# **News Release**



No.22-18

2022 年 3 月 11 日 エーザイ株式会社

第 16 回アルツハイマー・パーキンソン病学会(AD/PD™ 2022)において、 レカネマブの作用機序と臨床効果など、アルツハイマー病/認知症領域の開発品に関する 最新情報を発表

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、早期アルツハイマー病(AD)の治療薬として開発中の抗アミロイド $\beta$ (A $\beta$ )プロトフィブリル抗体レカネマブに関する最新の研究成果を含む、当社の AD パイプラインの臨床開発プログラムについて、計 13 件の研究成果を 3 月 15 日から 20 日までスペイン・バルセロナおよびバーチャルで開催される「第 16 回アルツハイマー・パーキンソン病学会(International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases:AD/PD™ 2022)において発表することをお知らせします。レカネマブについては、米国食品医薬品局(FDA)に対して早期 AD 治療薬としての迅速承認制度に基づく生物学的製剤承認申請(Biologics License Application:BLA)の段階的申請(Rolling Submission)を 2022 年度第 1 四半期に完了する予定です。また、レカネマブは、2021 年 6 月に Breakthrough Therapy、12 月に Fast Track の指定を受け、検証試験としての臨床第Ⅲ相 Clarity AD 試験の主要評価データを 2022 年の秋に取得する予定です。2022 年 3 月、日本におけるレカネマブの早期承認取得をめざし、医薬品事前評価相談制度に基づく申請データの独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)への提出を開始しました。

エーザイ ニューロロジービジネスグループ Deputy Chief Clinical Officer である Michael Irizarry M.D.は、「AD/PD2022 では、抗アミロイド $\beta$ プロトフィブリル抗体レカネマブの作用機序と、臨床第 II b 相試験および非盲検長期投与試験に基づく早期 AD に対する臨床効果やアミロイド関連画像異常(ARIA)をはじめとする安全性プロファイルについて理解を深める 4 つの主要な発表を行います。レカネマブに加え、エーザイの強固なパイプラインには、タウをはじめ神経変性につながる経路を標的とする化合物のほか、AD の治療あるいは予防にも最適なアプローチとなりうる併用療法の試験があります」と述べています。

これまで AD の研究は、認知機能・日常生活機能・行動症状の緩和に焦点が当てられてきましたが、本疾患の生物学的メカニズムについての解明は大きく進展しており、当社の治療薬候補パイプラインは、アミロイド、タウ、神経変性などの疾患の根本原因である病態の治療をめざしています。

エーザイ株式会社の常務執行役であり、ニューロロジービジネスグループ プレジデント兼グローバル AD オフィサーである Ivan Cheung は、「レカネマブについては、臨床第 II b 相試験デザインにより、早期 AD に対する臨床効果と安全性を最適に確認する臨床第 III 相検証試験 Clarity AD 試験をデザインすることができました。Clarity AD 検証試験の被験者募集戦略のポイントの

一つは、民族的、人種的多様性を考慮することでした。マイノリティの方々の臨床試験への参加を確実にするためには、未だ重要な課題がありますが、Clarity AD 試験の米国における総登録者数の約25%はアフリカ系およびヒスパニック系アメリカ人の早期AD当事者様であり、米国のメディケア加入者と同様な比率を確保することができました」と述べています。

レカネマブの作用機序と早期 AD 治療薬としての可能性の科学的考察に関する主な発表演題 オンサイト・シンポジウム - AD における Aeta 標的治療法 2

- ・ アミロイドカスケードの科学とレカネマブ特有の作用機序:複数の抗 A  $\beta$  抗体とそれらの 異なる A  $\beta$  種に対する親和性の違いを示したデータを発表します。AD は、A  $\beta$  プラーク と、タウタンパク質から構成される神経原線維変化を特徴としています。遺伝学的および バイオマーカー研究により、A  $\beta$  凝集体の形成は本疾患の初期に発生するとされています。 AD の脳内には、二量体、オリゴマー、プロトフィブリル、不溶性のフィブリル A  $\beta$  など の複数の A  $\beta$  凝集体が複雑な平衡状態で存在しています。プロトフィブリルなどの可溶性 凝集体は神経細胞に対して毒性があると考えられており、AD の神経変性プロセスに関与しているとされています。A  $\beta$  に対する免疫療法は、AD の有望な治療法として注目されて います。レカネマブのマウス前駆体抗体である mAb158 は、プロトフィブリルの形成能が 強いため AD を引き起こす Arctic 変異によって形成されるプロトフィブリルに基づいて作 製されました。
- ・ 早期 AD を対象としたレカネマブ臨床第 II b 相試験(201 試験)および非盲検長期投与試験(OLE 試験)の主要な試験デザインと臨床結果:脳内アミロイドの減少、ARIA の発現率と重症度について 201 コア試験および OLE 試験の最新結果を発表します。201 試験では、応答アダプティブ ランダム化デザインを用いたベイジアン アダプティブデザインを採用しました。本試験の結果、レカネマブが用量および時間依存的にアミロイドプラークを除去し、10 mg/kg biweekly 投与が早期 AD における認知機能低下を最も遅くする可能性がある用量として特定され、臨床第III相 Clarity AD 試験において検証されることになります。201 コア試験および OLE 試験において、レカネマブ 10 mg/kg biweekly 投与でのARIA-E の発生率は、全体で 10%未満でした (ApoE4 保持者では 15%未満)。症候性 ARIA-E の発生率はコア試験および OLE 試験で 2%未満でした。この安全性プロファイルにより、レカネマブは漸増投与を行わず治療用量で投与を開始することが可能となっています。
- 早期 AD を対象としたレカネマブ臨床第 II b 相試験(201 試験)のバイオマーカーの解析 結果と臨床結果との相関関係:レカネマブの 201 コア試験および OLE 試験で得られた主要なバイオマーカーに関する解析結果およびその臨床症状との相関について考察します。また、本発表の一環として、セントルイス・ワシントン大学の E. McDade 博士は、レカネマブと当社の抗微小管結合領域(MTBR)タウ抗体 E2814 の併用を評価している Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit(DIAN-TU)の Tau NexGen 試験に関する最新情報を提供する予定です。

- ランダム化 201 コア試験における、レカネマブによるアミロイドプラークの減少と 末梢の AD バイオマーカー測定値との関連、および末梢 AD バイオマーカー測定値 の変化と臨床症状の変化との関連の評価
- レカネマブ投与中止期間 (ギャップ期) 後のアミロイドプラークの変化と末梢 AD バイオマーカー解析結果とモデリング、レカネマブ維持療法への影響
- ・ レカネマブの新規皮下投与(SC)製剤を含む臨床開発のアップデート:レカネマブの早期 AD を対象としたサブスタディである臨床第 Ⅱ b 相 OLE 試験、臨床第Ⅲ相 Clarity AD 試験、およびプレクリニカル AD を対象とした臨床第Ⅲ相 AHEAD 3-45 試験の最新情報を提供します。また、レカネマブの皮下投与製剤の理論的根拠と臨床開発について発表します。

## その他の主要なプレゼンテーション

- ・ エーザイ ニューロロジービジネスグループの Chief Medical Officer である Harald Hampel, M.D、Ph.D、MSc による、AD の時間的、空間的なアミロイド  $\beta$  経路に関する招待講演
- Clarity AD 試験におけるベースラインのタウ PET:早期 AD を対象としたレカネマブのプラセボ対照二重盲検並行群間比較(18 カ月)臨床第Ⅲ相試験
- Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Amyloid Platform:マルチスケール計算モデルによる A β 生物学とレカネマブ薬理学との相互作用
- ・ 完全自動化血漿  $\beta$  -アミロイド免疫測定法によるアミロイド PET で定義されるアミロイド 病理の予測

#### エーザイ Disease State バーチャルシンポジウム

当社はバーチャルシンポジウム「 $A\beta$  経路: アルツハイマー病の進化する科学的知見と臨床的意義」を開催します。本シンポジウムでは、AD の病態における  $A\beta$  の影響について、細胞レベルから全身レベルまで、また AD の各ステージや治療法にわたって、著名な先生方(Dennis J. Selkoe M.D.、Bart De Strooper M.D、Ph.D、Susan Landau Ph.D、Randall Bateman M.D)による講演を予定しています。

本シンポジウムは、2022 年 3 月 19 日 (土) 午前 11:40 から午後 1:25 (中央ヨーロッパ時間) にバーチャルで開催され、登録した参加者は、AD/PD 2022 終了後 3 カ月間オンラインで視聴可能です。

本学会での重要な発表演題とシンポジウムのリストは以下の通りです。すべてのプレゼンテーションは、AD/PD バーチャルプラットフォームを通じて、登録した参加者にオンラインで公開されます。

# ■エーザイの開発品・研究に関する発表

_ ■エーザイの開発品・研究に関する	<b>免表</b>
開発品・セッション・トピック・	双土 '中臣 - 双土 + y
予定日時(中央ヨーロッパ時間)	発表演題・発表者 
レカネマブ	アミロイドカスケードの科学とレカネマブ特有の作用機序
オンサイト・シンポジウム	
AD における A β 標的治療法 2	】 発表者: L. Lannfelt
3月18日(金)17:15-17:40	
レカネマブ	早期 AD を対象としたレカネマブ臨床第 II 相試験および非盲検
オンサイト・シンポジウム	長期投与の主要な試験デザインと臨床結果
AD における A β 標的治療法 2	発表者: M. Sabbagh
3月18日(金)17:40-17:55	
レカネマブ	早期 AD を対象としたレカネマブ臨床第 II 相試験のバイオマー
オンサイト・シンポジウム	カーの結果と臨床結果との相関関係
AD における A β 標的治療法 2	発表者: E. McDade
3月18日(金)17:55-18:10	
レカネマブ	レカネマブの新規皮下投与製剤を含む臨床開発のアップデー
オンサイト・シンポジウム	<b> -</b>
AD における A β 標的治療法 2	発表者: M, Irizarry
3月18日(金)18:10-18:25	
レカネマブ	Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Amyloid Platform:
口頭発表	マルチスケール計算モデルによる Αβ生物学とレカネマブ薬理
AD における Aβ と他のターゲット	学との相互作用
3月20日(日)9:05-9:20	発表者:A. Cabal
レカネマブ	Clarity AD 試験におけるベースラインのタウ: 早期 AD を対象と
	したレカネマブの臨床第Ⅲ相18ヵ月間プラセボ対照二重盲検並
オンデマンド・発表	行群間比較試験
	発表者: A. Charil
レカネマブ、E2814	Dominantly Inherited Alzheimer's Network Trials Unit (DIAN-
口頭発表	TU) Tau NexGen Platform によるレカネマブを基礎療法とした
AD、PD、LBD 治療薬開発の進歩	抗タウ抗体 E2814 試験
3月17日(木)10:25-10:40	発表者: L. Schneider
E2814	新規抗タウ抗体 E2814 の単回、反復漸増投与試験における安全
口頭発表	性、薬物動態および薬力学:健康成人を対象とした臨床第   相試
AD における Aβ と他のターゲット	験
3月20日(日)10:35-10:50	発表者: P. Aceves 他
イメージング	MissionAD プログラムによるアミロイド陽性 MCI および軽度
	AD における 18F-PI-2620 を用いたタウ沈着の評価
オンデマンド・発表	発表者: S. Bullich 他
E2511	新規低分子化合物 TrkA バイアスド・ポジティブ・アロステリッ
	ク・モジュレーターE2511:TrkA 特異的トロフィック・シグナ
オンサイト、バーチャル・ポスター発表	リングの増強によるコリン作動性神経細胞のシナプス再生促進

	発表者: T. Tomioka 他
AD 一般	AD の時間的、空間的なアミロイド $oldsymbol{eta}$ 経路
招待講演	
3月16日(水)17:45-18:00	発表者: H. Hample
AD 一般	自然言語処理を用いた AD の症状を特定する EHR コホート開発
オンデマンド・ポスター発表	発表者: H. Yu 他
AD 一般	軽度認知障害におけるアルツハイマー病発症の危険因子の理解
オンデマンド・発表	発表者: Y. Wang 他

## ■エーザイ Disease State シンポジウム

セッション 予定日時(中央ヨーロッパ時間)	発表演題・発表者
バーチャルシンポジウム・オンデマンド	Αβ経路:アルツハイマー病の進化する科学的知見と臨床的意義
視聴	講演者: Dennis J. Selkoe、Bart De Strooper、Susan Landau、
3月19日(土) 11:40-13:25	Randall Bateman

# ■バイオジェンによるアデュカヌマブに関する発表

開発品・セッション・トピック・ 予定日時(中央ヨーロッパ時間)	発表演題・発表者
アデュカヌマブ	症状の進行と治療効果の不均質:早期 AD を対象としたアデュ
AD における A β 標的治療法 1	カヌマブ EMERGE 試験の解析結果
3月18日(金)14:45-15:00	発表者: J Murphy
アデュカヌマブ	標準化テスト統計とグローバル統計検定によるアデュカヌマブ
AD における A β 標的治療法 1	の治療効果の評価
3月18日(金)15:00-15:15	発表者: S. Dickson
アデュカヌマブ	早期 AD を対象としたアデュカヌマブ臨床第Ⅲ相
AD における A β 標的治療法 1	EMERGE/ENGAGE 試験における血漿中 P-Tau181 サブグルー
	プ解析結果
3月18日(金)15:15-15:30	発表者: O. Hansson
アデュカヌマブ	アデュカヌマブ臨床第Ⅲ相試験:暴露-反応解析によるアミロイ
	ド除去と CDR-SB スコアによる臨床的悪化抑制との関係性評価
オンデマンド・ポスター発表	発表者: KK Muralidharan 他

## ■シスメックスによる発表

トピック・セッション	発表演題・発表者
診断	アミロイド PET により定義されるアミロイド病理を予測する全
	自動血漿βアミロイド免疫測定法に関して
オンデマンド・発表	発表者: K. Yamashita

エーザイはバイオジェンとの提携契約の一環として、レカネマブについてはエーザイ主導の もとで臨床開発、薬事申請、商業化を進めます。 1. 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)とエーザイの共同研究か ら得られた、可溶性のアミロイドβ(Αβ)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、アルツハイマー病(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 Aβ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 では、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。 現在、臨床第Ⅱ相試験(201 試験)の Open-Label Extension 試験に加えて、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。2020 年 7 月から、臨床症状は正常で、AD のより早期ス テージにあたる脳内 Aβ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) と共同で行っています。ACTC は、National Institutes of Health、National Institute on Aging による資金提供を受けています。さらに、レカネマブの皮下注射製剤の 臨床第Ⅰ相試験が進行中です。エーザイは、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、エーザイ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。

- \* 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エーザイが開発した評価指標で、ADCOM スケールは 0.00 から 1.97 までのスコアがあり、高値ほど障害が大きい
- \*\* 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
- 2. ADUHELM® (一般名:アデュカヌマブ)注射 100 mg/mL 溶液について

ADUHELM の適応症は、アルツハイマー病(AD)の治療です。ADUHELM による治療は、臨床試験において治療開始の対象とした AD による軽度認知障害または軽度認知症の患者様において開始される必要があります。これらの病期よりも早期または後期段階での治療開始に関する安全性と有効性に関するデータはありません。本適応症は、ADUHELM の治療により観察されたアミロイド $\beta$ (A $\beta$ )プラークの減少に基づき、迅速承認の下で承認されています。本迅速承認の要件として、今後検証試験による臨床的有用性の確認が必要となります。

ADUHELM は、A $\beta$  に対するモノクローナル抗体です。脳内の A $\beta$ プラークの蓄積は、AD の明確な病態生理学的特徴です。ADUHELM の迅速承認は、臨床的有用性、この場合は臨床症状の悪化抑制をもたらす可能性が合理的に高い代理バイオマーカーである A $\beta$ プラークの減少に対する ADUHELM の効果を示す臨床試験のデータに基づいて付与されました。

ADUHELM は、次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。アミロイド関連画像異常(ARIA)は、多くは症状を引き起こさない一般的な副作用ですが、重篤になる場合があります。ほとんどの場合症状はありませんが、頭痛、錯乱、めまい、視力の変化、吐き気などの症状が現れる人もいます。医療提供者は、患者様に対して ADUHELM による治療前と治療中に磁気共鳴画像法(MRI)スキャンを行い、ARIA をチェックします。ADUHELM は、次のような深刻なアレルギー反応を引き起こす可能性があります。ADUHELM の最も一般的な副作用には、脳内または脳の表面の微小出血を伴うまたは伴わない脳内の浮腫(ARIA)、頭痛と転倒があります。患者様は、副作用に関する医学的アドバイスをもらうように医療提供者に相談する必要があります。2017 年 10 月より、バイオジェンとエーザイは全世界的にアデュカヌマブの開発ならびに製品化を共同で実施しています。

ADUHELM の添付文書と投薬ガイドはこちらから入手できます。

- 3. エーザイとバイオジェンによる AD 領域の提携について
- エーザイとバイオジェンは、AD 治療剤の共同開発・共同販売にする提携を行っています。レカネマブについては、エーザイ主導のもとで共同開発を進めます。
- 4. エーザイとバイオアークティックによる AD 領域の提携について

2005年以来、バイオアークティックは AD 治療薬の開発と商品化に関してエーザイと長期的な協力関係を築いてきました。2007年12月にレカネマブの商品化契約を締結し、2015年5月に AD 用抗体レカネマブバックアップの開発・商品化契約を締結しました。エーザイは、AD 向け製品の臨床開発、市場承認申請、商品化を担当しています。 バイオアークティックには、AD におけるレカネマブの開発コストはありません。

5. エーザイとシスメックスのコラボレーションについて

エーザイとシスメックスは 2016 年 2 月に、認知症領域に関する新たな診断薬創出に向けた非独占的包括 契約を締結しています。両社は、互いの技術・ナレッジを活用し、認知症の早期診断や治療法の選択、治療 効果の定期的確認が可能な次世代診断薬の創出を目指します。

### 6. 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、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。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。また、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: 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 Tau NexGen 試験も実施中です。

#### 7. E2511 について

E2511 は、当社創製の新規低分子化合物で、神経成長因子(NGF)の細胞膜受容体 tropomyosin receptor kinase A(TrkA)に直接結合し、ダメージを受けたコリン作動性神経の回復およびシナプス再形成を促すことを期待しています。臨床第 I 相試験を実施中です。