

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

EL21-57

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MRI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型糖尿病患者の肝脂肪含量を有意に改善

- 被験者の肝脂肪含量の相対的減少率は、インスリンデグルデク群では11.17%、チルゼパチド15 mg群では47.11%であった
- 内臓脂肪量は、インスリンデグルデクの増加に対し、チルゼパチドでは有意に減少した

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MRIサブスタディの結果から、チルゼパチドがインスリンデグルデクの漸増投与と比較し、肝脂肪含量および内臓脂肪量を改善し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。

MRI(磁気共鳴画像)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。MRIによる評価から、52週時点において、インスリンデグルデク群と比較したところ、チルゼパチドの3用量(5 mg, 10 mg, 15 mg)投与全群で肝脂肪含量がいずれも有意に減少し、内臓脂肪組織量および腹部皮下脂肪組織量はインスリンデグルデク群でともに増加したのに対し、チルゼパチドの3用量投与群では減少しました。

イタリア、ピサの臨床生理学研究所、心臓代謝リスクユニットのリサーチディレクターであるAmalia Gastaldelli博士は次のように述べています。「成人2型糖尿病患者さんに多くみられる肝臓脂肪や内臓脂肪のような異所性脂肪の増加は、炎症反応と心血管代謝リスクの上昇に関連しています。チルゼパチドの3用量すべてにおいて、肝脂肪含量が増加した成人2型糖尿病患者群の肝脂肪含量および内臓脂肪の顕著な減少が認められたことは、私たちの励みになります」

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MRIサブスタディでは、296人を対象に、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、ベースラインと52週時の肝脂肪含量(LFC)、内臓脂肪組織量(VAT)、腹部皮下脂肪組織量(ASAT)をMRIスキャンの評価を用いて比較しました。サブスタディに参加した成人2型糖尿病を有する被験者のベースラインのLFCは15.7%でした。

チルゼパチドを投与した被験者における、52週時の結果は以下の通りでした。

- 主要評価項目である10 mgおよび15 mgの併合群のLFCのベースラインからの絶対的減少(ベースラインの15.67%から-8.09%)は、インスリンデグルデク群(ベースラインの16.58%から-3.38%)と比較して有意に大きいことが示されました。
- LFCのベースラインからの相対的減少(チルゼパチドの3用量群で29.78%~47.11%)は、インスリンデグルデク群の11.17%と比較し、いずれも有意に大きいことが示されました。
- ベースラインから少なくとも30%のLFCの減少を達成した被験者は、チルゼパチドの3用量群で66.9%~81.4%であったのに対し、インスリンデグルデク群では32.12%でした。
- VATは、インスリンデグルデク群でベースラインの6.34 Lから+ 0.38 Lの増加に対し、チルゼパチド群(15 mg)ではベースラインの6.81 Lから最大-1.65 Lへ有意に減少しました。ASATは、インスリンデグルデク群でベースラインの10.04 Lから+0.63 Lの増加に対し、チルゼパチド群(10 mg)ではベースラインの10.21 Lから-2.25 L減少しました。

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。

Lilly DiabetesのシニアメディカルディレクターであるLaura Fernández Landó医師は次のように述べています。「今回の試験では、インスリンデグルデクを投与した被験者に比べて、チルゼパチドを投与した被験者の2倍以上が肝脂肪含量を30%以上減少させたことがわかりました。本結果により、成人2型糖尿病患者さんにおけるチルゼパチドの潜在的な代謝効果について理解を深めることができました。今後も、血糖や体重のコントロール以外のチルゼパチドの効果を継続的に研究していきたいと思えます」

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相が開発中です。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MRIサブスタディでは、SURPASS-3試験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、LFC、VAT、ASATをMRIスキャンの評価を用いて比較しました。対象は、脂肪肝指数 (Fatty Liver Index) が60以上の成人2型糖尿病で、LFC上昇のリスクが高い被験者でした。296名の被験者が本サブスタディに登録され、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。主要評価項目は、MRIスキャンで測定したベースラインから52週時のLFC割合の変化に対するチルゼパチド (10 mgおよび15 mgの併合群) の効果をインスリンデグルデクと比較することで、副次評価項目は、LFCが10%以下になった被験者の割合、LFCがベースラインから30%以上相対的に減少した被験者の割合、ベースラインからの内臓脂肪組織量および皮下脂肪組織量の変化で、チルゼパチド5 mg、10 mg、15 mgとインスリンデグルデクを比較しました。

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> Cusi, K. The effects of tirzepatide on liver fat content and abdominal adipose tissue in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI). Session S42a. Presented virtually at the 57th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 27- October 1.