

No.24-53

2024年7月23日

エーザイ株式会社

**アルツハイマー病協会国際会議 2024 (AAIC2024) において、  
デュアル アクションを有するレカネマブの3年間投与の有効性・安全性データを発表、  
継続治療による長期アウトカムについて議論**

プラーク沈着前から始まりプラーク除去後も続く進行性の神経変性疾患であるアルツハイマー病に対する継続治療の重要性をはじめ、エーザイの強固なパイプラインの最新知見を発表

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫）は、2024年7月28日から8月1日に米国フィラデルフィア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）2024において、デュアルアクションを有する抗 A $\beta$  プロトフィブリル\*抗体レカネマブ（一般名、製品名「レケンビ®」）の最新データを含む、当社のアルツハイマー病（AD）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15演題を発表することをお知らせします。また、レカネマブに関する2つのセッションを主催します。レカネマブは、プラークの速やかな除去作用に加えて毒性の高いプロトフィブリルにも選択的に結合するユニークなデュアル アクションを有しており、プラーク除去後も神経細胞傷害や神経細胞死を引き続き起こすプロトフィブリルを取り除き神経細胞の機能を持続的にサポートする唯一の治療薬です。

Perspectives セッション：「早期 AD に対するレカネマブの継続投与は現在のエビデンスベースで支持されるか？」

- 7月30日、16時15分から17時45分（米国東部夏時間）に開催される本セッションにおいて、当社は、以下の3つの重要なトピックについて最新のデータを発表します。
  - 1) レカネマブの作用機序に関する現在のエビデンスは、継続投与の根拠となるか？
  - 2) レカネマブ維持投与レジメンは、シミュレーションモデルにより裏付けられているか？
  - 3) レカネマブの長期投与により治療ベネフィットが継続するエビデンスは存在するか？
- Dennis Selkoe M.D.は、可溶性の凝集 A $\beta$  種であるオリゴマー、プロトフィブリル、ならびに拡散性フィブリルの毒性に焦点をあて、プラーク除去後も引き続き生成されるプロトフィブリルとオリゴマーに結合するレカネマブの作用機序に関する最新データをレビューします。また、臨床的およびバイオマーカーに対する有効性を維持するための継続治療について、メカニズムの観点からの正当性についても議論します。
- レカネマブの臨床第II相 201 試験のコア試験終了後、非盲検長期継続投与試験（OLE）が開始されるまでの無投与期間（ギャップ期間）のデータから、レカネマブの継続投与の必要性が示唆されており、当社の Youfang Cao PhD.と Larisa Reyderman PhD.は、201 試験と臨床第III相 Clarity AD 試験の結果を統合した臨床薬理学のデータとそのモデリングの結果を発表します。
- Chris van Dyck M.D.は、本セッションのまとめとして、レカネマブの臨床第III相 Clarity AD のコア試験および OLE における 36 カ月間の治療に関する最新結果を発表します。セッションの最後に AD というアミロイドプラーク沈着前から始まりプラーク除去後も続く、進行

性の神経変性疾患に対する継続治療のベネフィットについてパネルディスカッションが行われます。

Featured Research セッション：「アミロイド除去を超えて：レカネマブ治療の長期投与によるイメージング、体液バイオマーカーに関する最新知見」

- 7月30日、14時から15時30分（米国東部夏時間）に開催される本セッションでは、デュアル アクションを有するレカネマブの長期治療による、イメージングと体液バイオマーカーに関する最新の知見を発表します。
- レカネマブの PK とアミロイド PET イメージングおよび全般臨床症状の評価指標である CDR-SB との関係性を評価する PK/PD モデリングの最新結果と、Clarity AD 試験のコア試験および OLE におけるタウ PET の結果を、当社の Brian Willis PhD. と Arnaud Charil PhD. が発表します。
- Nick Fox M.D. は、抗アミロイド療法により生じる脳容積変化とアミロイド除去との関係性について説明します。
- Charlotte Teunissen PhD. は、デュアル アクションを有するレカネマブの長期投与における血漿中の神経変性バイオマーカーのデータを示し、これらのバイオマーカーの変化から継続治療の必要性についても説明します。

エーザイのデピュティ・チーフクリニカルオフィサーである Michael Irizarry 博士は、「AAIC2024 において、当社は、デュアル アクションを有するレカネマブの臨床第 II 相、臨床第 III 相試験とそれぞれの OLE から、レカネマブの継続投与による長期的な臨床的およびバイオマーカー上のベネフィットを検討した結果を発表する予定です。AD は持続的な神経毒性プロセスによって引き起こされる進行性の疾患です。早期かつ継続的な治療により AD の進行を遅らせることが可能であり、大変重要です。AD による軽度認知障害（MCI）および軽度認知症は、より早期段階で診断、治療することで、当事者様が恩恵を受ける可能性がより高まります」と述べています。

エーザイの主なプレゼンテーション

### ■ Perspectives セッション

早期 AD に対するレカネマブの継続投与は現在のエビデンスベースで支持されるか？

7月30日（火）16時15分から17時45分（米国東部夏時間）

セッションプログラム
レカネマブの作用機序に関する現在のエビデンスは、レカネマブ継続投与の根拠となるか？
最新の臨床薬理学データとモデリングはレカネマブの継続投与をどのようにサポートするか？
AD に対するレカネマブ維持投与レジメンは、神経力学的定量システム薬理学（QSP）モデルにより支持される。
レカネマブの長期投与によりベネフィットが継続するエビデンスは存在するか？ 長期有効性、安全性、バイオマーカーデータによるベネフィット／リスクの最新情報
質疑応答

## ■ Featured Research セッション

レカネマブ治療によるアミロイド除去を超えた影響：長期投与におけるイメージング、体液バイオマーカーの最新知見 7月30日（火）14時から15時30分（米国東部夏時間）

セッションプログラム
有効性のサロゲートマーカーとしてのアミロイドプラークの減少：セミ・メカニスティックモデルを用いたアミロイド PET と CDR-SB の変化の評価
レカネマブによるタウ PET を指標とした脳内タウ蓄積の緩徐化
抗アミロイド療法試験における"逆説的"脳容積変化の理解
血漿中の神経変性バイオマーカーに対するレカネマブの長期投与効果
質疑応答

## ■ 口頭発表

アセット／プロジェクト、 発表日時（米国東部夏時間）	トピック、アブストラクト番号
レカネマブ 7月30日（火）14:42-14:49	レカネマブにより捕捉されるアミロイド $\beta$ プロトフィブリルの神経変性をより強く反映するバイオマーカーとしての検討、他のプラーク関連バイオマーカーの違い アブストラクト番号 #94585
レカネマブ 7月30日（火）14:49-14:56	レカネマブ、アミロイドにより誘発されるタウ病理、Clarity AD 試験の脳脊髄液（CSF）中の MTBR-tau243 アブストラクト番号 #95507
E2027 7月31日（水）17:05-17:15	新規ホスホジエステラーゼ 9（PDE9）阻害剤 E2027（イルセノントリン）がアミロイド陽性および陰性レビー小体型認知症の CSF プロテオミクス・プロファイルに及ぼす影響 アブストラクト番号 #91293
AD 一般 7月29日（月）8:00-8:10	米国の地域密着型施設における早期 AD の診断と管理におけるアンメット・ニーズ アブストラクト番号 #89135

## ■ ポスター発表

アセット／プロジェクト、 発表日	トピック、アブストラクト番号
レカネマブ 7月28日（日）	レカネマブ維持投与レジメンのモデルによる評価により、アミロイドプラークと疾患進行の継続的抑制の可能性 アブストラクト番号 #89308
E2814 7月30日（火）	タウに結合した E2814 の結晶構造 アブストラクト番号 #94773
E2511 7月28日（日）	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 によるシナプス CSF バイオマーカーの調節に関する非臨床エビデンス アブストラクト番号 #95071

E2025 7月28日(日)	新規抗 EphA4 抗体 E2025 は、EphA4 切断を促進し、AD トランスジェニックモデルにおけるタウ病理を抑制 アブストラクト番号 #94810
バイオマーカー 7月29日(月)	早期 AD における血漿 pTau217 を用いた局所脳タウ濃度の予測 アブストラクト番号 #95793
バイオマーカー 7月31日(水)	実臨床における早期 AD の確定診断ツールとしての血液バイオマーカーを評価する前向き多施設共同実施科学研究 アブストラクト番号 #88784
バイオマーカー 7月30日(火)	米国のプライマリ・ケアにおける AD の早期発見の推進 アブストラクト番号 #86582
イメージング 7月31日(水)	扁桃体と海馬内の特定基質の体積は脳 A $\beta$ によって影響を受ける アブストラクト番号 #92024
AD 一般 7月28日(日)	米国における AD のヘルスケアコスト アブストラクト番号 #86386
AD 一般 7月29日(月)	軽度認知障害の危険因子：電子カルテデータを用いて開発された予測モデル アブストラクト番号 #85564
AD 一般 7月29日(月)	米国の地域密着型施設における早期 AD の診断と管理の傾向 アブストラクト番号 #92630
AD 一般 7月30日(火)	軽度認知障害または AD 当事者における抗凝固療法の使用パターン アブストラクト番号 #86110
AD 一般 7月30日(火)	早期 AD における疾患修飾のためのヘルスケアインフラの適応 アブストラクト番号 #94773
AD 一般 7月31日(水)	Critical Path for Alzheimer's Disease (CPAD) コンソーシアム：臨床試験デザインと情報に基づいた意思決定のためのデータ駆動型ソリューション アブストラクト ID #86145
AD 一般 7月29日(月)	早期 AD の新しい治療法に対する当事者と医師の期待と展望：医師によるアンケート調査と当事者によるフォーカスグループインタビューの結果 アブストラクト ID #86956

ポスターの閲覧時間は、発表日の 15 時 30 分から 16 時 15 分、休憩、昼食時間に設定されています。

\* プロトフィブリルは、AD による脳損傷に寄与し、この進行性の深刻な疾患の認知機能低下に主な役割を果たす、最も毒性が高い A $\beta$  種であると考えられています。プロトフィブリルは脳内の神経細胞の損傷を引き起こし、その結果、複数のメカニズムを介して認知機能に悪影響を及ぼす可能性があります<sup>1</sup>。そのメカニズムとして、不溶性 A $\beta$  プラークの発生を増加させるだけでなく、神経細胞やその他の細胞間のシグナル伝達に直接的な損傷を起こすことも報告されています。プロトフィブリルを減らすことで、神経細胞への損傷や認知機能障害を軽減させ、AD の進行を防ぐ可能性があると考えられています<sup>2</sup>。

以上

## 参考資料

### 1. レケンビ（一般名：レカネマブ、米国ブランド名：「LEQEMBI<sup>®</sup>」）について

「レケンビ」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、アミロイドベータ（ $A\beta$ ）の可溶性（プロトフィブリル）および不溶性凝集体に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体です。「レケンビ」は米国、日本、中国、韓国、香港、イスラエルで承認を取得しています。レカネマブについて、欧州（EU）など 12 の国と地域で承認申請を行っています。

「レケンビ」の承認は、エーザイが実施した大規模グローバル臨床第Ⅲ相試験である Clarity AD 試験のデータに基づくものであり、本試験において「レケンビ」は主要評価項目ならびに全ての重要な副次評価項目を統計学的に有意な結果をもって達成しました<sup>3,4</sup>。主要評価項目は、全般臨床症状の評価指標である CDR-SB（Clinical Dementia Rating Sum of Boxes）であり、「レケンビ」は CDR-SB における 18 カ月時点の臨床症状の悪化をプラセボと比較して 27%抑制しました。また、副次評価項目の一つである、衣服の着脱、食事、地域活動への参加など当事者様が自立して生活する能力を介護者が評価する AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment（ADCS MCI-ADL）においては、プラセボと比較して 37%の統計学的に有意なベネフィットが認められました。なお、「レケンビ」投与群で最も多かった有害事象（10%以上）は、Infusion reaction、ARIA-H（ARIA による脳微小出血、脳出血、脳表へモジデリン沈着）、ARIA-E（浮腫／浸出）、頭痛および転倒でした。

2023 年 11 月、エーザイは、臨床第Ⅲ相 Clarity AD 試験 OLE の 24 カ月データを発表し、「レケンビ」の投与を受けた当事者様が治療開始から 24 カ月後も引き続きベネフィットを示していることを示しました。Clarity AD 試験の 18 カ月間のコア試験では、「レケンビ」投与群とプラセボ投与群の間で、CDR-SB を指標とした認知機能および日常生活機能の悪化を統計的に有意に抑制することが観察されました。コア試験後に続く、OLE の 6 カ月の時点において、「レケンビ」の投与を継続した群（早期開始群）とプラセボから「レケンビ」に切り替えた群（遅延開始群）の間の CDR-SB の差は OLE の間も維持され、「レケンビ」の投与により、早期開始群と遅延開始群で同様の疾患進行抑制を示しました。血液バイオマーカー（血漿中の  $A\beta$  42/40 比、ptau181、GFAP、NfL）の結果は遅延開始群においても改善の方向を示しました。

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  $A\beta$  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 傘下の 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  $A\beta$  療法による基礎療法として選定されました。

### 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. 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。

### 4. E2025 について

E2025 は、当社創製の EphA4 切断を促進する新規抗 EphA4（エリスロポエチン産生肝細胞受容体 A4）抗体です。E2025 はグルタミン酸ニューロンのシナプスリモデリングを促進する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 治療剤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。

### 参考文献

1. Amin L, Harris DA. A $\beta$  receptors specifically recognize molecular features displayed by fibril ends and neurotoxic oligomers. *Nat Commun.* 2021;12:3451. doi:10.1038/s41467-021-23507-z
2. Ono K, Tsuji M. Protofibrils of Amyloid- $\beta$  are Important Targets of a Disease-Modifying Approach for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):952. doi: 10.3390/ijms21030952. PMID: 32023927; PMCID: PMC7037706.
3. Eisai presents full results of lecanemab Phase 3 confirmatory Clarity AD study for early Alzheimer's disease at Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) conference. Available at: <https://www.eisai.co.jp/news/2022/news202285.html>
4. van Dyck, C, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine.* DOI: 10.1056/NEJMoa2212948. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212948>