

2021年10月8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

EL21-56

本資料は、米国イーライリリーが2021年9月30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。

## リリーのチルゼパチド、 SURPASS-3試験のCGMサブスタディにおいて インスリンデグルデクと比較し 成人2型糖尿病患者のTime in Rangeを有意に延長

- チルゼパチドの最高用量(15 mg)を投与した被験者において、Time in Range (71~180 mg/dL)を満たす時間の割合は91.2%、血糖値の厳格な目標域(71~140 mg/dL)を満たす時間の割合は72.6%
- CGMサブスタディは主要評価項目および副次評価項目を達成した

2021年9月30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試験の持続血糖モニター(CGM)のサブスタディの結果<sup>i</sup>、チルゼパチドの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)投与群はいずれも、インスリンデグルデクの漸増投与群と比較し、血糖値の厳格な目標域(71~140mg/dL)を満たす時間が有意に長く、血糖変動の有意な改善が認められ、血糖値が70 mg/dL以下の時間の短縮に有意な差が示されたことを公表しました。本結果は、本日の第57回欧州糖尿病学会(EASD)年次総会のスポンサーシンポジウムで発表されました。

Time in Rangeに関する国際的コンセンサスでは、多くの糖尿病患者に対して、Time in Range(70~180 mg/dL)の時間を1日の70%以上とする目標に加え、70 mg/dL未満の時間を4%未満、180 mg/dL以上の時間を25%未満とする目標が推奨されています<sup>ii</sup>。CGMサブスタディの探索的エンドポイントでは、52週時において、チルゼパチド15 mg群の被験者のTime in Range(71~180 mg/dL)を満たす時間の割合が91.2%でした。

米パーク・ニコレット国際糖尿病センターのエクゼクティブディレクターであるRichard Bergenstal医師は次のように述べています。「SURPASS-3試験のサブスタディを通じて収集されたCGMデータから、チルゼパチドにより患者さんの1日の血糖変動が少なくなり、血糖値が目標域を下回る時間が短いことや、血糖値が正常であることを反映している厳格な目標域を満たす時間が長いことが示されました。2型糖尿病の管理において、血糖変動の改善、Time in Rangeを満たす時間の延長、および血糖値が目標域を下回る時間の短縮は重要な指標です。なぜなら、これらの指標は1日を通じた血糖コントロールを反映しており、HbA1cが示す過去3カ月の血糖値の平均以上の情報を把握することができるからです。」

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)とグルカゴン様ペプチド-1(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。

SURPASS-3試験は、SGLT-2阻害薬の併用の有無にかかわらず、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、チルゼパチドの有効性および安全性をインスリンデグルデクの

漸増投与と比較評価した52週間の多施設共同無作為化第III相非盲検試験です。被験者はインスリンによる治療歴がなく、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。

SURPASS-3試験のCGMサブスタディでは、243人の部分集団において、ベースライン、24週時、52週時に7～10日間にわたりCGMを装着し、インスリンデグルデクと比較した高血糖域または低血糖域の時間および血糖変動に対するチルゼパチドの有効性を評価しました。血糖変動は、変動係数(CV)を含むいくつかの指標をもとに24時間にわたり評価されました。

CGMサブスタディは主要評価項目および副次評価項目を達成しました。チルゼパチドを投与した被験者における、52週時の主要評価項目の詳細な結果は以下の通りでした。

- 10 mgおよび15 mgの併合群では、24時間の血糖値の厳格な目標域(71～140 mg/dL)を満たす時間の割合は72.6%であり、インスリンデグルデク群(48.0%)よりも平均で約6時間長いことが示されました。

追加の探索的評価項目では、チルゼパチドを投与した被験者において52週時に以下の結果が示されました。

- 24時間のうちTime in Range(71～180 mg/dL)を満たす時間の割合は、チルゼパチド3用量投与群で84.9～91.2%に対し、インスリンデグルデク群は75%で、いずれも有意な差が認められました。
- チルゼパチド3用量投与群すべてにおいて、インスリンデグルデク群と比較して低血糖の時間が短縮されました。血糖値が70 mg/dL以下の時間の割合は、チルゼパチド群が0.6～1.0%、インスリンデグルデク群が2.4%で、いずれも有意な差が認められました。血糖値が54 mg/dL以下の時間の割合は、チルゼパチド群で0.11～0.14%、インスリンデグルデク群で0.39%でした。
- インスリンデグルデクを投与した被験者では変動計数(CV)の増加がみられたのに対し、チルゼパチド3用量投与群では24時間のうちにCVの有意な減少(0.9～3.4%)が認められました。

SURPASS-3試験におけるチルゼパチド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受容体作動薬の薬剤クラスと同様でした。最も多く報告された有害事象は消化器系の副作用であり、投与継続に伴い減少しました。

以上

## 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 (NAFLD) および左室駆出率の保たれた心不全 (HFrEF) の治療薬としても研究されています。

## SURPASS-3試験のサブスタディおよびSURPASS臨床試験プログラムについて

SURPASS-3試験は、SGLT-2阻害薬の併用の有無にかかわらず、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、チルゼパチドの有効性及び安全性をインスリンデグルデクの漸増投与と比較評価した52週間の多施設共同無作為化第Ⅲ相非盲検試験であり、リリーは更なる血糖コントロールの手段、肝脂肪含量および内臓脂肪量への影響を評価するために2つのサブスタディを実施しました。SURPASS-3試験では、インスリンデグルデク投与群の被験者は、1日平均10単位で投与を開始しました。インスリン投与量は空腹時血糖が90 mg/dL未満を目標に、treat-to-targetの治療アルゴリズムに従い漸増しました。

SURPASS-3試験のCGMサブスタディでは、SURPASS-3試験の2型糖尿病の部分集団を対象にチルゼパチドとインスリンデグルデク漸増投与の有効性について、CGMの評価を用いて比較しました。本サブスタディでは、243名の被験者がベースライン、24週時、52週時に7～10日間にわたりCGMを装着し、チルゼパチド5 mg、10 mg、15 mgまたはインスリンデグルデク投与群のいずれかに無作為に割り付けられました。本サブスタディの主要評価項目は、52週時点における血糖値の厳格な目標域 (71～140 mg/dL) を満たす時間の割合をインスリンデグルデクと比較し、チルゼパチド (10 mgおよび15 mgの併合群) 週1回投与の優越性を検証することでした。主な副次評価項目として、血糖値の厳格な目標域 (71～140 mg/dL) を満たす1日の時間の割合と、血糖値の厳格な目標域 (71～140 mg/dL) を満たす1日の時間の長さ (分) に対して、チルゼパチド5 mg、10 mgおよび15 mgとインスリンデグルデクを比較しました。探索的な評価項目では、Time in Rangeの目標域を満たす時間 (71～180 mg/dL)、目標域を下回る時間 (70 mg/dL以下および54mg/dL以下)、変動係数の変化を評価しました。

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2万人以上の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> Battelino, T. Effect of tirzepatide on glycaemic control captured with continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM). Session S42a. Presented virtually at the 57th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 27- October 1.

<sup>ii</sup> Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.