

2020年12月17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

EL20-71

本資料は、米国イーライリリーが2020年12月9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 2型糖尿病患者の HbA1c および体重を有意に減少

- 最高用量群(15 mg)の半数以上で、SURPASSプログラムの最初の第Ⅲ相における重要な副次評価項目であるHbA1cが正常範囲に改善しました
- 本単剤療法試験の参加者は比較的最近糖尿病と診断されており、平均罹病期間は4.7年でした

2020年12月9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Tirzepatide単剤療法の有効性と安全性を評価する臨床試験「SURPASS-1試験」において、ベースラインから40週投与後のHbA1c低下および体重減少を指標としたTirzepatideのプラセボに対する優越性が示されたというトップライン結果を公表しました。有効性estimand<sup>※1</sup>を用いた評価からTirzepatide最高用量群(15 mg)において、HbA1cが2.07%低下し、体重が9.5 kg(11.0%)減少しました。この投与群の患者の半数以上(51.7%)は、糖尿病ではない人のレベルであるHbA1c 5.7%未満に改善しました。

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。有害事象による治療中止率は、Tirzepatideの各投与群で7%未満でした。

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。一連のSURPASSプログラムの最初の第Ⅲ相試験であるSURPASS-1試験の主要評価項目と重要な副次評価項目には、プラセボに対するHbA1c低下および平均体重減少の優越性が含まれていました。試験参加者の54.2%は未治療で、糖尿病の平均罹病期間が比較的短い4.7年、ベースラインのHbA1cが7.9%、ベースラインの体重が85.9 kgでした。

Dallas Diabetes Research Centerの部長でSURPASS-1試験の治験責任医師であるJulio Rosenstock医学博士は次のように述べています。

「Tirzepatideは、2018年に公表した第Ⅱ相のデータに基づき、そのデータを検証するために行った本試験において、優れた2型糖尿病患者のHbA1cおよび体重減少を示しました。本試験では通常よりも厳格なHbA1c目標達成率を評価しました。その結果、全参加者のほぼ90%がHbA1cのコントロール目標値である7%未満に達しただけでなく、最高用量群(15 mg)の半数以上が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。これは血糖降下薬を評価する試験における前例のない知見でありユニークなエンドポイントでした」

※1 estimand：臨床試験で“何を推測したいのか”を整理した概念(統計的アプローチ)

有効性 estimand は、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。

プラセボと比較した3種類のTirzepatideの用量(5 mg、10 mg、15 mg)の群間差は、2つのestimand(有効性と治療方針※2)を用いて評価されました。両estimandの評価を用いたTirzepatideの3用量全てにおいて、ベースラインからのHbA1cと体重の減少、HbA1cが7%未満(米国糖尿病学会が糖尿病患者に推奨する目標)または5.7%未満に達した参加者の割合に統計学的有意差が認められました。

有効性estimandの結果※3				
	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	プラセボ
7.9%のベースラインからのHbA1c低下	-1.87%	-1.89%	-2.07%	+0.04%
プラセボ調整後のHbA1c低下	-1.91%	-1.93%	-2.11%	N/A
ベースライン85.9kgからの体重減少	-7.0 kg (-7.9%)	-7.8 kg (-9.3%)	-9.5 kg (-11.0%)	-0.7 kg (-0.9%)
プラセボ調整後の体重減少	-6.3 kg	-7.1 kg	-8.8 kg	N/A
HbA1cが7%未満に達した参加者の割合	86.8%	91.5%	87.9%	19.6%
HbA1cが5.7%未満に達した参加者の割合	33.9%	30.5%	51.7%	0.9%

治療方針estimandにおいて、Tirzepatideの各用量は統計学的に有意なHbA1cと体重の減少を示しました。

- HbA1c低下 : -1.75% (5 mg), -1.71% (10 mg), -1.69% (15 mg), -0.09% (プラセボ)
- 体重減少 : -6.3 kg (5 mg), -7.0 kg (10 mg), -7.8 kg (15 mg), -1.0 kg (プラセボ)
- HbA1cが7%未満 : 81.8% (5 mg), 84.5% (10 mg), 78.3% (15 mg), 23.0% (プラセボ)
- HbA1cが5.7%未満 : 30.9% (5 mg), 26.8% (10 mg), 38.4% (15 mg), 1.4% (プラセボ)

Tirzepatide投与群に重症低血糖または54 mg/dL未満の低血糖の発生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(11.6%, 13.2%, 18.2%)、下痢(11.6%, 14.0%, 11.6%)、嘔吐(3.3%, 2.5%, 5.8%)、便秘(5.8%, 5.0%, 6.6%)の発生頻度がプラセボ(悪心6.1%、下痢7.8%、嘔吐1.7%、便秘0.9%)に比べて多く認められました。全体の治療中止率は、5 mg群で9.1%、10 mg群で9.9%、15 mg群で21.5%、プラセボ群で14.8%でした。15 mg群とプラセボ群の主な中止理由は、有害事象以外(コロナウイルスのパンデミックによる懸念、家族や仕事の都合など)によるものでした。

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。

「私たちは糖尿病領域のリーダーとして、糖尿病とともに生きる人々の治療を前進させる革新を行ってきた100年近くの歴史を持っています。Tirzepatideは、第Ⅲ相試験を完了した初のデュアルGIP/GLP-1受容体作動薬です。私たちは、糖尿病の罹病期間が比較的短い患者さんにおいて、Tirzepatideがどのように作用したかを示しました。これらの最初の臨床試験の結果に非常に喜んでいると同時に、強固なSURPASS臨床試験プログラムの今後の研究から、より糖尿病の罹患期間が長い方の結果が得られることを期待しています」

SURPASS-1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

※2 治療方針 estimand は、治療薬のアドヒアランス、または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。

※3 Tirzepatide の 3 用量全てにおいて、ベースラインから統計学的に有意な HbA1c と体重の減少に加え、HbA1c が 7% 未満または 5.7% 未満に達した参加者の割合も統計学的有意差が認められました。

## 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-1試験およびSURPASS臨床試験プログラムについて

SURPASS-1試験(NCT03954834)は、食事と運動だけ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、15 mgの単剤療法の有効性と安全性をプラセボと比較した40週間の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験です。本試験では、米国、メキシコ、インド、日本の478人の試験参加者を1:1:1:1の比率で無作為化し、Tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mg、またはプラセボのいずれかを投与しました。本試験の目的は、注射薬治療を過去に受けたことがなく、3ヶ月以内にいずれの経口血糖降下薬も使用していない2型糖尿病患者を対象に、40週後のベースラインからのHbA1cの低下をプラセボと比較し、Tirzepatide(5 mg、10 mg、15 mg)の優越性を示すことです。この試験ではHbA1c 7%~9.5%、BMI 23 kg/m<sup>2</sup>以上の患者を組み入れました。全てのTirzepatide投与群の参加者は、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、最終の無作為化した維持用量である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。

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、8つの臨床試験に1万人以上の2型糖尿病患者が登録されており、そのうち5つは国際臨床試験として参加者が登録されています。本プログラムは、2020年後半および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.

# # #