

2021年7月6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

EL21-33

本資料は、米国イーライリリーが2021年6月25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。

ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌 チルゼパチドがセマグルチド注射薬に対し 成人2型糖尿病患者のHbA1cおよび 体重減少に優越性を示した リリーのSURPASS-2試験結果を掲載

-チルゼパチドの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)全群にわたり、HbA1c低下および体重減少について、セマグルチドに対する優越性が示されたことを第81回米国糖尿病学会年次学術集会で同時に公表しました。

2021年6月25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、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、チルゼパチドのセマグルチド1 mg(注射薬)に対する優越性が示されたことを本日発行されたニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌および第81回米国糖尿病学会年次学術集会(ADA)のレイトブレイキングポスター発表ⁱⁱにて同時に公表しました。チルゼパチドの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)全群にわたり、セマグルチド群に対するHbA1c低下および体重減少が示された本結果については、6月29日(火)のADAスポンサーシンポジウム内でも紹介されます。

さらに、事前に規定された探索的複合エンドポイントとして、HbA1cが6.5%以下に到達し、体重が10%以上減少し、かつ54 mg/dL未満の低血糖または重症低血糖を認めなかった被験者を評価しました。セマグルチド1 mg群の22%に対し、チルゼパチドの3用量全群でそれぞれ、32%(5 mg)、51%(10 mg)、60%(15 mg)の被験者が複合エンドポイントを達成しましたⁱⁱⁱ。

チルゼパチドの全体的な安全性プロファイルは、確立されたグルカゴン様ペプチド(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。

米国National Research Instituteのメディカル・ディレクターで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。「チルゼパチドはセマグルチドに対し優れたHbA1c低下と体重減少を示しましたが、重要なことは、54 mg/dL未満の低血糖を経験せずにチルゼパチドを用いた多くの患者さんのHbA1cが有意に低下したことです。今回の結果は、2型糖尿病患者さんの新たな治療選択肢となりうるこの薬の有効性と安全性を総合的に評価する上で、重要な意味を持ちます」

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。セマグルチド1 mg(注射薬)はGLP-1受容体作動薬であり、2型糖尿病治療

薬としてアメリカ食品医薬品局(FDA)に承認されているセマグルチド(注射薬)の最高用量です。

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、チルゼパチドとセマグルチドの有効性及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^{※1}および治療方針estimand^{※2}を用いた評価では、HbA1c低下と体重減少について、チルゼパチドの3用量全群のセマグルチド1 mg群に対する優越性が示されました。有効性estimandの具体的な詳細は以下の通りでした。

- HbA1c低下: -2.09% (5 mg), -2.37% (10 mg), -2.46% (15 mg), -1.86% (セマグルチド)
- 体重減少: -7.8 kg (-8.5%, 5 mg), -10.3 kg (-11.0%, 10 mg), -12.4 kg (-13.1%, 15 mg), -6.2 kg (-6.7%, セマグルチド)
- HbA1cが7%未満の割合: 85% (5 mg), 89% (10 mg), 92% (15 mg), 81% (セマグルチド)
- HbA1cが5.7%未満の割合: 29% (5 mg, 第1種の過誤は制御していない), 45% (10 mg), 51% (15 mg), 20% (セマグルチド)

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、チルゼパチドの3用量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、チルゼパチドの3用量全群で数値的に大きく、また、チルゼパチド10 mg群およびチルゼパチド15 mg群に対する統計学的な有意差は認められましたが、チルゼパチド5 mg群では認められませんでした。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)
- 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)
- HbA1cが7%未満の割合: 82% (5 mg), 86% (10 mg), 86% (15 mg), 79% (セマグルチド)
- HbA1cが5.7%未満の割合: 27% (5 mg), 40% (10 mg), 46% (15 mg), 19% (セマグルチド)

54 mg/dL未満の低血糖はチルゼパチド投与群で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。

追加の探索的評価項目では、チルゼパチドの3用量全群でベースラインからの脂質代謝指標(空腹時)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(15 mg)群にて中性脂肪が24.8%減少し、超低比重リポ蛋白(VLDL)コレステロールが23.7%減少し、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールが7.1%増加しましたⁱⁱ。

各投与群ともに消化器系の副作用が最も多く、概ね軽症から中等度で、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。「本試験において、2型糖尿病と共に歩まれている患者さんの重要な健康指標である血糖コントロールと体重減少に対してチルゼパチドの優れた結果が示されました。糖尿病ケアの分野におけるリーダーとして、リリーは両インクレチンの作用を活かしたこのデュアルGIP/GLP-1受容体作動薬を含め、2型糖尿病と共に歩まれている患者さんへ革新的なソリューションをお届けしていきたいと考えています」

SURPASS-2試験は、2型糖尿病に対するチルゼパチドの承認申請のための5つの国際試験のうち2つ目の試験です。5つの試験は全て完了しており、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。

以上

※1 有効性 estimand: 試験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。

※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。

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。チルゼパチドは、成人2型糖尿病患者の血糖値管理と長期的な体重管理のための第Ⅲ相試験が進行中です。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) の追加適応症に対しても本剤の臨床試験を実施中です。

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、チルゼパチド 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、チルゼパチド 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けました。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チルゼパチドの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、チルゼパチド 5 mg群のベースラインからのHbA1c低下における非劣性、チルゼパチド 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、チルゼパチド 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チルゼパチド 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/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。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。

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1万9千人以上の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。

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.

#

ⁱ Frias, J.P. et. al. (2021). Tirzepatide vs. Semaglutide Once Weekly for Patients with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519.

ⁱⁱ Frias, J.P. Efficacy and Safety of Tirzepatide vs. Semaglutide Once Weekly as Add-On Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. Abstract 84-LB. Presented virtually at the American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions; June 25-29.