

No.22-05

2022年1月19日  
エーザイ株式会社**DIAN-TU が実施する優性遺伝アルツハイマー病に対する  
抗 MTBR タウ抗体 E2814 の臨床第 II/III 相試験に最初の被験者が登録***抗 A $\beta$  プロトフィブリル抗体レカネマブも基礎療法として選定されている Tau NexGen 試験*

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫）は、このたび、セントルイス・ワシントン大学医学部（米国ミズーリ州セントルイス）が主導する優性遺伝アルツハイマーネットワーク試験ユニット（Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit、以下 DIAN-TU）が実施する優性遺伝アルツハイマー病（DIAD）に対する臨床第 II/III 相試験（Tau NexGen 試験）において、最初の被験者が登録されたことをごお知らせします。本試験において、当社の抗 MTBR（Microtubule binding region: 微小管結合領域）タウ抗体 E2814 の効果が評価されます。

アルツハイマー病（AD）を発症することが知られている遺伝子変異を有する方々は、多くは発症した親とほぼ同じ年齢である 50 代、40 代、あるいは 30 代であっても症状を発現する傾向があります（DIAD）。アミロイド  $\beta$ （A $\beta$ ）凝集体からなるアミロイドプラークとともに、AD の主要な脳内病理の一つである神経原線維変化はタウの細胞内凝集体で、タウの伝播により脳内に広がると考えられています。

本試験の目的は、AD の原因となる遺伝子変異を有する症候性と無症候性の人々に対して、治療薬の安全性、忍容性、バイオマーカーおよび認知機能への効果を評価することです。2021 年 3 月、DIAN-TU は、本試験において、最初に評価する抗タウ治療薬として、当社がユニバーシティ・カレッジ・ロンドン（University College London、英国）と共同で創製した E2814 を選定しました。また、A $\beta$  標的療法により AD のバイオマーカーが低下することを示す臨床試験のエビデンスが蓄積されてきたことを受け、2021 年 11 月、当社の抗 A $\beta$  プロトフィブリル抗体レカネマブ（一般名、開発品コード：BAN2401）が、本試験における抗 A $\beta$  療法による基礎療法として選定されました（参考資料 2）。

当社は、神経領域を重点領域の一つと位置づけ、最先端の研究から革新的な創薬を行っており、引き続き AD を含む認知症をはじめとするアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患において、当事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

## 参考資料

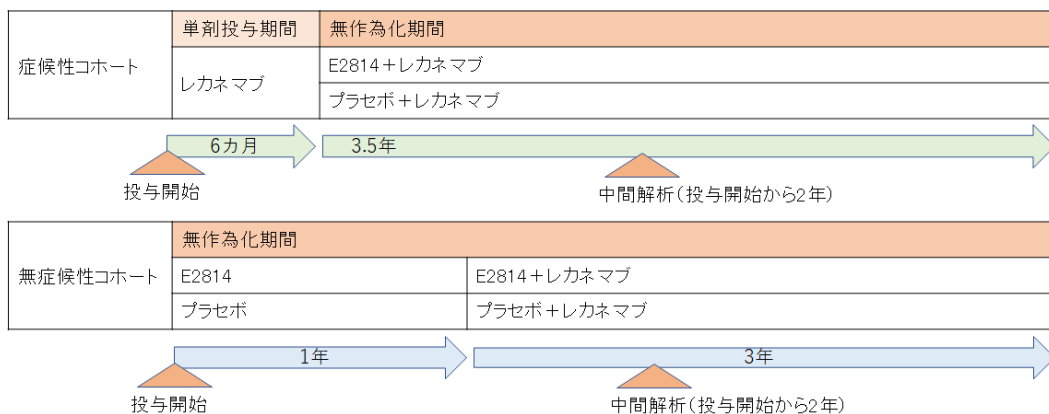
### 1. The Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) について

DIAN は優性遺伝アルツハイマー病 (DIAD) に焦点を置いた国際的な研究活動団体です。DIAD は、稀な遺伝性遺伝子変異によって生じるアルツハイマー病 (AD) で、AD 当事者様の総数の 1% 未満の方がこの病気を患っています。典型的には 30 代から 50 代にかけて、記憶消失や認知症を引き起こします。DIAN-TU の目標は、この病気、また可能性として、全ての型の AD を治療または予防する解決策を見つけることです。DIAN-TU は DIAN の臨床研究部門で、DIAD を持つまたは危険因子のある方を対象とした介入治療のデザインと管理に特化している官民国際パートナーシップです。

### 2. Tau NexGen 試験について

Tau NexGen 試験の目的は、AD の原因となる遺伝子変異を有する症候性と無症候性の人々に対して、抗タウ治療薬の安全性、忍容性、バイオマーカーおよび認知機能への効果を評価することです。症候性の被験者に対しては、抗アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) プロトフィブリル抗体レカネマブを 6 カ月間投与した後に、抗 MTBR タウ抗体 E2814 またはプラセボ投与が追加されるようにランダムに割り当てられます。AD では脳内でタウ蓄積に先立って  $A\beta$  蓄積が起こるため、 $A\beta$  の除去が抗タウ治療薬の最も効果的な薬効発揮につながるかどうかを評価することが可能です。一方、無症候性の被験者に対しては、抗タウ治療薬もしくはプラセボがランダムに割り当てられ、1 年間の投与後に、両群にレカネマブ投与が追加されます。薬剤の投与時期をずらすことにより、2 種類の薬剤の併用効果を評価する前に、抗タウ治療薬の単剤の効果を評価することが可能です。

試験開始から 2 年後の解析により、主要および副次評価項目が達成された場合、試験はさらに 2 年間継続されます。hik



### 3. E2814 について

E2814 は抗 MTBR (Microtubule binding region) タウ抗体です。E2814 は、当社とユニバーシティ・カレッジ・ロンドンとの共同研究を通じて見出されました。E2814 は、孤発性 AD を含むタウオパチーに対する疾患修飾薬として開発され、臨床第 I 相試験を実施中です。E2814 は、タウ伝播種の脳内拡散を抑制する抗体として設計されています。

#### 4. レカネマブ（開発品コード： BAN2401）について

レカネマブは、BioArctic AB（本社：スウェーデン、以下 バイオアークティック）と当社の共同研究から得られた、可溶性の A $\beta$  凝集体（プロトフィブリル）に対するヒト化モノクローナル抗体です。レカネマブは、AD を惹起させる因子の一つと考えられている、神経毒性を有する A $\beta$  プロトフィブリルに選択的に結合して無毒化し、脳内からこれを除去することで AD の病態進行を抑制する疾患修飾作用が示唆されています。早期 AD を対象とした大規模臨床第 II 相試験（201 試験）においては、事前に規定した 18 カ月投与における解析の結果は、脳内 A $\beta$  蓄積量の減少（ $p < 0.0001$ ）と ADCOMS\*による臨床症状の悪化抑制（ $p < 0.05$ ）を示しました。なお、12 カ月投与時における主要評価項目\*\*は達成しませんでした。201 試験（コア期間）の後、投与を休止していたギャップ期間（平均 24 カ月）を経て、レカネマブ 10mg/kg bi-weekly 投与の安全性と有効性を評価する Open-Label Extension 試験が進行中です。

当社は、本抗体について、2007 年 12 月にバイオアークティックとのライセンス契約により、全世界における AD を対象とした研究・開発・製造・販売に関する権利を取得しています。2014 年 3 月に、当社とバイオジェンはレカネマブに関する共同開発・共同販促に関する契約を締結し、2017 年 10 月に内容の一部変更契約を締結しています。現在、臨床第 II 相試験（201 試験）の Open-Label Extension 試験および早期 AD を対象とした検証用の一本の臨床第 III 相試験（Clarity AD）を実施中です。また、2020 年 7 月に、臨床症状は正常で、AD のより早期ステージにあたる脳内 A $\beta$  蓄積が境界域レベルおよび陽性レベルのプレクリニカル AD を対象とした臨床第 III 相試験（AHEAD 3-45 試験）を米国の AD および関連する認知症の学術的臨床試験のための基盤を提供する Alzheimer's Clinical Trials Consortium（ACTC）と共同で開始しました。ACTC は、National Institutes of Health、National Institute on Aging による資金提供を受けています。

2021 年 6 月、レカネマブは米国食品医薬品局（FDA）から重篤なあるいは命にかかわる疾患に関する薬剤の開発および審査の迅速化を目的とした制度であるブレイクスルーセラピーの指定を受けています。2021 年 9 月に迅速承認制度を活用して、FDA に早期 AD を適応疾患として生物製剤ライセンス申請の段階的申請を開始しました。

\* ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score)：アルツハイマー病コンポジットスコアは、早期 AD の変化を感度よく検出することを目的とし、ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)、MMSE (Mini-Mental State Examination)、CDR (Clinical Dementia Rating) の 3 つの臨床評価尺度を組み合わせた当社が開発した評価指標

\*\* 投与 12 カ月時点において ADCOMS による臨床症状の抑制がプラセボ投与群に対し 25%低下する確率が 80%以上とする