



2024年10月31日  
エーザイ株式会社  
バイオジェン・インク

## デュアルアクションを有するレカネマブの継続治療によるベネフィットに関するデータを 第17回アルツハイマー病臨床試験会議（CTAD）において発表

- 新規測定法によりプロトフィブリルと神経変性バイオマーカーの関係が明らかに—
- レカネマブによる5年間の継続投与の当事者様・介護者視点の報告—
- プレクリニカルADを対象とするAHEAD試験における血液バイオマーカーによる  
脳内アミロイドの蓄積予測に関するデータも発表—

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：Christopher A. Viehbacher、以下 バイオジェン）は、このたび、スペイン、マドリードおよびバーチャルで開催される第17回アルツハイマー病臨床試験会議（Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference：CTAD）において、抗 A $\beta$  プロトフィブリル\*抗体であるレカネマブ（一般名、製品名「レケンビ®」）に関する最新データを発表したことをお知らせします。

### レカネマブによる早期AD当事者様への継続治療のベネフィット

2024年7月、アルツハイマー病協会国際会議（AAIC）2024において、レカネマブの臨床第III相 Clarity AD 試験のコア試験に続く非盲検長期継続投与試験（OLE）の結果を発表し、レカネマブ投与群のCDR-SB（全般臨床症状）のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して投与18カ月時点で-0.45であったのに対して、36カ月時点ではADの自然経過コホート\*\*による低下と比較して-0.95まで拡大すること、ならびに次の病態ステージへの移行する相対リスクを30%低減させることを示しました。また、Clarity AD 試験のタウ PET サブスタディにおけるレカネマブの3年間の継続治療により、ベースライン時に脳内タウの蓄積がないもしくは少ない（No/Low tau）当事者様で、CDR-SBが59%で改善あるいは維持が示され、51%で改善が認められたことも発表しました<sup>1</sup>。

今回、Clarity AD 試験において、ベースライン時に脳内アミロイドの蓄積が少ない当事者様（60センチロイド未満：Low アミロイド）の3年間の継続投与の結果を発表しました。Low アミロイドの当事者様におけるCDR-SBは46%で改善あるいは維持が示され、33%で改善が認められました。主に記憶を評価するスケールであるADAS-Cog14では、当事者様の46%で改善あるいは維持が示され、43%で改善が認められました。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では、当事者様の51%に改善あるいは維持が示され、48%で改善が認められました。これらのことから、より早期の段階（No/Low tau 群およびLow アミロイド群）においてレカネマブによる治療を開始することにより、早期AD当事者様の病態進行にポジティブな影響を与え、長期にわたる持続的なベネフィットがもたらされる可能性が示唆されました<sup>2</sup>。

3年間の継続治療において新たな安全性に関する兆候は観察されませんでした。アミロイド関連画像異常(ARIA)のほとんどは治療開始後6カ月以内に発現し、その後のコア試験期間においてARIA発現率は低く、プラセボと同様であることが確認されました。また、継続投与期間中のApoE $\epsilon$ 4ステータス別のARIAの発現率に関しても、ApoE4ホモ接合対保有者の方がヘテロ接合体や非保有者より高いものの、18カ月のコア試験終了後はApoE $\epsilon$ 4ステータスに因らず低下していくことが示されました<sup>2</sup>。

### AD脳におけるプロトフィブリルと神経変性疾患バイオマーカーとの相関

レカネマブは、プラークの速やかな除去作用に加え、プラーク除去後も引き続き神経細胞傷害や神経細胞死を起こす毒性の高いプロトフィブリルを選択的に取り除く、デュアルアクションを有する唯一の早期AD治療薬です。プロトフィブリルはADの初期段階から脳内に蓄積し、神経細胞機能の喪失や異常、炎症、記憶障害を引き起こします。これまでの非臨床研究において、抗プロトフィブリル抗体は、プロトフィブリルによる神経機能障害と記憶障害を抑制することが示されています。

ヒトにおける脳脊髄液(CSF)中のプロトフィブリルは微量であり正確な定量が困難であることが課題でしたが、エーザイは新しい測定法の開発に成功し、CSF中のプロトフィブリルを正確に定量できるようになりました。

この新たな測定法による研究の結果、AD当事者様のCSF中のプロトフィブリル量は、A $\beta$ プラーク蓄積量に関連するバイオマーカーであるCSF中のA $\beta$ 42よりも、神経変性のバイオマーカーであるCSF中の総タウ、Neurograninとのより強い相関が観察され、プロトフィブリルがシナプスの機能障害と密接に関連することが示されました。また、プラークとは異なりプロトフィブリルは拡散性を有することが認められました。これらの結果から、プロトフィブリルがAD脳における神経変性に大きな役割を果たすことが示唆されました<sup>3</sup>。

### レカネマブによる早期AD当事者様の治療：米国におけるリアルワールドと臨床試験の長期投与からの洞察

Barrow Neurological InstituteのMoreno Family Chair for Alzheimer's Research、Vice Chairman for Research and Professor of Department of NeurologyであるMarwan Noel Sabbagh博士が、米国における医療データベースKomodo Research Databaseのレセプトデータをもとに、2023年1月6日から2024年7月30日の間のレカネマブ治療の実態を分析した結果を発表しました。米国においてレカネマブは、米国FDAが承認した適応症、投与量ならびにモニタリングのガイドラインに則って使用され、レカネマブ治療のアクセスは拡大していることが示されました。一方で、地方でのアクセスやヘルスケアサービスを十分に受けられていない人々への疾患啓発支援が進んでいないことが課題として挙げられました<sup>4</sup>。

Alzheimer's Research and Treatment CenterのDavid Watson博士からは、臨床第II相201試験とClarity AD試験から継続してレカネマブによる治療を受けている当事者様についての報告がありました。本施設では両試験で合計136人が試験に参加し、66人がコア試験終了後もレカネマブ投与の継続を選択しました。そのうち40人が3年以上投与を継続、13人が5年以上投与を継続しています。Clarity AD試験から現在も3年以上投与を継続している当事者様の半数以上(24人中15人)において疾患ステージが維持されていることが認められました。また、5年以上のレカネマブ治療を受けた当事者様あるいは介護者計11人にアンケートを実施した結果、全員がレカネマブ治

療に対して「非常に満足」あるいは「満足」していると回答しました。さらに、45%から 73%の当事者様が、レカネマブ治療によって、日常生活や社会活動、記憶などの状態について、「頻繁に」あるいは「非常に頻繁に」に前向きに感じるとの回答がありました。なお、長期投与による新たな安全性の兆候は観察されていません<sup>5</sup>。

### AHEAD 3-45 試験の進捗：血液バイオマーカーを用いたスクリーニング適格率の向上と、被験者登録の完了

AHEAD 3-45 試験は、認知機能は正常であるものの脳内 A $\beta$  蓄積が境界域レベルあるいは陽性であるプレクリニカル AD におけるレカネマブ治療の有効性を評価する臨床第III相試験です。AHEAD 3-45 試験では、スクリーニングとして血液検査、認知機能検査 (PACC-5<sup>\*\*\*</sup>)、アミロイド PET 検査、MRI 検査、タウ PET 検査を行い、アミロイド PET 検査による脳内 A $\beta$  蓄積量に基づき、脳内 A $\beta$  が境界域の A3 トライアルと脳内 A $\beta$  が陽性の A45 トライアルに被験者の割付がされます。認知機能障害のない被験者におけるアミロイド PET 検査の適格率を向上させるために、血液バイオマーカー検査によるスクリーニングが重要となります。スクリーニングで血漿中の A $\beta$  42/40 比と p-tau217/tau217 比を用いることで、アミロイド PET 検査でのスクリーニング脱落率を従来の 70%以上から 30%未満まで大幅に改善することができました。特に、血漿中 p-tau217 はアミロイド PET 検査との相関が示され、脳内アミロイドの増加を識別する有用な血液バイオマーカーであることが裏付けられました<sup>6</sup>。

なお、2024 年 10 月に AHEAD 3-45 試験の被験者登録を完了しました。

### Lannfelt 名誉教授が Lifetime Achievement Award を受賞

また、ウプサラ大学 Lars Lannfelt 名誉教授が、AD における科学的発見と医薬品開発における先駆的な業績が認められ、CTAD Lifetime Achievement Award を受賞されました。その受賞講演として Keynote Speech を行い、家族性 AD のアークティック変異の発見から、プロトフィブリルを AD 治療ターゲットとする治療戦略への応用、レカネマブの開発までを概説されました。

エーザイは、レカネマブの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。

\*プロトフィブリルは、AD による脳損傷に寄与し、この進行性の深刻な疾患の認知機能低下に主な役割を果たす、最も毒性が高い A $\beta$  種であると考えられています<sup>7</sup>。プロトフィブリルは脳内の神経細胞の損傷を引き起こし、その結果、複数のメカニズムを介して認知機能に悪影響を及ぼす可能性があります。そのメカニズムとして、不溶性 A $\beta$  プラークの発生を増加させるだけでなく、神経細胞やその他の細胞間のシグナル伝達に直接的な損傷を起こすことも報告されています。プロトフィブリルを減らすことで、神経細胞への損傷や認知機能障害を軽減させ、AD の進行を防ぐ可能性があると考えられています<sup>8</sup>。

\*\*ADNI は、AD の発症を予測し、治療の有効性を確認する方法を開発するために 2005 年に開始された臨床研究プロジェクトです。ADNI 観察コホートは、事前に設定され Clarity AD 試験の設計時に使用されました。また、本コホートは Clarity AD 試験当事者様と同等な集団です。つまり、Clarity AD 試験被験者様と同じ背景を有する ADNI 参加者は、Clarity AD 試験の 18 カ月のコア試験におけるプラセボ群と同程度の病態の進行を示しました。

\*\*PACC-5 はプレクリニカル AD の方の認知機能の変化を高感度に測定する複合的な尺度です。

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 <a href="mailto:public.affairs@biogen.com">public.affairs@biogen.com</a>

#### 参考資料

#### 1. レカネマブについて

レカネマブ（一般名）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 $\beta$ ）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、アルツハイマー病（AD）による軽度認知障害または軽度認知症に係る適応で、米国、日本、中国、韓国、香港、イスラエル、アラブ首長国連邦、英国（北アイルランドを除く）で承認を取得しています。これらの国々での承認は、エーザイが実施した大規模グローバル臨床第III相試験である Clarity AD 試験のデータに基づくものであり、本試験においてレカネマブ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有意な結果をもって達成しました<sup>9,10</sup>。なお、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、脳表ヘモジデリン沈着）、ARIA-E（浮腫／浸出）、頭痛および転倒でした。

レカネマブは、米国、日本、中国で発売されています。また、欧州（EU）をはじめ、10 の国と地域で承認申請を行っています。

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 $\beta$  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 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 $\beta$  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 治療剤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年の創立以来、バイオジェンは世界をリードするバイオテクノロジー企業で、患者さんの人生を変革し、株主や私たちのコミュニティに価値をもたらす新薬をお届けするために革新的なサイエンスを開拓しています。私たちは優れた治療アウトカムをもたらすファースト・イン・クラスの治療薬や治療法を推進するために、人類の生物学に対する深い理解を応用し、異なるモダリティを活用します。私たちは長期的な成長をもたらすために投資利益率のバランスを考慮した上で、果敢にリスクを取るというアプローチを採択しています。

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 [X](#)、[LinkedIn](#)、[Facebook](#)、[YouTube](#) をご覧ください。

#### Biogen Safe Harbor

This news release contains forward-looking statements, including 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 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.

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; 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; and third party collaboration risks; 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. Sperling, R., Selkoe, D., Reyderman, L., Youfang, C., Van Dyck, C. (2024, July 28 - August 1). Does the Current Evidence Base Support Lecanemab Continued Dosing for Early Alzheimer's Disease? [Perspectives Session] Alzheimer's Association International Conference, Philadelphia, PA, United States.
2. Van Dyck, C. (2024, October 29-November 1). Does the Current Evidence Base Support Lecanemab Continued Dosing for Early Alzheimer's Disease? [Symposium on Lecanemab Continued Dosing] Clinical Trials for Alzheimer's Disease, Madrid, Spain.
3. De Simone, F., Buitrago, L., Benina, N., et al. (2024, October 29-November 1). The use of plasma biomarkers for the prediction of Amyloid positivity. [Oral Presentation] Clinical Trials for Alzheimer's Disease, Madrid, Spain.
4. Sabbagh, M., Zhao, C., Mahendran, M. et al. (2024, October 29-November 1). Lecanemab Treatment in Real World Settings in the United States. [Late Breaking Symposium 2]. Clinical Trials for Alzheimer's Disease, Madrid, Spain.
5. Watson, D., Neam, M., Stafford, M. et al. (2024, October 29-November 1). Transitioning from Clinical Trial to Clinical Practice for Long-Term Lecanemab Treatment in Early Alzheimer's Disease: Perspectives from an Alzheimer's Disease Treatment Center. [Poster Presentation]. Clinical Trials for Alzheimer's Disease, Madrid, Spain.
6. Sperling, RA., Rissman, R., Johnson, KA., et al. (2024, October 29-November 1). Screening Plasma Biomarkers, Amyloid and Tau PET Imaging in the AHEAD 3-5 Study. [Late Breaking Symposium 1]. Clinical Trials for Alzheimer's Disease, Madrid, Spain.
7. Amin L, Harris DA. A  $\beta$  receptors specifically recognize molecular features displayed by fibril ends and neurotoxic oligomers. *Nat Commun.* 2021;12:3451. doi:10.1038/s41467-021-23507-z
8. Ono K, Tsuji M. Protofibrils of Amyloid- $\beta$  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.
9. Eisai presents full results of lecanemab Phase 3 confirmatory Clarity AD study for early Alzheimer's disease at Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) conference. Available at: <https://www.eisai.com/news/2022/news202285.html>
10. van Dyck, C., et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine.* 2023;388:9-21. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212948>.