

【話題の薬】アルツハイマー病治療薬 レケンビ®点滴静注(レカネマブ)

北海道大学病院 薬剤部 仁木(高橋) 加寿子(43期 2000年卒)

「あなたは軽度の認知症です。レケンビ治療を希望されますか？」

近い将来、ご家族が言われるかもしれない。これを読んでいるご本人が言われるかもしれません。

レケンビは2023年9月25日に承認されたばかりのアルツハイマー病の新薬です。

これまでに認知症治療薬がなかったわけではありません。脳の働きが低下することによっておきる中核症状に対処する薬(コリンエステラーゼ阻害剤、NMDA 阻害剤)があり、いずれも残っている神経細胞ができるだけ長く働くようにすることで、認知症の症状を一時的に軽くする効果を期待できます。しかし進行を抑えることはできません。治す薬はありません。

これまでの研究から、認知症の中でも大部分を占めるアルツハイマー病の原因として、アミロイドβの蓄積が原因とする説が有力とされています(諸説あります)。そのため、ここ20年ほどのアルツハイマー病治療薬の開発はアミロイドβに集中し、米食品医薬品局(FDA)が最近になって承認した2種類のアルツハイマー病治療薬「アデュカヌマブ®」「レカネマブ®」も、アミロイドβを除去する目的で設計された抗体医薬です。

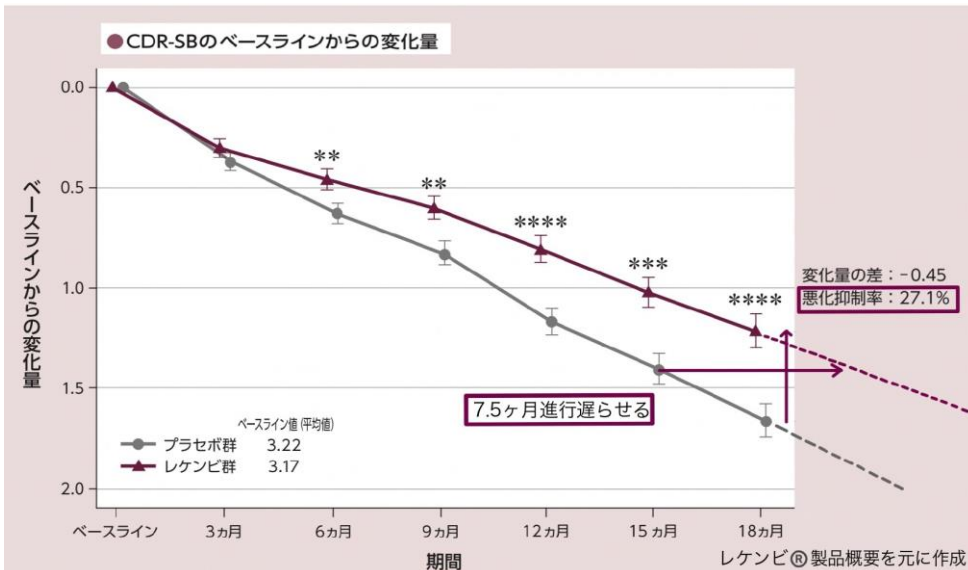
レケンビは特に、神経毒性が高いとされるアミロイドβ(Aβ)の可溶性プロトフィブリルおよび不溶性凝集体に選択的に結合して脳内から除去することで、アルツハイマー病の進行を抑制し、認知機能と日常生活機能の低下を遅らせることを実証し承認された、世界で初めてかつ唯一の治療薬です。

大学4年生で有賀研に在籍し、15年近く神経変性疾患の基礎研究に携わってきた身としては、まだまだ未解明な部分が多い認知症に、分子レベルでのアプローチで根本治療に迫れるこの薬の承認は、血沸き肉躍るものがあります。

その一方で、研究から離れ、井関先生率いる北大病院薬剤部に入職し薬剤師として勤務し始めて7年の身から考えると、この薬に過度に期待しすぎてはいけない問題点が見えてきます。

では、どのように使用するかのお薬なのでしょうか。

レケンビは、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者を対象としており*1、治療開始前にAβ病理が確認された方*2に対して、2週間に1回点滴静注*3します。抗体製剤のため、アナフィラキシーに注意が必要であり、重大な副作用であるアミロイド関連画像異常(ARIA)について定期的な脳MRI*4を必要とします。



*1:つまり中程度以上に進んでしまった方では投与できないのです。

*2:アミロイド PET や脳脊髄液検査等の検査でアミロイドβ病理を診断する必要があります。はたしてどれほどの施設でこれが行えるのでしょうか。札幌市はさすがに200万都市だけあり6施設ありますが、北海道全体では12施設しかありません(全国で600施設)。

*3:投与は2週間に1度通院する必要があります。点滴に1時間必要となります。常日頃から混みあう外来のどこにそのようなスペースが取れるでしょうか。また、ご本人およびご家族の通院の負担もかなり大きなものとなります。

*4:本剤投与での重大な副作用であるアミロイド関連画像異常(ARIA)の確認のために定期的なMRI検査(開始半年までに少なくとも4回)を受ける必要があります。

かりにそれらの環境に恵まれて、がんばって通院し、ではその効果は?「18カ月の時点で症状悪化を27%抑制できた」「プラセボ群の平均的な悪化に至るまでの期間を7.5カ月遅らせる事ができた」

研究者目線からいくと「お!効果あったじゃん!」となるかもしれません。患者さんからしてみたら、どうでしょうか?効果を感じづらい結果だと思うのです。

では、認知症の主要評価項目のうち、記憶に関してその尺度とグラフを見比べてみましょう。グラフのベースラインのスコアは平均3ですので、6項目同程度で進行していると考えると各項目0.5スタートとなります。18カ月の時点で進行を0.45抑制できるということは、各項目0.075の進行抑制、、、やっぱり実感できないですね。では視点を変えて。ベースラインのCDR 0.5から、生活に支障をきたすCDR 1に至る時間を、このグラフを元に予測してみましょう。プラセボでは32カ月で到達しますが、レケン

ジだと45カ月まで延長できる可能性があるのです。大切な人に置き換えて考えてみた時、その効果を期待してみたくなくなってきませんか?

今後、併用薬や生活の改善などと合わせることで、どれくらい効果を発揮し伸ばしていけるのか、環境整備をどうするのか、自己注射などのデバイスにつなげていけるのか、ただの話題の薬で終わるか、実臨床で重要な薬となっていくのか、期待しながら注視していきたいと思います。

最後に余談ですが、本治療薬の対象患者であるか確認するための薬剤として、PET製剤が新たに2剤(ビザミル®静注、アミヴィッド®静注:脳内アミロイドβ可視化剤)承認されています。北大病院ではPET製剤の一つ¹⁸F-FDGを毎日院内で製造しており、その品質管理/製造管理を薬剤師が担っています。5年ほど前からこの業務にも携わっている身だからかもしれませんが、PET製剤の実用化が増すことは嬉しく思いますし、最近はゾーフイゴ®(前立腺癌治療薬)やルタテラ®(神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法)などのように、標的がん細胞に結合し放射線で直接攻撃する放射線医薬品もでてきており、これからますます熱い分野だと思っています。

スペースの関係で書けませんでした。鈴木利治先生、羽田沙緒里先生のご研究からも目が離せません。北大プレスリリース記事をご参照ください。(アルツハイマー病の神経傷害を抑制するペプチドを発見～安価で有効な新規治療法開発への貢献に期待～/薬学研究院 特任教授 鈴木利治

<https://www.hokudai.ac.jp/news/2023/03/post-1204.html>)

なぜアデカヌマブが承認に至らずレカネマブは承認されたのか?あたりも面白いのですがまたの機会があればそちらで。

同窓会 HP:2023年11月24日公開

臨床認知症評価尺度 (Clinical Dementia Rating : CDR)					
CDR	0	0.5	1	2	3
障害	なし	疑い	軽度	中等度	重度
記憶	記憶障害なし	一貫した軽い物忘れ	中程度記憶障害	重度記憶障害	重度記憶障害
	軽度の一貫しない物忘れ	出来事を部分的に思い出す良性健忘	特に最近の出来事に対するもの日常生活に支障	高度に学習したもののみ保持、新しいものはすぐに忘れる	断片的記憶のみ残存する程度

CDRは、6項目(記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会活動、家庭生活および趣味・関心、介護状況)の各機能について、それぞれの障害の程度を5段階で示す臨床評価指標。上記は記憶部分のみ抜粋。
CDR-SBは6項目を総合的に判断した合計(最大スコア18)であり、平均ではない。