

2021年3月18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

EL21-02

本資料は、米国イーライリリーが2021年3月13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。

Donanemab、第Ⅱ相臨床試験でアルツハイマー病の進行抑制を示す 国際アルツハイマー・パーキンソン病学会 2021 (AD/PD™) および New England Journal of Medicine で全データを発表

- 認知機能及び日常生活機能を評価した全ての副次評価項目においても、主要評価項目により示された知見と一貫した結果が示された
- TRAILBLAZER-ALZ試験はタウ病理に基づき患者さんをスクリーニングし組み入れた初めての臨床試験
- バイオマーカーの結果から、一定期間の投与が、主要な脳領域におけるタウの蓄積を遅延させると共に長期にわたる疾患修飾効果をもたらす可能性が示唆された

2021年3月13日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(NYSE: LLY)は、3月13日に、第Ⅱ相臨床試験TRAILBLAZER-ALZ試験の結果を、2021年3月9日から14日にバーチャルで開催された第15回国際アルツハイマー・パーキンソン病学会2021 ([AD/PD™ 2021](#)) および [New England Journal of Medicine \(NEJM\)](#) で発表しました。この発表は、早期症候性アルツハイマー病の患者さんを対象とした本試験で donanemab が主要評価項目を達成し、プラセボと比較して、認知機能と日常生活機能の複合評価尺度である Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) で評価した機能低下の有意な抑制を示したトップライン結果^{1,2}の更なる詳細です。

副次解析の結果においても、donanemabは一貫して認知機能及び日常機能低下の抑制を示しました。全ての副次評価項目 (Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes<CDR-SB>、Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive<ADAS-Cog13>、Alzheimer's Disease Cooperative Study-instrumental Activities of Daily Living<ADCS-iADL>、Mini-Mental State Examination<MMSE>)において、20~40%の機能低下の抑制が示され、複数時点でプラセボと比較して名目上の統計学的有意性が認められました。また、事前に規定した探索的解析から、donanemabはアルツハイマー病患者さんの主要な脳領域におけるタウの蓄積を抑制することが示されました。

「TRAILBLAZER-ALZ試験の有望な結果に自信を得ています。」とリリーの最高科学責任者兼リリー・リサーチ・ラボラトリーズのプレジデントであるDaniel Skovronsky医師、医学博士は述べています。「本試験は、主要解析で主要評価項目を達成した初めてのアルツハイマー病の後期試験です。Donanemabは、アルツハイマー病の非常に重要な治療薬となる可能性があります。認知機能及び日常生活機能の低下を抑制しただけではなく、アミロイドプラークの相当な除去及びタウ病理進展の抑制を示したことを喜ばしく思っています。一連の臨床結果及びバイオマーカーの結果は、donanemabが長期の疾患修飾効果をもたらす可能性を示唆しています。この重要な試験に参加して下さった患者さん、介護者、治験責任医師の方々に感謝しています」。

具体的には、投与開始から76週時において、donanemab投与群ではプラセボ投与群と比較して、ベースラインと比較したiADRSスコアの低下の32%の抑制が認められ、統計学的有意差が示されました。投与開始から9

ヵ月(36週)時点で、iADRSスコアの低下に有意差が認められました。

また、donanemab投与群の40%が治療開始から6ヵ月の時点で、68%が18ヵ月の時点でアミロイド陰性を達成しました。donanemabは、翻訳後修飾によりN末端がピログルタミン酸化されたアミロイドベータに特異的に結合し、アミロイドプラークを迅速かつ完全に消失させるように設計されたモノクローナル抗体です。

「今回の臨床試験でも示されているように、アルツハイマー病の進行を予測するバイオマーカーとしてのタウの妥当性はますます高まっています。」とインディアナ大学医学部アルツハイマー病研究部門の教授であるLiana G. Apostolova医師、米国神経学会フェローは述べています。「TRAILBLAZER-ALZ試験結果から得られた重要な知見は、donanemabがこれらの患者さんにおけるアミロイド沈着量を有意に減少させただけでなく、疾患の臨床的進行を遅らせた点であり、donanemabが疾患修飾治療薬となりうる可能性を示唆しています。今回得られたアミロイドとタウの画像データは、プレジジョン・メディシン(精密医療)に基づくアルツハイマー病治療の基礎となると私達は考えています」。

Donanemabの安全性プロファイルは第Ⅰ相臨床試験で認められたデータと一致していました。donanemab投与群では、26.7%にアミロイド関連画像異常—浮腫(ARIA-E)が発現しました。症候性のARIA-Eが認められたのは6.1%でした。ARIA-E症例の大半は、治療開始から12週間以内に発現しました。Donanemab投与群でよくみられたその他の有害事象は、微小出血(7.6%)や脳表ヘモジデリン沈着(13.7%)といったアミロイド関連画像異常-出血(ARIA-H)、悪心(10.7%)、注入に伴う反応(IRR)(7.6%)などでした。重篤なIRR又は過敏症が、donanemab投与群の2.3%で発現しました。donanemab投与群では、30.5%が有害事象により治療を中断し、そのうち半数はARIA関連事象によるものでした。試験薬投与を中断した患者であっても安全性情報の収集は継続可能としていました。

「臨床医であり研究者である私は、donanemabによるプラークの有意な減少と臨床的悪化の遅延に特に勇気づけられています。」とバトラー病院メモリー&エイジングプログラムおよび神経学部門のディレクターであり、ブラウン大学ウォーレンアルパート医科大学の神経学部門・精神医学人間行動学教授であるStephen P. Sallo-way医師は述べています。「Donanemabの試験結果は、アルツハイマー病の影響を受ける人々にとって重要かつ希望をもたらす画期的な事であり、私達はこの闘いを続けてまいります」。

規制当局との協議は継続中です。

以上

TRAILBLAZER-ALZ試験について

TRAILBLAZER-ALZ試験([NCT03367403](#))は、早期症候性アルツハイマー病患者を対象にdonanemabの安全性、忍容性及び有効性を評価する、無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同による第Ⅱ相臨床試験です。この試験にはアミロイドプラークイメージング及びタウイメージングを組み合わせた認知機能検査に基づいて選定された272名の患者が参加しました。この試験の主要評価項目は、Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale(ADAS-Cog13)とAlzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living(ADCS-iADL)の機能スケールを組み合わせた複合ツールである、Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale(iADRS)のベースラインから76週までの変化量です。主な副次評価項目には、Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale(ADAS-Cog13)、ADCS-iADL、MMSE及びClinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes(CDR-SB)スコアのベースラインから76週までの変化量が含まれています。その他の副次評価項目として、脳アミロイド沈着量および脳内タウ蛋白蓄積量のベースラインから76週までの変化を検討しています。本剤の安全性、忍容性及び有効性は、現在実施中の無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同による第Ⅱ相臨床試験[TRAILBLAZER-ALZ 2試験](#)([NCT04437511](#))においても評価中です。

アルツハイマー病について

アルツハイマー病は、記憶やその他の認知機能の進行性の低下を引き起こす致命的な疾患です。アルツハイマー病による認知症は認知症の中で最も多く、全症例の60~80%を占めています³。現在、全世界の認知症患者は5000万人を超えており、2050年までに1億5200万人近くまで増加すると予想されています⁴。全世界で年間1000万人近くが認知症と新規診断されており、3秒に1人が新規診断されていることとなります。社会や家族への介護負担も大きく増加しています。米国だけでも、2015年から2020年の間に、新規介護者は800万人増

加しました⁵。現在の認知症の社会的及び経済的費用は年間1兆米ドルと推定されており、疾患の進行を遅らせる方法を見つけない限り、2030年までに倍増すると予想されています⁴。

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>

Lilly 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 Lilly's Alzheimer's disease platform, including donanemab as a potential treatment for people with early symptomatic Alzheimer's disease and reflects Lilly's current beliefs and expectations. However, as with any such undertaking, there are substantial risks and uncertainties in the process of drug research, development, and commercialization. Among other things, there is no guarantee that future study results will be consistent with study results 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.

#

1. Mintun M, Lo AC, et. al. Donanemab Slows Progression of Early Symptomatic Alzheimer's Disease in Phase 2 Proof of Concept Trial. Presented virtually at the International Conference on Alzheimer's & Parkinson Diseases™ 2021 (AD/PD™ 2021); March 9-14.
2. Mintun M, Lo AC, et. al. (2021). Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100708>.
3. Alzheimer's Association. Facts and Figures. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>. Accessed December 8, 2020.
4. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Accessed December 8, 2020.
5. AARP. 2020 Report: Caregiving in the U.S. <https://www.aarp.org/content/dam/aarp/ppi/2020/05/full-report-caregiving-in-the-united-states.doi.10.26419-2Fppi.00103.001.pdf>. Accessed December 8, 2020.