

2021年5月28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

EL21-25

本資料は、米国イーライリリーが2021年5月20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。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。

リリーの Tirzepatide、インスリングルルギンに対し 心血管リスクの高い成人2型糖尿病患者を対象とした SURPASS-4 試験において、 全ての主要評価項目および主な副次評価項目を達成

-tirzepatideの最高用量群(15 mg)では、HbA1cが2.58%低下し、体重が11.7 kg(13.0%)減少した
-SURPASSプログラムは本試験結果により、米食品医薬品局(FDA)への申請要件である心血管イベントのリスク評価を満たしたため、リリーは2021年の年末までに規制当局へ申請データパッケージを提出する予定である

2021年5月20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、心血管イベントの発症リスクの高い成人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験「SURPASS-4試験」のトップライン結果から、ベースラインからのHbA1c低下および体重減少について、tirzepatideの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)全群にわたり、インスリングルルギン漸増投与群に対する優越性が示されたことを公表しました。有効性estimand^{※1}の評価から、52週時のインスリングルルギンの結果(HbA1c 1.44%低下、体重1.9 kg(2.2%)増加)に対し、tirzepatide最高用量群(15 mg)では、HbA1cが2.58%低下し、体重が11.7 kg(13.0%)減少しました。

tirzepatideの全体的な安全性プロファイルは、これまでに確立されたグルカゴン様ペプチド(GLP-1)受容体作動薬の薬剤クラスとの患者集団と同様でした。最も多く報告された有害事象は消化器関連であり、通常、投与量の増量期間中に認められ、時間の経過とともに減少しました。

SURPASS-4試験は、これまでのSURPASSプログラムの中で最大かつ最長の試験であり、2型糖尿病を対象としたtirzepatideの国際共同試験としては、5つ目で最後の試験です。本試験の終了タイミングは、規制当局の申請要件である2型糖尿病治療薬の心血管リスクを評価するために必要な、主要心血管イベント(MACE)のデータ収集状況により決定されました。主要評価項目は52週時に測定されましたが、多くの被験者は52週以降も治療を継続し、中には最長2年におよぶ被験者もいました。あらかじめ定めた数の主要心血管イベントが発症した時点で、SURPASS臨床試験プログラム全体の心血管安全性のメタ解析が行われました。メタ解析の対象となったのは、複合エンドポイント(心血管死または原因不明の死亡、心筋梗塞、脳卒中および不安定狭心症による入院)であるMACE-4と判定された116名の被験者でした。SURPASSプログラム全体のtirzepatideと対照薬を比較した結果、ハザード比は0.81(97.85%信頼区間:0.52-1.26)でした。SURPASS-4試験のMACE-4のイベントは心血管安全性メタ解析の大部分を占め、SURPASS-4試験のみを解析したハザード比は0.74(95%信頼区間:0.51-1.08)でした。リリーは2021年の年末までに規制当局へ申請データパッケージを提出する予定です。

^{※1} 有効性 estimand : 治療薬の投与中止または持続性重症高血糖のためのレスキュー治療を行うまでの有効性を示します。

tirzepatideは、2型糖尿病治療のために開発されている新しいクラスの治療薬であり、グルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド(GIP)とGLP-1の両インクレチンの作用を単一分子に統合した新規の週1回投与デュアルGIP/GLP-1受容体作動薬です。

ギリシャ首都アテネのIatriko Paleou Falirou Medical Centerにて糖尿病の診療科長およびセンター長であり、SURPASS-4試験の治験責任医師であるJohn Doupis医学博士は次のように述べています。「本試験の優れた結果から、tirzepatideはインスリングルルギンに対し、心血管イベント発症リスクの高い2型糖尿病患者さんのHbA1c低下に優越性を示すだけでなく、有意な体重減少も示しました。2型糖尿病は複雑な疾患であり、個々の患者さんに合わせた治療法が必要です。SURPASS-4試験の結果は、1~3種類までの経口血糖降下薬を服用している2型糖尿病患者さんのHbA1c低下と体重減少を助ける有力な選択肢となる可能性を示しています。」

SURPASS-4試験は、心血管イベント発症リスクが高く、1~3種類の経口血糖降下薬(メトホルミン、スルホニルウレア系薬剤またはSGLT-2阻害剤)による治療を受けている2,000人以上の2型糖尿病患者を対象に、tirzepatideの3つの用量(5 mg、10 mg、15 mg)の安全性と有効性をインスリングルルギン漸増投与と比較した非盲検国際共同試験です。

被験者の糖尿病の罹病期間は平均11.8年、ベースラインのHbA1cは8.52%、ベースラインの体重は90.3 kgでした。85%以上の被験者が心血管イベントの既往を有していました。インスリングルルギン投与群では、空腹時血糖値が100mg/dL未満に到達することを目標に、treat-to-targetの治療アルゴリズムに従いインスリン投与量を漸増しました。インスリングルルギンの開始用量は1日10単位、52週時の平均投与量は1日43単位でした。

SURPASS-4試験は、主要評価項目および主な副次評価項目を達成しました。有効性estimandおよび治療方針estimand^{※2}を用いたいずれの評価においても、tirzepatideの3用量(5 mg、10 mg、15 mg)全群にわたり、インスリングルルギンに対するHbA1c低下および体重減少の優越性が示されました。tirzepatide最高用量群(15 mg)では、91%の被験者がHbA1c 7%未満(米国糖尿病学会が糖尿病患者に推奨する目標)に到達し、43%の被験者は糖尿病ではない人のレベルである5.7%未満のHbA1cに到達しました。

52週時の詳細な結果は以下の通りでした。

有効性estimandの結果				
	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	インスリングルルギン
ベースライン8.52%からのHbA1c低下	-2.24%*	-2.43%*	-2.58%*	-1.44%
ベースライン90.3 kgからの体重減少	-7.1 kg* (-8.1%)	-9.5 kg* (-10.7%)	-11.7 kg* (-13.0%)	+1.9 kg (+2.2%)
HbA1cが7%未満に達した被験者の割合	81.0%*	88.2%*	90.7%*	50.7%
HbA1cが5.7%未満に達した被験者の割合	23.0%†	32.7%†	43.1%†	3.4%

*インスリングルルギンと比較し、統計学的に有意であることを示す †第1種の過誤は制御していない

治療方針estimandの評価において、tirzepatideの3用量(5 mg、10 mg、15 mg)全群にわたり、インスリングルルギンに対するHbA1c低下および体重減少の優越性が示されました。詳細な結果は以下の通りでした。

- HbA1c低下: -2.11% (5 mg), -2.30% (10 mg), -2.41% (15 mg), -1.39% (インスリングルルギン)
- 体重変化: -6.4 kg (5 mg), -8.9 kg (10 mg), -10.6 kg (15 mg), +1.7 kg (インスリングルルギン)
- HbA1cが7%未満: 75.1% (5 mg), 82.9% (10 mg), 84.9% (15 mg), 48.8% (インスリングルルギン)

※2 治療方針estimand: 治験薬のアドヒアランスや持続性重症高血糖のためのレスキュー治療の導入に関わらず評価した有効性を示します。

52週時における54 mg/dL未満の低血糖は、tirzepatide投与群で6.7% (5 mg)、5.5% (10 mg)、6.5% (15 mg)の被験者に、インスリングルルギン群で15.0%に認められました。低血糖の発現は、スルホニルウレア系薬剤を基礎治療として使用していた被験者により多く認められました。

tirzepatide群で52週時に最も多く報告された有害事象は消化器関連であり、概して軽度から中等度でした。本試験のtirzepatide投与群 (それぞれ5 mg, 10 mg, 15 mgの順)では、悪心 (11.9%, 15.9%, 22.2%)、下痢 (12.2%, 19.5%, 20.4%)、嘔吐 (4.9%, 8.2%, 8.3%)がインスリングルルギン投与群 (悪心1.6%、下痢3.2%、嘔吐1.1%)に比べて多く認められました。52週時における有害事象に起因する治療中止割合は、8.2% (5 mg)、7.3% (10 mg)、8.9% (15 mg)、2.9% (インスリングルルギン)でした。

Lilly DiabetesのプレジデントであるMike Masonは次のように述べています。「今回の良好な結果は、tirzepatideが2型糖尿病患者さんにとって素晴らしい治療薬になる可能性を示しています。今後、学会でより詳細な結果を公表し、本年後半に規制当局へ申請を行ってまいります。当社はこの疾患と共に歩んでいる人々に有力な新しい治療薬を提供できる日を楽しみにしています。」

SURPASS-4試験の完全なデータは現在評価を行っており、さらなる結果は第57回欧州糖尿病学会年次総会にて公表し、論文化する予定です。

以上

Tirzepatideについて

Tirzepatideは、GIPとGLP-1の両インクレチンの作用を単一分子に統合した週1回投与デュアルGIP/GLP-1受容体作動薬です。GIPは、GLP-1受容体作動薬の効果を補完するホルモンです。前臨床モデルにおいて、GIPは食物摂取量を減少させエネルギー消費を増加させることが示されているため、体重の減少をもたらすと考えられます。また、GLP-1受容体作動薬と併用することでグルコースと体重に対してより大きな効果をもたらす可能性があります。Tirzepatideは、成人2型糖尿病患者の血糖値管理と慢性的体重管理のために第Ⅲ相で開発中です。また、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)および左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)の治療薬としても研究されています。

SURPASS-4試験およびSURPASS臨床試験プログラムについて

SURPASS-4試験(NCT03730662)は、心血管イベント発症リスクが高く、少なくとも1種類以上、最大3種類の経口血糖降下薬(メトホルミン、スルホニルウレア系薬剤またはSGLT-2阻害剤)による治療ではコントロールが不十分な成人2型糖尿病患者を対象に、tirzepatide 5 mg、10 mgおよび15 mgの有効性と安全性をインスリングルルギンと比較して評価した52週間の無作為化、並行、非盲検試験です。本試験では、2,002人の被験者を1:1:1:3の比率で、tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mgまたはインスリングルルギン群に無作為に割り付けました。被験者は、EU、北米(カナダ、米国)、オーストラリア、イスラエル、台湾および中南米(ブラジル、アルゼンチン、メキシコ)の在住者でした。本試験の主要目的は、心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象に、tirzepatide(10 mgおよび/または15 mg)がインスリングルルギンに対して、52週時におけるベースラインからのHbA1cの変化が非劣性であることを検証することでした。主要評価項目および主な副次評価項目は52週時に評価されましたが、中には最長2年治療を継続する被験者もいました。試験にはHbA1cが7.5%~10.5%、BMI 25 kg/m²以上の患者を組み入れました。全てのtirzepatide投与群の被験者は、週1回tirzepatide 2.5 mg投与の用量で試験を開始し、その後4週間間隔で段階的に増量し、最終の無作為割付けされた維持用量である5 mg(2.5 mgの段階を経て)、10 mg(2.5 mg、5 mg、7.5 mgの段階を経て)、または15 mg(2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mgの段階を経て)を投与しました。全てのインスリングルルギン投与群の被験者は、ベースライン用量の1日10単位で投与を開始し、空腹時血糖が100 mg/dL未満に到達することを目標に、treat-to-targetの治療アルゴリズムに従い漸増しました。

tirzepatideの第Ⅲ相国際臨床開発プログラムであるSURPASSプログラムでは、10の臨床試験に1万3千人以上の2型糖尿病患者が登録されており、そのうち5つは国際的な承認申請のための試験になります。本プログラムは、2018年後半に開始され、5つの国際試験が全て完了しました。

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。

イーライリリー・アンド・カンパニーの糖尿病事業について

イーライリリー・アンド・カンパニーは1923年に世界で初めてインスリン製剤を一般販売して以来、糖尿病ケアの分野において常に世界をリードしてきました。現在も、糖尿病をもつ人々やケアを行う人々の様々なニーズに応えることで、この伝統を築いています。研究開発や事業提携、拡大し続ける幅広い医薬品ポートフォリオ、そして、医薬品からサポートプログラムをはじめとする実質的なソリューションを提供し続けることを通じて、世界中の糖尿病をもつ人々の生活の改善に努めます。詳細は <https://www.lillydiabetes.com/> 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 tirzepatide as a potential treatment for people with type 2 diabetes and the timeline for future data releases, presentations and other milestones relating to tirzepatide and its clinical trials and reflects Lilly's current belief and expectations. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of research, development, and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that the studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with the results to date or that tirzepatide will receive regulatory approvals. 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.

#