



2018年6月5日

エーザイ株式会社
バイオジェン・インク

**Elenbecestat の軽度認知障害および軽度から中等度のアルツハイマー病を対象とした
臨床第Ⅱ相試験の18カ月トップラインにおいて安全性と忍容性を確認
—脳内アミロイドベータの統計学的に有意な減少を示す—**

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、経口βサイト切断酵素(BACE)阻害剤 elenbecestat(開発コード E2609)について、米国で実施した臨床第Ⅱ相試験(202 試験)において、安全性と良好な忍容性を示すとともに、アミロイド PET による脳内アミロイドベータ(Aβ)レベルの統計学的に有意な減少を示したことをお知らせします。また、臨床症状に対する有効性については、統計学的に有意ではありませんでしたが、臨床症状評価スケールにおいて、臨床的に重要な変化と考える数値的な悪化抑制が観察されました。70 人の患者様を対象とした本試験は、BACE 阻害剤において、脳内 Aβ の統計学的に有意な減少を示すとともに探索的評価項目である臨床症状悪化の抑制を示唆した初めての試験となります。

202 試験(ClinicalTrials.gov identifier NCT02322021)は、アミロイド PET で Aβ の脳内蓄積が確認されている、アルツハイマー病(AD)に伴う軽度認知障害および軽度から中等度の AD 患者様を対象とし、18 カ月間投与のプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化臨床第Ⅱ相試験です。70 名の患者様が elenbecestat(5 mg、15 mg、50 mg/日)、プラセボの合計 4 投与群に割付られました。Elenbecestat 5 mg および 15 mg 投与群の半数以上の患者様は投与期間中に 50 mg 投与群に移行した後、3 カ月以上投与されました。当初からの 50 mg 投与群と合わせた全 50 mg 投与群(38 人)における 50 mg 平均投与期間は約 11 カ月でした。

Elenbecestat は、投与 18 カ月時点で、安全性と忍容性の確認において、求められるプロファイルを示しました。Elenbecestat 全 50 mg 投与群で、頻度が高かった有害事象(上位 6 つ)は、接触性皮膚炎、上気道感染、頭痛、下痢、転倒、皮膚炎でした。なお、本試験において、肝毒性に繋がる副作用の報告はありませんでした。

また、本試験では、安全性に加え、探索目的として、投与 18 カ月時点におけるアミロイド PET による脳内 Aβ の蓄積、および臨床症状に関する有効性を検討しました。

アミロイド PET による脳内 Aβ レベルについては、elenbecestat 全 50 mg 投与群は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少を示しました(経時的アミロイド PET による評価対象者:35 人)。これは、AD に伴う軽度認知障害から中等度アルツハイマー病の患者様を対象とした臨床試験において、BACE 阻害剤による脳内 Aβ の減少に対する有意な効果を確認した初めての結果となります。

臨床症状に対する有効性については、探索的評価項目である CDR-SB(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes)を用いました。CDR-SB において、elenbecestat 全 50 mg 投与群は、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意ではありませんでしたが、臨床的に重要な変化と考える数値的な悪化の抑制を示しました(評価対象者:41 人)。さらに、エーザイが新規に開発した評価指標である ADCOMS(Alzheimer's Disease Composite Score)を用いた事後解析においても、elenbecestat 全 50 mg 投与群は、プラセボ投与群と比較し

て CDR-SB で観察されたものと同レベルの悪化の抑制傾向を示しました。なお、本試験における臨床症状の評価に関しては、プラセボに対する統計学的有意差を検討するための検出力はありませんでした。

本試験の詳細な結果については今後、学会等で発表する予定です。

Elenbecestatはエーザイが創製し、2014年3月からエーザイとバイオジェンが共同開発を進めています。両社は、現在、早期アルツハイマー病を対象とした2つのグローバル臨床第Ⅲ相試験(MISSION AD1/2)を実施中です。

エーザイ ニューロロジービジネスグループ チーフクリニカルオフィサー兼チーフメディカルオフィサーであるDr. リン・クレイマーは、「202試験において、elenbecestat が脳内アミロイドベータの減少を確認し、臨床症状について悪化の抑制を示唆する結果を得たことを心強く思います。エーザイとバイオジェンは、連携して進行中のフェーズⅢ試験プログラム(MISSION AD)を着実に進め、アルツハイマー病の患者様に一日でも早く貢献できるよう全力を尽くします」と述べています。

バイオジェンのエグゼクティブ・ヴァイスプレジデント チーフメディカルオフィサーの Dr. アルフレッド・サンドロックは、「バイオジェンは、本試験における elenbecestat の安全性と忍容性の結果に勇気づけられています。私たちは当事者、ご家族、友人、そして社会に大きなインパクトを与え、アンメット・メディカル・ニーズの高いアルツハイマー病の研究に引き続き取り組んでいきます」と述べています。

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 TEL: +1-617-679-4945

参考資料

1. Elenbecestat(一般名、開発コード:E2609)について

Elenbecestat は、次世代経口アルツハイマー病(AD)治療剤として開発しているエーザイ創製の BACE 阻害剤です。BACE はアミロイド前駆体タンパク質の β サイトを切断する $A\beta$ 産生の律速酵素です。Elenbecestat は BACE を阻害することで、 $A\beta$ の総量を低下させ、AD の進行を抑制する疾患修飾作用が期待されています。現在、AD に伴う軽度認知障害から軽度の AD(総称して早期 AD)を対象とした 2 つのグローバル臨床第Ⅲ相試験(MISSION AD1/2)が進行中です。本剤の米国での開発については、重篤な疾患に対する新たな治療法やアンメット・メディカル・ニーズを満たす可能性のある薬剤について、米国食品医薬品局(FDA)が優先的に審査するファストトラック指定を受けています。

2. 202 試験(ClinicalTrials.gov identifier NCT02322021)について

202 試験は、AD に伴う軽度認知障害および軽度から中等度の AD 患者様 70 人を対象とした、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、無作為化試験です。治験の対象は、National Institute on Aging-Alzheimer's Association(NIA-AA)の軽度認知障害または AD の主要臨床基準に従い、MMSE が 16 以上、かつアミロイド PET 検査における $A\beta$ の脳内蓄積などが確認された患者様です。Elenbecestat の 3 用量投与(5 mg/日:17 人、15 mg/日:19 人、50 mg/日:17 人)およびプラセボ投与(17 人)の合計 4 投与群が設定されました。なお、elenbecestat 5 mg および 15 mg 投与群の半数以上の患者様は投与期間中に 50 mg 投与群に移行し、50 mg を 3 カ月以上投与されました。移行グループを含めた全 50 mg 投与群(38 人)の平均投与期間は 11 カ月でした。

主要目的は、18 カ月時における安全性および忍容性の評価です。主な探索目的として、18 カ月時のベースラインからのアミロイド PET による脳内 $A\beta$ 蓄積量の変化、CDR-SB や ADCOMS など認知機能評価スケールの変化などの評価を行いました。

3. 用語解説

National Institute on Aging-Alzheimer's Association(NIA-AA)の臨床基準:

米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会による軽度認知障害または AD の臨床基準の一つ

MMSE (Mini-Mental State Examination):

認知機能を評価するための方法。見当識、記銘、注意、計算、近時・遠隔記憶、了解、読書、書字、デザインの項目から構成され、30-0 点(正常→重度)の範囲で評価する。

CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes):

認知症の重症度を評価するスケールである CDR では、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家族状況及び趣味、介護状況の 6 項目について、患者の診察や周囲の人からの情報で評価する。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である。

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、MMSE、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。

4. エーザイとバイオジェンによるアルツハイマー病領域の提携内容について

エーザイとバイオジェンは、アルツハイマー病治療剤の共同開発・共同販売に関して、幅広い提携を行っています。BACE 阻害剤 elenbecestat と抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体 BAN2401 についてはエーザイ主導のもとで、抗 $A\beta$ 抗体 aducanumab についてはバイオジェン主導のもとで、グローバルでの承認取得に向けた開発を進め、承認取得後は米国、欧州(EU)、日本といった主要市場で共同販促を行います。

5. エーザイ株式会社について

エーザイ株式会社は、本社を日本に置く研究開発型グローバル製薬企業です。患者様とご家族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」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、世界で約 1 万人の社員が革新的な新薬の創出と提供に取り組んでいます。

エーザイは、アルツハイマー型認知症・レビー小体型認知症治療剤「アリセプト®」の開発・販売から得た経験を活かし、医療従事者や介護関係者、行政などの協力を得て認知症と共生する「まちづくり」に取り組み、世界で推計 1 万回以上の疾患啓発イベントを開催してきました。認知症領域のバイオニアとして、次世代治療剤の開発にとどまらず、診断方法の開発やソリューションの提供にも取り組んでいます。エーザイ株式会社の詳細情報は、www.eisai.co.jpをご覧ください。

6. バイオジェン・インク(Biogen Inc.)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、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、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であり、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、脊髄性筋萎縮症の唯一の治療薬を製品化しました。また、アルツハイマー病、神経免疫疾患、運動性疾患、神経筋障害、痛み、眼科、神経精神医学といった神経領域の研究においても最先端の活動を展開しています。生物製剤の高い技術力を活かし、バイオジェンは高品質のバイオシミラーの製造と製品化にも注力しています。バイオジェン・インクに関する情報については、www.biogen.com および SNS 媒体 Twitter、LinkedIn、Facebook、YouTube をご覧ください。

Biogen Safe Harbor

This press release contains forward-looking statements, including statements made pursuant to the safe harbor provisions of the Private Securities Litigation Reform Act of 1995, including statements about results from the Phase II study of elenbecestat, the potential effects of elenbecestat, Biogen's strategy and plans, and the potential of Biogen's commercial business and pipeline programs. These forward-looking statements may be accompanied by words such as "aim," "anticipate," "believe," "could," "estimate," "except," "forecast," "intend," "may," "plan," "potential," "possible," "will," 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 trials may not be indicative of full results or results from later stage or larger scale clinical trials 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: the risk that we may not fully enroll our clinical trials or enrollment will take longer than expected, unexpected concerns may arise from additional data, analysis, or results obtained during our clinical trials, 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, the occurrence of adverse safety events, we may encounter other unexpected hurdles, which may be impacted by, among other things, the occurrence of adverse safety events, failure to obtain regulatory approvals in certain jurisdictions, or failure to protect intellectual property and other proprietary rights, or uncertainty of success in the development and potential commercialization of elenbecestat.. The foregoing sets forth many, but not all, of the factors that could cause actual results to differ from our 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 press 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.