

No.22-28

2022 年 4 月 27 日
エーザイ株式会社

抗アミロイドβプロトフィブリル抗体「レカネマブ」の
早期アルツハイマー病当事者様に対する長期的健康アウトカムについて
シミュレーションを用いた評価結果が査読学術専門誌 *Neurology and Therapy* 誌に掲載

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、開発中の抗アミロイドβ（Aβ）プロトフィブリル抗体レカネマブ（開発品コード：BAN2401）について、早期アルツハイマー病（AD）当事者様に対するレカネマブ治療による長期的な健康アウトカムへの影響をシミュレーション評価した結果が、査読学術専門誌 *Neurology and Therapy* 誌に掲載されたことをお知らせします。本シミュレーションでは、レカネマブによる治療が AD の病態進行を遅らせ、当事者様を AD による軽度認知障害（MCI）および軽度 AD（総称して早期 AD）といった早期段階により長くとどめる可能性があることが推定されました。

本論文では、レカネマブの有効性と安全性を評価した臨床第 II b 相試験（201 試験）の結果に基づいて、アミロイド病理を有する早期 AD 当事者様において、標準治療（SoC：standard of care）（アセチルコリンエステラーゼ阻害剤もしくはメマンチンの安定投与を含む）に加えレカネマブ投与を行った群（レカネマブ群）と SoC 治療のみの群（SoC 群）の長期的臨床アウトカムについて疾患シミュレーション・モデル（AD ACE モデル^{1,2}）を用いて比較しました。SoC データは、ADNI（Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）研究結果から推定されました。その結果、レカネマブ群では、SoC 群と比較し、ベースラインから軽度、中等度、高度 AD への病態進行の推定生涯リスクがそれぞれ 7%、13%、10%減少する可能性が示されました。本モデルにおいて、ベースラインから病態が進行するまでの平均期間は、レカネマブ群では、SoC 群と比較して、軽度への進行は 2.51 年（SoC 群 vs. レカネマブ群：3.10 年 vs. 5.61 年）、中等度への進行は 3.13 年（同：6.14 年 vs. 9.27 年）、高度への進行は 2.34 年（同：9.07 年 vs. 11.41 年）遅延することが推定されました。また、ベースライン時の年齢や病態の進行度別のサブグループ解析を行った結果、より早期にレカネマブによる治療を開始するほうが、病態進行に与える影響がより大きい可能性があることが明らかになりました。本サブグループ解析において、MCI の段階で投与を開始した場合に病態が進行する平均時間は、レカネマブ群では SoC 群と比較して、軽度への進行が 2.53 年、中等度への進行は 3.34 年長くなりました。

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、「人口増加と高齢化により世界中で AD 当事者様は増え続けており、AD は公衆衛生上の優先順位の高い課題となっています。AD は医療費、介護費用のみならず、介護をご家族が担うことによる見えない費用も大きな課題となっており、憂慮の増大につながっています。シミュレーション・モデルから得られた知見は、レカネマブによる早期治療が、より重篤な AD への進行を遅らせ、これらの費用や負担の軽減により、公衆衛生上の課題解決へのインパクトとなる可能性を示唆しています。長期的な健康アウトカム

の予測とシミュレーションは、医療の意思決定者がレカネマブの潜在的な臨床的・社会経済的価値を理解する際の参考となると考えています。現在進行中の第III相試験は、このモデルに新しい情報を提供し、結果の改良に繋がります。最も重要なことは、レカネマブが、早期 AD 当事者様が大切な方々と共に過ごす今の生活をより長く提供できる可能性があることです。当社のヒューマンヘルスケアに対するコミットメントと透明性の一環として、今後ともレカネマブに関するデータと情報を公表してまいります」と述べています。

レカネマブは、米国食品医薬品局（FDA）から 2021 年 6 月にブレイクスルーセラピー、同年 12 月にファストトラックの指定を受けました。エーザイは、FDA の迅速承認制度に基づくレカネマブの早期 AD 治療薬としての生物学的製剤承認申請の段階的申請を 2022 年度第 1 四半期に完了する予定です。また、2022 年 3 月、日本において早期の承認取得をめざし、医薬品事前評価相談制度に基づいて独立行政法人医薬医療機器総合機構（PMDA）に対して申請データの提出を開始しました。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は 2022 年の秋に取得する予定です。レカネマブについては、当社が開発および薬事申請をグローバルに主導し、当社の最終意思決定権のもとで、当社とバイオジェンが共同商業化・共同販促を行います。

以上

¹ Kansal AR, Tafazzoli A, Ishak KJ, Krotneva S. Alzheimer's disease Archimedes condition-event simulator: Development and validation. *Alzheimers Dement* (NY). 2018;4:76-88. Published 2018 Feb 16. doi:10.1016/j.trci.2018.01.001

² Tafazzoli and Kansal. Disease simulation in drug development, External validation confirms benefit in decision making. The Evidence Forum. 2018.
https://www.evidera.com/wp-content/uploads/2018/10/07-Disease-Simulation-in-Drug-Development_Fall2018.pdf

参考資料

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（Aβ）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。現在、レカネマブは抗 Aβ 抗体で唯一漸増投与が不要な早期 AD 治療薬をめざして開発中です。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 Aβ 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、201 試験の結果に基づき、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。2022 年 1 月から、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）に対する臨床試験（Tau NexGen 試験）が実施中です。本試験において、レカネマブは抗 A β 療法による基礎療法として選定されました。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。

* 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. 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。

3. 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の負担はありません。