

2016年12月13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

EL16-67

本資料は、米国イーライリリーが2016年12月8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。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。

イーライリリー社、2016年アルツハイマー病臨床試験(CTAD)会議において、ソラネズマブの第Ⅲ相臨床試験 EXPEDITION3 の結果の詳細を発表

2016年12月8日、インディアナポリス - イーライリリー・アンド・カンパニー(以下、リリー)(NYSE:LLY)は本日、第9回アルツハイマー病臨床試験(CTAD)会議において、第Ⅲ相臨床試験であるEXPEDITION3の結果の詳細を発表しました。既に発表した通り、軽度のアルツハイマー型認知症患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験EXPEDITION3において、ソラネズマブは主要評価項目を達成せず、リリーは軽度のアルツハイマー型認知症を適応としたソラネズマブの承認申請は行わない予定です。

リリーの代表メディカル・フェローであるエリック・シーマース 医学博士は次のように述べています。「EXPEDITION3試験の結果は、確かに残念な結果です。しかし、リリーはこの深刻な疾患の解決策の発見に、今後も貢献してまいります。我々は、将来のアルツハイマー病の研究に方向性を示し、前進する知見を得るべく、試験結果の解析を続け、社外の科学コミュニティと協働していこうと考えています」。

コロンビア大学メディカルセンターの神経学教授であり、EXPEDITION3試験の治験責任医師であるローレンス・S.ホニッグ 医学博士が、アルツハイマー病臨床試験会議で解析結果を示し、次のように述べています。「アルツハイマー病は、研究者が何年もかけて研究に取り組んできた困難な疾患です。しかし、今あきらめるわけにはいきません。今回の試験結果は私達が望んでいたものとは確かに違っていました、アルツハイマー病の進行を遅らせる疾患修飾薬の発見を信じることは理に合っています」。

主要な試験結果の要約

多くの臨床上の副次評価項目を含め、本試験の結果は、ソラネズマブの有効性を支持する傾向があったものの、治療群間差の程度はわずかでした。

主要評価項目

ソラネズマブが投与された患者群において、プラセボが投与された患者群と比較して、認知機能低下に、統計学的に有意な進行抑制は認められませんでした。ADAS-Cog₁₄(アルツハイマー病評価尺度認知下位尺度)で測定した進行抑制は11%($p=0.095$)でした。ADAS-Cog₁₄は、記憶、注意、及び言語能力を含む認知機能を測定します¹。

主な臨床上の副次評価項目

本試験では、主要評価項目が達成されなかったため、有効性の副次的な統計解析のp値については、多重比較に関する調整は行っていません。

ソラネズマブが投与された患者群において、プラセボが投与された患者群と比較して、MMSE(ミニメンタルステート検査)スコアで測定した認知機能低下の進行が13%抑制されました($p=0.014$)。MMSEは記憶やその他の精神機能の問題の評価に関して最も多く使用される検査であり、医師による認知症の診断や進行度、重症度の評価のための補助検査です。この検査は、一連の質問とテストから構成され、正しく回答された場合に、それぞれにおいて点数が加算されます。MMSEでは、記憶、注意、言語などのさまざまな精神・認知機能を測定します²。

- ・ ソラネズマブが投与された患者群において、プラセボが投与された患者群と比較して、CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)スケールで測定した機能低下の進行が 15%抑制されました(p=0.004)。CDR-SB スケールでは、患者さん及びそのご家族又は信頼のおける情報提供者に対する半構造化面接によって、記憶、見当識、身の回りの管理のような認知機能及び日常生活機能を測定します³。
- ・ ソラネズマブが投与された患者群において、プラセボが投与された患者群と比較して、ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living)で測定した複雑な日常生活動作における機能低下が 14%(p=0.019)抑制されました。ADCS-iADL スケールでは、会話への参加、食事の用意、買い物のような複雑な日常生活動作における患者さんの自立した能力を測定します⁴。
- ・ もうひとつの日常生活機能評価のスケールである FAQ(Functional Activities Questionnaire)では、ソラネズマブが投与された患者群とプラセボが投与された患者群との間に統計学的な有意差は認められませんでした(進行抑制 7%、p=0.140)。FAQ は、情報提供者による日常生活機能のもうひとつの測定法です。情報提供者は、10 種類の複雑な高度の日常生活動作⁵に関して患者さんの評価を行います。

バイオマーカー

血漿アミロイドβの変動は、これまでに実施された臨床試験の結果と同様であり、ソラネズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められました。PET(ポジトロン放出断層撮影)で測定したアミロイド沈着の変化では、ソラネズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差は認められませんでした。

有害事象

- ・ ソラネズマブ投与群で統計学的に有意に多く発現した有害事象は、変形性脊椎症(ソラネズマブ群 1.1%、プラセボ群 0.4%)、排尿困難(ソラネズマブ群 0.9%、プラセボ群 0.2%)、ビタミンD欠乏(ソラネズマブ群 1.4%、プラセボ群 0.6%)、及び鼻閉(ソラネズマブ群 1.2%、プラセボ群 0.4%)などでした。
- ・ 血管原性浮腫(アミロイド関連画像異常-浮腫:ARIA-E)の発生率は、ソラネズマブ投与患者さんの約 0.1% 及びプラセボ投与患者さんの約 0.3%でした。

ソラネズマブについて

ソラネズマブはリリーが第Ⅲ相臨床試験を行っているモノクローナル抗体であり、アルツハイマー病による軽度認知障害(EXPEDITION-PRO 試験)、プレクリニカル期(前臨床期)アルツハイマー病(無症候性アルツハイマー病に対する抗アミロイド療法 A4 試験)および優性遺伝性アルツハイマー病(DIAN 試験)に対する試験を実施中です。

EXPEDITION3 試験について

EXPEDITION3 試験は、軽度のアルツハイマー型認知症と診断された 2,100 名超の患者さんを対象としたソラネズマブの国際共同第Ⅲ相試験です。この試験では、18 ヶ月間のプラセボ対照期間に続き、非盲検継続投与期間が設けられています。患者登録は 2015 年に完了しており、プラセボ対照期間の最後の患者さんの来院は 2016 年 10 月でした。EXPEDITION3 試験は、軽度のアルツハイマー型認知症患者のみを評価対象とした初めての第Ⅲ相試験です。

アルツハイマー病について

アルツハイマー病は、症状が現れる 20 年以上前から始まる脳内の変化が発端となると考えられている深刻な疾患です⁶。この脳内の変化により、記憶などの認知機能に進行性の機能低下が生じ、最終的には認知症に至ります。

アルツハイマー型認知症は認知症の最も頻度の高い疾患であり、認知症症例の 60~80%を占めています⁶。現在、認知症を抱えて生活している人は世界中で約 4,700 万人いると推計されています⁷。患者数は 2030 年にはおよそ 7,500 万人、2050 年には 1 億 3,100 万人に達すると推測されています⁷。様々な推定がありますが、米国におけるアルツハイマー型認知症患者数は 540 万人にも達するという専門家の見解があります⁶。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

リリーは、世界中の人々のより豊かな人生のために、革新的な製品に思いやりを込めてお届けすることを目指すグローバルなヘルスケアリーダーです。当社は、真のニーズを満たすべく高品質の医薬品の創造に献身した1人の男性により100年以上前に創立され、現在も当社のすべての事業においてそのミッション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人々の人生にインパクトを与えるような医薬品を発見し、それを必要とする人々に提供し、疾患についての理解や管理を向上させ、慈善活動やボランティア活動を通じて地域社会へ還元しています。イーライリリー社の詳細については www.lilly.com 及び <http://newsroom.lilly.com/social-channels> 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、乾癬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>

This press release contains certain forward-looking statements about solanezumab, an anti-amyloid monoclonal antibody in clinical testing for treatment of Alzheimer's disease, and reflects Lilly's current beliefs. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of development and commercialization. Among other things, there is no guarantee that future study results and patient experience will be consistent with study findings to date or that solanezumab will receive regulatory approvals or be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's most recent 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.

¹ Liu-Seifert H., et al. Cognitive and Functional Decline and Their Relationship in Patients with Mild Alzheimer's Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 43 (2015) 949–955

² Alzheimer's Society. The Mini Mental State Examination.

https://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=121. Accessed November 2016

³ The Washington University Knight ADRC. <http://alzheimer.wustl.edu/CDR/CDR.htm>. Accessed November 2016.

⁴ Liu-Seifert H., et al. Cognitive and Functional Decline and Their Relationship in Patients with Mild Alzheimer's Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 43 (2015) 949–955

⁵ Alzheimer's Association. Tools for Early Identification, Assessment, and Treatment for People with Alzheimer's Disease and Dementia. https://www.alz.org/national/documents/brochure_toolsforidassessstreat.pdf. Accessed November 2016.

⁶ Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures.

http://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf. Accessed November 2016.

⁷ Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. <http://www.alz.co.uk/research/statistics>. Accessed November 2016.