

BACE 阻害剤「E2609」の初めての臨床試験データが AAIC で発表される

エーザイ株式会社(本社:東京都、社長:内藤晴夫)は、当社が創製し、アルツハイマー型認知症治療剤として開発中の β サイト切断酵素(BACE)阻害剤「E2609」に関する初めての臨床試験結果について、国際アルツハイマー病学会 2012 (Alzheimer's Association International Conference: AAIC)にて口頭発表しましたので、お知らせします。

β アミロイドの脳内の沈着はアルツハイマー型認知症の病因の一つと考えられており、 β アミロイドを減少させることにより、症状改善だけでなく病態の進行を抑制するなどの疾患修飾作用を有する新たなアルツハイマー型認知症治療剤の開発が期待されています。「E2609」は、アミロイド前駆体タンパク質の β サイト切断酵素である BACE を阻害することで β アミロイドの総量を低下させます。今回発表した「E2609」に関する2つのフェーズ I 試験は、経口投与による単回投与用量漸増試験(A001-001 試験)および14日間の投与による反復投与用量漸増試験(A001-002 試験)であり、A001-001 試験では血漿中の β アミロイド量が減少すること、また A001-002 試験では脳脊髄液中への本剤の移行量が用量依存的に増加するとともに、脳脊髄液中 β アミロイドが統計的に有意に減少することを確認しました。この結果により、ヒトにおいても本剤の BACE 阻害作用により β アミロイドの産生が抑えられるという「Proof of Mechanism」が証明されました。

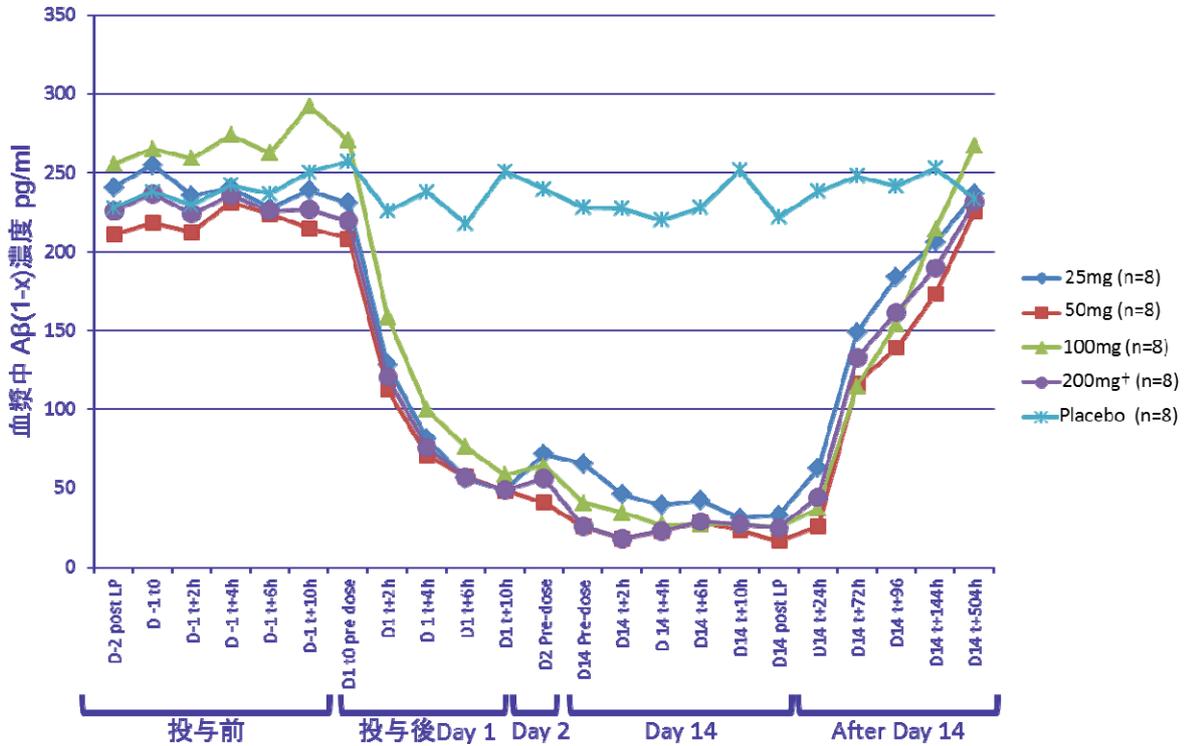
A001-001 試験は、73名の健康成人を対象とした無作為化プラセボ対照、二重盲検、単回投与用量漸増試験で、5mg から800mg まで9つの投与量群に分けて、投与前と投与後144時間後までの血漿中の β アミロイド(A β 1-x)レベルを測定しました。投与前と比較した血漿中の A β 1-x の減少率は、5mg 投与群で最大52%、800mg 投与群で最大92%に達しました。また、800mg までのすべての投与量群において良好な忍容性を示し、主な副作用は頭痛およびめまいでした。

A001-002 試験は、50名の健康成人を対象とした無作為化プラセボ対照、二重盲検の14日間の反復投与用量漸増試験で、25mg/日から400mg/日までの5つの投与量群に分けて、血漿中および脳脊髄液中の A β 1-x レベルの測定を行いました。本試験の中間予備解析結果によると、E2609 は、25mg/日から200mg/日までの投与量群において、血漿中の A β 1-x が顕著に減少し(図1参照)、さらに用量依存的に脳脊髄液中の A β 1-x が減少しました(図2参照)。投与前と投与14日後の脳脊髄液中の A β 1-x の減少率のプラセボとの差異は、25、50、100、200mg/日でそれぞれ、46.2%、61.9%、73.8%、79.9%であり、統計学的に有意な減少を示しました。200mgまでの投与群においては重大な安全性に関する懸念は認められませんでした。なお、200mg投与群で見られた口唇ヘルペスの再発に関しては評価中であり、薬剤との因果関係は不明です。

当社は、アルツハイマー型認知症治療薬「アリセプト®」を発売して以来、剤形や効能・効果の追加や早期診断、早期治療に向けた疾患啓発、診断技術の向上などにより、患者様にとっての価値創造に取り組んでいます。しかし、アルツハイマー型認知症においては、今なお多くのアンメット・メディカルニーズが存在しています。当社は、次世代アルツハイマー型認知症治療剤の開発をめざし、「E2609」に加え、A β プロトフィブリルに対する新規モノクローナル抗体「BAN2401」などの開発を進め、アルツハイマー型認知症患者様とご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上に、より一層貢献してまいります。

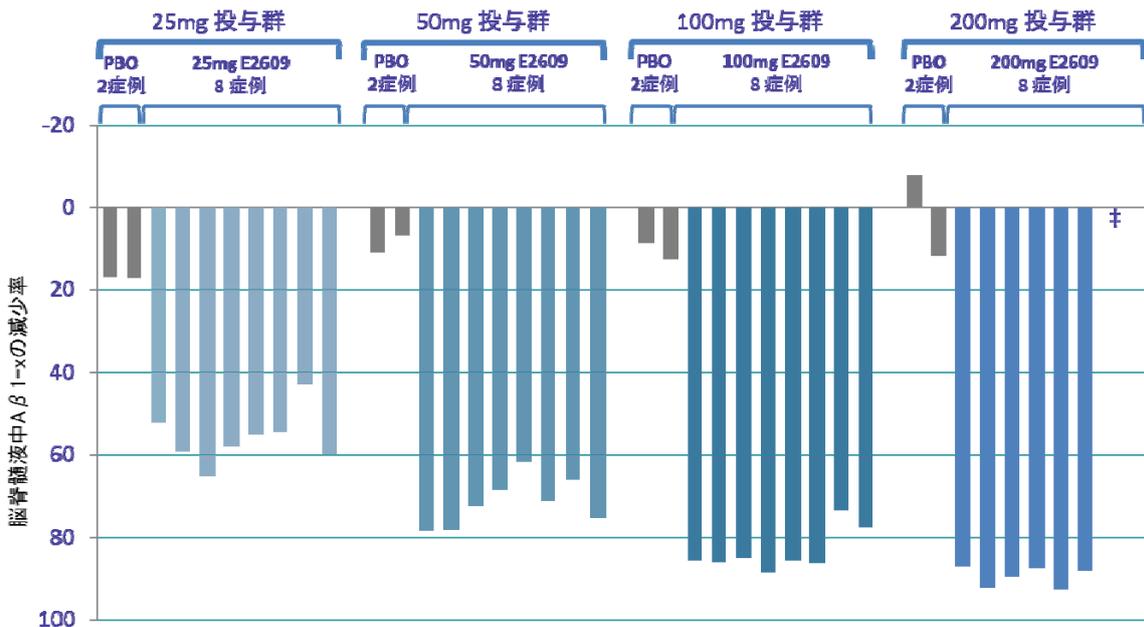
以上

図1: E2609 反復投与試験における血漿中 Aβ 1-x 濃度変化 (A001-002 試験)



† 200 mg は中間解析データ
400mg 投与群の試験は進行中

図2: E2609 の各投与量群別の 14 日間反復投与後の脳脊髄液中 Aβ 1-x の減少率 (A001-002 試験)



‡ 2例はCSFの検査を未実施
PBO: プラセボ
400mg 投与群の試験は進行中