

Press Release

2025 年 12 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

EL25-76

本資料は、米国リリーが 2025 年 12 月 18 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。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/press-releases> をご参照ください。

リリーの経口 GLP-1 受容体作動薬オルホルグリブロン、 世界初の独自設計した第 3 相試験で注射インクレチン製剤からの 切り替え後も体重減少維持を実証

- ATTAİN-MAINTAIN 試験では、オルホルグリブロンは、セマグルチドまたはゼップバウンドによる減量が確認された後の追加の 52 週間において、プラセボと比較して、体重維持に関する主要評価項目及び全ての重要な副次評価項目を達成した
- セマグルチドからオルホルグリブロンに切り換えた参加者はそれまでに達成した体重減少のうち、0.9kg の平均変化にとどまり、減量効果を維持した
- リリーは、オルホルグリブロンを肥満治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) に承認申請済

2025 年 12 月 18 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、ATTAİN-MAINTAIN 試験で得られた肯定的なトップライン結果を発表しました。この第 3 相試験は、開発中の 1 日 1 回投与する経口 GLP-1 受容体作動薬オルホルグリブロン¹の体重減少維持効果を 52 週間にわたり検討する試験で、SURMOUNT-5 試験の参加者のうちセマグルチドまたはゼップバウンド[®] (チルゼパチド、以下、ゼップバウンド) の最大耐用量で 72 週間にわたる治療を受けた参加者に対して、再度無作為化を実施しオルホルグリブロンまたはプラセボの投与を受ける機会を提供しました。52 週時点の有効性 estimand と修正版治療方針 estimand を用いた評価では、オルホルグリブロンはプラセボとの比較で主要評価項目と全ての主な副次評価項目を達成し、健康的な食事と運動習慣の補助療法として本剤が体重減少維持効果を発揮することを示しました^{1,2}。

リリーのエグゼクティブ・バイスプレジデントで Lilly Cardiometabolic Health のプレジデントである Kenneth Custer, Ph.D. は次のように述べています。「肥満は慢性の進行性疾患で、減量後の体重維持は多くの人々にとって難しい課題です。ATTAİN-MAINTAIN 試験では、1 日 1 回投与する経口 GLP-1 受容体作動薬オルホルグリブロン¹が、人々が努力して減らした体重を維持する一助となることが明らかにされました。試験の参加者は、現在市場にある注射薬の最大耐用量での投与からオルホルグリブロン¹の経口投与へと直接切り換えることができました。オルホルグリブロン¹が肥満治療薬として承認されれば、本剤は世界各地で肥満をもつ何百万人もの人々の長期的な健康維持のための使いやすい治療選択肢となる可能性があります」

本試験では、SURMOUNT-5 試験で体重減少がプラトーに達した参加者において、オルホルグリブロンは主要評価項目である体重減少の維持率でプラセボとの優越性を達成しました。試験計画に基づいて行った投与 52 週時の分析では、有効性 estimand を用いた評価において、セマグルチドからオルホルグリブロンに切り換えた参加者はそれまでに達成した体重減少を維持し、差の平均は 0.9kg、ゼップバウンドからオルホルグリブロンに切り換えた参加者はそれまでに達成した体重減少を維持し、差の平均は 5.0 kg でした。プラセボ群の参加者でオルホルグリブロンによるレスキュー治療が開始可能となる投与 24 週時の事後解析では、ATTAİN-MAINTAIN 試験のベースライン時点

からの体重変化は、セマグルチドからオルホルグリプロンに切り換えた参加者では-0.1 kg、プラセボに切り換えた参加者では 9.4 kg でした。同様に、ゼップバウンドからオルホルグリプロンに切り換えた参加者ではベースラインからの体重の変化は 2.6 kg、プラセボに切り換えた参加者では 9.1 kg でした。

ベースライン時点の平均体重と ATTAIN-MAINTAIN 試験の結果

	セマグルチド ⁱⁱⁱ → オルホルグリプロン	ゼップバウンド ⁱⁱⁱ → オルホルグリプロン
開始時体重 ⁱ (SURMOUNT-5 試験の開始時)	113.5 kg (250.2 ポンド)	115.8 kg (255.3 ポンド)
経口薬へ切り替えた時点の体重 ⁱ (ATTAIN-MAINTAIN 試験の開始時)	95.0 kg (209.4 ポンド)	90.9 kg (200.4 ポンド)
経口薬による 52 週間の維持療法後の体重 ⁱⁱ (ATTAIN-MAINTAIN 試験の終了時)	95.9 kg (211.4 ポンド)	95.9 kg (211.4 ポンド)

ⁱ 有効性 estimand データセットに基づく観測値の平均

ⁱⁱ 有効性 estimand データセットに基づく反復測定混合モデル (mixed model for repeated measures, MMRM)

ⁱⁱⁱ セマグルチドは 1.7 または 2.4 mg、ゼップバウンドは 10 または 15 mg のうち、最大耐用量で投与

ATTAIN-MAINTAIN 試験において、オルホルグリプロンは、今までに行われた本剤の第 3 相試験と同様の安全性と忍容性のプロファイルを示しました。最も高頻度に認められた有害事象は消化器系事象で、そのほとんどは軽度～中等度でした。プラセボまたはオルホルグリプロンの投与中に有害事象により投与中止に至った参加者の割合は、4.8% (セマグルチドからオルホルグリプロンへの切り替え)、7.6% (セマグルチドからプラセボへの切り替え)、7.2% (ゼップバウンドからオルホルグリプロンへの切り替え)、6.3% (ゼップバウンドからプラセボへの切り替え) でした。肝臓に関する安全性シグナルは認められませんでした。

ATTAIN-MAINTAIN 試験の詳細な結果は、来年に学会で発表し、査読論文誌で公表する予定です。リリーは、米国食品医薬品局 (FDA) に対し、オルホルグリプロンを肥満または過体重の成人の治療薬として承認申請を提出しました。オルホルグリプロンは、米国 FDA より国家優先バウチャー (Commissioner's National Priority Voucher, CNPV) を取得しています。

オルホルグリプロンについて

オルホルグリプロンは開発中の 1 日 1 回投与する経口低分子 (非ペプチド型) 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³。オルホルグリプロン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、本化合物の前臨床薬理データを共同で発表しました⁴。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、オルホルグリプロンの第 3 相試験を実施中です。また、肥満を有する成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA)、高血圧、変形性膝関節症や腹圧性尿失禁薬として、また心血管や腎臓のアウトカム改善を目標とした治療薬としての治験も行っています。

ATTAIN-MAINTAIN 試験と ATTAIN 臨床試験プログラムについて

ATTAIN-MAINTAIN 試験 (NCT06584916) は、52 週間にわたる第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、直接比較試験である SURMOUNT-5 試験を完了した肥満または過体重で体重に関連する健康障害がある成人を対象に体重減少の維持を目的とするオルホルグリプロン 1 日 1 回投与の有効性と安全性をプラセボと比較する試験です。ATTAIN-MAINTAIN 試験では、米国の参加者 376 人を 3:2 の割合で無作為化し、オルホルグリプロンの最大耐用量 (24 mg または 36 mg) またはプラセボに割り付けました。参加者は食事療法および運動療法とあわせて試験薬の投与を受けました。

主要評価項目は、SURMOUNT-5 試験においてゼップバウンドまたはセマグルチドで体重減少がプラトーに達した参加者における体重減少維持効果について、オルホルグリプロンがプラセボとの比較で優越性を示すこととしました。体重減少のプラトーは、SURMOUNT-5 試験の 60～72 週時に体重の変化が 5% 未満となることと定義しました。ATTAIN-MAINTAIN 試験では、オルホルグリプロンの 1 回 12 mg (またはプラセボ) の 1 日 1 回投与から開始し、36 mg または最大耐用量 (24 mg または 36 mg) に至るまで 4 週間隔で増量しました。SURMOUNT-5 試験から体重が 50% 以上戻った参加者の全員に対して、オルホルグリプロンの最大耐用量によるレスキュー治療を行いました。

オルホルグリプロンの第 3 相 ATTAIN 臨床試験プログラムは、4500 人を超える肥満または過体重の方が参加し、グローバル臨床試験が 2 件進んでいます。

SURMOUNT-5 試験について

SURMOUNT-5(NCT05822830)試験は、糖尿病ではなく、肥満のある成人、または高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)、心血管疾患のいずれか一つ以上の合併症を有する過体重の成人を対象として*、ゼップバウンド(チルゼパチド)とセマグルチドの有効性および安全性を比較した72週間にわたる多施設共同無作為化非盲検第3b相試験です。いずれの群の参加者とも、低カロリー食と運動量増加に関するカウンセリングを受けました。本試験では、米国およびプエルトリコの試験参加者751人を、ゼップバウンド(10 mg または 15 mg)もしくはセマグルチド(1.7 mg または 2.4 mg)の最大耐量に1:1の割合で無作為に割り付けました。チルゼパチド群では15 mgの投与を1回以上受けた参加者は89.3%、セマグルチド群では2.4 mgの投与を1回以上受けた参加者は92.8%でした。本試験の主要目的は、ベースラインからの体重の変化率について、72週時においてゼップバウンドがセマグルチドに対する優越性を示すことを明らかにすることでした。SURMOUNT-5試験では、72週時のゼップバウンド群の平均体重減少は20.2%、セマグルチド群では13.7%でした。

*日本国内で承認されたゼップバウンドの適応症は、「肥満症、ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

・BMIが27 kg/m²以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ・BMIが35 kg/m²以上です

チルゼパチドについて

チルゼパチドは、週1回投与のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体およびグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体の両受容体に作用する作動薬であり、元々体内に存在するインクレチンホルモンであるGIPおよびGLP-1の体内受容体を活性化する単一分子です。GIPとGLP-1の受容体はいずれも、食欲調節に重要なヒトの脳領域に認められます。チルゼパチドはカロリー摂取を減少させ、その効果は食欲への作用を介していると考えられます。チルゼパチド投与患者における慢性腎臓病(CKD)や肥満症における合併症罹患率および死亡率(MMO)についての試験も進行中です。

チルゼパチドはFDAにより、血糖管理を改善するための成人2型糖尿病治療薬「マンジャロ」として、また肥満または体重に関連する健康障害を有する過体重の成人の体重減少と維持のための治療薬「ゼップバウンド」として承認されました。また、ゼップバウンドは、肥満を有する中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)の成人に対する治療薬としてもFDAの承認を取得しています。チルゼパチドは、米国以外の世界市場においても、肥満かつ体重に関連する併存疾患がある成人の治療薬としてマンジャロの製品名で発売されています。マンジャロおよびゼップバウンドはいずれも食事療法および運動療法との併用が必要です。

以上

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、今日では世界中で年間5,100万人以上の患者さんに医薬品を提供しています。糖尿病治療における変革に加え、肥満症やアルツハイマー病への継続的な挑戦、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。この世界の多様性を反映した革新的な臨床試験や医薬品へのアクセス改善を含め、「世界中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。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>

脚注および参考文献

1. 有効性 estimand は、全ての無作為化を受けた参加者が、禁止されている体重管理治療を開始せず、(可能な投与中断および/または投与量の調整を伴いながら)52週間にわたり試験介入を継続できた場合の有効性を示すものである。

また、レスキュー治療としてオルホルグリブロンを使用した参加者は、無作為化された試験治療からはそれ以上の改善を受けなかったと仮定している。

2. 修正治療方針 estimand は、試験介入への順守や禁止されている体重管理治療の開始に関係なく、推定される平均治療効果を示すものである。また、レスキュー治療としてオルホルグリブロンを使用した参加者は、無作為化された試験治療からそれ以上の改善を受けなかったと仮定している。
3. 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.
4. 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).