



2022 年 9 月 28 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 ($A\beta$) プロトフィブリル抗体「レカネマブ」について、
1,795 人の早期アルツハイマー病当事者様を対象としたグローバル大規模臨床第Ⅲ相 CLARITY AD
検証試験において、統計学的に高度に有意な臨床症状の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成**

- 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を示す
- 想定内のアミロイド関連画像異常 (ARIA) 発現プロファイルを示す
- エーザイは本試験結果をもとに 2022 年度中の米国フル承認申請、および日本、欧州での承認申請をめざす

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、抗アミロイド β ($A\beta$) 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、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 (Mild Cognitive Impairment：MCI) および軽度 AD（これらを総称して早期 AD と定義）を対象とした大規模なグローバル臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験において主要評価項目 (CDR-SB：Clinical Dementia Rating Sum of Boxes*) 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、良好なトプライン結果を取得したことをお知らせします。本試験結果に基づいて、エーザイは、2022 年度中の米国におけるフル承認申請、ならびに日本、欧州における販売承認申請をめざし、各国当局と協議を行います。本試験結果については、アルツハイマー病臨床試験会議 (CTAD：Clinical Trials on Alzheimer's Disease) において、2022 年 11 月 29 日に発表し、査読付き医学誌で公表する予定です。

*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。

本試験の intent-to-treat (ITT) 集団における解析の結果、投与 18 カ月時点での全般臨床症状の評価指標である CDR-SB スコアの平均変化量は、レカネマブ投与群がプラセボ投与群と比較して -0.45 となり 27%の悪化抑制を示し ($p=0.00005$)、主要評価項目を達成しました。また、CDR-SB は投与 6 カ月以降全ての評価ポイントにおいてレカネマブ投与群がプラセボ投与群と比較して

統計学的に高度に有意な悪化抑制を示しました（全評価ポイントで $p<0.01$ ）。重要な副次評価項目であるアミロイド PET 測定による脳内アミロイド蓄積、ADAS-cog14（Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 14）、ADCOMS（Alzheimer's Disease Composite Score）および ADCS MCI-ADL（Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment）の投与 18 カ月時点での変化についても、全ての項目においてプラセボと比較して統計学的に高度に有意な結果を示しました（ $p<0.01$ ）。

抗アミロイド抗体に関連する有害事象であるアミロイド関連画像異常（ARIA）については、ARIA-E（浮腫/浸出）の発現率は、レカネマブ投与群で 12.5%、プラセボ投与群で 1.7%であり、その内、症候性の ARIA-E の発現率は、レカネマブ投与群で 2.8%、プラセボ投与群で 0.0%でした。ARIA-H（ARIA による脳微小出血、大出血、脳表ヘモジデリン沈着）の発現率は、レカネマブ投与群で 17.0%、プラセボ投与群で 8.7%でした。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（8.8%）とプラセボ投与群（7.6%）で差はありませんでした。ARIA（ARIA-E および/または ARIA-H）の発現率はレカネマブ投与群で 21.3%、プラセボ投与群で 9.3%でした。総じてレカネマブの ARIA 発現プロファイルは想定内でした。

本試験は、早期 AD 当事者様 1,795 人を対象とした、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化グローバル臨床第Ⅲ相検証試験です。被験者は、レカネマブ 10 mg/kg bi-weekly 投与群またはプラセボ投与群に 1:1 で割り付けられました。ベースライン時における被験者特性はレカネマブ投与群、プラセボ投与群ともに類似しており、バランスがとれていました。被験者登録基準においては、幅広い合併症あるいは併用治療（高血圧症、糖尿病、心臓病、肥満、腎臓病、抗凝固剤併用など）を許容しています。また、米国における民族的・人種的多様性を考慮したエーザイの被験者募集戦略により、米国における総登録者の約 25%がヒスパニック系およびアフリカ系アメリカ人となりました。これらの包括的な被験者登録基準と民族・人種多様性の確保の結果、米国においてはメディケア加入者と概ね同様な分布となりました。

エーザイの CEO である内藤晴夫は「エーザイは 1990 年代後半にアリセプトを米国、日本で発売して以来、世界 100 カ国以上で承認を得て、認知症当事者様、そのご家族にお届けすると共に、疾患啓発やまちづくりを通じて人々との共感を築いてきました。アリセプトから約 25 年を経て、この度レカネマブ（抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体）のピボタルスタディーに良好な結果を得、AD コミュニティーの期待に応えることができることは、我々の使命を果たすことであり重要であります。AD は当事者様とご家族にとり大きな損失であると同時に、社会にとっても生産性の低下、社会的費用の増大、疾患に対する憂慮の拡大など、甚大な影響を及ぼしており、その解決や軽減に資することは大きなインパクトがあると存じています。また AD の病態生理学的側面においても、今回の結果は、 $A\beta$ の脳内異常蓄積が原因の一つであるとする $A\beta$ 仮説をプロトフィブリルをターゲットとするレカネマブが臨床試験において証明することとなり、これからの AD の診断・治療の充実、そして様々な治療オプションの開発の活発化など新たな地平を拓くことに繋がると期待しています。Clarity AD 試験の成功は、試験にご参加いただいた当事者様、そのご家族、介護者様、

そして世界中の治験医師の皆様の献身的なご協力のもとに達成できた成果であり、我々はその貴重なご貢献に深く感謝いたします」と述べています。

バイオジェンの CEO であるミシェル・ヴォナツソスは「本日の発表は、レカネマブが AD の進行を遅らせ、認知機能と日常生活機能に意義のある影響を与える可能性を示しており、承認されれば、患者さんとそのご家族に希望をもたらすものです。凝集した脳内 A β の除去が、この疾患の早期段階の患者さんの病気の進行を遅らせることとの関連を示したことは重要と考えています。この画期的な国際共同治験に参加された多くの患者さんに感謝するとともに、これまで十分な治療を受けていなかった層の方々の登録に尽力いただいた治験担当医の皆様に謝意を表します。ニューロサイエンスにおけるパイオニアとして、この病気を克服するためには複数のアプローチと治療選択肢が必要であると考えており、今回の結果の意義について、患者さん、科学や医学の専門家コミュニティと議論していくことを楽しみにしています」と述べています。

米国において、レカネマブは、2022 年 7 月に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、現在審査中です。本迅速承認申請は優先審査（Priority Review）の指定を受け、PDUFA（Prescription Drugs User Fee Act）アクション・デート（審査終了目標日）が 2023 年 1 月 6 日に定められました。FDA は、本 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。迅速承認制度では本検証試験以外の全てのデータが審査され、フル承認に向けた申請においては主に検証試験が審査対象となります。我々は、迅速承認制度により本試験の審査以外のパートの審査を先行して完了することにより、米国において、一日でも早くフル承認に基づきレカネマブを当事者様へお届けすることをめざしています。日本においても、2022 年 3 月より、医薬品事前評価相談制度を活用し、本検証試験以外の申請データを医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出しています。これにより、今回の Clarity AD 試験に基づく申請に対する審査期間を短縮し、一日でも早くレカネマブを当事者様へお届けすることをめざします。

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	
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

1. Clarity AD の概要

試験名称	早期アルツハイマー病患者を対象に、レカネマブの安全性及び有効性を検証することを目的とした試験（Clarity AD）
対象	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）を対象（グローバルで 1,795 人、および中国で進行中の 111 人）
投与法	レカネマブを 10mg/kg bi-weekly 投与
治療期間	18 カ月
実施地域	日本、米国、欧州、中国
主要評価項目	ベースラインから投与 18 カ月時点での CDR-SB（Clinical Dementia Rating Sum of Boxes）の変化
主な副次評価項目	ベースラインから投与 18 カ月時点での、アミロイド PET 測定による脳内アミロイド蓄積、ADAS-cog14*（Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 14）、ADCOMS**（Alzheimer's Disease Composite Score）および ADCS MCI-ADL***（Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment）

* 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。

** 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。

*** 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。

2. 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、可溶性のアミロイド β （ $A\beta$ ）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、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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 抗体で唯一漸増投与が不要な早期 AD 治療薬として開発中です。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 $A\beta$ 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 9～59 カ月の無投与期間（平均 24 カ月、参加者 180 人）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。

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。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。

* 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

3. アミロイド関連画像異常 (ARIA) について

アミロイド関連画像異常 (ARIA) は、アミロイドをターゲットとする治療法の重要な有害事象であり、通常、時間の経過とともに減少する脳内の一時的な浮腫/浸出 (ARIA-E) として最も一般的に見られます。一部の人々は、浮腫とともに脳の表面上あるいはやや内側に小さな出血の斑点 (ARIA-H) ができることもあります。ARIA-E を発現した人の多くは無症状ですが、頭痛、錯乱、めまい、視力の変化、吐き気などの症状が現れる人もいます。

4. 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。

5. 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。

6. 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。

7. 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.