

治験の結果



治験依頼者:	イーザイ株式会社
被験薬の一般名:	エレンベセスタット(E2609)
簡易な試験の名称:	早期アルツハイマー病の成人を対象とした、エレンベセスタットの有効性と安全性を調べる試験

ご協力へのお礼

被験薬・エレンベセスタット(E2609)の治験にご参加になった方へのお知らせです。エレンベセスタットが成人の早期アルツハイマー病(EAD)にどのような効果があるのかについて研究者がより詳しく調べる際に、あなたは他の参加者の方々と共にご協力くださいました。アルツハイマー病をわずらうと記憶や思考、行動に問題が生じて、日常生活に影響を及ぼすようになります。アルツハイマー病は時間がたつに連れて悪化していきますが、EADは後期アルツハイマー病に比べると記憶や思考に生じる問題は少なく、軽度なので、必ずしも日常生活に悪影響を与えないといえません。

今回の治験の依頼者は本邦の製薬会社「イーザイ株式会社」であり、皆さんのお力添えに対して大変感謝しています。同社は人々が健やかな毎日を送れるよう、ニーズに応えきれない分野の研究を続け、参加してくださった治験の結果をお伝えしています。同社はこの概要報告書を作成する際に、医療や薬事に関わる文書の作成を専門にするSynchrogenix(シンクロジェニックス)社の協力を得ています。

なお、ご参加になった治験の結果について疑問に思うことなどがあれば、治験を行った医療機関の医師やスタッフにお尋ねください。

治験開始後に起こった出来事について

今回の試験は2016年10月に始まり、2020年1月に中止になりました。

本試験の中止は、独立安全性データモニタリング委員会が結果を確認した結果による推奨に基づいています。治療には効果がみられず、特定のタイプの有害事象が起きやすくなることわかった、というのが理由です。

集めたデータを治験依頼者が見直し、結果をまとめて作成したのが、この概要報告書です。

今回の治験では、北米・南米、西ヨーロッパ・東ヨーロッパ、日本・中国・その他のアジア諸国の206施設に2212人の患者さんが参加してくださいました。

2212人のうちの2209人が、少なくとも1回の処置を受けています。

治験の必要性について

今までとは違うEADの治療法を研究者は探していましたが、治験が始まり、この報告書を作成するころにはまだEADの治療薬として承認を受けたものはなく、エレンベセスタットがEADの治療薬になるかもしれないと考えました。

治験に関わる研究者は大勢のEADの成人患者さんにもエレンベセスタットの効果があるかどうか、そして治験中に健康被害が起きないかどうかについても調べたいと思うようになりました。

治験で調べたいと考えた主な事項は次の通りです。

- 24 か月間の治療後に偽薬と比べて、エレンベセスタットに臨床的認知症重症度判定尺度(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes [CDR-SB])を基準にした、記憶と思考を改善させる効果があるかどうか。
- 24 か月間の治療後に偽薬と比べて、エレンベセスタットにアルツハイマー病の臨床症状の評価指標「ADCOMS(Alzheimer's Disease Composite Score)」を基準にした、記憶と考えを改善させる効果があるかどうか。
- 24 か月間の治療後に偽薬と比べて、エレンベセスタットに脳にたまったアミロイドの量を減らす効果があるかどうか。
- エレンベセスタットを服用した参加者にどういった有害事象が起きるか。有害事象というのは治験の処置が原因かどうかに関わらず、治験中に生じた健康被害のことです。

ここで重要なのは、今回の治験は上記の事項に対してできるだけ正確な結果を得られるようにと考えて計画されているということです。エレンベセスタットの働きについて他にも調べたいことが研究者の間にはありましたが、それらは今回の治験を計画する上での主要事項ではありませんでした。

治験の内容について

上記の事項について調べるために、あなたのような一般の方に協力をお願いしました。今回対象になったのは50歳から85歳までの方で、このうち49%は男性、51%は女性でした。

全員EADをわずらっていて、アルツハイマー病が原因の軽度の認知障害がある方と軽度のアルツハイマー病をわずらう方が参加しました。認知障害というのは日常生活に影響するほどに、記憶や学習、判断力の問題が起きることです。

今回の治験で、各参加者はスタディパートナーと組んで、質問票に回答したり治験スタッフと話したりすることを条件にしました。スタディパートナーというのは、治験中に参加者を手助けして、週に8時間以上付き添うことのできる方を指します。

今回の治験は「二重盲検試験」というもので、参加者の皆さん、スタディパートナー、治験担当医師と治験スタッフ、治験依頼者のいずれも、どの参加者がどの治験処置を受けるかわからないようにしています。

皆さんには偽薬の錠剤かエレンベセスタット50ミリグラム(mg)のどちらかを、毎朝1回、最長24か月間服用していただきました。偽薬というのは、見た目は新薬候補にそっくりですが、薬の成分が入っていない錠剤のことです。

下図は治験中にどうやって処置を行ったかを示しています。



2209人
の参加者が
治療を受けた

1101人がエレンベセスタットを服
1108人が偽薬を服用



50 mgのエレンベセスタットまたは偽薬の錠剤のどちらかに参加者を無作為に割り付け。偽薬というのは、見た目は新薬候補にそっくりだが薬の成分が入っていない錠剤のこと。



すべての参加者はエレンベセスタットか偽薬のどちらかを最長**24か月**間服用。

治験中に行うこと

スクリーニング期間: 治験担当医師が必要なすべての検査を行って、参加者の皆さんが試験に参加できるかを確認します。

治験担当医師またはスタッフは、次のことも行います。

- 各参加者がどのような薬を服用しているかの確認
- 参加者がEADであることの確認
- 採血と採尿
- 磁気共鳴映像法(MRI検査)で脳の画像を撮影
- 陽電子放出断層撮影法(PET検査)で脳の画像を撮影(参加者が同意している場合のみ)
- 脳と脊髄の周囲を満たしている髄液を少量採取(参加者が同意している場合のみ)。この検査は脊椎穿刺といって、脊椎の周囲に針を刺して少量の髄液を取ります。
- 心電図検査(ECG)で各参加者の心臓の健康状態を確認
- 参加者とそのスタディパートナーに質問票に回答するよう依頼

治療期間中: エレンベセスタットと偽薬のどちらかを服用するグループに無作為に割り付けて、最長24か月間にわたり1日1回朝に服用してもらいます。

治験中: 治験担当医師やスタッフが次のことをします。

- 引き続き健康状態と服用している薬の確認と採血・採尿
- 体調はどうか、有害事象が現れていないかの確認
- 心臓の健康状態の確認
- MRI検査で脳の画像を確認
- 参加者とそのスタディパートナーへ質問票に回答するよう依頼

治験期間中に次のようなことがあれば、治験担当医師が参加者に治験処置を止めることを伝えました。

- 身体白血球数の減少
- 肝臓や皮膚の特定の症状
- けいれん
- 重度の感染症

参加者の皆さんの健康や暮らしを守るため、このようにしました。

24か月の治療が終了すると、ご希望に添ってさらに24 か月間、エレンベセスタットの服用を続けていただくはずでしたが、依頼者の判断で治験が早期に中止されたため、最初の24か月後にエレンベセスタットを服用した参加者はごくわずかでした。

治験終了後:およそ4週間後と12 週間後に、参加者全員にこの治験に協力している医療機関を受診していただきました。

参加者にさせていただくこと:

- 採血・採尿
- スタディパートナーに付き添ってもらい、引き続き質問票に回答

治験の流れを下図に示しています。

治験の流れ

スクリーニング時

治験担当医師またはスタッフが行ったこと:

- 参加者を治験に組み入れ可能かを判断するための検査を実施
- 採血と採尿
- 参加者とそのスタディパートナーに質問票を配付
- MRIスキャンで脳の画像を撮影
- 参加者が同意している場合、PETスキャンで脳の画像を撮影
- 心電図検査で心臓の健康状態を確認
- 参加者とそのスタディパートナーに質問票に回答するよう依頼

処置期間

すべての参加者は次の事柄が起こるまで治験薬を服用可能

- 耐えられない有害事象が起きる
- 参加中止を決める

割り付けられた方の薬を全員が最長24か月間服用

治験が早期中止になったので、治験薬を24か月間最後まで服用できた参加者は数名のみ

服用期間終了後

すべての参加者は、最後の服用後およそ4週間後と12週間後に、治験を行っている医療機関を受診。

治験担当医師またはスタッフによる採血・採尿

引き続きすべての参加者とスタディパートナーに質問票に回答するよう依頼

治験の結果について

今ご覧になっているのは本治験の主要な結果の概要報告書です。結果は参加者ごとに異なりますし、本報告書に記載していないかもしれませんが、各参加者の結果は本報告書の要素となっています。本報告書の末尾に記したウェブサイトにて、研究者が希望した調査項目がすべて掲載されています。この治験に関する科学的な報告書は、発表された時点から本報告書末尾のウェブサイトで閲覧できるようになります。

研究者は数多くの治験結果に目を通して、どの治療法の効果が一番高く、副作用が少ないかを判断しています。新しい情報や異なる結果が出ている治験があるかもしれませんので、治療方法を決めるときには必ず医師と相談してください。

ここから先に記載しているのは、今回と同じ方法で行った2つの治験の参加者から得た結果です。両方の結果をひとつにまとめて、治験の処置がEADの症状を減らせたかどうかを知るのに十分な情報を記載しています。ただ、どちらの治験もエレンベセスタットにEADの症状を減らす効果がないとわかった時点で、依頼者の判断で早期に中止されました。

24 か月間の治療後に偽薬と比べて、エレンベセスタットに臨床的認知症重症度判定尺度 (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes [CDR-SB]) を基準にした、記憶と思考を改善させる効果があるかどうか。

この問いに答えるために、臨床的認知症評価尺度(CDR)を利用して参加者とそのスタディパートナーに質問に答えてもらいました。参加者の記憶と思考の能力を調べるときにこの尺度を利用しますが、CDRによる各質問によりスコアが算出されます。CDRの一部のスコアをSum of Boxes (SB)といて、CDR-SBのスコアが減るとEADの症状が改善したことになります。

治療が始まる前に参加者のCDR-SBのスコアを記録し、24 か月間の治験処置終了後に測定したスコアとの差も記録しました。

24 か月の処置後に偽薬の結果と比べると、エレンベセスタットがEADの症状を改善させなかったことが判明しました。どちらを服用したグループでも、24か月の試験処置後のCDR-SBのスコアが上昇していたのです。

治験が早期中止になったことにより、参加者全員が24か月の試験処置後のCDR-SBに回答できなかったわけではないので、このスコアが出ていない参加者もいます。

24 か月間の処置後にみられたCDR-SBスコアの変化の平均を下表に示します。

24か月の処置後にみられたCDR-SBスコアの変化の平均

	24か月間の偽薬の服用を終えた98人中	24か月間のエレンベセスタットの服用を終えた91人中
24 か月の処置後にみられた CDR-SBスコアの変化の平均	2.17	1.99

24 か月間の治療後に偽薬と比べて、エレンベセスタットにアルツハイマー病の臨床症状の評価指標「ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score)」を基準にした、記憶と考えを改善させる効果があるかどうか。

この問いに答えるために、研究者は数通りの検査を組みあわせて参加者の記憶と考える能力を調べました。これらの検査の各質問によりスコアが算出されます。組みあわせた検査で出たスコアの一部を合計したものが、アルツハイマー病の臨床症状の評価指標(ADCOMS)になります。ADCOMSのスコアが減るとEADの症状が改善したことになります。

治療が始まる前に参加者のADCOMSのスコアを記録し、24 か月間の治験処置終了後に測定したスコアとの差も記録しました。

24 か月の処置後に偽薬の結果と比べると、エレンベセスタットがEADの症状を改善させなかったことが判明しました。どちらを服用したグループでも、24か月の処置後のADCOMSが上昇していたのです。

治験が早期中止になったことにより、参加者全員が24か月の試験処置後のADCOMSに必要な検査を完了できたわけではないので、ADCOMSスコアが出ていない参加者もいます。

24 か月間の処置後にみられたADCOMSの変化の平均を下表に示します。

24か月の処置後にみられたADCOMSの変化の平均

	24か月間の偽薬の服用を終えた128人中	24か月間のエレンベセスタットの服用を終えた115人中
24 か月の処置後にみられたADCOMSの変化の平均	0.24	0.23

24 か月間の処置後に、エレンベセスタットは偽薬と比べて脳にたまったアミロイドの量を減らしたかどうか。

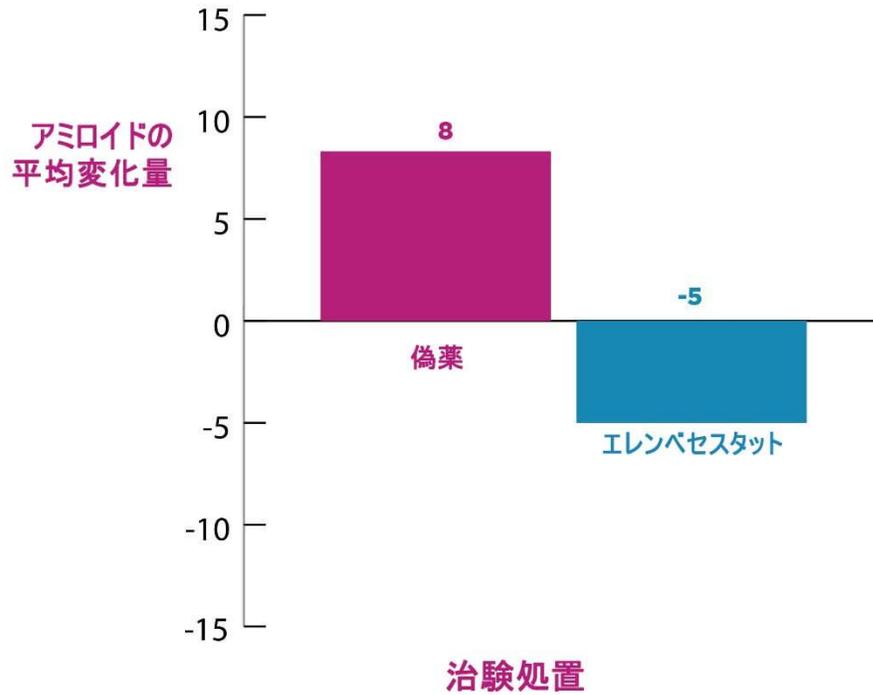
アミロイドというのはタンパク質の一種で、脳の神経細胞の間に斑として堆積していきます。すべてのアルツハイマー病患者さんの脳には過剰な量のアミロイドが見つかるのですが、この蓄積量はPETスキャンで調べられます。PETスキャンによって、脳の内部や神経細胞、脳内のアミロイドの蓄積量がわかります。

この問いに答えるために、治験処置が始まる前に参加者のアミロイド蓄積量をPET検査で測定し、24 か月間の治験処置後に測定した蓄積量との差も記録しました。

24か月の治験処置後に測定した脳内アミロイド蓄積量はエレンベセスタットを投与された参加者で大幅に減っていた一方、偽薬を投与された参加者では増えていました。

24 か月間の治験処置後に測定した、脳内アミロイドの平均変化量を下表に示します。数値が低いほど脳内アミロイド量も少なくなります。

治験開始前と開始から24か月後とを比べた、 脳内アミロイドの平均変化量



参加者に生じた有害事象について

治験中に現れた健康上の問題を「有害事象」といい、命に関わるようなもの、なかなか治らないもの、入院する必要があるものを「重篤な有害事象」といいます。

ここからは、治験中に起きた有害事象の概要を記載します。なお、これら健康上の問題の原因は必ずしも治験薬にあるとはいえません。報告書の末尾に記載したウェブサイトにて、この治験中に起きた健康上の問題のことが詳しく書かれている場合があります。医薬品が健康上の問題を引き起こすかどうかは、多くの研究によって調べる必要があります。

全参加者2204人の結果は以下の通りです。参加者は治験中に少なくとも一度は治験処置を受けており、少なくとも一度は治験担当医師の診察も受けました。

有害事象が起きた参加者の人数

今回の治験では、

- 偽薬を服用した参加者1105人のうち807人(73%)に有害事象が起きました。
- エレンベセスタットを服用した参加者1099人のうち853人(78%)に有害事象が起きました。

本治験の処置期間中に有害事象が起きた人数を下表にまとめています。

本治験中に起きた有害事象		
	偽薬を服用した1105人中	エレンベセスタットを服用した1099人中
有害事象が起きた参加者の人数	807人(73%)	853人(78%)
重篤な有害事象が起きた参加者の人数	117人(11%)	134人(12%)
有害事象が原因で治験薬を中止した参加者の人数	68人(6%)	129人(12%)

最もよくみられた重篤な有害事象

今回の治験では処置期間中に参加者2204人のうち251人(11%)に重篤な有害事象が起きました。

- 偽薬を服用した参加者1105人のうち117人(11%)に重篤な有害事象が起きました。
- エレンベセスタットを服用した参加者1099人のうち134人(12%)に重篤な有害事象が起きました。

今回の治験では処置期間中に参加者2204人のうちの5人(0.2%)が重篤な有害事象によって死亡し、死亡した5人のうちエレンベセスタットを服用していたのは2人、偽薬を服用していたのは3人でした。

処置期間中にいずれかの群の参加者の0.2%以上に起きた、治験中の重篤な有害事象の内訳を下表にまとめています。有害事象は他にも起きていますが、人数は少なくなっています。

治験中に最もよくみられた重篤な有害事象

	偽薬を服用した1105人中	エレンベセスタットを服用した1099人中
転倒	4人(0.4%)	7人(0.6%)
肺炎	3人(0.3%)	5人(0.5%)
インフルエンザ	2人(0.2%)	5人(0.5%)
失神	1人(0.1%)	4人(0.4%)
尿路感染症	2人(0.2%)	3人(0.3%)
股関節骨折	1人(0.1%)	3人(0.3%)
水晶体を覆う混濁	1人(0.1%)	3人(0.3%)
大腿骨骨折	0人	3人(0.3%)
胸痛	3人(0.3%)	2人(0.2%)
関節痛	6人(0.5%)	1人(0.1%)
乳がん	3人(0.3%)	1人(0.1%)
腹痛	3人(0.3%)	1人(0.1%)
突然の心臓発作	3人(0.3%)	1人(0.1%)
心臓発作	3人(0.3%)	0人

最もよくみられた有害事象

今回の治験では処置期間中に参加者2204人のうち1660人(75%)に有害事象が起きました。

非常によくみられた有害事象は風邪、鼻・喉・喉頭の感染症、尿路感染症、めまい、転倒、誤って起きた過量服薬でした。

処置期間中にいずれかの群の参加者の5%以上に起きた、治験中の有害事象の内訳を下表にまとめています。有害事象は他にも起きていますが、人数は少なくなっています。

治験中に最もよくみられた有害事象

	偽薬を服用した1105人中	エレンベセスタットを服用した1099人中
風邪	67人(6%)	71人(7%)
身体の白血球数の減少	18人(2%)	71人(7%)
転倒	64人(6%)	67人(6%)
誤って起きた過量服薬	55人(5%)	66人(6%)
発疹	22人(2%)	61人(6%)
鼻・喉・喉頭の感染症	50人(5%)	58人(5%)
めまい	46人(4%)	58人(5%)
異常な夢	36人(3%)	57人(5%)
尿路感染症	56人(5%)	46人(4%)

患者と研究者にとっての治験のメリット

今回の治験によって研究者は、EAD患者さんへのエレンベセスタットの効果についてより詳しく知ることができました。

研究者は数多くの治験結果に目を通して、どの治療法の効果が一番高く、副作用が少ないかを判断しています。この概要報告書に記載しているのは2つの治験で得られた主な結果だけですので、新しい情報や異なる結果が出ている治験があるかもしれません。

なお、今後エレンベセスタットの治験を行う予定はありません。

治験の詳細について

今回の治験の詳細情報は以下のウェブサイトでご覧いただけます。この治験に関する科学的な報告書は、発表された時点から下記のウェブサイトで見られるようになります。

- <http://www.clinicaltrials.gov> - ウェブサイトにアクセスしたら検索ボックスに **NCT02956486** と入力して、**Search** をクリックします。
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu> - ウェブサイトにアクセスしたら検索ボックスに **2016-003928-23** と入力して、**Search** をクリックします。

試験の名称: 早期アルツハイマー病患者を対象にエレンベセスタット(E2609)の有効性及び安全性を評価することを目的とした、24ヵ月間のプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験および非盲検継続試験

治験実施計画書番号: E2609-G000-301

治験依頼者のイーザイ株式会社は東京に本社をおき、米国・ニュージャージー州ウッドクリフレイクおよび英国・ハートフォードシャー州ハットフィールドに海外拠点をおいています。お問い合わせ窓口の電話番号は44-845-676-1400です。

ご協力ありがとうございました。

本治験への参加に興味を持っていただき、お忙しい中ご協力くださったことに、イーザイ株式会社よりお礼申し上げます。あなたのご参加は、研究、そして医療の改善への貴重な貢献となりました。



イーザイ株式会社は本社を日本におく、研究開発型グローバル製薬企業です。「患者様と家族の皆様およびそのベネフィット向上を第一義としてヘルスケアを提供する」を企業ミッションに掲げ、それを我が社のヒューマンヘルスケア(hhc)理念と呼んでいます。がん領域と神経領域を含む、今なお十分な治療法が確立していない幅広い疾患領域に画期的な治療薬を届けることでhhcの理念を実現できるよう、世界に広がる研究開発拠点、生産拠点、マーケティング子会社の1万人を超える従業員と共に努力を続けてまいります。詳細につきましては<http://www.eisai.com>をご覧ください。

synchronix

A CERTARA COMPANY

医療や薬事に関わる文書の作成を専門にするグローバル企業のSynchronix(シンクロジェニックス)社は、治験の参加者募集および治験の実施には関与していません。

本社所在地: 2951 Centerville Road, Suite 100 Wilmington, DE 19808

<http://www.synchronix.com> • 1-302-892-4800