデュカヌマブのファルマコダイナミクスからみた有効性に十分な根拠を提示できているか (投票結果: 賛成 5、反対 0、保留 6)。(4) 301 治験と 302 治験の探索的解析結果と 103 治験及びアルツハイマー病の病態生理に対するファルマコダイナミック効果を合わせて考えた場合に、302 治験結果は、アルツハイマー病の治療薬としてのアデュカヌマブの有効性を示していると考えられるか (投票結果: 賛成 0、反対 10、保留 1)。このように専門家の大部分はアデュカヌマブに否定的であった。

以前の発表と異なる内容であり、臨床治験はあらかじめ定めた主要評価項目に基づいて判断するという原則と相いれないものであったことから、2020年12月5日に公聴会が行われたが、英国アルツハイマー病協会はアデュカヌマブの有用性に疑義を呈し、米国アルツハイマー病協会は承認を強く働きかけた。

FDA は2021年3月までに結論を出すとしていたが、再提出の資料が必要となり延期され、ようやく2021年6月8日にFDAはアデュカヌマブに対して迅速承認の結論を発表した。FDAは過去にも専門委員会の意見とは異なる決定をした例はあるが、今回の決定が異例の決定であることは言うまでもない。

FDAは迅速審査を決定したが、この判断に対する疑義も多い。報道によれば、2021年6月13日までにFDAの末梢・中枢神経系薬物諮問委員会 (Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee) 委員を務めた11人の専門家のうち3人が、今回の迅速承認の決定に反対し相次いで辞任したという。

多くの専門家が指摘しているのは、患者や家族にとって重要な「認知機能の低下を抑制する」という臨床的有用性に関して十分なエビデンスが示されないまま「アミロイドβ (Aβ) を減少させる」という代替的評価項目 (サロゲートエンドポイント) に基づいて、アデュカヌマブが迅速承認されたという点である。Aβが減少すれば認知機能の低下が抑えられるという明確なエビデンスが確立していない状況で、Aβの減少を根拠に迅速承認されたことを専門家は問題視している。

アデュカヌマブの価格

アデュカヌマブの米国での薬剤価格は、年間5万6000ドル程度になる (平均的な維持用量での卸業社購入価格)。今回認められたアデュカヌマブの適応症であるアルツハイマー病のうち、実際に米国でどの程度の患者に使用されるかは、加入保険 (支払機関) によって異なる見通しだ。現在のところ、臨床試験と同様、Aβの蓄積が確認されたアルツハイマー病で、MCIや軽度認知症の患者に使われる公算が大きい。

世界のアルツハイマー病治療薬の研究開発に迅速承認が影響する懸念

アデュカヌマブの迅速承認で、今後のアルツハイマー病治療薬の研究開発への懸念も生じている。Biogen社に課せられた承認後の検証的試験でどういう結果が得られるか見通せないにも関わらず、世界の製薬・バイオ企業が今後、「Aβの減少」という代替的評価項目を達成するための研究開発に重点を置く可能性が高い。今回の迅速承認は、アデュカヌマブの検証的試験が実施されている最長9年の間、世界のアルツハイマー病治療薬の研究開発に影響を与え続けることになる。

Table 1 Properties of selected anti-Aβ antibodies currently tested in clinical trials for AD

mAb clinical candidate	Mouse antibody analog	Clinical stage and status	Aβ selectivity (monomer, aggregate)	Epitope (residues)	Sponsor
Aducanumab	aducanumab	Phase III, Enrolling by invitation	A>>M	3-7	Biogen Inc.
Lecanemab (BAN2401)	mAb158	Phase III, recruiting	A>>M	1-16	Biogen Inc. and Eisai Co.
Solanezumab	M266	Phase III, recruiting	M>>A	16-26	Eli Lilly and Co.
Crenezumab (MABT5102A)	MABT5102A	Phase III, terminated	A>M	13-24	Genentech Inc.
Donanemab	mE8-IgG2a	Phase II, recruiting	A>M	N-terminal pyroglutamate	Eli Lilly and Co.
Gantenerumab	gantenerumab	Phase III, recruiting	A>M	3-11,18-27	Hoffman-La Roche Inc.