

2016年8月5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 7-1-5
www.lilly.co.jp

EL16-45

本資料は、米国イーライリリーが2016年7月27日(米国現地時間)に発表したニュー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米国のもので、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。

タウタンパク質病変のアルツハイマー病進行との関係を新たな試験において示唆

Alzheimer's Association International Conference® 2016 で示された結果 (AAIC® 2016)

インディアナポリス、2016年7月27日イーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE: LLY)は、タウタンパク質のイメージング物質である flortaucipir ([18F] AV-1451) を使用し、変性タウタンパク質のアルツハイマー病進行との関係性を評価した2つの第2相臨床試験の解析結果を公表しました。試験の1つ目の「[18F] AV-1451 を用いた PET におけるタウタンパク質シグナルの漸進的変化: 18カ月の第2相臨床試験における中間解析」では、18カ月の間に変性タウタンパク質は有意に増加しそれはアミロイドβ陽性患者における認知機能の悪化の進行と関連していました。さらに、ベースライン時に[18F] AV-1451 を用いた PET にてタウタンパク質がより多く認められた患者では、より急速にタウタンパク質が蓄積しました。これは、アルツハイマー病は病状が進むと、その進行速度は加速されることを示しています。ⁱ 試験の2つ目、「[18F] AV-1451 を用いた PET におけるタウタンパク質画像と経時的な認知機能の変化との関係」では、アミロイドβ陽性患者の脳におけるタウの局在性と相応する認知機能の変化との関連性が示唆されています。ⁱⁱ これらの知見は、カナダのトロントで開催された Alzheimer's Association International Conference® 2016 (AAIC® 2016) で発表されました。

イーライリリー・アンド・カンパニー社の子会社である Avid Radiopharmaceuticals 社の主任医学専門家である Mark Mintun M.D. は、「タウタンパク質とアルツハイマー病の進行との関連性に関する新しい見識を得られたこれらのデータは興味深いです。」と話しており、「これらの結果が、アルツハイマー病の機序の更なる理解や治療法の開発加速のための道しるべとなることを私達は望んでいます。」と述べています。

1つ目の解析の主目的は、病態の進行を追跡するために、アルツハイマー病におけるタウタンパク質シグナルの変化率の特性を明らかにすることでした。ⁱ 2つ目の解析の主目的は、認知能力に関連する flortaucipir の取り込みパターンの仕組みを理解することでした。ⁱⁱ Flortaucipir はリリー社実施の第3相臨床試験で使用した開発中の PET イメージング物質であり、タウタンパク質の病理学的イメージングの検査で用いられます。タウタンパク質イメージング物質を使用することにより、研究者は、脳におけるタウタンパク質病変の程度や範囲の非侵襲的な検査、経時的なタウタンパク質沈着変化の定量、認知機能との関連の検討、抗タウタンパク質療法の有効性の評価を行うことができます。ⁱⁱⁱ タウタンパク質イメージングトレーサーは、神経変性のマーカーとして、確定診断や疾患ステージの決定における有効な補助的手段として役割を果たす可能性があります。タウタンパク質の PET におけるトレーサーによって、病理学的根拠に基づく患者の選択や治療有効性のモニターも可能になる可能性があります。ⁱⁱⁱ

Avid Radiopharmaceuticals 社の主統括責任者である Michael Devous Ph.D. は、「アルツハイマー病患者において変性タウタンパク質と認知機能悪化の相関が解析によって示されたのは、これが初めてです。」と話しており、「タウタンパク質の病変は認知機能悪化のバイオマーカーと考えられており、このアルツハイマー病に特異的なタウタンパク質シグナルのパターンを理解することは、病態の進行を予測する上で有用である可能性があります。」と述べています。

認知症のうち最も多いアルツハイマー病は、記憶や他の認知機能における進行性悪化を引き起こします。^{iv} アミロイドβと変性タウタンパク質は、アルツハイマー病の病理における2つの既知の特質で、それぞれ異なる機序で影響します。^{iv} タウタンパク質は、神経細胞の内部において変性タウタンパク質の異常な集簇である神経原線維変化を形成

します。これらの蓄積は、記憶に重要な脳の領域で始まり、症状が進行するにつれて脳の残りの部分全体に広がっていきます。^v

[18F] AV-1451 を用いた PET におけるタウタンパク質シグナルの漸進的変化: 18 ヶ月間の第 2 相臨床試験における中間解析ⁱ

試験方法

臨床的に診断された軽度の認知機能障害、又は認知症、および若年対照者と高齢対照者 217 名を試験に組み入れ、flortaucipir を用いた PET によるイメージングを、ベースライン時に実施しました。Flortaucipir スキャンは 9 ヶ月目、18 ヶ月目に再度実施しました。画像は一緒に登録され、Montreal Neurological Institute (MNI) のアトラス空間のために再抽出されました。アトラススペースの拡大平均的関心領域 (regions of interest, ROI) における活性は、標準取り込み値比 (standard uptake value ratio, SUVr) を求めるために、小脳灰白質の ROI に基準を合わせました。アミロイドのイメージングをベースライン時に行い、標準的な方法を用いてアミロイドの陽性判定を調査しました。

主な結果

- アミロイド β 陽性被験者における Flortaucipir を用いた PET によるタウタンパク質シグナルは、18 ヶ月の間、複数の脳領域で有意に増加し、これは進行する神経変性と関連していました。
- 暫定的ですが、SUVr の変化が年齢及びベースラインの SUVr の両方に相関したことは、病勢及び疾患ステージによる差を示す可能性があります。
- 18 ヶ月間のデータにおける中間解析から、アミロイド β 陽性群において、flortaucipir の有意な増加が大脳皮質の拡大 ROI で認められました。
- アミロイド β 陰性の被験者では、有意な変化は認められませんでした。

[18F] AV-1451 を用いた PET におけるタウタンパク質の画像と認知の経時的変化との関係ⁱⁱ

試験方法

健常対照者 (n=5)、軽度の認知機能障害被験者 (MCI) (n=47)、AD 被験者 (n=34) からなる 86 例のアミロイド陽性被験者を対象に PET スキャンの結果が検討されました。データ由来の参照領域に対する、ボクセル単位の SUVr を算出しました。認知評価には、Mini-Mental State Examination (MMSE)、アルツハイマー病認知機能尺度 (ADAS-cog)、及びその他の神経心理学的検査が含まれました。ボクセル単位の SUVr 画像をベースラインの認知スコアと比較するスピアマンの相関により、ドメイン特異的 VOI (CogVOI) が定義されました。さらに、CogVOI SUVr と 18 ヶ月後の認知における変化との関係も相関解析を用いて探索しました。

主な結果

- 現在得られるデータから、ベースラインでのタウタンパク質の増加は、ドメイン特異的パターンにおいて相応する認知機能障害との関連性が示唆されます。さらに、そのパターンで定義された領域における VOI から、ベースラインでのタウタンパク質が多いほど、18 ヶ月後の認知機能はより悪化することが示されました。
 - Flortaucipir PET イメージングで評価されたタウタンパク質の局在性と認知機能の相関性は、全てではないもののいくつかの認知テストのベースラインで見られました。(タウタンパク質が多いほど能力低下)。
 - ボクセル単位の SUVr 値は、ドメイン依存性の空間分布における認知スコアと相関しました
 - CogVOI SUVr は、18 ヶ月後において、ベースラインと関係のあった領域において認知機能の変化と関連していました。しかし、多くのケースにおいて、これらの相関性は、ベースラインで診断されたグループの間で区別された ROI でみられたものと同様でした。
 - いくつかの認知テスト (ADAS, 単語認識) において、18 ヶ月の認知の変化を予測する最良の指標は、ベースラインのタウタンパク質と認知機能の相関性を示した ROI でした。

Flortaucipir について

Flortaucipir はリリー社実施の第 3 相臨床試験で使用した化学物質の PET イメージング物質であり、タウタンパク質の病理学的イメージングの検査で用いられます。

アルツハイマー病について

アルツハイマー病は、認知における記憶やその他の側面において進行性の悪化を引き起こす致命的疾患です。これは認知症のうちでは最も多く、認知症を有する症例の 60~80% を占めます。^{vi,vii} 認知症を抱えて生活している人は世

界中で約 4700 万人いると見積もられています。⁶ 認知症に罹患した人の数は、2030 年には約 7500 万人、2050 年には約 1 億 3200 万人に達すると予測されています。⁶ 推定は変わりますが、専門家の示唆するところによると 540 万人ものアメリカ人がアルツハイマー病に罹患する可能性があります。^{viii}

日本イーライリリー株式会社について

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・カンパニーの子会社で、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・販売を通じて日本の医療に貢献しています。統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症 (AD/HD)、疼痛、がん (非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん、結腸・直腸がん)、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症などの治療薬を提供しています。また、アルツハイマー型認知症、関節リウマチ、乾癬などの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はウェブサイトをご覧ください。 <http://www.lilly.co.jp>

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

リリーは、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。リリーは、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、リリーの従業員は、必要とする人々の生活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。リリーについての詳細は次のウェブサイトをご覧ください。 www.lilly.com 及び newsroom.lilly.com/social-channels

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about tau imaging agent flortaucipir to evaluate the relationship between tau tangles and the progression of Alzheimer's disease, and reflects Lilly's current beliefs. However, as with any pharmaceutical product or diagnostic tool, there are substantial risks and uncertainties in the process of development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that future study results will be consistent with study findings to-date, or that tau imaging agent will receive regulatory approvals or prove to be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's most recent 10-K and 10-Q filings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as may be required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements for events occurring after the date of this release

ⁱ Mintun M, Devous M, Joshi A, Kennedy I, et al. Evolution of [18F] AV-1451 PET tau signal: Interim analysis of an 18 month Phase 2 study. Presented at Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2016, July 24 - 28, 2016; Toronto, Canada.

ⁱⁱ Devous M, Navitsky M, Siderowf A, et al. The Relationship of [18F] AV-1451 PET Tau Images to Changes in Cognition over Time. Presented at Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2016, July 24 - 28, 2016; Toronto, Canada.

ⁱⁱⁱ James O, et. al. PET Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease and Tauopathies. *Neurology*. March 2015.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353301/>. Accessed July 2016.

^{iv} Alzheimer's Association. What Is Alzheimer's Disease?

http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp. Published January 2016. Accessed July 2016.

^v Alzheimer's Society. How does tau, a hallmark of Alzheimer's disease, affect the connections between brain cells? https://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=2507. Accessed July 2016.

^{vi} Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. <http://www.alz.co.uk/research/statistics>. Accessed July 2016.

^{vii} Alzheimer's Association. What Is Dementia? <http://www.alz.org/what-is-dementia.asp>. Published January 2016. Accessed July 2016.

^{viii} Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*. Available at http://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf. Accessed July 2016.