

No.19-53

2019 年 7 月 18 日
エーザイ株式会社

エレンベセスタットについて、CSF 中 $A\beta$ レベルを低下させる有効用量において
スパイン密度評価による脳内シナプス機能に影響を与えないことを示す非臨床研究結果を
アルツハイマー病協会国際会議 2019(AAIC2019)において発表

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、経口 β サイトアミロイド前駆体タンパク質切断酵素(BACE)阻害剤エレンベセスタット^{*1} について、スパイン密度^{*2} 評価による脳内シナプス機能への影響を検討した非臨床研究の最新データを 2019 年 7 月 14 日から 18 日まで米国カリフォルニア州ロサンゼルスで開催されたアルツハイマー病協会国際会議(Alzheimer's Association International Conference: AAIC)2019 において発表しました。【ポスター発表番号:P2-064】

BACE は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)の β サイトを切断するアミロイド β ($A\beta$) 産生の律速酵素です。BACE 阻害剤は、毒性種と考えられる脳内の $A\beta$ 凝集体を減少させ、病態の進行を抑制する疾患修飾作用が期待されています。一方で、BACE によって変化を受ける物質(基質)として、APP 以外にもシナプスの形成や機能において生理学的な役割を持つ基質も知られています。本研究では、新規の前臨床マウスモデルを用いて、BACE 阻害剤の 4 週間投与後における CSF 中の $A\beta$ レベルおよび脳内シナプス機能への影響について検討しました。検討化合物には、エレンベセスタット(自社創製)、ベルベセスタットおよび lanabecestat を用い、神経細胞の樹状突起上に存在するスパインの密度(樹状突起 10 μ m あたりのスパインの数)と海馬シナプトソーム(単離したシナプス終末)のミトコンドリア機能(ミトコンドリア酸素効率)を指標としてシナプス機能への影響を評価しました。スパイン密度の低下およびミトコンドリア機能の低下はシナプス機能に障害を与え、認知機能を悪化させると考えられています。

なお、各 BACE 阻害剤の投与量は、マウスの CSF 中 $A\beta$ の減少効果の実験データから、それぞれの臨床試験用量に相当するように設定しました。

本検討の結果、エレンベセスタットについて、CSF 中 $A\beta$ レベルが有意に低下した 3、10mg/kg 投与群において($p<0.001$)、スパイン密度およびミトコンドリア機能への有意な影響は見られませんでした。

ベルベセスタットについては、CSF 中 $A\beta$ レベルが有意に低下した 10、30mg/kg 投与群において($p<0.001$)、スパイン密度の有意な低下が見られました($p<0.05$)。lanabecestat については、CSF 中 $A\beta$ レベルが有意に低下した 30、100mg/kg 投与群において($p<0.001$)、スパイン密度はいずれの投与群も有意に低下し($p<0.05$)、ミトコンドリア機能は 100mg/kg 投与群において有意に低下しました($p<0.05$)。

これらの結果から、エレンベセスタットは、CSF 中 $A\beta$ レベルを低下させる有効用量において脳内シナプス機能には影響を与えないことが示されました。

当社は、アルツハイマー病/認知症領域分野における 35 年以上の創薬活動の経験を基盤に、包括的なアプローチによる創薬研究を通じて、認知症の予防と治療の実現をめざしています。革新的な治療薬を一日も早く創出し、アンメット・メディカル・ニーズの充足と患者様とご家族のベネフィット向上に、より一層貢献してまいります。

以上

*¹ エレンベセスタットについて、バイオジェン・インク（本社：米国マサチューセッツ州ケンブリッジ、以下 バイオジェン）と共同で開発しています。

*² 脳には1千億を超えるとも言われる神経細胞（ニューロン）があり、それぞれにシナプスと呼ばれる結合を形成することで情報伝達をしています。このシナプスはシナプス前ニューロンと呼ばれる情報を送る側のニューロンの軸索終末と、シナプス後ニューロンと呼ばれる情報を受ける側のニューロンの樹状突起との間に形成されます。シナプスを形成している樹状突起に無数にある棘上の構造のことをスパインといいます。

参考資料

1. エレンベセスタット（一般名、開発コード：E2609）について

エレンベセスタットは、次世代経口アルツハイマー病（AD）治療剤として開発しているエーザイ創製の BACE（ β サイト切断酵素）阻害剤です。エレンベセスタットは $A\beta$ 産生に関する重要な酵素である BACE を阻害することにより、 $A\beta$ の産生を低下させ、脳内のアミロイドプラーク形成を減少させることにより、AD の進行を抑制する疾患修飾作用が期待されています。現在、早期 AD を対象とした 2 つのグローバル臨床第Ⅲ相試験（MISSION AD1/2）が進行中です。本剤の米国での開発については、重篤な疾患に対する新たな治療法や重要なアンメット・メディカル・ニーズを満たす可能性のある薬剤として、米国食品医薬品局（FDA）が迅速に審査するファストトラック指定を受けています。

2. エーザイとバイオジェンによるアルツハイマー病領域の提携内容について

エーザイとバイオジェンは、アルツハイマー病治療剤の共同開発・共同販売にする提携を行っています。抗 $A\beta$ プロトフィブリン抗体 BAN2401 と BACE 阻害剤エレンベセスタットについては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、承認取得後は米国、欧州（EU）、日本といった主要市場で共同販促を行います。BAN2401 とエレンベセスタットについて、両社は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。