

No.24-80

2024年10月31日

エーザイ株式会社

抗 MTBR（微小管結合領域）タウ抗体 E2814 投与によりタウ伝播の抑制を示唆する  
最新臨床データを第 17 回アルツハイマー病臨床試験会議において発表

— 孤発性早期アルツハイマー病を対象とした臨床第 II 相試験を開始 —

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫）は、2024年10月29日から11月1日にスペイン・マドリードおよびバーチャルで開催される第17回アルツハイマー病臨床試験会議（Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference：CTAD）において、抗 MTBR（微小管結合領域）タウ抗体 E2814 に関する最新データを発表したことをお知らせします。また、E2814 による孤発性早期アルツハイマー病（AD）を対象とした臨床第 II 相試験（202 試験）を開始しました。

優性遺伝アルツハイマー病（DIAD）における抗 MTBR タウ抗体 E2814 によるタウ病理バイオマーカーへの影響

E2814 は、タウの MTBR を標的とするように設計された抗 MTBR タウ抗体です。AD の病理学的特徴である神経原線維変化（NFT）は、脳内の神経線維走行に沿って広がるタウ伝播仮説が提唱されています。タウの伝播は、タウ病理を拡散するタウ伝播種である MTBR を含む特定のタウ種によって、認知機能と日常生活機能に関わる様々な脳領域で引き起こされると考えられています。

2021年6月から、当社は優性遺伝アルツハイマー病（DIAD）当事者様を対象とした E2814 の臨床第 I / II 相 103 試験（[NCT04971733](#)）（被験者数 7 例）を実施しました。本試験の目的は、DIAD 当事者様における E2814 の安全性と忍容性を評価するとともに、脳脊髄液（CSF）中の MTBR タウ種に対する E2814 の標的結合を評価することでした。また同時に AD タウ病理に関連する複数のバイオマーカーを用いた薬力学的評価を行いました。本試験では、臨床症状を有する DIAD の被験者に対して、E2814 を 12 カ月から最大 24 カ月間投与しました。バイオマーカー評価の比較対象として、DIAD の観察研究コホートである Dominantly Inherited Alzheimer Network Observational Study（DIAN-obs）のデータを用いました。

E2814 の投与を受けた被験者では、DIAN-obs と比較して脳内タウ病理を反映する液性バイオマーカーである CSF 中の MTBR-tau243 ならびに p-tau217 がそれぞれ約 75%、50%減少することが示されました。また、タウ PET によって観察される脳内タウ凝集体は、E2814 投与により安定化、もしくは減少傾向を示しました。これらの結果は、DIAD 当事者様の脳内で、E2814 の投与がタウ伝播を抑制し、タウ凝集体の蓄積の増加を抑えていることを示唆しています。本知見については、現在進行中の DIAD を対象とした臨床第 II / III 相 Tau NexGen 試験（[NCT05269394](#)）、ならびに今回新たに開始した孤発性早期 AD を対象とした臨床第 II 相 202 試験（[NCT06602258](#)）においても評価する予定です。

## 臨床第Ⅱ相 202 試験 ([NCT06602258](#)) の開始

2024 年 9 月、早期 AD (AD による軽度認知障害 (MCI) および軽度認知症) 当事者様を対象とした臨床第Ⅱ相 202 試験を米国にて開始しました。今後、日本の施設においても開始予定です。本試験は、孤発性早期 AD 当事者様を対象に、抗 A $\beta$  基礎療法としてのレカネマブとの併用による E2814 の安全性、忍容性、および AD 病理のバイオマーカーに対する有効性を評価するプラセボ対照二重盲検並行群間用量探索試験です。

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、当事者様とその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. 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。

#### 2. AD タウ病理に関連するバイオマーカーについて

AD タウ病理に関連する体液バイオマーカーとして、CSF 中のタウ残基 243 を含む MTBR タウ (MTBR-tau243) 及びタウ残基 217 がリン酸化されたリン酸化タウ (p-tau217) が報告されています<sup>\*1</sup>。また、画像バイオマーカーとして、タウ凝集体を特異的に認識する陽電子放射断層撮影 (タウ PET) が用いられています。これらのバイオマーカーは、The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) が 2024 年 6 月に発行した Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease に記載されています<sup>\*2</sup>。

#### 参考文献

\*1: Horie K, et al. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2023. 29. 1954-1963

\*2: Jack Jr. CR, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024. 20. 5143-5169