

## 1.米国第Ⅱ相臨床試験について

富士フイルムは、2014年6月より、AD領域で豊富な臨床試験の経験を有する Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)\*と共同で米国第Ⅱ相臨床試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)を実施しました。\*\*

### <試験内容>

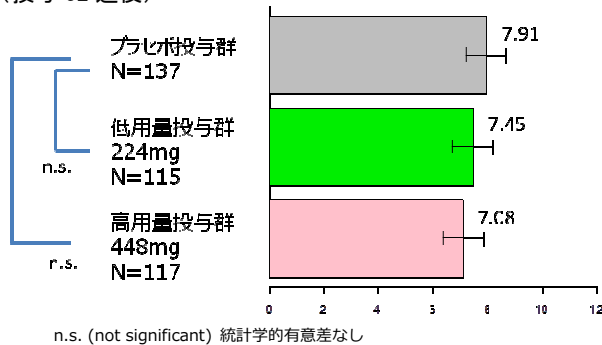
米国第Ⅱ相臨床試験では、ドネペジル塩酸塩やリバスチグミン経皮システムで治療している、軽度から中等度(認知機能の簡易検査 MMSE のスコア: 12~22点)の AD 患者を対象に、高用量(448mg)、低用量(224mg)の「T-817MA」又はプラセボを 52 週間投与し、ADAS-cog (認知機能の評価項目) や ADCS-CGIC (全般的臨床症状改善度の評価項目) を主要評価項目として、52 週後の有効性と安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討しました。52 週間の投与を完了し、有効解析の対象となった患者は 369 例でした。

### <試験結果>

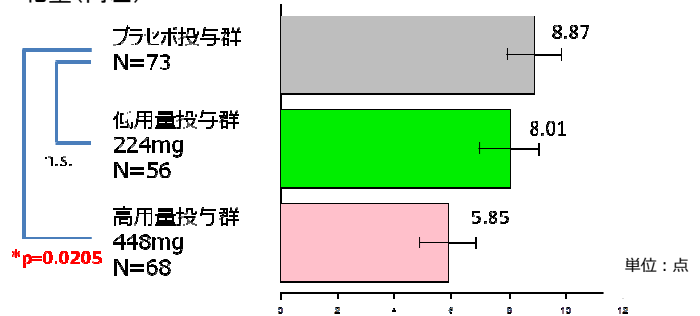
(1) 認知機能の評価する尺度である ADAS-cog スコア において、患者全体では有効性に対する仮説の検証にはい  
たらなかったものの【グラフ 1】、**罹病期間が短い患者群(AD の診断から投薬開始までの期間が 2.6 年以内)でプラ  
セボ投与群に対して認知機能低下の大幅な進行抑制が認められ、統計学的有意差を確認できました。これは第  
Ⅲ相臨床試験に向けて「T-817MA」の有効性が期待できる対象患者が示唆されたものです。**

投与前から投与 52 週後の ADAS-cog スコアの変化量(数値が大きいほど認知機能が悪化)を、「T-817MA」高用量投  
与群及び低用量投与群とプラセボ投与群で比較。AD と診断されてから投薬開始までの期間が 2.6 年(対象患者全  
体の中央値)以内の患者では、「T-817MA」高用量投与群とプラセボ投与群との間で ADAS-cog スコア変化量の差が  
-3.02(P=0.0205 \*\*\*)となり統計学的有意差が認められました【グラフ 2】。

【グラフ 1】患者全体での ADAS-cog スコアの変化量  
(投与 52 週後)



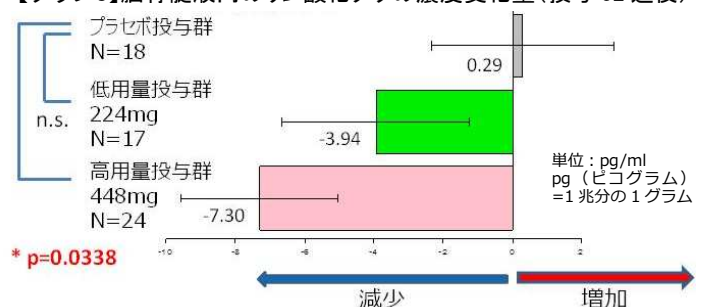
【グラフ 2】診断から 2.6 年以内の患者での ADAS-cog スコアの変  
化量(同左)



(2) 「T-817MA」投与群では、用量依存的に脳脊髄液中の p-Tau が減少する傾向がみられ、なかでも高用量投与群  
ではプラセボ投与群に対し統計学的有意差を確認できました。

投与 52 週後の脳脊髄液中の p-Tau 濃度変化量において、  
プラセボ投与群で投与前と比較して 0.29pg/mL 増加したの  
に対し、「T-817MA」低用量投与群では 3.94pg/mL、高用量  
投与群では 7.30pg/mL 減少【グラフ 3】。「T-817MA」投与群  
ではプラセボ投与群と比べ、用量依存的に p-Tau 濃度が  
減少する傾向が認められ、なかでも高用量投与群とプラセ  
ボ投与群との間には、統計学的有意差を確認しました。

【グラフ 3】脳脊髄液内のリン酸化タウの濃度変化量(投与 52 週後)

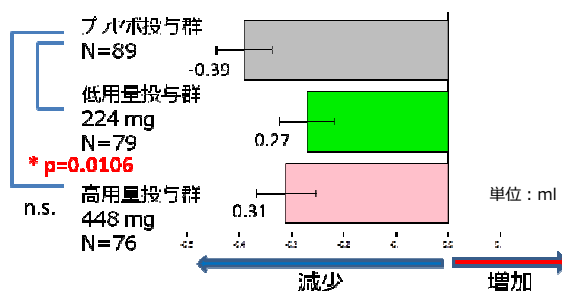


### (3) 「T-817MA」投与群では、脳を立体的に測定する volumetric MRI 測定で海馬の萎縮が抑制される傾向があることを確認

投与 52 週後の海馬の体積変化量において、プラセボ投与群では 0.39ml 減少したのに対し、「T-817MA」低用量投与群では 0.27ml しか減少せず、統計学的有意差が認められました【グラフ 4】。

また、脳全体の体積変化量においても、「T-817MA」投与群では、プラセボ投与群と比べて体積の減少が抑制される傾向が認められました。

【グラフ 4】海馬の体積変化量 (投与 52 週間後)

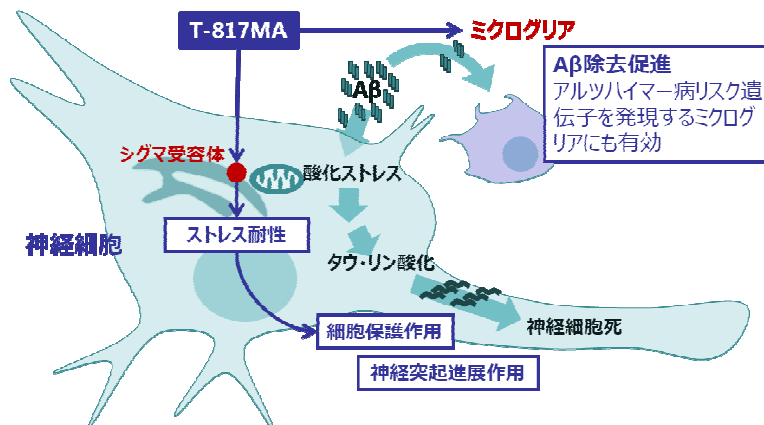


## 2. 脳内の Aβ 除去に関わるミクログリア細胞に対する「T-817MA」の効果を確認する実験

「T-817MA」は、シグマ受容体を活性化させることで強力な神経細胞保護効果や神経突起伸展促進効果を示し、病態動物モデルにおいて高い治療効果を発揮することが確認されています。

今回、さらにマサチューセッツ総合病院神経科副理事の Rudolph Tanzi 博士がマウスのミクログリア細胞に対する「T-817MA」の効果を確認する実験を実施。「T-817MA」が脳内の Aβ 除去に関わるミクログリア細胞に作用し、その働きを促進することを明らかにしました【図 1】。

【図 1】「T-817MA」の作用メカニズム



### <実験内容>

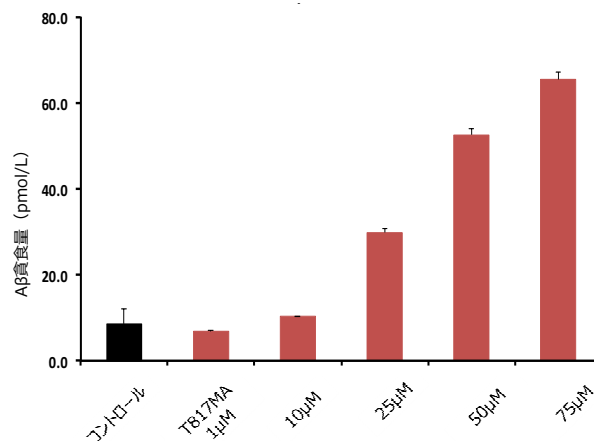
AD のリスク遺伝子を発現させた Aβ の貪食機能を低下させたマウスのミクログリア細胞に「T-817MA」を添加し、同細胞に Aβ が取りこまれる量を測定。

### <実験結果>

ミクログリア細胞に取り込まれる Aβ が用量依存的に増加【グラフ 5】。

「T-817MA」のミクログリア細胞への作用および神経細胞に対する保護効果は、米国第 II 相臨床試験で確認された、p-Tau の減少および海馬の萎縮抑制に関与することが示唆されます。

【グラフ 5】Aβ の貪食機能を低下させたミクログリア細胞を用いた Aβ 貪食試験



\* アルツハイマー型認知症治療薬の創出を目的に、国立衛生研究所 (National Institute of Health) の傘下である国立老化研究所 (National Institute on Aging) の基金で設立された研究機関。米国でアルツハイマー型認知症領域の権威の 1 人である Dr. Feldman が責任者を務める。拠点はカリフォルニア大学サンディエゴ校 (カリフォルニア州)。

\*\* 臨床試験実施者は、富山化学工業と ADCS。

\*\*\* P 値 (有意確率)。帰無仮説 (プラセボと差がないという仮説) が観察された差と矛盾するかどうかを判断するための指標で、事前に取り決めた有意水準 (0.05) 未満の場合、プラセボと比較して、統計学的有意差があるとされる。