

2025 年 4 月 18 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.com/jp

EL25-17

本資料は、米国リリーが 2025 年 4 月 17 日（米国現地時間）に発表したニュー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。なお、適応症と安全性重要情報など一部情報は海外のもので、日本の情報ではありません。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/press-releases をご参照ください。

リリーの経口 GLP-1 受容体作動薬 Orforglipron 第 III 相試験結果で統計学的に有意な有効性を認め、 注射剤の GLP-1 受容体作動薬と同様の安全性と有効性を示す

- Orforglipron は初めての経口低分子 GLP-1 受容体作動薬として第 III 相試験で統計学的に有意な有効性を示し、各群の平均 HbA1c を 1.3～1.6% 低下させた
- Orforglipron を 1 日 1 回経口投与し、主な副次評価項目の 1 つとして検討した体重減少量は、最高用量群で平均 16.0 ポンド(7.3 kg)(7.9%)だった
- ACHIEVE-1 における Orforglipron の全般的な安全性と忍容性のプロファイルは、注射剤の GLP-1 受容体作動薬と同様であった

2025 年 4 月 17 日、米国インディアナポリス - イーライリリー・アンド・カンパニー (NYSE: LLY) は本日、食事療法および運動療法のみでは血糖管理が不十分な 2 型糖尿病の成人患者を対象に、Orforglipron の安全性と有効性を評価する第 III 相 ACHIEVE-1 試験で肯定的なトップライン結果を発表しました。Orforglipron は、飲食および飲水の制限なく服用することが可能な初めての経口低分子グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (GLP-1 受容体作動薬) として第 III 相試験を完了しました。本剤が承認されれば、供給に制約なく全世界で Orforglipron を上市できる見込みです。リリーのミッションは、成人患者数が 2050 年までに 7 億 6,000 万人に達すると予測される 2 型糖尿病をはじめとした慢性疾患を減らすことです。今回の結果は、そのミッションに向けた大きな歩みとなります¹。

リリーの会長兼 CEO のデイビッド・A・リックスは、次のように述べています。「ACHIEVE-1 試験は、糖尿病と肥満の患者を対象として Orforglipron の安全性と有効性を検討する 7 件の第 III 相臨床試験のうちの最初の試験です。今回、私たちの最新のインクレチン関連薬が期待通りの安全性、忍容性、血糖管理と体重減少を達成したことを嬉しく感じており、今年中に得られる予定の追加のデータ報告を楽しみにしています。Orforglipron は、1 日 1 回服用する簡便な経口製剤として新たな選択肢となり得るもので、承認されれば、製造が容易で大規模な販売が可能な製剤として世界中の人々にお届けすることが可能となります」

Orforglipron の初の第 III 相試験である ACHIEVE プログラムでは、主要評価項目である第 40 週における HbA1c 値減少幅がプラセボ群を上回り、有効性 estimand を用いた評価では HbA1c はベースラインの 8.0% から平均で 1.3~1.6% 低下しました²。最高用量を服用した群の 65% 以上が、主な副次評価項目である、HbA1c が 6.5% 以下となりました。米国糖尿病学会 (ADA) は糖尿病の診断基準を HbA1c 値 6.5% 以上としています³。また、主な副次評価項目として検討した体重減少において、Orforglipron の最大用量群では平均 16.0 ポンド (7.3 kg) (7.9%) の体重減少がみられました。体重の変化は試験終了時にプラトー (安定期) に到達しておらず、最大の体重減少には達していなかったと考えられます。

有効性 Estimand の結果				
	Orforglipron 3 mg	Orforglipron 12 mg	Orforglipron 36 mg	プラセボ
主要評価項目				
ベースライン 8.0% からの HbA1c 値低下	1.3%	1.6%	1.5%	0.1%
主な副次評価項目				
ベースライン 90.2 kg (198.9 ポンド) からの体重減少率 ^{i,ii}	4.7%	6.1%	7.9%	1.6%
ベースライン 90.2 kg (198.9 ポンド) からの体重減少量 ^{i,ii}	4.4 kg (9.7 lbs)	5.5 kg (12.2 lbs)	7.3 kg (16.0 lbs)	1.3 kg (2.9 lbs)

ⁱ Orforglipron 3 mg 群の体重に関する副次評価項目については、第 1 種の過誤を制御していません。

ⁱⁱ 体重減少の平均値は 40 週時点でプラトーへの到達は認められませんでした。

治療方針 estimand⁴ を用いた評価では、Orforglipron の各用量群とも統計学的に有意な HbA1c 低下を示しました。体重に関する主な副次評価項目について行った治療方針 estimand を用いた評価においても、12 mg 群と 36mg 群で統計学的に有意な体重減少が認められました。

- HbA1c 低下: 1.2% (3 mg)、1.5% (12 mg)、1.5% (36 mg)、0.4% (プラセボ)
- 体重減少率: 4.5% (3mg)、5.8% (12 mg)、7.6% (36 mg)、1.7% (プラセボ)
- 体重減少量: 4.2 kg (9.3 lbs; 3 mg)、5.2 kg (11.5 lbs; 12 mg)、7.2 kg (15.8 lbs; 36 mg)、1.5 kg (3.4 lbs; プラセボ)

ACHIEVE-1 試験における Orforglipron の全般的な安全性プロファイルは、これまでに確立された GLP-1 受容体作動薬クラスと同様でした。最も高頻度で報告された有害事象は消化器関連事象で、そのほとんどは軽度~中等度でした。Orforglipron 投与例 (3 mg 群、12 mg 群および 36 mg 群) で比較的高頻度で認められた有害事象は、下痢 (19%、21% および 26%、対プラセボ群 9%)、悪心 (13%、18% および 16%、対プラセボ群 2%)、消化不良 (10%、20% および 15%、対プラセボ群 7%)、便秘 (8%、17% および 14%、対プラセボ群 4%)、および嘔吐 (5%、7% および 14%、対プラセボ群 1%)、でした。有害事象により投与中止に至った被験者の割合は、Orforglipron 投与例では 6% (3 mg)、4% (12 mg) および 8% (36 mg)、でプラセボ群では 1% でした。肝機能に関する安全性シグナルは認められませんでした。

ACHIEVE-1 の試験結果を第 85 回米国糖尿病学会学術集会(ADA 2025)で発表し、査読論文誌に発表する予定です。第 III 相 ACHIEVE 臨床試験プログラムのさらなる結果は今年後半に発表する予定で、Orforglipron による体重管理を評価する第 III 相 ATTAIN 臨床試験の結果もあわせて発表する予定です。リリーは、今年末までに体重管理を用途とする Orforglipron の承認申請を世界各地の規制当局に提出する予定で、2 型糖尿病治療薬としての承認申請は 2026 年から開始する予定です。

Orforglipron について

Orforglipron は開発中の 1 日 1 回投与する経口低分子(非ペプチド型)グルカゴン様ペプチド 1 受容体作動薬(GLP-1 受容体作動薬)で、時間を問わず、飲食および飲水の制限なく服用することが可能です⁵。Orforglipron は中外製薬株式会社(以下、中外)が創製し、2018 年にリリーがライセンス供与を受けました。中外とリリーは、本分子の前臨床薬理データを共同で発表しました⁶。リリーは現在、2 型糖尿病治療薬として、また肥満または過体重で体重に関連する健康障害が 1 種類以上ある成人の体重管理薬として、Orforglipron の第 III 相試験を実施中です。肥満を有する成人の睡眠時無呼吸や高血圧の治療薬としての研究も実施中です。

ACHIEVE-1 と ACHIEVE 臨床試験プログラムについて

ACHIEVE-1 試験(NCT05971940)は、40 週間にわたる第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、食事療法と運動療法だけでは十分な血糖管理が不十分な 2 型糖尿病の成人患者を対象として Orforglipron 3 mg、12 mg および 36 mg の単剤投与の有効性と安全性をプラセボと比較する試験です。試験は、米国、中国、インド、日本とメキシコで登録した 559 名の被験者を 1:1:1:1 の比で無作為化し、Orforglipron 3 mg 群、12 mg 群、36 mg 群またはプラセボ群に割り付けました。試験の目的は、少なくとも初回来院の 90 日前から糖尿病治療薬を服用しておらず、インスリン治療を受けた経験もない 2 型糖尿病患者において、Orforglipron(3 mg、12 mg、36 mg)がプラセボと比較して、服用開始 40 週後のベースラインからの HbA1c 低下において優れることを示すことでした。試験には、HbA1c が 7.0%以上 9.5%以下で、BMI 23 kg/m² 以上の患者が参加しました。Orforglipron の投与を受ける被験者は全て、1 日 1 回 1mg 投与から開始し、その後 4 週ごとに増量し各群の維持用量である 3 mg(1 mg から増量)、12 mg(1 mg から 3 mg、6 mg を経て増量)および 36 mg(1 mg から 3 mg、6 mg、12 mg および 24 mg を経て増量)まで増量しました。各群で定められた方法以外の用量変更は不可としました。

Orforglipron の第 III 相 ACHIEVE グローバル臨床開発プログラムには 6,000 人を超える 2 型糖尿病患者が参加し、承認申請に向けたグローバル臨床試験が 5 件進んでいます。プログラムは 2023 年に開始され、結果は今年後半か 2026 年に発表される見込みです。

イーライリリー・アンド・カンパニー(リリー)について

リリーは、世界中の人々のより豊かな人生のため、科学に思いやりを込めて、革新的医薬品を創り出す製薬会社です。約 150 年にわたり、リリーは患者さんの人生を変えるような発見や開発を続け、今日、リリーの医薬品は世界中で何千万人もの人々に貢献しています。糖尿病治療における変革に加え、肥満症の治療と肥満がもたらす破壊的な長期的影響の抑制、アルツハイマー病との闘いの前進、最も消耗性の高い自己免疫疾患へのソリューション提供、そして最も治療の困難ながん(癌)を共生可能な疾患に変えること。こうした世界で最も重要とも言える健康課題の解決を目指し、リリーの科学者たちはバイオテクノロジー、化学、遺伝子医学を駆使して一刻も早く患者

さんに医薬品をお届けできるよう、開発に取り組んでいます。「何百万人もの人々のより豊かな人生への貢献」という使命を胸に、リリーはさらなる健康な世界の実現に向けて、一歩ずつ歩みを進めてまいります。そのためには、この世界の多様性を反映した革新的な臨床試験の実施や、リリーの医薬品がアクセスしやすく、より手ごろな価格であるよう実現するための取り組みも重要です。リリーの詳細については、[Lilly.com](https://www.lilly.com) や [Lilly.com/news](https://www.lilly.com/news) 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。日本の患者さんが健康で豊かな生活を送れるよう、日本で 50 年にわたり最先端の科学に思いやりを融合させ、世界水準の革新的な医薬品を開発し提供してきました。現在、がん、糖尿病、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患や自己免疫疾患など、幅広い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.com/jp>

References

1. Facts & figures International Diabetes Federation. (2025, April 7). <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
2. 有効性 estimand は、血糖降下薬の (14 日間を超える) 追加投与を行うことなく、40 週にわたり試験介入を完了できた (途中の中断は可) ときの有効性を示します。
3. American Diabetes Association. (n.d.). Understanding diabetes diagnosis. Diabetes Diagnosis & Tests | ADA. <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>
4. 治療方針 estimand は、試験薬の中止の有無や、血糖降下薬の追加投与の有無に関わらず推定した平均的な治療効果を示します。
5. Ma X, Liu R, Pratt EJ, Benson CT, Bhattachar SN, Sloop KW. Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally Administered Orforglipron (LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes Ther.* 2024 Apr;15(4):819-832. doi:10.1007/s13300-024-01554-1. Epub 2024 Feb 24. PMID: 38402332; PMCID: PMC10951152.
6. T. Kawai, B. Sun, H. Yoshino, D. Feng, Y. Suzuki, M. Fukazawa, S. Nagao, D.B. Wainscott, A.D. Showalter, B.A. Droz, T.S. Kobilka, M.P. Coghlan, F.S. Willard, Y. Kawabe, B.K. Kobilka, & K.W. Sloop, Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117 (47) 29959-29967, <https://doi.org/10.1073/pnas.2014879117> (2020).

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 orforglipron as a potential treatment for adults with type 2 diabetes, Lilly's ability to supply orforglipron, if approved, and the timeline for future readouts, presentations, and other milestones relating to orforglipron and its clinical trials and reflects Lilly's current beliefs and expectations. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of drug research, development, and commercialization. Among other things, there is no guarantee that planned or ongoing studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with study results to date, that orforglipron will prove to be a safe and effective treatment for type 2 diabetes, that orforglipron will receive regulatory approval, or that Lilly will execute its strategy as expected. For further discussion of these and other risks and uncertainties that could cause actual results to differ from Lilly's expectations, see Lilly's 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.

#