マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 5mg アテオス
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 10mg アテオス
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 15mg アテオス

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　薬理学的分類及び適応症 4
2.5.1.2　糖尿病の背景情報 5
2.5.1.2.1　糖尿病の病態生理学 5
2.5.1.2.2　糖尿病の疫学 5
2.5.1.2.3　糖尿病に対する治療の現状及びアンメットメディカルニーズ 6
2.5.1.3　Tirzepatide を 2 型糖尿病に対して開発する科学的背景 7
2.5.1.4　臨床開発の経緯 7
2.5.1.4.1　国内での臨床開発の経緯及び国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性 9
2.5.1.4.2　臨床データパッケージ 10
2.5.1.5　規制当局への相談 11
2.5.1.6　GCP の遵守及び臨床試験の適切性 11
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　薬物動態 18
2.5.3.2　薬力学及び作用機序 22
2.5.3.3　曝露量-反応関係 24
2.5.3.4　市販後の推奨用法及び用量 27
2.5.4　有効性の概括評価 28
2.5.4.1　有効性評価の概要 28
2.5.4.2　試験デザイン 28
2.5.4.2.1　対象患者 28
2.5.4.2.2　用法及び用量 29
2.5.4.2.3　対照薬又は併用療法 29
2.5.4.3　有効性の統計手法 30
2.5.4.4　COVID-19 世界的流行の影響 31
2.5.4.5　有効性の結果の要約 31
2.5.4.5.1　被験者集団 31
2.5.4.5.2　人口統計学的特性値及び疾患特性 31
2.5.4.5.3　全試験の結果の比較 32
2.5.4.5.3.1　血糖コントロール 32
2.5.4.5.3.1.1　HbA1c 32
2.5.4.5.3.1.2　空腹時血糖値 35
2.5.4.5.3.1.3　7 ポイント血糖自己測定値 35
2.5.4.5.3.2　体重 35
2.5.4.5.3.3　脂質 37
2.5.4.5.4　患者報告アウトカム 38
2.5.4.5.5　部分集団解析 38
2.5.4.5.6　GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団及び全体集団の結果の比較 38
2.5.4.5.7　効果の持続 38
2.5.4.6　有効性の結論 39
2.5.5　安全性の概括評価 40
2.5.5.1　安全性の解析 40
2.5.5.2　重要な安全性評価項目 42
2.5.5.2.1　曝露状況 42
2.5.5.2.2　有害事象 43
2.5.5.2.2.1　比較的よく見られる有害事象 43

2.5.5.2.2.2　死亡及び重篤な有害事象 44
2.5.5.2.2.2.1　死亡 44
2.5.5.2.2.2.2　重篤な有害事象 44
2.5.5.2.2.3　有害事象による治験薬の投与中止 45
2.5.5.2.3　注目すべき有害事象 46
2.5.5.2.3.1　低血糖 46
2.5.5.2.3.2　胃腸関連有害事象 47
2.5.5.2.3.3　腎機能関連の安全性 48
2.5.5.2.3.4　膵外分泌の安全性 51
2.5.5.2.3.5　甲状腺関連の安全性 52
2.5.5.2.3.6　心血管系の安全性 53
2.5.5.2.3.7　過敏症反応 57
2.5.5.2.3.8　注射部位反応 57
2.5.5.2.3.9　免疫原性 58
2.5.5.2.3.10　糖尿病網膜症合併症 59
2.5.5.2.3.11　肝機能関連の安全性 59
2.5.5.2.3.12　胆嚢障害 60
2.5.5.2.3.13　悪性腫瘍 61
2.5.5.2.4　過量投与 62
2.5.5.2.5　日本人集団と全体集団の比較 62
2.5.5.3　安全性の結論 62
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1　治療の背景 64
2.5.6.1.1　疾患又は症状 64
2.5.6.1.2　現行の治療 64
2.5.6.2　ベネフィット 65
2.5.6.3　リスク 67
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 69
2.5.7　参考文献 71

2.5 臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
AACE	米国臨床内分泌学会（American Association of Clinical Endocrinology）
ACE	American College of Endocrinology
ADA	米国糖尿病学会（American Diabetes Association）
ADR	副作用（adverse drug reaction）
AI	オートインジェクター（autoinjector）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from zero to infinity）
AUC_{τ}	1 投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve during one dosing interval）
BMI	body mass index
CEC	臨床事象判定委員会（clinical events committee）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Science）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent clearance）
C_{max}	最高濃度（maximum observed drug concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
C_{ss}	定常状態での平均血漿中濃度（average steady-state concentration）
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4（dipeptidyl peptidase-4）
DTSQ	糖尿病治療満足度質問表（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire）
DTSQc	糖尿病治療満足度質問表 change version（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version）
DTSQs	糖尿病治療満足度質問表 status version（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version）
EAS	有効性解析対象集団（efficacy analysis set）
EASD	欧州糖尿病学会（European Association for the Study of Diabetes）
EC_{50}	50%最大反応（50% of maximal response）
ECG	心電図（Electrocardiogram）
eCRF	電子症例報告書（electronic case report form）
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
HDL	高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein）
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-a-go-go-related gene）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of

略語	定義
	Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
IDF	国際糖尿病連合（International Diabetes Federation）
LDL	低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein）
MACE	主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
mITT	modified intent to treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学［pharmacodynamic(s)］
*製剤C 注)	*製剤C 注)
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PT	基本語（preferred term）
QTc	補正 QT（corrected QT）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
SGLT-2	ナトリウム・グルコース共役輸送体 2（sodium-glucose cotransporter type 2）
SmPC	製品概要（summary of Product Characteristics）
SMQ	標準検索式（Standardized MedDRA Queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SU 薬	スルホニル尿素薬（sulfonylurea）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
T2DM	2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus）
TEADA	治験薬の投与開始後に発現した tirzepatide に対する抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
t_{max}	最高濃度到達時間（time of maximum observed drug concentration）
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio）
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
Vd/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution）
VLDL	超低比重リポ蛋白（very-low-density lipoprotein）
Vz	消失相の分布容積（volume of distribution during the terminal phase）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGA	I8F-MC-GPGA
GPGB	I8F-MC-GPGB
GPGC	I8F-JE-GPGC
GPGE	I8F-MC-GPGE
GPGF	I8F-MC-GPGF
GPGG	I8F-MC-GPGG
GPGH	I8F-MC-GPGH
GPGI	I8F-MC-GPGI
GPGK	I8F-MC-GPGK
GPGL	I8F-MC-GPGL
GPGM	I8F-MC-GPGM
GPGN	I8F-MC-GPGN
GPGO	I8F-JE-GPGO
GPGP	I8F-JE-GPGP
GPGQ	I8F-MC-GPGQ
GPGR	I8F-MC-GPGR
GPGS	I8F-MC-GPGS
GPGT	I8F-MC-GPGT
GPHI	I8F-MC-GPHI
GPHX	I8F-MC-GPHX

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び適応症

Tirzepatide（LY3298176）は、成人 T2DM 患者の治療を目的として開発された GIP 受容体及び GLP-1 受容体のデュアルアゴニストである。Tirzepatide は 39 個のアミノ酸を含む合成ペプチドで、その構造は GIP のアミノ酸配列から設計されており、さらに二価の C20 脂肪酸鎖が結合することで作用持続時間が延長する。Tirzepatide の半減期の平均値は約 5 日であり、週 1 回の投与が可能である（Coskun et al. 2018）。血糖及びエネルギー代謝に対する GIP 及び GLP-1 の既知の機能を表 2.5.1-1 に示す。

Tirzepatide は、膵 β 細胞の受容体と結合することにより、グルコース依存性にインスリンを分泌し、末梢のインスリン感受性を向上させる。Tirzepatide の薬力学的効果を検討した臨床試験の結果では、プラセボ群及びセマグルチド 1 mg 群と比較して、tirzepatide 群で以下の効果が認められた（GPGT 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.1 項］）。

- 高血糖クランプ法－第 1 相及び第 2 相インスリン分泌の活性化
- 高インスリン正常血糖クランプ法－インスリン感受性の改善
- 食事負荷試験－グルカゴンレベルの低下

表 2.5.1-1 血糖及びエネルギー代謝に対する GIP 及び GLP-1 の既知の機能

作用場所	GLP-1	GIP
膵（グルコース依存性の作用）		
β 細胞	インスリン合成の増加、インスリン分泌の増加、β 細胞量の増加、高血糖状態下でのグルコース感受性の増加	
α 細胞	高血糖状態下でのグルカゴン分泌の減少	正常血糖又は低血糖状態でのグルカゴン分泌の増加
胃腸	消化管運動の低下、胃内容排出遅延	該当なし
脂肪組織	該当なし	血管内脂肪分解の増加、脂肪酸取り込みの増加
脳	食欲の低下、満腹感の増加	該当なし

Abbreviations: GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1.
Source: adapted from Min and Bain 2021.

今回、以下に示す tirzepatide の T2DM 患者を対象とした国内第 3 相試験及び日本を含む国際共同第 3 相試験を実施し、tirzepatide の T2DM 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、T2DM を適応症として本製造販売承認申請（以下、本申請）を行うこととした。

- 国内第 3 相試験
  - GPGO 試験－単独療法長期投与試験
  - GPGP 試験－併用療法長期投与試験
- 国際共同第 3 相試験
  - GPGK 試験－単独療法試験
  - GPGI 試験－インスリン併用療法試験

2.5.1.2 糖尿病の背景情報

2.5.1.2.1 糖尿病の病態生理学

糖尿病は、様々な病態生理学で特徴づけられる慢性高血糖状態を主徴とする代謝性疾患である。糖尿病は、未治療又は十分に管理されないまま放置されると、様々な臓器の長期損傷、機能不全、及び障害につながる可能性がある（Alam et al. 2014）。

T2DM の高血糖は進行性の膵 β 細胞の機能障害によるものであり、インスリン分泌不全や末梢組織でのインスリン抵抗性を引き起こす（Skyler et al. 2017）。インスリン欠乏及びインスリン抵抗性は、以下による高トリグリセリド血症を特徴とする糖尿病性の脂質異常症の病因にも関与している（Taskinen and Boren 2015）。

- リポタンパク質濃度の増加
- 小粒子高密度 LDL の濃度の増加
- HDL コレステロール濃度の減少

さらに、高血糖症と脂質異常症に加え、T2DM 患者は、治療を必要とする併存疾患を有することが多い。100 万人以上の成人 T2DM 患者を対象としたレトロスペクティブ試験では、T2DM 患者は以下の割合で併存疾患を有すると報告されている（Iglay et al. 2016）。

- 高血圧 82.1%
- 肥満又は過体重 78.2%
- 慢性腎障害 24.1%
- 心血管疾患 21.6%
- 少なくとも 2 つ以上の併存疾患 88.5%

糖尿病の発症は遺伝的因子にも影響されるが、臨床的にはライフスタイルの影響が重要である（Wu et al. 2014）。特に肥満（海外では BMI 30 kg/m^2 以上、日本では BMI 25 kg/m^2 以上）は T2DM の最大のリスク因子であり（Carey et al. 1997、Wu et al. 2014、日本糖尿病学会 2020、Bellou et al. 2018）、T2DM 患者のインスリン抵抗性の主な原因でもあり（Abate et al. 1995、Després and Lemieux 2006、Skyler et al. 2017）、そして高血圧や脂質異常症の病態生理にも関与している（Van Gaal et al. 2006）。

2.5.1.2.2 糖尿病の疫学

糖尿病は慢性疾患であり、世界的な健康課題である。

全世界での 20～79 歳の糖尿病患者数は 2019 年時点で約 4 億 6300 万人と推定され、そのうち T2DM が約 90%を占めている（IDF 2019）。糖尿病患者数は、2030 年までに約 5 億 7840 万人、2045 年までに約 7 億人に増加すると予想されている（IDF 2019）。T2DM は、腎機能障害、失明、下肢切断及び心血管障害の主な原因であり、糖尿病合併症は多くの国で主要な死因である（IDF 2019）。

日本では、糖尿病が強く疑われる者と糖尿病の可能性を否定できない者を合わせた人数が 2016 年の報告で約 2000 万人であった（厚生労働省 2017）。国内での 1 型糖尿病患者数は 10～14 万人であり（横山 2018）、日本の糖尿病の大部分を T2DM が占めている。

2.5.1.2.3 糖尿病に対する治療の現状及びアンメットメディカルニーズ

治療の現状

治療法

日本糖尿病学会が作成した「糖尿病治療ガイド」に示されているように、T2DM の治療はまず食事療法と運動療法を行い、それでも血糖コントロールが改善しない場合は薬物療法を行う。薬物療法は、早期には糖尿病薬単剤による治療を行い、血糖コントロールが改善しない場合には、糖尿病薬を増量、あるいは他の糖尿病薬との併用が行われる。また、患者によっては強化インスリン療法が行われることもある（日本糖尿病学会 2020）。

追加の治療は、以下に例述する要因に基づいて個別に決定される（Pfeiffer and Klein 2014、Inzucchi et al. 2015、Davies et al. 2018、Buse et al. 2020、ADA 2021d）。

- 以下の有無を考慮した臨床的特徴
  - 過体重又は肥満
  - 心血管障害
  - 心不全
  - 慢性腎臓病
- 患者の選好
- 治療目標値

治療目標

T2DM の治療目標は、慢性的な微小血管及び大血管の合併症を防ぐために、可能な限り早期に血糖コントロールを達成し、維持することである。そのため、すべての T2DM 患者はまず、栄養、運動、体重の自己管理に関する教育を受ける必要があるとされている（Pfeiffer and Klein 2014、Davies et al. 2018、ADA 2021a）。また、T2DM は進行性疾患であるため、血糖コントロールを維持するために治療を段階的に強化する必要がある。

血糖コントロールの目標として、糖尿病治療ガイド、及び EASD/ADA コンセンサスガイドラインなどの国際ガイドラインでは、T2DM 患者は HbA1c 7.0%以下（Davies et al. 2018）又は 7.0%未満（日本糖尿病学会 2020、ADA 2021b）を目指すことが推奨されている。また、AACE/ACE コンセンサス提言では、安全性が確保されれば HbA1c の目標値として 6.5%以下が最適であることが示唆されている（Garber et al. 2020）。

体重コントロールの目標として、糖尿病治療ガイドでは肥満者はまず 3%の体重減少を目指すことが記載されている（日本糖尿病学会 2020）。ADA のガイドラインでは、肥満又は過体重を有する患者は、必要かつ実現可能で安全に達成できるのであれば、さらなる健康状態の改善のために 5%以上、又は更に高い 7%超、15%超の体重減少を目標とすべきとされている（ADA 2021c）。

さらに、すべての T2DM 患者で血圧と脂質レベルを適切にコントロールする必要があることが示唆されている（ADA 2021e）。糖尿病治療ガイドでも、HbA1c の目標値に加え、血圧、血清脂質、体重の目標値が設定されている（日本糖尿病学会 2020）。

しかし、血糖降下薬の一部は、必ずしも臨床的に意味のある体重、血圧、及び脂質のコントロールをもたらすとは限らない。中には、体重増加を引き起こす血糖降下薬や、低血糖や心不全のリスクを増加させる可能性があるために使用が制限される血糖降下薬がある（Marín-Peñalver et al. 2016、ADA 2021d）。低血糖のリスク増加を伴わずに血糖値をほぼ正常化（HbA1c 5.7%未満に相当）できれば、合併症のリスクはさらに減ることが期待される。UKPDS データの疫学分析では、HbA1c が低いほど死亡率、微小血管及び大血管糖尿病合併症の発生率が低くなることが示された。これらの発生リスク低下に関連する HbA1c の閾値は見いだせなかったものの、リスクが最も低かったのは、HbA1c が 6.0%未満の患者であった（Stratton et al. 2000）。このように HbA1c の特定の目標値は示唆されなかったものの、これらのデータは、安全に達成できれば、HbA1c の目標値は正常値に近いほど好ましいことを示唆している。

上述した T2DM の治療の現状は、日本と海外で使用する薬剤の使用順序が若干異なることを除けば、顕著な差はないと考えられる。

アンメットメディカルニーズ

HbA1c は血糖コントロールの重要な指標であり、日本糖尿病学会は合併症を予防するために 7.0%未満を目指すことを推奨している（日本糖尿病学会 2020）。2003 年以降、基礎インスリン、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害剤、及び SGLT-2 阻害剤などの薬剤が使用されるようになり、全般的な血糖コントロール状況は改善しているが、それでも T2DM 患者の HbA1c の平均値は 7.1%であり（JDDM 2019）、7.0%未満を達成することができていない患者がまだ多く残っている。この目標を達成できない理由には、必要に応じ治療を強化することに躊躇が見られること（Reach et al. 2017、Fang et al. 2021）、服薬アドヒアランスが乏しいことなどが考えられる（Carls et al. 2017、Edelman and Polonsky 2017）。また、20 歳以上の男性の約 3 分の 1 は、T2DM やインスリン抵抗性のリスクである肥満（BMI 25 以上）であることがわかっている（厚生労働省 2020）。

このことから、現在使用可能な血糖降下薬よりも優れた血糖降下作用を示し、体重管理にも寄与し、かつ簡便に投与できる薬剤の開発が期待されている。

2.5.1.3 Tirzepatide を 2 型糖尿病に対して開発する科学的背景

Tirzepatide は、市販されているデュラグルチドで確立されている AI（Matza et al. 2020）を用いて簡便に投与できる薬剤であり、投与方法は週 1 回皮下投与である。Tirzepatide は、忍容性が確認されている既存の GLP-1 受容体作動薬と類似した安全性プロファイルを有し、低血糖のリスクを上げずに HbA1c の低下や体重減少をもたらす可能性がある。また、複数の用量を有することで、患者個人のニーズに合わせた治療選択肢を提供することができる。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

Tirzepatide の最初の安全性及び忍容性は、第 1 相試験の GPGA 及び GPGC 試験、第 2 相試験の GPGB 及び GPGF 試験で確認された。

GPGA 試験

健康被験者及び T2DM 患者を対象に実施した海外第 1 相試験である GPGA 試験では、tirzepatide の単回及び反復皮下投与時の安全性及び忍容性、並びに PK 及び PD のプロファイルを評価した。発現割合の高かった有害事象は胃腸関連有害事象であり、単回投与時の最大耐用量は 5 mg であった。用量漸増法を用いた週 1 回 4 週間の反復投与では、5 mg を超える用量の tirzepatide の投与が可能であった。また、T2DM 患者では、投与 4 週後、すべての tirzepatide 群でプラセボ群と比較して HbA1c が低下した（第 2.7.6.6 項）。

これらの結果は、T2DM 患者に対する tirzepatide 週 1 回投与の開発を進めることを支持するものであったため、第 2 相試験の試験デザインを検討した。

GPGC 試験

日本人 T2DM 患者を対象に実施した国内第 1 相試験である GPGC 試験では、日本人に tirzepatide 週 1 回投与を 8 週間反復皮下投与したときの安全性及び忍容性、並びに PK 及び PD のプロファイルを評価した。用量及び漸増法は、GPGA 試験の結果等をもとに設定した。発現割合の高かった有害事象は食欲減退及び胃腸関連有害事象であった。また、日本人 T2DM 患者の tirzepatide の PK パラメータは、GPGA 試験で認められた外国人 T2DM 患者の PK パラメータと類似していると考えられた（第 2.7.6.11 項）。投与 8 週時の HbA1c は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

これらの結果から、日本人 T2DM 患者に対する tirzepatide 週 1 回投与の開発が支持された。

GPGB 試験

海外第 2 相試験である GPGB 試験では、食事及び運動療法のみ、又は一定用量のメトホルミン併用で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、tirzepatide 週 1 回投与をデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回投与又はプラセボ週 1 回投与と比較した。その結果、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群では、プラセボ群と比較して HbA1c 及び体重が有意に低下し、その低下量は用量依存的であった。また、tirzepatide 5 mg、10 mg 及び 15 mg 群では、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して、HbA1c 及び体重が低下した。

Tirzepatide 群で認められた有害事象は主に悪心、嘔吐及び下痢で、重症度は軽度から中等度であり、これらの事象の発現割合は用量依存的であった。重篤な有害事象の発現は投与群間で差がなく、重症低血糖は報告されなかった（第 2.7.6.12 項）。しかし、tirzepatide 15 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群に比べて悪心、嘔吐、下痢の発現割合が高く、GPGB 試験で用いた用量漸増法（表 2.7.3.4-1）は、胃腸関連有害事象の発現を十分に抑えられるものではないと考えられた。

GPGF 試験

海外第 2 相試験である GPGF 試験では、一定用量のメトホルミン併用で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、3 通りの漸増法（表 2.7.3.4-2）で、予定された tirzepatide の各用量漸増法での最高用量である 12 mg 又は 15 mg に到達するまで週 1 回投与し、有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較した（第 2.7.6.13 項）。その結果、低用量から投与開始し、漸増幅を小

さくすることで、忍容性が向上し、有害事象による tirzepatide の投与中止の割合が減少することが示唆された（Frias et al. 2020）。

用量漸増法の決定

上述の GPGB 及び GPGF 試験の結果から、漸増幅を小さくし、漸増までの期間を長くすることで、忍容性が改善する傾向が示唆された。そこで、GPGA 試験 Part C、GPGB 試験、及び GPGF 試験の T2DM 患者の結果を利用した胃腸関連有害事象（悪心、嘔吐、下痢）に関する曝露量－反応解析（第 5.3.3.5.1 項）に基づき、胃腸関連有害事象の発現を軽減するより緩徐な用量漸増法を設定することとした。

胃腸関連有害事象に関する曝露量-反応モデルを用いたシミュレーションの結果、tirzepatide 2.5 mg を開始用量として 4 週間隔で 2.5 mg ずつ漸増することで、胃腸関連有害事象に対する忍容性が向上し、1 日あたりの悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合が軽減することが示唆されたため、第 3 相試験ではこの漸増法を採用し、開発を進めることとした。

2.5.1.4.1 国内での臨床開発の経緯及び国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性

国内での臨床開発の経緯

海外第 2 相試験とほぼ同時期に、日本人 T2DM 患者での忍容性を確認する目的で、国内第 1 相試験である GPGC 試験を実施した（第 2.5.1.4 項）。GPGA 試験の結果等をもとに設定した用量及び漸増法で投与した tirzepatide の安全性、忍容性、PK 及び PD プロファイルにより、日本人 T2DM 患者に対する tirzepatide 週 1 回投与の開発が支持されたため（第 2.7.6.11 項）、国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験を実施するとともに、国際共同第 3 相試験である GPGK 及び GPGI 試験への参加を検討した。

以下に述べる外因性及び内因性要因の検討に基づき、PK 及び PD、並びに tirzepatide 15 mg 群までの安全性及び忍容性に、用量調整が必要となるような民族差が認められなかったことから、いずれの試験でも、日本人 T2DM 患者の用法及び用量は海外と同様とすることとした。

国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性

国際共同第 3 相試験に日本から T2DM 患者が参加することの妥当性について、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針［医薬品規制調和国際会議（ICH）-E5］（厚生労働省 1998）」に基づき、外因性及び内因性民族的要因を検討した。その結果、国際共同第 3 相試験である GPGK 及び GPGI 試験に参加し、これらの試験結果に基づいて tirzepatide の日本人における有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。以下に検討内容を示す。

- 外因性民族的要因
  - T2DM の診断基準、治療、及び評価方法に明らかな民族差はないと考えられた。
- 内因性民族的要因
  - 以下の検討から、tirzepatide の PK 及び PD に、日本人及び外国人 T2DM 患者の間で大きな違いはないと考えられた。

- ✧ 日本人 T2DM 患者を対象とした GPGC 試験及び外国人 T2DM 患者を対象とした GPGA 試験で得られた血漿中濃度の実測値
- ✧ 上述の試験に加えて海外第 2 相試験である GPGB 及び GPGF 試験の結果を用いて構築した母集団 PK モデルに基づくシミュレーション
- ✧ GPGC 試験及び GPGB 試験で得られた空腹時グルコース、HbA1c 及び体重の変化量

➢ 第 3 相試験開始前に完了していた第 1 及び第 2 相試験で、tirzepatide の安全性及び忍容性プロファイルに、日本人及び外国人 T2DM 患者の間で臨床的に問題となる民族差は認められていない。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

臨床データパッケージには、以下の臨床試験 19 試験を含めた。

- 生物薬剤学試験 3 試験
- 臨床薬理試験 7 試験
- 第 2 相試験 2 試験
- 第 3 相試験 7 試験
  - ➢ 国内第 3 相試験 2 試験
  - ➢ 日本を含む国際共同第 3 相試験 2 試験
  - ➢ 海外第 3 相試験 3 試験

このうち、本申請では「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省 2010）を参考に、日本人 T2DM 患者が参加した以下の 5 試験を評価資料とした。

日本人 T2DM 患者を対象とした第 1 相試験	GPGC 試験
有効性及び安全性を検証した第 3 相試験	
国内第 3 相単独療法長期投与試験	GPGO 試験
国内第 3 相併用療法長期投与試験	GPGP 試験
国際共同第 3 相単独療法試験	GPGK 試験
国際共同第 3 相インスリン併用療法試験	GPGI 試験

GPGC 試験

食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬による単独療法を行っている日本人 T2DM 患者を対象に、有害事象の発現割合を主要評価項目として、日本人に tirzepatide を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

GPGO 試験

食事療法及び運動療法のみ、又はチアゾリジン薬を除く経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときのデュラグルチド 0.75 mg 投与に対する優越性を評価した。主要評価項目は HbA1c のベース

ラインから投与 52 週時までの平均変化量とし、この他に副次評価項目として体重及び空腹時血糖値などを評価した。経口血糖降下薬はスクリーニング及び導入期間にウォッシュアウトした。

GPGP 試験

経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、有害事象の発現割合を主要評価項目として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回 52 週間併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した。また、副次目的として、経口血糖降下薬の併用下で、tirzepatide を週 1 回 52 週間投与したときの有効性を評価した。

併用する経口血糖降下薬は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省 2010）に従い、実臨床で tirzepatide との併用が想定される SU 薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、SGLT-2 阻害薬のいずれかとした。

GPGK 試験

食事療法及び運動療法のみで血糖コントロールが不十分であり、糖尿病治療として注射療法の使用歴がなく、試験開始前 3 ヵ月以内に経口血糖降下薬の投与を受けていない T2DM 患者を対象に、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を評価した。主要評価項目は HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量とし、この他に副次評価項目として体重及び空腹時血糖値などを評価した。

GPGI 試験

メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン グラルギン 1 日 1 回投与で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、tirzepatide 10 mg 又は 15 mg を週 1 回併用投与したときのプラセボ投与に対する優越性を評価した。主要評価項目は HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量とし、この他に副次評価項目として体重及び空腹時血糖値などを評価した。

本申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1-2 に、参考資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1-3 に示す。

2.5.1.5 規制当局への相談

Tirzepatide の T2DM 患者を対象とした臨床開発の実施に関して、PMDA と以下の治験相談を実施した。

医薬品[redacted]相談（P[redacted]: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]について PMDA に相談し、主に[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]等について助言を得た。

2.5.1.6 GCP の遵守及び臨床試験の適切性

本項に記載したすべての臨床試験は、以下の事項を遵守して実施した。

- ヘルシンキ宣言、CIOMS の International Ethical Guidelines などの国際的倫理ガイドラインに基づいて合意された倫理的原則
- ICH の GCP ガイドライン（E6）
- 法律及び規制

表 2.5.1-2　臨床試験の一覧（評価資料）

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
I8F-JE-GPGC 国内試験	日本人 T2DM 患者に TZP を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間、用量漸増反復投与試験	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（メトホルミン又は DPP-4 阻害薬）による単独療法を行っている日本人 T2DM 患者（男性又は女性）	8 週間
I8F-MC-GPGK 国際共同試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、TZP 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	食事療法及び運動療法のみで血糖コントロールが不十分であり、糖尿病の注射薬による治療歴がなく、経口血糖降下薬の投与下にない T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間
I8F-MC-GPGI 国際共同試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン グラルギン 1 日 1 回投与で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間
I8F-JE-GPGO 国内試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標として、TZP 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのデュラグルチド 0.75 mg 投与に対する優越性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（チアゾリジン薬を除く）の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間
I8F-JE-GPGP 国内試験	T2DM 患者を対象に、経口血糖降下薬（SU 薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、又は SGLT-2i）との併用療法として TZP を週 1 回 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与、併用療法試験	SU 薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、又は SGLT-2i の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間

DPP-4 阻害薬 = ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬、HbA1c = ヘモグロビン A1c、SGLT-2i = ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬、SU 薬 = スルホニル尿素薬、TZP = tirzepatide、T2DM = 2 型糖尿病

* すべての試験は成人の T2DM 患者を対象に実施した。

表 2.5.1-3　臨床試験の一覧（参考資料）

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
I8F-MC-GPHI 海外試験	大腿部及び上腕部に TZP 5 mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、腹部に皮下投与したときと比較して評価すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3 シークエンス、3 期間クロスオーバー試験	健康被験者（男性又は女性） 低 BMI 集団 18.5 kg/m^2 以上 27.0 kg/m^2 以下 高 BMI 集団 27.1 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下	3 期にわたり TZP 5 mg を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間
I8F-MC-GPGS 海外試験	健康被験者にオートインジェクター（単回使用ペン）（test）及び　*製剤C 注)　（reference）で TZP を単回皮下投与したときの TZP の PK の類似性を比較すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、2 シークエンス、2 期クロスオーバー試験	健康被験者（男性又は女性）	2 期にわたり TZP 5 mg を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間
I8F-MC-GPGE 海外試験	パート A： 健康被験者に TZP 溶液製剤（test）を単回皮下投与したときの PK を　*製剤A　（reference）と比較して評価すること パート B： 健康被験者に TZP 溶液製剤を持続静脈内投与したときの PK を評価すること パート C： 健康被験者に TZP 溶液製剤を週 1 回反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること パート D： 健康被験者に TZP　*製剤A　を単回静脈内ボーラス投与したときの PK を評価すること	第 1 相、単施設、4 パート試験 パート A： 無作為化、2 期クロスオーバー試験 パート B： 固定用量、単群試験 パート C： 無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、4 週間、用量漸増試験 パート D： 固定用量、単群試験	健康被験者（男性又は女性）	パート A： 2 期にわたり TZP を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間 パート B： 1 日 パート C： 4 週間 パート D： 1 日
I8F-MC-GPGR 海外試験	健康女性被験者に、TZP を単回皮下投与したときの TZP が経口避妊薬（配合剤）の PK に及ぼす影響を評価すること	第 1 相、単施設、非盲検、2 期、導入期間を伴う固定シークエンス試験	妊娠していない健康女性被験者	導入期間： 経口避妊薬を 28 日間 1 日 1 回投与 投与期間： 2 期にわたり経口避妊薬を 28 日間 1 日 1 回投与 2 期の 20 日目に TZP を単回

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
				投与
I8F-MC-GPGA 海外試験	健康被験者及び T2DM 患者に TZP を単回及び反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検（TZP 及びプラセボ）、非盲検（デュラグルチド）、3 パート試験 パート A： コホート間用量漸増 パート B： 固定用量又は用量漸増 パート C： 固定用量又は用量漸増	パート A 及び B： 健康被験者（男性又は女性） パート C： T2DM 患者	パート A： 1 日 パート B： 4 週間 パート C： 4 週間
I8F-MC-GPGG 海外試験	軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは末期腎疾患の被験者に、TZP 5 mg を単回皮下投与したときの TZP の PK パラメータを、腎機能が正常な被験者と比較すること	第 1 相、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験	腎機能が正常な健康被験者（男性又は女性） 軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは末期腎疾患の被験者（T2DM 患者含む）（男性又は女性）	1 日
I8F-MC-GPGQ 海外試験	軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者に、TZP を単回皮下投与したときの TZP の PK を肝機能が正常な被験者と比較すること	第 1 相、多施設共同、非盲検、1 期、並行群間、単回投与試験	肝機能が正常な健康被験者（男性又は女性） Child-Pugh 分類に基づく、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害の被験者（T2DM 患者含む）	1 日
I8F-MC-GPHX 海外試験	健康男性被験者に［^{14}C］-標識 TZP 約 4.1 mg（約 100 µCi）を単回皮下投与したときの放射能の PK を評価すること	第 1 相、単施設、非盲検試験	健康男性被験者	1 日
I8F-MC-GPGT 海外試験	メトホルミン療法下の T2DM 患者に TZP 15 mg を用量漸増期間も含め 28 週間投与したときの総クランプ法による disposition index に及ぼす影響をプラセボと比較すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、治験依頼者、被験者及び評価者盲検、並行群間、Mechanism of Action 試験	1 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン以外）の併用又は非併用下で、食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン療法を行っている T2DM 患者（男性又は女性）	28 週間
I8F-MC-GPGB 海外試験	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインからの変化量を指標として、TZP の週 1 回皮下投与による用量反応性をプラセボと比較して示すこと	第 2 相、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間試験	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	26 週間
I8F-MC-GPGF	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加	第 2 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療	12 週間

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
海外試験	えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 3 ヵ月時までの低下量を指標として、少なくとも 1 つの TZP 用量漸増投与のプラセボ投与に対する優越性を示すこと	照、二重盲検、並行群間、用量漸増試験	法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	
I8F-MC-GPGL 海外試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのセマグルチド 1 mg 週 1 回投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検 [a,b]、並行群間試験	メトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間
I8F-MC-GPGH 海外試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのインスリン デグルデク投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検 [a]、並行群間試験	SGLT-2i 併用又は非併用下でのメトホルミン療法で血糖コントロールが不十分であり、インスリンによる治療歴がない T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間
I8F-MC-GPGM 海外試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのインスリン グラルギン投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検 [a]、並行群間試験	心血管リスクが高く、1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、SGLT-2i、SU 薬など）による治療で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	最大 104 週間

BMI = body mass index、HbA1c = ヘモグロビン A1c、PK = 薬物動態、SGLT-2i = ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬、SU 薬 = スルホニル尿素薬、TZP = tirzepatide、T2DM = 2 型糖尿病
* すべての試験は成人の健康被験者又は T2DM 患者を対象に実施した。
a 治験依頼者盲検
b 被験者及び評価者盲検

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

製剤

臨床開発では 2 種類の製剤（　*製剤A　と溶液製剤）を使用した。

5 つの第 1 相試験（GPGA、GPGC、GPGE、GPGG、及び GPGT 試験）、並びに 2 つの第 2 相試験（GPGB 及び GPGF 試験）では、[redacted]に充てんした　*製剤A　を[redacted]して[redacted]で投与した。GPGE 試験では、　*製剤A　と溶液製剤を比較し、両製剤で忍容性及び PK が類似することが確認された。その後、市販用製剤とする溶液製剤を開発し、臨床試験にも使用した。4 つの第 1 相試験（GPGQ、GPGR、GPGS、及び GPHI 試験）、並びにすべての第 3 相試験では、市販予定の最終の溶液製剤を使用した。

注入器

*製剤A　を充てんした[redacted]から溶液製剤を充てんした *製剤C注) への移行が可能であることを確認するため、一次容器施栓系の特性を評価し、tirzepatide との適合性を確認した（第 3.2.P.2.4 項）。

第 1 相 GPGQ、GPGR、及び GPGS 試験、並びに第 3 相 GPGM 試験では *製剤C注) を使用した。第 1 相 GPGS 及び GPHI 試験、並びに GPGM 試験以外の第 3 相試験では AI を使用した。市販用製剤としては、tirzepatide 溶液 0.5 mL を充てんしたシリンジが装着された単回投与用の AI を用いる予定である。*製剤C注) 及び AI は、[redacted]一次容器施栓系（ガラスシリンジ）を装着している（ 第 3.2.P.7 項）。一次容器施栓系以外の AI 投与機器の構成部品は薬液に接触しないため、これらの構成部品に対する tirzepatide の[redacted]を目的とした追加の[redacted]は[redacted]。

GPGS 試験では、*製剤C注)又は AI を用いて tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの PK を比較した。*製剤C注)又は AI を用いて投与した tirzepatide の PK は類似しており、GPGS 試験結果は AI を市販用製剤とすることを支持するものであった。

注入器の tirzepatide PK への影響は、PopPK 解析での共変量解析でも評価した。その結果、*製剤C注)又は AI で統計学的及び臨床的に意味のある PK の差は認められなかった。これらの結果は、GPGS 試験の結果と一貫していた。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

Tirzepatide の臨床薬理は、国内で実施した第 1 相試験 1 試験及び第 3 相試験 2 試験、日本人が参加した国際共同第 3 相試験 2 試験、海外で実施した臨床薬理試験 6 試験、生物薬剤学試験 3 試験、第 2 相試験 2 試験、第 3 相試験 3 試験の計 19 試験の結果を用いて評価した。

臨床薬理試験 7 試験では、tirzepatide 0.25～15 mg の用量範囲を評価した。Tirzepatide 0.25～8 mg の用量範囲で単回投与を評価したとき、最大耐量は健康成人で 5 mg であった。5 mg を超える用量には、段階的な用量漸増法で到達させることとした。臨床薬理試験では、0.5～15 mg の用量範囲で週 1 回の反復投与を行った。

本申請に含まれる 19 試験すべてのデータを併合し、PopPK 解析及び曝露量-反応解析を実施した。PopPK/PD 解析の目的は以下のとおりであった。

- 健康成人及び申請適応症である T2DM 患者での tirzepatide の PK の評価
- Tirzepatide の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性のある内因性要因又は外因性要因の探索
- Tirzepatide の PD の評価
  - T2DM 患者での血糖コントロール
  - T2DM 患者での体重
- 曝露量-反応関係の検討
  - 有効性パラメータ：空腹時グルコース濃度、HbA1c、体重
  - 忍容性パラメータ：悪心、嘔吐、下痢
  - 安全性パラメータ：バイタルサインで評価した脈拍数及び ECG で評価した心拍数、血圧（収縮期及び拡張期）、低血糖、並びに臨床検査値（アミラーゼ値、リパーゼ値、及びカルシトニン値）

また、臨床薬理プログラムでは、以下の PD に関連する tirzepatide の作用機序を評価した。

- インスリン分泌
- インスリン作用（インスリン感受性）
- グルカゴン分泌
- 食欲と摂食量

さらに、国内第 3 相試験である GPGO 試験補遺では、日本人 T2DM 患者を対象に、最終製剤を用いた tirzepatide の PK の評価及び tirzepatide の PD の探索的評価を実施した。

これらの tirzepatide の安全性、忍容性、免疫原性、PK、及び PD 解析に基づき、臨床試験での用法及び用量、並びに市販後の推奨用法及び用量を設定した。

臨床薬理プログラムで得た主な知見を以下の項に示す。

2.5.3.1　薬物動態

国内第 3 相 GPGO 試験補遺で、tirzepatide 週 1 回 2.5 mg を開始用量とし、その後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増加して、5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量を投与したとき、いずれの用量でも

t_{max} の中央値は約 24 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5～6 日であった。Tirzepatide の定常状態での C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値はおおむね用量比例的に増加した。

PopPK 解析の結果、健康被験者と T2DM 患者とで tirzepatide の PK は類似していた。0.25～15 mg の用量範囲で、tirzepatide の用量線形性が確認された。Tirzepatide を反復投与したときの累積係数は約 1.7 で、単回投与データに基づく予測と一致することから、PK が時間に依存しないことが示された。

吸収

第 1 相試験を通して、tirzepatide を単回及び反復皮下投与したときの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は、投与量によらず約 24 時間（8～72 時間）であった。

健康被験者に tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった。

投与部位別の相対的バイオアベイラビリティを検討した結果、tirzepatide は腹部、上腕部、及び大腿部のいずれでも、投与部位による用量調整をすることなく皮下投与できることが示された。注入器別の相対的バイオアベイラビリティを検討した結果、*製剤C 注)又は AI で投与したときの tirzepatide の PK は類似しており、AI を市販用製剤の注入器として使用することの妥当性が確認された。

分布

PopPK 解析の結果、T2DM 患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの Vd/F は 10.3 L であった。Tirzepatide 0.5 mg を静脈内ボーラス投与したときの Vz の平均値は 5.52 L であり、tirzepatide は主に血中に分布することが示された。ヒト血漿での tirzepatide のタンパク結合率の平均値は 99.06%であり、高いタンパク結合率を示した。Tirzepatide の血漿中での主な結合タンパク質はアルブミンであった。

代謝

マスバランス試験の結果、単回皮下投与後の tirzepatide は血漿中ではほとんどが未変化体として存在し、総循環血漿中放射能濃度の約 80%を占めた。血漿中には 4 つ微量代謝物が認められ、いずれも総循環血漿中放射能濃度の 5.7%未満であった。Tirzepatide の主要な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化、及びアミド加水分解であった。

排泄

PopPK 解析の結果、T2DM 患者に tirzepatide を反復投与したときの CL/F は 0.0606 L/hr であった。Tirzepatide の $t_{1/2}$ の post-hoc PK パラメータは用量によらず約 5 日であった。血漿中 tirzepatide 濃度は週 1 回 4 週間の投与で定常状態に到達した。

ヒトマスバランス試験の結果、投与後 336 時間までに、投与放射能の約 70%が回収され、投与放射能の約 50%が尿中に、約 21%が糞便中に排泄された。Tirzepatide は代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に tirzepatide の未変化体はまったく認められなかった。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

内因性要因が tirzepatide の PK に及ぼす影響

PopPK 解析の結果、体重、年齢、性別、人種（アジア人、黒人、及び白人の別）、民族（ヒスパニック系及びヒスパニック系以外の別）、腎機能障害の有無、又は肝機能障害の有無は tirzepatide の PK に用量調整を必要とする影響を及ぼさなかった。

体重は tirzepatide の PK に影響を及ぼす有意な共変量であり、体重が 1 kg 増加するごとに tirzepatide の曝露量（AUC_{τ}）が 1.1%減少することが予測されたが、用量調整を必要とする影響ではないと考えられた。内因性要因が PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）に及ぼす影響は、おおむね tirzepatide の PK の個体間変動（5 mg 単回投与時に $AUC_{0-\infty}$では 15%から 28%、C_{max} では 21%から 28%）の範囲内であった。

曝露量-反応解析並びに各試験の安全性及び忍容性データより、これらの内因性要因の tirzepatide の曝露量（AUC 及び C_{max}）への影響は、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

体重の影響を考慮した PopPK モデルでは、日本人及び外国人被験者の tirzepatide の PK に統計学的に有意な差は認められなかった。

Tirzepatide の PK に他剤の併用が及ぼす影響（外因性要因）

Tirzepatide は合成ペプチドであり、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化、及びアミド加水分解により代謝される。Tirzepatide の代謝や PK に CYP 又はトランスポーターは関与しないため、併用薬が tirzepatide の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

Tirzepatide が他剤の PK に及ぼす影響

Tirzepatide による薬物相互作用として、インクレチンに知られる胃内容排出遅延作用により、経口投与された併用薬の吸収量（AUC）に大きく影響することなく、吸収速度（C_{max} 及び t_{max}）に影響を及ぼすことが想定される。胃内容排出遅延作用は tirzepatide の反復投与回数増加に伴って低下したことから、tirzepatide を長期的に投与したときは、検討した経口併用薬の曝露量に影響を及ぼさないと予想される。

胃内容排出遅延

Tirzepatide の胃内容排出遅延作用は、胃内容排出マーカーとしてアセトアミノフェンを用いて検討した（GPGA 試験）。

健康被験者及び T2DM 患者で、tirzepatide の単回最大投与量である 5 mg の初回投与後にアセトアミノフェンの C_{max} が約 50%低下及び t_{max} が約 1 時間遅延したが、AUC に臨床的に意味のある変化は認められなかった。このことから、tirzepatide による胃内容排出遅延作用が示唆された。Tirzepatide のアセトアミノフェンの PK に及ぼす影響（胃内容排出遅延作用）は、tirzepatide 初回投与時に最大であり、週 1 回反復投与による時間経過とともにその影響は減弱した。

その後、5/5/10/15 mg（1 及び 2 週目に 5 mg、3 週目に 10 mg、4 週目に 15 mg）の用量漸増法による tirzepatide 投与が、胃内容排出に及ぼす影響を検討した。その結果、tirzepatide による胃内容排出遅延作用は、5 mg を初回投与したときと、用量漸増法で 4 回目に 15 mg を投与したときで

同様であった。なお、この tirzepatide の胃内容排出遅延作用は、その作用が最大となる以下の保守的な条件で評価した。

- 用量漸増せず固定用量で投与できる最大用量である tirzepatide 5 mg で胃内容排出を評価
- 用量漸増時には、tirzepatide を 3～4 週間かけて 10 mg 及び 15 mg に増量する、第 3 相試験と比較して速やかな用量漸増法で胃内容排出を評価
  - 第 3 相試験では、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量することにより、10 mg 及び 15 mg にそれぞれ 13 週間及び 21 週間で達する

経口避妊薬

Tirzepatide の胃内容排出遅延作用を考慮し、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルゲスチメート 0.25 mg）の PK に及ぼす tirzepatide の影響を、経口避妊薬と tirzepatide 5 mg の単回併用投与により評価した（GPGR 試験）。

経口避妊薬単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時で、経口避妊薬の AUC は 16%～23%減少、C_{max} は 55%～66%減少した。また、経口避妊薬単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時に、経口避妊薬の t_{max} に 2.5～4.5 時間の遅延がみられた。

経口避妊薬の C_{max} の低下による臨床効果への影響は限定的であり、AUC 又は C_{ss} が主に有効性に寄与すると考えられている（Xulane® package insert 2021［日本では未承認］）。また、tirzepatide 5 mg の単回投与による胃内容排出遅延が最大となる条件下で経口避妊薬の AUC の減少は約 20%であるが、tirzepatide の胃内容排出遅延作用は反復投与により減弱することが知られている。実臨床では 2.5 mg から投与開始し段階的に用量を漸増することを考慮すると、胃内容排出遅延作用により生じうる AUC の減少は 20%未満にとどまると推察されることから、tirzepatide は経口避妊薬の PK に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。

PBPK モデル

PBPK モデルを用いて、tirzepatide がアセトアミノフェン、アトルバスタチン、ジゴキシン、リシノプリル、メトホルミン、メトプロロール、エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート、シタグリプチン、及び S-ワルファリンの曝露量に及ぼす影響を評価した。

PBPK モデルによる予測に基づき、経口併用薬の用量調整は必要ないことが示された。

免疫原性及び薬物動態

免疫原性及び抗薬物抗体が tirzepatide の PK に影響する可能性を評価した。

抗薬物抗体陽性例と陰性例の血漿中 tirzepatide 濃度の実測値を視覚的に比較した結果、血漿中 tirzepatide 濃度は、抗薬物抗体陽性例と陰性例で同程度であり、また、抗薬物抗体陽性例と陰性例とでの PK 差に明らかな経時的な変化は認められなかった。抗薬物抗体の発現状況又は抗体価を共変量として検討した結果、抗薬物抗体と CL/F との間に関連性は認められなかった。また、抗体価間で、tirzepatide の CL/F に大きな差は認められなかった。中和抗体と tirzepatide の PK との間に、関連性は認められなかった。

2.5.3.2　薬力学及び作用機序

薬力学

胃内容排出遅延作用

Tirzepatide は胃内容排出を約 1 時間遅延させる。その影響は、初回投与後に最も大きく、反復投与で減弱する。また、初回投与時の胃内容排出遅延作用は、tirzepatide 1.5 mg 以上では、用量の増加に伴い増大する。Tirzepatide 5 mg の初回投与後にアセトアミノフェンの C_{max} は最大 50%低下し、t_{max} は約 1 時間遅延したが、AUC には明確な影響は認められなかった。

Tirzepatide による胃内容排出遅延作用は、5 mg を初回投与したときと、5/5/10/15 mg の用量漸増法で 4 回目に 15 mg を投与したときで同様であった。

空腹時及び食後グルコース濃度

Tirzepatide は、空腹時及び食後グルコース濃度を低下させることにより、血糖コントロールを改善する。

Tirzepatide を週 1 回 4 週間投与したとき、空腹時グルコース濃度はプラセボと比較して低下した。GPGA 試験の 7 ポイント血糖自己測定値の結果、tirzepatide の週 1 回投与で、投与 4 週以内に食後血糖値の低下が認められた。5/5/10/10 mg 及び 5/5/10/15 mg の用量漸増群の T2DM 患者では、食後血糖値が約 20%低下した。この食後血糖値への影響は、健康被験者でも認められた。7 ポイント血糖自己測定値の結果、tirzepatide を週 1 回投与したときの空腹時及び食後血糖値の低下は 7 日間にわたって維持されることが示唆された。また、経口ブドウ糖負荷試験で、T2DM 患者に tirzepatide を単回投与したとき、0.5 mg を超える検討したすべての用量の tirzepatide で、プラセボと比較して負荷後のグルコース濃度が低下した。この効果は、週 1 回投与で 4 週間にわたって維持された。

曝露量-反応モデルに基づくと、開始用量である 2.5 mg を 4 週間投与することにより、維持用量である 5 mg 投与開始前に、血糖コントロールに関する有効性が認められ、空腹時グルコース濃度が約 40 mg/dL 低下すると予測された。また、空腹時グルコース濃度のベースライン（中央値：170 mg/dL）からの変化量の推定値は、投与 40 週時では tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でそれぞれ-55.6、-63.0、及び-65.1 mg/dL、投与 52 週時ではそれぞれ-53.4、-61.0、及び-63.2 mg/dL であった。

HbA1c

臨床薬理試験で、T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回反復投与したときの HbA1c はプラセボと比較して有意に低下した。

曝露量-反応モデルに基づくと、HbA1c のベースライン（中央値：8.30%）からの変化量の推定値は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群の投与 40 週時の空腹時グルコース濃度ではそれぞれ-2.29%、-2.59%、及び-2.68%、投与 52 週時の空腹時グルコース濃度ではそれぞれ-2.21%、-2.52%、及び-2.62%であった。

体重

臨床薬理試験で、T2DM 患者に tirzepatide 投与後 4 週以内に体重の減少が認められた。

曝露量-反応モデルに基づくと、体重のベースラインからの変化率の推定値は、投与 40 週時では tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でそれぞれ-6.92%、-9.94%、及び-12.5%、投与 52 週時ではそれぞれ-7.37%、-10.6%、及び-13.6%であった。

食後代謝パラメータ、食欲、血糖変動、及び体組成に与える影響

GPGO 試験補遺では、探索的目的として、食後代謝パラメータ、食欲、血糖変動、及び体組成に与える影響を評価した。

食事負荷試験による食後代謝パラメータ評価の結果、血糖値、インスリン値、グルカゴン値、及び C-ペプチド値の $AUC_{0\text{-}6h}$ のベースラインから投与 32 週時までの低下量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較していずれの tirzepatide 群でも統計学的に有意に大きかった。

食欲評価の結果、tirzepatide 群及びデュラグルチド群で満腹感が増加し、tirzepatide 群で空腹感が減少したが、群間差は認められなかった。

持続血糖モニターによる血糖変動の評価の結果、32 週時点の血糖値が 70～180 mg/dL であった時間（分）はいずれの投与群でもベースラインから統計学的に有意に延長した。しかし、ベースラインから投与 32 週時までの変化量では、tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

体組成評価の結果、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群で、52 週目の体水分量、タンパク質量、及び体脂肪量はベースラインから統計学的に有意に減少した。デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 15 mg 群で投与 52 週目の体水分量のベースラインからの減少量に統計学的に有意な差が認められた。また、デュラグルチド 0.75 mg と比較して、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群でタンパク質量及び体脂肪量のベースラインからの減少量に統計学的に有意な差が認められた。体水分量及び体脂肪量の減少が、体重減少の主な要因であった。

作用機序

T2DM 患者に tirzepatide を投与したときの α 及び β 細胞機能並びにインスリン感受性に及ぼす影響を、GPGT 試験で評価した。その結果、tirzepatide は、グルコース依存性インスリン分泌及びインスリン感受性を向上させ、グルコース依存性グルカゴン濃度の低下により血糖値を低下させることが示された。また、tirzepatide の胃内容排出遅延作用は、食後血糖コントロールの改善に寄与すると考えられた。

GPGT 試験では、tirzepatide 15 mg は、プラセボ及び選択的 GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチド 1 mg と比較して、第 1 相、第 2 相、及び全体的なグルコース依存性インスリン分泌速度を有意に増加させた。また、tirzepatide 15 mg は、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較して、インスリン感受性を有意に増加させた。

Tirzepatide 15 mg は、インスリン分泌及びインスリン感受性を改善し、プラセボ及びセマグルチド 1 mg のいずれと比較しても、インスリン感受性を調整したインスリン分泌能の指標である血糖クランプを用いた disposition index を改善した。

また、GPGT 試験で、tirzepatide は、プラセボと比較して自由摂食試験で摂食量を減少させた。

標準食を用いて実施した食事負荷試験で、以下の知見が得られた。

- Tirzepatide 15 mg は、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較して、食後の血糖値の総 $AUC_{0\text{-}240min}$ を有意に減少させた。
- Tirzepatide 15 mg は、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較して、食後のインスリンの総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$ を有意に減少させた。
- Tirzepatide 15 mg は、プラセボと比較して空腹時のグルカゴン濃度を低下させ、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較して食後のグルカゴンの総 $AUC_{0\text{-}240min}$ を有意に減少させた。

セマグルチドを投与した被験者と比較して tirzepatide を投与した被験者でインスリン濃度（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）及びグルコース値が低かったことは、選択的 GLP-1 受容体作動薬と比較して、tirzepatide で治療された患者でインスリン分泌の需要量が減少していることを示している。

2.5.3.3　曝露量-反応関係

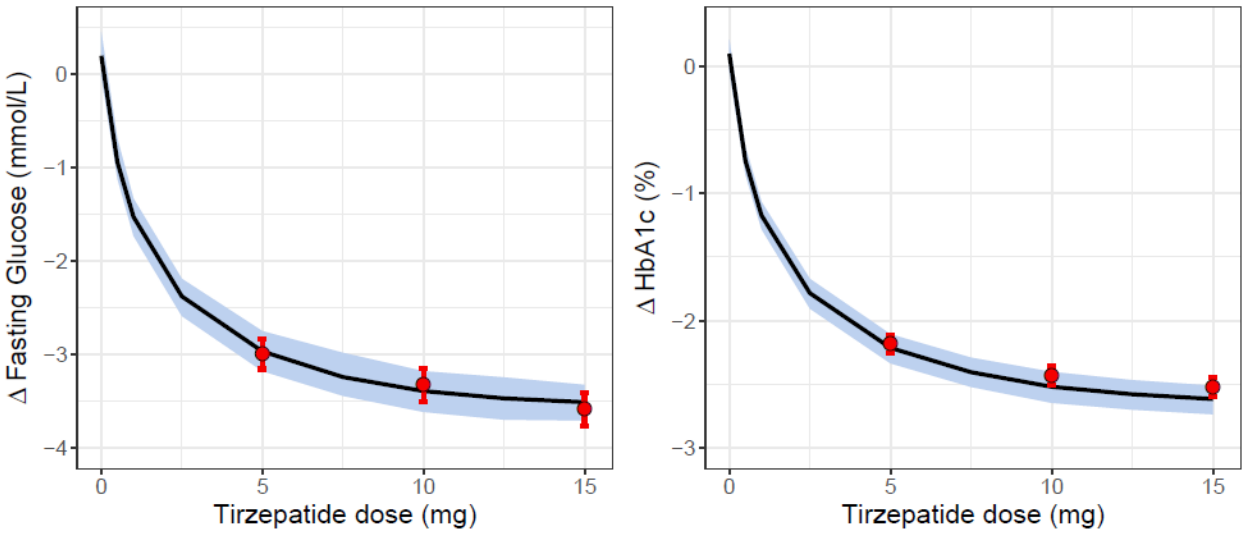
PopPK 解析及び曝露量-反応解析では約 6000 例の被験者のデータを使用した。複数の第 1 相試験で、経時的に PK 評価用試料を採取した。第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 3 試験では、1 週間の投与間隔をカバーするよう採血時間枠を設定し、それぞれに被験者を割り付け、試料を採取した。他の第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 4 試験では、免疫原生評価用試料の採取時点と一致させて tirzepatide 投与前に PK 評価用試料を採取した。PD データ（有効性、安全性及び忍容性）は、試験期間を通して複数の来院時点に採取した。この試料採取スケジュールにより、頑健な PopPK モデル及び曝露量-反応モデルの構築のための十分なデータを得ることができた。

第 3 相試験 7 試験で得た主な有効性（空腹時グルコース濃度、HbA1c、体重）及び忍容性（悪心、嘔吐、下痢）に関する曝露量-反応関係を以下のように評価した。

空腹時グルコース濃度及び HbA1c に関する曝露量-反応解析

空腹時グルコース濃度及び HbA1c を予測するモデルは、空腹時血漿中グルコース濃度及び HbA1c のデータを同時にフィッティングするモデルであった。このモデルで、血漿中 tirzepatide 濃度と空腹時グルコース濃度及び HbA1c の経時的な低下との関係を適切に記述することができた（図 2.5.3-1）。このモデルにより、tirzepatide 15 mg までの維持用量を投与することで、前糖尿病や T2DM でない集団の正常値と考えられている HbA1c 値（5.7%未満）まで低下することが予測された。また、tirzepatide の維持用量 5 mg、10 mg、及び 15 mg を週 1 回投与したときの C_{ss} で、最大血糖改善効果の 74%～89%が得られることが予測された。

また、共変量解析の結果、経時的な体重変化と、空腹時グルコース濃度低下の EC_{50} である血漿中 tirzepatide 濃度との間に有意な関連性が認められた。体重減少に伴って血中グルコース濃度の EC_{50} の低下が認められ、体重減少により tirzepatide の血糖改善効果が増強することが示唆された。



Abbreviations: Δ = change from baseline; HbA1c = hemoglobin A1c.
Note: Solid black lines denote the simulation median and the shaded areas denote the 90% confidence interval. Red circles and error bars denote the mean and 95% confidence interval of observed data.

図 2.5.3-1　モデルで予測した空腹時グルコース濃度（左）及び HbA1c（右）のベースラインからの変化量と tirzepatide の用量との関係

投与 52 週時のベースラインからの空腹時グルコース濃度の変化量及び HbA1c のベースラインからの変化量の用量反応曲線は、日本人と外国人で類似していた。

体重に関する曝露量-反応解析

体重に関する曝露量-反応関係を評価するためのモデルを構築した。Tirzepatide の体重減少に及ぼす影響を評価するために、除脂肪量及び体脂肪量を従属変数とした。個々例の除脂肪量及び体脂肪量を、患者ごとに体重、身長、及び性別を用いて計算した（Janmahasatian et al. 2005）。曝露量-体重モデルに含めた除脂肪量及び体脂肪量の合計から体重の予測値を得たところ、体重の実測値とほぼ一致した。

体重の予測値には、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg で明らかな用量-反応関係が示された。

体重のベースライン値と体重減少との関連性を評価するため、シミュレーションを行った。その結果、ベースラインの体重が重い患者では、tirzepatide 投与による体重減少の程度がより大きいことが示された。一方で、ベースラインの体重からの変化率で見たとき、ベースラインの体重の、体重減少に対する意味のある影響はなかった。さらに、体重の経時的推移をシミュレーションした結果、tirzepatide 投与により体重が経時的に減少し、5 mg、10 mg、及び 15 mg のいずれの維持用量であっても、少なくとも 1 年間（52 週間）継続して体重が減少することが示された。

また、除脂肪量と体脂肪量の経時推移をシミュレーションした結果、tirzepatide 投与により、除脂肪量と比較して体脂肪量の方がより減少することが示され、総体重に占める除脂肪量が増加する望ましい体組成の変化が得られると考えられた。

曝露量-体重モデルに基づくと、投与 52 週時の体重減少率は日本人患者と外国人患者で同程度であった。

忍容性

悪心、嘔吐、下痢に関する曝露量-反応解析

悪心、嘔吐、及び下痢に関する曝露量-反応関係を評価するためのモデルを構築した。モデルでは、血漿中 tirzepatide 濃度に対する体重減少の経時的変化の影響を考慮した。インクレチンの使用歴、eGFR、年齢、ベースラインの体重、T2DM の期間と悪心、嘔吐、及び下痢の重症度間の移行確率に有意な影響を及ぼさなかった。

患者の性別、人種（日本人及び外国人の別）、及び民族（ヒスパニック系及びヒスパニック系以外の別）が有意な共変量として特定された。

女性では男性と比較して、悪心及び嘔吐に対する反復投与による忍容性の改善に時間を要した。日本人患者では外国人患者と比較して、悪心、嘔吐、及び下痢に対する忍容性の改善に時間を要したが、中等度及び重度の悪心、嘔吐、及び下痢の発現確率は低かった。ヒスパニック系の患者では、ヒスパニック系以外の患者より早く悪心及び嘔吐に対する忍容性が改善することが確認された。

これらの有意な共変量の、悪心、嘔吐、及び下痢の重症度間の移行確率への臨床的に意味のある影響はなく、用量漸増法の変更は必要ないと考える。

第 3 相試験では、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量に達するという緩やかな用量漸増法を採用した結果、第 2 相 GPGB 試験の 10 mg 及び 15 mg 投与で認められた胃腸関連有害事象の発現が緩和された。

週 1 回 5 mg、10 mg、及び 15 mg の各維持用量で認められた悪心、嘔吐、及び下痢の大部分は用量漸増期間に発現したものであり、これらの事象の発現頻度は時間経過とともに減少した。曝露量-反応解析に基づくと、維持用量で血漿中 tirzepatide 濃度が定常状態に達した後、すなわち 24 週後には、1 日あたりの有病割合の中央値は 10%未満となった。

安全性

血漿中 tirzepatide 濃度と安全性エンドポイント（脈拍数又は心拍数、血圧［収縮期血圧、拡張期血圧］、QTcF、PR 間隔、アミラーゼ値、リパーゼ値、及びカルシトニン値）との関連性を線形回帰分析で評価した。

これらの関連性を、データが利用可能であった投与 12、24、40～42 及び 52 週時点で評価した。結果を以下に示す。

血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数又は心拍数との関連性

Tirzepatide 投与後、脈拍数が増加した。全体集団では、血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数との関連性の回帰直線の傾きは、試験初期の投与 12 週時までの方が、試験後期（24、40、又は 52 週）と比較して大きかったが、投与 12 週時の用量は 10 mg 又は 15 mg の維持用量に達しておらず、曝露量が定常状態に達すると予測される 24 週目までに傾きは小さくなった。日本人患者でも、tirzepatide 投与後に脈拍数の増加が認められ、回帰直線の傾きは、試験初期の投与 12 週時までの方が、試験後期（24、40、又は 52 週）と比較して、大きかった。なお、心拍数の測定は投与 40

週時と 52 週時に実施し、脈拍数を用いた血漿中 tirzepatide 濃度との関連性の解析と同様の結果が得られた。

血漿中 tirzepatide 濃度と血圧との関連性

血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と収縮期血圧は統計学的に有意な負の関連性を示した。収縮期血圧は血漿中 tirzepatide 濃度の増加に伴って低下した。拡張期血圧も同様に低下したが、その程度は小さく、統計学的に有意ではなかった。

血漿中 tirzepatide 濃度と QTcF との関連性

血漿中 tirzepatide 濃度と、測定日を一致させた QTcF 間隔との関連性を評価した結果、投与 40 及び 52 週時に負の傾きが見られ、投与 52 週時にはベースラインからの QTcF の変化量の解析で傾きは有意であった。Tirzepatide 曝露による QTcF 間隔の延長は認められなかった。

血漿中 tirzepatide 濃度と PR 間隔との関連性

血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と PR 間隔との間に関連性は認められなかった。

血漿中 tirzepatide 濃度とアミラーゼ値、リパーゼ値、及びカルシトニン値との関連性

Tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量いずれを投与したときでも、血漿中 tirzepatide 濃度とアミラーゼ値、リパーゼ値及びカルシトニン値の間に意味のある関連性は認められなかった。

2.5.3.4　市販後の推奨用法及び用量

上述の臨床試験から得られた安全性及び有効性の結果、並びに曝露量-反応解析の結果より、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週ごとに 2.5 mg ずつ 5 mg、10 mg、及び 15 mg まで増量する段階的な tirzepatide の用量漸増法を用いる用法及び用量が、許容可能な安全性プロファイルを備えた有効な用法及び用量として支持された。

また、投与部位、体重、年齢、性別、人種（アジア人、黒人、及び白人の別）、人種（日本人及び外国人の別）、民族（ヒスパニック系とヒスパニック系以外の別）、腎機能障害、又は肝機能障害に基づく用量調整は必要ないことが示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概要

本 2.5.4 項では、本申請で有効性の評価の中心とする以下 4 試験の試験デザインの特徴及び結果を要約する。

	GPGO（国内第 3 相試験）	**GPGP（国内第 3 相試験）**	**GPGK（国際共同第 3 相試験）**	**GPGI（国際共同第 3 相試験）**
試験デザイン	二重盲検	非盲検	二重盲検	二重盲検
TZP 維持用量	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg
対照薬	デュラグルチド 0.75 mg	なし	プラセボ	プラセボ
無作為割付比	1:1:1:1	1:1:1	1:1:1:1	1:1:1:1
試験期間／主要評価時点	52 週	52 週	40 週	40 週
TZP 投与例数	477	443	363	355
無作為化例数	636	443	478	475
併用療法	なし	以下の経口血糖降下薬 1 剤 • SU 薬 • ビグアナイド薬 • チアゾリジン薬 • α-グルコシダーゼ阻害薬 • グリニド薬 • SGLT-2 阻害薬	なし	インスリン グラルギン [a] メトホルミン併用又は非併用下

Abbreviations: TZP = tirzepatide.

[a] The insulin concentration was 100 units/mL (U100).

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験では HbA1c のベースラインからの平均変化量を主要評価項目、長期安全性の検討を主要目的とした GPGP 試験では副次評価項目とした。HbA1c は過去 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映しており、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省 2010）で血糖コントロール指標として推奨されている。

2.5.4.2 試験デザイン

試験デザインの概要は第 2.5.4.1 項及び表 2.7.3.1-1 参照。

2.5.4.2.1 対象患者

いずれの試験でも、WHO 分類に基づき T2DM と診断されている患者を対象とした。

選択基準で規定した HbA1c の範囲は試験により異なったが 6.5%以上 11.0%未満の範囲とし、選択基準で規定した BMI はいずれの試験でも共通して 23 kg/m^2 以上とした（第 2.7.3.1.2.1 項）。

体重は有効性の副次評価項目であるため、スクリーニング前の 3 ヵ月間は体重が安定していることを必須とした。また、糖尿病治療を目的とした生活習慣改善や食事療法は許容されたが、体重減少を目的とした集中的な食事療法や運動療法を開始することは許可されなかった。

いずれの試験でも食事療法及び運動療法をベースとし、GPGP 試験では 1 剤の経口血糖降下薬との併用を、GPGI 試験ではインスリンとの併用を必須とした。

2.5.4.2.2　用法及び用量

Tirzepatide は、いずれの試験でも 5 mg、10 mg 及び 15 mg の 3 用量を維持用量として、週 1 回皮下投与した。以下の表のように、開始用量は 2.5 mg とし、各維持用量まで 2.5 mg ずつ 4 週間隔で漸増する方法とした。漸増期間が最も長い tirzepatide 15 mg 群でも、少なくとも 16 週間は維持用量を定常状態で投与できるデザインとした（第 2.7.3.1.2.2 項）。

投与群	投与時期					
	投与 0～3 週時	投与 4～7 週時	投与 8～11 週時	投与 12～15 週時	投与 16～19 週時	投与 20 週～投与期間完了
Tirzepatide 5 mg 群	2.5 mg	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**
Tirzepatide 10 mg 群	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**
Tirzepatide 15 mg 群	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	**15 mg**

Note：網掛けは、各群の維持用量を示している。

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験では、治験期間中に tirzepatide のあらかじめ規定された漸増以外の用量調整を許容しなかった。一方、非盲検試験である GPGP 試験では、被験者に忍容できない胃腸関連の有害事象が認められ、それに対し GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）治験実施計画書 Section 7.4.1.1 に記載されているすべての方法で対処した後にも持続している場合に限り、1 回のみ減量を許容した。試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合は、減量を許容した GPGP 試験と、許容していない他の 3 試験で差は認められなかった（表 2.5.4-1）。

第 3 相試験で用いた用法及び用量の設定根拠

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験での tirzepatide の用法及び用量は、以下に基づき設定した。詳細は第 2.7.3.4.2.1 項に示した。

- 早期の臨床試験で得られた有効性、安全性及び忍容性データ
  - T2DM 患者及び健康被験者を対象とした海外第 1 相試験である GPGA 試験
  - T2DM 患者を対象とした国内第 1 相試験である GPGC 試験
  - T2DM 患者を対象とした海外第 2 相試験である GPGB 及び GPGF 試験
- GPGA、GPGB 及び GPGF 試験のデータを用いた曝露量-反応モデル（第 5.3.3.5.1 項）

これらの解析から、tirzepatide 2.5 mg の低用量から開始し 4 週間隔で漸増することで、胃腸関連有害事象に対する忍容性が向上することが予測された。また、日本人 T2DM 患者で第 3 相試験計画時、用量調整が必要となるような民族差が認められておらず、日本人 T2DM 患者でも海外と同様の用法及び用量で第 3 相試験を実施することは可能と考えたことから、国際共同第 3 相試験である GPGK 及び GPGI 試験に参加するとともに、同様の用量漸増法を用いて、国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験を実施した。

2.5.4.2.3　対照薬又は併用療法

各試験の対照薬又は併用療法の設定根拠を以下に示す。

対照薬

試験	対照薬	設定根拠
GPGO 試験	デュラグルチド 0.75 mg	デュラグルチドは tirzepatide と類似した作用機序を持ち、T2DM の単独療法の適応を持つ日本の市販薬であるため、tirzepatide の週 1 回投与の相対的なベネフィット及びリスクを明らかにするためにインクレチン関連薬の対照薬として選択された。 デュラグルチドの用量である 0.75 mg は、日本での承認用量に基づき選択した。
GPGK 及び GPGI 試験	プラセボ	少なくとも 1 試験で治験薬とプラセボを比較するという FDA の要件を満たすため、選択した。
GPGP 試験	なし	対照群を設定していないため該当せず

併用療法

試験	併用療法	設定根拠
GPGP 試験	以下の経口血糖降下薬 1 剤 • SU 薬 • ビグアナイド薬 • チアゾリジン薬 • α-グルコシダーゼ阻害薬 • グリニド薬 • SGLT-2 阻害薬	「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省 2010）に従い、6 つの経口血糖降下薬を併用した。これらは tirzepatide とは異なる作用機序を持ち、日本の T2DM の臨床現場で tirzepatide と併用されることが予測されるため、選択した。
GPGI 試験	インスリン グラルギン	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な場合、基礎インスリンや GLP-1 受容体作動薬の追加投与が行われるため、基礎インスリンの代表的な薬剤としてインスリン グラルギンを選択した。
GPGO 及び GPGK 試験	なし	単独療法試験であるため該当せず

2.5.4.3 有効性の統計手法

有効性の評価には、特に断りのない限り、mITT 集団を用いた。mITT 集団とは、無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を指す。

治験薬の有効性は、無作為割り付けされた投与群に基づき評価した。特に断りのない限り、有効性の検定は両側有意水準を 0.05 として行った。

主要評価項目及び主な副次評価項目は、Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に基づく解析を実施した。本 2.5.4 項では、主に Efficacy Estimand に基づく解析の結果を示す。国内の申請では Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果は補足的な位置づけのため、各試験の治験総括報告書に示した。なお、GPGP 試験では Treatment-regimen Estimand の解析は実施しなかった。

Efficacy Estimand

Efficacy Estimand は、重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を受けずに治験薬の投与を完了できたときの有効性である。Efficacy Estimand は hypothetical estimand 又は trial product estimand ともいわれ（Min and Bain 2020）、医師の処方どおりに薬剤を服用できる患者にとっての薬剤の血糖降下作用を反映する。

Efficacy Estimand の解析には、血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の投与中止後（最終投与後 7 日以降）のデータを除く、投与期間に mITT 集団から得られたデータである EAS を用いた。各試験の EAS の定義の詳細は第 2.7.3.1.4.1 項参照。

Efficacy Estimand に基づく経時的な連続変数の解析では、missing at random の仮定の下で、制限付き最尤法による MMRM を用いた。

主要評価時点で HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合の解析では、ロジスティック回帰を用いた。欠測値は、該当する評価項目の MMRM 解析から推定された値を補完した。

多重性の調整

GPGO、GPGK 及び GPGI 試験では、本申請用に、主要目的である HbA1c の平均変化量及び副次目的の一つである体重の平均変化量に対して、第 1 種の過誤の確率を制御するために多重性の調整を実施した（図 2.7.3.1-1、図 2.7.3.1-2、及び図 2.7.3.1-3）。

GPGP 試験では、有効性評価項目の投与群間比較を計画しなかった。

2.5.4.4 COVID-19 世界的流行の影響

COVID-19 による試験又は治験薬の投与中止や、主要評価時点の HbA1c 及び体重の欠測が認められた被験者がいたものの（表 2.7.3.1-3 及び表 2.7.3.1-4）、いずれの試験でも COVID-19 の世界的流行による結果への重大な影響はなかった。

2.5.4.5 有効性の結果の要約

2.5.4.5.1 被験者集団

いずれの試験でも、概して試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合は高く、tirzepatide の減量を許容した GPGP 試験を含め試験間で大きな違いはなかった（表 2.5.4-1）。

投与群別では、GPGK 試験の tirzepatide 15 mg 群で他の試験や投与群と比較して治験薬の投与を完了した被験者の割合が低かった（78.5%、表 2.7.3.2-19）。GPGK 試験の tirzepatide 15 mg 群の主な中止理由は、被験者の意思が 11 例（9.1%）、有害事象が 8 例（6.6%）であった。

表 2.5.4-1 試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合

	GPGO N=636	**GPGP N=443**	**GPGK N=478**	**GPGI N=475**
Completed Study Drug, n (%)	560 (88.1)	398 (89.8)	412 (86.2)	424 (89.3)
Completed Study, n (%)	615 (96.7)	417 (94.1)	428 (89.5)	451 (94.9)

Abbreviations: N = number of patients randomly assigned and treated with at least 1 dose of study drug; n = number of patients in the specified category.

2.5.4.5.2 人口統計学的特性値及び疾患特性

本申請での有効性を評価するのに用いた 4 試験は、単独療法（GPGO 及び GPGK 試験）、経口血糖降下薬との併用療法（GPGP 試験）、及びインスリンとの併用療法（GPGI 試験）であり、実臨床で tirzepatide による治療の対象となり得る幅広い治療ステージの集団で検討された。

これらの試験の主な人口統計学的特性値及び疾患特性は表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-3、及び表 2.5.4-2 のとおりであった。

表 2.5.4-2 各試験の人口統計学的特性値及び疾患特性

	Study GPGO N=636	Study GPGP N=443	Study GPGK N=478	Study GPGI N=475
Age (years)				
Mean ± SD	56.6 ± 10.3	57.0 ± 10.8	54.1 ± 11.9	60.6 ± 9.9
Min; Max	24; 86	21; 83	18; 88	27; 83
Duration of Diabetes (years)				
Mean ± SD	5.9 ± 5.2	9.8 ± 6.3	4.7 ± 5.4	13.3 ± 7.3
Min; Max	0.1; 35.4	0.3; 33.0	0.0; 32.8	0.6; 39.7
HbA1c (%)				
Mean ± SD	8.18 ± 0.87	8.56 ± 1.09	7.94 ± 0.87	8.31 ± 0.85
Min; Max	6.7; 11.0	6.7; 11.6	5.2; 11.5	6.3; 11.0
BMI (kg/m^2)				
Mean ± SD	28.1 ± 4.44	27.9 ± 4.81	31.9 ± 6.59	33.4 ± 6.06
Min; Max	22.0; 56.7	22.3; 60.5	21.6; 68.3	22.7; 55.2

Abbreviation: SD = standard deviation.

2.5.4.5.3 全試験の結果の比較

2.5.4.5.3.1 血糖コントロール

2.5.4.5.3.1.1 HbA1c

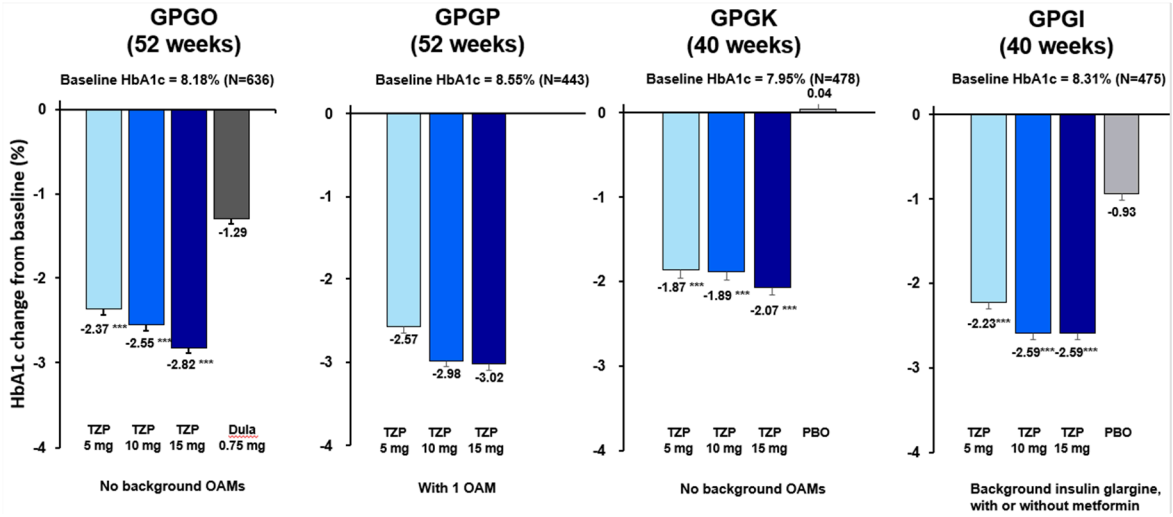
HbA1c のベースラインからの変化量

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点（投与 40 又は 52 週時）の HbA1c は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから低下した（図 2.5.4-1）。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから主要評価時点までの変化量は、多重性の調整のもと、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）に対する優越性が認められた（p<0.001、図 2.7.3.2-1、図 2.7.3.2-10、及び図 2.7.3.2-15）。

HbA1c のベースラインから主要評価時点までの変化量の範囲は、以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：-1.87%（GPGK 試験、投与 40 週時）から-2.57%（GPGP 試験、投与 52 週時）
- Tirzepatide 10 mg 群：-1.89%（GPGK 試験、投与 40 週時）から-2.98%（GPGP 試験、投与 52 週時）
- Tirzepatide 15 mg 群：-2.07%（GPGK 試験、投与 40 週時）から-3.02%（GPGP 試験、投与 52 週時）



Abbreviations: Dula = dulaglutide; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; LS = least-squares; mITT = modified intent to treat; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antihyperglycemic medication; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: Efficacy Estimand: MMRM analysis, mITT population (efficacy analysis set). Data presented are LS means ± standard errors.
*** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

図 2.5.4-1　　HbA1c のベースラインから主要評価時点までの変化量（mITT 集団、EAS）（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）

単独療法：GPGO 及び GPGK 試験

GPGO 及び GPGK 試験は、食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象とし、経口血糖降下薬を服用していた場合はスクリーニング及び導入期間にウォッシュアウトすることとした。

ベースラインの特徴は、GPGO 及び GPGK 試験の順に、以下のとおりであった。

- 年齢の平均値：56.6 歳及び 54.1 歳
- 糖尿病の罹病期間の平均値：5.9 年及び 4.7 年
- ベースラインの HbA1c の平均値：8.18%及び 7.94%
- ベースラインの BMI の平均値：28.1 kg/m^2 及び 31.9 kg/m^2

GPGO 及び GPGK 試験では、いずれの tirzepatide 群でも対照群と比較して統計学的に有意な HbA1c のベースラインからの低下が認められた。

GPGO 及び GPGK 試験では、tirzepatide 5 mg 群で HbA1c のベースラインから-2.37%及び-1.87%の低下が認められた（図 2.5.4-1）。低下量は GPGO 試験では用量が高いほど大きく、GPGK 試験では用量間で同様であった。

併用療法：GPGP 及び GPGI 試験

GPGP 試験は、経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、経口血糖降下薬 1 剤と tirzepatide を併用した。GPGI 試験は、メトホルミン併用又は非併用下での

インスリン グラルギン 1 日 1 回投与で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、インスリン グラルギンと tirzepatide を併用した。

ベースラインの特徴は、GPGP 及び GPGI 試験の順に、以下のとおりであった。

- 年齢の平均値：57.0 歳及び 60.6 歳
- 糖尿病の罹病期間の平均値：9.8 年及び 13.3 年
- ベースラインの HbA1c の平均値：8.56%及び 8.31%
- ベースラインの BMI の平均値：27.9 kg/m^2 及び 33.4 kg/m^2

GPGI 試験では、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な HbA1c のベースラインからの低下が認められた。GPGP 試験は対照群を設定していなかったが、HbA1c の低下量は単独療法である GPGO 試験と同程度であった。

このことから、単独療法試験の対象患者より病状が進行した T2DM 患者に対しても、tirzepatide とインスリン グラルギンを併用することで、対照群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意な血糖コントロール改善が認められること、また、経口血糖降下薬と併用することで、臨床的に意味のある血糖コントロール改善が認められることが示唆された。

HbA1c の目標値を達成した被験者の割合

HbA1c のベースラインからの変化量の結果は、HbA1c の目標値を達成した被験者の割合が高いこととも整合していた。

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点で HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、又は 5.7%未満を達成した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に高かった（図 2.7.3.3-2、すべて $p<0.001$）。GPGP 試験では、tirzepatide 群で投与 52 週時に HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は、GPGO 試験の結果と類似していた。

GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験の tirzepatide 群で各目標値を達成した被験者の割合は以下のとおりであり、tirzepatide を投与することで、多くの患者がガイドラインで推奨されている目標値を達成できることが示され、さらに、ガイドラインで推奨されているよりも厳しい HbA1c の目標値の達成が、多くの患者で実現可能であることが示唆された。

目標値	Tirzepatide 群で目標値を達成した被験者の割合	目標値に関する補足
HbA1c 7.0%未満	86.8%（GPGK 試験 5 mg 群）～ 99.4%（GPGO 試験 15 mg 群）	糖尿病治療ガイド及び EASD/ADA コンセンサスガイドラインなどの国際ガイドライン（Davies et al. 2018、日本糖尿病学会 2020、ADA 2021b）で推奨
HbA1c 6.5%以下	80.0%（GPGI 試験 5 mg 群）～ 96.9%（GPGO 試験 15 mg 群）	AACE/ACE コンセンサス提言（Garber et al. 2020）で推奨
HbA1c 5.7%未満	26.1%（GPGI 試験 5 mg 群）～ 78.6%（GPGO 試験 15 mg 群）	血糖値の正常化の指標

HbA1c の経時推移

HbA1c のベースラインからの変化量の結果は、いずれの観察時点でも一貫していた。GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、HbA1c はいずれの tirzepatide 群でもベースラインと比較して投与 4 週時から低下した（図 2.7.3.2-2、図 2.7.3.2-6、図 2.7.3.2-11、図 2.7.3.2-16）。

HbA1c のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して投与 4 週時以降のすべての評価時点で統計学的に有意に大きかった。

2.5.4.5.3.1.2 空腹時血糖値

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点の空腹時血糖値は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから低下した（図 2.7.3.3-3）。

空腹時血糖値のベースラインから主要評価時点までの変化量は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に大きかった（すべて $p<0.001$）。

空腹時血糖値の経時推移

GPGO、GPGP、及び GPGK 試験では、空腹時血糖値はいずれの tirzepatide 群でもベースラインと比較して投与 4 週時から、GPGI 試験では投与 2 週時から低下した（いずれも初回評価時点、図 2.7.3.2-3、図 2.7.3.2-7、図 2.7.3.2-12、図 2.7.3.2-17）。空腹時血糖値のベースラインからの低下は主に投与 12 週時までに認められ、その後主要評価時点まで維持された。

2.5.4.5.3.1.3 7 ポイント血糖自己測定値

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点での血糖自己測定値による血糖値の 7 ポイントすべての 1 日平均、食前の 1 日平均、及び食後 2 時間の 1 日平均は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから低下し、その低下量はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）又はデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-6、表 2.7.3.2-16、表 2.7.3.2-24、及び表 2.7.3.2-32）。また、血糖自己測定値のベースラインから主要評価時点までの低下量は、7 ポイントすべてで、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に大きかった。

主要評価時点での血糖自己測定値による食後 2 時間血糖値の平均は GPGP 試験の tirzepatide 5 mg 群を除き、いずれの試験の tirzepatide 群でも食後の各測定ポイントで食後 2 時間血糖値の正常範囲内（<140 mg/dL）であった（図 2.7.3.2-4、図 2.7.3.2-8、図 2.7.3.2-13、及び図 2.7.3.2-18）。

2.5.4.5.3.2 体重

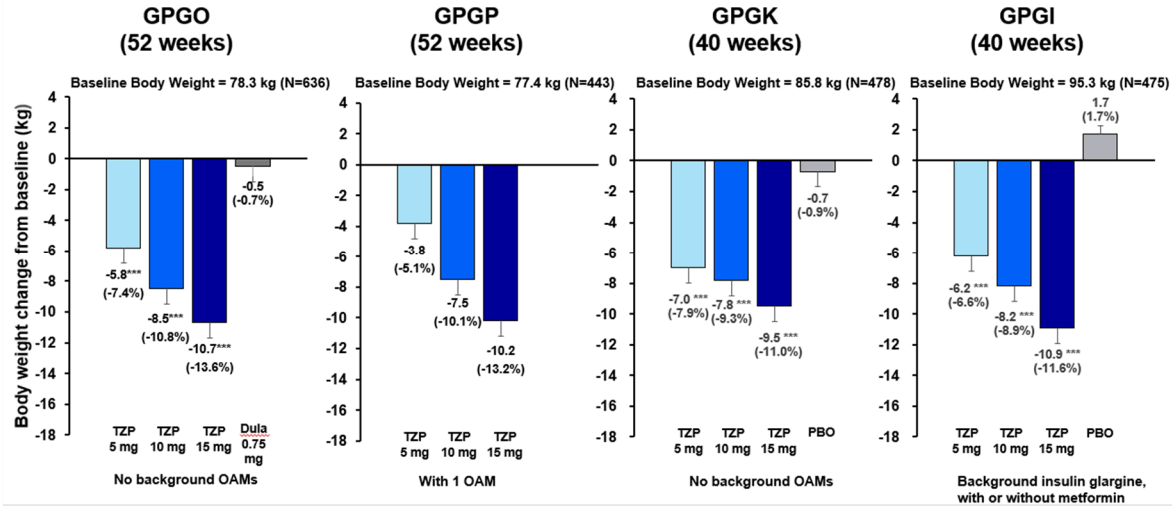
体重のベースラインからの変化量

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点の体重は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから減少した（図 2.5.4-2）。

体重のベースラインから主要評価時点までの変化量は、多重性の調整のもと、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）に対する優越性が認められた（いずれも $p<0.001$、図 2.7.3.2-1、図 2.7.3.2-10、及び図 2.7.3.2-15）。

体重のベースラインから主要評価時点までの変化量の範囲は、以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：-3.8 kg（GPGP 試験、投与 52 週時）から-7.0 kg（GPGK 試験、投与 40 週時）
- Tirzepatide 10 mg 群：-7.5 kg（GPGP 試験、投与 52 週時）から-8.5 kg（GPGO 試験、投与 52 週時）
- Tirzepatide 15 mg 群：-9.5 kg（GPGK 試験、投与 40 週時）から-10.9 kg（GPGI 試験、投与 40 週時）



Abbreviations: Dula = dulaglutide; LS = least-squares; mITT = modified intent to treat; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antihyperglycemic medication; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: Efficacy Estimand: MMRM analysis, mITT population (efficacy analysis set). Data presented are LS means ± standard errors.
*** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

図 2.5.4-2　体重のベースラインから主要評価時点までの変化量（mITT 集団、EAS）（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）

単独療法：GPGO 及び GPGK 試験

GPGO 及び GPGK 試験では、いずれの tirzepatide 群でも、単独療法でベースラインから主要評価時点までに対照群と比較して統計学的に有意な体重減少が認められた（図 2.5.4-2）。

併用療法：GPGP 及び GPGI 試験

Tirzepatide は、インスリン グラルギン又は経口血糖降下薬との併用下でも体重減少が認められた（図 2.5.4-2）。

インスリンは体重増加を引き起こすとされているが（Brown et al. 2017、Apovian et al. 2019）、インスリン グラルギンを併用した GPGI 試験では、いずれの tirzepatide 群でも、ベースラインから主要評価時点までにプラセボ群と比較して統計学的に有意な体重減少が認められた（図 2.5.4-2）。このことから、tirzepatide を上乗せすることで、インスリン治療による体重増加を打ち消せることが示唆された。また、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な血糖コントロールが認められたにもかかわらず、主要評価時点のインスリン使用量はプラセボ群と比較して

tirzepatide 群で少なかった（表 2.7.3.2-35）ことから、tirzepatide を投与することによりインスリン使用量を減らせる可能性が示唆された。

プラセボ群で認められた体重増加は、インスリン使用量の増加を反映していると考えられた。

体重減少の目標値を達成した被験者の割合

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点で体重が 5%、10%、及び 15%以上減少した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に高かった（図 2.7.3.3-5、すべて $p<0.05$）。GPGP 試験では、tirzepatide 群で投与 52 週時に体重減少の目標値を達成した被験者の割合は、GPGO 試験の結果と類似していた。

GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験の tirzepatide 群で各目標値を達成した被験者の割合は以下のとおりであり、tirzepatide を投与することで、多くの患者がガイドラインで推奨されている目標値（第 2.5.1.2.3 項）を達成できることが示された。また、ガイドラインで推奨されているよりも厳しい体重減少の目標値の達成が、多くの患者で実現可能であることが示唆された。

目標値	Tirzepatide 群で目標値を達成した被験者の割合
5%以上の体重減少	43.9%（GPGP 試験 5 mg 群）～89.3%（GPGO 試験 15 mg 群）
10%以上の体重減少	19.6%（GPGP 試験 5 mg 群）～66.7%（GPGO 試験 15 mg 群）
15%以上の体重減少	6.8%（GPGP 試験 5 mg 群）～44.7%（GPGO 試験 15 mg 群）

体重の経時推移

体重のベースラインからの変化量の結果は、いずれの観察時点でも一貫していた。GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、体重はいずれの tirzepatide 群でも投与 4 週時から主要評価時点まで継続して減少した（図 2.7.3.2-5、図 2.7.3.2-9、図 2.7.3.2-14、及び図 2.7.3.2-19）。

体重のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して投与 4 週時以降のすべての評価時点で統計学的に有意に大きかった。

2.5.4.5.3.3 脂質

T2DM で見られるインスリン欠乏及びインスリン抵抗性は、リポタンパク質濃度の増加、小粒子高密度 LDL の濃度の増加、及び HDL コレステロール濃度の減少による高トリグリセリド血症を特徴とする糖尿病性の脂質異常症の病因にも関与している（Taskinen and Boren 2015）。

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、血糖の低下とともに、主要評価時点の中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールが、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから低下、HDL コレステロールが上昇した（表 2.7.3.2-8、表 2.7.3.2-18、表 2.7.3.2-26、及び表 2.7.3.2-34）。

中性脂肪のベースラインから主要評価時点までの低下率は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に大きかった（図 2.7.3.3-6）。

2.5.4.5.4 患者報告アウトカム

DTSQ は、糖尿病治療に対する患者の満足度を評価する臨床的に重要な質問票である。この質問票は 100 超の言語に翻訳されており、様々な地域で広く使用されている（Saisho 2018）。標準バージョン（DTSQs）とベースラインからの変化を評価するバージョン（DTSQc）を組み合わせて使用することで、患者が以前の治療に満足している場合に新しい治療の満足度を過小評価する「天井効果」を克服するとされている（Bradley et al. 2007）。

GPGO 試験では、DTSQ のうち、「最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じた」及び「治療満足度の合計スコア」の 2 項目のスコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。また、「最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じた」のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群と違いが認められなかった（表 2.7.3.2-10）。

2.5.4.5.5 部分集団解析

第 3 相試験では、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性の違いによる有効性への影響を探索的に検討するため、HbA1c 及び体重のベースラインから主要評価時点までの変化量について、部分集団解析を実施した。投与群－部分集団の交互作用の検定では有意水準を 0.1 とした。第 2.7.3.3.3 項では、主に HbA1c のベースラインから主要評価時点までの変化量についての結果を示した。

いずれの試験でも、ほとんどの部分集団で投与群との交互作用は認められず、tirzepatide の有効性は、部分集団にかかわらず一貫して認められた（第 2.7.3.3.3 項）。

2.5.4.5.6 GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団及び全体集団の結果の比較

GPGK 及び GPGI 試験では、以下に示す理由から、日本人集団及び全体集団の有効性の結果に一貫性が認められると考えられる。したがって、これらの国際共同治験の結果を日本人の有効性の評価に用いることが可能であると判断した。

- 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性について、性別、体重、及び BMI で全体集団と日本人集団とで異なる傾向が認められたが（第 2.7.3.3.3.1.2 項）、いずれの試験でも性別及び BMI は HbA1c 変化量について投与群との交互作用が認められなかったこと（第 2.7.3.3.3 項）から、全体集団と日本人集団の有効性の結果の一貫性を評価するために問題となる違いではないと考えられた。
- 日本人集団では、HbA1c、体重、及び空腹時血糖値に関するいずれの評価項目でもプラセボ群と比較して tirzepatide 群で有効な結果が得られており、全体集団と同様の傾向が認められた（第 2.7.3.3.3.1.3 項）。

2.5.4.5.7 効果の持続

GPGO 及び GPGP 試験の HbA1c の結果から、tirzepatide の週 1 回投与で認められた有効性が 52 週間維持することが確認された。

GPGO 及び GPGP 試験では、HbA1c は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 4 週時から低下した。HbA1c のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でも投与 24 週時におおむね最大になり、投与 52 週時まで維持された（図 2.7.3.2-2、図 2.7.3.2-6）。

2.5.4.6　有効性の結論

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験の結果、tirzepatide は、対照群と比較して統計学的に有意で、かつ臨床的に意味のある HbA1c 低下及び体重減少をもたらすことが示された。また、GPGP 試験の結果、tirzepatide は経口血糖降下薬との併用下で、臨床的に意味のある HbA1c 低下及び体重減少をもたらすことが示された。これらの有効性は 52 週間持続することが確認された。また、実臨床で tirzepatide による治療の対象となり得る幅広い治療ステージの集団で、tirzepatide の有効性が認められた。

糖尿病治療ガイド、及び EASD/ADA コンセンサスガイドラインなどの国際ガイドラインでは、T2DM 患者は HbA1c 7.0%以下（Davies et al. 2018）又は 7.0%未満（日本糖尿病学会 2020、ADA 2021b）を目標とすることが提案されている。また、体重減少の目標値として、糖尿病治療ガイドでは肥満者はまず 3%（日本糖尿病学会 2020）、ADA のガイドラインでは肥満又は過体重を有する患者は 5%超を目標とすべきとされている（ADA 2021c）。GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験の結果、tirzepatide を投与することで、多くの患者がガイドラインで推奨されている HbA1c 及び体重減少の目標値を達成できることが示された。また、ガイドラインで推奨されているよりも厳しい目標値の達成が、多くの患者で実現可能であることが示唆された。

T2DM の治療に対する tirzepatide の臨床的価値は、血糖コントロール、体重減少、脂質代謝などに関連する他の副次評価項目でも認められ、tirzepatide を投与することで、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値、中性脂肪がベースラインから低下した。これらの結果から、tirzepatide は、心血管リスク増加に関連する様々な評価項目に有意義な影響を及ぼすことが示唆された（Cavalot et al. 2011、Budoff 2016、Tada et al. 2018、Neeland et al. 2019、Xia and Yin 2019、Ross et al. 2020）。

血糖値の低下及び体重減少といった複数の治療目標を同時に達成できることや、週 1 回の簡便な投与方法は、服薬アドヒアランスの改善につながる可能性があり（Polonsky 2016）、T2DM などの慢性疾患患者の転帰を決定づける重要な要因となる。Tirzepatide は複数の用量を有するため、患者中心の治療アプローチ（Inzucchi et al. 2015、ADA 2021c）という観点から、医療関係者が個々の患者のニーズに応じて tirzepatide の用量を選択することができることにつながる。

2.5.5　安全性の概括評価

健康被験者及び実臨床同様に多様な罹病期間、併用療法、併存疾患、及び合併症を有する T2DM 患者を対象とした第 1～3 相の 19 試験で、tirzepatide の安全性を検討した。安全性の評価には、重篤な有害事象、死亡、及び注目すべき有害事象を含む tirzepatide に関連する有害事象を用いた。また、下記の点についても詳細に評価した。

- GLP-1 受容体作動薬での安全性評価項目：胃腸関連有害事象に対する忍容性、膵外分泌の安全性、甲状腺関連の安全性、心血管系の安全性、及び悪性腫瘍
- 対象疾患又は対象患者集団で重要な安全性パラメータ：低血糖、糖尿病網膜症合併症、腎機能関連の安全性、脱水、及び心血管系の安全性（不整脈及び心伝導障害の有害事象を含む）
- その他の注目すべき安全性項目
  - 本 2.5.5 項で扱う項目：肝機能関連の安全性、並びに胆嚢障害、免疫原性、過敏症反応、注射部位反応、及び過量投与に関する評価
  - 第 2.7.4 項のみで扱う項目：重症持続性高血糖、大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為、代謝性アシドーシス、並びに切断又は末梢血行再建

有害事象及びその他の安全性評価項目の結果は、無作為割り付けされた投与群ごとに記載する。試験開始から数週間は用量漸増期間であることから、有害事象又はその他の安全性評価項目が発現した時点の実際の tirzepatide の用量は、割り付けられた維持用量より低い場合もあった。

医学的評価及び判定、投与量との関連性、生物学的な妥当性、並びにその他の因子に加えて、推定統計量及び記述統計量を含む安全性データの総合的評価により、ADR を決定した。GLP-1 受容体作動薬で認められていない新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.1　安全性の解析

本 2.5.5 項では国内第 3 相試験 2 試験（GPGO 試験、GPGP 試験）及び併合解析の結果を示す。

併合解析

本製造販売承認申請を支持する主要な安全性データは tirzepatide の臨床開発プログラムの第 2 相及び第 3 相試験に基づいている。これらの安全性データは、tirzepatide の安全性上の懸念を特定するため、5 つの異なる解析対象集団として併合された（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1　　Tirzepatide の製造販売承認申請の安全性の併合解析

Analysis Set	Description	Studies Included	Total N	Treatment Groups Included
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (AS1)	Integrated dataset for comparison of tirzepatide doses with placebo for studies with a placebo group and the dose-escalation scheme proposed for labeling	GPGK GPGI	953	TZP_ALL (N=718) TZP 5 mg (N=237) TZP 10 mg (N=240) TZP 15 mg (N=241) Placebo (N=235)
Phase 3 Dose Effect Analysis Set (AS2)	Integrated dataset for dose comparison, which included all studies with the dose-escalation scheme proposed for labeling	GPGK GPGL GPGH GPGM GPGI GPGO GPGP	5119	TZP_ALL (N=5119) TZP 5 mg (N=1701) TZP 10 mg (N=1702) TZP 15 mg (N=1716)
Phase 2/3 Analysis Set (AS3)	Integrated dataset for pooled tirzepatide doses across all Phase 2 and 3 studies	GPGB GPGF GPGK GPGL GPGH GPGM GPGI GPGO GPGP	5415	TZP_ALL (N=5415)
Phase 2/3 Placebo-Controlled Analysis Set (AS4)	Integrated data with all placebo-controlled Phase 2 and 3 studies	GPGB GPGF GPGK GPGI	1274	TZP_ALL (N=962) Placebo (N=312)
CV Meta-Analysis Set (AS5)	Integrated dataset for CV meta-analysis	GPGB GPGK GPGL GPGH GPGM GPGI GPGO	7215	TZP_ALL (N=4887) Pooled Comparators (N=2328)

Abbreviations: AS = analysis set; CV = cardiovascular; N = number of patients; TZP = tirzepatide.

Analysis Set 1（AS1）は、第 3 相試験で用いた用量漸増法を採用し、かつプラセボを対照薬とした試験の併合解析とした。プラセボを対照とした比較は、純粋な効果を評価する頑健な方法である。AS1 は、第 2 相試験で用いた異なる用量漸増法に関連する潜在的な交絡因子の影響は受けない。

Analysis Set 2（AS2）は、3 用量の tirzepatide 群での曝露量及び安全性を評価するための主要な併合解析である。AS2 は、第 2 相試験で用いた異なる用量漸増法に関連する潜在的な交絡因子の影響は受けない。

Analysis Set 3（AS3）は、主に稀な有害事象の発現割合を評価するために、すべての第 2 相及び第 3 相試験の tirzepatide 群を併合した。

Analysis Set 4（AS4）は、精査を必要とするその他の安全性のシグナルを特定するため、第 2 相及び第 3 相のプラセボ対照試験の併合解析とした。

Analysis Set 5（AS5）は、心血管メタ解析で、治験薬の投与期間が 26 週間以上で、プラセボ又は実薬の対照群が設定されている第 2 相及び第 3 相試験を含めた。第 2 相試験の GPGF 試験は、

投与期間が 26 週間未満の試験であったことから AS5 に含めなかった。また、国内第 3 相試験の GPGP 試験は、対照群を設定していなかったことから AS5 に含めなかった。AS5 に含めなかった GPGF 及び GPGP 試験では死亡が認められなかったことから、全死亡を報告するための解析にも AS5 を用いた。

注目すべき有害事象を検討するために、必要に応じて、個別試験での tirzepatide 群と実薬対照群の比較の結果を示した。

2.5.5.2　重要な安全性評価項目

2.5.5.2.1　曝露状況

GPGO 試験では、636 例が無作為割り付けされ、治験薬を 1 回以上投与された（tirzepatide 5 mg 群：159 例、tirzepatide 10 mg 群：158 例、tirzepatide 15 mg 群：160 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：159 例）。治験薬の平均曝露期間は、47.0～49.4 週間と投与群間で類似していた。

GPGP 試験では、443 例が無作為割り付けされ、tirzepatide を 1 回以上投与された（tirzepatide 5 mg 群：148 例、tirzepatide 10 mg 群：147 例、tirzepatide 15 mg 群：148 例）。Tirzepatide の平均曝露期間は、46.2～49.7 週間と投与群間で類似していた。

すべての第 3 相試験（AS2）では、5119 例が tirzepatide を投与され、曝露量は 4721 人年であった。このうち、tirzepatide の投与期間が 1 年（52 週間）以上であった被験者は 2375 例、1.5 年（78 週間）以上であった被験者は 535 例、2 年（104 週間）以上であった被験者は 17 例であった。

AS2 に含まれる 3 用量の tirzepatide 群間で、治験薬の曝露量に意味のある差は認められなかった。

- Tirzepatide 5 mg 群：1587.7 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：1569.0 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：1564.3 人年

第 2 相及び第 3 相試験（AS3）で治験薬を投与された被験者は計 7769 例であった。このうち、計 5415 例が tirzepatide を投与され、曝露量は 4833.1 人年であった。計 312 例がプラセボを投与され、計 2042 例が実薬対照薬を投与された。

Tirzepatide を投与された被験者数及び投与期間を踏まえると、tirzepatide の臨床開発プログラムでの tirzepatide 曝露量は、初回の製造販売承認申請として適切であると考える（ICH 1994、厚生労働省 2010）。

また、経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（厚生労働省 2010）で要求されている、以下の日本人症例数をほぼ満たしている。

- 単独療法：少なくとも 6 ヵ月以上投与された症例が 300 例以上、かつ 1 年以上投与された症例が 100 例以上
- 既承認の経口血糖降下薬との併用療法：1 年以上投与された症例が併用薬群ごとに 50 例以上（SU 薬については 100 例以上）

2.5.5.2.2 有害事象

2.5.5.2.2.1 比較的よく見られる有害事象

GPGO 試験で発現割合が高かった有害事象は各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群でおおむね同様であった。発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であった。各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で発現割合が最も高かった有害事象は悪心、便秘、下痢、上咽頭炎、及び食欲減退であった。

GPGP 試験で最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」であった。各 tirzepatide 群で発現割合が最も高かった有害事象は、悪心及び上咽頭炎であった。

AS1 での有害事象の発現例数及び発現割合は、tirzepatide 群（501 例［69.8%］）及びプラセボ群（157 例［66.8%］）で類似していた。発現割合が 5%以上であった有害事象の大部分は胃腸関連有害事象であった（表 2.5.5-2）。SOC「胃腸障害」以外の有害事象のうち、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で多く認められた PT は食欲減退及びリパーゼ増加の 2 事象のみであった。

表 2.5.5-2 いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象（AS1）

基本語	Preferred term	n (%)					TZP ALL vs Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
悪心	Nausea	29 (12.2)	37 (15.4)	44 (18.3)	110 (15.3)	10 (4.3)	<0.001
下痢	Diarrhoea	28 (11.8)	32 (13.3)	39 (16.2)	99 (13.8)	21 (8.9)	0.050
上咽頭炎	Nasopharyngitis	25 (10.5)	16 (6.7)	23 (9.5)	64 (8.9)	33 (14.0)	0.027
食欲減退	Decreased appetite	13 (5.5)	23 (9.6)	27 (11.2)	63 (8.8)	3 (1.3)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	19 (8.0)	18 (7.5)	13 (5.4)	50 (7.0)	6 (2.6)	0.013
嘔吐	Vomiting	12 (5.1)	12 (5.0)	22 (9.1)	46 (6.4)	5 (2.1)	0.010
便秘	Constipation	14 (5.9)	14 (5.8)	16 (6.6)	44 (6.1)	3 (1.3)	0.003
リパーゼ増加	Lipase increased	7 (3.0)	3 (1.3)	13 (5.4)	23 (3.2)	6 (2.6)	0.602
高血糖	Hyperglycaemia	6 (2.5)	5 (2.1)	4 (1.7)	15 (2.1)	47 (20.0)	<0.001

Abbreviation: AS = analysis set; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from the Cochran-Mantel Haenszel test of general association stratified by study.

すべての第 3 相試験の tirzepatide 群（AS2）での有害事象を解析した結果、最も多く認められた有害事象は AS1 と同様に、悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、消化不良、便秘、上咽頭炎、及びリパーゼ増加であった。Tirzepatide の用量が高いほど多く認められた有害事象は、悪心、食欲減退、及び嘔吐であった（表 2.7.4.2-8）。

AS2 の tirzepatide 群で発現した有害事象の重症度は、54.1%（1967 例）で軽度、35.2%（1279 例）で中等度、10.7%（390 例）で高度であった。有害事象を最悪重症度別に解析した結果、各重症度の有害事象の発現割合は tirzepatide 群間で同様であった。

Tirzepatide の効果に、内因的要因（年齢、性別、人種・民族、ベースラインの BMI、ベースラインの eGFR）又は外因的要因（併用薬、地域）による違いは認められなかった。

2.5.5.2.2.2　死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.2.2.2.1　死亡

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、死亡は認められなかった。

第 2 相試験では死亡は認められなかった。第 3 相試験では治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、計 80 例が死亡した。その内訳は tirzepatide 群で 41 例（曝露量で調整した件数：0.76 件/100 人年）、併合された対照群で 39 例（曝露量で調整した件数：0.86 件/100 人年）であった（AS5）。全死亡のハザード比は 0.80（95%信頼区間：0.51～1.25）であった。Tirzepatide の臨床開発プログラム全体で、最も多かった死因は心血管死及び感染症であった。心血管死は主に心突然死（20 例）であり、感染症には COVID-19 の世界的流行に関連する感染（20 例）が含まれた（表 2.7.4.2-13）。T2DM 患者、特に進行した T2DM 又は心血管系疾患の危険因子を有する患者では、心血管死は予測される死因である。一方、COVID-19 の世界的流行は予測されなかったが、T2DM 患者は COVID-19 に関連する感染症により予後不良になるリスクが高い併存疾患を有している可能性がある。

第 1 相試験の生物薬理学試験及び臨床薬理学試験では死亡は認められなかった。

2.5.5.2.2.2.2　重篤な有害事象

GPGO 試験では、重篤な有害事象は 39 例（6.1%）に 51 件認められた。重篤な有害事象の発現割合は、各 tirzepatide 群で 4.4%～6.3%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 8.8%であった。

GPGP 試験では、重篤な有害事象は 24 例（5.4%）に 28 件認められた。重篤な有害事象を発現した被験者の大部分が tirzepatide 10 mg 群（11 例［7.5%］）及び 15 mg 群（11 例［7.4%］）であった。

AS1 での重篤な有害事象の発現割合は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた（tirzepatide 群：39 例［5.4%］、プラセボ群：13 例［5.5%］）。最も多く認められた重篤な有害事象は、SOC「心臓障害」及び「感染症および寄生虫症」に分類された（表 2.7.4.2-14）。

AS2 での重篤な有害事象の発現割合は、以下のとおり 3 用量の tirzepatide 群間で類似していた。

- Tirzepatide 5 mg 群：134 例（7.88%）
- Tirzepatide 10 mg 群：135 例（7.93%）
- Tirzepatide 15 mg 群：122 例（7.11%）

重篤な有害事象を、個々の試験で検討した結果、重篤な有害事象の発現割合は tirzepatide の単独投与試験である GPGK 試験で最も低かった（tirzepatide 群：2.2%、プラセボ群：2.6%）。重篤な有害事象の発現割合が高かった試験は GPGI 試験（tirzepatide 群：8.7%、プラセボ群：8.3%）及び GPGM 試験（tirzepatide 群：9.8%、インスリン グラルギン群：13.0%）であった。GPGI 試験では、被験者は治療背景としてインスリン グラルギンを投与されていた。GPGM 試験では、被験者は心血管疾患のリスクが高く、経口血糖降下薬 1～3 剤（メトホルミン、SU 薬、SGLT-2 阻害薬）を投与されていた。糖尿病の罹病期間が長い、心血管系疾患の危険因子が多い、又は併用する治験薬が多い患者集団を対象とした試験では、重篤な有害事象の発現割合が高くなる。したがって、重篤な有害事象の発現割合が試験の特徴に関連して異なることは予測されたことであった。第 3 相試験での重篤な有害事象の発現割合の範囲は、セマグルチド 1 mg の 5 つの試験か

らなる SUSTAIN プログラムで報告されている発現割合（5.0%～9.4%）と同程度であった（Ahrén et al. 2017、Aroda et al. 2017、Sorli et al. 2017、Ahmann et al. 2018、Rodbard et al. 2018）。

2.5.5.2.2.3　有害事象による治験薬の投与中止

GPGO 試験では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、8.3%であった（表 2.7.4.2-1）。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 7.5%、tirzepatide 10 mg 群で 10.1%、tirzepatide 15 mg 群で 10.0%、及びデュラグルチド 0.75 mg 群で 5.7%であった。最も多く治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」であり、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 群（0.6%）と比較して各 tirzepatide 群で高く、また tirzepatide 5 mg 群（4.4%）及び 10 mg 群（2.5%）と比較して tirzepatide 15 mg 群（6.9%）で高かった。

GPGP 試験では有害事象により治験薬を投与中止した被験者の割合は、全体で 7.4%であった（表 2.7.4.2-2）。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 5.4%、tirzepatide 15 mg 群で 11.5%であり、tirzepatide 15 mg 群で最も高かった。最も多く治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」であり、治験薬の投与を中止した被験者の割合は tirzepatide 10 mg 群（2.7%）及び 15 mg 群（2.7%）で類似していた。

AS1 での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりも tirzepatide 群で高かった（tirzepatide 群：48 例［6.7%］、プラセボ群：6 例［2.6%］）。

Tirzepatide の主な投与中止理由は胃腸関連有害事象であり、悪心、下痢、胃腸障害、嘔吐、及び消化不良が含まれた。Tirzepatide は GIP 受容体及び GLP-1 受容体と結合することで作用すること、並びに GLP-1 受容体作動薬では治験薬の投与中止理由として胃腸関連の有害事象が最も多いことから、これらの結果は予測されたものであった。AS1 での有害事象による治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線を第 2.7.4 項に示した（図 2.7.4.4-1）。

すべての第 3 相試験（AS2）での tirzepatide の投与中止に至った有害事象の発現割合は、tirzepatide の用量が高いほど高かった。

- Tirzepatide 5 mg 群：121 例（7.11%）
- Tirzepatide 10 mg 群：145 例（8.52%）
- Tirzepatide 15 mg 群：169 例（9.85%）

第 3 相試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.0%～9.4%であった（表 2.5.5-3）。この結果の範囲は、SUSTAIN プログラムで報告されたセマグルチド 1 mg 群の結果（5.0%～10.0%）と同程度であった（Ahrén et al. 2017、Aroda et al. 2017、Sorli et al. 2017、Ahmann et al. 2018、Rodbard et al. 2018）。

治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象は、第 2.5.5.2.3.2 項で詳述する。

表 2.5.5-3　　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（第 3 相試験）
（安全性解析対象集団）

Study (Planned Treatment Duration) Background Therapy	Treatment (N)	Patients who DC due to AE n (%)
GPGK (40 weeks) None	TZP_ALL (N=363) Placebo (N=115)	18 (5.0) 3 (2.6)
GPGL (40 weeks) Metformin	TZP_ALL (N=1409) Semaglutide 1.0 mg (N=469)	108 (7.7) 19 (4.1)
GPGH (52 weeks) Metformin ± SGLT-2i	TZP_ALL (N=1077) Insulin degludec (N=360)	101 (9.4) 5 (1.4)
GPGM (52 weeks) ± Metformin ± SU ± SGLT-2i	TZP_ALL (N=995) Insulin glargine (N=1000)	81 (8.1) 29 (2.9)
GPGI (40 weeks) Insulin glargine ± Metformin	TZP_ALL (N=355) Placebo (N=120)	30 (8.5) 3 (2.5)
GPGO (52 weeks) None	TZP_ALL (N=477) Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	44 (9.2) 9 (5.7)
GPGP (52 weeks) 1 OAM	TZP_ALL (N=443)	33 (7.4)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinued; N = number of patients in population; n = number of patients with event; OAM = oral antihyperglycemic medication; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

2.5.5.2.3　注目すべき有害事象

2.5.5.2.3.1　低血糖

GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬などの現在市販されているインクレチン関連薬の低血糖の発現リスクは低いと考えられているが（Inkster et al. 2012、Saisho 2020）、インスリン又は SU 薬などのインスリン分泌促進薬と併用した場合は低血糖の発現リスクが高くなる（Zammitt and Frier 2005、Heller et al. 2020）。新たに投与した血糖降下薬による交絡を避けるため、tirzepatide の臨床開発プログラムでは、新たに血糖降下薬を投与した後（レスキュー治療後）に発現した低血糖事象を低血糖の主要解析から除外した。

第 3 相試験間で併用療法に用いられた血糖降下薬が均一ではないため、併合解析ではなく試験ごとに tirzepatide の低血糖の発現リスクを評価した。国内第 3 相試験である GPGO 試験（単独療法）及び GPGP 試験（経口血糖降下薬 1 剤併用）に加え、特定の注目すべき血糖降下薬との併用療法を用いた試験、又はコホートが 2 つ以上あった場合は、最も症例数の多い試験又はコホートを、その特定の併用療法下での低血糖の発現割合の根拠とした（第 2.7.4.4.2.7.2 項、図 2.7.4.4-10）。

重症低血糖

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、重症低血糖は報告されなかった。

他の第 3 相試験では、tirzepatide 群の 10 例（0.20%）で 12 件の重症低血糖が報告された。このうち 5 例がインスリン グラルギン又は SU 薬の併用療法下で計 5 件の重症低血糖を発現した。また、10 例 12 件のうち 5 例 7 件の重症低血糖が、維持用量に到達する前に報告された（第 2.7.4.4.2.7.3 項、表 2.7.4.4-63）。

臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖）又は重症低血糖

臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）は、国内第 3 相試験である GPGO 試験では tirzepatide 15 mg 群 2 例（1.3%）、GPGP 試験では SU 薬を併用した tirzepatide 5 mg 群 1 例（0.7%）及び tirzepatide 15 mg 群 3 例（2.0%）、並びにグリニド薬を併用した tirzepatide 10 mg 群 1 例（0.7%）で報告された。GPGO 試験のデュラグルチド 0.75 mg 群では認められなかった。

臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）又は重症低血糖を発現した被験者の割合は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。GPGK 試験（tirzepatide 単独投与）での報告数は、tirzepatide 群が 0 件、プラセボ群が 1 例 3 件（0.87%、0.03 件／年）であった。GPGI 試験（併用療法としてインスリン グラルギンを投与）での低血糖の発現割合は、tirzepatide 群が 14.17%～19.33%（0.43～0.64 件／年）、プラセボ群が 12.50%（0.44 件／年）であった。

メトホルミン療法下での、tirzepatide 群の SGLT-2 阻害薬の併用の有無別の低血糖発現割合及び発現率は、以下のとおりであった。

- GPGL 試験（メトホルミン）：0.21%～1.70%、0.0046～0.0212 件／年
- GPGH 試験部分集団（メトホルミン＋SGLT-2 阻害薬併用療法）：1.69%～2.68%、0.016～0.026 件／年（対照群：8.62%、0.1149）

SU 薬又はインスリン グラルギン併用療法下での tirzepatide 群の低血糖の発現割合及び発現率は、比較的高かった。

- GPGM 試験部分集団（SU 薬）：9.94%～13.76%、0.14～0.16 件／年（対照群［インスリン グラルギン群］：21.60%、0.41 件／年）
- GPGI 試験（インスリン グラルギン）：14.17%～19.33%、0.43～0.64 件／年

GPGL 試験では、臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖）又は重症低血糖の発現割合及び発現率は、セマグルチド 1 mg 群と比較して tirzepatide 15 mg 群で数値的に高かったが、全体として低かった。

- tirzepatide 5 mg 群：0.85%（0.0094 件／年）
- tirzepatide 10 mg 群：0.21%（0.0046 件／年）
- tirzepatide 15 mg 群：1.70%（0.0212 件／年）
- セマグルチド 1 mg 群：0.43%（0.0047 件／年）

要約

Tirzepatide が血糖コントロールに及ぼす作用は大きいにもかかわらず、tirzepatide に起因する低血糖の発現リスクは低かった。Tirzepatide をインスリン グラルギン又は SU 薬と併用した場合、臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）及び重症低血糖の発現リスクが増加したが、これは GLP-1 受容体作動薬やその他の血糖降下薬でも同様に確認されている。

2.5.5.2.3.2　胃腸関連有害事象

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で、胃腸関連有害事象は tirzepatide 投与により最も多く認められる有害事象であった。大部分は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至っ

た高度又は重篤な事象は少なかった。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は tirzepatide の用量漸増期間の初期に最も高く、各投与群の維持用量に達した後は低下した。Tirzepatide 群の 15.5%～30.9%が治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢、又は便秘を発現した。GPGO 試験で、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群の胃腸関連有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かった。

併合解析では、プラセボと比較した場合（AS1）及びすべての第 3 相試験（AS2）の tirzepatide 群で、最も多く認められた胃腸関連有害事象は、悪心、下痢、消化不良、嘔吐、及び便秘であった。AS2 では、tirzepatide 群で高度又は重篤な胃腸関連有害事象を発現した被験者は計 108 例（2.1%、うち高度 88 例［1.7%］、重篤 38 例［0.7%］）であり、高用量群で発現が増加することはなかった。Tirzepatide 群で胃腸関連有害事象を発現した被験者のうち、65.6%（1462 例）で軽度、30.4%（679 例）で中等度、3.9%（88 例）で高度であった。

SOC「胃腸障害」の有害事象では、悪心、嘔吐、及び下痢が、tirzepatide の有害事象として最も発現割合が高かった。AS2 での悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は tirzepatide 15 mg 群で最も高く、次いで tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 5 mg 群の順であった。いずれの tirzepatide 群でも、用量漸増期間に発現割合が高く、各投与群の維持用量に達した後は減少した。

胃腸関連有害事象による投与中止

第 2.5.5.2.2.3 項で示したとおり、tirzepatide の主な投与中止理由は、胃腸関連有害事象であった。

GPGO 試験で胃腸関連有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群（7 例［4.4%］）及び 10 mg 群（4 例［2.5%］）より tirzepatide 15 mg 群（11 例［6.9%］）で高く、またデュラグルチド 0.75 mg 群（1 例［0.6%］）と比較して各 tirzepatide 群で高かった。GPGP 試験で治験薬の投与を中止した被験者の割合は、tirzepatide 10 mg 群（4 例［2.7%］）及び 15 mg 群（4 例［2.7%］）で類似しており、tirzepatide 5 mg 群（2 例［1.4%］）より高かった。

AS2 で胃腸関連有害事象により tirzepatide の投与を中止した被験者は計 217 例（4.2%）であり、tirzepatide の用量が高いほど、tirzepatide の投与を中止した被験者の割合が高かった。

- tirzepatide 5 mg 群：55 例（3.23%）
- tirzepatide 10 mg 群：74 例（4.35%）
- tirzepatide 15 mg 群：88 例（5.13%）

AS2 での tirzepatide の投与中止に至った胃腸関連有害事象の中で、悪心、下痢、及び嘔吐が主な tirzepatide の投与中止理由であった。

2.5.5.2.3.3　腎機能関連の安全性

最長 6 ヵ月の反復投与毒性試験では、tirzepatide はラット及びサルの尿検査パラメータに毒性学的に重要な影響を及ぼさず、腎臓の病理組織学検査でも影響は認められなかった（第 2.6.6.3 項）。Tirzepatide の代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化、及びアミド加水分解である。代謝物は主に尿中及び糞便中に排泄され、未変化体の tirzepatide は尿中及び糞便中から検出されなかった。

第 1 相試験である GPGG 試験（GPGG 試験治験総括報告書［第 5.3.3.3.1 項］）、並びにすべての第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験の母集団 PK 解析（母集団 PK/PD 解析報告書［第 5.3.3.5.2 項］）では、腎不全は tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えなかった。

腎臓関連有害事象及び脱水関連の有害事象

国内第 3 相試験である GPGO 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例（0.6%）、GPGP 試験では tirzepatide 群の 2 例（0.5%）で軽度又は中等度で非重篤の腎臓関連有害事象が発現した。また、GPGO 試験では tirzepatide 群 1 例（0.2%）、GPGP 試験では tirzepatide 群 2 例（0.5%）で軽度で非重篤の脱水関連の有害事象が報告された。

腎臓関連有害事象は、AS1 では tirzepatide 群の 8 例（1.1%）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）に認められた。そのうち、SMQ「急性腎不全」に含まれる PT は tirzepatide 群の 0.7%及びプラセボ群の 0.4%に、SMQ「慢性腎臓病」に含まれる PT は tirzepatide 群の 0.7%及びプラセボ群の 0.4%に認められた。重篤又は高度の腎臓関連有害事象は認められなかった。すべての第 3 相試験（AS2）では、tirzepatide 群の 65 例（1.3%）に腎臓関連有害事象が認められた。そのうち、SMQ「急性腎不全」に含まれる PT は 0.84%、SMQ「慢性腎臓病」に含まれる PT は 0.63%に認められた。Tirzepatide の用量が高くなることによる腎臓関連有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

脱水関連の有害事象は、すべての第 3 相試験（AS2）では以下 16 例（0.31%）に認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（0.29%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.18%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例（0.47%）

16 例中 3 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）に、高度又は重篤な脱水関連の有害事象が認められた。脱水関連の有害事象が認められた 16 例中 5 例では、SMQ「急性腎不全」に含まれる事象も認められた。

個々の第 3 相試験を評価した結果、tirzepatide 群での腎臓関連有害事象及び脱水関連の有害事象の発現割合は、GPGK 試験で最も低く、GPGM 試験で最も高かった。GPGK 試験では被験者の糖尿病罹病期間が最も短く、その他の第 3 相試験と比較して合併症が少なかったこと、一方 GPGM 試験では腎機能障害を有する患者も組み入れたことから、これらの結果は各試験の対象患者集団を反映したものであった。第 3 相試験では、腎臓関連有害事象及び脱水関連の有害事象の発現割合はいずれも tirzepatide 群と対照群で類似していた（表 2.5.5-4、表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-4 腎臓関連有害事象の発現割合（第 3 相試験）

Treatment Group	n/N (%)						
	Study GPGK	Study GPGL	Study GPGH	Study GPGM	Study GPGI	Study GPGO	Study GPGP
TZP_ALL	1/363 (0.28)	13/1409 (0.92)	14/1077 (1.30)	28/995 (2.81)	7/355 (1.97)	0/477 (0)	2/443 (0.45)
Comparator[a]	0/115 (0)	3/469 (0.64)	5/360 (1.39)	35/1000 (3.50)	1/120 (0.83)	1/159 (0.63)	- -

Abbreviations: n = number of patients reporting at least 1 TEAE; N = total number of patients in study safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] The comparators were placebo (Studies GPGK and GPGI), semaglutide (Study GPGL), titrated insulin degludec (Study GPGH), and titrated insulin glargine (Study GPGM).

表 2.5.5-5 脱水関連の有害事象の発現割合（第 3 相試験）

Treatment Group	n/N (%)						
	Study GPGK	Study GPGL	Study GPGH	Study GPGM	Study GPGI	Study GPGO	Study GPGP
TZP_ALL	0/363 (0)	3/1409 (0.21)	4/1077 (0.37)	6/995 (0.60)	0/355 (0)	1/477 (0.21)	2/443 (0.45)
Comparator[a]	0/115 (0)	2/469 (0.43)	0/360 (0)	4/1000 (0.40)	0/120 (0)	0/159 (0)	- -

Abbreviations: n = number of patients in category; N = total number of patients in treatment group; TZP = tirzepatide.

[a] The comparators were placebo (Studies GPGK and GPGI), semaglutide (Study GPGL), titrated insulin degludec (Study GPGH), and titrated insulin glargine (Study GPGM).

腎機能

eGFR のカテゴリーを維持した又は投与開始後にベースライン時より低いカテゴリーに推移した被験者の割合は、AS1 では tirzepatide 群とプラセボ群で類似しており、AS2 では 3 用量の tirzepatide 群で類似していた。AS1 では UACR のカテゴリーを維持した又は高いカテゴリーに推移した被験者の割合は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で低く、AS2 では 3 用量の tirzepatide 群で類似していた。AS2 で、投与 40 週時の UACR は tirzepatide 群でベースラインから大きく低下した（ベースラインからの低下率：-16%～-23%）。UACR の投与 40 週時のベースラインからの低下率は、tirzepatide の用量が高いほど大きかった。

Tirzepatide の長期投与（GPGM 試験、最長 104 週間）が腎機能に及ぼす影響を評価する解析では、3 用量の tirzepatide 群で腎機能パラメータに差は認められなかった。

腎機能障害を有する T2DM 患者での腎機能関連の安全性の評価

第 3 相試験である GPGM 試験では、腎機能障害を有する T2DM 患者の部分集団（440 例）を対象として腎機能関連の安全性を評価した。腎機能障害を有する被験者は、ベースラインの eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 未満又はベースラインの UACR が 300 mg/gCr 超の被験者と定義した。インスリン グラルギンは腎機能を変化させないと考えられており、GPGM 試験のこの部分集団では腎機能関連の安全性は tirzepatide 群とインスリン グラルギン群で同様であった。

GPGM 試験には、eGFR が 30 mL/分/1.73m^2 未満の被験者も含まれた。腎機能障害は、tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えなかった。したがって、腎機能障害患者又は透析患

者でも、推奨された用法用量を調整する必要性は認められなかった。認められた脱水の大部分は、胃腸関連有害事象のみに起因する体液量減少ではなく、基礎疾患として慢性腎臓病がある場合の急性の感染症など、原因は多因子的であった。T2DM 患者に対する tirzepatide 投与は、プラセボ投与と比較して腎機能を大きく変化させることはなく、アルブミン尿を低下させた。腎機能障害を有する被験者での tirzepatide の腎機能関連の安全性は、インスリン グラルギンと類似していた。

2.5.5.2.3.4　膵外分泌の安全性

T2DM 患者は、糖尿病を有していない集団と比較して、膵炎の発現リスクが増加する（Noel et al. 2009）。近年の研究では、GLP-1 受容体作動薬による治療下の T2DM 患者で急性膵炎の発現リスクが増加するエビデンスは得られていない（Marso et al. 2016a、Marso et al. 2016b、 Holman et al. 2017、Monami et al. 2017、Storgaard et al. 2017、Gerstein et al. 2019、Pinto et al. 2019、Cao et al. 2020、Trujillo 2020）。

インクレチン関連薬と膵炎の因果関係は確立されていないが、tirzepatide の臨床開発プログラムの臨床試験では、慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する患者は組入れ対象から除外された。試験期間中に治験担当医師から急性又は慢性の膵炎と診断された被験者では、治験薬の投与を中止することが規定された。

膵炎

国内第 3 相試験である GPGO 試験では、CEC による判定の対象となった膵関連有害事象が 11 例（tirzepatide 群：8 例［1.7%］、デュラグルチド 0.75 mg 群：3 例［1.9%］）に 11 件発現し、このうち tirzepatide 15 mg 群の 1 例で報告された 1 件が CEC によって急性膵炎と確定された。GPGP 試験では、7 例（1.6%）の膵関連有害事象 7 件が CEC による判定の対象となったが、急性膵炎と判定された事象はなかった。

すべての第 2 相及び第 3 相試験（AS3）の tirzepatide 群では、膵炎の疑いが 61 例（1.13%）に 64 件発現し、CEC で検討された。Tirzepatide 群の 13 例（0.24%）で 14 件の急性膵炎が CEC によって確定された。Tirzepatide 群で慢性膵炎と判定された被験者はいなかった。第 2 相及び第 3 相試験のすべての対照群では、セマグルチド群の 3 例（0.13%）で急性膵炎、インスリン グラルギン群の 1 例（0.04%）で慢性膵炎が CEC によって確定された。

AS3 での曝露量で調整した急性膵炎の発現率（例/100 人年）は、tirzepatide 群が 0.23 例/100 人年、実薬対照薬併合群が 0.11 例/100 人年と低かった。すべての第 3 相試験（AS2）で急性膵炎を発現した被験者は、3 用量の tirzepatide 群間で均等に分布していた。すべての第 2 相及び第 3 相試験（AS3）で認められた急性膵炎は、いずれも軽度から中等度であった。

膵酵素

国内第 3 相試験である GPGO 試験では、投与 52 週時の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースラインからの変化量は、3 つの tirzepatide 群で類似しており、いずれもデュラグルチド 0.75 mg 群より高かった。GPGP 試験では投与 52 週時の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースラインからの変化量は、tirzepatide 15 mg 群で最も大きかった。

すべての第 3 相試験（AS2）では、tirzepatide 群で p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値が上昇した。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は投与 24 週時に定常状態に達し、その後は投与 52 週時まで比較的一定の状態で維持された（図 2.7.4.4-9）。p-アミラーゼ値のベースラインからの変化量は、投与開始後のいずれの評価時点でも、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で 5 mg 群と比較して大きかった。リパーゼ値のベースラインからの変化量は、tirzepatide の用量が高いほど大きかった。ただし、複数の GLP-1 受容体作動薬を用いた研究で示されているとおり、膵酵素レベルの上昇のみでは膵炎発症を示唆する根拠とはならない（Nauck et al. 2017、Steinberg et al. 2017）。

要約

Tirzepatide の臨床試験中に急性膵炎と判定された症例は少数であり、tirzepatide 投与による膵炎の発現リスクは、インクレチン関連薬の添付文書やインタビューフォームで述べられている T2DM 患者での発現リスクと類似している（Ozempic SmPC 2021、Ozempic USPI 2021、オゼンピック医薬品インタビューフォーム 2021、Trulicity SmPC 2021、Trulicity USPI 2021、トルリシティ医薬品インタビューフォーム 2021）。GPGL 試験では、膵炎の発現割合は tirzepatide 群で 0.28%、セマグルチド群で 0.64%であった。セマグルチドの血糖コントロールを評価した臨床試験では、CEC により確定された急性膵炎の、曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、セマグルチド 1 mg 投与で 0.3 例/100 人年（Ozempic USPI 2021）であり、第 2 相及び第 3 相試験での tirzepatide 群の 0.23 例/100 人年と類似していた。

第 2 相及び 3 相試験（AS3）で認められた tirzepatide 群の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースラインからの変化量は、GLP-1 受容体作動薬の対照群（セマグルチド及びデュラグルチド）とは類似しており、非 GLP-1 受容体作動薬の対照群と比較して大きかった（表 2.7.4.4-58）。

マウス、ラット、及びサルを対象とした非臨床毒性試験で、tirzepatide に関連のある膵外分泌への有害な影響は認められなかった（第 2.4.5.3 項）。膵炎のリスクを示唆するような非臨床データは得られていない。

全体として、得られたエビデンスは、tirzepatide と膵炎の発現割合増加の関連を裏付けるものではなかった。

2.5.5.2.3.5　甲状腺関連の安全性

持続性 GLP-1 受容体作動薬の非臨床試験では、臨床用量での曝露量に比較的近い曝露量でげっ歯類に甲状腺 C 細胞過形成及び甲状腺 C 細胞腫瘍が認められている（オゼンピック®添付文書 2021、トルリシティ®添付文書 2021）。現在までに GLP-1 受容体作動薬とヒトでの甲状腺 C 細胞腫瘍発生の関連性を裏付けるデータはないが、GLP-1 受容体作動薬の添付文書に記載された禁忌に従い、tirzepatide の臨床試験プログラムでは本人又は家族が甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴を有する患者は組入れ対象から除外した。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験で、tirzepatide の週 2 回皮下投与により、甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発生が増加した。雌雄のいずれでも tirzepatide 0.15、0.5、及び 1.5 mg/kg の用量で甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫又は癌）の発生が増加した。ラットの試験で用いた高用量（1.5 mg/kg）群での曝露量は、臨床最高用量である 15 mg を週 1 回投与した際の曝露量に相当する。本試験で認められた tirzepatide による甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発生の増加は、持続

性 GLP-1 受容体作動薬で報告された甲状腺の所見と一致していた。なお、GLP-1 受容体作動薬を用いたサルの試験では、これらの C 細胞病変の発生の増加は認められていない（Bjerre Knudsen et al. 2010、Vahle et al. 2015）。

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験を含む、第 1～3 相試験からなる tirzepatide の臨床試験プログラムでは、悪性甲状腺腫瘍、甲状腺髄様癌、及び C 細胞過形成の有害事象はなかった。

C 細胞の過形成及び腫瘍の発現を示唆する徴候としてカルシトニン増加をモニタリングした。国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、投与開始後のカルシトニン値が 35 ng/L 超であった被験者はいなかった。すべての第 3 相試験（AS2）では、tirzepatide 群の 16 例で投与開始後にカルシトニン値が 50%以上増加し、カルシトニン値の絶対値が 35 ng/L 以上となった。第 2 相試験では、この基準に該当した被験者はいなかった。16 例のうち 15 例は安全性の後観察期間にカルシトニン値の改善が確認され、残りの 1 例は安全性の後観察期間にカルシトニン値が最高値になった。16 例のうち 5 例が精査のため甲状腺超音波検査を受けた。4 例は正常所見であり、残りの 1 例では甲状腺良性結節が報告された。

甲状腺癌で予測される潜伏期間と比較して臨床試験は短期間であったが、GLP-1 受容体作動薬と同様に、ラットを用いたがん原性試験で見られた tirzepatide による甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍は、臨床試験では認められなかった。これまでに得られたすべてのエビデンスは、tirzepatide による甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍に関する作用は、げっ歯類に特異的であることを示唆している。

2.5.5.2.3.6　心血管系の安全性

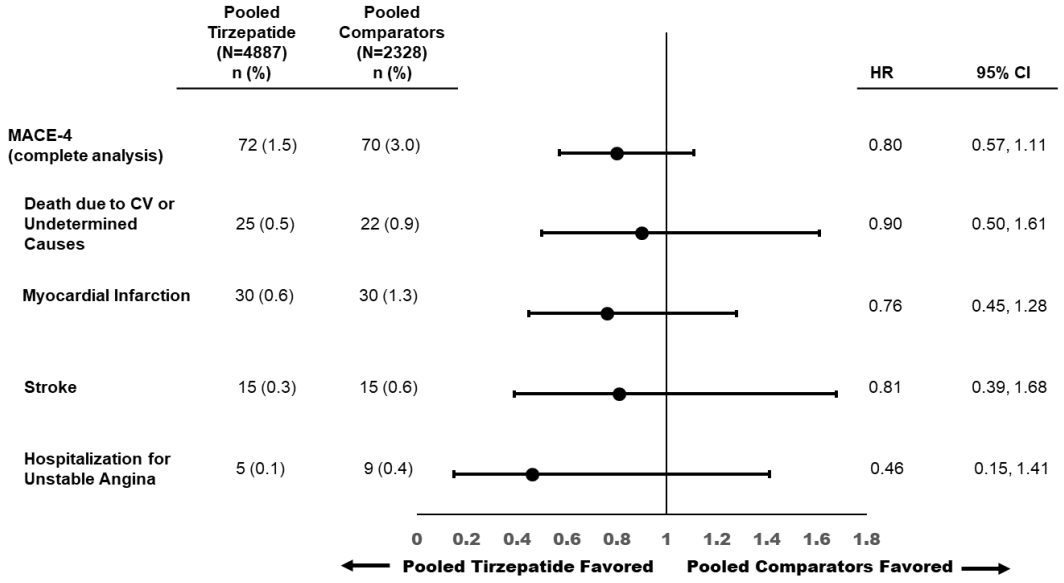
規制当局のガイダンスで推奨されるとおり、tirzepatide 投与が許容できない心血管系リスクを増加させるかを判断するために、心血管系の安全性が評価された（FDA 2008、EMA 2016c、EMA 2018、厚生労働省 2010）。さらに、バイタルサイン、心電図の定量的評価、並びに SMQ により特定された上室性不整脈及び心伝導障害の有害事象を指標として心血管系の安全性を評価した。

心血管メタ解析

外部委員会の判定により、心血管死又は原因不明の死亡、心筋梗塞、脳卒中、及び不安定狭心症による入院で構成される複合エンドポイントである MACE-4 に該当することが確定した 116 例（tirzepatide 群：4410 例中 60 例、併合対照群：2169 例中 56 例）を対象として、心血管メタ解析の中間解析が行われた。その結果、tirzepatide は対照治療を上回る MACE-4 の発現リスクには結びつかないことが示された（ハザード比：0.81、調整済み 97.85%信頼区間：0.52～1.26）。

MACE-4 に該当する事象を発現した 142 例を対象とした最終解析の結果は、中間解析の結果と一貫していた（図 2.5.5-1）。信頼区間の上限が、FDA が定義していた 1.8 未満であることから、心血管系メタ解析に基づいて、tirzepatide の投与は心血管系イベントのより大きな発現リスクには結びつかなかった。加えて、MACE-4 の各構成要素の評価結果（最終解析）は主要解析である MACE-4 の結果と一貫しており、同様に心血管系イベントのより大きな発現リスクには結びつかなかった（図 2.5.5-1）。

心血管メタ最終解析の対象となった MACE-4 の大部分（109 件）は GPGM 試験からの報告であり、GPGM 試験でのハザード比は 0.74（95%信頼区間：0.51～1.08）であった。



Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MACE = major adverse cardiovascular event; MACE-4 = composite endpoint comprised of death from CV or undetermined causes, myocardial infarction, stroke, and hospitalization for unstable angina; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug.

図 2.5.5-1　　MACE-4 及び各構成要素のイベント発生までの時間の解析

原因を問わない死亡に投与群間で違いは認められず（tirzepatide 群：41 例、併合対照群：39 例）、ハザード比は 0.80（95%信頼区間：0.51～1.25）であった。

Tirzepatide の心血管系の安全性及び心血管系のベネフィットの可能性をさらに特定する目的で、治験依頼者は GPGN 試験（SURPASS-CVOT 試験）を開始した。本試験は、第 3 相、二重盲検、実薬対照、長期心血管アウトカム試験であり、成人 T2DM 患者での MACE の減少を指標として、tirzepatide（最大 15 mg）のデュラグルチド（1.5 mg）に対する優越性を評価するために適切な検出力となるよう設定した。GPGN 試験は[redacted]年に完了する予定である。

脈拍数

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、tirzepatide 用量が高いほど、脈拍数の増加量は大きい傾向があった。

GPGO 試験では、脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値はデュラグルチド 0.75 mg 群の 4.2 bpm に対し、tirzepatide 群では 5.9～9.7 bpm であった。脈拍数の平均値のベースラインから投与 52 週時までの増加量は、デュラグルチド 0.75 mg 群の 2.4 bpm に対し、tirzepatide 群では 3.3～7.5 bpm であった。

第 3 相試験に参加した日本人被験者での脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値（6.1～9.5 bpm）は、外国人被験者（3.8～4.6 bpm）と比較して大きかった。

AS1 で、脈拍数の平均変化量の最大値はプラセボ群の 1.0 bpm に対し、tirzepatide 群では 3.3～5.2 bpm であった。脈拍数の平均値のベースラインから投与 40 週時までの増加量は、プラセボ群の 0.1 bpm に対し、tirzepatide 群では 1.1～3.4 bpm であった。また、Tirzepatide 群とプラセボ群の間で認められた差は、治験薬の投与期間を通じて維持された。安全性の後観察期間では、tirzepatide 群の脈拍数は低下してベースラインを下回った。

AS2 で、脈拍数は用量漸増期間を通じて増加し、各被験者で規定された維持用量に達したときに平均変化量の最大値が認められ、脈拍数の増加は用量依存的であった。その後、3 用量の tirzepatide 群で脈拍数は経時的に低下し、tirzepatide 群間の差は投与期間の完了時点まで維持された。Tirzepatide 群の脈拍数の平均変化量の最大値は 4.3～5.7 bpm であった。

GPGL 試験では、tirzepatide 群の脈拍数の平均変化量の最大値は 3.9～4.5 bpm で、セマグルチド群（4.6 bpm）と類似していた。最大値に到達後、すべての投与群で脈拍数は経時的に減少したが、投与 40 週時でベースラインを上回っており、投与 40 週時のベースラインからの平均増加量は tirzepatide 群（2.3～2.6 bpm）とセマグルチド群（2.5 bpm）で類似していた。

血圧

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、tirzepatide 用量が高いほど、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量も大きい傾向があった。

GPGO 試験では、収縮期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値はデュラグルチド 0.75 mg 群の-2.7 mm Hg に対し、tirzepatide 群では-7.2～-11.0 mmHg であった。収縮期血圧の平均値のベースラインから投与 52 週時までの低下量は、デュラグルチド 0.75 mg 群の-1.4 mmHg に対し、tirzepatide 群では-6.5～-11.0 mmHg であった。また、拡張期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値はデュラグルチド 0.75 mg 群の-1.7 mmHg に対し、tirzepatide 群では-3.7～-5.9 mmHg であった。拡張期血圧の平均値のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 群の 0.1 mmHg に対し、tirzepatide 群では-3.2～-5.6 mmHg であった。

AS1 での拡張期血圧の平均低下量の最大値は、プラセボ群の-2.1 mmHg に対し、tirzepatide 群では-3.2～-4.1 mmHg であった。また、拡張期血圧のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、プラセボ群の-1.7 mmHg に対し、tirzepatide 群では-2.6～-4.0 mmHg であった。

同様に、AS1 での収縮期血圧の平均低下量の最大値は、プラセボ群の-2.9 mmHg に対し、tirzepatide 群では-6.5～-9.2 mmHg であった。また、収縮期血圧のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、プラセボ群の-1.8 mmHg に対し、tirzepatide 群では-5.5～-8.7 mmHg であった。

AS2 での各 tirzepatide 群の血圧のベースラインからの最大低下量を以下に示す。

	収縮期血圧	拡張期血圧
Tirzepatide 5 mg 群	-5.5 mmHg	-2.3 mmHg
Tirzepatide 10 mg 群	-7.0 mmHg	-2.8 mmHg
Tirzepatide 15 mg 群	-7.8 mmHg	-2.9 mmHg

安全性の後観察期間では、tirzepatide 群の収縮期血圧はベースライン及びプラセボ群に近づく傾向が認められ、拡張期血圧は tirzepatide 群及びプラセボ群でベースラインを下回る状態が維持された。

GPGL 試験では、拡張期血圧の平均低下量の最大値は、tirzepatide 群（-2.1～-2.9 mmHg）でセマグルチド群（-1 mmHg）と比較して大きかった。拡張期血圧の投与 40 週時のベースラインからの平均低下量は、tirzepatide 群で-1.9～-2.9 mmHg であり、セマグルチド群で-1 mmHg であった。同様に、収縮期血圧の平均低下量の最大値も、tirzepatide 群（-5.3～-7.3 mmHg）でセマグルチド群（-4 mmHg）と比較して大きかった。収縮期血圧の投与 40 週時のベースラインからの平均低下量は、tirzepatide 群で-4.8～-6.5 mmHg であり、セマグルチド群で-3.6 mmHg であった。

GLP-1 受容体作動薬の臨床試験でも収縮期血圧の低下は報告されており、拡張期血圧の低下も数は少ないが報告されている（Sun et al. 2015、White and Baker 2016、Trujillo 2020）。

心電図

7 つの第 3 相試験で、ベースライン、主要評価時点、及び安全性の後観察期間に、心電図のモニタリングが行われた。心電図検査の心拍数データは、バイタルサインの脈拍数データと一貫していた。

AS1 での心電図検査の心拍数の平均値のベースラインからの増加量は、プラセボ群の 0.7 bpm に対して tirzepatide 群では 1.8～4.2 bpm であり、この結果は GLP-1 受容体作動薬のデータと一致していた（Lorenz et al. 2017、Ozempic SmPC 2021、Ozempic USPI 2021、Trulicity SmPC 2021; Trulicity USPI 2021）。なお、注目すべき事項として、GLP-1 受容体作動薬を用いた長期試験で、心血管系イベント発症抑制に対する良好な結果が報告されている（Marso et al. 2016a、Marso et al. 2016b）

プラセボ群と tirzepatide 群（AS1）又は tirzepatide の用量間（AS2）で、QTc 間隔の異常に大きな差は認められなかった。トルサード ド ポアントの症例は報告されなかった。

第 3 相試験の結果は、第 1 相試験である GPGA 試験の心電図データ解析で治験薬の投与開始後に QTc 延長のシグナルは認められなかった（GPGA 試験治験総括報告書［第 5.3.3.1.1 項］）ことを裏付けるものであった。非臨床試験のデータも、in vitro 試験では tirzepatide の最高濃度（300 μM）で hERG の阻害は認められず、またサルを用いた単回又は 1 ヵ月及び 6 ヵ月の反復投与毒性試験で QTc に影響が見られなかったことから、不整脈の誘発リスクの可能性が極めて低いことを裏付けるものであった。

これらの結果は、tirzepatide 投与による不整脈の誘発リスクが低いことを示唆している。

不整脈及び心伝導障害

ICH E14 のガイダンス（EMA 2016b）に従い、心血管系の安全性の総合的エビデンスの一環として、不整脈の誘発作用の可能性がある徴候を示唆する有害事象の不均衡を検出するため、第 3 相試験のデータを精査した。

国内第 3 相試験である GPGO 試験では 12 例（tirzepatide 群：10 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例）、GPGP 試験では 10 例で不整脈及び心伝導障害の有害事象が報告された。このうち GPGP 試験の tirzepatide 10 mg 群の 1 例で、高度で重篤な完全房室ブロックが発現したが、治験薬との因果関係はないと判断された。それ以外の事象は大部分が軽度ですべて非重篤であった。

併合解析では、tirzepatide 群とプラセボ群の比較（AS1）及び tirzepatide の用量間の比較（AS2）で、不整脈及び心伝導障害の有害事象に大きな差は認められなかった。

要約

Tirzepatide の臨床開発プログラムから得られた結果では、tirzepatide の投与による心血管系イベントの発現リスク増加は示唆されなかった。

日本人被験者では外国人被験者よりも脈拍数の増加が大きかったものの、高度又は重篤な不整脈及び心伝導障害の有害事象は外国人被験者同様少なかった。日本人集団のみで発現割合が顕著に高く、かつ臨床的に問題となる脈拍数の増加に伴う有害事象は認められなかった。

進行中の心血管系イベント評価試験（SURPASS-CVOT）から得られる追加情報を用いて、さらに tirzepatide の心血管系プロファイルを特定する予定である。

2.5.5.2.3.7　過敏症反応

事前に定義した MedDRA SMQ 検索式に基づいて過敏症反応を特定し、即時型の過敏症反応（治験薬の投与後 24 時間以内に発現した事象）及び非即時型の過敏症反応（第 2.7.4.4.2.11 項）の可能性がある事象を評価した。

すべての試験で、アナフィラキシー反応は認められなかった。

国内第 3 相試験である GPGO 試験では、即時型及び非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は tirzepatide 群（即時型：1.9%～3.8%、非即時型：6.3%～7.5%）とデュラグルチド 0.75 mg 群（即時型：2.5%、非即時型：5.0%）で類似していた。国内第 3 相試験で認められた高度又は重篤な過敏症反応は、GPGP 試験の 1 例（0.2%）で報告された高度で非重篤の非即時型の過敏症反応（湿疹）のみであった。

AS1 では、即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は tirzepatide 群（0.6%）とプラセボ群（0.4%）で類似していたが、非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は tirzepatide 群（2.6%）でプラセボ群（1.3%）より高かった。

すべての第 3 相試験（AS2）では、即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合（tirzepatide 5 mg 群：1.12%、tirzepatide 10 mg 群：0.88%、tirzepatide 15 mg 群：0.99%）及び非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合（tirzepatide 5 mg 群：2.76%、tirzepatide 10 mg 群：2.64%、tirzepatide 15 mg 群：2.86%）は、3 用量の tirzepatide 群で類似していた。AS1 で認められた、非即時型の過敏症反応の可能性がある事象での不均衡は、主にアレルギー性鼻炎に起因していた。この不均衡に寄与したと考えられる事象の個別の検討結果は、tirzepatide と過敏症反応の関連性を示唆しなかった。

2.5.5.2.3.8　注射部位反応

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、高度又は重篤な事前に定義した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）は報告されなかった。

AS1 では、注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は低かったが、tirzepatide 群（23 例［3.2%］）でプラセボ群（1 例［0.4%］）より高かった。

対照注射薬と比較した注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合を以下に示す。

- GPGL 試験：tirzepatide 群 1.9%～4.5%、セマグルチド群 0.2%
- GPGH 試験：tirzepatide 群 0.3%～2.2%、インスリン デグルデク群 1.7%

- GPGM 試験：tirzepatide 群 0.9%～2.7%、インスリン グラルギン群 1.6%

すべての第 3 相試験（AS2）では、注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は tirzepatide の用量が高い投与群ほど高かった。Tirzepatide による注射部位反応関連事象（MedDRA）の大部分は軽度又は中等度であった（第 2.7.4.4.2.12.2 項）。Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の大部分の被験者では、それぞれの維持用量に到達する前に初回の注射部位反応関連事象（MedDRA）が発現した。

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、専用 eCRF に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）は、大部分の被験者で 2 件以上の事象が発現した。GPGO 試験では tirzepatide の投与 1 時間以降 24 時間以内、GPGP 試験では tirzepatide の投与 24 時間以降 14 日以内で発現割合が高かった。

AS2 では、注射部位反応関連事象（eCRF）の大部分が tirzepatide の投与 6 時間以降 14 日以内に発現し、最も多く認められた症状は紅斑及びそう痒症であった（第 2.7.4.4.2.12.3.2 項）。AS2 の tirzepatide 群の 4 例（0.08%）が注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止し、いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

他の注射用タンパク製剤と同様に、tirzepatide と注射部位反応関連事象（MedDRA）の関連性が認められた（オゼンピック添付文書 2021、トルリシティ添付文書 2021）。しかし、tirzepatide 群で注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は低く、大部分が軽度から中等度であり、治験薬の投与中止に至った注射部位反応は少なかった。

2.5.5.2.3.9　免疫原性

タンパク質又はペプチドを含む医薬品同様（Ozempic SmPC 2021、Ozempic USPI 2021、Trulicity SmPC 2021、Trulicity USPI 2021、トルリシティ医薬品インタビューフォーム 2021）、tirzepatide を投与された被験者では、TEADA の発現を含む免疫反応が起きる可能性がある。

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、TEADA 評価可能例の 58%～68%が TEADA 陽性被験者であった。

すべての第 3 相試験（AS2）では、TEADA は tirzepatide 群の 51.1%に認められ、その発現割合は 3 用量の tirzepatide 群間で類似していた。

- Tirzepatide 5 mg 群：815 例（48.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：858 例（51.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：897 例（53.2%）

AS2 の TEADA 評価可能例のうち、1.9%（94/5119 例）及び 2.1%（107/5119 例）がそれぞれ GIP 受容体及び GLP-1 受容体への tirzepatide 活性に対する中和抗体を保有しており、0.9%（43/5119 例）及び 0.4%（18/5119 例）がそれぞれ内因性 GIP 及び内因性 GLP-1 に対する中和抗体への交差反応性を有していた。TEADA 陽性例での抗体価の最大値は、1:20 から 1:81920 の範囲（中央値は 1:160）であった。

AS2 の安全性解析対象集団のうち、tirzepatide 群で過敏症反応が報告された被験者の割合は、TEADA 陽性被験者で 2.07%（106/5119 例）、TEADA 陰性被験者で 1.43%（73/5119 例）であっ

た。過敏症反応の大部分は軽度から中等度であり、初回発現時期は tirzepatide の投与から 16 週間以内であった。個々の被験者別に評価した結果、大部分の事象は抗薬物抗体の状態及び抗体価にかかわらず消失した。

AS2 の安全性解析対象集団のうち、注射部位反応の発現割合は、TEADA 陰性被験者（0.35%［18/5119 例］）と比較し TEADA 陽性被験者（2.32%［119/5119 例］）で高かった。しかし、事前に定義した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象はいずれも非重篤で重症ではなく、抗薬物抗体の発現状況又は抗体価にかかわらず、ごく一部の事象を除いて回復した。注射部位反応の発現割合は TEADA 陽性被験者で数値的に高かったが、個々の被験者の解析では、事象が報告された時間、並びに抗薬物抗体の発現状況又は抗体価に傾向は認められなかった。

重要なこととして、PK、有効性、及び安全性に対する抗薬物抗体発現の影響は認められなかった（Integrated Summary of Immunogenicity［第 5.3.5.3.4 項］）。

2.5.5.2.3.10　糖尿病網膜症合併症

糖尿病網膜症は糖尿病の合併症として知られ、網膜血管の障害によって引き起こされる。糖尿病網膜症の新規発症リスクの低減や既存症の進行抑制のため、適切な血糖コントロールが推奨されている（ADA 2021f）。血糖コントロールの大きな又は急激な改善により、既存の糖尿病網膜症が一時的に悪化することがある（Bain et al. 2019）。このため、第 3 相試験では治験実施計画書で規定し、既往歴に（1）増殖糖尿病網膜症、（2）糖尿病黄斑症、又は（3）急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症がある被験者を除外した。網膜症の増悪が疑われる有害事象が臨床的に認められた場合は、試験中に追加の散瞳眼底検査を行うこととした。

国内第 3 相試験である GPGO 試験では、tirzepatide 群 3 例（1.9%）、デュラグルチド 0.75 mg 群 1 例（0.6%）で糖尿病網膜症が認められた。GPGP 試験では、4 例（0.9%）で糖尿病網膜症、うち 1 例（0.2%）では黄斑症も認められた。高度又は重篤な事象は認められなかった。

第 3 相試験全体では、tirzepatide 群の 18 例（0.35%）及びプラセボ群の 5 例（0.22%）に眼底検査結果の増悪が認められた。この tirzepatide 群の 18 例に、SOC「眼障害」の重篤な有害事象は認められなかった。糖尿病網膜症の合併症の可能性がある事象は、tirzepatide 群の 37 例（0.7%）及び対照群の 22 例（1.0%）に認められた（表 2.7.4.4-103）。

これらの結果から、試験に参加した集団では tirzepatide 投与による網膜症の増悪のリスクは増加しないことが示されたが、網膜症の実際の増悪は必ずしも増悪の症状を伴うとは限らない。進行中の SURPASS-CVOT 補遺試験で tirzepatide 投与時の糖尿病網膜症プロファイルをさらに特定する予定である。

2.5.5.2.3.11　肝機能関連の安全性

糖尿病は、肝疾患との関連が知られている（Ahmadieh and Azar 2014）。このため、第 3 相試験では、以下のいずれかに該当する患者を除外した。

（1）急性又は慢性肝炎を有する。
（2）非アルコール性脂肪性肝疾患以外の肝疾患の症状・徴候がある。
（3）ALT 値が ULN の 3 倍超（第 2 相試験では ULN の 2.5 倍超）である。

肝胆道系有害事象

国内第 3 相試験での肝胆道系有害事象の発現割合は、GPGO 試験では tirzepatide 群 1.3%～3.1%、デュラグルチド 0.75 mg 群 1.3%、GPGP 試験では 2.7%であった。

AS1 での肝胆道系有害事象の発現割合は、tirzepatide 群（1.7%）とプラセボ群（1.3%）で類似していた。第 3 相試験では、肝胆道系有害事象の発現割合は tirzepatide 群で 1.1%～4.2%、対照群で 0.8%（プラセボ群）～3.9%（インスリン グラルギン群）であった（表 2.7.4.4-109）。

肝酵素

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍以上であった被験者は、各群 0～2 例と少なかった。

ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、AS1 では tirzepatide 群とプラセボ群で類似しており、AS2 では 3 用量の tirzepatide 群間で差は認められなかった。

第 2 相及び第 3 相試験の tirzepatide 群で、Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

すべての第 3 相試験（AS2）で総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上であった被験者は、tirzepatide 群の 8 例（0.16%）（tirzepatide 5 mg 群：2 例［0.12%］、tirzepatide 10 mg 群：3 例［0.18%］、tirzepatide 15 mg 群：3 例［0.18%］）であり、いずれもベースラインの総ビリルビン値は ULN の 1 倍超であった。これら 8 例で ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍以上であった被験者はいなかった。また、トランスアミナーゼ値が ULN の 10 倍超であった被験者は 3 例（0.06%）（tirzepatide 10 mg 群：1 例［0.06%］、tirzepatide 15 mg 群：2 例［0.12%］）であった。これら 3 例のトランスアミナーゼ値の上昇は、E 型肝炎もしくはスタチン薬併用の交絡因子があった、又は安全性の後観察期間に生じており tirzepatide との間に臨床的に妥当な関連が認められなかった。

要約

Tirzepatide は肝機能に有害な影響を及ぼさなかった。また、肝機能障害は tirzepatide の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（GPGQ 試験治験総括報告書［第 5.3.3.3.2 項］）。したがって、tirzepatide は肝機能障害を有する患者でも推奨用量から用量調整することなく使用可能である。

2.5.5.2.3.12　胆嚢障害

糖尿病患者、特に T2DM 患者では胆石症を含む胆嚢疾患の発現リスクが高い（Chen et al. 2015）。米国の Truven MarketScan 医療保険の診療報酬明細書及び英国の Clinical Practice Research Datalink の電子カルテ記録では、一般集団と比較して T2DM 患者では胆管及び胆嚢疾患の有病率が 3～4 倍高く、発現率は 5 倍高いことが示されている。

国内第 3 相試験での胆嚢関連有害事象の発現割合は、GPGO 試験の tirzepatide 群で 0.8%、GPGP 試験の tirzepatide 群で 0.9%であり、最も多く報告された事象は胆石症であった。GPGO 試験のデュラグルチド 0.75 mg 群では認められなかった。重篤な胆嚢関連有害事象が GPGO 試験で 2 例（急性胆管炎及び胆管炎 1 例、胆石症 1 例）、GPGP 試験で 1 例（胆石症）に認められた。

AS1 の tirzepatide 群で、4 例（0.6%）が胆嚢関連有害事象を発現した。すべての胆嚢関連有害事象が tirzepatide 5 mg 群で認められた。胆嚢関連有害事象で、重篤な事象、高度の事象、又は治験薬の投与中止に至った事象はいずれも認められなかった。

第 3 相試験全体では、胆嚢関連有害事象の発現割合は、tirzepatide 群では 0.6%～1.4%であり、対照群では 0%（プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群）～1.3%（インスリン グラルギン群）であった（表 2.7.4.4-117）。すべての第 3 相試験の tirzepatide 群（AS2）で最も多く報告された高度又は重篤な胆嚢関連有害事象は、胆石症（0.14%）及び急性胆嚢炎（0.12%）であった。

第 2 相及び第 3 相試験（AS3）の tirzepatide 群で、体重減少が報告された被験者と胆石症の関連は認められなかった。

第 3 相試験の tirzepatide 群での胆石症の発現率（100 人年あたり 0.55 件）は、上述した公表されている T2DM 集団での発現率と比較して同程度又は低かった。この結果に基づき、T2DM 患者で tirzepatide 投与により胆嚢疾患の発現リスクは上昇しないことが示唆された。

2.5.5.2.3.13　悪性腫瘍

国内第 3 相試験である GPGO 試験では tirzepatide 群 5 例（1.0%）、デュラグルチド 0.75 mg 群 2 例（1.3%）、GPGP 試験では tirzepatide 群 5 例（1.1%）で悪性腫瘍が発現した。

第 2 相及び第 3 相試験（AS3）の tirzepatide 群で悪性腫瘍が発現した被験者の割合は 1.02%であり、対照群での発現割合の範囲内であった（セマグルチド群：0.64%、デュラグルチド群：1.88%、インスリン デグルデク群：0.28%、インスリン グラルギン群：1.90%、プラセボ群：1.60%）。Tirzepatide 群で、ほとんどの悪性腫瘍は 1～2 例の報告のみであり、3 例以上の報告があった悪性腫瘍は基底細胞癌、扁平上皮癌、結腸腺癌、腎細胞癌、腎新生物及び前立腺癌であった。GLP-1 受容体作動薬と同様に、tirzepatide 投与時の注目すべき悪性腫瘍は甲状腺癌と膵癌である。非臨床試験での結果に基づくこれらの懸念事項は、ヒトでは裏付けられなかった。

第 2.5.5.2.3.5 項に記載のとおり、第 2 相及び第 3 相試験で悪性甲状腺腫瘍及び C 細胞過形成の報告はなかった。

膵癌は、AS3 の tirzepatide 群の 2 例（0.04%）で 2 件、プラセボ群の 1 例（0.32%）で 1 件認められた。Tirzepatide 群の 2 例は、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

- Tirzepatide 群の 1 例は、膵癌と診断された。30 日目から、本被験者は腹痛の症状及び体重減少を報告し、その後、79 日目に嘔吐により治験薬の投与を中止した。102 日目、本被験者は腹痛、嘔吐、及び過剰な体重減少により入院し、これらの症状から膵癌の診断に至った。135 日目、本被験者は死亡した。
- Tirzepatide 群の他の 1 例は、咽喉癌の既往歴があった。本被験者は治験薬の投与を完了し、安全性の後観察期間中に、膵腺癌と診断された。本事象は未回復であり、追加の情報は入手出来ていない。
- プラセボ群の 1 例で認められた事象は、試験完了後に報告され、データベースには含まれていない。

インクレチン関連薬の臨床試験では、インクレチン関連薬が膵癌のリスク増加に関連する明確なエビデンスは得られていない。FDA 及び EMA の共著の報告では、このインクレチン関連薬の

臨床試験データは、インクレチン関連薬の使用と膵癌の発現リスク増加の関連性を懸念するこれまでの報告とは一貫しないことを述べている（Egan et al. 2014）。

第 2 相及び第 3 相試験の結果は、悪性腫瘍全般又は特定種類の悪性腫瘍で解析しても、tirzepatide 投与による悪性腫瘍の発現割合の増加を示さなかった。治験依頼者は、継続中の試験で引き続き悪性腫瘍を注意深く評価し、市販後においても通常の医薬品安全監視活動においてリスク評価を継続することとした。

2.5.5.2.4　過量投与

72 時間以内に 15 mg 超の tirzepatide が投与された場合を過量投与と定義した。第 3 相試験では 31 例がこの定義に該当し、6 例で軽度の過量投与が有害事象として報告されたが、過量投与と時間的関連性のある他の有害事象が報告された被験者はほとんどいなかった。

Tirzepatide の臨床開発プログラムで過量投与の報告は少なく、重大な安全性の懸念との関連は認められなかった。

2.5.5.2.5　日本人集団と全体集団の比較

日本人が組み入れられた国際共同第 3 相試験である GPGK 及び GPGI 試験で、有害事象、重篤な有害事象、胃腸関連有害事象、及びバイタルサインを日本人集団と全体集団で比較した結果、脈拍数の増加を除き、いずれの試験でも日本人集団と全体集団で安全性の結果に大きな違いはなかった。いずれの試験でも、脈拍数の増加に伴う有害事象を含め、日本人集団のみで発現割合が顕著に高く、かつ臨床的に問題となる事象は認められなかった。日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。これらの結果から、GPGK 及び GPGI 試験からなる AS1 の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

2.5.5.3　安全性の結論

健康被験者及び T2DM 患者を対象とした第 1～3 相の 19 試験で、tirzepatide の安全性を広く検討した。被験者となった T2DM 患者には、実臨床同様に、罹病期間、併用療法、併存疾患、及び合併症の観点で多様な患者を含めた。第 2 相及び第 3 相試験の安全性データベースは、tirzepatide を投与された計 5415 例で構成され、総曝露人年は 4833.1 人年であった。第 1 相試験では、406 例が tirzepatide を投与された。この安全性データベースは tirzepatide の安全性の頑健な評価に十分であると判断された。稀な有害事象及び長期安全性は、継続中の臨床試験及び市販後の医薬品安全監視活動でさらに評価される予定である。

GLP-1 受容体作動薬と同様に、悪心、嘔吐、及び下痢が全体で最も多く認められた有害事象であり、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象でもあった。治験薬の投与後の悪心、嘔吐、及び下痢のそれぞれの発現割合、並びに統合した発現割合は、用量の高い群でより高かった。悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は tirzepatide の用量漸増期間で高く、維持用量に達した後は低下した。Tirzepatide を 2.5 mg の低用量から開始し、その後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ緩やかに用量漸増することで、胃腸関連有害事象の忍容性は改善した。

Tirzepatide が血糖に及ぼす作用の大きさにも関わらず、tirzepatide による重症低血糖の発現割合は全体として低かった。GLP-1 受容体作動薬と同様に、臨床的に重要な低血糖又は重症低血糖の発現リスクは、tirzepatide とインスリン グラルギン又は SU 薬との併用時に高くなった。

Tirzepatide の臨床開発プログラムでは、急性又は慢性膵炎の可能性がある症例を特定して CEC により判定する頑健なプロセスを用いた。Tirzepatide 群で 13 例（0.24%）に、CEC により確定された急性膵炎が発現した。曝露量で調整した急性膵炎の発現率は、セマグルチド群の結果 0.3 例／100 人年（Ozempic USPI 2021）に対し、tirzepatide 群が 0.23 例／100 人年、併合対照群が 0.11 例／100 人年であった。なお、GPGL 試験では CEC により確定された急性膵炎の発現割合は、tirzepatide 群で 4 例（0.28%）、セマグルチド群で 3 例（0.64%）であった。Tirzepatide 群では、膵酵素の平均値がベースラインから増加した。他の急性膵炎の症状及び徴候を伴わない膵酵素レベルの上昇は急性膵炎の前兆ではなかった。

GIP 受容体及び GLP-1 受容体のデュアルアゴニストである tirzepatide の第 3 相試験で実証された安全性プロファイルは、GLP-1 受容体作動薬で知られている安全性プロファイルと類似しており、GLP-1 受容体作動薬で認められていない新たな安全性シグナルは認められなかった。

得られたエビデンスは、特定の集団で特定の安全性の配慮が必要であることを裏付けるものではなく、推奨された用法用量を、年齢、性別、人種、民族、体重、もしくは肝臓又は腎臓の機能障害（末期腎疾患を含む）に基づいて調整する必要性は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

糖尿病は慢性疾患であり、世界的な健康課題である。

全世界での 20～79 歳の糖尿病患者数は 2019 年時点で約 4 億 6300 万人と推定され、そのうち T2DM が約 90%をしめている（IDF 2019）。日本では、糖尿病が強く疑われる者と糖尿病の可能性を否定できない者をあわせた人数が 2016 年の報告で約 2000 万人であった（厚生労働省 2017）。糖尿病は、様々な病態生理学で特徴づけられる慢性高血糖状態を主徴とする代謝性疾患であり、未治療又は十分に管理されないまま放置されると、様々な臓器の長期損傷、機能不全、及び障害につながる可能性がある（Alam et al. 2014）。動脈性高血圧、脂質異常症、及び肥満はすべて、T2DM の慢性合併症の発症に寄与している（Van Gaal et al. 2006、ADA 2021e）。

HbA1c の改善は、T2DM 患者の慢性微小血管合併症のリスク低下と関連している（Stratton et al. 2000、ADVANCE Collaborative Group 2008、Horton et al. 2010、Zoungas et al. 2017、ADA 2021f）。血糖コントロールの目標として、糖尿病治療ガイド及び EASD/ADA コンセンサスガイドラインでは、HbA1c 7.0%以下（Davies et al. 2018）又は 7.0%未満（日本糖尿病学会 2020、ADA 2021b）が推奨されており（Davies et al. 2018、日本糖尿病学会 2020、ADA 2021b）、AACE/ACE コンセンサス提言では、大部分の患者にとって HbA1c 6.5%以下が最適であることが示唆されている（Garber et al. 2020）。また、低血糖のリスク増加を伴わずに血糖値をほぼ正常化（HbA1c 5.7%未満に相当）できれば、合併症のリスクは更に減ることが期待される。UKPDS データの疫学分析では、HbA1c が低いほど死亡率、微小血管及び大血管糖尿病合併症の発生率が低くなることが示された。これらの発生リスク低下に関連する HbA1c の閾値は見いだせなかったものの、これらのリスクが最も低かったのは、HbA1c が 6.0%未満の患者であった（Stratton et al. 2000）。HbA1c の特定の目標値は示唆されなかったものの、これらのデータは、安全に達成できれば、HbA1c の目標値は正常値に近いほど好ましいことを示唆している。

体重コントロールの目標として、糖尿病治療ガイドでは肥満者はまず 3%の体重減少を目指すことが記載されている（日本糖尿病学会 2020）。また、5%以上の体重減少は、T2DM 患者の血糖コントロール、血圧、及びその他の心血管リスクの改善に関連しており（Horton et al. 2010、Wing et al. 2011、Ryan and Yockey 2017、Knell et al. 2018）、T2DM の標準治療として（ADA 2021c）、そして規制当局のガイダンス（FDA 2007、EMA 2016a）で推奨されている。肥満は病態生理学的にインスリン抵抗性（Abate et al. 1995、Després and Lemieux 2006、Skyler et al. 2017）及び T2DM（Carey et al. 1997、Wu et al. 2014、Bellou et al. 2018）に関連しており、様々な介入によって体重を減少させることで、インスリン感受性が改善することが示されている（Clamp et al. 2017）。これらのことから、肥満を有する T2DM 患者の体重減少は、標的組織でのインスリン作用の改善を通じて、血糖コントロールにベネフィットをもたらすことが期待されている。

2.5.6.1.2 現行の治療

現在、様々な種類の血糖降下薬が T2DM の治療に利用可能であり、これらの薬剤は単独療法又は併用療法で用いられる。治療内容は、治療目標値、患者の選好、臨床的特徴、有害事象のリス

クなどに基づいて個別に決定される（Pfeiffer and Klein 2014、Inzucchi et al. 2015、Davies et al. 2018、日本糖尿病学会 2020、Buse et al. 2020、ADA 2021d）。

2003 年以降、基礎インスリンや GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害剤、SGLT-2 阻害剤などの新薬が使用されるようになり、全般的な血糖コントロール状況は改善しているが、それでも T2DM 患者の HbA1c の平均値は 7.1%であり（JDDM 2019）、7.0%未満を達成することができていない患者がまだ多く残っている。この目標を達成できない理由には、必要に応じ治療を強化することに躊躇が見られること（Reach et al. 2017、Fang et al. 2021）、服薬アドヒアランスが乏しいことなどが考えられる（Carls et al. 2017、Edelman and Polonsky 2017）。また、20 歳以上の男性の約 3 分の 1 は、T2DM やインスリン抵抗性のリスクである肥満（BMI25 以上）であることがわかっている（厚生労働省 2020）。

このことから、現在使用可能な血糖降下薬よりも優れた血糖降下作用を示し、体重管理にも寄与し、かつ簡便に投与できる薬剤の開発が期待されている。

2.5.6.2　ベネフィット

Tirzepatide は、週 1 回投与の GIP 受容体及び GLP-1 受容体のデュアルアゴニストである。Tirzepatide の有効性は、日本人患者が参加した GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験に基づき評価した。

優れた HbA1c の低下及び体重減少

Tirzepatide の主なベネフィットは優れた血糖コントロール及び体重減少効果が認められたことである。臨床試験の結果、HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量について、多重性の調整のもと、GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチド 0.75 mg（GPGO 試験）及びプラセボ（GPGK 及び GPGI 試験）に対する優越性が示された（図 2.5.4-1 及び図 2.5.4-2）。また、HbA1c 7.0%未満及び 5%以上の体重減少の目標値を達成した被験者の割合は高く、臨床的に意味のある HbA1c の低下及び体重減少が認められた。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験は、HbA1c の低下及び体重減少について tirzepatide のデュラグルチド 0.75 mg 又はプラセボに対する優越性を示すことを目的に設計され、十分な検出力を有していた。含まれた患者集団は、糖尿病罹病期間、様々な併用治療、併存疾患、合併症といった観点で、実臨床で tirzepatide による治療の対象となる幅広い治療ステージの集団を反映していた。

いずれの試験でも試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合は 85%超と高く、主要評価時点の欠測値は少なかったため、各試験の主要目的を十分評価できると考えられた。

試験間及び用量間の結果の一貫性

ベースラインからの HbA1c の低下及び体重減少は、試験及び対照群にかかわらず、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg のすべての用量で認められた。

- すべての試験で、tirzepatide 5 mg 群から臨床的に意味のあるベースラインからの HbA1c の低下及び体重減少が認められ、GPGO 及び GPGP 試験の HbA1c 低下量、並びに GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験の体重減少量は、用量が高いほど大きかった。
- GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験すべてで、いずれの tirzepatide 群でも投与 4 週時の早期から臨床的に意味のある HbA1c の低下及び体重減少が認められた。
- HbA1c の低下は 40 週時又は 52 週時まで維持された。また、体重はいずれの tirzepatide 群でも投与 4 週時から着実に減少し、主要評価時点まで継続して減少した。

副次評価項目の結果の一貫性

ベースラインからの HbA1c の低下及び体重減少のベネフィットは、以下に示す副次評価項目の結果からも支持された。

- *HbA1c 及び体重減少の目標を達成した被験者の割合：*ガイドラインで推奨されているよりも厳しい治療目標である HbA1c 6.5%以下、HbA1c 5.7%未満、10%以上の体重減少、15%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に高かった。このことから、tirzepatide が血糖コントロール改善及び体重減少といった複数の治療目標を達成できる可能性が示唆された。
- *空腹時血糖値及び 7 ポイント血糖自己測定値*：これらの評価項目の結果、tirzepatide は、食後血糖値を含め 1 日を通して血糖コントロールを改善した。
- *心血管代謝因子：*GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験すべてで、脂質のベースラインからの改善が認められた。特に中性脂肪のベースラインから主要評価時点までの低下率は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）又はプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して統計学的に有意に大きかった。このことから、tirzepatide は、心血管リスク増加に関連する様々な評価項目に有意義な影響を及ぼすことが示された。
- *食後代謝パラメータ、食欲、血糖変動及び体組成：*GPGO 試験補遺では、食事負荷試験の結果、tirzepatide はインスリン及びグルカゴン分泌を正常化し、持続血糖モニターで測定した血糖値が正常範囲内（血糖値 70～180 mg/dL）の時間を延長した。食欲の評価では、tirzepatide は満腹感を増加させ、空腹感が減少した。また、体組成については主に体脂肪量を減少させることが示された。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界と不確実性

- 選択除外基準で年齢の上限は設けていないものの、75 歳以上の被験者は限られていた。GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験では、無作為割付集団 2032 例中、75 歳以上の被験者は計 72 例であった。また、18 歳未満の患者のデータはない。
- すべての試験で妊婦又は授乳婦に関する除外基準を設けていたため、妊婦又は授乳婦のデータはない。なお、臨床試験実施中の妊娠は 7 例認められている（第 2.7.4.5.5 項）。
- 2 年（GPGM 試験、第 5.3.5.1.6 項）を超える有効性のデータはない。

2.5.6.3　リスク

Tirzepatide の安全性及び忍容性プロファイルは、tirzepatide の対象患者集団を反映した、tirzepatide 投与例 5415 例の結果に基づき評価した。Tirzepatide の第 3 相試験で実証された安全性プロファイルは、GLP-1 受容体作動薬で知られている安全性プロファイルと類似していた。

ベネフィット・リスクバランスに影響を与える主要なリスクを特定するため、投与方法、作用機序、及び T2DM 患者に関連する安全性のリスクに基づいて、低血糖、胃腸関連有害事象、過敏症反応、糖尿病網膜症、心血管系の安全性、甲状腺関連の安全性、肝機能関連の安全性、膵外分泌の安全性といった多くの安全性事項について検討した。

重篤性、予測可能性、予防可能性、可逆性、及び個々の患者と公衆衛生への影響の観点から、tirzepatide のベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が最も高いリスクとして、急性膵炎が特定された。また、甲状腺 C 細胞腫瘍について、非臨床試験での所見や GLP-1 受容体作動薬の添付文書で注意喚起されていることを考慮し、以下で詳述する。さらに、tirzepatide の投与中止に至った有害事象として胃腸障害が多いこと、低血糖は糖尿病管理の上で関心が高いことから、胃腸関連有害事象及び低血糖についても以下で詳述する。

急性膵炎

急性膵炎は、他のインクレチン製剤でも認められること、一般的に突然発症し急速に重症化することもあるため、迅速な介入が必要になることから、ベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が最も高いリスクとして特定された。

Tirzepatide の第 2 相及び第 3 相試験では、急性膵炎と判定された症例の曝露期間で調整した発現率は、全 tirzepatide 群で 0.23 例/100 人年、実薬対照薬併合群で 0.11 例/100 人年と低かった。急性膵炎の発現リスクは、セマグルチドの米国の添付文書では 0.3 例/100 人年と報告されており、tirzepatide の急性膵炎の発現リスクは GLP-1 受容体作動薬と同様であった（Ozempic USPI 2021）。Tirzepatide 群で認められた急性膵炎の重症度は、軽度から中等度であった。Tirzepatide 群では膵酵素レベルのベースラインからの上昇が認められたが、急性膵炎の他の徴候や症状を伴わない膵酵素の上昇は急性膵炎の前兆ではなかった。

甲状腺 C 細胞腫瘍

甲状腺 C 細胞腫瘍は主要なリスクではないものの、発がん性試験で tirzepatide 及び持続性 GLP-1 受容体作動薬を用いたげっ歯類で観察された影響に基づき、ベネフィット・リスクバランスに影響を与える重要な潜在的リスクとした。

甲状腺髄様癌は、tirzepatide の臨床試験では報告されなかった。GLP-1 受容体作動薬でも、これまでに甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍の発現作用がヒトにも認められるという臨床データはない。甲状腺 C 細胞腫瘍は、ラットを用いた tirzepatide の 2 年間のがん原性試験及び GLP-1 受容体作動薬の非臨床試験で観察されたが、サルを用いた tirzepatide の 6 ヵ月反復投与毒性試験及び GLP-1 受容体作動薬の非臨床試験では、C 細胞病変の発生の増加は認められなかった（Bjerre Knudsen et al. 2010、Vahle et al. 2015）。さらに、甲状腺 C 細胞での GLP-1 受容体発現レベルは種によって異なり、ラットでは発現レベルが高く、ヒト及びカニクイザルでは発現レベルが低いとされている（Bjerre Knudsen et al. 2010、Waser et al. 2011）。

これらのデータから、げっ歯類の甲状腺 C 細胞はサルと比較して GLP-1 受容体作動薬の影響を受けやすいことが示唆された。したがって、GLP-1 受容体作動薬全体の臨床データを考慮すると、現時点では、甲状腺 C 細胞疾患の原因が tirzepatide とするエビデンスは乏しい。

胃腸関連有害事象

Tirzepatide の臨床試験で最も発現割合が高い有害事象は、胃腸関連有害事象であった。これらの事象は、用量漸増期間中に発現割合が高く、各投与群の維持用量に達した後は減少した。重症度はほとんどが軽度から中等度であり、治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象は 5%未満だった（AS2）。

胃腸関連有害事象は、GLP-1 受容体作動薬の使用に関連のある、最もよく認められる有害事象である。GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチド 0.75 mg を対照薬とした GPGO 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で胃腸関連有害事象の発現割合が高かったが、セマグルチド 1 mg を対照薬とした GPGL 試験では、tirzepatide の胃腸関連有害事象の発現割合、重症度、及び治験薬投与に至った割合は、セマグルチド 1 mg と同様であった。

第 3 相試験では治験実施計画書に基づき用量を漸増したが、実臨床下では個々の患者のニーズと忍容性に基づいて用量を漸増することができる。

低血糖

GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害剤といったインクレチン関連薬や SGLT-2 阻害薬など、現在市販されている薬剤で報告されている低血糖のリスクは、一般的に低いと考えられている（Inkster et al. 2012、Saisho 2020）。Tirzepatide の臨床試験では、血糖降下作用が大きいにもかかわらず、低血糖の発現割合は低かった。

重症低血糖は、第 3 相試験の tirzepatide 投与群 5119 例中計 10 例（0.20%）で 12 件報告された。内訳は以下のとおりであった（表 2.7.4.4-62）。日本人 T2DM 患者を対象とした単独療法試験である GPGO 試験及び併用療法試験である GPGP 試験では重症低血糖は認められなかった。

- GPGL 試験（メトホルミン併用）：2 例 2 件
- GPGH 試験（メトホルミン±SGLT-2i 併用）：1 例 1 件
- GPGM 試験（メトホルミン±SGLT-2i 併用±SU 薬併用）：4 例 6 件
- GPGI 試験（インスリン グラルギン±メトホルミン）：3 例 3 件

血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。臨床的に意味のある低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖）又は重症低血糖の発現リスクは、tirzepatide をインスリン グラルギン又は SU 薬と併用したときに高かった。この結果は、GLP-1 受容体作動薬の低血糖の発現リスクと一貫している。

リスクに関連するエビデンスの強さ

T2DM 患者での tirzepatide の安全性プロファイルの評価には、第 2 相及び第 3 相試験に参加した tirzepatide 群 5415 例の 4833.1 人年のデータを用いており、tirzepatide への曝露は十分であると考える。加えて、第 1 相試験では、計 406 例が少なくとも 1 回 tirzepatide を投与した。安全性及び忍容性プロファイルは、プラセボ群及び実薬対照群を用いて検討された。

被験者は、主要評価時点まで治験薬の投与を継続できるかどうかにかかわらず、試験を継続することが奨励された。その結果、治験薬を継続した被験者の割合は高く（表 2.5.4-1）、安全性データの欠測は最小限であった。

リスクに関連するエビデンスの限界と不確実性

- 急性治療を要した増殖性糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、又は非増殖性糖尿病性網膜症の病歴のある患者に関するデータはない。
- 重度の胃腸疾患を有する患者に関するデータはない。
- eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者の登録が許可されたのは GPGM 試験 1 試験のみであったため、この患者集団に関するデータは限られている。
- 実施した臨床試験の期間を考慮すると、甲状腺癌など潜伏期間の長い事象の検出には限界がある。

リスク管理

Tirzepatide のリスク及び対処方法は、添付文書などの適正使用資材に記載し、医療関係者及び患者に対して注意喚起を行う。また、市販後は通常の医薬品安全性監視活動として、世界的に安全性に関する情報を収集し、評価を行う。上述のリスクは、これらを通じて管理可能と考えている。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

血糖コントロールは糖尿病管理の要であり、そのために食事療法及び運動療法と、経口又は注射可能な血糖降下薬、最終的にはインスリン補充とを注意深く組み合わせることが必要である。糖尿病の合併症を減らすことは糖尿病治療の目標の 1 つであり、大血管及び微小血管合併症を防ぐためには、厳格な血糖コントロールとともに、過体重又は肥満、高血圧、脂質異常症といった併存疾患の治療が推奨される（Davies et al. 2018、日本糖尿病学会 2020、ADA 2021d）。しかし、T2DM 患者の多くは、血糖、体重、血圧、又は脂質に関する治療目標を達成していない。したがって、血糖コントロール及び併存疾患について臨床的に意味のある改善をもたらす新しい治療選択肢が必要とされている。

Tirzepatide の主なベネフィットは、血糖コントロールと体重減少に優れた効果が認められたことであり、さらに心血管リスク増加に関連する様々な評価項目に臨床的に意味のある改善を示した。臨床試験の結果、HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量について、多重性の調整のもと、デュラグルチド 0.75 mg（GPGO 試験）及びプラセボ（GPGK 及び GPGI 試験）に対する優越性が示された。また、HbA1c 及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合はデュラグルチド 0.75 mg 群（GPGO 試験）及びプラセボ群（GPGK 及び GPGI 試験）と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に高く、多くの患者がガイドラインで推奨されている HbA1c 及び体重減少の目標値を達成できることが示された。また、ガイドラインで推奨されているよりも厳しい目標値の達成が、多くの患者で実現可能であることが示唆された。さらに、これらの臨床的に意味のある血糖コントロール及び体重減少が、低血糖のリスクを上げることなく達成されたことは、重要なことである。

Tirzepatide の安全性及び忍容性プロファイルは、実臨床で tirzepatide による治療の対象となり得る患者集団を反映した、tirzepatide 投与例 5415 例の結果に基づき評価した。これまでに得られている類薬の GLP-1 受容体作動薬のデータから予想されたように、tirzepatide の臨床試験で最も発現割合が高い有害事象は胃腸関連有害事象であったが、大部分は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象は少なかった。ベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が最も高いリスクとして特定された急性膵炎については、CEC で確定された症例は少なかった。類薬の GLP-1 受容体作動薬による急性膵炎のリスクは医療現場ではよく知られており、通常の医薬品安全性監視活動を通じての情報収集、及び添付文書などでの注意喚起で管理可能であると考える。

このように、臨床試験の結果、tirzepatide は、T2DM の様々な治療ステージで、良好な安全性プロファイルを有しながら、週 1 回の簡便な投与方法で厳格な血糖コントロール及び優れた体重減少を達成できることが示された。

Tirzepatide は、血糖値の正常化や臨床的に意味のある体重減少など、従来の T2DM に対する治療で達成しえなかった有効性を、安全性の懸念を増加させることなく達成できる。さらに、多くの T2DM 患者が有しているメタボリックシンドロームの構成要素である肥満、脂質異常、高血圧、及び高血糖を、tirzepatide 単剤で包括的に改善できる可能性がある。したがって、tirzepatide は実臨床での治療の現状を飛躍的に進展させる可能性のある、新しい治療選択肢となると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest*. 1995;96(7):88-98.	有
[ADA] American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021a;44(Suppl 1):S53-S72.	有
ADA. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021b;44(Suppl 1):S73-S84.	有
ADA. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021c;44(Suppl 1):S100-S110.	有
ADA. 9. Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021d;44(Suppl 1):S111-S124.	有
ADA. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021e;44(Suppl 1):S125-S150.	有
ADA. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021f;44(Suppl 1):S151-S167.	有
ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.	有
Ahmadieh H, Azar ST. Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(1):53-62.	有
Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018; 41(2):258-266.	有
Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-354.	有
Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:211-222.	有
Apovian CM, Okemah J, O’ Neil PM. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2019;36:44-58.	有
Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomized, open-label, parallel-group, multicenter, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355-366.	有
Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:454-466.	有
Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE.* 2018;13:e0194127.	有
Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473-1486.	有
Bradley C, Plowright R, Steward J, et al. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:57.	有
Brown A, Guess N, Dornhorst A, et al. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: What can be done? *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(12):1655-1668.	有
Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):138-145.	有
Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43:487-493.	有
Cao C, Yang S, Zhou Z; GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2	有

参考文献	文献添付の有無
diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine.* 2020; 68: 518‑525.	
Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:614-619.	有
Carls GS, Tuttle E, Tan RD, Huynh J, et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1469-1478.	有
Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2237-2243.	有
Chen L, Peng YT, Chen FL, Tung TH. Epidemiology, management, and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: a systematic review. *World J Clin Cases.* 2015;3(7):599-606.	有
Clamp LD, Hume DJ, Lambert EV, Kroff J. Enhanced insulin sensitivity in successful, long-term weight loss maintainers compared with matched controls with no weight loss history. *Nutr Diabetes.* 2017;7:e282.	有
Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab.* 2018;18:3-14.	有
Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61:2461-2498.	有
Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881-887.	有
Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1425-1432.	有
Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs–FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370(9):794-797.	有
[EMA] European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016a. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
EMA. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) – questions and answers. Step 5. 2016b. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e14-clinical-evaluation-qt/qtc-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-r3-questions-answers-step_en.pdf. Accessed Oct 25, 2021.	無
EMA. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. 2016c. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (draft rev.2). 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med.* 2021;384:2219-2228.	有
[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry. Developing products for weight management. Draft guidance. 2007. Available at:https://www.fda.gov/media/71252/download. Accessed Oct 20, 2021.	無
FDA. Guidance for industry. Diabetes mellitus–evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Withdrawn in 2020; no longer available.	無
Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with	有

参考文献	文献添付の有無
type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(6)938-946.	
Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes managmeent algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-139.	有
Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394: 121-130.	有
Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001194.	有
Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377: 1228-1239.	有
Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care.* 2010;33:1759-1765.	有
[ICH] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. E1. Step 4. 1994. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
[IDF] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 9th Edition. 2019. Available at: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
Iglay K, Hannachi H, Howie PJ, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1243-1252.	有
Inkster B, Zammitt NN, Frier BM. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):597-614.	有
Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140-149.	有
Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:1051-1065.	有
Knell G, Li Q, Pettee Gabriel K, Shuval K. Long-term weight loss and metabolic health in adults concerned with maintaining or losing weight: findings from NHANES. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(11):1611-1616.	有
Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):6.	有
Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016;7(17):354-395.	有
Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016a;375(19):1834-1844.	有
Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016b;375(4):311-22.	有
Matza LS, Boye KS, Steward KD, et al. Assessing patient PREFERence between the dulaglutide pen and the semaglutide pen: a crossover study (PREFER). *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):355-364.	有
Min T, Bain SC. Estimands in diabetes clinical trials. *Lancet.* 2020;8(3):P181-P183.	有
Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther.* 2021;12:143-157.	有

参考文献	文献添付の有無
Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9):1233-1241.	有
Nauck MA, Frossard J-L, Barkin JS, et al. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Care.* 2017;40:647-654.	有
Neeland I, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:715-725.	有
Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009; 32(5): 834-8.	有
Ozempic [summary of product characteristics]. Gatwick, West Sussex: Novo Nordisk Limited. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
Ozempic [package insert]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S. Available at: https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf. Accessed Oct 20, 2021	無
Pfeiffer AFH, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(5):69-82.	有
Pinto LC, Falcetta MR, Rados DV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2019; 9: 2375.	有
Polonsky WH and Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10: 1299-1307.	有
Reach G, Pechtner V, Gentilella R, et al. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2017;43(6):501-511.	有
Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-2301.	有
Ross R, Neeland I, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-189.	有
Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):187-194.	有
Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):947.	有
Saisho Y. SGLT2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes? *Diseases.* 2020;8(2):14.	有
Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes.* 2017;66:241-255.	有
Sorli C, Harashima S-I, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicenter phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:251-260.	有
Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Care.* 2017;40:966-972.	有
Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(6):906-908.	有
Stratton IM, Adler AI, Neil AW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications with type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-412.	有
Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 110(1):26-37.	有

参考文献	文献添付の有無
Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, et al. Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(17):1852-1860.	有
Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):483-495.	有
Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60.	有
Trulicity [summary of product characteristics]. Basingstoke, Hampshire: Eli Lilly and Company Limited. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_en.pdf. Accessed Oct 20, 2021	無
Trulicity [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2021. http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, et al. Effects of dulaglutide on thyroid C cells and serum calcitonin in male monkeys. *Endocrinology.* 2015;156(7):2409-2416.	有
Van Gaal LF, Mertens IL, DeBlock CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444:875-880.	有
Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology.* 2011;94(4):291-301.	有
White WB, Baker WL. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies. *Annu Rev Med.* 2016; 67:245-60.	有
Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1481-1486.	有
Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-1200.	有
Xia J, Yin C. Glucose variability and coronary artery disease. *Heart Lung Circ.* 2019;28(4):553-559.	有
Xulane® [package insert]. Morgantown, WV: Mylan Pharmaceuticals Inc.; 2021. Available at: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?type=display%20&setid=f7848550-086a-43d8-8ae5-047f4b9e4382. Accessed Oct 20, 2021	無
Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948-2961.	有
Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431-437.	有
[JDDM] 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料（2019 年度）. 各年度の平均 HbA1c 推移. 2019. Available at: http://jddm.jp/data/index-2019/. #data_03. Accessed Oct 20, 2021.	無
オゼンピック[インタビューフォーム]. ノボ ノルディスク ファーマ株式会社; 2021; 3. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/620023_2499418G1028_1_001_3F.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
オゼンピック® [添付文書]. ノボ ノルディスク ファーマ株式会社; 2021; 3. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/620023_2499418G1028_1_03. Accessed Oct 20, 2021.	無
厚生労働省. 医薬審第 672 号. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 1998. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
厚生労働省. 薬食審査発 0709 第 1 号. 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 2010. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000208192.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無

参考文献	文献添付の有無
厚生労働省健康局健康課. 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2017. Available at: https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkagaiyou_7.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
厚生労働省健康局健康課. 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. 2020. Available at: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
トルリシティ [インタビューフォーム]. 日本イーライリリー株式会社; 2021; 9. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530471_2499416G1029_1_2F.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無
トルリシティ® [添付文書]. 日本イーライリリー株式会社; 2021; 2. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_2499416G1029_1_14. Accessed Oct 20, 2021.	無
日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 東京: 文光堂; 2020	無
横山徹爾. 1 型糖尿病の疫学. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 1 型糖尿病の実態調査、客観的診断基準、日常生活・社会生活に着目した重症度評価の作成に関する研究．田嶼尚子．平成 29 年度総合研究報告書 添付資料 3 リーフレット「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病」とは. 2018. Available at: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2017/172031/201709008B_upload/201709008B0006.pdf. Accessed Oct 20, 2021.	無