

2021年10月29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

EL21-64

本資料は、米国イーライリリーが2021年10月19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。

リリーのチルゼパチド、 心血管リスクの高い成人2型糖尿病患者において インスリングルルギンに対するHbA1c低下と体重減少に 優越性を示した結果がLancet誌に掲載

- 新たに公開されたデータから、これまでに完了したSURPASS試験の中で最大かつ最長の試験であるSURPASS-4試験において、被験者のHbA1cおよび体重コントロールが最長2年間維持されたことが示された
- チルゼパチドによる心血管リスクの増加は認められず、MACE-4のハザード比は0.74であった

2021年10月19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(CV)発症リスクの高い成人2型糖尿病患者を対象としたSURPASS-4試験の詳細な結果から、チルゼパチドの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と比較し、ベースラインからのHbA1c低下および体重減少に対する優越性が示され、この結果が本日Lancet誌に掲載されたことを公表しました。有効性estimand^{※1}の評価から、52週時において、インスリングルルギン投与群の結果(HbA1c 1.44%低下、体重1.9 kg(2.2%)増加)に対し、チルゼパチド最高用量群(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。

SURPASS-4試験は、これまでに完了したチルゼパチドを2型糖尿病の治療薬として検討する第III相プログラムの中で、最大かつ最長の臨床試験です。主要評価項目は52週時に測定されましたが、被験者は104週まで、または試験終了まで治療を継続しました。本試験の終了タイミングは、CV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。新たに公表された52週以降のデータから、チルゼパチドによりHbA1cおよび体重の一貫したコントロールが最長2年間維持されることが示されました。

全試験期間を通して評価したチルゼパチドの全体的な安全性プロファイルは、52週時に評価した安全性の結果と同様であり、104週時まで新たな所見は認められませんでした。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。

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。「2型糖尿病の治療に対するチルゼパチドの潜在的な影響の探索を継続する中で、最初の52週間の治療期間を過ぎても、2年後まで継続したHbA1cおよび体重のコントロールが示されたことは、私たちの励みになります」

チルゼパチドは、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

^{※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。

スリン刺激性ポリペプチド(GIP)とグルカゴン様ペプチド-1(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GIP/GLP-1デュアル受容体作動薬です。

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2,002人の成人2型糖尿病患者を対象に、チルゼパチドの3用量(5 mg、10 mg、15 mg)の安全性および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。無作為割付された全被験者のうち、1,819人(91%)が主要評価項目である52週時の評価を終え、1,706人(85%)が試験薬の投与を完了しました。試験期間の中央値は85週間であり、202名(10%)の被験者は2年間の治療を完了しました。

被験者の糖尿病の平均罹病期間は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群では、空腹時血糖値が100 mg/dL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43.5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。52週時の有効性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、チルゼパチドの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統計学的優越性が示されました(主要評価項目)。有効性estimandの詳細な結果は以下の通りでした。

- HbA1c低下: -2.24%(5 mg)、-2.43%(10 mg)、-2.58%(15 mg)、-1.44%(インスリングルルギン)
- 体重変化: -7.1 kg(-8.1%、5 mg)、-9.5 kg(-10.7%、10 mg)、-11.7 kg(-13.0%、15 mg)、+1.9 kg(+2.2%、インスリングルルギン)
- HbA1cが7%未満: 81%(5 mg)、88%(10 mg)、91%(15 mg)、51%(インスリングルルギン)
- HbA1cが5.7%未満(第1種の過誤は制御していない): 23%(5 mg)、33%(10 mg)、43%(15 mg)、3%(インスリングルルギン)

治療方針estimandの評価において、チルゼパチドの3用量(5 mg、10 mg、15 mg)全群にわたり、52週時の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%(5 mg)、83%(10 mg)、85%(15 mg)、49%(インスリングルルギン)

探索的解析において、チルゼパチドの被験者は、HbA1cと体重コントロールを最大2年間維持しました。

- 52週時と104週時のHbA1cの平均値:
 - ・ 52週時(N=1,750): 6.3%(5 mg)、6.1%(10 mg)、6.0%(15 mg)、7.1%(インスリングルルギン)
 - ・ 104週時(N=199): 6.4%(5 mg)、6.1%(10 mg)、6.1%(15 mg)、7.5%(インスリングルルギン)
- 52週時と104週時の体重変化:
 - ・ 52週時(N=1,755): -7.1 kg(-8.1%、5 mg)、-9.5 kg(-10.7%、10 mg)、-11.7 kg(-13.0%、15 mg)、+1.9 kg(+2.2%、インスリングルルギン)
 - ・ 104週時(N=202): -5.8 kg(-8.6%、5 mg)、-10.4 kg(-10.8%、10 mg)、-11.1 kg(-12.8%、15 mg)、+2.3 kg(+2.3%、インスリングルルギン)

54 mg/dL未満の低血糖は、全試験期間を通じてチルゼパチド群で8.8%(5 mg)、6.1%(10 mg)、8.0%(15 mg群)、インスリングルルギン群で19.1%に報告されました。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。

追加の探索的評価項目では、チルゼパチドの3用量(5 mg、10 mg、15 mg)全群で、空腹時脂質プロファイルのベースラインから52週時の良好な変化が示されました。具体的には、チルゼパチドの最高用量群(15 mg)にて、総コレステロールが5.6%減少し、中性脂肪が22.5%減少し、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロールが

^{※2} 治療方針 estimand: 試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。

7.9%減少し、超低比重リポ蛋白(VLDL)コレステロールが21.8%減少し、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールが10.8%増加しました。

全試験期間を通してチルゼパチド群で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。本試験のチルゼパチド投与群(それぞれ5 mg、10 mg、15 mgの順)では、悪心(12%、16%、23%)、下痢(13%、20%、22%)、嘔吐(5%、8%、9%)がインスリングルルギン投与群(悪心2%、下痢4%、嘔吐2%)に比べて多く認められました。全試験期間における有害事象に起因する治療中止割合は、7.3%(5 mg)、7.9%(10 mg)、8.9%(15 mg)、1.9%(インスリングルルギン)でした。

安全性解析では、複合エンドポイント(心血管死、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と判定された被験者を評価しました。SURPASS-4試験では、チルゼパチドの併合群とインスリングルルギン群の間に心血管リスクの増加は認められず、ハザード比は0.74(95%信頼区間 0.51~1.08)でした。

製品開発部門バイスプレジデントであるJeff Emmick(M.D.,Ph.D.)は次のように述べています。「2型糖尿病は進行性の疾患であることから、チルゼパチドで得られた良好な結果をより長期にわたり評価をすることが重要です。SURPASS-4試験の試験期間を通じて、心血管リスクの高い成人2型糖尿病患者さんを対象に、チルゼパチドによる安定した血糖値の改善、有意な体重減少および一貫した安全性を確認しました」

以上

チルゼパチドについて

チルゼパチドは、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GIP/GLP-1デュアル受容体作動薬です。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。チルゼパチドは、成人2型糖尿病患者の血糖管理と慢性的体重管理のために第III相が開発中です。また、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）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、チルゼパチド 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、チルゼパチド 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きました。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、チルゼパチド（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、最長104週または試験終了まで治療を継続する被験者もいました。本試験の終了タイミングは、CV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。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。全てのチルゼパチド投与群の被験者は、週1回チルゼパチド 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。

チルゼパチドの第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2万人以上の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>

〈このプレスリリースは、本町記者会、道修町薬業記者クラブへ配付しております〉

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 readouts, 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 drug 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.

#