



2022 年 8 月 4 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、皮下注射製剤および ApoE4 遺伝子型による ARIA-E 発現に関するモデリング・シミュレーションに関する知見を
アルツハイマー病協会国際会議 (AAIC) 2022 において発表**

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫、以下 エーザイ）とバイオジェン・インク（Nasdaq：BIIB、本社：米国マサチューセッツ州ケンブリッジ、CEO：ミシェル・ヴォナツソス、以下 バイオジェン）は、このたび、脳内アミロイド病理が確認されたアルツハイマー病（AD）による軽度認知障害および軽度 AD（総称して早期 AD）の治療薬として開発中の抗アミロイドβ (Aβ) プロトフィブリル抗体レカネマブ（開発品コード：BAN2401）について、エーザイが皮下注射製剤および ApoE4 遺伝子型によるアミロイド関連画像異常（ARIA-E：浮腫／浸出）発現のモデリング・シミュレーションに関する最新知見を、米国カリフォルニア州サンディエゴで開催されているアルツハイマー病協会国際会議（Alzheimer's Association International Conference：AAIC）2022 において発表したことをお知らせします。

エーザイによる主要な発表は以下の通りです。

アブストラクト番号 #69438：健康成人におけるレカネマブ単回固定用量皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティ

本試験は、健康成人を対象とした非盲検並行群間比較臨床第Ⅰ相試験で、30 人の被験者を 10mg/kg 静脈内投与群に、29 人の被験者（うち日本人 5 人）を 700mg 単回固定用量皮下投与群に無作為に割り付けました。レカネマブの単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 49.7%（90%CI：43.54 - 56.83）でした。皮下投与後の Cmax（最高血中濃度）は、投与 72 時間後に観察され、静脈内投与の 4 分の 1 のレベルでした。このことは、約 1 時間かけて投与する静脈内投与に比べ、皮下投与後の吸収が比較的遅いことが反映された結果と考えられます。レカネマブの半減期は約 7 日であり、皮下投与と静脈内投与でほぼ同じ結果でした。有害事象の発現率は、皮下投与と静脈内投与で同様でした。中和抗体はいずれの投与でも観察されませんでした。日本人 5 人と日本人以外の薬物動態はほぼ同様でした。

アブストラクト番号 #69429：早期 AD を対象としたレカネマブの皮下投与量選択

本解析では、レカネマブの 10 mg/kg bi-weekly 静脈内投与と weekly 固定用量皮下投与との同等性を評価するために、レカネマブへの暴露量をモデリングおよびシミュレーションしました。その結果、720 mg weekly 皮下投与が、10 mg/kg bi-weekly 静脈内投与と、同等の暴露量（AUC）で

あり、アミロイド PET SUVR (standardized uptake value ratio) によって測定される脳内アミロイドの減少も同程度の有効性である可能性が示されました。一方、暴露-反応モデルから、ARIA-E の発現率と Cmax は相関していることが示されており、皮下投与後の Cmax が低いことから、レカネマブの皮下投与における ARIA-E の発現率は、静脈内投与に比較して低くなることが予想されます。

Virtual Developing Topics 発表 アブストラクト #69402/セッション VDT-4-29：レカネマブ投与当事者様における ApoE 4 遺伝子型の ARIA-E 発現率に与える影響のモデル評価

本解析では、臨床第 II 相 201 コア試験の結果を用いて、ApoE 4 遺伝子型が ARIA-E に及ぼす影響をモデリング・シミュレーションによって検討しました。モデルの予測値は、臨床第 II 相 201 非盲検長期投与試験 (OLE 試験) で新たにレカネマブ 10 mg/kg bi-weekly 投与を開始した被験者で観察された ARIA-E 発現率と比較されました。

暴露-ARIA-E モデルにおいて、臨床第 II 相 201 コア試験の結果を用いて ApoE4 遺伝子型の影響を 3 つのカテゴリー共変量 (ホモ接合体保持者、ヘテロ接合体保持者、非保持者) として解析した結果、ApoE 4 遺伝子型 (ホモ接合体保持者) は有意な共変量であり、ARIA-E 発現率は定常状態における Cmax と最も強い相関がありました。一方、ApoE 4 非保持者とヘテロ接合体保持者の間で、ARIA-E 発現率に統計的な有意差は見られませんでした。レカネマブ 10 mg/kg bi-weekly 投与した際の ARIA-E の発現率は、ApoE 4 ホモ接合体保持者では 22.5%、ヘテロ接合体保持者では 6.8%、ApoE 4 非保持者では 5.4%と予測されました。OLE 試験で、新たにレカネマブ 10 mg/kg bi-weekly 投与を開始した APOE4 ホモ接合体保持者の ARIA-E 発現率は 25% (4 人中 1 人) であり、モデルでの予測 22.5%と同等でした。ARIA は、アミロイドをターゲットとする治療法に関連する有害事象であり、治療中のモニタリングと管理が不可欠です。

エーザイの Alzheimer's Disease and Brain Health、Deputy Chief Clinical Officer である Michael Irizarry M.D.は、「ペイシェントジャーニーをシンプルにし、ヒューマン・ヘルスケア (hhc) ミッションを達成するため、エーザイは、当事者様が自宅で使用することが可能なレカネマブの皮下注射製剤の開発をめざしています。今回当社が発表した皮下投与のバイオアベイラビリティ、および静脈内投与との比較に関する新たなデータは、現在実施中の臨床第 III 相 Clarity AD 試験 OLE における適切な皮下投与量を決定するために使用されました。また、ApoE 4 遺伝子型が ARIA-E 発現に及ぼす影響を検討したこれまでのモデリングを発展させ、レカネマブの臨床試験において ARIA-E の発現に最も影響を受ける当事者様集団についての理解を一層深めました。2022 年の秋に主要評価データ取得が予定されている臨床第 III 相 Clarity AD 試験のデータをもとに、モデルをアップデートしてまいります」と述べています。

バイオジェンの Head of Neurodegenerative Research Unit である Dominic Walsh は、「私たちは、引き続き AD の患者さんの治療法に関する情報を提供し、新しい治療法の開発をさらに進めていきます。皮下投与は、将来、患者さんや介護者の方にとって使いやすい選択肢となる可能性があり、この剤形についてエーザイと共同開発を続けてまいります」と述べています。

エーザイは、レカネマブについて、2022 年 7 月 5 日（米国時間）、迅速承認制度に基づく生物製剤ライセンス申請（Biologics License Application：BLA）が米国食品医薬品局（FDA）に受理され、優先審査（Priority Review）の指定を受けたことを発表しました。PDUFA（Prescription Drugs User Fee Act）アクション・デート（審査終了目標日）は 2023 年 1 月 6 日に定められました。レカネマブについては、現在、臨床第Ⅲ相 Clarity AD 試験が進行中であり、2022 年の秋に主要評価データを取得する予定です。FDA は、Clarity AD 試験の結果について、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。

以上

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

参考資料

1. レカネマブ（開発品コード：BAN2401）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、可溶性のアミロイド β （A β ）凝集体（プロトフィブリル）に対するヒト化モノクローナル抗体です。レカネマブは、アルツハイマー病（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 A β プロトフィブリルに選択的に結合して無毒化し、脳内からこれを除去することで 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。現在、レカネマブは抗 A β 抗体で唯一漸増投与が不要な早期 AD 治療薬をめざして開発中です。早期 AD を対象とした大規模臨床第Ⅱ相試験（201 試験）においては、事前に規定したレカネマブ 10mg/kg bi-weekly 18 カ月静脈投与における解析の結果は、脳内 A β 蓄積量の減少（ $p<0.0001$ ）と ADCOMS*による臨床症状の悪化抑制（ $p<0.05$ ）を示しました。なお、12 カ月投与時における主要評価項目**は達成しませんでした。201 試験（コア期間）の後、投与を休止していたギャップ期間（平均 24 カ月）を経て、レカネマブ 10mg/kg bi-weekly 投与の安全性と有効性を評価する Open-Label Extension 試験が進行中です。

現在、201 試験の結果に基づき、早期 AD を対象とした検証用の一本の臨床第Ⅲ相試験（Clarity AD）を実施中です。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 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）と共同で行っています。ACTC は、National Institutes of Health、National Institute on Aging による資金提供を受けています。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。さらに、レカネマブの皮下注射製剤の臨床第Ⅰ相試験が進行中です。

* ADCOMS（Alzheimer's Disease Composite Score）：アルツハイマー病コンポジットスコアは、早期

AD の変化を感度よく検出することを目的とし、ADAS-cog（Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale）、MMSE（Mini-Mental State Examination）、CDR（Clinical Dementia Rating）の 3 つの臨床評価尺度を組み合わせたエーザイが開発した評価指標

** 投与 12 カ月時点において ADCOMS による臨床症状の抑制がプラセボ投与群に対し 25%低下する確率が 80%以上とする

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ун 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

神経科学領域のパイオニアであるバイオジェンは、最先端の医学と科学を通じて、重篤な神経学的疾患、神経変性疾患の革新的な治療法の発見および開発を行い、その成果を世界中の患者さんに提供しています。1978 年にチャールズ・ワイスマン、ハインツ・シェイラー、ケネス・マレー、ノーベル賞受賞者であるウォルター・ギルバートとフィリップ・シャープにより設立されたバイオジェンは、世界で歴史のあるバイオテクノロジー企業のひとつです。バイオジェンは多発性硬化症の領域をリードする製品ポートフォリオを持ち、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最初で唯一の治療薬を提供しています。また、生物製剤の高い技術力を活かしてバイオシミラーの製品化を行い、業界内で最も多様な神経科学領域のパイプラインに注力し、進展させており、アンメットニーズが高い疾患領域の患者さんの治療水準に変化をもたらしています。

2020 年、バイオジェンは、気候、健康、公平さが深く相互に関連する課題に対して、20 年間に 2 億 5000 万ドルを投資する大規模な取組みを開始しました。Healthy Climate, Healthy Lives ™ は、ビジネス全体で化石燃料の使用をゼロにし、著名な研究機関とのコラボレーションを構築して科学研究を進展させ、人類の健康を改善し、発展途上のコミュニティをサポートすることを目的としています。

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.

###