



2023年3月31日

エーザイ株式会社  
バイオジェン・インク

**抗アミロイドβ (Aβ) プロトフィブリル抗体「レカネマブ」について、  
臨床第Ⅱ相 201 試験に関する追加解析の結果が 3 報の論文として  
査読学術専門誌に掲載**

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫、以下 エーザイ）とバイオジェン・インク（Nasdaq: BILB、本社：米国マサチューセッツ州ケンブリッジ、CEO：Christopher A. Viebacher、以下 バイオジェン）は、このたび、抗アミロイドβ (Aβ) プロトフィブリル抗体レカネマブ（米国ブランド名：「LEQEMBI™」）の早期アルツハイマー病 (AD) 当事者様に対する有効性と安全性を評価した臨床第Ⅱb 相試験（201 試験）について、3 つの追加解析結果が査読学術専門誌に掲載されたことをお知らせします。

- 1) 201 試験（コア試験から非盲検長期投与試験 (OLE)）におけるレカネマブのバイオマーカー、認知機能、臨床症状に対する効果の詳細な結果：*Alzheimer's Research and Therapy*
- 2) 201 試験における種々の臨床評価項目および統計モデルに基づく有効性の一貫性評価：*Alzheimer's Research and Therapy*
- 3) 201 試験におけるアミロイド関連画像異常 (ARIA) プロファイル：*Alzheimer's & Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*

201 試験は、早期 AD 当事者様 856 人を対象として実施された多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、臨床第Ⅱb 相試験であり、コア試験では主要評価項目として 12 カ月投与時の ADCOMS（Alzheimer's Disease Composite Score）による臨床症状の変化を評価しました。主要な副次評価項目として 18 カ月投与時の ADCOMS、CDR-SB（Clinical Dementia Rating-Sum-of-Boxes）および ADAS-Cog14（Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale14）による臨床症状の変化などを評価しました。18 カ月のコア試験の解析後、9～59 カ月（平均 24 カ月）の無投与期間（ギャップ期間）を経て、レカネマブを 10mg/kg bi-weekly 投与し、長期安全性と忍容性を評価する OLE が実施されました。なお、コア試験の臨床効果やバイオマーカーなどの主要解析結果として、レカネマブ 10mg/kg bi-weekly 投与が、臨床症状を評価する複数のエンドポイントならびにバイオマーカー指標において一貫した進行抑制を示したことを既に[発表](#)しています。

1) 201 試験におけるレカネマブのバイオマーカー、認知機能、臨床症状に対する効果の詳細な結果

[“Lecanemab in patients with early Alzheimer’s disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study”](#)

201 試験のコア試験において、レカネマブは、投与 12 カ月および 18 カ月後に、アミロイド PET による脳内 A $\beta$  蓄積を用量依存的、時間依存的に減少させ、これに伴う血漿バイオマーカーの変化および臨床症状の悪化抑制を示しました。ギャップ期間中、血漿 A $\beta$  42/40 比と p-tau181 値は、アミロイド PET よりも早く投与前のレベルに戻る（再蓄積の）傾向が観察されました。

OLE では、レカネマブ 10mg/kg bi-weekly 投与により、アミロイド PET による脳内 A $\beta$  蓄積の減少、血漿 A $\beta$  42/40 比の減少と血漿 p-tau181 の減少が観察されました。

これらの解析結果より、レカネマブ群とプラセボ群の臨床評価における差がコア試験において投与期間に伴い拡大したこと、コア試験でのレカネマブ 10mg/kg 投与群ではギャップ期間中にプラセボとの差を維持したまま臨床症状が進行したこと、および、AD の主要な病態生理学的変化に関連するバイオマーカーに影響があったことなどにより、レカネマブによる潜在的な疾患修飾効果が示唆されました。さらに、血漿バイオマーカーを用いたレカネマブの効果をモニタリングできる可能性も示されました。

2) 201 試験における種々の臨床評価項目および統計モデルに基づく有効性の一貫性評価

[“Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer’s disease”](#)

201 試験におけるレカネマブの有効性の頑健性を評価するために、3 つの重要な臨床評価項目（ADCOMS、CDR-SB、ADAS-Cog）について、異なる統計モデルを用いて感度分析を行いました。その結果、検討したすべての統計モデルにおいて、レカネマブの 18 カ月投与により、一貫した臨床症状の悪化抑制が示されました。本試験におけるレカネマブ最高用量（10mg/kg biweekly）の 18 カ月投与時の臨床効果を複数の統計モデルを用いて評価した結果、プラセボと比較して ADCOMS では 29.1~37.4%、CDR-SB では 26.5~38.4%、ADAS-Cog では 37.4~55.9%の悪化抑制となり、一貫した効果が確認されました。

3) 201 試験におけるアミロイド関連画像異常（ARIA）プロフィール

[“ARIA in patients treated with lecanemab \(BAN2401\) in a phase 2 Study in early Alzheimer’s disease”](#)

201 試験のコア試験では、レカネマブによる ARIA-E（浮腫/浸出）の発現率は用量依存的であり、レカネマブ最高用量（10mg/kg biweekly）群で 9.9%、ApoE  $\epsilon$  4 保有者では 14.3%の発現率でした。ARIA-E の多くは投与開始後 3 カ月以内に発現し、画像による重症度判定では大部分は軽度または中等度でした。症候性 ARIA-E は 10mg/kg bi-weekly 投与群の 3%に発現しました。ARIA-H（ARIA による脳微小出血、直径 1cm を超える脳出血、脳表へモジデリン沈着）は、10mg/kg bi-weekly 投与群の 6.2%に発現し、そのほとんどが軽度でした。コア試験では症候性の ARIA-H の発現はありませんでした。

OLE における ARIA-E 発現率は、コア試験におけるレカネマブ 10mg/kg bi-weekly 投与で見られた割合と概ね一致しました（コア試験でプラセボを投与された 45 人の被験者が OLE に参加し、4 人（8.9%）で ARIA-E が発現しました）。コア試験と同様、ARIA-E の多くは OLE でのレカネマブ投与開始後 3 カ月以内に発現し、画像による重症度判定では多くが軽度から中等度でした。OLE における ARIA-H の発現率は、コア試験のレカネマブ 10mg/kg bi-weekly 投与群で見られた割合と概ね一致しました。ARIA-H の重症度については多くが軽度または中等度でした。OLE において、直径 1cm を超える症候性（視野欠損）の脳出血が 1 人報告されました。この被験者は、ARIA-E は生じておらず、有害事象は軽快しました。

PK/PD モデルにより、ARIA-E の発現率は、定常状態におけるレカネマブの最高血中濃度と相関することが示されました。

本試験における最高用量で忍容性が高かったことを受け、漸増投与の無い 10mg/kg bi-weekly を至適用量として臨床第 III 相 Clarity AD 試験を実施しました。現在、レカネマブの最高血中濃度を下げることが可能な皮下注製剤の開発が進められており、静脈内投与製剤に比べて ARIA-E の発現率を低下できるかどうかを評価しています。

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。

以上

本件に関する報道関係お問い合わせ先	
<p>エーザイ株式会社 PR 部 TEL : 03-3817-5120</p>	<p>バイオジェン・インク パブリックアフェアーズ public.affairs@biogen.com</p>

参考資料

1. レカネマブについて

レカネマブ（一般名、米国ブランド名：「LEQEMBI™」）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（Aβ）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 Aβ プロトフィブリルに選択的に結合し、脳内から除去することで 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。米国の迅速承認における「LEQEMBI」の適応症はアルツハイマー病（AD）の治療です。「LEQEMBI」による治療は、臨床試験と同様、AD による軽度認知障害または軽度認知症の当事者様において開始する必要があります。これらの病期よりも早期または後期段階での治療開始に関する安全性と有効性のデータはありません。本適応症は、「LEQEMBI」で治療された当事者様で観察された Aβ プラークの減少に基づき、迅速承認の下で承認されています。本迅速承認の要件として、検証試験による臨床的有用性の確認が必要となります。Clarity AD 試験では、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高度に有意な結果をもって達成しました。

米国における処方情報は[こちら](#)から入手できます。

レカネマブは米国において迅速承認制度の下で承認され、2023年1月18日に発売されました。本迅速承認は、レカネマブがADの特徴である脳内に蓄積したA $\beta$ プラークの減少効果を示した臨床第II相試験の結果に基づくものであり、検証試験により臨床的有用性を確認することが本迅速承認の要件となっています。FDAは、臨床第III相Clarity AD試験結果を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。Clarity AD試験の結果は、2022年11月に第15回アルツハイマー病臨床試験会議(CTAD)にて発表し、同時に査読学術専門誌the New England Journal of Medicineにも掲載されました。2023年1月6日にフル承認への変更に向けた生物製剤承認一部変更申請(supplemental Biologics License Application: sBLA)をFDAに提出し、3月3日に受理されました。本申請は優先審査に指定され、PDUFA (Prescription Drugs User Fee Act) アクションデート(審査終了目標日)は2023年7月6日に設定されました。本申請について、FDAは現時点で諮問委員会を予定していますが、日程については公表していません。日本において、エーザイは、2023年1月16日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に製造販売承認申請を行い、1月26日に厚生労働省より優先審査に指定されました。本申請においては、審査期間の短縮をめざし医薬品事前評価相談制度を活用しています。欧州においても、2023年1月9日に欧州医薬品庁(EMA)に販売承認申請(MAA)を提出し、1月26日に受理されました。中国においては、2022年12月に国家薬品监督管理局(NMPA)に生物製剤ライセンス申請(BLA)のデータ提出を開始し、2023年2月27日に優先審査に指定されました。

レカネマブの皮下注射によるバイオアベイラビリティ試験は終了し、Clarity AD試験OLEにおいて皮下投与の評価が進行中です。

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、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。

## 2. 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。

## 3. 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。

## 4. エーザイ株式会社について

エーザイ株式会社は、患者様と生活者の皆様の喜怒哀楽を第一義に考え、そのベネフィット向上に貢献する「ヒューマン・ヘルスケア(hhc)」を企業理念とし、この理念のもと、人々の「健康憂慮の解消」や「医療較差の是正」という社会善を効率的に実現することをめざしています。グローバルな研究開発・

生産・販売拠点ネットワークを持ち、戦略的重要領域と位置づける「神経領域」「がん領域」を中心とするアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患領域において、革新的な新薬の創出と提供に取り組んでいます。

また、当社は、国連の持続可能な開発目標 (SDGs) のターゲット (3.3) である「顧みられない熱帯病 (NTDs)」の制圧に向けた活動に世界のパートナーと連携して積極的に取り組んでいます。

エーザイ株式会社の詳細情報は、<https://www.eisai.co.jp> をご覧ください。Twitter アカウント [@Eisai\\_SDGs](#) でも情報公開しています。

## 5. バイオジェン・インクについて

1978年に設立されたバイオジェンは、多発性硬化症の広範なポートフォリオを有し、脊髄性筋萎縮症の最初の治療薬を製品化し、アルツハイマー病の病理に作用する二つの治療薬を共同開発するなど、数多くの革新的なイノベーションを生み出したグローバル・バイオテクノロジー企業です。バイオジェンは神経、神経精神、特定の免疫、希少疾患といった領域において画期的な治療となりうるパイプラインを進展させ、サイエンスを通じて人々に貢献するという理念を厳格に追求し、人々がより健康的に、持続可能で平等に生きていける世界となるよう取り組んでいます。

バイオジェンに関する情報については、<https://www.biogen.com/> および SNS 媒体 [Twitter](#), [LinkedIn](#), [Facebook](#), [YouTube](#) をご覧ください。

### Biogen Safe Harbor

This news release contains forward-looking statements, including statements made pursuant to the safe harbor provisions of the Private Securities Litigation Reform Act of 1995, about the potential clinical effects of lecanemab; the potential benefits, safety and efficacy of lecanemab; potential regulatory discussions, submissions and approvals and the timing thereof; the expected data readout for the Clarity AD study; the treatment of Alzheimer's disease; the anticipated benefits and potential of Biogen's collaboration arrangements with Eisai; the potential of Biogen's commercial business and pipeline programs, including lecanemab; and risks and uncertainties associated with drug development and commercialization. These statements may be identified by words such as "aim," "anticipate," "believe," "could," "estimate," "expect," "forecast," "intend," "may," "plan," "possible," "potential," "will," "would" and other words and terms of similar meaning. Drug development and commercialization involve a high degree of risk, and only a small number of research and development programs result in commercialization of a product. Results in early-stage clinical studies may not be indicative of full results or results from later stage or larger scale clinical studies and do not ensure regulatory approval. You should not place undue reliance on these statements or the scientific data presented.

These statements involve risks and uncertainties that could cause actual results to differ materially from those reflected in such statements, including without limitation unexpected concerns that may arise from additional data, analysis or results obtained during clinical studies, including the Clarity AD clinical trial and AHEAD 3-45 study; the occurrence of adverse safety events; risks of unexpected costs or delays; the risk of other unexpected hurdles; regulatory submissions may take longer or be more difficult to complete than expected; regulatory authorities may require additional information or further studies, or may fail or refuse to approve or may delay approval of Biogen's drug candidates, including lecanemab; actual timing and content of submissions to and decisions made by the regulatory authorities regarding lecanemab; uncertainty of success in the development and potential commercialization of lecanemab; failure to protect and enforce Biogen's data, intellectual property and other proprietary rights and uncertainties relating to intellectual property claims and challenges; product liability claims; third party collaboration risks; and the direct and indirect impacts of the ongoing COVID-19 pandemic on Biogen's business, results of operations and financial condition. The foregoing sets forth many, but not all, of the factors that could cause actual results to differ from Biogen's expectations in any forward-looking statement. Investors should consider this cautionary statement as well as the risk factors identified in Biogen's most recent annual or quarterly report and in other reports Biogen has filed with the U.S. Securities and Exchange Commission. These statements are based on Biogen's current beliefs and expectations and speak only as of the date of this news release. Biogen does not undertake any obligation to publicly update any forward-looking statements, whether as a result of new information, future developments or otherwise.