

2021年3月1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

EL21-08

本資料は、米国イーライリリーが2021年2月17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 SURPASS プログラムの2つの第Ⅲ相試験で 2型糖尿病患者の HbA1c および体重を有意に減少

-これまでのプログラムの中で最長の期間である52週間のSURPASS-3試験において、tirzepatideの最高用量(15 mg)で、HbA1cが2.37%低下し、体重が12.9 kg(13.9%)減少

2021年2月17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、成人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験「SURPASS-3試験」および「SURPASS-5試験」において、ベースラインからそれぞれ52週および40週投与後に、tirzepatideの有意なHbA1c低下および体重減少が示されたことを公表しました。tirzepatideとインスリンデグルデクの漸増投与を比較したSURPASS-3試験、およびインスリングルガリン漸増投与への追加療法としてtirzepatideとプラセボを比較したSURPASS-5試験のトップライン結果では、2つのestimand^{※1}を用いた評価のいずれにおいても、tirzepatideは主要評価項目および全ての主な副次評価項目を達成しました。

有効性estimand^{※2}を用いた評価から、tirzepatide最高用量群(15 mg)において、SURPASS-3試験ではHbA1cが2.37%低下し、体重が12.9 kg(13.9%)減少、SURPASS-5試験ではHbA1cが2.59%低下し、体重が10.9 kg(11.6%)減少したことが示されました。SURPASS-5試験の被験者の糖尿病の平均罹病期間は13.3年でしたが、tirzepatide最高用量群(15 mg)の62.4%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。tirzepatideの両試験における全体的な安全性プロファイルは、これまでに確立されたGLP-1受容体作動薬と同様であり、消化器系の副作用が最も多く報告された有害事象でした。

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)とグルカゴン様ペプチド(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。

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。「tirzepatideはいずれの試験においても優れたHbA1c低下および体重減少を示し、2型糖尿病患者さんの罹病期間に関わらず有効性および安全性の一貫した結果が認められています。2型糖尿病の治療にとって、優れたHbA1c低下および体重減少は非常に重要です。これまでの3つのSURPASS試験から得られた結果から、tirzepatideはこの治療ニーズに貢献できると確信しています。」

※1 SURPASS-3およびSURPASS-5のそれぞれの試験において、Tirzepatideの3種類の用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)とそれぞれの対照薬を比較するために2つのestimand、すなわち有効性estimandと治療方針estimandを用いました。

※2 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。

SURPASS-3試験

SURPASS-3試験は、SGLT-2阻害薬の併用の有無に関わらず、維持用量のメトホルミンでは血糖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の3用量（5 mg、10 mg、15 mg）の有効性および安全性をインスリンデグルデク漸増投与と比較した52週間の無作為化非盲検試験です。被験者はインスリン療法を過去に受けたことがなく、糖尿病の平均罹病期間は8.4年、ベースラインのHbA1cは8.17%、ベースラインの体重は94.3 kgでした。

本試験では、有効性estimandおよび治療方針estimand^{※3}を用いた評価において、主要評価項目および主な副次評価項目を達成しました。HbA1c低下および体重減少については、tirzepatideの3用量（5 mg、10 mg、15 mg）全ての群が、インスリンデグルデク漸増投与群（52週時の平均用量は1日48.8単位^{※4}）に対する優越性を示しました。tirzepatide群で最大92.6%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）に到達しました。さらに、追加の副次的評価では、tirzepatide群の被験者の最大48.4%が、HbA1c 5.7%未満に到達しました。

SURPASS-3試験の有効性estimandの結果				
	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	インスリンデグルデク
ベースライン8.17%からのHbA1c低下	-1.93%*	-2.20%*	-2.37%*	-1.34%
ベースライン94.3 kgからの体重減少	-7.5 kg* (-8.1%)	-10.7 kg* (-11.4%)	-12.9 kg* (-13.9%)	+2.3 kg (+2.7%)
HbA1cが7%未満に達した被験者の割合	82.4%*	89.7%*	92.6%*	61.3%
HbA1cが5.7%未満に達した被験者の割合	25.8%†	38.6%†	48.4%†	5.4%

*インスリンデグルデクと比較し、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において、tirzepatideの各用量はインスリンデグルデクの漸増投与群に対する統計学的に有意なHbA1c低下と体重減少を示しました。

- HbA1c低下: -1.85% (5 mg), -2.01% (10 mg), -2.14% (15 mg), -1.25% (インスリンデグルデク)
- 体重減少: -7.0 kg (5 mg), -9.6 kg (10 mg), -11.3 kg (15 mg), +1.9 kg (インスリンデグルデク)
- HbA1cが7%未満: 79.2% (5 mg), 81.5% (10 mg), 83.5% (15 mg), 58.0% (インスリンデグルデク)

54 mg/dL未満の低血糖（レベル2）はtirzepatide投与群で1.4%（5 mg）、1.1%（10 mg）、2.2%（15 mg）の被験者に認められ、インスリンデグルデク群で7.3%に認められました。

tirzepatide群で最も多く報告された有害事象は概して軽度から中等度の消化器関連であり、多くは投与量の増量期間中に認められ、投与を続けると減少しました。本試験のtirzepatide投与群（それぞれ5 mg、10 mg、15 mgの順）では、悪心（11.5%、22.5%、23.7%）、下痢（15.4%、16.7%、15.6%）、嘔吐（5.9%、9.4%、10.0%）がインスリンデグルデク漸増投与群（悪心1.7%、下痢3.9%、嘔吐1.1%）に比べて多く認められました。有害事象に起因する治療中止割合は、7.2%（5 mg）、9.7%（10 mg）、10.9%（15 mg）、1.4%（インスリンデグルデク）でした。

オーストリア首都ウィーンのラントシュトラーククリニックの准教授でSURPASS-3試験の治療責任医師であるBernhard Ludvik医学博士は次のように述べています。「注射薬治療を受ける治療段階の2型糖尿病患者さんにとって、この結果はtirzepatideがHbA1c低下および体重減少に対して有益である可能性を示しています。1年にわたる試験を通して、糖尿病患者さんと臨床医にとって重要な考慮事項であるレベル2の低血糖発生率が低いまま、tirzepatideの持続的なHbA1cの低下と体重減少が認められました。」

※3 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。

※4 インスリンデグルデクの平均開始用量は1日あたり10単位でした。インスリン用量は、空腹時血糖値を90mg/dL未満にすることを目標に、treat-to-targetの治療アルゴリズムに従って漸増されました。

SURPASS-5試験

SURPASS-5試験は、成人2型糖尿病患者を対象にメトホルミン併用の有無に関わらず、インスリングルルギン漸増投与への追加療法として、tirzepatideの3用量(5 mg、10 mgおよび15 mg)の有効性および安全性をプラセボと比較した40週間の無作為化二重盲検試験です。被験者の糖尿病の平均罹病期間は13.3年、ベースラインのHbA1cは8.31%、ベースラインの体重は95.2 kg、ベースラインのインスリングルルギンの平均用量は1日37.6単位^{※5}でした。

本試験の有効性estimandおよび治療方針estimandを用いた評価において、主要評価項目および主な副次評価項目を達成しました。HbA1c低下および体重減少については、tirzepatideの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)全ての群がプラセボに対する優越性を示しました。tirzepatide群で最大97.4%の被験者が、HbA1c 7%未満に到達しました。さらに、tirzepatideの最高用量群(15 mg)の62.4%の被験者が、HbA1c 5.7%未満に到達しました。40週時点のインスリングルルギン平均用量は、プラセボよりtirzepatide全群で低く、それぞれ1日37.6単位(5 mg)、1日35.7単位(10 mg)、1日29.4単位(15 mg)、1日58.8単位(プラセボ)でした。

SURPASS-5試験の有効性estimandの結果				
	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	プラセボ
ベースライン8.31%からのHbA1c低下	-2.23%*	-2.59%*	-2.59%*	-0.93%
ベースライン95.2 kgからの体重減少	-6.2 kg* (-6.6%)	-8.2 kg* (-8.9%)	-10.9 kg* (-11.6%)	+1.7kg (+1.7%)
HbA1cが7%未満に達した被験者の割合	93.0%*	97.4%*	94.0%*	33.9%
HbA1cが5.7%未満に達した被験者の割合	26.1%†	47.8%*	62.4%*	2.5%

*プラセボと比較し、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において、tirzepatideの各用量はプラセボに対する統計学的に有意なHbA1c低下と体重減少を示しました。

- HbA1c低下: -2.11% (5 mg), -2.40% (10 mg), -2.34% (15 mg), -0.86% (プラセボ)
- 体重減少: -5.4 kg (5 mg), -7.5 kg (10 mg), -8.8 kg (15 mg), +1.6 kg (プラセボ)
- HbA1cが7%未満: 87.3% (5 mg), 89.6% (10 mg), 84.7% (15 mg), 34.5% (プラセボ)

54 mg/dL未満の低血糖はtirzepatide投与群で15.5%(5 mg)、19.3%(10 mg)、14.2%(15 mg)の被験者に認められ、プラセボ群で12.5%認められました。

tirzepatide群で最も多く報告された有害事象は概して軽度から中等度の消化器関連であり、多くは投与量の増量期間中に認められ、投与を続けると減少しました。本試験のtirzepatide投与群(それぞれ5 mg, 10 mg, 15 mgの順)では、悪心(12.9%, 17.6%, 18.3%)、下痢(12.1%, 12.6%, 20.8%)、嘔吐(6.9%, 7.6%, 12.5%)、便秘(6.0%, 6.7%, 6.7%)がプラセボ群(悪心2.5%、下痢10.0%、嘔吐2.5%、便秘1.7%)に比べて多く認められました。有害事象に起因する治療中止割合は、6.0%(5 mg)、8.4%(10 mg)、10.8%(15 mg)、2.5%(プラセボ)でした。

SURPASS-3試験およびSURPASS-5試験の完全なデータはまだ評価されていませんが、第81回米国糖尿病学会年次学術集会にて公表し、2021年に論文化する予定です。

以上

^{※5} インスリングルルギンは、空腹時血糖値を100mg/dL未満にすることを目標としたtreat-to-targetの治療アルゴリズムに従って、全群で漸増されました。

Tirzepatideについて

Tirzepatideは、グルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド(GIP)とグルカゴン様ペプチド(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)の治療薬としても研究されています。

SURPASS-3試験、SURPASS-5試験、SURPASS臨床試験プログラムについて

SURPASS-3試験(NCT03882970)は、SGLT-2阻害薬の併用の有無に関わらずメトホルミンを投与している成人2型糖尿病患者を対象に、tirzepatide 5 mg、10 mgおよび15 mgの血糖コントロールに対する有効性と安全性をインスリンデグルデク漸増投与と比較して評価した52週間の多施設共同無作為化非盲検試験です。本試験では、1,444人の被験者を1:1:1:1の比率で、tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mgまたはインスリンデグルデク漸増投与の群に無作為に割り付きました。主要評価項目は、tirzepatideの2用量(10 mgおよび15 mg)について、ベースラインから52週投与後のHbA1cの低下を評価することです。試験にはHbA1c 7.0%~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。全てのインスリンデグルデク投与群の被験者は、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90 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。

SURPASS-5試験(NCT04039503)は、メトホルミンの併用の有無に関わらずインスリングルルギンで血糖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の有効性および安全性をプラセボと比較して評価した40週間の多施設共同無作為化二重盲検試験です。本試験では、メトホルミン併用の有無に関わらず、インスリングルルギンの追加療法として、475人の被験者を1:1:1:1の比率で、tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mgまたはプラセボを投与する群に無作為に割り付けました。主要評価項目は、ベースラインから40週投与後のHbA1cの低下を評価することです。試験にはHbA1c 7.0%~10.5%、BMI 23 kg/m²以上の患者を組み入れました。インスリングルルギンは、空腹時血糖が100 mg/dL未満に到達することを目標に、全ての投与群で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つは国際臨床試験として被験者が登録されています。本プログラムは、2021年に結果が得られることを期待し、2018年後半に始まりました。

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。

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 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 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.

#