



2023年10月26日
エーザイ株式会社
バイオジェン・インク

**「レケンビ®」の皮下投与製剤の中間解析結果および
Clarity AD 試験の追加解析から早期アルツハイマー病の初期段階の当事者様における
臨床上的改善データを第16回アルツハイマー病臨床試験会議（CTAD）において発表**

**開発中の皮下投与製剤は、静脈内投与よりも14%多く脳内Aβプラークを除去し、
薬物動態（AUC）は11%高く、ARIAの発現率は静脈内投与と同等**

**脳内タウの蓄積量が軽度な集団において、
76%の当事者様で18カ月後の臨床症状の悪化が見られず、
60%の当事者様で臨床症状の改善が観察（Clarity AD 試験の追加解析）**

**デュアルアクションを有する「レケンビ」は、プラークの除去後も神経細胞傷害や
神経細胞死を引き起こす可能性のある毒性が高いプロトフィブリルを継続的に除去する
ことにより神経細胞の機能をサポートし、早期アルツハイマー病当事者様に
持続的なベネフィットを提供**

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. Viehbacher、以下 バイオジェン）は、本日、米国マサチューセッツ州ボストンお
よびバーチャルで10月24日から27日まで開催中の第16回アルツハイマー病臨床試験会議
（Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference：CTAD）のLate Breaking Symposium 4「早
期アルツハイマー病（AD）に対するレカネマブ：長期投与成績、予測バイオマーカー、新規皮
下投与」において、AD治療剤「レケンビ®」（一般名：レカネマブ）の最新データを発表したこ
とをお知らせします。

1. 「レケンビ」皮下注（SC）製剤の中間解析データ：安全性と脳内アミロイドへの効果

- 1) SC週一回投与は、静脈内（IV）隔週投与より14%多く脳内アミロイドプラークを除去す
ることが、投与6カ月後のアミロイドPETを用いた予備的解析で示唆されました。
 - Clarity AD 試験*の非盲検長期継続投与試験（open-label extension: OLE）においてSC
製剤の評価を行っているSCサブスタディには、OLEでSC製剤により初めて「レケ
ンビ」を投与された72人の被験者と、Clarity ADのコア試験で「レケンビ」のIV投
与を受けた後、本サブスタディでSC投与を受けた322人の被験者が参加しました。
投与6カ月後のアミロイドPETによる脳内アミロイドのベースラインからの減少は、

OLE で新たに本剤を投与された SC 投与群で -40.3 ± 2.27 、IV 投与群では -35.4 ± 1.14 でした（センチロイド法）¹。

- 2) SC 投与時の薬物動態（AUC）は IV 投与より 11%高いことが示されました¹。
 - SC 週一回投与は、IV 隔週投与より 11%高い AUC を示しました。SC 投与の IV 投与に対する薬物暴露の 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容域である 80~125%の範囲内でした。これらのデータは、SC の用量について IV と同等の AUC を達成しうる用量の選択が可能であることを示唆しています¹。
- 3) IV 投与と比べて SC 投与における全身性の Injection Reaction は低いことが示されました。
 - SC 投与における全身性の Injection Reaction の発生頻度は低く、その症状は軽度でした。特に OLE で SC 製剤により初めて「レケンビ」の投与を受けた被験者では全身性の Injection Reaction は見られませんでした。局所注射部位反応の発現率は SC 投与全体では 8.1%で、発赤、刺激感、腫脹が生じましたが、ほとんど軽度および中等度でした。皮疹などの過敏反応は報告されていません¹。
- 4) SC サブスタディで初めて「レケンビ」投与を受けた被験者の ARIA の発現率は、Clarity AD コア試験における IV 投与と同等でした。
 - SC 投与の ARIA の発現率は IV 投与と同程度であると考えています。Clarity AD コア試験における IV 投与（n=898）による ARIA-E、ARIA-H（ARIA による脳微小出血、脳出血、脳表ヘモジデリン沈着）、ARIA-H 単独（ARIA-E を伴わない ARIA-H）の発現率はそれぞれ 12.6%、17.3%、8.9%であったのに対し、Clarity AD 試験 OLE の SC サブスタディで初めて「レケンビ」投与を受けた被験者（n=72）ではそれぞれ 16.7%、22.2%、8.3%でした。SC サブスタディで初めて「レケンビ」投与を受けた被験者数を考慮すると、直接的な比較には限界があります¹。
 - 臨床第 II 相、第 III 相試験の結果から、IV 投与においては Cmax（最大暴露量）が ARIA-E 発現の最も予測性の高い因子でした。SC 投与は比較的安定した血中濃度推移を示すことから、SC 投与においては定常状態における暴露量（AUCss）が ARIA-E 発現の予測性の高い因子であると考えられます¹。

エーザイは、「レケンビ」皮下注製剤の生物製剤ライセンス申請（BLA）を、2023 年度中に米国食品医薬品局（FDA）に提出する予定です。

2. タウ PET サブスタディの最新データ：Clarity AD 18 カ月コア試験における Low Tau 集団と Intermediate ならびに High Tau 集団の事後解析を含む

- 1) 早期 AD の初期段階と考えられる Low Tau 集団において、投与 18 カ月時点で 76%の被験者に臨床症状の悪化がみられず、60%の被験者で臨床症状の改善が認められました。
 - Clarity AD 試験では、任意のタウ PET サブスタディを行いました。タウ PET プローブ MK6240 を用いて、早期 AD の初期段階と考えられる脳内タウ蓄積量の少ない被験者（Low Tau 集団）**を同定しました。
 - 早期 AD の初期段階と考えられる Low Tau 集団は緩徐な疾患進行を示すと考えられています。投与 18 カ月時点で主要評価項目である CDR-SB（Clinical Dementia Rating-

Sum of Boxes) について、Low Tau 集団では「レケンビ」投与群では 76%で悪化が認められず、60%で改善が示されたのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 55%、28%となりました¹。

- さらに、Low Tau 集団において「レケンビ」は複数の評価指標で一貫した臨床症状の悪化抑制を示しました^{***}。これにより、早期 AD の初期段階での「レケンビ」による治療は、認知機能・日常生活機能に好ましい作用を示しました¹。
- タウ PET により脳内のタウ蓄積を観察した Clarity AD 試験のタウ PET サブスタディにおける「レケンビ」の有効性の結果は、Clarity AD 試験全体の結果と一致していました¹。

2) タウ PET サブスタディにおいて、「レケンビ」は早期 AD のタウの蓄積の進展を遅らせることが示されました。タウの脳内拡散は疾患進行の特徴です。

- Clarity AD 試験のタウ PET サブスタディでは、「レケンビ」投与により、早期 AD の初期段階でタウの蓄積が観察される側頭葉（初期 Braak 領域）においてタウタンパク質の蓄積が抑制されました。「レケンビ」投与は、Low Tau 集団において内側側頭葉におけるタウの蓄積を抑制し、Intermediate+High Tau 集団**ではより広範な脳部位でのタウ蓄積の抑制が観察されました。「レケンビ」投与によるタウを指標とした脳の各領域への影響は病期により異なっていました¹。タウの脳内拡散は疾患進行の特徴です²。

3. Clarity AD 試験 OLE における「レケンビ」の有効性結果

1) 「レケンビ」投与は、24 カ月時点でもベネフィットをもたらします。

- 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¹。
- 血液バイオマーカー（血漿中の A β 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。これらの結果は、「レケンビ」投与は、AD の病理の改善によって臨床症状の進行抑制をもたらす可能性を示しています¹。

4. 早期 AD における「レケンビ」の作用メカニズムに基づく治療根拠

1) デュアル アクションを有する「レケンビ」は、プラーク除去後も神経細胞の損傷や神経細胞死を引き起こす可能性のある毒性の高いタンパク質（プロトフィブリル****）を除去し、脳神経細胞の機能を持続的にサポートし、当事者様に継続してベネフィットを提供します。

- 「レケンビ」は、プラークの速やかな除去作用に加えて毒性の高いタンパク質（プロトフィブリル）^{2,4}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¹³、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可能性のある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します³⁻⁸。

本シンポジウムの発表は、エーザイのコーポレートウェブサイトの[投資家セクション](#)にてオンデマンドでも配信予定です（英語のみ）。

「レケンビ」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。

*臨床第III相 Clarity AD 試験は、早期 AD 当事者様 1,795 人を対象に、「レケンビ」10mg/kg またはプラセボを bi-weekly で 18 カ月投与する二重盲検並行群間比較試験（コア試験）です。コア試験後に非盲検長期継続投与試験（OLE）を実施しています。Clarity AD 試験 OLE において皮下投与の評価が進行中です。

**タウ PET プローブ MK6240 を用い、脳内タウの蓄積量が軽度の蓄積量を示す集団（Low Tau 集団：MK6240 によるカットオフ値が 1.06 未満、141 名）、中程度の集団（Intermediate Tau 集団：MK6240 によるカットオフ値が 1.06 から 2.91、191 名）、高度の集団蓄積量（High Tau 集団：MK6240 によるカットオフ値が 2.91 超、10 名）を定義しました。

***複数の評価指標：認知症の幅広いステージの重症度を評価するスケールである CDR-SB、主に記憶を評価するスケールである ADAS-Cog14、当事者様の日常生活動作を評価するスケールである ADCS MCI-ADL を用いて評価しました。

****プロトフィブリル：

- AD の病理的特徴の一つは、脳内の $A\beta$ のクラスター（プラーク）の蓄積です。プラークの形成は、それぞれの $A\beta$ が互いに結合し、凝集していく連続的な過程の結果と考えられています⁹。この過程の初期段階では、 $A\beta$ の凝集体は可溶性であり、脳内の神経に対して毒性を持つことが知られています^{10,11}。
- 可溶性 $A\beta$ 凝集体で最も毒性の高いものはプロトフィブリル³と呼ばれています。プロトフィブリルは、AD に伴う脳障害の一因と考えられており、この疾患の認知機能の低下に主要な役割を果たし、 $A\beta$ の中で最も毒性の高い形態と考えられています^{4,11}。
- プロトフィブリルは脳の神経細胞の障害を引き起こし、その結果、不溶性 $A\beta$ プラークの発生を増加させ、脳細胞膜や神経細胞間あるいは神経細胞と他の細胞間の信号を伝達する結合部への直接的な損傷を増加させるなど、複数のメカニズムを通じて認知機能に悪影響を及ぼす可能性があります。プロトフィブリルを除去することで、神経細胞の損傷や認知機能障害を減少させ、AD の進行を防ぐ可能性があると考えられています¹²。

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 β ）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。米国において、「LEQEMBI」（米国ブランド名）は、2023 年 7 月 6 日に米国食品医薬品局（FDA）よりフル承認を取得しました。米国における「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。日本においては、「レケンビ」として 2023 年 9 月 25 日に厚生労働省より「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」の効能・効果で製造販売承認を取得しました。

米国におけるフル承認に基づく処方情報、Boxed Warning は[こちら](#)から入手できます。

レカネマブについては、欧州（EU）、中国、カナダ、英国（北アイルランドを除く）、オーストラリア、スイス、韓国、イスラエルにおいても、それぞれ承認申請を行っています。中国およびイスラエルにおいては優先審査に、英国（北アイルランドを除く）においては、革新的な医薬品について上市までの時間を短縮することを目的とした ILAP（Innovative Licensing and Access Pathway）に指定されています。

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。維持投与レジメンは 201 試験 OLE において評価を行っています。

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 β 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 β 療法による基礎療法として選定されました。

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・ニーズの高い疾患をターゲットに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。SNS アカウント [X](#)、[LinkedIn](#)、[Facebook](#) 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 [X](#)、[LinkedIn](#)、[Facebook](#)、[YouTube](#) をご覧ください。

Biogen Safe Harbor

This news release contains forward-looking statements about the potential clinical effects of LEQEMBI; the potential benefits, safety and efficacy of LEQEMBI; potential regulatory discussions, submissions and approvals and the timing thereof; 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 LEQEMBI; 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.

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, AHEAD 3-45 study and SC substudy; 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 LEQEMBI;

actual timing and content of submissions to and decisions made by the regulatory authorities regarding LEQEMBI; uncertainty of success in the development and potential commercialization of LEQEMBI; 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 speak only as of the date of this news release. Biogen does not undertake any obligation to publicly update any forward-looking statements.

参考文献

1. van Dyck, C., Irizarry, M., Johnson, K., & Sperling, R. (2023, October 24-27). Lecanemab for Early Alzheimer's Disease: Long-Term Outcomes, Predictive Biomarkers and Novel Subcutaneous Administration [Conference Presentation]. Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference, Boston, MA, United States.
2. Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K. et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. 2021;26:5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>
3. LEQEMBI US Prescribing Information.
4. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
5. Brendza RP, et al. Anti-A β antibody treatment promotes the rapid recovery of amyloid-associated neuritic dystrophy in PDAPP transgenic mice *J Clin Invest*. 2005;115(2):428-433. <https://doi.org/10.1172/JCI23269>.
6. Ono K, Tsuji M. Protofibrils of Amyloid- β 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.
7. Söderberg L, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* (2023) 20:195–206 <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01308-6> Accessed October 12, 2023.
8. Hartley DM, Walsh DM, Ye CP, Diehl T, Vasquez S, Vassilev PM, Teplow DB, Selkoe DJ. Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons. *J Neurosci*. 1999;19(20):8876-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-20-08876.1999. PMID: 10516307; PMCID: PMC6782787.
9. Alzheimer's Association. (2022). Brain Tour Part 2 - Alzheimer's Effect. Retrieved September 27, 2023, from https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers/brain_tour_part_2
10. Chen, Gf., Xu, Th., Yan, Y. et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol*. 2017;38:1205. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>.
11. Habashi M., Vulta S., Tripathi K., et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease by targeting toxic soluble A β oligomers. *Biophysics and Computational Biology*. 2022;10.1073. <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.2210766119>.
12. Amin L, Harris DA. A β receptors specifically recognize molecular features displayed by fibril ends and neurotoxic oligomers. *Nat Commun*. 2021;12:3451. doi:10.1038/s41467-021-23507-z.