

2021年3月11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

EL21-09

本資料は、米国イーライリリーが2021年3月4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、3 用量全群にわたり セマグルチド注射薬に対する成人 2 型糖尿病患者の HbA1c および体重減少に優越性を示す

- tirzepatide の最高用量 (15 mg) 群において、2.46% の HbA1c 低下および 12.4 kg (13.1%) の体重減少が示され、セマグルチド 1 mg 投与群と比べ 2 倍の体重減少が認められた
- tirzepatide の最低用量 (5 mg) 群において、2.09% の HbA1c 低下および 7.8 kg (8.5%) の体重減少が示され、セマグルチド 1 mg 投与群に対する有意な減少が認められた

2021年3月4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40週間の第Ⅲ相臨床試験「SURPASS-2試験」の結果から、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、セマグルチド1 mg(注射薬)に対する優越性が示されたことを公表しました。現時点でSURPASSプログラム最大にあたる本試験のトップライン結果では、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、2.46%のHbA1c低下および12.4 kg(13.1%)の体重減少が示されました。セマグルチド群の1.86%のHbA1c低下および6.2 kg(6.7%)の体重減少に対し、tirzepatideの最低用量(5 mg)群では、2.09%のHbA1c低下および7.8 kg(8.5%)の体重減少が示されました。

さらに、糖尿病ではない人のレベルであるHbA1c 5.7%未満に到達した方の割合は、セマグルチド群の20%に対し、tirzepatide最高用量群(15 mg)では51%でした。tirzepatideの全体的な安全性プロファイルはこれまでに報告されたSURPASS試験および確立されたGLP-1受容体作動薬と同様でした。各投与群ともに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。セマグルチドは2型糖尿病治療薬として承認されているGLP-1受容体作動薬です。

米国National Research Instituteの医長でSURPASS-2試験の治験責任医師であるJuan Pablo Frías医学博士は次のように述べています。「直接比較試験は臨床医が治療薬の有効性を評価するための有効な判断基準です。2型糖尿病治療薬として承認されている最高用量のセマグルチドと比較した本試験結果は、tirzepatideの3用量全ての群の優れたHbA1c低下と体重減少を示しています。新しい治療選択肢は2型糖尿病患者さんのHbA1cおよび体重減少の目標達成に貢献できる可能性があります。tirzepatideはSURPASS-2試験において、既存のGLP-1受容体作動薬でこれまでに確認された以上の有効性を示しました。」

<sup>※1</sup> 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-2試験は、メトホルミンの追加療法として成人2型糖尿病患者を対象に、tirzepatideとセマグルチドの有効性および安全性を比較した40週間の無作為化非盲検試験です。被験者1,879人の糖尿病の平均罹病期間は8.6年、ベースラインのHbA1cは8.28%、ベースラインの体重は93.7 kgでした。

有効性estimandおよび治療方針estimand<sup>※2</sup>を用いた評価では、HbA1c低下と体重減少について、tirzepatideの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)全群のセマグルチド群に対する優越性が示されました。糖尿病患者に米国糖尿病学会が推奨する目標であるHbA1c 7%未満に到達した方の割合は、セマグルチド群の81%に対し、tirzepatide最高用量群(15 mg)では92%でした。具体的な詳細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	セマグルチド 1 mg
ベースライン8.28%からのHbA1c低下	-2.09%*	-2.37%*	-2.46%*	-1.86%
ベースライン93.7 kgからの体重減少	-7.8 kg* (-8.5%)	-10.3 kg* (-11.0%)	-12.4 kg* (-13.1%)	-6.2 kg (-6.7%)
HbA1cが7%未満に達した被験者の割合	85.5%*	88.9%*	92.2%*	81.1%
HbA1cが5.7%未満に達した被験者の割合	29.3%†	44.7%*	50.9%*	19.7%

\*セマグルチドと比較し、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を用いた評価では、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)全群のセマグルチド 1 mgに対する優越性が示されました。HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合はセマグルチド群に対し、tirzepatideの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)全群で数値的に多く示されました。セマグルチド群に対する有意差はtirzepatide 5 mg群では認められず、tirzepatide 10 mg群およびtirzepatide 15 mg群で認められました。具体的な詳細は以下の通りでした。

- HbA1c低下: -2.01% (5 mg), -2.24% (10 mg), -2.30% (15 mg), -1.86% (セマグルチド 1 mg)
- 体重減少: -7.6 kg (5 mg), -9.3 kg (10 mg), -11.2 kg (15 mg), -5.7 kg (セマグルチド 1 mg)
- HbA1cが7%未満: 82.0% (5 mg), 85.6% (10 mg), 86.2% (15 mg), 79.0% (セマグルチド 1 mg)
- HbA1cが5.7%未満: 27.1% (5 mg), 39.8% (10 mg), 45.7% (15 mg), 18.9% (セマグルチド 1 mg)

54 mg/dL未満の低血糖はtirzepatide投与群で0.6%(5 mg)、0.2%(10 mg)、1.7%(15 mg)に認められ、セマグルチド群で0.4%に認められました。

各投与群ともに消化器系の副作用が最も多く、悪心(17.4%(5 mg), 19.2%(10 mg), 22.1%(15 mg), 17.9%(セマグルチド))、下痢(13.2%(5 mg), 16.4%(10 mg), 13.8%(15 mg), 11.5%(セマグルチド))、嘔吐(5.7%(5 mg), 8.5%(10 mg), 9.8%(15 mg), 8.3%(セマグルチド))が認められました。有害事象に起因する治療中止割合は、5.1% (5 mg), 7.7%(10 mg), 7.9%(15 mg), 3.8%(セマグルチド)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。「米国の2型糖尿病患者さんの10人に9人近くが過体重または肥満症を抱えています。当社は糖尿病患者さんの治療ニーズに応えるために、HbA1cの有意な低下だけでなく有意な体重減少にもつながる選択肢の提供をしていきたいと考えています。本直接比較試験で得られた優れた結果は私たちの予想を上回るものであり、2型糖尿病と共に歩まれている患者さんの新たな治療選択肢としてtirzepatideの3用量全ての潜在的な価値を示しています。SURPASS-2試験に参加して下さった患者さんと治験責任医師の方々、特にCOVID-19の世界的大流行の状況下でのご協力に大変感謝しています。皆さんの糖尿病に対するコミットメントは計り知れません。」

SURPASS-2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: 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。

## 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-2試験およびSURPASS臨床試験プログラムについて

SURPASS-2試験(NCT03987919)は、メトホルミン1日1500 mg以上の単独療法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 5 mg、10 mgおよび15 mgの有効性と安全性をセマグルチドと比較した40週間の多施設共同、無作為化、並行、非盲検試験です。本試験では、米国、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、イスラエル、メキシコ、イギリスから参加した1,879人の被験者を1:1:1:1の比率で、tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mgまたはセマグルチド 1 mg群に無作為に割り付きました。SURPASS-2試験の主要評価項目は、2型糖尿病患者を対象に、ベースラインから40週投与後のHbA1cの低下について、セマグルチド群に対するtirzepatideの2用量(10 mgおよび/または15 mg)群の非劣性です。重要な副次評価項目は、セマグルチド群に対する、tirzepatide 5 mg群のベースラインからのHbA1c低下における非劣性、tirzepatide 3用量全群のHbA1c低下と体重減少の優越性およびHbA1c 7%未満に到達する被験者の割合、tirzepatide 10 mg群と15 mg群のHbA1c 5.7%未満に到達する被験者の割合です。第1種の過誤を制御していない追加の副次評価項目は、セマグルチド群に対するtirzepatide 5 mg群のHbA1c 5.7%未満に到達する被験者の割合です。本試験にはHbA1c 7.0%~10.5%、BMI 25 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。セマグルチド投与群の被験者は、週1回セマグルチド 0.25 mg投与で試験を開始し、4週投与後に0.5 mgに増量、4週投与後に最終の維持用量1.0 mgに増量しました。

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年に完全な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.

# # #