

Clarity AD 試験トツプライン結果 メディア・投資家説明会

2022年9月28日
エーザイ株式会社 CEO
内藤 晴夫

レカネマブのディスカバリー

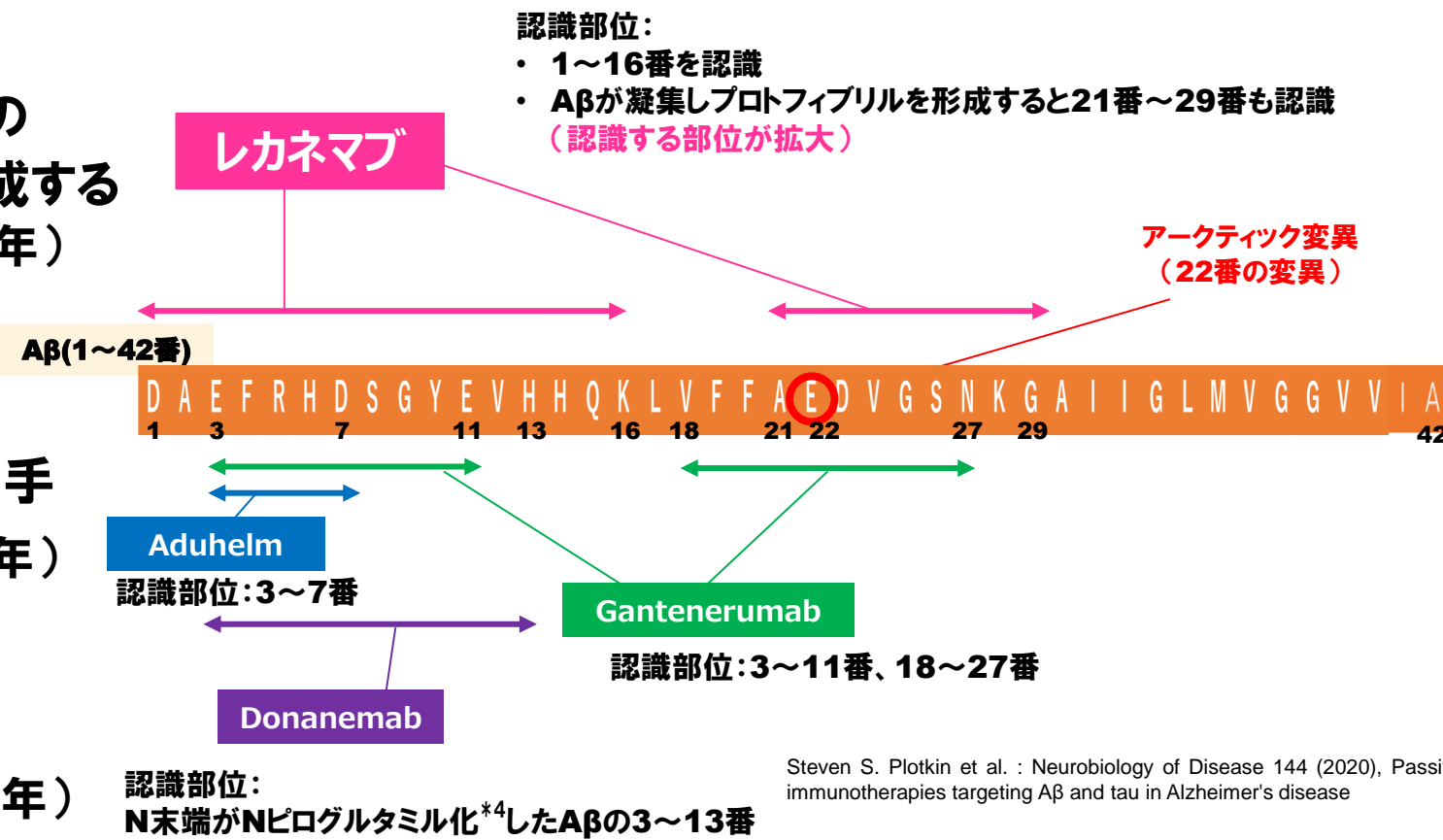
アミロイドβ前駆体タンパク質(AβPP)上の
アークティック変異*1はプロトフィブリル*2を生成する
(2001年)



アークティック変異に対する抗体作成*3に着手
(2005年)



唯一のアミロイドβプロトフィブリル抗体
としてのレカネマブの誕生 (2007年)
プロトフィブリルへの高い親和性を有する



レカネマブはAβがモノマーの状態の場合、認識部位は1~16番であるが
Aβが凝集しプロトフィブリルになると認識部位が拡大する(21~29番も認識する)
結果、プロトフィブリルをより認識しやすく、高い選択性に繋がっている

*1 Lars Lannfelt et al. :nature neuroscience · volume 4 no 9 · september 2001,The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Aβ protofibril formation

*2 プロトフィブリルは可溶性のAβオリゴマーで高い神経毒性を持つ
Ekholm Pettersson et al. : PLoS ONE, February 2012, Large Aggregates Are the Major Soluble Ab Species in AD Brain Fractionated with Density Gradient Ultracentrifugation

*3 BioArctic社にてマウス抗体mAb158を創出し、エーザイとBioArctic社との共同研究開始(2005年)

*4 Nピログルタミル化: N末端に位置するグルタミン酸残基が環化した状態

Ph I 試験 (101試験)、米国 : 2010年8月開始

単回投与 軽度および中等度AD 48名

(二重盲検試験)

- プラセボ、レカネマブ0.1mg、0.3mg、1mg、3mg、10mgおよび15mg/kg

反復投与 軽度および中等度AD 32名

(二重盲検試験)

- プラセボ、レカネマブ0.3mg、1mgおよび3mg/kgを月に1回、計4回投与

Ph I 試験 (104試験)、日本 : 2013年9月開始

早期AD (MCI due to ADおよび軽度AD) 24名

(二重盲検試験)

- プラセボ、レカネマブ2.5mg、5mgおよび10 mg/kgを初回投与後6週目以降、2週に1回、計5回投与



グローバルPh II 試験(201試験) : 2012年12月開始*

早期AD 854名 (二重盲検試験)

- プラセボ、レカネマブ2.5mg/kg 2週に1回、5mg/kg 月に1回、5mg/kg 2週に1回、10mg/kg 月に1回、10mg/kg 2週に1回投与



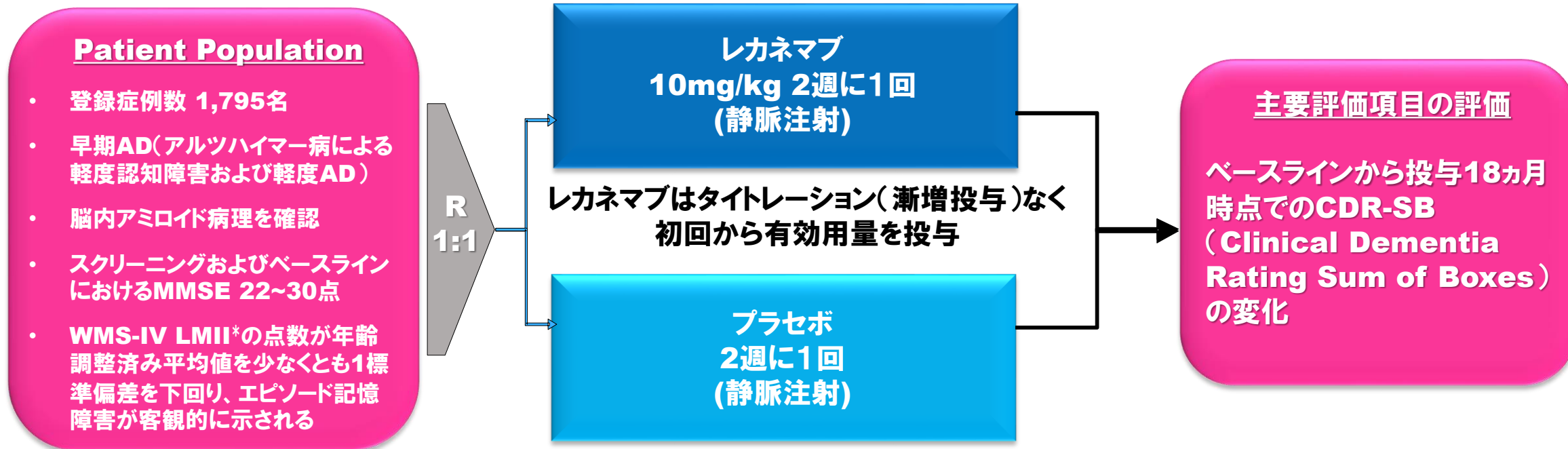
グローバルPh III 試験 (301試験 : Clarity AD) : 2019年3月開始

早期AD 1,795名 (二重盲検試験)

- プラセボ、レカネマブ10mg/kg 2週に1回投与

Clarity AD 試験デザイン

Clarity AD : AD領域における最大の グローバル、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較試験



* Wechsler Memory Scale-IV logical memory II

Clarity AD 主要なトツプライン評価項目

主要評価項目

◆ ベースラインからの18カ月時点のCDR-SBの変化

CDR-SB(Clinical Dementia Rating, sum of boxes)は、認知症の幅広いステージの重症度を総合的に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及び介護者からの情報で評価する。6項目のスコアの合計点がCDR-SBのスコアとなり、ADを対象とした治療薬の適切な有効性評価項目として使用されている

重要な副次評価項目

◆ ベースラインからの18カ月時点の変化:

- ・ アミロイド PET センチロイド

ADAS-Cog14

- ・ ADCOMS

ADCS MCI-ADL

ADCS MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living scale adapted for mild cognitive impairment subjects) は日常生活動作を評価するスケールであり、日常生活における実際の様子(服装の選択・着衣、清掃等の家庭内作業、ショッピング等の身近な行動等)を被験者のご家族・介護者等への24項目の質問から評価を行う

ADAS-cog(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)は現在ADを対象とした臨床試験でグローバルに広く用いられている検査方法であり、最も認知機能を反映するスケールである。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ある

安全性

◆ ARIA-E および H

アミロイド関連画像異常(ARIA)は、アミロイドをターゲットとする治療法の有害事象である。通常、時間の経過とともに減少する脳内の一時的な浮腫/浸出(ARIA-E)として最も一般的に見られる。また、脳の表面上あるいはやや内側に小さな出血の斑点(ARIA-H)ができることもある。ARIAの多くは無症候であるが、頭痛、錯乱、めまい、視力の変化、吐き気などの症状が現れることもある。

Clarity AD トップライン結果

- 高度に有意な臨床症状の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成 -

主要評価項目

ベースラインから18ヵ月におけるCDR-SBのプラセボに対する悪化抑制：
27% (p= 0.00005)

重要な副次評価項目

全ての重要な副次評価項目で高度に有意な悪化抑制を達成(p<0.01)

安全性

ARIA-E: 12.5% (症候性: 2.8%)

ARIA-H: 17.0% (症候性: 0.7%)

詳細な試験結果についてはCTAD*にて発表し、査読付き医学誌で公表予定

Clarity AD トップライン結果の考察

- **18ヵ月のCDR-SBの悪化抑制はPlaceboに対し27%を示し、また変化量の差は0.45であった。これはクリニカルにミーンングフルな結果と考えている**
- **CDR-SBの悪化抑制効果は治験開始6ヵ月後の早いタイミングから発現している**
- **CDR-SBでの効果は経時的に拡大していて、疾患修飾作用を示している**
- **A β 除去作用は治験の早期より強力に確認されている**
- **認知機能の悪化抑制効果(ADAS-Cog14)も早いタイミングで確認されている**
- **日常生活上の改善を介護者、家族が評価するADCS MCI-ADLにおける強力な悪化抑制が確認されている。このことは、当事者、介護者のQOLを大きく改善する可能性を示唆している**
- **ARIAの発現プロファイルは想定内であり、症候性は低率であった**

神経毒性の中心となるプロトフィブリルへの高い選択性、並びに用法・用量でタイトレーション不要の特徴が強力かつ早期の作用発現を可能としていると考えている

レカネマブ 今後のRegulatoryイベント

米国 迅速承認 2023年1月6日 : PDUFAアクションデート
(フル承認に向けてClarity AD 試験結果を除く審査が先行される)

米国 フル承認申請 2022年度中

日本 承認申請 2022年度中
(2022年3月よりPMDAによる医薬品事前評価相談を実施)

欧州 承認申請 2022年度中

**Clarity AD 試験結果に基づき、日米欧で2022年度中の申請を完了予定
日米欧において2023年中のフル承認を目指す**

AHEAD 3-45 (プレクリニカルAD対象)

- ACTC*1との共同によるPh III試験が進行中
- A3トライアル: 早期プレクリニカルAD (認知機能は正常かつ脳内アミロイド蓄積が境界域)を対象に実施
- A45トライアル: プレクリニカルAD (認知機能は正常だが脳内アミロイド蓄積が陽性)を対象に実施

メンテナンス投与の開発

- 201 – OLE*2において、レカネマブ投与18ヵ月以降におけるメンテナンス投与(4週に1回、12週に1回)のサブスタディーが進行中

SC (subcutaneous) 製剤の開発

- 301 試験 (Clarity AD) - OLEにおいて、皮下投与(オートインジェクションを含む)のサブスタディーが進行中

中国における治験

- Clarity ADの中国コホートにおいて111例の登録を完了し試験が進行中

DIAN-TU*3 Tau NexGen*4

- 抗Aβ治療薬による基礎療法としてレカネマブがTau NexGen Trialsに採用

より早期かつ長期の患者様貢献を目指す

感謝と決意

**Clarity ADにご参加いただいた当事者、ご家族、介護者、
医療関係者に心より感謝申し上げます**

皆様のご努力、ご協力があって本試験は所期の目的を達し完遂することができました

**Clarity ADの成功は認知症治療における大きな前進であると同時に、
今後の医薬品・診断技術の開発にさらなる活力を与えるものと考えます**

そして、レカネマブ承認後は疾患憂慮の軽減、介護負担の低減、

社会的生産性の回復などの前向きなインパクトを社会にもたらすものと期待しています

今後、一日も早くレカネマブを待たれる人々にお届けできるよう、承認の取得、

薬剤アクセスの確保などに力を尽くす決意であります

将来見通しに関する注意事項

- 本資料中の目標数値はあくまで中期的戦略、めざす方向性、ビジョン等を示すものであり正式な業績予想ではありません。正式な業績予想は東京証券取引所規則に基づく年次決算短信での開示をご参照ください。
- 本発表において提供される資料ならびに情報は、いわゆる「見通し情報」(forward-looking statements)を含みます。これらの文言は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文言とは異なる現実的な結論、結果を招き得る不確実性に基くものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、通貨為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関による審査期間や承認取得、国内外の保健関連改革、マネジドケア、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制など、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- また、承認済み製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を構築する能力を欠く状況、原材料の入手困難、市場の受容が得られない場合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項より、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。
- 当社の連結財務諸表は国際会計基準(IFRS)にて開示しています。