

アルツハイマー研究の将来

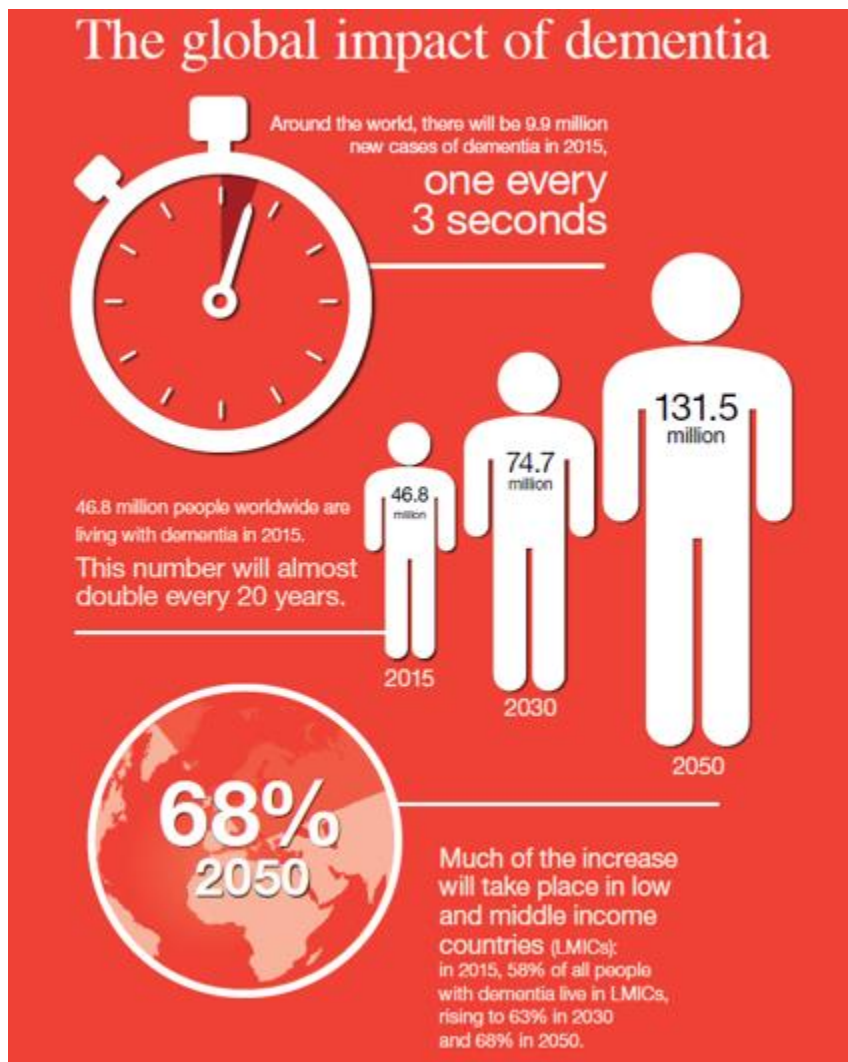
これまでの困難、協力、学び、そして確かな希望

イーライリリー&カンパニー
神経変性疾患領域研究
バイス・プレジデント
マイケル・L・ハットン

創薬研究の実情とイノベーションの貢献
2018年10月@東京

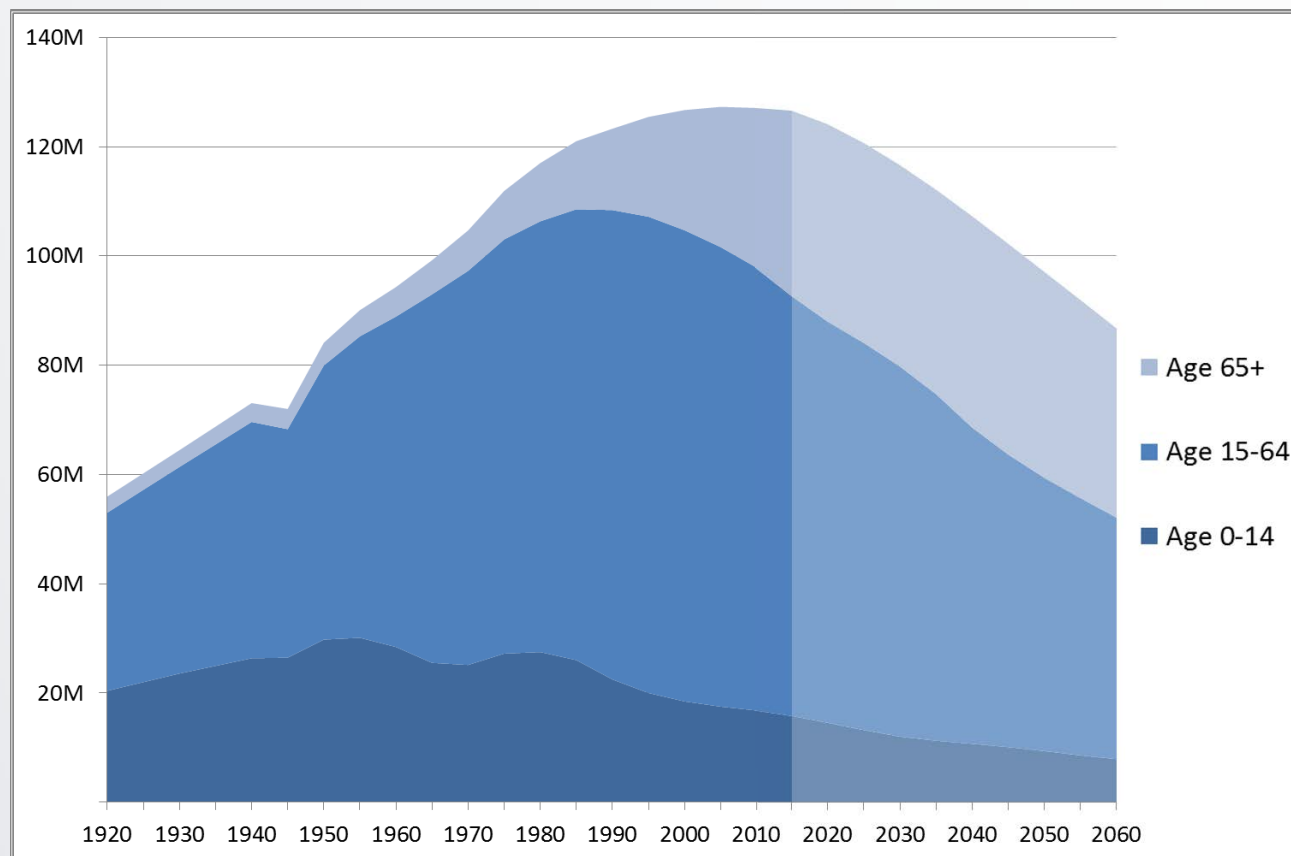
The Lilly logo, featuring the word "Lilly" in a white, cursive script font, is positioned in the bottom right corner of the slide.

アルツハイマー病 (AD)



- **アルツハイマー病は認知症の中で最も多く見られます**
 - 認知症とは、思考と記憶が減退し、6か月以上にわたって日常生活に支障をきたすレベルに達した状態
- **2015年において4,700万人の認知症の方がいます**
 - 今後毎年人数は倍増し、2050年には1億3,200万人に達すると予想されています
 - 2015年時点で、認知症の新たな発症は1年に990万人、つまり3秒に一人発症しています
 - 2030年における認知症にかかるコストは2兆ドルと推測されています
- **現在承認されている治療は認知機能に関する症状を一部軽減するものです**
 - 根本にある病因・病態をターゲットにして症状の進行を遅らせる治療(疾患修飾)はありません

超高齢化社会を迎える日本



Aging rate* in Japan:

2015: 26%

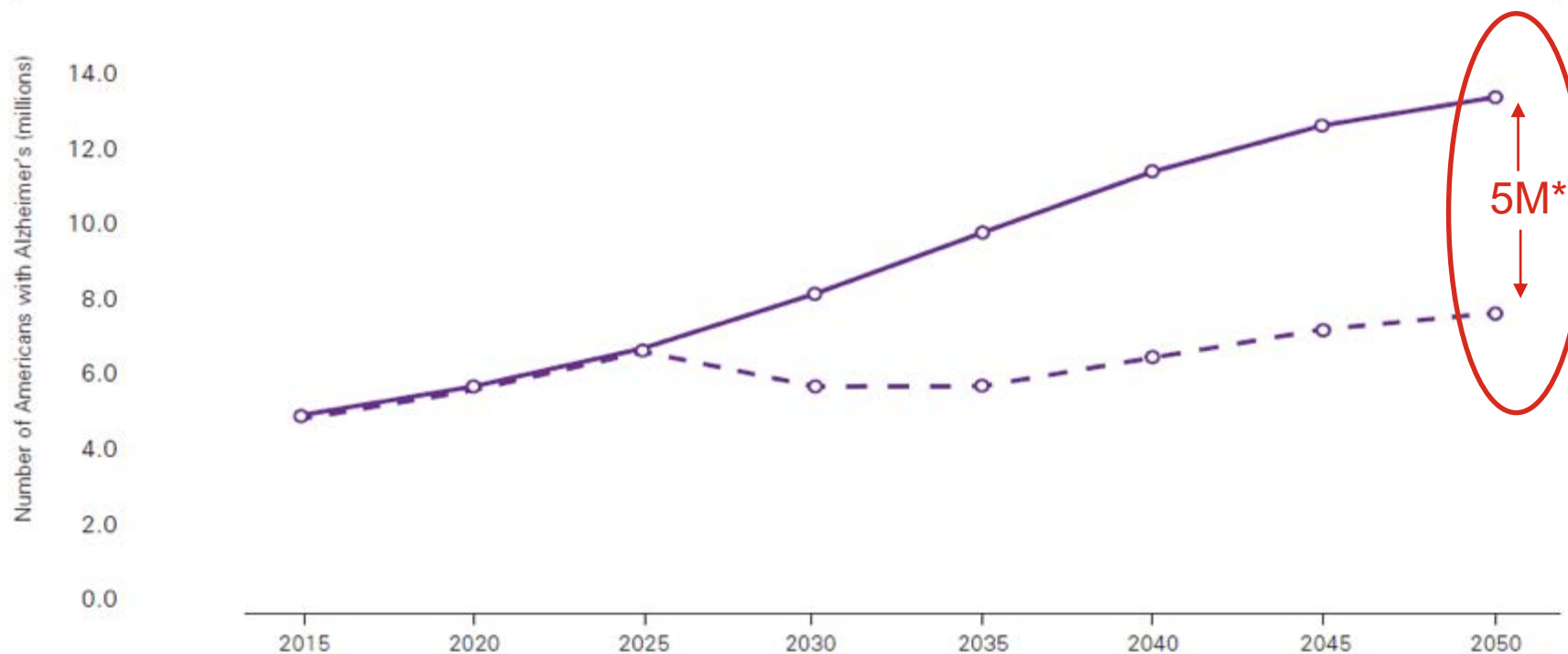
2060: 38.1% (projected)

**aging rate: proportion of population aged >65yrs*

By JonMcDonald - Own work based on Japan Statistical Yearbook,, Chapter 2: Population and Households, table 2-7 (Ministry of Internal Affairs and Communication, Statistics Bureau, retrieved 13 January 2016) and Population Projections for Japan (January 2012): 2011 to 2060, table 1-1 (National Institute of Population and Social Security Research, retrieved 13 January 2016)., CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=47121564>

疾患修飾に成功すれば大きな効果が見込めます (モデルによる考察)

Impact of a Treatment That Delays Onset by Five Years on the Number of Americans Age 65 and Older Living with Alzheimer's Disease, 2015-2050



新たな疾患修飾療法はADを根本的に変える可能性があります

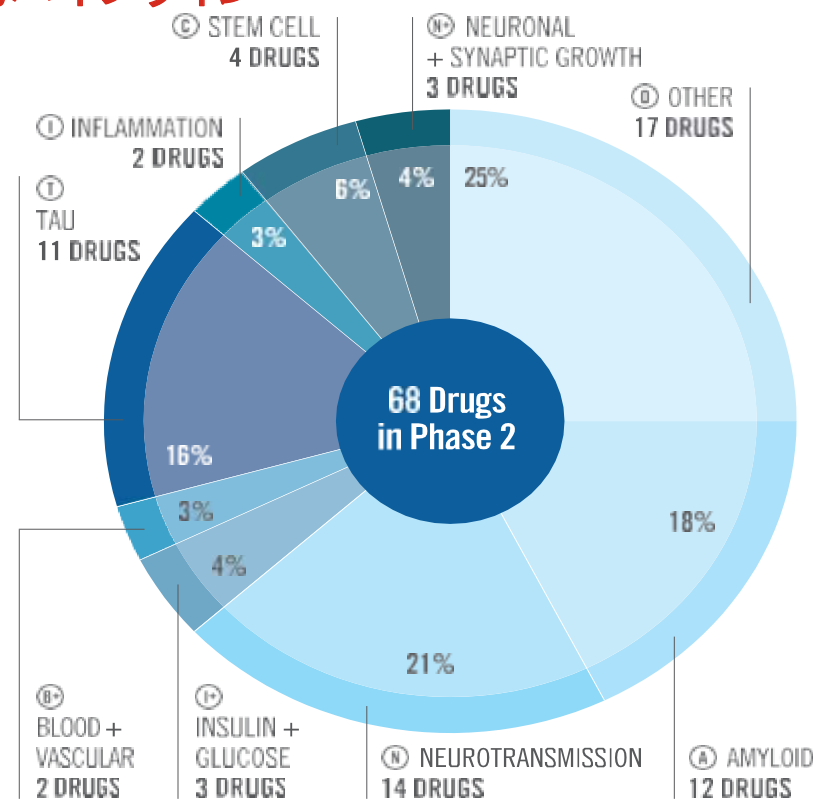
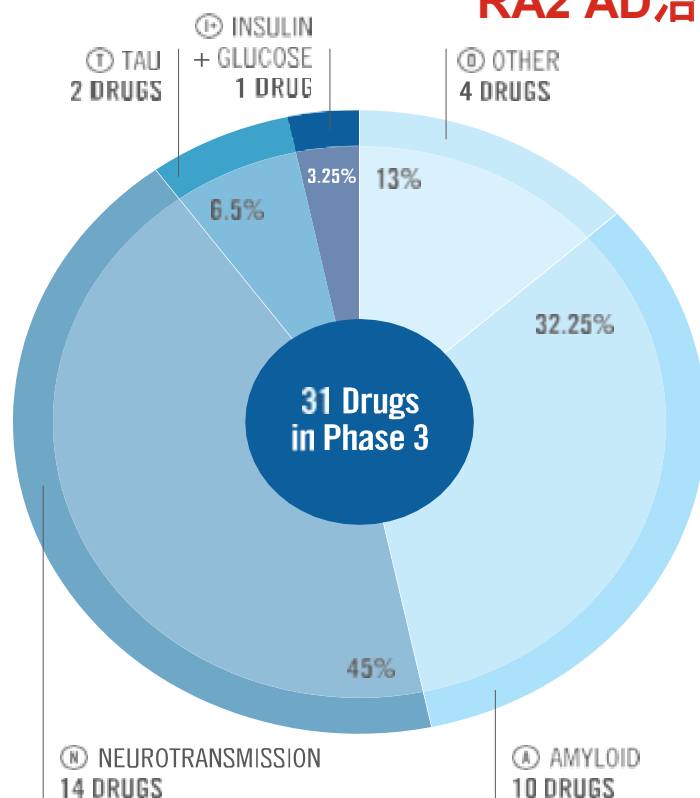
Reference – Alzheimer's Association Trajectory to 2025, 2015. *500万人の認知症の人の減少は米国のみでの数字

2018年におけるAD治療薬の研究開発の現状...

- 2011年以降新たなAD治療薬は生まれていません
- 開発の後期相において申請に至らなかった臨床試験が数多くありましたが、科学的な理解は大きく進展しました
- 開発の初期相においてアミロイド斑を除去し治験の有意な結果を得られていることには、希望が持てます
- 生前に脳の病理を観察することができるようになり、過去には不可能だった研究ができるようになっていきます
- 各国政府は2025年に向けた共通の目的を達成することが喫緊の課題であると認識しています
- なかでも日本は「超高齢化」社会であることから世界をリードする立場にあります

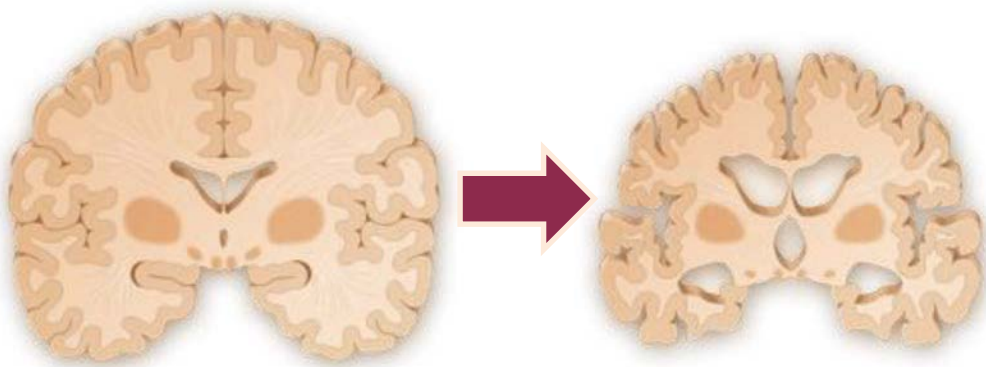
AD治療薬のパイプラインは非常に広範にわたる

RA2 AD治療薬の開発パイプライン



100近いAD治療薬が開発後期にあり、様々なメカニズムを対象としています。被験者の選定が大きな課題として残っています。

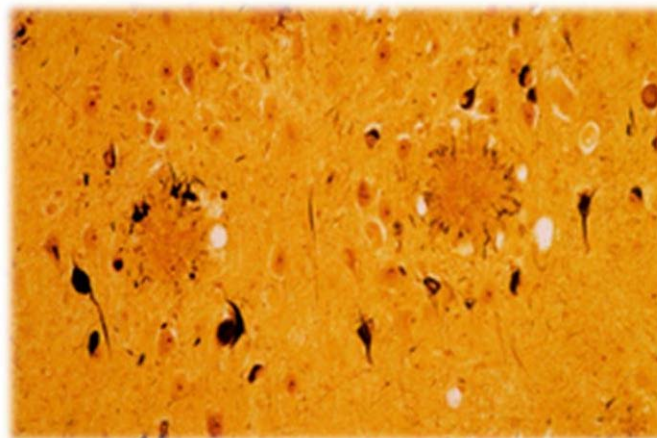
アルツハイマー病の神経病理



ADに基づく脳の萎縮

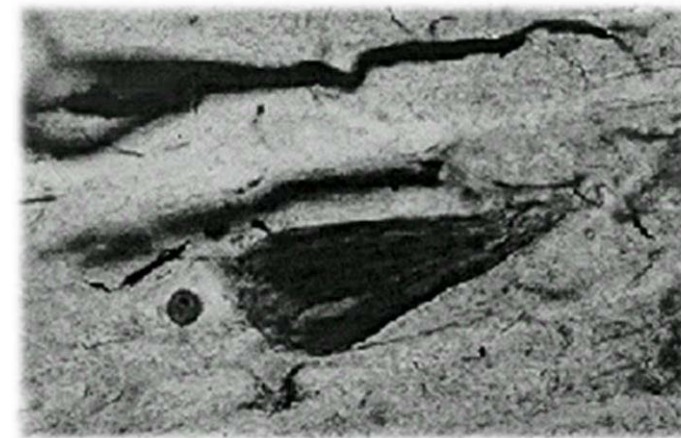
- 神経細胞間のシナプス結合障害が進行
- 脳室の拡大が進行

タンパク質の異常構造による損傷の特徴



アミロイド斑

- 成分はアミロイドβタンパク
- 部分的な神経変性と炎症変化
- 一部のアミロイドβは遺伝
- 因子との関連が示唆されている



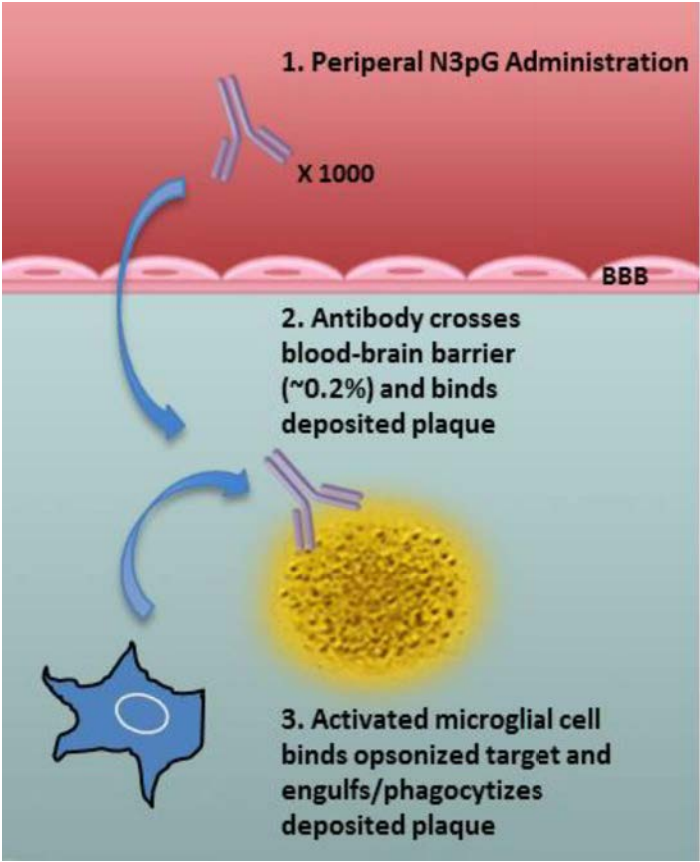
神経原線維変化 (NFT)

- 神経細胞内のフィラメント状の含有物
- 異常リン酸化タウ

抗N3pG Ab 抗体のアミロイド除去に対する試験の結果

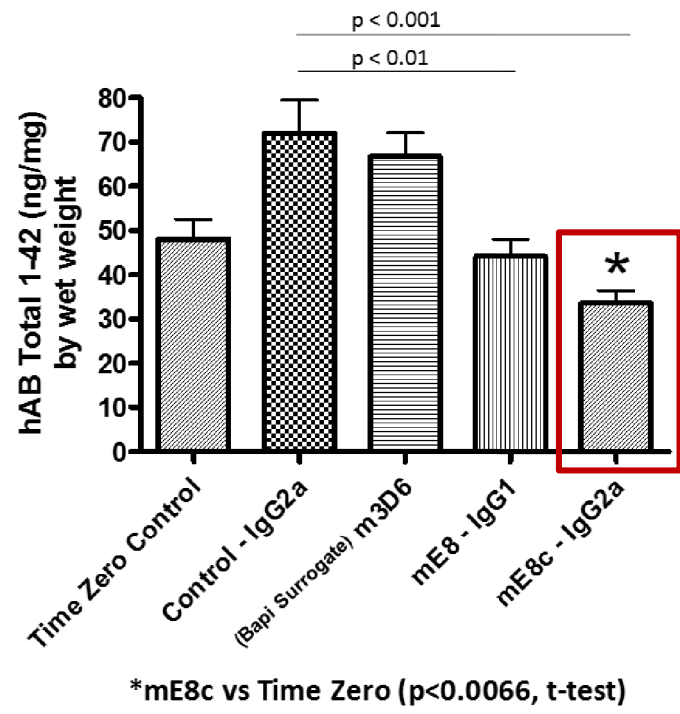
トランスジェニックマウスモデルにおけるアミロイド斑の除去および神経損傷への影響

- 作用機序 – アミロイド斑への結合はミクログリアによる除去を刺激する

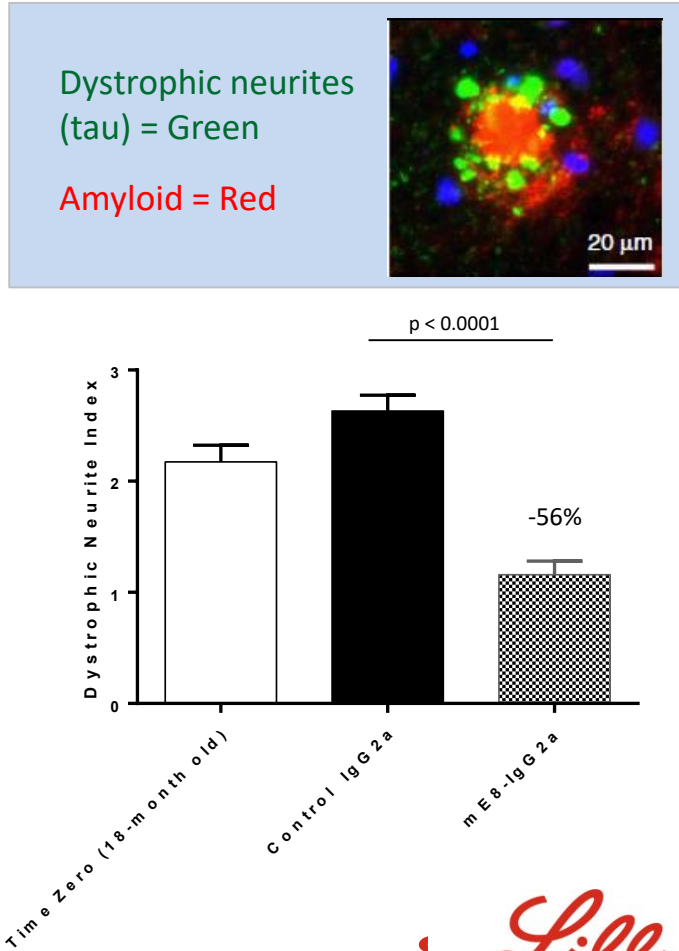


Not for promotional use

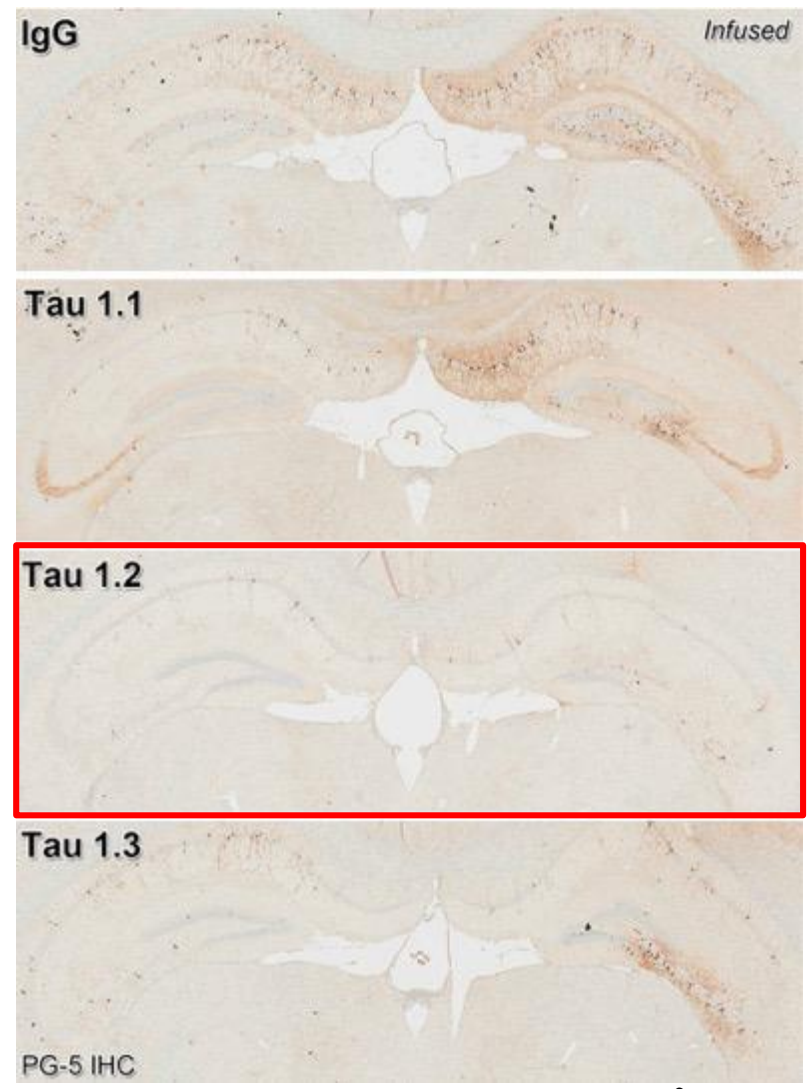
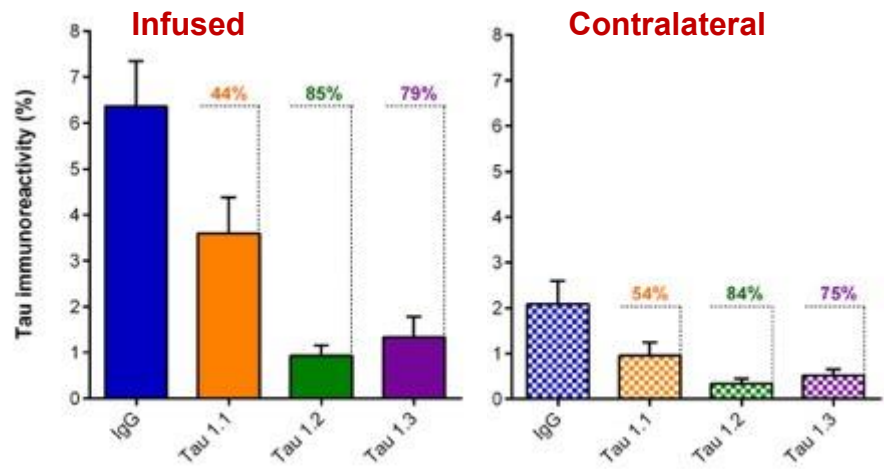
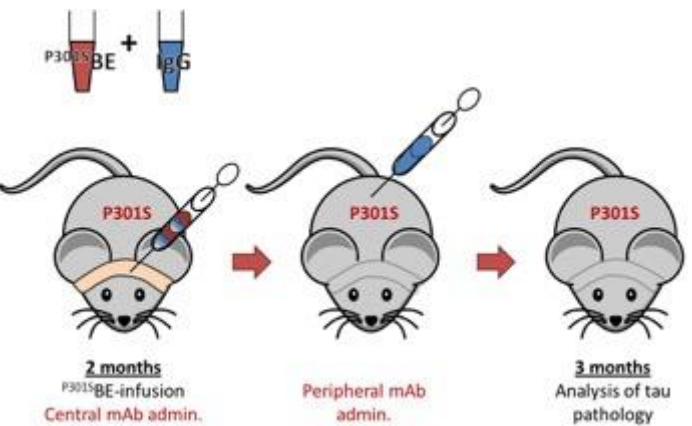
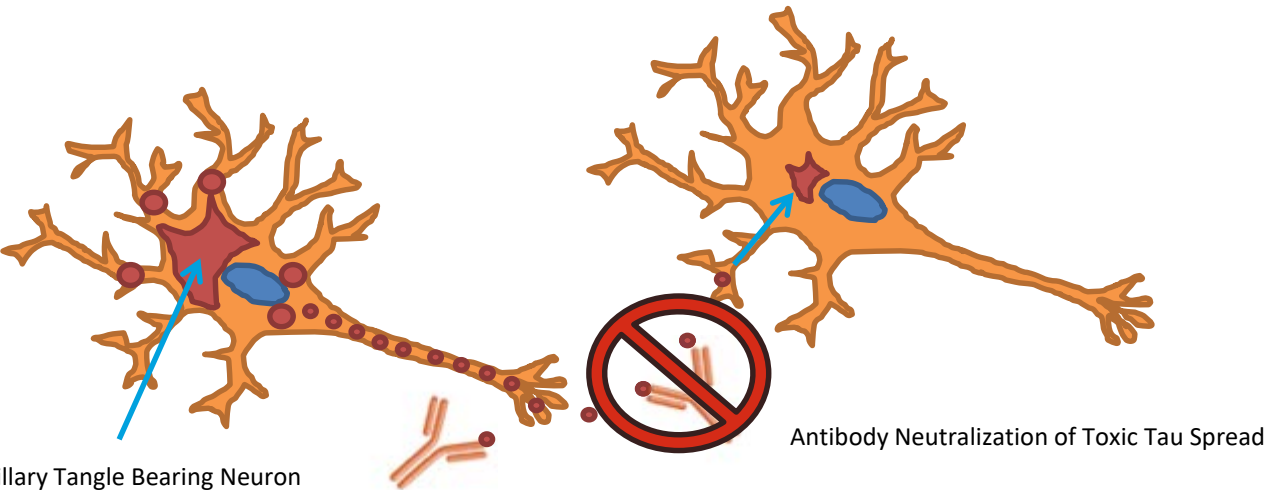
- アミロイド斑の除去に対する影響



- 神経損傷の減少



リリーのタウ治療抗体はタウの神経細胞間の伝播を抑制 (第2フェーズ)



様々な組織とのパートナーシップが必要不可欠

すでにアルツハイマー病研究のあらゆる段階での共同作業が始まっています

活動	共同作業
治療ターゲットの特定と前臨床開発	認知症コンソーシアム, AMP-AD: 現状のアミロイドとタウ以外の新たなターゲットを特定する アルバート・アインシュタイン医科大学: タウ治療 mAbs
治験フェーズ2/3	アストラゼネカ: 新たな <u>BACE 阻害薬</u> を共同開発
疾病のバイオマーカー発見と検証	ADNI and AMP-AD: サロゲート(代用)バイオマーカーを集中して研究 シーメンス: タウトレイサープログラム <u>AV-1451</u> 取得
二次的予防試験	DIAN and A4: 無症候だがAD発症リスクの高い患者に対するSolanezumab の臨床試験
治験デザインと治験実施	IMI EPAD, CEOi GAP, CAMD: 臨床概念実証試験(POC) プラットホーム(EPAD/CEOi GAP) 及びフェーズ3治験の効率向上(CEOi GAP/CAMD)
診断・治療環境の発展	IDEAS コンソーシアム: アミロイド・イメージングの実証範囲の確立 GSA コンソーシアム: 認知スクリーニングの共通ツールの確立

ACCELERATING MEDICINES PARTNERSHIP (AMP)

ALZHEIMER'S DISEASE

alz.org® | alzheimer's association



アルツハイマー病のターゲット創出及び前臨床バリデーションプロジェクト ターゲット発見から新薬開発までの時間を短縮

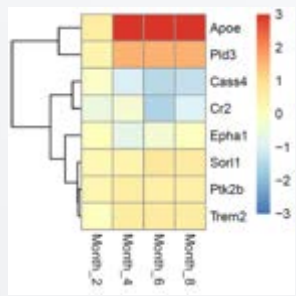
可能性のある新たなターゲットとバイオマーカー
前臨床でのバリデーション



データ生成: Genetic (genotype and WGS), transcriptomic, epigenetic, proteomic, metabolomic data from 2,000 AD, MCI and control brains and the periphery



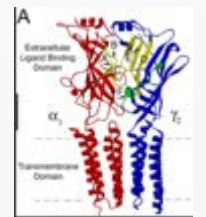
ADのトランスクリプトーム及びプロテオームネットワーク
Microglia, Astrocyte
Endothelial, Neuronal
tau, amyloid, plasticity
Image courtesy of Ben Logsdon, Sage



疾病モデルの特性評価
C elegans
Drosophila
Mouse
iPSC



ターゲット候補抽出と認定
Network level evidence
Cross-consortium validation
Druggability
Tractability
Models and tools



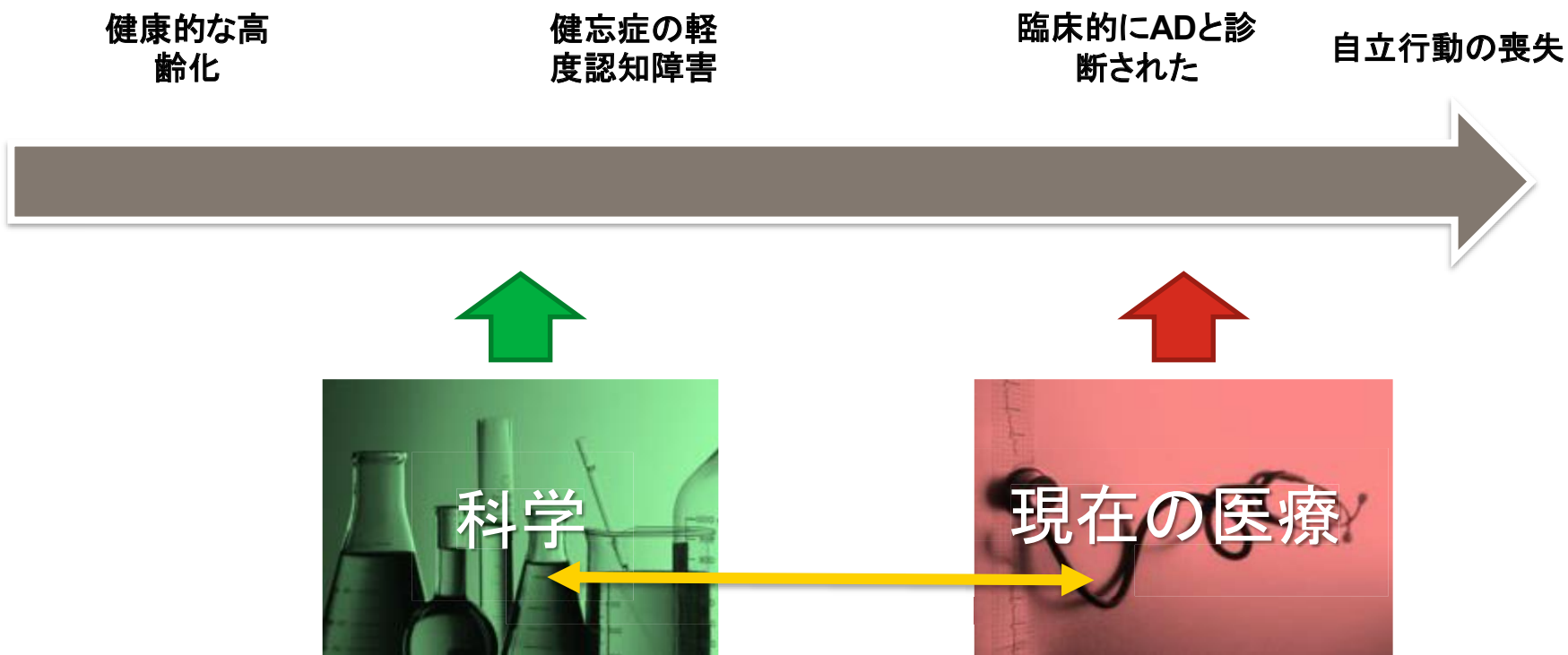
新たなAD治療薬の候補

オープン・サイエンス – リソースを社会のために活用

ターゲット同定プロセスにおける知識の共有

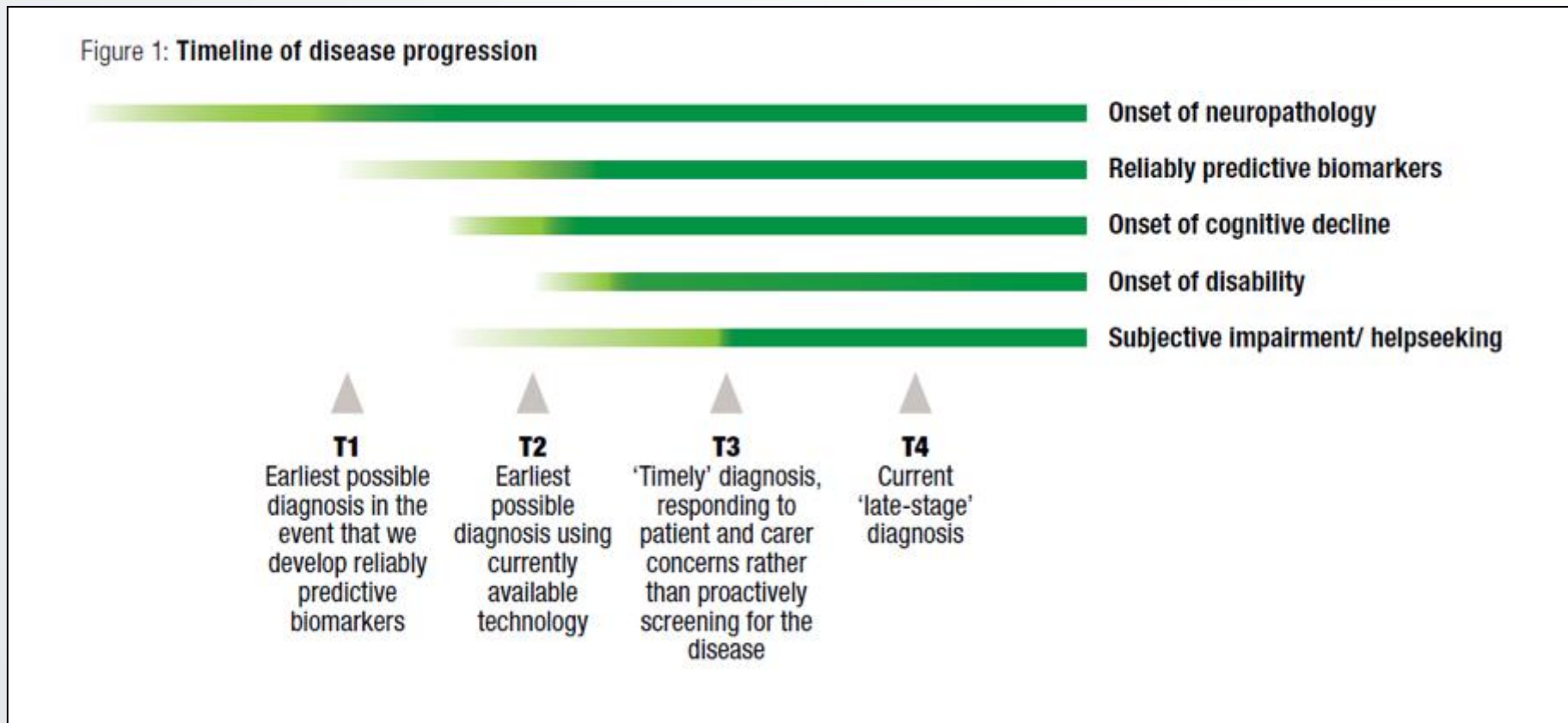


科学は進展しているが、ヘルスケアシステムはまだ進化していない



アルツハイマー病の診断

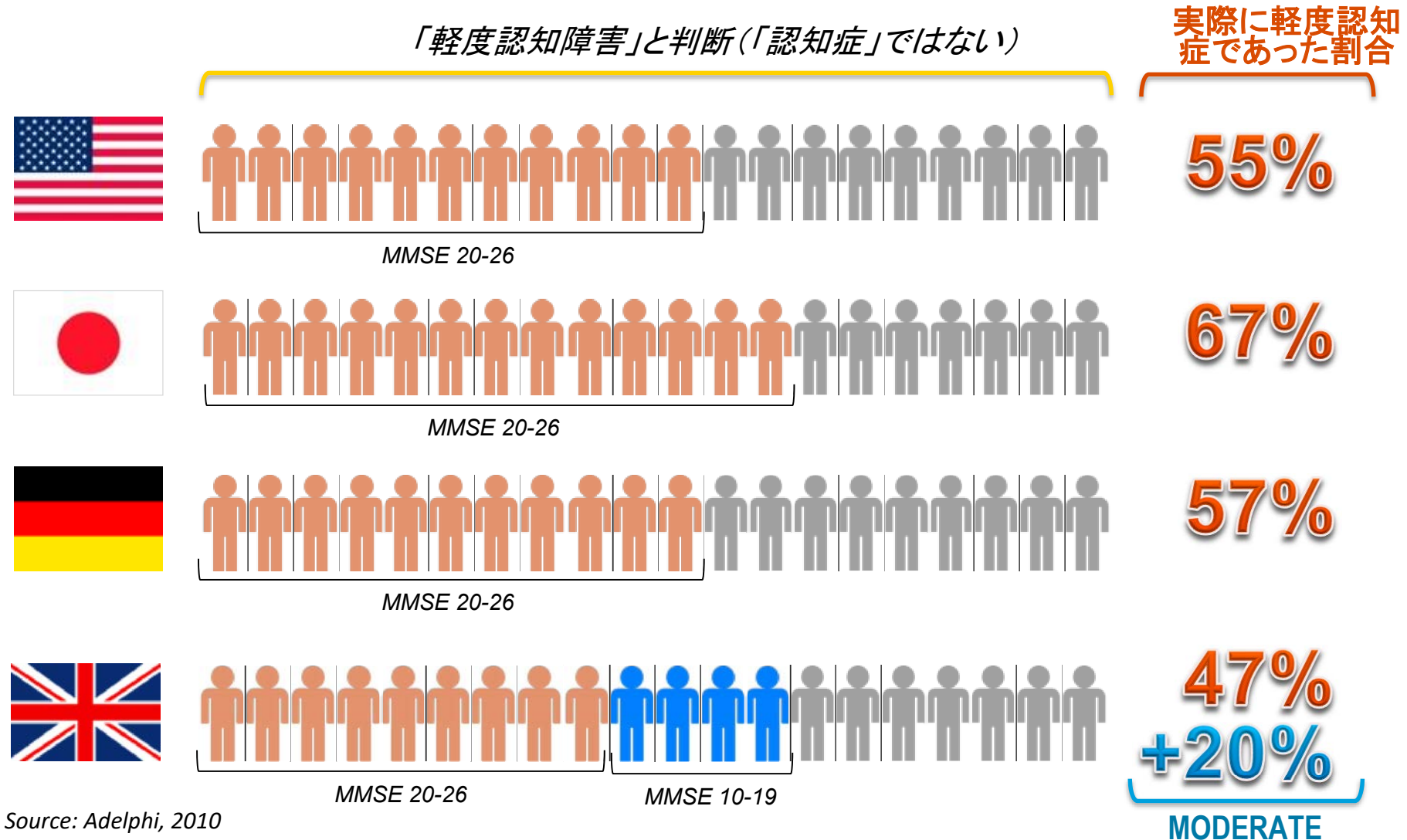
現在のアルツハイマー病の医療は対症療法を基本としています



ADまたは他の認知症の人は、診断を受けたとしても、疾患修飾治療が最も効果的な段階を過ぎてから診断を受けています

Reference – Alzheimer's Disease International World Alzheimer's Report, 2011

各国の医療従事者は、認知症の重症度をどのように判定しているか



結論

- 超高齢化社会において、アルツハイマー病の方の数は増加しそれに対応する社会的コストも上昇すると予想されます。この領域には非常に大きな満たされない医療ニーズ(アンメット・メディカル・ニーズ)があります
- 製薬企業は疾患修飾治療の可能性のある非常に大きなポートフォリオを持っていて、治験の初期段階では有望なデータも得られていますが、承認に至ったものではありません
- 各国政府は2025年までにアルツハイマー病認知症の予防を実現するゴールに到達しようと真剣に考えています
- AD治療薬の開発は難しい課題です。この課題に取り組むには、政府、アカデミア、企業のパートナーシップが不可欠です
- ADの課題に取り組むためには現在の医療体制の変革が求められます。特に、疾患修飾治療が最も有効な初期において診断ができるようにする必要があります
- 日本は超高齢化社会にありその結果アルツハイマー病の方が増加すると考えられるため、アルツハイマー病のアンメット・ニーズに取り組む疾患修飾治療の開発をリードしていく立場にあります