Press Release

2023 年 7 月 20 日

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086
神戸市中央区磯上通 5－1－28
www.lilly.co.jp

EL23-18

本資料は、米国イーライリリーが 2023 年 7 月 17 日（米国現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したもので、内容および解釈については原本である英語が優先されます。なお、適応症と安全性重要情報など一部情報は海外のもので、日本の情報ではありません。また、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。https://www.lilly.com/news/をご参照ください。

リリー、重要な試験であるドナネマブの第 III 相試験の結果を国際アルツハイマー病学会で発表し、JAMA 誌に掲載

- *ドナネマブは、アミロイド陽性の早期アルツハイマー病（早期 AD）を有する試験参加者の認知機能および日常生活機能の低下を有意に遅延させ、AD 進行のリスクを低下させました。ドナネマブを投与された、比較的早い病期にある参加者の半数近くでは、1 年後の臨床的な悪化が見られませんでした。*
- *学会で発表された追加の部分集団解析では、最も早い病期にある試験参加者で、さらに大きなベネフィットがみられ、認知機能および日常生活機能の低下をプラセボと比較して 60%遅延することが示されました。*
- *さらに、多くの試験参加者が 6 ヵ月または 12 ヵ月で投与を完了しましたが、試験期間を通じてプラセボよりも治療効果の増加が継続しており、より短い期間での投与の意義が裏付けられました。*
- *FDA への承認申請は第 2 四半期に完了し、年末までに規制当局からの判断があると予想しています。*

2023年7月17日米国インディアナポリスーイーライリリー・アンド・カンパニー（以下、リリー）は、ドナネマブが早期ADを有する方の認知機能および日常生活機能の低下を有意に遅延させたことを示す第III相TRAILBLAZER-ALZ 2試験のすべての結果を発表しました。試験データは2023年の国際アルツハイマー病学会（AAIC）で発表し、同時に*Journal of the American Medical Association（JAMA誌）*に掲載されました。

リリーのエグゼクティブバイスプレジデントであり、Lilly Neuroscienceのプレジデントであるanne White氏は次のように述べています。「TRAILBLAZER-ALZ 2試験の肯定的なデータは、早急に新たな治療選択肢を必要としているアルツハイマー病の方々に希望をもたらすものです。この試験は、これまでの試験で認められた肯定的な臨床結果を再現した、疾患修飾薬の第III相試験です。ドナネマブが承認されれば、アルツハイマー病の方々に臨床的に重要なベネフィットをもたらすことができ、また、アミロイドプラークが除去されれば6ヵ月の短い期間でドナネマブの投与を完了できる可能性があると確信しています。複雑化しているアルツハイマー病のヘルスケアエコシステムの中で、アミロイド標的療法や診断へのアクセスに対する課題に今後も継続して取り組み、バリアを取り除いて行くことが必要だと考えています。」

リリーは以前、ドナネマブが第III相試験において、主要評価項目、ならびに認知機能および日常生活機能に関するすべての副次的評価項目を達成したことを発表しました。米国での承認申請は第2四半期に完了しており、年末までに規制当局からの判断があると予想しています。その他の国および地域の規制当局への承認申請は現在準備中です。

TRAILBLAZER-ALZ 2試験の結果は、ベースライン時のタウの蓄積量にかかわらず、アミロイド陽性の早期AD（軽度認知障害および軽度の認知症）の方々を対象とする、規制当局への承認申請を支持するものです。TRAILBLAZER-ALZ 2試験では、MMSEスコアやアミロイド蓄積量について、近年行われたアミロイドプラークを標的治療の他の試験よりも幅広い試験参加者組み入れ基準が設定されていました。TRAILBLAZER-ALZ 2試験の参加者は、AD進行の予測バイオマーカーであるタウの蓄積量によって、タウ蓄積量が低～中等度の群

（タウの蓄積量が中程度と言われる場合もある）と、早期ADの中でも病理的に後期に進行していることを示すタウの蓄積量が高度の群に層別化されました。その後、Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale（iADRS）やClinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-SB）などを用いて、全試験参加者の認知機能および日常生活機能の両方を全試験参加者を18ヵ月間にわたって評価しました。

以前、報告されたように、タウの蓄積量が低～中等度の試験参加者（n=1,182）では、ドナネマブ投与により、iADRSで35%、CDR-SBで36%と有意な機能低下の遅延が認められました。すべてのアミロイド陽性の早期ADを有するすべての試験参加者（n=1,736）では、ドナネマブ投与により、iADRSで22%、CDR-SBで29%と有意な機能低下の遅延が認められました。AAICで提示された追加データにより、ベースライン時の臨床的または病理学的病期にかかわらず、ドナネマブ投与によりプラセボと比較して認知機能および日常生活機能におけるベネフィットを得られることが裏付けられました：

- タウの蓄積量が低～中等度の試験参加者を対象に、事前に規定した臨床的病期に基づく部分集団解析を実施したところ、より早い時期のADの試験参加者でドナネマブのベネフィットが高いことが示されました：
    - 軽度認知障害の試験参加者（n=214）では、ドナネマブ投与により、iADRSで60%、CDR-SBで46%の機能低下の遅延が認められました（ADによる軽度認知症の試験参加者(n=534)では、ドナネマブにより、iADRSで30%、CDR-SBで38%の機能低下の遅延が認められました）。
- 同様に、タウの蓄積量が低～中等度の試験参加者を対象とした年齢別の部分集団の事後解析から、75歳未満の試験参加者においてドナネマブのベネフィットが高いことが示されました：
    - 75歳未満の試験参加者（n=542）では、ドナネマブ投与により、iADRSで48%、CDR-SBで45%の機能低下の遅延が認められました。
    - 75歳以上の試験参加者（n=551）では、ドナネマブ投与により、iADRSで25%、CDR-SBで29%の機能低下の遅延が認められました。
- APOE ε 4対立遺伝子を保有する、または保有しない試験参加者を含め、他の部分集団でも結果は同様でした。
- 試験期間を通じてドナネマブの全体的な治療効果の増加が継続しており、プラセボとの差が最大となったのは18ヵ月の時点でした。

Alzheimer's Disease researchの特別教授かつ、インディアナ大学医学部neurology、radiology、medical and molecular genetics部門の教授、また、同大学でAlzheimer's disease researchの副部門長を務めAlzheimer's Disease Centerの臨床コアを指導している、Liana Apostolova医学博士は次のように述べています。「これらの結果により、アルツハイマー病のより早期での診断と治療が、より大きな臨床的ベネフィットにつながる可能性が示唆されます。試験期間中にADの進行が遅延したことは意義のあることであり、ADの方々にとって有意義な時間を増やすことになるでしょう。」

ドナネマブは沈着したアミロイドプラークを特異的に標的とし、投与された試験参加者においてプラークの除去をもたらすことが示されています。ドナネマブの投与により、ベースライン時のADの病期にかかわらず、アミロイドプラークのレベルが有意に低下しました。ドナネマブを投与したすべての試験参加者で、18ヵ月の時点でのアミロイドプラークの低下は平均で84%であったのに対し、プラセボ群での低下は1%でした。試験参加者は、事前に規定したアミロイドプラーク除去の基準を達成した時点でドナネマブの投与を完了することができました。*試験参加者の約半数が12ヵ月の時点でこの基準を達成し、10例中約7例は18ヵ月の時点でこの基準を達成しました。

タウの蓄積量が低～中等度の早期ADを有する試験参加者では、ドナネマブの投与により、47%の試験参加者が1年の時点でCDR-SBで評価した進行が認められなかったのに対し、プラセボでは29%でした。また、ドナネマブを投与した試験参加者では、18ヵ月間の試験期間中に次の臨床的病期に進行するリスクが39%低下しました。この進行の遅延により、ドナネマブを投与した試験参加者では、CDR-SBで同程度の認知機能および日常生活機能の低下に至る期間が、プラセボを投与した試験参加者と比較して平均で7.5カ月延長したことになります。

リリーの神経科学領域研究開発部門のバイスプレジデントであり、Avid Radiopharmaceuticalsのプレジデントである Mark Mintun医学博士は次のように述べています。「早期ADの方々は、現在も仕事をし、旅行を楽しみ、家族と貴重な時間を共に過ごしています。そしてこれからもより長く自分が自分でいられると感じていたいと切

に願っています。この試験の結果は、現在行われているよりも早い時期にADを診断および治療に取り組むことが重要であることを示しています。」

アミロイド関連画像異常（ARIA）およびInfusion related reactionsの発現割合は、過去に行われたTRAIL-BLAZER-ALZ試験と一致していました。ARIAはアミロイドプラークを除去する抗体に分類される薬剤で認められます。ARIAは脳の一部または複数の領域の一時的な浮腫（ARIA-E）、もしくは微小出血または脳表ヘモジデリン沈着（ARIA-H）として認められることが最も多く、いずれもMRIで検出され、重篤で死に至る場合もあります。ARIAのリスクは慎重な観察、MRIによるモニタリングによって管理し、ARIAが認められた場合は適切な措置を行わなければなりません。重篤なInfusion related reactionsやアナフィラキシーも認められました。

有害事象	ドナネマブ群 （n=853）	プラセボ群 （n=874）
すべての重篤な有害事象	17.4%	15.8%
全死亡	1.9%	1.1%
治療に関連する死亡	0.4%	0.1%
Infusion related reaction（IRR）	8.7%	0.5%
全ARIA（ARIA-EまたはARIA-H）	36.8%	14.9%
ARIA-E（無症候性）	17.9%	1.9%
ARIA-E（症候性）	6.1%	0.1%
ARIA-H	31.4%	13.6%

TRAILBLAZER-ALZ 2試験の全ての結果は、*JAMA誌* を参照してください。

AAICでのサイエンティフィック・セッションにおけるドナネマブに関するプレゼンテーションのライブウェブキャストは、リリーのウェブサイトの投資家向けセクションで視聴可能です。

以上

TRAILBLAZER-ALZ 2試験およびTRAILBLAZER-ALZプログラムについて
TRAILBLAZER-ALZ 2試験（NCT04437511）は、ADの神経病理の存在が確認された、軽度認知障害（MCI）および軽度認知症の段階を含む60～85歳の早期ADを有する方を対象にドナネマブの安全性および有効性を評価する第III相二重盲検プラセボ対照試験です。この試験では、認知機能評価に加え、PETイメージングによるアミロイドプラークイメージング、およびタウステージングに基づいて選択された8ヵ国の1,736例が登録されました。

リリーは第II相TRAILBLAZER-ALZ試験の結果を2021年に発表し、New England Journal of Medicine（NEJM）に掲載しました。また、2022年に開催された第15回アルツハイマー病臨床試験会議（CTAD）において、早期ADにおける最初の実薬対照試験であるTRAILBLAZER-ALZ 4試験のデータを発表しました。

リリーは、引き続きプレクリニカル期のADを有する方における症候性のADの予防に焦点を当てたTRAILBLAZER-ALZ 3試験、現在中国で組入れが行われている早期ADを対象としたTRAILBLAZER-ALZ 5試験、および新規のMRIシーケンス、血液バイオマーカー、およびドナネマブの様々な投与レジメンを通じてARIAに関する理解を深めることに焦点を当てたTRAILBLAZER-ALZ 6試験など複数の臨床試験で、ドナネマブの研究・開発を行ってまいります。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて
イーライリリー社は、世界中の人々の生活をより良いものにするためにケアと創薬を結び付けるヘルスケアにおける世界的なリーダーです。イーライリリー社は、1世紀以上前に、真のニーズを満たす高品質の医薬品を創造することに全力を尽くした1人の男性によって設立され、今日でもすべての業務においてその使命に忠実であり続けています。世界中で、イーライリリー社の従業員は、それを必要とする人々の人生を変えるような医薬

品を開発し届けるため、病気についての理解と管理を向上させるため、そして慈善活動とボランティア活動を通じて地域社会に利益を還元するために働いています。
イーライリリー社の詳細についてはhttps://www.lilly.comおよびhttps://www.lilly.com/newsをご覧ください。

日本イーライリリーについて
日本イーライリリー株式会社は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの日本法人です。人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう、革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じ、がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、成長障害、疼痛、などの領域で日本の医療に貢献しています。詳細はウェブサイトをご覧ください。https://www.lilly.co.jp

Cautionary Statement Regarding Forward-Looking Statements
This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about donanemab as a potential treatment for people with early symptomatic Alzheimer's disease and the timeline for future readouts, presentations, and other milestones relating to donanemab and its clinical trials and reflects Lilly's current beliefs and expectations. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of drug research, development, and commercialization. Among other things, there is no guarantee that planned or ongoing studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with study findings to date, that donanemab will prove to be a safe and effective treatment, or that donanemab will receive regulatory approval. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's Form 10-K and Form 10-Q filings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements to reflect events after the date of this release.

###

** Participants completed their course of treatment with donanemab once they reached a pre-defined level of plaque clearance (<24.1 Centiloids). Average baseline amyloid levels were ~100 Centiloids for participants with early symptomatic Alzheimer's disease.*