



2023年1月16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プロトフィブリル抗体「レカネマブ」について、 日本において早期アルツハイマー病に係る適応で新薬承認を申請

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：Christopher A. Viehbacher、以下 バイオジェン）は、本日、エーザイが抗アミロイドβ（Aβ）プロトフィブリル¹抗体レカネマブ（一般名、米国ブランド名：LEQEMBI™）について、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（MCI）および軽度認知症（総称して早期 AD）に係る適応で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に新薬承認申請を行いましたのでお知らせします。

今回の申請は、レカネマブ投与による早期 AD の臨床症状の悪化抑制を実証した臨床第Ⅲ相 Clarity AD 試験、臨床第Ⅱb 相試験（201 試験）に基づくものです。また、本申請に先立ち、審査期間の短縮をめざして医薬品事前評価相談制度を活用しています。

Clarity AD 試験において、レカネマブは、主要評価項目である全般臨床症状（CDR-SB²：Clinical Dementia Rating Sum of Boxes）について、投与後 6 カ月以降すべての評価時点において統計学的に高度に有意な悪化抑制を示しました。また、全ての重要な副次評価項目においても統計学的に高度に有意な結果が認められました。特に、アミロイド PET 評価では、レカネマブ投与後 3 カ月からすべての評価時点で、統計学的に有意な脳内アミロイド蓄積の減少がみられ、ADCS MCI-ADL³ を指標とする日常生活動作低下の抑制も示されました。安全性評価として、レカネマブ投与群で最も多かった有害事象（10%以上）は、Infusion reaction、ARIA-H（ARIA による脳微小出血、脳出血、脳表へモジデリン沈着）、ARIA-E（浮腫／浸出）、頭痛および転倒でした。

本試験の結果は、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。

レカネマブについては、米国において、2023年1月6日に米国食品医薬品局（FDA）より AD 治療薬として迅速承認を取得し、同日、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）を提出しました。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）を提出しました。中国においては、2022年12月に中国の国家薬品监督管理局（NMPA）に BLA のデータ提出を開始しました。

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 | |
|--|---|
| 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。米国において、LEQEMBI は、2023 年 1 月 6 日に米国食品医薬品局（FDA）より迅速承認を取得しました。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。米国における処方情報は [こちら](#) から入手できます。

米国において、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）を提出しました。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）を提出しました。中国においては、2022 年 12 月に中国の国家薬品监督管理局（NMPA）に BLA のデータ提出を開始しました。

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 Aβ 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。本試験において、レカネマブは抗 Aβ 療法による基礎療法として選定されました。

2. レカネマブの臨床第 II 相試験と臨床第 III 相試験について

[臨床第 II b 相試験（201 試験）](#) は、早期 AD 当事者様 856 人（うち日本人 34 人）を対象に、レカネマブまたはプラセボを 18 カ月投与する二重盲検並行群間比較用量設定試験として実施しました。レカネマブ投与により、脳内アミロイドβ蓄積量を評価する PET SUVR の用量依存的、経時的かつプラセボと比較し

て有意な減少が認められました。また、投与後 18 カ月において、ADCOMS⁴、CDR-SB、ADAS-cog14⁵を指標とした用量依存的な臨床症状の悪化抑制が認められ、10mg/kg bi-weekly 投与群における抑制率はそれぞれ 29.7%、26.5%、47.2%でした。なお、12 カ月投与時における主要評価項目⁶は達成しませんでした。10mg/kg bi-weekly 投与群で発現した主な有害事象（発現率5%以上かつプラセボ群より高頻度）は、Infusion reaction（19.9%）、頭痛（13.7%）、ARIA-E（9.9%）、咳嗽（8.7%）、下痢（8.1%）、浮動性めまい（7.5%）、脳微小出血（5.6%）でした。

臨床第III相 Clarity AD 試験は、早期 AD 当事者様 1,795 人（うち日本人 152 人）を対象に、レカネマブ 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として実施しました。

本試験において、主要評価項目である投与 18 カ月時点の CDR-SB スコアのベースラインからの平均変化量について、レカネマブ投与群、プラセボ投与群はそれぞれ 1.21、1.66 であり、その変化量の差は -0.45（[95%信頼区間（CI）：-0.67, -0.23]；P = 0.00005）となり統計学的に高度に有意な結果が認められ、レカネマブ投与群はプラセボ投与群と比較して 27%の全般臨床症状の悪化抑制を示しました。CDR-SB スコアの平均変化量の差は、投与 6 カ月時点（変化量の差：-0.17 [95%CI：-0.29, -0.05]；P<0.01）から 3 カ月毎のすべての評価時点においてプラセボ投与群と比較して統計学的に高度に有意な結果を示し、その絶対値は経時的に拡大を示しました（全評価ポイントで p<0.01）また、重要な副次評価項目であるアミロイドポジット断層法（PET）測定（センチロイド法）による脳内アミロイド蓄積、ADAS-Cog14、ADCOMS および ADCS MCI-ADL のすべての項目において、レカネマブ投与群はプラセボ投与群と比較して統計学的に高度に有意な結果（P<0.001）が認められました。

安全性評価として、レカネマブ投与群で最も多かった有害事象（10%以上）は、Infusion reaction（レカネマブ：26.4%、プラセボ：7.4%）、ARIA-H（ARIA による脳微小出血、脳出血、脳表ヘモジデリン沈着）（レカネマブ：17.3%、プラセボ：9.0%）、ARIA-E（浮腫/浸出）（レカネマブ：12.6%、プラセボ：1.7%）、頭痛（レカネマブ：11.1%、プラセボ：8.1%）および転倒（レカネマブ：10.4%、プラセボ：9.6%）でした。Infusion reaction は大部分が軽度から中等度（グレード 1-2：96%）であり、その多くは初回投与時に発現しました（75%）。本試験の 18 カ月の二重盲検試験期間中における死亡例はレカネマブ投与群で 0.7%、プラセボ投与群で 0.8%でしたが、レカネマブやアミロイド関連画像異常（ARIA）発現に関連する死亡例はありませんでした。重篤な有害事象の発現率は、レカネマブ投与群で 14.0%、プラセボ投与群で 11.3%でした。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAEs）は、レカネマブ投与群で 88.9%、プラセボ投与群で 81.9%でした。投薬中止に至った TEAEs は、レカネマブ投与群で 6.9%、プラセボ投与群で 2.9%でした。

レカネマブの ARIA 発現プロファイルは、臨床第II相試験（201 試験）結果を踏まえ、総じて想定内でした。ARIA-E は、画像判定では大部分が軽度から中等度（ARIA -E 発現者の 91%）であり、無症候（同 78%）でした。その多くは治療開始後 3 カ月以内に発現（同 71%）し、検出後 4 カ月以内に消失（同 81%）しました。症候性の ARIA-E の発現率は、レカネマブ投与群で 2.8%であり、最も一般的な症状として頭痛、視覚障害、錯乱が報告されました。症候性 ARIA-H の発現率は、レカネマブ投与群で 0.7%、プラセボ投与群で 0.2%でした。ARIA-H のみ（ARIA-E を発現していない被験者での ARIA-H）は、レカネマブ投与群（8.9%）、プラセボ投与群（7.8%）であり、差はありませんでした。

3. 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。

4. 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

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。

5. 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 アカウト @Eisai_SDGs でも情報公開しています。

6. バイオジェン・インクについて

神経科学領域のバ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。

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。

¹ プロトフィブリルは、75-500Kd の可溶性 A β 凝集体です。

² CDR-SB は、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および介護者様からの情報で評価します。6 項目のスコアの合計点が CDR-SB のスコアとなり、早期ステージの AD を対象とした治療薬の適切な有効性評価項目としても使用されます。

³ ADCS MCI-ADL は MCI 当事者様の日常生活動作を評価するスケールであり、最近の日常生活動作における実際の様子を被験者のパートナーへの 24 項目の質問から評価します。

⁴ ADCOMS 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、MMSE (Mini-Mental State Examination)、CDR 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です。

⁵ ADAS-Cog は、AD を対象とした臨床試験でグローバルに最も広く用いられている検査方法です。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、MCI を含む早期 AD を対象とした試験で用いられています。

⁶ 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

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 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.