

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

EL21-34

本資料は、米国イーライリリーが2021年6月26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。

## ランセット誌、チルゼパチドがプラセボに対し 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-1試験結果を掲載

- チルゼパチドの最高用量(15 mg)群において、2.07%のHbA1c低下および9.5 kg (11.0%)の体重減少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公表しました
- 本試験の被験者の大多数は治療未経験者であり、チルゼパチドの最低用量(5 mg)群において、1.87%のHbA1c低下および7.0 kg (7.9%)の体重減少が示されました

2021年6月26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にチルゼパチド単剤療法のプラセボに対する有効性及び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について、チルゼパチドの優越性が示されたことを公表しました。SURPASS-1試験の詳細は、本日の第81回米国糖尿病学会年次学術集会(ADA)にて口述発表され、同時にランセット誌に掲載されました。また、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。

SURPASS-1試験の被験者は、54.2%が未治療で、糖尿病の平均罹病期間が比較的短く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。有効性estimand<sup>※1</sup>を用いた評価から、プラセボ群(+0.04%のHbA1c変化および-0.7 kg[0.9%]の体重変化)に対し、チルゼパチド群はHbA1cが最大2.07%低下し、体重が最大9.5 kg (11.0%)減少しました。糖尿病ではない人のレベルであるHbA1c 5.7%未満に到達した被験者は最大52%でした。また、チルゼパチド群では空腹時血糖値がベースラインから有意に改善しました。加えて、副次評価項目である食後2時間後の自己血糖測定値がベースラインから有意に改善しました<sup>ii</sup>。

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、チルゼパチドの各投与群で7%未満でした<sup>i</sup>。

Dallas Diabetes Research Centerのディレクターで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。「2型糖尿病は進行性の疾患であり、多くの方が食事療法や運動療法で目標のHbA1cに達成することが困難な状態にあります。本臨床試験は、血糖値コントロールや体重減少など、いくつかの重要な糖尿病治療目標に対するチルゼパチド単剤の影響を評価するためにデザインされました。SURPASS-1試験の結果から、チルゼパチドは、2型糖尿病の罹病期間が比較的短い被験者において、臨床的に意味のあるHbA1cの低下と堅調な体重減少を示し、全ての主要評価項目および主要な副次

※1 有効性 estimand : 治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。

評価項目において有意な改善をもたらしました」

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。

有効性estimandおよび治療方針estimand<sup>※2</sup>を用いた評価では、チルゼパチドの3用量(5 mg、10 mg、15 mg)全群において、ベースラインからのHbA1cと体重減少および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%未満に達した被験者の割合に統計学的有意差が認められました<sup>i</sup>。

40週時点において、チルゼパチドのプラセボに対する有意な空腹時血糖値(FSG)の減少が示されました。また、副次評価項目である食後2時間後の自己血糖測定値の平均値は、3用量全群で140mg/dL以下(糖尿病ではない人の標準的な値)でした。

有効性estimandの具体的な詳細は以下の通りでした。

- HbA1cの変化: -1.87% (5 mg), -1.89% (10 mg), -2.07% (15 mg), +0.04% (プラセボ)
- 体重減少: -7.0 kg (-7.9%, 5 mg), -7.8 kg (-9.3%, 10 mg), -9.5 kg (-11.0%, 15 mg), -0.7 kg (-0.9%, プラセボ)
- HbA1cが7%未満: 87% (5 mg), 92% (10 mg), 88% (15 mg), 20% (プラセボ)
- HbA1cが5.7%未満: 34% (5 mg), 31% (10 mg), 52% (15 mg), 1% (プラセボ)
- FSGの変化: -43.6 mg/dL (5 mg), -45.9 mg/dL (10 mg), -49.3 mg/dL (15 mg), +12.9 mg/dL (プラセボ)

治療方針estimandの具体的な詳細は以下の通りでした。

- 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%未満の割合: 82% (5 mg), 85% (10 mg), 78% (15 mg), 23% (プラセボ)
- HbA1cが5.7%未満の割合: 31% (5 mg), 27% (10 mg), 38% (15 mg), 1% (プラセボ)
- FSGの変化: -39.6 mg/dL (5 mg), -39.8 mg/dL (10 mg), -38.6 mg/dL (15 mg), +3.7 mg/dL (プラセボ)

チルゼパチド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<sup>iii</sup>。

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)群にて総コレステロールが8.4%減少し、中性脂肪が21.0%減少、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロールが12.4%減少し、超低比重リポ蛋白(VLDL)コレステロールが19.8%減少、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールが7.5%増加しました<sup>ii</sup>。

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(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群とプラセボ群における治療中止理由の大多数は、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<sup>ii</sup>。

SURPASS-1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1つ目の試験です。5つの試験は全て完了しており、リリースは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

<sup>※2</sup> 治療方針estimand: 治療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-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、チルゼパチド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人の被験者を1:1:1:1の比率で無作為化し、チルゼパチド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、チルゼパチド (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。

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。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.

---

# # #

---

<sup>i</sup> Rosenstock, J, et. al. Efficacy and Safety of Once Weekly Tirzepatide, a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Versus Placebo as Mono therapy in People with Type 2 Diabetes (SURPASS-1). Abstract 100-OR. Presented virtually at the American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions; June 25-29.

<sup>ii</sup> Rosenstock, J, et. al. (2021). Efficacy and Safety of Once Weekly Dual GIP/GLP-1 Receptor agonist Tirzepatide Versus Placebo in People with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Diet and Exercise (SURPASS-1): A Double-blind, Randomised Controlled Trial. The Lancet, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6).