

2023年1月10日

各 位

会 社 名 エーザイ株式会社
代表者名 代表執行役 CEO 内藤 晴夫
(コード 4523 東証プライム市場)
問 合 せ 先 執行役
コーポレートコミュニケーション担当
佐々木 小夜子 (TEL 03-3817-5120)

**LEQEMBI (レカネマブ)、米国においてアルツハイマー病治療薬として
フル承認に向けた生物製剤承認一部変更申請 (sBLA) を提出**

1月7日13時30分に、標記のプレスリリースを発表しましたので、別紙のとおり、お知らせします。

なお、本件による2023年3月期の業績予想への影響は軽微であり、2022年11月7日に発表した業績予想に変更はありません。

以上



2023年1月7日
エーザイ株式会社
バイオジェン・インク

**LEQEMBI™（レカネマブ）、米国においてアルツハイマー病治療薬として
フル承認に向けた生物製剤承認一部変更申請（sBLA）を提出**

- 臨床第III相 Clarity AD 検証試験のデータに基づき、
LEQEMBI の迅速承認取得後、同日にフル承認に向けた申請を提出

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、エーザイが LEQEMBI™注射 100 mg/mL 溶液（一般名：レカネマブ）について、迅速承認からフル承認への変更に向けた生物製剤承認一部変更申請（sBLA）を米国食品医薬品局（FDA）に提出したことをお知らせします。本 sBLA は、今後 FDA により申請受理の可否に関するバリデーションが行われます。LEQEMBI は、2023 年 1 月 6 日に、アルツハイマー病（AD）治療薬として米国 FDA から迅速承認された可溶性（プロフィブリル*）および不溶性アミロイドβ（Aβ）凝集体に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体です。LEQEMBI による治療は、Aβ 病理が確認された 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。

LEQEMBI の迅速承認は、本剤が AD の特徴である脳内 Aβ プラークの減少を示した臨床第 II 相試験（201 試験）の結果に基づいており、検証試験により臨床的有用性を確認することが本迅速承認の要件となっています。今回の sBLA は、臨床第 III 相 Clarity AD 検証試験の結果に基づいています。Clarity AD 試験において、LEQEMBI は主要評価項目およびすべ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するとともに、アミロイド関連画像異常（ARIA）発現率についても想定範囲内のプロファイルを示しました。Clarity AD 試験の結果については、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。

エーザイの CEO である内藤晴夫は「LEQEMBI の臨床第 III 相 Clarity AD 試験にご参加いただいた AD 当事者様、医療関係者の皆様のご協力により、本 sBLA の提出ができたことに深く感謝いたします。AD は、当事者様とご家族に大きな障害や負担をもたらすと同時に、社会に対しても甚大な影響を及ぼす疾患です。今回、迅速承認取得と同日にフル承認に向けた sBLA の提出を達成できたことは、エーザイの AD コミュニティへのコミットメントを示すものであり、本剤を必要とされるすべての米国の AD 当事者様に本剤へのアクセスを確保するための大きな前進です。引き続き、FDA の審査に積極的に協力してまいります」と述べています。

エーザイは、中国において、2022年12月に国家薬品监督管理局にBLAのデータ提出を開始しました。日本と欧州においても、2022年度中の承認申請を行う予定です。

バイオジェンの社長兼CEOであるChristopher A. Viehbacherは、「本日の申請は、AD当事者様にとって重要な一歩であり、多くの挫折や困難に直面しながらも、この困難な疾患と闘うために弛まぬ努力を続けてきた科学と医学のコミュニティの力を証明するものです。エーザイのレカネマブ開発におけるリーダーシップと、ピボタル後期臨床Clarity AD試験の重要なデータに基づく今回の申請の迅速なsBLAの提出に敬意を表します」と述べています。

LEQEMBI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。

*プロトフィブリルは、75-500Kdの可溶性Aβ凝集体です。¹²

米国における適応症および重要な安全性情報

適応症

LEQEMBIの適応症はアルツハイマー病（AD）の治療であり、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患者において開始すること。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に関するデータはない。本適応症は、LEQEMBIの治療により観察されたAβプラークの減少に基づき、迅速承認の下で承認されており、臨床的有用性の確認するための検証試験データが本迅速承認の要件である。

重要な安全情報

警告・注意事項

アミロイド関連画像異常（ARIA）

- LEQEMBIはアミロイド関連画像異常（ARIA）として、脳磁気共鳴画像（MRI）で観察されるARIA浮腫／滲出液貯留（ARIA-E）、あるいはARIA脳表へモジデリン沈着（ARIA-H）として微小出血、脳表へモジデリン沈着症を引き起こす可能性がある。ARIAは通常無症候であるが、まれに痙攣、てんかん重積状態など、生命を脅かす重篤な事象が発生することがある。ARIAに関連する症状として、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害などが報告されている。また、局所的な神経障害が起こることもある。ARIAに関連する症状は、通常、時間の経過とともに消失する。

ARIAのモニタリングと投与管理のガイドライン

- LEQEMBIによる治療を開始する前に、直近1年以内のMRIを入手すること。5回目、7回目、14回目の投与前にMRIを撮影すること。
- ARIA-EおよびARIA-Hを発現した患者における投与の推奨は、臨床症状および画像判定による重症度によって異なる。ARIAの重症度に応じて、LEQEMBIの投与を継続するか、一時的に中

断するか、あるいは中止するかは、臨床的に判断すること。

- ARIA の大半は LEQEMBI による治療開始後 14 週間以内にみられることから、この期間は特に注意深く患者の状態を観察することが推奨される。ARIA を示唆する症状がみられた場合は臨床評価を行い、必要に応じて MRI を実施すること。MRI で ARIA が観察された場合、投与を継続する前に慎重な臨床評価を行うこと。
- 症候性 ARIA-E、もしくは無症候でも画像判定によって重度の ARIA-E とされた場合に投与を継続した経験はない。無症候でも画像判定によって軽度から中等度の ARIA-E とされた場合に投与を継続した症例に関する経験は限られている。ARIA-E の再発症例への投与データは限られている。

ARIA の発現率

- 201 試験において、LEQEMBI 投与群の 3% (5/161 例) に症候性 ARIA が発現した。ARIA に伴う臨床症状は、観察期間中に 80% の患者で消失した。
- 無症候性 ARIA を含めると、ARIA の発現率は LEQEMBI 投与群の 12% (20/161 例)、プラセボ投与群の 5% (13/245 例) であった。ARIA-E は、LEQEMBI 投与群の 10% (16/161 例)、プラセボ投与群の 1% (2/245 例) で観察された。ARIA-H は、LEQEMBI 投与群の 6% (10/161 例)、プラセボ投与群の 5% (12/245 例) で観察された。プラセボと比較して、LEQEMBI 投与による ARIA-H のみの発現率の増加は認められなかった。
- 直径 1cm を超える脳内出血は、LEQEMBI 投与群の 1 名で報告されたが、プラセボ投与群では報告されなかった。他の試験では、LEQEMBI の投与を受けた患者において、致死的事象を含む脳内出血の発生が報告された。

アポリポ蛋白質 E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) 保有ステータスと ARIA のリスク

- 201 試験において、LEQEMBI 投与群の 6% (10/161 例) が ApoE ϵ 4 ホモ接合体保有者、24% (39/161 例) がヘテロ接合体保有者、70% (112/161 例) が非保有者であった。
- LEQEMBI 投与群において、ApoE ϵ 4 ホモ接合体保有者はヘテロ接合体保有者および非保有者よりも高い ARIA の発現率を示した。LEQEMBI を投与された患者で症候性 ARIA を発症した 5 人のうち 4 人は ApoE ϵ 4 ホモ接合体保有者であり、うち 2 人は重度の症状が認められた。LEQEMBI 投与を受けた被験者で、ApoE ϵ 4 ホモ接合体保有者では ApoE ϵ 4 ヘテロ接合体保有者や非保有者と比較して症候性 ARIA および ARIA の発現率が高いことが、他の試験でも報告されている。
- ARIA の管理に関する推奨事項は、ApoE ϵ 4 保有者と非保有者と異なる。
- LEQEMBI による治療開始を決定する際に、ARIA 発症リスクを知らせるために ApoE ϵ 4 ステータスの検査が考慮される。

画像による所見

- 画像による判定では、ARIA-E の多くは治療初期 (最初の 7 回投与以内) に発現したが、ARIA はいつでも発現し、複数回発現する可能性がある。LEQEMBI 投与による ARIA-E の画像判定による重症度は、軽度 4% (7/161 例)、中等度 4% (7/161 例)、重度 1% (2/161 例) であっ

た。ARIA-E は画像による検出後、12 週までに 62%、21 週までに 81%、全体で 94%の患者で消失した。LEQEMBI 投与による ARIA-H 微小出血の画像判定の重症度は、軽度 4% (7/161 例)、重度 1% (2/161 人) であった。ARIA-H の患者 10 人のうち 1 人は軽度の脳表ヘモジデリン沈着症を有していた。

抗血栓薬との併用と脳内出血の他の危険因子について

- 201 試験では、ベースラインで抗凝固薬を使用していた被験者を除外した。アスピリンやクロピドグレルなどの抗血小板薬の使用は許可された。また、臨床試験中に併発事象の処置のため 4 週間以内の抗凝固薬を使用する場合は、LEQEMBI の投与を一時的に中断した。
- 抗血栓薬を使用した被験者はほとんどがアスピリンであり、他の抗血小板薬や抗凝固薬の使用経験は限られており、これらの薬剤の併用時における ARIA や脳内出血のリスクに関しては結論づけられていない。LEQEMBI 投与中に直径 1cm を超える脳内出血が観察された症例が報告されており、LEQEMBI 投与中の抗血栓薬または血栓溶解薬（組織プラスミノゲンアクチベーターなど）の投与には注意が必要である。
- さらに、脳内出血の危険因子として、201 試験においては以下の基準により被験者登録を除外している。直径 1cm を超えるの脳出血の既往、4 個を超える微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、血管性浮腫、脳挫傷、動脈瘤、血管奇形、感染病変、多発性ラクナ梗塞または大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患または白質疾患。これらの危険因子を持つ患者への LEQEMBI の使用を検討する際には注意が必要である。

Infusion reaction

- LEQEMBI の Infusion reaction は、LEQEMBI 投与群で 20% (32/161 例)、プラセボ投与群で 3% (8/245 例) に認められ、LEQEMBI 投与群の多く (88%、28/32 例) は最初の投与で発生した。Infusion reaction の重症度は軽度 (56%) または中等度 (44%) だった。LEQEMBI 投与患者の 2% (4/161 例) において、Infusion reaction により投与が中止された。Infusion reaction の症状には、発熱、インフルエンザ様症状 (悪寒、全身の痛み、ふるえ、関節痛)、吐き気、嘔吐、低血圧、高血圧、酸素欠乏症がある。
- 初回投与後、一過性のリンパ球数の減少 ($0.9 \times 10^9/L$ 未満) がプラセボ投与群の 2% に対して、LEQEMBI 投与群の 38% に認められ、一過性の好中球数の増加 ($7.9 \times 10^9/L$ を超える) はプラセボ投与群の 1% に対して、LEQEMBI 投与群の 22% で認められた。
- Infusion reaction が発現した場合には、注入速度を下げ、あるいは注入を中止し、適切な処置を開始する。また次回以降の投与前に、抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイドによる予防的投与が検討される場合がある。

副作用

- 201 試験において、プラセボ投与群の 6% に対して、LEQEMBI 投与群の 15% が副作用により投与を中止した。LEQEMBI の投与中止に至った最も多い副作用は、Infusion reaction であり、LEQEMBI 投与群の 2% (4/161 例) に対して、プラセボ投与群は 1% (2/245 例) だった。
- 201 試験において、LEQEMBI 投与群 (N=161) の少なくとも 5% に報告され、プラセボ投与群

(N=245) より少なくとも 2% 高い発生率であった主な副作用は、Infusion reaction (LEQEMBI：20%、プラセボ：3%)、頭痛 (LEQEMBI：14%、プラセボ：10%)、ARIA-E (LEQEMBI：10%、プラセボ：1%)、咳 (LEQEMBI：9%、プラセボ：5%) および下痢 (LEQEMBI：8%、プラセボ：5%) だった。

米国における添付文書は[こちら](#)から入手できます。

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. LEQEMBI™ (一般名レカネマブ) について

LEQEMBI は、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。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 A β プラークの減少に基づき、迅速承認で承認されています。検証試験により臨床的有用性を確認することが本迅速承認の要件となっています。

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ました。2022 年 12 月に中国の国家薬品监督管理局に BLA のデータ提出を開始しました。日本と欧州においても、2022 年度中の承認申請を行う予定です。

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。LEQEMBI 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。

2. 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候ですが、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。

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 アカウント @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。

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.

参考文献

1. "Lecanemab Sweeps up Toxic AB Protofibrils, Catches Eyes of Trialists." ALZFORUM, ALZFORUM, 21 Nov. 2021, <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/lecanemab-sweeps-toxic-av-protofibrils-catches-eyes-trialists>.
2. Sehlin D, Englund H, Simu B, Karlsson M, Ingelsson M, Nikolajeff F, Lannfelt L, Pettersson FE. Large aggregates are the major soluble A β species in AD brain fractionated with density gradient ultracentrifugation. *PLoS One*. 2012;7(2):e32014. doi: 10.1371/journal.pone.0032014. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22355408; PMCID: PMC3280222.