

2022年5月23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

EL22-21

本資料は、米国イーライリリーが2022年5月13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、 成人2型糖尿病治療薬として最初で唯一の GIP/GLP-1 受容体作動薬をFDAが承認

- チルゼパチドは、第Ⅲ相臨床プログラムであるSURPASS試験における全ての比較対照群に対して有意なHbA1cの減少を示しました。
- 体重減少に対する適応は取得していませんが、重要な副次評価項目として、チルゼパチドは比較対照群より有意な体重減少を示しました。
- チルゼパチドは、約10年ぶりとなる新しいクラスの糖尿病治療薬であり、米国では今後数週間のうちに発売される予定です。

2022年5月13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、新規の週1回投与GIP(グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド)およびGLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)受容体作動薬チルゼパチドについて、成人2型糖尿病治療における血糖コントロール改善のための食事および運動療法の補助療法としてアメリカ食品医薬品局(FDA)より承認を取得したことを発表しました。チルゼパチドは、膵炎の既往のある患者を対象にした試験を行っておらず、1型糖尿病患者への使用は適応外です。

チルゼパチドは、FDAが承認した最初で唯一のGIP/GLP-1受容体作動薬であり、インクレチンという元々体内に存在するホルモンであるGIPおよびGLP-1の体内受容体を活性化する単一分子です¹。

米国National Research Instituteの医長であり、SURPASSプログラムの治験医師である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、臨床現場で治療を受けている幅広い成人2型糖尿病患者を対象に、チルゼパチドの有効性と安全性を評価したSURPASSプログラムを通じて、全ての比較対照薬に対して、一貫して有意なHbA1c低下を示しました。臨床試験で得られた結果から、チルゼパチドの承認は2型糖尿病とともに生きる人々にとって大きな前進となります」

チルゼパチドには6つの用量(2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg)があり、注射針が予め注入器に装着されているため、患者さんが注射針を見たり触れたりする必要のない、自動注射器(オートインジェクター)で提供される予定です。

今回の承認は、セマグルチド1 mg注射薬、インスリングルルギン、インスリンデグルデクを実薬対照とした試験を含む第Ⅲ相SURPASSプログラムの結果に基づいています。有効性は、チルゼパチド5 mg、10 mgおよび15 mgの単独療法またはメトホルミン、SGLT2阻害薬、スルホニルウレア系薬剤、インスリングルルギンなど一般的に処方される糖尿病治療薬への追加療法として評価されました。SURPASSプログラムの被験者の平均HbA1c低下率は、チルゼパチド5 mgで1.8%~2.1%、チルゼパチド10 mgとチルゼパチド15 mgで1.7%~2.4%でした。体重減少に対する適応は取得していませんが、全てのSURPASS試験において、体重変化の平均は重要な副次評価項目として評価されました。チルゼパチドを投与された被験者の体重は、平均で5.4 kg(5

mg投与群)～11.3 kg(15 mg投与群)減少しました¹。

チルゼパチドの被験者の5%以上から報告された副作用は、吐き気、下痢、食欲減退、嘔吐、便秘、消化不良、胃(腹部)痛でした。チルゼパチドの米国添付文書には、甲状腺髄様癌に関する警告が記載されています。チルゼパチドは、甲状腺髄様癌の既往歴または家族歴を持つ患者、あるいは多発性内分泌腫瘍症2型の患者は禁忌に該当します¹。

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。「リリーには、糖尿病とともに生きる人々に治療の進歩をもたらした100年の伝統があり、決して現在の治療アウトカムに甘んじることはありません。2型糖尿病とともに生きる3,000万人以上のアメリカ人のうち、半数の方が目標血糖値に到達していないという現状に満足はしていません。約10年ぶりに登場した新しいクラスの2型糖尿病治療薬であり、糖尿病に携わる皆さまへ革新的で新しい治療法をお届けするという当社の使命を体現するチルゼパチドをご紹介できることを大変うれしく思っています」

チルゼパチドは、今後数週間のうちに米国で発売される予定です。リリーは、患者さんに処方された医薬品が届くための支援を約束しておりますが、チルゼパチドが患者さんにお届けできるように保険会社、医療システム、医療従事者と協力して参ります。

チルゼパチドは、欧州、日本、その他いくつかの市場において、2型糖尿病治療薬として承認審査中です。

以上

SURPASS臨床試験プログラムについて

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プログラムは、2018年後半に開始され、5つの国際共同試験および日本における2つの国内試験が実施されました。試験は40～52週間にわたり、2型糖尿病の標準治療薬に対するチルゼパチド5 mg、10 mg、15 mgの単独療法および追加療法の有効性と安全性を評価しました。試験では、実薬対照としてセマグルチド1 mg注射薬、インスリングルルギン、インスリンデグルデクが使用されました。5つの国際共同試験では、平均約5年～13年の糖尿病罹患歴を有する様々な背景の2型糖尿病被験者に対するチルゼパチドのHbA1c低下が一貫して示されました²⁻⁸。

- **SURPASS-1試験**(NCT03954834)は、食事運動療法のみ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 (N=121)、10 mg (N=121)および15 mg (N=120)の有効性と安全性をプラセボ(N=113)と比較した40週間の試験です。チルゼパチドは、ベースラインのHbA1c 7.9%から、プラセボの0.1%低下に対し、被験者のHbA1cを平均1.8%*(5 mg)、1.7%*(10 mgおよび15 mg)低下させました。重要な副次評価項目では、ベースラインの体重85.9 kgから、プラセボの1.0 kgの減少に対し、チルゼパチドは被験者の体重を平均6.3 kg*(5 mg)、7.0 kg*(10 mg)、7.8 kg*(15 mg)減少させました。
- **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 (N=470)、10 mg (N=469)および15 mg (N=469)の有効性と安全性をセマグルチド1 mg注射薬(N=468)と比較した40週間の試験です。チルゼパチドは、ベースラインのHbA1c 8.3%から、セマグルチドの1.9%低下に対し、被験者のHbA1cを平均2.0%*(5 mg)、2.2%*(10 mg)、2.3%*(15 mg)低下させました。重要な副次評価項目では、ベースラインの体重93.7 kgから、セマグルチドの5.7 kgの減少に対し、チルゼパチドは被験者の体重を平均7.6 kg*(5 mg)、9.3 kg*(10 mg)、11.2 kg*(15 mg)減少させました。
- **SURPASS-3試験**(NCT03882970)は、SGLT2阻害薬の併用の有無に関わらずメトホルミンを投与している成人2型糖尿病患者を対象に、チルゼパチド5 mg (N=358)、10 mg (N=360)および15 mg (N=358)の有効性と安全性をインスリンデグルデク漸増投与(N=359)と比較した52週間の試験です。チルゼパチドは、ベースラインのHbA1c 8.2%から、インスリンデグルデク漸増投与の1.3%低下に対し、被験者のHbA1cを平均1.9%*(5 mg)、2.0%*(10 mg)、2.1%*(15 mg)低下させました。チルゼパチドは、ベースラインの体重94.3 kgから、インスリンデグルデク漸増投与の1.9 kgの増加に対し、被験者の体重を平均7.0 kg*(5 mg)、9.6 kg*(10 mg)、11.3 kg*(15 mg)減少させました。
- **SURPASS-4試験**(NCT03730662)は、心血管イベント(CV)発症リスクが高く、少なくとも1種類以上、最大3種類の経口血糖降下薬(メトホルミン、スルホニルウレア系薬剤またはSGLT2阻害薬)による治療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 (N=328)、10 mg (N=326)および15 mg (N=337)の有効性と安全性をインスリングルルギン(N=998)と比較して評価した104週の試験です。本試験の主要評価項目は52週時に評価されました。チルゼパチドは、ベースラインのHbA1c 8.5%から、インスリングルルギンの1.4%低下に対し、被験者のHbA1cを平均2.1%*(5 mg)、2.3%*(10 mg)、2.4%*(15 mg)低下させました。チルゼパチドは、ベースラインの体重90.3 kgから、インスリングルルギンの1.7 kgの増加に対し、被験者の体重を平均6.4 kg*(5 mg)、8.9 kg*(10 mg)、10.6 kg*(15 mg)減少させました。
- **SURPASS-5試験**(NCT04039503)は、メトホルミンの併用の有無に関わらずインスリングルルギンで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 (N=116)、10 mg (N=118)および15 mg (N=118)の有効性と安全性をプラセボ(N=119)と比較した40週間の試験です。チルゼパチドは、ベースラインのHbA1c 8.3%から、プラセボの0.9%低下に対し、被験者のHbA1cを平均2.1%*(5 mg)、2.4%*(10 mg)、2.3%*(15 mg)低下させました。ベースラインの体重95.2 kgから、プラセボの1.6 kgの増加に対し、チルゼパチドは被験者の体重を平均5.4 kg*(5 mg)、7.5 kg*(10 mg)、8.8 kg*(15 mg)減少させました。

* $p < 0.001$ 多重性調整後、プラセボまたは比較対照薬に対する優越性

† $p < 0.05$ 多重性調整後、セマグルチド1 mgに対する優越性

チルゼパチドについて

チルゼパチドは、成人2型糖尿病治療における血糖コントロール改善のための食事および運動療法の補助療法としてFDAの承認を取得しています。チルゼパチドは、GIPとGLP-1の体内受容体を活性化する単一分子で、FDAが承認した最初で唯一のGIP/GLP-1受容体作動薬です。チルゼパチドには6つの用量(2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg)があり、注射針が予め注入器に装着されているため、患者さんが注射針を見たり触れたりする必要のない、自動注射器(オートインジェクター)で提供される予定です。

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せん。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 Mounjaro™ (tirzepatide 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg and 15 mg) injection as a treatment to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes, the timeline for supply of Mounjaro to become available, and certain other milestones and ongoing clinical trials of Mounjaro and reflects Lilly's current beliefs and expectations. However, as with any pharmaceutical product or medical device, there are substantial risks and uncertainties in the process of research, development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that Mounjaro will be commercially successful, that future study results will be consistent with results to date, or that we will meet our anticipated timelines for the commercialization of Mounjaro. 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.

#

References

1. Mounjaro. Prescribing Information. Lilly USA, LLC.
2. Rosenstock, J, et. al. Efficacy and Safety of Once Weekly Tirzepatide, a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Versus Placebo as Monotherapy 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.
3. Rosenstock, J, et. al. (2021). Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
4. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al; for the SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6)(suppl):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519
5. 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.

6. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4
7. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al; for the SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7
8. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078