

2021年8月10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

EL21-43

本資料は、米国イーライリリーが2021年7月29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、donanemab についてアミロイドプラークの減少と 認知機能低下の遅延との関連を示すデータを公表

- 血漿中 P-tau217 は有効性を示す新たなバイオマーカーとして有望
- Donanemab の投与により P-tau217 がベースラインから24%減少

2021年7月29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(NYSE: LLY)は、アルツハイマー病協会国際会議2021(Alzheimer's Association International Conference®: AAIC® 2021)において、第Ⅱ相臨床試験であるTRAILBLAZER-ALZ試験の2つの新しい探索的解析データを発表しました。発表によると、donanemab投与後のアミロイドプラーク量の変化と認知機能低下の抑制には高い関連性が認められ、投与24週時にアミロイドプラークが多く除去されていた被験者ではタウ蛋白の増加が少なかったことが示されました。またリリーは、donanemab投与により、アルツハイマー病の病態を反映するバイオマーカーである血漿中P-tau217(スレオニン217がリン酸化されたタウ)の速やかな減少が12週間以内に認められたデータを発表しました。

DonanemabはN3pGと呼ばれる修飾型アミロイドペプタを標的とする開発中の抗体医薬品です。2021年6月に、リリーは第Ⅱ相臨床試験の結果に基づきdonanemabが米国食品医薬品局(FDA)により画期的治療薬指定を受けたことを発表しました。今回の発表に関して、追加の安全性解析は実施していません。Donanemabの安全性プロファイルに関する情報については、これまでの公表論文をご覧ください。

「早期症候性アルツハイマー病の方において、donanemabが疾患進行を遅延させる可能性を示す更なるエビデンスが示された今回の有望な結果を喜ばしく思っています」と、リリーの疼痛・神経変性疾患領域のバイスプレジデントであるMark Mintun医学博士は述べています。「重要な点として、これらのデータは、donanemabの作用機序であるアミロイドプラークの除去と、臨床転帰及び脳内タウ病理の両方に対する良好な効果の関連を示しています」。

1つめの口頭発表によると、donanemabは、早期症候性アルツハイマー病の被験者群で投与24週時にアミロイドプラークの急速な減少をもたらすことが確認され、ベースライン時にプラークの沈着量が最も多かった被験者群で最も急速な消失が認められました。24週時にアミロイドプラークの完全消失(アミロイドのレベルが24.1 CL未満と定義)に達した患者群では、他の患者群より早期にdonanemabの投与を中止または減量することができました。24週時にアミロイドプラークの完全消失を達成し、盲検下でプラセボに切り替えた患者群では、曝露-反応モデルから、その後1年間のアミロイド再蓄積がごく僅かであることが示されました。

さらに、24週時にアミロイドプラークの完全消失が早期に達成された患者群では、76週時のflortaucipirによる陽電子放射断層撮影法(PET)スキャンにより、前頭葉、頭頂葉、側頭葉においてタウ病理の進展(アルツハイマー病進行の予測バイオマーカー)が、プラセボと比較して、76週間にわたり有意に減少することが示されました。

また、投与後24週時にアミロイドプラークの変化が大きいことは、アルツハイマー病の臨床試験で認知機能と日常生活機能の評価に使用される確立された2種類の機能スケールを組み合わせた、妥当性が確認されている複合評価尺度であるIntegrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) スコアの改善とも関連していました。さらに、薬物動態・薬力学モデリングにより、アミロイドプラークの相対的除去が大きいほど、臨床上のベネフィットが大きいことが示されました。

2つめの口頭発表では、リリーが開発した研究用血液バイオマーカーである血漿中P-tau217が、アミロイド及びタウ病理並びにアルツハイマー病の診断と関連していることに焦点をあてました。事前に規定した解析によると、donanemab投与によりP-tau217が早期に減少し(最小二乗平均log10の変化量:-0.04)、3か月後までにプラセボと比較して有意な( $p < 0.01$ )減少が認められました(最小二乗平均log10の変化量:0)。P-tau217の減少は、24週時( $R = 0.394$ ,  $p < 0.0001$ )及び76週時( $R = 0.492$ ,  $p < 0.0001$ )のすべての時点で、アミロイドの変化と有意に相関していました。

「注目すべきことに、これらのデータはアミロイドカスケード仮説を支持しており、donanemabでプラークを除去することにより、アミロイド関連タウオパチーを治療できる可能性を示しています。さらに、このデータは、早期に多くのアミロイドを除去することが患者さんにとっての臨床的有用性につながる可能性があることを支持しています」と、神経変性疾患領域のシニアメディカルディレクターであり本解析の共著者であるJohn Sims氏は述べています。

### Donanemabについて

DonanemabはN3pGと呼ばれる修飾型アミロイドベータを標的とする開発中の抗体医薬品です。Donanemabの第Ⅱ相臨床試験の結果は今年の初めに公表、論文発表され、6月にリリーは、その第Ⅱ相臨床試験の結果に基づきdonanemabが米国食品医薬品局(FDA)により画期的治療薬指定を受けたことを発表しました。リリーは、迅速承認制度に基づき、donanemabの生物学的製剤承認申請(BLA)を今年後半に行う予定です。

### TRAILBLAZER-ALZ試験について

TRAILBLAZER-ALZ試験では、donanemabを、最初の3回は700 mgを4週ごとに、その後は1400 mgを4週ごとに、最長76週間投与しました。24週時及び52週時に、事前に規定した盲検下での減量を評価しました。

Donanemabは、早期症候性アルツハイマー病患者さんを対象とした実施中の第Ⅲ相臨床試験であるTRAILBLAZER-ALZ 2試験でも検討されています。TRAILBLAZER-ALZ 3試験は予防効果を評価する試験で、臨床症状が発現する前に、donanemab投与によりアルツハイマー病の病勢進行を予防できるか否かを評価する試験です。アルツハイマー病の臨床試験への登録に関する詳細については、[LillyMemoryTrials.com](https://www.lilly.com/clinical-trials)をご覧ください。

### 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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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<sup>2</sup>。

年齢及びアルツハイマー病の家族歴に加え、アルツハイマー病発症の最大のリスク因子はアポリポ蛋白Eε4 (APOE 4) 対立遺伝子です<sup>1</sup>。APOE4対立遺伝子を1つ有すると、APOE3タイプが2つの場合と比較して、アルツハイマー病発症リスクが約3倍上昇します。APOE4対立遺伝子を2つ持つ方は、8~12倍のアルツハイマー病発症リスクがあります。さらに、APOE4対立遺伝子を有する方は、APOE遺伝子のAPOE2タイプまたはAPOE3タイプを有する患者さんよりも、βアミロイドがより蓄積しやすく、より若年でアルツハイマー型認知症を発症する可能性が高いです。

### 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>

### 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 donanemab as a potential treatment for people with 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 for Alzheimer's disease, that donanemab will receive regulatory approval, that Lilly will realize the expected benefits of the collaboration, or that Lilly will execute its strategy as expected. 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. Alzheimer's Association. Facts and Figures. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>. Accessed December 8, 2020.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Accessed December 8, 2020.
3. 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.