

No.22-79

2022 年 11 月 21 日
エーザイ株式会社

**第 15 回アルツハイマー病臨床試験会議（CTAD）において
抗アミロイド β （A β ）プロトフィブリル抗体レカネマブの臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験の
詳細結果を含むアルツハイマー病領域のパイプラインに関する最新データを発表**

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫）は、脳内アミロイド病理が確認されたアルツハイマー病（AD）による軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）および軽度 AD（これらを総称して早期 AD と定義）の治療薬候補である抗アミロイド β （A β ）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、臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験の有効性、安全性、ならびにバイオマーカーに関する知見を 2022 年 11 月 29 日から 12 月 2 日に米国カリフォルニア州サンフランシスコおよびバーチャルで開催される第 15 回アルツハイマー病臨床試験会議（Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference：CTAD）における当社および著名な認知症専門医によるサイエンス・セッション（11 月 29 日午後 4 時 50 分開始（米国太平洋標準時））で発表することをお知らせします。また、その他のレカネマブに関する臨床開発プログラムおよび抗 MTBR（Microtubule binding region：微小管結合領域）タウ抗体 E2814 を含む当社の AD 開発パイプラインの研究成果について、口頭発表 4 演題、ポスター発表 10 演題を発表します。

Clarity AD 試験のトップライン結果は 9 月下旬に発表され、レカネマブは主要評価項目およびすべての重要な副次評価項目を統計学的に高度に有意な結果をもって達成しました。また、アミロイド関連画像異常（ARIA）の発現プロファイルは想定内でした。

レカネマブに関する主な発表

- Clarity AD 試験：レカネマブの早期 AD 当事者様を対象とした臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験の詳細結果は、11 月 29 日午後 4 時 50 分（米国太平洋標準時）から開催されるサイエンス・セッションで発表される予定です。本発表は、当社のコーポレートウェブサイトの[投資家セクション](#)にてライブ配信されます（英語のみ）。
- A β プロトフィブリルの結合特性：A β プロトフィブリルの特性、レカネマブ特有の結合特性と A β クリアランスのメカニズムに関する研究（ポスターNo.P029）
- AHEAD 3-45 試験：
 - ✓ レカネマブの臨床第Ⅲ相 AHEAD 3-45 試験におけるタウ PET スクリーニングデータと血漿 p-tau217 および認知機能検査との関連性の評価（Late Breaker 口頭発表 LB1）
 - ✓ 臨床第Ⅲ相 AHEAD 3-45 試験のスクリーニングデータから得られた血漿中 A β 42/40 比および p-tau217 比を用いて、プレクリニカル AD におけるアミロイド PET 予測精度の向上を検討する研究（Late Breaker 口頭発表 LB2）。

エーザイ Alzheimer's Disease and Brain Health のチーフクリニカルオフィサーである Lynn Kramer, M.D.は、「Clarity AD 試験において、抗 A β プロトフィブリル抗体レカネマブが認知機

能と日常生活機能の悪化を抑制することにより、AD の早期段階にある当事者様とご家族に臨床的に意義ある変化をもたらす可能性があることを明確に証明しました。当社は、本 CTAD において当社の臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験の結果を共有し、レカネマブの潜在的な有効性、安全性に加え、様々な早期 AD のサブ集団における重要なデータを発表できることを嬉しく思います」と述べています。

当社は、レカネマブについて 2022 年度中の米国におけるフル承認申請、ならびに日本、欧州における販売承認申請をめざします。米国において、レカネマブは、2022 年 7 月に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、現在審査中です。本迅速承認申請は優先審査（Priority Review）の指定を受け、PDUFA（Prescription Drugs User Fee Act）アクション・デート（審査終了目標日）が 2023 年 1 月 6 日に定められました。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。迅速承認制度では本検証試験以外の全てのデータが審査され、フル承認に向けた申請においては主に検証試験が審査対象となります。我々は、迅速承認制度により本試験の審査以外のパートの審査を先行して完了することにより、米国において、一日でも早くフル承認に基づきレカネマブを当事者様へお届けすることをめざしています。日本においても、2022 年 3 月より、医薬品事前評価相談制度を活用し、本検証試験以外の申請データを医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出しています。これにより、今回の Clarity AD 試験に基づく申請に対する審査期間を短縮し、一日でも早くレカネマブを当事者様へお届けすることをめざします。

■ エーザイの治療薬候補および研究の発表

サイエンス・セッション Clarity AD：早期 AD を対象としたレカネマブの 18 カ月間、 プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、臨床第Ⅲ相試験 11 月 29 日（火）午後 4:50～午後 6:05（米国太平洋標準時）	
座長：岩坪威、東京大学	
Clarity AD：臨床試験の背景および試験デザイン	Michael Irizarry Eisai, Inc.
レカネマブによる早期 AD 治療：Clarity AD の有効性のトップライン結果	Christopher van Dyck Yale School of Medicine
早期 AD に対するレカネマブの安全性プロファイル	Marwan Sabbagh Barrow Neurological Institute
Clarity AD における画像、血漿、CSF バイオマーカー評価	Randall Bateman Washington University
Clarity AD 試験結果の意義	Sharon Cohen Toronto Memory Program
パネルディスカッション・質疑応答	

■ 口頭発表

治療薬候補・研究、セッション、発表時間（米国太平洋標準時）	演題、発表者
レカネマブ Late breaking 口頭発表：LB1 11月30日（水） セッション：午前 10:30 – 午前 11:00 発表時刻：午前 10:30 – 午前 10:45	AHEAD 3-45：プレクリニカル AD スクリーニングにおける Tau PET と血漿 P-Tau217 および認知機能検査との関連性 発表者：K. Johnson 他
レカネマブ Late breaking 口頭発表：LB2 11月30日（水） セッション：午前 10:30 – 午前 11:00 発表時刻：午前 10:45 – 午前 11:00	プレクリニカル AD におけるアミロイド PET 予測の精度を高める血漿 Aβ 42/40 比と p-Tau217 発表者：R. Rissman 他
E2814 Late breaking 口頭発表：LB4 11月30日（水） セッション：午後 3:00 – 午後 3:45 発表時刻：午後 3:15 – 午後 3:30	AD における神経原線維性変化に特異的な非アミロイドバイオマーカーとしての CSF 微小管結合領域 tau243 発表者：K. Horie 他
E2027 口頭発表 OC2 11月30日（水） セッション：午前 11:00 – 午後 0:15 発表時刻：午前 11:15 – 午前 11:30	レビー小体型認知症を対象としたホスホジエステラーゼ 9（PDE9）阻害剤 Irsenontrine（E2027）の有効性および安全性を評価する 12 週間、プラセボ対照、二重盲検、並行群間無作為化、臨床第 II / III 相試験の結果 発表者：M. Irizarry 他

■ ポスター発表

治療薬候補・研究、セッション、発表時間（米国太平洋標準時）	演題、発表者
レカネマブ オンサイトポスター発表：P 012 臨床試験：方法論 11月29日（火）午後 4:00 – 30日（水）午後 6:00	プレスクリーニングの集中的なデータ収集によるプレクリニカル AD 臨床試験被験者募集のデータ駆動型アプローチの開発と実現可能性 発表者：D. Kirn 他
レカネマブ オンサイトポスター発表：P 029 新規治療法・臨床試験 11月29日（火）午後 4:00 – 30日（水）午後 6:00	AD 脳における Aβ プロトフィブリルの性質とレカネマブの特異的な結合性 発表者：L. Lannfelt 他

E2027 オンサイトポスター発表：P 048 臨床試験：結果 11 月 29 日（火）午後 4:00 – 30 日（水）午後 6:00	新規ホスホジエステラーゼ 9（PDE9）阻害剤 E2027（irsenontrine）がアミロイド陽性およびアミロイド陰性のレビー小体型認知症および認知症を伴うパーキンソン病 当事者様の CSF cGMP、その他の CSF および血漿バイオマーカー、ならびに臨床症状に与える影響 発表者：P. Sachdev 他
AD 一般 オンサイトポスター発表：P 037 臨床試験：結果 11 月 29 日（火）午後 4:00 – 30 日（水）午後 6:00	Critical Path for Alzheimer's Disease（CPAD）コンソーシアムの多様な当事者様レベルデータベースを用いた次世代 AD 臨床試験のプランニング 発表者：S. Sivakumaran 他
AD 一般 オンサイトポスター発表：P 038 臨床試験：結果 11 月 29 日（火）午後 4:00 – 30 日（水）午後 6:00	Critical Path for Alzheimer's Disease（CPAD）コンソーシアム：規制当局の意思決定ツール構築による AD 治療薬開発の加速とリスク軽減 発表者：S. Sivakumaran 他
AD 一般 オンサイトポスター発表：LP66 臨床試験・血液バイオマーカー 12 月 1 日（木）午前 8:00 – 午後 6:00	アミロイド陽性の軽度認知機能障害当事者様における、ベースライン時の血漿 pTau181 による認知機能低下予測の改善 発表者：V Devanarayan 他
AD 一般 オンサイトポスター発表：P 176 疫学・臨床試験 12 月 2 日（金）午前 8:00 – 午後 5:00	軽度認知障害のリスク因子としての医学的状態の同定：米国保険請求データベース研究 発表者：G. Li 他
AD 一般 オンサイトポスター発表：P 184 疫学・臨床試験 12 月 2 日（金）午前 8:00 – 午後 5:00	US Health and Retirement Study における AD の連続する病勢進行（AD Continuum）の有病率推定値 発表者：A. Monfared 他
AD 一般 バーチャルポスター発表：P 139 認知および日常生活機能評価 12 月 1 日（木）午前 8:00 – 午後 6:00	リアルワールドにおける高リスクと低リスクの記憶障害型軽度認知障害当事者様の認知症移行率の違い：多施設共同前向き観察研究 発表者：H. Jang 他

■ シスメックスによるポスター発表

トピック、セッション、 発表時間（米国太平洋標準時）	演題、発表者
AD 一般 オンサイトポスター発表：LP84A 臨床試験・血液バイオマーカー 12 月 1 日（木）午前 8:00 – 午後 6:00	高い陽性・陰性的中率の実現に向けた全自動血漿アミロイド β 測定による被験者の 3 群分類法 発表者：K. Yamashita 他

以上

参考資料

1. Clarity AD の概要

試験名称	早期アルツハイマー病患者を対象に、レカネマブの安全性及び有効性を検証することを目的とした試験（Clarity AD）
対象	脳内アミロイド病理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）を対象（グローバルで 1,795 人、および中国で進行中の 111 人）
投与方法	レカネマブを 10mg/kg bi-weekly 投与
治療期間	18 カ月
実施地域	日本、米国、欧州、中国
主要評価項目	ベースラインから投与 18 カ月時点での CDR-SB*（Clinical Dementia Rating Sum of Boxes）の変化
主な副次評価項目	ベースラインから投与 18 カ月時点での、アミロイド PET 測定による脳内アミロイド蓄積、ADAS-cog14**（Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 14）、ADCOMS***（Alzheimer's Disease Composite Score）および ADCS MCI-ADL****（Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment）

* CDR-SB は、認知症の幅広いステージの重症度を評価するスケールであり、記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会の活動、家庭および趣味、身の回りの世話の 6 項目について、当事者様の診察やご家族および介護者様からの情報で評価します。6 項目のスコアの合計点が CDR-SB のスコアとなり、早期ステージの AD を対象とした治療薬の適切な有効性評価項目としても使用されます。

** ADAS-cog は、AD を対象とした臨床試験でグローバルに最も広く用いられている検査方法です。ADAS-cog14 は単語再生、命令、構成行為、物品と手指の呼称、観念行為、見当識、単語再認、検査教示の記憶、話し言葉の理解、換語、話し言葉の能力、単語の遅延再生、数字の消去、迷路という 14 項目を評価するもので、MCI を含む早期 AD を対象とした試験で用いられています。

*** ADCOMS 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、MMSE（Mini-Mental State Examination）、CDR 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す。

**** ADCS MCI-ADL は MCI 当事者様の日常生活動作を評価するスケールであり、最近の日常生活動作における実際の様子を被験者のパートナーへの 24 項目の質問から評価します。

2. 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 （ $A\beta$ ）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。現在、レカネマブは抗 $A\beta$ 抗体で唯一漸増投与が不要な早期 AD 治療薬として開発中です。

レカネマブのグローバル臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験の intent-to-treat (ITT) 集団における解析の結果、投与 18 カ月時点での全般臨床症状の評価指標である CDR-SB スコアの平均変化量は、レカネマブ投与群がプラセボ投与群と比較して -0.45 となり 27%の悪化抑制を示し（ $p=0.00005$ ）、主要評価項目を達成しました。また、CDR-SB は投与 6 カ月以降全ての評価ポイントにおいてレカネマブ投与群がプラセボ投与群と比較して統計学的に高度に有意な悪化抑制を示しました（全評価ポイントで $p<0.01$ ）。重要な副次評価項目であるアミロイド PET 測定による脳内アミロイド蓄積、ADAS-cog14（Alzheimer's Disease Assessment Scale-

cognitive subscale 14)、ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) および ADCS MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment) の投与 18 カ月時点での変化についても、全ての項目においてプラセボと比較して統計的に高度に有意な結果を示しました ($p<0.01$)。

抗アミロイド抗体に関連する有害事象であるアミロイド関連画像異常 (ARIA) については、ARIA-E (浮腫/浸出) の発現率は、レカネマブ投与群で 12.5%、プラセボ投与群で 1.7%であり、その内、症候性の ARIA-E の発現率は、レカネマブ投与群で 2.8%、プラセボ投与群で 0.0%でした。ARIA-H (ARIA による脳微小出血、大出血、脳表ヘモジデリン沈着) の発現率は、レカネマブ投与群で 17.0%、プラセボ投与群で 8.7%でした。症候性 ARIA-H の発現率は、レカネマブ投与群で 0.7%、プラセボ投与群で 0.2%でした。ARIA-H のみ (ARIA-E を発現していない被験者での ARIA-H) はレカネマブ投与群 (8.8%) とプラセボ投与群 (7.6%) で差はありませんでした。ARIA (ARIA-E および/または ARIA-H) の発現率はレカネマブ投与群で 21.3%、プラセボ投与群で 9.3%でした。総じてレカネマブの ARIA 発現プロファイルは想定内でした。

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 A β 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) とのパブリック・プライベート・パートナーシップ (PPP) 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。

また、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 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。

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、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。

4. 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。

5. エーザイとバイオアークティックによるアルツハイマー病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。

6. 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。