



エーザイ サイエнтиフィックミーティング 2019

エーザイ株式会社
2019年4月23日

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。



エーザイ ニューロロジー アップデート

エーザイ株式会社

Neurology 本日説明するパイプライン一覧



Elenbecestat *1 BACE阻害剤	早期アルツハイマー病	フェーズIII試験進行中
BAN2401 *1,2 抗Aβプロトフィブリル抗体	早期アルツハイマー病	フェーズIII試験進行中
E2027 PDE9阻害剤	レビー小体型認知症	フェーズII/III試験進行中
E2814 抗タウ抗体	早期アルツハイマー病 認知症	フェーズI準備中
E2511 シナプス再生剤	アルツハイマー病 認知症	前臨床試験進行中
EphA4プロジェクト *3 シナプス修飾剤	アルツハイマー病 認知症	前臨床試験進行中
Immuno-Dementia プロジェクト *4	アルツハイマー病 認知症	前臨床試験進行中
脳防御機構研究 *5	アルツハイマー病 認知症	前臨床試験進行中
Lemborexant デュアルオレキシン受容体拮抗剤	不眠障害(高齢者を含む)	申請中(日本、米国)
	アルツハイマー病・認知症に伴う不規則睡眠覚醒リズム障害	フェーズII試験進行中
E2082 次世代AMPA受容体拮抗剤	てんかん等の神経領域疾患(認知症を含む)	フェーズII試験進行中
E2730 新規のシナプス機能モジュレーター	てんかん等の神経領域疾患(認知症を含む)	フェーズII試験進行中
E6011 抗フラクタルカイン抗体	関節リウマチ、神経領域疾患	フェーズII試験進行中 (関節リウマチ)

*1 バイオジェンとの共同開発品 *2 バイオアーケティックとエーザイの共同研究から得られた、アルツハイマー病に対する抗体 *3 カン研究所での研究

*4 Eisai Center for Genetics Guided Dementia Discovery (G2D2)での研究 *5 エーザイ・慶應義塾大学 認知症イノベーションラボ(EKID)での研究

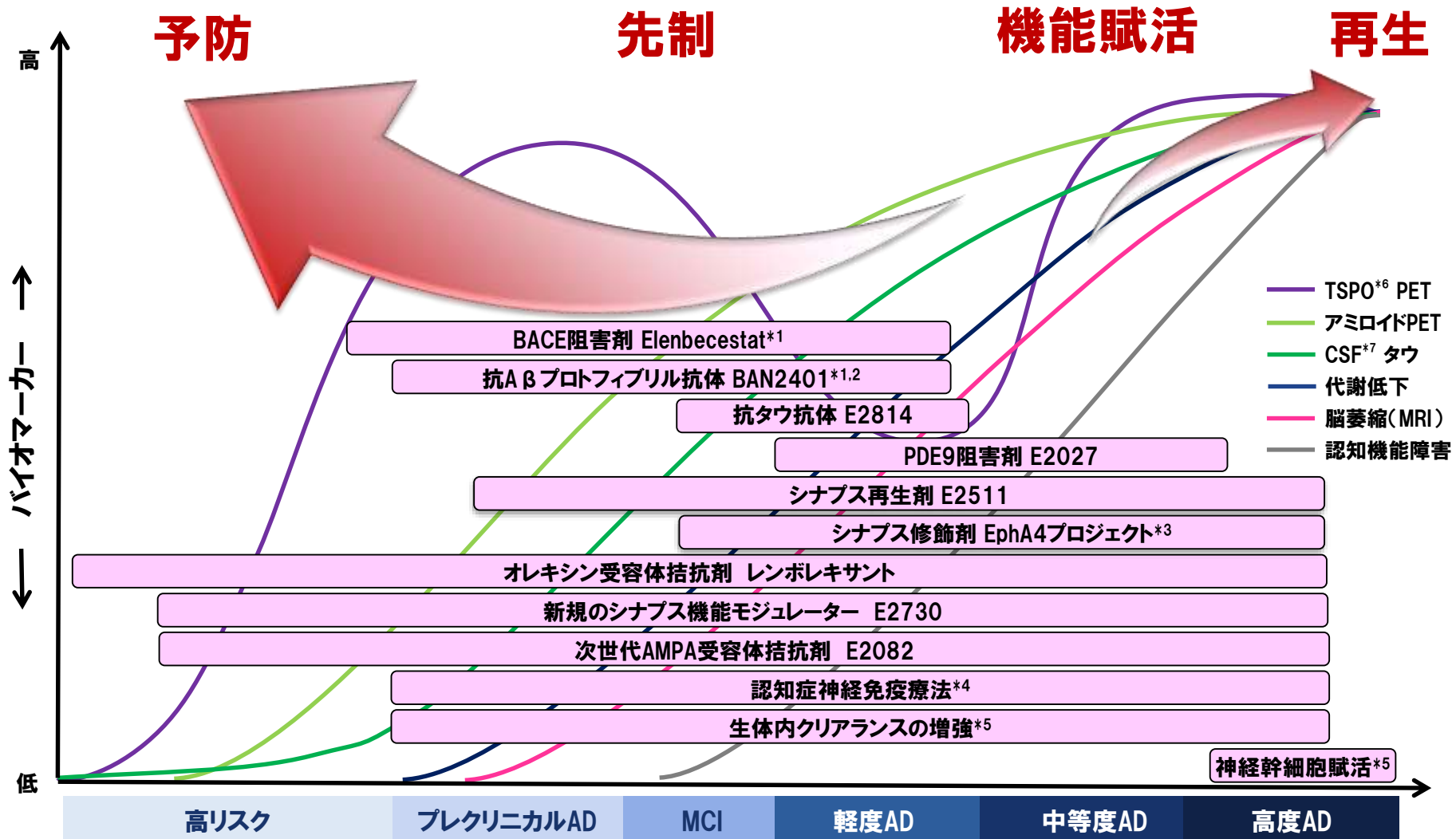


エーザイ ニューロロジー アップデート

1) Neurology Research Overview

エーザイ株式会社

DementiaにおけるWider Scope



出典 Brain 2017 Mar 1;140 (3):792-803 一部改編

*1 バイオジェンとの共同開発品 *2 バイオアーキテックとエーザイの共同研究から得られた、アルツハイマー病に対する抗体 *3 カン研究所での研究

*4 Eisai Center for Genetics Guided Dementia Discovery (G2D2)での研究 *5 エーザイ・慶應義塾大学 認知症イノベーションラボ(EKID)での研究

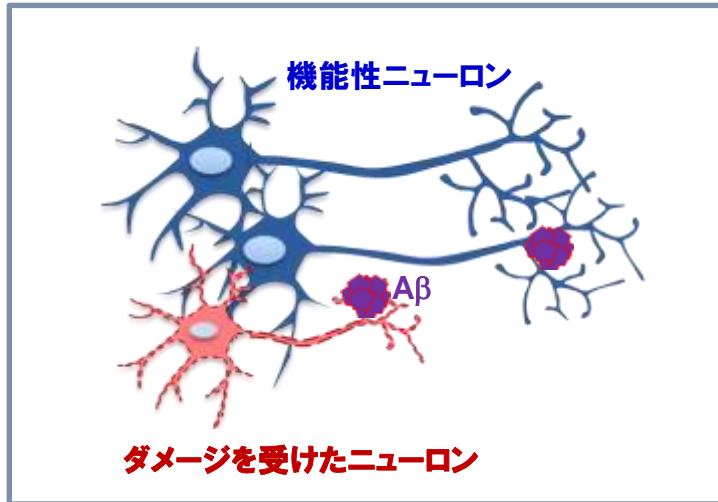
*6 トランスロケータータンパク質 *7 脳脊髄液

アルツハイマー病発症カスケード

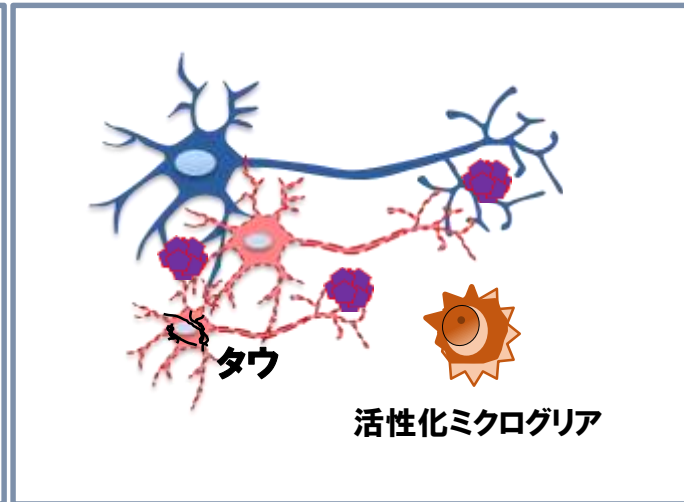


アルツハイマー病の進行に従い、機能性ニューロンは減少し、
ダメージを受けたニューロンは増加し、神経細胞死に至る

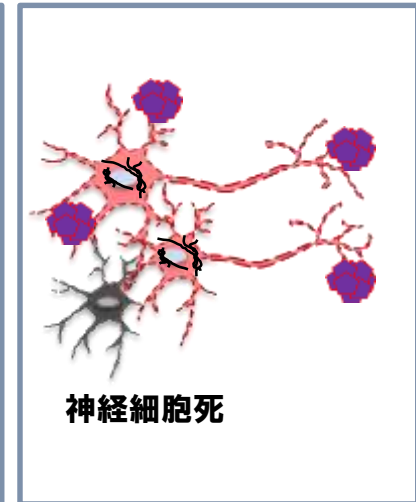
初期ステージ



中期ステージ



後期ステージ



機能性ニューロン

神経細胞死

ダメージを受けたニューロン

プレクリニカルAD

MCI

軽度AD

中等度AD

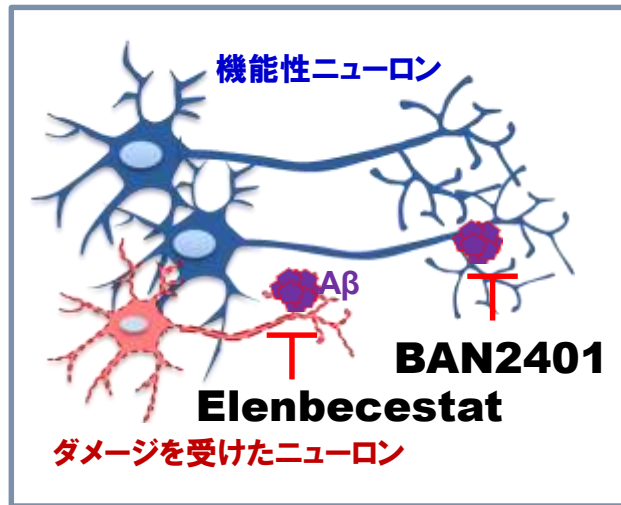
高度AD

アルツハイマー病の進行を遅らせ 正常機能に戻すことを目指す

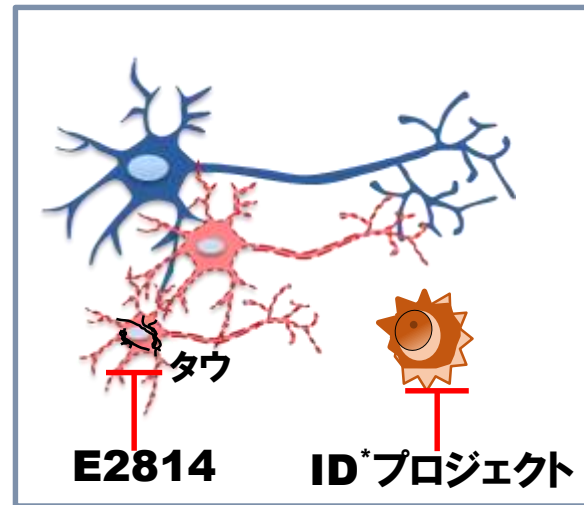


アルツハイマー病のどの病態ステージの患者様にも
神経損傷から救い、シナプス再形成を可能とする精緻な薬剤を提供

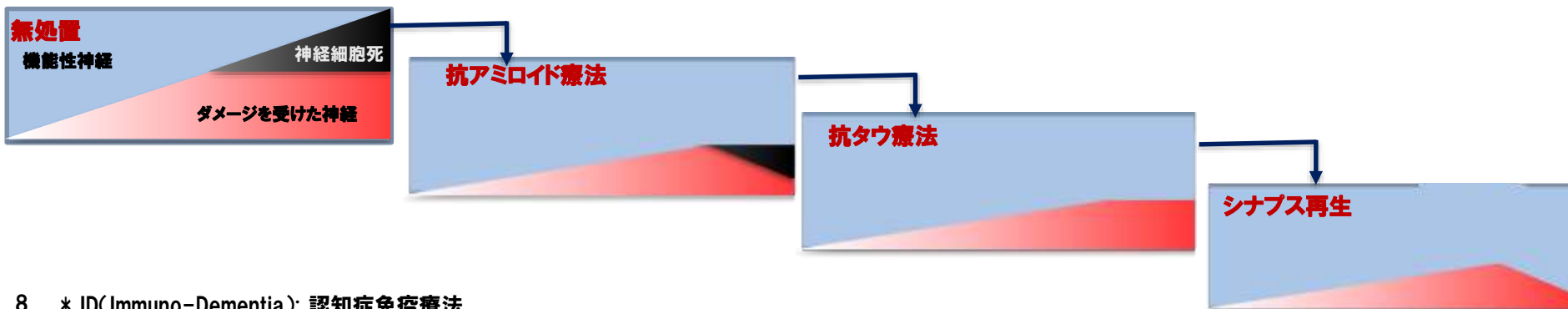
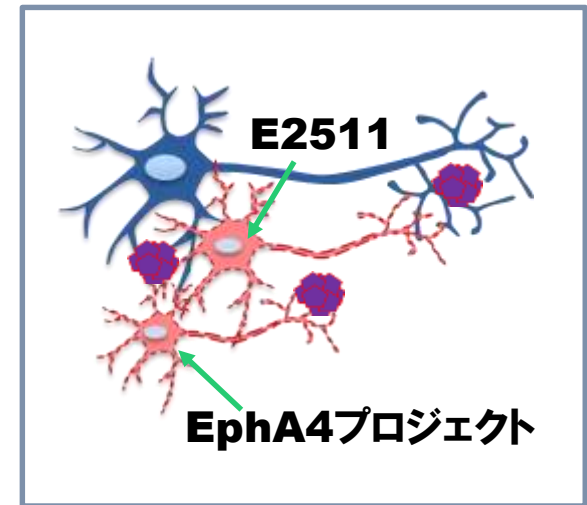
A: アミロイドベータ



T: タウ



N: 神経変性



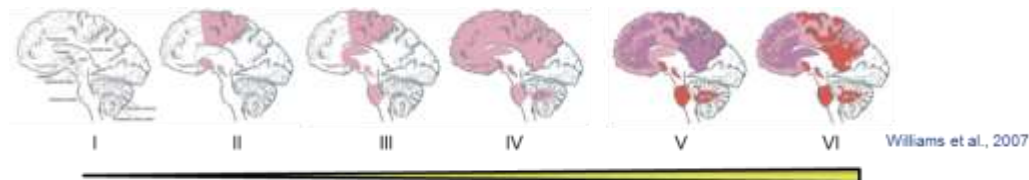
E2814

(抗タウ抗体)

E2814はタウ凝集の伝播を阻止する抗タウ抗体



神経原線維変化の広がりを示す



病勢進展

タウ伝播仮説

- タウオパチーの病勢進展に応じて、タウ病変が伝播する
- タウは、シナプスを形成している神経回路を介して伝播する
- タウ病変は、タウタンパク質から形成される「シード」により誘導され伝播する
- 治療用抗体の投与により、タウシードの伝播・凝集が抑制され、疾患修飾効果が得られると考えられる



内嗅皮質に限定されたタウ発現

貫通繊維

De Calignon et al., 2012

内嗅皮質(6カ月)

海馬(18カ月)

ヒト

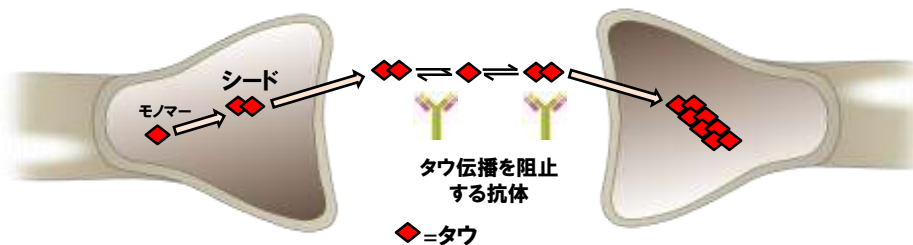
アルツハイマー病のヒト脳ホモジネート

Alz17マウス脳に投与

Clavaguera et al., 2013

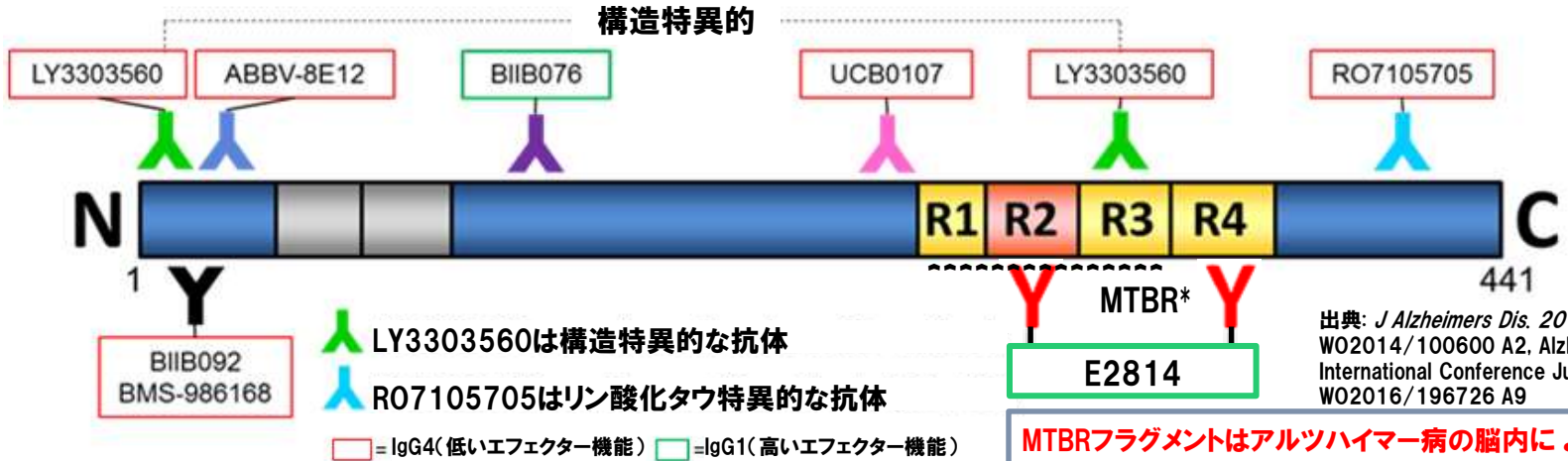
マウス

ヒトとよく似た病理像を再現



◆=タウ

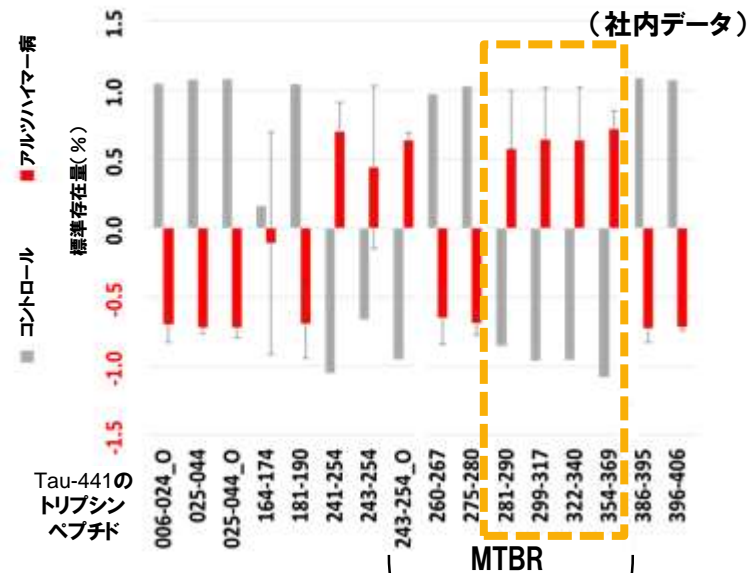
抗タウ抗体はそれぞれ、異なるエピトープを有する



MTBR*を多く含む断片は神経毒性を誘発する

フラグメント	MTBR*	報告されている機能	Example Reference(s)
	No	毒性は報告されていない。アルツハイマー病脳のシナプトソームに存在する。タウのフィラメント形成を誘導する。認知機能を悪化させる。アルツハイマー病脳内でタウ凝集塊形成と関連する。	Sokolow et al., 2015 Basurto-Islas et al., 2008; Gambin et al., 2003; Horowitz et al., 2004
	Yes	細胞内発現時は毒性がない。マウスの45-230フラグメント発現は、神経変性を引き起こす。	Garg et al., 2011; Amadoro et al., 2015
	No	アルツハイマー病のタウ凝集塊のコアの部分に存在する。過剰発現ラットではタウ凝集塊形成を誘導する。	Zilka et al., 2006
	Yes	AGD, PSP, CBDに存在するが、対照群の脳には存在しない。発現はタウ病理と認知低下を引き起こす。AKA Tau35	Wray et al., 2008
	Yes	ニューロンに対して毒性を持ち、 <i>in vitro</i> ではフィブリルを形成する。	Zhang et al., 2014
	Yes		

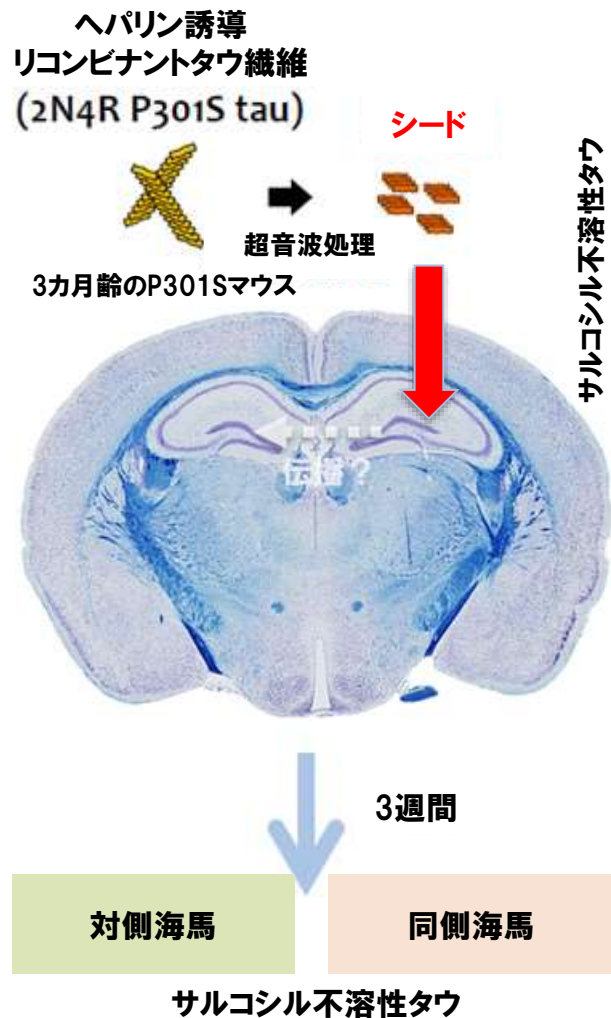
MTBRフラグメントはアルツハイマー病の脳内に より多く観察される (社内データ)



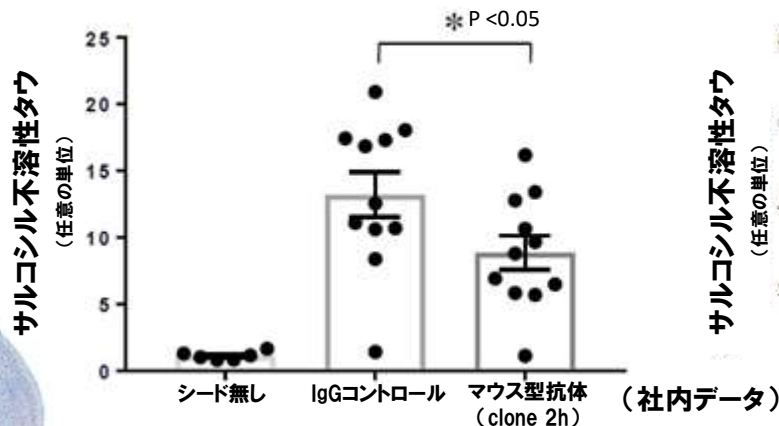
E2814の認識するMTBR*を含んだ断片がアルツハイマー病におけるタウ伝播シードに関与

* MTBR (Microtubule binding region): 微小管結合領域

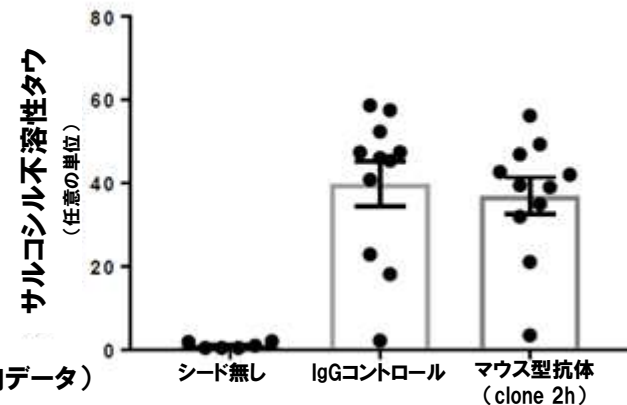
E2814の特徴



対側海馬



同側海馬



- 構造生物学、遺伝学、生化学的研究から、多くのタウオパチーの発症機序にMTBR*が重要であることが示唆されている
- E2814は、結合部位であるMTBRを有するヒト全長タウに高い親和性を示す
- E2814は、in vitroでタウ凝集を阻害し、細胞系で細胞内タウ凝集を抑制する
- E2814のマウス型抗体(clone 2h)は、in vivoトランスジェニックマウスモデルでタウ伝播を減少させる
- E2814により、アルツハイマー病脳由来の組織切片の病的タウ染色されることから、アルツハイマー病脳の繊維状タウ断片と結合することを確認
- ターゲットエンゲージメントバイオマーカーを開発し、前臨床試験で確認した(例:ヒト以外の霊長類)

**in vivo実験でE2814によるタウ伝播阻止を実証
フェーズI試験準備中**

E2511

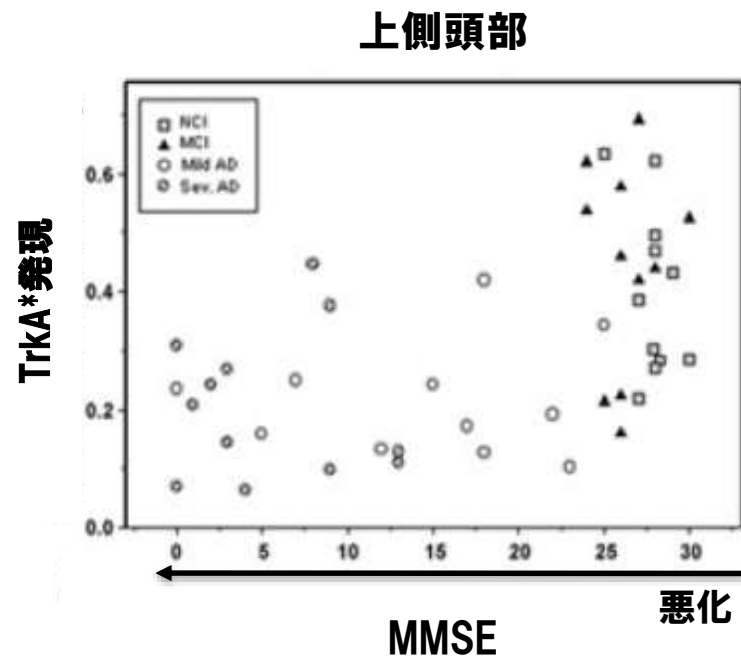
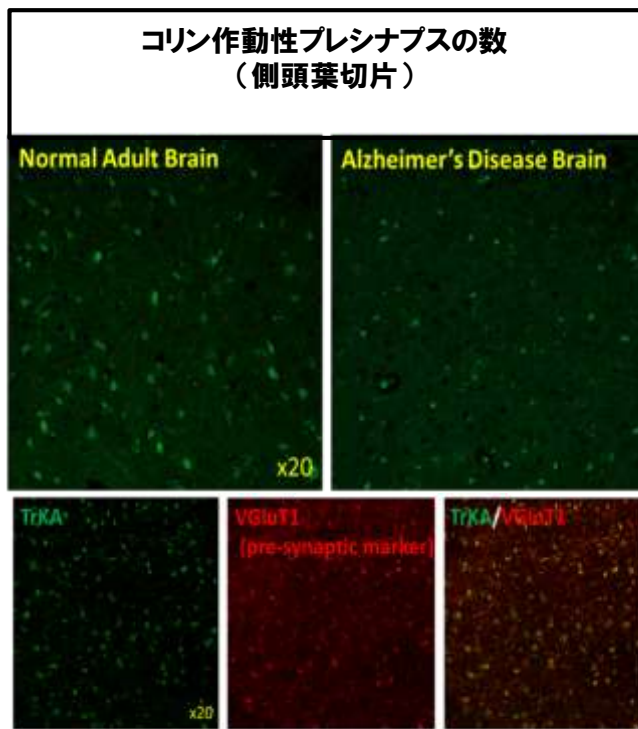
(シナプス再生剤)

アルツハイマー病におけるコリン作動性ニューロン



アルツハイマー病における機能性のコリン作動性
プレシナプス数の減少 (TrkA^{*}陽性のプレシナプス数)

アルツハイマー病における TrkAの発現レベルと
MMSEスコアレベルの相関性



Annals of Neurology Vol 56 No 4 October 2004

アルツハイマー病におけるコリン作動性ニューロンは
非常に脆弱で、その機能不全は認知機能と相関する

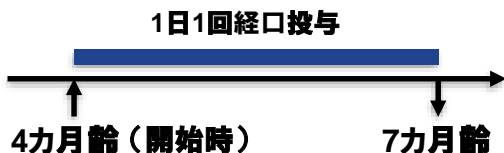
* TrkA: トロポミオシン受容体キナーゼA

E2511の in vivo 有効性



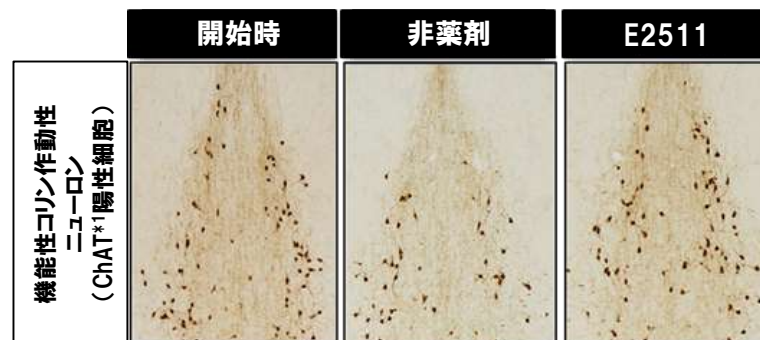
病態モデル動物の脳内で、コリン作動性ニューロンを回復させる効果

- トランスジェニック動物(P301S)前脳基底部のダメージを受けたコリン作動性ニューロンを機能性コリン作動性ニューロンに回復させる



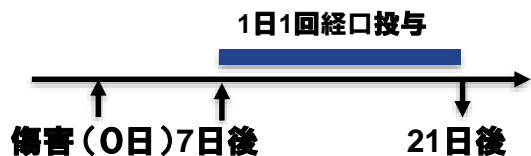
マウスに1日1回3カ月間、E2511もしくは非薬剤を経口投与(4カ月齢~7カ月齢)。3カ月の連投後、解析を実施。

開始時：投与開始タイミング

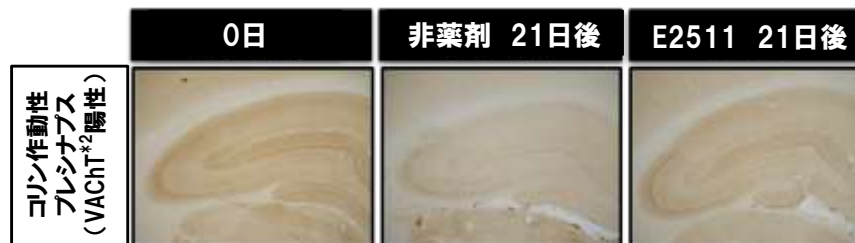


(社内データ)

- 傷害モデル動物海馬のコリン作動性プレシナプスの再形成を促す可能性



傷害7日後からラットに1日1回14日間、E2511もしくは非薬剤を経口投与(7日~21日)。14日間の連投後、解析を実施。



(社内データ)

E2511は、ダメージを受けたコリン作動性ニューロンを機能性ニューロンに再生し、その結果としてニューロンのシナプス再形成を促進する可能性を有する

2019年度 臨床導入予定



E2082

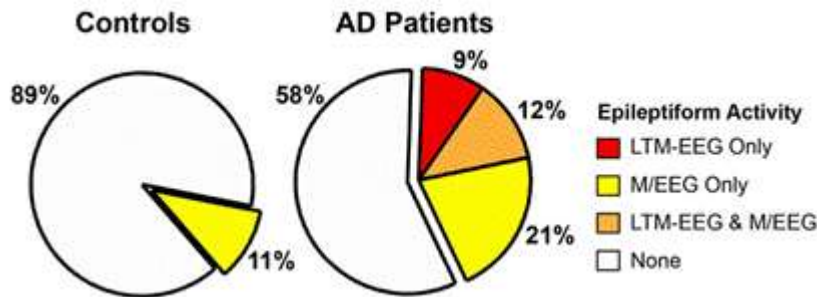
（次世代AMPA受容体拮抗剤）

E2730

（新規のシナプス機能モジュレーター）

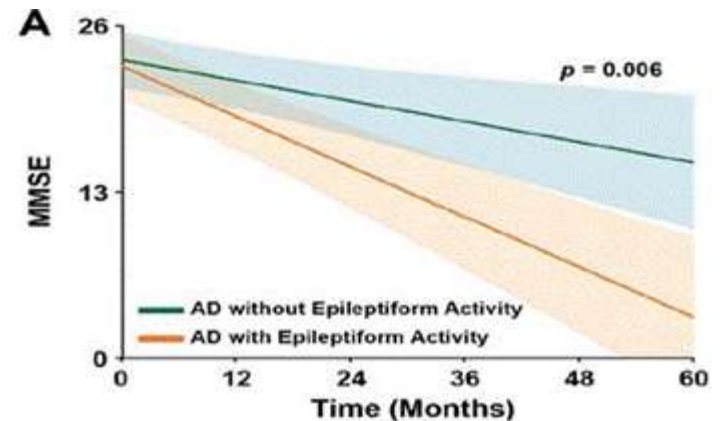
アルツハイマー病の危険因子としてのてんかん てんかんの危険因子としてのアルツハイマー病

- AD患者様におけるてんかん発症率は非AD患者様の約7倍*1
- 加齢に伴う老人班の発現率はてんかん患者様で有意に高い*2
- 小児期発症の成人てんかん患者様、特にAPOE ε 4遺伝子を有する患者様では、壮年期にAβの蓄積が増加する*3
- 42%のAD患者様でサブクリニカルなてんかん様活動が認められる*4
- サブクリニカルなてんかん様活動を認めるAD患者様ではMMSEの悪化が早い*4



サブクリニカルなてんかん様活動を有する被験者の割合

長期モニタリングによりAD及び対照群(同年代)を評価
 LTM-EEG: ビデオ脳波を用いた長期モニタリング
 M/EEG: 脳波と脳磁図を同時に測定した

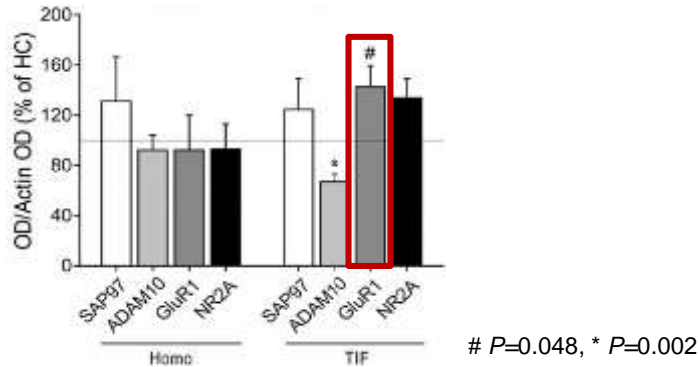


サブクリニカルなてんかん様活動とAD患者様の認知機能の長期推移

これまで、てんかん発作は主にAD後期ステージで生じると考えられてきたが、AD早期ステージにおいても、てんかん様活動が関与していることが示唆される

アルツハイマー病における脳の興奮性亢進には膜表面のカルシウム透過性AMPA受容体の増加が示唆されている

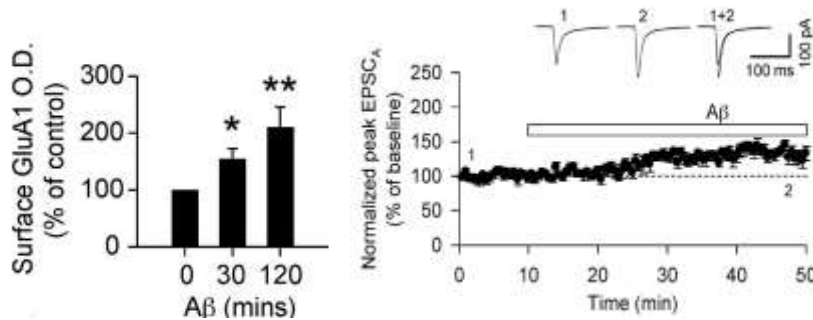
- 早期ステージのAD患者様ではAMPA受容体GluR1サブユニットの発現が亢進している。



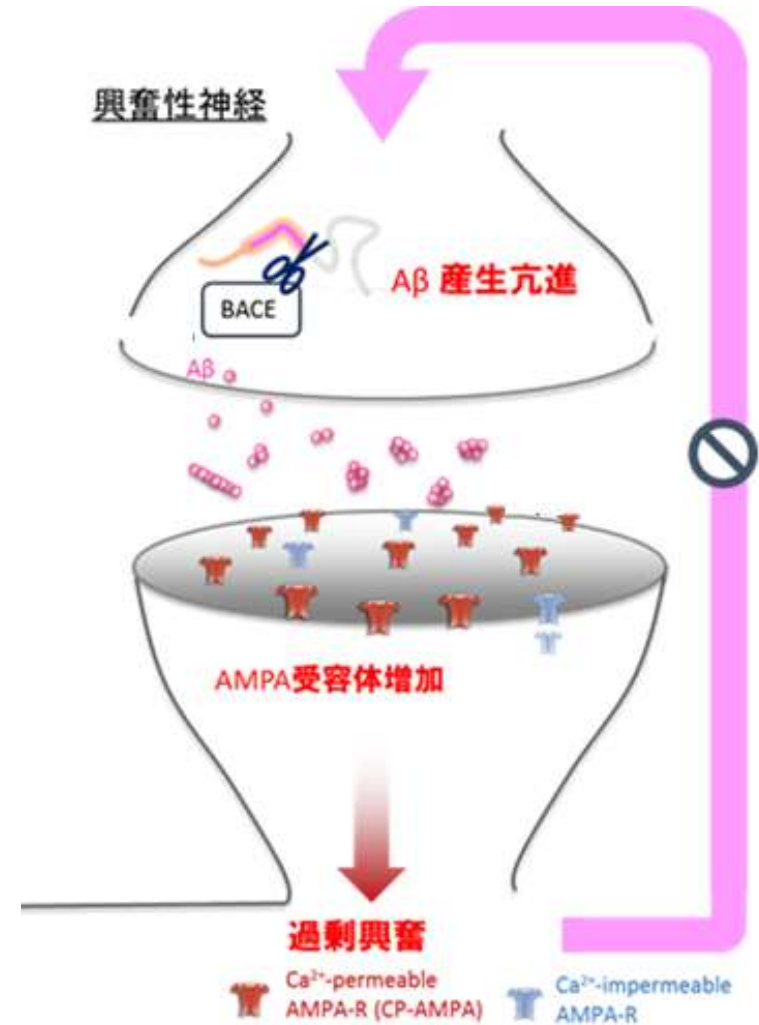
Neurobiology of Aging 2012 33 422e1-10

- ラット海馬スライスにAβを添加するとカルシウム透過型AMPA受容体(GluR1等)の発現が亢進して興奮性シナプス後電流が増加する。

細胞表面のGluR1発現量と興奮性シナプス高電流



** P<0.05, * P<0.05



Scientific Reports 2015; 5:10934

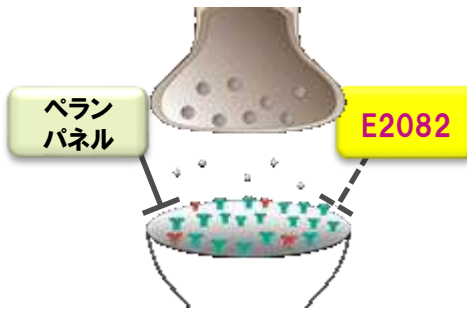
E2082, E2730は てんかんの予防・先制的治療を目指して開発中

E2082

次世代AMPA受容体拮抗剤

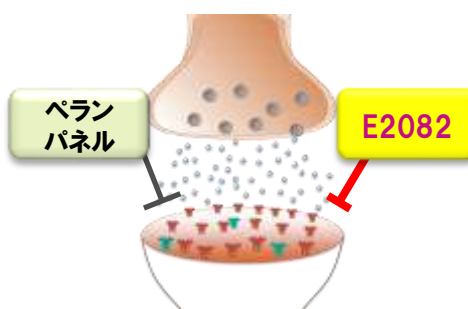
- E2082はてんかん発作の発生・伝播に重要な役割を果たすAMPA型グルタミン酸受容体に対して、高選択的、非競合的に阻害作用を示す
- ペランパネルに比べて活性化したシナプスへの親和性がより高い

生理条件下では閉状態のレセプターがより多く発現



閉状態のAMPA受容体

発作時は開状態のレセプターがより多く発現

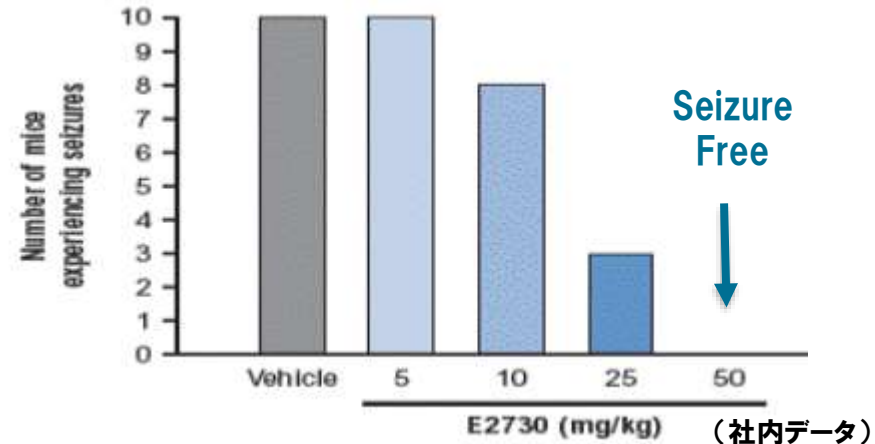


開状態のAMPA受容体

E2730

新規シナプス機能モジュレーター

- 4000化合物によるin vivoスクリーニングから同定
- 6Hz角膜刺激誘導による薬剤抵抗性精神運動発作の動物モデル(マウス)により用量依存的な抗けいれん作用を確認(下図)
- リチウム-ピロカルピンてんかん重積モデル(ラット)では、ペランパネルとの相乗的なけいれん抑制作用を確認



いずれもフェーズI試験(First-in-Human)を完了
Proof of Concept(POC)の早期達成を目指す



エーザイ ニューロロジー アップデート

2) クリニカルリサーチ

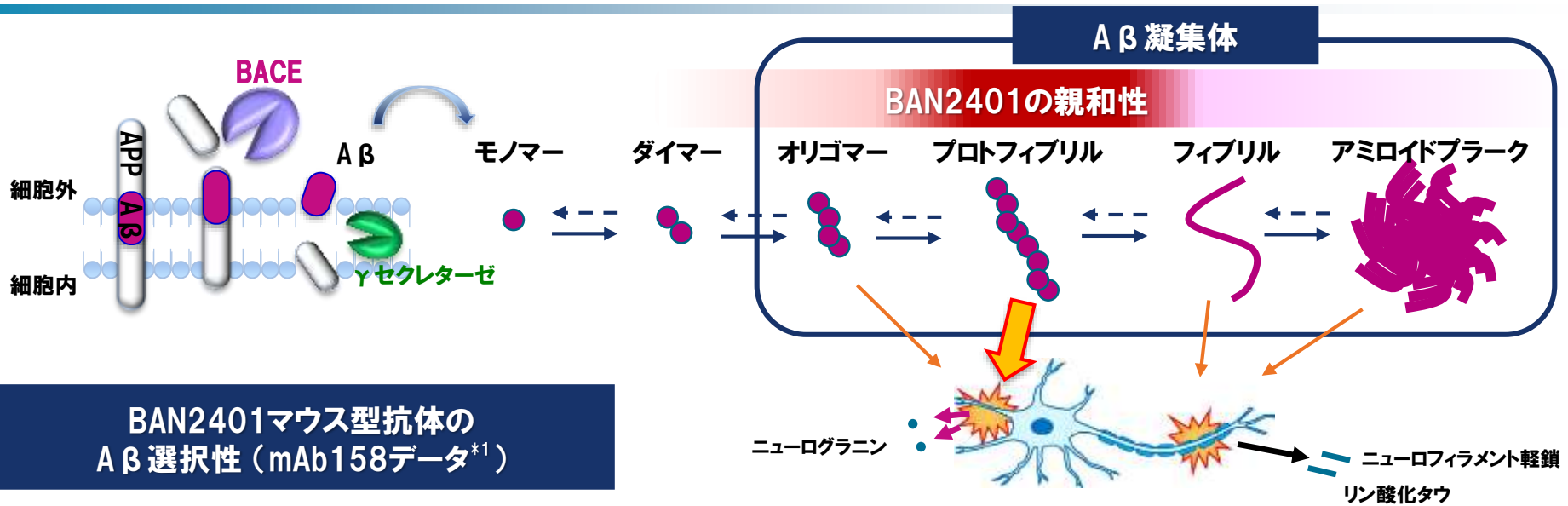
エーザイ株式会社

BAN2401*

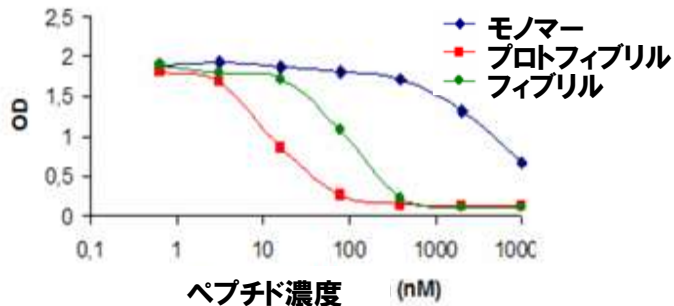
(抗A β プロトフィブリル抗体)

* 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、アルツハイマー病に対する抗体。バイオジェンとの共同開発品。

プロトフィブリルを標的とする BAN2401のプロファイル



BAN2401マウス型抗体の Aβ 選択性 (mAb158データ^{*1})



- BAN2401は、Aβモノマーに親和性が低く、Aβ凝集体に強い親和性を持つ(1000倍以上)
- BAN2401は、Aβフィブリルと比較し、Aβプロトフィブリルに対してより選択的な活性を示す(10倍以上)
- BAN2401は、Aβプロトフィブリルに結合し、FcRを介し、ミクログリアに取り込まれる

- 1) Aβの産生と除去における不均衡が、Aβモノマー、オリゴマー、不溶性フィブリル、プラークを増加させる
- 2) BAN2401は、Arctic mutationと呼ばれるアミロイド凝集体プロトフィブリルを高産生する変異アミロイドタンパクを用いてデザインされた抗アミロイドβ(Aβ)抗体
- 3) BAN2401は、最も毒性の強いAβプロトフィブリルに強い親和性と選択性を持つ^{*2}

(早期アルツハイマー病に対する大規模フェーズII試験)

プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化グローバルフェーズII試験

対象

- 早期アルツハイマー病の患者様 856名
 - 軽度認知症障害(MCI due to AD) および軽度アルツハイマー病
- 投与群:
 - BAN2401 2.5mg/kgバイウィークリー, 5mg/kgマンスリー, 5mg/kgバイウィークリー, 10mg/kgマンスリー, 10mg/kgバイウィークリー, およびプラセボ
 - ベイジアンデザインにより、中間解析結果で割り付け比率を変更

評価項目

主要評価項目

- 12カ月のADCOMS*1のベースラインからの変化 (ベイジアン解析)

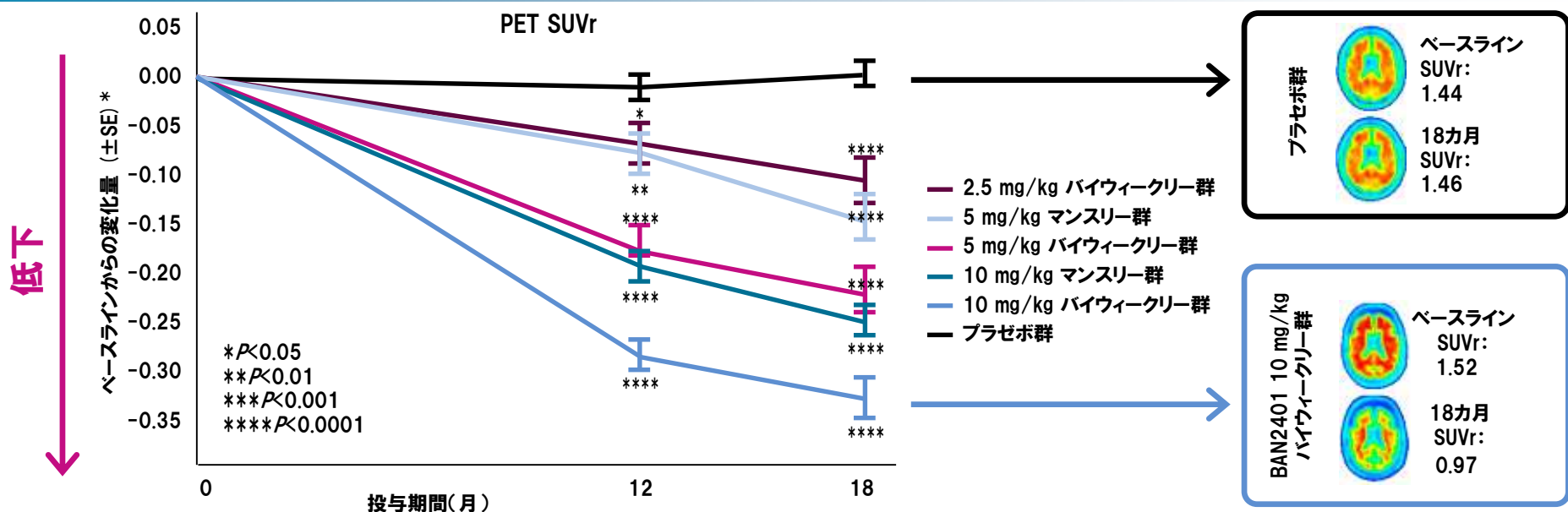
副次評価項目

- 18カ月の最終解析によるベースラインからの変化:
 - アミロイドPETによるA β プラークの確認 (定量/定性)
 - ADCOMS
 - CDR-SB*2
 - ADAS-cog*3
 - 脳脊髄液(CSF)中バイオマーカー (A β 1-42、ニューログラニン、ニューロフィラメント軽鎖、総タウ、リン酸化タウ)

*1 ADCOMS: Alzheimer's Disease COMposite Score *2 CDR-SB: Clinical Dementia Rating sum of boxes

*3 ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

アミロイドPETによるAβプラークの減少 (定量/定性)



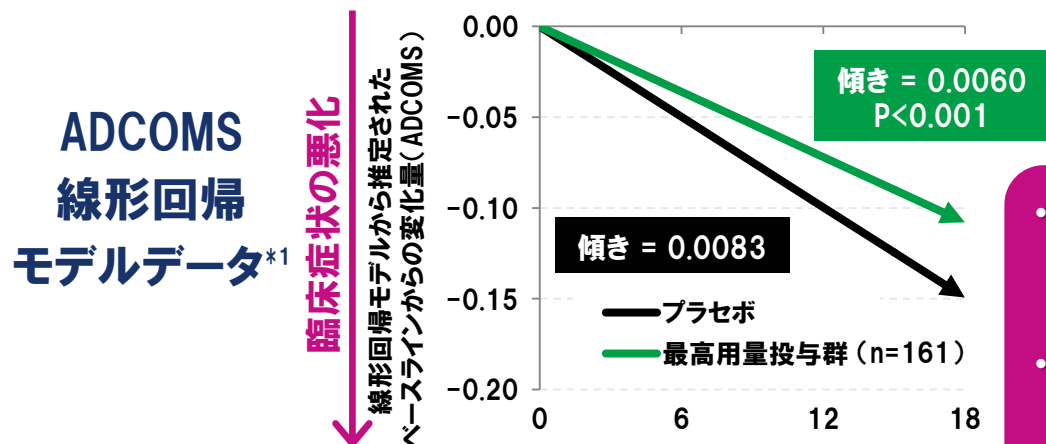
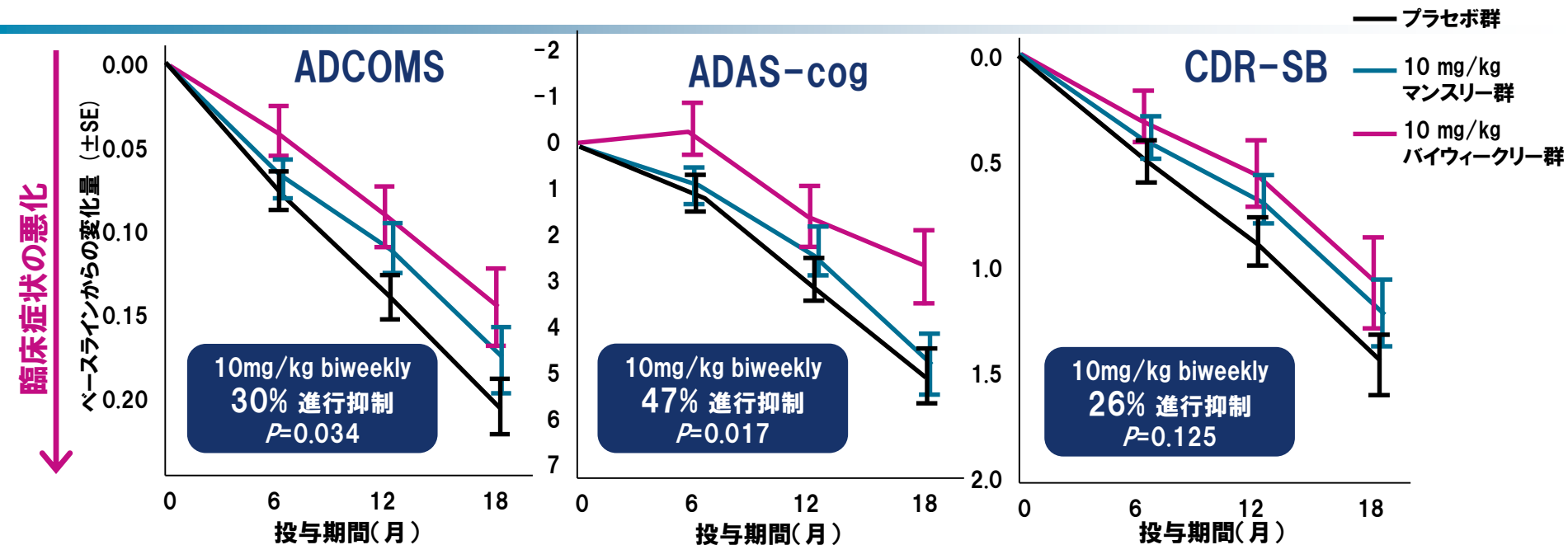
組み入れ患者様数

	0 カ月						12カ月						18カ月					
	プラセボ群	2.5mg/kg バイウィークリー群	5 mg/kg マンスリー群	5 mg/kg バイウィークリー群	10mg/kg マンスリー群	10mg/kg バイウィークリー群	プラセボ群	2.5mg/kg バイウィークリー群	5mg/kg マンスリー群	5mg/kg バイウィークリー群	10mg/kg マンスリー群	10mg/kg バイウィークリー群	プラセボ群	2.5mg/kg バイウィークリー群	5 mg/kg マンスリー群	5 mg/kg バイウィークリー群	10mg/kg マンスリー群	10mg/kg バイウィークリー群
全体	98	28	27	27	88	44	96	27	27	25	88	43	88	23	23	24	82	37

- 用量依存的に有意なアミロイドPET値の低下が確認された
- 10mg/kg バイウィークリー群の81%がアミロイド陰性に転換 (画像判断による)

* MMRM(mixed model repeated measures)手法を用いたベースラインからの変化量。MMRMは、組み入れ患者群、治療期間、臨床サブグループ (MCI due to AD、軽度AD)、ベースラインでの治療歴、APOE4の状態(陽性、陰性)、地域、組み入れ患者様の訪問回ごとのインタラクションを要因として、ベースライン値を共変として用いる

6、12、18カ月*1における病態進行の抑制



データがある組み入れ患者様数	0カ月	6カ月	12カ月	18カ月
プラセボ群	238	216	187	160
10 mg/kg マンスリー群	246	208	165	146
10 mg/kg バイウィークリー群	152	130	93	79

- BAN2401の最高用量投与群*2におけるベースラインからの病態進行の傾きは、プラセボ投与群と比較し、有意な変化を示した (p<0.001)
- BAN2401は全治療期間にわたり持続する改善効果を示し、その効果は継続的に拡大する可能性を示唆している

解析は事前に規定したmixed model repeated measures (MMRM) 手法を用いて行われた

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADCOMS: Alzheimer's Disease COMposite Score, CDR-SB: Clinical Dementia Rating sum of boxes.

Swanson CJ et al. 2018年10月25日にバルセロナで開催されたthe Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference 2018にて発表、上記のp値は名目p値

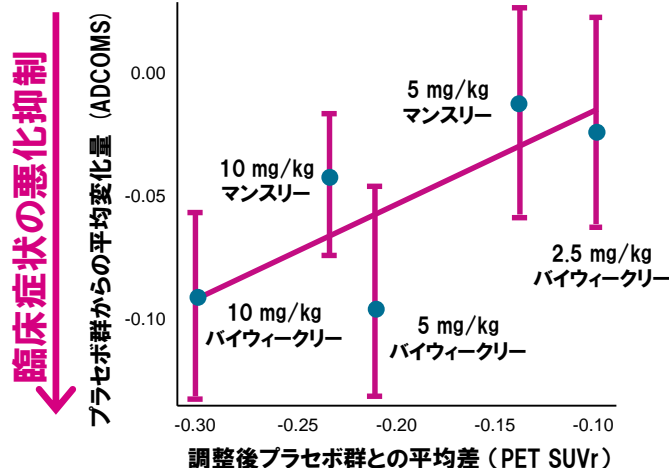
*1 線形回帰モデルから推定されたベースラインからの平均変化量を測定。ADCOMS月次の変化を傾きで示す *2 10mg/kg バイウィークリー群

Aβプラークの低下と臨床評価項目の相関



ADCOMS

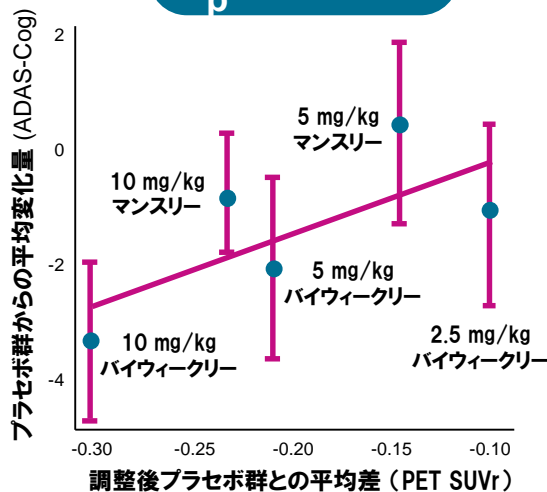
$r_p = 0.838$



Aβプラーク低下

ADAS-cog

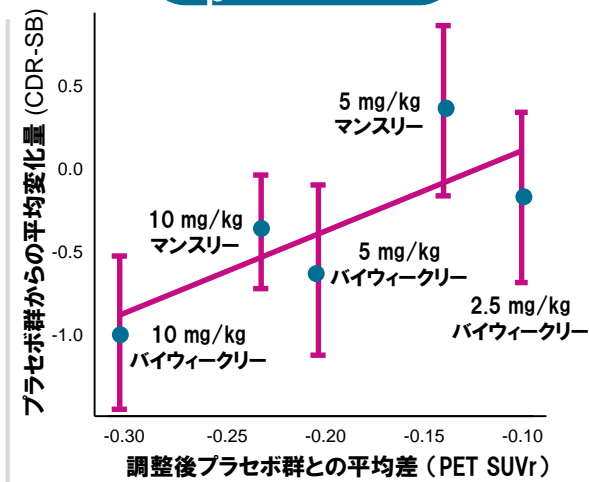
$r_p = 0.694$



Aβプラーク低下

CDR-SB

$r_p = 0.808$



Aβプラーク低下

2.5 mg/kg バイウィークリー

5 mg/kg マンスリー

5 mg/kg バイウィークリー

10 mg/kg マンスリー

10 mg/kg バイウィークリー

18カ月のPET診断サンプル数

23

23

24

82

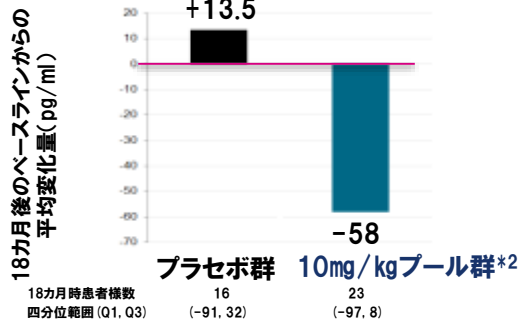
37

Aβプラーク低下と臨床症状の変化に相関がみられた

r_p : Pearsonの相関係数。平均変化量は、プロトコルに定められたMMRMモデルによる調整済み数値(MMRM: Mixed Models for Repeated Measures、検証的な臨床試験で経時的測定データを解析する際に用いられる標準的な統計モデル)。MMRMモデルは共変量としてのベースライン及び固定効果としての治療群、評価時期、地域、ランダム化層化変数(臨床ステージ、AD治療薬の併用の有無、APOE4ステータス)、治療群と評価時期の交互作用を含む。示されたデータは12カ月と18カ月時点の臨床及びPET SUVRのデータがあるPETのサブ研究に組み入れられた288名の患者様についてのものである。

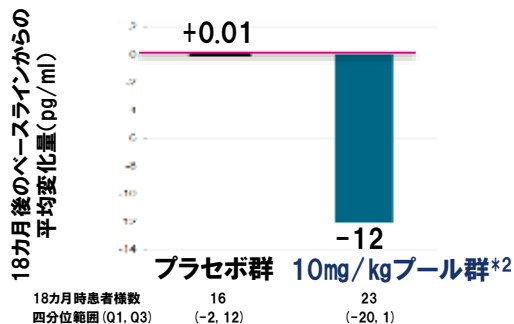
Swanson CJ et al. 2018年10月25日に開催されたClinical Trials on Alzheimer's Disease Conference 2018にて発表

CSF*¹ バイオマーカー



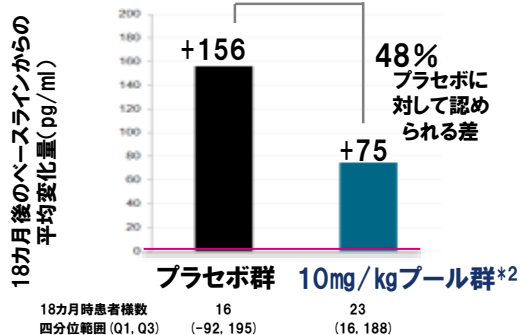
ニューログラニンの減少

- ニューログラニンはシナプス関連タンパク質で神経変性 (Neurodegeneration) によるシナプス損傷のCSFマーカーである
- 早期アルツハイマー病患者様のCSF中では高レベルのニューログラニンが検出される*³
- BAN2401は18カ月時点でCSF中ニューログラニンのレベルを11%減少させた (ベースラインから58pg/ml減少 (中央値))



リン酸化タウの減少

- リン酸化タウ₁₈₁はタウ病理に関連し、タウ パスウェイの下流における神経損傷のCSFマーカーである
- アルツハイマー病患者様のCSF中では高レベルのリン酸化タウが検出される*⁴
- BAN2401は18カ月時点でCSF中リン酸化タウのレベルを有意に13%減少させた (ベースラインから12pg/ml減少 (中央値))



ニューロフィラメント軽鎖の増加の抑制

- ニューロフィラメント軽鎖は神経細胞の骨格として機能するタンパク質であり、神経変性 (Neurodegeneration) による軸索変性*⁵のCSFマーカーである
- アルツハイマー病患者様のCSF中では高レベルのニューロフィラメント軽鎖が検出される
- BAN2401はプラセボと比較して18カ月時点でCSF中ニューロフィラメント軽鎖の増加を48%抑えた (中央値比較)

CSF*¹ バイオマーカーデータによる疾患修飾効果の示唆

*¹ Cerebrospinal fluid 脳脊髄液 *² 10mg/kgハイウィークリー群と10mg/kgマンスリー群のプール群

*³ 出典: Kvartsberg H et al. Alzheimer's Dementia 2015; 11 (10):1180-90 *⁴ 出典: Zetterberg H et al. J Alzheimers Dis. 2007 Nov;12 (3):255-60

*⁵ 出典: Khalil M et al. Nat Rev Neurol. 2018; 14 (10):577-589

BAN2401の安全性



- 有害事象(AE)、重篤な有害事象(SAE)、治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)の発生率は、対象患者様集団において、一貫してプラセボ群とBAN2401投与群で違いはなかった
- 治験薬投与後に発現した有害事象で最も多かったのは、注射に伴う反応とアミロイド関連画像異常(ARIA)であった
 - 最高用量投与群(10 mg/kgバイウィークリー)におけるARIA-E(浮腫)の発現率は9.9%であり、すべての投与量群において10%以下であった
- 臨床検査、心電図、バイタルサインの変動は確認されなかった
- 用量依存的に発生したARIA-E*は4週間から12週間以内に解消
 - ARIA-E*発生の患者様(48人)
 - 約10%で頭痛、視覚障害、錯乱などの症状が見られた
 - 約60%は投与から3カ月以内に発生
 - 約89%は軽度から中等度であった(画像診断)
 - MRIの確認により、4-12週間で解消

良好な忍容性を示した

大規模フェーズII試験においてPOC^{*1}達成



Amyloid → Tau → Neurodegeneration

Amyloid	Tau	Neuro-degeneration
<ul style="list-style-type: none">・オーバーオールでPETで明らかなAβプラーク低下を確認・最高用量投与群^{*2}においてアミロイドPETで80%超の患者様が陰性に転換・サブグループ間^{*3}にわたって、一貫して、PETで明らかなAβプラーク低下を観察	<ul style="list-style-type: none">・病態生理の改善を示唆するCSF^{*4}バイオマーカーであるリン酸化タウの減少により、タウパスウェイの下流における神経損傷の抑制が示唆	<ul style="list-style-type: none">・神経変性の減少を示唆するCSFバイオマーカーであるニューログラニンの減少およびニューロフィラメント軽鎖の増加抑制により、シナプス変性の抑制、軸索変性の抑制が示唆

臨床成績

- ・最高用量投与群において、ADCOMSで評価した症状の悪化を30%抑制
- ・症状の悪化抑制をサブグループ間にとわたって観察
- ・全治療期間において改善効果の拡大を示す

臨床効果と全てのATNバイオマーカーに渡り一貫した結果が得られ、疾患修飾作用が示された

*1 POC(Proof of concept) 創薬概念の検証 *2 10mg/kg バイウィークリー群

*3 APOE4ステータス、臨床ステージ(アルツハイマー病による軽度認知障害、軽度アルツハイマー病)、他のアルツハイマー病治療剤併用の有無

*4 CSF(Cerebrospinal fluid) 脳脊髄液



Clarity AD

プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化グローバルフェーズIII試験

- ・ 大規模なフェーズII試験で得られた結果に基づき、承認要件を満たす一本のフェーズIII試験を開始
- ・ Clarity ADは2019年3月に開始
- ・ Clarity ADにコミットする経験豊富な施設を選定

対象

- ・ 早期アルツハイマー病の患者様 1,566名
 - 軽度認知症障害(MCI due to AD)および軽度アルツハイマー病
 - 脳内アミロイド蓄積が確認された患者様
 - 早期ステージ(MCI due to AD)の組み入れを強化
- ・ 投与群:
BAN2401 10mg/kgバイウィークリー(タイトレーションなし)、およびプラセボ(割合1:1)

評価項目

主要評価項目

- ・ 18カ月のベースラインからの変化をCDR-SBで評価

重要な副次評価項目

- ・ 18カ月のベースラインからの変化:
 - アミロイドPETによるA β プラークの確認
 - ADCOMS
 - ADAS-cog14

バイオマーカー評価項目

- ・ 脳脊髄液(CSF)中バイオマーカー(A β 1-42, ニューログランin, ニューロフィラメント軽鎖, 総タウ, リン酸化タウ), 他

2022年のPrimary endpointのFinal readoutを目標とする

BAN2401の特徴



- BAN2401は、他の抗A β 抗体とは異なる分子特性を有し、最も毒性の強いA β プロトフィブリルを標的とする。他の抗A β 抗体と違い、モノマーやフィブリルに対しての親和性は低い。
それにより、本抗体の特徴として、ARIA-E^{*1}の発生頻度は低く、速いペースで脳内アミロイドを除去し、臨床アウトカムを改善するポテンシャルを有する。
- BAN2401は大規模なフェーズII試験において強固な概念実証(Proof of concept: POC)を示した。フェーズII試験では、2つの高用量群において臨床症状の改善、脳内アミロイド除去、神経変性に関与する脳脊髄液(CSF)中バイオマーカーに関して一貫した結果を示した。
- BAN2401は最適化された試験デザインでフェーズIII試験が行われる。フェーズIII試験では、脳内アミロイド蓄積が確認された早期アルツハイマー病の患者様を組み入れ、早期の効果発現を企図したタイトレーションのない最高用量群(10mg/kgバイウィークリー)とプラセボ群のみで実施する。



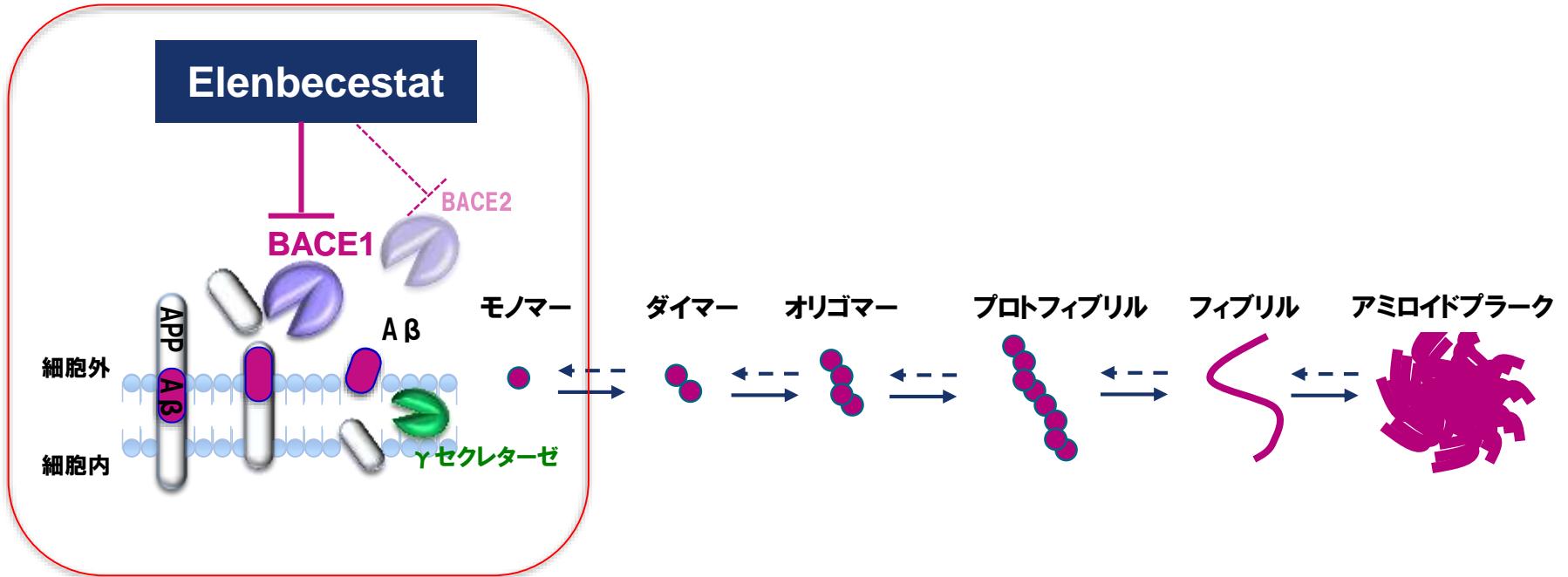
Clarity AD

Ph.3 Study of BAN2401 in Early AD

Elenbecestat^{*}

(BACE阻害剤)

BACE阻害剤の作用機序



- 1) Aβの産生と除去における不均衡が、Aβモノマー、オリゴマー、不溶性フィブリル、プラークの動的平衡を生む
- 2) Elenbecestatは、新規の低分子化合物のBACE1阻害剤であり、Aβ(1-40)とAβ(1-42)を含む全てのAβ種の産生を阻害する

Elenbecestatのプロファイル



1. BACE1、BACE2の選択性

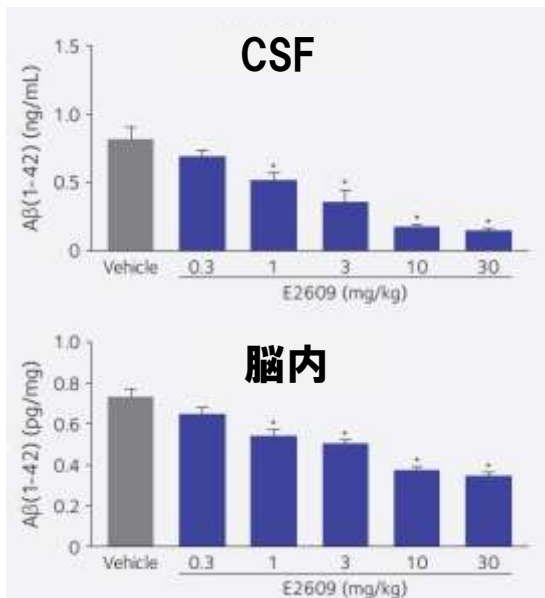
化合物	BACE1	BACE2	BACE2/ BACE1
Elenbecestat Ki (nM) ^{*1}	19	67	3.53
Verubecestat Ki (nM) ^{*2}	2.2	0.38	0.17
Lanabecestat Ki (nM) ^{*3}	0.4	0.8	2.00

- 非臨床試験で、BACE1に選択性の低い化合物でみられた色素脱落は、elenbecestatでは確認されなかった
- Elenbecestatの臨床試験では、色素脱落は確認されなかった

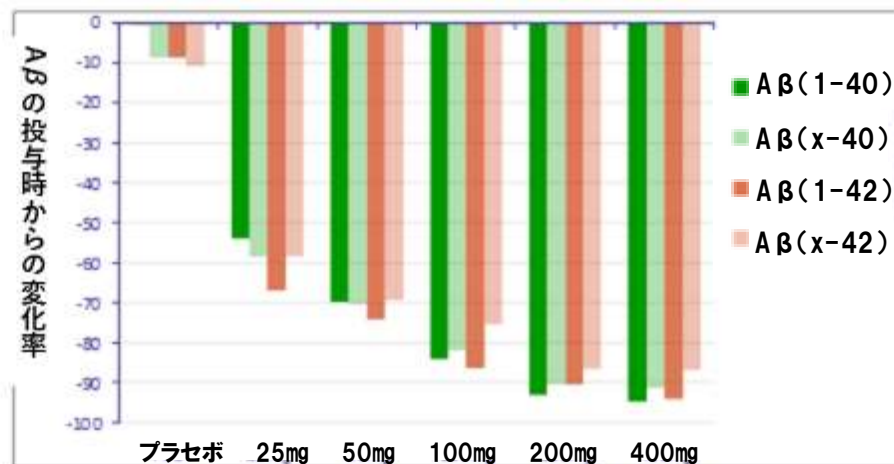
Elenbecestatは、
BACE1に高い選択性を示し、
脳内Aβを用量依存的に減少させる

2. 脳内Aβを減少

Elenbecestat (非臨床) 脳脊髄液(CSF)中及び脳内Aβの減少



Elenbecestat: フェーズI試験 2週間のCSF中Aβの減少



202試験(フェーズII試験)



プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化フェーズII試験

- ・ 米国21施設で実施
- ・ 二重盲検期の結果において、アミロイドPETによるA β プラークの有意な減少と臨床症状の進行抑制が示唆された
- ・ 現在、安全性評価を主要目的とした50mg投与による24カ月のオープンラベル継続試験を実施中

対象

- ・ アルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI due to AD) および 軽度～中等度アルツハイマー病患者様 70名
 - 50-85歳
 - 脳内アミロイド蓄積が確認された患者様
- ・ 投与群:
 - 二重盲検期: Elenbecestat 5mg, 15mg, 50mg, およびプラセボ
 - 試験途中で、残りの投与期間が3カ月以上のElenbecestat 5mgまたは15mg群の患者様は、50mg投与に移行

評価項目

主要評価項目

- ・ 安全性、忍容性、治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)、重篤な有害事象(SAE)、臨床検査値、心電図

副次評価項目

- ・ 4週後と18カ月後の脳脊髄液中(CSF)中A β (1-x)およびA β (1-42)減少率
- ・ CSF中、血漿中のelenbecestatの母集団薬物動態パラメータ

202試験の結果

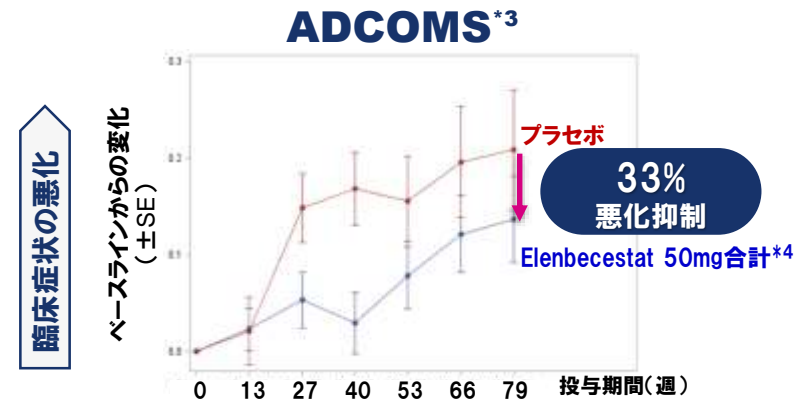
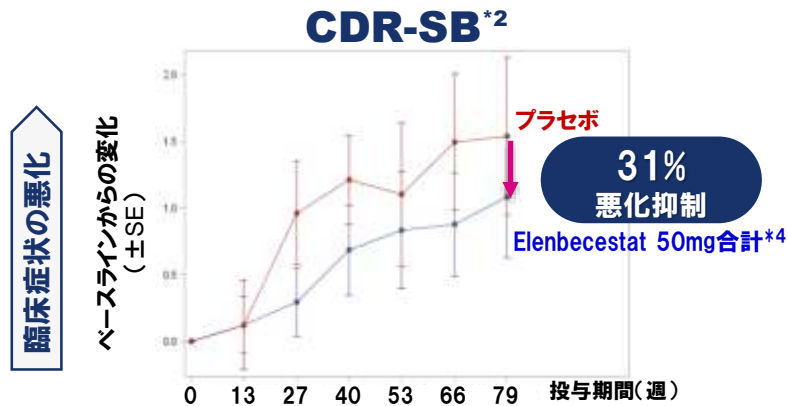


アミロイドPETによる18カ月後のベースラインからのAβプラークの変化量

投与群	ベースラインからの 変化量(センチロイド法)*1	プラセボ群に 対する減少量	P値
elenbecestat 50mg (N=24)	-12.4	-24.8	<0.001
プラセボ(N=11)	12.4		

- Elenbecestat 50mg投与群は、18カ月時点で、プラセボ群と比較してセンチロイド法*1で24.8ユニットのAβプラークの減少を示した

臨床症状の悪化抑制傾向



- Aβプラークの減少と臨床症状の悪化抑制を示唆した
- Elenbecestatは全般的に良好な忍容性を示した*5
 - 治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)および重篤な有害事象(SAE)に用量依存性は確認されなかった
 - 肝障害を含む安全性の評価において懸念は見られなかった

*1 異なるPETトレーサーで測定されたPET SUVr値を統合解析するために開発された標準化スケール、健康成人レベルが0、AD病患者レベルが100(本試験でのPETトレーサーはフロルベタベンとフロルベタピア) *2 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes *3 Alzheimer's Disease Composite Score *4解析には投与期間中に50mg投与群に移行したElenbecestat 5mgおよび15mg投与群の半数以上の患者様を含む *5 頻度が高かった有害事象(上位6つ)は、上気道感染、悪夢、接触性皮膚炎、頭痛、下痢、転倒

MISSION AD 1, 2

プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化グローバルフェーズIII試験

対象

- 早期アルツハイマー病の患者様 1,330名/試験
 - 軽度認知障害(MCI due to AD) および軽度アルツハイマー病
 - 脳内アミロイド蓄積が確認された患者様
 - 早期ステージ(MCI due to AD)の組み入れ75%以上
- 投与群:
Elenbecestat 50mg, およびプラセボ

評価項目

主要評価項目

- 24カ月のベースラインからの変化をCDR-SBで評価

重要な副次評価項目

- 24カ月のベースラインからの変化
 - ADCOMS
 - ADAS-cog
 - アミロイドPETによるA β プラーク量

2021年のPrimary endpointのFinal readoutを目標とする

これまでの臨床試験で確認されたelenbecestatの特性

- 経口服用後に速やかに吸収される
- 一日一回の経口投与に適した半減期と酵素阻害作用を有する
- 良好な脳への移行と用量依存的な脳脊髄液(CSF)中のA β 濃度の低減が確認された
- Elenbecestat投与の繰り返しによる活性代謝物と薬物の蓄積は確認されなかった
- 治療用量において良好な安全性プロファイルを示した

用量設定

- Icelandic Genetic Researchを参照して用量を設定
A β 前駆体タンパク質(APP) A673T (アイスランド型変異)では、
A β 産生が約40%減少しており、AD発症リスクが約75%減少^{*1,2}
- ヒューマンバイオロジーに基づくエビデンス^{*1,2}とフェーズI試験・フェーズII試験の
PK/PDデータにより導き出された単一の至適用量50mgを設定

*1 Jonsson, T. et al. Nature (2012). 488: 96-99.; *2 Maloney, J. A. et al. (2014) J Biol Chem 289: 30990-31000.

**MISSION AD1(301試験)とMISSION AD2(302試験)を
約2100名の患者様を対象とした1つのデータベースに統合**

- **主要評価項目は24カ月のCDR-SBで変更はない**
- **24カ月のADCOMS、PET SUVr 1.2-1.6を含む重要な副次評価項目**

理由

- **より早期の申請可能性の追求と試験の検出力の向上**
- **統合により検出力を高めた大規模なデータにより、1つの結果での承認の可能性
(当初の計画は各試験1,330名)**
- **部分集団における十分な検討が可能
(PETサブスタディ、ApoE4+、PET SUVr 1.2-1.6など)**

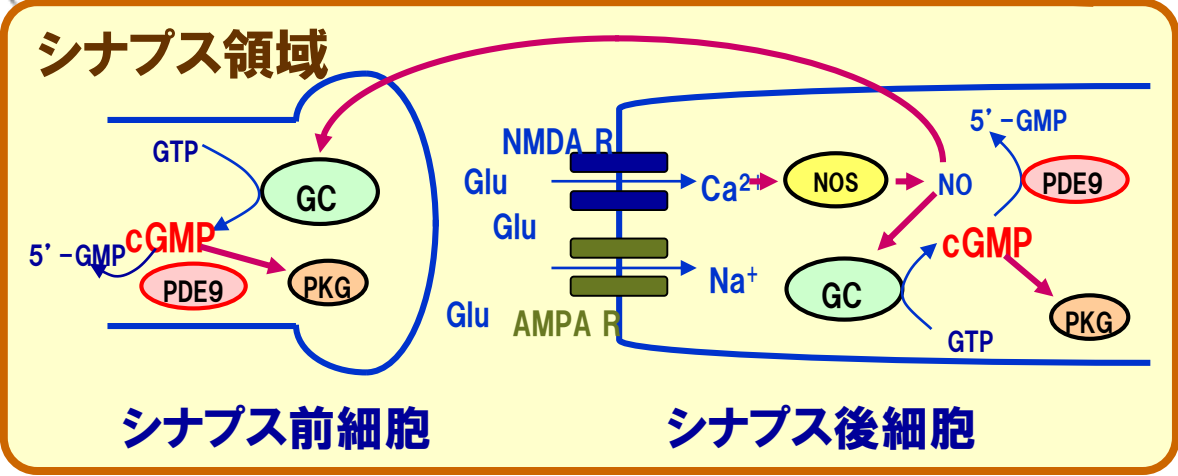
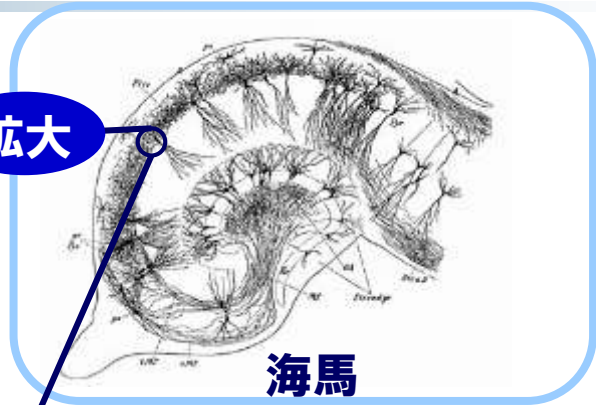
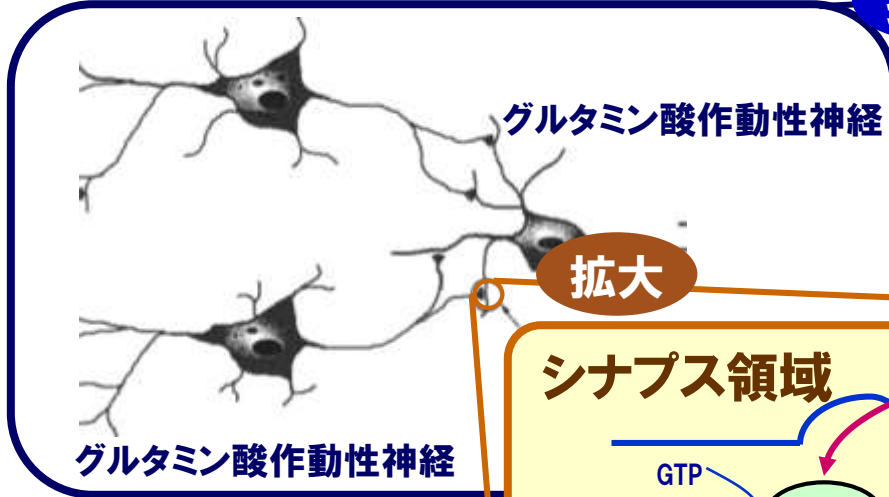
**本年3月第8回独立安全性データモニタリング委員会 (DSMB)において、
認知機能の悪化を含めた安全性データがレビューされ、本試験の継続が推奨された**

E2027

(PDE9阻害剤)

PDE9阻害剤 E2027のプロファイル

グルタミン酸作動性神経ネットワーク



cGMP: サイクリック環状グアノシンーリン酸
 GC: グアニリルシクラーゼ
 NO: 一酸化窒素
 PKG: プロテインキナーゼG

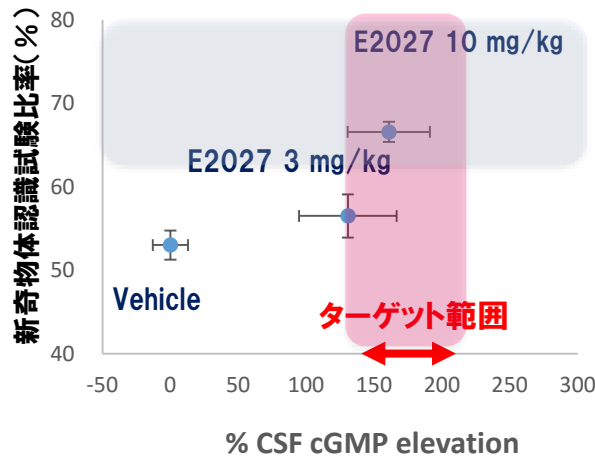
- 1) PDE9は、神経細胞内シグナル伝達にかかわるセカンドメッセンジャーサイクリックGMP(cGMP)の代謝を担う主要酵素である
- 2) E2027は、PDE9を阻害することにより認知障害や精神神経系症状における治療ベネフィットをもたらすことが期待されている

脳脊髄液(CSF)のcGMPの増加 神経生理と行動に対する効果

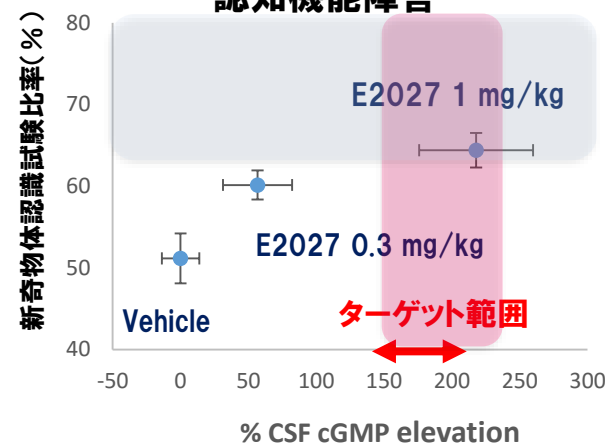


新奇物体認識試験*においてCSF中のサイクリックGMP(cGMP)の
閾値上の増加による認知機能に対する効果を確認

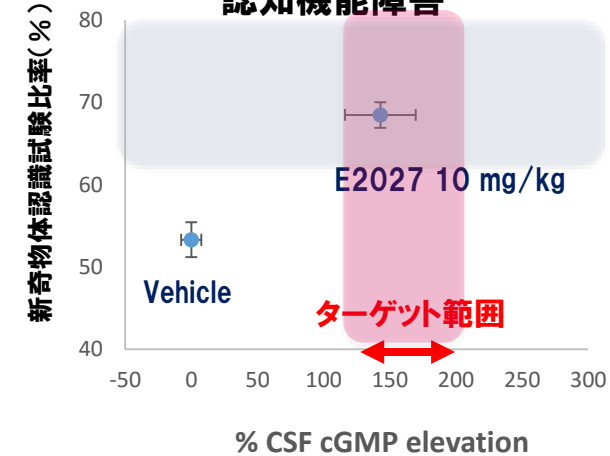
もの忘れ



L-NAME起因性 認知機能障害



スコプラミン起因性 認知機能障害

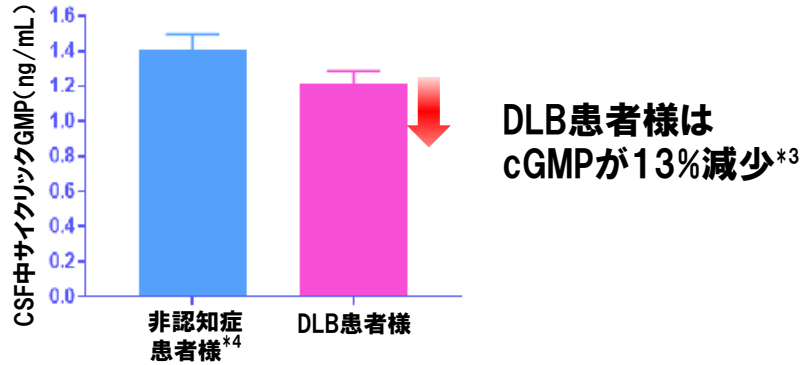


CSF中のcGMPをベースラインから少なくとも150 - 200 % 増加させることを
薬力学的効果に対するターゲットとする

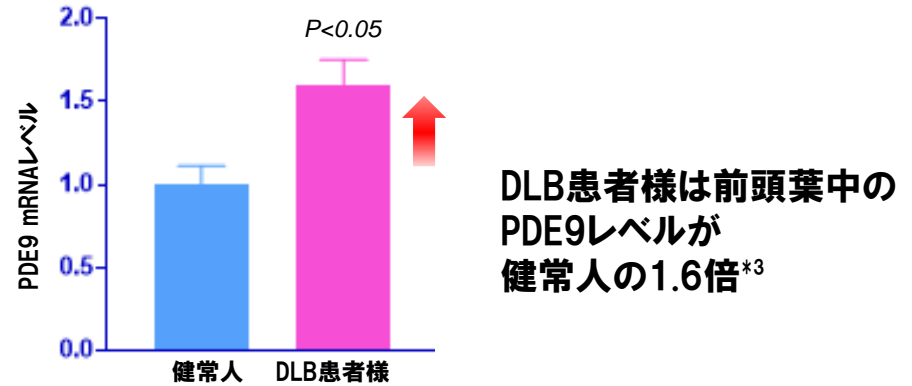
* げっ歯類が新奇の物体と見覚えのある物体を見せられた時に、新奇の物質の方をより探索するという動物の生来の性向を利用した行動試験法

DLB*¹におけるPDE9の関与

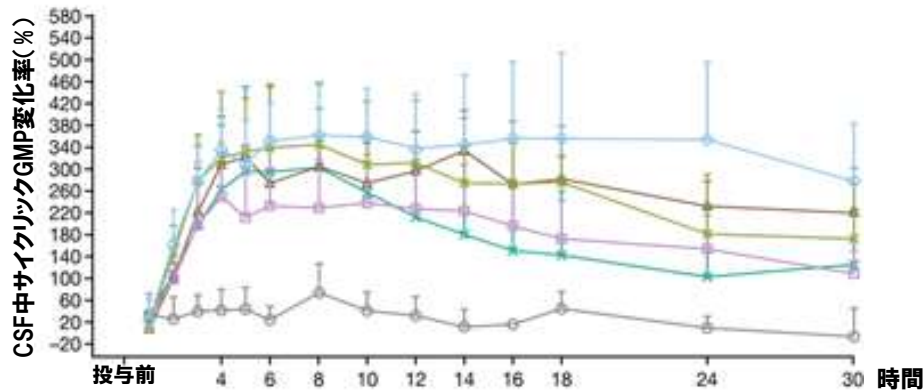
ヒト脳脊髄液(CSF)中のcGMP*²測定結果



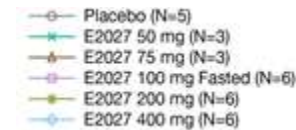
ヒト前頭葉PDE9レベル



E2027投与後におけるCSF中のcGMPの変化(フェーズ I 試験データ)*⁵



E2027投与により、CSF中のcGMPレベルが上昇することを確認



ヒューマンバイオロジーに基づきDLBを選択
上記データに基づき、DLBをターゲットとしたフェーズII/III試験を実施

*1 レビー小体型認知症 *2 サイクリックGMP *3 社内データ *4 うつ病、正常圧水頭症、血管疾患、精神病の患者様を含む

*5 Alzheimer's Association International Conference 2017 "Phase 1 Investigation into the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of E2027, a Selective Phosphodiesterase-9 (PDE9) Inhibitor"

201試験(フェーズII/III試験)



レビー小体型認知症患者様を対象とした 有効性、安全性、忍容性を評価する試験

- 201試験は、レビー小体型認知症患者様を対象とした、プラセボ対照の12週投与試験であり、認知機能の評価項目eMoCA*1と全般臨床症状評価項目eCIBIC-Plus*2を評価
- フェーズI試験のサイクリックGMP(cGMP)レベルに基づき用量を設定
- 日米欧で実施中、2019年度に患者様組み入れ完了を予定
- 患者様組み入れは当初予定よりも早く進行
- 現在まで重篤な有害事象(SAE)は発生していない

対象

- レビー小体型認知症患者様 182名
- 投与群:
E2027 50mg, およびプラセボ

評価項目

主要評価項目

- 12週のeMoCAによるベースラインからの変化
- 12週のeCIBIC-Plusによる測定

副次評価項目

- NPI*3、NPI*3サブスコア、NPI*3 caregiver score、MMSE*4、CFI*5、CGIC-DLB*6

*1 eMoCA: electronic Montreal Cognitive Assessment *2 eCIBIC-Plus: electronic Clinician's Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input

*3 NPI: Neuropsychiatric Inventory *4: Mini-Mental State Examination *5 CFI: Cognitive Function Inventory

*6 CGIC-DLB: Clinician's Global Impression of Change- In Dementia with Lewy Bodies

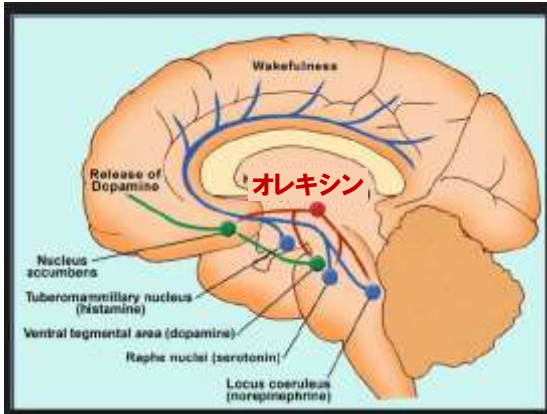
Lemborexant

(デュアルオレキシン受容体拮抗剤)

デュアルオレキシン受容体拮抗剤 Lemborexantのプロファイル

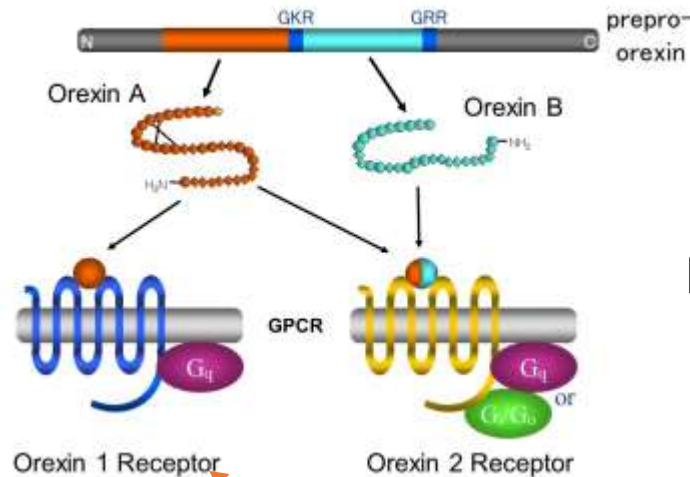


オレキシンニューロンは覚醒に
関与する神経核の上流に位置
している

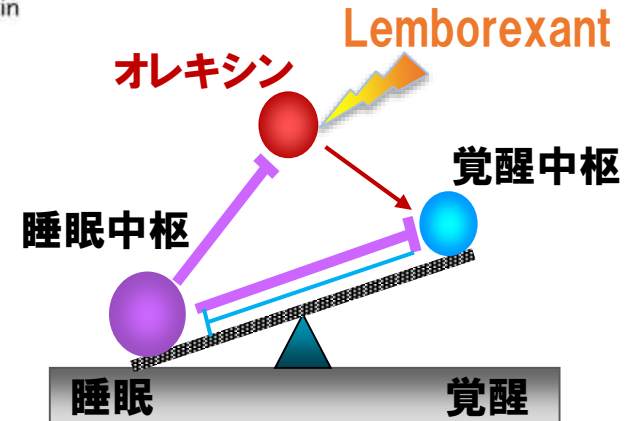


出典: Willie et al., Neuron (2003) 38:715

オレキシンペプチドとオレキシン受容体の役割



Lemborexant



主な薬理作用

標的特異性、オレキシン2受容体選択性

- ・ 結合親和性: ヒトオレキシン1受容体 IC₅₀ 6.1 nM
ヒトオレキシン2受容体 IC₅₀ 2.6 nM

良好な結合速度定数

- ・ ヒトオレキシン2受容体に対する速やかな結合/解離速度
- ・ フェーズI試験において良好な薬物動態
- ・ 最高血中濃度到達時間 1.75時間

Lemborexantは、
過剰な覚醒状態を緩和することで、
睡眠中の睡眠・覚醒中枢のバランスを
修復する

304試験(SUNRISE 1)は、55歳以上の不眠障害患者様を対象にした
ゾルピデム徐放性製剤との比較対照試験

対象

- 睡眠維持困難を有する不眠障害患者様
1,006名が登録
- 55歳以上
- 投与群:
Lemborexant 5mg、10mg、
ゾルピデム徐放製剤 6.25mg、およびプラセボ

評価項目

主要評価項目

- 1カ月時点の睡眠ポリグラフ検査法(PSG)による睡眠潜時

重要な副次評価項目

- 1カ月時点のPSGによる睡眠効率、中途覚醒時間
および睡眠後半部分における中途覚醒時間

303試験(SUNRISE 2)は、不眠障害患者様を対象にした
プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化グローバルフェーズIII試験

対象

- 入眠困難と睡眠維持困難を有する不眠障害
患者様 949名が登録(解析対象集団)
- 12カ月投与(プラセボ対照の6カ月投与の後、
プラセボ群をLemborexant 5mgまたは10mgに
再割り付けして6カ月投与)
- 投与群:
Lemborexant 5mg、10mg およびプラセボ

評価項目

主要評価項目

- 6カ月時点の主観的睡眠潜時

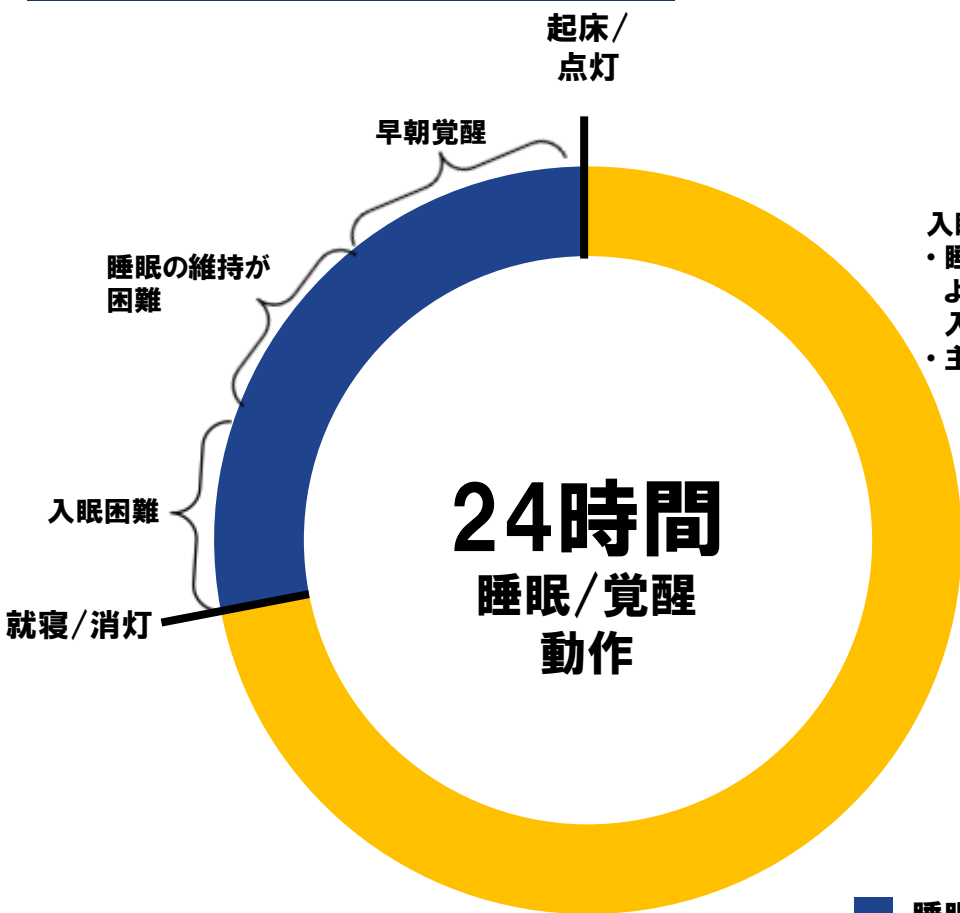
重要な副次評価項目

- 6カ月時点の主観的睡眠効率および主観的
中途覚醒時間

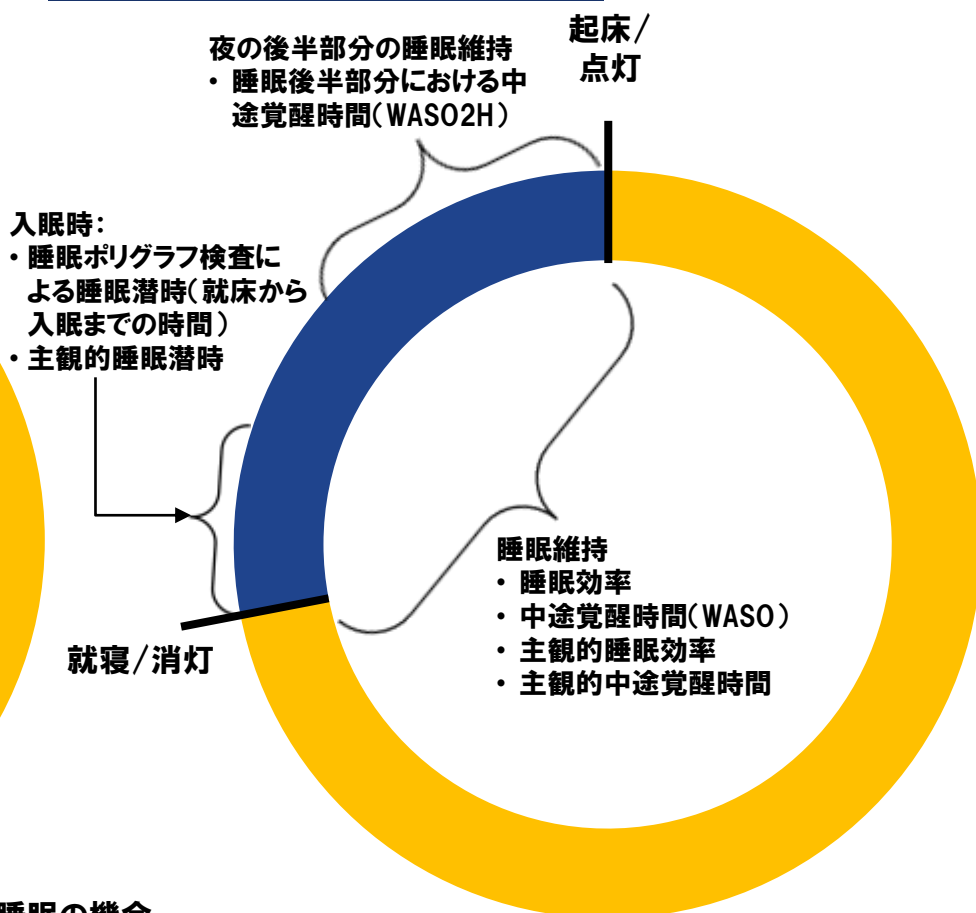
フェーズIII試験での不眠障害に対する有効性の評価

主要評価項目および重要な副次評価項目

不眠障害の症状発現タイミング



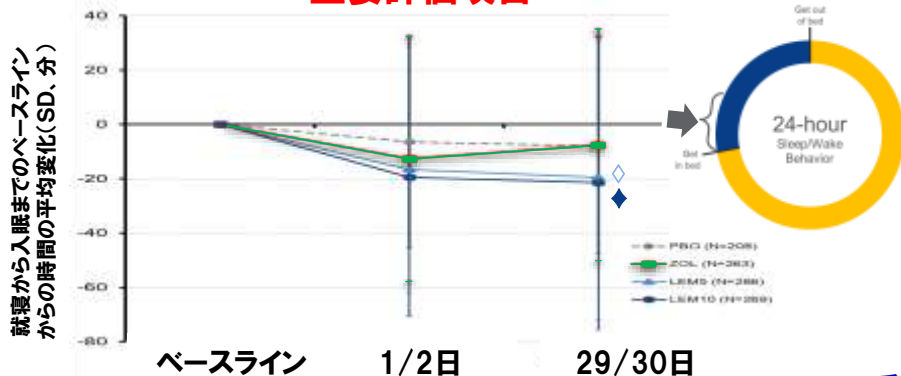
フェーズIII試験有効性評価



304試験の結果

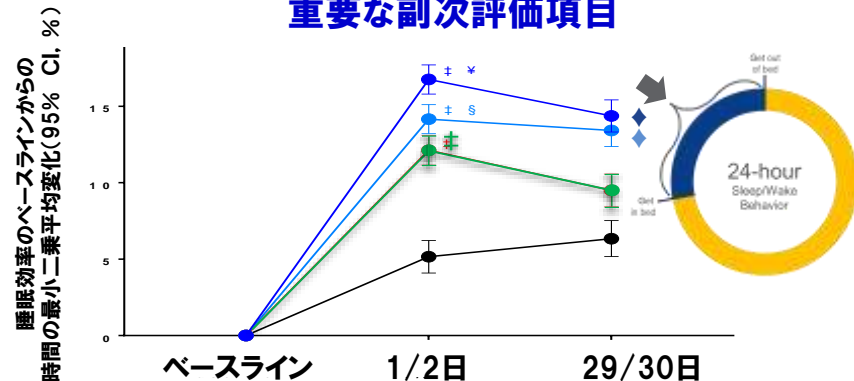
睡眠潜時(就床から入眠までの時間、LPS)

主要評価項目



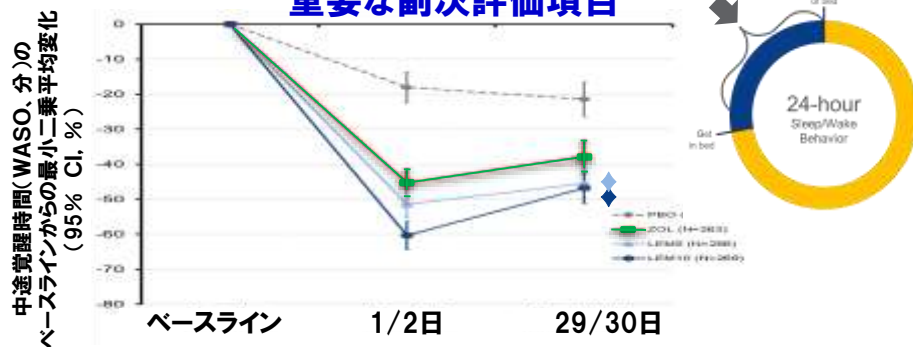
睡眠効率 (SE)

重要な副次評価項目



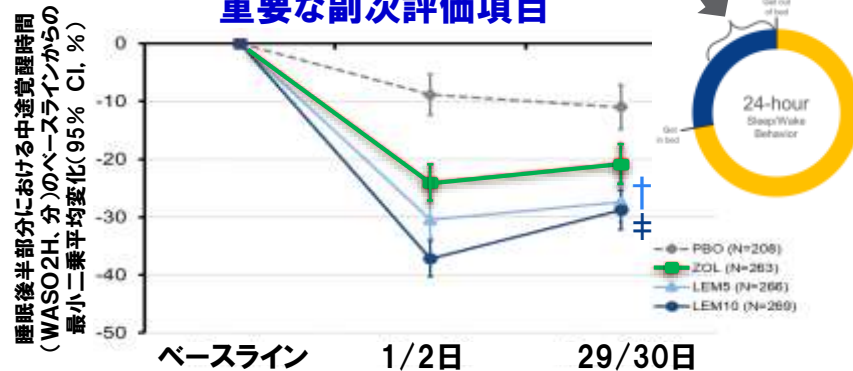
中途覚醒時間(WASO)

重要な副次評価項目



睡眠後半部分における中途覚醒時間(WASO2H)

重要な副次評価項目



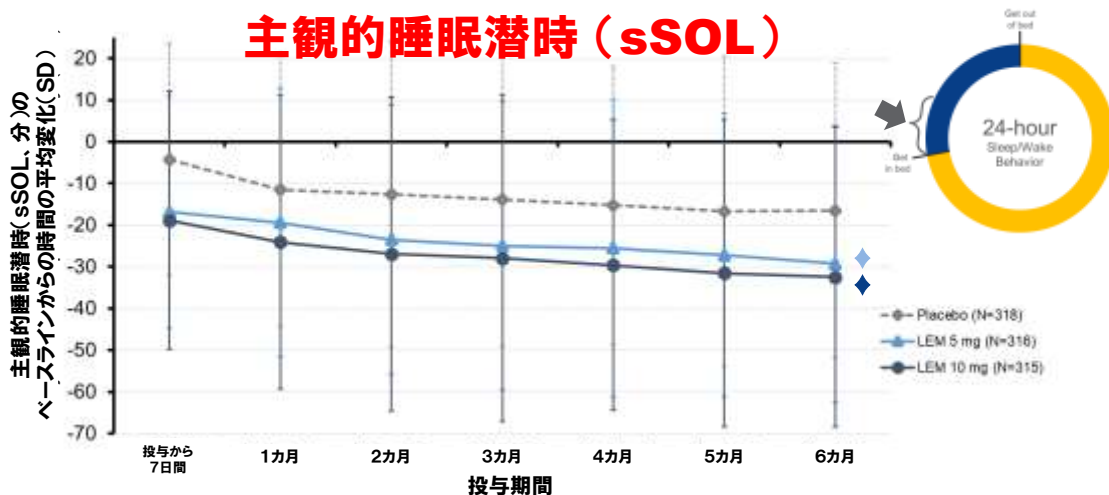
Lemborexant 5mg群と10mg群は、投与最後の2日間における睡眠ポリグラフ検査による有効性評価項目(睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間、睡眠後半部分における中途覚醒時間)のベースラインからの変化について、プラセボ群およびゾルピデム群と比較して統計学的に有意な改善を示した

LEM5:Lemborexant 5 mg, LEM10:Lemborexant 10 mg, ZOL:ゾルピデム徐放性製剤6.25 mg, PBO:プラセボ, SD=標準偏差, CI=信頼区間

◇ PBOとの比較における統計学的有意差 (p<0.001); ◆ PBOとの比較における統計学的有意差 (p<0.0001); † ZOLとの比較における統計学的有意差 (p<0.01); ‡ ZOLとの比較における統計学的有意差 (p<0.001)

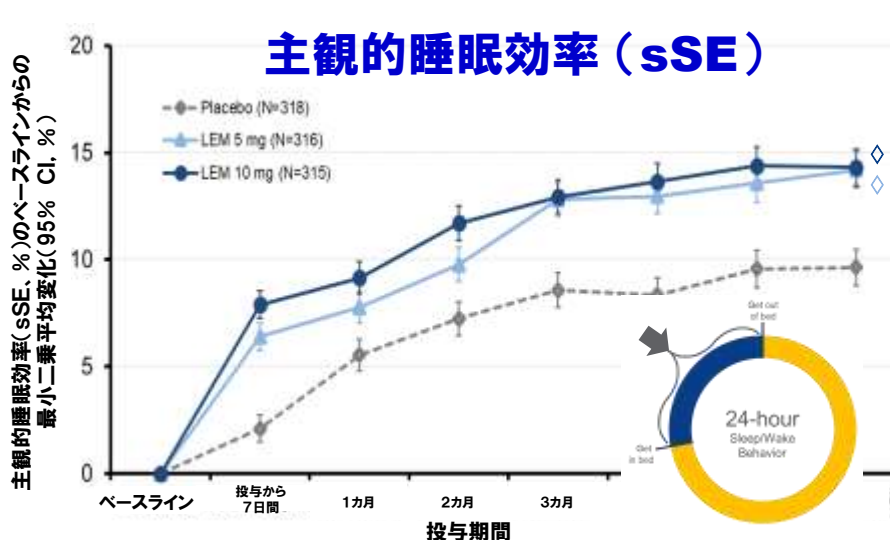
303試験の結果

主観的睡眠潜時 (sSOL)

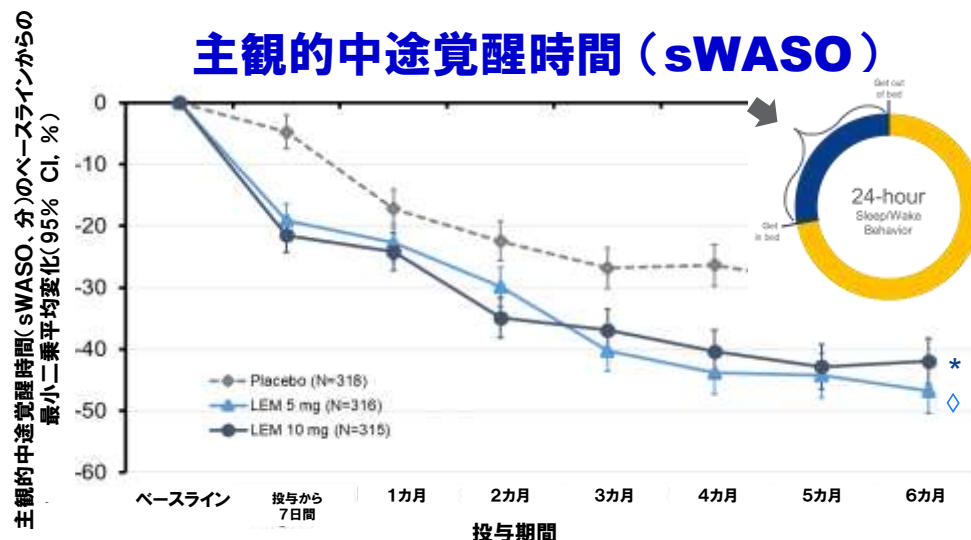


Lemborexant 5mg群、10mg群は、6か月投与後における睡眠日誌による有効性評価項目(主観的睡眠潜時、主観的睡眠効率、主観的中途覚醒時間)のベースラインからの変化について、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した

主観的睡眠効率 (sSE)



主観的中途覚醒時間 (sWASO)



LEM5:Lemborexant 5 mg, LEM10:Lemborexant 10 mg, CI=信頼区間

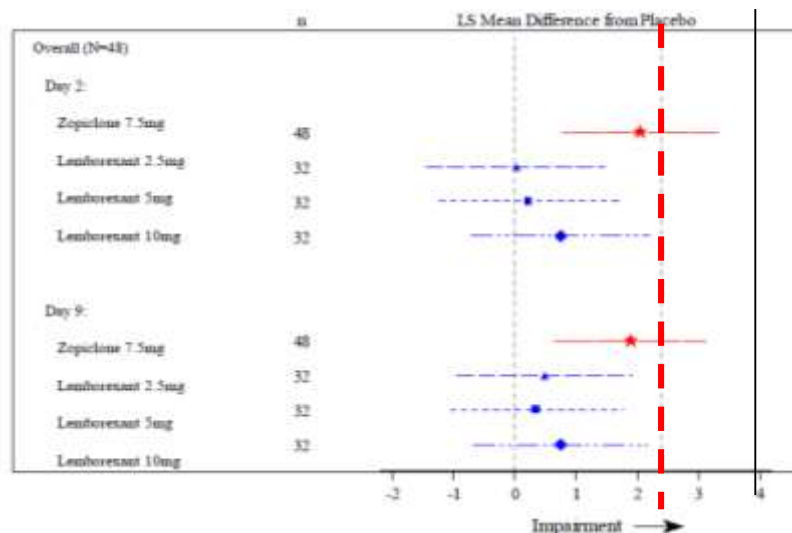
◆プラセボ群との比較における統計学的有意差 (p<0.0001) ◇プラセボ群との比較における統計学的有意差 (p<0.001) *プラセボ群との比較における統計学的有意差 (p<0.05)

運転能力試験(106試験) 姿勢安定性試験(108試験)



106試験

- Lemborexant 2.5mg, 5mg, 10mg群(投与2日目朝および9日目朝)は、プラセボとの比較において主要評価項目であるSDLP(Standard Deviation of Lateral Position: 側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差値)の95%信頼区間の上限は2.4cm未満であった

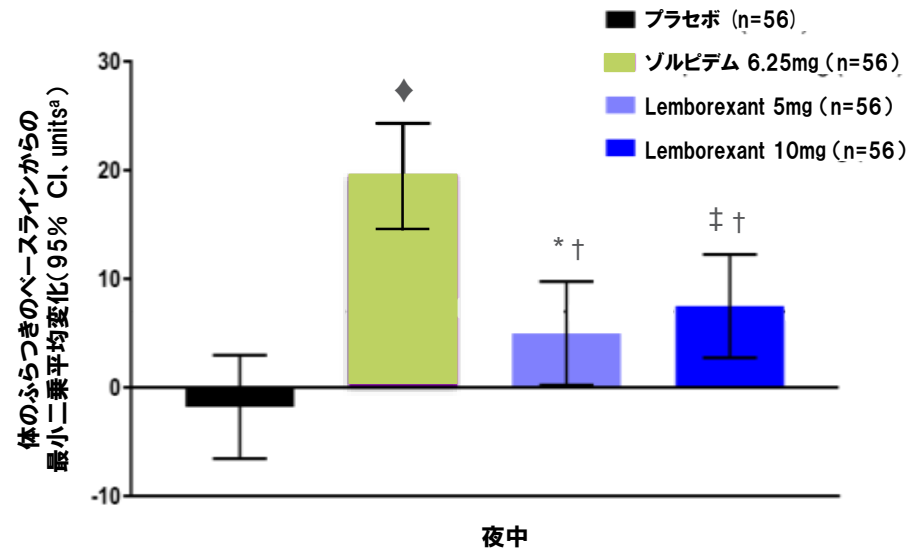


プラセボとの比較においてSDLP値が2.4cmを超える=臨床的に問題となる(血中アルコール濃度0.05%時に相当)

Lemborexantは翌朝の自動車運転能力についてSDLPでプラセボと比較して大きな差は見られなかった

108試験

- 主要評価項目である投与約4時間後の夜間覚醒時における姿勢安定性について、Lemborexant 5mg, 10mg いずれの群も、ゾルピデム群に対して統計学的な有意性が確認された($p < 0.0001$)



体のふらつきを重心動揺計を用いて1/3度の弧形の動きを計測し定量的に評価したもの

- * 統計学的有意差 vs. プラセボ ($p < 0.05$)
- ± 統計学的有意差 vs. プラセボ ($p < 0.01$)
- ◆ 統計学的有意差 vs. プラセボ ($p < 0.0001$)
- † 統計学的有意差 vs. ゾルピデム ($p < 0.0001$)

Lemborexantはゾルピデムと比較して夜間覚醒時の有意な姿勢安定性を示した

アルツハイマー病に伴う不規則睡眠覚醒リズム障害(ISWRD)を対象とした202試験^{*1}

• ISWRD: 概日リズム睡眠-覚醒障害の一種

• 病理学知見

- 概日リズムの乱れ
- 視交叉上核および松果体におけるニューロンの喪失
- 最近のエビデンスからオレキシン神経系の機能不全との関連^{*2}
- メラトニンや体温など他の概日リズムのパラメーターの振幅の減少

• 24時間睡眠-覚醒サイクル全体に影響

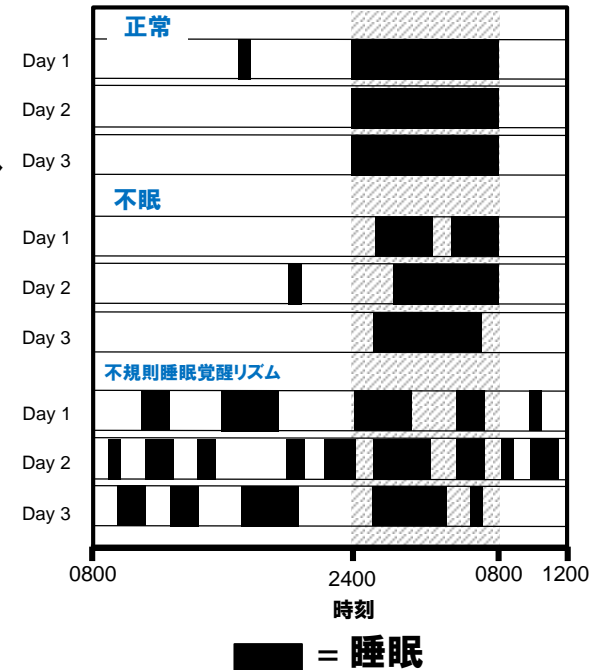
- 夜間の睡眠異常と日中の過度な睡眠の両方の症状が現れる
- まとまった睡眠がとれず、断片化する

• 薬理的または非薬理的に有効な治療法がない

• 介護者やご家族の負担の増大に影響しており、認知症患者様を施設に入れる要因となっている

• ISWRD ≠ 不眠障害

睡眠-覚醒の不規則なパターン



Adapted from Campbell et al. *Sleep Medicine Reviews* 3(3): 179-200, 1999.

アルツハイマー病に伴うISWRDを対象とした202試験

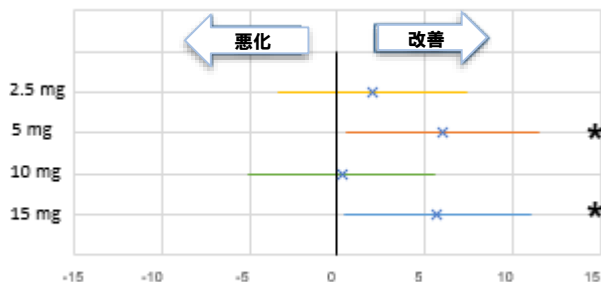
- プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化グローバルフェーズII試験
- 64歳から89歳の軽度、中等度のアルツハイマー病に伴うISWRDの患者様 62名が登録
- 投与群: Lemborexant 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, およびプラセボ
- 投与4週時における概日リズム、夜間睡眠および日中の覚醒について、アクチグラムを用いてベースラインからの変化量を評価

アルツハイマー病に伴うISWRDを対象とした 202試験の結果



概日リズム関連の評価項目

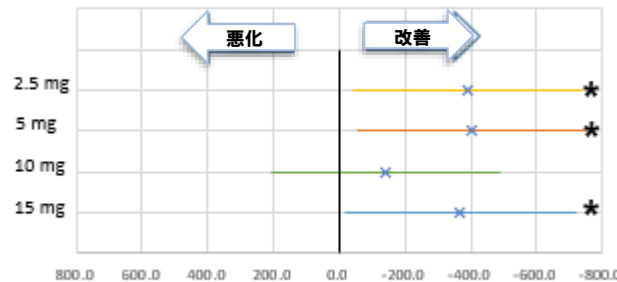
相対振幅



治療における最小二乗平均差(95% CI)

* $P < 0.05$

非活動的5時間



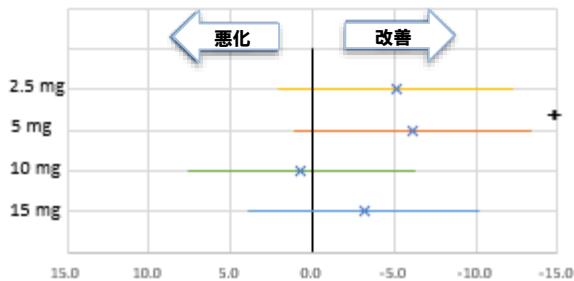
治療における最小二乗平均差(95% CI、活動数の合計)

* $P < 0.05$

- 休息—活動リズムの相対的な振幅値はLemborexant 5mg, 15mgにおいてプラセボと比較して統計学的有意に増加
- 24時間の睡眠覚醒リズムにおいて最も活動性の低い5時間における活動性の平均値はLemborexant 2.5mg, 5mg, 15mgにおいてプラセボと比較し統計学的有意に減少

夜間睡眠関連の評価項目

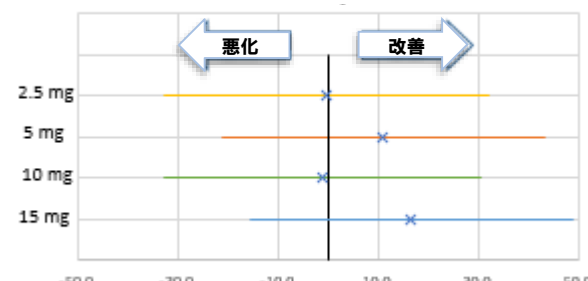
睡眠断片化指数



治療における最小二乗平均差(95% CI、睡眠覚醒の移行)

+ $P < 0.10$

総睡眠時間



治療における最小二乗平均差(95% CI、分)

- 睡眠断片化指数は、Lemborexant 5mgにおいてプラセボと比較して減少傾向が確認された
- 夜間の総睡眠時間は、Lemborexant 5mg, 15mgにおいて4週にわたる漸増が確認された

ISWRDに対するPOC*を確認

- 概日リズム睡眠—覚醒障害であるISWRDの24時間概日リズムパターンを改善
 - 夜間睡眠の断片化を改善
- アルツハイマー病およびISWRDの患者様に対する良好な忍容性を確認

- 試験中止症例は認められなかった
- 本試験で確認された治験薬投与後の有害事象 (TEAE) は低頻度であり、不眠障害対象の試験と一貫性が見られた

米国、日本で申請達成



不眠障害

- **米国(2018年12月)、日本(2019年3月)で申請を達成**
PDUFA*アクションデート(米国FDA)は2019年度中を予定、他の地域における申請も並行して推進する
- **Lemborexantの臨床開発プログラムでは、有効性/安全性検証試験に加え、フェーズI試験、フェーズII試験、フェーズIII試験を通して特定の患者様層に対する安全性試験を実施した。また、オレキシンに作用する化合物として初めてゾルピデムとの直接比較試験を実施した**
- **臨床試験では、不眠障害を有する成人および高齢者の患者様を対象に有効性と安全性に関して入眠効果、睡眠維持効果、安全性/忍容性を検証し、対照薬のゾルピデムと比較して有意に改善する結果が確認された**
- **ISWRDを有するアルツハイマー病患者様に対して忍容性を示した**

DementiaにおけるWider Scopeを目指した 頑強なパイプライン



探索 フェーズ I フェーズ II フェーズ III 申請



- 症状変容
- Proteinopathy
- Brain homeostasis
- Immuno-Dementia

*1 バイオジェンとの共同開発品
 *2 バイオアーケティックとエーザイの共同研究から得られた、アルツハイマー病に対する抗体 *3 カン研究所での研究
 *4 Immuno-Dementia: 認知症免疫療法。Eisai Center for Genetics Guided Dementia Discovery (G2D2)での研究