

No.16-88

2016年12月12日
エーザイ株式会社

第9回アルツハイマー病臨床試験会議(CTAD)において
BACE 阻害剤 elenbecestat (開発コード: E2609) の臨床試験に関する最新データを発表

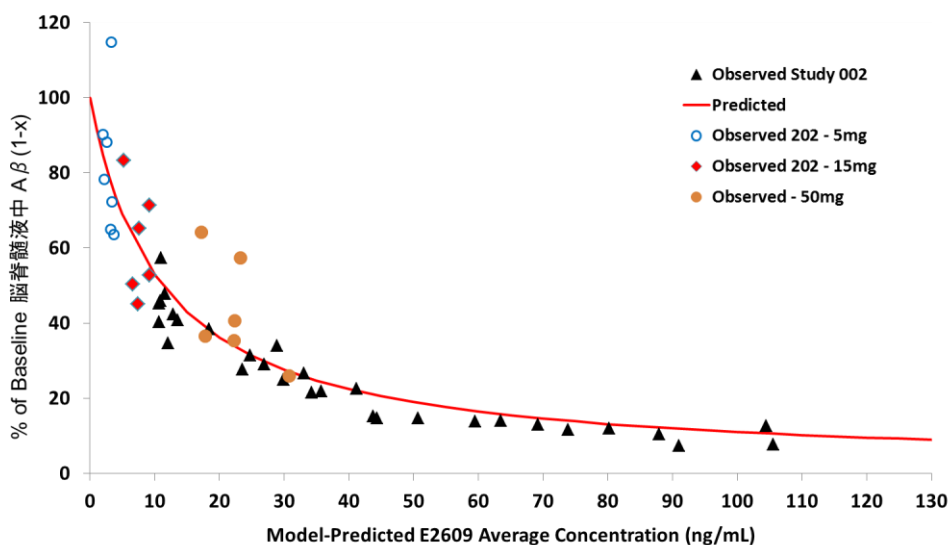
エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、12月8日から10日に米国サンディエゴで開催された第9回アルツハイマー病臨床試験会議(Clinical Trials on Alzheimer's Disease: CTAD 2016)において、自社創製の経口 BACE (β サイト切断酵素) 阻害剤 elenbecestat* (開発コード E2609) の二つの臨床試験(202 試験および006 試験)に関する最新データを発表しましたのでお知らせします。

202 試験は、PET(陽電子放射断層撮影)を用いたスクリーニングによってアミロイドベータ($A\beta$)の蓄積が確認されたアルツハイマー病(AD)による軽度認知障害および軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者様を対象とした elenbecestat の安全性と $A\beta$ 濃度の変化を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較臨床第II相試験です。elenbecestat 投与においては、5、15、50mg/日の3つの投与群が設定され、 $A\beta$ 濃度の変化は elenbecestat 投与前後における血漿中および脳脊髄液中の $A\beta$ (1-x)* レベルを測定することにより評価しました。CTAD 2016 においては、薬物動態・薬力学データの予備的な解析結果について発表しました(ポスター発表番号:P3-28)。

202 試験においては、健康成人を対象とした臨床第I相試験から得られた結果と同じく、投与量に関連した血漿中薬物濃度を確認しました。また、202 試験における血漿中薬物濃度と脳脊髄液中 $A\beta$ (1-x) レベルの減少との間には相関性がみられ、臨床第I相試験データも含めた薬物濃度-反応性相関モデルと合致しました(図1参照)。

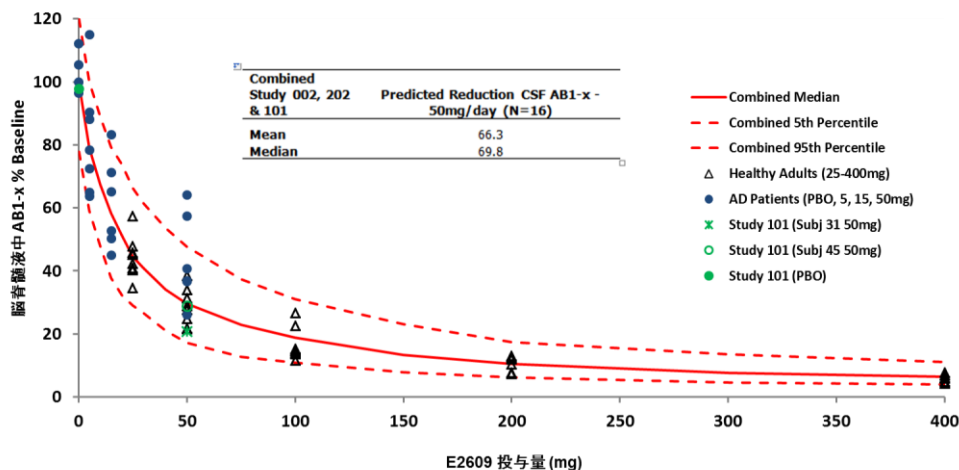
* $A\beta$ (1-x) は全ての長さの $A\beta$ ペプチドの量を示しています。

図1: elenbecestat(E2609)連投時における血漿中薬物濃度と脳脊髄液中 $A\beta$ (1-x) レベルの減少との関係(モデルおよび結果)



さらに投与量と脳脊髄液中 Aβ (1-x) レベルの減少の関係は、臨床第 I 相試験のデータも加味して構築したモデルで説明が可能であり、202 試験における脳脊髄液中 Aβ (1-x) レベルの減少は、本モデルと合致しました(図 2 参照)。50mg/日投与においては、中央値として 70%の脳脊髄液中 Aβ (1-x) レベルの減少が得られると推定されました。これらの結果から、現在実施している臨床第 III 相試験 (MISSION AD) では、50mg/日の 1 用量によって本剤の有効性と安全性を検証します。

図2: elenbecestat (E2609) 連投時における、投与量と脳脊髄液中 Aβ (1-x) レベル減少の関係 (臨床第 I 相試験を加味したモデルと結果)



*Data from Study 101 plotted for reference only and were not part of dataset for dose-response modeling

006 試験は、elenbecestat のグローバル臨床試験への日本人患者様のエントリーを可能とするために実施された、薬物動態、薬力学及び安全性に関する人種差の有無を確認するブリッジング試験 (臨床第 I 相試験) です。(ポスター発表番号:P3-27)。本試験は、日本人および白人の健康成人に elenbecestat を単回投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として、日本人には 5mg、50mg、200mg/日の 3 用量、白人には 50mg/日の 1 用量を投与しました。

その結果、日本人において、血漿中の Aβ (1-x) レベルの用量依存的な減少が認められました。また、薬物動態及び血漿中の Aβ (1-x) レベルを指標とする薬力学作用は日本人と白人において類似していました。安全性についても人種間による大きな違いは見られませんでした。

Elenbecestat は、経口のアルツハイマー病治療剤として臨床第 III 相試験 (MISSION AD) を実施中の、自社創製の BACE 阻害剤です。elenbecestat は Aβ 産生の律速酵素である BACE を阻害することで、毒性種と考えられる脳内 Aβ のオリゴマーやプロトフィブリルへの凝集、その後のアミロイドプラーク (凝集斑) の形成に繋がると考えられている Aβ を減少させます。アミロイドプラーク形成の減少は、アルツハイマー病の病態進行を抑制させると期待されています。当社は、elenbecestat をバイオジェン・インク (本社: 米国マサチューセッツ州、CEO: George A. Scangos) と共同開発しています。また、elenbecestat の開発について、米国食品医薬品局 (FDA) よりファストトラック指定を受けています。

当社は、認知症領域を重点疾患領域と位置づけ、elenbecestat をはじめとする新たな薬剤の開発に注力しています。有望な治療剤を一日でも早く世界の患者様にお届けできるよう邁進してまいります。

*現時点で最終確定したものではありません。

参考資料

1. Elenbecestat(一般名、開発コード:E2609)の臨床第Ⅲ相試験プログラム(MISSION AD)について

Elenbecestat の臨床第Ⅲ相試験プログラム(MISSION AD)は、MISSION AD1(301 試験)および MISSION AD2(302 試験)の2つのグローバルな臨床第Ⅲ相試験から構成されます。

MISSION AD プログラムの最初の試験となる MISSION AD1 は、バイオマーカーで早期 AD と判定した患者様を対象に elenbecestat の有効性と安全性を検証する、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験です。投与期間を24カ月、実薬群は50mg/日の1用量とし、1,330人の患者様を実薬群とプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付けます。また、臨床的認知症重症度判定尺度(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes: CDR-SB)を主要評価項目として用います。

2. エーザイとバイオジェンによる共同開発契約について

本契約は、両社がBACE阻害剤 elenbecestat と抗A β プロトフィブリル抗体BAN2401について、エーザイ主導のもとでグローバルでの承認取得に向けた開発を進め、承認取得後は日米欧などの主要な地域において共同販促を行うものです。両社は elenbecestat と BAN2401 に係る研究開発費等の費用を折半し、共同販促に基づく売上高はエーザイに計上され、利益は両社で等しく分配します。また、エーザイは、バイオジェンより契約一時金を取得したほか、今後共同開発の進捗、承認取得および売上高達成に応じたマイルストーンペイメントを受け取ります。また、エーザイは、バイオジェンがAD治療剤として開発している抗A β 抗体「aducanumab」および抗tau抗体に対して、共同開発および共同販促に係わるオプション権を保有しています。