

No.22-57

2022年7月26日
エーザイ株式会社

レカネマブの ARIA-E 発現、皮下注射製剤に関する発表を含む
エーザイのアルツハイマー病／認知症領域の開発品に関する最新データを
アルツハイマー病協会国際会議 2022 (AAIC2022) 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、2022年7月31日から8月4日に米国カリフォルニア州サンディエゴおよびバーチャルで開催される [アルツハイマー病協会国際会議](#) (Alzheimer's Association International Conference : AAIC) 2022 において、脳内アミロイド病理所見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 AD (総称して早期 AD) の治療薬として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 (開発コード：BAN2401) の最新データを含む、当社の AD パイプラインの研究成果について、口頭発表3題、ポスター発表18題を発表することをお知らせします。

当社は、レカネマブについて、2022年7月5日(米国時間)、迅速承認制度に基づく生物製剤ライセンス申請 (Biologics License Application : BLA) が米国食品医薬品局 (FDA) に受理され、優先審査(Priority Review) の指定を受けたことを発表しました。PDUFA (Prescription Drugs User Fee Act) アクション・デート (審査終了目標日) は2023年1月6日に定められました。レカネマブについては、現在、臨床第III相 Clarity AD 試験が進行中であり、2022年の秋に主要評価データを取得する予定です。FDA は、Clarity AD 試験の結果について、レカネマブの臨床的有用性の検証試験として評価することに合意しています。

AAIC におけるエーザイの主な発表内容は以下の通りです。

- レカネマブによる ARIA-E (アミロイド関連画像異常-浮腫/浸出) 発現に対する遺伝子型の影響 201 コア試験における ARIA-E 発現率に及ぼす APOE4 遺伝子型の影響をモデリングシミュレーションで評価した結果と、非盲検長期投与試験におけるレカネマブ新規治療者における発現率との比較(Virtual Developing Topics : #69402)
- レカネマブ皮下投与
 - 健康成人を対象としたレカネマブの 700mg 単回固定用量皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性および免疫原性を評価する試験結果 (ポスター/アブストラクト番号 : #69438)
 - レカネマブの固定用量による weekly 皮下投与と体重に応じた 10mg/kg bi-weekly 静脈内投与の同等性を示すことをめざしたモデリングおよびシミュレーション解析(ポスター/アブストラクト番号 : #69429)

- 当社の臨床試験における民族的・人種的多様性 早期 AD を対象としたレカネマブの 201 試験、Clarity AD 試験およびエレンベセスタットの MissionAD 試験に関する米国の被験者登録における人種・民族グループの状況と適格基準による影響の検討 (ポスター/アブストラクト番号: #69198)
- β -アミロイドアッセイによる脳内 β -アミロイド病態の予測 当社とシスメックスの共同研究による完全自動化血漿中 A β 40、A β 42 イムノアッセイと、当該アッセイ法のアミロイド PET による脳内 A β 病態に関する予測性能に関するデータ(ポスター/アブストラクト番号: #68727)
- Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)による包括的な CSF タウ・プロファイリング 当社の抗タウ微小管結合領域 (MTBR) 抗体 E2814 を用いて MTBR-tau のプロファイリングを行い、脳脊髄液 (CSF) 中の MTBR-tau の変化時期、臨床的变化、認知機能、バイオマーカーの変化との相関を評価したワシントン大学医学部の DIAN-観察コホート登録者様の研究結果を口頭で発表します。(口頭発表: #65313)

エーザイの Alzheimer's Disease and Brain Health、Deputy Chief Clinical Officer である Michael Irizarry M.D.は、「AAIC2022 で発表するレカネマブのデータは、当社の抗 A β プロトフィブリル抗体に関する知識を深めるとともに、今秋に取得予定の検証用の臨床第III相 Clarity AD 試験の主要評価データを理解する上でも重要です。さらに、当社が米国で実施する早期 AD を対象とした臨床試験における民族的・人種的多様性の確保と、その登録比率を米国メディケアの人種構成比に近づけるための取り組みや、AD の早期診断に寄与する可能性のあるバイオマーカーに関するシスメックス社との共同研究についても紹介します」と、述べています。

■ エーザイ・口頭発表演題

開発品・トピック・セッション・発表時間 (太平洋時間)	口頭発表番号・タイトル・発表者
E2814 セッション: 新規データによる洗練された今後の研究 7月31日(日) セッション時間: 14:15 - 15:30 口頭発表時間: 14:15 - 14:25	口頭発表番号: #65313 Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) における包括的な CSF タウ・プロファイリングによる可溶性タウの病態生理段階の同定: DIAN-TU Tau NexGen プラットフォームにおける推測 口頭発表者: K. Horie
レカネマブ セッション: VDT-4-29 Developing Topics V 8月3日(水) セッション時間: 8:00 - 8:45 口頭発表時間: 8:14 - 8:21	Virtual Developing Topics: #69402 レカネマブ投与当事者様における APOE4 遺伝子型の ARIA-E 発現率に与える影響のモデリング評価 口頭発表者: L. Reyderman

<p>AD 全般 セッション：VO-5-12: バイオマーカー（イメージング以外）AD と DLB のプロテオミクス 8 月 4 日（木） セッション時間: 9:45 - 11:00 口頭発表時間: 10:25 - 10:35</p>	<p>口頭発表番号：#66599 新規ペプチド駆動型グローバル・プロテオミクス・プラットフォームによる AD 関連のユニークなペプチドプロファイルの同定 口頭発表者：S. Saxena</p>
---	--

■ エーザイ・ポスター発表演題

開発品・トピック・セッション・発表時間（太平洋時間）	アブストラクト番号・タイトル・発表者
レカネマブ セッション： P1-01 7 月 31 日（日）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#66289 レカネマブ（BAN2401）注入に伴う反応と免疫原性：無作為化臨床第 II 相試験および非盲検試験（OLE）の結果 発表者：I. Landry 他
レカネマブ セッション： P1-13 7 月 31 日（日）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#68222 AHEAD 試験：プレクリニカル AD 予防試験における多様な被験者募集のための戦略 発表者：D. Molina-Henry 他
レカネマブ セッション： P1-16 7 月 31 日（日）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#69220 レカネマブの長期投与を受けた AD 当事者様の剖検例における神経病理学的所見 発表者：L. Honig 他
レカネマブ セッション： P1-16 7 月 31 日（日）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#69429 早期 AD を対象としたレカネマブの皮下投与量選択 発表者：S. Hayato 他
レカネマブ セッション： P2-16 8 月 1 日（月）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#69438 健康成人におけるレカネマブ単回固定用量皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティ 発表者：S. Rawal 他
レカネマブ バーチャル・ポスター 7 月 31 日（日）7:00 - 23:55	アブストラクト番号：#65104 HDX-MS(重水素交換質量分析)によるアミロイド β とレカネマブの相互作用特性の解析 発表者：E. Yamauchi 他
レカネマブ セッション： P4-28 8 月 3 日（水）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#69405 シミュレーション・モデリングによる早期 AD におけるレカネマブの生涯における臨床的ベネフィット 発表者：A. Monfared 他
レカネマブ・エレンベセスタット セッション： P1-16 7 月 31 日（日）12:30 - 14:15	アブストラクト番号：#69198 早期 AD を対象としたレカネマブおよびエレンベセスタットのプラセボ対照二重盲検臨床第 II 相、臨床第 III 試験における多様性 発表者：J. Grill 他

<p>E2511 バーチャル・ポスター 7月31日(日) 7:00 - 23:55</p>	<p>アブストラクト番号：# 62590 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：非臨床試験におけるコリン作動性神経のシナプス再生、コリン機能の活性化 発表者：T. Tomioka 他</p>
<p>E2511 バーチャル・オンデマンド</p>	<p>アブストラクト番号：# 66208 新規トロポミオシン受容体キナーゼ A (TrkA) ポジティブ・アロステリック・モジュレーター (PAM) E2511 の健康成人を対象としたファースト・イン・ヒューマン (FIH) 単回・反復漸増投与 (SAD/MAD) 試験 発表者：P. Aceves 他</p>
<p>AD 全般 セッション：P1-10 7月31日(日) 12:30 - 14:15</p>	<p>アブストラクト番号：# 65661 退役軍人の AD 当事者様における医療資源利用 (HCRU) 発表者：B. Aguilar 他</p>
<p>AD 全般 セッション：P1-06 7月31日(日) 12:30 - 14:15</p>	<p>アブストラクト番号：# 67811 脳内アミロイド β 検出を目的とした血漿 β アミロイドと pTau-181 を用いたシグネチャーの生成と評価 発表者：V. Devanarayan 他</p>
<p>AD 全般 セッション：P2-09 8月1日(月) 12:30 - 14:15</p>	<p>アブストラクト番号：# 65606 米国退役軍人医療制度における AD に対する臨床医判断と認知機能検査スコア間の疾患重症度分類の関係 発表者：M. Li 他</p>
<p>AD 全般 セッション：P2-07 8月1日(月) 12:30 - 14:15</p>	<p>アブストラクト番号：# 68231 MRI を用いた脳内アミロイド β 検出の AI ベースツールの開発とその妥当性検証 発表者：V. Devanarayan 他</p>
<p>AD 全般 セッション：P4-01 8月3日(水) 12:30 - 14:15</p>	<p>アブストラクト番号：# 59971 Critical Path for Alzheimer's Disease (CPAD) コンソーシアムによる AD 臨床試験シミュレーションツール開発 発表者：S. Sivakumaran 他</p>
<p>AD 全般 セッション：P4-07 8月3日(水) 12:30 - 14:15</p>	<p>アブストラクト番号：# 68154 ベースラインの局所タウ分布による軽度認知機能当事者様における急速な認知機能低下の予測 発表者：A. Charil 他</p>
<p>AD 全般 バーチャル・オンデマンド</p>	<p>アブストラクト番号：# 63148 ソーシャルメディア・ナラティブを通じた AD 当事者様のペインヤント・ジャーニーにおける社会的スティグマの影響の理解 発表者：A. Tahami Monfared 他</p>

■ シスメックス・エーザイ共同研究ポスター発表演題

トピック・セッション・ 発表時間（太平洋時間）	アブストラクト番号・タイトル・発表者
<p style="text-align: center;">AD 全般 セッション：P4-21 8月3日（水）12:30 - 14:15</p>	<p style="text-align: center;">アブストラクト番号： # 68727 高い特異性を持つ全自動血漿 Aβ アッセイは、センチロイド法を用いたアミロイド PET により決定された 脳内アミロイド病理を予測する 発表者： K. Yamashita 他</p>

以上

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、事前に規定したレカネマブ 10mg/kg bi-weekly 18 カ月静脈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）が進行中です。本試験において、レカネマブは抗 Aβ 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。

* 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

** 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. 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。

3. エレンベセスタットについて

エレンベセスタットは、当社が創製した BACE (β サイト APP 切断酵素) 阻害剤です。早期 AD を対象としたエレンベセスタットの臨床第 III 相試験 (MISSION AD1、AD2) は、2019 年 9 月に中止しました。

4. 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。

5. 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・共同販売に関する提携を 2014 年から行っています。レカネマブについて、エーザイは、開発および薬事申請をグローバルに主導し、エーザイの最終意思決定権のもとで、エーザイとバイオジェンが共同商業化・共同販促を行います。

6. 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、エーザイとバイオアークティックは AD 治療薬の開発と商業化に関して長期的な協力関係を築いてきました。エーザイは、レカネマブについて、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。2015 年 5 月にレカネマブのバックアップ抗体の開発・商業化契約を締結しました。

7. 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。